



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3356386 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07K 7/06 (2006.01)**  
**A61P 3/04 (2006.01)**  
**A61P 3/10 (2006.01)**  
**A61K 38/00 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                             |
|------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                | 2024.07.01                                                                                                                                                                                  |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2024.02.14                                                                                                                                                                                  |
| (86) | European Application Nr.                                             | 16782150.3                                                                                                                                                                                  |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2016.09.29                                                                                                                                                                                  |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2018.08.08                                                                                                                                                                                  |
| (30) | Priority                                                             | 2015.09.30, US, 201562235003 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                                                                                                                                                                                     |
|      | Designated Validation States:                                        | MA ; MD                                                                                                                                                                                     |
| (73) | Proprietor                                                           | Rhythm Pharmaceuticals, Inc., 222 Berkeley Street, 12th floor, Boston, MA 02116, USA                                                                                                        |
| (72) | Inventor                                                             | SHARMA, Shubh, 6 Petty Rd, Cranbury, NJ 08512, USA<br>VAN DER PLOEG, Leonardus H.T., 101 Hammond Street, Newton, MA 02467, USA<br>HENDERSON, Bart, 48 Prentiss Lane, Belmont, MA 02478, USA |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge                                                                                                                                             |

|      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title             | <b>METHOD OF TREATING MELANOCORTIN-4 RECEPTOR PATHWAY-ASSOCIATED DISORDERS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (56) | References Cited: | WO-A1-2011/060352<br>WO-A1-2014/144260<br>WO-A1-2013/102047<br>WO-A2-2010/144344<br>CA-A1- 2 793 119<br>REBECCA E. MERCER ET AL: "Magel2 Is Required for Leptin-Mediated Depolarization of POMC Neurons in the Hypothalamic Arcuate Nucleus in Mice", PLOS GENETICS, vol. 9, no. 1, 17 January 2013 (2013-01-17), page e1003207, XP055321378, US ISSN: 1553-7390, DOI: 10.1371/journal.pgen.1003207<br>AL-OBEIDI F ET AL: "POTENT AND PROLONGED ACTING CYCLIC LACTAM ANALOGUES OF ALPHA MELANOTROPIN DESIGN BASED ON MOLECULAR DYNAMICS", JOURNAL OF |

MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 32, no. 12, 1 January 1989 (1989-01-01), pages 2555-2561, XP009090095, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00132A010

KONG Y. CHEN ET AL: "RM-493, a Melanocortin-4 Receptor (MC4R) Agonist, Increases Resting Energy Expenditure in Obese Individuals", JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, vol. 100, no. 4, 1 April 2015 (2015-04-01), pages 1639-1645, XP55321410, US ISSN: 0021-972X, DOI: 10.1210/jc.2014-4024

YAN LIANG ZENG ET AL: "Structure-activity relationships of beta-MSH derived melanocortin-4 receptor peptide agonists", CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS LTD, HILVERSUM; NL, vol. 7, no. 11, 1 June 2007 (2007-06-01), pages 1052-1067, XP009121020, ISSN: 1568-0266, DOI: 10.2174/156802607780906591

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/>

3356386

1

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

5

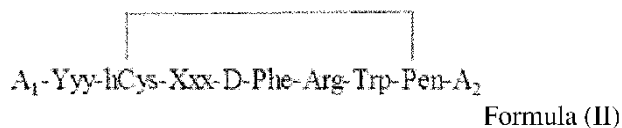
hvor Xxx er Asn, Gln, Ser eller Thr,

hvor A<sub>1</sub> er H eller Ac,

hvor A<sub>2</sub> er OH eller NH<sub>2</sub>, og

hvor Yyy er Lys, Arg, D-Lys eller D-Arg, eller

10 et farmasøytisk aksepterbart salt, en enkelt stereoisomer, en blanding av stereoisomerer eller en ester derav.

**2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er en forbindelse med formel II:**

15

hvor Xxx er Asn, Gln, Ser eller Thr,

hvor A<sub>1</sub> er H eller Ac,

hvor A<sub>2</sub> er OH eller NH<sub>2</sub>, og

hvor Yyy er Lys, Arg, D-Lys eller D-Arg.

20

**3. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 eller 2, hvor forbindelsen omfatter sekvensen av:**

Ac-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 1)

Ac-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 2)

25 Ac-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 3)

Ac-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 4)

Ac-Arg-(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Apr)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 5)

Ac-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 6)

H-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 7)

30 H-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 8)

- Ac-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 9)  
H-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 10)  
Ac-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO:11)  
H-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 12)  
5 Ac-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 13)  
Ac-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 14)  
H-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:15)  
H-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 16)  
Ac-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 17)  
10 H-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 18)  
Ac-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 19)  
H-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 20)  
Ac-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 21)  
H-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 22)  
15 H-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 23)  
Ac-D-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 24)  
H-D-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 25)  
Ac-D-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 26)  
H-D-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 27)  
20 Ac-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 28)  
Ac-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 29)  
H-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 30)  
H-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 31)  
Ac-D-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 32)  
25 H-D-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 33)  
Ac-D-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 34)  
H-D-Lys-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 35)  
Ac-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 36)  
H-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 37)  
30 H-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 38)  
Ac-D-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 39)  
H-D-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 40)  
Ac-D-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO:41)

- H-D-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO:42)  
 Ac-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 43)  
 Ac-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO:44)  
 H-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 45)  
 5 H-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 46)  
 Ac-D-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 47)  
 H-D-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 48)  
 Ac-D-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 49)  
 H-D-Lys-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 50)  
 10 Ac-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 51)  
 H-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 52)  
 H-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 53)  
 Ac-D-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 54)  
 H-D-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 55)  
 15 Ac-D-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 56)  
 H-D-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 57)  
 Ac-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 58)  
 Ac-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 59)  
 H-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 60)  
 20 H-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (SEQ ID NO: 61)  
 Ac-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 62)  
 H-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 63)  
 Ac-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 64)  
 H-D-Lys-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 65),  
 25 eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

**4.** Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 og en farmasøytisk aksepterbart bærer.

- 30 **5.** Enhetsdose som omfatter en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor enhetsdosen inneholder 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 eller 100 mg av forbindelsen.

3356386

4

**6.** Enhetsdose ifølge krav 5, som inneholder 0,5 mg, 1,0 mg eller 1,5 mg av forbindelsen.

5    **7.** Enhetsdose ifølge et hvilket som helst av kravene 5-6, som egner seg for injeksjon.

**8.** Enhetsdose ifølge et hvilket som helst av kravene 5-7, som er anordnet i en for injeksjon egnet avgivelsesanordning.

10

**9.** Sammensetning for anvendelse i behandling av en tilstand eller lidelse hos et subjekt med behov for dette, omfattende å administrere en terapeutisk virksom mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 4, eller en enhetsdose ifølge et hvilket som  
15    helst av kravene 5-8.

**10.** Sammensetning for anvendelse ifølge krav 9, omfattende å fremkalle en agonistvirkning fra en melanokortinreseptor i subjektet.

20    **11.** Sammensetning for anvendelse ifølge krav 9, hvor tilstanden eller lidelsen er en stoffskiftesykdom eller en medisinsk tilstand ledsaget av vektøkning, slik som fedme, en ernærings sykdom eller Prader-Willi-syndrom.

**12.** Sammensetning for anvendelse ifølge krav 9, hvor forbindelsen, den  
25    farmasøytiske sammensetning eller enhetsdosen administreres i en mengde som er tilstrekkelig til å:

- 30    (i) redusere næringsinntak, redusere kroppsvekt, eller begge, hos subjektet;  
      (ii) lindre eller forbedre et klinisk symptom på fedme, diabetes type II, en prediabetisk tilstand, et blodnivå av hemoglobin A1C (Hb1Ac) over 6%,  
      hyperinsulinemi, hyperlipidemi, insulininsensitivitet, glukoseintoleranse eller aspekter av metabolsk syndrom;  
      (iii) forsinke, hemme eller forhindre progresjonen av fedme og/eller fedmerelaterte indikasjoner; eller

(iv) delvis eller fullstendig forsinke, hemme eller forhindre debuten eller utviklingen av fedme eller en fedmerelatert indikasjon.

**13.** Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9-12, hvor  
5 forbindelsen, den farmasøytiske sammensetning eller enhetsdosen administreres  
daglig i et tidsrom på i det minste 3 uker, valgfritt i det minste 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,  
12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33,  
34, 35, 36, 37, 38, 39 eller 40 uker eller mer, eller i det minste 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,  
9, 10, 11 eller 12 måneder eller mer, eller i det minste 1, 2, 3, 4 år eller mer.

10

**14.** Sammensetning for anvendelse ifølge krav 9, hvor subjektet:

(i) er overvektig;

(ii) har alvorlig fedme med tidlig debut;

(iii) er hyperfagisk;

15 (iv) har en kroppsmasseindeks (BMI) på mer enn 25 kg/m<sup>2</sup> forut for  
administrasjon av forbindelsen, den farmasøytiske sammensetning eller  
enhetsdosen, valgfritt på tidspunktet for forskrivning av forbindelsen, den  
farmasøytiske sammensetning eller enhetsdosen, eller på tidspunktet for den  
første administrasjon av forbindelsen, den farmasøytiske sammensetning  
20 eller enhetsdosen; og/eller

(v) har, på tidspunktet for forskrivning av forbindelsen, den farmasøytiske  
sammensetning eller enhetsdosen, eller på tidspunktet for den første  
administrasjon av forbindelsen, den farmasøytiske sammensetning eller  
enhetsdosen, ikke bestått én eller flere tidligere terapier.