



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3402811 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07K 14/705 (2006.01)**  
**A61K 38/17 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                      | 2022.06.13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2022.03.30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 17701078.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2017.01.13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2018.11.21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (30) | Priority                                                                   | 2016.10.27, EP, 16195965<br>2016.01.13, WO, PCT/CN16/070791<br>2016.03.17, WO, PCT/CN16/076580                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (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 Validation<br>States:                                           | MA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| (73) | Proprietor                                                                 | Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsværd, Danmark                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| (72) | Inventor                                                                   | CHEN, Jianhe, Novo Nordisk R/D Center China Building 2 20 Life Science Park Rd<br>Changping District, Beijing 102206, Kina<br>LAU, Jesper F., Novo Nordisk A/S Novo Allé, 2880 Bagsværd, Danmark<br>KODRA, János Tibor, Novo Nordisk A/S Novo Allé, 2880 Bagsværd, Danmark<br>WIECZOREK, Birgit, Henrik Rungs Gade 17 2.tv, 2200 København N, Danmark<br>LINDEROTH, Lars, Novo Nordisk A/S Novo Allé, 2880 Bagsværd, Danmark<br>THØGERSEN, Henning, Novo Nordisk A/S Novo Allé, 2880 Bagsværd, Danmark<br>RASMUSSEN, Salka Elbøl, Novo Nordisk A/S Novo Allé, 2880 Bagsværd, Danmark<br>GARIBAY, Patrick William, Novo Nordisk A/S Novo Allé, 2880 Bagsværd, Danmark |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

---

|      |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title                | <b>EGF(A) ANALOGUES WITH FATTY ACID SUBSTITUENTS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (56) | References<br>Cited: | EP-A2- 2 296 694<br>WO-A1-2012/177741<br>LIM SUNG IN ET AL: "Site-specific fatty acid-conjugation to prolong protein half-life in vivo",<br>JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, vol. 170, no. 2, 2 June 2013 (2013-06-02), pages 219-<br>225, XP028676591, ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/J.JCONREL.2013.05.023<br>SHAN L ET AL: "PCSK9 binds to multiple receptors and can be functionally inhibited by an EGF-<br>A peptide", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ELSEVIER,<br>AMSTERDAM, NL, vol. 375, no. 1, 10 October 2008 (2008-10-10), pages 69-73, XP024520475,<br>ISSN: 0006-291X, DOI: 10.1016/J.BBRC.2008.07.106 [retrieved on 2008-07-31] cited in the<br>application |

Bergeron, ET AL: "Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibition A New Therapeutic Mechanism for Reducing Cardiovascular Disease Risk", *Circulation*, vol. 132 26 October 2015 (2015-10-26), pages 1648-1666, XP055352799, Retrieved from the Internet: URL:<http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/132/17/1648.full.pdf?download=true> [retrieved on 2017-03-08]

YINGNAN ZHANG ET AL: "Calcium-Independent Inhibition of PCSK9 by Affinity-Improved Variants of the LDL Receptor EGF(A) Domain", *JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY*, vol. 422, no. 5, 1 October 2012 (2012-10-01), pages 685-696, XP055199848, ISSN: 0022-2836, DOI: 10.1016/j.jmb.2012.06.018 cited in the application

H.-M. GU ET AL: "Characterization of the role of EGF-A of low density lipoprotein receptor in PCSK9 binding", *THE JOURNAL OF LIPID RESEARCH*, vol. 54, no. 12, 1 December 2013 (2013-12-01), pages 3345-3357, XP055199978, ISSN: 0022-2275, DOI: 10.1194/jlr.M041129

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. EGF(A)-derivat omfattende en EGF(A)-peptidanalogs omfattende 301Leu og en substituent omfattende minst én fettsyregruppe, hvori EGF(A)-peptidanalogen har 1–8  
5 aminosyresubstitusjoner sammenlignet med EGF(A)-domenet, aminosyrene 293–332 i LDL-R, definert av SEQ ID NO:1, og hvori derivatet har en  $K_i$  under 5 nM når målt i en PCSK9-LDL-R-bindende kompetitiv ELISA som beskrevet i del D1.1 i beskrivelsen.
2. EGF(A)-derivatet ifølge krav 1, hvori substituenten omfatter en karboksylsyre, en  
10 sulfonsyre, en tetrazoldel, en metylsulfonylkarbamoylaminodel eller en 3-hydrokysisoksazoldel og 8–20 etterfølgende  $-\text{CH}_2$ -grupper.
3. EGF(A)-derivatet ifølge krav 1, hvori substituenten har formel I:  
 $\text{Z}_1\text{-Z}_2\text{-Z}_3\text{-Z}_4\text{-Z}_5\text{-Z}_6\text{-Z}_7\text{-Z}_8\text{-Z}_9\text{-Z}_{10}$  [I] hvori  
15  $\text{Z}_1$  er valgt fra:  
Kjem. 1:  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n\text{-CO-}^*$ ,  
Kjem. 2: tetrazolyl- $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-}^*$ ,  
Kjem. 3:  $\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{-O}-(\text{CH}_2)_m\text{-CO-}^*$ ,  
Kjem. 4:  $\text{HOS(O)}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-CO-}^*$ ,  
20 Kjem. 5:  $\text{MeS(O)}_2\text{NH(CO)N-(CH}_2)_n\text{-CO-}^*$  og  
Kjem. 6: 3-HO-isoksazol- $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-}^*$   
hvori  
n er et heltall i området på 8–20,  
m er et heltall i området på 8–11,  
25  $-\text{COOH}$ -gruppen i kjem. 3 kan være festet til posisjon 2, 3 eller 4 på fenylingen, symbolet \* indikerer festepunktet til nitrogenet i  $\text{Z}_2$  eller, hvis  $\text{Z}_2$  er en binding, til nitrogenet på det nærliggende Z-elementet;  
 $\text{Z}_2$  er valgt fra  
Kjem. 7:  $^*\text{-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CO-}^*$ ,  
30 Kjem. 8:  $^*\text{-NH-CH}_2\text{-(C}_6\text{H}_{10})\text{-CO-}^*$  og  
en binding;  
 $\text{Z}_3$  er valgt fra:  
 $\gamma\text{Glu}$ , Glu og en binding;

Z<sub>4</sub>, Z<sub>5</sub>, Z<sub>6</sub>, Z<sub>7</sub>, Z<sub>8</sub>, Z<sub>9</sub> er valgt, uavhengig av hverandre, fra:

Glu, γGlu, Gly, Ser, Ala, Thr, Ado, Aeep, Aeeep, TtdSuc og en binding;

Z<sub>10</sub> er valgt fra:

Kjem. 14: \*-NH-CH<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>-\* og en binding.

5

4. EGF(A)-derivatet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori EGF(A)-derivatet omfatter én eller to substituent(er) valgt fra gruppen som består av:

HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>-CO-gGlu-2xADO-

HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>-CO-NH-CH<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>)-CO-gGlu-2xADO-

HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>-CO-gGlu-2xADO-

HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>-CO-gGlu-2xADO-NH-CH<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>-

HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>-CO-gGlu-

HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>-CO-NH-CH<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>)-CO-gGlu-2xADO-

HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-CO-gGlu-2xADO-

HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-CO-gGlu-

HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-CO-gGlu-2xADO-

HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>-CO-gGlu-2xADO-

4-HOOC-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CO-gGlu-2xADO-

4-HOOC-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CO-gGlu-3xADO-

4-HOOC-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CO-gGlu-

4-HOOC-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CO-2xgGlu-

4-HOOC-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CO-gGlu-3xGly-

4-HOOC-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CO-2xgGlu-2xADO-

4-HOOC-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CO-gGlu-TtdSuc-

4-HOOC-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CO-

4-HOOC-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CO-gGlu-4xADO-

4-HOOC-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CO-NH-CH<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>)-CO-gGlu-2xADO-

4-HOOC-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CO-gGlu-2xADO-

3-HOOC-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CO-gGlu-2xADO-

3-HO-isoksazol-(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>-CO-gGlu-2xADO-

HOS(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CO-gGlu-2xADO-NH-CH<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>-

HOS(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>-CO-gGlu-2xADO-

Tetrazolyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CO-NH-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO-ADO-ADO-NH-CH<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-

CH<sub>2</sub>-

Tetrazolyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>-CO-gGlu-2xADO-

Tetrazolyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CO-gGlu-2xADO- og

MeS(O)<sub>2</sub>NH(CO)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>-CO-gGlu-2xADO-.

5. EGF(A)-derivatet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori EGF(A)-peptidanalogen omfatter én, to, tre, fire eller alle fem av de følgende (villtype) aminosyreresten(e): 295Asn, 296Glu, 298Leu, 302Gly og 310Asp.

5

6. EGF(A)-derivatet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori EGF(A)-peptidanalogen omfatter villtyperesten 310Asp.

7. EGF(A)-derivatet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori EGF(A)-peptidanalogen omfatter villtyperesten 295Asn.

10

8. EGF(A)-derivatet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori EGF(A)-peptidanalogen omfatter 299Asp (D) eller 299Ala (A).

9. EGF(A)-derivatet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori EGF(A)-peptidanalogen omfatter 307Ile (I).

15

10. EGF(A)-derivatet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori EGF(A)-peptidanalogen omfatter 309Arg (R).

20

11. EGF(A)-derivatet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori EGF(A)-peptidanalogen omfatter en substitusjon av 312Lys av en aminosyre valgt fra gruppen som består av: 312Glu, 312Asp, 312Gln og 312Arg.

12. EGF(A)-derivatet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori EGF(A)-peptidanalogen omfatter minst to aminosyresubstitusjoner identifisert av en hvilken som helst av gruppene:

25

i. 301Leu og 309Arg

ii. 301Leu, 309Arg, 312Glu

- iii. 301Leu, 307Ile og 309Arg
- iv. 301Leu, 307Ile, 309Arg og 312Glu
- v. 301Leu, 309Arg og 321Glu
- vi. 301Leu, 309Arg, 321Glu og 312Glu
- 5 vii. 301Leu, 307Ile, 309Arg og 299Ala
- viii. 301Leu, 307Ile, 309Arg, 299Ala og 312Glu
- ix. 301Leu og 309Arg og minst én Lys-substitusjon
- x. 301Leu, 309Arg, 312Glu og minst én Lys-substitusjon
- xi. 301Leu, 307Ile og 309Arg og minst én Lys-substitusjon
- 10 xii. 301Leu, 307Ile, 309Arg og 312Glu og minst én Lys-substitusjon
- xiii. 301Leu, 309Arg og 321Glu og minst én Lys-substitusjon
- xiv. 301Leu, 309Arg, 321Glu og 312Glu og minst én Lys-substitusjon
- xv. 301Leu, 307Ile, 309Arg og 299Ala og minst én Lys-substitusjon og
- xvi. 301Leu, 307Ile, 309Arg, 299Ala og 312Glu og minst én Lys-substitusjon.

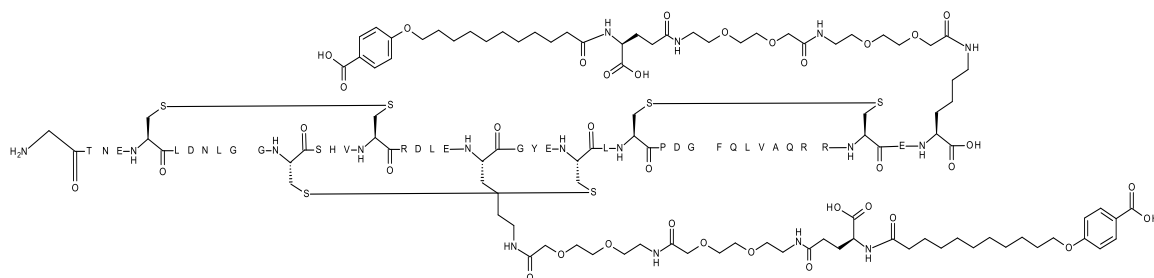
15

13. EGF(A)-derivatet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori minst én substituent er festet til en Lys-rest i EGF(A)-peptidanalogen valgt fra gruppen som består av: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 296Lys, 299Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 312Lys, 313Lys, 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 20 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys og 333Lys.

25

14. EGF(A)-derivatet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori EGF(A)-peptidanalogen omfatter minst én Lys-rest valgt fra gruppen som består av: 313Lys, 324Lys, 328Lys og 333Lys.
15. EGF(A)-derivatet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori én eller to substituent(er) er festet til en Lys-rest i EGF(A)-peptidanalogen.
16. EGF(A)-derivatet ifølge krav 1, hvori EGF(A)-derivatet er valgt fra gruppen av 30 EGF(A)-derivater som består av: Eksempelforbindelser 1–44, 46–47, 51–55, 57, 60–64, 66–69, 71–102 og 106–159 beskrevet i del C.1 og tabell 4 i beskrivelsen.
17. Et EGF(A)-derivat valgt fra gruppen som består av:

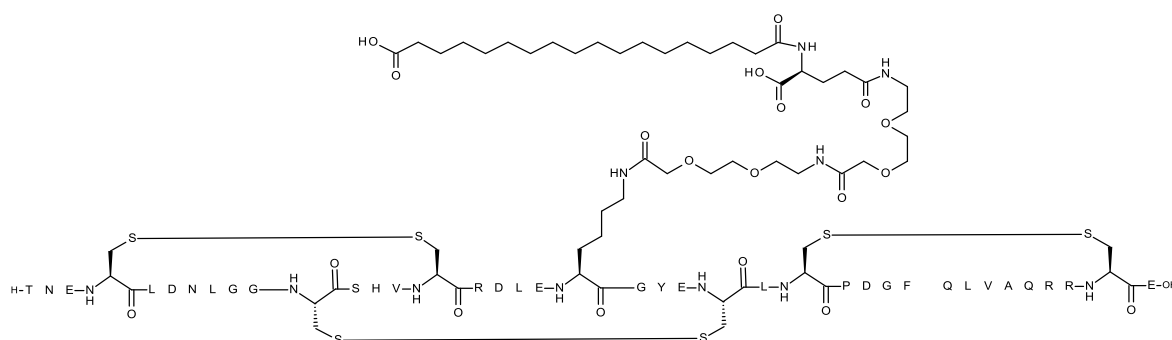
## i. Eksempelforbindelse 31



hvor i aminosyresekvensen til peptidbakbeinet er SEQ ID NO: 32,

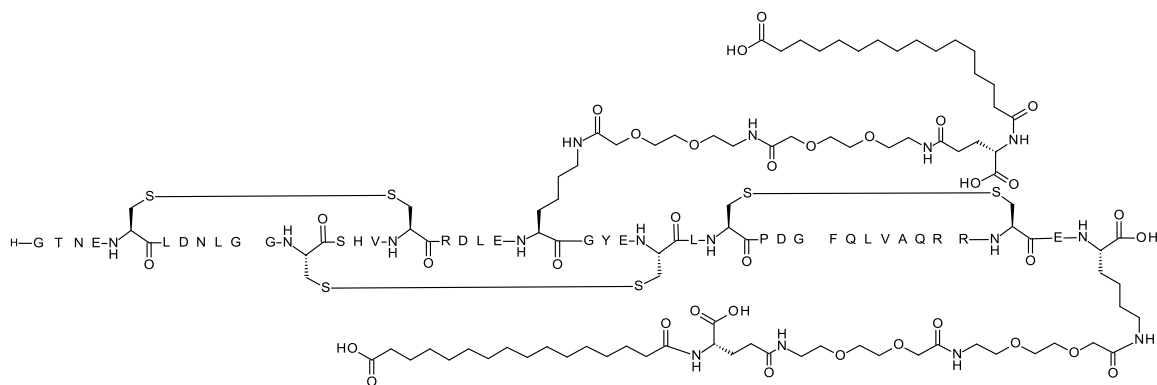
5

## ii. Eksempelforbindelse 95,



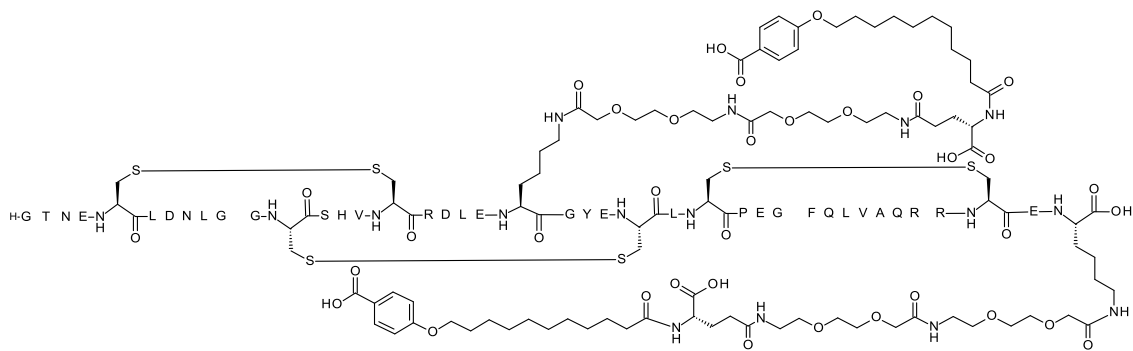
hvor i aminosyresekvensen til peptidbakbeinet er SEQ ID NO: 76,

## 10 iii. Eksempelforbindelse 128



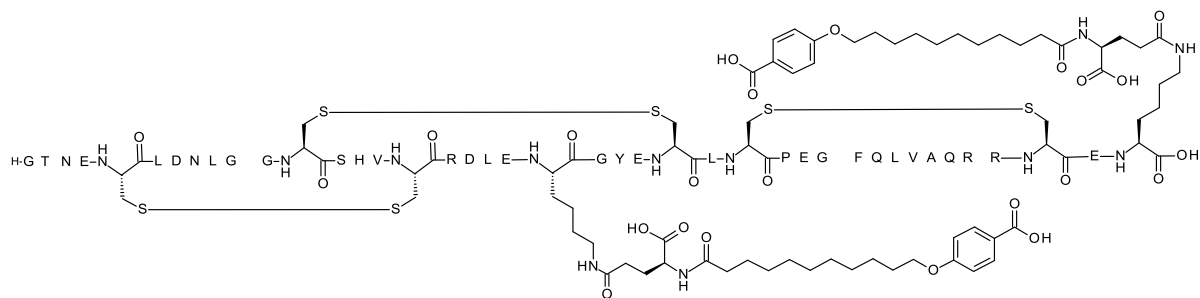
hvor i aminosyresekvensen til peptidbakbeinet er SEQ ID NO: 32,

## iv. Eksempelforbindelse 133,



hvor aminosyresekvensen til peptidbakbeinet er SEQ ID NO: 98,

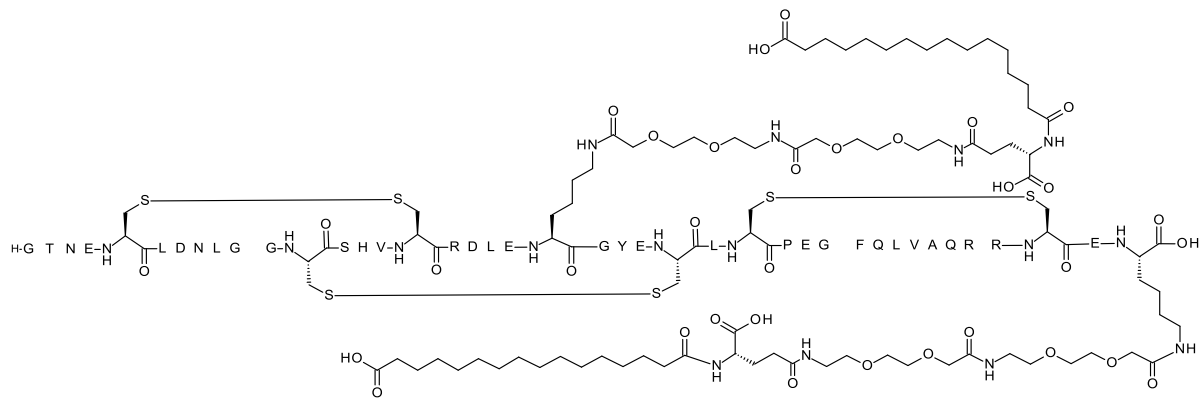
v. Eksempelforbindelse 143,



5

hvor aminosyresekvensen til peptidbakbeinet er SEQ ID NO: 98,

vi. Eksempelforbindelse 144,



10

hvor aminosyresekvensen til peptidbakbeinet er SEQ ID NO:98,

vii. Eksempelforbindelse 150,



5

10

hvor i aminosyresekvensen til peptidbakbeinet er SEQ ID NO:105.

5



hvor i aminosyresekvensen til peptidbakbeinet er SEQ ID NO:104.

15

20

25

22. EGF(A)-peptidanalogen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene 19–21, hvori EGF(A)-peptidpeptidanalogen er definert som EGF(A)-peptidanalogen i hvilke som helst av kravene 5–12.

23. EGF(A)-peptidanalogen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene 19–22, EGF(A) videre omfattende minst én Lys-substitusjon valgt fra gruppen som består av: 292Lys, 293Lys, 294Lys, 296Lys, 299Lys, 300Lys, 303Lys, 305Lys, 306Lys, 309Lys, 311Lys, 313Lys, 5 314Lys, 315Lys, 316Lys, 318Lys, 320Lys, 321Lys, 322Lys, 323Lys, 324Lys, 325Lys, 326Lys, 327Lys, 328Lys, 329Lys, 330Lys, 332Lys og 333Lys.