



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3057984 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/605 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.10.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.07.11
(86)	European Application Nr.	14795564.5
(86)	European Filing Date	2014.10.17
(87)	The European Application's Publication Date	2016.08.24
(30)	Priority	2013.10.17, US, 201361892256 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, Smedeland 36, 2600 Glostrup, 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 RIST, 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	ACYLATED GLUCAGON ANALOGUES
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/160633, WO-A1-2012/098462, WO-A2-2013/092703, WO-A2-2011/160630, WO- A1-2014/041195

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 $R^1-P^1-R^2$

hvor

R^1 er H, C₁₋₄-alkyl, acetyl, formyl, benzoyl eller trifluoracetyl;

R^2 er OH eller NH₂;

10 P^1 er et peptid med sekvensen:

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

hvor:

15 X2 er valgt fra Aib, Ac3c, Ac4c og Ac5c;

X3 er valgt fra Gln og His;

X15 er valgt fra Asp og Glu;

X16 er valgt fra Glu og Ψ ;

X17 er valgt fra Arg og Ψ ;

20 X18 er valgt fra Ala og Arg;

X20 er valgt fra Lys og His;

X24 er valgt fra Glu og Ψ ;

X28 er valgt fra Ser og Ψ ;

25 og P^2 er fraværende eller er en sekvens på 1–20 aminosyreenheter uafhængig valgt fra gruppen bestående av Ala, Leu, Ser, Thr, Tyr, Cys, Glu, Lys, Arg, Dbu, Dpr og Orn;

hvor forbindelsen inneholder én og bare én Ψ

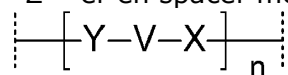
og hvor Ψ er en rest av Lys, Arg, Orn eller Cys der sidekjeden er konjugert til en substituent med formelen $-Z^2Z^1$;

30 $-Z^1$ er en fettkjede med en polar gruppe i én ende av kjeden og en kobling til Z^2 , $-X-$ ved enden av kjeden distalt fra den polare gruppen,

hvor den polare gruppen omfatter en karboksylsyre eller en karboksylsyrebioisoster, en fosfonsyre eller en sulfosyregruppe;

og $-X-$ er en binding, $-CO-$, $-SO-$, eller $-SO_2-$;

35 $-Z^2-$ er en spacer med formel:



hvor:

hver Y uavhengig er $-NH$, $-NR$, $-S$ eller $-O$, der R er alkyl, en beskyttende gruppe eller danner en binding til en annen del av spaceren Z^2 ;

hver X uavhengig er en binding, $CO-$, $SO-$, eller SO_2- ;

under forutsetning om at når Y er $-S$, er X en binding;

5 hver V uavhengig er en bivalent organisk del som binder Y og X;
og n er 1–10;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

10 **2.** Forbindelsen ifølge krav 1, hvori:

X2 er Ac4c og X20 er Lys;

X2 er Aib og X20 er His.

15 **3.** Forbindelsen ifølge krav 1 eller krav 2 hvori

X2 er Aib hvis X15 er E; eller

X15 er D hvis X2 er Ac4c.

20 **4.** Forbindelsen ifølge krav 1, hvori:

X2 er valgt fra Aib og Ac4c;

X3 er valgt fra Gln og His;

X15 er Asp;

X16 er Glu;

25 X17 er valgt fra Arg og Ψ ;

X18 er valgt fra Ala og Arg;

X20 er Lys;

X24 er valgt fra Glu og Ψ ;

X28 er valgt fra Ser og Ψ ;

30

5. Forbindelsen ifølge krav 1 hvori P^1 har en sekvens valgt fra:

H-Aib-QGTFTSDYSKYLD Ψ RAAKDFIEWLESA

H-Aib-QGTFTSDYSKYLD Ψ RAAKDFIEWLESA

35 H-Aib-QGTFTSDYSKYLE Ψ RAAKDFIEWLESA

H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLD Ψ RAAKDFIEWLESA

H-Aib-QGTFTSDYSKYLE Ψ RAAHDFIEWLESA

H-Aib-QGTFTSDYSKYLDEΨAAKDFIEWLESA
 H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDEΨRAKDFIEWLESA
 H-Ac4c-HGTFTSDYSKYLDEΨRAKDFIEWLESA
 H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDEΨAAKDFIEWLESA
 5 H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDEΨRAKDFIEWLESA
 H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAAKDFIΨWLESA
 H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAAKDFIΨWLESA
 H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIΨWLESA
 H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAAKDFIEWLEΨA og
 10 H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLEΨA

6. Forbindelsen ifølge krav 5 som er valgt fra:

H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDΨRAAKDFIEWLESA-NH₂
 15 H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDΨRAAKDFIEWLESA-NH₂
 H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLEΨRAAKDFIEWLESA-NH₂
 H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDΨRAAKDFIEWLESA-NH₂
 H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLEΨRAAHDFIEWLESA-NH₂
 H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDEΨAAKDFIEWLESA-NH₂
 20 H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDEΨRAKDFIEWLESA-NH₂
 H-H-Ac4c-HGTFTSDYSKYLDEΨRAKDFIEWLESA-NH₂
 H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDEΨAAKDFIEWLESA-NH₂
 H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDEΨRAKDFIEWLESA-NH₂
 H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAAKDFIΨWLESA-NH₂
 25 H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAAKDFIΨWLESA-NH₂
 H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIΨWLESA-NH₂
 H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAAKDFIEWLEΨA-NH₂ og
 H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLEΨA-NH₂

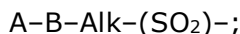
30

7. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6 hvori -Z¹ er en acylgruppe med formel:



35

eller en sulfonylgruppe med formel:



A er $-COOH$ eller en karboksylsyrebioisoster;

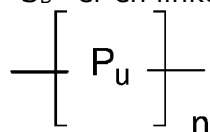
B er en binding, C_6 arylen, eller C_6 arylene- $O-$;

Alk er en mettet eller umettet fettkjede på 6 til 18 karbonatomer i lengde, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra fluor, C_{1-4} alkyl, trifluormetyl, hydroksymetyl, amino, hydroksyl, C_{1-4} alkoksy, okso, og karboksyl;

$-Z^2-$ er $-S_A-$, $-S_A-S_B-$, eller $-S_B-S_A-$;

$-S_A-$ er en enkelt aminosyrerest valgt fra γ -Glu, α -Glu, α -Asp, β -Asp, Ala, β -Ala (3-aminopropansyre), og Gaba (4-aminobutansyre);

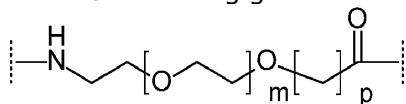
$-S_B-$ er en linker med generell formel:



hvor n er 1–10 og hver P_u uavhengig er valgt fra P_u^i og P_u^{iii} ;

hver P_u^i uavhengig er en naturlig eller unaturlig aminosyrerest; og

hver P_u^{iii} uavhengig er en rest med generell formel:



hvor m er 0–5 og p er 1, 3, 4, eller 5.

8. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6 hvor Z^1-Z^2 er valgt fra:

(i) [17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3;

(ii) [17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu

(iii) [13-karboksy-tridekanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3;

(iv) [karboksyfenoksynonanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3;

(v) [13-karboksy-tridekanoyl]-isoGlu-Peg4-Peg4;

(vi) [17-karboksy-heptadekanoyl]-Peg3-Peg3-isoGlu;

(vii) [17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-GSGSGG; og

(viii) [17-karboksy-heptadekanoyl]-AA-Peg3-Peg3.

9. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3 hvor Z^2-Z^1 er [17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3 eller [17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-GSGSGG.

10. Forbindelsen ifølge krav 4 hvori, når X24 eller X28 er Ψ , er Z^2Z^1 [17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-GSGSGG.

5 **11.** Forbindelsen ifølge krav 1 hvori P^1 har en sekvens valgt fra:
H-Aib-QGTFTSDYSKYLD-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
RAAKDFIEWLESA

H-Aib-QGTFTSDYSKYLD-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-GSGSGG)-
RAAKDFIEWLESA

10 H-Aib-QGTFTSDYSKYLE-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-GSGSGG)-
RAAKDFIEWLESA

H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLD-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-GSGSGG)-
RAAKDFIEWLESA

15 H-Aib-QGTFTSDYSKYLE-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
RAAHDFIEWLESA

H-Aib-QGTFTSDYSKYLDE-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu)-
AAKDFIEWLESA

H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDE-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
RAKDFIEWLESA

20 H-Ac4c-HGTFTSDYSKYLDE-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
RAKDFIEWLESA

H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDE-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu)-
AAKDFIEWLESA

25 H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDE-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu)-
RAKDFIEWLESA H-Aib-

QGTFTSDYSKYLDERRAAKDFI-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-GSGSGG)-
WLESA

H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAAKDFI-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-
GSGSGG)-WLESA

30 H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFI-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-
GSGSGG)-WLESA

H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAAKDFIEWLE-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-
isoGlu-GSGSGG)-A og

35 H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLE-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-
isoGlu-GSGSGG)-A

12. Forbindelsen ifølge krav 11 som er valgt fra:

- H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLD-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
RAAKDFIEWLESA-NH₂
- 5 H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLD-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-GSGSGG)-
RAAKDFIEWLESA-NH₂
- H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLE-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-GSGSGG)-
RAAKDFIEWLESA-NH₂
- H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLD-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-GSGSGG)-
RAAKDFIEWLESA-NH₂
- 10 H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLE-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)-
RAAHDFIEWLESA-NH₂
- H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDE-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu)-
AAKDFIEWLESA-NH₂
- H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDE-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-Peg3-
15 Peg3)-RAKDFIEWLESA-NH₂
- H-H-Ac4c-HGTFTSDYSKYLDE-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-Peg3-
Peg3)-RAKDFIEWLESA-NH₂
- H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDE-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu)-
AAKDFIEWLESA-NH₂
- 20 H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDE-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu)-
RAKDFIEWLESA-NH₂
- H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAAKDFI-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-
GSGSGG)-WLESA-NH₂
- H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAAKDFI-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-
25 GSGSGG)-WLESA-NH₂
- H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFI-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-
GSGSGG)-WLESA-NH₂
- H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAAKDFIEWLE-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-
isoGlu-GSGSGG)-A-NH₂ og
- 30 H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLE-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-
isoGlu-GSGSGG)-A-NH₂

13. Forbindelsen ifølge krav 12 som er: H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLD-K([17-
35 karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)-RAAKDFIEWLESA-NH₂.

14. Forbindelsen ifølge krav 12 som er: H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLE-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-GSGSGG)-RAAKDFIEWLESA-NH₂.

5 **15.** Forbindelsen ifølge krav 12 som er: H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDE-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-Peg3-Peg3)-RAKDFIEWLESA-NH₂.

10 **16.** Forbindelsen ifølge krav 12 som er: H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERAAKDFI-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-GSGSGG)-WLESA-NH₂.

15 **17.** Forbindelsen ifølge krav 12 som er:
H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERAAKDFI-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-GSGSGG)-WLESA-NH₂.

20 **18.** Forbindelsen ifølge krav 12 som er:
H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERAAKDFIEWLE-K([17-karboksy-heptadekanoyl]-isoGlu-GSGSGG)-A-NH₂.

25 **19.** Sammensetning omfattende en forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående kravene i blanding med en bærer, foretrukket hvori sammensetningen er en farmasøytisk sammensetning, og bæreren er en farmasøytisk akseptabel bærer.

30 **20.** Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 18 for anvendelse i en fremgangsmåte for medisinsk behandling.

35 **21.** Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 18 for anvendelse i:
(i) en fremgangsmåte for forebygging av vektøkning eller fremming av vekttap;
(ii) en fremgangsmåte for å senke sirkulerende LDL-nivåer, og/eller øke HDL/LDL-forholdet;

(iii) en fremgangsmåte for behandling av en tilstand forårsaket eller **karakterisert ved** for høy kroppsvekt; eller

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

10 **22.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 21 hvori forbindelsen administreres som del av en kombinasjonsterapi sammen med et middel for behandling av diabetes, overvekt, dyslipidemi eller hypertensjon.

15 **23.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 22 hvori
(i) middelet for behandling av diabetes er et biguanid (f.eks. metformin), et sulfonylurea, et meglitinid eller glinid, fortrinnsvis nateglinid, en DPP-IV-inhibitor, en SGLT2-inhibitor, et glitazon, en annen GLP-1-agonist, et insulin eller en insulinanalog;

20 (ii) middelet for behandling av overvekt 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/dopamin-gjenopptaksinhibitor og
25 opioidreseptorantagonist, fortrinnsvis en kombinasjon av fentermin og topiramat, en kombinasjon av bupropion og naltrekson, eller et serotonergisk middel;

(iii) hvori middelet for behandling av hypertensjon er en angiotensin-omdannende enzyminhibitor, angiotensin II-reseptorblokker, et diuretika, en
30 betablokker, eller kalsiumkanalblokker; eller
(iv) middelet for behandling av dyslipidemi er et statin, et fibrat, et niacin og/eller en kolesterolabsorpsjonsinhibitor.