



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3623374 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.01.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.09.08
(86)	European Application Nr.	19205703.2
(86)	European Filing Date	2009.12.03
(87)	The European Application's Publication Date	2020.03.18
(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	EP3441394, 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-A1-2007/109045 WO-A2-02/056888

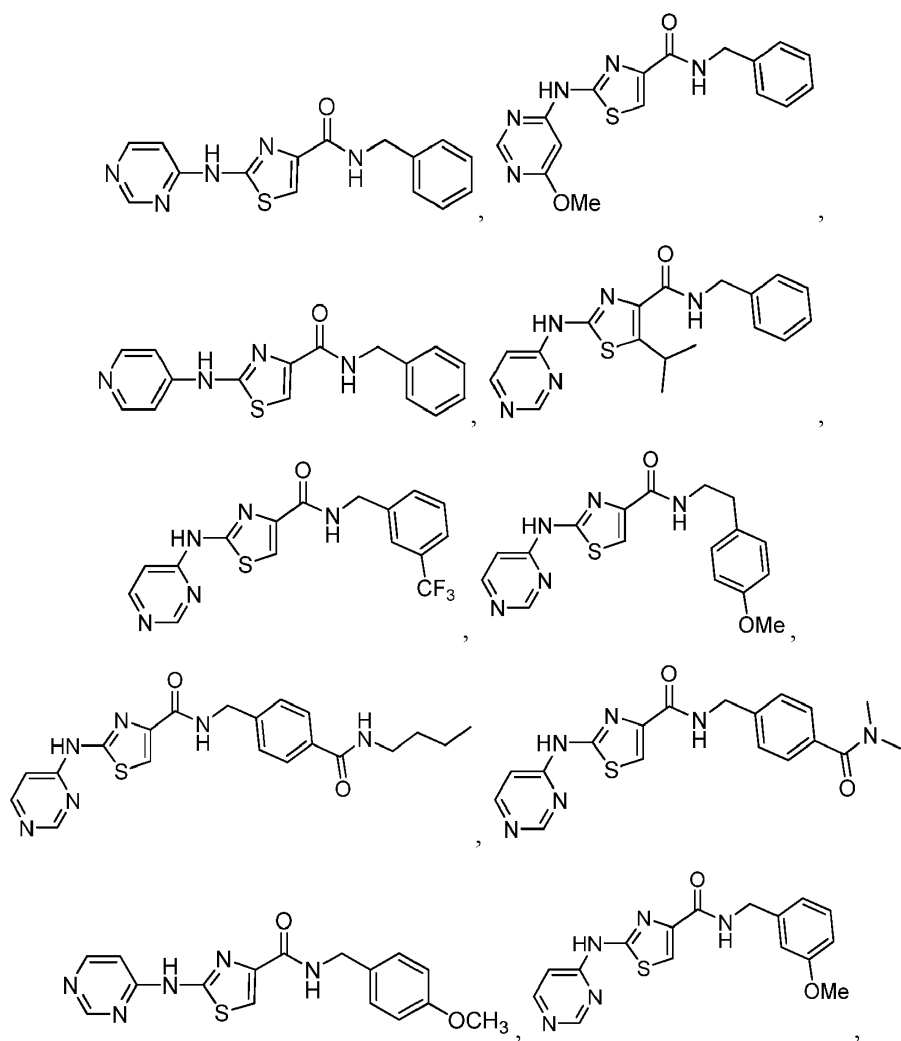
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters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

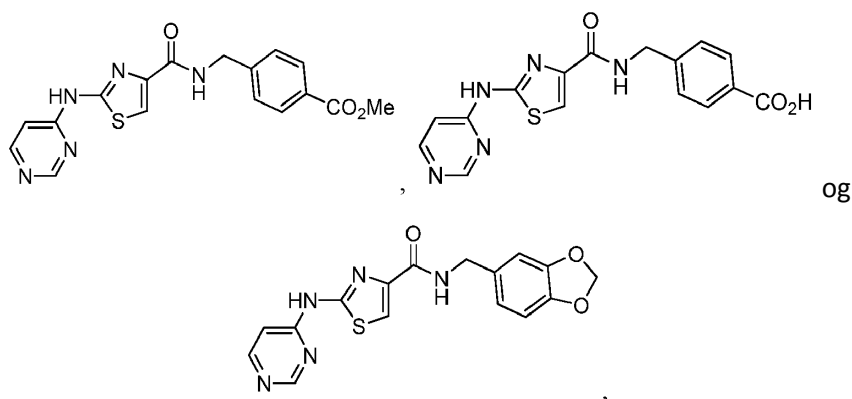
Patentkrav

1. Framgangsmåte for framstilling av en celle som oppviser forbedret overlevelse og proliferasjon, hvilken framgangsmåte omfatter å:

(a) framskaffe celler som omfatter stamceller, progenitor-celler, eller differensierte celler fra samme; og

(b) kontakte cellene med en mengde av en forbindelse tilstrekkelig til å forbedre overlevelse av cellene med minst 2 ganger sammenliknet med fraværet av forbindelsen, hvori forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av:





eller en tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme.

2. Framgangsmåte ifølge krav 1, hvori cellene er:

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

3. Framgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvori kontakttrinnet i tillegg omfatter å:

- 10 føre cellene i kulturer som omfatter forbindelsen i minst 5, 10, 15, eller 20, eller flere generasjoner.

4. Framgangsmåte ifølge krav 3, hvori kulturene er:

- (a) kjemisk-definert; og/eller
- (b) forings-fri eller ikke-forings-cellekondisjonert; og/eller
- (c) animalsk produkt-fri.

15 5. Framgangsmåte ifølge ett av kravene 1 til 4, hvori de kontaktede cellene:

- (a) forblir homogene; og/eller
- (b) opprettholder pluripotens; og/eller
- (c) uttrykker pluripotens-markører; og/eller
- (d) opprettholder normal karyotyp; og/eller
- 20 (e) er i stand til å fornye seg selv; og/eller
- (f) har redusert celledød; og/eller
- (g) er i stand til å danne teratoma; og/eller

(h) har redusert celle-differensiering; og/eller

(i) er i stand til å differensiere til tre primære kimsjikt; og/eller

(j) er i stand til linje-spesifikk differensiering; og/eller

(k) er i stand til å danne embryoide legemer etter enkelt-celle-dissosiering; og/eller (1) har evne til økt celleadhesjon etter enkelt-celle-dissosiering.

5

6. Framgangsmåte ifølge ett av kravene 1 til 5, hvori kontakttrinnet i tillegg omfatter:

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

(b) modulering av integrin aktivitet som omfatter (i) økning av integrin-ekspresjon; og/eller (ii) omdanning av integrin til en aktiv konformasjon.

10

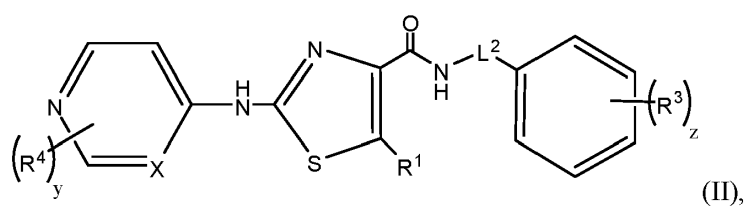
7. Blanding som omfatter:

(i) isolerte celler med økt overlevelse og proliferasjon, hvori de isolerte cellene som oppviser økt overlevelse og proliferasjon er framstilt ved å:

(a) framskaffe celler som omfatter stamceller, progenitorceller, eller differensierte celler fra samme; og

15

(b) kontakte cellene med en mengde av en forbindelse med formel (II) tilstrekkelig til å forbedre overlevelse av cellene med minst 2 ganger sammenliknet med fraværet av forbindelsen:



20

hvori,

L^2 er usubstituert C_1 - C_6 alkylen;

y er et heltall fra 0 til 3;

z er et heltall fra 0 til 5;

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

25

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;

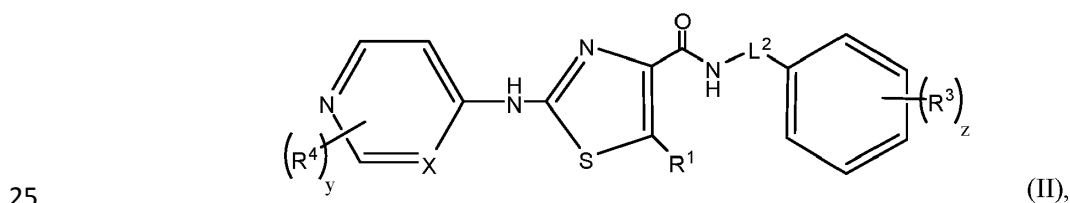
5 R^3 er $-OR^{18}$, og R^{18} er hydrogen eller usubstituert C_1 - C_{10} alkyl; R^4 og R^5 er uavhengig -CN, $-S(O)_nR^6$, $-NR^7R^8$, $-C(O)R^9$, $-NR^{10}-C(O)R^{11}$, $-NR^{12}-C(O)-OR^{13}$, $-C(O)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-OR^{18}$, $-S(O)_2N(R^{19})_2$, substituert eller usubstituert 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, hvori dersom z er større enn 1, to R^3 komponenter er valgfritt forenet sammen til å danne et

10 substituert eller usubstituert sykloalkyl, substituert eller usubstituert heterosykloalkyl, substituert eller usubstituert aryl, eller substituert eller usubstituert heteroaryl; og

15 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; og

20 (ii) ingredienser valgt fra gruppen bestående av vannbaserte løsninger, ikke-vannbaserte løsninger, isotoniske sterile løsninger, antioksidanter, buffere, bakteriostatisk midler, oppløsninger som gjør formuleringen isotonisk, vannbaserte sterile suspensjoner, ikke-vannbaserte sterile suspensjoner, suspenderingsmidler, løsningsfremmende midler, tykningsmidler, stabilisatorer og/eller konserveringsmidler.

8. Blanding ifølge krav 7, som videre omfatter en forbindelse med formel (II):



hvor,

L^2 er usubstituert C_1 - C_6 alkylen;

y er et heltall fra 0 til 3;

z er et heltall fra 0 til 5;

X er -N=, -CH= eller -CR⁵=;

R¹ 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;

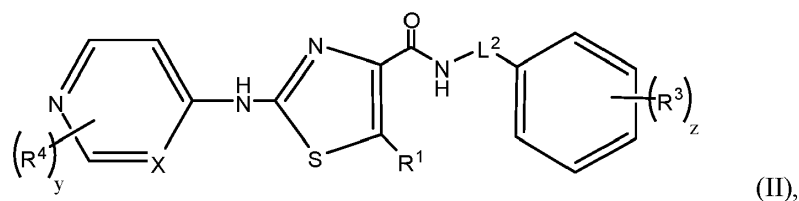
5 R³ er -OR¹⁸, og R¹⁸ er hydrogen eller usubstituert C₁-C₁₀ alkyl;

R⁴ og R⁵ er uavhengig -CN, -S(O)_nR⁶, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹¹, -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
10 substituert eller usubstituert heteroaryl, hvori n er et heltall fra 0 til 2, hvori dersom z er større enn 1, to R³ komponenter er valgfritt forenet sammen til å danne et substituert eller usubstituert sykloalkyl, substituert eller usubstituert heterosykloalkyl, substituert eller usubstituert aryl, eller substituert eller usubstituert heteroaryl; og

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ og R¹⁹ er uavhengig hydrogen, substituert eller
15 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.

20 9. Blanding som omfatter en forbindelse med formel (II):



og ingredienser valgt fra gruppen bestående av vannbaserte løsninger, ikke-vannbaserte løsninger, isotoniske sterile løsninger, antioksidanter, buffere, bakteriostatisk midler, oppløsninger som gjør formuleringen isotonisk, vannbaserte sterile suspensjoner, ikke-
25 vannbaserte sterile suspensjoner, suspenderingsmidler, løsningsfremmende midler, tykningsmidler, stabilisatorer og/eller konserveringsmidler, hvori,

L² er usubstituert C₁-C₆ alkyl;

y er et heltall fra 0 til 3;

z er et heltall fra 0 til 5;

X er -N=, -CH= eller -CR⁵=;

R¹ 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;

R³ er -OR¹⁸, og R¹⁸ er hydrogen eller usubstituert C₁-C₁₀ alkyl;

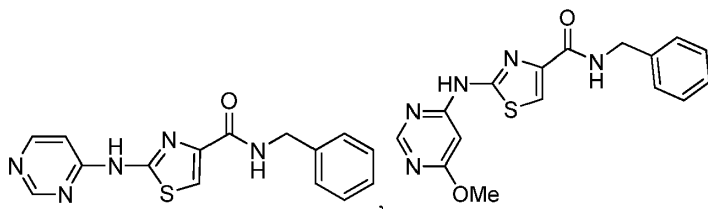
R⁴ og R⁵ er uavhengig -CN, -S(O)_nR⁶, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)2R¹⁷, -OR¹⁸, -S(O)₂N(R¹⁹)₂, substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert heteroalkyl, substituert eller usubstituert sykloalkyl, substituert eller usubstituert heterosykloalkyl, substituert eller usubstituert aryl, eller substituert eller usubstituert heteroaryl, hvori n er et heltall fra 0 til 2, hvori dersom z er større enn 1, to R³ komponenter er valgfritt forenet sammen til å danne et substituert eller usubstituert sykloalkyl, substituert eller usubstituert heterosykloalkyl, substituert eller usubstituert aryl, eller substituert eller usubstituert heteroaryl; og

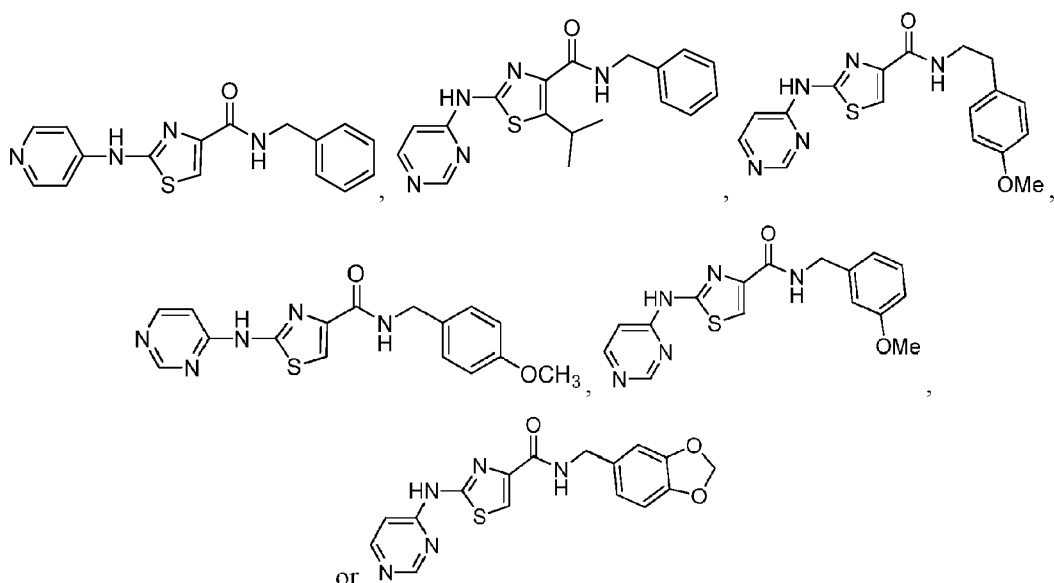
R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ og R¹⁹ er uavhengig hydrogen, substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert heteroalkyl, usubstituert sykloalkyl, substituert eller usubstituert heterosykloalkyl, substituert eller usubstituert aryl, eller substituert eller usubstituert heteroaryl;

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

10. Blanding ifølge krav 8 eller krav 9, hvori forbindelsen med formel (II) er i form av et farmasøytisk akseptabelt salt.

11. Blanding ifølge ett av kravene 8 til 10, hvori forbindelsen med formel (II) er:





12. Blanding ifølge krav 9, som videre omfatter en populasjon med celler valgt fra gruppen bestående av stamceller, induserte stamceller, pluripotente stamceller, progenitor-celler, differensierte celler, beta-celler og fibroblast.

5

13. Blanding ifølge ett av kravene 8 til 12, hvori blandingen er for:

- (a) stabilisering av en isolert animalsk celle *in vitro*;
- (b) opprettholdelse av celleoverlevelse;
- (c) å fremme celle-overlevelse og -proliferasjon;
- (d) forebygging eller redusering av celledifferensiering *in vitro*;
- (e) forbedring av organ-, celle-, eller vevs-transplantasjon; og/eller
- (f) fremme aksonal regenerering og/eller funksjonell gjenvinning i skadet sentralnervesystem.

10

14. Blanding ifølge ett av kravene 8 til 12 for anvendelse i behandling av en tilstand i et dyr, hvori tilstanden er valgt fra gruppen bestående av slag, kreft, og i det minste partiell avvisning av et transplantert vev eller organ.

15