



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2934514 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01)
C07D 237/08 (2006.01)

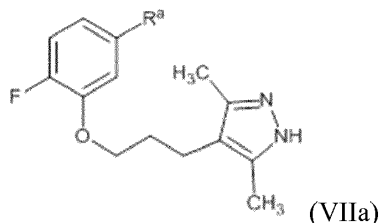
Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.10.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.05.16
(86)	European Application Nr.	13866060.0
(86)	European Filing Date	2013.12.18
(87)	The European Application's Publication Date	2015.10.28
(30)	Priority	2012.12.21, US, 201261745089 P 2013.03.14, US, 201313830731
(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	The Board of Trustees of the Leland Stanford Junior University, 1705 El Camino Real, Palo Alto, CA 94306-1106, US-USA
(72)	Inventor	GRAEF, Isabella, A, 7 Durham Road, Woodside, CA 94062, US-USA ALHAMADSHEH, Mamoun, M., 4212 Lorren Drive Apt. 102, Fremont, CA 94536, US-USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	TRANSTHYRETIN STABILIZERS AND THEIR USE FOR INHIBITING TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS AND PROTEIN-PROTEIN INTERACTIONS
(56)	References Cited:	WO-A1-00/59874, M. M. ALHAMADSHEH ET AL: "Potent Kinetic Stabilizers That Prevent Transthyretin-Mediated Cardiomyocyte Proteotoxicity", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 3, no. 97, 97RA81, 24 August 2011 (2011-08-24), pages 1-11, XP055104186, ISSN: 1946-6234, DOI: 10.1126/scitranslmed.3002473, DE-A1-2 834 322, OUYANG J ET AL: "SYNTHESES OF 4-(2-HYDROPEROXY-2,2-DIARYLETHYL)-3,5-DIMETHYLPYRAZOLES, 4-(2-HYDROXY-2,2-DIARYLETHYL)-3,5-DIMETHYL PYRAZOLES, AND THE RELATED COMPOUNDS", JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, WILEY-BLACKWELL PUBLISHING, INC, US, vol. 33, no. 4, 1 July 1996 (1996-07-01), pages 1291-1302, XP002020531, ISSN: 0022-152X, DOI: 10.1002/JHET.5570330448, WO-A1-03/099793, WO-A1-2011/053948, SU-A1-1 824 398, DIANA, GUY D. ET AL: "Synthesis and antihyperthermic activity of some 4-[(aryloxy)alkyl]pyrazoles", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 24, no. 6, 1981,

pages 731-735, XP055259636, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00138A018, WO-A1-2008/145616, WO-A1-2012/082566, US-A1- 2010 249 094, RAN ET AL.: 'Non-Conjugated Small Molecule FRET for Differentiating Monomers from Higher Molecular Weight Amyloid Beta Species' PLOS ONE vol. 6, no. 4, April 2011, pages 1 - 6, XP055257050, WO-A1-2010/010190, WO-A2-02/088101, US-B2- 7 214 695, ALHAMADSHEH ET AL.: 'Potent kinetic stabilizers that prevent transthyretin-mediated cardiomyocyte proteotoxicity.' SCI. TRANSL. MED. vol. 3, no. 97, 2011, pages 1 - 9, XP055104186, WO-A1-2010/030592, WO-A2-2008/016811, ZEFIROV, N. S. ET AL.: TETRAHEDRON, vol. 38, no. 11, 1982, pages 1693-1697, XP055259642,, EP-A1- 1 445 249, WO-A1-2010/059658, WO-A2-2009/148961, KATRITZKY, ALAN R. ET AL: "Mannich reactions of carbonyl compounds and enamines with benzotriazole as the NH component", JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 31, no. 4, 1994, pages 917-923, XP002755765, ISSN: 0022-152X, DOI: 10.1002/JHET.5570310438, WO-A1-2004/063166, WO-A1-2011/140333, US-A1- 2008 319 077, WO-A1-2011/046771

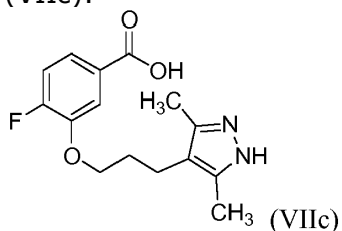
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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 (VIIa):**

hvor R^a er OH, CHO, COOH, CONH₂, CONH(OH), COOR⁶, CONHR⁶; og
 R^6 er rettkjedet eller forgrenet alkyl med 1–3 karbonatomer;
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester, enoleter, enolester, acetal, amid,
 ketal, ortoester, hemiacetal, hemiketal, hydrate eller solvat derav.

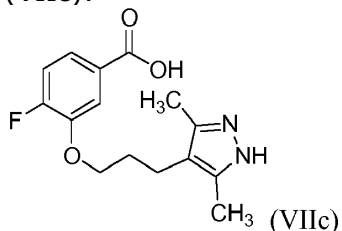
2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori
 hvori R^a er COOH, CONH₂, CONH(OH), COOR⁶, CONHR⁶.

3. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, representert ved strukturen av forbindelse
 (VIIC):



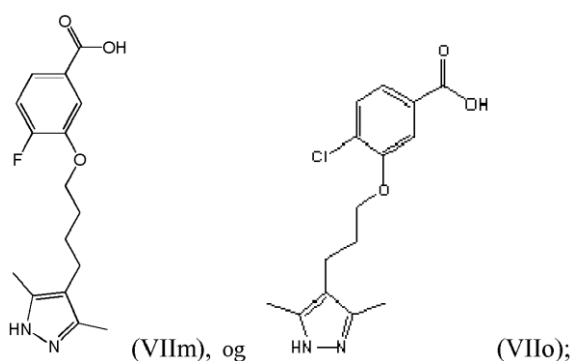
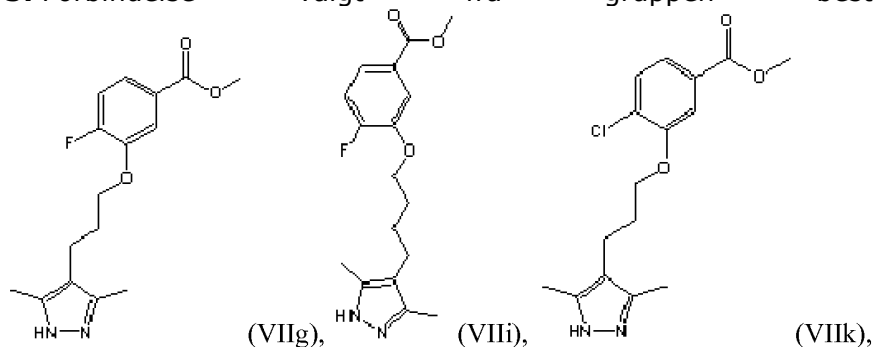
eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester, enoleter, enolester, acetal, amid,
 ketal, ortoester, hemiacetal, hemiketal, hydrate eller solvat derav.

4. Forbindelsen ifølge kravene 3, representert ved strukturen av forbindelse
 (VIIC):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5. Forbindelse valgt fra gruppen bestående av:



5 og et farmasøytisk akseptabelt salt, ester, enoleter, enolester, acetal, amid, ketal, ortoester, hemiacetal, hemiketal, hydrat eller solvat derav.

6. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

10

7. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5 eller en sammensetning som angitt i krav 6 for anvendelse i behandling av familiær amyloid polyneuropati, familiær amyloid kardiomyopati, senil systemisk amyloidose, Alzheimers sykdom, Creutzfeldt-Jakobs sykdom GSS, dødelig familiær søvnløshet, frontotemporal demens, Parkinsons sykdom, amyotrofisk lateralsklerose (ALS), Downs syndrom, multippel sklerose, polyneuropati, Guillain-Barrés syndrom, makuladegenerasjon, glasslegemeopasiteter, glaukom, type II-diabetes eller medullært karsinom i skjoldbruskkjertelen.

15

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 eller en sammensetning som angitt i krav 6 for anvendelse i behandling av familiær amyloid polyneuropati, familiær amyloid kardiomyopati, leptomeningeal amyloidose, senil systemisk amyloidose, sentral amyloidose, okulær amyloidose, glasslegemeamyloidose eller CNS-amyloidose.

20

25

9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 til anvendelse i behandling av familiær amyloid polyneuropati.

5 **10.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 til anvendelse i behandling av familiær amyloid kardiomyopati.

11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 til anvendelse i behandling av senil systemisk amyloidose.

10 **12.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 til anvendelse i behandling av okulær amyloidose.

13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 til anvendelse i behandling av leptomeningeal amyloidose.