



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3080134 B1

NORWAY

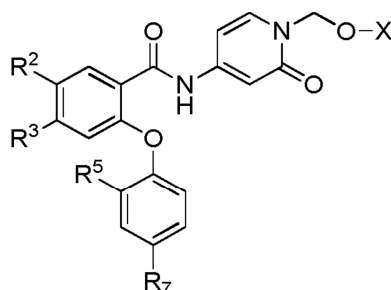
(19) NO
(51) Int Cl.
C07F 9/576 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.10.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.08.01
(86)	European Application Nr.	14824658.0
(86)	European Filing Date	2014.12.12
(87)	The European Application's Publication Date	2016.10.19
(30)	Priority	2013.12.13, US, 201361915937 P
(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	Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA
(72)	Inventor	ANDERSON, Corey, 7565 Charmant DriveUnit 502, San Diego, CA 92122, USA HADIDA-RUAH, Sara Sabina, 2356 Torrey Pines Road 16, La Jolla, CA 92037, USA GOLEC, Julian Marian Charles, Milton Park, Abingdon, Oxfordshire SN7 7QI, Storbritannia ZHANG, Beili, 4505 Shorepointe Way, San Diego, CA 92130, USA LITTLER, Benjamin Joseph, 7016 Ivy Street, Carlsbad, CA 92011, USA KESHAVARZ-SHOKRI, Ali, 4285 Corte Langostino, San Diego, CA 92130, USA ALCACIO, Tim Edward, 4708 Lucille Drive, San Diego, CA 92115, USA BELMONT, Daniel T., 1 Gershom Drive, Grafton, MA 01536, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	PRODRUGS OF PYRIDONE AMIDES USEFUL AS MODULATORS OF SODIUM CHANNELS
(56)	References Cited:	WO-A1-2009/049183, WO-A1-2009/049181

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 av formel I:**I**

5 hvor, uavhengig av hvor de opptrer:

R^2 og R^3 er uavhengig hydrogen, halogen eller C_1 - C_6 alkyl hvor nevnte C_1 - C_6 alkyl er substituert med 0-6 halogener;

10 R^5 er hydrogen, halogen, OH, eller C_1 - C_6 alkyl hvor nevnte C_1 - C_6 alkyl er substituert med 0-6 halogener og hvor opp til to ikke-tilstøtende CH_2 -grupper av nevnte C_1 - C_6 alkyl kan være erstattet med -O-;

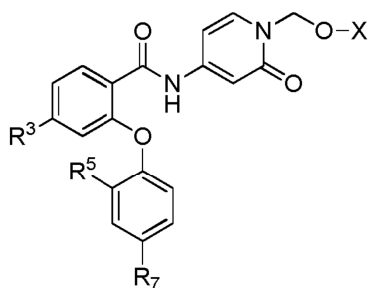
R^7 er hydrogen, halogen, eller C_1 - C_6 alkyl hvor nevnte C_1 - C_6 alkyl er substituert med 0-6 halogener og hvor opp til to ikke-tilstøtende CH_2 -grupper av nevnte C_1 - C_6 alkyl kan være erstattet med -O-; og

15 X er $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)O^-M^+$, $-PO(O^-)_2 \bullet 2M^+$, eller $-PO(O^-)_2 \bullet D^{2+}$; M^+ er et farmasøytisk akseptabelt monovalent kation; og D^{2+} er et farmasøytisk akseptabelt divalent kation;
forutsatt av R^2 , R^3 , R^5 og R^7 ikke samtidig er hydrogen,

20 hvor «alkyl» representerer en rettkjedet eller forgrenet hydrokarbonkjede som er fullstendig mettet eller som inneholder én eller flere umetningsenheter.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R^2 er hydrogen, Cl eller CF_3 , og/eller hvor R^3 er hydrogen, Cl, CF_3 eller CF_2CF_3 , og/eller hvor R^5 er hydrogen, Cl, F, CH_3 , OCH_3 eller OCF_3 , og/eller hvor R^7 er hydrogen, fluor eller OCF_3 , og/eller hvor X er $-PO(OH)_2$.

3. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen har formel I-B:



I-B

hvor, uavhengig av hvor de opptre:

R^3 er halogen, eller C_1 - C_6 alkyl hvor nevnte C_1 - C_6 alkyl er substituert med 0-6
5 halogener;

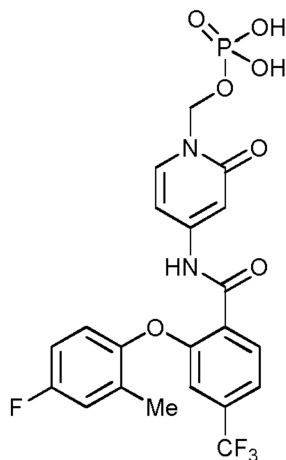
R^5 er halogen, OH, eller C_1 - C_6 alkyl hvor nevnte C_1 - C_6 alkyl er substituert med 0-6
halogener og hvor opp til to ikke-tilstøtende CH_2 -grupper av nevnte C_1 - C_6 alkyl kan
være erstattet med -O-;

R^7 er halogen eller C_1 - C_6 alkyl hvor nevnte C_1 - C_6 alkyl er substituert med 0-6
10 halogener og hvor opp til to ikke-tilstøtende CH_2 -grupper av nevnte C_1 - C_6 alkyl kan
være erstattet med -O-; og

X er $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)O^-M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ eller $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; M^+ er et
farmasøytisk akseptabelt monovalent kation; og D^{2+} er et farmasøytisk akseptabelt
divalent kation.

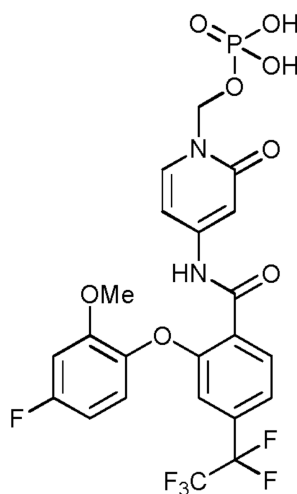
15 **4.** Forbindelse ifølge krav 3, hvor R^3 er CF_3 , Cl eller CF_2CF_3 , og/eller hvor R^5 er
F, CH_3 eller OCH_3 , og/eller hvor R^7 er F, og/eller hvor (i) X er $-PO(OH)_2$ eller (ii) X
er $-PO(OH)O^-M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, eller $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; M^+ er Li^+ , Na^+ eller K^+ og D^{2+}
er Mg^{2+} eller Ca^{2+} .

5. Forbindelse ifølge krav 3, hvor forbindelsen er

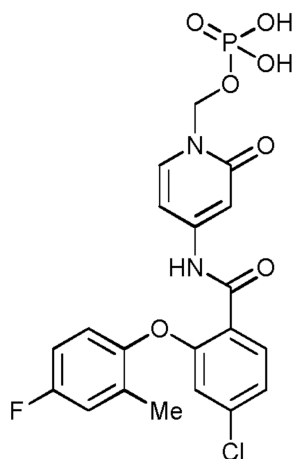


(4-(2-(4-fluor-2-metylphenoksy)-4-(trifluormetyl)benzamido)-2-oksopyridin-1(2*H*)-yl)metyl dihydrogenfosfat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller hvor

5 forbindelsen er

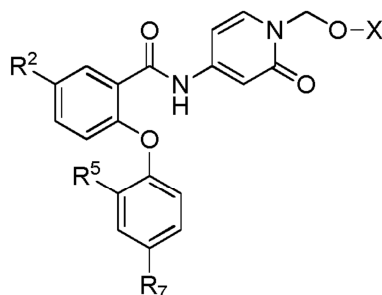


(4-(2-(4-fluor-2-metoksyfenoksy)-4-(perfluoretyl)benzamido)-2-oksopyridin-1(2*H*)-yl)metyl dihydrogenfosfat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller hvor forbindelsen er



(4-(4-klor-2-(4-fluor-2-metylphenoksy)benzamido)-2-okso-pyridin-1(2*H*)-yl)metyl dihydrogenfosfat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen har formelen **I-A**



I-A

5

hvor, uavhengig av hvor de opptrer:

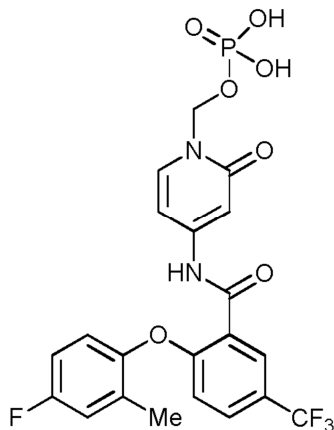
R^2 er halogen, eller C_1-C_6 alkyl hvor nevnte C_1-C_6 alkyl er substituert med 0-6 halogener;

R^5 er halogen, OH, eller C_1-C_6 alkyl hvor nevnte C_1-C_6 alkyl er substituert med 0-6 halogener og hvor opp til to ikke-tilstøtende CH_2 -grupper av nevnte C_1-C_6 alkyl kan være erstattet med -O-;

10

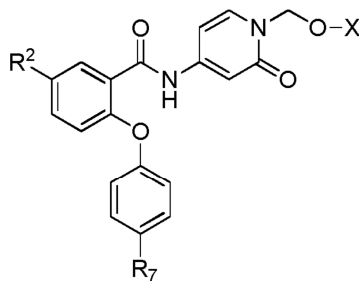
R^7 er halogen, eller C_1-C_6 alkyl hvor nevnte C_1-C_6 alkyl er substituert med 0-6 halogener og hvor opp til to ikke-tilstøtende CH_2 -grupper av nevnte C_1-C_6 alkyl kan være erstattet med -O-; og

X er $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$, eller $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$; M^+ er et farmasøytisk akseptabelt monovalent kation; og D^{2+} er et farmasøytisk akseptabelt divalent kation, eventuelt hvor forbindelsen er



- 5 (4-(2-(4-fluor-2-metylphenoksy)-5-((trifluormetyl)benzamido)-2-oksopyridin-1(2H)-yl)metyl dihydrogenfosfat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

7. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen har formel **I-C**



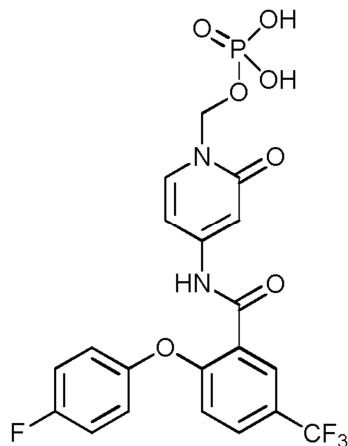
I-C

hvor, uavhengig av hvor de opptrer:

- 10 R^2 er halogen, eller C_1 - C_6 alkyl hvor nevnte C_1 - C_6 alkyl er substituert med 0-6 halogener;

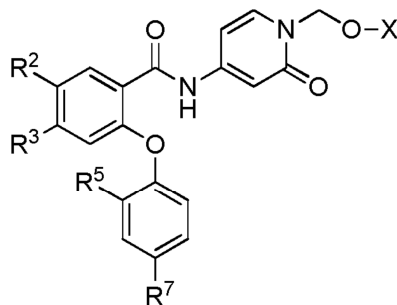
R^7 er halogen, eller C_1 - C_6 alkyl hvor nevnte C_1 - C_6 alkyl er substituert med 0-6 halogener og hvor opp til to ikke-tilstøtende CH_2 -grupper av nevnte C_1 - C_6 alkyl kan være erstattet med $-\text{O}-$; og

X er $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$, eller $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$; M^+ er et farmasøytisk akseptabelt monovalent kation; og D^{2+} er et farmasøytisk akseptabelt divalent kation, eventuelt hvor forbindelsen er



- 5 (4-(2-(4-fluorfenoksy)-5-(trifluormetyl)benzamido)-2-oksopyridin-1(2H)-yl)metyl dihydrogenfosfat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

8. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen har formel **I-G**



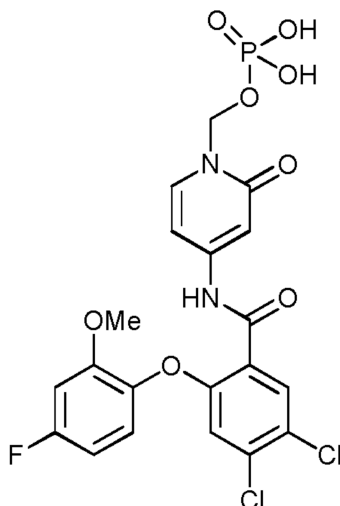
I-G

hvor, uavhengig av hvor de opptrer:

- 10 R^2 og R^3 er uavhengig halogen, eller $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl hvor nevnte $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl er substituert med 0-6 halogener;

R^5 er halogen, OH, eller $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl hvor nevnte $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl er substituert med 0-6 halogener og hvor opp til to ikke-tilstøtende CH_2 -grupper av nevnte $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl kan være erstattet med -O-; og

X er $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$, eller $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$; M^+ er et farmasøytisk akseptabelt monovalent kation; og D^{2+} er et farmasøytisk akseptabelt divalent kation, eventuelt hvor forbindelsen er



- 5 (4-(4,5-diklor-2-(4-fluor-2-metoksyfenoksy)benzamido)-2-oksopyridin-1(2H)-yl)metyl dihydrogenfosfat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9. Amorf Form C av (4-2-(4-fluor-2-metylphenoksy)-4-(trifluormetyl)benzamido)-2-oksopyridin-1(2H)-yl)metyl dihydrogenfosfat som er **karakterisert ved** et røntgenstråle pulverdiffraksjonsmønster som benytter CuK_α -stråling med en bred glorie uten noen skjelnbar diffraksjonstopp.

10. Krystallinsk Form B av (4-(2-(4-fluor-2-metylphenoksy)-4-(trifluormetyl)benzamido)-2-oksopyridin-1(2H)-yl)metyl dihydrogenfosfat som er **karakterisert ved** et røntgenstråle pulverdiffraksjonsmønster (XRPD) som omfatter minst tre omtrentlige topp-posisjoner (grader 2 theta $\pm 0,2$) når målt ved å benytte Cu K_α -stråling, valgt fra gruppen bestående av 4,4, 15,2, 16,4, 18,0, 19,1, 19,3, 19,9, 20,2, 20,5, 21,0, 22,2, 23,5, 24,2, 24,8, 26,3, 29,6, 30,1 og 31,3, når XRPD innhentes fra 4 til 40 grader 2 theta (2θ), eller som er **karakterisert ved** et røntgenstråle pulverdiffraksjonsmønster (XRPD) omfattende minst tre omtrentlige topp-posisjoner (grader 2 theta $\pm 0,2$) når målt ved å benytte Cu K_α -stråling, valgt fra gruppen bestående av 19,3, 22,2, 23,5, 26,3 og 30,1, når XRPD innhentes fra 4 til 40 grader 2 theta (2θ), eller hvor krystallform B er ytterligere **karakterisert ved** en endoterm topp med en igangsettingstemperatur ved 210 °C som målt med differensial skanning kalorimetri hvor temperaturen sveipes ved 10 °C per minutt.

- 11.** Fremgangsmåte for fremstilling av krystallinsk Form B ifølge krav 10, omfattende å sette (4-(2-(4-fluor-2-metylphenoksy)-4-(trifluormetyl)benzamido)-2-oksopyridin-1(2H)-yl)metyl dihydrogenfosfat i kontakt med vann, et organisk oppløsningsmiddel, en blanding av organiske oppløsningsmidler eller en blanding av et organisk oppløsningsmiddel og vann ved en egnet temperatur, røring i opp til 4 uker og isolering av faststoffet.
- 12.** Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen eller saltet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 og 6 til 8, den amorfe formen ifølge krav 9 eller den krystallinske Form B ifølge krav 10, og et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel, adjuvant eller vehikkel.
- 13.** Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen eller saltet ifølge krav 5, og et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel, adjuvant eller vehikkel.
- 14.** Forbindelse eller salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 og 6 til 8, amorf form ifølge krav 9, krystallinsk Form B ifølge krav 10, eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12 for anvendelse i en fremgangsmåte for inhibering av en spenningsregulert natriumkanal hos et individ.
- 15.** Forbindelse eller salt ifølge krav 5 for anvendelse i en fremgangsmåte for å inhibere en spenningsregulert natriumkanal i et individ.
- 16.** Forbindelse eller salt, amorf form, krystallinsk Form B eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 14, hvor den spenningsregulerte natriumkanal er $Na_v1.8$.
- 17.** Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge krav 15, hvor den spenningsregulerte natriumkanal er $Na_v1.8$.
- 18.** Forbindelse eller salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 og 6 til 8, amorf form ifølge krav 9, krystallinsk Form B ifølge krav 10, eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller minskning hos et individ av alvorligheten av kronisk smerte, magesmerte, nevropatisk smerte, muskuloskeletal smerte, akutt smerte, inflammatorisk smerte, kreftsmerte, idiopatisk smerte, post-kirurgisk smerte, visceral smerte, multipl sklerose, Charcot-Marie-Tooth-syndrom, inkontinens, patologisk hoste eller hjertearytmi.

19. Forbindelse eller salt ifølge krav 5 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller minskning hos et individ av alvorlighetsgraden av kronisk smerte, magesmerte, nevropatisk smerte, muskuloskeletal smerte, akutt smerte, inflammatorisk smerte, kreftsmerte, idiopatisk smerte, postkirurgisk smerte, visceral smerte, multippel sklerose, Charcot-Marie-Tooth-syndrom, inkontinens, patologisk hoste eller hjertearytmi.

20. Forbindelse eller salt, amorf form, krystallinsk Form B eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 18, hvor (i) fremgangsmåten omfatter behandling eller minskning av alvorlighetsgraden hos et individ av magesmerte, hvor magesmerte omfatter inflammatorisk tarmsykdomssmerte, Crohns sykdom-smerte eller interstitial cystitis-smerte, (ii) fremgangsmåten omfatter behandling eller minskning av alvorlighetsgraden hos et individ av nevropatisk smerte, hvor nevropatisk smerte omfatter post-herpetisk nevralgi, diabetisk nevralgi, smertefull HIV-assosiert sensorisk nevropati, trigeminal nevralgi, brennende-munn-syndrom, post-amputasjonssmerte, fantomsmerte, smertefull nevroma, traumatisk nevroma, Mortons nevroma, nerveinneklekkingsskade, spinal stenose, carpal tunnel-syndrom, radikular smerte, sciatica-smerte, nerve-avulsjonsskade, brakial plexus avulsjonsskade, kompleks regionalt smertesyndrom, medikament terapi-indusert nevralgi, kreft-kjemoterapi-indusert nevralgi, anti-retroviral terapi-indusert nevralgi, post ryggmargsskade-smerte, idiopatisk små-fiber-nevropati, idiopatisk sensorisk nevropati eller trigeminal autonom cephalagia, eventuelt idiopatisk små-fiber-nevropati eller post-herpetisk nevralgi, (iii) fremgangsmåten omfatter behandling eller minskning av alvorlighetsgraden hos et individ av nevropatisk smerte, hvor nevropatisk smerte omfatter trigeminal nevralgi, (iv) fremgangsmåten omfatter behandling eller minskning av alvorlighetsgraden hos et individ av muskuloskeletal smerte, hvor muskuloskeletal smerte omfatter osteoartrittisk smerte, ryggsmerte, kuldesmerte, brannsmerte eller tannpine, eventuelt osteoartritt-smerte, (v) fremgangsmåten omfatter behandling eller minskning av alvorlighetsgraden hos et individ av inflammasjonssmerte, hvor inflammasjonssmerte omfatter revmatoid artritt-smerte, (vi) fremgangsmåten omfatter å behandle eller minske alvorlighetsgraden hos et individ av idiopatisk smerte, hvor idiopatisk smerte omfatter fibromyalgi-smerte, (vii) fremgangsmåten omfatter å behandle eller minske alvorlighetsgraden hos et individ av akutt smerte, eventuelt akutt post-operativ smerte, (viii) fremgangsmåten omfatter å behandle eller minske alvorlighetsgraden hos et individ av postkirurgisk smerte, (ix) fremgangsmåten omfatter å behandle eller minske alvorlighetsgraden hos et individ av visceral smerte, eller (x) nevnte individ behandles med ett eller flere ytterligere terapeutiske midler administrert samtidig

med, før eller etter behandling med forbindelsen, den amorfe form, den krystallinske Form B eller den farmasøytiske sammensetningen.

- 21.** Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge krav 19, hvor (i) fremgangsmåten omfatter behandling eller minskning av alvorligheten hos et individ av magesmerte, hvor magesmerte omfatter inflammatorisk tarmsykdomssmerte, Crohns sykdomssmerte eller interstitial cystitis-smerte, (ii) fremgangsmåten omfatter behandling eller minskning av alvorligheten hos et individ av nevropatisk smerte, hvor nevropatisk smerte omfatter post-herpetisk nevralgi, diabetisk nevralgi, smertefull HIV-assosiert sensorisk nevropati, trigeminal nevralgi, brennende-munn-syndrom, post-amputasjonssmerte, fantomsmerte, smertefull nevroma, traumatisk nevroma, Mortons nevroma, nerveinneklemmings-skade, spinal stenose, carpal tunnel-syndrom, radikular smerte, sciatica-smerte, nerve-avulsjonsskade, brakial pleksus avulsjonsskade, kompleks regionalt smertesyndrom, medikament terapi-indusert nevralgi, kreft-kjemoterapi-indusert nevralgi, anti-retroviral terapi-indusert nevralgi, post ryggmargsskade-smerte, idiopatisk små-fiber-nevropati, idiopatisk sensorisk nevropati eller trigeminal autonom cephalagia eventuelt idiopatisk små-fiber-nevropati eller post-herpetisk nevralgi, (iii) fremgangsmåten omfatter behandling eller minskning av alvorligheten hos et individ av nevropatisk smerte, hvor nevropatisk smerte omfatter trigeminal nevralgi, (iv) fremgangsmåten omfatter behandling eller minskning av alvorligheten hos et individ av muskuloskeletal smerte, hvor muskuloskeletal smerte omfatter osteoartrittisk smerte, ryggsmerte, kuldesmerte, brannsmerte eller tannpine, eventuelt osteoartritt-smerte, (v) fremgangsmåten omfatter behandling eller minskning av alvorligheten hos et individ av inflammasjonssmerte, hvor inflammasjonssmerte omfatter revmatoid artritt-smerte, (vi) fremgangsmåten omfatter å behandle eller minske alvorligheten hos et individ av idiopatisk smerte, hvor idiopatisk smerte omfatter fibromyalgi-smerte, (vii) fremgangsmåten omfatter å behandle eller minske alvorligheten hos et individ av akutt smerte, eventuelt akutt post-operativ smerte, (viii) fremgangsmåten omfatter å behandle eller minske alvorligheten hos et individ av postkirurgisk smerte, (ix) fremgangsmåten omfatter å behandle eller minske alvorligheten hos et individ av visceral smerte, eller (x) nevnte individ behandles med ett eller flere ytterligere terapeutiske midler administrert samtidig med, før eller etter behandling med forbindelsen, den amorfe form, den krystallinske Form B eller den farmasøytiske sammensetningen.