



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3441394 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 513/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.03.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.01.29
(86)	European Application Nr.	18196634.2
(86)	European Filing Date	2009.12.03
(87)	The European Application's Publication Date	2019.02.13
(30)	Priority	2008.12.03, US, 200808 P
(84)	Designated Contracting States:	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
(62)	Divided application	EP3103804, 2009.12.03
(73)	Proprietor	The Scripps Research Institute, Mail Drop TPC-8 10550 North Torrey Pines Road, La Jolla CA 92037, USA
(72)	Inventor	Xu, Yue, 11367 Black Colt Lane, San Diego, CA 92130, USA Ding, Sheng, 3 Chelton Court, Orinda, CA 94563, USA
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	STEM CELL CULTURES
(56)	References Cited:	WO-A2-02/056888 WO-A1-2007/109045

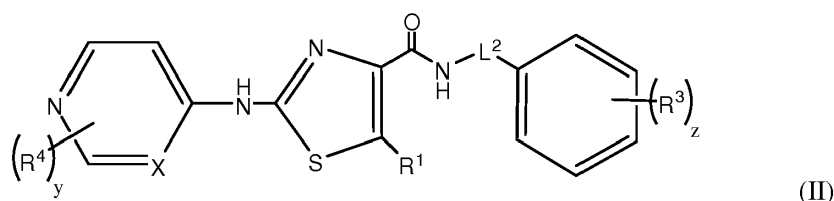
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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. *In vitro* framgangsmåte for forebygging eller reduksjon av celledifferensiering, hvilken framgangsmåte omfatter å:

(a) framskaffe celler som omfatter stamceller eller progenitorceller; og

5 (b) kontakte cellene med en mengde av en forbindelse med formel (II), tilstrekkelig til å forhindre eller redusere differensiering av cellene sammenliknet med celler i fravær av forbindelsen, hvori forbindelsen med formel (II) er som følger:



hvor,

10 L^2 er usubstituert C_1 - C_6 alkylen; og

y er et heltall fra 0 til 3;

z er et heltall fra 0 til 5;

X er $-N=$, $-CH=$ eller $-CR^5=$;

15 R^1 er hydrogen, substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert heteroalkyl, substituert eller usubstituert sykloalkyl, substituert eller usubstituert heterosykloalkyl, substituert eller usubstituert aryl, eller substituert eller usubstituert heteroaryl;

R^3 er OR^{18} , og R^{18} er hydrogen eller usubstituert C_1 - C_{10} alkyl;

20 R^4 og R^5 er uavhengig $-CN$, $-S(O)_nR^6$, $-NR^7R^8$, $-C(O)R^9$, $-NR^{10}-C(O)R^{11}$, $-NR^{12}-C(O)-OR^{13}$, $-C(O)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-OR^{18}$, $-S(O)_2N(R^{19})_2$, substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert heteroalkyl, substituert eller usubstituert sykloalkyl, substituert eller usubstituert heterosykloalkyl, substituert eller usubstituert aryl, eller substituert eller usubstituert heteroaryl, hvori n er et heltall fra 0 til 2; og

25 R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} og R^{19} er uavhengig hydrogen, substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert heteroalkyl, usubstituert sykloalkyl, substituert eller usubstituert heterosykloalkyl, substituert eller usubstituert aryl, eller substituert eller usubstituert heteroaryl;

eller et racemat, en diastereomer, tautomer, eller en geometrisk isomer av samme, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme.

2. Framgangsmåte ifølge krav 1, hvori cellene er

- (a) i adherente kulturer;
- 5 (b) i suspensjonskulturer;
- (c) enkle dissosierte celler; eller
- (d) aggregerte celler.

3. Framgangsmåte ifølge krav 1, hvori kontakttrinnet i tillegg omfatter å subkultivere cellene i kulturer som omfatter forbindelsen med formel (II).

- 10 4. Framgangsmåte ifølge krav 3, hvori cellene i kulturene som omfatter forbindelsen med formel (II) subkultiveres i minst 20 generasjoner.

5. Framgangsmåte ifølge krav 3, hvori kulturene er:

- (a) kjemisk-definerte;
- (b) feeder-frie eller kondisjonert med ikke-feeder-celler; og/eller
- 15 (c) fri for animalske produkter.

6. Framgangsmåte ifølge krav 1 eller 3, hvori cellene:

- (a) forblir homogene;
- (b) opprettholder sin tilstand med pluripotens;
- (c) uttrykker pluripotensmarkører;
- 20 (d) opprettholder normal karyotyp;
- (e) er i stand til å fornye seg selv;
- (f) har redusert celledød;
- (g) er i stand til å danne teratoma;
- (h) har redusert celledifferensiering;
- 25 (i) er i stand til å differensiere til tre primære kimsjikt;
- (j) har evne til linjespesifikk differensiering;
- (k) har økt overlevelse og/eller proliferasjon;

(l) er i stand til å danne embryoidelegemer etter enkeltcelledissosiering; og/eller

(m) har økt celleadhesjonsevne etter enkel celledissosiering.

7. Framgangsmåte ifølge krav 1, hvori kontakttrinnet i tillegg omfatter:

5 (a) modulering av celleoverflatenivå av E-cadheriner som omfatter (i) stabilisering av E-cadherin på en celleoverflate; og/eller (ii) inhibering av endocytose av E-cadheriner; eller

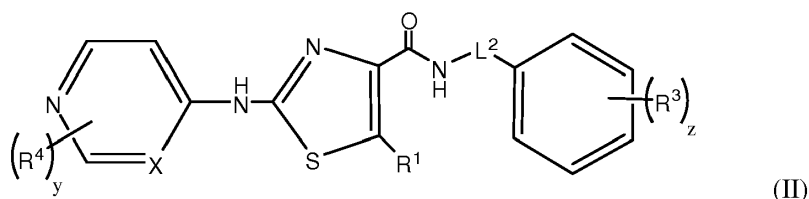
(b) modulering av integrin-aktivitet som omfatter (i) å øke integrinekspresjon; og/eller (ii) å omdanne integrin til en aktiv konformasjon.

8. Isolerte celler framskaffet ved bruk av framgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 7, hvori de isolerte cellene har redusert differensiering under subkultivering, økt overlevelse og/eller økt
10 proliferasjon.

9. Blanding som omfatter:

(i) de isolerte cellene ifølge krav 8; og

(ii) en forbindelse med formel (II):



15 hvori,

L^2 er usubstituert C_1 - C_6 alkylen; og

y er et heltall fra 0 til 3;

z er et heltall fra 0 til 5;

X er -N=, -CH= eller -CR⁵=, ,

20 R^1 er hydrogen, substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert heteroalkyl, substituert eller usubstituert sykloalkyl, substituert eller usubstituert heterosykloalkyl, substituert eller usubstituert aryl, eller substituert eller usubstituert heteroaryl;

R^3 er OR¹⁸, og R^{18} er hydrogen eller usubstituert C_1 - C_{10} alkyl;

25 R^4 og R^5 er uavhengig -CN, -S(O)_nR⁶, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -OR¹⁸, -S(O)₂N(R¹⁹)₂, substituert eller usubstituert alkyl,

substituert eller usubstituert heteroalkyl, substituert eller usubstituert sykloalkyl, substituert eller usubstituert heterosykloalkyl, substituert eller usubstituert aryl, eller substituert eller usubstituert heteroaryl, hvori n er et heltall fra 0 til 2; og

5 R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} og R^{19} er uavhengig hydrogen, substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert heteroalkyl, usubstituert sykloalkyl, substituert eller usubstituert heterosykloalkyl, substituert eller usubstituert aryl, eller substituert eller usubstituert heteroaryl;

eller et racemat, en diastereomer, tautomer eller en geometrisk isomer av samme, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme.

- 10 10. Blanding ifølge krav 9 for anvendelse i å forbedre transplantasjon av organ, celle eller vev.
11. Blanding ifølge krav 9 for anvendelse i å fremme aksonal regenerering og/eller funksjonell gjenvinning i skadet sentralnervesystem.
12. Framgangsmåte ifølge krav 1, hvori framgangsmåten er for framstilling av en celle som oppviser redusert differensiering *in vitro*.