



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2978772 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*C07K 7/64 (2006.01)*  
*A61K 38/12 (2006.01)*

Norwegian Industrial Property Office

---

(21)	Translation Published	2018.11.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.06.27
(86)	European Application Nr.	14713473.8
(86)	European Filing Date	2014.03.28
(87)	The European Application's Publication Date	2016.02.03
(30)	Priority	2013.03.30, EP, 13001657
(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
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Polyphor AG, Hegenheimermattweg 125, 4123 Allschwil, Sveits
(72)	Inventor	OBRECHT, Daniel, Im Eichacker 21, CH-4112 Bättwil, Sveits LUTHER, Anatol, Max-Brombacher-Weg 10, 79589 Binzen, Tyskland BERNARDINI, Francesca, 6 Rue des Peupliers, F-68220 Héisingue, Frankrike ZBINDEN, Peter, Föhrenweg 9, CH-4312 Magden, Sveits
(74)	Agent or Attorney	ONSAGERS AS, Postboks 1813, Vika, 0123 OSLO, Norge

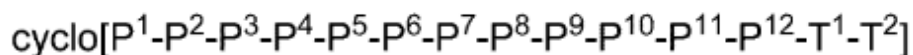
---

(54)	Title	<b>BETA-HAIRPIN PEPTIDOMIMETICS</b>
(56)	References Cited:	US-A1- 2010 056 432, FRECER ET AL: "QSAR analysis of antimicrobial and haemolytic effects of cyclic cationic antimicrobial peptides derived from protegrin-1", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 14, no. 17, 1 September 2006 (2006-09-01), pages 6065-6074, XP027992880, ISSN: 0968-0896 [retrieved on 2006-09-01], ROBINSON JOHN A: "Beta-hairpin peptidomimetics: design, structures and biological activities", ACCOUNTS OF CHEMICAL RESEARCH, ACS, WASHINGTON, DC, US, vol. 41, no. 10, 21 October 2008 (2008-10-21), pages 1278-1288, XP002667826, ISSN: 0001-4842, DOI: 10.1021/AR700259K [retrieved on 2008-04-16], ROBINSON J A ET AL: "Properties and structure-activity studies of cyclic beta-hairpin peptidomimetics based on the cationic antimicrobial peptide protegrin I", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 13, no. 6, 15 March 2005 (2005-03-15) , pages 2055-2064, XP027637661, ISSN: 0968-0896 [retrieved on 2005-03-15]

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 med generell formel (I),



(I)

5

der de enkelte elementene T eller P er koblet sammen i begge retninger fra karbonylpunktet (C=O) for binding til nitrogenet (N) på det neste elementet og der

T<sup>1</sup> er <sup>D</sup>Pro,

10 T<sup>2</sup> er Pro, eller Pro((3S)OH),

P<sup>1</sup> er Leu, Ile, Val, Nva, eller Trp,

P<sup>2</sup> er His, Trp, eller Tyr,

P<sup>3</sup> er Leu, Cha, *t*BuGly, Trp, Tyr, eller Tyr(Me),

P<sup>4</sup> er Dab,

15 P<sup>5</sup> er Orn, eller Lys,

P<sup>6</sup> er Dab, <sup>D</sup>Dab, eller Pip,

P<sup>7</sup> er Dab,

P<sup>8</sup> er Trp,

P<sup>9</sup> er Hse, eller Dab,

20 P<sup>10</sup> er *t*BuGly, Ile, Val, Nva, Cha, Chg, eller Trp,

P<sup>11</sup> er Ala, Val, Alb, Ser, Asn, eller Tyr, og

P<sup>12</sup> er Val, Ser, eller *allo*Thr,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25 2. Forbindelse ifølge krav 1, der

- T<sup>1</sup> er <sup>D</sup>Pro,  
T<sup>2</sup> er Pro, eller Pro((3S)OH),  
P<sup>1</sup> er Leu, Ile, Val, Nva, eller Trp,  
P<sup>2</sup> er His, Trp, eller Tyr,  
5 P<sup>3</sup> er Leu, Cha, *t*BuGly, Trp, Tyr, eller Tyr(Me),  
P<sup>4</sup> er Dab,  
P<sup>5</sup> er Orn, eller Lys,  
P<sup>6</sup> er Dab, <sup>D</sup>Dab, eller Pip,  
P<sup>7</sup> er Dab,  
10 P<sup>8</sup> er Trp,  
P<sup>9</sup> er Hse, eller Dab,  
P<sup>10</sup> er *t*BuGly, Ile, Val, Nva, Cha, Chg, eller Trp,  
P<sup>11</sup> er Ala, Val, Alb, Ser, eller Asn, og  
P<sup>12</sup> er Val, Ser, eller *allo*Thr,  
15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, der

- T<sup>1</sup> er <sup>D</sup>Pro,  
T<sup>2</sup> er Pro, eller Pro((3S)OH),  
20 P<sup>1</sup> er Leu, Ile, Val, Nva, eller Trp,  
P<sup>2</sup> er His, Trp, eller Tyr,  
P<sup>3</sup> er Leu, Cha, *t*BuGly, Trp, Tyr, eller Tyr(Me),  
P<sup>4</sup> og P<sup>7</sup> er Dab,  
P<sup>5</sup> er Orn, eller Lys,  
25 P<sup>6</sup> er <sup>D</sup>Dab, eller Pip,  
P<sup>8</sup> er Trp,  
P<sup>9</sup> er Hse, eller Dab,  
P<sup>10</sup> er *t*BuGly, Ile, Val, Nva, Cha, eller Chg,  
P<sup>11</sup> er Ala, Val, Alb, Ser, Asn, eller Tyr, og

P<sup>12</sup> er Val, Ser, eller *allo*Thr,  
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

4. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 til 3 som er valgt fra

cyclo(-Trp-His-Tyr-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Hse-tBuGly-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Trp-His-Tyr-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-tBuGly-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-Nva-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-tBuGly-Val-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-tBuGly-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Leu-His-Cha-Dab-Orn-Pip-Dab-Trp-Dab-tBuGly-Alb-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Val-His-Tyr-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-tBuGly-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Nva-His-Tyr-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-tBuGly-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-Chg-Alb-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Trp-Trp-Cha-Dab-Lys-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Trp-Trp-Cha-Dab-Lys-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-tBuGly-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Trp-Trp-tBuGly-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Trp-Trp-Leu-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-Val-Ala-Val-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-Pip-Dab-Trp-Dab-tBuGly-Ser-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro((3S)OH)-) ;  
 cyclo(-Trp-Trp-Cha-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-tBuGly-Ser-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro((3S)OH)-) ;  
 cyclo(-Trp-His-Tyr(Me)-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Hse-tBuGly-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Leu-His-Cha-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-tBuGly-Ala-*allo*Thr-<sup>D</sup>Pro-Pro-);

5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 til 3 som er valgt fra

cyclo(-Trp-His-Tyr-Dab-Orn-Dab-Dab-Trp-Dab-tBuGly-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-Dab-Dab-Trp-Dab-tBuGly-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Ile-His-Tyr-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-tBuGly-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Ile-His-Tyr-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-Ile-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-Dab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Leu-His-Trp-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-tBuGly-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Leu-His-Tyr-Dab-Lys-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-tBuGly-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Leu-Trp-Tyr-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);

cyclo(-Leu-Trp-Trp-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-tBuGly-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Leu-Trp-Tyr-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-tBuGly-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-Trp-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-tBuGly-Ser-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Leu-Trp-Tyr-Dab-Lys-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ser-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Leu-Trp-Tyr-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ser-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Leu-Tyr-Tyr-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-tBuGly-Asn-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Leu-Trp-tBuGly-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Ile-Trp-tBuGly-Dab-Lys-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ala-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Leu-Trp-tBuGly-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ser-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);  
 cyclo(-Leu-Trp-Cha-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-tBuGly-Ser-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

6. Forbindelse ifølge krav 1 eller 3 som er

cyclo(-Leu-Tyr-Tyr-Dab-Orn-<sup>D</sup>Dab-Dab-Trp-Dab-tBuGly-Tyr-Ser-<sup>D</sup>Pro-Pro-);

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 10 7. Farmasøytisk sammensetning inneholdende en forbindelse eller en blanding av forbindelser ifølge ethvert av kravene 1 til 6 og minst én farmasøytisk inert bærer.

8. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7 i en form som er hensiktsmessig for administrering oralt, topisk, transdermalt, ved injeksjon, bukkalt, transmukosalt, rektalt, pulmonalt eller ved inhalering, spesielt i formen av tablett, dragéer, kapsler, løsninger, væsker, geler, plastre, kremer, salver, sukkeroppløsning, oppslemminger, suspensjoner, spray, nebulisator eller stikkpiller.
9. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 til 6, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse som et medikament.
10. 10. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 til 6 for anvendelse som et farmasøytisk aktivt stoff som har antibiotika-aktivitet.
11. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 til 6, eller sammensetning ifølge ethvert av kravene 7 eller 8, for anvendelse i behandlingen eller forebyggingen av infeksjoner eller sykdommer som er relatert til slike infeksjoner, spesielt infeksjoner som er relatert til respiratoriske sykdommer eller hud- eller bløtvevssykdommer eller gastrointestinalsykdommer eller øyesykdommer eller øresykdommer eller CNS-sykdommer eller bensykdommer eller kardiovaskulære sykdommer eller genitourinære sykdommer, eller nosokomialinfeksjoner, eller kateter-relaterte og ikke-kateter-relaterte infeksjoner, eller urinveisinfeksjoner eller blodstrømsinfeksjoner.
12. Prosess for fremstilling av en forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 til 6 som omfatter
- (a) kobling av en passende funksjonalisert fast bærer til et passende N-beskyttet derivat av en aminosyre som i det ønskede sluttproduktet foreligger på posisjon T<sup>1</sup> eller T<sup>2</sup> eller P<sup>1</sup> til P<sup>12</sup> som definert ovenfor, der enhver funksjonell gruppe som kan være til stede på nevnte N-beskyttede aminosyrederivat likeledes er passende beskyttet,
- (b) fjerne den N-beskyttede gruppen fra produktet som er oppnådd i trinn (a),
- (c) koble produktet som slik er oppnådd med et passende N-beskyttet derivat av aminosyren som i det ønskede sluttproduktet foreligger på posisjonen til det neste elementet (T eller P), ved med eller mot klokka å følge sekvensen ifølge generell formel (I) i -COOH til -NH<sub>2</sub> orientering, der enhver funksjonell gruppe som kan

- være til stede i nevnte N-beskyttede aminosyrederivat likeledes er passende beskyttet,
- (d) fjerne den N-beskyttede gruppen fra produktet som er oppnådd slik,
- (e) gjenta trinn (c) og (d) inntil alle aminosyrerestene har blitt introdusert
- 5 (f) dersom det er ønskelig, selektivt avbeskytte én eller flere beskyttede funksjonelle grupper som er til stede i molekylet og kjemisk transformere den/de reaktive gruppen(e) som slik er frigjort,
- (g) frigjøre produktet som slik er oppnådd fra den faste bæreren,
- (h) gjøre produktet som er kløyd fra den faste bæreren syklisk,
- 10 (i) fjerne enhver beskyttende gruppe som er til stede på funksjonelle gruppe på ethvert medlem i kjeden av aminosyrerester, og dersom det er ønskelig, enhver beskyttelsesgruppe som i tillegg kan være til stede i molekylet,
- (j) dersom det er ønskelig, implementere ytterligere kjemiske transformasjoner av én eller flere reaktive grupper som er til stede i molekylet, og
- 15 (k) dersom det er ønskelig, konvertere produktet som er oppnådd slik til et farmasøytisk akseptabelt salt eller konvertere et farmasøytisk akseptabelt eller ikke-akseptabelt salt som er oppnådd slik til den tilsvarende frie forbindelsen med formel (I) eller til et forskjellig farmasøytisk akseptabelt salt.
- 20 13. Anvendelse av en forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 til 6 som et desinfeksjonsmiddel eller conserveringsmiddel for matvarer, kosmetikk, medikamenter og andre næringsstoffinnholdende materialer.
- 25 14. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 til 6 eller en sammensetning ifølge ethvert av kravene 7 eller 8 for anvendelse i behandlingen av en infeksjon, spesielt infeksjoner slik som nosokomialinfeksjoner, kateter-relaterte og ikke-kater-relaterte infeksjoner, urinveisinfeksjoner, blodstrømsinfeksjoner, eller en sykdom eller forstyrrelse som er assosiert med en infeksjon, spesielt sykdommer eller forstyrrelser slik som ventilator-assosiert lungebetennelse (VAP), sykehus-pådratt lungebetennelse (HAP), helsevesen-assosiert lungebetennelse (HCAP), cystisk
- 30 fibrose, emfysem, astma, lungebetennelse, epidemisk diaré, nekrotiserende enterokolitt, tyflitt, gastroenteritt, pankreatitt, keratitt, endoftalmitt, øreverk, hjerneabsisse, meningitt, encefalitt, osteokondritt, perikarditt, epididymitt, prostatitt, uretritt, kirurgiske sår, traumatiske sår, brannså.