



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3310371 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
C07K 14/00 (2006.01)
C07K 14/605 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.12.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.09.30
(86)	European Application Nr.	16733268.3
(86)	European Filing Date	2016.06.16
(87)	The European Application's Publication Date	2018.04.25
(30)	Priority	2015.06.22, US, 201562182847 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 ; ME
(73)	Proprietor	Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, USA
(72)	Inventor	CHEN, Yanyun, c/o Eli Lilly and CompanyP.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288, USA MEZO, Adam Robert, c/o Eli Lilly and CompanyP.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288, USA QU, Hongchang, c/o Eli Lilly and CompanyP.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288, USA VALENZUELA, Francisco Alcides, c/o Eli Lilly and CompanyP. O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **GLUCAGON AND GLP-1 CO-AGONIST COMPOUNDS**

(56) References
Cited: WO-A1-2013/004983
CA-A1- 2 852 177
WO-A2-2014/152460
WO-A1-2011/094337
WO-A1-2013/074910

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/>

[EP3310371]

1

Patentkrav**1.** Forbindelse med følgende formel:

His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-
Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly

hvor

Xaa2 er Aib;

Xaa9 er Glu eller Ser;

Lys i posisjon 20 er kjemisk modifisert ved konjugering av epsilon-aminogruppen
til Lys-sidekjeden med en C14-C24-fettsyre *via* en linker mellom Lys i posisjon 20
og C14-C24-fettsyren, hvor linker er ([2-(2-aminoetoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-
Glu)_t, hvor t er 1 eller 2;

og

den C-terminale aminosyren eventuelt er amidert;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor
Xaa28 er Glu.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor
Xaa28 er Ser.

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 eller et farmasøytisk
akseptabelt salt derav, hvor t er 1.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 eller et farmasøytisk
akseptabelt salt derav, hvor t er 2.

6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5 eller et farmasøytisk
akseptabelt salt derav, hvor C14-C24-fettsyren er en mettet monosyre eller en
mettet disyre.

[EP3310371]

2

- 5 **7.** Forbindelse ifølge krav 6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori fettsyren er en mettet monosyre eller mettet disyre valgt fra gruppen bestående av myristinsyre (tetradekansyre)(C14 -monosyre), tetradekandisyre (C14-disyre), palmitinsyre (heksadekansyre)(C16-monosyre), heksadekandisyre (C16-disyre), margarinsyre (heptadekansyre)(C17-monosyre), heptadekandisyre (C17-disyre), stearinsyre (oktadekansyre)(C18-monosyre), oktadekandisyre (C18-disyre), nonadesylsyre (nonadekansyre)(C19-monosyre), nonadekandisyre (C19-disyre), arakidonsyre (eikosansyre)(C20-monosyre), eikosandisyre (C20-disyre), heneikosylsyre (heneikosansyre)(C21-monosyre), heneikosandisyre (C21-disyre), 10 behensyre (dokosansyre)(C22), dokosandisyre (C22-disyre), lignocerinsyre (tetrakosansyre)(C24-monosyre) og tetrakosandisyre (C24-disyre).
- 15 **8.** Forbindelse ifølge krav 6 eller 7 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori C14-C24-fettsyren er oktadekandisyre.
- 9.** Forbindelse ifølge krav 6 eller 7 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori C14-C24-fettsyren er eikosandisyre.
- 20 **10.** Forbindelse ifølge hvilket som helst foregående krav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori den C-terminale aminosyren er amidert.
- 11.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 og 10, hvori forbindelsen har følgende formel:
 His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-
 25 Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Glu-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly
 hvori Xaa 2 er Aib;
 Lys i posisjon 20 er kjemisk modifisert ved konjugering av epsilon-aminogruppen til Lys-sidekjeden med $[(2-(2\text{-aminoetoksy})\text{-etoksy})\text{-acetyl}]_2\text{-(}\gamma\text{-Glu)-CO-(CH}_2\text{)}_{16}\text{CO}_2\text{H}$; og
 30 den C-terminale aminosyren er amidert (SEQ ID NO: 5),
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[EP3310371]

3

12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 and 10, hvori forbindelsen har følgende formel:

His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Ser-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly

5 hvori Xaa 2 er Aib;

Lys i posisjon 20 er kjemisk modifisert ved konjugering av epsilon-aminogruppen til Lys-sidekjeden med $[(2-(2\text{-aminoetoksy})\text{-etoksy})\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})_2\text{-CO-(CH}_2\text{)}_{16}\text{CO}_2\text{H}$; og

den C-terminale aminosyren er amidert (SEQ ID NO: 7);

10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 og 9-10, hvori forbindelsen har følgende formel:

His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Glu-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly

15

hvor Xaa 2 er Aib;

Lys i posisjon 20 er kjemisk modifisert ved konjugering av epsilon-aminogruppen til Lys-sidekjeden med $[(2-(2\text{-aminoetoksy})\text{-etoksy})\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO-(CH}_2\text{)}_{18}\text{CO}_2\text{H}$; og

20

den C-terminale aminosyren er amidert (SEQ ID NO: 6);

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 og 9-10, hvori forbindelsen har følgende formel:

His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Ser-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly

25

hvor Xaa 2 er Aib;

Lys i posisjon 20 er kjemisk modifisert ved konjugering av epsilon-aminogruppen til Lys-sidekjeden med $[(2-(2\text{-aminoetoksy})\text{-etoksy})\text{-acetyl})_2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO-(CH}_2\text{)}_{18}\text{CO}_2\text{H}$; og

30

den C-terminale aminosyren er amidert (SEQ ID NO: 8);

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[EP3310371]

4

15. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer, tynner eller eksipient.

5 **16.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i terapi.

17. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandlingen av type 2-diabetes.

10

18. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandlingen av fedme.

15

19. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandlingen av ikke-alkoholisk fettlever sykdom (NAFLD).

20

20. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandlingen av ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH).

21. Mellomforbindelse med følgende formel:

His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly

25

hvor

Xaa2 er Aib;

Xaa28 er Glu eller Ser; og

den C-terminale aminosyren eventuelt er amidert (SEQ ID NO: 9), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

30

22. Mellomforbindelse ifølge krav 21, hvor Xaa28 er Glu.

23. Mellomforbindelse ifølge krav 21, hvor Xaa28 er Ser.

[EP3310371]

5

24. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med følgende formel:

His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly, hvori

5 Xaa2 er Aib;

Xaa9 er Glu eller Ser;

Lys i posisjon 20 er kjemisk modifisert ved konjugering av epsilon-aminogruppen til Lys-sidekjeden med en C14-C24-fettsyre *via* en linker mellom

10 Lys i posisjon 20 og C14-C24-fettsyren, hvori linkeren er ([2-(2-aminoetoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)_t, hvori t er 1 eller 2; og

den C-terminale aminosyren eventuelt er amidert; der fremgangsmåten omfatter trinnene:

(i) å modifisere en mellomforbindelse med følgende formel:

15 His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly, hvori

Xaa2 er Aib;

Xaa28 er Glu eller Ser; og

20 den C-terminale aminosyren eventuelt er amidert (SEQ ID NO: 9) ved konjugering av epsilon-aminogruppen til Lys-sidekjeden i posisjon 20 til mellomforbindelsen med en C14-C24-fettsyre *via* en linker, hvori linkeren er ([2-(2-aminoetoksy)-etoksy]-acetyl)₂-(γ-Glu)_t, hvori t er 1 eller 2.