



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3464324 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

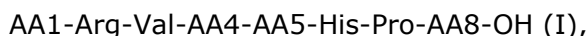
(45)	Translation Published	2021.09.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.04.07
(86)	European Application Nr.	17727220.0
(86)	European Filing Date	2017.06.02
(87)	The European Application's Publication Date	2019.04.10
(30)	Priority	2016.08.23, EP, 16185403 2016.06.02, US, 201662344831 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 Validation States:	MA ; MD
(73)	Proprietor	Ferring B.V., Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp, Nederland
(72)	Inventor	STALEWSKI, Jacek, 10194 Wateridge Circle 154, San Diego, CA 92121, USA CABLE, Edward Earl, 8616 Octans St., San Diego, CA 92126, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	ANGIOTENSIN-1-RECEPTOR ANTAGONISTS
(56)	References Cited:	WO-A2-2008/142576 WO-A2-2010/077339 SAMANEN J ET AL: "EFFECTS OF D-AMINO ACID SUBSTITUTION ON ANTAGONIST ACTIVITIES OF ANGIOTENSIN II ANALOGUES", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 31, no. 3, 1 January 1988 (1988-01-01), pages 510-516, XP000867865, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00398A005 cited in the application Jonathan D Violin ET AL: "Beta-arrestin-biased ligands at the AT1R: a novel approach to the treatment of acute heart failure", Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, 1 January 2012 (2012-01-01), pages e149-e154, XP055351313, DOI: 10.1016/j.ddstr.2014.01.001 Retrieved from the Internet: URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1740677314000023/pdfft?md5=0dd4048ba0cc93fdaf305e19889b81b3&pid=1-s2.0-S1740677314000023-main.pdf [retrieved on 2017-03-02]

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. En forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:



hvor

AA1 er en aminosyrerest valgt fra gruppen bestående av sarkosin og ((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroksyheksyl)-glysin;

AA4 er en aminosyrerest valgt fra gruppen bestående av tyrosin eller *meta*-tyrosin, hver av dem er eventuelt substituert med minst én substituent valgt fra gruppen bestående av halo og hydroksyl;

AA5 er en aminosyrerest valgt fra gruppen bestående av valin, leusin, isoleusin, glysin, alanin, fenylalanin, treonin, lysin, og tyrosin, hver av dem er eventuelt substituert med minst én substituent valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆ alkyl, C₄₋₆ sykloalkyl, NH₂, aryl, og heteroaryl; og

AA8 er en aminosyrerest valgt fra gruppen bestående av 1-naftylalanin, (3-benzotienyl)-alanin, og fenylalanin substituert med minst én substituent valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₄₋₆ sykloalkyl, halo, CN, aryl, og heteroaryl, hvor den minst ene substituenten er i 2-stillingen på fenylingen av fenylalaninet;

hvor AA8 er en D-aminosyrerest, og hver av Arg, Val, AA4, AA5, His, og Pro i formel (I) er en L-aminosyrerest;

og hvor forbindelsen med formel (I) viser angiotensin-1-reseptor antagonistaktivitet.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvor AA4 er tyrosin eventuelt substituert med minst én substituent, hvor den minst ene substituenten er i 3-stillingen på fenylingen av tyrosinet, for eksempel hvor AA4 er tyrosin, *meta*-tyrosin, 3-hydroksytyrosin, eller 3-klortyrosin.

3. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvor AA5 er en aminosyre rest valgt fra gruppen bestående av valin, leusin, isoleusin, glysin, alanin, fenylalanin, treonin, lysin, og tyrosin, hver av dem er eventuelt substituert med minst én substituent valgt fra gruppen bestående av CH₃, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, NH₂, tienyl, og tiazolyl, for eksempel hvor AA5 er valin, isoleusin, syklobutylglysin, syklopentylglysin, sykloheksylglysin, sykloheksylalanin, leusin, *o*-metyl treonin, lysin, fenylalanin, tyrosin, 4-aminofenylalanin, 3-tienylalanin, 2-tienylalanin, eller 4-tiazolylalanin, for eksempel hvor AA5 er valin, isoleusin, syklopentylglysin, sykloheksylglysin, eller *O*-metyl treonin.

4. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvor AA8 er en aminosyrerest valgt fra gruppen bestående av D-1-naftylalanin, D-(3-benzotienyl)alanin, og D-fenylalanin substituert med minst én substituent valgt fra gruppen bestående av CH₃, CF₃, Cl, Br, CN, og fenyl, for eksempel hvor AA8 er D-1-naftylalanin, D-(3-benzotienyl)-alanin, D-2-klorfenylalanin, D-2-bromfenylalanin, D-2-metylfenylalanin, D-2-trifluor-

5. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvor AA1 er sarkosin.

6. Forbindelsen ifølge krav 5, hvor AA4 er tyrosin, *meta*-tyrosin, 3-hydroksytyrosin, eller 3-klortyrosin.

7. Forbindelsen ifølge krav 5 eller 6, hvor AA5 er valin, isoleusin, lysin, tyrosin, 4-aminofenylalanin, sykloheksylalanin, syklopentylglysin, sykloheksylglysin, fenylalanin, O-metyltreonin, 3-tienylalanin, 2-tienylalanin, eller 4-tiazolylalanin.

8. Forbindelsen ifølge krav 5, 6 eller 7, hvor AA8 er D-1-naftylalanin, D-(3-benzotienyl)-alanin, D-2-klorfenylalanin, D-2-bromfenylalanin, D-2-metylfenylalanin, D-2-trifluormetylfenylalanin, D-2-cyanofenylalanin, D-2-fenylfenylalanin, D-2,4-diklorfenylalanin, eller D-2,6-dimetylfenylalanin.

9. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvor AA1 er ((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroksyheksyl)-glysin.

10. Forbindelsen ifølge krav 9, hvor AA4 er tyrosin.

11. Forbindelsen ifølge krav 9 eller 10, hvor AA5 er valin eller sykloheksylglysin.

12. Forbindelsen ifølge krav 9, 10 eller 11, hvor AA8 er D-1-naftylalanin, D-(3-benzotienyl)-alanin, D-2-klorfenylalanin, D-2-metylfenylalanin, eller D-2-fenylfenylalanin.

13. Forbindelsen ifølge krav 1, hvor forbindelsen er:

- (1) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
- (2) Sar-Arg-Val-Tyr-Lys-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
- (3) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-CF₃))-OH;
- (4) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (5) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-CN))-OH;
- (6) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Ph))-OH;

- (7) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2,4-diCl))-OH;
(8) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2,6-diMe))-OH;
(9) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH;
(10) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-(3-benzotienyl)alanin)-OH;
5 (11) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Br))-OH;
(12) Sar-Arg-Val-Tyr-Tyr-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
(13) Sar-Arg-Val-Tyr-Aph-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
(14) Sar-Arg-Val-Tyr-Cha-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
(15) Sar-Arg-Val-Tyr-Cpg-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
10 (16) Sar-Arg-Val-Tyr-Phe-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
(17) Sar-Arg-Val-Tyr-Thr(Me)-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
(18) Sar-Arg-Val-Tyr-Cpg-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
(19) Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
(20) Sar-Arg-Val-Tyr-Aph-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
15 (21) Sar-Arg-Val-Tyr-Thr(Me)-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
(22) Sar-Arg-Val-Tyr-(3-Thi)-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
(23) Sar-Arg-Val-Tyr-(2-Thi)-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
(24) Sar-Arg-Val-Tyr-(Ala(4-Thz))-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
(25) Sar-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
20 (26) Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-CF₃))-OH;
(27) Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH;
(28) Sar-Arg-Val-Tyr(3-Cl)-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
(29) Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
(30) Sar-Arg-Val-(*m*-Tyr)-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
25 (31) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
(32) Sar-Arg-Val-DOPA-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
(33) Sar-Arg-Val-Aph-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
(34) Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
(35) Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-(3-benzotienyl)alanin)-OH;
30 (36) Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Ph))-OH;
(37) Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
(38) Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-(3-benzotienyl)alanin)-OH;
(39) Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Ph))-OH;
(40) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-INal)-OH;
35 (41) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-(3-benzotienyl)alanin)-OH;
(42) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Ph))-OH;
(43) Glac-Arg-Val-Tyr-Cpg-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
(44) Glac-Arg-Val-Tyr-Cpg-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH;
(45) Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH; eller

(46) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH.

14. Forbindelsen ifølge krav 1, hvor forbindelsen er:

(4) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;

(9) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH;

(29) Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;

(31) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;

(45) Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH; eller

(46) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH.

15. Forbindelsen ifølge krav 1, hvor forbindelsen er Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH.

16. En farmasøytisk sammensetning, som omfatter forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

17. En farmasøytisk sammensetning i henhold til krav 16, for anvendelse ved behandling av hypertensjon, svangerskapsforgiftning eller a nyresykdom induisert av graviditet.

18. En farmasøytisk sammensetning for anvendelse i henhold til krav 17, hvor hypertensjonen er induisert av graviditet, svangerskapsforgiftning eller nyresykdom.