



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3628680 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 14/47 (2006.01)

C07K 7/08 (2006.01)

A61K 47/64 (2017.01)

A61K 38/00 (2006.01)

C07K 7/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.11.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.09.08
(86)	European Application Nr.	19194070.9
(86)	European Filing Date	2015.06.12
(87)	The European Application's Publication Date	2020.04.01
(30)	Priority	2014.06.12, US, 201462011368 P, 2014.11.10, US, 201462077460 P 2015.01.28, US, 201562108772 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
(62)	Divided application	EP3154561, 2015.06.12
(73)	Proprietor	RA Pharmaceuticals, Inc., 87 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140, USA
(72)	Inventor	Hoarty, Michelle Denise, 14 Elligwood Ave., Billerica, MA 01821, USA Dhamnaskar, Ketki Ashok, 101 Western Avenue Apartment 37, Cambridge, MA 02139, USA Elbaum, Daniel, 25 Sherrin Road, Newton, MA 02462, USA Josephson, Kristopher, 180 Glasgow LN, San Carlos, CA 94070-3672, USA Larson, Kelley Cronin, 84 Crescent Street, Quincy, MA 02169, USA Ma, Zhong, 341 Marret RoadUnit 8, Lexington, MA 02421, USA Nims, Nathan Ezekiel, 55 Brookside Avenue, Winchester, MA 01890, USA Ricardo, Alonso, 5 Plymouth Road, Winchester, MA 01890, USA Seyb, Kathleen, 368 Dorchester StreetUnit 1, South Boston, MA 02127, USA Tang, Guo-Qing, 18 Vanderbilt Road, Acton, MA 01720, USA Trecu, Douglas A., 87 Brantwood Road, Arlington, MA 02476, USA Wang, Zhaolin, 88 Kingsbury Street, Wellesley, MA 02481, USA Ye, Ping, 287 Deering Avenue, Lexington, MA 02421, USA Zheng, Hong, 25 Lake Shore Court Apt. 4, Brighton, MA 02135, USA Perlmutter, Sarah Jacqueline, 15 Renfrew Street, Medford, MA 02155, USA Hammer, Robert Paul, 51 Summer Street, Maynard, MA 01754, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **MODULATION OF COMPLEMENT ACTIVITY**

(56) References

Cited:

WO-A-2005/023866, US-A1- 2013 273 052

WO-A2-2008/113834, WO-A1-2013/126006

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. Polypeptid med formelen R_1 -Xaa0-Xaa1-Xaa2-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18- R_2 , hvor:
- 5 (a) R_1 er valgt fra gruppen bestående av H, en acetylgruppe, en acylgruppe som inneholder en lineær eller forgrenet, mettet eller umettet hydrokarbonkjede fra 1 til 20 karbonatomer, en heptanoylgruppe, et amid, et karbamat, urea, PEG,
- 10 hydroksyalkylstivelse og et polypeptid;
- (b) Xaa0 er fraværende, eller en aminosyre valgt fra gruppen bestående av Met og norvalin;
- (c) Xaa1 er fraværende eller valgt fra gruppen bestående av (S)-2-amino-5-azidopentansyre, kloreddiksyre, (S)-2-aminohept-6-enosyre,
- 15 4-aminosmørsyre, 5-aminopentansyre, 5-aminoheksansyre, ornitin, Lys, homolysin, Glu, Asp, 3-tiopropionsyre og Cys;
- (d) Xaa2 er fraværende eller valgt fra gruppen bestående av Ala, D-Ala, tertbutyl-glycin, Lys, Ser, Cys og Val;
- (e) Xaa3 er fraværende eller valgt fra gruppen bestående av Ala,
- 20 norvalin, Val og Glu;
- (f) Xaa4 er fraværende eller valgt fra gruppen bestående av Ala, Cys, Arg, Ser, Glu, fenylglycin og norvalin;
- (g) Xaa5 er fraværende eller valgt fra gruppen bestående av Tyr, Arg, Cys, Phe, N-metyl-tyrosin og Ala;
- 25 (h) Xaa6 er fraværende eller valgt fra gruppen bestående av Glu, N-metyl-glutaminsyre, cykloheksylglycin, Lys, Tyr, Pro, N-metylserin, tertbutyl-glycin, Val, norleucin, norvalin, 7-azatryptofan, Asn, Asp, (S)-2-aminopent-4-ensyre, (S)-2-aminopent-4-ensyre, Cys og Ala;
- (i) Xaa7 er fraværende eller valgt fra gruppen bestående av Asn, N-
- 30 metyl-asparagin, N-metyl-glycin, N-metyl-serin, homocystein, Thr, Tyr, fenylglycin, tert-butylglycin, alfa-metyl L- asparaginsyre, (S)-2-amino-

3-(1*H*-tetrazol-5-yl)propansyre, N-metylasparaginsyre, cykloleucin, 4-amino-tetrahydro-pyran-4-karboksylysyre, Arg, Glu, Asp, Cys og Ala;

(j) Xaa8 er tert-butylglycin;

(k) Xaa9 er Tyr;

5 (l) Xaa10 er 7-azatryptofan eller Trp;

(m) Xaa11 er Glu;

(n) Xaa12 er Tyr;

(o) Xaa13 er fraværende eller valgt fra gruppen bestående av propargylglycin, Pro, Ala, N-metyl-glycin, Ser, N-metyl-serin, N-metyl-alanin, norvalin, Cys og Tbg;

(p) Xaa14 er fraværende eller valgt fra gruppen bestående av aminoisosmørsyre, tert-butylglycin, Cys, Pro, Asn, fenylglycin, D-fenylglycin, N-metyl-fenylglycin, norvalin, His, Ala, D-Ala og cykloheksylglycin;

15 (q) Xaa15 er fraværende eller valgt fra gruppen bestående av norvalin, Lys, N- ϵ -kapryllysin, N- ϵ -kapryllysin, N- ϵ -lauryllysin, N- ϵ -palmitoyllysin, Pro, Cys, Tyr, Gly, propargyl-glycin, homoCys, N-metylserin og tert-butylglycin;

(r) Xaa16 er fraværende eller valgt fra gruppen bestående av norvalin, Cys, Lys og Ala;

(s) Xaa17 er fraværende eller valgt fra gruppen bestående av Pro, Glu og Nvl;

(t) Xaa18 er fraværende eller er norvalin; og

(u) R₂ er fraværende eller valgt fra gruppen bestående av B20, B28, K14, -NH₂ og -N(CH₃)₂; hvor polypeptidet er en C5-hemmer; og polypeptidet varierer i størrelse fra 11 til 50 aminosyrer.

2. Polypeptid ifølge krav 1, hvor Xaa10 er 7-azatryptofan.

30 3. Polypeptid ifølge krav 1 eller 2, hvor:

(i) Xaa1 er Cys eller fraværende;

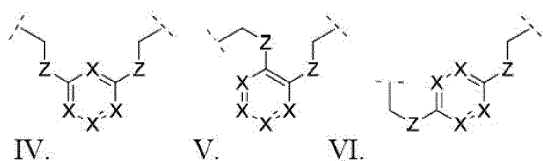
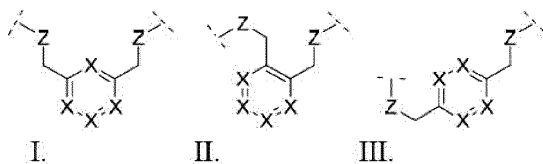
- (ii) Xaa2 er fraværende eller valgt fra gruppen bestående av tertbutylglycin og Val;
- (iii) Xaa3 er fraværende eller valgt fra gruppen bestående av Glu og Nvl;
- (iv) Xaa4 er fraværende eller valgt fra gruppen bestående av Arg, Cys og Ser;
- (v) Xaa5 er Phe eller Tyr;
- (vi) Xaa6 er Cys eller Glu; og/eller
- (vii) Xaa7 er Asp eller Asn.

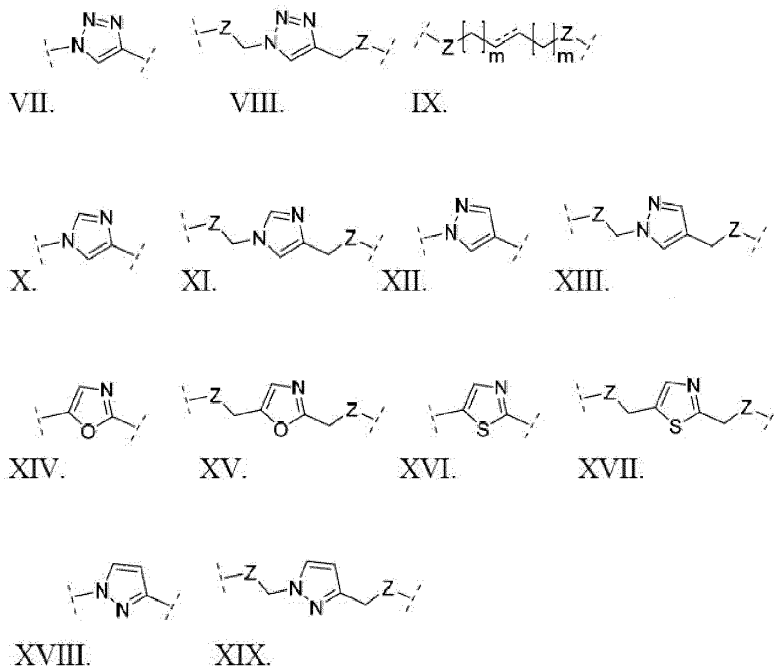
4. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor:

- (i) Xaa13 er fraværende eller valgt fra gruppen bestående av Pro, N-metyl-glycin og Ala;
- (ii) Xaa14 er fraværende eller valgt fra gruppen bestående av cykloheksylglycin og norvalin; og/eller
- (iii) Xaa15 er fraværende eller valgt fra gruppen bestående av norvalin og N-metylserin.

5. Polypeptid ifølge krav 1, omfattende en brodannende enhet mellom to aminosyrer.

6. Polypeptid ifølge krav 5, hvor den brodannende enheten omfatter en struktur valgt fra gruppen bestående av strukturene I-XIX;





5

10 hvor hver X uavhengig er N eller CH, slik at ingen ring inneholder mer enn 2 N; hver Z er uavhengig en binding, NR, O, S, CH₂, C(O)NR, NRC(O), S(O)_vNR, NRS(O)_v; hver m er uavhengig valgt fra 0, 1, 2 og 3; hver v er uavhengig valgt fra 1 og 2; hver R er uavhengig valgt blant H og C₁-C₆; og hver brodannende enhet er koblet til polypeptidet ved uavhengig valgte C₀-C₆ avstandsstykker.

15

7. Polypeptid ifølge krav 5, hvor den brodannende enheten omfatter et trekk valgt fra gruppen bestående av en disulfidbinding, en amidbinding (laktam), en tioeterbinding en aromatisk ring, en umettet alifatisk hydrokarbonkjede, en mettet alifatisk hydrokarbonkjede og en triazolring.

20

8. Polypeptid ifølge krav 5, hvor den brodannende enheten omfatter en aromatisk ring fremstilt ved reaksjon med en poly(brommetyl)benzen.

9. Polypeptid ifølge krav 1, hvor polypeptidet er konjugert til en hydrofil polymer.

10. Polypeptid ifølge krav 9, hvor:

- 5 (a) den hydrofile polymeren er valgt fra gruppen bestående av polyalkylenoksydhomopolymerer, polypropylenglykoler, polyoksyetylenerte polyoler og kopolymerer derav; eller
(b) den hydrofile polymeren omfatter polyetylenglykol (PEG).

10 11. Polypeptid ifølge krav 1, hvor:

- (a) nevnte polypeptid omfatter minst en lipiddel;
(b) nevnte polypeptid er konjugert til et albuminbindende polypeptid, hvor det albuminbindende polypeptidet omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEKV ID NR: 202-204; eller
15 (c) nevnte polypeptid er konjugert til et celleinntrengende polypeptid, hvor det cellepenetrerende polypeptidet omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEKV ID NR: 205-210.

20 12. Sammensetning omfattende polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 og en akseptabel bærer eller hjelpestoff.

25 13. Sammensetning ifølge krav 12 for anvendelse i en terapeutisk metode for å hemme C5 -spaltning i et cellulært system, idet fremgangsmåten omfatter å bringe nevnte cellulære system i kontakt med preparatet.

14. Sammensetning for bruk ifølge krav 13, hvor det cellulære systemet er et menneske.

30 15. Sammensetning for bruk ifølge krav 14, hvor det menneskelige individet omfatter en komplementrelatert sykdom, lidelse og/eller

tilstand, hvor den komplementrelaterte sykdommen, lidelsen og/eller tilstanden er valgt fra gruppen som består av en inflammatorisk indikasjon, et sår, en skade, en autoimmun sykdom, en vaskulær indikasjon, en nevrologisk indikasjon, en nyrelatert indikasjon, en 5 okulær sykdom, paroksysmal nattlig hemoglobinuri og atypisk hemolytisk uremisk syndrom.