(12) **Translation of European patent specification**

(11) **NO/EP 3183254 B1**

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 487/10 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 487/20 (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.09.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.05.22
(86)	European Application Nr.	15751029.8
(86)	European Filing Date	2015.08.20
(87)	The European Application's Publication Date	2017.06.28
(30)	Priority	2014.08.21, EP, 14181746
(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	Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tyskland
(72)	Inventor	RAMHARTER, Juergen, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Tyskland BROEKER, Joachim, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Tyskland GILLE, Annika, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Tyskland GOLLNER, Andreas, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Tyskland HENRY, Manuel, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Tyskland TOELLE, Nina, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Tyskland WEINSTABL, Harald, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

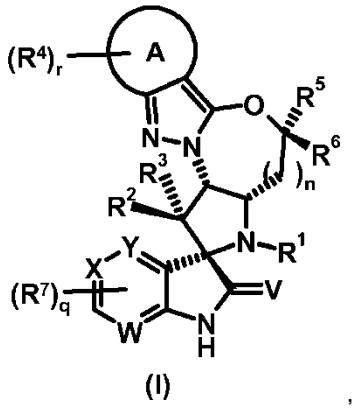
(54) Title **NEW SPIRO[3H-INDOLE-3,2´-PYRROLIDIN]-2(1H)-ONE COMPOUNDS AND DERIVATIVES AS MDM2-P53 INHIBITORS**

(56) References Cited:

WO-A1-2012/038307
WO-A1-2015/155332
WO-A1-2012/116989
D. Waite: "Reductive amination of substituted indole-2,3-diones", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, SECTION C: ORGANIC CHEMISTRY.>6015C, no. 4, 1 January 1970 (1970-01-01), page 550, XP055428639, GB ISSN: 0022-4952, DOI: 10.1039/j39700000550
GANG CHEN ET AL: "Spiro not pyrrolidine-2,3'-oxindole| derivatives synthesized by novel regionselective 1,3-dipolar cycloadditions", MOLECULAR DIVERSITY, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, DO, vol. 16, no. 1, 2 December 2011 (2011-12-02), pages 151-156, XP035031343, ISSN: 1573-501X, DOI: 10.1007/S11030-011-9342-1
DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 31 July 2006 (2006-07-31), accession no. 897585-13-6 Database accession no. 897585-13-6
DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 31 July 2006 (2006-07-31), accession no. 897585-15-8 Database accession no. 897585-15-8
DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 31 July 2006 (2006-07-31), accession no. 897585-17-0 Database accession no. 897585-17-0
MARX MATTHEW A ET AL: "Synthetic design for combinatorial chemistry. Solution and polymer-supported synthesis of polycyclic lactams by intramolecular cyclization of azomethine ylides", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, ACS PUBLICATIONS, US, vol. 119, no. 26, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 6153-6167, XP002589801, ISSN: 0002-7863
BO LI ET AL: "Molecular Docking, QSAR and Molecular Dynamics Simulation on Spiro-oxindoles as MDM2 Inhibitors", ACTA CHIMICA SINICA, vol. 71, no. 10, 1 January 2013 (2013-01-01), page 1396, XP055146031, ISSN: 0567-7351, DOI: 10.6023/A13040375
Anshu Dandia ET AL: "REACTIONS OF INDOLE-2,3-DIONES WITH 3-AMINOPROPANOL", Organic Preparations and Procedures International: The New Journal for Organic Synthesis, vol. 35, no. 4, 1 August 2003 (2003-08-01) , pages 433-438, XP055428673, US ISSN: 0030-4948, DOI: 10.1080/00304940309355857

Patentkrav

1. Forbindelse med formel (**I)**



(I)

,

hvor

R^1 er en gruppe, eventuelt substituert med én eller flere, like eller forskjellige **R^{b1}** og/eller **R^{c1}**, valgt blant C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{3-7}cykloalkyl, C_{4-7}cykloalkenyl, C_{6-10}aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterocyklyl;

hver **R^{b1}** er uavhengig valgt blant -OR^{c1}, -$NR^{c1}R^{c1}$, halogen, -CN, -$C(O)R^{c1}$, -$C(O)OR^{c1}$, -$C(O)NR^{c1}'R^{c1}$, -$S(O)_2R^{c1}$, -$S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$, -$NHC(O)R^{c1}$ og -$N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{c1}$;

hver **R^{c1}** uavhengig av hverandre betyr hydrogen eller en gruppe, eventuelt substituert med én eller flere, like eller forskjellige **R^{d1}** og/eller **R^{e1},** valgt blant C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{3-7}cykloalkyl, C_{4-7}cykloalkenyl, C_{6-10}aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterocyklyl;

hver **R^{d1}** er uavhengig valgt blant -OR^{e1}, -$NR^{e1}R^{e1}$, halogen, -CN, -$C(O)R^{e1}$, -$C(O)OR^{e1}$, -$C(O)NR^{e1}R^{e1}$, -$S(O)_2R^{e1}$, -$S(O)_2NR^{e1}R^{e1}$, -$NHC(O)R^{e1}$ og -$N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{e1}$;

hver **R^{e1}** uavhengig av hverandre betyr hydrogen eller en gruppe, eventuelt substituert med én eller flere, like eller forskjellige **R^{f1}** og/eller **R^{g1},** valgt blant C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{3-7}cykloalkyl, C_{4-7}cykloalkenyl, C_{6-10}aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterocyklyl;

hver **R^{f1}** er uavhengig valgt blant -OR^{g1}, -$NR^{g1}R^{g1}$, halogen, -CN, -$C(O)R^{g1}$, -$C(O)OR^{g1}$, -$C(O)NR^{g1}R^{g1}$, -$S(O)_2R^{g1}$, -$S(O)_2NR^{g1}R^{g1}$, -$NHC(O)R^{g1}$ og -$N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{g1}$;

hver **R^{g1}** er uavhengig valgt blant hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{3-7}cykloalkyl, C_{4-7}cykloalkenyl, C_{6-10}aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterocyklyl;

R^2 og **R^3**, hver uavhengig, er valgt blant hydrogen, C_{6-10}aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterocyklyl, hvor C_{6-10}aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterocyklyl eventuelt er substituert med én eller flere, like eller forskjellige **R^{b2}** og/eller **R^{c2}**;

hver **R^{b2}** er uavhengig valgt blant -OR^{c2}, -$NR^{c2}R^{c2}$, halogen, -CN, -$C(O)R^{c2}$, -$C(O)OR^{c2}$, -$C(O)NR^{c2}R^{c2}$, -$S(O)_2R^{c2}$, -$S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$, -$NHC(O)R^{c2}$ og -$N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{c2}$;

hver **R^{c2}** uavhengig av hverandre betyr hydrogen eller en gruppe, eventuelt substituert med én eller flere, like eller forskjellige **R^{d2}** og/eller **R^{e2}**, valgt blant C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{3-6}cykloalkyl, C_{4-6}cykloalkenyl, C_{6-10}aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterocyklyl;

hver **R^{d2}** er uavhengig valgt blant -OR^{e2}, -$NR^{e2}R^{e2}$, halogen, -CN, -$C(O)R^{e2}$, -$C(O)OR^{e2}$, -$C(O)NR^{e2}R^{e2}$, -$S(O)_2R^{e2}$, -$S(O)_2NR^{e2}R^{e2}$, -$NHC(O)R^{e2}$ og -$N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{e2}$;

hver **R^{e2}** uavhengig av hverandre betyr hydrogen eller en gruppe valgt blant C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{3-6}cykloalkyl, C_{4-6}cykloalkenyl, C_{6-10}aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterocyklyl;

A er valgt blant fenyl og 5-6 leddet heteroaryl;

hver **R^4** er uavhengig valgt blant **R^{a4}** og **R^{b4}**;

hver **R^{a4}** uavhengig av hverandre er en gruppe, eventuelt substituert med én eller flere, like eller forskjellige **R^{b4}** og/eller **R^{c4}**, valgt blant C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{3-7}cykloalkyl, C_{4-7}cykloalkenyl, C_{6-10}aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterocyklyl;

hver **R^{b4}** er uavhengig valgt blant -OR^{c4}, -$NR^{c4}R^{c4}$, halogen, -CN, -$C(O)R^{c4}$, -$C(O)OR^{c4}$, -$C(O)NR^{c4}R^{c4}$, -$C(O)NR^{g4}OR^{c4}$, -$S(O)_2R^{c4}$, -$S(O)_2NR^{c4}R^{c4}$, -$NHSO_2R^{c4}$, -$N(C_{1-4}alkyl)SO_2R^{c4}$, -$NHC(O)R^{c4}$ og -$N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{c4}$;

hver **R^{c4}** uavhengig av hverandre betyr hydrogen eller en gruppe, eventuelt substituert med én eller flere, like eller forskjellige **R^{d4}** og/eller **R^{e4}**, valgt blant C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{3-7}cykloalkyl, C_{4-7}cykloalkenyl, C_{6-10}aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterocyklyl;

hver **R^{d4}** er uavhengig valgt blant -OR^{e4}, -$NR^{e4}R^{e4}$, halogen, -CN, -$C(O)R^{e4}$, -$C(O)OR^{e4}$, -$C(O)NR^{e4}R^{e4}$, -$C(O)NR^{g4}OR^{e4}$, -$S(O)_2R^{e4}$, -$S(O)_2NR^{e4}R^{e4}$, -$NHC(O)R^{e4}$ og -$N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{e4}$;

hver **R^{e4}** uavhengig av hverandre betyr hydrogen eller en gruppe, eventuelt substituert med én eller flere, like eller forskjellige **R^{f4}** og/eller **R^{g4}**, valgt blant C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{3-7}cykloalkyl, C_{4-7}cykloalkenyl, C_{6-10}aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterocyklyl;

hver **R^{f4}** er uavhengig valgt blant -OR^{g4}, -$NR^{g4}R^{g4}$, halogen, -CN, -$C(O)R^{g4}$, -$C(O)OR^{g4}$, -$C(O)NR^{g4}R^{g4}$, -$C(O)NR^{g4}OR^{g4}$, -$S(O)_2R^{g4}$, -$S(O)_2NR^{g4}R^{g4}$, -$NHC(O)R^{g4}$ og -$N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{g4}$;

hver **R^{g4}** er uavhengig valgt blant hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{3-7}cykloalkyl, C_{4-7}cykloalkenyl, C_{6-10}aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterocyklyl;

r betyr tallet 0, 1, 2 eller 3

R^5 og **R^6**, hver uavhengig, er valgt blant hydrogen, C_{1-4}alkyl og C_{1-4} halogenalkyl;

n betyr tallet 0 eller 1;

hver **R^7** er uavhengig valgt blant halogen, C_{1-4}alkyl, -CN, C_{1-4} halogenalkyl, -OC_{1-4}alkyl og -OC_{1-4} halogenalkyl;

q betyr tallet 0, 1, 2 eller 3;

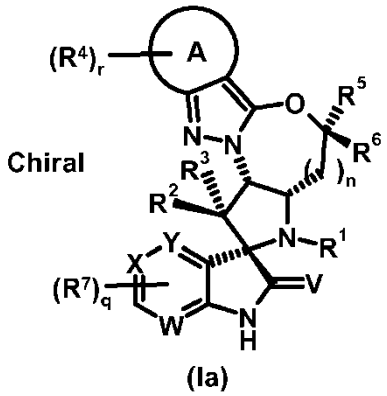
W, X og **Y** er hver uavhengig valgt blant -N= og -CH=

med det forbehold at hydrogen i hver -CH= kan erstattes av en substituent **R7** hvis til stede og at maksimalt to av **W, X** og **Y** kan være -N=;

V er oksygen eller svovel;

eller et salt derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1 med formel **(Ia)**



(Ia)

eller et salt derav.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvor

R1 er en gruppe, eventuelt substituert med én eller flere, like eller forskjellige **Rb1** og/eller **Rc1**, valgt blant C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-6} halogenalkyl og C_{3-7}cykloalkyl;

hver **Rb1** er uavhengig valgt blant -OR^{c1}, -$NR^{c1}R^{c1}$, halogen, -CN, -$C(O)R^{c1}$, -$C(O)OR^{c1}$, -$C(O)NR^{c1}R^{c1}$, -$S(O)_2R^{c1}$, -$S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$, -$NHC(O)R^{c1}$ og -$N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{c1}$;

hver **Rc1** uavhengig av hverandre betyr hydrogen eller en gruppe, eventuelt substituert med én eller flere, like eller forskjellige **Rd1** og/eller **Re1**, valgt blant C_{1-6}alkyl, C_{3-7}cykloalkyl, C_{6-10}aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterocyklyl;

hver **Rd1** er uavhengig valgt blant -OR^{e1}, -$NR^{e1}R^{e1}$, halogen, -CN, -$C(O)R^{e1}$, -$C(O)OR^{e1}$, -$C(O)NR^{e1}R^{e1}$, -$S(O)_2R^{e1}$, -$S(O)_2NR^{e1}R^{e1}$, -$NHC(O)R^{e1}$ og -$N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{e1}$;

hver **Re1** uavhengig av hverandre er valgt blant hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-7}cykloalkyl, C_{6-10}aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterocyklyl;

eller et salt derav.

4. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor
en av $\mathbf{R^2}$ og $\mathbf{R^3}$ er hydrogen og den andre er valgt blant fenyl og 5-6 leddet heteroaryl, hvor fenyl og 5-6 leddet heteroaryl eventuelt er substituert med én eller flere, like eller forskjellige $\mathbf{R^{b2}}$ og/eller $\mathbf{R^{c2}}$;

hver $\mathbf{R^{b2}}$ er uavhengig valgt blant $-OR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, halogen, -CN, $-C(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-S(O)_2R^{c2}$, $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$, $-NHC(O)R^{c2}$ og $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{c2}$;

hver $\mathbf{R^{c2}}$ uavhengig av hverandre betyr hydrogen eller en gruppe valgt blant C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{3-6}cykloalkyl, C_{4-6}cykloalkenyl, fenyl, 5-6 leddet heteroaryl og 3-7 leddet heterocyklyl;

eller et salt derav.

5. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor
A er valgt blant fenyl og 5-6 leddet heteroaryl;
hver $\mathbf{R^4}$ uavhengig er valgt blant $\mathbf{R^{a4}}$ og $\mathbf{R^{b4}}$;

hver $\mathbf{R^{a4}}$ uavhengig av hverandre er en gruppe, eventuelt substituert med én eller flere, like eller forskjellige $\mathbf{R^{b4}}$ og/eller $\mathbf{R^{c4}}$, valgt blant C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{3-7}cykloalkyl, C_{4-7}cykloalkenyl, C_{6-10}aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterocyklyl;

hver $\mathbf{R^{b4}}$ uavhengig er valgt blant $-OR^{C4}$, $-NR^{c4}R^{c4}$, halogen, -CN, $-C(O)R^{c4}$, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{c4}$, $-S(O)_2R^{c4}$, $-S(O)_2NR^{c4}R^{c4}$, $-NHSO_2R^{c4}$, $-N(C_{1-4}alkyl)SO_2R^{c4}$, $-NHC(O)R^{c4}$ og $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{c4}$;

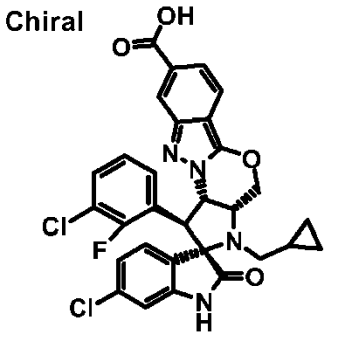
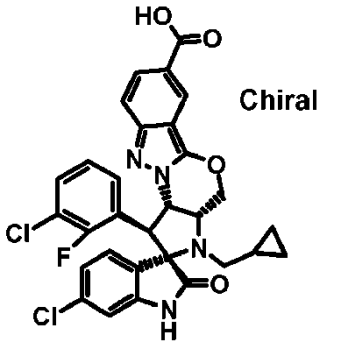
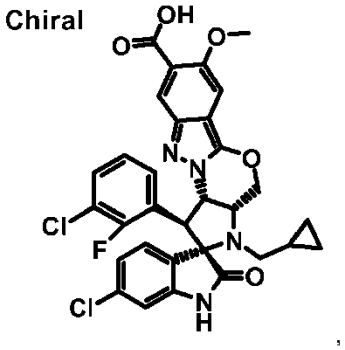
hver $\mathbf{R^{c4}}$ uavhengig av hverandre er valgt blant hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{3-7}cykloalkyl, C_{4-7}cykloalkenyl, C_{6-10}aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterocyklyl;

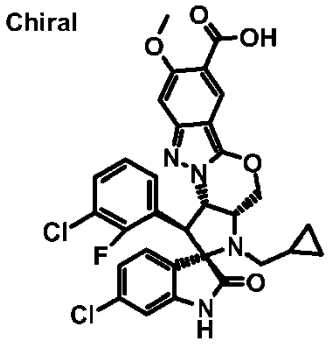
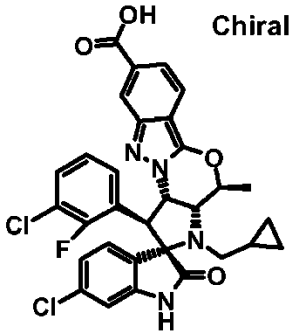
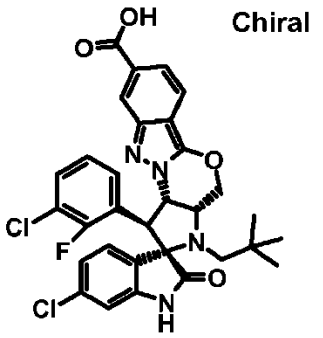
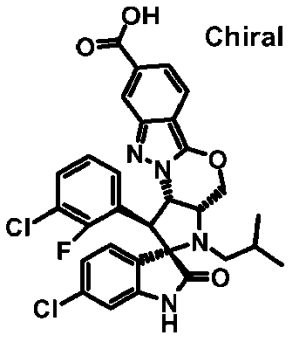
r betyr tallet 0, 1, 2 eller 3;
eller et salt derav.

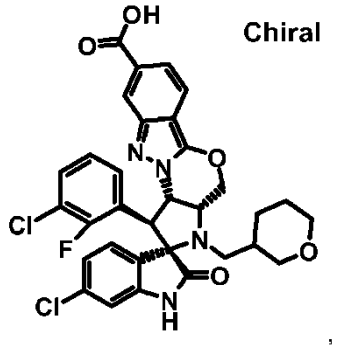
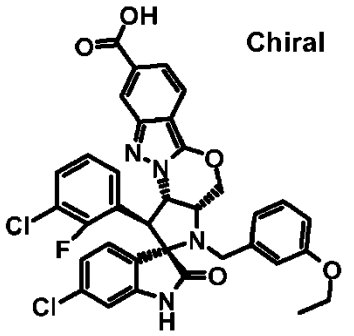
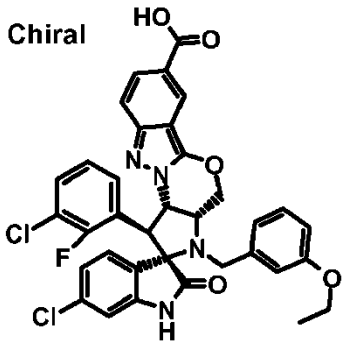
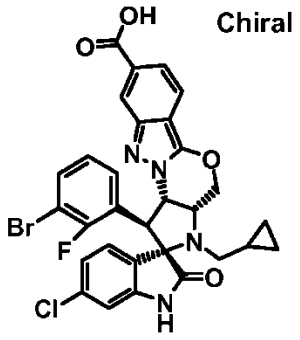
6. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor
$\mathbf{R^5}$ og $\mathbf{R^6}$ er hydrogen;
n betyr tallet 0 eller 1;
eller et salt derav.

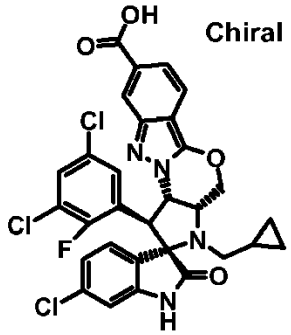
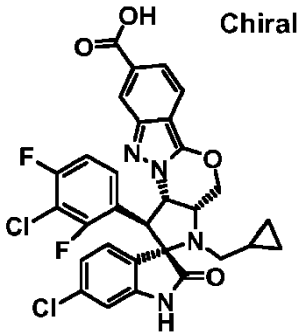
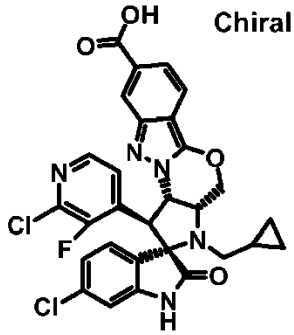
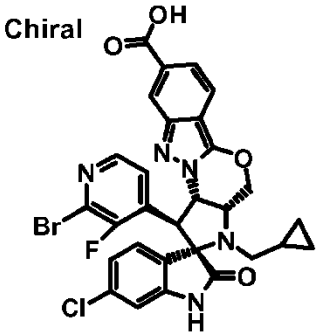
7. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor hver R^7 uavhengig er halogen og **q** er 1 eller 2;
eller et salt derav.

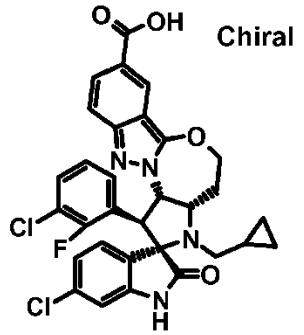
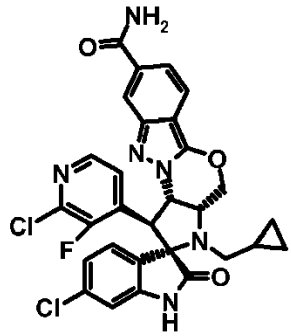
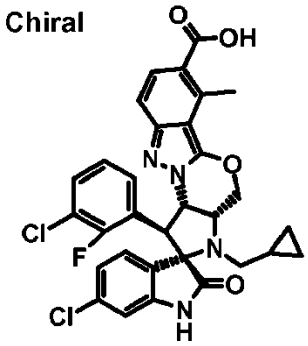
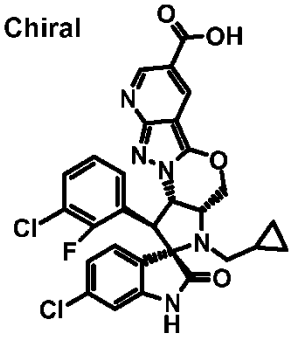
8. Forbindelse ifølge krav 1 valgt blant

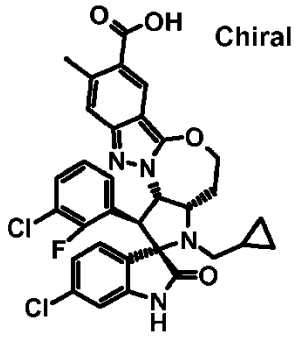
I-2	
I-5	
I-8	

I-11	
I-30	
I-33	
I-37	

I-64	
I-68	
I-71	
I-73	

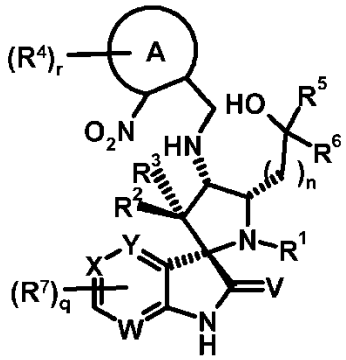
I-75	
I-77	
I-79	
I-81	

I-88	 ,
I-92	 ,
I-110	 ,
I-115	 and

I-117	 Chiral

eller et salt derav.

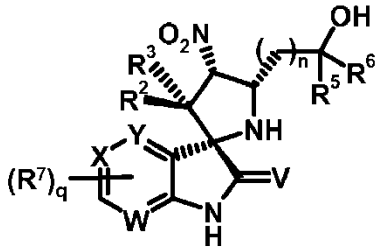
9. Syntetisk mellomprodukt med formel **A-8**



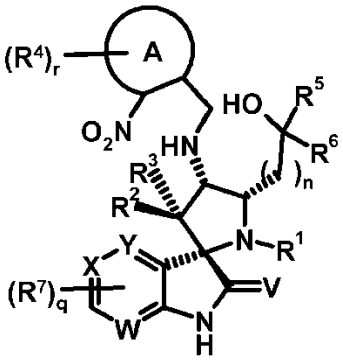
A-8

hvor **R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, A, V, W, X, Y, n, q** og **r** er definert som i hvilket som helst av kravene 1 til 8;
eller et salt derav.

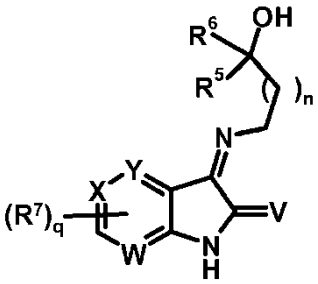
10. Anvendelse av et syntetisk mellomprodukt med formel **A-4, A-8 eller A-9**



A-4



A-8



A-9

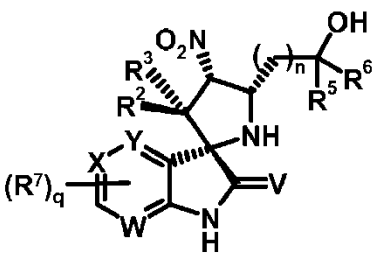
- eller et salt derav - i syntesen av forbindelsene **(I)** eller **(Ia)** som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 8.

11. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8 - eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav - for anvendelse som medikament.

12. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8 - eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav - for anvendelse i behandling og/eller forebygging av kreft, infeksjoner, inflammasjoner og autoimmune sykdommer.

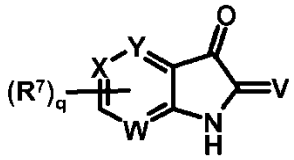
13. Farmasøytisk preparat omfattende minst én forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8 - eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav - og en farmasøytisk akseptabel bærer.

14. Framgangsmåte for syntese av mellomprodukt **A-4**



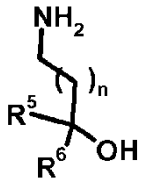
A-4

omfattende omsetning av en forbindelse **A-1**



A-1

med en aminoalkohol **A-2***



A-2*

, hvor

R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, V, W, X, Y, n og **q** er definert som i krav 1.