



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3086784 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
G01N 33/566 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.03.27
(86)	European Application Nr.	14815747.2
(86)	European Filing Date	2014.12.19
(87)	The European Application's Publication Date	2016.11.02
(30)	Priority	2013.12.23, EP, 13382541
(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	BCN Peptides, S.A., Polígono Industrial Els Vinyets-Els Fogars Ctra. Comarcal 244, km 22, 08777 Sant Quintí de Mediona, Spainia
(72)	Inventor	FARRERA-SINFREU, Josep, Cap de la Vila 3, E-25595 Tírvia, Spainia MATALONGA BORREL, Leslie, Ferran Puig 82 ático 3ª, E-08023 Barcelona, Spainia GORT MAS, Laura, Av. Osona 24, E-08550 Balenyà, Spainia PASCUAL MARTÍNEZ, Roberto, Primavera 18 2º D, E-03012 Alicante, Spainia FERRER MONTIEL, Antonio, Periodista Asunción Valdés 3 Bloque Y 2ºN, E-03540 Alicante, Spainia RIBES RUBIÓ, Antonia, Alexandre Soler i March 1, E-08950 Esplugues de Llobregat, Spainia PONSATI OBIOLS, Berta, Alaba 50 3º 2ª, E-08005 Barcelona, Spainia
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

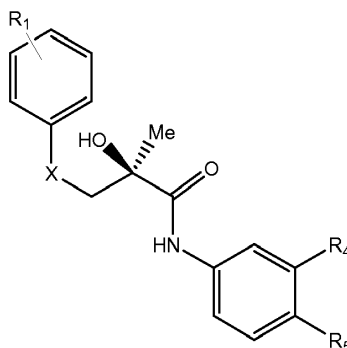
(54)	Title	BICALUTAMIDE ANALOGS OR (S)-BICALUTAMIDE AS EXOCYTOSIS ACTIVATING COMPOUNDS FOR USE IN THE TREATMENT OF A LYSOSOMAL STORAGE DISORDER OR GLYCOGENOSIS
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/109448 WO-A2-2008/008433 MUKHERJEE A ET AL: "ENANTIOSELECTIVE BINDING OF CASODEX TO THE ANDROGEN RECEPTOR", XENOBIOTICA, TAYLOR AND FRANCIS, LONDON, GB, vol. 26, no. 2, 1

January 1996 (1996-01-01), pages 117-122, XP002034569, ISSN: 0049-8254
SHEN JINSONG ET AL: "The role of androgen receptor pathway in pathogenesis of Fabry disease and its therapeutic implications", MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, vol. 108, no. 2, February 2013 (2013-02), page S85, XP002723288, & 9TH ANNUAL RESEARCH MEETING OF THE LYSOSOMAL-DISEASE-NETWORK (LDN); ORLANDO, FL, USA; FEBRUARY 12 -15, 2013

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. Forbindelsen (S)-bikalutamid og/eller en strukturell analog som er kollektivt definert av den generelle formelen (II)



(II)

deres farmasøytisk akseptable salter, deres hydrater og/eller deres solvater, hvori:

R₁ er en gruppe av hydrogen (H), halogen (F, Cl, Br eller I), amino (-NH₂), acetamido (-NHCOCH₃), propionamido (-NHCOEt), N,N-diacetamido (-NAC₂), N,N-dipropionamido (-N(COEt)₂), 2-kloracetamido (-NHCOCH₂Cl), nitril (-CN) eller isotiocyanat (-NCS);

R₄ er en trifluormetylgruppe (CF₃) eller hydrogen (H);

R₅ er en gruppe av nitril (-CN) eller nitro (-NO₂);

X er tioeter (S), sulfoksid (SO), sulfon (SO₂) eller oksygen (O);

for anvendelse i forebygging av kliniske symptomer og/eller behandling av lysosomale lagringssykdommer og/eller forstyrrelser og/eller glykogenose.

2. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvori R₁ er fluor (F), i para-posisjonen, R₄ er en trifluormetylgruppe (CF₃), R₅ er en nitrilgruppe (CN), og X er sulfon (SO₂), som tilsvarer (S)-bikalutamid.

3. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvori R₁ er fluor (F), i para-posisjonen, R₄ er en trifluormetylgruppe (CF₃), R₅ er en nitrilgruppe (CN), og X er sulfoksid (SO).

4. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvori R₁ er fluor (F), i para-posisjonen, R₄ er en trifluormetylgruppe (CF₃), R₅ er en nitrilgruppe (CN), og X er tioeter (S).

5. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori den lysosomale lagringssykdommen og/eller forstyrrelsen og/eller glykogenosen er valgt fra gruppen som består av α-mannosidose, aspartylglukosaminuria, β-mannosidose, cystinose, α-N-acetylgalaktosaminidasemangel, Schindlers sykdom, aspartoacylase- eller aminoacylasemangel, Canavans sykdom, multippel sulfatasemangel eller MSD,

steroidsulfatasemangel, kolesterylesterlagringssykdom, Wolmans sykdom, Fabrys sykdom, Farbers sykdom, Gauchers sykdom type I, II og III, Krabbes sykdom og dens infantile start- og sene start-varianter, Niemann-Picks sykdomstyper A/B og C, fukosidose, galaktosialidose, GM1 infantil gangliosidose, sene infantile/juvenile og voksne/kroniske, GM2 gangliosidose inkludert aktivatormangel, Sandhoffs sykdom og dens varianter, Tay-Sachs sykdom, glykogenose, glykogenose type I eller Von Gierke-sykdom, glykogenose type II eller Pompes sykdom, glykogenose type IIb eller Danons sykdom, glykogenose type V eller McArdles sykdom og glykogenose type VII eller Taruis sykdom, metakromatisk leukodystrofi og alle dets varianter og som følge av aktivatormangel, nevronale ceroid lipofuscinoser, inkludert alle dets varianter fra NCL1 til NCL10, mukolipidose type I, sialidose og alle dets varianter, inkludert infantil eller Sallas sykdom og juvenil, mukolipidose type II, I-cellesykdom, mukolipidose type IIIA eller α/β , pseudo-Hurler polydystrofi, mukolipidose type IIIC eller γ , mukolipidose type IV, mukopolysakkaridose type I, Hurler-, Scheie- og Hurler-Scheie syndromer, mukopolysakkaridoser type II, Hunters syndrom, mukopolysakkaridose type III, Sanfilippos syndrom type A/MPS III A, Sanfilippos syndrom type B/MPS III B, Sanfilippos syndrom type C/MPS III C og Sanfilippos syndrom type D/MPS III D, mukopolysakkaridoser type IV, Morquio type A/MPS IVA og Morquio type B/MPS IVB, mukopolysakkaridoser type VI, Maroteaux-Lamys sykdom, mukopolysakkaridoser type VII, Slys syndrom, mukopolysakkaridoser type IX ved hyaluronidasemangel og pycnodysostose.

6. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori forbindelsen administreres i en mengde i området fra 0,1 til 2000 mg per dag.

7. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori forbindelsen administreres i kombinasjon med minst én adjuvans.

8. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 7, hvori adjuvansen er en forbindelse som aktiverer lysosomal eksocytose valgt fra gruppen som består av δ -tokoferol, 2-hydroksypropyl- β -syklodekstrin og/eller blandinger derav.

9. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 7, hvori adjuvansen er en forbindelse anvendt i substratreduksjonsbehandling valgt fra gruppen som består av N-butyl-deoksyojirimycin eller miglustat, migalastathydroklorid, divoglustathydroklorid og/eller blandinger derav.

10. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 7, hvori adjuvansen er et enzym som anvendes i enzymerstatningsterapi valgt fra gruppen som består av naturlige enzymer og/eller deres rekombinante syntetiske former og/eller deres rekombinante syntetiske mutanter av N-aspartyl-p-glukosaminidase, acetyl-CoA- α -glukosaminid-N-acetyltransferase, N-acetylglukosamin-6-sulfatase, N-acetylglukosamin-1-fosfotransferase, α -N-acetylglukosaminidase, α -N-acetylnevraminidase, sialidase, syreceramidase, syre- α -glukosidase, syremaltase, aspartoacylase, lysosomal lipasesyre, syresfingomyelinase, arylsulfatase A, arylsulfatase B, α -L-fukosidase, galaktocerebrosidase, galaktosamin-6-sulfatase, α -galaktosidase A, α -galaktosidase B, β -galaktosidase, galaktosylceramidase, β -glukoronidase, β -glukosidase, β -glukocerebrosidase, heparan-N-sulfatase, β -heksosaminidase A, β -heksosaminidase A/B, hyaluronidase-1, α -L-iduronidase, iduronat-2-sulfatase, α -D-mannosidase, β -mannosidase og α -nevraminidase, og/eller blandinger derav.

11. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 7, hvori adjuvansen er en farmakologisk chaperon valgt fra gruppen som består av 1-deoksynojirimycin, nojirimycin-1-sulfonsyre, N-(7-oksadecyl)-1-deoksynojirimycin, 2-acetamido-deoksynojirimycin, 2-acetamido-1,2-dideoksynojirimycin, 1-deoksygalaktonojirimycin, N-butyl-deoksygalaktonojirimycin, kastanospermin, N-acetylglukosamintiazolin, galaktose, nitroindanon, pyrimetamin, miglustat, migalastathydroklorid, divoglustathydroklorid, 2,5-dideoksy-2,5-imino-D-altritol, isofagomin, ambroksol, diltiazem, glukosamin, deres strukturelle analoger, deres salter og/eller blandinger derav.

12. Forbindelsen ifølge krav 7, hvori adjuvansen er en antioksidantforbindelse valgt fra gruppen som består av vitamin A eller retinol, vitamin C eller askorbinsyre, vitamin E, tokotrienol og tokoferoler, koenzym Q10, mangan, jodid, idebenon, melatonin, α -karoten, astaxantin, β -karoten, kantaksantin, lutein, likopen, zeaxantin, flavoner, apigenin, luteolin, tangeritin, flavonoler, isoramnetin, kaempferol, myricetin, proantocyanidiner, quercetin, rutin, flavanoner, eriodictyol, hesperetin, naringenin, flavanoler og deres polymerer, catechin, gallokatechin, epikatechin, epigallokatechin, teaflavin, tearubigin, fytøstrogeenisoflavoner, daidzein, genistein, glycitin, stilbenoider, resveratrol, pterostilben, antocyaniner, cyanidin, delphinidin, malvidin, pelargonidin, peonidin, petunidin, fenolsyrer og deres estere, cikorsyre, klorogensyre, kanelsyre, ferulsyre, ellaginsyre, ellagitannin, gallinsyre, gallotanniner, rosmarinsyre, salicylsyre, flavonolignaner, silymarin, xantoner, eugenol, capsaicin, bilirubin, sitronsyre, oksalsyre, fytinsyre, N-acetylcystein, R- α -liposyre, urinsyre, karnosin og deres derivater, karnitin og deres derivater, lipokroman-6 (dimetylmetykromanol), trolox (6-hydroksy-2,5,7,8-tetrametylkroman-2-karboksylysyre), tert-butylhydrokinon (TBHQ) og/eller blandinger

derav.

13. Farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelsen (S)-bikalutamid og/eller en strukturell analog som er kollektivt definert av den generelle formelen (II), deres farmasøytisk akseptable salter, deres hydrater og/eller deres solvater ifølge krav 1, for anvendelse i forebygging av kliniske symptomer og/eller behandling av lysosomale lagringssykdommer og/eller glykogenose.

14. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 13, hvori sammensetningen administreres ved lokal, enteral eller parenteral vei.

15. Anvendelse av forbindelsen (S)-bikalutamid og/eller en strukturell analog som er kollektivt definert av den generelle formelen (II), deres farmasøytisk akseptable salter, deres hydrater og/eller deres solvater ifølge krav 1, ved diagnostisering av lysosomale lagringssykdommer og/eller forstyrrelser, og/eller glykogenose, idet diagnostiseringen utføres i fravær av menneskekroppen.