



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3805243 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07J 1/00 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

C07J 21/00 (2006.01)

A61K 31/566 (2006.01)

C07J 41/00 (2006.01)

C07J 51/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

C07J 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

- (45) Translation Published 2024.02.26
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2023.11.15
- (86) European Application Nr. 19202257.2
- (86) European Filing Date 2019.10.09
- (87) The European Application's Publication Date 2021.04.14
- (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 Windtree Therapeutics, Inc., 2600 Kelly Road, Suite 100, Warrington, PA 18976-3622, USA
- (72) Inventor CERRI, Alberto, "", deceased, Italia
FERRARI, Patrizia, Via Gasparotto 57, 21100 Varese, Italia
FERRANDI, Mara, Via Cenisio 34, 20100 Milano, Italia
BARASSI, Paolo, Via Campagnetta 6B, 21010 Castelvaccana (VA), Italia
BIANCHI, Giuseppe, Piazza Adigrat 4, 20133 Milano, Italia
HSU, Shin-Che, 3F.,No,50,Aly.119,Ln.103,Sec.2 Neihu Rd Neihu Dist, TAIWAN, Kina
PERI, Francesco, Via Chopin 99, 20141 Milano, Italia
ZAZA, Antonio, Via Vincenzo Foppa 11, 20144 Milano, Italia
ROCCHETTI, Marcella, Vialle della Vittoria 30/A, 20861 Brugherio (MB), Italia
LURAGHI, Andrea, Via M.D'Azeglio 1, 20023 Cerro Maggiore, Italia
TORRE, Eleonora, Via Segantini 25, 20832 Desio (MB), Italia
RONCHI, Carlotta, Via Budua 6, 20159 Milano, Italia
- (74) Agent or Attorney AWA NORWAY AS, Postboks 1052 Hoff, 0218 OSLO, Norge
-

(54) Title **ANDROSTANE DERIVATIVES WITH ACTIVITY AS PURE OR PREDOMINANTLY PURE STIMULATORS OF SERCA2A FOR THE TREATMENT OF HEART FAILURE**

(56) References

Cited:

EP-A2- 0 825 197

WO-A1-2007/118830

WO-A2-2007/118832

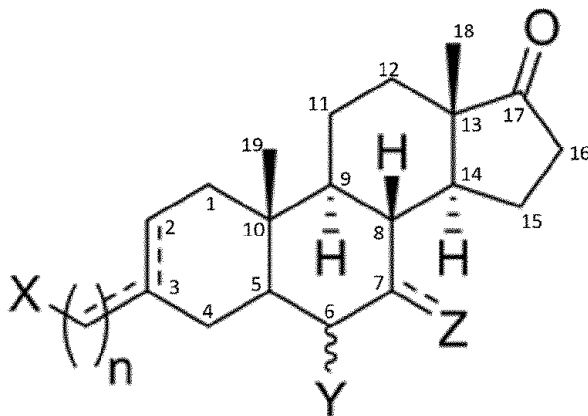
US-A- 3 580 905

MARCELLA ROCCHETTI ET AL: "Modulation of Sarcoplasmic Reticulum Function by Na⁺/K⁺ Pump Inhibitors with Different Toxicity: Digoxin and PST2744 [(E,Z)-3-((2-Aminoethoxy)imino)androstane-6,17-dione Hydrochloride]", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 313, no. 1, 1 April 2005 (2005-04-01), pages 207-215, XP55672843, US ISSN: 0022-3565, DOI: 10.1124/jpet.104.077933

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 med formel (I)



hvor:

- 5 X er hvilket som helst av en karboksylsyre, karboksylsyreester eller en bioisoster derav, primær alkohol, eter eller en amingruppe, hvor bioisosteren består av et sulfat, sulfonsyre, fosfat, fosfonat eller en nitrogen-holdig eterocyklisk ring, og hvor amingruppen valgfritt omfatter et primært amin, sekundært amin eller et cyklisk amin;
- 10 n er 1, 2, 3, 4 eller 5;

en stiplet linje mellom C3 og C1' representerer en valgfri exocyklisk dobbeltbinding C=C i posisjon C3-C1';

en stiplet linje mellom C2 C3 representerer en valgfri endocyklisk dobbeltbinding C=C;

- 15 Y ved C6 er et hydroksyl (OH) i alfa- eller beta-konfigurasjon eller et hydroksymetyl (CH₂OH) i alfa-konfigurasjon;

Z ved C7 er et -H eller -OH i alfa-konfigurasjon eller et ketone, hvor en stiplet linje representerer en valgfri karbonylgruppe (C=O) ved Z; eller

et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller hydrat derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor X er valgt fra gruppen bestående av en karboksylsyre, karboksylsyreester, primært amin, sekundært amin og cyklisk amin.

3. Forbindelse ifølge krav 1, hvor X er en karboksylsyre eller en karboksylsyreester.

5 4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, valgt fra gruppen bestående av:

(E)-4-(6alfa-hydroksy-17-oksoandrostan-3-yliden)smørsyre;

(Z)-4-(6alfa-hydroksy-17-oksoandrostan-3-yliden)smørsyre;

(E)-4-(6beta-hydroksy-17-oksoandrostan-3-yliden)smørsyre;

10 (Z)-4-(6beta-hydroksy-17-oksoandrostan-3-yliden)smørsyre;

(E)-3-[2-(azetidin-3-yl)etyliden]-6alfa-hydroksyandrostan-17-on;

(Z)-3-[2-(azetidin-3-yl)etyliden]-6alfa-hydroksyandrostan-17-on;

(E)-3-(4-aminobutyl)-6alfa-hydroksyandrost-2-en-17-onhydrojodid;

3-[2-(piperidin-4-yl)etyl]-6alfa-hydroksyandrost-2-en-17-onhydrojodid;

15 (EZ)-3-(4-aminobutyliden)-6alfa-hydroksyandrostan-17-on;

(E)-3-[2-(piperidin-4-yl)etyliden]-6alfa-hydroksyandrostan-17-on;

(Z)-3-[2-(piperidin-4-yl)etyliden]-6alfa-hydroksyandrostan-17-on;

3beta-[2-(piperidin-4-yl)etyl]-6alfa-hydroksyandrostan-17-on;

Etyl-(6alfa-hydroksy-17-ketoandrostan-3beta-yl)acetat;

20 4-(6alfa-hydroksy-17-oksoandrostan-3-yl)smørsyre;

4-(6beta-hydroksy-17-oksoandrostan-3-yl)smørsyre;

- 2-(6beta-hydroksy-17-oksoandrostan-3-yl)eddiksyre;
- Etyl 4-(6alfa-hydroksy-17-oksoandrostan-3-yl)butyrat;
- Etyl 6-(6alfa-hydroksy-17-oksoandrostan-3-yl)kaproat;
- 4-(6beta-hydroksy-17-oksoandrostan-3-yl)kapronsyre;
- 5 (E,Z)-3-(5-N-metylaminopentyliden]-6alfa-hydroksymetylandrostan-7,17-dion;
- (E,Z)-3-[2-(pyrrolidin-3-yl)etyliden]-6alfa-hydroksymetylandrostan-7,17-dion;
- (E,Z)-3-[2-(azetidin-3-yl)etyliden]-6alfa-hydroksymetylandrostan-7,17-dion;
- (E,Z)-3-[2-(piperidin-4-yl)etyliden]-6alfa-hydroksymetylandrostan-7,17-dion;
- (E,Z)-3-(5-N-metylaminopentyliden)-6alfa-hydroksymetyl-7alfa-hydroksy-
10 androstan-17-on;
- 3beta-[2-(azetidin-3-yl)etyl]-6alfa-hydroksymetylandrostan-7,17-dion;
- 3beta-[2-(azetidin-3-yl)etyl]-6alfa-hydroksymetyl-7alfa-hydroksyandrostan-17-on;
- 3beta-[2-(pyrrolidin-3-yl)etyl]-6alfa-hydroksymetylandrostan-7,17-dion;
- 3beta-[2-(pyrrolidin-3-yl)etyl]6alfa-hydroksymetyl-7alfa-hydroksyandrostan-17-on;
- 15 3beta-[2-(piperidin-4-yl)etyl]-6alfa-hydroksymetylandrostan-7,17-dion; og
- 3beta-[2-(piperidin-4-yl)etyl]-6alfa-hydroksymetyl-7alfa-hydroksyandrostan-17-on.
5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, valgt fra gruppen bestående av:
- (E)-4-(6alfa-hydroksy-17-oksoandrostan-3-yliden)smørsyre;
- 20 (Z)-4-(6alfa-hydroksy-17-oksoandrostan-3-yliden)smørsyre;

(E)-4-(6beta-hydroksy-17-oksoandrostan-3-yliden)smørsyre;

(Z)-4-(6beta-hydroksy-17-oksoandrostan-3-yliden)smørsyre;

Etyl-(6alfa-hydroksy-17-ketoandrostan-3beta-yl)acetat;

4-(6alfa-hydroksy-17-oksoandrostan-3-yl)smørsyre;

5 4-(6beta-hydroksy-17-oksoandrostan-3-yl)smørsyre;

2-(6beta-hydroksy-17-oksoandrostan-3-yl)eddiksyre;

Etyl-4-(6alfa-hydroksy-17-oksoandrostan-3-yl)butyrat;

Etyl-6-(6alfa-hydroksy-17-oksoandrostan-3-yl)kaproat; og

4-(6beta-hydroksy-17-oksoandrostan-3-yl)kapronsyre.

10 6. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående av 4-(6alfa-hydroksy-17-oksoandrostan-3-yl)smørsyre og 2-(6beta-hydroksy-17-oksoandrostan-3-yl)-eddiksyre.

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor det farmasøytisk akseptable salt er valgt fra klorid, bromid, sulfat, fosfat, nitrat, fumarat, suksinat, 15 oksalat, malat, tartrat, maleat, citrat, metansulfat og benzoat.

8. Farmasøytisk sammensetning omfattende én eller flere av forbindelsene ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, i kombinasjon med minst ett farmasøytisk akseptabelt vehikkel og/eller eksipiens.

9. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i en fremgangsmåte for 20 behandling av hjertesvikt, omfattende én eller flere av forbindelsene ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 i kombinasjon med minst ett farmasøytisk akseptabelt vehikkel og/eller eksipiens.

10. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 9, formulert for intravenøs injeksjon, intramuskulær injeksjon, enteral administrasjon, parenteral 25 administrasjon eller inhalering.

11. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 9, formulert for oral administrasjon.
12. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9-11, administrert i en dose mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg, valgfritt
5 er dosen mellom ca. 1 mg/kg og ca. 10 mg/kg.
13. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9-12, ytterligere omfattende én eller flere ytterligere terapeutisk aktive ingredienser valgt fra gruppen bestående av ACE-hemmere, AIRB'er, diuretika, Ca²⁺-kanalblokkere, β -blokkere, digitalis, NO-donorer, vasodilatorer, SERCA2a-
10 stimulatorer, neprilysin (NEP)-hemmere, myosinfilamentaktivatorer, rekombinante relaksin-2-mediatorer, rekombinant NP-protein, aktivatorer av løselig guanylatcyklase (sGC) og beta-arrestinligand av angiotensin II-receptor.
14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 for anvendelse som et legemiddel.
- 15 15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, for anvendelse ved behandling av hjertesvikt.