



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3129019 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/357 (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 5/48 (2006.01)
C12N 5/071 (2010.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.12.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.07.17
(86)	European Application Nr.	15717842.7
(86)	European Filing Date	2015.04.09
(87)	The European Application's Publication Date	2017.02.15
(30)	Priority	2014.04.11, EP, 14164471
(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	CeMM - Forschungszentrum für Molekulare Medizin GmbH, Lazarettgasse 14 / AKH BT 25.3, 1090 Wien, Østerrike
(72)	Inventor	LI, Jin, Nussdorfer Strasse 86/Top 8, A-1090 Vienna, Østerrike KUBICEK, Stefan, Schenkendorfgasse 42/12, A-1210 Vienna, Østerrike
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **MEDICAL USE OF ARTEMISININ COMPOUNDS AND GEPHYRIN AGONISTS**

(56) References
Cited:

EP-A1- 1 978 028
WO-A1-2014/048788
WO-A1-2014/007853
US-A1- 2010 151 056
WO-A1-2012/033266
J Suresh ET AL: "PHYTOCHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF
ARTEMISIA PALLENS", International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 1
December 2011 (2011-12-01), page 3081, XP055121455, Jhansi Retrieved from the Internet:
URL:<http://search.proquest.com/docview/912395897>
A. T. SUCKOW ET AL: "Expression of Neurexin, Neuroligin, and Their Cytoplasmic Binding
Partners in the Pancreatic -Cells and the Involvement of Neuroligin in Insulin Secretion",
ENDOCRINOLOGY, vol. 149, no. 12, 31 July 2008 (2008-07-31), pages 6006-6017,
XP055076251, ISSN: 0013-7227, DOI: 10.1210/en.2008-0274

ABDUL MANNAN ET AL: "Effects of vegetative and flowering stages on the biosynthesis of artemisinin in species", ARCHIVES OF PHARMACAL RESEARCH, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF KOREA, HEIDELBERG, vol. 34, no. 10, 12 November 2011 (2011-11-12), pages 1657-1661, XP019976148, ISSN: 1976-3786, DOI: 10.1007/S12272-011-1010-6

WAQAR AHMAD ET AL: "Evaluation of antidiabetic and antihyperlipidemic activity of *Artemisia indica* linn (aerial parts) in Streptozotocin induced diabetic rats", JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY, vol. 151, no. 1, 1 January 2014 (2014-01-01), pages 618-623, XP055121271, ISSN: 0378-8741, DOI: 10.1016/j.jep.2013.11.012

RIBNICKY D M ET AL: "Improved absorption and bioactivity of active compounds from an anti-diabetic extract of *Artemisia dracunculoides* L", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, vol. 370, no. 1-2, 31 March 2009 (2009-03-31), pages 87-92, XP026001812, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/J.IJPHARM.2008.11.012 [retrieved on 2008-11-25]

DATABASE WPI Week 201120 Thomson Scientific, London, GB; AN 2010-Q12528 & CN 101 879 158 A (GUANGZHOU BIOLOGICAL MEDICINE & HEALTH R) 10 November 2010 (2010-11-10)

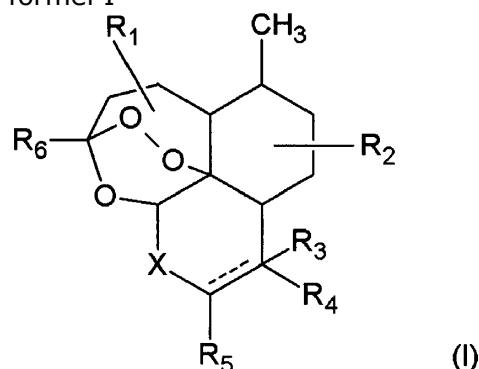
DAVIS T M E: "ANTIMALARIAL DRUGS AND GLUCOSE METABOLISM", BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, BLACKWELL SCIENTIFIC PUBL, GB, vol. 44, no. 1, 1 July 1997 (1997-07-01), pages 1-07, XP000979865, ISSN: 0306-5251, DOI: 10.1046/J.1365-2125.1997.00597.X

AMANDA FREEMAN ET AL: "Sleep Fragmentation and Motor Restlessness in a *Drosophila* Model of Restless Legs Syndrome", CURRENT BIOLOGY, vol. 22, no. 12, 1 June 2012 (2012-06-01), pages 1142-1148, XP055195287, ISSN: 0960-9822, DOI: 10.1016/j.cub.2012.04.027

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. Artemisininforbindelse for anvendelse i behandling av en diabetespasient for å øke insulinnivået, hvori artemisininforbindelsen er en forbindelse med generell formel I



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
hvori:

----- er en enkelt- eller dobbeltbinding;

10 R₁, R₂, R₃, R₄, og R₆ uavhengig av hverandre representerer H, halogen, -CF₃, =CH₂, -OR^a, -NR^aR^b, -(CH₂)_nCOOR^a, -(CH₂)_nC(=O)R^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-heterosykloalkyl, aryl eller heteroaryl; og

15 R₅ representerer H, halogen, =O, -OR^a, -NR^aR^b, -(CH₂)_nCF₃, -(CH₂)_nCHF₂, -(CH₂)_nC(=O)R^a, -O(CH₂)_nCOOR^a, -OC(=O)(CH₂)_nCOOR^a, -OC(=O)R^a, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-heterosykloalkyl, aryl eller heteroaryl; og

X representerer O eller -NR^a;

R^a representerer H eller eventuelt substituert C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl eller C₂₋₆-alkynyl; og

20 R^b representerer H eller et eventuelt substituert C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl eller aralkyl; eller

R^a og R^b sammen med det mellomliggende nitrogenatomet representerer en heterosyklisk gruppe, hvori det heterosykliske atomet er N, O eller S, og hvori det heterosykliske atomet eventuelt er substituert (artemison); og

25 n er 0, 1, 2 eller 3.

2. Artemisininforbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvori pasienten lider av diabetes type I, diabetes type 2, C-peptidnegativ eller C-peptidpositiv diabetes eller diabetesassosierte lidelser.

30

- 3.** Artemisininforbindelsen for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori forbindelsen administreres til pasienten i en terapeutisk effektiv mengde for å behandle hypoinsulinemi, foretrukket ved systemisk eller lokal administrering.
- 5 **4.** Artemisininforbindelsen for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 3, hvori forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av artelininsyre, artemeter, artemotil, artenimol, artemison og artesunat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 10 **5.** Artemisininforbindelsen for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 4, hvori forbindelsen er koblet til en ligand- eller bærer enhet.
- 15 **6.** Artemisininforbindelsen for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 5, hvori forbindelsen administreres i et farmasøytisk preparat for oral, parenteral, systemisk, mukosal, topisk, rektal, sublingual, bukkal eller implantatbruk, hvilket preparat omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer, foretrukket hvori det farmasøytiske preparatet er en tablett, en dermal eller transdermal formulering, en salve, gel, krem, lotion, et plaster, en oppløsning, en injiserbar, oftalmisk oppløsning, et dispergeringssystem, en emulsjon, et mikroinnkapslet legemiddelsystem, en osmotisk pumpe, et subdermalt implantat, en granul, en mikrosfære, et modifisert frisettingsystem, et målrettet frisettingsystem, granuler eller en pille.
- 20 **7.** Artemisininforbindelsen for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 6, hvori forbindelsen administreres i en dose minst én gang daglig, foretrukket i en dose på 0,01 - 2000 mg daglig, foretrukket 0,1 - 500 mg daglig, i en enkeltdose eller flere doser, eller hvori dosen tilveiebringes i en sakte frisettingsformulering eller -innretning.
- 25 **8.** Artemisininforbindelsen for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 7, hvori behandlingen kombineres med en annen antidiabetisk terapi, foretrukket behandling med et antidiabetisk middel, foretrukket en hvilken som helst av insulin, sulfonylureaer, inkretiner, andre sekretagoger, glitazoner, metformin, GLP-1 agonister eller DPP4-inhibitorer, glukosideaseinhibitorer, amylinanaloger, 30 SGLT2-inhibitorer, gastrisk bypasskirurgi eller langerhansøyertransplantasjon.
- 35

9. Artemisininforbindelsen for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 8, hvori forbindelsen administreres i kombinasjon med en annen gephyrinagonist eller BTBD9-inhibitor