



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3046933 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/575 (2006.01)
C07K 14/655 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.06.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.02.27
(86)	European Application Nr.	14766508.7
(86)	European Filing Date	2014.09.17
(87)	The European Application's Publication Date	2016.07.27
(30)	Priority	2013.09.18, EP, 13382361
(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	BCN Peptides, S.A., Polígono Industrial Els Vinyets-Els Fogars Ctra. Comarcal 244, km 22, 08777 Sant Quintí de Mediona, Spania
(72)	Inventor	PONSATI OBIOLS, Berta, C/ Àlaba 50 3º 2ª., 08005 Barcelona, Spania FERNÁNDEZ CARNEADO, Jimena, C/Magdalena 21 3º, 33300 Villaviciosa, Spania FARRERA-SINFREU, Josep, C/Josep Irla 10, Esc. B, 4º 3a, 08870 Sitges, Spania PARENTE DUEÑA, Antonio, C/ Alexandre Soler i March 1, 08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona), Spania
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **CORTISTATIN ANALOGUES FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY AND/OR IMMUNE DISEASES**

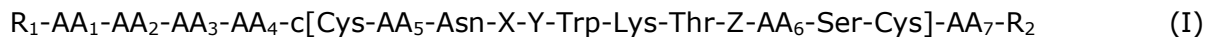
(56) References Cited:

WO-A1-2010/037930
WO-A1-2010/128098
WO-A1-2007/082980
FERNANDEZ-CARNEADO J ET AL: "Fatty acyl moieties: Improving Pro-rich peptide uptake inside HeLa cells", JOURNAL OF PEPTIDE RESEARCH, BLACKWELL PUBLISHING LTD, OXFORD; GB, vol. 65, no. 6, 1 June 2005 (2005-06-01), pages 580-590, ISSN: 1397-002X, DOI: 10.1111/J.1399-3011.2005.00253.X
PABLO MARTÍN-GAGO ET AL: "Fine-tuning the [pi]-[pi] Aromatic Interactions in Peptides: Somatostatin Analogues Containing Mesityl Alanine", ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, vol. 51, no. 8, 9 December 2011 (2011-12-09), pages 1820-1825, XP055106340, ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.201106406

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. Kortistatinanalogforbindelse med generell formel (I),



dens stereoisomerer, blandinger derav og/eller dens farmasøytisk akseptable salter, hvori:

AA₁ er Asp eller binding

AA₂ er Arg eller binding

AA₃ er Met eller Ala eller binding

AA₄ er Pro eller Gly

AA₅ er Lys eller Arg

AA₆ er Ser eller Thr

AA₇ er Lys eller binding

X, Y, Z er aminosyrene Phe, Phg, Msa, 3,4,5-trimetylfenylalanin, Msg, 3,4,5-trimetylfenylglysin og/eller et dihalogenfenylalanin, diW-Phe;

W er valgt fra gruppen som består av F, Cl, Br og I;

R₁ er valgt fra gruppen som består av H, en ikke-syklisk substituert eller usubstituert alifatisk gruppe, substituert eller usubstituert alisyklyl, substituert eller usubstituert heterosyklyl, substituert eller usubstituert heteroarylalkyl, substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert aralkyl, en polymer avledet fra polyetylenglykol, et chelateringsmiddel og R₅-CO-;

R₂ er valgt fra gruppen som består av -NR₃R₄, -OR₃ og -SR₃;

R₃ og R₄ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, en ikke-syklisk substituert eller usubstituert alifatisk gruppe, substituert eller usubstituert alisyklyl, substituert eller usubstituert heterosyklyl, substituert eller usubstituert heteroarylalkyl, substituert eller usubstituert aryl, og substituert eller usubstituert aralkyl og en polymer;

R₅ er valgt fra gruppen som består av H, en ikke-syklisk substituert eller usubstituert alifatisk gruppe, substituert eller usubstituert alisyklyl, substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert aralkyl, substituert eller usubstituert heterosyklyl og substituert eller usubstituert heteroarylalkyl;

og under forutsetning at:

- minst én av aminosyrene X, Y, Z er Msa, 3,4,5-trimetylfenylalanin, Msg, 3,4,5-trimetylfenylglysin og/eller et dihalogenfenylalanin, diW-Phe;

- dersom AA₁ og AA₂ er bindinger, er AA₃ Ala, AA₄ er Gly, AA₅ er Lys, AA₆ er Thr og AA₇ er en binding, er minst én av aminosyrene X, Y eller Z et dihalogenofenylalanin, diW-Phe.

- 2.** Forbindelsen ifølge krav 1, der AA₃ er Met eller en binding og AA₄ er Pro.

- 3.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, hvori minst én av aminosyrene X, Y eller Z er et dihalogenfenylalanin, diW-Phe.

- 4.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori minst én av aminosyrene X, Y eller Z er 3,5-difluorfenylalanin (Dfp).

- 5.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori R₅ er valgt fra gruppen som består av substituert eller usubstituert alkylradikal C₁-C₂₄, substituert eller usubstituert alkenyl C₂-C₂₄, substituert eller usubstituert alkynyl C₂-C₂₄, substituert eller usubstituert sykloalkyl C₃-C₂₄, substituert eller usubstituert sykloalkenyl C₅-C₂₄, substituert eller usubstituert sykloalkynyl C₈-C₂₄, substituert eller usubstituert aryl-C₆-C₃₀, substituert eller usubstituert aralkyl C₇-C₂₄, substituert eller usubstituert heterosyklyring med 3-10 medlemmer, og substituert eller usubstituert heteroarylalkyl med 2 til 24 karbonatomer og 1 til 3 atomer som ikke er karbon der alkylkjeden har fra 1 til 6 karbonatomer.

- 6.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori R₁ er valgt fra H, en polymer avledet fra polyetylenglykol med en molekylvekt omfattet mellom 200 og 35000 Dalton, acetyl, *tert*-butanoyl, prenyl, heksanoyl, 2-metylheksanoyl, sykloheksankarboksyl, oktanoyl, dekanoyl, lauroyl, myristoyl, palmitoyl, stearoyl, behenyl, oleoyl og linoleoyl.

- 7.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvori R₃ og R₄ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, substituert eller usubstituert alkylradikal C₁-C₂₄, substituert eller usubstituert alkenyl C₂-C₂₄, substituert eller usubstituert alkynyl C₂-C₂₄, substituert eller usubstituert sykloalkyl C₃-C₂₄, substituert eller usubstituert sykloalkenyl C₅-C₂₄, substituert eller usubstituert sykloalkynyl C₈-C₂₄, substituert eller usubstituert aryl-C₆-C₃₀, substituert eller usubstituert aralkyl C₇-C₂₄, substituert eller usubstituert heterosyklyring med 3-10 medlemmer, og substituert eller usubstituert heteroarylalkyl med 2 til 24 karbonatomer og 1 til 3 atomer som ikke er karbon hvori alkylkjeden har fra 1 til 6 karbonatomer og en polymer avledet fra polyetylenglykol.

- 8.** Forbindelsen ifølge krav 7, hvori R₃ og R₄ er valgt fra gruppen som består av H, metyl, etyl, heksyl, dodecyl og heksadecyl.

- 9.** Forbindelsen ifølge krav 1, valgt fra gruppen som består av:

H-L-Ala-Gly-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Dfp-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH

H-L-Ala-Gly-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Dfp-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH

H-L-Ala-Gly-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Dfp-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH

H-L-Ala-Gly-c[L-Cys-L-Arg-L-Asn-L-Dfp-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Dfp-L-Ser-L-Ser-L-Cys]-OH

H-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msa-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

Oktanoyl-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msa-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

H-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Msa-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

Oktanoyl-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Msa-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

Ac-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Dfp-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-NH₂

H-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Msa-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

H-L-Pro-c[L-Cys-L-Arg-L-Asn-L-Msa-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Msa-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

H-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Dfp-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Msa-L-Ser-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-NH₂

H-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msa-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH

Oktanoyl-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msa-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH

H-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Dfp-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH

H-L-Met-L-Pro-c[L-Cys-L-Arg-L-Asn-L-Msa-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Ser-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

H-L-Asp-L-Arg-L-Met-L-Pro-c[L-Cys-L-Arg-L-Asn-L-Msa-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

Myristoyl-L-Asp-L-Arg-L-Met-L-Pro-c[L-Cys-L-Arg-L-Asn-L-Msa-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

H-Asp-L-Arg-L-Met-L-Pro-c[L-Cys-L-Arg-L-Asn-L-Dfp-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

10. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med generell formel (I), dens stereoisomerer, blandinger derav eller dens kosmetisk eller farmasøytisk akseptable salter som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 9, som utføres ved anvendelse av fastfasesyntese eller syntese i løsning.

11. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en farmasøytisk effektiv mengde av minst én forbindelse med generell formel (I), dens stereoisomerer, blandinger derav eller dens farmasøytisk akseptable salter, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9.

12. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 11, som administreres ved topiske, enterale eller parenterale veier.

13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, for anvendelse i medisin.

14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, for anvendelse ved behandling, forebygging og/eller diagnose av disse tilstandene, forstyrrelsene og/eller patologiene der somatostatinreseptorer sstr1, sstr2, sstr3, sstr4 og/eller sstr5 og/eller grelinreseptoren og/eller en spesifikk kortistatinreseptor eller kombinasjoner derav, uttrykkes.

15. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 14, hvori tilstandene, forstyrrelsene og/eller patologiene velges fra gruppen som består av sykdommer i immunsystemet, inflammatoriske forstyrrelser, svulster, kreft, nevrodegenerative sykdommer, øyesykdommer, luftveissykdommer, infeksjoner, smerte, helbredende sår, vevsregenerering, septiske sykdommer og forstyrrelser knyttet til transplantasjoner/organ- eller vevstransplantater, endotoksemi, septisk sjokk, toksisk sjokksyndrom, sepsis, inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, kronisk kolitt, ulcerøs kolitt, autoimmun gastritt, revmatoid artritt, osteoartritt, multippel sklerose, diaré, diaré av grad 3-4, diaré i forbindelse med strålebehandlinger og/eller kjemoterapibehandlinger, symptomatisk behandling av karsinoid syndrom eller VIPoma, endokrin kreft, bukspyttkjertelkreft, kronisk pankreatitt, akromegali, symptomatisk behandling av gastroenteropankreatiske nevroendokrine svulster, øsofagusvaricer, hypertrofisk pulmonal osteoartropati og tyrotropisk adenom, kolorektal kreft, brystkreft, eggstokkreft, prostatakreft, skjoldbruskkreft, lungekreft, magekreft, hepatocellulært karsinom, Alzheimer, leddgikt, allergier, Lupus, Lupus erythematosus, lymfoproliferativ forstyrrelse, diabetisk retinopati, makulært ødem, Graves oftalmopati, Cushings syndrom, nevropatisk smerte, restenose, angiogenese, hypertyreoidisme,

hypothyroidisme, hyperinsulinemi, hyperkalsemi, Pagets sykdom, kakeksi og Zollinger-Ellison syndrom, pyoderma gangrenosum, tyropati, insulinavhengig diabetes mellitus av type 1, Hashimotos tyreoiditt, Graves sykdom, autoimmun hepatitt, allergisk encefalomyelitt, uveoretinitt, uveitt, transplantasjonsavstøtning, transplantatavstøtning, transplantat-mot-vert sykdom, Libman-Sacks endokarditt, blandet bindevevssykdom, sklerodermi, dermatopolymyositt, Wegeners granulomatose, Sjögrens syndrom, granulom, lichen sclerosus, primær biliær cirrhose, keratitt, glomerulonefritt, reaktiv artritt, synovialitt, Reiters syndrom, Limes sykdom, psoriasisartritt, induert artritt, ankyloserende spondylitt, myasthenia gravis, vaskulitt, allergier, dermatitt eller eksem, psoriasis, dermatittfibrose, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), encefalomyelitt, autoimmun tyreoiditt, aldrede sår, iritt, konjunktivitt, keratokonjunktivitt, spondyloartropati, vaginitt, proktitt, legemiddelutbrudd, spedalskhetsreverseringsreaksjoner, erytem nodosum leprosum, akutt nekrotiserende hemoragisk encefalopati, idiopatisk progressivt bilateralt sensorinøytralt hørselstap, aplastisk anemi, ren rød celleanemi, idiopatisk trombocytopeni, polykondritt, kronisk aktiv hepatitt, Stevens-Johnson syndrom, idiopatisk sprue, lichen planus og sarkoidose.