



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 4271415 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.

A61K 47/55 (2017.01)

A61P 25/16 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                | 2024.11.11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2024.07.03                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (86) | European Application Nr.                                             | 22710718.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2022.02.02                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2023.11.08                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (30) | Priority                                                             | 2021.02.03, US, 202163145190 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                                                           | Skybio LLC, 66 West Flagler St., 12th Floor, Miami, Florida 33130, USA<br>Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Godoy Cruz 2290 - Piso 10, Ciudad Autónoma de Buenos Aires C1425FQB, Argentina<br>Universidad Nacional De Tucuman, Ayacucho 491 San Miguel de Tucuman, Tucuman 4000 (AR), Argentina<br>Universidad de Buenos Aires, Viamonte 430, Planta Baja Dirección de Mesa de Entradas Salidas y Archivo del Rectorado y Consejo Superior, C1053ABJ, Ciudad de Buenos Aires, Argentina<br>Sistema Provincial de Salud de Tucuman, 25 de Mayo 90, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina                                                                                                                                                                       |
| (72) | Inventor                                                             | VARELA, Oscar José, Ciudad Autónoma de Buenos Aires 1425, Argentina<br>CHEHÍN, Rosana Nieves, Tucumán 4174, Argentina<br>ÁVILA, Cesar Luis, Tucumán 4000, Argentina<br>SOCÍAS, Sergio Benjamín, Tucumán 4174, Argentina<br>PLOPER, Diego, Tucumán 4000, Argentina<br>VERA PINGITORE, Esteban, Tucumán 4170, Argentina<br>CHAVES, Analía Silvina, Tucumán, 4129, Argentina<br>LUONG, Martin, Ciudad Autónoma de Buenos Aires 1177, Argentina<br>MANZANO, Verónica Elena, Ciudad Autónoma de Buenos Aires 1419, Argentina<br>TOMAS GRAU, Rodrigo Hernán, Tucumán, Argentina<br>GONZÁLEZ LIZÁRRAGA, Maria Florencia, Tucumán 4000, Argentina<br>KOLENDER, Adriana Andrea, Ciudad Autónoma de Buenos Aires 1417, Argentina<br>PERNICONE, Agustín Osvaldo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires 1419, Argentina |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| (54) | Title                                                                | <b>CHEMICALLY COUPLED TRANSPORTER FOR DOPAMINE INTO THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| (56) | References Cited:                                                    | WO-A1-2020/084168, WO-A1-89/07938, WO-A2-03/030819, WO-A2-03/057169, WO-A2-2004/064728, WO-A2-03/094842,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

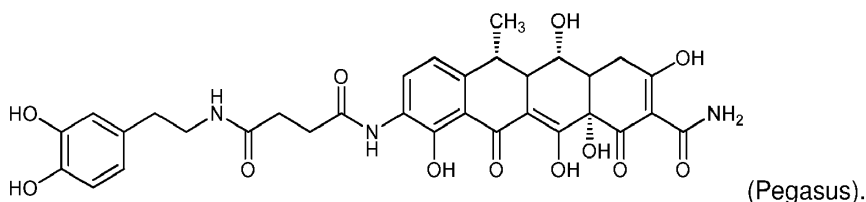
BORTOLANZA MARIZA ET AL: "Tetracycline repurposing in neurodegeneration: focus on Parkinson's disease", JOURNAL OF NEURAL TRANSMISSION, SPRINGER VIENNA, VIENNA, vol. 125, no. 10, 14 August 2018 (2018-08-14), pages 1403 - 1415, XP036588037, ISSN: 0300-9564, [retrieved on 20180814], DOI: 10.1007/S00702-018-1913-1

SANTA-CECÍLIA FLÁVIA VIANA ET AL: "The Neuroprotective Effect of Doxycycline on Neurodegenerative Diseases", NEUROTOXICITY RESEARCH, HARWOOD ACADEMIC PUBLISHERS, LAUSANNE, CH, vol. 35, no. 4, 23 February 2019 (2019-02-23), pages 981 - 986, XP036760160, ISSN: 1029-8428, [retrieved on 20190223], DOI: 10.1007/S12640-019-00015-Z

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/>

**Krav**

1. En forbindelse som omfatter et modifisert tetracyklinderivat, kovalent koblet gjennom en linker definert av den generiske formelen XZX til et lavhydrofobisk bioaktivt molekyl som er nyttig for behandling av neurodegenerative sykdommer, hvori forbindelsen er forbindelsen Pegasus, definert av følgende formel:



2. Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge krav 1, og én eller flere farmasøytisk akseptable hjelpestoffer.

3. Forbindelse ifølge krav 1, for anvendelse ved behandling av en neurodegenerativ sykdom.

4. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 3, hvori den neurodegenerative sykdommen er en synukleinopati.

5. Forbindelse for bruk ifølge krav 4, hvori den neurodegenerative sykdommen er valgt fra gruppen bestående av Parkinsons sykdom (PD), demens med Lewy-legemer (DLB), multippel systematrofi (MSA), neuroaksonale dystrofier og Alzheimers sykdom med amygdalar-begrenset Lewy organer (AD/ALB).

6. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 5, hvori den neurodegenerative sykdommen er PD.

7. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 3, hvori den neurodegenerative sykdommen er valgt fra gruppen bestående av standard Alzheimers sykdom (AD), Huntingtons sykdom, amyotrofisk lateral sklerose, hjernesvulster, hjerneinfeksjonssykdom.

8. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen ifølge krav 1, omfattende:

- a) fjerning av dimetylaminogruppen ved C-4 av doksycyklin;
- b) innføring av en aminogruppe ved C-9 av det deaminerte doksycyklinet i trinn a);

- c) selektiv beskyttelse av de fenoliske hydroksylgruppene til dopamin som benzyletere;
  - d) innføring av en linker ved aminogruppen til produktet fra trinn c) ved reaksjon med ravsyreanhydrid for å gi den tilsvarende amidosyren;
  - e) kobling av syregruppen til amidosyren med aminogruppen til doksycyklin via et blandet anhydrid for å gi et doksycyklin–dopamin–konjugat; og
  - f) avbeskyttelse av benzyllgruppene til doksycyklin–dopamin–konjugatet i trinn e).
- 5