



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3164391 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 295/108 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07C 281/18 (2006.01)
C07C 317/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

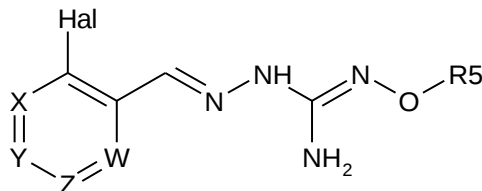
(21)	Translation Published	2019.11.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.07.31
(86)	European Application Nr.	15733468.1
(86)	European Filing Date	2015.07.02
(87)	The European Application's Publication Date	2017.05.10
(30)	Priority	2014.07.02, EP, 14306076
(84)	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	InFlectis BioScience, Halle 13 Bio Ouest Ile de Nantes 21 rue de la Noué Bras de Fer, 44200 Nantes, Frankrike
(72)	Inventor	GUEDAT, Philippe, 3 rue des Prairies, 25260 Montenois, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	O-ALKYL-BENZYLIDENEGUANIDINE DERIVATIVES AND THERAPEUTIC USE FOR THE TREATMENT OF DISORDERS ASSOCIATED AN ACCUMULATION OF MISFOLDED PROTEINS
(56)	References Cited:	US-B1- 6 599 943 WO-A2-02/11715 PRUSIS P ET AL: "Synthesis and Quantitative Structure-Activity Relationship of Hydrazones of N-Amino-N'-hydroxyguanidine as Electron Acceptors for Xanthine Oxidase", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 47, no. 12, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 3105-3110, XP008089162, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM031127C P. TSAYTLER ET AL: "Selective Inhibition of a Regulatory Subunit of Protein Phosphatase 1 Restores Proteostasis", SCIENCE, vol. 332, no. 6025, 1 April 2011 (2011-04-01), pages 91-94, XP055004683, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.1201396 cited in the application

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 formelforbindelse (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne:



5

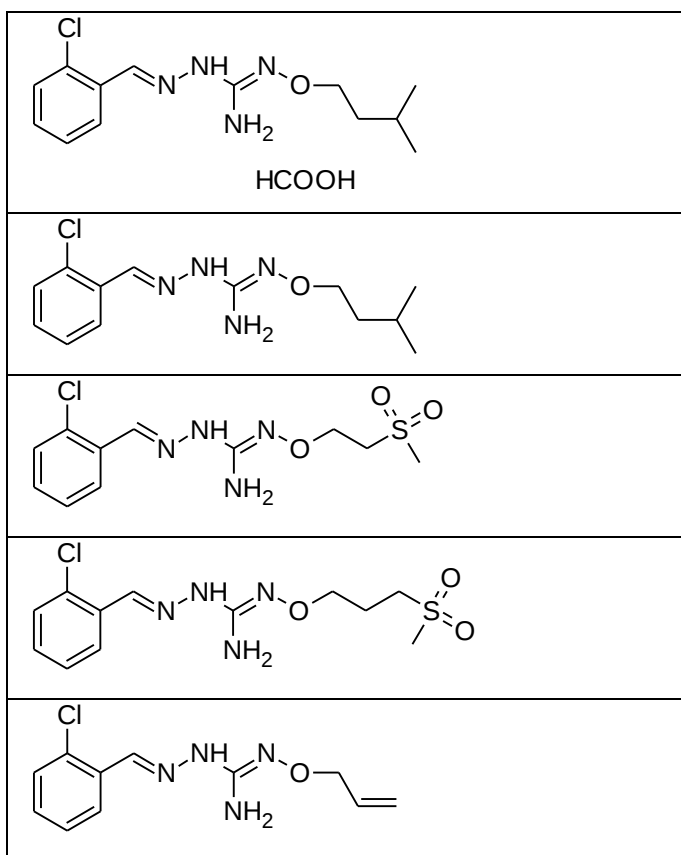
(I)

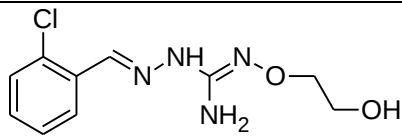
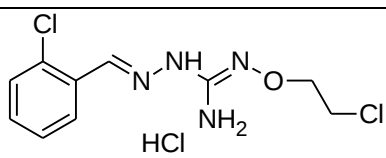
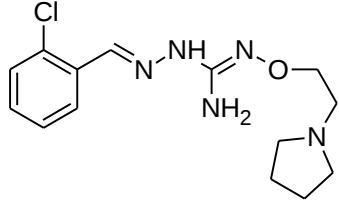
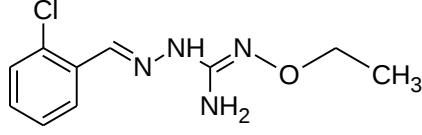
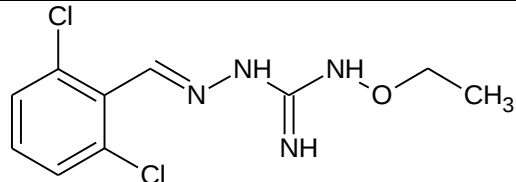
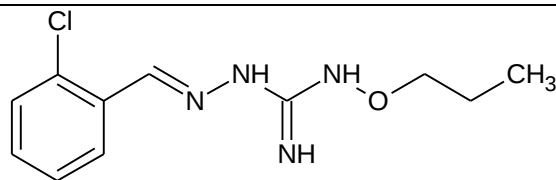
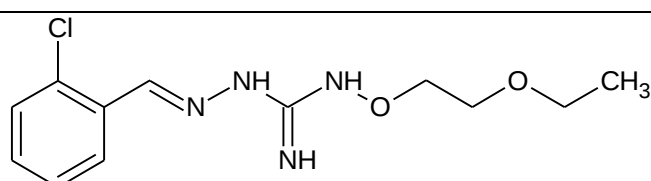
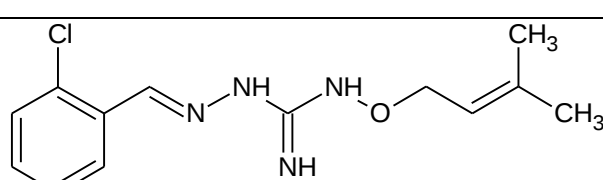
hvorav:

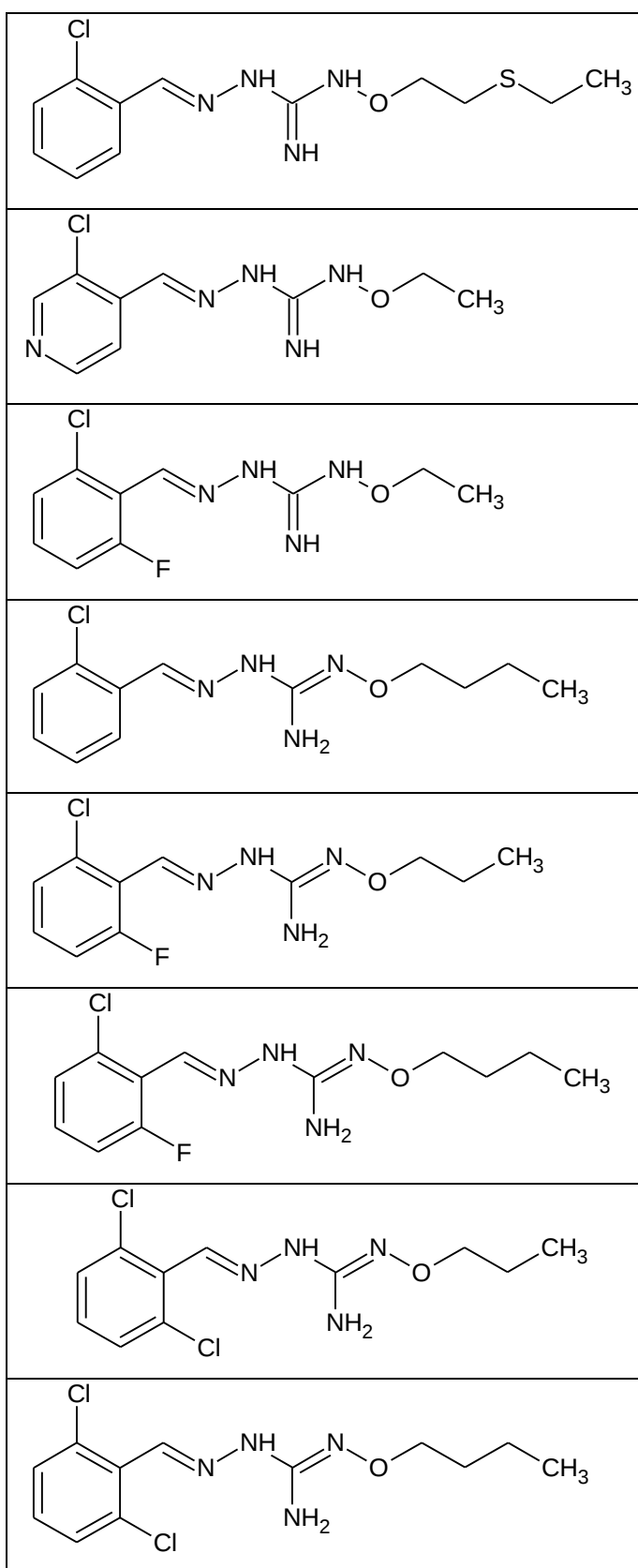
Hal = F, Cl, Br, I

- 10 X er enten $-\text{CR}_1=$ or $-\text{N}=$,
 Y er enten $-\text{CR}_2=$ or $-\text{N}=$,
 Z er enten $-\text{CR}_3=$ or $-\text{N}=$,
 W er enten $-\text{CR}_4=$ or $-\text{N}=$,
- 15 R1 er valgt fra H, Hal, alkyl og O-alkyl;
 R2 er valgt fra H, Hal, alkyl, O-alkyl og C(O)R6;
 R3 er valgt fra H, Hal, alkyl og O-alkyl;
 R4 er valgt fra H, Cl, F, I eller Br;
- 20 R5 er alkyl, cycloalkyl, aralkyl, alkenyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, aryl, C(O)-alkyl, og C(O)-aryl, og hver av disse kan opsjonelt erstattes med en eller flere R7-grupper;
 R6 er valgt fra OH, O-alkyl, O-aryl, aralkyl, NH_2 , NH-alkyl, N(alkyl)₂, NH-aryl, CF_3 , alkyl og alkoxy;
- 25 hver R7 er uavhengig valgt fra halogen, OH, CN, COO-alkyl, aralkyl, heterocyclyl, S-alkyl, SO-alkyl, SO₂-alkyl, SO₂-aryl, COOH, CO-alkyl, CO-aryl, NH_2 , NH-alkyl, N(alkyl)₂, CF_3 , alkyl og alkoxy, eller en tautomer av disse.
2. en forbindelse i henhold til krav 1 der Hal er Cl.
- 30 3. en forbindelse i henhold til krav 1 eller krav 2 der X er $-\text{CR}_1=$ og R1 er H eller F.

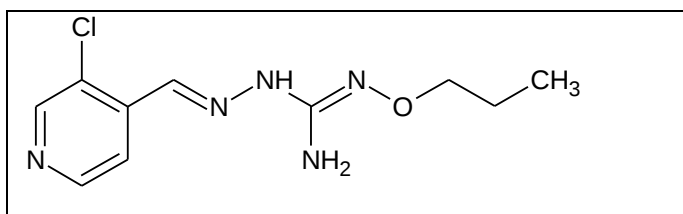
4. en forbindelse i henhold til et hvilket som helst av de forangående kravene der Y er $-\text{CR}_2=$ og R2 er H eller F.
5. en forbindelse i henhold til et hvilket som helst av de forangående kravene der Z= $-\text{CR}_3=$ og R3 er H eller F.
6. en forbindelse i henhold til et hvilket som helst av de forangående kravene der W= $-\text{CR}_4=$ og R4 er H, Cl eller F.
- 10 7. En forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 6 der R5 er valgt fra alkenyl eller alkyl, og der hver av disse opsjonelt kan erstattes med en eller flere R7-grupper valgt fra halogen, OH, heterocyclyl, S-alkyl, SO-alkyl, SO₂-alkyl, Oalkyl.
- 15 8. En forbindelse i henhold til et hvilket som helst av de forangående kravene som er valgt fra følgende:



 <chem>Clc1ccccc1C=NNN=CNOCCO</chem>
 <chem>Clc1ccccc1C=NNN=CNOCCCl</chem> HCl
 <chem>Clc1ccccc1C=NNN=CNOCCN1CCCC1</chem>
 <chem>Clc1ccccc1C=NNN=CNOCCCH3</chem>
 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1C=NNN=C(N)NOCCCH3</chem>
 <chem>Clc1ccccc1C=NNN=C(N)NOCCCH2CH3</chem>
 <chem>Clc1ccccc1C=NNN=C(N)NOCCOCCCH3</chem>
 <chem>Clc1ccccc1C=NNN=C(N)NOCC=C(C)C</chem>

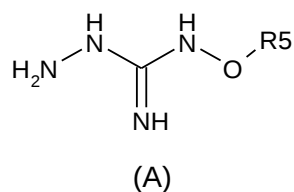


5

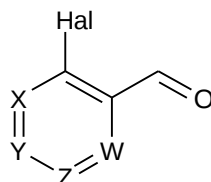


eller en tautomer av disse
eller et akseptabelt salt av disse.

- 5 9. En prosess for klargjøring av en formelforbindelse (I) eller farmasøytisk godkjente salter av disse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 8, inkludert etappen med reaksjon av en formelforbindelse (A):



- 10 der R5 er definert som et hvilket som helst av kravene 1 til 8, med en formelforbindelse (B):



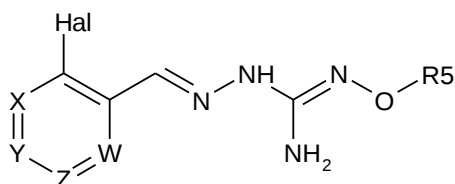
(B),

der X, Y, Z, W og Hal defineres i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 8.

15

10. Prosessen i henhold til krav 9 som omfatter et trinn videre i rengjøringen.

11. En farmasøytisk sammensetning med en formelforbindelse (II):



(II)

20

der:

Hal = F, Cl, Br, I

X er enten $-CR_1=$ or $-N=$,

5 Y er enten $-CR_2=$ or $-N=$,

Z er enten $-CR_3=$ or $-N=$,

W er enten $-CR_4=$ or $-N=$,

R1 er valgt fra H, Hal, alkyl og O-alkyl;

10 R2 er valgt fra H, Hal, alkyl, O-alkyl og C(O)R6;

R3 er valgt fra H, Hal, alkyl og O-alkyl;

R4 er H, Cl, F, I eller Br;

R5 er alkyl, cycloalkyl, aralkyl, alkenyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, aryl, C(O)-alkyl, og

15 C(O)-aryl, der hver enkelt kan erstattes med en eller flere R7-grupper;

R6 er valgt fra OH, O-alkyl, O-aryl, aralkyl, NH_2 , NH-alkyl, $N(alkyl)_2$, NH-aryl, CF_3 , alkyl og alkoxy;

hver R7 er uavhengig valgt fra halogen, OH, CN, COO-alkyl, aralkyl, heterocyclyl, SO-alkyl, SO_2 -alkyl, SO_2 -aryl, COOH, CO-alkyl, CO-aryl, NH_2 , NH-alkyl, $N(alkyl)_2$, CF_3 , alkyl og alkoxy;

20 eller en tautomer av disse

med en tilpasset farmasøytisk akseptabel fortynning, hjelpestoff eller bærestoff.

25 12. Sammensetningen i henhold til krav 11, der forbindelsen (II) er en formelforbindelse (I) som definert i en av kravene 1 til 8.

13. En formelforbindelse (II) som definert i et av kravene 11 eller 12 for bruk til
 30 behandling av en sykdom valgt ut i gruppen av tauopatii valgt fra Alzheimer, progressiv supranukleær paresse, corticobasal degenerasjon, frontotemporal lobar degenerasjon eller frontotemporal demens (FTD) (Picks sykdom); synukleinopatii valgt fra Parkinsons sykdom, demens med Lewy-legemer, ren autonom funksjonsforstyrrelse og multippel system atrofi; polyglutamin- og polyalaninsykdommer valgt fra Huntington-sykdom, spinal muskelatrofi (eller Kennedy-sykdom), dentatorubral-pallidoluysian atrofi,

Spinocerebellar ataksi type 1, Spinocerebellar ataksi type 2, Spinocerebellar ataksi type 3 (eller Machado-Joseph sykdom), Spinocerebellar ataksi type 6, Spinocerebellar ataksi type 7 og Spinocerebellar ataksi type 17, oculo-pharyngeal muskeldistrofi; demyelineserende lidelser som leukodystrofi, Charcot-Marie-Tooth sykdom og multippel
5 sklerose, cystisk fibrose, systemisk lupus erythematosus, kolitt, ulcerøs kolitt, inflammatorisk tarmsykdom, pankreatitt, sepsis, systemisk Inflammatorisk responssyndrom (SIRS), seipinrelaterte sykdommer, lysosomal avleiringssykdom, amyloidosesykdommer, betennelse, kreft, metaboliske forstyrrelser og kardiovaskulære forstyrrelser valgt fra adipositas, hyperlipidemi, familiær hyperkolesterolemi, obesitas,
10 aterosklerose, høyt blodtrykk, hjerte sykdommer, kardial iskemi, slag, myokardial betennelse, transaortisk konstriksjon, vaskulært slag; osteoporose, trauma i nervesystemet, iskemi, netthinnesykdommer valgt fra retinitis pigmentosa, netthinne-ciliopati, glaukom, makulær degenerasjon og aldring.