



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2753636 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 7/64 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.02.17
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.10.23
(86)	European Application Nr.	12761855.1
(86)	European Filing Date	2012.09.07
(87)	The European Application's Publication Date	2014.07.16
(30)	Priority	2011.09.07, US, 201161531919 P 2012.05.24, US, 201261651204 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 ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	The Trustees of The University of Pennsylvania, Center for Technology Transfer 3160 Chestnut Street, Suite 200, Philadelphia, PA 19104, USA
(72)	Inventor	LAMBRIS, John, D., 630 Pine Street, Philadelphia, Pennsylvania 19106, USA QU, Hongchang, Apt. 273 Drexelbrook Drive, Drexel Hill, Pennsylvania 19026, USA RICKLIN, Daniel, 231 E. Front Street, Media, Pennsylvania 19063, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPSTATIN ANALOGS WITH IMPROVED PHARMACOKINETIC PROPERTIES
(56)	References Cited:	WO-A2-2011/163394 WO-A2-2012/040259 WO-A2-2007/062249 WO-A2-2010/135717 KATRAGADDA MADAN ET AL: "Hydrophobic effect and hydrogen bonds account for the improved activity of a complement inhibitor, compstatin", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 49, no. 15, 27 July 2006 (2006-07-27), pages 4616-4622, XP002441762, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM0603419 CHIU TING-LAN ET AL: "Development of a new pharmacophore model that discriminates active compstatin analogs", CHEMICAL BIOLOGY & DRUG DESIGN, vol. 72, no. 4, October 2008 (2008-10), pages 249-256, XP002694157,

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 modifisert compstatinpeptid (ICVVQDWGHHRCT (syklisk C2-C12; SEKV ID NR: 1), hvor modifiseringen omfatter en tilsatt eller substituert N-terminalkomponent som forbedrer (1) peptidets C3-, C3b- eller C3c-bindingsaffinitet, (2) peptidets løselighet i vandige væsker, og/eller (3) peptidets plasmastabilitet og/eller plasmaoppholdstid, sammenlignet med et umodifisert compstatinpeptid under likeverdige forhold, hvor den tilsatte komponenten er D-Tyr, D-Phe, Tyr(Me), D-Trp, D-Cha, Phe, N-metyl Gly (Sar), Arg, mPhe, mVal, eller Tyr, og hvor den substituerte N-terminalkomponenten omfatter Ile i posisjon 1 som erstattes med Ac-Trp; hvor forbindelsen videre omfatter én eller flere av: (1) erstatning av His i posisjon 9 med Ala; (2) erstatning av Val i posisjon 4 med Trp eller en analog av Trp, hvor analogen til Trp eventuelt er 1-metyl Trp eller 1-formyl Trp; (3) erstatning av Trp i posisjon 7 med en analog av Trp, hvor analogen til Trp eventuelt er en halogenert Trp; (4) modifisering av Gly i posisjon 8 for å begrense ryggradskonformasjonen på det stedet, eventuelt hvor ryggraden er begrenset ved å erstatte Gly i posisjon 8 (Gly8) med N-alfa-metyl Gly; (5) erstatning av Thr i posisjon 13 med Ile, Leu, Nle, N-metyl Thr eller N-metyl Ile; og (6) erstatning av disulfidbindingen mellom C2 og C12 med en tioeterbinding for å fremstille et cystationin eller et lantitionin.
2. Forbindelse ifølge krav 1, omfattende en tilsatt komponent valgt fra N-metyl Gly (Sar) og D-Tyr.
3. Forbindelse ifølge krav 1, omfattende erstatning av Ile i posisjon 1 med Ac-Trp.
4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, omfattende én eller flere av: (1) erstatning av His i posisjon 9 med Ala; (2) erstatning av Val i posisjon 4 med Trp eller en analog av Trp, hvor analogen til Trp er 1-metyl Trp eller 1-formyl Trp; (3) erstatning av Trp i posisjon 7 med en halogenert Trp; (4) erstatning av Gly i posisjon 8 (Gly8) med N-alfa-metyl Gly; (5) erstatning av Thr i posisjon 13 med Ile, Leu, Nle, N-metyl Thr eller N-metyl Ile; og (6) erstatning av disulfidbindingen mellom C2 og C12 med en tioeterbinding for å fremstille et cystationin eller et lantitionin.

5. Forbindelse omfattende et modifisert peptid med en sekvens av SEKV ID NR: 29, som er:

Xaa1 - Xaa2 - Cys - Val - Xaa3 - Gln - Xaa4 - Xaa5 - Gly - Xaa6 - His - Xaa7 - Cys - Xaa8, der Gly mellom Xaa5 og Xaa6 eventuelt er modifisert for å begrense ryggradskonformasjonen;
hvor:

Xaa1 er Tyr, D-Tyr, D-Phe, Tyr(Me), D-Trp, D-Cha, Phe, N-metyl Gly (Sar), Arg, mPhe, mVal, eller Tyr;

Xaa2 er Ile;

Xaa3 er Trp eller en analog av Trp, hvor analogen til Trp omfatter en lavere alkyl eller en lavere alkanoylsubstituent;

Xaa4 er Asp;

Xaa5 er Trp eller en analog av Trp omfattende en halogenert Trp;

Xaa6 er His, Ala, Phe eller Trp;

Xaa7 er Arg; og

Xaa8 er Thr, Ile, Leu, Nle, N-metyl Thr eller N-metyl Ile, hvor en karboksyterminal -OH av hvilken som helst av Thr, Ile, Leu, Nle, N-metyl Thr eller N-metyl Ile eventuelt er erstattet av -NH₂; og hvor peptidet er syklisk *via* en Cys-Cys- eller tioeterbinding.

6. Forbindelse ifølge krav 5, hvor:

Gly i posisjon 8 er N-metylert;

Xaa1 er D-Tyr eller Sar;

Xaa2 er Ile;

Xaa3 er Trp, 1-metyl-Trp eller 1-formyl-Trp;

Xaa5 er Trp;

Xaa6 er Ala; og

Xaa8 er Thr, Ile, Leu, Nle, N-metyl Thr eller N-metyl Ile med eventuell erstatning av karboksyterminalen -OH med -NH₂.

7. Forbindelse omfattende et modifisert compstatinpeptid med en sekvens av SEKV ID NR: 18.

8. Forbindelse omfattende et modifisert compstatinpeptid bestående av SEKV ID NR: 18.

9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, videre omfattende en komponent som øker biotilgjengeligheten eller forlenger *in vivo*-retensjon til forbindelsen.
- 5 10. Forbindelse ifølge krav 9, hvor komponenten som øker biotilgjengeligheten eller forlenger *in vivo*-retensjonen til forbindelsen er valgt fra polyetylen glykol (PEG), et albuminbindende lite molekyl, et albuminbindende peptid, eller en hvilken som helst kombinasjon derav.
- 10 11. Forbindelse ifølge krav 10, hvor den ytterligere komponenten er et albuminbindende lite molekyl, eventuelt bundet til peptidet ved N-terminalen eller ved C-terminalen.
- 15 12. Forbindelse ifølge krav 11, omfattende SEKV ID NR: 7 eller SEKV ID NR: 18 med Albumin Binding Molecule 2 (ABM2) koblet til N-terminalen.
13. Forbindelse ifølge krav 3, omfattende SEKV ID NR: 23.
- 20 14. Forbindelse ifølge krav 6, omfattende en aminosyresekvens valgt fra SEKV ID NR: 7, SEKV ID NR: 8, SEKV ID NR: 9, SEKV ID NR: 10, SEKV ID NR: 13, SEKV ID NR: 14, SEKV ID NR: 15, SEKV ID NR: 18, SEKV ID NR: 19, SEKV ID NR: 20, og SEKV ID NR: 21.
- 25 15. Forbindelse ifølge krav 14, omfattende SEKV ID NR: 7.
16. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav for anvendelse i hemming av komplementaktivering.
- 30 17. Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16 og en farmasøytisk akseptabel bærer; eventuelt formulert for oral, topisk, pulmonal, subkutan, intramuskulær eller intravenøs administrering av forbindelsen.