



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2882428 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**A61K 31/04 (2006.01)**  
**A61K 31/438 (2006.01)**  
**A61K 31/5375 (2006.01)**  
**A61K 38/08 (2019.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                   |
|------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                      | 2019.05.13                                                                                                                                                                                        |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2019.01.16                                                                                                                                                                                        |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 13816713.5                                                                                                                                                                                        |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2013.07.11                                                                                                                                                                                        |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2015.06.17                                                                                                                                                                                        |
| (30) | Priority                                                                   | 2012.07.13, US, 201261671235 P<br>2013.03.15, US, 201361789180 P                                                                                                                                  |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR |
| (73) | Proprietor                                                                 | Pain Therapeutics, Inc., 2211 Bridgepointe Parkway Suite 500, San Mateo, CA<br>94404, USA                                                                                                         |
| (72) | Inventor                                                                   | WANG, Hoau-Yan, 149 Kalos Street, Philadelphia, PA 19128, USA<br>BURNS BARBIER, Lindsay,, 3409 Mount Barker Drive, Austin, TX 78731, USA                                                          |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge                                                                                                                                           |

---

|      |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title                | <b>A METHOD OF INHIBITING TAU PHOSPHORYLATION</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (56) | References<br>Cited: | WO-A1-2014/028755<br>WO-A2-2010/084499<br>H.-Y. WANG ET AL: "Reducing Amyloid-Related Alzheimer's Disease Pathogenesis by a Small<br>Molecule Targeting Filamin A", JOURNAL OF NEUROSCIENCE, vol. 32, no. 29, 18 July 2012<br>(2012-07-18) , pages 9773-9784, XP055184780, ISSN: 0270-6474, DOI:<br>10.1523/JNEUROSCI.0354-12.2012<br>HOAU-YAN WANG ET AL: "PTI-125 reduces amyloid-related Alzheimer's pathogenesis by<br>targeting filamin A", ALZHEIMER'S & DEMENTIA: THE JOURNAL OF THE<br>ALZHEIMER'S ASSOCIATION, vol. 8, no. 4, 19 July 2012 (2012-07-19), pages P259-P260,<br>XP055266192, US ISSN: 1552-5260, DOI: 10.1016/j.jalz.2012.05.692<br>Hien T. Tran ET AL: "Inhibition of JNK by a Peptide Inhibitor Reduces Traumatic Brain Injury-<br>Induced Tauopathy in Transgenic Mice", JOURNAL OF NEUROPATHOLOGY AND<br>EXPERIMENTAL NEUROLOGY., vol. 71, no. 2, 1 February 2012 (2012-02-01), pages 116-129, |

XP055349231, NEW YORK, NY. ISSN: 0022-3069, DOI: 10.1097/NEN.0b013e3182456aed  
HOAU-YAN WANG ET AL: "PTI-125 binds and reverses an altered conformation of filamin A to  
reduce Alzheimer's disease pathogenesis", NEUROBIOLOGY OF AGING, vol. 55, 31 March  
2017 (2017-03-31), pages 99-114, XP055409332, US ISSN: 0197-4580, DOI:  
10.1016/j.neurobiolaging.2017.03.016  
HUGO GEERTS ET AL: "Sabeluzole stabilizes the neuronal cytoskeleton", NEUROBIOLOGY  
OF AGING., vol. 17, no. 4, 1 July 1996 (1996-07-01), pages 573-581, XP055266430, US ISSN:  
0197-4580, DOI: 10.1016/0197-4580(96)00067-X  
MOHR E ET AL: "Treatment of Alzheimer's disease with sabeluzole: functional and structural  
correlates.", CLINICAL NEUROPHARMACOLOGY AUG 1997, vol. 20, no. 4, August 1997  
(1997-08), pages 338-345, XP009189621, ISSN: 0362-5664

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/>

1. Forbindelse av Serie C-2 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som hemmer minst 60 prosent av den FITC-merkede nalokson-bindingen når den er til stede ved en 10 µM konsentrasjon og ved anvendelse av umerket nalokson som kontrollinhibitor ved den samme konsentrasjonen, for anvendelse i hemming av fosforylering av tau-proteinet i en fremgangsmåte for behandling av kronisk traumatisk encefalopati, hvor nevnte fremgangsmåte omfatter administrering av nevnte forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav i fravær av en mu-opioid-receptor- (MOR-) som binderen effektiv mengde av en separat MOR-agonist eller antagonist,

[illegible]

**Q** er  $\text{CHR}^9$  eller  $\text{C(O)}$ , **Z** er  $\text{CHR}^{10}$  eller  $\text{C(O)}$ , og bare en av **Q** og **Z** er  $\text{C(O)}$ ;

15 hver av m, n og p er null eller en og summen av  $m+n+p$  er 2 eller 3;

**W** er valgt fra gruppen bestående av  $\text{NR}^{20}$ ,  $\text{NR}^2$ ,  $\text{NR}^7$ , S og O, hvor  $\text{R}^7$  og  $\text{R}^2$  er like eller forskjellige og er H,  $\text{C(H)}_v\text{(D)}_h$  hvor hver av v og h er 0, 1, 2 eller 3 og  $v+h = 3$ ,  $\text{C(H)}_q\text{(D)}_r$ -alifatyl- $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ -hydrokarbyl hvor hver av q og r er 0, 1 eller 2 og  $q+r = 0, 1$  eller 2, alifatyl- $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -hydrokarbysulfonyl eller alifatyl- $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -

20 hydrokarbonyl, og  $\text{R}^{20}$  er **X**-sirkel **A**- $\text{R}^1$  som definert i det etterfølgende;

**J** og **F** er like eller forskjellige og er  $\text{CH}_2$ , CHD eller  $\text{CD}_2$  (hvor D er deuterium)

**X** er  $\text{SO}_2$ ,  $\text{C(O)}$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CD}_2$ ,  $\text{OC(O)}$ ,  $\text{NHC(NH)}$ ,  $\text{NHC(S)}$  eller  $\text{NHC(O)}$ ;

sirkel **A** er et aromatisk eller heteroaromatisk ringsystem som inneholder en enkelt ring eller to kondenserte ringer;

25  $\text{R}^1$  er H eller representerer opptil tre substituenten,  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{1b}$  og  $\text{R}^{1c}$ , som kan være like eller forskjellige, hvor hver av de tre gruppene,  $\text{R}^{1a-c}$ , er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -hydrokarbyl,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -hydrokarbyloksy,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -hydrokarbyloksykarbonyl, trifluormetyl, trifluormetoksy,  $\text{C}_1\text{-C}_7$ -hydrokarboyl, hydroksy-, trifluormetyl- eller halogen-substituert  $\text{C}_1\text{-C}_7$ -hydrokarboyl,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -

hydrokarbysulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-hydrokarbyloksysulfonyl, halogen, nitro, fenyl, cyano, karboksyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-hydrokarbylkarboksylat, karboksamid eller sulfonamid, hvor amidonitrogenet i begge amidgrupper har formelen NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> hvor R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> er like eller forskjellige og er H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-hydrokarbyl eller R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> sammen med det angitte nitrogen danner en 5-7-leddet ring som eventuelt inneholder 1 eller 2 ekstra heteroatomer som uavhengig er nitrogen, oksygen eller svovel,

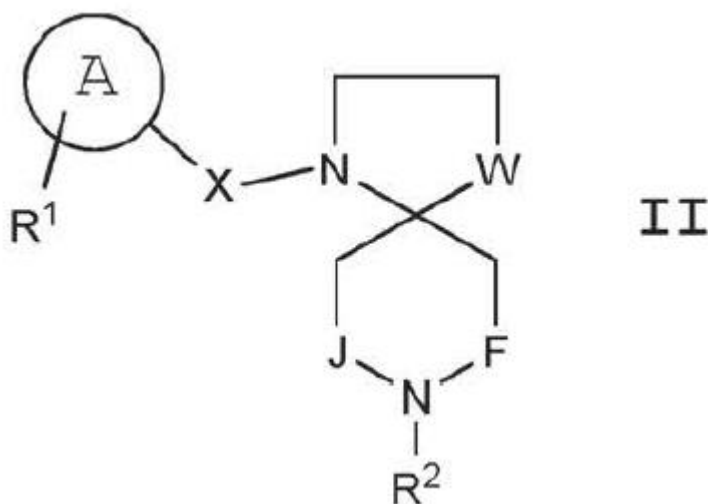
**MAr**, hvor **M** er -CH<sub>2</sub>-, -O- eller -N=N- og Ar er en enkel-ringet aryl- eller heteroarylgruppe og NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> hvor R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> er like eller forskjellige og er H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-hydrokarbyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-hydrokarbysulfonyl, eller R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> sammen med det angitte nitrogenet danner en 5-7-leddet ring som eventuelt inneholder 1 eller 2 ytterligere heteroatomer som uavhengig er nitrogen, oksygen eller svovel.

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> og R<sup>10</sup> er hver H eller to av R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> og R<sup>10</sup> er H og en er en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-hydrokarbylgruppe som er usubstituert eller er substituert med opptil tre atomer som er like eller forskjellige og er oksygen- eller nitrogenatomer.

15

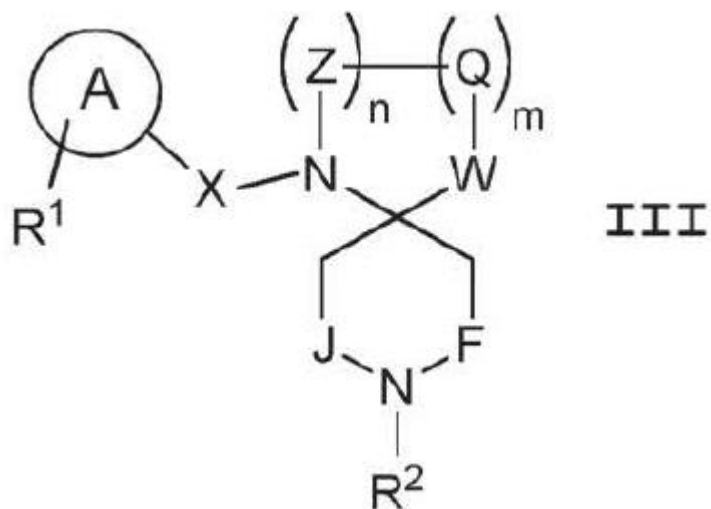
2. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen utviser mindre enn 80 prosent av MOR-stimuleringen tilveiebrakt av DAMGO ved samme konsentrasjon.

20 3. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte forbindelse er en forbindelse av Serie C-2 som korresponderer i struktur med formel II nedenfor:



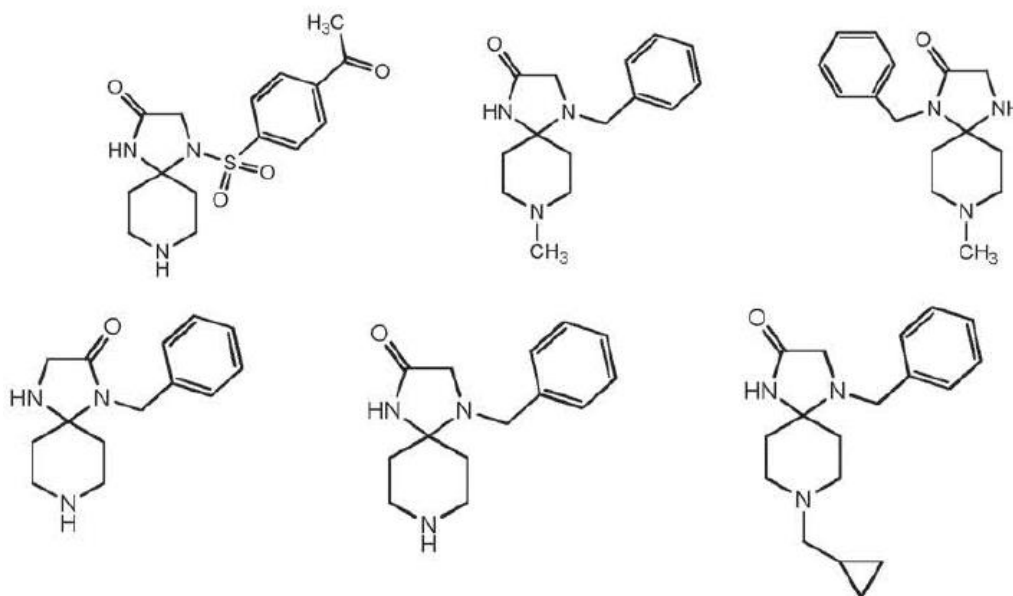
25 hvor **J** og **F** er like eller forskjellige og er CH<sub>2</sub>, CHD eller CD<sub>2</sub> (hvor D er deuterium).

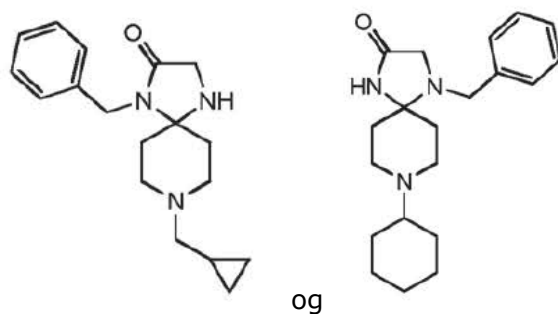
4. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte forbindelse er en forbindelse av Serie C-2 som korresponderer i struktur med formel III nedenfor:



5 hvor **J** og **F** er like eller forskjellige og er CH<sub>2</sub>, CHD eller CD<sub>2</sub> (hvor D er deuterium); og  
hver av M og n er en.

5. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte forbindelse er en forbindelse av Serie C-2 som korresponderer i struktur med en forbindelse valgt fra gruppen bestående av:





6. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor fremgangsmåten omfatter administrasjon av nevnte forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, flere ganger.
- 5
7. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor fremgangsmåten omfatter administrasjon av nevnte forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, daglig.
- 10
8. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor fremgangsmåten omfatter administrasjon av nevnte forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, flere ganger daglig.
9. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge et
- 15 hvilket som helst av kravene 1-5, hvor nevnte forbindelse eller det farmasøytisk akseptable saltet av nevnte forbindelse administreres i en farmasøytisk sammensetning.
10. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge
- 20 krav 9, hvor nevnte farmasøytiske sammensetning er i flytende form.
11. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 9, hvor nevnte farmasøytiske sammensetning er i fast form.