



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3746106 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 31/683 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.07.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.03.27
(86)	European Application Nr.	19747023.0
(86)	European Filing Date	2019.01.31
(87)	The European Application's Publication Date	2020.12.09
(30)	Priority	2018.01.31, PL, 42445218
(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	Turski, Christopher, Stary Rynek 40, 24-300 Opole Lubelskie, Polen
(72)	Inventor	Turski, Christopher, Stary Rynek 40, 24-300 Opole Lubelskie, Polen
(74)	Agent or Attorney	Fenix Legal KB, Brahegatan 44, 11437 STOCKHOLM, Sverige

(54)	Title	NEUTRAL ENDOPEPTIDASE (NEP) AND HUMAN SOLUBLE ENDOPEPTIDASE (HSEP) INHIBITORS FOR PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF EYE DISEASES
(56)	References Cited:	US-A- 5 952 327, WO-A1-2005/030795, US-A1- 2005 153 936, ROSENTHAL RITA ET AL: "Endothelin antagonism as an active principle for glaucoma therapy : Endothelin antagonism for glaucoma therapy", BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 162, no. 4, 21 January 2011 (2011-01-21), pages 806-816, XP055837628, UK ISSN: 0007-1188, DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01103.x GANESH PRASANNA ET AL: "Endothelin, astrocytes and glaucoma", EXPERIMENTAL EYE RESEARCH, ACADEMIC PRESS LTD, LONDON, vol. 93, no. 2, 7 September 2010 (2010-09- 07), pages 170-177, XP028290731, ISSN: 0014-4835, DOI: 10.1016/J.EXER.2010.09.006 [retrieved on 2010-09-16] TORRIGLIA ALICIA ET AL: "Mechanisms of cell death in neurodegenerative and retinal diseases : common pathway?", CURRENT OPINION IN NEUROLOGY, vol. 29, no. 1, 1 February 2016 (2016-02-01), pages 55-60, XP055837689, GB ISSN: 1350-7540, DOI: 10.1097/WCO.0000000000000272 SMITH C A ET AL: "Assessing retinal ganglion cell damage", EYE, vol. 31, no. 2, 1 February 2017 (2017-02-01), pages 209-217, XP055837687, GB ISSN: 0950-222X, DOI: 10.1038/eye.2016.295 Retrieved from the Internet: URL:https://www.nature.com/articles/eye201 6295.pdf> DÍAZ-CORÁNGUEZ MÓNICA ET AL: "The inner blood-retinal barrier: Cellular basis and development", VISION RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 139, 27 June 2017 (2017-06-27), pages 123-137, XP085290685, ISSN: 0042-6989, DOI: 10.1016/J.VISRES.2017.05.009

MEAD BEN ET AL: "Evaluating retinal ganglion cell loss and dysfunction", EXPERIMENTAL EYE RESEARCH, ACADEMIC PRESS LTD, LONDON, vol. 151, 12 August 2016 (2016-08-12), pages 96-106, XP029749514, ISSN: 0014-4835, DOI: 10.1016/J.EXER.2016.08.006

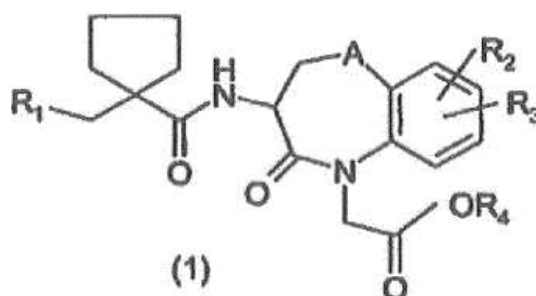
GOOD TRAVIS J ET AL: "The role of endothelin in the pathophysiology of glaucoma", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC TARGETS, vol. 14, no. 6, 1 June 2010 (2010-06-01), pages 647-654, XP055837598, UK ISSN: 1472-8222, DOI: 10.1517/14728222.2010.487065 Retrieved from the Internet: URL:<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1517/14728222.2010.487065?needAccess=true> >

TABRIZCHI R: "SLV-306 SLOVAY", CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, PHARMAPRESS, US, vol. 4, no. 3, 1 March 2003 (2003-03-01), pages 329-332, XP009029392, ISSN: 1472-4472

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. En forbindelse med den generelle formel (1),

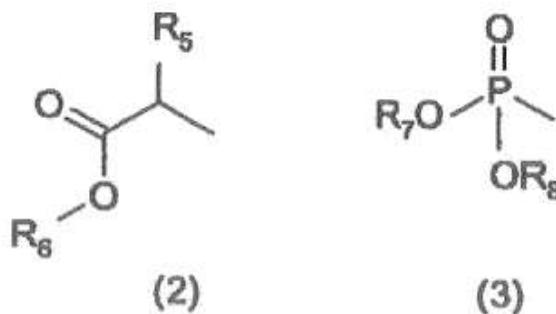


for bruk i profylakse og/eller behandling av optikk- og/eller øyesykdommer valgt fra gruppen som består av

- (i) alle former for primær og sekundær glaukom;
- (ii) ervervede makulære lidelser;
- (iii) optisk nevropati;
- (iv) optisk nevritt;
- (v) uveitt;
- (vi) arvelige fundusdystrofier;
- (vii) retinal vaskulære sykdommer;
- (viii) skleritt og episkleritt;
- (ix) netthinneavløsninger;
- (x) traumer på øyekloten;
- (xi) glasaktig opasitet;
- (xii) nærsynthet og degenerativ nærsynthet;
- (xiii) postkirurgisk traume;
- (xiv) tørre øyesykdom;
- (xv) hornhinneforstyrrelser;

og hvori i forbindelsen med generell formel (1)

R_1 står for en gruppe med formel (2) eller (3):



A representerer CH₂, O eller S,

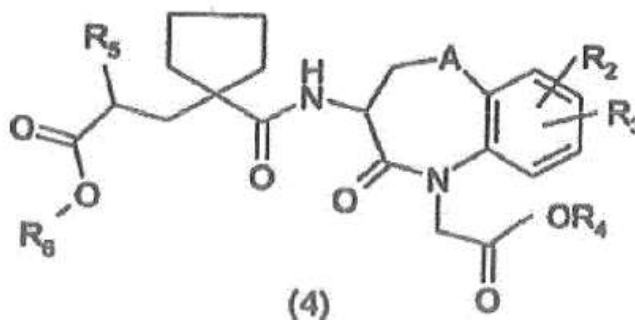
R₂ og R₃ uavhengig representerer hydrogen eller halogen,

R₄ og R₆ uavhengig representerer hydrogen eller en biolabil karboksylsyreesterdannende gruppe;

R₅ er valgt fra gruppen bestående av (C1-C6)alkoksy(C1-C6)alkyl som kan være substituert med en (C1-C6)alkoksy, fenyl-(C1-C6)alkyl og fenyloksy-(C1-C6)-alkyl hvori fenylgruppen kan være substituert med (C1-C6)alkyl, (C1-C6)-alkoksy eller halogen, og naftyl-(C1-C6)-alkyl,

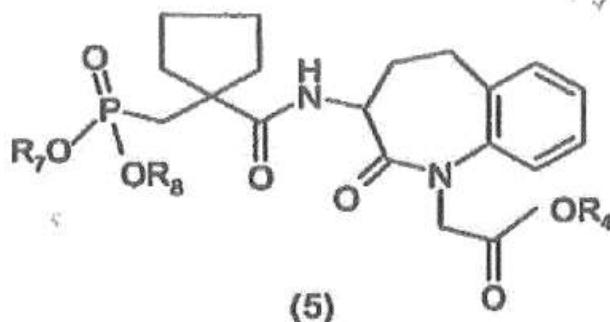
R₇ og R₈ uavhengig representerer hydrogen eller en gruppe som danner en biolabil fosfonsyreester, og alle stereoisomerer, så vel som farmasøytisk akseptable salter derav.

2. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, **karakterisert ved at** forbindelsen for bruk er en forbindelse med den generelle formel (4),



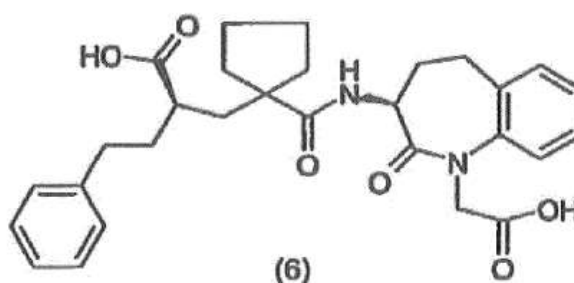
hvor symbolene A og R₂ til R₆ har betydningene som gitt i krav 1, alle stereoisomerer, så vel som farmasøytisk akseptable salter derav.

3. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, **karakterisert ved at** forbindelsen for bruk er en forbindelse med den generelle formel (5),



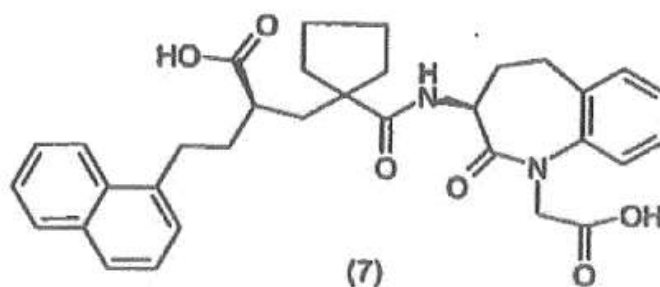
hvor symbolene R4 og R7 til R8 har betydningene gitt i krav 1, alle stereoisomerer, så vel som farmasøytisk akseptable salter derav.

4. Forbindelsen for bruk ifølge krav 1, **karakterisert ved at** forbindelsen for bruk er (2R)-2-{{1-({[(3S)-1-(karboksymetyl)-2-okso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino}karbonyl)cyklopent-yl]metyl}-4-fenylbutansyre med formel (6):



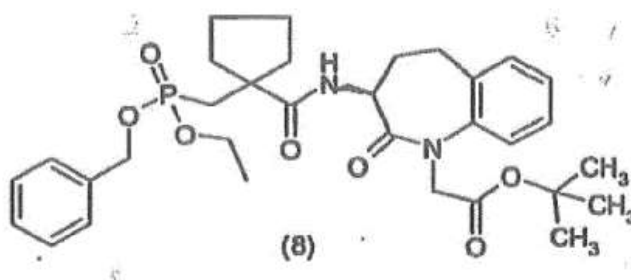
så vel som farmasøytisk akseptable salter derav.

5. Forbindelsen for bruk ifølge krav 1, **karakterisert ved at** forbindelsen for bruk er (2R)-2-{{1-({[(3S)-1-(karboksymetyl)-2-okso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino}karbonyl)cyklopent-yl]metyl}-4-(1-naftyl)smørsyre med formel (7):



så vel som farmasøytisk akseptable salter derav.

6. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, **karakterisert ved at** forbindelsen for bruk er tert-butyl-((3S)-3-[[1-[[[(benzyloksy)(etoksy)fosforyl]-metyl]cyklopentyl) - karbonyl]amino)-2-okso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-yl)acetat med formel (8):



så vel som farmasøytisk akseptable salter derav.

7. Forbindelsen for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, **karakterisert ved at** det farmasøytisk akseptable saltet er valgt fra gruppen bestående av litiumsaltet, kalsiumsaltet, magnesiumsaltet og sinksaltet, fortrinnsvis ved at farmasøytisk akseptabelt salt er kalsiumsaltet.

8. Forbindelsen for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, **karakterisert ved at** forbindelsen er for bruk i profylakse og/eller behandling av (i) alle former for primær og sekundær glaukom, fortrinnsvis primær åpenvinklet glaukom, glaukom med normal spenning, primær vinkel-lukkende glaukom, pseudoeksfolieringssyndrom og glaukom, pigmentdispersjonssyndrom og glaukom, neovaskulær glaukom, inflammatorisk glaukom, linserelatert glaukom, traumatisk glaukom, primær medfødt glaukom, iatrogen glaukom, iatrogen glaukom.

9. Forbindelsen for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, **karakterisert ved at** forbindelsen er for bruk i profylakse og/eller behandling av (ii) ervervede makulære lidelser, fortrinnsvis aldersrelatert makuladegenerasjon, idiopatisk koroidal neovaskularisering, sentral serøs korioretinopati, vitreomakulære grensesnittforstyrrelser, idiopatisk makula telangiektasi, cystoid makulaødem eller mikrocystisk makulaødem.

10. Forbindelsen for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, **karakterisert ved at** forbindelsen er for bruk i profylakse og/eller behandling av (iii) optisk nevropati, fortrinnsvis fremre eller bakre iskemisk optisk nevropati; eller av (iv) optisk nevritt; eller av (v) uveitt, fortrinnsvis fremre uveitt, intermediær uveitt, posterior uveitt eller panuveitt; eller av (viii) skleritt eller episkleritt.

11. Forbindelsen for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, **karakterisert ved at** forbindelsen er for bruk i profylakse og/eller behandling av (vi) arvelige fundusdystrofier, fortrinnsvis kjegledystrofi, kjeglestavdystrofi, stavdystrofi, Stargardts sykdom, Biettis krystallinske corneoretinaldystrofi, familiær godartet flekker av netthinnen, Beste vitelliform makuladystrofi, vitelliform makuladystrofi med voksendebut, makuladystrofi i North Carolina, familiær konsentrisk annulær drusen, eller makulær drusen, dystrofi.

12. Forbindelsen for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, **karakterisert ved at** forbindelsen er for bruk i profylakse og/eller behandling av (vii) retinale vaskulære sykdommer, fortrinnsvis diabetisk retinopati, ikke-diabetisk retinopati, retinal venøs okklusiv sykdom, retinal arteriell okklusiv sykdom, okulær iskemisk syndrom, hypertensiv øyesykdom, sigdcelle retinopati, thalassemi retinopati, retinopati av prematuritet, retinal arterie makroaneurisme, primær retinal telangiektasi, Bales sykdom eller strålingsretinopati.

13. Forbindelsen for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, **karakterisert ved at** forbindelsen er for bruk i profylakse og/eller behandling av (xii) nærsynthet, eller degenerativ nærsynthet; eller av (xiv) tørre øyesykdom.

14. Forbindelsen for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, **karakterisert ved at** forbindelsen er for bruk i behandlingen av (x) traumer på øyekloten; eller av (xiii) postkirurgisk traume, fortrinnsvis mekanisk traume på grunn av konvensjonell kirurgi, termotrauma på grunn av laserkirurgi, eller traumer indusert av kryokirurgi; eller av (xi) glasaktig opasitet, fortrinnsvis glasslegemeblødning, eller asteroidehyalose; eller av (ix) netthinneavløsninger.

15. Forbindelsen for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, **karakterisert ved at** forbindelsen er for bruk i profylakse og/eller behandling av (xv) hornhinneforstyrrelser, fortrinnsvis skrubbsår, rifter, sårdannelser, dystrofier, opaciteter, endotel og epiteldekompensasjon, postkirurgisk ødem, hornhinnedegenerasjon eller vaskularisering av hornhinnen; eller av hornhinneektasier, fortrinnsvis keratokonus.