



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3271015 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61P 3/04 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.02.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.09.27
(86)	European Application Nr.	16710199.7
(86)	European Filing Date	2016.03.16
(87)	The European Application's Publication Date	2018.01.24
(30)	Priority	2015.03.16, EP, 15159296 2015.11.06, EP, 15193513
(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	OGEDA N.V., Medialaan 50, 1800 Vilvoorde, Belgium
(72)	Inventor	HOVEYDA, Hamid, Rue Meyerbeer, 72, 1190 Bruxelles, Belgium FRASER, Graeme, Rue Bois des Conins 19A, 1470 Bousval, Belgium
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	NK-3 RECEPTOR ANTAGONISTS FOR THERAPEUTIC OR COSMETIC TREATMENT OF EXCESS BODY FAT
(56)	References Cited:	WO-A1-2009/130240, WO-A1-2014/154896, WO-A1-2014/154895, WO-A1-2013/050424, WO-A1-2011/121137 HAMID R. HOVEYDA ET AL: "Discovery and Optimization of Novel Antagonists to the Human Neurokinin-3 Receptor for the Treatment of Sex-Hormone Disorders (Part I)", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 58, no. 7, 4 March 2015 (2015-03-04), pages 3060-3082, XP055187482, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm5017413 JUDITH A SIUCIAK ET AL: "Disruption of the neurokinin-3 receptor (NK3) in mice leads to cognitive deficits", PSYCHOPHARMACOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 194, no. 2, 10 June 2007 (2007-06-10) , pages 185-195, XP019537364, ISSN: 1432-2072, DOI: 10.1007/S00213-007-0828-6 S. Y. LI ET AL: "Neurokinin B Receptor Antagonism Decreases Luteinising Hormone Pulse Frequency and Amplitude and Delays Puberty Onset in the Female Rat", JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY, vol. 26, no. 8, 22 July 2014 (2014-07-22), pages 521-527, XP055189545, ISSN: 0953-8194, DOI: 10.1111/jne.12167 IORDANES KARAGIANNIDES ET AL: "Substance P (SP)-Neurokinin-1 Receptor (NK-1R) Alters Adipose Tissue Responses to High-Fat Diet and Insulin Action", ENDOCRINOLOGY, vol. 152, no. 6, 1 June 2011 (2011-06-01), pages 2197-2205, XP055189537, ISSN: 0013-7227, DOI: 10.1210/en.2010-1345

R. RAMALHO ET AL: "Substance P antagonist improves both obesity and asthma in a mouse model", ALLERGY, vol. 68, no. 1, 26 November 2012 (2012-11-26), pages 48-54, XP055189568, ISSN: 0105-4538, DOI: 10.1111/all.12052

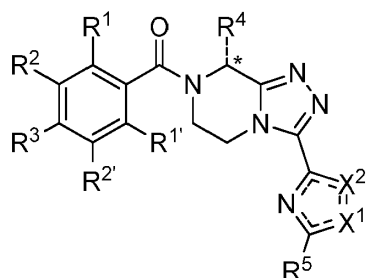
HAMID R. HOVEYDA ET AL: "Optimization of Novel Antagonists to the Neurokinin-3 Receptor for the Treatment of Sex-Hormone Disorders (Part II)", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 6, no. 7, 9 July 2015 (2015-07-09), pages 736-740, XP055270385, United States ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/acsmedchemlett.5b00117

KARAGIANNIDES ET AL: "Substance P as a Novel Anti-obesity Target", GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA, vol. 134, no. 3, 3 March 2008 (2008-03-03) , pages 747-755.e1, XP022516869, ISSN: 0016-5085, DOI: 10.1053/J.GASTRO.2007.12.032

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 for anvendelse i terapeutisk behandling av overflødig kroppsfett eller i forebygging av kroppsfettøkning hos pasienter, hvori nevnte forbindelse har formel III:



eller en farmasøytisk akseptabel oppløsning derav, hvori:

R¹ er H, F eller metyl;

R^{1'} er H;

R² er H, F, Cl eller metoksy;

R^{2'} er H eller F;

R³ er H, F, Cl, metyl, trifluormetyl, nitril eller **R³** er tiofen-2-yl under betingelsen at **R⁵** ikke er metyl;

R⁴ er metyl, etyl, *n*-propyl, hydroksyetyl, metoksyetyl, trifluormetyl, difluormetyl eller fluormetyl;

R⁵ er metyl, etyl, metoksymetyl, trifluormetyl, difluormetyl, fluormetyl, 1-fluoretyl, 1,1-difluoretyl eller 2,2,2-trifluoretyl;

X¹ er N og **X²** er S eller O; eller **X¹** er S og **X²** er n;

- - - representerer en enkelt eller en dobbel binding avhengig av **X¹** og **X²**;

* ---

står for (*R*)-enantiomeren eller for racematet av forbindelsen med formel III.

2. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav **1**, hvor forbindelsen er (*R*)-(4-fluorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7(8H)-yl)metanon, eller en farmasøytisk akseptabel oppløsning derav.

3. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav **1** eller krav **2**, i form av en farmasøytisk sammensetning omfattende nevnte forbindelse og minst én farmasøytisk akseptabel bærer.

4. Forbindelsen for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene **1** til **3**, for behandling av pasienter som lider av patologisk overskudd av kroppsfett eller for forebygging av kroppsfettøkning hos pasienter som er tilbøyelig til å lide av patologisk overflødig kroppsfett.

5. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav **4**, hvor pasienter som lider av patologisk overskudd av kroppsfett eller pasienter som er tilbøyelige til å lide av patologisk overflødig kroppsfett, velges fra individer som lider av hormonell ubalanse; individer som lider av genetisk følsomhet for overflødig kroppsvekt; og individer der en fettspesifikk vektreduksjon anses å være av terapeutisk fordel.

6. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav **5**, hvori individene som lider av hormonell ubalanse er valgt fra kvinner som er utsatt for østrogen-senkende terapier; og kvinner som opplever naturlig, aldersrelatert reduksjon i østrogen.

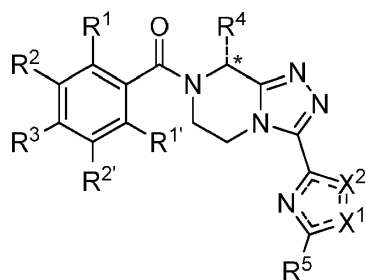
7. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav **5**, hvori individene som lider av hormonell ubalanse er valgt fra kvinner som gjennomgår endringer i eggstokkhormonnivåer.

8. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav **5**, hvori individene som lider av hormonell ubalanse er valgt fra menn som er utsatt for androgen-senkende terapier; og menn som opplever naturlig, aldersrelatert reduksjon i sirkulerende testosteron.

9. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav **5**, hvori individene hvor en fettspesifikk vektreduksjon anses å være av terapeutisk fordel er valgt fra overvektige individer; individer som mottar medisinske behandlinger som er ledsaget av vektøkning som omfatter, men ikke begrenset til, hormonbehandling samt steroider, smerte eller antipsykotiske medisiner; personer som har uheldig spiseatferd.

10. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav **4**, hvor pasienter er leptin-sensitive pasienter, fortrinnsvis leptin-sensitive kvinnelige pasienter.

11. Forbindelse for anvendelse i behandlingen av en leptin-relatert sykdom valgt fra metabolske forstyrrelser slik som diabetes, kardiovaskulære sykdommer eller metabolsk syndrom; lipidreguleringsforstyrrelser slik som lipodystrofi, inkludert medfødt og ervervet lipodystrofi, dyslipidemi, ikke-alkoholisk fettleversykdom, ikke-alkoholisk steatohepatitt eller hyperlipidemi; medfødt leptinmangel; hypotalamisk amenoré, inkludert treningsindusert hypotalamisk amenoré; Rabson-Mendenhall syndrom; og osteoporose, hvori nevnte forbindelse har formel III:



eller en farmasøytisk akseptabel oppløsning derav, hvori:

R¹ er H, F eller metyl;

R^{1'} er H;

R² er H, F, Cl eller metoksy;

R^{2'} er H eller F;

R³ er H, F, Cl, metyl, trifluormetyl, nitril eller **R³** er tiofen-2-yl under betingelsen at **R⁵** er ikke metyl;

R⁴ er metyl, etyl, n-propyl, hydroksyetyl, metoksyetyl, trifluormetyl, difluormetyl eller fluormetyl;

R⁵ er metyl, etyl, metoksymetyl, trifluormetyl, difluormetyl, fluormetyl, 1-fluoretyl, 1,1-difluoretyl eller 2,2,2-trifluoretyl;

X¹ er N og **X²** er S eller O; eller **X¹** er S og **X²** er n;

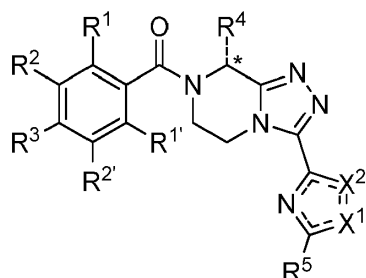
- - - representerer en enkelt eller en dobbel binding avhengig av **X¹** og **X²**;

* - -

står for (*R*)-enantiomeren eller for racematet av forbindelsen med formel III.

12. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav **11**, hvor forbindelsen er (*R*)-(4-fluorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7(8H)-yl)metanon, eller en farmasøytisk akseptabel oppløsning derav.

13. Kosmetisk behandlingsfremgangsmåte for å forbedre det kroppslige utseendet ved å stimulere tapet av kroppsfett hos et individ, omfattende administrering til nevnte individ av en forbindelse, og eventuelt fornyelse av nevnte administrering inntil den forventede kosmetiske effekten er oppnådd, hvori nevnte forbindelse er formel III:



eller en farmasøytisk akseptabel oppløsning derav, hvori:

R¹ er H, F eller metyl;

R^{1'} er H;

R² er H, F, Cl eller metoksy;

R^{2'} er H eller F;

R³ er H, F, Cl, metyl, trifluormetyl, nitril eller **R³** er tiofen-2-yl under betingelsen at **R⁵** er ikke metyl;

R⁴ er metyl, etyl, *n*-propyl, hydroksyetyl, metoksyetyl, trifluormetyl, difluormetyl eller fluormetyl;

R⁵ er metyl, etyl, metoksymetyl, trifluormetyl, difluormetyl, fluormetyl, 1-fluoretyl, 1,1-difluoretyl eller 2,2,2-trifluoretyl;

X¹ er N og **X²** er S eller O; eller **X¹** er S og **X²** er n;

- - - representerer en enkelt eller en dobbel binding avhengig av **X¹** og **X²**;

* ---,

står for (*R*)-enantiomeren eller for racematet av forbindelsen med formel III.

14. Den kosmetiske behandlingsfremgangsmåten ifølge krav **13**, hvor forbindelsen er (*R*)-(4-fluorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7(8H)-yl)metanon, eller en farmasøytisk akseptabel oppløsning derav.