

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
24 janvier 2008 (24.01.2008)

PCT

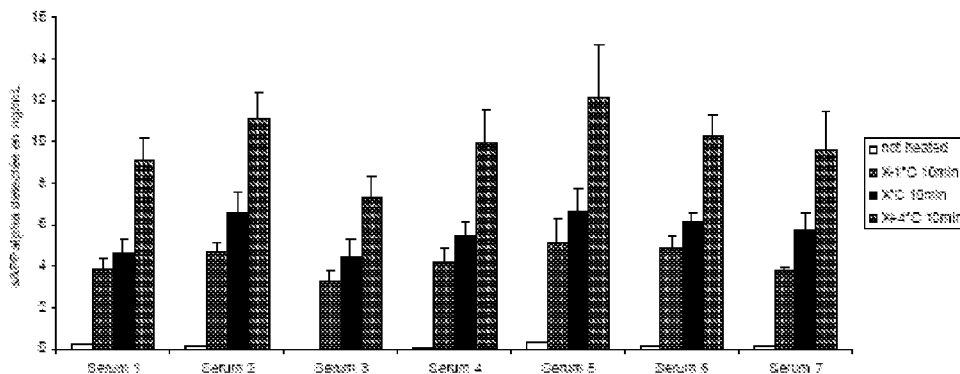
(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2008/009868 A3**

- (51) Classification internationale des brevets :  
*G01N 33/68* (2006.01) *G01N 33/53* (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2007/051706
- (22) Date de dépôt international : 20 juillet 2007 (20.07.2007)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :  
0606698 21 juillet 2006 (21.07.2006) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **EX-ONHIT THERAPEUTICS SA** [FR/FR]; 26 rue Brunel, F-75017 Paris (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :  
**SCHWEIGHOFFER, Fabien** [FR/FR]; 36 avenue
- Val de Beauté, F-94130 Nogent Sur Marne (FR). **DE-SIRE, Laurent** [FR/FR]; 102 boulevard Kellerman, F-75013 Paris (FR). **BOURDIN, Jérôme** [FR/FR]; 18E rue de la Bajatière, F-38100 Grenoble (FR).
- (74) Mandataires : **BECKER, Philippe** etc.; Cabinet Becker & Associés, 25 rue Louis Le Grand, F-75002 Paris (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

[Suite sur la page suivante]

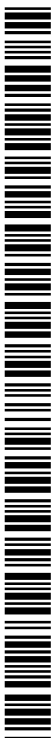
(54) Title: METHODS AND TOOLS FOR THE THERAPY OF NEURODEGENERATIVE PATHOLOGIES

(54) Titre : PROCÉDES ET OUTILS POUR LA THERAPIE DE PATHOLOGIES NEURODEGENERATIVES



(57) Abstract: The present invention relates to compositions and methods for the treatment of neurodegenerative pathologies in which the cognitive functions are affected, as observed in Alzheimer's disease. More particularly, the invention presents a strategy for observing the activity and/or the efficacy of neuroprotective treatments in human clinical studies, which strategy is based on the biochemical dosage of certain platelet parameters, more specifically the soluble APP-alpha (s-APP-alpha) form of the precursor amyloid protein, and can consequently be realized by means of blood draws. The invention also relates to methods, tools, constructions and compositions which are suitable for the realization of said strategies.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des compositions et méthodes pour le traitement de pathologies neurodégénératives dans lesquelles les fonctions cognitives sont altérées, comme observé dans la maladie d'Alzheimer. Plus particulièrement, l'invention présente une stratégie pour suivre en clinique humaine l'activité et/ou l'efficacité de traitements neuro-protecteurs, basée sur le dosage biochimique de certains paramètres des plaquettes, plus particulièrement la forme APP soluble alpha (sAPPalpha) de la protéine précurseur amyloïde, et donc réalisable à partir de prélèvements sanguins. L'invention concerne également des méthodes, outils, constructions et compositions adaptées à la mise en oeuvre de ces stratégies.



WO 2008/009868 A3



ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée :**

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

**Déclaration en vertu de la règle 4.17 :**

- relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)

**(88) Date de publication du rapport de recherche**

**internationale:**

8 mai 2008

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2007/051706

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. G01N33/68      G01N33/53		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Rélevant to claim No.
X	TANG ET AL: "Platelet amyloid precursor protein processing: A bio-marker for Alzheimer's disease" JOURNAL OF NEUROLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHING CO, AMSTERDAM, NL, vol. 240, no. 1-2, 15 January 2006 (2006-01-15), pages 53-58, XP005215581 ISSN: 0022-510X	1,2,4-8, 10-13
Y	the whole document en particulier: abstract page 54, right-hand column, paragraph 2 - page 55, left-hand column, paragraph 1 table 1 page 58, left-hand column, paragraph 2 - paragraph 3	3,9
----- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search  <p style="text-align: center;">17 décembre 2007</p>	Date of mailing of the international search report  <p style="text-align: center;">25/03/2008</p>	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  <p style="text-align: center;">Gall, Anne-Laure</p>	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2007/051706

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	BASKIN F ET AL: "Platelet APP isoform ratios correlate with declining cognition in AD." NEUROLOGY 23 MAY 2000; vol. 54, no. 10, 23 May 2000 (2000-05-23), pages 1907-1909, XP002462506 ISSN: 0028-3878 the whole document en particulier: abstract page 1908, left-hand column, paragraph 2	1-7
Y	WO 89/03038 A (BOON MATHILDE ELISABETH [NL]; KOK LANBRECHT PIET [NL]) 6 April 1989 (1989-04-06) the whole document en particulier: abstract claims 1,3	3
Y	US 5 843 794 A (SINGER JACQUES [US]) 1 December 1998 (1998-12-01) the whole document en particulier: abstract claims 1-3	3
Y	WO 03/080609 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; WITHERINGTON JASON [GB]) 2 October 2003 (2003-10-02) the whole document en particulier: abstract	9
Y	WO 01/90084 A (MERCK SHARP & DOHME [GB]; CASTRO PINEIRO JOSE LUIS [GB]; CHURCHER IAN) 29 November 2001 (2001-11-29) the whole document en particulier: y abstract	9

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**See supplemental sheet**

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**See supplemental sheet**

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:**

**1. Claims: 1-13**

**methods and processes involving the immunological dosage of sAPalpha**

**1.1 Claims: 1-7**

**immunological dosage method of sAPPalpha**

**1.2 Claims: 8-13**

**method for assessing or following the effectiveness of a neuroprotecting treatment involving the measurement of sAPPalpha production**

**2. Claims: 14-17**

**use of a compound chosen among pyrazolopyridines and GABA(A) receptor modulators to prepare a medicament for stimulating or inducing sAPPalpha productio.**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2007/051706

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8903038	A	06-04-1989	NL 8702338 A	17-04-1989
US 5843794	A	01-12-1998	NONE	
WO 03080609	A	02-10-2003	AU 2003215676 A1	08-10-2003
WO 0190084	A	29-11-2001	AU 784150 B2	09-02-2006
			AU 6043701 A	03-12-2001
			CA 2409998 A1	29-11-2001
			EP 1294702 A1	26-03-2003
			JP 2003534333 T	18-11-2003
			US 2004082572 A1	29-04-2004

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2007/051706

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
 INV. G01N33/68 G01N33/53

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

G01N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	TANG ET AL: "Platelet amyloid precursor protein processing: A bio-marker for Alzheimer's disease" JOURNAL OF NEUROLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHING CO, AMSTERDAM, NL, vol. 240, no. 1-2, 15 janvier 2006 (2006-01-15), pages 53-58, XP005215581 ISSN: 0022-510X	1,2,4-8, 10-13
Y	le document en entier en particulier: abrégé page 54, colonne de droite, alinéa 2 - page 55, colonne de gauche, alinéa 1 tableau 1 page 58, colonne de gauche, alinéa 2 - alinéa 3 ----- -/--	3,9

 Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

 Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

\*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

\*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

\*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

\*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

\*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*&amp;\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 décembre 2007

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25/03/2008

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Gall, Anne-Laure

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2007/051706

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
T	<p>BASKIN F ET AL: "Platelet APP isoform ratios correlate with declining cognition in AD."                      NEUROLOGY 23 MAY 2000,                      vol. 54, no. 10, 23 mai 2000 (2000-05-23),                      pages 1907-1909, XP002462506                      ISSN: 0028-3878                      le document en entier                      en particulier:                      abrégé                      page 1908, colonne de gauche, alinéa 2</p>	1-7
Y	<p>WO 89/03038 A (BOON MATHILDE ELISABETH [NL]; KOK LANBRECHT PIET [NL])                      6 avril 1989 (1989-04-06)                      le document en entier                      en particulier:                      abrégé                      revendications 1,3</p>	3
Y	<p>US 5 843 794 A (SINGER JACQUES [US])                      1 décembre 1998 (1998-12-01)                      le document en entier                      en particulier:                      abrégé                      revendications 1-3</p>	3
Y	<p>WO 03/080609 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; WITHERINGTON JASON [GB])                      2 octobre 2003 (2003-10-02)                      le document en entier                      en particulier:                      abrégé</p>	9
Y	<p>WO 01/90084 A (MERCK SHARP &amp; DOHME [GB]; CASTRO PINEIRO JOSE LUIS [GB]; CHURCHER IAN) 29 novembre 2001 (2001-11-29)                      le document en entier                      en particulier: y                      abrégé</p>	9

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demande internationale n°  
PCT/FR2007/051706

**Cadre n° II Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)**

Le rapport de recherche internationale n'a pas été établi en ce qui concerne certaines revendications conformément à l'article 17.2)a) pour les raisons suivantes :

1.  Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration chargée de la recherche internationale n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir :
  
2.  Les revendications n<sup>os</sup> parce qu'elles se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier :
  
3.  Les revendications n<sup>os</sup> parce qu'elles sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

**Cadre n° III Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1.  Comme toutes les taxes additionnelles exigées ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
  
2.  Comme toutes les revendications qui se prêtent à la recherche ont pu faire l'objet de cette recherche sans effort particulier justifiant des taxes additionnelles, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucunes taxes de cette nature.
  
3.  Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n<sup>os</sup>:
  
4.  Aucune taxes additionnelles demandées n'ont été payées dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n<sup>os</sup>:  
voir feuille supplémentaire

- Remarque quant à la réserve**
- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant et, le cas échéant, du paiement de la taxe de réserve.
  - Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant mais la taxe de réserve n'a pas été payée dans le délai prescrit dans l'invitation.
  - Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

**SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1-13

Procédés et méthodes impliquant le dosage immunologique de la sAPalpha

1.1. revendications: 1-7

Procédé de dosage immunologique de la sAPPalpha

1.2. revendications: 8-13

Méthode pour évaluer ou suivre l'efficacité d'un traitement neuroprotecteur comprenant la mesure de la production de sAPPalpha

---

2. revendications: 14-17

Utilisation d'un composé choisi parmi les pyrazolopyridines et les agents modulateurs des récepteurs GABA(A) pour la préparation d'un médicament pour stimuler ou induire la production de sAPPalpha

---

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2007/051706

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 8903038	A	06-04-1989	NL	8702338 A	17-04-1989
US 5843794	A	01-12-1998	AUCUN		
WO 03080609	A	02-10-2003	AU	2003215676 A1	08-10-2003
WO 0190084	A	29-11-2001	AU	784150 B2	09-02-2006
			AU	6043701 A	03-12-2001
			CA	2409998 A1	29-11-2001
			EP	1294702 A1	26-03-2003
			JP	2003534333 T	18-11-2003
			US	2004082572 A1	29-04-2004