



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3829568 B1

NORWAY

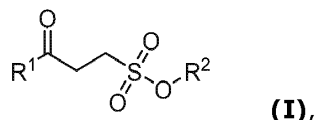
(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/221 (2006.01)
A61K 31/222 (2006.01)
A61K 31/223 (2006.01)
A61K 31/225 (2006.01)
A61K 31/255 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)
G01N 33/52 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.01.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.09.06
(86)	European Application Nr.	19752609.8
(86)	European Filing Date	2019.07.30
(87)	The European Application's Publication Date	2021.06.09
(30)	Priority	2018.08.01, US, 201862713056 P
(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	Alzheon, Inc., 111 Speen Street Suite 306, Framingham, MA 01701, USA
(72)	Inventor	KOCIS, Petr, 111 Speen Street, Suite 306, Framingham, MA 01701, USA HEY, John, 111 Speen Street, Suite 306, Framingham, MA 01701, USA TOLAR, Martin, 111 Speen Street, Suite 306, Framingham, MA 01701, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	SULFOPROPANOIC ACID DERIVATIVES FOR TREATING NEURODEGENERATIVE DISORDERS
(56)	References Cited:	WO-A1-96/28187 WO-A1-2017/044840 JOHN A. HEY ET AL: "Clinical Pharmacokinetics and Safety of ALZ-801, a Novel Prodrug of Tramiprosate in Development for the Treatment of Alzheimer's Disease", CLINICAL PHARMACOKINETICS., vol. 57, no. 3, 23 October 2017 (2017-10-23), pages 315-333, XP055633070, NZ ISSN: 0312-5963, DOI: 10.1007/s40262-017-0608-3 JOHN A. HEY ET AL: "Discovery and Identification of an Endogenous Metabolite of Tramiprosate and Its Prodrug ALZ-801 that Inhibits Beta Amyloid Oligomer Formation in the Human Brain", CNS DRUGS, vol. 32, no. 9, 3 August 2018 (2018-08-03) , pages 849-861, XP55631696, AUCKLAND, NZ ISSN: 1172-7047, DOI: 10.1007/s40263-018-0554-0 S. Abushakra ET AL: "Clinical Benefits of Tramiprosate in Alzheimer's Disease Are Associated with Higher Number of APOE4 Alleles: The "APOE4 Gene-Dose Effect"", J Prev Alz Dis, 1 January 2016 (2016-01-01), pages 219-228, XP055569473, DOI: 10.14283/jpad.2016.115 Retrieved from the Internet: URL:10.14283/jpad.2016.115 [retrieved on 2019-10-15]

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 forbindelse med formel I:**

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ved behandling av

5 Alzheimers sykdom, hvor:

R^1 er valgt fra $-O-R^3$, $-O-R^4-CH(NHR^6)-C(O)-R^5$, og $-[N(R^6)-CH(R^7)-C(O)]_{1-2}-R^5$;

R^2 er valgt fra hydrogen, R^3 , og $R^4-CH(NHR^6)-C(O)-O-R^5$;

10 hver R^3 er uavhengig valgt fra C_1-C_{20} alkyl, $-C_2-C_{20}$ alkenyl, $-C_2-C_{20}$ alkynyl, $-(C_0-C_{20}$ alkylen)-aryl, $-(C_0-C_{20}$ alkylen)-karbosykl, $-(C_0-C_{20}$ alkylen)-heterosykl, $-(C_0-C_{20}$ alkylen)-heteroaryl, $-(C_2-C_{20}$ alkenylen)-aryl, $-(C_2-C_{20}$ alkenylen)-karbosykl, $-(C_2-C_{20}$ alkenylen)-heterosykl, $-(C_2-C_{20}$ alkenylen)-heteroaryl, $-(C_2-C_{20}$ alkynylen)-aryl, $-(C_2-C_{20}$ alkynylen)-karbosykl, $-(C_2-C_{20}$ alkynylen)-heterosykl, og $-(C_2-C_{20}$ alkynylen)-heteroaryl;

15 hver R^4 er en uavhengig valgt derivatisert sidekjede av en naturlig eller unaturlig α -aminosyre hvor sidekjeden har blitt derivatisert gjennom en fri $-OH$ gruppe til stede på sidekjeden før derivatisering;

hver R^5 er uavhengig valgt fra $-OH$, $-O-C_1-C_4$ alkyl og $-NH_2$;

hver R^6 er uavhengig valgt fra hydrogen og $-C(O)R^8$;

20 R^7 er en sidekjede av en α -aminosyre; og

hver R^8 er uavhengig valgt fra hydrogen, C_1-C_4 alkyl, $-O-C_1-C_4$ alkyl, $-(C_1-C_4$ alkylen)-aryl, og $(C_1-C_4$ alkoksy)-aryl;

hvor:

25 hver alkyl-, alkylen-, alkenyl-, alkenylen-, alkynyl- eller alkynylen-del av R^3 er eventuelt substituert med opptil 6 substituent uavhengig valgt fra halo, $-OH$, $-O-(C_1-C_4$ alkyl), $-O-(C_1-C_4$ haloalkyl), karbosykl, aryl, heterosykl, og heteroaryl;

30 hver karbosykl-, aryl-, heterosykl-, eller heteroaryl-del av R^3 er eventuelt substituert med opptil fire substituent uavhengig valgt fra halo, $-OH$, $-O-(C_1-C_4$ alkyl), $-O-(C_1-C_4$ haloalkyl), C_1-C_{18} alkyl, C_2-C_{18} alkenyl, og C_2-C_{18} alkynyl, hvor alkyl-, alkenyl-, eller alkynyl-

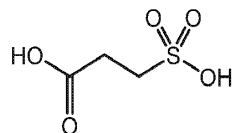
delene av henholdsvis C₁-C₁₈ alkyl-et, C₂-C₁₈ alkenyl-et, eller C₂-C₁₈ alkynyl-et, eventuelt er substituert med opptil seks substituenten uavhengig valgt fra halo, -OH, -O-(C₁-C₄ alkyl), og -O-(C₁-C₄ haloalkyl);

5 R¹ omfatter ikke mer enn 2 sykliske deler; og

R² omfatter ikke mer enn 2 sykliske deler;

hvor:

individet har et endogent nivå av en forbindelse med formelen:



10

under en forhåndsbestemt baselinjeterskel førbehandlingen, hvor forhånds-bestemt baselinjeterskel refererer til én eller flere av de følgende:

15 (1) 3-SPA CSF-konsentrasjonsverdien ($\pm 10\%$) bestemt for en MMSE på 30 i linjen for best tilpasning mellom konsentrasjonen av 3-SPA og MMSE-score i en tilfeldig populasjon av individer med Alzheimers sykdom av varierende grader av alvorlighet (en "tilfeldig AD-Populasjon");

20 (2) den høyeste 3-SPA CSF-konsentrasjonen ($\pm 10\%$) bestemt i en tilfeldig AD-populasjon for MMSE ≤ 29 ;

(3) et individs egen 3-SPA CSF-konsentrasjon ($\pm 5\%$) bestemt før oppvisning av noen symptomer på AD;

25 (4) den gjennomsnittlige 3-SPA CSF-konsentrasjonen ($\pm 5\%$) bestemt i en alders-matchet normal (ikke-AD) populasjon;

30 (5) for utførelsesformer hvor individer er videre valgt ved å være innenfor et område av MMSE-score, den høyeste av: (a) CSF-konsentrasjons-verdien ($\pm 10\%$) bestemt for en MMSE på 30 i linjen for best tilpasning

5 mellom konsentrasjonen av 3-SPA og MMSE-score i en tilfeldig AD-populasjon; eller (b) den høyeste 3-SPA CSF-konsentrasjonen ($\pm 10\%$) bestemt i en tilfeldig AD-populasjon for MMSE-score lik med eller over den laveste MMSE-scoren i utvalgsområdet (f.eks. hvis utvalget krever en MMSE-score mellom 22-28, så (b) er den høyeste 3-SPA CSF-konsentrasjonen ($\pm 10\%$) bestemt i en tilfeldig AD-populasjon for MMSE-score lik med eller over 22); og

10 (6) 3-SPA CSF-konsentrasjonsverdien ($\pm 10\%$) for individets MMSE-score som bestemt ved linjen for best tilpasning mellom konsentrasjonen av 3-SPA og MMSE-score i en tilfeldig populasjon av individer.

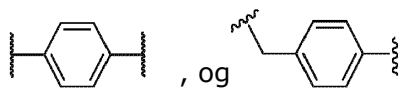
15 **2.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvor R^2 er valgt fra hydrogen og C_1 - C_6 alkyl, slik som hydrogen og $-CH_3$.

3. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor:

20 R^1 er valgt fra $-O-R^3$, $-O-R^4-CH(NHR^6)-C(O)-R^5$, og $-O-R^4-CH(NHR^6)-CH(OH)-R^5$;

R^3 er C_1 - C_4 alkyl; og

R^4 er valgt fra $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-$,



4. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 3, hvor R^6 er valgt fra hydrogen, $-C(O)H$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)O-C(CH_3)_3$, og $-C(O)O$ -benzyl.

30 **5.** Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 4, hvor R^5 er valgt fra $-OH$, $-OCH_3$, og $-OCH_2CH_3$.

6. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvor konsentrasjonen av 3-SPA i individet er konsentrasjonen av 3-SPA i cerebrospinalvæsken.

7. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 6, hvor individet blir administrert en forbindelse med formel **I** bare hvis individet er ApoE4-heterozygt eller bare hvis individet er ApoE4/4-homozygt.

5

8. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 7, hvor individet blir administrert en forbindelse med formel **I** bare hvis individet har en MMSE-score på 22 til 28 før behandlingen, slik som en MMSE-score på 22 til 26 før behandlingen.

10

9. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 8, hvor den forhåndsbestemte baselinjeterskelen omfatter en 3-SPA-konsentrasjon på mindre enn 25 ng/ml, en 3-SPA-konsentrasjon på mellom 6 ng/ml og 25 ng/ml, en 3-SPA-konsentrasjon på mindre enn 5 ng/ml, eller en 3-SPA-konsentrasjon på 2 ng/ml til 4 ng/ml.

15

10. En forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 6, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ved behandling av Alzheimers sykdom i et individ som har i) en 3-SPA-konsentrasjon på mindre enn 10 ng/ml i en cerebral spinalvæskeprøve tatt fra individet ii) en baselinje-MMSE-score på 22 til 28; og iii) minst én ApoE4-allel.

20

11. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 10, hvor konsentrasjonen av 3-SPA til stede i den cerebrale spinalvæsken til individet er 2-4 ng/ml.

25

12. En forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 6, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ved behandling av Alzheimers sykdom i et individ som har i) en 3-SPA-konsentrasjon på mindre enn 10 ng/ml i den cerebrale spinalvæsken; og ii) en baselinje-MMSE-score på 22 til 30.

30

13. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 12, hvor i) konsentrasjonen av den endogene forbindelsen i CSF-et til individet er mindre enn 10 ng/ml; ii) individet har en baselinje-MMSE-score på 22 til 28; og iii) individet har to ApoE4-alleler.

- 14.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 12 eller 13, hvor konsentrasjonen av 3-SPA til stede i den cerebrale spinalvæsken til individet er 2-4 ng/ml.
- 5 **15.** Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 8, 10, 12 og 13, hvor konsentrasjonen av 3-SPA til stede i den cerebrale spinalvæsken til individet er mindre enn 2.0 ng/ml.