



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3866772 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.02.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.10.11
(86)	European Application Nr.	19801443.3
(86)	European Filing Date	2019.10.17
(87)	The European Application's Publication Date	2021.08.25
(30)	Priority	2018.10.17, US, 201862747080 P 2018.11.26, US, 201862771570 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	PTC Therapeutics, Inc., 100 Corporate Court Middlesex Business Center, South Plainfield, New Jersey 07080, USA
(72)	Inventor	HINMAN, Andrew W., c/o PTC Therapeutics, Inc. 100 Corporate Court Middlesex Business Center, South Plainfield, New Jersey 07080, USA HOLST, Charles R., c/o PTC Therapeutics, Inc. 100 Corporate Court Middlesex Business Center, South Plainfield, New Jersey 07080, USA MINELLA, Angela, c/o PTC Therapeutics, Inc. 100 Corporate Court Middlesex Business Center, South Plainfield, New Jersey 07080, USA MOLLARD, Paul, c/o PTC Therapeutics, Inc. 100 Corporate Court Middlesex Business Center, South Plainfield, New Jersey 07080, USA PINTCHOVSKI, Sean, c/o PTC Therapeutics, Inc. 100 Corporate Court Middlesex Business Center, South Plainfield, New Jersey 07080, USA TRIMMER, Jeffrey K., c/o PTC Therapeutics, Inc. 100 Corporate Court Middlesex Business Center, South Plainfield, New Jersey 07080, USA TORREY, Eric, 300-1489 Hollis St., Halifax, Nova Scotia B3J 3M5, Canada
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	2,3,5-TRIMETHYL-6-NONYLCYCLOHEXA-2,5-DIENE-1,4-DIONE FOR SUPPRESSING AND TREATING ALPHA-SYNUCLEINOPATHIES, TAUOPATHIES, AND OTHER DISORDERS
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/170773, US-A1- 2010 063 161, US-A1- 2007 072 943, WO-A1-2018/191732 NAHED EL-NAJJAR ET AL: "The chemical and biological activities of quinones: overview and implications in analytical detection", PHYTOCHEMISTRY REVIEWS, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, DO, vol. 10, no. 3, 20 April 2011 (2011-04-20) , pages 353-370, XP019933550, ISSN: 1572-980X, DOI: 10.1007/S11101-011-9209-1 YANG ET AL: "Tau protein aggregation in the frontal and entorhinal cortices as a function of aging", DEVELOPMENTAL BRAIN RESEARCH, ELSEVIER SCIENCE BV, AMSTERDAM, NL, vol. 156, no. 2, 12 May 2005 (2005-05-12), pages 127-138, XP005024773, ISSN: 0165-3806 WENCHENG YANG, MICHAEL J STRONG: "Widespread neuronal and glial hyperphosphorylated tau deposition in ALS with cognitive impairment", AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS, vol. 13, 2012, pages 178-193,

LILLO ET AL: "Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: A behavioural and cognitive continuum", AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS, vol. 13, 2012, pages 102-109,

KEVIN F BIENTEK ET AL: "Tau pathology in frontotemporal lobar degeneration with hexanucleotide repeat expansion", ACTA NEUROPATHOLOGICA, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 125, no. 2, 28 September 2012 (2012-09-28), pages 289-302, XP035167374, ISSN: 1432-0533, DOI: 10.1007/S00401-012-1048-7

HE HUA ET AL: "Amyotrophic Lateral Sclerosis-associated GGGGCC repeat expansion promotes Tau phosphorylation and toxicity", NEUROBIOLOGY OF DISEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 130, 6 June 2019 (2019-06-06), XP085795895, ISSN: 0969-9961, DOI: 10.1016/J.NBD.2019.104493 [retrieved on 2019-06-06]

SIEGEL D ET AL: "The reduction of [alpha]-tocopherolquinone by human NAD(P)H: Quinone oxidoreductase: The role of [alpha]-tocopherolhydroquinone as a cellular antioxidant", MOLECULAR PHARMACOLOGY 199708 US, vol. 52, no. 2, August 1997 (1997-08), pages 300-305, ISSN: 0026-895X

MOSZCZYNSKI ET AL: "PATHOLOGIC THR175 TAU PHOSPHORYLATION IN CTE AND CTE WITH ALS", NEUROLOGY, vol. 90, no. 5, 2018, pages e380-e387,

ANDREW KING ET AL: "Mixed tau, TDP-43 and p62 pathology in FTLD associated with a repeat expansion and p.Ala239Thr(tau) variant", ACTA NEUROPATHOLOGICA, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 125, no. 2, 28 September 2012 (2012-09-28), pages 303-310, XP035167370, ISSN: 1432-0533, DOI: 10.1007/S00401-012-1050-0

YANG W ET AL: "Microtubule-associated tau protein positive neuronal and glial inclusions in ALS", NEUROLOGY, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, PHILADELPHIA, US, vol. 61, no. 12, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 1766-1773, XP003014131, ISSN: 0028-3878

HIRANO A: "AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS AND PARKINSONISM-DEMENTIA COMPLEX ON GUAM: IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDIES", KEIO JOURNAL OF MEDICINE, TOKYO, JP, vol. 41, no. 1, 1 March 1992 (1992-03-01), pages 6-09, XP000990014, ISSN: 0022-9717

ÖZALP BURHAN ET AL: "The effect of coenzyme Q10 on venous ischemia reperfusion injury", JOURNAL OF SURGICAL RESEARCH, ACADEMIC PRESS INC., SAN DIEGO, CA, US, vol. 204, no. 2, 7 May 2016 (2016-05-07), pages 304-310, XP029706596, ISSN: 0022-4804, DOI: 10.1016/J.JSS.2016.04.075

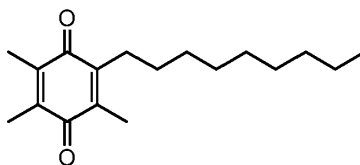
MURAT KALAYCI ET AL: "Effect of Coenzyme Q10 on ischemia and neuronal damage in an experimental traumatic brain-injury model in rats", BMC NEUROSCIENCE, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 12, no. 1, 29 July 2011 (2011-07-29), page 75, XP021104785, ISSN: 1471-2202, DOI: 10.1186/1471-2202-12-75

VINTILESCU ET AL: "The Neurotoxic Tau45-230 Fragment Accumulates in Upper and Lower Motor Neurons in Amyotrophic Lateral Sclerosis Subjects", MOLECULAR MEDICINE, vol. 22, 2016, pages 477-486,

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. Forbindelse, som er et kinon med formelen:



eller som er hydrokinonformen derav;

- 5 for bruk ved behandling eller undertrykkelse av en lidelse hos et individ med behov for dette, hvor bruken omfatter administrering av en terapeutisk virksam mengde av forbindelsen til individet, hvor lidelsen er amyotrofisk lateralsklerose (ALS) og hvor forbindelsen ikke er et solvat eller hydrat.

- 10 2. Forbindelse for bruk ifølge krav 1, for bruk ved behandling av lidelsen.

3. Forbindelse for bruk ifølge krav 1, for bruk ved undertrykkelse av lidelsen.

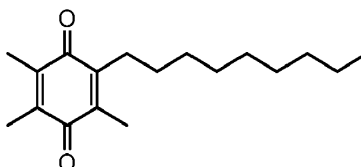
- 15 4. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor forbindelsen blir administrert oralt.

5. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor forbindelsen blir administrert intravenøst.

- 20 6. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor forbindelsen er i kinonformen.

7. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor forbindelsen er i hydrokinonformen.

- 25 8. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor forbindelsen er en



polymorf av kinonet med formelen

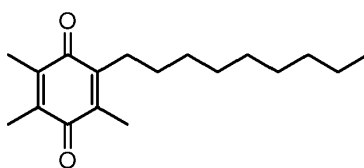
hvor et pulver-røntgendiffraksjonsmønster for polymorfen omfatter karakteristiske topper i hvert fall i følgende vinkelposisjoner, hvor vinkelposisjonene kan variere med $\pm 0,2$: 4,10; 12,12; og 16,14; og

hvor vinkelposisjonene er innhentet med en Cu K α -kilde og en bølgelengde på 1,540598 Å.

9. Forbindelse for bruk ifølge krav 8, hvor polymorfen omfatter karakteristiske topper i hvert fall i følgende vinkelposisjoner, hvor vinkelposisjonene kan variere med $\pm 0,2$: 4,10; 11,77; 12,12 og 16,14.

10. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 8-9, hvor vinkelposisjonene kan variere med $\pm 0,1$.

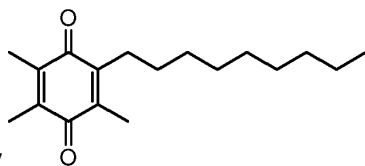
11. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor forbindelsen er en



polymorf av kinonet med formelen som fremviser et DSC-termogram med én enkelt endotermisk topp ved omtrent 47 til omtrent 53 °C.

12. Sammensetning omfattende polymorfen ifølge et hvilket som helst av kravene 8-11, for bruken ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor polymorfen foreligger som et flertall partikler, hvor partiklene har et forhold D90:D10 på mindre enn omtrent 11:1.

13. Sammensetning omfattende polymorfen ifølge et hvilket som helst av kravene 8-11, eller sammensetningen ifølge krav 12, for bruken ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor minst



omtrent 95 mol% av i sammensetningen er polymorfen, eksklusive eventuelle løsemidler, bærere eller tilsetningsmidler.

14. Farmasøytisk sammensetning omfattende (i) polymorfen ifølge et hvilket som helst av kravene 8-11, eller (ii) sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 12-13, for bruken ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6; hvor den farmasøytiske sammensetningen videre omfatter et farmasøytisk akseptabelt løsemiddel, bærer eller tilsetningsmiddel.

15. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller sammensetning for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 12-14, hvor bruken omfatter administrering av

forbindelsen som det eneste farmasøytiske virkestoffet.

16. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller sammensetning for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 12-14, hvor bruken omfatter administrering av

5 forbindelsen som det eneste farmasøytiske virkestoffet som behandler ALS.