



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2621493 B1

NORWAY

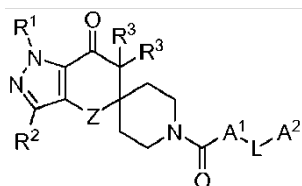
(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 491/20 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.11.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.08.17
(86)	European Application Nr.	11768163.5
(86)	European Filing Date	2011.09.20
(87)	The European Application's Publication Date	2013.08.07
(30)	Priority	2010.09.30, US, 388102 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
(73)	Proprietor	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, US-USA
(72)	Inventor	DIDIUK, Mary Theresa, 61 Hickory Lane, Madison, Connecticut 06443, US-USA DOW, Robert Lee, Pfizer Global Research and Development Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, US-USA GRIFFITH, David Andrew, Pfizer Global Research and Development 87 Cambridge Park Drive, Cambridge, Massachusetts 02140, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	N1-PYRAZOLOSPIROKETONE ACETYL-CoA CARBOXYLASE INHIBITORS
(56)	References Cited:	EP-A1- 2 123 652 WO-A1-2009/144554 WO-A1-2010/002010 WO-A1-2011/058473 WO-A1-2011/058474

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 formelen (I)**

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; hvori

R¹ er (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)sykloalkyl, tetrahydrofuranyl eller oksetanyl; hvori (C₁-C₆)alkylet eventuelt er substituert med 1 til 3 substituenten uavhengig valgt fra (C₁-C₃)alkoksy, hydroksy, fluor, fenyl, tetrahydrofuranyl eller oksetanyl;

R² er hydrogen, halo, (C₁-C₃)alkyl, eller cyano;

10 R³ hver uavhengig er hydrogen eller (C₁-C₃)alkyl;

L er en direkte binding eller et (C₁-C₆)alkylen, hvori ett karbon av (C₁-C₆)alkylenet eventuelt er erstattet med -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -O-, -S-, NH eller N(C₁-C₃)alkyl;

Z er CH₂ eller O;

15 A¹ og A² hver uavhengig er C₆-C₁₀)aryl, 5- til 12-leddet heteroaryl eller 8- til 12-leddet fusjonert heterosyklisk aryl; hvori (C₆-C₁₀)arylet, det 5- til 12-leddede heteroarylet eller det 8- til 12-leddede fusjonerte heterosykliske arylet hver eventuelt er substituert med én til tre substituenten uavhengig valgt fra (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoksy, halo, amino, (C₁-C₃)alkylamino, di(C₁-C₃)alkylamino, hydroksy, cyano og amido, hvori alkyl delen av (C₁-C₃)alkylet, (C₁-C₃)alkoksyet, 20 (C₁-C₃)alkylaminoet og di(C₁-C₃)alkylaminoet, eventuelt er substituert med én til fem fluor; og hvori én av A¹ eller A² er substituert med CO₂R⁴, (C₁-C₆)CO₂R⁴, tetrazolyl eller (C₁-C₆)tetrazolyl; og

R⁴ er (C₁-C₈)alkyl, (C₃-C₈)sykloalkyl eller (C₁-C₆)alkyl-(C₃-C₈)sykloalkyl;

25 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori R¹ er (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)sykloalkyl eller tetrahydrofuranyl; R² er hydrogen eller metyl; hver R³ er hydrogen; og L er en direkte binding eller O; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

30

3. Forbindelsen ifølge krav 2, hvori R¹ er (C₂-C₄)alkyl; A¹ og A² hver uavhengig er fenyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, indolyl, benzopyrazinyl, benzoimidazolyl, benzoimidazolonyl, pyrrolopyridinyl, pyrrolopyrimidinyl, pyrazolopyridinyl, pyrazolopyrimidinyl, hindazolyl,

indolinonyl, naftyridinyl, kinolinyl, kinolinonyl, dihydrokinolinonyl, okso-dihydrokinolinonyl, isokinolinyl, isokinolinonyl, dihydroisokinonyl eller okso-dihydroisokinonyl, hvori hver A¹ og A² eventuelt er substituert med én til tre substituenten uavhengig valgt fra fluor, klor, metyl, metoksy, amino, metylamino, dimetylamino, amido eller cyano; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

4. Forbindelsen ifølge krav 3, hvori R¹ er isopropyl eller t-butyl; og R² er hydrogen; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5. Forbindelsen ifølge krav 4, hvori A¹ er fenyl, pyridinyl, indazolyl, indolyl, benzoimidazolyl, pyrrolopyridinyl eller pyrrolopyrimidinyl; hver eventuelt substituert med ett metyl, metoksy, metylamino eller dimetylamino; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6. Forbindelsen ifølge krav 4 eller 5, hvori A² er fenyl substituert med CO₂H eller tetrazolyl; og L er en direkte binding; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

7. Forbindelsen ifølge krav 6, hvori A¹ er fenyl, indolyl eller benzoimidazolyl, eventuelt substituert med metyl eller pyridinyl, eventuelt substituert med metylamino eller dimetylamino; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

8. Forbindelse valgt fra:

4-((4-(1-Tert-butyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl)fenoksy)metyl)benzosyre;

3-(4-(1-Isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl)-6-metoksy-pyridin-2-yl)benzosyre;

3-(4-(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-1-yl)karbonyl)-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-yl)benzosyre;

3-{5-[(1-tert-butyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-6-(metylamino)pyridin-2-yl}benzosyre;

3-{5-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-6-(metylamino)pyridin-2-yl}benzosyre;

4'-[(1-tert-butyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1-yl)karbonyl]bifenyl-3-karboksylsyre;

- 4'-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]bifenyl-3-karboksylsyre;
- 4-{5-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-6-(metylamino)pyridin-2-yl}benzosyre;
- 5 4-{4-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-6-metoksypyridin-2-yl}benzosyre;
- 3-{4-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-6-metoksypyridin-2-yl}benzosyre;
- 10 4-{4-[(1-tert-butyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-6-metoksypyridin-2-yl}benzosyre;
- 3-{4-[(1-tert-butyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-6-metoksypyridin-2-yl}benzosyre;
- 4-{5-[(1-tert-butyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-6-(metylamino)pyridin-2-yl}benzosyre;
- 15 4-{5-[(1-tert-butyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-6-(etylamo)pyridin-2-yl}benzosyre;
- 4-{6-(etylamo)-5-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]pyridin-2-yl}benzosyre;
- 3-{2-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-1 H-indol-4-yl}benzosyre;
- 20 4-{2-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-1 H-indol-4-yl}benzosyre;
- 3-{2-[(1-tert-butyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-1 H-indol-4-yl}benzosyre;
- 25 4-{2-[(1-tert-butyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-1 H-indol-4-yl}benzosyre;
- 3-{5-[(1-tert-butyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-6-(etylamo)pyridin-2-yl}benzosyre;
- 3-6-(etylamo)-5-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]pyridin-2-yl}benzosyre;
- 30 3-[(1-tert-butyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1-yl)karbonyl]-5-(1,3-oksazol-2-yl)benzosyre;
- 4-({4-[(1-tert-butyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]fenoksy}metyl)benzosyre;
- 35 3-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-5-(1,3-oksazol-2-yl)benzosyre;

- 3-{6-(isopropylamino)-5-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]pyridin-2-yl}benzosyre;
- 4-{5-[(1-tert-butyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-6-(isopropylamino)pyridin-2-yl}benzosyre;
- 5 4-{6-(isopropylamino)-5-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]pyridin-2-yl}benzosyre;
- 4-{6-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-1 H-indazol-4-yl}benzosyre;
- 10 3-{4-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-yl}benzosyre;
- 4-{4-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-yl}benzosyre;
- 3-{2-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-1 H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}benzosyre;
- 15 4-{2-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-1 H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}benzosyre;
- 4-{2-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-1 H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-yl}benzosyre;
- (5-{2-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-1 H-indol-4-yl}-2-metoksyfenyl)eddik;
- 20 3-{6-(dimetylamino)-4-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]pyridin-2-yl}benzosyre;
- 4-{6-(dimetylamino)-4-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]pyridin-2-yl}benzosyre;
- 25 4-{6-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}benzosyre;
- 3-{2-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-1 H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-yl}benzosyre;
- 3-6-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}benzosyre;
- 30 4-{6-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-1 H-indol-4-yl}benzosyre;
- 4-{2-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-1 H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl}benzosyre;
- 35 3-{6-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-1 H-indol-4-yl}benzosyre;

- 3-{2-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-1 H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl}benzosyre;
- 3-{2-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-1 H-indol-6-yl}benzosyre;
- 5 4-{5-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-6-[(2,2,2-trifluoretyl)amino]pyridin-2-yl}benzosyre;
- 3-{5-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-6-(metylamino)pyridin-3-yl}benzosyre;
- 10 4-{5-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-6-(metylamino)pyridin-3-yl}benzosyre;
- 3-{2-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-1 H-benzimidazol-4-yl}benzosyre;
- 4-{2-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-1 H-benzimidazol-5-yl}benzosyre;
- 15 3-{2-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-1 H-benzimidazol-5-yl}benzosyre;
- 3-(6-(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-1-ylkarbonyl)-2-metyl-1 H-benzo[d]imidazol-4-yl)benzosyre;
- 4-(6-(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-1-ylkarbonyl)-2-metyl-1 H-benzo[d]imidazol-4-yl)benzosyre;
- 20 1-isopropyl-1'-{[3'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]karbonyl}-1,4-dihydrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(6H)-on; og
- 1-tert-butyl-1'-{[3'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]karbonyl}-1,4-dihydrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(6H)-on;
- 25 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9. Forbindelsen ifølge krav 8 valgt fra

- 3-{2-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-1 H-benzimidazol-4-yl}benzosyre;
- 30 4-{6-(dimetylamino)-4-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]pyridin-2-yl}benzosyre;
- 3-{2-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-1 H-indol-4-yl}benzosyre;
- 3-{2-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-1 H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}benzosyre;
- 35 4-{2-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-1H-benzimidazol-5-yl}benzosyre;

3-{2-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-1 H-benzimidazol-5-yl}benzoesyre;
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5 10. Forbindelsen ifølge krav 8, som er
4-{4-[(1-isopropyl-7-okso-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-6-metoksy-pyridin-2-yl}benzoesyre; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 11. Farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til og med 10; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel eksipient, tynner eller bærer.

15 12. Sammensetningen ifølge krav 11, ytterligere omfattende minst ett ytterligere anti-diabetesmiddel.

20 13. Sammensetningen ifølge krav 12, hvori antidiabetesmiddelet er valgt fra gruppen bestående av metformin, acetoheksamid, klorpropamid, diabinese, glibenklamid, glipizid, glyburid, glimepirid, gliklazid, glipentid, glikidon, glisolamid, tolazamid, tolbutamid, tendamistat, trestasin, akarbose, adiposin, kamiglibose, emiglitat, miglitol, voglibose, pradimicin-Q, salbostatin, balaglitazon, ciglitazon, darglitazon, englitazon, isaglitazon, pioglitazon, rosiglitazon, troglitazon, eksendin-3, eksendin-4, troduskemin, reservatrol,
25 hyrtiosalekstrakt, sitagliptin, vildagliptin, alogliptin og saksagliptin.

30 14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til og med 10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til og med 13 for anvendelse som medikament.

35 15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til og med 10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle eller utsette progresjonen eller debutten til type 2 diabetes og diabetesrelaterte lidelser hos dyr.

16. A farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til og med 13 for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle eller utsette

progresjonen eller debuten til type 2 diabetes og diabetesrelaterte lidelser hos dyr.