



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3598975 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2021.03.29

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2020.10.21

(86) European Application Nr. 18306017.7

(86) European Filing Date 2018.07.27

(87) The European Application's Publication Date 2020.01.29

(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 Bioprojet, 30 rue des Francs Bourgeois, 75003 Paris, Frankrike

(72) Inventor LIGNEAU, Xavier, 4 Square du Vivier Louis, 35760 Saint-Grégoire, Frankrike
LANDAIS, Laurent, 5 Le Haut Chemin, 35340 Ercé-Près-Liffré, Frankrike
PERRIN, David, 11 Rue des Pêcheurs, 35850 Gévezé, Frankrike
LECOMTE, Jeanne Marie, 30 rue des Francs-Bourgeois, 75003 Paris, Frankrike
SCHWARTZ, Jean Charles, 9 Villa Seurat, 75014 Paris, Frankrike

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

(54) Title **NOVEL COMBINATIONS OF A H3 ANTAGONIST AND A NORADRENALINE REUPTAKE INHIBITOR, AND THE THERAPEUTICAL USES THEREOF**

(56) References Cited:
WO-A2-2006/117609
BRABANT CHRISTIAN ET AL: "The histamine H3-receptor inverse agonist Pitolisant improves fear memory in mice", BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 243, 14 January 2013 (2013-01-14), pages 199-204, XP028994933, ISSN: 0166-4328, DOI: 10.1016/J.BBR.2012.12.063
SHANNON S SULLIVAN ET AL: "Emerging drugs for common conditions of sleepiness: obstructive sleep apnea and narcolepsy", EXPERT OPINION ON EMERGING DRUGS, vol. 20, no. 4, 2 October 2015 (2015-10-02), pages 571-582, XP055300177, UK ISSN: 1472-8214, DOI: 10.1517/14728214.2015.1115480
SANCHEZ ET AL: "Depression and poor sleep: The effect of monoaminergic antidepressants in

a pre-clinical model in rats", PHARMACOLOGY BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR, ELSEVIER, US, vol. 86, no. 3, 27 March 2007 (2007-03-27) , pages 468-476, XP022002224, ISSN: 0091 - 3057, DOI: 10.1016/J.PBB.2007.01.006

ULF KALLWEIT ET AL: "Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy", EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, vol. 18, no. 8, 24 May 2017 (2017 - 05-24), pages 809-817, XP055547955, LONDON, UK ISSN: 1465-6566, DOI: 10.1080/14656566.2017.1323877

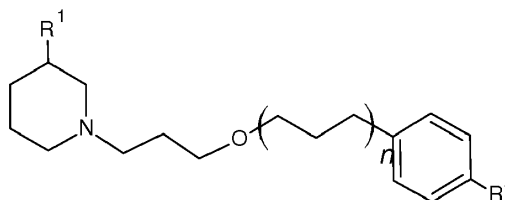
JIAN-SHENG LIN ET AL: "An inverse agonist of the histamine H3 receptor improves wakefulness in narcolepsy: Studies in orexin^{-/-} mice and patients", NEUROBIOLOGY OF DISEASE, vol. 30, no. 1, 1 April 2008 (2008-04-01), pages 74-83, XP055547970, AMSTERDAM, NL ISSN: 0969-9961, DOI: 10.1016/j.nbd.2007.12.003

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 kombinasjon av:

- 5 • en H3-antagonist eller invers agonist med formel:

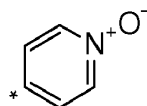


(I)

hvor i formel (I):

R¹ er H eller metyl,

R² er Cl eller



10

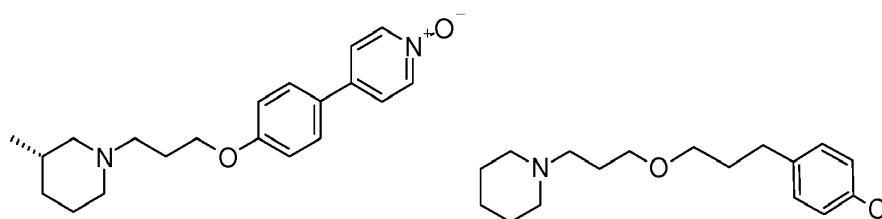
hvor * representerer bindingsposisjonen til fenylingen,

n er 0 eller 1,

og

- 15 • et antidepressivt middel valgt fra noradrenalin-gjenopptakelse-hemmere valgt fra duloksetin, reboksetin, atomoksetin.

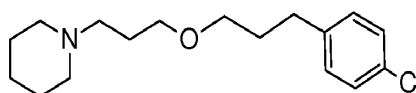
2. Kombinasjon ifølge krav 1, hvor nevnte H3-antagonist og/eller invers agonist er valgt fra en av de følgende forbindelsene:



20

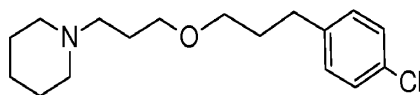
og hvilke som helst av deres farmasøytisk akseptable salter, eller solvater derav.

3. Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor H3-antagonist og/eller invers agonist er hydrokloridsaltet av



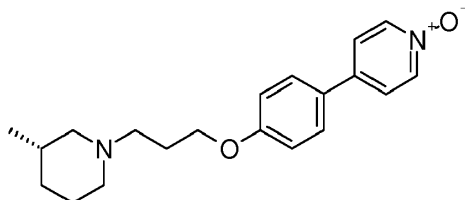
25

4. Kombinasjonen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, som er kombinasjonen av



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, med duloksetin.

5. Kombinasjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, som er kombinasjonen av



5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, med duloksetin.

6. Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor begge ingredienser er egnet for samtidig, separat eller tidsforskjøvet administrasjon.

10

7. En farmasøytisk sammensetning omfattende kombinasjonen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor begge ingredienser er egnet for samtidig administrering.

8. Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 for bruk for behandling og/eller forebygging av en lidelse valgt fra eksessiv dagssøvnighet, narkotikamisbruk så som alkoholmisbruks, og/eller med oppmerksomhet- og kognitiv-deficitt, hos en pasient som lider av ikke-tilstrekkelig noradrenalinfrigjøring.

15

9. Kombinasjon for bruk ifølge krav 8, hvor lidelsen er eksessiv dagssøvnighet og forekommer hos en pasient som lider av:

20

- narkolepsi med og uten katapleksi,
- idiopatisk hypersomni,
- dagssøvnighet-forstyrrelser,
- obstruktiv søvnapné,
- døgnrytme-søvn-våkne-forstyrrelser,
- Parkinsons sykdom, eller
- Prader-Willi-syndrom.

25

10. Kombinasjon for bruk ifølge krav 8, hvor nevnte lidelse er oppmerksomhet- og kognitiv-deficitt og forekommer hos en pasient som lider av oppmerksomhetsdeficitt og hyperaktivitetsforstyrrelse (ADHD).

30

- 11.** Kombinasjon for bruk ifølge krav 8, hvor nevnte lidelse er eksessiv dagsøvnighet, oppmerksomhet- og kognitiv-deficit og forekommer hos en pasient som lider av depresjon.
- 5 **12.** Kombinasjon for bruk ifølge krav 8, hvor nevnte lidelse er valgt fra rusmiddel-abstinenssyndrom.