



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2723710 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*C07C 237/06 (2006.01)*  
*A61K 31/165 (2006.01)*  
*A61P 25/00 (2006.01)*  
*C07D 209/08 (2006.01)*  
*C07D 217/06 (2006.01)*  
*C07D 265/36 (2006.01)*  
*C07D 295/182 (2006.01)*  
*C07D 295/185 (2006.01)*

Norwegian Industrial Property Office

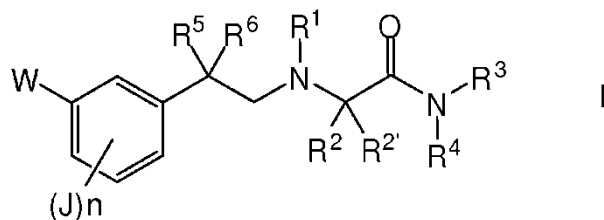
---

|      |                                                                      |                                                                                                                   |
|------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                | 2016.12.12                                                                                                        |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2016.08.10                                                                                                        |
| (86) | European Application Nr.                                             | 12726067.7                                                                                                        |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2012.05.29                                                                                                        |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2014.04.30                                                                                                        |
| (30) | Priority                                                             | 2011.06.27, EP, 11171522                                                                                          |
| (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                                                           | Newron Pharmaceuticals S.p.A., Via L. Ariosto, 21, 20091 Bresso (MI), IT-Italia                                   |
| (72) | Inventor                                                             | PEVARELLO, Paolo, Piazza San Pietro in Ciel d'Oro 7/A, 27100 Pavia (PV), IT-Italia                                |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge                                                   |

---

|      |                   |                                                          |
|------|-------------------|----------------------------------------------------------|
| (54) | Title             | <b>FLUORINATED ARYLALKYLAMINOCARBOXAMIDE DERIVATIVES</b> |
| (56) | References Cited: | WO-A1-2007/071311<br>WO-A1-2008/151702                   |

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

hvor:

- 5 W er en gruppe A-[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O] hvor: m er null, 1, 2 eller 3; A er (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl valgfritt substituert med étt til tre fluoratomer; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cykloalkyl; fenyl valgfritt substituert med en gruppe valgt fra halogen, metyl, metoksy, trifluormetyl, acetylamino og dimetylaminometyl; tienyl valgfritt substituert med en klorgruppe; furanyl; isoksazolyl, tiazolyl; piperidinyll; morfolinyll; pyridinyll eller pyrimidinyll, hvor  
 10 pyridinyll- og pyrimidinyllringen valgfritt kan være substituert med én eller to metoksygrupper;

J uavhengig er hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoksy eller en halogengruppe;

n er 1 eller 2;

- 15 R<sup>1</sup> er hydrogen; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl valgfritt substituert med en hydroksygruppe eller en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoksygruppe; eller (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cykloalkyl;

- R<sup>2</sup> og R<sup>2'</sup> er uavhengig hydrogen; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl valgfritt substituert med en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksygruppe; fenyl valgfritt substituert med et (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoksy eller en halogengruppe; benzyl valgfritt substituert med et (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksy eller en halogengruppe på benzenringen; eller R<sup>2</sup> og R<sup>2'</sup> tatt sammen med  
 20 det hosliggende karbonatom danner en (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cykloalkylidengruppe;

R<sup>3</sup> er hydrogen eller (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl;

R<sup>4</sup> er hydrogen; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl; fenyl; cykloheksyl eller benzyl; eller

R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup>, tatt sammen med det hosliggende nitrogenatom, danner en azetidinyll-, pyrrolidinyll-, morfolinyll-, piperidinyll- eller piperazinyllring, hvor piperidinyllringen

valgfritt kan være substituert med én eller to (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylgruppe(r), og piperazinylingen valgfritt kan være substituert på det andre N-atom med en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-, benzyl- eller fenylsulfonylgruppe; eller en pyrrolidinyl-, piperidinyl-, morfolinyl- eller piperazinylling kondensert med en benzenring;

5 R<sup>5</sup> er hydrogen eller fluor; og

R<sup>6</sup> er fluor;

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

**2.** Forbindelse ifølge krav 1, hvor:

10 W er en gruppe A-[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O]- hvor: m er null, 1, 2 eller 3; A er (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl valgfritt substituert med étt til tre fluoratomer; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cykloalkyl; fenyl valgfritt substituert med en halogengruppe; eller tiazolyl;

J uavhengig er hydrogen; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl; klor eller fluor;

n er 1 eller 2;

15 R<sup>1</sup> er hydrogen; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl valgfritt substituert med en hydroksygruppe eller en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoksygruppe; eller (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cykloalkyl;

R<sup>2</sup> er hydrogen eller (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl;

R<sup>2'</sup> er hydrogen; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl valgfritt substituert med et (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoksy; eller en fenylgruppe, hvor fenylgruppen valgfritt kan være substituert med en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-

20 alkoksygruppe;

R<sup>3</sup> er hydrogen eller (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl;

R<sup>4</sup> er hydrogen; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl; fenyl eller cykloheksyl; eller

R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup>, tatt sammen med det hosliggende nitrogenatom, danner et azetidinyll, pyrrolidinyl, morfolinyl, piperidinyl eller piperazinyl, hvor piperydinylling valgfritt

25 kan være substituert med én eller to (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylgruppe(r) og piperazinylingen

valgfritt kan være substituert på det andre N-atom med en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-, benzyl- eller fenylsulfonylgruppe; eller en pirrolidiny-, piperidiny-, morfoliny- eller piperazinyrings kondensert med en benzenring;

R<sup>5</sup> er hydrogen eller fluor; og

5 R<sup>6</sup> er fluor;

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

**3.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 2, hvor:

10 W er en gruppe A-[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O]- hvor: m er 1 eller 2; A er (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl valgfritt substituted med étt til tre fluoratomer; fenyl valgfritt substituert med en klor- eller fluorgruppe; eller tiazolyl;

J uavhengig er hydrogen; metyl eller fluor;

n er 1-2;

15 R<sup>1</sup> er hydrogen; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl valgfritt substituert med en hydroksygruppe eller en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoksygruppe;

R<sup>2</sup> er hydrogen eller metyl;

R<sup>2'</sup> er hydrogen; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl valgfritt substituert med metoksy; eller en fenylgruppe, hvilken fenylgruppe valgfritt kan være substituert med en metoksygruppe;

R<sup>3</sup> er hydrogen eller (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl;

20 R<sup>4</sup> er hydrogen; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl; fenyl eller cykloheksyl; eller

R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup>, tatt sammen med det hosliggende nitrogenatom, danner en azetidiny-, pyrrolidiny-, morfoliny-, piperidiny- eller piperazinyrings, hvor piperidinyringen valgfritt kan være substituert med én eller to metylgruppe(r) og piperazinyringen valgfritt kan være substituert på det andre N-atom med en metyl-, benzyl- eller

fenylsulfonylgruppe; eller en pirrolidinyl-, piperidinyl-, morfolinyl- eller piperazinylring kondensert med en benzenring;

R<sup>5</sup> er hydrogen eller fluor; og

R<sup>6</sup> er fluor;

- 5 eventuelt enten som enkelt optisk isomer i isolert form eller som en blanding derav i hvilket som helst forhold, og dens farmasøytisk akseptable salt.

**4.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, valgt fra:

2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etyl amino]-N,N-dimetylacetamid;

2-[2,2-Difluor-2-(3-pentyloksyfenyl)etyl amino]-N,N-dimetylacetamid;

- 10 2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etyl amino]-N,N-dipropylacetamid;

2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksy-4-metyl fenyl)etyl amino]-N,N-dimetylacetamid;

2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etyl amino]-N,N-dibutylacetamid;

2-[2,2-Difluor-2-(3-heksyloksyfenyl)etyl amino]-N,N-dimetylacetamid;

- 15 2-{2,2-Difluor-2-[3-(4,4,4-trifluorbutoksy)fenyl]etyl amino}-N,N-dimetylacetamid;

2-[2,2-Difluor-2-(3-pentyloksyfenyl)etyl amino]-N,N-dipropylacetamid;

2-{2,2-Difluor-2-[3-(3-(3-fluorfenyl)propoksy)fenyl]etyl amino}-N,N-dimetylacetamid;

- 20 2-{2,2-Difluor-2-[3-(3-(3-klorfenyl)propoksy)fenyl]etyl amino}-N,N-dimetylacetamid;

2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksy-2-fluorfenyl)etyl amino]-N,N-dimetylacetamid;

2-{2,2-Difluor-2-[3-(3-fenylpropoksy)fenyl]etyl amino}-N,N-dimetylacetamid;

2-{2,2-Difluor-2-[3-(3-tiazol-2-ylpropoksy)fenyl]etylamino}-N,N-dimetyl-acetamid;

2-[2,2-Difluor-2-(3-benzyloksyfenyl)etylamino]-N,N-dimetylacetamid;

2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etylamino]-1-(pyrrolidin-1-yl)etanon;

5 2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etylamino]-N-metyl-N-fenylacetamid;

2-{2,2-Difluor-2-[3-(3-fenylpropoksy)fenyl]etylamino}-1-(pyrrolidin-1-yl)-etanon;

2-{2,2-Difluor-2-[3-(4,4,4-trifluorbutoksy)fenyl]etylamino}-1-(pyrrolidin-1-yl)-etanon;

10 2-[2,2-Difluor-2-(3-benzyloksyfenyl)etylamino]-1-(morfolin-4-yl)etanon;

2-{2,2-Difluor-2-[3-(3-fenylpropoksy)fenyl]etylamino}-1-(morfolin-4-yl)etanon;

2-{2,2-Difluor-2-[3-(4,4,4-trifluorbutoksy)fenyl]etylamino}-1-(morfolin-4-yl)-etanon;

15 2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etylamino]-1-(2H-benzo[b][1,4]oksazin-4(3H)-yl)etanon;

2-[2,2-Difluor-2-(3-benzyloksyfenyl)etylamino]-1-(pyrrolidin-1-yl)etanon;

2-{2,2-Difluor-2-[3-(3-fenylpropoksy)fenyl]etylamino}-N-metyl-N-fenyl-acetamid;

20 2-{2,2-Difluor-2-[3-(4,4,4-trifluorbutoksy)fenyl]etylamino}-N-metyl-N-fenyl-acetamid;

2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etylamino]-1-(4-metylpiperazin-1-yl)etanon;

2-{2,2-Difluor-2-[3-(3-fenylpropoksy)fenyl]etylamino}-1-(4-metylpiperazin-1-yl)etanon;

- 2-{2,2-Difluor-2-[3-(4,4,4-trifluorbutoksy)fenyl]etylamino}-1-(4-metyl-piperazin-1-yl)etanon;
- 2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etylamino]-1-(piperidin-1-yl)etanon;
- 2-{2,2-Difluor-2-[3-(3-fenylpropoksy)fenyl]etylamino}-1-(piperidin-1-yl)etanon;
- 5 2-{2,2-Difluor-2-[3-(4,4,4-trifluorbutoksy)fenyl]etylamino}-1-(piperidin-1-yl)-etanon;
- 2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etylamino]-N,N-dietylacetamid;
- 2-{2,2-Difluor-2-[3-(2-fluorbenzyloksy)fenyl]etylamino}-N,N-dimetylacetamid;
- 2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etylamino]-1-(cis-3,5-dimetylpiperidin-1-yl)-etanon;
- 10 2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etylamino]-1-(3,4-dihydroisokinolin-2(1H)-yl)-etanon;
- 2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etylamino]-N,N-diisopropylacetamid;
- 2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etylamino]-N-cykloheksyl-N-metylacetamid;
- 15 2-[2,2-Difluor-2-(3-benzyloksyfenyl)etylamino]-1-(piperidin-1-yl)etanon;
- 2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etylamino]-1-[4-(fenylsulfonyl)piperazin-1-yl]-etanon;
- 2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etylamino]-1-(indolin-1-yl)etanon;
- 2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etylamino]-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)etanon;
- 20 2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etylamino]-1-(azetidin-1-yl)etanon;
- 2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etylamino]-N,N-dimetylpropanamid;

2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etylamin]-3-metoksy-N,N-dimetylpropanamid;

2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etylamin]-3-(4-metoksyfenyl)-N,N-dimetylpropanamid;

5 2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etylamin]-2-N,N-trimetylpropanamid;

2-[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etylamin]-4-N,N-trimethylpentanamid;

2-{[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etyl]metylamin}-N,N-dimetylacetamid;

2-{[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etyl]-(3-metoksypropyl)amino}-N,N-dimetylacetamid;

10 2-{[2,2-Difluor-2-(3-butoksyfenyl)etyl]-(2-metoksyetyl)amino}-N,N-dimetylacetamid;

2-[2-Fluor-2-(3-butoksyfenyl)etylamin]-N,N-dimetylacetamid;

2-{2-Fluor-2-[3-(3-klorbenzyloksy)fenyl]etylamin}-N,N-dimetylacetamid;

2-{2-Fluor-2-[3-(3-fluorbenzyloksy)fenyl]etylamin}-N,N-dimetylacetamid;

15 eventuelt enten som enkelt optisk isomer i isolert form eller en blanding derav i hvilket som helst forhold, og dens farmasøytisk akseptable salt.

**5.** Forbindelse ifølge krav 4, som er valgt fra 2-[2,2-difluor-2-(3-butoksyfenyl)etylamin]-N,N-dimetylacetamid, 2-[2-fluor-2-(3-butoksyfenyl)etylamin]-N,N-dimetylacetamid, dens enkelte optiske isomer i isolert form eller en blanding  
20 derav i hvilket som helst forhold, og farmasøytisk akseptable salter derav.

**6.** Forbindelse ifølge krav 5, som er 2-[2,2-difluor-2-(3-butoksyfenyl)etylamin]-N,N-dimetylacetamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

**7.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor det farmasøytisk akseptable salt er hydrokloridet.

- 8.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, for anvendelse som et legemiddel.
- 9.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 for anvendelse som et legemiddel som er aktivt som natrium- og/eller kalsiumkanalmodulator mot  
5 forstyrrelser forårsaket av dysfunksjoner i spenningsportforsynte natrium- og/eller kalsiumkanaler.
- 10.** Forbindelse ifølge krav 9 hvor forstyrrelsen forårsaket av dysfunksjoner i spenningsportforsynte natrium- og/eller kalsiumkanaler er valgt fra neuropatisk smerte, kronisk smerte, akutt smerte, hodepine, neurologiske tilstander,  
10 neurogenerative forstyrrelser, kognitive forstyrrelser, psykiatriske forstyrrelser, svimmelhet, tinnitus, muskelspasmer, kardiovaskulære sykdommer, endokrine forstyrrelser omfattende for høy eller hypersekreterisk eller på annen måte upassende cellulær utsondring av en endogen substans, leversykdommer, inflammatoriske prosesser som rammer alle kroppssystemer, forstyrrelser i mage-  
15 tarm-trakten (GI), forstyrrelser i genito-urinær trakt, oftalmiske sykdommer og spiseforstyrrelser.
- 11.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 for anvendelse som et legemiddel for behandling av neuropatisk smerte, kronisk smerte og/eller akutt smerte.
- 20 **12.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 for anvendelse som et legemiddel for behandling av hodepine.
- 13.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 for anvendelse som et legemiddel for behandling av neurologiske tilstander.
- 14.** Forbindelse ifølge krav 13, hvor den neurologiske tilstand er epilepsi.
- 25 **15.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 for anvendelse som et legemiddel for behandling av kognitive og/eller psykiatriske forstyrrelser.
- 16.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 for anvendelse som et legemiddel for behandling av inflammatoriske prosesser som rammer alle kroppssystemer, forstyrrelser i mage-tarm-trakten, forstyrrelser i genito-urinær  
30 trakt, oftalmiske sykdommer, leversykdommer, kardiovaskulære og/eller

neurodegenerative forstyrrelser forårsaket av dysfunksjoner i spenningsport-forsynte natrium- og/eller kalsiumkanaler.

- 17.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 for anvendelse som et legemiddel for behandling av en forstyrrelse forårsaket av dysfunksjon i spenningsportforsynte natrium- og/eller kalsiumkanaler ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 16 i pasienter som har dårlig metabolisme, dvs at de har liten eller ingen CYP2D6-funksjon, eller tar legemidler som er CYP2D6-inhibitorer.
- 18.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17 for anvendelse som et legemiddel sammen med ett eller flere ytterligere terapeutiske midler.
- 19.** Farmasøytisk sammensetning som inneholder en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 som aktiv ingrediens sammen med en farmasøytisk akseptabel eksipiens.
- 20.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 19 som inneholder et ytterligere terapeutisk middel.
- 21.** Forbindelse ifølge krav 7 som er hydrokloridsaltet av 2-[2,2-difluor-2-(3-butoksyfenyl)etyl amino]-N,N-dimetylacetamid.
- 22.** Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 19 og 20, hvor forbindelsen er hydrokloridsaltet av 2-[2,2-difluor-2-(3-butoksyfenyl)etyl amino]-N,N-dimetylacetamid.