



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20240497 T1

HR P20240497 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

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)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 16.08.2024.

(21) Broj predmeta: P20240497T

(22) Datum podnošenja : 09.12.2016.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/GB2016053879
Datum podnošenja međunarodne prijave: 09.12.2016.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 16813020.1
Datum podnošenja europske prijave patenta: 09.12.2016.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2017098254
Datum međunarodne objave: 15.06.2017.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3386506 A1
Datum objave europske prijave patenta: 17.10.2018.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3386506 B1
Datum objave europskog patenta: 24.01.2024.

(31) Broj prve prijave: 201521751

(32) Datum podnošenja prve prijave: 10.12.2015.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB

(73) Nositelj patenta:

**Autifony Therapeutics Limited, Stevenage Bioscience Catalyst, Gunnels
Wood Road, SG1 2FX Stevenage Hertfordshire, GB**

(72) Izumitelji:

**Charles Large, c/o Autofony Therapeutics Limited, Stevenage Bioscience
Catalyst, Gunnels Wood Road, SG1 2FX Stevenage, GB
Giuseppe Alvaro, c/o Autofony Therapeutics Limited, Stevenage
Bioscience Catalyst, Gunnels Wood Road, SG1 2FX Stevenage, GB**

(74) Zastupnik:

ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

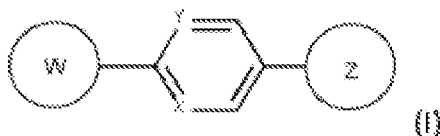
(54) Naziv izuma:

MODULATORI KV3 KANALA ZA LIJEČENJE BOLI

HR P20240497 T1

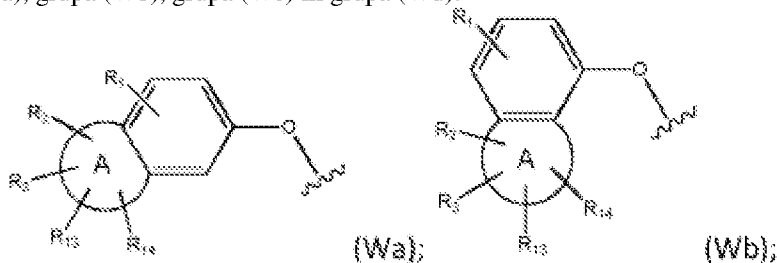
PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Modulator Kv3.1 i/ili Kv3.2 i/ili Kv3.3 za uporabu u profilaksi ili liječenju boli.
2. Farmaceutski pripravak koji sadrži modulator Kv3.1 i/ili Kv3.2 i/ili Kv3.3 za uporabu u profilaksi ili liječenju boli pri čemu pripravak sadrži jedno ili više terapijskih sredstava i/ili jedan ili više farmaceutski prihvatljivih ekscipijenata.
3. Modulator ili pripravak za uporabu prema zahtjevu 1 ili zahtjevu 2, za profilaksu boli.
4. Modulator ili pripravak za uporabu prema zahtjevu 1 ili zahtjevu 2, za liječenje boli.
5. Modulator ili pripravak za uporabu prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, naznačen time što je bol odabrana između akutne boli, kronične boli, nocicepcijske boli (kao što je somatska bol ili visceralna bol), neuropatske boli (kao što je središnja neuropatska bol, periferna neuropatska bol, dijabetička neuropatija, post-herpetička neuralgija, bol kod ozljede leđne moždine, bol u fantomskim udovima (post-amputacija) ili središnja bol nakon moždanog udara, ili gdje je neuropatska bol uzrokovana traumom, kemoterapijom ili izlaganjem teškim metalima), upalna bol (kao što je upalna bol uzrokovana upalom slijepog crijeva, reumatoidnim artritisom, upalnom bolešću crijeva ili herpes zosterom) i razna bol (kao što je bol kod karcinoma, migrena ili druge primarne glavobolje ili široko rasprostranjena bol tipa fibromialgije).
6. Modulator ili pripravak za uporabu prema zahtjevu 5, naznačen time što je bol neuropatska bol (kao što je središnja neuropatska bol, periferna neuropatska bol, dijabetička neuropatija, post-herpetička neuralgija, bol kod ozljede leđne moždine, bol u fantomskim udovima (post-amputacija) ili središnja bol nakon moždanog udara, ili gdje je neuropatska bol uzrokovana traumom, kemoterapijom ili izloženošću teškim metalima).
7. Modulator ili pripravak za uporabu prema zahtjevu 6 u profilaksi ili liječenju preosjetljivosti, kao što je hiperalgezija ili alodinija.
8. Modulator ili pripravak za uporabu prema zahtjevu 5, naznačen time što je bol upalna bol (kao što je upalna bol uzrokovana upalom slijepog crijeva, reumatoidnim artritisom, upalnom bolešću crijeva ili herpes zosterom).
9. Modulator ili pripravak za uporabu prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 8, naznačen time što je modulator Kv3.1 i/ili Kv3.2 i/ili Kv3.3 spoj formule (I):



pri čemu:

W je grupa (Wa), grupa (Wb), grupa (Wc) ili grupa (Wd):



pri čemu:

R₁ je H, C₁₋₄alkil, halo, haloC₁₋₄alkil, CN, C₁₋₄alkoksi, ili haloC₁₋₄alkoksi;

R₂ je H, C₁₋₄alkil, C₃₋₅ spiro karbociklil, haloC₁₋₄alkil ili halo;

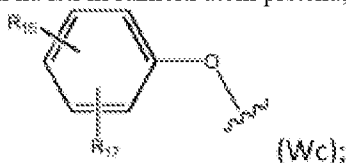
R₃ je H, C₁₋₄alkil, haloC₁₋₄alkil, halo; ili je R₃ odsutan;

R₁₃ je H, C₁₋₄alkil, haloC₁₋₄alkil, halo; ili R₁₃ je odsutan;

R₁₄ je H, C₁₋₄alkil, haloC₁₋₄alkil, halo; ili je R₁₄ odsutan;

A je 5- ili 6-eročlani zasićeni ili nezasićeni heterocikl, s najmanje jednim O atomom; koji je heterocikl izborno fuzioniran s ciklopropilnom grupom, ili ciklobutilnom grupom, ili ciklopentilnom grupom da formira tricikl kada se razmatra zajedno s fenilom;

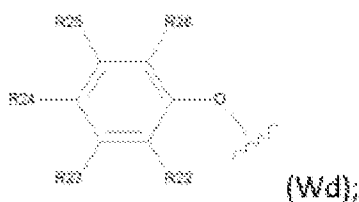
pri čemu R₂ i R₃ mogu biti vezani na isti ili različiti atom prstena; R₂ može biti vezan na spojeni atom prstena; i gdje R₁₃ i R₁₄ mogu biti vezani na isti ili različiti atom prstena;



pri čemu:

R₁₆ je halo, C₁₋₄alkil, C₁₋₄alkoksi, halo-C₁₋₄alkil, halo-C₁₋₄alkoksi, ili CN;

R₁₇ je H, halo, cijano, C₁₋₄alkil ili C₁₋₄alkoksi; uz uvjet da kada je R₁₇ H, R₁₆ nije u para položaju;



pri čemu:

R₂₂ je H, Cl, F, C₁₋₄alkil;

R₂₃ je H, C₁₋₄alkil, Cl, CF₃, O-C₁₋₄alkil, OCF₃ ili N(CH₃)₂;

R₂₄ je H, Cl, F, C₁₋₄alkil, O-C₁₋₄alkil, CN, OCF₃ ili CF₃;

R₂₅ je H, Cl, F, O-C₁₋₄alkil ili C₁₋₄alkil; i

R₂₆ je H ili C₁₋₄alkil;

pri čemu za R₂₂ do R₂₆, C₁₋₄alkil može biti supstituiran s O-metilom;

s tim da:

ne mogu svi od R₂₂ do R₂₆ biti H;

kada je R₄ H, tada je R₂₃ metil ili CF₃ i svi R₂₂, R₂₄, R₂₅ i R₂₆ su H;

kada je jedan od R₂₂, R₂₄, R₂₅ ili R₂₆ F, tada najmanje jedan od R₂₂ do R₂₆ ne može biti H ili F; i

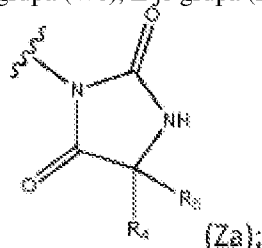
kada R₂₄ nije H, najmanje jedan od R₂₂ ili R₂₃ nije H;

X je CH ili N;

Y je CR₁₅ ili N;

R₁₅ je H ili C₁₋₄alkil;

kada je W grupa (Wa), grupa (Wb) ili grupa (Wc), Z je grupa (Za):



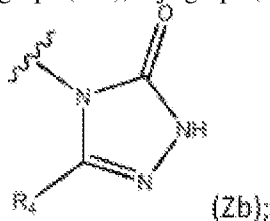
pri čemu:

R₄ je C₁₋₄ alkil;

R₅ je H ili C₁₋₄ alkil;

ili R₄ i R₅ mogu biti kondenzirani da formiraju C₃₋₄ spiro karbociklil;

kada je W grupa (Wa), grupa (Wb) ili grupa (Wd), Z je grupa (Zb):

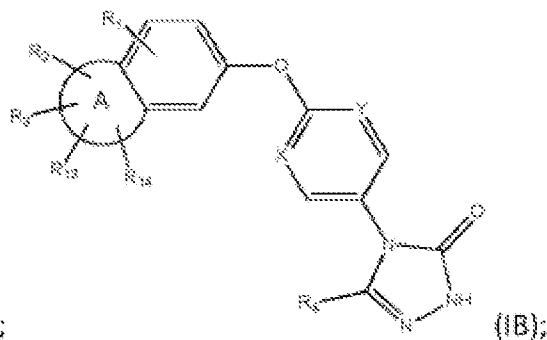
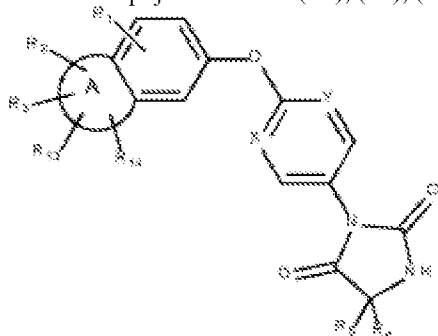


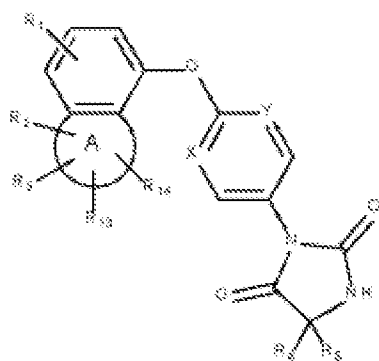
pri čemu:

R₄ je H ili C₁₋₄ alkil;

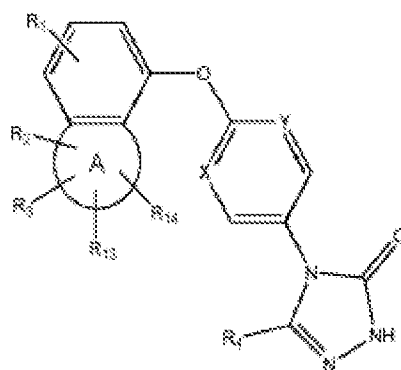
ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol i/ili solvat.

10. Modulator ili pripravak za uporabu prema zahtjevu 9, naznačen time što je modulator Kv3.1 i/ili Kv3.2 i/ili Kv3.3 odabran između spojeva formula (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) i (IF):

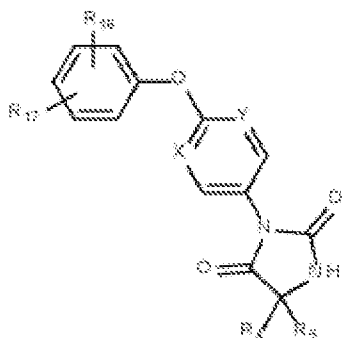




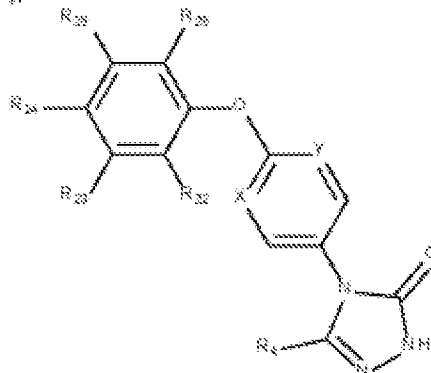
(IC);



(ID);



(IE);



(IF);

pri čemu

R₁ je H, C₁₋₄alkil, halo, haloC₁₋₄alkil;

R₂ je H, C₁₋₄alkil, C₃₋₅spiro karbociklil, ili haloC₁₋₄alkil;

R₃ je H, C₁₋₄alkil, haloC₁₋₄alkil ili halo; ili je R₃ odsutan

R₁₃ je H ili je odsutan;

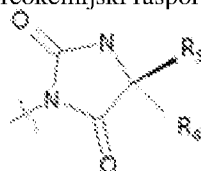
R₁₄ je H ili je odsutan;

A je 5- ili 6-eročlani zasićeni ili nezasićeni heterocikl, s najmanje jednim O atomom;

R₄ je C₁₋₄alkil;

R₅ je H ili C₁₋₄alkil;

gdje kada je R₅ prisutan, R₄ i R₅ imaju stereokemijski raspored:



R₁₆ je C₁₋₄alkil, C₁₋₄alkoksi, halo-C₁₋₄alkil, halo-C₁₋₄alkoksi;

R₁₇ je H, cijano ili C₁₋₄alkil; uz uvjet da kada je R₁₇ H, R₁₆ nije u para položaju;

R₂₃ je C₁₋₄alkil, Cl, CF₃, O-C₁₋₄alkil, OCF₃ ili N(CH₃)₂;

R₂₄ je H, Cl, F, C₁₋₄alkil, O-C₁₋₄alkil, CN, OCF₃;

R₂₂, R₂₅ i R₂₆ su H;

X je CH ili N i

Y je CH ili N.

11. Modulator ili pripravak za uporabu prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 10 naznačen time što je modulator Kv3.1 i/ili Kv3.2 i/ili Kv3.3 spoj odabran iz skupine koju čine:

5,5-dimetil-3-[2-[[3-metil-3-(trifluormetil)-1H-izobenzofuran-5-il]oksi]pirimidin-5-il]imidazolidin-2,4-dion (enantiomer 1);

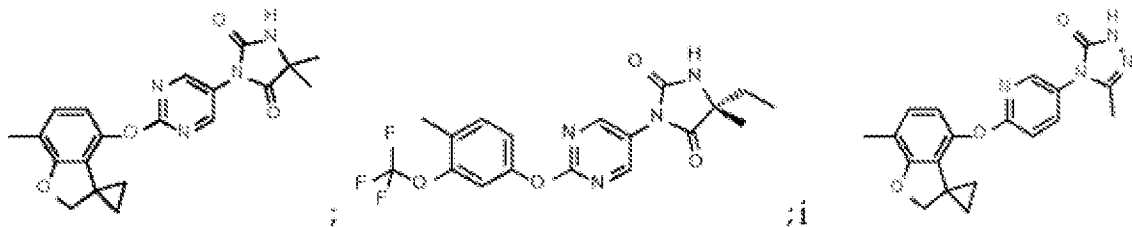
5,5-dimetil-3-[2-[[3-metil-3-(trifluormetil)-1H-izobenzofuran-5-il]oksi]pirimidin-5-il]imidazolidin-2,4-dion (enantiomer 2);

(5R)-3-[6-[(3,3-dimetil-1H-izobenzofuran-5-il)oksi]-3-piridil]-5-etil-5-metilimidazolidin-2,4-dion;

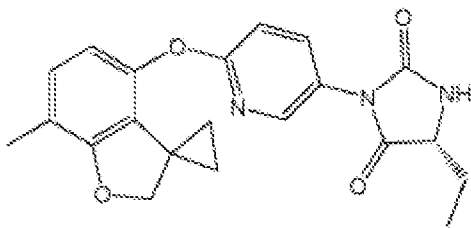
3-[6-[(3-tert-butil-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)oksi]-3-piridil]-5,5-dimetil-imidazolidin-2,4-dion (enantiomer 1);

3-[6-[(3-tert-butil-1,3-dihidroizobenzofuran-5-il)oksi]-3-piridil]-5,5-dimetil-imidazolidin-2,4-dion (enantiomer 2);

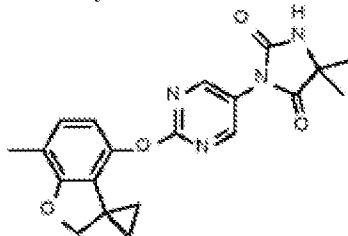
- 5,5-dimetil-3-[6-[[3-metil-3-(trifluormetil)-1H-izobenzofuran-5-il]oksi]-3-piridil]imidazolidin-2,4-dion (enantiomer 1);
 5,5-dimetil-3-[6-[[3-metil-3-(trifluormetil)-1H-izobenzofuran-5-il]oksi]-3-piridil]imidazolidin-2,4-dion (enantiomer 2);
 5,5-dimetil-3-(6-spiro[1H-izobenzofuran-3,1'-ciklobutan]-5-iloksi-3-piridil)imidazolidin-2,4-dion;
 (5R)-3-[6-[(3,3-dimetil-1H-izobenzofuran-5-il)oksi]-3-piridil]-5-etil-imidazolidin-2,4-dion;
 (5R)-5-etil-3-[6-[[3-metil-3-(trifluormetil)-1H-izobenzofuran-5-il]oksi]-3-piridil]imidazolidin-2,4-dion (dijastereoizomer 1);
 (5R)-5-etil-3-[6-[[3-metil-3-(trifluormetil)-1H-izobenzofuran-5-il]oksi]-3-piridil]imidazolidin-2,4-dion (dijastereoizomer 2);
 (5R)-5-etil-3-(6-spiro[1H-izobenzofuran-3,1'-ciklobutan]-5-iloksi-3-piridil)imidazolidin-2,4-dion;
 (5R)-5-etil-3-[2-[[3-metil-3-(trifluormetil)-1H-izobenzofuran-5-il]oksi]pirimidin-5-il]imidazolidin-2,4-dion (dijastereoizomer 1);
 (5R)-5-etil-3-[2-[[3-metil-3-(trifluormetil)-1H-izobenzofuran-5-il]oksi]pirimidin-5-il]imidazolidin-2,4-dion (dijastereoizomer 2);
 (5R)-5-etil-3-(2-spiro[1H-izobenzofuran-3,1'-ciklobutan]-5-iloksi-3-piridil)imidazolidin-2,4-dion;
 (5R)-3-{4-[[3,3-dimetil-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il]oksi]fenil}-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidindion;
 (5R)-5-etil-5-metil-3-[2-(7-metilspiro[2H-benzofuran-3,1'-ciklopropan]-4-il)oksi]pirimidin-5-il]imidazolidin-2,4-dion;
 (5R)-5-etil-5-metil-3-[2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oksi]-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidindion;
 (5R)-3-{2-[(2,2-difluoro-7-metil-1,3-benzodioksol-4-il)oksi]-5-pirimidinil}-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidindion;
 5,5-dimetil-3-[2-(7-metilspiro[2H-benzofuran-3,1'-ciklopropan]-4-il)oksi]pirimidin-5-il]imidazolidin-2,4-dion;
 (5R)-5-etil-3-[2-(7-metilspiro[2H-benzofuran-3,1'-ciklopropan]-4-il)oksi]pirimidin-5-il]imidazolidin-2,4-dion;
 (5R)-5-etil-3-[6-(7-metilspiro[2H-benzofuran-3,1'-ciklopropan]-4-il)oksi-3-piridil]imidazolidin-2,4-dion;
 (5R)-5-etil-3-{6-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oksi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidindion;
 (5R)-5-etil-3-{2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oksi]-5-pirimidinil}-2,4-imidazolidindion;
 (5R)-5-etil-5-metil-3-[6-(7-metilspiro[2H-benzofuran-3,1'-ciklopropan]-4-il)oksi-3-piridil]imidazolidin-2,4-dion;
 5,5-dimetil-3-[6-(7-metilspiro[2H-benzofuran-3,1'-ciklopropan]-4-il)oksi-3-piridil]imidazolidin-2,4-dion;
 (5R)-5-etil-5-metil-3-[2-({4-metil-3-[(trifluormetil)oksi]fenil}oksi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidindion;
 (5R)-5-etil-3-[2-({4-metil-3-[(trifluormetil)oksi]fenil}oksi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidindion;
 5,5-dimetil-3-[2-({4-metil-3-[(trifluormetil)oksi]fenil}oksi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidindion;
 (5R)-5-etil-3-[6-({4-metil-3-[(trifluormetil)oksi]fenil}oksi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidindion;
 5,5-dimetil-3-[6-({4-metil-3-[(trifluormetil)oksi]fenil}oksi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidindion;
 (5R)-5-etil-3-[6-({4-metil-3-(metiloksi)fenil}oksi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidindion;
 5-metil-4-{6-[(7-metilspiro[1-benzofuran-3,1'-ciklopropan]-4-il)oksi]piridin-3-il}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on; i
 5-metil-4-[6-(spiro[1-benzofuran-3,1'-ciklopropan]-4-iloksi)piridin-3-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on;
 ili njegova farmaceutske priprave sol i/ili solvat.
12. Modulator ili pripravak za uporabu prema zahtjevu 11, naznačen time što je modulator Kv3.1 i/ili Kv3.2 i/ili Kv3.3 spoj odabran između:



13. Modulator ili pripravak za uporabu prema zahtjevu 11, naznačen time što je modulator Kv3.1 i/ili Kv3.2 i/ili Kv3.3:



14. Modulator ili pripravak za uporabu prema zahtjevu 12, naznačen time što je modulator Kv3.1 i/ili Kv3.2 i/ili Kv3.3:



15. Metoda identifikacije da je spoj koristan u profilaksi ili liječenju boli, navedena metoda sadrži korak određivanja da je spoj modulator Kv3.1 i/ili Kv3.2 i/ili Kv3.3 kanala.
16. Modulator za uporabu, pripravak za uporabu ili metoda prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 15, naznačen time što je modulator Kv3.1 i/ili Kv3.2 i/ili Kv3.3 sposoban proizvesti najmanje 20% potenciranja struje cijele stanice posredovane ljudskim Kv3.1 i/ili Kv3.2 i/ili Kv3.3 kanalima rekombinantno eksprimiranim u stanicama sisavaca, prikladno je pEC_{50} modulatora u rasponu od 4-7.
17. Modulator za uporabu, pripravak za uporabu ili metoda prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 16, naznačen time što modulator Kv3.1 i/ili Kv3.2 i/ili Kv3.3 osigurava povećanje manje od 10% u Kv3.4 struja pri istoj koncentraciji, kao što je 10 uM.
18. Modulator za uporabu, pripravak za uporabu ili metoda prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 17, za uporabu u kombinaciji s daljnjim terapijskim sredstvom, kao što je NSAID, paracetamol, pregabalin, gabapentin ili opioid.
19. Spoj koji je:

