



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2807187 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/585 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/22 (2006.01)
C07K 14/575 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.01.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.07.26
(86)	European Application Nr.	13703494.8
(86)	European Filing Date	2013.01.25
(87)	The European Application's Publication Date	2014.12.03
(30)	Priority	2012.01.26, US, 201261591236 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	Soares, Christopher, J., 1330 Rhoda Drive, La Jolla, CA 92037, US-USA
(72)	Inventor	Soares, Christopher, J., 1330 Rhoda Drive, La Jolla, CA 92037, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Plougmann Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	PEPTIDE ANTAGONISTS OF THE CALCITONIN CGRP FAMILY OF PEPTIDE HORMONES AND THEIR USE
(56)	References Cited:	WO-A2-2006/105527, DATABASE Geneseq [Online] 7 February 2003 (2003-02-07), "Human calcitonin gene-related peptide 1.", XP002694858, retrieved from EBI accession no. GSP:ABP55105 Database accession no. ABP55105, TAYLOR CHRISTOPHER K ET AL: "PHARMACOLOGICAL CHARACTERIZATION OF NOVEL ALPHA-CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE (CGRP) RECEPTOR PEPTIDE ANTAGONISTS THAT ARE SELECTIVE FOR HUMAN CGRP RECEPTORS", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, US, vol. 319, no. 2, 1 November 2006 (2006-11-01), pages 749-757, XP009084228, ISSN: 0022-3565, DOI: 10.1124/JPET.106.108316, BANERJEE SUGATO ET AL: "Identification of specific calcitonin-like receptor residues important for calcitonin gene-related peptide high affinity binding", BMC PHARMACOLOGY, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 6, no. 1, 15 June 2006 (2006-06-15), page 9, XP021015148, ISSN: 1471-2210, DOI: 10.1186/1471-2210-6-9, STEPHEN G HOWITT ET AL: "The selectivity and structural determinants of peptide antagonists at the CGRP receptor of rat, L6 myocytes", BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 121, no. 5, 1 July 1997 (1997-07-01), pages 1000-1004, XP055058502, ISSN: 0007-1188, DOI: 10.1038/sj.bjp.0701212, LES P. MIRANDA ET AL:

"Identification of Potent, Selective, and Metabolically Stable Peptide Antagonists to the Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Receptor", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 51, no. 24, 25 December 2008 (2008-12-25), pages 7889-7897, XP055058507, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm8009298, SMITH D DAVID ET AL: "MODIFICATIONS TO THE N-TERMINUS BUT NOT THE C-TERMINUS OF CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE(8-37) PRODUCE ANTAGONISTS WITH INCREASED AFFINITY", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 46, no. 12, 5 June 2003 (2003-06-05), pages 2427-2435, XP009084235, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM020507F

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/>

P a t e n t k r a v

1. Kalsitonin-gen-relatert peptidantagonist med strukturen i formel I:

5 **X¹-Y¹-Z¹ (I),**

der **X¹** omfatter **X¹¹-X¹²-X¹³-X¹⁴-X¹⁵-X¹⁶-X¹⁷** (SEKV ID NR: 16),

der **X¹¹** er valgt fra gruppen som består av alanin (Ala), cystein (Cys) og glycin (Gly), og der

10 **X¹²** er valgt fra gruppen som består av cystein (Cys) og serin (Ser),
forutsatt at én av **X¹¹** og **X¹²** er Cys;

X¹³ er valgt fra gruppen som består av arginin (Arg), asparagin (Asn), asparaginsyre (Asp) og valin (Val);

X¹⁴ er valgt fra gruppen som består av leucin (Leu), fenylalanin (Phe) og treonin (Thr);

15 **X¹⁵** er valgt fra gruppen som består av alanin (Ala), glycin (Gly) og serin (Ser);

X¹⁶ er valgt fra gruppen som består av alanin (Ala), isoleucin (Ile), leucin (Leu) og serin (Ser);

X¹⁷ er Cys;

20 og der **Y¹** er -Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn- (SEKV ID NR: 34); og **Z¹** er -Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEKV ID NR: 46).

2. Antagonist ifølge krav 1,

25 der:

X¹ er valgt fra gruppen som består av NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys- (SEKV ID NR: 17), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys- (SEKV ID NR: 18), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys- (SEKV ID NR: 19), NH₂-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys- (SEKV ID NR: 20), NH₂-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys- (SEKV ID NR: 21), NH₂-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys- (SEKV ID NR: 22), NH₂-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys- (SEKV ID NR: 23), NH₂-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys- (SEKV ID NR: 24), Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys- (SEKV ID NR: 25), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys- (SEKV ID NR: 26), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys- (SEKV ID NR: 27), NH₂-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys- (SEKV ID NR: 30), NH₂-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys (SEKV ID NR: 32) og NH₂-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys- (SEKV ID NR: 33);

Y¹ er -Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn- (SEKV ID NR: 34); og

Z¹ er -Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEKV ID NR: 46).

15

3. Antagonist ifølge krav 2 med strukturen:

NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEKV ID NR: 1), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEKV ID NR: 2), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEKV ID NR: 3), NH₂-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEKV ID NR: 4), NH₂-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEKV ID NR: 5), NH₂-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEKV ID NR: 6), NH₂-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-

Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEKV ID NR: 7), NH₂-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEKV ID NR: 8), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEKV ID NR: 9), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEKV ID NR: 10), NH₂-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEKV ID NR: 11), NH₂-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEKV ID NR: 12), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette.

4. Antagonist ifølge krav 1, som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEKV ID NR: 1, SEKV ID NR: 2, SEKV ID NR: 3, SEKV ID NR: 4, SEKV ID NR: 5, SEKV ID NR: 6, SEKV ID NR: 7, SEKV ID NR: 8, SEKV ID NR: 9, SEKV ID NR: 10, SEKV ID NR: 11, SEKV ID NR: 12, NH₂-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ og NH₂-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂.

5. Farmasøytisk sammensetning som omfatter et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff og en kalsitonin-gen-relatert peptidantagonist ifølge et av kravene 1–4.

6. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 5 til bruk i behandling av hodepine.

7. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 6 til bruk i behandling av migrene.

8. Kalsitonin-gen-relatert peptidantagonist ifølge et av kravene 1–4 til bruk i behandling av en tilstand assosiert med avvikende nivåer av CGRP.

9. Kalsitonin-gen-relatert peptidantagonist ifølge krav 8 til bruk i behandling av hodepine.

10. Kalsitonin-gen-relatert peptidantagonist ifølge krav 9 til bruk i behandling av 5 migrene.