



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2155663 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 237/06 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
C07D 295/182 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

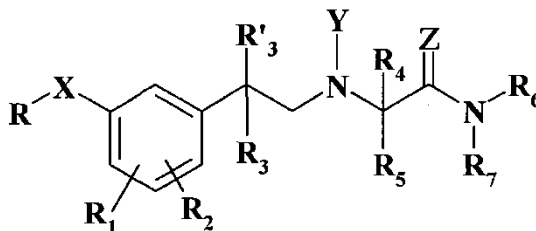
(21)	Translation Published	2018.03.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.11.29
(86)	European Application Nr.	08749449.8
(86)	European Filing Date	2008.05.14
(87)	The European Application's Publication Date	2010.02.24
(30)	Priority	2007.06.15, EP, 07011766
(84)	Designated Contracting States:	AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; TR
	Designated Extension States:	AL; BA; MK; RS
(73)	Proprietor	Newron Pharmaceuticals S.p.A, Via Ariosto, 21, 20091 Bresso (MI), IT-Italia
(72)	Inventor	MELLONI, Piero, Via G. Centurelli 1, I-20091 Bresso, IT-Italia RESTIVO, Alessandra, Via Domenichino, 2, I-20149 Milano, IT-Italia IZZO, Emanuela, Via Gaetana Agnesi, 10, I-20100 Milano, IT-Italia FRANCISCONI, Simona, Via Carnia, 20, I-20132 Milano, IT-Italia COLOMBO, Elena, Via Buonarroti, 2, I-22044 Inverigo, IT-Italia SABIDO-DAVID, Cibebe, Via Carlo de Cristoforis, 13, I-20124 Milano, IT-Italia
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	SUBSTITUTED 2-[2-(PHENYL)ETHYLAMINO]ALKANEAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USE AS SODIUM AND/OR CALCIUM CHANNEL MODULATORS
(56)	References Cited:	WO-A-90/14334, WO-A-2004/087125, WO-A-2004/089353, GB-A- 586 645, WO-A-2007/071311, DE-A1- 2 006 978, WO-A-2005/018627

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. Forbindelse med den generelle formel (I):



(I)

hvor:

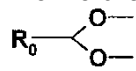
5 X er -O-, -S- eller -SO₂-;

Y er hydrogen, OH eller O(C₁-C₄)alkyl;

Z er =O eller =S;

R er (C₃-C₁₀)alkyl; ω-trifluor(C₃-C₁₀)alkyl;

10 R₁ og R₂ er, uavhengig, hydrogen, hydroksy, (C₁-C₈)alkoksy, (C₁-C₈)alkyltio, halogen, trifluormetyl eller 2,2,2-trifluoretyl; eller én av R₁ og R₂ er i ortho-posisjon i forhold til R-X- og representerer, tatt sammen med samme R-X-, en gruppe



hvor R₀ er (C₂-C₉)alkyl;

R₃ og R'₃ er, uavhengig, hydrogen eller (C₁-C₄)alkyl;

15 R₄ og R₅ er, uavhengig, hydrogen, (C₁-C₄)alkyl; eller R₄ er hydrogen og R₅ er en gruppe valgt fra -CH₂-OH, -CH₂-O-(C₁-C₆)alkyl, -CH(CH₃)-OH, -(CH₂)₂-S-CH₃, benzyl og 4-hydroksybenzyl; eller R₄ og R₅, tatt sammen med det tilstøtende karbonatom, danner et (C₃-C₆)cykloalkylresiduum;

20 R₆ og R₇ er uavhengig hydrogen eller (C₁-C₆)alkyl; eller danner, tatt sammen med det tilstøtende nitrogenatom, en 5- til 6-leddet monocyklisk mettet heterocyklus, valgfritt inneholdende ett ytterligere heteroatom valgt blant -O-, -S- og -NR₈- hvor R₈ er hydrogen eller (C₁-C₆)alkyl;

med det forbehold at når X er -S- eller -SO₂-, da er Y ikke OH eller O(C₁-C₄)alkyl;

i hvert tilfelle enten som enkelt optisk isomer i isolert form eller som en blanding derav i hvilket som helst forhold, og dens farmasøytisk akseptable salter.

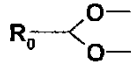
2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor:

5 X er -O-, -S-;

Y er hydrogen, OH eller O(C₁-C₃)alkyl;

Z er =O eller =S;

R er (C₄-C₇)alkyl eller ω-trifluor(C₄-C₆)alkyl;

10 R₁ og R₂ er, uavhengig, hydrogen, (C₁-C₄)alkoksy, halogen, trifluormetyl eller 2,2,2-trifluoretyl; eller én av R₁ og R₂ er i ortho-posisjon i forhold til R-X- og representerer, tatt sammen med samme R-X-, en gruppe  hvor R₀ er (C₂-C₅)alkyl;

R₃ og R'₃ er, uavhengig, hydrogen eller (C₁-C₃)alkyl;

15 R₄ og R₅ er, uavhengig, hydrogen eller (C₁-C₄)alkyl; eller R₄ er hydrogen og R₅ er en gruppe valgt fra -CH₂-OH, -CH₂-O-(C₁-C₃)alkyl, -(CH₂)₂-S-CH₃, benzyl og 4-hydroksybenzyl;

20 R₆ og R₇ er, uavhengig, hydrogen eller (C₁-C₄)alkyl; eller danner, tatt sammen med det tilstøtende nitrogenatom, en 5- til 6-leddet monocyklisk mettet heterocyklus, valgfritt inneholdende ett ytterligere heteroatom valgt blant -O- og -NR₈- hvor R₈ er hydrogen eller (C₁-C₃)alkyl;

med det forbehold at når X er -S-, da er Y ikke OH eller O(C₁-C₃)alkyl;

i hvert tilfelle enten som enkelt optisk isomer i isolert form eller som en blanding derav i hvilket som helst forhold, og dens farmasøytisk akseptable salter.

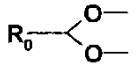
3. Forbindelse ifølge krav 1 hvor:

X er -O-, -S-;

Y er hydrogen eller O(C₁-C₃)alkyl;

Z er =O eller =S;

R er (C₄-C₇)alkyl eller ω-trifluor(C₄-C₆)alkyl;

- 5 R₁ og R₂ er, uavhengig, hydrogen, (C₁-C₃)alkoksy, fluor, klor, trifluormetyl eller 2,2,2-trifluoretyl; eller én av R₁ og R₂ er i ortho-posisjon i forhold til R-X- og representerer, tatt sammen med samme R-X-, en gruppe  hvor R₀ er (C₃-C₄)alkyl;

R₃ og R'₃ er, uavhengig, hydrogen eller (C₁-C₃)alkyl;

- 10 R₄ og R₅ er, uavhengig, hydrogen eller (C₁-C₄)alkyl; eller R₄ er hydrogen og R₅ er en gruppe valgt fra -CH₂-OH, -CH₂-O-(C₁-C₃)alkyl, benzyl og 4-hydroksybenzyl;

- R₆ og R₇ er, uavhengig, hydrogen eller (C₁-C₃)alkyl; eller danner, tatt sammen med det tilstøtende nitrogenatom, en 5- til 6-leddet monocyklisk mettet heterocyklus, valgfritt inneholdende ett ytterligere heteroatom valgt blant -O- og -NR₈-, hvor R₈ er hydrogen eller (C₁-C₃)alkyl;
- 15

med det forbehold at når X er -S-, da er Y ikke O(C₁-C₃)alkyl;

i hvert tilfelle enten som enkelt optisk isomer i isolert form eller som en blanding derav i hvilket som helst forhold, og dens farmasøytisk akseptable salter.

4. Forbindelse ifølge krav 1, hvor:

- 20 X er -O-;

Y er hydrogen;

Z er =O;

R er (C₄-C₆)alkyl;

R_1 og R_2 er, uavhengig, hydrogen eller halogen, fortrinnsvis fluor;

R_3 , R'_3 , R_4 og R_5 er hydrogen;

R_6 og R_7 er, uavhengig, hydrogen eller (C_1 - C_3)alkyl;

i hvert tilfelle enten som enkelt optisk isomer i isolert form eller som en blanding
5 derav i hvilket som helst forhold, og dens farmasøytisk akseptable salter.

5. Forbindelse ifølge krav 1, som er valgt fra:

2-[2-(3-Butoksyfenyl)etylamin]acetamid

2-[2-(3-Pentylloksyfenyl)etylamin]acetamid

2-[2-(3-Heksyloksyfenyl)etylamin]acetamid

10 2-[2-(3-Butoksyfenyl)etylamin]-N-metylacetamid

2-[2-(3-Pentylloksyfenyl)etylamin]-N-metylacetamid

2-[2-(3-Heksyloksyfenyl)etylamin]-N-metylacetamid

2-[2-(3-Butoksyfenyl)etylamin]-N,N-dimetylacetamid

2-[2-(3-Butylsulfonylphenyl)etylamin]-N,N-dimetylacetamid

15 2-[2-(3-Butoksyfenyl)-(N'-hydroksy)etylamin]-N,N-dimetylacetamid

2-[2-(3-Butoksyfenyl)(N'-metoksy)etylamin]-N,N-dimetylacetamid

2-[2-(3-Butoksyfenyl)(N'-propoksy)etylamin]-N,N-dimetylacetamid

|2-[2-(3-Butoksyfenyl)etylamin]-N,N-dimetylthioacetamid

2-[2-(3-Butoksyfenyl)-2-metylpropylamin]-N,N-dimetylacetamid

20 2-{2-[3-(4,4,4-Trifluorbutoksy)fenyl]etylamin}-N,N-dimetylacetamid

- 2-[2-(3-Butyltiofenyl)etylamino]-N,N-dimetylacetamid
- 2-[2-(3-Butoksy-2-klorfenyl)etylamino]-N,N-dimetylacetamid
- 2-[2-(3-Butoksy-2-fluorfenyl)etylamino]-N,N-dimetylacetamid
- 2-[2-(3-Butoksy-4-metoksyfenyl)etylamino]-N,N-dimetylacetamid
- 5 2-[2-(3-Butoksyfenyl)etylamino]-N,N-dietylacetamid
- 2-[2-(3-Butoksyfenyl)etylamino]-N,N-dipropylacetamid
- 2-[2-(3-Butoksyfenyl)etylamino]-N,N-dibutylacetamid
- 2-[2-(3-Pentyloksyfenyl)etylamino]-N,N-dimetylacetamid
- 2-[2-(3-Heksyloksyfenyl)etylamino]-N,N-dimetylacetamid
- 10 2-[2-(3-Butoksyfenyl)etylamino]-1-pyrrolidin-1-yl-etan-1-on
- 2-[2-(3-Pentyloksyfenyl)etylamino]-1-pyrrolidin-1-yl-etan-1-on
- 2-[2-(3-Heksyloksyfenyl)etylamino]-1-pyrrolidin-1-yl-etan-1-on
- 2-[2-(3-Butoksyfenyl)etylamino]-N,N-dimetylpropanamid
- 2-[2-(3-Butoksyfenyl)etylamino]-3-hydroksy-N,N-dimetylpropanamid
- 15 2-[2-(3-Butoksyfenyl)etylamino]-3-metoksy-N,N-dimetylpropanamid
- 2-[2-(3-Butoksyfenyl)etylamino]-3-propoksy-N,N-dimetylpropanamid
- 2-[2-(3-Butoksyfenyl)etylamino]-2,N,N-trimetylpropanamid
- 2-[2-(3-Pentyloksyfenyl)etylamino]-2,N,N-trimetylpropanamid
- 2-[2-(3-Heksyloksyfenyl)etylamino]-2,N,N-trimetylpropanamid

(S)-2-[2-(3-Butoksyfenyl)etyl amino]propanamid

(S)-2-[2-(3-Butoksyfenyl)etyl amino]-N-metylpropanamid

(S)-2-[2-(3-Butoksyfenyl)etyl amino]-N,N-dimetylpropanamid

(R)-2-[2-(3-Butoksyfenyl)etyl amino]propanamid

5 (R)-2-[2-(3-Butoksyfenyl)etyl amino]-N-metylpropanamid

(R)-2-[2-(3-Butoksyfenyl)etyl amino]-N,N-dimetylpropanamid

2-[2-(3-Butoksy-2-trifluormetyl fenyl)etyl amino]-N,N-dimetylacetamid

2-[2-(3-Butoksy-4-trifluormetyl fenyl)etyl amino]-N,N-dimetylacetamid

2-[2-(3-Butoksy-5-trifluormetyl fenyl)etyl amino]-N,N-dimetylacetamid

10 i hvert tilfelle enten som enkelt optisk isomer i isolert form eller som en blanding derav i hvilket som helst forhold, og dens farmasøytisk akseptable salter, fortrinnsvis dens salt med saltsyre eller metansulfonsyre.

6. Forbindelse ifølge krav 1, som er 2-[2-(3-butoksyfenyl)etyl amino]-N,N-dimetylacetamid, 2-[2-(3-butoksy-2,6-difluorfenyl)etyl amino]-N,N-dimetylacetamid, 2-[2-(3-pentyloksyfenyl)etyl amino]-N,N-dimetylacetamid, eller 2-[2-(3-heksyloksyfenyl)etyl amino]-N,N-dimetylacetamid, og farmasøytisk akseptable salter derav.

15

7. Forbindelse ifølge krav 6, som er 2-[2-(3-butoksyfenyl)etyl amino]-N,N-dimetylacetamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20 8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 6 og 7, hvor det farmasøytisk akseptable salt er hydroklorid- eller metansulfonatsaltet.

9. Forbindelse ifølge krav 1, hvor:

X er $-\text{SO}_2-$; eller

Y er OH eller O(C₁-C₄)alkyl; eller

Z er =S; eller

R er (C₉-C₁₀)alkyl eller ω-trifluor(C₃-C₁₀)alkyl; eller

R₁ og/eller R₂ er noe annet enn hydrogen; eller

5 både R₃ og R'₃ er noe annet enn hydrogen; eller

både R₄ og R₅ er noe annet enn hydrogen, men danner, tatt sammen med det tilstøtende karbonatom, ikke et (C₃-C₆)cykloalkylresiduum; eller

R₆ og R₇, tatt sammen med det tilstøtende nitrogenatom, danner en monocyklisk 5-til 6-leddet mettet heterocyklus, valgfritt inneholdende ett ytterligere heteroatom
10 valgt blant -O-, -S- og -NR₈- hvor R₈ er hydrogen eller (C₁-C₆)alkyl;

med det forbehold at når X er -S- eller -SO₂-, da er Y ikke OH eller O(C₁-C₄)alkyl;

i hvert tilfelle enten som enkelt optisk isomer i isolert form eller som en blanding derav i hvilket som helst forhold, og dens farmasøytisk akseptable salter.

10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse som
15 et legemiddel.

11. Forbindelse ifølge krav 1 for anvendelse som et legemiddel som er aktivt som natrium- og/eller kalsiumkanalmodulator for behandling av patologiske tilstander hvor den eller de ovennevnte mekanismer spiller en patologisk rolle, som er en neurologisk, kognitiv, psykiatrisk, inflammatorisk, urogenital eller
20 gastrointestinal forstyrrelse, hvilket legemiddel er i det vesentlige fritt for enhver MAO-hemmende aktivitet eller har en vesentlig redusert MAO-hemmende aktivitet.

12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2, 3 og 4 for anvendelse ifølge krav 11.

13. Forbindelse ifølge krav 5 for anvendelse ifølge krav 11.

25 14. Forbindelse ifølge krav 6 for anvendelse ifølge krav 11.

15. Forbindelse ifølge krav 7 for anvendelse ifølge krav 11.
16. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse ifølge krav 11, hvor forstyrrelsen er en neurologisk forstyrrelse valgt fra smerter og migrene.
- 5 17. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse ifølge krav 16, hvor smertene er et neuropatisk smertesyndrom eller et inflammatorisk smertesyndrom.
18. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse ifølge krav 16, hvor smertene er akutte eller kroniske smerter.
- 10 19. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse ifølge krav 11, hvor forstyrrelsen er en neurologisk forstyrrelse valgt fra Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, epilepsi, rastløse bein-syndrom, slag eller cerebral iskjemi.
- 15 20. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse ifølge krav 11, hvor forstyrrelsen er en inflammatorisk prosess som rammer alle kroppssystemer, valgt fra en artrittisk tilstand, en forstyrrelse som rammer huden og beslektede vev, en forstyrrelse i det respiratoriske system eller en forstyrrelse i immun- og endokrinologisk system.
- 20 21. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse ifølge krav 11, hvor forstyrrelsen er en kognitiv og/eller psykiatrisk forstyrrelse valgt fra Mild Kognitiv Svekkelse, depresjon, bipolar forstyrrelse, mani, schizofreni, psykose, angst og avhengighet.
22. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse ifølge krav 11, hvor forstyrrelsen er en urogenital forstyrrelse.
- 25 23. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse ifølge krav 11, hvor forstyrrelsen er en gastrointestinal forstyrrelse.
24. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 11 og 16 til 23, hvor forbindelsen er forbundet med ett eller flere andre terapeutiske midler.

25. Farmasøytisk sammensetning inneholdende, som aktiv ingrediens, en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 sammen med farmasøytisk akseptable terapeutisk inerte organiske eller uorganiske bærermaterialer.
26. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse
5 ifølge krav 21, hvor forbindelsen er forbundet med ett eller flere andre terapeutiske midler ifølge krav 24, hvor det andre terapeutiske middel er et typisk eller et atypisk antipsykotisk middel.
27. Forbindelse ifølge krav 26, hvor det typiske antipsykotiske middel er halogenperidol og det atypiske antipsykotiske middel er valgt fra risperidon og
10 klozapin.
28. Forbindelse ifølge krav 26, hvor forbindelsen er 2-[2-(3-butoksyfenyl)-etylamino]-N,N-dimetylacetamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, det typiske antipsykotiske middel er halogenperidol og det atypiske antipsykotiske middel er valgt fra risperidon og klozapin.
- 15 29. Forbindelse ifølge krav 26, hvor forbindelsen er hydrokloridet eller metansulfonatet av 2-[2-(3-butoksyfenyl)etylamino]-N,N-dimetylacetamid og det typiske antipsykotiske middel er halogenperidol og det atypiske antipsykotiske middel er valgt fra risperidon og klozapin.
30. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse
20 ifølge krav 20, hvor forstyrrelsen er en forstyrrelse i immunsystemet.
31. Forbindelse ifølge krav 30, hvor forstyrrelsen i immunsystemet er multipl sklerose eller andre demyeliniserende forstyrrelser.
32. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 24 og 26 til 31, hvor pasienten rammet
25 av forstyrrelsen(e) er spesielt følsom for uønskede bivirkninger som skyldes MAO-hemmende aktivitet.
33. Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for fremstilling av et legemiddel som er aktivt som natrium- og/eller kalsiumkanalmodulator, for behandling av patologiske tilstander hvor den eller de
30 ovennevnte mekanismer spiller en patologisk rolle, som er en neurologisk, kognitiv,

psykiatrisk, inflammatorisk, urogenital eller gastrointestinal forstyrrelse, hvilket legemiddel er i det vesentlige fritt for enhver MAO-hemmende aktivitet eller har en vesentlig redusert MAO-hemmende aktivitet.

34. Anvendelse ifølge krav 33, hvor forstyrrelsen er som nevnt i et hvilket som
5 helst av kravene 16 til 23.