



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2300035 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/00 (2006.01)
C07K 14/605 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.01.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.08.12
(86)	European Application Nr.	09800752.9
(86)	European Filing Date	2009.06.16
(87)	The European Application's Publication Date	2011.03.30
(30)	Priority	2008.06.17, US, 73274 P 2008.07.03, US, 78171 P 2008.08.20, US, 90448 P 2009.02.10, US, 151349 P
(84)	Designated Contracting States: Designated Extension States:	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR RS
(73)	Proprietor	Indiana University Research and Technology Corporation, 351 West 10th Street, Indianapolis, IN 46202, US-USA
(72)	Inventor	DIMARCHI, Richard, D., 10890 Wilmington Drive, Carmel IN 46033, US-USA MA, Tao, Xian Nong Tan Street nr. 1Xuan Wu District, Beijing 100050, CN-Kina
(74)	Agent or Attorney	Onsagers AS, Postboks 1813 Vika, 0123 OSLO, Norge

(54)	Title	GIP-BASED MIXED AGONISTS FOR TREATMENT OF METABOLIC DISORDERS AND OBESITY
(56)	References Cited:	US-A1- 2006 003 935 MCKEE R L ET AL: "RECEPTOR BINDING AND ADENYLATE CYCLASE ACTIVITIES OF GLUCAGON ANALOGUES MODIFIED IN THE N-TERMINAL REGION", BIOCHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 25, 1 January 1986 (1986-01-01), pages 1650-1656, XP002495828, ISSN: 0006-2960, DOI: DOI:10.1021/BI00355A031 UNSON C G ET AL: "GLUCAGON ANTAGONISTS: CONTRIBUTION TO BINDING AN ACTIVITY OF THE AMINO-TERMINAL SEQUENCE 1-5, POSITION 12, AND THE PUTATIVE ALPHA-HELICAL SEGMENT 19-27", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, THE AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, INC., BALTIMORE, MD, US, vol. 264, no. 2, 15 January 1989 (1989-01-15), pages 789-794, XP000572345, ISSN: 0021-9258 UNSON C G ET AL: "The Role of Histidine-1 in Glucagon Action", ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, ACADEMIC PRESS, US, vol. 300, no. 2, 1 February 1993 (1993-02-01), pages 747-750, XP024753421, ISSN: 0003-9861, DOI: DOI:10.1006/ABBI.1993.1103 [retrieved on 1993-02-01] HJORTH S A ET AL: "GLUCAGON AND GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1: SELECTIVE RECEPTOR RECOGNITION VIA DISTINCT PEPTIDE EPITOPES", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, THE AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, INC., BALTIMORE, MD, US, vol. 269, no. 48, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 30121-30124, XP000919379, ISSN: 0021-9258 SUIERAS-DIAZ ET AL.: 'Structure-Activity Studies on the N-Terminal Region of Glucagon.' J MED CHEM vol. 27, 1984, pages 310 - 315, XP003027642

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

PATENTKRAV

1. Analog av glukagon (SEQ ID nr. 1) som har GIP-agonistaktivitet, med de følgende modifiseringene:

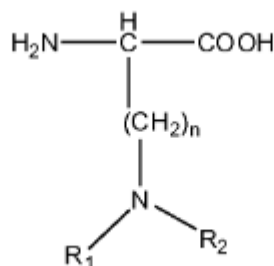
5

- (a) en aminosyremodifisering på posisjon 1 som overfører GIP-agonistaktivitet, eventuelt der aminosyren på posisjon 1 er en aminosyre som mangler en imidazolsidekjede,
- (b) én, to, tre eller alle aminosyrene på posisjonene 16, 20, 21 og 24 på
- 10 analogen er substituert med en α,α -disubstituert aminosyre,
- (c) aminosyremodifiseringer på én, to eller alle posisjonene 27, 28 og 29, og
- (d) 1-9 ytterligere aminosyremodifiseringer relativt glukagonsekvensen (SEQ ID nr. 1),

15 der EC50 for analogen for GIP-reseptoraktivering er omtrent 10 nM eller lavere, og der EC50 for analogen på GIP-reseptoren er lavere enn omtrent 50 ganger forskjellig fra dens EC50 på GLP-1-reseptoren, eventuelt der GIP-styrken til analogen er innenfor omtrent 15 ganger av GLP-1-styrken til analogen.

20 2. Analog av glukagon (SEQ ID nr. 1) som har GIP-agonistaktivitet, med de følgende modifiseringene:

- (a) en aminosyremodifisering på posisjon 1 som overfører GIP-agonistaktivitet, eventuelt der aminosyren på posisjon 1 er en aminosyre
- 25 som mangler en imidazolsidekjede,
- (b) en aminosyresubstitusjon av Ser på posisjon 16 med en aminosyre med formel IV



[Formel IV]

30

der n er 1 til 7, der hver av R1 og R2 uavhengig er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₁₈-alkyl, (C₁-C₁₈-alkyl)OH, (C₁-C₁₈-alkyl)NH₂, (C₁-C₁₈-alkyl)SH, (C₀-C₄-alkyl) (C₃-C₆)sykloalkyl, (C₀-C₄-alkyl)(C₂-C₅-heterosykel), (C₀-C₄-alkyl)(C₆-C₁₀-aryl)R₇ og (C₁-C₄-alkyl)(C₃-C₉-

heteroaryl), der R₇ er H eller OH, og sidekjeden til aminosyren med formel IV omfatter en fri aminogruppe, der aminosyren med formel IV eventuelt er homoLys, Lys, Orn eller 2,4-diaminosmørsyre (Dab),
 c) en aminosyresubstitusjon av Gln på posisjon 20 med alfa,alfa-disubstituert aminosyre, eventuelt AIB,
 d) aminosyremodifiseringer på én, to eller alle posisjonene 27, 28 og 29, og
 e) 1-9 ytterligere aminosyremodifiseringer relativt glukagonsekvensen (SEQ ID nr. 1),

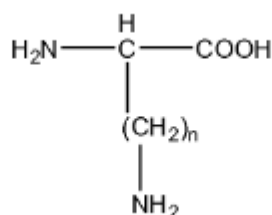
der EC₅₀ for analogen for GIP-reseptoraktivering er omtrent 10 nM eller lavere, og der EC₅₀ for analogen av GIP-reseptoren er lavere enn omtrent 50 ganger forskjellig fra dens EC₅₀ på GLP-I-reseptoren, eventuelt der GIP-styrken til analogen er innenfor omtrent 15 ganger GLP-1-styrken til analogen.

3. Analog ifølge krav 1 eller 2,
 der (a) aminosyren på posisjon 1 er en stor, aromatisk aminosyre, eventuelt Tyr, og (b) der (i) Met på posisjon 27 er substituert med en stor, alifatisk aminosyre, eventuelt Leu, (ii) Asn på posisjon 28 er substituert med en liten, alifatisk aminosyre, eventuelt Ala, eller (iii) Thr på posisjon 29 er substituert med en liten, alifatisk aminosyre, eventuelt Gly, eller der analogen omfatter en kombinasjon av (i), (ii) og (iii).

4. Analog ifølge ethvert av kravene 1-3,
 ytterligere omfattende aminosyresekvensen GPSSGAPPPS (SEQ ID nr. 95) eller XGPSSGAPPPS (SEQ ID nr. 96) C-terminalt for aminosyren på posisjon 29.

5. Analog ifølge ethvert av kravene 1-4,
 omfattende én eller flere av de følgende modifiseringene:

- (a) Ser på posisjon 2 substituert med D-Ser, Ala, D-Ala, Gly, N-metyl-Ser, AIB, Val eller α -amino-N-smørsyre,
- (b) Gln på posisjon 3 substituert med Glu,
- (c) substitusjon av aminosyren Tyr på posisjon 10 med en aminosyre, eventuelt en aminosyre med formel I:



der $n = 1$ til 4

omfattende en sidekjede som er kovalent bundet til en acylgruppe eller alkylgruppe,

5

(d) addisjon av en aminosyre, eventuelt en aminosyre med formel I, omfattende en sidekjede som er kovalent bundet til en acylgruppe eller alkylgruppe som den C-terminale aminosyren til analogen,

10

(e) Lys på posisjon 12 substituert med Ile,

(f) Arg på posisjon 17 substituert med Gln,

(g) Arg på posisjon 18 substituert med Ala,

(h) Asp på posisjon 21 substituert med Glu,

(i) Gln på posisjon 24 substituert med Asn, og

15

(j) bytte ut karboksylsyren på den C-terminale aminosyren med en ladningsnøytral gruppe, eventuelt et amid.

6. Analog ifølge ethvert av kravene 1-5, omfattende (a) en aminosyremodifisering på posisjon 2 som overfører resistens til DPP-IV, og (b) en aminosyre på posisjon 40 kovalent koblet til en acylgruppe eller alkylgruppe.

20

7. Analog ifølge ethvert av kravene 1-6, omfattende en hydrofil enhet koblet til en aminosyre på posisjon 24.

8. Analog ifølge krav 2, omfattende aminosyresekvensen ifølge enhver av SEQ ID nr. 227, 228, 229 eller 230 og en forlengning av 1 til 21 aminosyrer C-terminalt for aminosyren på posisjon 29, som eventuelt ytterligere omfatter opp til 6 ytterligere aminosyremodifiseringer.

30

9. Analog ifølge krav 8, der forlengningen på 1 til 21 aminosyrer omfatter aminosyresekvensen GPSSGAPPPS (SEQ ID nr. 95) eller XGPSSGAPPPS (SEQ ID nr. 96), der X er engver aminosyre, eller en aminosyresekvens som inneholder én eller flere konservative substitusjoner relativt SEQ ID nr. 95 eller 96.

35

10. Analog ifølge ethvert av kravene 7-8, der minst én av aminosyrene i forlengningen, på en posisjon tilsvarende enhver av posisjonene 37-43, eventuelt en aminosyre med formel I på posisjon 40, er acetyleret eller alkylert.

40

11. Analog ifølge krav 1, omfattende en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID nr. 99-141, 144-164, 166, 192-207, 209-221 og 223.
12. Peptid bestående av aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr. 105.
13. Peptid bestående av aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr. 107, SEQ ID nr. 108, SEQ ID nr. 109, SEQ ID nr. 146 eller SEQ ID nr. 153.
14. Peptid bestående av aminosyren ifølge SEQ ID nr. 1 med de følgende aminosyremodifiseringene: Tyr på posisjon 1, en AIB på posisjon 2, Lys på posisjon 10, der Lys var kovalent bundet til en C16-fettacylgruppe via en γ -Glu- γ -Glu-dipeptid-spacer, Ile på posisjon 12, Lys på posisjon 16, Gln på posisjon 17, Ala på posisjon 18, AIB på posisjon 20, Glu på posisjon 21, Asn på posisjon 24, Leu på posisjon 27, Ala på posisjon 28, Gly på posisjon 29, etterfulgt av aminosyren ifølge SEQ ID nr. 95 C-terminalt for aminosyren på posisjon 29, og et C-terminalt amid i stedet for det C-terminale alfa-karboksylatet.
15. Peptid omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr. 105, der EC50 for peptidet for GIP-reseptoraktivering er omtrent 10 nM eller lavere, og der EC50 for peptidet på GIP-reseptoren er lavere enn omtrent 50 ganger forskjellig fra dens EC50 på GLP-I-reseptoren, eventuelt der GIP-styrken til peptidet er innenfor omtrent 15 ganger av GLP-1-styrken til peptidet.
16. Peptid omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr. 107, SEQ ID nr. 108, SEQ ID nr. 109, SEQ ID nr. 146 eller SEQ ID nr. 153, der EC50 for peptidet for GIP-reseptoraktivering er omtrent 10 nM eller lavere, og der EC50 for peptidet på GIP-reseptoren er lavere enn omtrent 50 ganger forskjellig fra dens EC50 på GLP-I-reseptoren, eventuelt der GIP-styrken til peptidet er innenfor omtrent 15 ganger GLP-1-styrken til peptidet.
17. Peptid omfattende aminosyren ifølge SEQ ID nr. 1 med de følgende aminosyremodifiseringene: Tyr på posisjon 1, en AIB på posisjon 2, Lys på posisjon 10, der Lys var kovalent bundet til en C16-fettacylgruppe via en γ -Glu- γ -Glu-dipeptidspacer, Ile på posisjon 12, Lys på posisjon 16, Gln på posisjon 17, Ala på posisjon 18, AIB på posisjon 20, Glu på posisjon 21, Asn på posisjon 24, Leu på posisjon 27, Ala på posisjon 28, Gly på posisjon 29, etterfulgt av aminosyren SEQ ID nr. 95 C-terminalt for aminosyren på posisjon 29, og et C-terminalt amid i stedet for det C-terminale alfa-karboksylatet, der EC50 for peptidet for GIP-reseptoraktivering er omtrent 10 nM eller lavere, og der EC50 for peptidet på GIP-reseptoren er lavere enn omtrent 50 ganger forskjellig fra dens EC50 på GLP-1-

reseptoren, eventuelt der GIP-styrken til peptidet er innenfor 15 ganger GLP-1-styrken til peptidet.

18. Analog ifølge krav 1-9,
5 omfattende en acylgruppe som er koblet til aminosyresidekjeden via en spacer, eventuelt der spaceren er 3 til 10 atomer i lengde og er et dipeptid, eventuelt der spaceren omfatter to negativt ladde aminosyrer.
19. Analog ifølge krav 18,
10 der acylgruppen er en C12- til C18-fettacylgruppe, eventuelt en C14- eller C16-fettacylgruppe.
20. Analog ifølge ethvert av kravene 1-11 eller 18-19 eller peptidet ifølge
ethvert av kravene 12-17,
15 der analogen eller peptidet er kovalent bundet til en hydrofil enhet, eventuelt en polyetylenglykol (PEG), på enhver av aminosyreposisjonene 19, 20, 23, 24, 27, 32, 43 eller C-terminalen, eventuelt der den hydrofile enheten er kovalent bundet til Lys, Cys, Orn, homocystein eller acetyl-fenylalanin.
21. Analog ifølge krav 20,
20 der PEG har en molekylvekt på omtrent 20 000 Dalton til omtrent 40 000 Dalton.
22. Konjugat, dimer eller fusjonspeptid omfattende en analog ifølge ethvert av
kravene 1-11 eller 18-21 eller peptidet ifølge ethvert av kravene 12-17 eller 20-21.
25
23. Farmasøytisk sammensetning omfattende analogen ifølge ethvert av kravene
1-11 eller 18-21 eller peptidet ifølge ethvert av kravene 12-17 eller 20-21,
konjugatet, dimeren eller fusjonspeptidet ifølge krav 22, eller en kombinasjon
derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer.
30
24. Sett omfattende en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 23 og en
innretning for administrering av nevnte farmasøytiske sammensetning til en pasient,
eventuelt der innretningen omfatter en sprøyte som omfatter den farmasøytiske
sammensetningen.
35
25. Analog ifølge ethvert av kravene 1-11 eller 18-21 eller peptidet ifølge
ethvert av kravene 12-17 eller 20-21 for anvendelse i reduksjon av vektøkning eller
induksjon av vekttap, eller anvendelse av en analog ifølge ethvert av kravene 1-11
eller 18-21 eller peptidet ifølge ethvert av kravene 12-17 eller 20-21 i fremstillingen
40 av et medikament for reduksjon av vektøkning eller induksjon av vekttap.

26. Analog ifølge ethvert av kravene 1-11 eller 18-21 eller peptidet ifølge ethvert av kravene 12-17 eller 20-21 for anvendelse i behandling av diabetes, eller anvendelse av en analog ifølge ethvert av kravene 1-11 eller 18-21 eller peptidet følge ethvert av kravene 12-17 eller 20-21 i fremstillingen av et medikament for
5 behandling av diabetes.