



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2976325 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 207/00 (2006.01)
C07K 14/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.07.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.03.01
(86)	European Application Nr.	14710918.5
(86)	European Filing Date	2014.03.19
(87)	The European Application's Publication Date	2016.01.27
(30)	Priority	2013.03.21, EP, 13160380
(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	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Brüningstraße 50, 65929 Frankfurt am Main, DE-Tyskland
(72)	Inventor	HENKEL, Bernd, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE-Tyskland
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

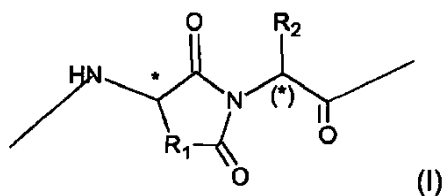
(54)	Title	SYNTHESIS OF CYCLIC IMIDE CONTAINING PEPTIDE PRODUCTS
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A2-2004/035623 VINTHER ET AL: "Synthesis of stereoisomers and isoforms of a tryptic heptapeptide fragment of human growth hormone and analysis by reverse-phase HPLC and capillary electrophoresis.", EUROPEAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, vol. 235, no. 1-2, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 304-309, XP055067327, ISSN: 0014-2956 NAZAR FLAIIH ET AL: "A One-Step Synthesis of Aminosuccinyl Peptides", SYNLETT, no. 6, 1 June 2000 (2000-06-01), pages 896-898, XP055067285, ALVAREZ-GUTIERREZ J M ET AL: "Solid phase synthesis of 1,3-disubstituted succinimides", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 5, 1 January 2000 (2000-01-01), pages 609-612, XP004187737, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/S0040-4039(99)02166-8 RAMON SUBIROS-FUNOSAS ET AL: "Aspartimide formation in peptide chemistry: occurrence, prevention strategies and the role of-hydroxylamines", TETRAHEDRON, vol. 67, no. 45, 23 August 2011 (2011-08-23), pages 8595-8606, XP028308691, ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/J.TET.2011.08.046 [retrieved on 2011-08-23] Anonymous: "Lixisenatide - Wikipedia, the free encyclopedia", , 24 February 2013 (2013-02-24), pages 1-4, XP055120784, Retrieved from the Internet: URL: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Lixisenatide&oldid=540119995 [retrieved on 2014-05-28]
------	-------------------	--

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. En fremgangsmåte for syntetisering av et peptidprodukt som omfatter minst én
5 cyklisk imidgruppe med formel (I) eller et salt eller solvat derav:



hvor

10

R_1 er en bro med en eller to atomers lengde,

R_2 er en aminosyre-sidekjede,

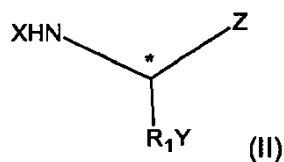
* angir et asymmetrisk C-atom, og

(*) angir et eventuelt asymmetrisk C-atom,

15

omfattende de følgende trinn:

(a) kobling av en syntesebyggeblokk med formel (II):



20

hvor

X er en base-labil aminobeskyttende gruppe,

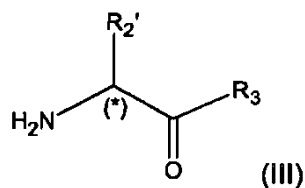
25

Y er en ubeskyttet karboksy- eller karboksamidogruppe,

* angir et asymmetrisk C-atom, og

Z er en karboksygruppe,

til et peptidprodukt med formel (III)



hvor

5

R_2' er en eventuelt beskyttet aminosyre-sidekjede,

R_3 er en peptid-rest, og

(*) angir et eventuelt asymmetrisk C-atom

10

under betingelser hvor den cycliske imidgruppe med formel (I) er dannet, og hvor koblingsbetingelser omfatter en reaksjonstid på minst 12 timer, en temperatur på mellom 15 og 40 °C, gjentatt tilsetning av koblingsreagenser, slik som TBTU eller HBTU med DIPEA eller HOBt/DIC og dimetylformamid (DMF) som organisk løsningsmiddel

15

(b) avspalting av den aminobeskyttende gruppe X, hvor nevnte trinn (b) ikke utføres med piperidin som avbeskyttende middel, (c) eventuelt å fortsette peptidsyntesen, og (d) eventuelt å rense peptidproduktet (I).

20

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor R_1 er $-\text{CH}_2-$.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor R_1 er $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

25

4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor Y er en karboksygruppe.

5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor Y er en karboksamidogruppe.

30

6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor X er en Fmoc-amino-beskyttende gruppe.

7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor koblingstrinnet (a) blir utført på harpiks.

35

- 8.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor utbyttet av et cyclisk imidprodukt i koblingstrinn (a) er $\geq 50\%$, $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, $\geq 80\%$ eller $\geq 90\%$ basert på mengden av det totale utbytte av et koblingsprodukt i trinn (a).
- 5 **9.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor spaltetrinn (b) utføres med det avbeskyttende middel 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU).
- 10 **10.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvor den cycliske imidgruppe med formel (I) blir selektivt innført i det minste i én forutbestemt posisjon av peptidproduktet.