



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3523283 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 233/64 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

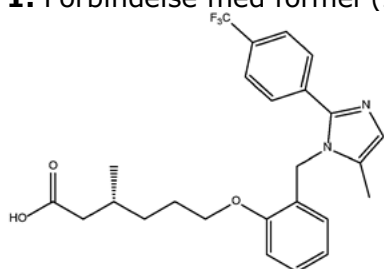
(45)	Translation Published	2021.10.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.06.09
(86)	European Application Nr.	17787774.3
(86)	European Filing Date	2017.10.05
(87)	The European Application's Publication Date	2019.08.14
(30)	Priority	2016.10.05, US, 201662404474 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
	Designated Validation States:	MA ;MD
(73)	Proprietor	Mitobridge, Inc., 1030 Massachusetts Avenue Suite 200, Cambridge, MA 02138, USA
(72)	Inventor	LAGU, Bharat, 21 Lexington Drive, Acton, MA 01720, USA TRZASKA, Scott, 8 Renzi Road, Raritan, NJ 08869, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	CRYSTALLINE AND SALT FORMS OF PPAR AGONIST COMPOUNDS
(56)	References Cited:	WO-A1-2016/057658 WO-A1-2017/062468 USSN 62/243263, 19 October 2015: priority document 2 of D1. USSN 62/238629, 07 October 2015: priority document 1 of D1. USSN 62/352348, 20 June 2016: priority document 3 of D1.

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/>

3523283

1

Patentkrav**1. Forbindelse med formel (I):**

Formel (I),

5 i formen av hemisulfatsalt.

2. Forbindelsen ifølge krav 1 i krystallinsk form.

10 **3. Forbindelsen ifølge krav 2, karakterisert ved et**
 røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har topper uttrykt i grader-2-theta ved
 vinkler $7,3 \pm 0,2^\circ$, $14,7 \pm 0,2^\circ$, $19,1 \pm 0,2^\circ$ og $22,3 \pm 0,2^\circ$, hvori
 røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret samles ved å anvende Cu K alfa(1,5406
 Ångstrøm)-stråling.

15 **4. Forbindelsen ifølge krav 3, karakterisert ved et**
 røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har topper uttrykt i grader-2-theta ved én
 eller flere av vinkler $8,3 \pm 0,2^\circ$, $15,8 \pm 0,2^\circ$, $16,5 \pm 0,2^\circ$, $19,7 \pm 0,2^\circ$ eller $25,8 \pm 0,2^\circ$,
 hvori røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret samles ved å anvende Cu K alfa(1,5406
 Ångstrøm)-stråling.

20 **5. Forbindelsen ifølge krav 2, karakterisert ved et**
 røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har topper uttrykt i grader-2-theta ved
 vinkler $6,7 \pm 0,2^\circ$, $13,5 \pm 0,2^\circ$, $17,4 \pm 0,2^\circ$ og $18,1 \pm 0,2^\circ$, hvori
 røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret samles ved å anvende Cu K alfa(1,5406
 25 Ångstrøm)-stråling.

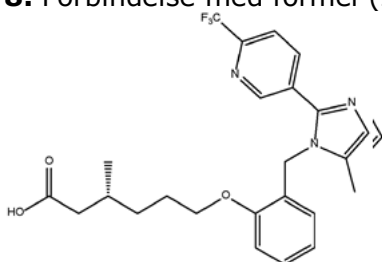
3523283

2

6. Forbindelsen ifølge krav 5, ytterligere **karakterisert ved** et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har topper uttrykt i grader-2-theta ved én eller flere av vinkler $14,5 \pm 0,2^\circ$, $16,1 \pm 0,2^\circ$, $22,4 \pm 0,2^\circ$, $23,2 \pm 0,2^\circ$ eller $23,4 \pm 0,2^\circ$, hvori røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret samles ved å anvende Cu K alfa($1,5406 \text{ Ångström}$)-stråling.

7. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 2-6, hvori over 90 % av forbindelsen er i krystallinsk form.

8. Forbindelse med formel (II):



Formel (II),

i formen av et megluminsalt eller et hydrat av megluminsaltet.

9. Forbindelsen ifølge krav 8, hvori forbindelsen er i form av et monohydrat.

10. Forbindelsen ifølge krav 8, hvori forbindelsen er uhydrert.

11. Farmasøytisk sammensetning omfattende en av forbindelsene ifølge kravene 1-10 og en farmasøytisk akseptabel eksipient.

12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 11, for anvendelse i behandling av en PPAR δ -relatert sykdom. hvori den PPAR δ -relaterte sykdommen er en muskelstrukturlidelse, en nevronal aktiveringslidelse, en muskelutmattelseslidelse, en muskelmasselidelse, en mitokondrial sykdom, en betaoksideringssykdom, en metabolsk sykdom, en

3523283

3

kreft, en vaskulær sykdom, en okulær vaskulær sykdom, en muskulær øyesykdom eller en nyresykdom, hvori:

5 muskelstrukturlidelsen er valgt fra Betlem-myopati, central core disease, medfødt fibertypedisproporsjon, distal muskeldystrofi (MD), Duchenne & Becker MD, Emery-Dreifuss MD, facioscapulohumeral MD, hyalin-legememyopati, limb-girdle MD, en muskelnatriumkanallidelse, myotonisk kondrodystrofi, myotonisk dystrofi, myotubulær myopati, nemalin-legemesykdom, okulofaryngeal MD eller stressurininkontinens;

10 der den nevronale aktiveringslidelsen er valgt fra amyotrofisk lateral sklerose, Charcot-Marie-Tooth-sykdom, Guillain-Barre-syndrom, Lambert-Eaton-syndrom, multippel sklerose, myasthenia gravis, nerveskader, perifer nevropati, spinal muskelatrofi, tardy ulnar nerve-parese eller toksisk myonevral lidelse;

15 der muskelutmattelseslidelsen er valgt fra kronisk utmattelsessyndrom, glykogenlagringssykdom, fibromyalgi, Friedreichs ataksi, claudicatio intermittens, lipidlagringsmyopati, MELAS, mucopolysakkaridose, Pompes sykdom eller tyrotoksisk myopati; der muskelmasselidelsen er kakeksi, bruskdegenerasjon, cerebral parese, kompartmentsyndrom, kritisk sykdom-myopati, inklusjonslegememyositt, muskelatrofi (inaktivitet), sarkopeni, steroid myopati eller systemisk lupus erythematosus;

20 der den mitokondriale sykdommen er valgt fra Alpers sykdom, CPEO-kronisk progressiv ekstern oftalmoplegi, Kearns-Sayre-syndrom (KSS), Lebers hereditære optikusnevropati (LHON), MELAS-mitokondriemyopati, encefalomyopati, laktacidose og slaglignende episoder, MERRF-myoklonisk epilepsi og ragged-red-fiber-sykdom, NARP-nevrogen muskelsvakhet, ataksi og retinitis pigmentosa eller Pearson-syndrom;

25 der betaoksidasjonssykdommen er valgt fra karnitinpalmitoyltransferase (CPT) II-mangel, veldig langkjedet acyl-CoA-dehydrogenase- (LCHAD- eller VLCAD-) mangel, trifunksjonell enzymmangel, mellomkjedet acyl-CoA dehydrogenase- (MCAD-) mangel, kortkjedet acyl-CoA dehydrogenase- (SCAD-) mangel eller riboflavin-responsive lidelser av β -oksidering (RR-MADD);

30 der den metabolske sykdommen er valgt fra hyperlipidemi, dyslipidemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, HDL hypokolesterolemi, LDL hyperkolesterolemi, VLDL hyperproteinemi, dyslipoproteinemi, apolipoprotein A-I

3523283

4

- hypoproteinemi, aterosklerose, sykdom av arteriell sklerose, sykdom i kardiovaskulære systemer, cerebrovaskulær sykdom, perifer sirkulasjonssykdom, metabolsk syndrom, syndrom X, fedme, diabetes (type I eller II), hyperglykemi, insulinresistens, nedsatt glukosetoleranse, hyperinsulinisme, diabetisk komplikasjon, hjerteinsuffisiens, hjerteinfarkt, kardiomyopati, hypertensjon, ikke-alkoholisk fettleversykdom (NAFLD), ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH), trombe, Alzheimers sykdom, nevrodegenerativ sykdom, demyeliniserende sykdom, adrenoleukodystrofi, dermatitt, psoriasis, akne, trikose, betennelse, artritt, astma, overfølsom tarm-syndrom, ulcerøs kolitt, Crohns sykdom eller pankreatitt;
- der kreften er en kreft i tarm, tykktarm, hud, bryst, prostata, eggstokk eller lunge; der den vaskulære sykdommen er valgt fra perifer vaskulær insuffisiens, perifer vaskulær sykdom, claudicatio intermittens, perifer vaskulær sykdom (PVD), perifer arteriesykdom (PAD), perifer arteriell okklusiv sykdom (PAOD) eller perifer obliterativ arteriopati;
- der den okulære vaskulære sykdommen er valgt fra aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD), Stargardts sykdom, hypertensiv retinopati, diabetisk retinopati, retinopati, makuladegenerasjon, retinal blødning eller glaukom;
- der den muskulære øyesykdommen er valgt fra strabisme, progressiv ekstern oftalmoplegi, esotropi, eksotropi, en refraksjons- og akkomodasjonslidelse, hypermetropi, myopi, astigmatisme, anisometropi, presbyopi, en lidelse i akkomodasjon eller intern oftalmoplegi; og
- der nyresykdommen er valgt fra glomerulonefritt, glomerulosklerose, nefrotisk syndrom, hypertensiv nefrosklerose, akutt nefritt, tilbakevendende hematuri, vedvarende hematuri, kronisk nefritt, raskt progressiv nefritt, akutt nyreskade, kronisk nyresvikt, diabetisk nefropati eller Bartters syndrom.

- 13.** Forbindelse ifølge et av kravene 1-7 eller en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 og en farmasøytisk akseptabel eksipient, for anvendelse i behandling av en PPAR δ -relatert sykdom eller tilstand, hvori den PPAR δ -relaterte sykdommen eller tilstanden er Duchenne muskeldystrofi.

3523283

5

5 **14.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 8-10, eller en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 8-10 og en farmasøytisk akseptabel eksipient, for anvendelse i behandling av en PPAR δ -relatert sykdom eller tilstand, hvori den PPAR δ -relaterte sykdommen eller tilstanden er akutt nyreskade.

10 **15.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, eller en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 og en farmasøytisk akseptabel eksipient, for anvendelse i behandling av en PPAR δ -relatert sykdom eller tilstand, hvori den PPAR δ -relaterte sykdommen eller tilstanden er kronisk utmattelsessyndrom.