



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3774838 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07K 1/06 (2006.01)**  
**C07K 14/00 (2006.01)**  
**C07K 14/605 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

(45)	Translation Published	2022.11.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.08.10
(86)	European Application Nr.	19715517.9
(86)	European Filing Date	2019.04.10
(87)	The European Application's Publication Date	2021.02.17
(30)	Priority	2018.04.10, EP, 18166551
(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
(73)	Proprietor	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Brünigstrasse 50, 65929 Frankfurt, Tyskland
(72)	Inventor	HENKEL, Bernd, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Tyskland METZENTHIN, Tobias, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Tyskland GERKEN, Manfred, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Tyskland FIEDLER, Wolfgang, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

---

(54) Title                   **LIXISENATIDE SYNTHESIS WITH CAPPING**

(56) References  
Cited: EP-A2- 1 107 969  
WO-A1-2017/162650  
US-A1- 2015 291 682  
US-B2- 7 431 685  
EP-B1- 1 107 969  
US-A1- 2013 289 241  
Anonymous: "Introduction to Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis", , 1 January 2006 (2006-01-01), XP055498187, Retrieved from the Internet: URL:<https://cdn2.hubspot.net/hubfs/378579/1-PTI/Application%20Notes/904001902-Intro%20to%20Fmoc%20SPPS-1.pdf?t=1498831943596> [retrieved on 2018-08-08]

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. Framgangsmåte for fastfasesyntese av et polypeptid som omfatter en forbestemt aminosyresekvens, der framgangsmåten omfatter koplingscykluser med å kople  
5 aminosyrebyggesteiner sammen til en aminosyrekjede,  
der aminosyrebyggesteinene omfatter en ubeskyttet C-terminal karboksylgruppe og en beskyttet N-terminal aminogruppe,  
og der aminosyrekjeden omfatter en ubeskyttet N-terminal aminogruppe,  
der minst én koplingscyklus omfatter trinnene:  
10 (a) å kople aminosyrebyggesteinen C-terminalt på aminosyrekjedens ubeskyttede N-terminale aminogruppe, slik at det dannes en amidbinding mellom aminosyrekjeden og aminosyrebyggesteinen,  
(b) å sette produktet som ble oppnådd i trinn (a), i kontakt med en capping-reagens som omfatter en capping-forbindelse, der capping-forbindelsen binder seg til en ubeskyttet N-  
15 terminal aminogruppe i aminosyrekjeden som det ikke er koplet noen byggestein til i trinn (a), og der capping-forbindelsen er eddiksyreanhydrid, og  
(c) å avbeskytte aminosyrebyggesteinens N-terminale aminogruppe, der capping-reagensen omfatter 0,5–5 % (v/v) eddiksyreanhydrid og 0,2–2 % (v/v) diisopropyletylamin.  
20
2. Framgangsmåte ifølge krav 1, der capping-reagensen omfatter 1–3 % (v/v) eddiksyreanhydrid, fortrinnsvis 2 % (v/v) eddiksyreanhydrid.
3. Framgangsmåte ifølge et av de foregående kravene, der capping-reagensen  
25 omfatter 0,5–2 % (v/v) diisopropyletylamin, fortrinnsvis 1 % (v/v) diisopropyletylamin.
4. Framgangsmåte ifølge et av de foregående kravene, der capping-reagensen omfatter 1 % (v/v) diisopropyletylamin og 2 % (v/v) eddiksyreanhydrid.
- 30 5. Framgangsmåte ifølge et av de foregående kravene, der capping-reagensen omfatter DMF.
6. Framgangsmåte ifølge et av de foregående kravene, der trinn (b) blir utført ved en temperatur på 15–25 °C.  
35
7. Framgangsmåte ifølge et av de foregående kravene, der trinn (b) blir utført i fra 5 til 15 min.

8. Framgangsmåte ifølge et av de foregående kravene, der aminosyrebyggesteinen omfatter en  $\alpha$ -aminosyre.
9. Framgangsmåte ifølge et av de foregående kravene, der aminosyrebyggesteinen er  
5 valgt blant Arg, Glu, Gln, Leu og Gly.
10. Framgangsmåte ifølge et av de foregående kravene, der polypeptidet er en GLP-1-agonist valgt blant GLP-1, eksendin-3, eksendin-4 og analoger til eksendin-4 valgt fra gruppen som består av:.
- 10 H-desPro<sup>36</sup>-eksendin-4-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
H-des(Pro<sup>36,37</sup>)-eksendin-4-LyS<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>,  
H-des(Pro<sup>36,37</sup>)-eksendin-4-LyS<sub>5</sub>-NH<sub>2</sub>,  
desPro<sup>36</sup>[Asp<sup>28</sup>]eksendin-4 (1-39),  
desPro<sup>36</sup>[IsoAsp<sup>28</sup>]eksendin-4 (1-39),
- 15 desPro<sup>36</sup>[Met(O)<sup>14</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4 (1-39),  
desPro<sup>36</sup>[Met(O)<sup>14</sup>,IsoAsp<sup>28</sup>]eksendin-4 (1-39),  
desPro<sup>36</sup>[Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4 (1-39),  
desPro<sup>36</sup>[Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>,IsoAsp<sup>28</sup>]eksendin-4 (1-39),  
desPro<sup>36</sup>[Met(O)<sup>14</sup>Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4 (1-39),
- 20 desPro<sup>36</sup>[Met(O)<sup>14</sup>Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>,IsoAsp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)  
desPro<sup>36</sup>[Asp<sup>28</sup>]eksendin-4 (1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
desPro<sup>36</sup>[IsoAsp<sup>28</sup>]eksendin-4 (1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
desPro<sup>36</sup>[Met(O)<sup>14</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4 (1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
desPro<sup>36</sup>[Met(O)<sup>14</sup>,IsoAsp<sup>28</sup>]eksendin-4 (1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,
- 25 desPro<sup>36</sup>[Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4 (1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
desPro<sup>36</sup>[Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>,IsoAsp<sup>28</sup>]eksendin-4 (1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
desPro<sup>36</sup>[Met(O)<sup>14</sup>Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4 (1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
desPro<sup>36</sup>[Met(O)<sup>14</sup>Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>,IsoAsp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
H-(Lys)<sub>6</sub>-desPro<sup>36</sup>[Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-LyS<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,
- 30 desAsp<sup>28</sup>Pro<sup>36</sup>,Pro<sup>37</sup>,Pro<sup>38</sup>eksendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
H-(Lys)<sub>6</sub>-desPro<sup>36</sup>,Pro<sup>37</sup>,Pro<sup>38</sup>[Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
H-Asn-(Glu)<sub>5</sub>desPro<sup>36</sup>,Pro<sup>37</sup>,Pro<sup>38</sup>[Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
desPro<sup>36</sup>,Pro<sup>37</sup>,Pro<sup>38</sup>[Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
H-(Lys)<sub>6</sub>-desPro<sup>36</sup>,Pro<sup>37</sup>,Pro<sup>38</sup>[Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,
- 35 H-Asn-(Glu)<sub>5</sub>-desPro<sup>36</sup>,Pro<sup>37</sup>,Pro<sup>38</sup>[Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
H-(Lys)<sub>6</sub>-desPro<sup>36</sup>[Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
H-desAsp<sup>28</sup> Pro<sup>36</sup>,Pro<sup>37</sup>,Pro<sup>38</sup>[Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>]eksendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
H-(Lys)<sub>6</sub>-desPro<sup>36</sup>,Pro<sup>37</sup>,Pro<sup>38</sup>[Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,

- H-Asn-(Glu)<sub>5</sub>-desPro<sup>36</sup>,Pro<sup>31</sup>,Pro<sup>38</sup>[Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
 desPro<sup>36</sup>,Pro<sup>37</sup>,Pro<sup>38</sup>[Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
 H-(Lys)<sub>6</sub>-desPro<sup>36</sup>,Pro<sup>37</sup>,Pro<sup>38</sup>[Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
 H-Asn-(Glu)<sub>5</sub>-desPro<sup>36</sup>,Pro<sup>37</sup>,Pro<sup>38</sup>[Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
 5 H-(Lys)<sub>6</sub>-desPro<sup>36</sup>[Met(O)<sup>14</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
 desMet(O)<sup>14</sup> Asp<sup>28</sup>Pro<sup>36</sup>,Pro<sup>37</sup>,Pro<sup>38</sup>eksendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
 H-(Lys)<sub>6</sub>-desPro<sup>36</sup>,Pro<sup>37</sup>,Pro<sup>38</sup>[Met(O)<sup>14</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
 H-Asn-(Glu)<sub>5</sub>-desPro<sup>36</sup>,Pro<sup>37</sup>,Pro<sup>38</sup>[Met(O)<sup>14</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
 desPro<sup>36</sup>,Pro<sup>37</sup>,Pro<sup>38</sup>[Met(O)<sup>14</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
 10 H-(Lys)<sub>6</sub>-desPro<sup>36</sup>,Pro<sup>37</sup>,Pro<sup>38</sup>[Met(O)<sup>14</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
 H-Asn-(Glu)<sub>5</sub>-desPro<sup>36</sup>,Pro<sup>37</sup>,Pro<sup>38</sup>[Met(O)<sup>14</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
 H-(Lys)<sub>6</sub>-desPro<sup>36</sup>[Met(O)<sup>14</sup>,Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
 desAsp<sup>28</sup>Pro<sup>36</sup>,Pro<sup>37</sup>,Pro<sup>38</sup>[Met(O)<sup>14</sup>,Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>]eksendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
 H-(Lys)<sub>6</sub>-desPro<sup>36</sup>,Pro<sup>37</sup>,Pro<sup>38</sup>[Met(O)<sup>14</sup>,Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
 15 H-Asn-(Glu)<sub>5</sub>-desPro<sup>36</sup>,Pro<sup>37</sup>,Pro<sup>38</sup>[Met(O)<sup>14</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
 desPro<sup>36</sup>,Pro<sup>37</sup>,Pro<sup>38</sup>[Met(O)<sup>14</sup>,Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
 H-(Lys)<sub>6</sub>-desPro<sup>36</sup>,Pro<sup>37</sup>,Pro<sup>38</sup>[Met(O)<sup>14</sup>,Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
 H-Asn-(Glu)<sub>5</sub>-desPro<sup>36</sup>,Pro<sup>37</sup>,Pro<sup>38</sup>[Met(O)<sup>14</sup>,Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>,Asp<sup>28</sup>]eksendin-4(1-39)-  
 (Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>, og farmasøytisk akseptable salter av dette.

20

11. Framgangsmåte ifølge et av de foregående kravene, der polypeptidet er valgt blant eksendin-4, liksisenatid, albiglutid, dulaglutid og semaglutid.

12. Bruk av en sammensetning for acetylering av en ubeskyttet aminogruppe i  
 25 fastfasesyntese av polypeptid, der sammensetningen omfatter 0,5–5 % (v/v) eddiksyreanhydrid og 0,2–2 % (v/v) diisopropyletylamin i DMF.

13. Bruk ifølge krav 12, der sammensetningen omfatter 1 % (v/v) diisopropyletylamin og 2 % (v/v) eddiksyreanhydrid i DMF.