



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2459208 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/08 (2006.01)
A61P 3/14 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)
A61P 5/20 (2006.01)
C07K 7/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.02.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.09.28
(86)	European Application Nr.	10805078.2
(86)	European Filing Date	2010.07.29
(87)	The European Application's Publication Date	2012.06.06
(30)	Priority	2009.07.29, US, 229695 P 2009.10.28, US, 255816 P 2010.03.12, US, 313635 P
(84)	Designated Contracting States:	AL 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 SM TR
(73)	Proprietor	Kai Pharmaceuticals, Inc., 270 Littlefield Avenue, South San Francisco, CA 94080, US-USA
(72)	Inventor	KARIM, Felix, 732 Laurel Drive, Walnut Creek CA 94596, US-USA BARUCH, Amos, 1535 Funston Avenue, San Francisco CA 94112, US-USA MACLEAN, Derek, 750 Jordan Avenue, Los Altos, CA 94022, US-USA DAS, Kanad, 1125 Holloway Avenue, San Francisco, CA 94132, US-USA YIN, Qun, 747 Coastland Drive, Palo Alto, CA 94030, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Orsnes Patent ApS, Forskerparken 10, DK-5230 ODENSE, Danmark

(54) Title **THERAPEUTIC AGENTS FOR REDUCING PARATHYROID HORMONE LEVELS**

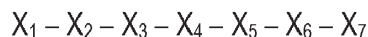
(56) References
Cited:

WO-A1-98/33812, WO-A2-02/16424, WO-A2-03/014078, WO-A2-2009/046220
JP-A- 2000 336 099, US-A- 5 869 473, US-A1- 2007 066 514, US-A1- 2008 249 016
US-A1- 2009 023 652, FERDINANDO FIORINO ET AL: "A new cell-permeable calpain inhibitor", JOURNAL
OF PEPTIDE SCIENCE, vol. 13, no. 1, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 70-73, XP055115115, ISSN:
1075-2617, DOI: 10.1002/psc.790
J P SHANNON ET AL: "Novel cyclic peptide inhibits intercellular adhesion molecule-1-mediated cell
aggregation", J. PEPTIDE RES, vol. 58, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 140-150, XP055115142, DOI:
10.1034/j.1399-3011.2001.00899.x
SRINIVASAN RAMANATHAN ET AL: "Targeted PEG-based bioconjugates enhance the cellular uptake and
transport of a HIV-1 TAT nonapeptide", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER,
AMSTERDAM, NL, vol. 77, no. 3, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 199-212, XP008157879, ISSN: 0168-
3659, DOI: 10.1016/S0168-3659(01)00474-6
YOUNGNAM CHO ET AL: "Covalent Attachment of TAT Peptides and Thiolated Alkyl Molecules on GaAs
Surfaces", THE JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY B, vol. 109, no. 26, 1 July 2005 (2005-07-01) ,
pages 12731-12737, XP055115166, ISSN: 1520-6106, DOI: 10.1021/jp0515737
CHATTOPADHYAY, N. ET AL.: 'Regulation of secretion of PTHrP by Ca(2+)- sensing receptor in human
astrocytes, astrocytomas, and meningiomas.' AM. J. PHYSIOL. CELL PHYSIOL. vol. 279, no. 3, September
2000, pages C691 - C699, XP008150556

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. Forbindelse omfattende et peptid og en konjugeringsgruppe, hvori peptidet omfatter en aminosyresekvens som har formelen:



hvor

X_1 er D-cystein;
 X_2 er D-arginin, D-alanin, D-valin, D-leucin, D-fenylalanin, D-serin, D-glutamin, D-norleucin, eller D-norvalin;
 X_3 er D-arginin;
 X_4 er D-arginin eller en ikke-kationisk aminosyre, hvor X_4 ikke er glysin, prolin eller en aminosyre med en sur sidekjede;
 X_5 er D-arginin;
 X_6 er D-alanin, D-glysin eller D-serin;
 X_7 er D-arginin;

hvori minst to av X_2 , X_3 og X_4 er uavhengig av hverandre en kationisk underenhet;
 hvori peptidet er bundet ved sin N-terminale ende til konjugeringsgruppen av en disulfidbinding.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen omfatter Ac-crrrar-NH₂ (SEQ ID NO:25) eller Ac-carrar-NH₂ (SEQ ID NO:26).
3. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori peptidet er 8 til 11, 8 til 10 eller 8 til 9 aminosyrer i lengde.
4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori konjugeringsgruppen er valgt fra L-cystein, D-cystein, homocystein, glutation, pegylert cystein eller et polypeptid som inneholder en cysteinrest.
5. Forbindelsen ifølge krav 4, hvori konjugeringsgruppen er cystein hvor cystein er et N-acetylt cystein.
6. Forbindelsen ifølge krav 4 eller 5, hvori polypeptidet inneholder en cysteinrest som har den samme sekvensen som peptidet.
7. Forbindelsen ifølge krav 6, hvori forbindelsen omfatter:

Ac-crrrarar-NH₂ (SEQ ID NO:25)

|

Ac-crrrarar-NH₂ (SEQ ID NO:25)

eller

Ac-carrar-NH₂ (SEQ ID NO:26)

|

Ac-carrar-NH₂ (SEQ ID NO:26)

8. Forbindelse omfattet av et peptid omfattende sekvensen carrrar (SEQ ID NO: 2), og en konjugeringsgruppe, idet peptidet er koblet med en disulfidbinding.
9. Forbindelsen ifølge krav 8, hvori peptidet er kjemisk modifisert ved N-enden, C-enden eller begge deler.
10. Forbindelsen ifølge krav 8 eller krav 9, hvori forbindelsen er Ac-c(C)arrar-NH₂ (SEQ ID NO:3).
11. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori forbindelsen er Ac-c(C)rrrarar-NH₂ (SEQ ID NO:28).
12. Sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, for anvendelse ved behandling av et individ som lider av sekundær hyperparatyroidisme (SHPT) eller en hyperkalsemisk lidelse.
13. Sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, for anvendelse i nedadående paratyroidhormonnivåer hos et individ.
14. Sammensetning ifølge krav 12 eller 13, videre omfattende et andre terapeutisk middel som er vitamin D, en vitamin-D-analog eller cinacalcethydroklorid.