



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2948143 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*A61K 31/4245 (2006.01)*  
*A61K 31/352 (2006.01)*  
*A61K 31/4025 (2006.01)*  
*A61P 25/00 (2006.01)*  
*A61P 25/20 (2006.01)*  
*A61P 25/24 (2006.01)*  
*A61P 25/28 (2006.01)*  
*C07D 413/14 (2006.01)*

**Norwegian Industrial Property Office**

---

(45) Translation Published 2021.10.04

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2021.05.05

(86) European Application Nr. 14743158.9

(86) European Filing Date 2014.01.24

(87) The European Application's Publication Date 2015.12.02

(30) Priority 2013.01.24, US, 201361756208 P  
2013.03.15, US, 201361799482 P  
2013.03.15, US, 201361852149 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 Minerva Neurosciences, Inc., 1601 Trapelo Road, Suite 284, Waltham, MA 02451, USA

(72) Inventor PELLEGRINI, Lorenzo, 1418 Ridgewood Lane, Newtown, PA 18940, USA  
KARABELAS, Argeris, 461 Court Street, Portsmouth, NH 03801, USA  
LUTHRINGER, Remy, Rue Etienne-Dumont 18, CH-1204 Geneva, Sveits

(74) Agent or Attorney TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

---

(54) Title **USE OF PHENOXYPROPYLAMINE COMPOUNDS TO TREAT DEPRESSION**

(56) References  
Cited: US-A1- 2004 138 227  
US-A- 4 207 343  
NUTT DAVID ET AL: "Sleep disorders as core symptoms of depression.", DIALOGUES IN CLINICAL NEUROSCIENCE 2008, vol. 10, no. 3, 2008, pages 329-336, XP002761112, ISSN: 1294-8322  
SHANNON REAGAN-SHAW ET AL: "Dose translation from animal to human studies revisited", THE FASEB JOURNAL, vol. 22, no. 3, 1 March 2008 (2008-03-01), pages 659-661, XP055542714, US ISSN: 0892-6638, DOI: 10.1096/fj.07-9574LSF

Anonymous: "Guidance for Industry - Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers", , 1 July 2005 (2005-07-01), pages FP-3,1-27, XP055294866, Retrieved from the Internet:  
URL:<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM078932.pdf> [retrieved on 2016-08-10]

PAPP M ET AL: "P.2.b.008 Antidepressant-like activity of Wf-516, an antagonist of 5-HT<sub>1A</sub> receptors and inhibitor of 5-HT reuptake, in a chronic mild stress model of depression in rat", EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV, AMSTERDAM, NL, vol. 16, 1 January 2006 (2006-01-01), pages S305-S306, XP027969671, ISSN: 0924-977X [retrieved on 2006-01-01]

TAKEAKI SAIJO ET AL: "Presynaptic Selectivity of a Ligand for Serotonin 1A Receptors Revealed by In Vivo PET Assays of Rat Brain", PLOS ONE, vol. 7, no. 8, 7 August 2012 (2012-08-07), page e42589, XP055297335, DOI: 10.1371/journal.pone.0042589

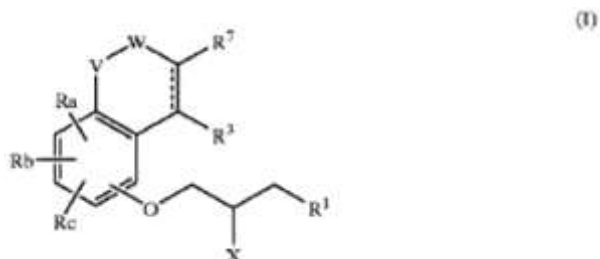
SCHMITT J A J ET AL: "Serotonin and human cognitive performance.", CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN 2006, vol. 12, no. 20, 2006, pages 2473-2486, XP002761113, ISSN: 1381-6128

EL MANSARI M ET AL: "In vivo electrophysiological assessment of the putative antidepressant Wf-516 in the rat raphe dorsalis, locus coeruleus and hippocampus", NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCHIVES OF PHARMACOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 376 5, 30 November 2007 (2007-11-30), pages 351-361, XP019584490, ISSN: 1432-1912

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. Sammensetning for anvendelse ved behandling eller forbedring av minst én lidelse  
 5 eller parameter for søvn hos et menneske, sammensetningen omfattende forbindelsen av formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav,



- 10 hvori hvert symbol i formelen betyr som følger: en binding representert med en hel linje og en stiplet linje viser en dobbeltbinding eller en enkeltbinding;

X er et hydrogenatom, en hydroksygruppe, en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alkoksygruppe, en acyloksygruppe eller en oksogruppe;

R<sup>1</sup> er en gruppe som har formelen



15

eller



- 15 hvori R<sup>5</sup> er eventuelt substituert arylgruppe eller eventuelt substituert aromatisk heterosyklisk gruppe,

Z er ugyldig eller --CH<sub>2</sub>--, og

- 20 R<sup>6</sup> er hydrogenatom, hydroksygruppe, acetamidogruppe, karboksylgruppe, alkoksykarbonylgruppe, cyanogruppe eller C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alkoksygruppe;

R<sup>3</sup> er et hydrogenatom, en C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>alkylgruppe eller et halogenatom;

V er --O--;

W er ugyldig;

- 25 R<sup>7</sup> er en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>hydroksyalkylgruppe, en acylgruppe, en eventuelt substituert mettet eller umettet heterosyklisk gruppe, en eventuelt substituert smettet heterosyklisk gruppe, en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylsulfonylgruppe eller formelen --Q--R<sup>9</sup>

hvor

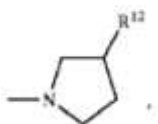
Q er --C(=O)--, --C(=S)--, --CH<sub>2</sub>-- eller --S(=O)<sub>2</sub>--, og

- 30 R<sup>9</sup> er en gruppe av den følgende formelen

(5)

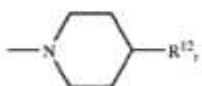


(6)

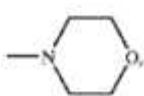


5

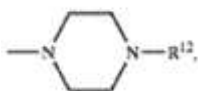
(7)



(8)



(9)

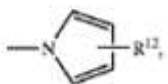


10

(10)



(11)



15

(12)



(13)



eller -NH--NH--R<sup>15</sup>

- 20 hvori R<sup>10</sup> og R<sup>11</sup> er hver uafhængig hydrogenatom, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>alkylgruppe, eventuelt substitueret arylgruppe, eventuelt substitueret aralkylgruppe eller alkoksygruppe, R<sup>12</sup> er hydrogenatom, eventuelt substitueret arylgruppe, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>alkylgruppe, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alkoksygruppe eller acylgruppe, og R<sup>15</sup> er hydrogenatom, fenylgruppe, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgruppe, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-halogenert alkylgruppe, halogenatom, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>alkenylgruppe, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>hydroksyalkylgruppe,

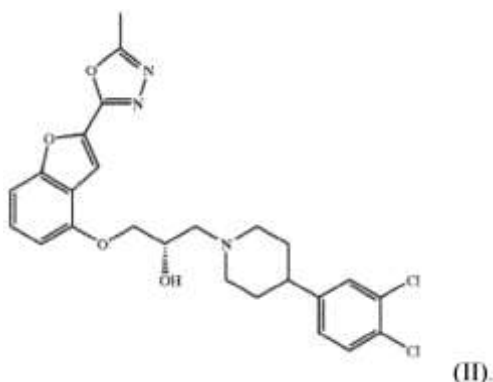
alkoksyalkylgruppe, alkyloksykarbonylgruppe, eventuelt substituert aminogruppe, acetamidogruppe, karboksylgruppe, acylgruppe, eventuelt substituert alkyloksygruppe, alkyltiogruppe eller cyanogruppe;

- 5 Ra, Rb og Rc er hver for seg et hydrogenatom, en C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>alkylgruppe, en hydroksygruppe, en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alkoksygruppe, et halogenatom, en acylgruppe, en nitrogruppe eller en aminogruppe;
- 10 en optisk aktiv forbindelse derav, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et hydrat derav;
- hvor i forbindelsen av formel (I) er til stede i sammensetningen mellom 0,01 mg/kg og 0,2 mg/kg av individets vekt, og individet lider av depresjon.

**2.** Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvor i minst ett symptom på depresjon også forbedres eller behandles i individet.

- 15 **3.** Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvor i individet har avsluttet behandling med en anti-depressiv forbindelse.

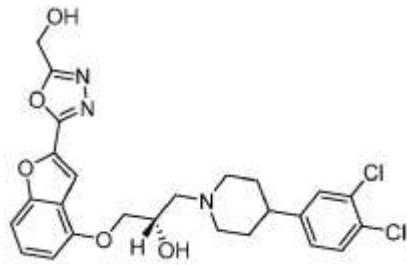
**4.** Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvor i forbindelsen av formel I er forbindelsen angitt i formel II:



20

**5.** Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvor i forbindelsen av formel I er i form av et hydrokloridsalt.

- 25 **6.** Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor i forbindelsen av formel I er forbindelsen angitt i formel M1:



7. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori sammensetningen administreres til mennesket én gang i uken, én gang om dagen, to ganger om dagen, tre ganger om dagen, fire ganger om dagen eller fem ganger om dagen.