



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2666774 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/08 (2006.01)
A61K 31/529 (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2015.06.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.01.07
(86)	European Application Nr.	13180969.1
(86)	European Filing Date	2009.01.15
(87)	The European Application's Publication Date	2013.11.27
(30)	Priority	2008.01.18, US, 11533 P
(84)	Designated Contracting States:	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 PLPT RO SE SI SK TR
	Designated Extension States:	RS
(62)	Divided application	EP2231667, 2009.01.15
(73)	Proprieto	Merck Sharp & Dohme Corp., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA
(72)	Inventor	Blizzard, Timothy A., Merck Sharp & Dohme Corp.126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ New Jersey 07065-0907, US-USA Chen, Helen, Merck Sharp & Dohme Corp.126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ New Jersey 07065-0907, US-USA Gude, Candido, Merck Sharp & Dohme Corp.126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ New Jersey 07065-0907, US-USA Hermes, Jeffrey D., Merck Sharp & Dohme Corp.126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ New Jersey 07065-0907, US-USA Imbriglio, Jason E., Merck Sharp & Dohme Corp.126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ New Jersey 07065-0907, US-USA Kim, Seongkon, Merck Sharp & Dohme Corp.126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ New Jersey 07065-0907, US-USA Wu, Jane Y., Merck Sharp & Dohme Corp.126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ New Jersey 07065-0907, US-USA Ha, Sookhee, Merck Sharp & Dohme Corp.126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ New Jersey 07065-0907, US-USA Mortko, Christopher J., Merck Sharp & Dohme Corp.126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ New Jersey 07065-0907, US-USA Mangion, Ian, Merck Sharp & Dohme Corp.126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ New Jersey 07065-0907, US-USA Rivera, Nelo, Merck Sharp & Dohme Corp.126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ New Jersey 07065-0907, US-USA Ruck, Rebecca T., Merck Sharp & Dohme Corp.126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ New Jersey 07065-0907, US-USA Shevlin, Michael, Merck Sharp & Dohme Corp.126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ New Jersey 07065-0907, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

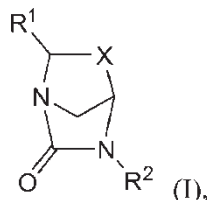
-
- (54) Title **Beta-lactamase Inhibitors**
- (56) References WO-A-02/10172 B1
Cited: US-A1- 2003 199 541 B1
 US-A1- 2004 157 826 B1
 US-A1- 2005 020 572 B1
 BONNEFOY ALAIN ET AL: "In vitro activity of AVE1330A, an innovative broad-spectrum non-
.beta.-lactam .beta.-lactamase inhibitor", 1 January 2004 (2004-01-01), JOURNAL OF
ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, OXFORD UNIVERSITY PRESS, GB, PAGE(S) 410 - 417,
XP002475045, ISSN: 0305-7453 [retrieved on 2004-07-14] * the whole document *

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/>

EP2666774

Patentkrav

1. Kombinasjon av en forbindelse med formel I:



5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

X er:

- 10 (1) CH₂,
 (2) CH₂CH₂ eller
 (3) CH₂CH₂CH₂;

R¹ er C(O)N(R³)R⁴,

R² er SO₃M, OSO₃M, SO₂NH₂, PO₃M, OPO₃M, CH₂CO₂M, CF₂CO₂M eller CF₃;

15 M er H eller et farmasøytisk akseptabelt kation;

R³ er Het A;

R⁴ er H eller C₁₋₈-alkyl eventuelt substituert med N(R^A)R^B;

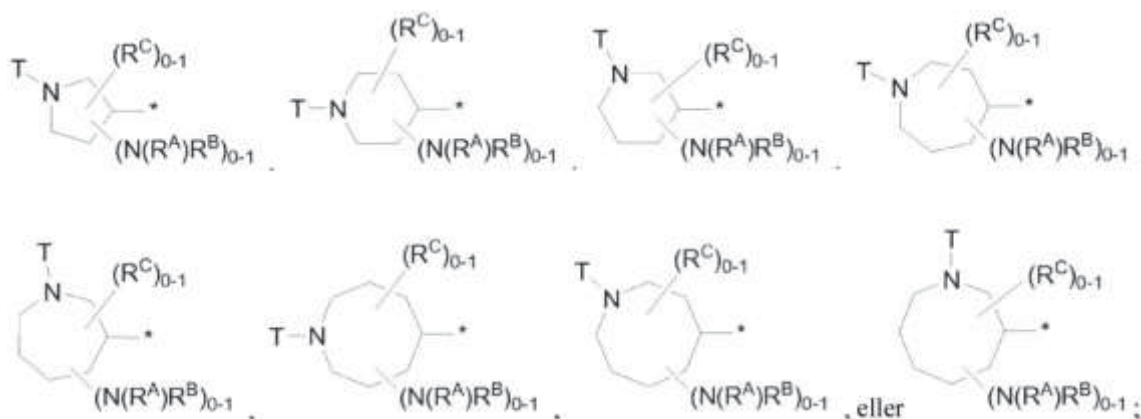
20 eller alternativt R³ og R⁴ sammen med N-atomet som de begge er bundet til danner en 4- til 9-leddet, mettet, monosyklisk ring eventuelt inneholdende ett heteroatom i tillegg til nitrogenatomet bundet til R³ og R⁴ valgt fra N, O og S, hvor S er eventuelt oksidert til S(O) eller S(O)₂; karakterisert ved at den monosykliske ring eventuelt er kondensert til, brokoblet med, eller spiro til en 4- til 7-leddet, mettet, heterosyklisk ring inneholdende fra 1 til 3 heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S, hvor S er eventuelt oksidert til S(O) eller S(O)₂,
 25 for å danne et bicyklisk ringsystem, hvor den monosykliske ring eller det bicykliske ringsystem som dannet eventuelt er substituert med 1 eller 2 substituenten som hver er uavhengig av hverandre: (1) C₁₋₆-alkyl, (2) C₁₋₆-fluoralkyl, (3) (CH₂)₁₋₂G hvori G er OH, O-C₁₋₆-alkyl, O-C₁₋₆-fluoralkyl, N(R^A)R^B, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A eller SO₂R^A, (4) O-C₁₋₆-alkyl, (5) O-C₁₋₆-fluoralkyl, (6) OH, (7) okso, (8) halogen, (9) N(R^A)R^B, (10) C(O)N(R^A)R^B, (11) C(O)R^A, (12) C(O)-C₁₋₆-fluoralkyl, (13) C(O)OR^A eller (14) S(O)₂R^A;

30

HetA er en 4- til 9-leddet mettet eller mono-umettet heterosyklisk ring inneholdende fra 1 til 3 heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S, hvor enhver

- ring S eventuelt er oksidert til S(O) eller S(O)₂ og enten 1 eller 2 ringkarbon-
 atomer eventuelt er oksidert til C(O); hvori ringen eventuelt er kondensert med et
 C₃₋₇-sykloalkyl; og hvor den eventuelt kondenserte, mettede eller mono-umettete
 heterocykliske ring eventuelt er substituert med totalt fra 1 til 4 substituerter
 5 valgt fra null til 2 (CH₂)_nN(R^A)R^B og null til 2 (CH₂)_nR^C;
 hver n er uavhengig et helt tall som er 0, 1, 2 eller 3;
 hver R^A er uavhengig H eller C₁₋₈-alkyl;
 hver R^B er uavhengig H eller C₁₋₈-alkyl;
 hver RC er uavhengig C₁₋₆-alkyl, OH, O-C₁₋₈-alkyl, OC(O)-C₁₋₈-alkyl,
 10 C(=NH)NH₂, NH-C(=NH)NH₂, Halogen, CN, C(O)R^A, C(O)OR^A,
 C(O)N(R^A)R^B, SO₂R^A, SO₂N(R^A)R^B, pyridyl, pyrrolidinyl, piperidinyl,
 piperazinyl, morfolinyl, eller tiomorfolinyl;
 og en karbapenem-antibiotika.
- 15 **2.** Kombinasjon ifølge krav 1, karakterisert ved at karbapenem-antibiotika er
 imipenem.
- 3.** Kombinasjon ifølge krav 1 eller 2, som videre omfatter en DHP-inhibitor.
- 20 **4.** Kombinasjon ifølge krav 3, karakterisert ved at DHP-inhibitoren er 7-(L-2-amino-2-
 karboksyetylthio)-2-(2,2-dimetylcyklopropankarboksamid)-2-heptensyre eller et
 farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 5.** Kombinasjon ifølge hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved at X
 25 er -CH₂- eller -CH₂CH₂-.
- 6.** Kombinasjon ifølge hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved at R²
 er OSO₃M.
- 30 **7.** Kombinasjon ifølge krav 6, karakterisert ved at R² er OSO₃H.
- 8.** Kombinasjon ifølge hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved HetA
 er en mettet heterosyklus valgt fra pyrrolidinyl, piperidinyl, azepanyl og azocanyl;
 eventuelt substituert med N(R^A)R^B og som eventuelt er substituert med 1 eller 2
 35 (CH₂)_nR^C; hver R^C er uavhengig C₁₋₆-alkyl, C(=NH)NH₂, NH-C(=NH₂)NH₂, halogen,
 CN, pyridyl, pyrrolidinyl eller piperidinyl.

9. Kombinasjon ifølge hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved HetA er:

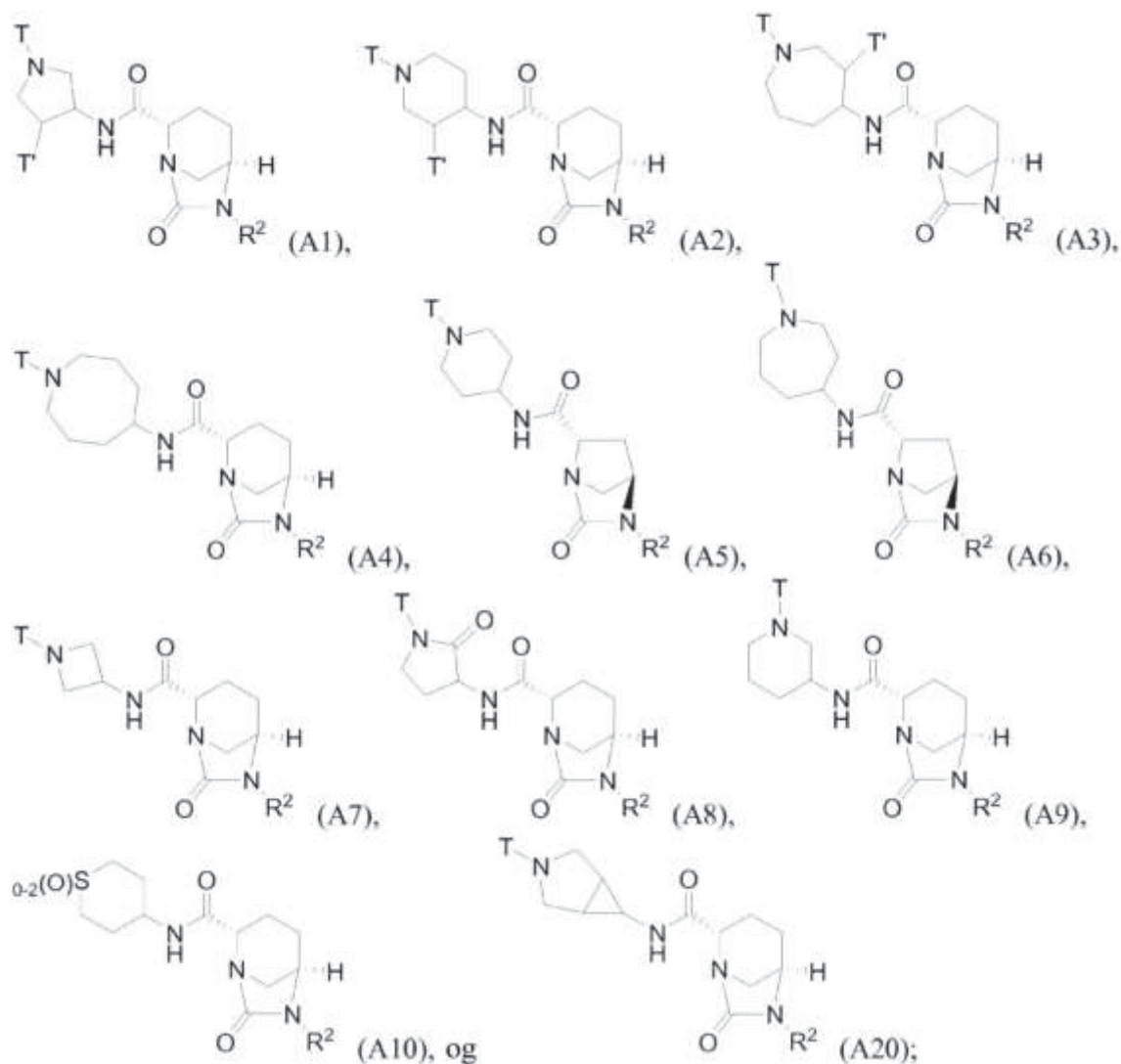


5 hvori stjerne betegner festepunktet for HetA til resten av forbindelsen; T er H eller RC; RC er C₁₋₆-alkyl, OH, O-C₁₋₈-alkyl, C(=NH)NH₂, NH-C(=NH)NH₂, halogen, CN, pyridyl, pyrrolidinyll eller piperidinyll.

10 **10.** Kombinasjon ifølge hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved at HetA er en eventuelt kondensert, mettet, heterosyklisk ring valgt fra gruppen bestående av azetidinyll, pyrrolidinyll, oksopyrrolidinyll, piperidinyll, piperazinyll, tetrahydropyranyll, tetrahydrotiopyranyll, morfolinyl, 1,1-dioksidotetrahydrotiopyranyll, azepanyll, oksazepanyll, azocanyll og azabicyklo[3.1.0]cykloheksyl, karakterisert ved at heterosyklusen eventuelt er substituert med 1 eller 2 (CH₂)_nN(R^A)R^B og som eventuelt er substituert med 1 eller 2 (CH₂)_nR^C.

15 **11.** Kombinasjon ifølge hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved HetA er en heterosyklisk ring valgt fra azetidinyll, pyrrolidinyll, pyrazolidinyll, piperidinyll, piperazinyll, azepanyll, oksazepanyll, oksazolidinyll, isoksazolidinyll, morfolinyl og tetrahydropyranyll, karakterisert ved at den heterosykliske ring eventuelt er substituert med 1 eller 2 substituenten som hver uavhengig av hverandre er CH₃, CH₂NH₂, CH₂N(H)CH₃, CH₂N(CH₃)₂, OCH₃, Cl, Br, F, NH₂, N(H)CH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)N(H)CH₃, C(O)N(CH₃)₂, C(O)CH₃, C(O)OCH₃, OC(O)CH₃, S(O)₂CH₃, S(O)₂NH₂, S(O)₂N(H)CH₃ eller S(O)₂N(CH₃)₂.

25 **12.** Kombinasjon ifølge krav 11, karakterisert ved at forbindelsen med formel I er en forbindelse valgt fra gruppen bestående av:

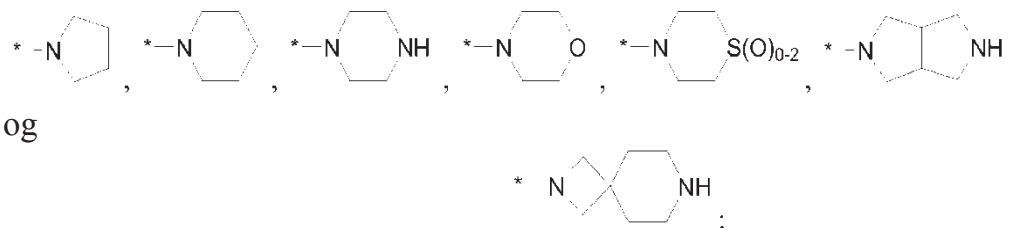


5 hvor R^2 er som definert i krav 1, T er H, C_{1-3} -alkyl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-4-yl, $(CH_2)_{2-3}$ -O- C_{1-3} -alkyl, $(CH_2)_{2-3}OH$, $(CH_2)_{2-3}F$, $(CH_2)_{2-3}$ -piperidinyll, $(CH_2)_{2-3}$ -pyrrolidinyll; og T' er H, Cl, Br, F, C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-3} -alkyl, OH, NH_2 , N(H)- C_{1-3} -alkyl eller N(C_{1-3} -alkyl) $_2$.

13. Kombinasjon ifølge krav 12, hvori T er H, CH_3 , pyrrolidin-3-yl, piperidin-4-yl, $(CH_2)_{2-3}OCH_3$, $(CH_2)_{2-3}OH$, $(CH_2)_{2-3}F$, $(CH_2)_{2-3}$ piperidinyll, $(CH_2)_{2-3}$ -pyrrolidinyll; og T' er H, F, O- C_{1-3} -alkyl, OH, NH_2 , N(H) CH_3 , N(CH_3) $_2$.

10

14. Kombinasjonen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, karakterisert ved at R^3 og R^4 sammen med N-atomet som de begge er bundet til, danner en hetero er valgt fra gruppen bestående av:



hvor ringen er substituert med 1 eller 2 substituer som hver uavhengig av hverandre er C₁₋₃-alkyl, CF₃, CH₂OH, CH₂O-C₁₋₃-alkyl, CH₂OCF₃, CH₂NH₂, CH₂N(H)-C₁₋₃-alkyl, CH₂N(-C₁₋₃-alkyl)₂, O-C₁₋₃-alkyl, OCF₃, okso, Cl, Br, F, NH₂, N(H-C₁₋₃-alkyl), N(-C₁₋₃-alkyl)₂, C(O)NH₂, C(O)N(H)-C₁₋₃-alkyl, C(O)N(-C₁₋₃-alkyl)₂, C(O)-C₁₋₃-alkyl, C(O)O-C₁₋₃-alkyl eller S(O)₂-C₁₋₃-alkyl.

15. Kombinasjon ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, karakterisert ved at forbindelsen med formel I er en forbindelse valgt fra gruppen bestående av:

- 10 (2S,5R)-7-okso-N-piperidin-4-yl-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
 (2S,5R)-N-[(4S)-azepan-4-yl]-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]-oktan-2-karboksamid;
 15 (2S,5R)-N-[(4R)-azepan-4-yl]-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]-oktan-2-karboksamid;
 (2S,SR)-7-okso-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]-oktan-2-karboksamid;
 (2S,5R)-7-okso-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]-oktan-2-karboksamid;
 20 (2S,5R)-N-azocan-5-yl-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
 (2S,5R)-7-okso-2-[(piperidin-4-ylamino)karbonyl]-1,6-diazabicyklo[3.2.1]-oktan-6-sulfonsyre;
 25 (4R,6S)-2-okso-N-piperidin-4-yl-3-(sulfoksy)-1,3-diazabicyklo[2.2.1]-heptan-6-karboksamid;
 (4R,6S)-2-okso-N-[(4S)-azepan-4-yl]-3-(sulfoksy)-1,3-diazabicyklo[2.2.1]-heptan-6-karboksamid; og

30 farmasøytisk akseptable salter derav.

16. Kombinasjonen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, karakterisert ved at forbindelsen med formel I er en forbindelse valgt fra gruppen bestående av:

- (2S,5R)-7-okso-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
- (2S,5R)-N-[(3R,4S)-3-fluorpiperidin-4-yl]-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
- 5 diastereomer 1 av (2S,SR)-7-okso-N-[(3)-piperidin-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
- diastereomer 2 av (2S,5R)-7-okso-N-[(3)-piperidin-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
- (2S,5R)-7-okso-N-azetidin-3-yl-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-
- 10 karboksamid;
- (2S,5R)-7-okso-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
- (2S,SR)-7-okso-N-[(4R)-azepan-4-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
- 15 (2S,5R)-7-okso-N-[1-metylpiperidin-4-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
- (2S,5R)-7-okso-N-[(3S,4S)-3-fluorpiperidin-4-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid eller dens 3R,4R-diastereomer eller en blanding derav;
- 20 (2S,5R)-7-okso-N-[(3S,4R)-3-fluorpiperidin-4-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
- (2S,5R)-7-okso-N-[(3S,4R)-3-metoksypiperidin-4-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
- (2S,5R)-N-(1,1-dioksidotetrahydro-2H-tiopyran-4-yl)-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-
- 25 diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
- (2S,5R)-N-[(3R,4R)-4-aminopyrrolidin-3-yl]-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
- (2S,5R)-N-[(3R,4R)-4-hydroksypyrrolidin-3-yl]-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
- 30 (2S,5R)-N-[(3R,4S)-4-hydroksypyrrolidin-3-yl]-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
- (2S,5R)-N-[(3R,4S)-4-fluorpyrrolidin-3-yl]-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
- (2S,5R)-N-[(3S,4R)-4-fluorpyrrolidin-3-yl]-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-
- 35 diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
- (2S,5R)-7-okso-N-[(3S)-1-piperidin-4-yl]-2-oksopyrrolidin-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;

- (2S,5R)-7-okso-N-[(3R)-1-piperidin-4-yl-2-oksopyrrolidin-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
- (2S,5R)-N-[(3S,4R)-3-fluorazepan-4-yl]-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
- 5 (2S,5R)-N-[(3R,4S)-3-fluorazepan-4-yl]-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
- (2S,5R)-N-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
- (2S,5R)-N-metyl-7-okso-N-piperidin-4-yl-6-(sulfoksy)-1,6-
- 10 diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
- (2S,5R)-2-{[2-(aminometyl)piperidin-1-yl]karbonyl}-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-7-on;
- (2S,5R)-2-[(4-aminopiperidin-1-yl)karbonyl]-6-(sulfoksy)-1,6-
- 15 diazabicyklo[3.2.1]oktan-7-on;
- (2S,5R)-2-(piperazin-1-ylkarbonyl)-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-7-on;
- (2S,5R)-2-(2,7-diazaspiro[3,5]non-2-ylkarbonyl)-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-7-on;
- (2S,5R)-2-(-pyrrolo-[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylkarbonyl)-6-(sulfoksy)-1,6-
- 20 diazabicyklo[3.2.1]oktan-7-on;
- (2S,5R)-2-[[3-(aminopyrrolidin-1-yl)karbonyl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-7-on;
- (2S,5R)-2-[[3-(aminopyrrolidin-1-yl)karbonyl]-6-(sulfoksy)-1,6-
- 25 diazabicyklo[3.2.1]oktan-7-on;
- (2S,5R)-2-[[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-carbonyl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-7-on;

farmasøytisk akseptable salter derav.

- 30 **17.** Kombinasjon ifølge krav 1, 2, 3 eller 4, karakterisert ved at forbindelsen med formel I er en forbindelse valgt fra gruppen bestående av:

- (2S,5R)-7-okso-N-piperidin-4-yl-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
- 35 (2S,5R)-7-okso-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]-oktan-2-karboksamid, og

farmasøytisk akseptable salter derav.

- 18.** Kombinasjon ifølge krav 17, karakterisert ved at forbindelsen med formel I er (2S,5R)-7-okso-N-piperidin-4-yl-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 5 **19.** Kombinasjon ifølge krav 1, 2, 3 eller 4, karakterisert ved at forbindelsen med formel I er (2S,5R)-7-okso-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 10 **20.** Kombinasjonen ifølge krav 1, 2, 3 eller 4, karakterisert ved at forbindelsen med formel I er (2S,5R)-7-okso-N-piperidin-4-yl-6-(sulfoksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid i form av et krystallinsk monohydrat.