



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3096756 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 5/38 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.09.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.06.12
(86)	European Application Nr.	15702917.4
(86)	European Filing Date	2015.01.21
(87)	The European Application's Publication Date	2016.11.30
(30)	Priority	2014.01.21, US, 201461929941 P 2014.04.17, US, 201461981033 P 2014.10.27, US, 201462069155 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 Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	NEUROCRINE BIOSCIENCES, INC., 12790 El Camino Real, San Diego, CA 92130-1102, USA
(72)	Inventor	GRIGORIADIS, Dimitri, E., 10626 Gingerwood Cove, San Diego, California 92130, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	CRF1 RECEPTOR ANTAGONISTS FOR THE TREATMENT OF CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA
(56)	References Cited:	US-B2- 8 030 304 ANDREW DAUBER ET AL: "Nocturnal Dexamethasone versus Hydrocortisone for the Treatment of Children with Congenital Adrenal Hyperplasia", INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, vol. 2010, no. 1, 1 August 2010 (2010-08-01), page 347636, XP021109247, ISSN: 1687-9856, DOI: 10.1186/1687-9856-2010- 347636 JOHN E TELLEW ET AL: "Discovery of NBI-77860/GSK561679, a potent corticotropin-releasing factor (CRF) receptor antagonist with improved pharmacokinetic properties", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 20, no. 24, 19 October 2010 (2010-10-19), pages 7259-7264, XP028129093, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2010.10.095 [retrieved on 2010-10-24] cited in the application HENRIK OSTER ET AL: "The functional and clinical significance of the 24-h rhythm of circulating glucocorticoids", ENDOCRINE REVIEWS, 17 October 2016 (2016-10-17), XP055709793, US

ISSN: 0163-769X, DOI: 10.1210/er.2015-1080

KAREN J LOECHNER ET AL: "Alternative Strategies for the Treatment of Classical Congenital Adrenal Hyperplasia: Pitfalls and Promises", INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, vol. 2010, no. 1, 8 June 2010 (2010-06-08), page 670960, XP021109266, ISSN: 1687-9856, DOI: 10.1186/1687-9856-2010-670960

Künzel Heike E ET AL: "Treatment of depression with the CRH-1-receptor antagonist R121919: endocrine changes and side effects", JOURNAL OF PSYCHIATRIC RESEARCH, vol. 37, no. 6, 1 November 2003 (2003-11-01), pages 525-533, XP055933153, GB ISSN: 0022-3956, DOI: 10.1016/S0022-3956(03)00070-0

Ayala Alejandro R: "Behavioral, Adrenal, and Sympathetic Responses to Long-Term Administration of an Oral Corticotropin-Releasing Hormone Receptor Antagonist in a Primate Stress Paradigm", The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, vol. 89, no. 11, 1 November 2004 (2004-11-01), pages 5729-5737, XP055933155, Retrieved from the Internet: URL: <https://academic.oup.com/jcem/article-pdf/89/11/5729/10775159/jcem5729.pdf>

B. A. Fleck ET AL: "Binding Kinetics Redefine the Antagonist Pharmacology of the Corticotropin-Releasing Factor Type 1 Receptor", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 341, no. 2, 22 February 2012 (2012-02-22), pages 518-531, XP055487900, DOI: 10.1124/jpet.111.188714

CHEN C ET AL: "NBI 30775 (R121919), an orally active antagonist of the corticotropin-releasing factor (CRF) type-1 receptor for the treatment of anxiety and depression", DRUG DEVELOPMENT RESEARCH 200508 US, vol. 65, no. 4, August 2005 (2005-08), pages 216-226, XP002738174, ISSN: 0272-4391

WEBSTER E L ET AL: "In vivo and in vitro characterization of Antalarmin, a nonpeptide corticotropin releasing hormone (CRH) receptor antagonist: suppression of pituitary ACTH release and peripheral inflammation", ENDOCRINOLOGY, THE ENDOCRINE SOCIETY, US, vol. 137, no. 12, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 5747-5750, XP000651739, ISSN: 0013-7227, DOI: 10.1210/EN.137.12.5747

ZOUMAKIS E ET AL: "Corticotropin-releasing hormone receptor antagonists", EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, vol. 155, no. Suppl. 1, November 2006 (2006-11), pages S85-S91, XP002738177, ISSN: 0804-4643

NEWFIELD ET AL: "ACTH receptor blockade: A novel approach to treat congenital adrenal hyperplasia, or Cushing's disease", MEDICAL HYPOTHESES, EDEN PRESS, PENRITH, US, vol. 74, no. 4, 1 April 2010 (2010-04-01), pages 705-706, XP026975604, ISSN: 0306-9877 [retrieved on 2010-03-18]

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 CRF1-reseptorantagonist for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle medfødt Adrenal Hyperplasi (CAH) hos et individ, hvor CRF1-reseptorantagonisten blir administrert:
- 5 (i) ved sengetid, eller
(ii) ved eller 2 til 5 timer før den forventede døgnfrigjøringen av adrenokortikotropisk hormon (ACTH), hvor den forventede døgnfrigjøringen av ACTH er mellom 1 og 2 om morgenen; og
- 10 hvor CRF1-reseptorantagonisten er 4-(2-klor-4-metoksy-5-metylphenyl)-*N*-[(1*S*)-2-syklopropyl-1-(3-fluor-4-metylphenyl)etyl]-5-metyl-*N*-(2-propyn-1-yl)-2-tiazolamin (SSR-125543) eller 4-(2-klor-4-metoksy-5-metylphenyl)-*N*-[(1*S*)-2-syklopropyl-1-(3-fluor-4-metylphenyl)etyl]-5-metyl-*N*-(2-propyn-1-yl)-2-tiazolamin, hydroklorid (SSR-125543A).
- 15
2. CRF1-reseptorantagonisten for anvendelse i henhold til krav 1, hvor CRF1-reseptorantagonisten blir administrert 2-4 timer før den forventede døgnfrigjøringen av ACTH.
- 20
3. CRF1-reseptorantagonisten for anvendelse i henhold til krav 1, hvor CRF1-reseptorantagonisten blir administrert 3-5 timer før den forventede døgnfrigjøringen av ACTH.
4. CRF1-reseptorantagonisten for anvendelse i henhold til krav 1, hvor CRF1-reseptorantagonisten blir administrert 3-4 timer før den forventede døgnfrigjøringen av ACTH.
- 25
5. CRF1-reseptorantagonisten for anvendelse i henhold et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor CRF1-reseptorantagonisten blir administrert i
- 30 kombinasjon med et glukokortikoid,
- (a) hvor
- (i) individet er en fullvoksen pasient med CAH,

(ii) glukokortikoidet er valgt fra hydrokortison (HC), prednison, prednisolon, deksametason, og fludrokortison, og
 (iii) den anbefalte for vedlikeholdsterapi blir redusert med rundt 10 %, 15 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 % eller mer fra den anbefalte doses på 15-25 mg/dag HC; 5-7,5 mg/dag prednison, 4-6 mg/dag prednisolon; 0,25-0,5 mg/dag deksametason, eller 0,05-0,2 mg/dag av fludrokortison; eller

(b) hvor

(i) individet som er en voksende pasient med CAH,
 (ii) glukokortikoidet er valgt fra hydrokortison (HC) og fludrokortison, og
 (iii) den totale anbefalte dosen av HC av 10-15 mg/m² per dag eller den totale dosen av fludrokortison på 0.05-0.2 mg/dag blir redusert med 10 %, 15 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 % eller mer.

15

6. CRF1-reseptorantagonisten for anvendelse i henhold til krav 5, hvor glukokortikoidet er hydrokortison.

7. CRF1-reseptorantagonisten for anvendelse i henhold til krav 5, hvor glukokortikoidet er prednison.

8. CRF1-reseptorantagonisten for anvendelse i henhold til krav 5, hvor glukokortikoidet er prednisolon.

9. CRF1-reseptorantagonisten for anvendelse i henhold til krav 5, hvor glukokortikoidet er deksametason.

10. CRF1-reseptorantagonisten for anvendelse i henhold til krav 5, hvor glukokortikoidet er fludrokortison.

30

11. CRF1-reseptorantagonisten for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av krav 5 til 10, hvor dosen av glukokortikoidet blir redusert med 15 % eller mer fra den anbefalte daglige dosen av nevnte glukokortikoid for individet.

12. CRF1-reseptorantagonisten for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av krav 5 til 11, hvor dosen av glukokortikoidet blir redusert med 20 % eller mer fra den anbefalte daglige dosen av nevnte glukokortikoid for individet.

5

13. CRF1-reseptorantagonisten for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av krav 5 til 12, hvor dosen av glukokortikoidet blir redusert med 30 % eller mer fra den anbefalte daglige dosen av nevnte glukokortikoid for individet.

10 **14.** CRF1-reseptorantagonisten for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av krav 5 til 13, hvor dosen av glukokortikoidet blir redusert med 40 % eller mer fra den anbefalte daglige dosen av nevnte glukokortikoid for individet.

15 **15.** CRF1-reseptorantagonisten for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av krav 5 til 14, hvor dosen av glukokortikoidet blir redusert med 50 % eller mer fra den anbefalte daglige dosen av nevnte glukokortikoid for individet.

16. CRF1-reseptorantagonisten for anvendelse i henhold et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor CAH-en er forårsaket av 21- α -hydroksylase-mangel.

20

17. CRF1-reseptorantagonisten for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 15, hvor CAH-en er forårsaket av 11 β -hydroksylase-mangel.

25 **18.** CRF1-reseptorantagonisten for anvendelse i henhold et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor CRF1-reseptorantagonisten er SSR-125543.

19. CRF1-reseptorantagonisten for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 18, hvor CRF1-reseptorantagonisten er SSR-125543A.