



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3700513 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/137 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
A61K 31/365 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) C07D 201/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) C07D 307/88 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

- (45) Translation Published 2023.01.09
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2022.08.24
- (86) European Application Nr. 18786823.7
- (86) European Filing Date 2018.10.23
- (87) The European Application's Publication Date 2020.09.02
- (30) Priority 2018.05.17, EP, 18305612
2017.10.27, US, 201762578036 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: KH ; MA ; MD ; TN
- (73) Proprietor Association pour la recherche à l'IGBMC (ARI), 4 rue du Dr Albert Schweitzer, 67113 Blaesheim, Frankrike
- (72) Inventor CHAMBON, Pierre, 4 rue du Dr Albert Schweitzer, 67113 Blaesheim, Frankrike
HUA, Guoqiang, 4 rue Georges Laufenburger, 67400 Illkirch-Graffenstaden, Frankrike
- (74) Agent or Attorney BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **NON-STEROIDAL SELECTIVE GLUCOCORTICOID RECEPTOR AGONISTIC MODULATORS (SEGRAMS) AND USES THEREOF**

(56) References Cited: US-B1- 6 323 199, US-A1- 2006 040 933
GUOQIANG HUA ET AL: "Glucocorticoid receptor modulators CpdX and CpdX-D3 exhibit the same in vivo antiinflammatory activities as synthetic glucocorticoids", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 116, no. 28, 21 June 2019 (2019-06-21), pages 14191-14199, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1908258116
FOSTER A B: "Deuterium isotope effects in the metabolism of drugs and xenobiotics: implications for drug design", ADVANCES IN DRUG RESEA, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 14, 1 January 1985 (1985-01-01), pages 1-40, XP009086953, ISSN: 0065-2490

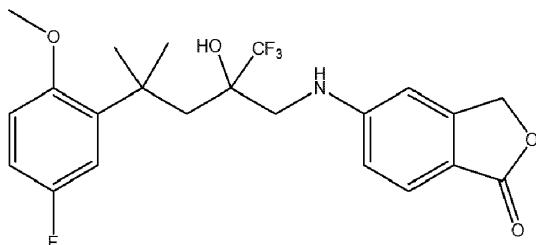
MIKE BARKER ET AL: "Design and Synthesis of New Nonsteroidal Glucocorticoid Modulators through Application of an "Agreement Docking" Method", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 48, no. 14, 1 July 2005 (2005-07-01), pages 4507-4510, XP055517287, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm050345y

GUOQIANG HUA ET AL: "Glucocorticoid-induced tethered transrepression requires SUMOylation of GR and formation of a SUMO-SMRT/NCoR1-HDAC3 repressing complex", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 113, no. 5, 28 December 2015 (2015-12-28), pages E635-E643, XP055517008, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1522826113

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. Sammensetning omfattende en enantiomer av en selektiv glukokortikoidreseptoragonistisk modulator (SEGRAM) av formel 1:

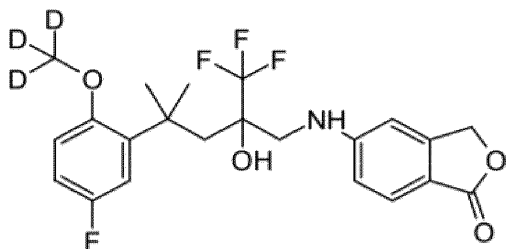


5 (Formel 1 – CpdX)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller solvat derav,

for anvendelse i forebygging eller behandling av en inflammatorisk lidelse hos et individ med behov derav,

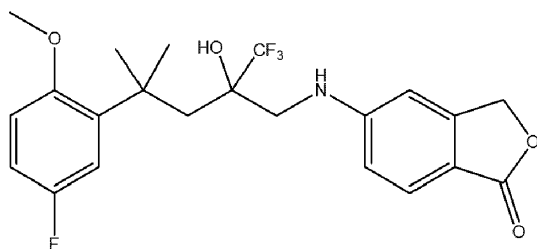
- 10 hvori den inflammatoriske lidelsen er valgt fra gruppen som består av atopisk dermatitt, kontaktdermatitt, psoriasis, solar dermatitt, eksem, elveblest, vitiligo, erythema nodosum, erythema multiforme, dermatomyositt, sklerodermi, angioødem, lichen planus, kutan nekrotiserende venulitt, hudbetennelse ved insektbitt, rhinokonjunktivitt, inflammatorisk tarmsykdom (IBD), Crohns sykdom, kolitt, allergisk konjunktivitt og ulcerøs kolitt; og
- 15 hvori enantiomeren av SEGRAM tilsvarer den andre elueringstoppen av en superkritisk fluidkromatografi (SFC) av en racemisk blanding av SEGRAM av formel 1 [CpdX(eB)] eller av en racemisk blanding av SEGRAM av formel 1 i dens deutererte form med formel 2 [CpdX-D3(eB)]:



(Formel 2 – CpdX-D3).

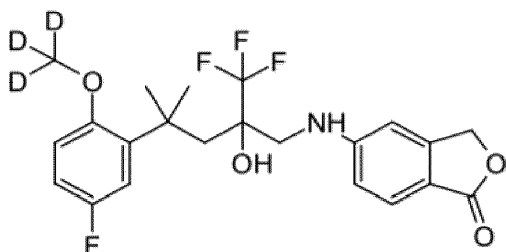
20

2. Sammensetning omfattende en enantiomer av en selektiv glukokortikoidreseptoragonistisk modulator (SEGRAM) av formel 1:



(Formel 1 – CpdX)

- eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller solvat derav,
for anvendelse i forebygging eller behandling av en inflammatorisk lidelse hos et individ med
- 5 behov derav,
hvori den inflammatoriske lidelsen er valgt fra gruppen som består av atopisk dermatitt, kontaktdermatitt, allergisk astma, psoriasis, allergisk konjunktivitt, revmatoid artritt, solar dermatitt, eksem, elveblest, vitiligo, erythema nodosum, erythema multiforme, dermatomyositt, sklerodermi, angioødem, lichen planus, kutan nekrotiserende venulitt, hudbetennelse ved
- 10 insektbitt, allergisk bihulebetennelse, allergisk rhinitt, høysnue, rhinokonjunktivitt, inflammatorisk tarmsykdom (IBD), Crohns sykdom, kolitt og ulcerøs kolitt; og
hvori enantiomeren av SEGRAM tilsvarende den første elueringsstoppen av en superkritisk fluidkromatografi (SFC) av en racemisk blanding av SEGRAM av formel 1 i dens deutererte form av formel 2 [CpdX-D3(eA)]:



15 (Formel 2 – CpdX-D3).

3. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori enantiomeren av SEGRAM ikke induserer eller ikke vesentlig induserer verken en direkte transaktiveringsfunksjon eller en direkte transrepresjonsfunksjon av glukokortikoidreseptoren,
- 20 men selektivt induserer den indirekte bundne transrepresjonsfunksjonen til glukokortikoidreseptoren.
4. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori enantiomeren av SEGRAM ikke induserer eller ikke i vesentlig grad induserer steroide anti-

inflammatoriske legemidler (SAID)-assosierte bivirkninger ved administrering til et individ med behov derav.

5. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 4, hvori SAID-assosierte bivirkninger er
5 valgt fra gruppen omfattende hudatrofi; osteoporose; vekstundertrykkelse; kroppsvekttap; økning i fettmasse; tap av mager masse; tymus-, milt-, nyre- og/eller binyreapoptose; hemming av kortikosteronsyntese; adrenal undertrykkelse; hyperglykemi; insulinresistens; hyperinsulinemi; metabolsk syndrom, diabetes type 2; og fettlever.
- 10 6. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori den inflammatoriske lidelsen er valgt fra gruppen som består av atopisk dermatitt, kontaktdermatitt, psoriasis, allergisk konjunktivitt og ulcerøs kolitt.
- 15 7. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 2, hvori den inflammatoriske lidelsen er valgt fra gruppen som består av atopisk dermatitt, kontaktdermatitt, allergisk astma, psoriasis, allergisk konjunktivitt, revmatoid artritt og ulcerøs kolitt.