



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3402474 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.12.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.07.21
(86)	European Application Nr.	17701646.6
(86)	European Filing Date	2017.01.13
(87)	The European Application's Publication Date	2018.11.21
(30)	Priority	2016.01.15, EP, 16151618 2016.09.27, EP, 16190871
(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 Milano, Italia
(72)	Inventor	BRANDOLINI, Laura, c/o Dompé farmaceutici S.p.A.Via Campo Di Pile s.n.c., I-67100 L'Aquila (AQ), Italia RUFFINI, Pier Adelchi, c/o Dompé farmaceutici S.p.A.Via Campo Di Pile s.n.c., I-67100 L'Aquila (AQ), Italia ALLEGRETTI, Marcello, c/o Dompé farmaceutici S.p.A.Via Campo Di Pile s.n.c., I-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 CHEMOTHERAPY-INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A1-2016/016178 WO-A1-2008/039876 LOPES ALEXANDRE H ET AL: "DF2755A, a novel non-competitive allosteric inhibitor of CXCR1/2, reduces inflammatory and post-operative pain", PHARMACOLOGICAL RESEARCH, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 103, 28 November 2015 (2015-11-28), pages 69-79, XP029401804, ISSN: 1043-6618, DOI: 10.1016/J.PHRS.2015.11.005 MORICONI ALESSIO ET AL: "Targeting the minor pocket of C5aR for the rational design of an oral allosteric inhibitor for inflammatory and neuropathic pain relief", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 111, no. 47, December 2014 (2014-12), XP002757567, ISSN: 0027-8424, DOI:
------	-------------------	---

10.1073/pnas.1417365111

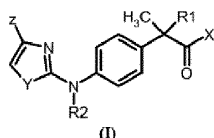
R BERTINI ET AL: "Receptor binding mode and pharmacological characterization of a potent and selective dual CXCR1/CXCR2 non-competitive allosteric inhibitor", BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 165, no. 2, 16 January 2012 (2012-01-16), pages 436-454, XP055234635, BASINGSTOKE, HANTS; GB ISSN: 0007-1188,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

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 anvendelse i forebygging og/eller behandling av cellegift-indusert nevropati, der IL-8-hemmeren er:

5 en forbindelse med formel (I)

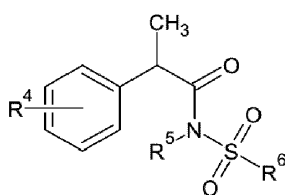


hvor

- R₁ er hydrogen eller CH₃;
- R₂ er hydrogen eller lineær C₁-C₄ alkyl, fortrinnsvis hydrogen;
- 10 - Y er et heteroatom valgt blant S, O og N; fortrinnsvis S;
- Z er valgt fra halogen, lineær eller forgrenet C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, C₁-C₄ alkoksy, hydroksyl, karboksyl, C₁-C₄ acyloksy, fenoksy, cyano, nitro, amino, C₁-C₄ acylamino, halogen C₁-C₃ alkyl, halogen C₁-C₃ alkoksy, benzoyl, lineær eller forgrenet C₁-C₈
- 15 alkansulfonat, lineær eller forgrenet C₁-C₈ alkansulfonamid, lineær eller forgrenet C₁-C₈ alkylsulfonylmetyl; fortrinnsvis trifluormetyl;
- X er OH eller en rest med formel NHR₃; hvor R₃ er valgt fra:
 - hydrogen, hydroksyl, lineær eller forgrenet C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cykloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₁-C₅ alkoksy, eller
 - 20 - C₁-C₆ fenylalkyl, hvor alkyl-, cykloalkyl- eller alkenylgruppe kan være substituert med en COOH -rest, eller
 - en rest med formel SO₂R₄ hvor R₄ er C₁-C₂ alkyl, C₃-C₆ cykloalkyl, C₁-C₃ halogenalkyl;

eller

25 en forbindelse med formel (II)



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
hvor:

- R⁴ er lineær eller forgrenet C₁-C₆ alkyl, benzoyl, fenoksy,
trifluormetansulfonyloksy; fortrinnsvis valgt blant benzoyl, isobutyl og
5 trifluormetansulfonyloksy.

- R⁵ er H eller lineær eller forgrenet C₁-C₃ alkyl, fortrinnsvis H;

- R⁶ er lineær eller forgrenet C₁-C₆ alkyl eller trifluormetyl; en lineær
eller forgrenet C₁-C₆ alkyl, mer foretrukket CH₃.

10 2. IL-8-hemmer for anvendelse ifølge krav 1, i forebygging og/eller
behandling av cellegiftindusert perifer nevropati eller
kjemoterapiindusert optisk nevropati.

3. IL-8-hemmer for anvendelse ifølge krav 2 i forebygging og/eller
15 behandling av allodyni assosiert med cellegiftindusert perifer nevropati.

4. IL-8-hemmer for anvendelse ifølge krav 1 til 3, hvor IL-8-hemmeren
er en hemmer av aktiviteten til IL-8 formidlet av CXCR1-reseptoren.

20 5. IL-8-hemmer for anvendelse ifølge krav 1 til 4, hvor IL-8-hemmeren
er en hemmer av aktiviteten til IL-8 formidlet av både CXCR1- og
CXCR2-reseptoren

25 6. IL-8-hemmer for anvendelse ifølge krav 1 til 5, hvor IL-8-hemmeren
er en forbindelse med formel (I), hvor:

- R₁ er hydrogen eller CH₃;

- X er OH;

- R₂ er hydrogen eller lineær C₁-C₄ alkyl,

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

30 - 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.

7. IL-8-inhibitor for anvendelse ifølge krav 1 til 5, hvor IL-8-inhibitoren er en forbindelse med formel (I), hvor R1 er hydrogen, og det kirale karbonatomet i fenylpropiongruppen er i S-konfigurasjonen.
- 5 8. IL-8-hemmer for anvendelse ifølge krav 1 til 5, hvor forbindelsen er valgt fra 2-metyl-2- (4-{[4-(trifluormetyl)-1,3-tiazol-2-yl]amino}fenyl)propansyre og farmasøytisk akseptable salter derav, fortrinnsvis natriumsaltet.
- 10 9. IL-8-hemmer for anvendelse ifølge krav 1 til 5, hvor forbindelsen er (2S)-2-(4-{[4-(trifluormetyl)-1,3-tiazol-2-yl]amino}fenyl)propansyre og farmasøytisk akseptable salter derav, fortrinnsvis natriumsaltet.
- 15 10. IL-8-hemmer for anvendelse ifølge krav 1, hvor det kirale karbonatomet i fenylpropiongruppen er i R-konfigurasjonen i forbindelsen med formel (II).
- 20 11. IL-8-hemmer for anvendelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er valgt blant R-(-)-2-(4-isobutylfenyl)propionylmetansulfonamid og farmasøytisk akseptable salter derav, fortrinnsvis lysinet som *in situ* salt.
- 25 12. IL-8-hemmer for anvendelse ifølge krav 1 til 5, hvor forbindelsen er R-(-)-2-(4-trifluormetansulfonyloksy)fenyl]-N-metansulfonylpropionamid og farmasøytisk akseptable salter derav, fortrinnsvis natriumsaltet derav.
- 30 13. IL-8-hemmer for anvendelse ifølge krav 1 til 12, hvor nevnte kjemoterapiindusert nevropati er indusert av et kjemoterapeutisk middel valgt blant platinabaserte legemidler, taxaner, epotiloner, plantealkaloider, talidomid, lenalidomid og pomalidomid, karfilzomib,

bortezomib og eribulin, fortrinnsvis er det kjemoterapeutiske midlet valgt blant cisplatin, karboplatin, oksaliplatin, paklitaksel, kabazitaksel, docetaksel, ixabepilon, vinblastin, vinkristin, vinorelbin, etoposid, talidomid, lenalidomid, pomalidomid, carfilomomib, carfilomomib.

5

14. IL-8-hemmer for anvendelse ifølge krav 13, hvor det kjemoterapeutiske middelet er valgt blant taxaner og platinabaserte legemidler, fortrinnsvis er taxan paklitaksel og det platinabaserte legemidlet er oksaliplatin.

10