



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3823617 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 405/04 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07C 309/19 (2006.01)
C07C 309/29 (2006.01)
C07C 309/35 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.06.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.03.06
(86)	European Application Nr.	19842049.9
(86)	European Filing Date	2019.07.22
(87)	The European Application's Publication Date	2021.05.26
(30)	Priority	2018.07.21, US, 201862701726 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
(73)	Proprietor	Linnaeus Therapeutics, Inc., 30 Washington Ave Suite F, Haddonfield NJ 08033, USA
(72)	Inventor	NATALE, Christopher, 717 S 19th Street, Apt. 2, Philadelphia, Pennsylvania 19146, USA MOONEY, Patrick, 625 Clinton Ave., Haddonfield, New Jersey 08033, USA GARYANTES, Tina, 18 Roberts Rd., Warren, New Jersey 07059, USA LUKE, Wayne, 208 Jennings Street West, Lafayette, Indiana 47906, USA
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

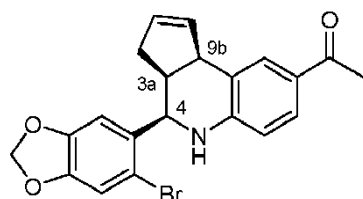
(54)	Title	ENANTIOMERICALLY PURIFIED GPER AGONIST FOR USE IN TREATING DISEASE STATES AND CONDITIONS
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A2-2007/019180 US-A1- 2018 055 826 US-A1- 2019 160 047 US-B2- 7 875 721 US-B2- 8 487 100 BURAI ET AL.: "Highly efficient synthesis and characterization of the GPR30-selective agonist G-1 and related tetrahydroquinoline analogs", ORG. BIOMOL. CHEM., vol. 8, no. 9, 16 March 2010 (2010-03-16), pages 2252-2259, XP055899304, ISSN: 1477-0520, DOI: 10.1039/c001307b
------	----------------------	---

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 av formelen:



5 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-brombenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-syklopenta[c]kinolin-8-yl)etan-1-on, eller et derivativ derav, hvori den kirale renheten av 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-brombenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-syklopenta[c]kinolin-8-yl)etan-1-on, eller et derivat derav, er 90 % eller mer og hvori derivatet derav er et salt, en solvat, et hydrat eller en ko-krystall derav.

10

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er krystallinsk som vist med XRPD-analyse eller amorf som vist med XRPD-analyse eller en blanding av krystallinsk og amorf materiale.

15 3. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori den kirale renheten til 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-brombenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-syklopenta[c]kinolin-8-yl)etan-1-on, eller derivatet derav, er fri for sine motstående enantiomer.

4. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori formen av 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-brombenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-syklopenta[c]kinolin-8-yl)etan-1-on velges fra krystallinsk form A som er karakterisert av et XRPD-mønster som har toppe uttrykt i grader 2θ (±0,20) ved 5,75, 20,54, 20,71, 21,25 og 21,86; krystallinsk form B som er karakterisert av et XRPD-mønster som har toppe uttrykt i grader 2θ (±0,20) ved 13,98, 15,44, 19,67, 21,55 og 22,05; krystallinsk form C som er karakterisert av et XRPD-mønster som har toppe uttrykt i grader 2θ (±0,20) ved 10,73, 12,77, 13,49, 16,09 og 20,60; er amorf; eller kombinasjoner derav.

5. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori den krystallinske formen av 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-brombenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-syklopenta[c]kinolin-8-yl)etan-1-on velges fra krystallinsk form A som er karakterisert av et XRPD-mønster som har toppe uttrykt i grader 2θ (±0,20) ved 5,75, 20,54, 20,71, 21,25 og 21,86; krystallinsk form B som er karakterisert av et XRPD-mønster som har toppe uttrykt i grader 2θ (±0,20) ved 13,98, 15,44, 19,67, 21,55 og 22,05; krystallinsk form C som er karakterisert av et XRPD-mønster som har toppe uttrykt i grader 2θ (±0,20) ved 10,73, 12,77, 13,49, 16,09 og 20,60; eller kombinasjoner derav.

6. Forbindelsen ifølge krav 5, hvori den krystallinske formen av 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-brombenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-syklopenta[c]kinolin-8-yl)etan-1-en er krystallinsk form A som er karakterisert av et XRPD-mønster som har
5 topper uttrykt i grader 2 θ ($\pm 0,20$) ved 5,75, 20,54, 20,71, 21,25 og 21,86.
7. Forbindelsen ifølge krav 6, hvori den krystallinske formen av 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-brombenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-syklopenta[c]kinolin-8-yl)etan-1-on er krystallinsk form A som er ytterligere karakterisert av et XRPD-mønster
10 som har topper uttrykt i grader 2 θ ($\pm 0,20$) ved 5,75, 9,56, 10,53, 17,03, 20,54, 20,71, 21,25, 21,86, 24,67 og 28,06.
8. Forbindelsen ifølge krav 7, hvori den krystallinske formen av 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-brombenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-syklopenta[c]kinolin-8-yl)etan-1-on er krystallinsk form A som er ytterligere karakterisert av et XRPD-mønster
15 som har topper uttrykt i grader 2 θ ($\pm 0,20$) ved 5,75, 9,56, 10,53, 10,81, 13,02, 14,66, 14,79, 16,23, 17,03, 20,54, 20,71, 21,25, 21,86, 24,67 og 28,06.
9. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori derivatet derav er et salt eller ko-krystall.
20
10. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori derivatet derav velges fra salter eller ko-krystaller dannet med benzensulfonsyre, med (+)-(1S)-kamfer-10-sulfonsyre, med etan-1,2-disulfonsyre, med saltsyre, med metansulfonsyre, med naftalen-2-sulfonsyre, med naftalen-1,5-disulfonsyre, med svovelsyre, med p-toluensulfonsyre eller kombinasjoner
25 derav.
11. Forbindelsen ifølge krav 10, hvori derivatet derav er et salt eller ko-krystall dannet med benzensulfonsyre.
12. Forbindelsen ifølge krav 10, hvori derivatet derav er et salt eller ko-krystall dannet med (+)-(1S)-kamfer-10-sulfonsyre.
30
13. Forbindelsen ifølge krav 10, hvori derivatet derav er et salt eller ko-krystall dannet med naftalen-2-sulfonsyre.
35
14. Farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen ifølge krav 1, eller derivatet derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer, adjuvans eller vehikkel.

15. Kosmetisk sammensetning omfattende en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen ifølge krav 1, eller derivatet derav, og en kosmetisk akseptabel bærer, adjuvans eller vehikkel.

5

16. Forbindelsen ifølge krav 1, eller derivatet derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle eller forebygge en sykdom eller lidelse hos et individ med behov derav, hvori fremgangsmåten omfatter administrering til individet av en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen eller derivatet derav.

10

17. Forbindelsen eller derivatet derav for anvendelse ifølge krav 16, hvori sykdommen eller lidelsen velges fra gruppen som består av kreft, endometritt, prostatitt, polycystisk ovariesyndrom, urininkontinens, hormonrelaterte lidelser, hørselsforstyrrelser, hetetokter, kraftig svette, hypertensjon, hjerneslag, iskemi, hjerteinfarkt, utvidet kardiomyopati, fedme, insulinresistens, osteoporose, aterosklerose, symptomer på overgangsalder, betennelse, revmatoid artritt, slitasjegikt, lymfoproliferative lidelser, myeloproliferative lidelser, eosinofili, histiocytose, paroksysmal nattlig hemoglobinuri, systemisk mastocytose, venøs trombose, embolier, depresjon, søvnløshet, angst, nevropati, multippel sklerose, Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom, inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, cøliaki, proteinurisk nyresykdom, vaskulær sykdom og tymisk atrofi.

15

20

18. Fremgangsmåte for å forhindre eller redusere sannsynligheten for graviditet etter samleie, omfattende administrering til individet av en terapeutisk effektiv mengde av en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 14.

25

19. Forbindelsen eller derivatet derav for anvendelse ifølge krav 16, hvori individet er et menneske eller et dyr.

20. Forbindelsen ifølge krav 1, eller derivatet derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebygging av diabetes type 2 hos et individ med behov derav, hvori fremgangsmåten omfatter administrering til individet av en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen eller derivatet derav.

30

21. Forbindelsen eller derivatet derav for anvendelse ifølge krav 17, hvori kreften velges fra gruppen som består av reproduktive kreftformer, hormonavhengige kreftformer, leukemi, kolorektal kreft, prostatakreft, brystkreft, ovariekarsinom, endometriekreft, livmorkarsinosarkom, magekreft, endetarmskreft, leverkreft, bukspyttkjertelkreft, lungekreft, livmorkreft, livmorhalskreft, cervix uteri-kreft,

35

- livmorkroppkreft, eggstokkreft, testikkelkreft, blærekreft, nyrekreft, hjerne/CNS-kreft, hode- og halskreft, halskreft, Hodgkins sykdom, non-Hodgkins lymfom, B-cellelymfom, T-cellelymfom, uvealt melanom, trippel negativ brystkreft, multippel myelom, melanom, akutt leukemi, lymfatisk leukemi, hårcelleleukemi, akutt myelogen leukemi, Ewings sarkom, småcellet lungekreft, ikke-småcellet lungekreft, koriokarsinom, rabdomyosarkom, Wilms svulst, nevroblastom, kreft i munn/svelg, kreft i spiserøret, kreft i strupehodet, nyrekreft, lymfom, Burkitts lymfom, sarkom, angiosarkom, glioblastom, medulloblastom, astrocytom og Merkelcellekarsinom.
- 5 22. Forbindelsen ifølge krav 1, eller derivatet derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for å øke, eller forhindre eller reversere tap av hudpigmentering hos et individ med behov derav, hvori fremgangsmåten omfatter administrering til individet av en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen eller derivatet derav.
- 10 23. Forbindelsen ifølge krav 1, eller derivatet derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for hudbeskyttelse hos et individ med behov derav, hvori fremgangsmåten omfatter administrering til et individ av en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen eller derivatet derav.
- 15 24. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 14, videre omfattende ett eller flere ytterligere terapeutiske midler valgt fra gruppen som består av et middel mot fedme, et immunterapimiddel, et kjemoterapimiddel, en målrettet kinaseinhibitor, en histondeacetylaseinhibitor, et middel mot infeksjon, en bromdomeneinhibitor og kombinasjoner derav.
- 20 25. Forbindelsen eller derivatet derav for anvendelse ifølge krav 17, hvori kreften eller cellene som forårsaker eller er involvert i sykdommen eller lidelsen uttrykker GPER.
- 25 26. Forbindelsen ifølge krav 1, eller derivatet derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebygging av kreft, forhindre gjentakelsen av kreft, eller inhibere progresjonen av kreft hos et individ med behov derav, hvori fremgangsmåten omfatter administrering til et individ av en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen eller derivatet derav.
- 30