



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3204400 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07J 5/00 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.05.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.12.12
(86)	European Application Nr.	15778634.4
(86)	European Filing Date	2015.10.07
(87)	The European Application's Publication Date	2017.08.16
(30)	Priority	2014.10.08, EP, 14188063
(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	Cosmo Technologies Ltd, Riverside II Sir John Rogerson's Quay,, Dublin 2, Irland
(72)	Inventor	GERLONI, Mara, 2933 Ariane Drive, San Diego, California CA 92117, USA
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54) Title **17A,21-DIESTERS OF CORTEXOLONE FOR USE IN THE TREATMENT OF TUMORS**

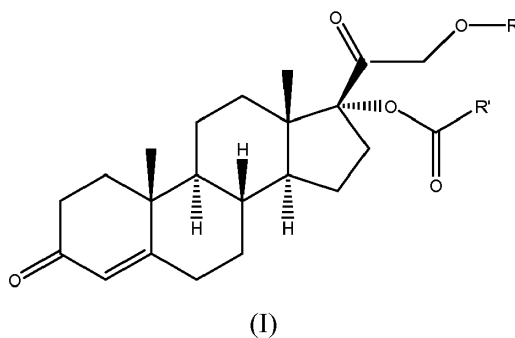
(56) References
Cited: JJ KEATING ET AL: "A prospective randomised controlled trial of tamoxifen and cyproterone acetate in pancreatic carcinoma", BRITISH JOURNAL OF CANCER, vol. 60, no. 5, 1 November 1989 (1989-11-01), pages 789-792, XP055174715, ISSN: 0007-0920, DOI: 10.1038/bjc.1989.361, WO-A1-03/014141, WO-A1-2012/129305, WO-A2-2009/019138, WO-A2-2009/076170, DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; PETERSON, R. E.: "Biliary excretion of neutral steroids in man", XP002736997, retrieved from STN Database accession no. 1966:87023 & PETERSON, R. E.: "Biliary excretion of neutral steroids in man", BILIARY SYSTEM, SYMP. NATO ADVAN. STUDY INST., NEWCASTLE-UPON-TYNE, ENGL. , 1963, 385-96, DISCUSSION 396-7, 1965,, GIUSEPPE CELASCO ET AL: "Pharmacological Profile of 9,11-Dehydrocortexolone 17[alpha]-Butyrate (CB-03-04), a New Androgen Antagonist with Antigonadotropic Activity", ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH, ECV EDITIO CANTOR VERLAG, AULENDORF, DE, vol. 55, no. 10, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 581-587, XP008175216, ISSN: 0004-4172, DOI: 10.1055/S-0031-1296908 cited in the application, FERRABOSCHI P ET AL: "Lipase-catalyzed preparation of corticosteroid 17alpha-esters endowed with antiandrogenic activity", TETRAHEDRON LETTERS, PERGAMON, GB, vol. 49, no. 31, 28 July 2008 (2008-07-28) , pages 4610-4612, XP022757401, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/J.TETLET.2008.05.086

[retrieved on 2008-05-23], PATRIZIA FERRABOSCHI ET AL: "A full conformational characterization of antiandrogen cortexolone-17[alpha]-propionate and related compounds through theoretical calculations and nuclear magnetic resonance spectroscopy", MEDCHEMCOMM, vol. 5, no. 7, 4 April 2014 (2014-04-04), pages 904-914, XP55224342, United Kingdom ISSN: 2040-2503, DOI: 10.1039/C4MD00049H, DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; CUTLER, GORDON B., JR. ET AL: "11-Deoxycortisol: a glucocorticoid antagonist in vivo", XP002749428, retrieved from STN Database accession no. 1979:469056 & CUTLER, GORDON B., JR. ET AL: "11-Deoxycortisol: a glucocorticoid antagonist in vivo", ENDOCRINOLOGY, 104(6), 1839-44 CODEN: ENDOAO; ISSN: 0013-7227, 1979, DOI: 10.1210/ENDO-104-6-1839 10.1210/ENDO-104-6-1839, TIMOTHY P. CORBISHLEY ET AL: "Androgen receptor in human normal and malignant pancreatic tissue and cell lines", CANCER, vol. 57, no. 10, 15 May 1986 (1986-05-15), pages 1992-1995, XP055174782, ISSN: 0008-543X, DOI: 10.1002/1097-0142(19860515)57:10<1992::AID -CNCR2820571019>3.0.CO;2-0, WO-A2-2011/151252

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. Forbindelse med formel (I):



hvor:

5 R er C(O)-R₁;

R₁ er hydrogen eller en lineær alkylkjede inneholdende 2 til 5 karbonatomer; og

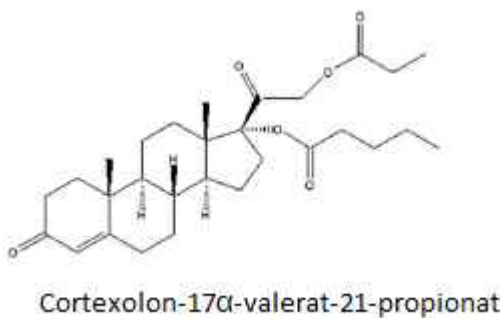
R' er en lineær alkylkjede inneholdende 3 til 6 karbonatomer eller en valgfritt substituert arylgruppe eller en valgfritt substituert heteroarylgruppe;

hvor R₁ og R' ikke er de samme.

10 2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor den valgfritt substituerte arylgruppen er fenyl.

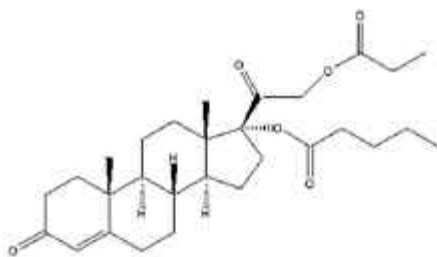
3. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R₁ er hydrogen eller CH₂CH₃, og R' er -(CH₂)₃-CH₃ eller fenyl.

4. Forbindelse ifølge krav 1, med formel:



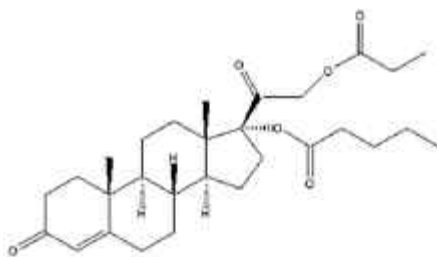
5. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 4, for anvendelse som et medikament.

15 6. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 5, med formel:



Cortisol-17α-valerat-21-propionat

7. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 4, for anvendelse i behandlingen av pre-canserøse lesjoner, dysplasi, metaplasi og tumorsykdommer, valgfritt inkludert ondartet neoplasi og metastase.
8. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 4, for anvendelse som et anti-tumormiddel.
- 5 9. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 7 eller 8, hvori nevnte tumorsykdommer er faste tumorer, fortrinnsvis epitel-tumorer, mer foretrukket hvori nevnte epitel-tumorer er prostatakarsinom; brystkarsinom; pankreaskarsinom; lungekarsinom; magetarmkanal-karsinom, slik som kolonkarsinom; nyrekreft; skjoldbruskkjertelkarsinom; livmorkarsinom; eller binyrekarsinom.
10. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 9, hvori nevnte epitel-tumorer er
- 10 prostatakarsinom, fortrinnsvis hvori nevnte prostatakarsinom er eller blir resistent mot anti-androgen-måltrettet terapi, slik som enzalutamid;
- pankreaskarsinom, fortrinnsvis eksokrin pankreaskarsinom;
- brystkarsinom, fortrinnsvis trippel negativ brystkreft (TNBC), fortrinnsvis hvori nevnte brystkarsinom er trippel negativ brystkreft og subjektet har tilbakefall eller er ikke-
- 15 responderende på konvensjonell terapi; eller
- magetarmkanal-karsinom, slik som kolonkarsinom.
11. Forbindelse for anvendelse i henhold til ett av kravene 7 til 10, hvori forbindelsene er cortisol-17α-valerat-21-propionat.
12. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 4, for anvendelse som en glukokortikoid-reseptor-(GR)-
- 20 modulator, fortrinnsvis for anvendelse som en glukokortikoid-antagonist.
13. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 12, med formel:



Cortisol-17α-valerat-21-propionat

14. Farmasøytisk blanding omfattende minst én forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 4, og minst ett fysiologisk akseptabelt hjelpestoff.
15. Farmasøytisk blanding ifølge krav 14, omfatter videre minst én annen aktiv bestanddel.
- 5 16. Farmasøytisk blanding ifølge krav 14 og minst én annen aktiv bestanddel, fortrinnsvis en kjemoterapeutisk aktiv bestanddel, for samtidig, separat eller sekvensiell administrering.
17. Farmasøytisk blanding ifølge ett av kravene 14 - 16, for anvendelse i behandlingen av pre-cancerøse lesjoner, dysplasi, metaplasi og tumorsykdommer, valgfritt inkludert ondartet neoplasi og metastase.
- 10 18. Farmasøytisk blanding ifølge ett av kravene 14 - 16, for anvendelse som et anti-tumormiddel.
19. Farmasøytisk blanding for anvendelse ifølge krav 17 eller 18, hvori nevnte tumorsykdommer er faste tumorer, fortrinnsvis epitel-tumorer, slik som prostatakarsinom; brystkarsinom; pankreaskarsinom; lungekarsinom; magetarmkanal-karsinom, slik som kolonkarsinom; nyrekreft; skjoldbruskkjertel-karsinom; livmorkarsinom; binyrekarsinom.
- 15 20. Farmasøytisk blanding for anvendelse ifølge krav 19, hvori nevnte epitel-tumorer er
- prostatakarsinom, fortrinnsvis hvori nevnte prostatakarsinom er eller blir resistent mot anti-androgen-måltrettet terapi, slik som enzalutamid;
- pankreaskarsinom, fortrinnsvis eksokrin pankreaskarsinom;
- brystkarsinom, fortrinnsvis trippel negativ brystkreft (TNBC), fortrinnsvis hvori nevnte
- 20 brystkarsinom er trippel negativ brystkreft og subjektet har tilbakefall eller er ikke-responderende på konvensjonell terapi; eller
- magetarmkanal-karsinom, slik som kolonkarsinom.

21. Farmasøytisk blanding ifølge ett av kravene 14 til 20, hvori forbindelsen er cortexolon-17 α -valerat-21-propionat.
22. Farmasøytisk blanding ifølge krav 14, for anvendelse som en glukokortikoid-reseptor-(GR)-modulator, fortrinnsvis for anvendelse som en glukokortikoid-antagonist.
- 5 23. Farmasøytisk blanding ifølge krav 22, hvori forbindelsen er cortexolon-17 α -valerat-21-propionat.