



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3057983 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/605 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.03.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.11.13
(86)	European Application Nr.	14793463.2
(86)	European Filing Date	2014.10.17
(87)	The European Application's Publication Date	2016.08.24
(30)	Priority	2013.10.17, US, 201361892250 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	Zealand Pharma A/S, Sydmarken 11, 2860 Søborg, Danmark Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tyskland
(72)	Inventor	RIBER, Ditte, Zealand Pharma A/SSmedeland 36, DK-2600 Glostrup, Danmark TOLBORG, Jakob Lind, Zealand Pharma A/SSmedeland 36, DK-2600 Glostrup, Danmark HAMPRECHT, Dieter Wolfgang, Boehringer Ingelheim GmbHBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **GLUCAGON ANALOGUES**

(56) References

Cited:

WO-A1-01/04156
WO-A1-2010/070251
WO-A1-2014/041195
WO-A2-2013/092703
WO-A2-2012/150503
WO-A1-2010/070253
WO-A1-2012/098462
WO-A1-99/46283
WO-A1-2011/006497
WO-A1-2011/088837

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 formelen:**

5 $R^1-X-Z-R^2$

hvor

R^1 er H (dvs. hydrogen), C_{1-4} -alkyl, acetyl, formyl, benzoyl eller trifluoracetyl;

R^2 er OH eller NH_2 ;

10 X er et peptid med sekvensen:

H-X2-X3-GTFTSDYSKYL-X15-X16-X17-X18-A-X20-DFI-X24-WLE-X28-A

hvor:

X2 er valgt fra Ac3c, Ac4c og Ac5c;

X3 er valgt fra Gln og His;

15 X15 er valgt fra Asp og Glu;

X16 er valgt fra Glu, Lys og Ψ ;

X17 er valgt fra Lys, Arg og Ψ ;

X18 er valgt fra Ala og Arg;

X20 er valgt fra Lys og Ψ ;

20 X24 er valgt fra Glu, Lys og Ψ ;

X28 er valgt fra Ser, Lys og Ψ ;

hvor hver Ψ er en rest uafhængig valgt fra Lys, Arg, Orn og Cys, og hvor sidekæden til hver rest Ψ er konjugeret til en lipofil substituent;

25 og hvor Z er fraværende eller er en sekvens af 1-20 aminosyreenheder uafhængig valgt fra gruppen bestående af Ala, Leu, Ser, Thr, Tyr, Cys, Glu, Lys, Arg, Dbu, Dpr og Orn; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor peptid X har en sekvens valgt fra:

H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDEKAAKDFIEWLESA
H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDEKRAKDFIEWLESA
H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDKRAAKDFIEWLESA
H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDEKRAKDFIEWLESA
H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIKWLESA
H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIKWLESA
H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLEKA
H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLEKA
H-Ac4c-HGTFTSDYSKYLDEKAAKDFIEWLESA ; og
30 H-Ac4c-HGTFTSDYSKYLDEKRAKDFIEWLESA

3. Forbindelse ifølge krav 2, som er valgt fra:

H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDEKAAKDFIEWLESA-NH₂
H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDEKRAKDFIEWLESA-NH₂
H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDKRAAKDFIEWLESA-NH₂
H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDEKRAKDFIEWLESA-NH₂

H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERAAKDFIKWLESA-NH₂
H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIKWLESA-NH₂
H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERAAKDFIEWLEKA-NH₂
H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLEKA-NH₂
H-H-Ac4c-HGTFTSDYSKYLDEKAAKDFIEWLESA-NH₂ og
H-H-Ac4c-HGTFTSDYSKYLDEKRAKDFIEWLESA-NH₂

- 5 **4.** Forbindelse ifølge krav 1, hvori peptid X har en sekvens valgt fra:

H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDEΨAAKDFIEWLESA
H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDEΨRAKDFIEWLESA
H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDΨRAAKDFIEWLESA
H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDEΨRAKDFIEWLESA
H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERAAKDFIΨWLESA
H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIΨWLESA
H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERAAKDFIEWLEΨA
H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLEΨA
H-Ac4c-HGTFTSDYSKYLDEΨAAKDFIEWLESA og
H-Ac4c-HGTFTSDYSKYLDEΨRAKDFIEWLESA

- 5.** Forbindelse ifølge krav 4, som er valgt fra:

H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDEΨAAKDFIEWLESA-NH₂
H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDEΨRAKDFIEWLESA-NH₂
H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDΨRAAKDFIEWLESA-NH₂
H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDEΨRAKDFIEWLESA-NH₂
H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERAAKDFIΨWLESA-NH₂
H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIΨWLESA-NH₂
H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERAAKDFIEWLEΨA-NH₂
H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLEΨA-NH₂
H-H-Ac4c-HGTFTSDYSKYLDEΨAAKDFIEWLESA-NH₂ og
H-H-Ac4c-HGTFTSDYSKYLDEΨRAKDFIEWLESA-NH₂

10

- 6.** Forbindelse ifølge krav 4, som er:

H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERAAKDFIΨWLESA-NH₂.

15

- 7.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene hvori, når Ψ er til stede, den lipofile substituenten har formelen Z¹, hvori Z¹ er en lipofil enhet konjugert direkte til sidekjeden til rest Ψ eller Z¹Z², der Z¹ er en lipofil enhet, Z² er en spacer, og Z¹ er konjugert til sidekjeden til rest Ψ via Z².

20

- 8.** Forbindelse ifølge krav 7, hvori aminosyrebestanddelen til Ψ er Lys.

- 9.** Forbindelse ifølge krav 8, hvori Ψ er Lys(Heksadekanoyl-isoGlu).

- 10.** Forbindelse ifølge krav 1 med sekvensen:

H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDE-K(Heksadekanoyl-isoGlu)-AAKDFIEWLESA eller
H-Ac4c-HGTFTSDYSKYLDE-K(Heksadekanoyl-isoGlu)-AAKDFIEWLESA

25

11. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra:

H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDE-K(Heksadekanoyl-isoGlu)-AAKDFIEWLESA-NH₂ og
H-H-Ac4c-HGTFTSDYSKYLDE-K(Heksadekanoyl-isoGlu)-AAKDFIEWLESA-NH₂

5

12. Farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 11.

10 **13.** Sammensetning omfattende en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 i blanding med en bærer, f.eks. hvori sammensetningen er en farmasøytisk sammensetning, og bæreren er en farmasøytisk akseptabel bærer.

15 **14.** Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 for anvendelse i terapi.

15. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 for anvendelse i:

20 (i) en terapeutisk fremgangsmåte for å forebygge vektøkning eller fremme vekttap;

(ii) en terapeutisk fremgangsmåte for å senke sirkulerende LDL-nivåer, og/eller øke HDL/LDL-forholdet; eller

25 (iii) en fremgangsmåte for forebygging eller behandling av fedme, sykkelig fedme, sykkelig fedme før kirurgi, fedmerelatert inflammasjon, fedmerelatert galleblæresykdom, fedmeindusert søvnapne, diabetes, metabolsk syndrom, hypertensjon, aterogen dyslipidemi, aterosklerose, arteriosklerose, koronar hjertesykdom, perifer karsykdom, slag eller mikrovaskulær sykdom.

30 **16.** Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt for anvendelse ifølge krav 15, hvori forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet administreres som del av en kombinasjonsterapi sammen med et middel for behandling av diabetes, fedme, dyslipidemi eller hypertensjon.

35 **17.** Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt for anvendelse ifølge krav 16, hvori:

(i) middelet for behandling av diabetes er et biguanid (f.eks. metformin), et sulfonylurea, et meglitinid eller glinid (f.eks. nateglinid), en DPP-IV-inhibitor, en

SGLT2-inhibitor, et glitazon, en annen GLP-1-agonist, et insulin eller en insulinanalog;

5 (ii) middelet for behandling av fedme er en glukagonlignende peptidreseptor 1-agonist, peptid YY-reseptoragonist eller analog derav, cannabinoidreseptor 1-antagonist, lipaseinhibitor, melanokortinreseptor 4-agonist, melaninkonsentrerende hormonreseptor 1-antagonist, fentermin, en kombinasjon av norepinefrin-/dopamingjenopptaksinhibitor og opioid reseptorantagonist (f.eks. en kombinasjon av fentermin og topiramat), en kombinasjon av bupropion og naltrexon eller et serotonergisk middel;

10 (iii) hvori middelet for behandling av hypertensjon er en angiotensinomdannende enzym-inhibitor, angiotensin II-reseptorblokker, diuretika, betablokker eller kalsiumkanalblokker; eller

(iv) middelet for behandling av dyslipidemi er et statin, et fibrat, et niacin og/eller en kolesterolabsorpsjonsinhibitor.