



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2464232 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/4439 (2006.01)
A01N 43/56 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.02.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.10.07
(86)	European Application Nr.	10808589.5
(86)	European Filing Date	2010.08.09
(87)	The European Application's Publication Date	2012.06.20
(30)	Priority	2009.08.10, US, 232603 P 2010.02.17, US, 305459 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 SE SI SK SM TR
(73)	Proprietor	Samumed, LLC, 9381 Judicial Drive Suite 160, San Diego, California 92121, US-USA
(72)	Inventor	HOOD, John, 10831 Vereda Sol del Dios, San DiegoCA 92130, US-USA WALLACE, David Mark, 6448 Peinado Way, San DiegoCA 92121, US-USA KC, Sunil Kumar, 10504 Clasico Court, San DiegoCA 92127, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	INDAZOLE INHIBITORS OF THE WNT SIGNAL PATHWAY AND THERAPEUTIC USES THEREOF
------	-------	---

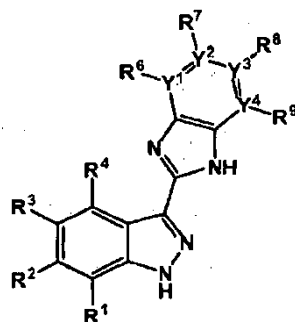
(56)	References Cited:	WO-A1-2008/154241 WO-A2-2006/063302 US-A1- 2002 161 022 US-A1- 2005 026 960 US-A1- 2006 079 564 US-A1- 2008 255 085 US-A1- 2008 262 205
------	-------------------	---

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 eller et farmasøytisk akseptabelt salt som har struktur med formel

5 Ia:

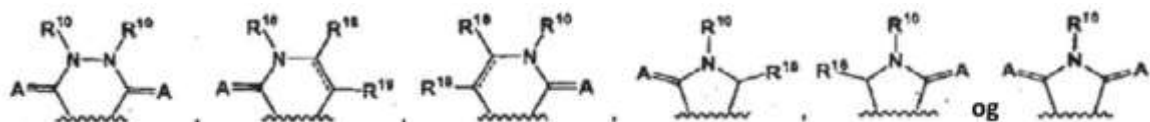


Ia

hvor:

10 R^1, R^2, R^4, R^6, R^7 og R^9 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C_{1-9} alkyl, halogen, $-CF_3$, $-(C_{1-9}alkyl)_n$ karbocyllyl R^{13} , $-(C_{1-9}alkyl)_n$ heterocycllyl R^{13} , $-(C_{1-9}alkyl)_n$ aryl R^{13} , $-(C_{1-9}alkyl)_n$ heteroaryl R^{13} , $-(C_{1-9}alkyl)_nOR^{10}$, $-(C_{1-9}alkyl)_nSR^{10}$, $-(C_{1-9}alkyl)_nS(=O)R^{11}$, $-(C_{1-9}alkyl)_nSO_2R^{10}$, $-(C_{1-9}alkyl)_nN(R^{10})SO_2R^{10}$, $-(C_{1-9}alkyl)_nSO_2N(R^{10})_2$, $-(C_{1-9}alkyl)_nN(R^{10})_2$, $-(C_{1-9}alkyl)_nN(R^{10})C(=A)N(R^{10})_2$, $-(C_{1-9}alkyl)_nC(=A)N(R^{10})_2$, $-(C_{1-9}alkyl)_nN(R^{10})C(=A)R^{10}$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_{1-9}alkyl)_nCO_2R^{10}$ og $-(C_{1-9}alkyl)_nC(=A)R^{10}$;

15 R^3 er valgt fra gruppen bestående av $-NRS(=O)R^{14}$, $-(C_{1-9}alkyl)R^{14}$, $-karbocyklylR^{14}R^{15}$, $-heterocyklylR^{14}R^{15}$, $-arylR^{14}R^{15}$ og $-heteroarylR^{14}R^{15}$;
Alternativt tas én av hver R^1 og R^2 , R^2 og R^3 , R^3 og R^4 eller R^6 og R^7 sammen for
20 å danne en ring som er valgt fra gruppen bestående av aryl, heteroaryl,



hvor i hver binding representert ved en stiplet og heltrukket linje representerer en binding valgt fra gruppen bestående av en enkeltbinding og en dobbeltbinding;
25 uttrykket "alkyl" omfatter mettede og umettede, substituerte og usubstituerte grupper;

hver R^{10} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, $-C_{1-9}alkyl$, $-CF_3$, $-(C_{1-9}alkyl)_n$ karbocyklyl, $-(C_{1-9}alkyl)_n$ heterocyklyl, $-(C_{1-9}alkyl)_n$ aryl og $-(C_{1-9}alkyl)_n$ heteroaryl;

hver R^{11} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av $-C_{1-9}alkyl$, $-CF_3$, $-(C_{1-9}alkyl)_n$ karbocyklyl, $-(C_{1-9}alkyl)_n$ heterocyklyl, $-(C_{1-9}alkyl)_n$ aryl og $-(C_{1-9}alkyl)_n$ heteroaryl;

hver R^{12} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av $-OR^{10}$ og R^{10} ;

hver R^{13} valgt fra gruppen bestående av H, $C_{1-9}alkyl$, halogen, $-CF_3$, karbocyklyl R^{13} , heterocyklyl R^{13} , aryl R^{13} , heteroaryl R^{13} , $-(C_{1-9}alkyl)_nOR^{10}$, $-(C_{1-9}alkyl)_nSR^{10}$, $-(C_{1-9}alkyl)_nS(=O)R^{11}$, $-(C_{1-9}alkyl)_nSO_2R^{10}$, $-(C_{1-9}alkyl)_nN(R^{10})SO_2R^{10}$, $-(C_{1-9}alkyl)_nSO_2N(R^{10})_2$, $-(C_{1-9}alkyl)_nN(R^{10})_2$, $-(C_{1-9}alkyl)_nN(R^{10})C(=A)N(R^{10})_2$, $-(C_{1-9}alkyl)_nC(=A)N(R^{10})_2$, $-(C_{1-9}alkyl)_nN(R^{10})C(=A)R^{10}$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_{1-9}alkyl)_nCO_2R^{10}$ og $-(C_{1-9}alkyl)_nC(=A)R^{10}$;

R^{14} er valgt fra gruppen bestående av $-NR^{10}C(=A)R^{10}$, $-NR^{10}S(=O)R^{11}$, $-NR^{10}SO_2R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{16})_2$, $-NR^{10}C(=S)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=NR^{12})N(R^{10})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-C(=O)NR^{10}R^{17}$, $-C(=S)N(R^{10})_2$, $-C(=NR^{12})N(R^{10})_2$, $-OC(=A)R^{10}$, $-C(=A)R^{10}$, $-NR^{10}C(=A)OR^{10}$ og $-OC(=A)NR^{10}R^{10}$;

R^{15} er hver valgt fra gruppen bestående av H, $C_{1-9}alkyl$, halogen, $-CF_3$, karbocyklyl R^{13} , heterocyklyl R^{13} , aryl R^{13} , heteroaryl R^{13} , $-(C_{1-9}alkyl)_nOR^{10}$, $-(C_{1-9}alkyl)_nSR^{10}$, $-(C_{1-9}alkyl)_nS(=O)R^{11}$, $-(C_{1-9}alkyl)_nSO_2R^{10}$, $-(C_{1-9}alkyl)_nN(R^{10})SO_2R^{10}$, $-(C_{1-9}alkyl)_nSO_2N(R^{10})_2$, $-(C_{1-9}alkyl)_nN(R^{10})_2$, $-(C_{1-9}alkyl)_nN(R^{10})C(=A)N(R^{10})_2$, $-(C_{1-9}alkyl)_nC(=A)N(R^{10})_2$, $-(C_{1-9}alkyl)_nN(R^{10})C(=A)R^{10}$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_{1-9}alkyl)_nCO_2R^{10}$ og $-(C_{1-9}alkyl)_nC(=A)R^{10}$;

R^{16} er $-C_{1-9}alkyl$;

hver R^{17} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av $-heterocyklylR^{13}$, $-(C_{1-9}alkyl)heterocyklylR^{13}$ og $-(C_{1-9}alkyl)karbocyklylR^{13}$;

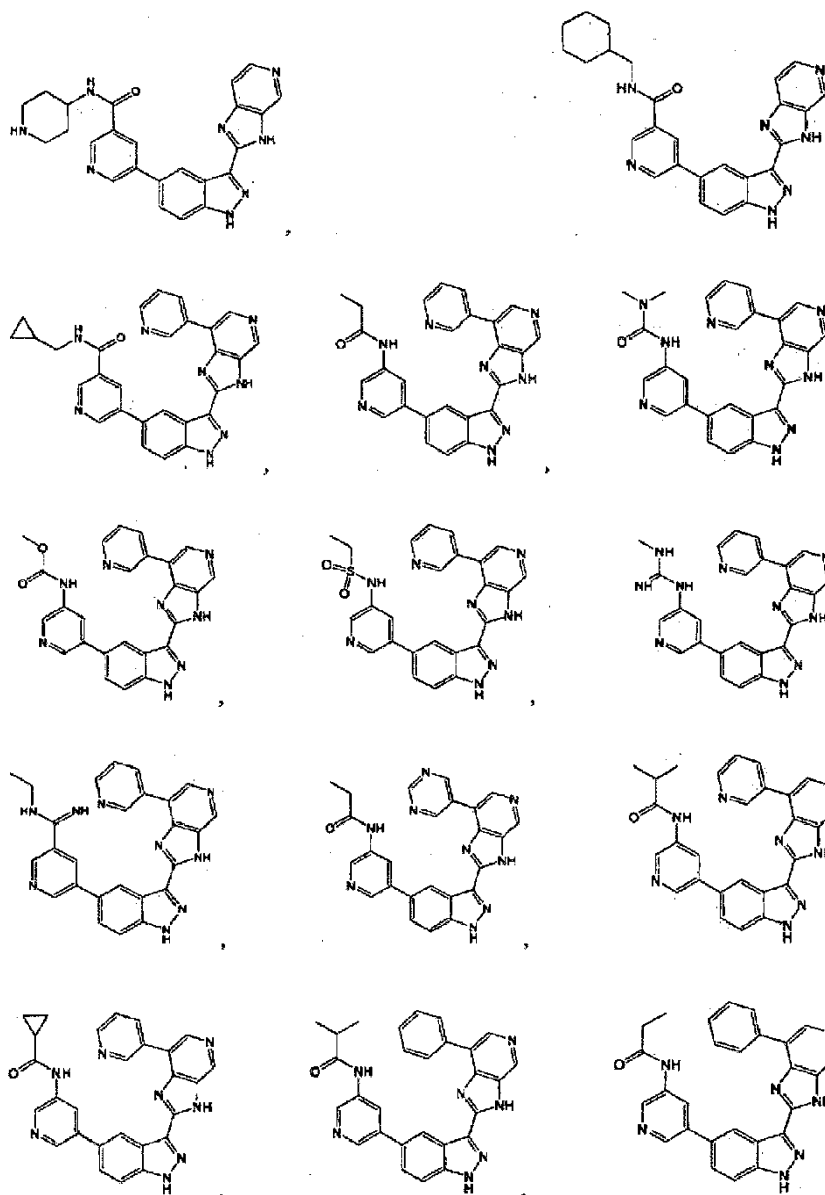
R^{18} og R^{19} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, $C_{1-9}alkyl$, halogen, $-(C_{1-9}alkyl)_n$ karbocyklyl R^{13} , $-(C_{1-9}alkyl)_n$ heterocyklyl R^{13} , $-(C_{1-9}alkyl)_n$ aryl R^{13} , $-(C_{1-9}alkyl)_n$ heteroaryl R^{13} , $-(C_{1-9}alkyl)_nOR^{10}$, $-(C_{1-9}alkyl)_nSR^{10}$, $-(C_{1-9}alkyl)_nS(=O)R^{11}$, $-(C_{1-9}alkyl)_nSO_2R^{10}$, $-(C_{1-9}alkyl)_nN(R^{10})SO_2R^{10}$, $-(C_{1-9}alkyl)_nSO_2N(R^{10})_2$, $-(C_{1-9}alkyl)_nN(R^{10})_2$, $-(C_{1-9}alkyl)_nN(R^{10})C(=A)N(R^{10})_2$, $-(C_{1-9}alkyl)_nC(=A)N(R^{10})_2$, $-(C_{1-9}alkyl)_nN(R^{10})C(=A)R^{10}$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_{1-9}alkyl)_nCO_2R^{10}$ og $-(C_{1-9}alkyl)_nC(=A)R^{10}$;

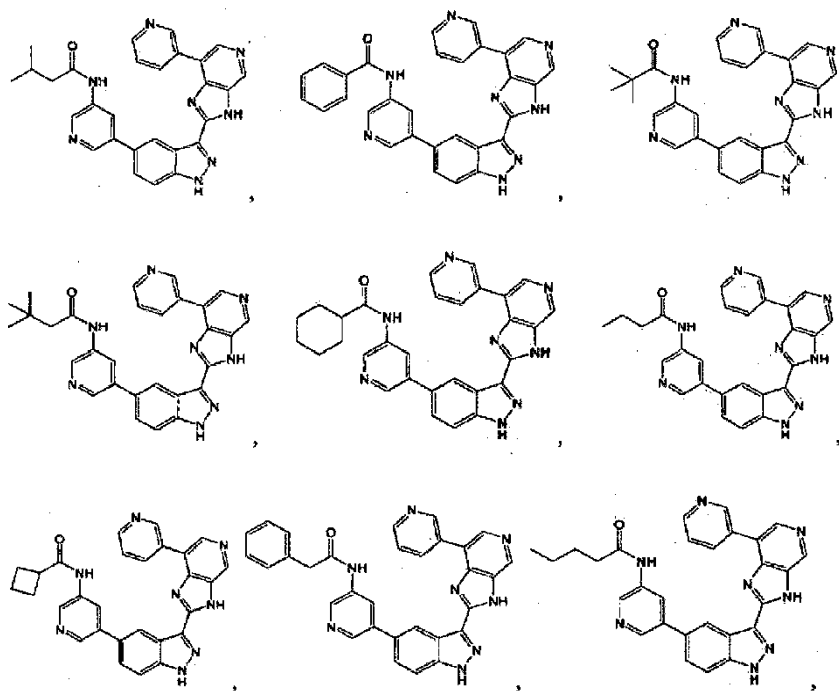
alternativt tas R^{18} og R^{19} sammen for å danne en ring som er valgt fra gruppen bestående av benzen og pyridin;

hver A er uavhengig valgt fra O, S og NR^{12} ;

Y^1 , Y^2 og Y^4 er uafhængig valgt fra gruppen bestående af karbon og nitrogen,
 hvor Y^3 er nitrogen og R^8 er fraværende; og
 hvis Y^1 er nitrogen så er R^6 fraværende;
 hvis Y^2 er nitrogen så er R^7 fraværende;
 hvis Y^4 er nitrogen så er R^9 fraværende; og
 hver n er 0 eller 1.

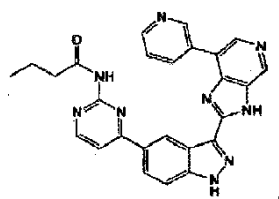
2. Forbindelse ifølge krav 1, som har en struktur valgt fra gruppen bestående af:





5

og



10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3. Farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en
15 forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

4. Forbindelse som definert i krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for
20 anvendelse ved behandling av en lidelse eller sykdom som involverer avvikende Wnt-signalerings i en pasient, hvor lidelsen eller sykdommen er valgt fra en gruppe bestående av diabetisk retinopati, neovaskulært glaukom, reumatoid artritt, psoriasis, mykotisk infeksjon eller virusinfeksjon, ben- eller brusk sykdom, Alzheimers sykdom, osteoartritt og kreft.

25 5. Forbindelse som definert i krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ved behandling av en lidelse eller sykdom som involverer avvikende Wnt-signalerings i en pasient, hvor lidelsen eller sykdommen er en genetisk sykdom

forårsaket av mutasjoner i avvikende Wnt-signaliseringskomponenter, hvor den genetiske sykdommen er valgt fra: polyposis coli, osteoporose-pseudoglioma syndrom, familiær eksudativ vitreoretinopati, retinal angiogenese, tidlig koronar sykdom, tetra-amelia syndrom, regresjon og virilisering av de Müllerske ganger, SERKAL syndrom, 5 diabetes mellitus type 2, Fuhrmanns syndrom, Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel fokomeli syndrom, odonto-onycho-dermal dysplasi, fedme, splittet hånd/fot-misdannelser, caudal duplikatur syndrom, tann-agenesi, Wilms tumor, skjelettdysplasi, fokal dermal hypoplasi, autosomal recessiv anonychia, nevralrørdefekter, alfa-talassemi-syndrom (ATRX), fragilt X-syndrom, ICF-syndrom, Angelmans syndrom, 10 Prader-Willis syndrom, Beckwith-Wiedemanns syndrom, kreft og Retts syndrom.