

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP3386506 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

23.04.2024

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

24.01.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification

A61K 31/4196 (2006 . 01)

A61K 31/4439 (2006 . 01)

A61K 31/506 (2006 . 01)

A61P 29/00 (2006 . 01)

C07D 307/77 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP16813020.1

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

09.12.2016

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

17.10.2018

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

09.12.2016 PCT/GB2016053879

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

10.12.2015 GB GB201521751

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Autifony Therapeutics Limited, Stevenage Bioscience Catalyst Gunnels Wood Road , Stevenage Hertfordshire, SG1 2FX , (GB)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• LARGE, Charles, c/o Autifony Therapeutics Limited Stevenage Bioscience Catalyst Gunnels Wood Road , Stevenage SG1 2FX , (GB)

2• ALVARO, Giuseppe, c/o Autifony Therapeutics Limited Stevenage Bioscience Catalyst Gunnels Wood Road , Stevenage SG1 2FX , (GB)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy, P.O.Box 981 , 00101 Helsinki , (FI)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

KV3-KANAVIEN MODULAATTOREITA KIVUN HOITAMISEKSI

MODULATORS OF KV3 CHANNELS TO TREAT PAIN

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Kv3.1:n ja/tai Kv3.2:n ja/tai Kv3.3:n modulaattori käytettäväksi kivun ennaltaehkäisyssä tai hoidossa.

5 2. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää Kv3.1:n ja/tai Kv3.2:n ja/tai Kv3.3:n modulaattorin käytettäväksi kivun ennaltaehkäisyssä tai hoidossa, jossa koostumus käsittää yhden tai useampia terapeut-
10 tisistä aineista ja/tai yhden tai useampia farmaseut-
 tisesti hyväksyttäviä apuaineita.

3. Modulaattori tai koostumus käytettäväksi patenttivaatimuksen 1 tai patenttivaatimuksen 2 mukaisesti kivun ennaltaehkäisyyn.

4. Modulaattori tai koostumus käytettäväksi
15 patenttivaatimuksen 1 tai patenttivaatimuksen 2 mukaisesti kivun hoitoon.

5. Modulaattori tai koostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukaisesti, jossa kipu on valittu akuutista kivusta, kroonisesta
20 kivusta, nosiseptiivisestä kivusta (kuten somaattinen kipu tai viskeraalinen kipu), neuropaattisesta kivusta (kuten sentraalinen neuropaattinen kipu, perifeerinen neuropaattinen kipu, diabeettinen neuropatia, pos-
 therpeettinen neuralgia, selkäydinvammakipu, aaveraa-
25 jakipu (amputaation jälkeen) tai aivohalvauksen jälkeinen sentraalinen kipu, tai jossa neuropaattinen kipu johtuu vammasta, kemoterapiasta tai raskasmetal-
 leille altistumisesta), tulehduskivusta (kuten tulehduskipu, joka aiheutuu umpilisäketulehduksesta,
30 nivelreumasta, tulehduksellisesta suolistosairaudesta tai vyöruususta) ja sekalaisesta kivusta (kuten syöpäkipu, migreeni ja muut primaariset päänsäryt, tai laaja-alainen fibromyalgiatyypinen kipu).

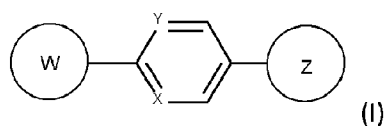
6. Modulaattori tai koostumus käytettäväksi
35 patenttivaatimuksen 5 mukaisesti, jossa kipu on neuro-
 paattinen kipu (kuten sentraalinen neuropaattinen kipu, perifeerinen neuropaattinen kipu, diabeettinen

neuropatia, postherpeettinen neuralgia, selkäydinvam-
makipu, aaveraajakipu (amputaation jälkeen) tai aivo-
halvauksen jälkeinen sentraalinen kipu, tai jossa
neuroopaattinen kipu johtuu vammasta, kemoterapiasta
5 tai raskasmetalleille altistumisesta).

7. Modulaattori tai koostumus käytettäväksi
patenttivaatimuksen 6 mukaisesti yliherkkyyden, kuten
hyperalgesian tai allodynian ennaltaehkäisyssä tai
hoidossa.

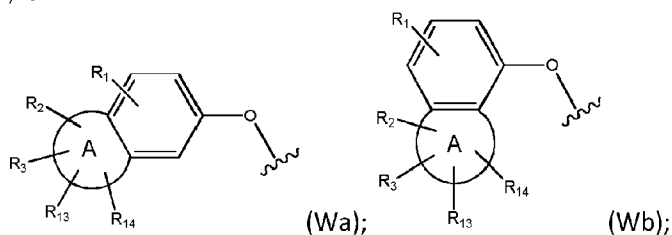
10 8. Modulaattori tai koostumus käytettäväksi
patenttivaatimuksen 5 mukaisesti, jossa kipu on tule-
hduskipu (kuten tulehduskipu, joka aiheutuu umpil-
isäketulehduksesta, nivelreumasta, tulehduksellisesta
suolistosairaudesta tai vyöruususta).

15 9. Modulaattori tai koostumus käytettäväksi
jonkin patenttivaatimuksista 1-8 mukaisesti, jossa
Kv3.1:n ja/tai Kv3.2:n ja/tai Kv3.3:n modulaattori on
yhdiste, jolla on kaava (I):



20 jossa:

W on ryhmä (Wa), ryhmä (Wb), ryhmä (Wc) tai
ryhmä (Wd):



jossa:

25 R_1 on H, C_{1-4} -alkyyli, halo, halo- C_{1-4} -alkyyli,
CN, C_{1-4} -alkoksi tai halo- C_{1-4} -alkoksi;

R_2 on H, C_{1-4} -alkyyli, C_{3-5} -spirokarbosyklyyli,
halo- C_{1-4} -alkyyli tai halo;

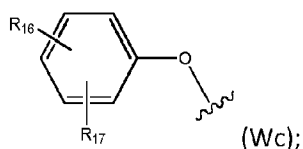
R_3 on H, C_{1-4} -alkyyli, halo- C_{1-4} -alkyyli, halo;
30 tai R_3 on poissa;

R_{13} on H, C_{1-4} -alkyyli, halo- C_{1-4} -alkyyli, halo;
tai R_{13} on poissa;

R_{14} on H, C_{1-4} -alkyyli, halo- C_{1-4} -alkyyli, halo;
tai R_{14} on poissa;

5 A on 5- tai 6-jäseninen tyydyttynyt tai
tyydyttymätön heterosykli, jossa on vähintään yksi O-
atomi; joka heterosykli on valinnaisesti fuusioitunut
syklopropyyliiryhmään tai syklobutyyliryhmään tai syk-
lopentyyliryhmään, jolloin yhdessä fenyylin kanssa
10 tarkasteltuna muodostuu trisykli;

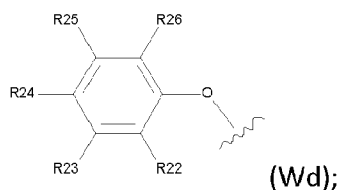
jossa R_2 ja R_3 voivat olla kiinnittyneet
samaan tai eri rengasatomiin; R_2 voi olla kiinnittynyt
fuusioituneeseen rengasatomiin; ja jossa R_{13} ja
 R_{14} voivat olla kiinnittynyt samaan tai eri ren-
15 gasatomiin;



jossa:

R_{16} on halo, C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi, halo-
 C_{1-4} -alkyyli, halo- C_{1-4} -alkoksi tai CN;

20 R_{17} on H, halo, syano, C_{1-4} -alkyyli tai C_{1-4} -al-
koksi; edellyttäen, että kun R_{17} on H, R_{16} ei ole para-
asemassa;



jossa:

25 R_{22} on H, Cl, F, C_{1-4} -alkyyli;

R_{23} on H, C_{1-4} -alkyyli, Cl, CF_3 , O- C_{1-4} -alkyyli,
OCF₃ tai N(CH₃)₂;

R_{24} on H, Cl, F, C_{1-4} -alkyyli, O- C_{1-4} -alkyyli,
CN, OCF₃ tai CF₃;

30 R_{25} on H, Cl, F, O- C_{1-4} -alkyyli tai C_{1-4} -al-
kyyli; ja

R_{26} on H tai C_{1-4} -alkyyli;
 jossa ryhmien R_{22} - R_{26} tapauksessa C_{1-4} -alkyyli
 voi olla substituoitu O-metyylillä;
 edellyttäen, että:

5 ryhmät R_{22} - R_{26} eivät voi kaikki olla
 H;

kun R_4 on H, sitten R_{23} on metyyli
 tai CF_3 ja R_{22} , R_{24} , R_{25} ja R_{26} ovat
 kaikki H;

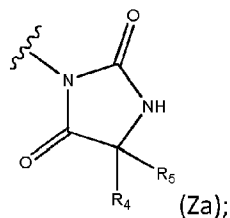
10 kun yksi ryhmistä R_{22} , R_{24} , R_{25} tai
 R_{26} on F, sitten vähintään yksi ryh-
 mistä R_{22} - R_{26} ei voi olla H tai F; ja
 kun R_{24} ei ole H, vähintään yksi ryh-
 mistä R_{22} tai R_{23} ei ole H;

15 X on CH tai N;

Y on CR_{15} tai N;

R_{15} on H tai C_{1-4} -alkyyli;

kun W on ryhmä (Wa), ryhmä (Wb) tai ryhmä
 (Wc), Z on ryhmä (Za):



20

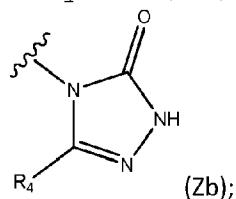
jossa:

R_4 on C_{1-4} -alkyyli;

R_5 on H tai C_{1-4} -alkyyli;

25 tai R_4 ja R_5 voivat olla fuusioituneet, jol-
 loin muodostuu C_{3-4} -spirokarbosyklyyli;

kun W on ryhmä (Wa), ryhmä (Wb) tai ryhmä
 (Wd), Z on ryhmä (Zb):



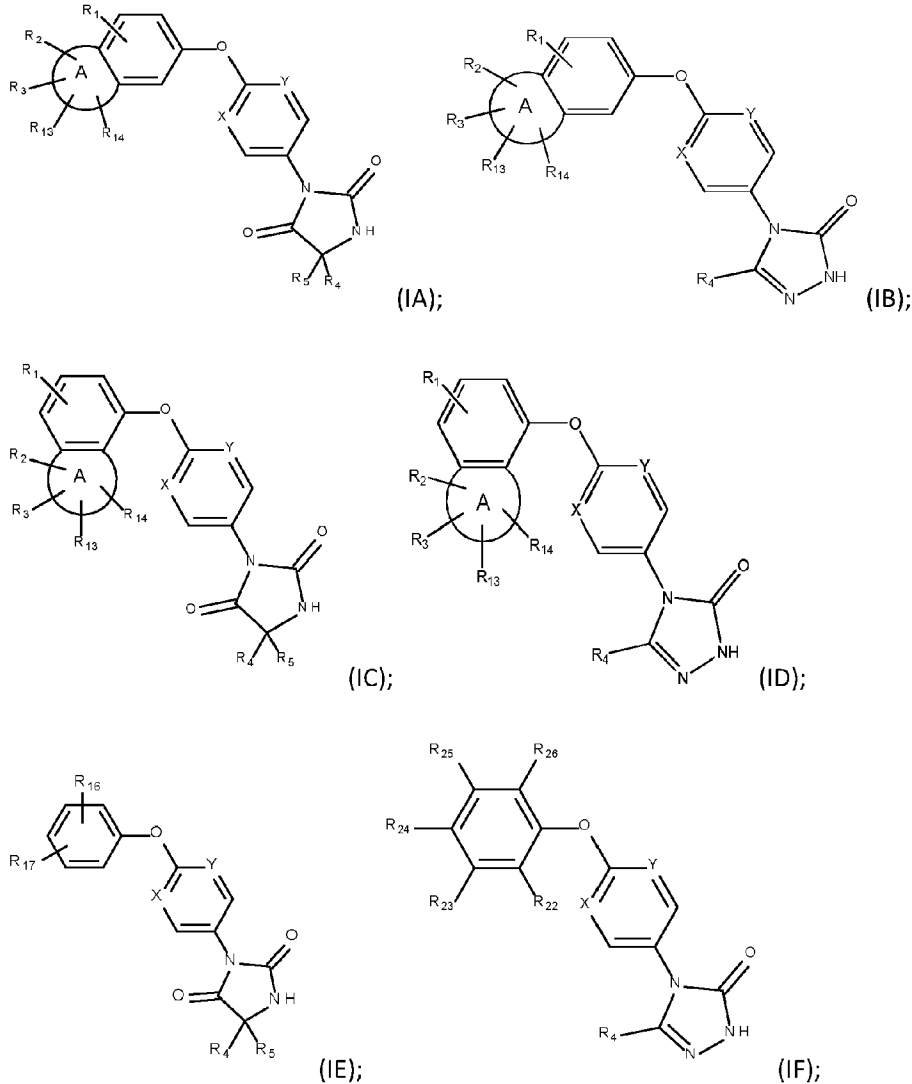
jossa:

30

R_4 on H tai C_{1-4} -alkyyli;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja/tai solvaatti.

10. Modulaattori tai koostumus käytettäväksi patenttivaatimuksen 9 mukaisesti, jossa Kv3.1:n ja/tai
5 Kv3.2:n ja/tai Kv3.3:n modulaattori on valittu kaavojen (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) ja (IF) mukaisista yhdisteistä:



jossa

R_1 on H, C_{1-4} -alkyyli, halo, halo- C_{1-4} -alkyyli;

15 R_2 on H, C_{1-4} -alkyyli, C_{3-5} -spirokarbosyklyyli tai halo- C_{1-4} -alkyyli;

R_3 on H, C_{1-4} -alkyyli, halo- C_{1-4} -alkyyli tai halo; tai R_3 on poissa

R_{13} on H tai on poissa;

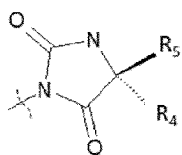
R_{14} on H tai on poissa;

A on 5- tai 6-jäseninen tyydyttynyt tai tyydyttymätön heterosykli, jossa on vähintään yksi O-atomi;

5 R_4 on C_{1-4} -alkyyli;

R_5 on H tai C_{1-4} -alkyyli;

jossa kun R_5 on läsnä, R_4 :llä ja R_5 :llä on seuraava stereokemiallinen rakenne:



10 R_{16} on C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi, halo- C_{1-4} -alkyyli, halo- C_{1-4} -alkoksi;

R_{17} on H, syano tai C_{1-4} -alkyyli; edellyttäen, että kun R_{17} on H, R_{16} ei ole para-asemassa;

15 R_{23} on C_{1-4} -alkyyli, Cl, CF_3 , O- C_{1-4} -alkyyli, OCF_3 tai $N(CH_3)_2$;

R_{24} on H, Cl, F, C_{1-4} -alkyyli, O- C_{1-4} -alkyyli, CN, OCF_3 ;

R_{22} , R_{25} ja R_{26} ovat H;

X on CH tai N ja

20 Y on CH tai N.

11. Modulaattori tai koostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1-10 mukaisesti, jossa Kv3.1:n ja/tai Kv3.2:n ja/tai Kv3.3:n modulaattori on yhdiste valittuna ryhmästä, joka koostuu seuraavista:

25 5,5-dimetyyli-3-[2-[[3-metyyli-3-(trifluorimetyyli)-1H-isobentsofuran-5-yyli]oksi]pyrimidin-5-yyli]imidatsolidiini-2,4-dioni (enantiomeeri 1);

30 5,5-dimetyyli-3-[2-[[3-metyyli-3-(trifluorimetyyli)-1H-isobentsofuran-5-yyli]oksi]pyrimidin-5-yyli]imidatsolidiini-2,4-dioni (enantiomeeri 2);

(5R)-3-[6-[(3,3-dimetyyli-1H-isobentsofuran-5-yyli)oksi]-3-pyridyyli]-5-etyyli-5-metyyli-imidatsolidiini-2,4-dioni;

35 3-[6-[(3-tert-butyli-1,3-dihydroisobentsofuran-5-yyli)oksi]-3-pyridyyli]-5,5-dimetyyli-imidat-

- solidiini-2,4-dioni (enantiomeeri 1);
 3-[6-[(3-tert-butyli-1,3-dihydroisobentso-
 furan-5-yyli)oksi]-3-pyridyyli]-5,5-dimetyyli-imidat-
 solidiini-2,4-dioni (enantiomeeri 2);
- 5 5,5-dimetyyli-3-[6-[[3-metyyli-3-(trifluori-
 metyyli)-1H-isobentsofuran-5-yyli]oksi]-3-
 pyridyyli]imidatsolidiini-2,4-dioni (enantiomeeri 1);
 5,5-dimetyyli-3-[6-[[3-metyyli-3-(trifluori-
 metyyli)-1H-isobentsofuran-5-yyli]oksi]-3-
 10 pyridyyli]imidatsolidiini-2,4-dioni (enantiomeeri 2);
 5,5-dimetyyli-3-(6-spiro[1H-isobentsofur-
 aani-3,1'-syklobutan]-5-yylioksi-3-pyridyyli)imidat-
 solidiini-2,4-dioni;
 (5R)-3-[6-[(3,3-dimetyyli-1H-isobentsofur-
 15 an-5-yyli)oksi]-3-pyridyyli]-5-etyyli-imidatsolidi-
 ini-2,4-dioni;
 (5R)-5-etyyli-3-[6-[[3-metyyli-3-(trifluori-
 metyyli)-1H-isobentsofuran-5-yyli]oksi]-3-
 pyridyyli]imidatsolidiini-2,4-dioni (diastereoisomeeri
 20 1);
 (5R)-5-etyyli-3-[6-[[3-metyyli-3-(trifluori-
 metyyli)-1H-isobentsofuran-5-yyli]oksi]-3-
 pyridyyli]imidatsolidiini-2,4-dioni (diastereoisomeeri
 2);
- 25 (5R)-5-etyyli-3-(6-spiro[1H-isobentsofur-
 aani-3,1'-syklobutan]-5-yylioksi-3-pyridyyli)imidat-
 solidiini-2,4-dioni;
 (5R)-5-etyyli-3-[2-[[3-metyyli-3-(trifluori-
 metyyli)-1H-isobentsofuran-5-yyli]oksi]pyrimidin-5-
 30 yyli]imidatsolidiini-2,4-dioni (diastereoisomeeri 1);
 (5R)-5-etyyli-3-[2-[[3-metyyli-3-(trifluori-
 metyyli)-1H-isobentsofuran-5-yyli]oksi]pyrimidin-5-
 yyli]imidatsolidiini-2,4-dioni (diastereoisomeeri 2);
 (5R)-5-etyyli-3-(2-spiro[1H-isobentsofur-
 35 aani-3,1'-syklobutan]-5-yylioksi)pyrimidin-5-yyli)im-
 idatsolidiini-2,4-dioni;

(5R)-3-{4-[(3,3-dimetyyli-1,3-dihydro-2-bentsofuran-5-yyli)oksi]fenyyli}-5-etyyli-5-metyyli-2,4-imidatsolidiinidioni;

(5R)-5-etyyli-5-metyyli-3-[2-(7-metyylispiro[2H-bentsofuraani-3,1'-syklopropan]-4-yyli)oksi-
5 sipyrimidin-5-yyli]imidatsolidiini-2,4-dioni;

(5R)-5-etyyli-5-metyyli-3-{2-[(3,3,7-trimetyyli-2,3-dihydro-1-bentsofuran-4-yyli)oksi]-5-pyrimidinyyli}-2,4-imidatsolidiinidioni;

10 (5R)-3-{2-[(2,2-difluori-7-metyyli-1,3-bentsodioksol-4-yyli)oksi]-5-pyrimidinyyli}-5-etyyli-5-metyyli-2,4-imidatsolidiinidioni;

5,5-dimetyyli-3-[2-(7-metyylispiro[2H-bentsofuraani-3,1'-syklopropan]-4-yyli)oksi-
15 pyrimidin-5-yyli]imidatsolidiini-2,4-dioni;

(5R)-5-etyyli-3-[2-(7-metyylispiro[2H-bentsofuraani-3,1'-syklopropan]-4-yyli)oksi-
pyrimidin-5-yyli]imidatsolidiini-2,4-dioni;

(5R)-5-etyyli-3-[6-(7-metyylispiro[2H-bentsofuraani-3,1'-syklopropan]-4-yyli)oksi-3-
20 pyridyyli]imidatsolidiini-2,4-dioni;

(5R)-5-etyyli-3-{6-[(3,3,7-trimetyyli-2,3-dihydro-1-bentsofuran-4-yyli)oksi]-3-pyridinyyli}-2,4-imidatsolidiinidioni;

25 (5R)-5-etyyli-3-{2-[(3,3,7-trimetyyli-2,3-dihydro-1-bentsofuran-4-yyli)oksi]-5-pyrimidinyyli}-2,4-imidatsolidiinidioni;

(5R)-5-etyyli-5-metyyli-3-[6-(7-metyylispiro[2H-bentsofuraani-3,1'-syklopropan]-4-yyli)oksi-3-
30 pyridyyli]imidatsolidiini-2,4-dioni;

5,5-dimetyyli-3-[6-(7-metyylispiro[2H-bentsofuraani-3,1'-syklopropan]-4-yyli)oksi-3-
pyridyyli]imidatsolidiini-2,4-dioni;

(5R)-5-etyyli-5-metyyli-3-[2-({4-metyyli-3-
35 [(trifluorimetyyli)oksi]fenyyli}oksi)-5-pyrimidinyyli]-2,4-imidatsolidiinidioni;

(5R)-5-etyyli-3-[2-({4-metyyli-3-[(trifluorimetyyli)oksi]fenyyli}oksi)-5-pyrimidinyyli]-2,4-imidatsolidiinidioni;

5 5,5-dimetyyli-3-[2-({4-metyyli-3-[(trifluorimetyyli)oksi]fenyyli}oksi)-5-pyrimidinyyli]-2,4-imidatsolidiinidioni;

(5R)-5-etyyli-3-[6-({4-metyyli-3-[(trifluorimetyyli)oksi]fenyyli}oksi)-3-pyridinyyli]-2,4-imidatsolidiinidioni;

10 5,5-dimetyyli-3-[6-({4-metyyli-3-[(trifluorimetyyli)oksi]fenyyli}oksi)-3-pyridinyyli]-2,4-imidatsolidiinidioni;

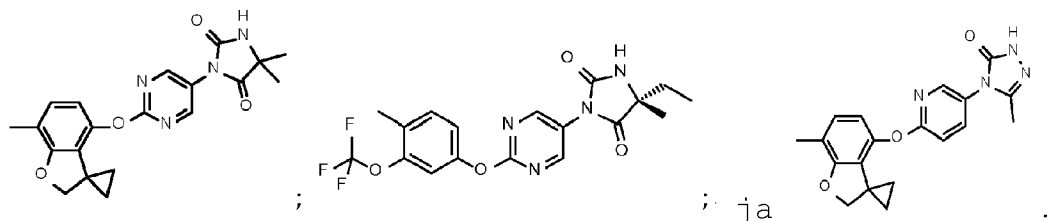
15 (5R)-5-etyyli-3-(6-{[4-metyyli-3-(metyylioksi)fenyyli]oksi}-3-pyridinyyli)-2,4-imidatsolidiinidioni;

5-metyyli-4-{6-[(7-metyylispiro[1-bentsofuraani-3,1'-syklopropan]-4-yyli)oksi]pyridin-3-yyli}-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triatsol-3-oni; ja

20 5-metyyli-4-[6-(spiro[1-bentsofuraani-3,1'-syklopropan]-4-yylioksi)pyridin-3-yyli]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triatsol-3-oni;

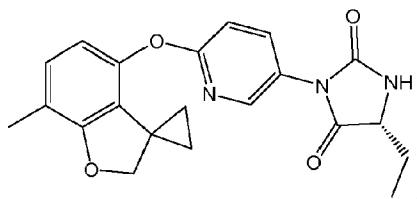
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja/tai solvaatti.

12. Modulaattori tai koostumus käytettäväksi patenttivaatimuksen 11 mukaisesti, jossa Kv3.1:n ja/tai Kv3.2:n ja/tai Kv3.3:n modulaattori on yhdiste valittuna seuraavista:

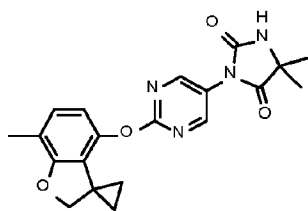


30

13. Modulaattori tai koostumus käytettäväksi patenttivaatimuksen 11 mukaisesti, jossa Kv3.1:n ja/tai Kv3.2:n ja/tai Kv3.3:n modulaattori on:



14. Modulaattori tai koostumus käytettäväksi patenttivaatimuksen 12 mukaisesti, jossa Kv3.1:n ja/tai Kv3.2:n ja/tai Kv3.3:n modulaattori on:



5

15. Menetelmä sen tunnistamiseksi, että yhdiste on hyödyllinen kivun ennaltaehkäisyssä tai hoidossa, mainitun menetelmän käsittäessä vaiheen, jossa määritetään, että yhdiste on Kv3.1- ja/tai Kv3.2- ja/tai Kv3.3-kanavan modulaattori.

16. Modulaattori tai koostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1-15 mukaisesti tai jonkin patenttivaatimuksista 1-15 mukainen menetelmä, jossa Kv3.1:n ja/tai Kv3.2:n ja/tai Kv3.3:n modulaattori kykenee tuottamaan vähintään 20 %:n potentiaation nisäkässoluissa rekombinantisti ilmennettävien ihmisen Kv3.1- ja/tai Kv3.2- ja/tai Kv3.3-kanavien välittämissä kokosoluvirroissa, jossa sopivasti modulaattorin pEC_{50} on alueella 4-7.

17. Modulaattori tai koostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1-16 mukaisesti tai jonkin patenttivaatimuksista 1-16 mukainen menetelmä, jossa Kv3.1:n ja/tai Kv3.2:n ja/tai Kv3.3:n modulaattori aikaansaa alle 10 %:n kasvun Kv3.4-virrassa samalla pitoisuudella, kuten 10 μ M.

18. Modulaattori tai koostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1-17 mukaisesti tai jonkin patenttivaatimuksista 1-17 mukainen menetelmä käytettäväksi yhdistelmässä toisen terapeuttisen ain-

een, kuten NSAID:n, parasetamolin, pregabaliinin, gabapentiinin tai opioidin kanssa.

19. Yhdiste, joka on:

