



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2684880 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/20 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.07.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.02.28
(86)	European Application Nr.	12755073.9
(86)	European Filing Date	2012.03.09
(87)	The European Application's Publication Date	2014.01.15
(30)	Priority	2011.03.10, JP, 2011052687 2011.10.13, US, 201161546805 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	Daiichi Sankyo Company, Limited, 3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426, JP-Japan
(72)	Inventor	SUGIMOTO, Yuuichi, c/o Daiichi Sankyo Company, Limited1-16-13, Kitakasai,Edogawa-ku,, Tokyo 134-8630, JP-Japan UOTO, Kouichi, c/o Daiichi Sankyo Company, Limited1-16-13, Kitakasai,Edogawa-ku,, Tokyo 134-8630, JP-Japan MIYAZAKI, Masaki, c/o Daiichi Sankyo Company, Limited1-16-13, Kitakasai,Edogawa-ku,, Tokyo 134-8630, JP-Japan SETOGUCHI, Masaki, c/o Daiichi Sankyo Company, Limited1-16-13, Kitakasai,Edogawa-ku,, Tokyo 134-8630, JP-Japan TANIGUCHI, Toru, c/o Daiichi Sankyo Company, Limited1-16-13, Kitakasai,Edogawa-ku,, Tokyo 134-8630, JP-Japan YOSHIDA, Keisuke, c/o Daiichi Sankyo Company, Limited1-16-13, Kitakasai,Edogawa-ku,, Tokyo 134-8630, JP-Japan YAMAGUCHI, Akitake, c/o Daiichi Sankyo Company, Limited1-16-13, Kitakasai,Edogawa-ku,, Tokyo 134-8630, JP-Japan YOSHIDA, Shoko, c/o Daiichi Sankyo Company, Limited1-2-58,

Hiromachi, Shinagawa-ku,, Tokyo 140-8710, JP-Japan
 WAKABAYASHI, Takanori, c/o Daiichi Sankyo Company, Limited 1-16-13,
 Kitakasai, Edogawa-ku,, Tokyo 134-8630, JP-Japan

(74) Agent or Attorney TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **DISPIROPYRROLIDINE DERIVATIVE**

(56) References

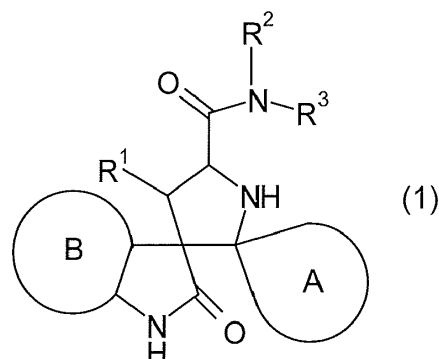
Cited:

SHANMUGAM, P. ET AL.: 'A facile and efficient synthesis of highly functionalized 3,3'-dispiropyrrolidine- and 3,3'-dispiropyrrrolizidine bisoxindoles via [3+2] cycloaddition' TETRAHEDRON LETTERS vol. 49, no. 16, 2008, pages 2611 - 2615, XP022541938, LAKSHMI, N.V. ET AL.: 'An expedient approach for the synthesis of dispiropyrrolidine bisoxindoles, spiropyrrolidine oxindoles and spiroindane-1,3-diones through 1,3-dipolar cycloaddition reactions' TETRAHEDRON LETTERS vol. 51, no. 7, 2010, pages 1064 - 1068, XP026850878, BABU, A.R. ET AL.: 'Ultrasonic assisted-silica mediated [3+2] cycloaddition of azomethine ylides-a facile multicomponent one-pot synthesis of novel dispiroheterocycles' TETRAHEDRON LETTERS vol. 48, no. 38, 2007, pages 6809 - 6813, XP022208806, SURESH, B.A. ET AL.: 'TiO₂-silica mediated one pot three component 1,3-dipolar cycloaddition reaction: a facile and rapid synthesis of dispiro acenaphthenone/oxindole [indanedione/ oxindole] pyrroloisquinoline ring systems' TETRAHEDRON vol. 63, no. 33, 2007, pages 8010 - 8016, XP022138270, BABU, A.R. ET AL.: 'ZrOC12.8H₂O-mediated microwave induced [3+2] cycloaddition of azomethine ylides. A facile one-pot synthesis of novel dispiroheterocycles' TETRAHEDRON LETTERS vol. 48, no. 2, 2007, pages 305 - 308, XP005796738, JAYASHANKARAN, J. ET AL.: 'Synthesis of Novel Ferrocenyl Oxindole and Ferrocene Substituted Dispiroheterocycles Through [3+2] Cycloaddition of Azomethine Ylides' SYNTHETIC COMMUNICATIONS vol. 36, no. 7, 2006, pages 979 - 986, XP055122430, BABU, A.R. ET AL.: 'Heteropolyacid-silica mediated [3+2] cycloaddition of azomethine ylides-a facile multicomponent one-pot synthesis of novel dispiroheterocycles' TETRAHEDRON LETTERS vol. 47, no. 52, 2006, pages 9221 - 9225, XP025005220, GIUSEPPE, G. ET AL.: 'The crystal structure of 2-(5,7-dichloro-1-methyloxindol)-3-spiro-1'-(2'-benzoylhexahydropyrrolizin)-3'-spiro-2"-indan-1", 3"-dione' ZEITSCHRIFT FUER KRISTALLOGRAPHIE vol. 209, no. 4, 1994, pages 360 - 362, XP008170857, CASASCHI, A. ET AL.: 'Retention of the configuration of oxindolin-3-ylidene dipolarophiles in the reaction with azomethine ylides from ninhydrin and secondary amino acids' GAZZETTA CHIMICA ITALIANA vol. 123, no. 3, 1993, pages 137 - 143, XP008170881, GRIGG, R. ET AL.: 'Decarboxylative transamination. A new route to spirocyclic and bridgehead-nitrogen compounds. Relevance to a-amino acid decarboxylases' JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS 1984, pages 182 - 183, XP002145087, EP-A2- 2 707 372, WO-A1-99/12904, WO-A2-2006/091646, WO-A2-2008/036168, US-A1- 2007 213 341, LIU, H. ET AL.: 'Regio- and Stereoselective Synthesis of Novel Dispiropyrrolidine Bisoxindole Derivatives via Multicomponent Reactions' JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY vol. 12, no. 2, 2010, pages 292 - 294, XP055122345, BABU, A.R. ET AL.: 'Regioselective synthesis of novel dispiro-oxindoloindenoquinoxaline pyrrolidines through 1,3-dipolar cycloaddition methodology' SYNTHETIC COMMUNICATIONS vol. 38, no. 9, 2008, pages 1433 - 1438, XP055122349

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 representert av generell formel (1) eller et salt derav:



5

hvor

ring A representerer en spiroforbundet 4- til 6-leddet mettet hydrokarbonring som kan ha én eller flere substituenten valgt fra gruppe 1 eller en spiroforbundet 6-leddet mettet heterosyklisk ring som kan ha én eller flere substituenten valgt fra gruppe 1 ;

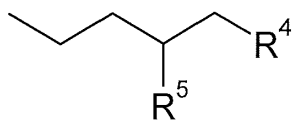
10 ring B representerer en benzenring som kan ha én eller flere substituenten valgt fra gruppe 2, en pyridinring som kan ha én eller flere substituenten valgt fra gruppe 2 eller en pyrimidinring som kan ha én eller flere substituenten valgt fra gruppe 2;

R^1 representerer en arylgruppe som kan ha én eller flere substituenten valgt fra gruppe 3, en heteroarylgruppe som kan ha én eller flere substituenten valgt fra gruppe 3, en C_3 - C_6 -sykloalkylgruppe som kan ha én eller flere substituenten valgt fra gruppe 3 eller en C_3 - C_6 -sykloalkenylgruppe som kan ha én eller flere substituenten valgt fra gruppe 3;

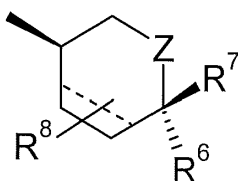
R^2 representerer en C_1 - C_6 -alkylgruppe som kan være substituert med ett til tre halogenatomer eller en til tre hydroksygrupper, eller et hydrogenatom; og

R^3 representerer en gruppe representert av de følgende generelle formlene (2), (3), eller

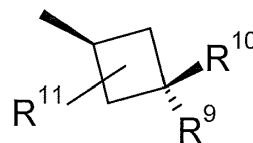
20



(2)



(3)



(4)

hvor i formel (2),

R^4 og R^5 hver uavhengig representerer en hydroksygruppe, en C_1 - C_6 -alkylgruppe, eller en C_1 - C_6 -alkoksygruppe eller R^4 og R^5 sammen med karbonatomene som henholdsvis R^4 - og R^5 -gruppene er bundet til kan danne en 4- til 6-leddet mettet hydrokarbonring;

25

i formel (3),

indikerer den brutte linjen i ringstrukturen at bindingen kan være en dobbeltbinding, R^6 representerer en C_1 - C_6 -alkylgruppe som kan ha én eller flere substituenten valgt fra gruppe 4, en karbamoylgruppe som kan ha én eller flere substituenten valgt fra gruppe 5,

5 en 5- eller 6-leddet nitrogenholdig heteroarylgruppe som kan være substituert med en oksogruppe eller én eller flere C_1 - C_6 -alkylgrupper som kan være substituert med en oksogruppe eller én hydroksygruppe, en hydroksygruppe eller $-NR'R''$, hvori R' og R'' hver uavhengig representerer en C_1 - C_6 -alkylgruppe som kan være substituert med ett til tre halogenatomer, en oksogruppe eller én til tre hydroksygrupper, en C_3 - C_4 -sykloalkylgruppe som kan være substituert med ett til tre halogenatomer eller én til tre hydroksygrupper, eller et hydrogenatom, eller R' og R'' sammen med nitrogenatomet som R' og R'' er bundet til, kan danne en 4- til 7-leddet nitrogenholdig heterosyklisk gruppe som kan ha én eller flere substituenten valgt fra en C_1 - C_6 -alkylgruppe og en hydroksygruppe,

15 R^7 representerer en C_1 - C_6 -alkylgruppe som kan være substituert med én hydroksygruppe, en hydroksygruppe eller et hydrogenatom, eller R^6 og R^7 kan sammen danne en spiroforbundet 4- til 6-leddet hydrokarbonring eller en spiroforbundet 4- til 6-leddet nitrogenholdig heterosyklisk ring,

R^8 er fraværende eller representerer én eller flere substituenten valgt fra en hydroksygruppe, en C_1 - C_6 -alkylgruppe, og en C_1 - C_6 -alkoksygruppe og Z representerer CH_2 , NH , eller et oksygenatom; og i formel (4),

R^9 representerer en C_1 - C_6 -alkylgruppe som kan ha én eller flere substituenten valgt fra gruppe 4, en karbamoylgruppe som kan ha én eller flere substituenten valgt fra gruppe 5, en 5- eller 6-leddet nitrogenholdig heteroarylgruppe som kan være substituert med en oksogruppe eller én eller flere C_1 - C_6 -alkylgrupper som kan være substituert med en oksogruppe eller én hydroksygruppe, en hydroksygruppe eller $-NR'R''$, hvori R' og R'' hver uavhengig representerer en C_1 - C_6 -alkylgruppe som kan være substituert med ett til tre halogenatomer, en oksogruppe eller én til tre hydroksygrupper, en C_3 - C_4 -sykloalkylgruppe som kan være substituert med ett til tre halogenatomer eller én til tre hydroksygrupper, eller et hydrogenatom, eller R' og R'' sammen med nitrogenatomet som R' og R'' er bundet til, kan danne en 4- til 7-leddet nitrogenholdig heterosyklisk gruppe som kan ha én eller flere substituenten valgt fra en C_1 - C_6 -alkylgruppe og en hydroksygruppe,

30 R^{10} representerer en C_1 - C_6 -alkylgruppe som kan være substituert med én hydroksygruppe, en hydroksygruppe eller et hydrogenatom, eller R^9 og R^{10} kan sammen danne en spiroforbundet 4- til 6-leddet hydrokarbonring eller en spiroforbundet 4- til 6-leddet nitrogenholdig heterosyklisk ring, og

R¹¹ er fraværende eller representerer én eller flere substituenten valgt fra en hydroksygruppe, en C₁-C₆-alkylgruppe, og en C₁-C₆-alkoksygruppe:

Gruppe 1: et halogenatom, en C₁-C₆-alkylgruppe som kan være substituert med ett til tre halogenatomer, en C₁-C₆-alkoksygruppe og en cyanogruppe,

5 Gruppe 2: et halogenatom, en C₁-C₆-alkylgruppe som kan være substituert med ett til tre halogenatomer, en C₃-C₄-sykloalkylgruppe som kan være substituert med ett til tre halogenatomer, en vinylgruppe, en etynylgruppe, en cyanogruppe og en C₁-C₆-alkoksygruppe,

10 Gruppe 3: et halogenatom, en C₁-C₆-alkylgruppe som kan være substituert med ett til tre halogenatomer eller én til tre hydroksygrupper, en C₃-C₄-sykloalkylgruppe som kan være substituert med ett til tre halogenatomer eller ett til tre hydroksygrupper, en vinylgruppe, en etynylgruppe, en cyanogruppe, -OR', -NR'R'', -COOR', og -CONHR', hvori R' og R'' hver uavhengig representerer en C₁-C₆-alkylgruppe som kan være substituert med ett til tre halogenatomer eller én til tre hydroksygrupper, en C₃-C₄-sykloalkylgruppe
15 som kan være substituert med ett til tre halogenatomer eller én til tre hydroksygrupper, eller et hydrogenatom, eller R' og R'' sammen med nitrogenatomet som R' og R'' er bundet til, kan danne en 4- til 7-leddet nitrogenholdig heterosyklisk gruppe som kan ha én eller flere substituenten valgt fra en C₁-C₆-alkylgruppe og en hydroksygruppe,

Gruppe 4: et halogenatom, en hydroksygruppe, en karbamoylgruppe, en
20 morfolinogruppe, en C₁-C₆-alkoksygruppe, en C₁-C₆-alkylsulfonfylgruppe og -NR'R'', hvori R' og R'' hver uavhengig representerer en C₁-C₆-alkylgruppe som kan være substituert med ett til tre halogenatomer, en til tre hydroksygrupper eller en oksogruppe, en C₃-C₄-sykloalkylgruppe som kan være substituert med ett til tre halogenatomer eller en til tre hydroksygrupper, eller et hydrogenatom, eller R' og R'' sammen med nitrogenatomet
25 som R' og R'' er bundet til, kan danne en 4- til 7-leddet nitrogenholdig heterosyklisk gruppe som kan ha én eller flere substituenten valgt fra en C₁-C₆-alkylgruppe og en hydroksygruppe, og

Gruppe 5: en C₁-C₆-alkylgruppe som kan være substituert med ett til tre halogenatomer, en til tre hydroksygrupper eller en C₁-C₆-alkoksygruppe, en C₃-C₆-sykloalkylgruppe, en
30 C₁-C₆-alkoksygruppe og en tetrahydropyranylgruppe.

2. Forbindelse ifølge krav 1, der ring B representerer en benzenring som kan ha én eller flere substituenten bundet til 5- eller 6-posisjonen valgt fra et halogenatom, en C₁-C₆-alkylgruppe som kan være substituert med ett til tre halogenatomer, en cyanogruppe og
35 en C₁-C₆-alkoksygruppe.

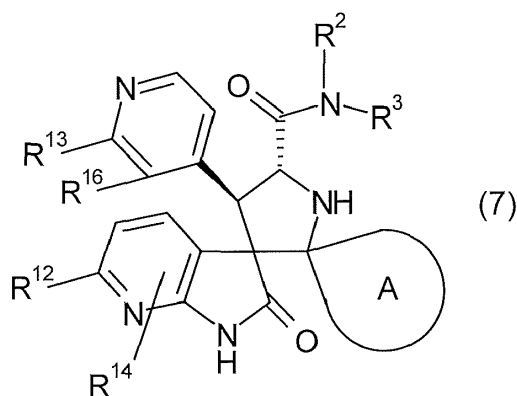
3. Forbindelse ifølge krav 1, der ring B representerer en pyridinring som kan ha en substituent bundet til 6-posisjonen valgt fra et halogenatom, en C₁-C₆-alkylgruppe som

kan være substituert med ett til tre halogenatomer, en cyanogruppe og en C₁-C₆-alkoksygruppe.

4. Forbindelse ifølge ett av de foregående kravene, der R¹ representerer en fenylgruppe som kan ha et kloratom bundet til 3-posisjonen eller et kloratom og et fluoratom bundet til henholdsvis 3- og 2-posisjonene.

5. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 3, der R¹ representerer en pyridylgruppe som kan ha ett kloratom bundet til 2-posisjonen eller et kloratom og et fluoratom bundet til henholdsvis 2- og 3-posisjonene.

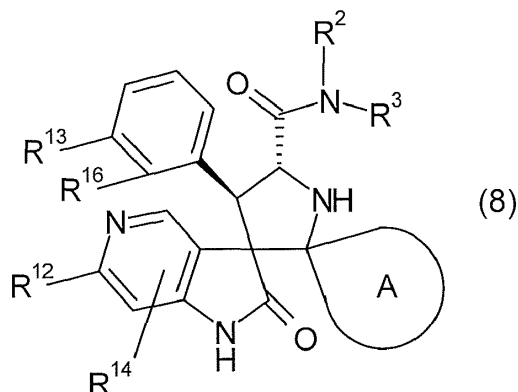
6. Forbindelse ifølge krav 1, representert av generell formel (7) eller et salt derav:



hvor

ring A, R², og R³ har samme betydning som henholdsvis ring A, R², og R³, i krav 1; R¹², R¹³, og R¹⁶ representerer en gruppe valgt fra et halogenatom, en C₁-C₆-alkylgruppe som kan være substituert med ett til tre halogenatomer og en cyanogruppe; og R¹⁴ er fraværende eller representerer én eller flere substituenten valgt fra et halogenatom, en C₁-C₆-alkylgruppe som kan være substituert med ett til tre halogenatomer og en cyanogruppe.

7. Forbindelse ifølge krav 1, representert av generell formel (8) eller et salt derav:



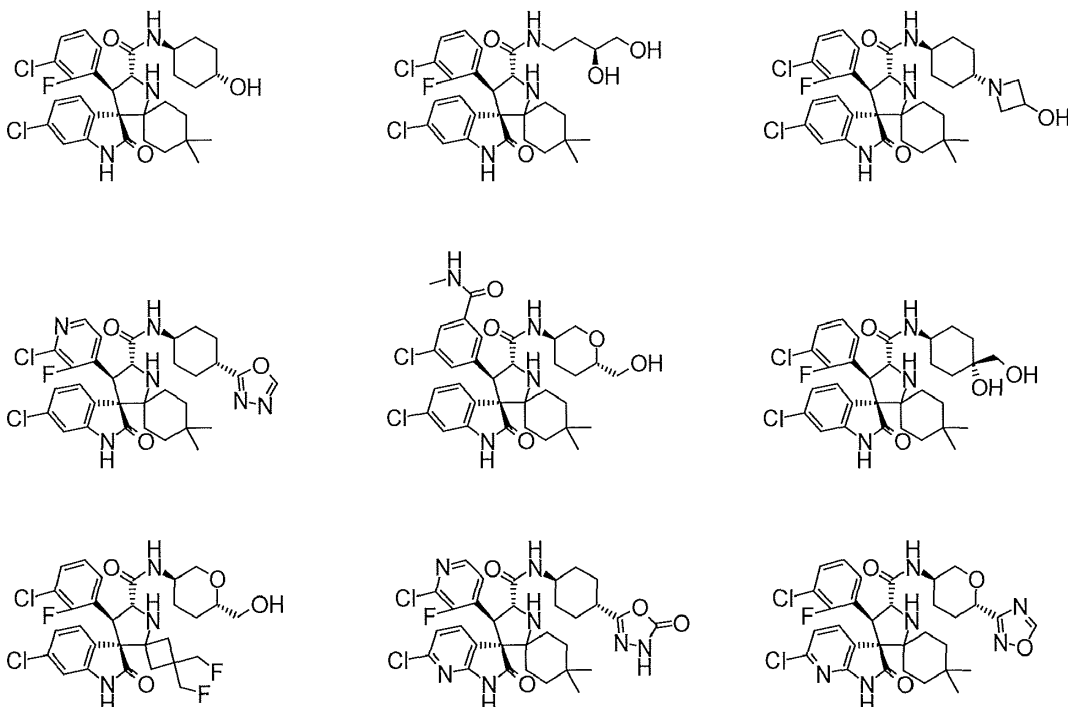
hvor

ring A, R^2 , og R^3 har samme betydning som henholdsvis ring A, R^2 , og R^3 , i krav 1;

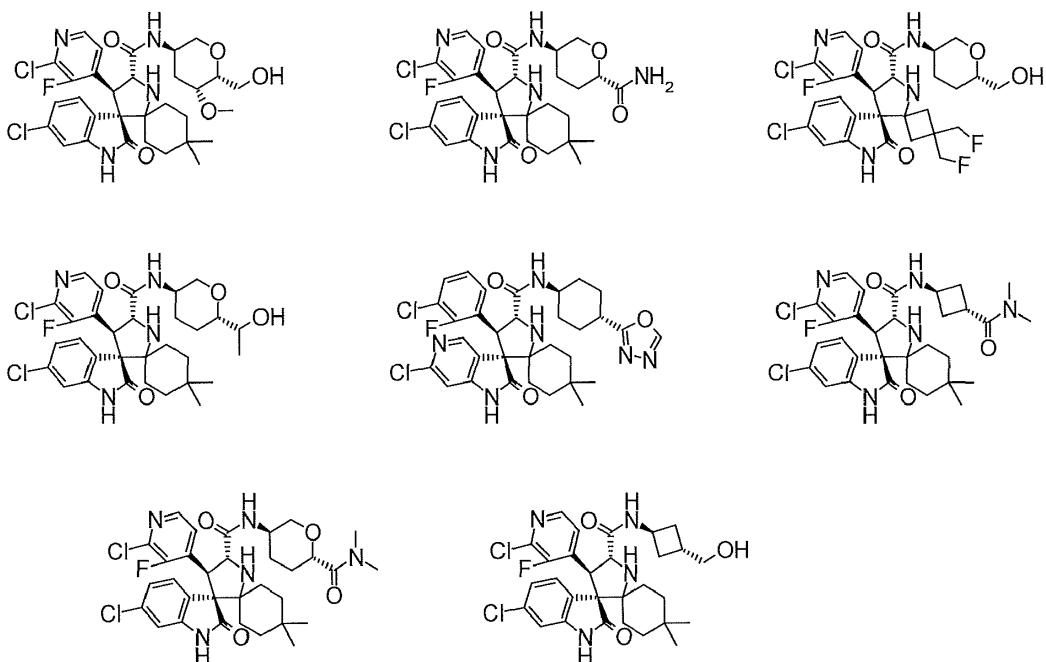
- 5 R^{12} , R^{13} , og R^{16} representerer en gruppe valgt fra et halogenatom, en C_1 - C_6 -alkylgruppe som kan være substituert med ett til tre halogenatomer og en cyanogruppe; og R^{14} er fraværende eller representerer én eller flere substituenten valgt fra et halogenatom, en C_1 - C_6 -alkylgruppe som kan være substituert med ett til tre halogenatomer og en cyanogruppe.

10

8. Forbindelse ifølge krav 1, som er valgt fra den følgende gruppen eller et salt derav:



15



5

9. Forbindelse ifølge krav 1 som er (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-karbamoyltetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6"-klor-4'-(2-klor-3-fluorpyridin-4-yl)-4,4-dimetyl-2"-okso-1",2"-dihydrodispiro[sykloheksan-1,2'-pyrrolidin-3',3"-indol]-5'-karboksamidhydroklorid.

10

10. Forbindelse ifølge krav 1 som er (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-karbamoyltetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6"-klor-4'-(2-klor-3-fluorpyridin-4-yl)-4,4-dimetyl-2"-okso-1",2"-dihydrodispiro[sykloheksan-1,2'-pyrrolidin-3',3"-indol]-5'-karboksamidsulfat.

15

11. Forbindelse ifølge krav 1 som er (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-karbamoyltetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6"-klor-4'-(2-klor-3-fluorpyridin-4-yl)-4,4-dimetyl-2"-okso-1",2"-dihydrodispiro[sykloheksan-1,2'-pyrrolidin-3',3"-indol]-5'-karboksamidmetansulfonat.

20

12. Forbindelse ifølge krav 1 som er (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-karbamoyltetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6"-klor-4'-(2-klor-3-fluorpyridin-4-yl)-4,4-dimetyl-2"-okso-1",2"-dihydrodispiro[sykloheksan-1,2'-pyrrolidin-3',3"-indol]-5'-karboksamidetansulfonat.

25

13. Forbindelse ifølge krav 1 som er (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-karbamoyltetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6"-klor-4'-(2-klor-3-fluorpyridin-4-yl)-4,4-dimetyl-2"-okso-1",2"-dihydrodispiro[sykloheksan-1,2'-pyrrolidin-3',3"-indol]-5'-karboksamidbenszensulfonat.

14. Forbindelse ifølge krav 1 som er (3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-karbamoyltetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6"-klor-4'-(2-klor-3-fluorpyridin-4-yl)-4,4-dimetyl-2"-okso-1",2"-

dihydrodispiro[sykloheksan-1,2'-pyrrolidin-3',3''-indol]-5'-karboksamid-p-toluensulfonat.

15. Forbindelse ifølge krav 1 som er (3'R,4'S,5'R)-6''-klor-4'-(2-klor-3-fluorpyridin-4-yl)-N-{(3R,6S)-6-[1-hydroksyetyl]tetrahydro-2H-pyran-3-yl}-4,4-dimetyl-2''-okso-1'',2''-dihydrodispiro[sykloheksan-1,2'-pyrrolidin-3',3''-indol]-5'-karboksamidbenszensulfonat.

16. (2S,5R)-5-({[(3'R,4'S,5'R)-6''-klor-4'-(2-klor-3-fluorpyridin-4-yl)-4,4-dimetyl-2''-okso-1'',2''-dihydrodispiro[sykloheksan-1,2'-pyrrolidin-3',3''-indol]-5'-yl]karbonyl}amino)tetrahydro-2H-pyran-2-karboksylsyre.

17. Medikament som omfatter en forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 8 eller et salt derav eller en forbindelse ifølge ett av kravene 9 til 16 som en aktiv bestanddel.

18. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 8 eller et salt derav eller en forbindelse ifølge ett av kravene 9 til 16 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

19. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 8 eller et salt derav eller en forbindelse ifølge ett av kravene 9 til 16 for anvendelse som en hemmer av Mdm2.

20. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 8 eller et salt derav eller en forbindelse ifølge ett av kravene 9 til 16 for anvendelse som en hemmer av Mdm2-ubiquitinligase.

21. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 8 eller et salt derav eller en forbindelse ifølge ett av kravene 9 til 16 for anvendelse som en hemmer av p53-Mdm2-binding.

22. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 8 eller et salt derav eller en forbindelse ifølge ett av kravene 9 til 16 for anvendelse som en hemmer av p53-transkripsjonsaktivitet.

23. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 8 eller et salt derav eller en forbindelse ifølge ett av kravene 9 til 16 for anvendelse som en hemmer av p53-nedbrytning.

24. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 8 eller et salt derav eller en forbindelse ifølge ett av kravene 9 til 16 for anvendelse ved å behandle kreft.

25. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 24, hvori kreften er lungekreft, brystkreft, prostatakreft, tykktarmskreft, akutt myeloid leukemi, ondartet lymfom, malignt melanom, retinoblastom, nevroblastom eller sarkom.