



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3157571 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 47/54 (2017.01) A61K 38/22 (2006.01)
A61K 38/08 (2019.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01) A61P 1/18 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61K 38/18 (2006.01) C07K 14/475 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.04.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.11.24
(86)	European Application Nr.	15732508.5
(86)	European Filing Date	2015.06.18
(87)	The European Application's Publication Date	2017.04.26
(30)	Priority	2014.06.23, US, 201462015862 P 2014.11.20, US, 201462082327 P 2015.01.23, US, 201562107016 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
	Designated Extension States:	BA
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Sveits
(72)	Inventor	BARNES, David Weninger, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc. 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139, USA YAMADA, Ken, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc. 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139, USA IBEBUNJO, Chikwendu, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc. 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139, USA DUTTAROY, Alokesh, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc. 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139, USA KIRMAN, Louise Clare, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc. 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139, USA BRUCE, Alexandra Marshall, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc. 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139, USA USERA, Aimee Richardson, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc. 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139, USA ZECRI, Frederic, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc. 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139, USA YUAN, Jun, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc. 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139, USA LOU, Changgang, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc. 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139, USA KANTER, Aaron, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc. 400 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139, USA BOSE, Avirup, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc. 400 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139, USA

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **FATTY ACIDS AND THEIR USE IN CONJUGATION TO BIOMOLECULES**

(56) References

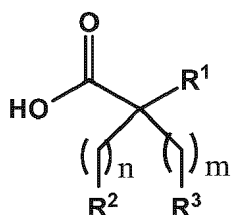
Cited:

WO-A1-2015/013168, WO-A1-2014/083505, WO-A2-2015/013169, WO-A2-2015/006728, CHAE S Y ET AL: "The fatty acid conjugated exendin-4 analogs for type 2 antidiabetic therapeutics", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 144, no. 1, 21 May 2010 (2010-05-21), pages 10-16, XP027036550, ISSN: 0168-3659 [retrieved on 2010-04-30]
 LIM SUNG IN ET AL: "Site-specific fatty acid-conjugation to prolong protein half-life in vivo", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, vol. 170, no. 2, 2 June 2013 (2013-06-02), pages 219-225, XP028676591, ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/J.JCONREL.2013.05.023
 WANG Q ET AL: "Pharmacological properties of hydrophilic and lipophilic derivatives of octreotate", NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, ELSEVIER, NY, US, vol. 31, no. 1, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 21-30, XP004485708, ISSN: 0969-8051, DOI: 10.1016/S0969-8051(03)00099-4
 Olof Ceder ET AL: "Pimaricin. II. High Pressure---High Temperature Hydrogenation Studies.", Acta Chemica Scandinavica, 1 January 1964 (1964-01-01), pages 83-97, XP055223487, Retrieved from the Internet: URL: http://actachemscand.org/pdf/acta_vol_18_p0083-0097.pdf [retrieved on 2015-10-26]
 None
 MICHAEL J. HACKETT ET AL: "A dicarboxylic fatty acid derivative of paclitaxel for albumin-assisted drug delivery", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 101, no. 9, 6 June 2012 (2012-06-06), pages 3292-3304, XP055223401, WASHINGTON, US ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/jps.23213
 D. LEFORT ET AL: "Free-radical addition of alcohols and acids to 10-undecenoic esters, 10-undecen-1-ol, and 10-undecenyl acetate", BULLETIN OF THE ACADEMY OF SCIENCES OF THE USSR, DIVISION OF CHEMICAL SCIENCES., vol. 16, no. 3, 1 March 1967 (1967-03-01), pages 623-627, XP055223363, US ISSN: 0568-5230, DOI: 10.1007/BF00906006

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

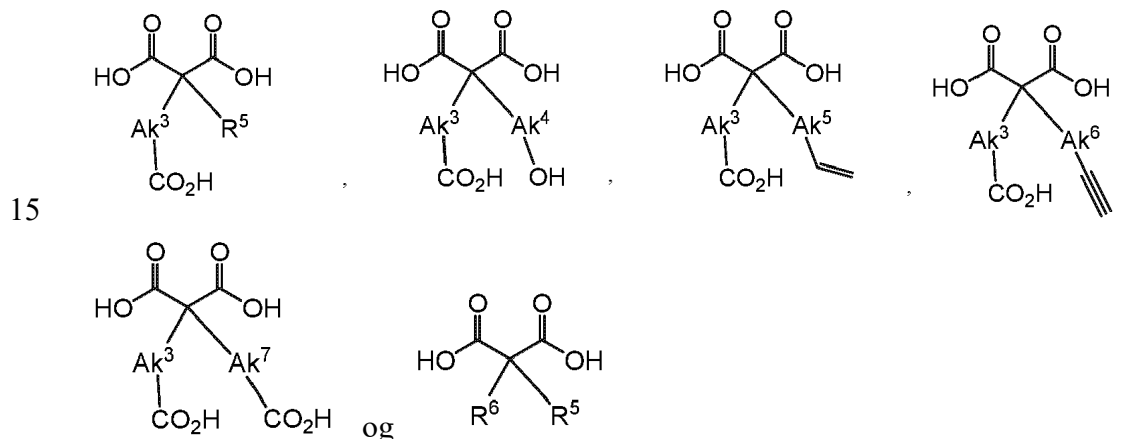
1. Konjugat, omfattende et biomolekyl som er knyttet til en fettsyre via en linker, hvor
 5 biomolekylet er human vekstdifferensieringsfaktor 15 (GDF15), homologer, varianter, mutanter eller fragmenter derav eller en dimer derav, og hvor fettsyren har den følgende formel A1:



A1

- R^1 står for CO_2H ;
 10 R^2 og R^3 står uavhengig av hverandre for H, OH, CO_2H , $-\text{CH}=\text{CH}_2$ eller $-\text{C}\equiv\text{CH}$;
 n og m står uavhengig av hverandre for et heltall mellom 6 og 30; eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

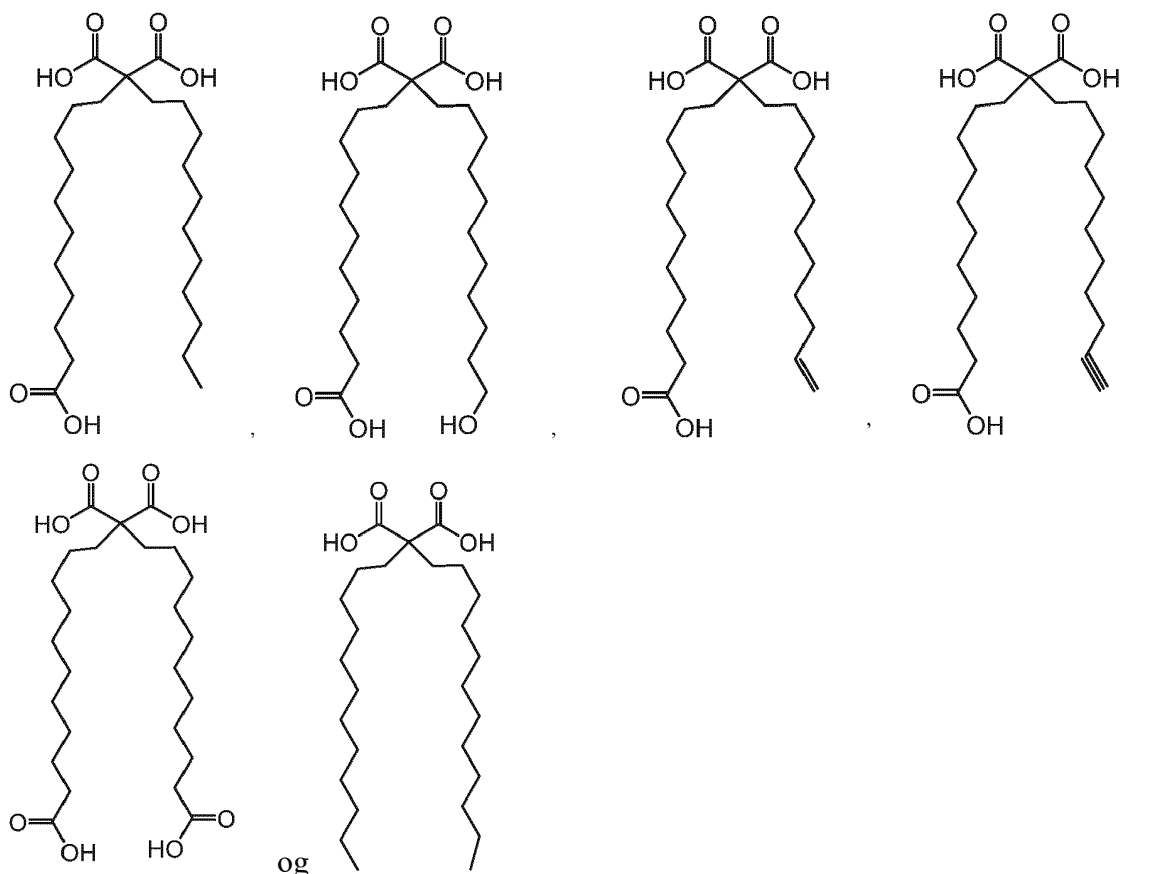
2. Konjugat ifølge krav 1, hvor fettsyren velges blant



hvor Ak^3 , Ak^4 , Ak^5 , Ak^6 og Ak^7 uavhengig står for et lineært (C_{8-20})-alkylen, R^5 og R^6 står uavhengig for lineært (C_{8-20})-alkyl, eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

20

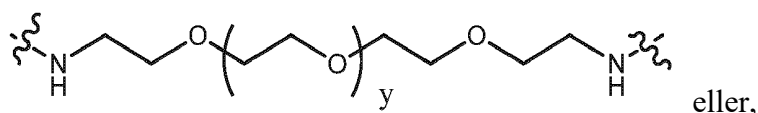
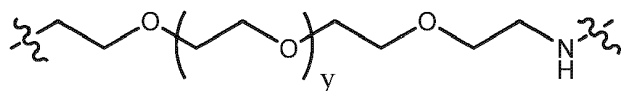
3. Konjugat ifølge krav 1 eller krav 2, hvor fettsyren velges blant:



eller et amid, en ester eller et farmasøytisk akseptert salt derav.

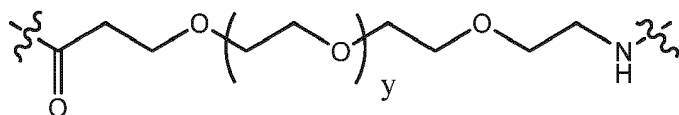
- 5 4. Konjugat ifølge krav 1, 2 eller 3, hvor linkerens omfatter alkyl, alkenyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl, heterosyklyl, polyetylenglykol, én eller flere naturlige eller unaturlige aminosyrer eller en kombinasjon derav, hvor hver av alkylet, alkenylet, sykloalkylet, arylene, heteroarylene, heterosyklylet, polyetylenglykolen og/eller de naturlige eller unaturlige aminosyrer valgfritt kombineres og knyttes sammen eller knyttes til biomolekylet og/eller
- 10 fettsyredelen via en kjemisk gruppe valgt blant -C(O)O-, -OC(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -O-, -NH-, -S-, -C(O)-, -OC(O)NH-, -NHC(O)-O-, =NH-O-, =NH-NH- eller =NH-N(alkyl)-; eller et amid, en ester eller et farmasøytisk akseptert salt derav.

5. Konjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor linkerens omfatter en uforgrenet oligoetylenglykoldel med formelen:
- 15



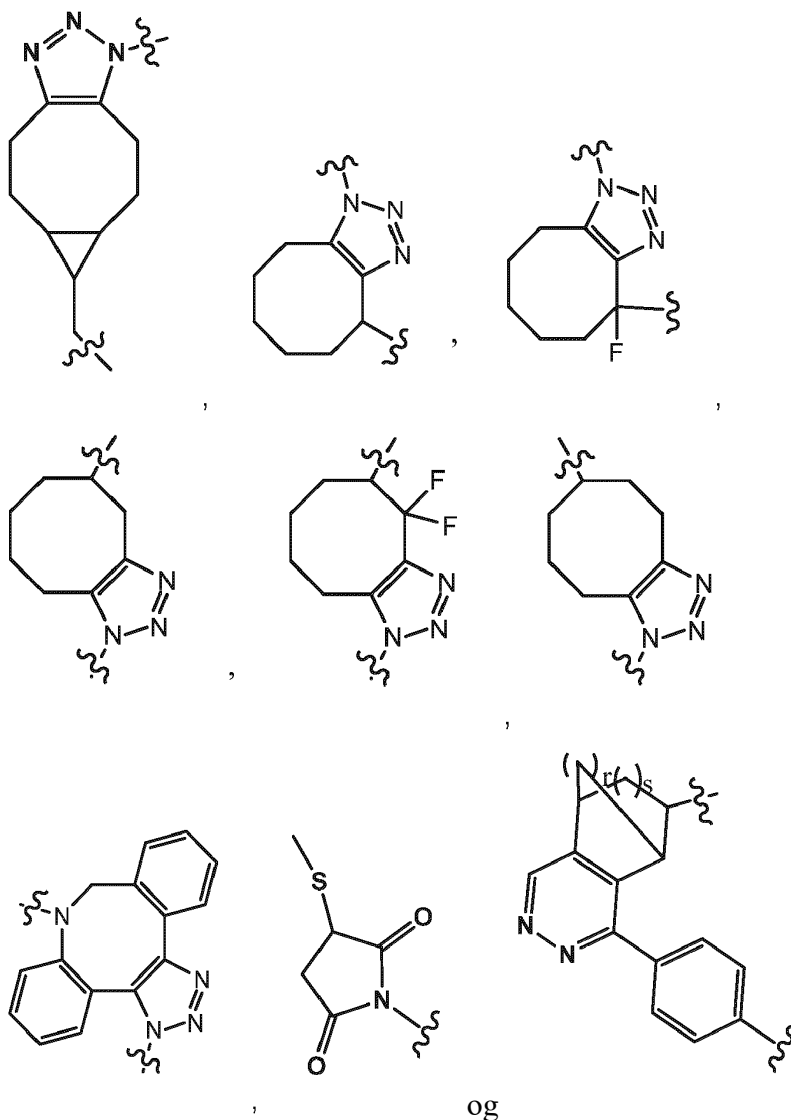
3

EP3157571



hvor y står for 0 til 34; eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

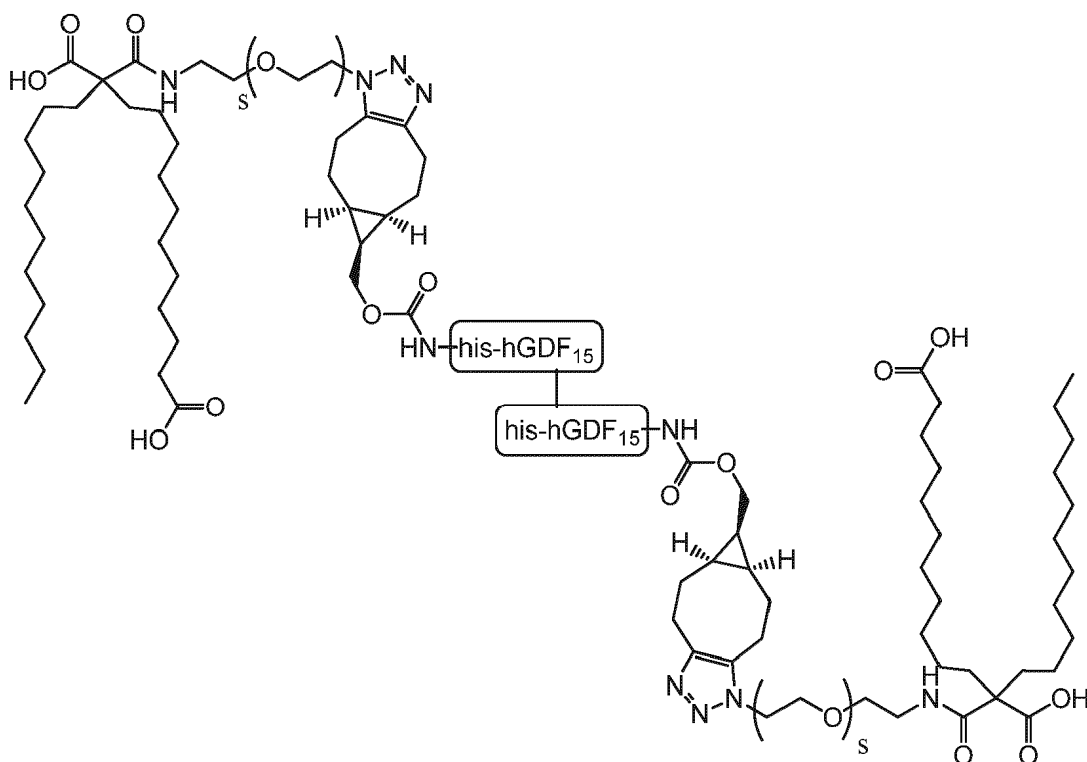
6. Konjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor linkeren omfatter en
5 heterosyklisk del valgt blant følgende formler:



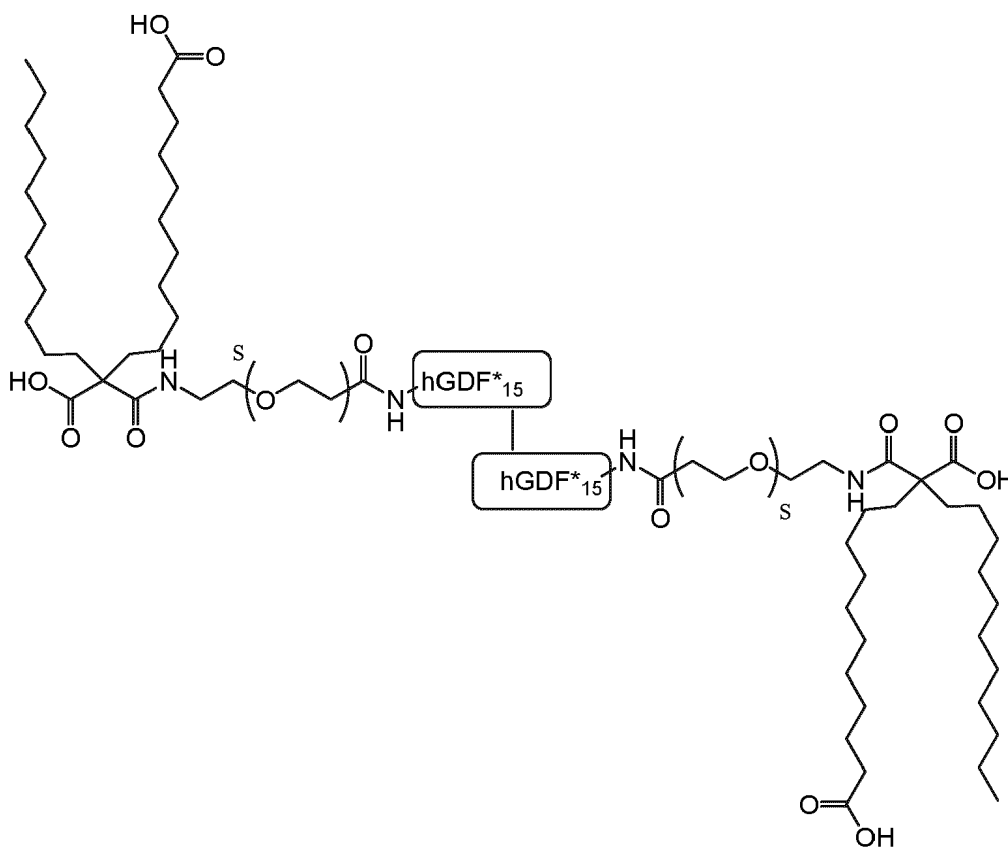
- 10 hvor r står for et heltall fra 0 til 2 og s står for et heltall fra 0 til 3; eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

7. Konjugat ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor linkeren omfatter én eller flere aminosyrer uavhengig valgt blant histidin, metionin, alanin, glutamin, asparagin og glysin; eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

8. Konjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, hvor konjugatet har én av de følgende formler:



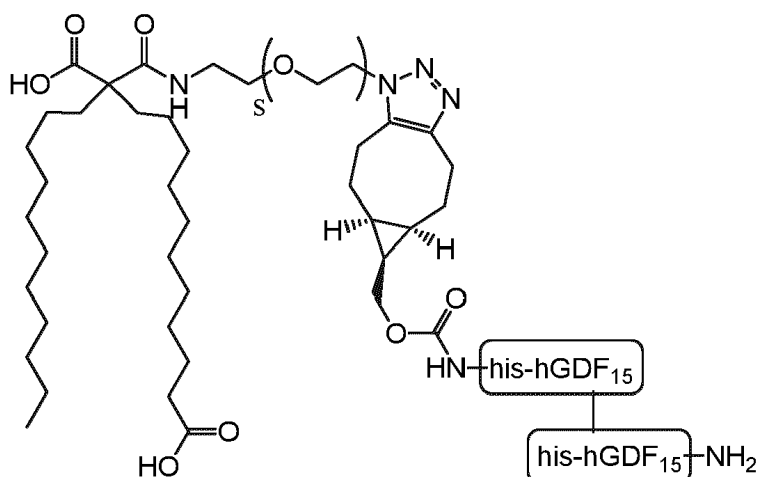
FORMEL C;



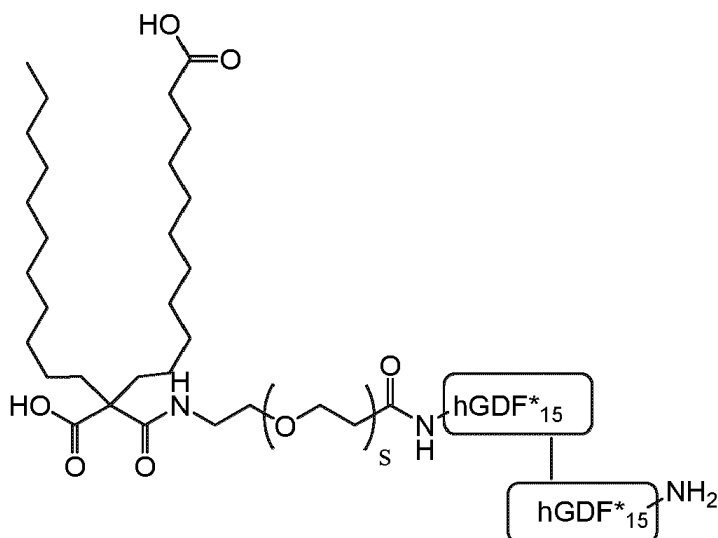
FORMEL D;

hvor i formlene C og D; begge monomerenheter av his-hGDF15 eller av hGDF15* er knyttet til fettsyredelen via linkerens på begge N-terminaler;

eller



5

FORMEL E;**FORMEL F;**

hvor i formlene E og F er kun én av monomerenhetene av his-hGDF15 eller av hGDF15*

10 knyttet til fettsyredelen via linkerens på N-terminalen;

og hvor

hGDF15* står for hGDF15, hvor de 2 eller 3 aminosyrer på N-terminalen har blitt erstattet med en aminosyresekvens, henholdsvis XH- eller XHX'-, hvor H står for histidin og X og X' velges uavhengig blant M og A; og

his-hGDF15 står for hGDF15, hvor en tag som omfatter 1 til 6 histidin-aminosyrer og valgfritt 1 eller 2 metionin-aminosyrer er blitt lagt til N-terminalen av hGDF15;

s står for et heltall mellom 20-30; og

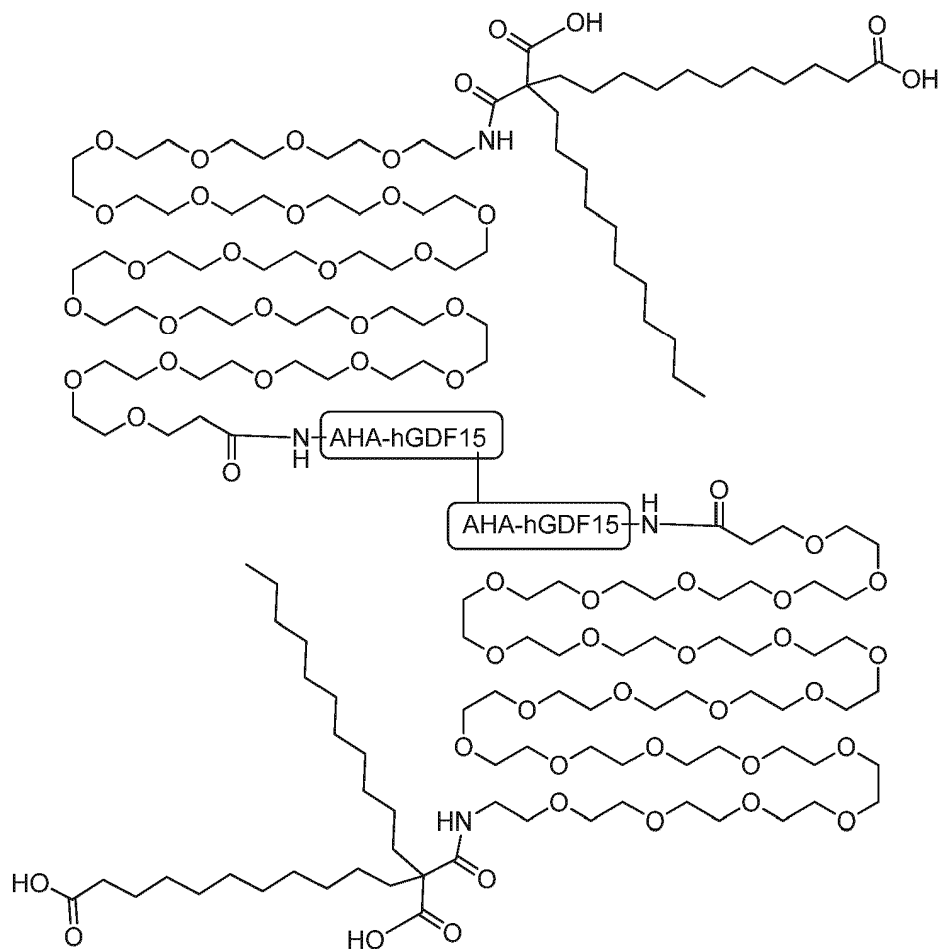
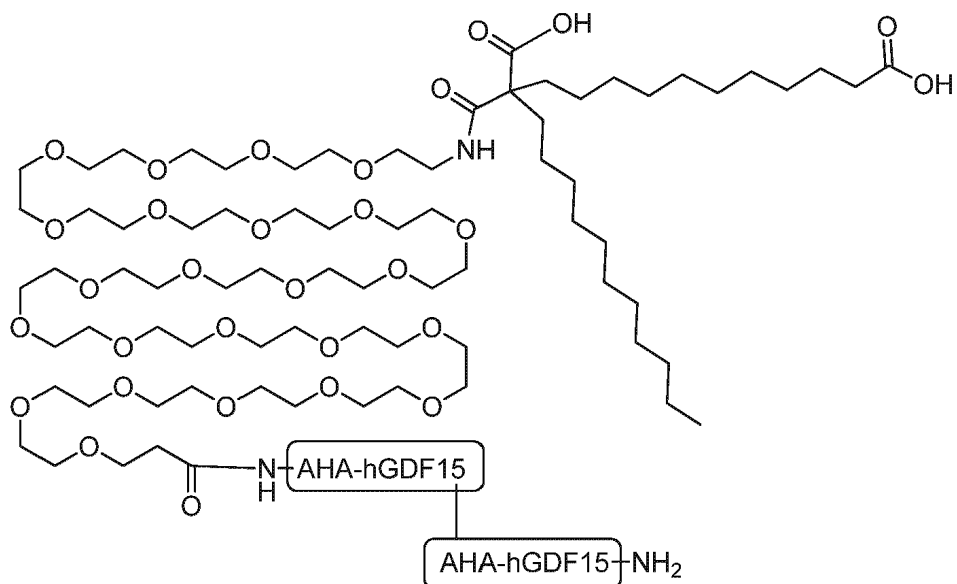
linjen mellom de 2 monomerenheter av his-hDGF15 eller de 2 monomerenheter av hGDF15* betegner en disulfidbinding.

9. Blanding som omfatter konjugatet ifølge krav 8 som har formel C, eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, og konjugatet ifølge krav 8 som har formel E, eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav; eller en blanding som omfatter konjugatet ifølge krav 8 som har formel D, eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, og konjugatet ifølge krav 8 som har formel F, eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

10. Konjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, hvor biomolekylet er MH(199-308)hGDF15, MHA(200-308)hGDF15, AHA(200-308)hGDF15 eller AH(199-308)GDF15, MHHHHHHM-hGDF15 og MHHHHHHH-hGDF15, eller en dimer derav.

11. Konjugat ifølge krav 8, eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, hvor hGDF15* er MH(199-308)hGDF15, MHA(200-308)hGDF15, AHA(200-308)hGDF15 eller AH(199-308)GDF15; og his-hGDF15 er MHHHHHHM-hGDF15 eller MHHHHHHH-hGDF15.

12. Konjugat ifølge krav 8 eller 10, eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, hvor konjugatet er av formel G eller av formel H:

**Formel G;****FORMEL H;**

- 5 hvor AHA-hGDF15 står for SEQ ID NO: 7 og fettsyren er knyttet via linkeren til N-terminalen av én eller to monomerenheter av AHA-hGDF15, og

hvor linjen mellom de to AHA-hGDF15-enheter betegner en disulfidbinding.

13. Blanding som omfatter konjugatet ifølge krav 12 som har formel G, eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, og konjugatet ifølge krav 12 som har
5 formel H, eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

14. Blanding ifølge krav 13, hvor blandingen er et 1:1-molforhold av et konjugat av formel G, eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, og et konjugat av formel H, eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.
10

15. Konjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, 10, 11 eller 12, eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller en blanding av konjugater ifølge et hvilket som helst av kravene 9, 13 eller 14, eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, for anvendelse som et medikament.
15

16. Konjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, 10, 11 eller 12, eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller en blanding av konjugater ifølge krav 9, 13 eller 14, eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, for anvendelse i behandlingen eller forebyggingen av stoffskiftelidelser eller -sykdommer, diabetes, diabetes mellitus type 2, fedme, pankreatitt, dyslipidemi, alkoholisk og ikke-alkoholisk fettlevversykdom/steatohepatitt og andre progressive leversykdommer, insulinresistens, hyperinsulinemi, glukoseintoleranse, hyperglykemi, metabolsk syndrom, hypertensjon, kardiovaskulær sykdom, aterosklerose, perifer arteriell sykdom, slag, hjertesvikt, koronar hjertesykdom, diabeteskomplikasjoner, kronisk nyresykdom, nevropati, gastroparese og andre stoffskiftesykdommer.
20
25

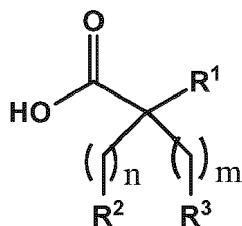
17. Kombinasjon som omfatter en terapeutisk virksom mengde av et konjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, 10, 11 eller 12, eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, eller en blanding av konjugater ifølge krav 9, 13 eller
30 14, eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav; og ett eller flere terapeutisk aktive ko-midler.

18. Kombinasjon ifølge krav 17, hvor ko-middelet velges blant et antidiabetisk middel, et hypolipidemisk middel, antifedmemidler, anti-hypertensive midler og agonister av peroksisom-proliferator-aktiverede reseptorer.

- 5 19. Kombinasjon ifølge krav 18, hvor ko-middelet velges blant insulin, insulinderivater og mimetika; insulinsekretagoger; glyburid, Amaryl; insulintropiske sulfonylurinstoff-reseptorligander; tiazolidindioner, pioglitazon, balaglitazon, rivoglitazon, netoglitazon, troglitazon, englitazon, ciglitazon, adaglitazon, darglitazon, kolesterylestertransferprotein (CETP)-inhibitorer, GSK3
- 10 (glykogensyntasekinase-3)-inhibitorer; RXR-ligander; natriumavhengige glukosekotransporter-inhibitorer; glykogenfosforylase-A-inhibitorer; biguanider; alfa-glukosidase-inhibitorer, GLP-1 (glukagonlignende peptid-1), GLP-1-analoger, GLP-1-mimetika; DPPIV (dipeptidyl peptidase IV)-inhibitorer, inhibitorer av HMG-CoA-reduktase (HMG-CoA = 3-hydroksey-3-metyl-glutarylkoenzym A); skvalensyntaseinhibitorer; FXR-
- 15 ligander (FXR = farnesoid-X-reseptor), LXR-ligander (LXR = lever-X-reseptor); kolestyramin; fibrater; nikotinsyre, aspirin; orlistat eller rimonabant; loop-diuretika, furosemid, torsemid; ACE-inhibitorer (ACE = angiotensidkonverterende enzym); inhibitorer av Na-K-ATPase-membranpumpen; neutralendopeptidase(NEP)-inhibitorer; ACE/NEP-inhibitorer; angiotensin-II-antagonister; renininhibitorer; blokkere av β -
- 20 adrenerge reseptorer; inotropiske midler, dobutamin, milrinon; kalsiumkanalblokkere; aldosteronreseptorantagonister; aldosteronesyntaseinhibitorer; fenofibrat, pioglitazon, rosiglitazon, tesaglitazar, BMS-298585 og L-796449.

20. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en terapeutisk virksom mengde av et
- 25 konjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, 10, 11 eller 12, eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav; eller en blanding av konjugater ifølge krav 9, 13 eller 14, eller et amid, en ester eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, og én eller flere farmasøytisk aksepterbare bærere.

21. Forbindelse med formel:



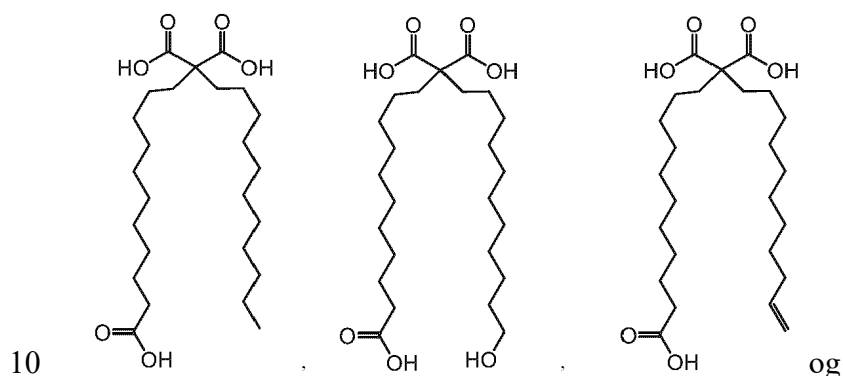
A1

R^1 står for CO_2H ;

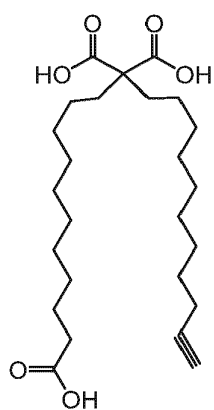
R^2 og R^3 står uavhengig av hverandre for H, OH, CO_2H , $-\text{CH}=\text{CH}_2$ eller $-\text{C}\equiv\text{CH}$; forutsatt
5 at R^2 og R^3 ikke er like;

n og m står uavhengig av hverandre for et heltall mellom 6 og 30; eller et amid, en ester eller et farmasøytisk akseptert salt derav.

22. Forbindelse ifølge krav 21, valgt fra gruppen bestående av:



10



eller et amid, en ester eller et farmasøytisk akseptert salt derav.

