



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3322438 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/664 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.11.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.09.08
(86)	European Application Nr.	16738165.6
(86)	European Filing Date	2016.07.12
(87)	The European Application's Publication Date	2018.05.23
(30)	Priority	2015.07.14, EP, 15176726
(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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Dompé farmaceutici S.p.A., Via S. Martino Della Battaglia 12, 20122 Milan, Italia
(72)	Inventor	ALLEGRETTI, Marcello, c/o Dompé farmaceutici S.p.A.Via Campo Di Pile, 67100 L'Aquila (AQ), Italia ARAMINI, Andrea, c/o Dompé farmaceutici S.p.A.Via Campo Di Pile, 67100 L'Aquila (AQ), Italia CESTA, Maria, Candida, c/o Dompé farmaceutici S.p.A.Via Campo Di Pile, 67100 L'Aquila (AQ), Italia BIANCHINI, Gianluca, c/o Dompé farmaceutici S.p.A.Via Campo Di Pile, 67100 L'Aquila (AQ), Italia BRANDOLINI, Laura, c/o Dompé farmaceutici S.p.A.Via Campo Di Pile, 67100 L'Aquila (AQ), Italia ANGELICO, Patrizia, c/o Dompé farmaceutici S.p.A.Via Campo Di Pile, 67100 L'Aquila (AQ), Italia
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	IL-8 INHIBITORS FOR USE IN THE TREATMENT OF CERTAIN UROLOGICAL DISORDERS
------	-------	--

(56) References

Cited:

WO-A2-2005/090295

WO-A2-2010/031835

Rosen John M ET AL: "Mechanisms of pain from urinary tract infection : UTI pain mechanisms", International Journal of Urology, vol. 21, 1 April 2014 (2014-04-01), pages 26-32, XP055790489, JP ISSN: 0919-8172, DOI: 10.1111/iju.12309

SMALDONE M C ET AL: "Multiplex Analysis of Urinary Cytokine Levels in Rat Model of Cyclophosphamide-induced Cystitis", UROLOGY, BELLE MEAD, NJ, US, vol. 73, no. 1, February 2009 (2009-02-01), pages 421-426, XP025923788, ISSN: 0090-4295, DOI: 10.1016/J.UROLOGY.2008.07.031 [retrieved on 2008-10-09]

He Ya-Qiang ET AL: "Phloroglucinol Protects the Urinary Bladder Via Inhibition of Oxidative Stress and Inflammation in a Rat Model of Cyclophosphamide-induced Interstitial Cystitis", CHINESE MEDICAL JOURNAL / ZHONGHUA YIXUE ZAZHI YINGWEN BAN., vol. 128, no. 7, 5 April 2015 (2015-04-05), pages 956-962, XP055790478, CN ISSN: 0366-6999, DOI: 10.4103/0366-6999.154316

R BERTINI ET AL: "Receptor binding mode and pharmacological characterization of a potent and selective dual CXCR1/CXCR2 non-competitive allosteric inhibitor", BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 165, no. 2, 16 January 2012 (2012-01-16), pages 436-454, XP055234635, BASINGSTOKE, HANTS; GB ISSN: 0007-1188, DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01566.x cited in the application

S. TSENG-ROGENSKI ET AL: "Interleukin-8 is essential for normal urothelial cell survival", AJP: RENAL PHYSIOLOGY, vol. 297, no. 3, 17 June 2009 (2009-06-17), pages F816-F821, XP055100716, ISSN: 0363-6127, DOI: 10.1152/ajprenal.90733.2008 cited in the application

DEBERRY JENNIFER J ET AL: "TRPA1 mediates bladder hyperalgesia in a mouse model of cystitis", PAIN, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 155, no. 7, 2 April 2014 (2014-04-02), pages 1280-1287, XP029006347, ISSN: 0304-3959, DOI: 10.1016/J.PAIN.2014.03.023

MARCELLO ALLEGRETTI ET AL: "Current status of chemokine receptor inhibitors in development", IMMUNOLOGY LETTERS, ELSEVIER BV, NL, vol. 145, no. 1, 13 April 2012 (2012-04-13), pages 68-78, XP028490367, ISSN: 0165-2478, DOI: 10.1016/J.IMLET.2012.04.003 [retrieved on 2012-04-20] cited in the application

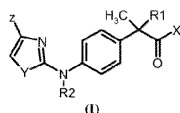
FABIANA N DORNELLES ET AL: "Role of CXCR2 and TRPV1 in functional, inflammatory and behavioural changes in the rat model of cyclophosphamide-induced haemorrhagic cystitis", BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 171, no. 2, 23 January 2014 (2014-01-23), pages 452-467, XP055234661, BASINGSTOKE, HANTS; GB ISSN: 0007-1188, DOI: 10.1111/bph.12467

Godaly G. ET AL: "Neutrophil recruitment, chemokine receptors, and resistance to mucosal infection", Journal of Leukocyte Biology, vol. 69, 1 June 2001 (2001-06-01), pages 899-906, XP055790466,

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. IL-8-hemmer for behandling og/eller forebygging av interstitiell
blærebetennelse/smertefullt blæresyndrom (IC/PBS) og/eller overaktiv
5 blære (OAB), som er en CXCR1-hemmer eller en dobbel CXCR1- og
CXCR2-hemmer som har formel (I)



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor

R1 er hydrogen;

10 X er OH;

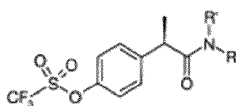
R2 er hydrogen eller lineær C₁-C₄ alkyl;

Y er et heteroatom valgt blant S, O og N;

Z er valgt fra lineær eller forgrenet C₁-C₄ alkyl, lineær eller forgrenet

C₁-C₄ alkoksy, halogen C₁-C₃ alkyl og halogen C₁-C₃ alkoksy; eller

15 har formel (II)



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor

R' er hydrogen;

20 R er en rest med formel SO₂Ra hvor Ra er lineær eller forgrenet C₁-C₄
alkyl eller halogen C₁-C₃ alkyl.

2. IL-8-hemmer for anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte IC/PBS
og/eller overaktive blære (OAB) induseres ved kreftbehandling eller
25 strålebehandling mot bekkenet.

3. IL-8-hemmer for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor IL-8-
hemmeren er valgt fra (R,S)-2- (4-{[4-(trifluormetyl)-1,3-tiazol-2-

yl]amino}fenyl)propansyre og (2S)-2-(4-{[4-(trifluormetyl)-1,3-tiazol-2-yl]amino}fenyl) propansyre, fortrinnsvis som natriumsalt.

5 4. IL-8-hemmer for anvendelse ifølge krav 1 til 3, hvor IL-8-hemmeren er R(-)-2-[(4'-trifluormetansulfonyloksy)fenyl]-N-metansulfonylpropionamid, fortrinnsvis natriumsaltet derav.

10 5. Farmasøytisk sammensetning omfattende en IL-8-hemmer for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4.

6. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 5, videre omfattende minst en ytterligere farmasøytisk aktiv forbindelse.

15 7. Produkt eller sett for anvendelse ifølge et av kravene 1 til 6, omfattende:

A) en IL-8-hemmer ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 5, og

B) minst en ytterligere farmasøytisk aktiv forbindelse

20 A) og B) som er to separate formuleringer for samtidig, separat eller sekvensiell bruk.

8. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 6 eller et sett for anvendelse ifølge krav 7, hvor den ytterligere farmasøytisk aktive forbindelsen er en aktiv forbindelse som er nyttig for forebygging og behandling av IC/PBS og/eller OAB.

25 9. Farmasøytisk sammensetning eller et sett for bruk ifølge krav 8, karakterisert ved at den ytterligere farmasøytisk aktive forbindelsen er en TRPV1 -antagonist.

30 10. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 6 eller et sett for anvendelse ifølge krav 7, hvor den ytterligere farmasøytisk

aktive forbindelsen er et medikament som induserer, som en uønsket effekt, IC /PBS eller OAB.

- 5 11. Farmasøytisk sammensetning eller et sett for bruk ifølge krav 10, hvor den ytterligere farmasøytisk aktive forbindelsen er valgt fra cyklofosfamid, Bacillus Calmette-Guerin for å bli innpodet direkte i blæren, mitomycin C, Adriamycin eller tiaprofensyre.