



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3583103 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 311/94 (2006.01)
A61K 31/201 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
C07C 59/42 (2006.01)
C07C 69/608 (2006.01)
C07C 69/738 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.04.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.01.12
(86)	European Application Nr.	18707229.3
(86)	European Filing Date	2018.02.19
(87)	The European Application's Publication Date	2019.12.25
(30)	Priority	2017.02.17, BR, 102017003318
(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	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., Rodovia Presidente Dutra Km 222,2 Porto da Igreja, 07034-904 Guarulhos - SP, Brasil
(72)	Inventor	GUIMARÃES, Cristiano Ruch Werneck, Alameda dos Anapurus 883 Apto 131 BMoema, 04087-002 São Paulo SP, Brasil VITOR, Carlos Eduardo, Rua João Antônio de Oliveira 544 Apto 103 TurimMoóca, 03111-010 São Paulo SP, Brasil PESSA, Lisandra Ravanelli, Travessa Vila Real8 Vila Mariana, 04118-095 São Paulo SP, Brasil REIS, Romulo Dragani, Praça Marisa Marques 44 Apto 95Vila Rosália, 07072-080 Guarulhos SP, Brasil MASCARELLO, Alessandra, Rua Catão, 626Apto 153, Vila Romana, São Paulo, SP 05049-000, Brasil GAMA, Fernando Henrique De Souza, Rua da Penha 55, 07197-130 Guarulhos SP, Brasil

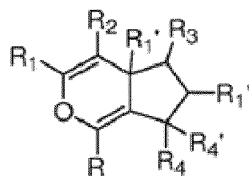
-
- (54) Title **PLANT EXTRACTS ENRICHED WITH IPOLAMIIDE DERIVATIVES AS IMMUNOSUPPRESSANTS FOR TREATING IMMUNOLOGICAL DISORDERS**
- (56) References
- Cited:
- EP-A1- 1 371 372
 DE-A1- 19 644 422
 EP-A1- 0 045 837
 WO-A1-03/094946
 WO-A1-2016/128471
 US-A- 3 703 543
 EP-A1- 1 145 709
 CN-A- 103 120 699
 WO-A1-2008/098325
 CN-A- 103 690 551
 ELMASRI, WAEL A. ET AL: "Iridoid glycoside permethylation enhances chromatographic separation and chemical ionization", RAPID COMMUNICATIONS IN MASS SPECTROMETRY, vol. 30, no. 18, 2016, pages 2033-2042, XP002782776, ISSN: 0951-4198, DOI: 10.1002/rcm.7681
 ADEBAJO, A. C. ET AL: "Hypoglycaemic constituents of Stachytarpheta cayennensis leaf", PLANTA MEDICA, vol. 73, no. 3, 22 February 2007 (2007-02-22), pages 241-250, XP002780026, ISSN: 0032-0943, DOI: 10.1055/s-2007-967125
 KOBAYASHI, YUKO ET AL: "Inhibitory effects of geranium essential oil and its major component, citronellol, on degranulation and cytokine production by mast cells", BIOSCIENCE, BIOTECHNOLOGY AND BIOCHEMISTRY, vol. 80, no. 6, 2016, pages 1172-1178, XP002782773, ISSN: 1347-6947, DOI: 10.1080/09168451.2016.1148573
 SCHAPOVAL, ELFRIDES E. S.: "Antiinflammatory and antinociceptive activities of extracts and isolated compounds from Stachytarpheta cayennensis", JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY, vol. 60, no. 1, 1998, pages 53-59, XP002782780, ISSN: 0378-8741, DOI: 10.1016/S0378-8741(97)00136-0
 ORHAN, ILKAY ERDOGAN ET AL: "Immunomodulatory properties of various natural compounds and essential oils through modulation of human cellular immune response", INDUSTRIAL CROPS AND PRODUCTS, vol. 81, 2016, pages 117-122, XP002782772, ISSN: 0926-6690, DOI: 10.1016/j.indcrop.2015.11.088
 VICCINI ET AL: "Ipolamiide and fulvoipolamiide from Stachytarpheta glabra (Verbenaceae): A structural and spectroscopic characterization", JOURNAL OF MOLECULAR STRUCTURE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 875, no. 1-3, 1 March 2008 (2008-03-01), pages 27-31, XP022508309, ISSN: 0022-2860, DOI: 10.1016/J.MOLSTRUC.2007.03.056
 BENKESER, ROBERT A.; BACH, JOSEPH L.: "Factors governing orientation in metalation reactions. III. Metalation of alkylferrocenes", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 86, no. 5, 1964, pages 890-895, XP002782771, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja01059a029
 KUNIHITO HOKI ET AL: "Mechanism of unidirectional motions of chiral molecular motors driven by linearly polarized pulses", JOURNAL OF CHEMICAL PHYSICS, vol. 119, no. 23, 15 December 2003 (2003-12-15), pages 12393-12398, XP055488425, US ISSN: 0021-9606, DOI: 10.1063/1.1621622

- LEITAO, GILDA GUIMARAES ET AL: "Step-gradient CCC separation of phenylpropanoid and iridoid glycosides from roots of *Stachytarpheta cayennensis*", JOURNAL OF LIQUID CHROMATOGRAPHY & RELATED TECHNOLOGIES, vol. 28, no. 12-13, 2005, pages 2053-2060, XP002782779, ISSN: 1082-6076, DOI: 10.1081/JLC-200063672
- YU, XIA ET AL: "A new linear monoterpene from the Chinese mangrove plant *Cerbera manghas* L", JOURNAL OF CHINESE PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 18, no. 3, 2009, pages 232-235, XP009506549, ISSN: 1003-1057
- LEE, JE-HYUK ET AL: "Anti-inflammatory activities of Chopi (*Zanthoxylum piperitum* A.P. DC) essential oil: Suppression of the inducible nitric oxide synthase and cellular adhesion", FOOD SCIENCE AND BIOTECHNOLOGY, vol. 18, no. 6, 2009, pages 1371-1378, XP002782774, ISSN: 1226-7708
- HOKI, KUNIHITO ET AL: "Chiral Molecular Motors Ignited by Femtosecond Pump-Dump Laser Pulses", JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY B, vol. 108, no. 15, 2004, pages 4916-4921, XP002782769, ISSN: 1520-6106, DOI: 10.1021/jp0364371
- BIANCO, A. ET AL: "Acid-catalyzed rearrangements of iridoid aglycones. I. Behavior of lamiidol, a nonnatural lamiide derivative", TETRAHEDRON LETTERS, vol. 48, 1978, pages 4829-4832, XP002780027, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/S0040-4039(01)85744-0
- BADEN, CHRISTIAN ULRICH ET AL: "Differing patterns of sequestration of iridoid glycosides in the Mecininae (Coleoptera, Curculionidae)", CHEMOECOLOGY, vol. 22, no. 2, 2012, pages 113-118, XP002782777, ISSN: 0937-7409, DOI: 10.1007/s00049-012-0103-0
- SCHLOEGL, K.; FRIED, M.: "Ferrocenasymmetrie, 1. Mitt.: Darstellung und Racematspaltung von asymmetrischen Aminen und Aldehyden der Ferrocenreihe", MONATSHEFTE FUER CHEMIE, vol. 95, no. 2, 1964, pages 558-575, XP002782770, ISSN: 0026-9247
- LEE, JE-HYUK ET AL: "Composition and anti-inflammatory activities of *Zanthoxylum schinifolium* essential oil: suppression of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2, cytokines and cellular adhesion", JOURNAL OF THE SCIENCE OF FOOD AND AGRICULTURE, vol. 89, no. 10, 2009, pages 1762-1769, XP002782775, ISSN: 0022-5142, DOI: 10.1002/jsfa.3653
- AKKOL, ESRA KUPELI ET AL: "Antinociceptive and anti-inflammatory activities of some *Linaria* species from Turkey", PHARMACEUTICAL BIOLOGY, vol. 47, no. 3, 2009, pages 188-194, XP002782778, ISSN: 1388-0209, DOI: 10.1080/13880200802465165
- KHOBRAKOVA, V. B. ET AL: "Immunomodulating Activity of Extract of *Gentiana Algida* Pall", PHARMACEUTICAL CHEMISTRY JOURNAL, vol. 51, no. 5, August 2017 (2017-08), pages 384-387, XP002780028, ISSN: 0091-150X, DOI: 10.1007/s11094-017-1618-z

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/>

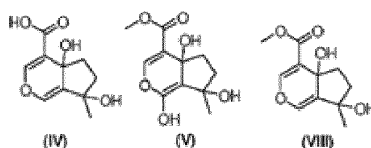
PATENTKRAV

- 1.** Forbindelser med generell formel C, som er ipolamiid-derivater

**C**

hvor R tilsvarer H, OH, OGlyc (glykosid); R₁, R_{1'}, R_{1''} tilsvarer H, OH; R₂ tilsvarer H, COOH, COOCH₃, CH₃, CHO; R₃ tilsvarer H, OH, CH₃; R₄, R_{4'} tilsvarer H, OH, CH₂OH, CH₃.

- 2.** Forbindelser med formel C ifølge krav 1, valgt fra:



- 3** Forbindelser med formel C som definert i krav 1 eller 2, for anvendelse som et medikament.

- 4.** Forbindelser med formel C som definert i krav 1 eller 2, for anvendelse som immunsuppressiva i behandlingen av immunologiske sykdommer.

- 5.** Forbindelser med formel C som definert i krav 1 eller 2, for anvendelse ved behandling av vitiligo.

- 6.** Farmasøytisk sammensetning omfattende ipolamiid-derivater med formel C som definert i krav 1 eller 2, og en farmasøytisk akseptabel vehikkel, eventuelt ytterligere omfattende ipolamiid.

- 7.** Fremgangsmåte for produksjon av ekstrakt anriket med ipolamiidderivater med formel C som definert i krav 1 eller 2, omfattende trinnene med:

- a) å velge tilført plantebiomasse med et innhold av ipolamiid mellom 2,5 % og 3,5 % oppnådd fra planter av slekten *Stachytarpheta*;
- b) å utsette den valgte biomassen fra a) for ovnstørking ved temperatur mellom 40 og 80°C, inntil fuktighetsstabiliseringen mellom 10 til 12 % oppnås;
- 5 c) å male plantebiomassen;
- d) å utføre ekstraksjon av plantebiomassen gjennom trinnene med:

- i. oppvarming av plantebiomassen ved en temperatur mellom 70 og 100°C, med konstant omrøring;
- ii. maserasjon av plantebiomassen ved romtemperatur;
- 10 iii. oppvarming av plantebiomassen med temperatur mellom 70 og 100°C.

8. Fremgangsmåte for produksjon av ekstrakt ifølge krav 7, videre omfattende trinnene med:

- 15 iv. filtrering og konsentrasjon av ekstraktet;
- v. tørking i spraytørker, i løpet av 1 til 60 sekunder, med innløpstemperatur mellom 155 og 165°C og utløpstemperatur mellom 85 og 95°C, koblet til en avfukter.

20 **9.** Fremgangsmåte for produksjon av ekstrakt ifølge krav 7, hvori oppvarmingen av plantebiomassen i d) punkt iii) skjer i 5 til 30 minutter.

10. Fremgangsmåte for produksjon av ekstrakt ifølge krav 7, hvori oppvarmingen av plantebiomassen i d) punkt i) skjer i 5 til 15 timer.

25 **11.** Fremgangsmåte for produksjon av ekstrakt ifølge krav 7, hvori den tilførte plantebiomassen omfatter luftdelene av plantene av slekten *Stachytarpheta*.

30 **12.** Fremgangsmåte for produksjon av ekstrakt ifølge krav 7, hvori planten er *Stachytarpheta cayennensis*.

13. Fremgangsmåte for produksjon av ekstraktet ifølge krav 7, hvori prosessen omfatter en vandig ekstraksjon.

35 **14.** Fremgangsmåte for produksjon av ekstrakt, ifølge hvilket som helst av kravene 7 til 13, omfattende trinnet med å forutsi det teoretiske innholdet av ipolamiid og dets

derivater av formel C i ekstraktet fra det faktiske innholdet av ipolamiid i den tilførte plantebiomassen ved bruk av ligning I:

$$\begin{array}{lcl} \text{\%Teoretisk innhold av ipolamiid} & & \text{\% Faktisk innhold av ipolamiid i} \\ \text{og derivater i ekstraktet} & = & \text{plantebiomassen x DER} \\ & & \text{-----} \\ & & \text{(faktisk innhold av ipolamiid og} \\ & & \text{derivater i ekstraktet)} \\ & & \text{-----} \\ & & \text{(faktisk innhold av ipolamiid i den} \\ & & \text{tilførte plantebiomassen)} \end{array} \quad \pm \text{standardavvik}$$

Ligning 1

5

15. Ekstrakter fra planter av slekten *Stachytarpheta* anrikt med ipolamidderivater med formel C som definert i krav 1 eller 2.

10 **16.** Ekstrakter fra planter av slekten *Stachytarpheta* anrikt med ipolamidderivater med formel C, oppnådd ved fremgangsmåten som definert i hvilket som helst av kravene 7 til 14.

17. Ekstrakter fra planter av slekten *Stachytarpheta* ifølge krav 15 eller krav 16, som inneholder fra 1 % til 20 % ipolamiid- eller ipolamiid-derivater med formel C.

15

18. Ekstrakter fra planter av slekten *Stachytarpheta* som definert i hvilket som helst av kravene 15 til 17, for anvendelse som immunsuppressiva i behandlingen av immunologiske sykdommer.

20