



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3122764 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 7/08 (2006.01)
C07K 7/54 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.04.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.01.16
(86)	European Application Nr.	15720489.2
(86)	European Filing Date	2015.03.25
(87)	The European Application's Publication Date	2017.02.01
(30)	Priority	2014.03.25, EP, 14161533
(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	LanthioPep B.V., Rozenburglaan 13B, 9727 DL Groningen, Nederland
(72)	Inventor	RINK, Rick, c/o Rozenburglaan 13B, NL-9727 DL Groningen, Nederland
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **CYCLIC APELIN ANALOGS**

(56) References
Cited: US-A1- 2013 196 899, BOSMA TJIBBE ET AL: "Bacterial Display and Screening of
Posttranslationally Thioether-Stabilized Peptides", APPLIED AND ENVIRONMENTAL
MICROBIOLOGY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, US, vol. 77, no. 19, 1 October
2011 (2011-10-01), pages 6794-6801, XP009153580, ISSN: 0099-2240, EP-A1- 2 405 008,
JURI HAMADA ET AL: "Evaluation of novel cyclic analogues of apelin.", INTERNATIONAL
JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE, vol. 22, no. 4, 1 October 2008 (2008-10-01), pages
547-552, XP055072884, ISSN: 1107-3756

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. Syklisk apelinanalog med den generelle formelen X1-X2-X3X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14, som omfatter en lantioninbro av strukturen Ala-S-Ala eller en metyllantioninbro av strukturen Abu-S-Ala eller Ala-S-Abu, hvori

X1 er fraværende;

X2 er pGlu;

X3 er Arg

X4 er Pro, Pro-(me)Lan;

X5 er Arg, (me)Lan, Arg-(me)Lan;

X6 er Leu, (me)Lan, Leu-(me)Lan;

X7 er Ala, (me)Lan;

X8 er His, (me)Lan;

X9 er Lys, (me)Lan, Lys-(me)Lan;

X10 er Gly, (me)Lan;

X11 er Pro, (me)Lan, Pro-Lan;

X12 er Met, (me)Lan, Met-(me)Lan;

X13 er enten fraværende eller valgt fra Pro, Dhb, (me)Lan;

X14 er C-enden og er enten fraværende eller er Phe, med mindre X13 er fraværende;

der

Abu betyr aminosmørsyre og Dhb betyr dehydrobutyrin;

(me)Lan betyr Lan eller meLan, hvori Lan betegner N- eller C-ende halvdel av et lantionin (Ala-S-Ala), og meLan betegner N- eller C-ende halvdel av et metyllantionin (Abu-S-Ala eller Ala-S-Abu);

med det forbehold at:

(i) analogen inneholder opptil to Ala-rester;

(ii) sekvensen X4 til X13 inneholder ett par av meLan eller ett par av Lan som sammen danner en (metyl)lantioninbro; og

(iii) hvori (metyl)lantioninbroen er av størrelsen som omfatter enten to, tre, fire eller fem rester under ringen;

eller et amid, en ester eller et salt derav.

2. Apelinanalog ifølge krav 1, hvori X2-X3-X4-X5-X6 er pGlu-Arg-Pro-Arg-Leu.

3. Apelinanalog ifølge ethvert av kravene 1-2, hvori X5, X6, X7 eller X9 er (me)Lan.

4. Apelinanalog ifølge ethvert av kravene 1-3, hvori sekvensen X7-X8-X9-X10 er (me)Lan-His-Lys-(me)Lan, fortrinnsvis Lan-His-Lys-Lan, eller hvori sekvensen X7-X8-X9-X10 er (me)Lan-His-Lys-(me)Lan-Gly, fortrinnsvis Lan-His-Lys-Lan-Gly.

5. Apelinanalog ifølge krav 1, hvori sekvensen X4-X5-X6-X7-X8 er Pro-(me)Lan-Arg-Leu-Ala-(me)Lan eller Pro-Arg-(me)Lan-Arg Leu-Ala-(me)Lan.

6. Apelinanalog ifølge ethvert av de foregående kravene, hvori sekvensen X11-X12-X13-X14 er (me)Lan-Met-Pro-Phe.

7. Apelinanalog ifølge krav 1, valgt fra gruppen som består av:

pERPmeLanRLAmeLanKGMPF, pERPLanRLALanKGMPF,
pERPRmeLanLAmeLanKGMPF, pERPLanLAHLanGMPF,
pERPRLmeLanHKmeLanPMPF, pERPRLmeLanHKmeLanPMdhbF,
pERPRLlanAHKlanPMPF, pERPRLlanAHKlanGMPF,
pERPRLmeLanHKmeLanGMPF, pERPRLmeLanHKmeLanGMPF-NH₂,
pERPRLmeLanHKmeLanGPMP, pERPRLlanHKlanGMPF,
pERPRLmeLanHKGmeLanPMPF, pERPRLlanHKGLanPMPF,
pERPRLAHLanGPMLanF, pERPRLlanHKGLanMPF, pERPRLmeLanHKGmeLanMPF,
pERPRLlanHKGPLanPF, pERPRLlanHKGPLanMPF, pERPRLlanHKGPMMLanF og
pERPRLlanHKGPMMLanPF.

8. Apelinanalog ifølge ethvert av kravene 1-7, som er i stand til å indusere cAMP-produksjon i celler som uttrykker en apelin (APJ)-reseptor med en EC₅₀ på 0,1-200 nM, fortrinnsvis 0,1-5 nM.

9. Apelinanalog ifølge ethvert av kravene 1-8, som viser en redusert beta-arrestinassosiert internalisering av apelinreseptoren sammenlignet med nativ apelin-13.

10. Apelinanalog ifølge ethvert av kravene 1-9, som viser en stabilitet (T50) i rotteplasma på minst 3 timer, fortrinnsvis minst 6 timer, mer foretrukket minst 8 timer.

11. Farmasøytisk sammensetning som omfatter minst én apelinanalog ifølge ethvert av kravene 1 til 10 for anvendelse som medikament.

12. Apelinanalog ifølge ethvert av kravene 1-11 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en tilstand relatert til endret vannbalanse, en stressindusert forstyrrelse som angst og depresjon, en kardiovaskulær forstyrrelse eller en metabolsk forstyrrelse, fortrinnsvis en kardiovaskulær forstyrrelse.

13. Fremgangsmåte for å tilveiebringe en apelinanalog ifølge ethvert av kravene 1-11, som omfatter:

a) å tilveiebringe en vertscelle som omfatter:

- et nukleinsyremolekyl som omfatter et første nukleinsyrefragment som koder for et

N-endelederpeptid som finnes i forløperpeptidet til et lantipeptid/lantibiotikum og et andre nukleinsyrefragment som koder for en peptidanalogue, hvorved det første og andre fragmentet er innenfor den samme åpne leserammen til nukleinsyremolekylet;

- en nukleinsyresekvens som koder for et enzym som er i stand til å dehydrere serin og/eller treonin;

- eventuelt en nukleinsyresekvens som koder for et transportørprotein;

b) å tillate overføringen av den første nukleinsyren; og

c) å høste peptidanalogen.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, som omfatter ringlukking ved hjelp av kjemiske eller enzymatiske metoder, fortrinnsvis ved hjelp av enzymatiske metoder.

15. Fremgangsmåte ifølge krav 13 eller 14, hvori det andre nukleinsyrefragmentet koder for et polypeptid valgt fra gruppen som består av QRPTRLACKGMPF, QRPSRLACKGMPF, QRPRTLACKGMPF, QRPSLAHCGMPF,

QRPRLTHKCPMPF, QRPRLSAHKCPMPF, QRPRLSAHKCGPMPF, QRPRLTHKCGPMPF,
QRPRLTHKCGPMPF-NH₂, QRPRLTHKCGPMP, QRPRLSHKCGPMPF,
QRPRLTHKGCPMPF, QRPRLSHKGCPMPF, QRPRLAHSGPMCF, QRPRLSHKGCPMPF,
QRPRLTHKGCPMPF, QRPRLSHKGPCPF, QRPRLSHKGPCMPF, QRPRLSHKGPMCF og
QRPRLSHKGPMCPF.