



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2897956 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.02.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.11.09
(86)	European Application Nr.	13792085.6
(86)	European Filing Date	2013.09.06
(87)	The European Application's Publication Date	2015.07.29
(30)	Priority	2012.09.21, US, 201261703969 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	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, US-USA
(72)	Inventor	AM ENDE, Christopher William, 32 Hunting Ridge Drive, Mystic, Connecticut 06355, US-USA GREEN, Michael Eric, 22 Ward Street, Apt No. 2, Boston, Massachusetts 02127, US-USA JOHNSON, Douglas Scott, 85 Adin Drive, Concord, Massachusetts 01742, US-USA KAUFFMAN, Gregory Wayne, 30 Boulder Way, East Greenwich, Rhode Island 02818, US-USA O'DONNELL, Christopher John, 71 Oxford Court, Mystic, Connecticut 06355, US-USA PATEL, Nandini Chaturbhai, 70 Hope Avenue Apt. 205, Waltham, Massachusetts 02453, US-USA PETTERSSON, Martin Youngjin, 3 Gilson Road, Littleton, Massachusetts 01460, US-USA STEPAN, Antonia Friederike, 1110 Beacon Street, Apt 2B, Brookline, Massachusetts 02446, US-USA STIFF, Cory Michael, 883 Montauk Avenue Apt. 4, New London, Connecticut 06320, US-USA SUBRAMANYAM, Chakrapani, 314 Great Pond Road, South Glastonbury, Connecticut 06733, US-USA TRAN, Tuan Phong, 106 Church Hill Road, Ledyard, Connecticut 06339, US-USA VERHOEST, Patrick Robert, 23 Calvin Road, Newton, Massachusetts 02460, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

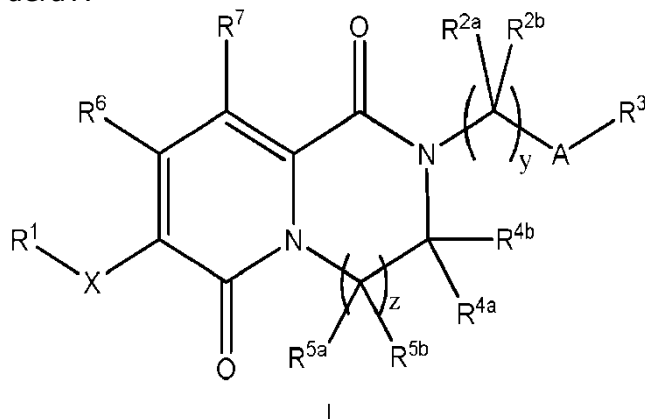
(54) Title **NOVEL BICYCLIC PYRIDINONES**

(56) References
Cited: WO-A1-2011/048525
WO-A1-2012/131539

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 strukturen i formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:



hvor:

X er et 5- til 14-leddet heteroaryl inneholdende 1-3 heteroatomer;

R¹ er hydrogen, halogen, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-sykloalkyl eller C₂-C₆-alkenyl; hvori alkylet, sykloalkylet eller alkenylet eventuelt er substituert med én til tre substituenten som hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av fluor, hydroksyl og C₁-C₆-alkoksy;

A er et C₃-C₆-sykloalkyl eller et 4- til 10-leddet heterosykloalkyl; hvori sykloalkylet eller heterosykloalkylet eventuelt er substituert med én til tre substituenten som hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen og C₁-C₆alkyl;

R^{2a} og R^{2b} ved hver forekomst uavhengig er hydrogen, fluor, cyano, -CF₃, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₃-C₆-sykloalkyl, C₄-C₈-bisykloalkyl, C₂-C₆-alkynyl eller fenyl; hvori alkylet, alkenylet, sykloalkylet, bisykloalkylet, alkynylet eller fenylet eventuelt er substituert med én til tre substituenten som hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av cyano, C₁-C₃-alkyl og fluor; eller R^{2a} og R^{2b} danner sammen med karbonet som de er bundet til, et 3- to 5-leddet sykloalkyl eventuelt substituert med én til tre R⁸;

R³ er hydrogen, halogen, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, -(C(R¹⁰)₂)_t-(C₃-C₆-sykloalkyl), -(C(R¹⁰)₂)_t-(4- til 10-leddet heterosykloalkyl), -(C(R¹⁰)₂)_t-(C₆-C₁₀-aryl), -(C(R¹⁰)₂)_t-(5-til 10-leddet heteroaryl) eller -(C(R¹⁰)₂)_t-OR¹²; hvori alkylet, alkenylet, sykloalkylet, heterosykloalkylet, arylet eller heteroarylet eventuelt er substituert med én til fem R¹¹;

R^{4a} og R^{4b} er hver uavhengig hydrogen, -CF₃ eller C₁-C₆alkyl, hvori alkylet eventuelt er substituert med én til tre substituenten som hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -CF₃, cyano og fluor; eller R^{4a} og R^{4b} danner sammen

- med karbonet som de er bundet til, et 3- til 5-leddet sykloalkyl, hvori sykloalkylet eventuelt er substituert med én til tre substituenten som hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av $-\text{CF}_3$, cyano, fluor og $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl;
 R^{5a} og R^{5b} ved hver forekomst er hver uavhengig hydrogen, $-\text{CF}_3$ eller $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, hvori alkylet eventuelt er substituert med én til tre substituenten som hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av $-\text{CF}_3$, cyano og fluor; eller R^{5a} og R^{5b} danner sammen med karbonet som de er bundet til, et 3- til 5-leddet sykloalkyl, hvori sykloalkylet eventuelt er substituert med én til tre substituenten som hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av $-\text{CF}_3$, cyano, fluor og $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl;
 R^6 , R^7 og R^8 er hver uavhengig hydrogen, $-\text{CF}_3$, cyano, halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl eller $-\text{OR}^9$; under forutsetningen av at R^6 og R^7 ikke begge kan være $-\text{OH}$;
 R^9 er hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl eller $-\text{CF}_3$; hvori alkylet eventuelt er substituert med én til tre substituenten som hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av cyano og fluor;
hver R^{10} uavhengig er hydrogen, halogen, cyano, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl eller $-\text{SF}_5$; hvori alkylet eventuelt er substituert med én til tre fluor;
hver R^{11} uavhengig er hydrogen, halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{SF}_5$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OR}^{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkynyl, $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_t\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{-sykloalkyl)}$, $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_t\text{-(C}_6\text{-C}_{10}\text{-aryl)}$ eller $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_t\text{-(5- til 10-leddet heteroaryl)}$ hvori $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, alkylet, alkenylet, alkynylet, sykloalkylet, arylet eller heteroarylet eventuelt er substituert med én til fem substituenten som hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen og $-\text{CF}_3$;
hver R^{12} er hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, $-(\text{C}(\text{R}^{13})_2)_n\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{-sykloalkyl)}$, $-(\text{C}(\text{R}^{13})_2)_n\text{-(4- til 10-leddet heterosykloalkyl)}$, $-(\text{C}(\text{R}^{13})_2)_n\text{-(C}_6\text{-C}_{10}\text{-aryl)}$ eller $-(\text{C}(\text{R}^{13})_2)_n\text{-(5- til 10-leddet heteroaryl)}$; hvori alkylet, sykloalkylet, heterosykloalkylet, arylet eller heteroarylet eventuelt er substituert med én til fem R^{14} ;
hver R^{13} uavhengig er hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkynyl, halogen, cyano, $-\text{CF}_3$ eller $-\text{OCF}_3$;
 R^{14} uavhengig er hydrogen, $-\text{CF}_3$, cyano, halogen eller $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl; hvori alkylet eventuelt er substituert med én til tre substituenten som hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydroksyl, $-\text{CF}_3$, cyano og fluor; og
hver t eller n er et heltall uavhengig valgt fra 0, 1, 2 eller 3;
hver z er et heltall uavhengig valgt fra 1 eller 2;
hver y er et heltall uavhengig valgt fra 0, 1, 2, 3 eller 4.

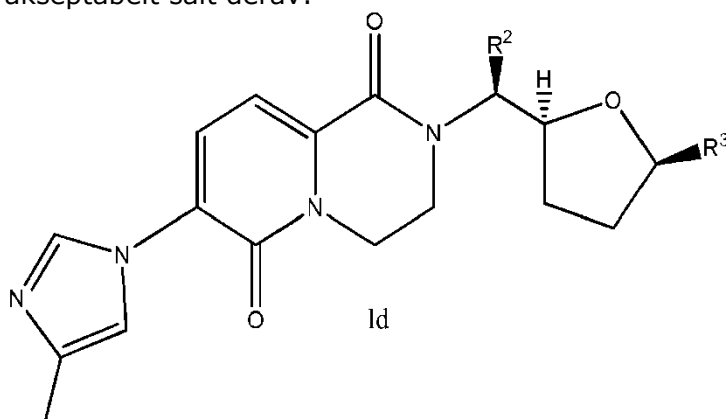
- 2.** Forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori X er imidazolyl, pyrazolyl, isotiazolyl, tiazolyl, isoksazolyl, oksazolyl eller pyridyl; og R¹ er C₁-C₆-alkyl.
- 5 **3.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori X er imidazolyl; og R¹ er metyl.
- 10 **4.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori z er 1; og R^{4a} og R^{4b} er hver uavhengig hydrogen eller metyl.
- 15 **5.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R^{5a}, R^{5b}, R⁶ og R⁷ uavhengig er hydrogen.
- 20 **6.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori y er 0 eller 1; og R^{2a} og R^{2b} uavhengig er hydrogen eller metyl.
- 25 **7.** Forbindelsen ifølge hvilke som helst av de foregående kravene eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori A er syklobutyl, syklopentyl eller sykloheksyl.
- 30 **8.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori A er dihydroisoksazolyl, tetrahydrofuranyl eller tetrahydropyranyl.
- 35 **9.** Forbindelsen ifølge krav 8 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori A er tetrahydrofuranyl.
- 10.** Forbindelsen ifølge krav 8 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori A er tetrahydropyranyl.
- 11.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R³ er -(C(R¹⁰)₂)_t-(C₆-C₁₀-aryl) eller -(C(R¹⁰)₂)_t-OR¹²; og t er 0 eller 1.

12. Forbindelsen ifølge krav 11 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R^3 er $-(C(R^{10})_2)_t-(C_6-C_{10}\text{-aryl})$; t er 0; og arylet er fenyl, eventuelt substituert med én til tre R^{11} , hvori R^{11} er valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, $-CF_3$, $-SF_5$, $-OR^{12}$, C_1-C_3 -alkyl og C_3-C_6 -sykloalkyl; hvori alkylet eller sykloalkylet eventuelt og uavhengig er substituert med én til tre substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen og $-CF_3$.

13. Forbindelsen ifølge krav 11 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R^3 er $-(C(R^{10})_2)_t-(5\text{- til }10\text{-leddet heteroaryl})$, og heteroarylet er tiofenyl, eventuelt substituert med én til tre R^{11} , hvori R^{11} er valgt fra gruppen bestående av fluor, klor og $-CF_3$.

14. Forbindelsen ifølge krav 11 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R^3 er $-(C(R^{10})_2)_t-OR^{12}$; t er 0; og R^{12} er valgt fra fenyl, naftyl eller dihydroindenyl; hvori fenylet, naftylet eller dihydroindenylet eventuelt og uavhengig er substituert med én til tre R^{14} valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, $-CF_3$ og C_1-C_3 -alkyl; hvori alkylet uavhengig kan være substituert med én til tre substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen og $-CF_3$.

15. Forbindelse ifølge krav 1 med strukturen i formel Id eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:



hvor:

R^2 er hydrogen eller metyl; R^3 er $-(C(R^{10})_2)_t-(C_6-C_{10}\text{-aryl})$ eller $-(C(R^{10})_2)_t-(5\text{- til }10\text{-leddet heteroaryl})$, hvori arylet eller heteroarylet eventuelt er substituert med én til tre R^{11} uavhengig valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, $-CF_3$, $-SF_5$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ og $-OCHF_2$; R^{10} er uavhengig hydrogen, halogen, cyano, $-CF_3$, C_1-C_6 -alkyl eller $-SF_5$; hvori alkylet eventuelt er substituert med én til tre fluor; og t er 0 eller 1.

16. Forbindelsen ifølge krav 15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori t er 0; og R^3 er fenyl, eventuelt substituert med én til tre R^{11} .

5 **17.** Forbindelsen ifølge krav 15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R^3 er tiofenyl, eventuelt substituert med én til tre R^{11} .

10 **18.** Forbindelsen ifølge krav 15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori forbindelsen er 7-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-2-[(1*S*)-1-{(2*S*,5*R*)-5-[4-(trifluormetyl)fenyl]tetrahydrofuran-2-yl}etyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-1,6-dion.

15 **19.** Forbindelsen ifølge krav 15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori forbindelsen er 2-[(1*S*)-1-{(2*S*,5*R*)-5-[4-klor-2-(trifluormetyl)fenyl]tetrahydrofuran-2-yl}etyl]-7-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-1,6-dion.

20 **20.** Forbindelsen ifølge krav 15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori forbindelsen er 2-[(1*S*)-1-{(2*S*,5*R*)-5-[3,5-difluor-4-(trifluormetyl)fenyl]tetrahydrofuran-2-yl}etyl]-7-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-1,6-dion.

25 **21.** Forbindelsen ifølge krav 15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori forbindelsen er 2-{(1*S*)-1-[(2*S*,5*R*)-5-(4-klor-3,5-difluorfenyl)tetrahydrofuran-2-yl]etyl}-7-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-1,6-dion.

30 **22.** Forbindelsen ifølge krav 15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori forbindelsen er 2-[(1*S*)-1-{(2*S*,5*R*)-5-[4,5-difluor-2-(trifluormetyl)fenyl]tetrahydrofuran-2-yl}etyl]-7-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-1,6-dion.

35 **23.** Forbindelsen ifølge krav 15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori forbindelsen er 2-[(1*S*)-1-{(2*S*,5*R*)-5-[4-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl]tetrahydrofuran-2-yl}etyl]-7-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-1,6-dion.

24. Forbindelsen ifølge krav 15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori forbindelsen er 2-[(1*S*)-1-{(2*S*,5*R*)-5-[4-klor-5-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl]tetrahydrofuran-2-yl}etyl]-7-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-1,6-dion.

5

25. Forbindelsen ifølge krav 15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori forbindelsen er 2-[(1*S*)-1-{(2*S*,5*R*)-5-[4-klor-3-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl]tetrahydrofuran-2-yl}etyl]-7-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-1,6-dion.

10

26. Forbindelse som definert ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 25 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandling av nevrodegenerasjon og psykiatriske lidelser, inkludert Alzheimers sykdom eller Niemann-Picks sykdom type C.

15

27. Farmasøytisk sammensetning, omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 25 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.

20