



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3087094 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07K 14/81 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                      | 2022.10.10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2022.06.01                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 13815527.0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2013.12.27                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2016.11.02                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|      | Designated Extension<br>States:                                            | BA ; ME                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (73) | Proprietor                                                                 | Spexis AG, Hegenheimermattweg 125, 4123 Allschwil, Sveits                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| (72) | Inventor                                                                   | GOMBERT, Frank Otto, Dornacherstrasse 120, CH-4053 Basel, Sveits<br>OBRECHT, Daniel, Im Eichacker 21, CH-4112 Bättwil, Sveits<br>SELLIER-KESSLER, Odile, 26 rue des Vergers, F-68390 Baldersheim, Frankrike<br>LEDERER, Alexander, Schillerstrasse 10, CH-4053 Basel, Sveits<br>LUDIN, Christian, Im Drissel 24, CH-4104 Oberwil, Sveits<br>SCHMITT-BILLET, Manuella, 9 rue de l'Eglise, F-68220 Hagental-le-Bas, Frankrike<br>WEINBRENNER, Steffen, Luzzilonweg 4, 78465 Konstanz, Tyskland |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | Gotapatent AB, Box 3127, 55003 JÖNKÖPING, Sverige                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

---

|      |                      |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title                | <b>BETA-HAIRPIN PEPTIDOMIMETICS AS SELECTIVE ELASTASE INHIBITORS</b>                                                                                                                                                                              |
| (56) | References<br>Cited: | WO-A1-2006/087001<br>JEFFREY D. MCBRIDE ET AL: "Peptide mimics of the Bowman-Birk inhibitor reactive site loop",<br>BIOPOLYMERS, vol. 66, no. 2, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 79-92, XP55099422, ISSN:<br>0006-3525, DOI: 10.1002/bip.10228 |

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/>

EP 3 087 094 B1

## BETA-HAIRPIN PEPTIDOMIMETIKK SOM SELEKTIVE ELASTASEHEMMERE

PATENTKRAV

- 5 1. En ryggradssyklisert peptidforbindelse, bygget opp av 13 aminosyrerester, med den generelle formelen
- cyclo(-Xaa1-Xaa2-Thr3-Xaa4-Ser5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-Xaa12-Xaa13-)
- (I),
- og farmasøytisk akseptable salter derav, som er valgt fra
- 10 Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-hSer(Me)-DPro-Pro-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Dap-DPro-Pro-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-alloThr-DPro-Pro-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-hSer-DPro-Pro-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-hGln -DPro-Pro-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-DPro-Oic-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Nglu-Pro-Gln-Lys-Thr-DPro-Pro-);
- 15 Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-[H-□4-DiHTyr-OH]-DPro-Pro-); Cyclo(-Dab(Phe)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-DPro-Pro-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-DPro-Pro-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-[H-□4-DiHThr-OH]-DPro-Pro-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-DPro-DPro-);
- 20 Cyclo(-OctGly-Phe-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-DPro-Pro-); Cyclo(-OctGly-Dap(Phe)-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-DPro-Pro-); Cyclo(-Dab(Octanoyl)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-DPro-Pro-); Cyclo(-Arg-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-DPro-Pro-); Cyclo(-Glu(Phe)-Glu-Thr-AllylGly-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-DPro-Pro-); Cyclo(-Glu(Phe)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-DPro-Pro-); Cyclo(-Glu(Phe)-Glu-Thr-AllylGly-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr- DPro-Pro-). Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-DAla-Ala-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-DVal-Tyr-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-DVal-Lys-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-DTyr-Val-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-DTyr-Tyr-);
- 25
- 30 Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-DTyr-Lys-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-DLys-Val-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-DLys-Tyr-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-DLys-Lys-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-DLys-Glu-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-

- Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-DSer-Val-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-DSer-Tyr-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-DSer-Lys-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Nlys-Pro-Gln-Lys-Thr-DPro-Pro-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Nglu-Gln-Lys-Thr-DPro-Pro-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Nlys-Gln-Lys-Thr-DPro-Pro-);
- 5 Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-[H- $\beta$ 3-HGln-OH]-Lys-Thr-DPro-Pro-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-[H- $\beta$ 3-HLys-OH]-Thr-DPro-Pro-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-[H- $\beta$ 4-DiHLys-OH]-Thr-DPro-Pro-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-DPro-[H- $\beta$ 3-HPro-OH]-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-DPro-DGlu-);
- 10 Cyclo(-Arg-Val-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-DPro-DPro-); Cyclo(-Arg-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-DPro-DPro-); Cyclo(-Arg-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-DPro-Glu-); Cyclo(-Arg-Val-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-DPro-Glu-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pip-Gln-Lys-Thr-DPro-Pro-); Cyclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Azt-Gln-Lys-Thr-DPro-Pro-); Cyclo(-OctGly-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Ser-DPro-Pro-); Cyclo(-OctGly-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Asn-DPro-Pro-); Cyelo(-Arg-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-DPro-Glu-).
- 15
2. En forbindelse i henhold til krav 1 i enten fri form eller som salt som er egnet for bruk i medisin.
  3. En forbindelse i henhold til krav 1, i fri form eller i farmasøytisk akseptabel saltform, med hemmende aktivitet

20 mot elastase for bruk i behandling eller forebygging av lungekreft; brystkreft; psoriasis; alfa 1 antitrypsinmangel; lungeemfysem; cystisk fibrose; kronisk obstruktiv lungesykdom; idiopatisk lungefibrose; bronkiektase; pulmonal hypertensjon; arteriell pulmonal hypertensjon; hjerte hypertrofi; myokarditt; akutt hjerteinfarkt; revmatoid artritt; slitasjegikt; aterosklerose; multippel sklerose; pankreatitt; al-lergisk rhinitt; systemisk inflammatorisk respiratorisk syndrom; inflammatoriske dermatoser; inflammatorisk tarmsykdom; eller Crohns sykdom.

  - 25 4. En farmasøytisk sammensetning som består av en forbindelse eller en kombinasjon av forbindelser i henhold til krav 1, enten i fri form eller i farmasøytisk akseptabel saltform, og en farmasøytisk inert bærer, spesielt i en form som er egnet for innånding, for oral, aktuell, transdermal, injeksjon, bukkal, transmukosal, rektal, lunge- eller innåndingsadministrasjon, spesielt i form av en tablett, dragee, kapsel, oppløsning, væske, gel, gips, krem, salve
  - 30 5. En forbindelse som oppfyller kravene til krav 1, enten i fri form eller i form av et salt som er akseptabelt for bruk i farmasøytiske formuleringer, for bruk som et farmasøytisk aktivt stoff som har selektiv proteasehemmer aktivitet, spesielt mot human nøytrofil elastase, og / eller anticancer, antiinflammatorisk, antiinfektiv, anti-kardio-vaskulær, anti-immunologisk og / eller antineurodegenerativ aktivitet.
  6. En forbindelse i henhold til krav 1, i fri form eller i farmasøytisk akseptabel saltform, eller en sammensetning i

35 henhold til påstand 4, for bruk som en medisin som har hemmende aktivitet mot elastase for behandling eller forebygging av infeksjoner eller sykdommer relatert til slike infeksjoner; eller kreft, for eksempel lungekreft, eller brystkreft, mediert eller som følge av; eller immunologiske sykdommer, som psoriasis, mediert eller som

- følge av; lungesykdommer, som alfa 1 antitrypsinmangel, lungefysem, cystisk fibrose, kronisk obstruktiv lungesykdom, idiopatisk lungefibrose, bronkiektase, pulmonal hypertensjon eller arteriell lungehypertensjon, mediert eller som følge av; kardiovaskulære sykdommer, som hjertehypertrofi, myokarditt eller akutt hjerteinfarkt, mediert eller som følge av; eller nevrodegenerative sykdommer mediert eller som følge av; eller
- 5 betennelse eller sykdommer relatert til betennelse, som revmatoid artritt, slitasjegikt, aterosklerose, multipel sklerose, pankreatitt, allergisk rhinitt, systemisk inflammatorisk respiratorisk syndrom, inflammatoriske dermatoser, inflammatorisk tarmsykdom eller Crohns sykdom, mediert eller som følge av elastaseaktivitet; eller der immunologisk reaksjon formidles eller skyldes elastaseaktivitet.
7. En forbindelse i henhold til krav 1 for bruk i behandlingen av en infeksjon eller en sykdom eller lidelse
- 10 forbundet med en slik infeksjon som følge av; eller kreft formidlet eller som følge av; eller immunologiske sykdommer mediert eller som følge av; eller lungesykdommer mediert eller som følge av; eller kardiovaskulære sykdommer mediert eller som følge av; eller nevrodegenerative sykdommer mediert eller som følge av; eller betennelse mediert eller som følge av elastaseaktivitet; eller der immunologisk reaksjon formidles eller skyldes elastaseaktivitet, som består av administrering til et emne som trenger det, av en farmasøytisk akseptabel
- 15 mengde av en forbindelse eller farmasøytisk sammensetning i henhold til krav 1 eller 4 .
8. En prosess for fremstilling av en forbindelse som definert i krav 1 som består av trinnene i
- koble en passende funksjonalisert solid støtte med et passende N-beskyttet derivat av den aminosyren som i ønsket sluttprodukt tilsvarer Xaan, hvor n er 13, 8, 7, 6, 5 eller 4, enhver funksjonell gruppe som kan være til stede i nevnte N-beskyttet aminosyrederivat som også er tilstrekkelig beskyttet;
- 20 fjerne N-beskyttelsesgruppen fra produktet som er oppnådd;
- kobling av produktet dermed oppnådd med et passende N-beskyttet derivat av den aminosyren som i ønsket sluttprodukt tilsvarer Xaan-1, enhver funksjonell gruppe som kan være til stede i nevnte N-beskyttet aminosyrederivat som også er tilstrekkelig beskyttet;
- fjerne N-vernegruppen fra produktet som er oppnådd i trinn (c);
- 25 effekt av trinn som i vesentlig grad tilsvarer trinn (c) og (d) ved bruk av riktig N-beskyttede derivater av aminosyrer som i ønsket sluttprodukt er i posisjon n-2 til 1, enhver funksjonell gruppe (er) som kan være til stede i nevnte N-beskyttede aminosyrederivater som også er tilstrekkelig beskyttet;
- hvis n ikke er 13, ytterligere effekt trinn vesentlig tilsvarende trinn (c) og (d) ved hjelp av hensiktsmessig N-beskyttede derivater av aminosyrer som i ønsket sluttprodukt er i posisjon 13 til n + 1, enhver
- 30 funksjonell gruppe (er) som kan være til stede i nevnte N-beskyttede aminosyrederivater er likeledes hensiktsmessig beskyttet;
- løse produktet og dermed hentet fra den faste støtten;
- sykliserer produktet som er klemmt fra den faste støtten;
- fjerne eventuelle beskyttelsesgrupper som er tilstede på funksjonelle grupper av noen medlemmer av
- 35 kjeden av aminosyrerester; og

om ønskelig, konvertere produktet dermed oppnådd til et farmasøytisk akseptabelt salt eller konvertere et farmasøytisk akseptabelt, eller uakseptabelt, salt dermed oppnådd i tilsvarende fri forbindelse eller til en annen, farmasøytisk akseptabel, salt.