



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2834239 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/08 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.06.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.12.27
(86)	European Application Nr.	13715426.6
(86)	European Filing Date	2013.04.02
(87)	The European Application's Publication Date	2015.02.11
(30)	Priority	2012.04.02, US, 201261618993 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	Entasis Therapeutics Limited, 2 Kingdom Street, London W2 6BD, GB-Storbritannia
(72)	Inventor	MCGUIRE, Helen, AstraZeneca R&D Boston35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451, US-USA BIST, Shanta, AstraZeneca R&D Boston35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451, US-USA BIFULCO, Neil, AstraZeneca R&D Boston35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451, US-USA ZHAO, Liang, AstraZeneca R&D Boston35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451, US-USA WU, Ye, AstraZeneca R&D Boston35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451, US-USA HUYNH, Hoan, AstraZeneca R&D Boston35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451, US-USA XIONG, Hui, AstraZeneca R&D Boston35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451, US-USA COMITA-PREVOIR, Janelle, AstraZeneca R&D Boston35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451, US-USA DUSSAULT, Daemian, AstraZeneca R&D Boston35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451, US-USA GENG, Bolin, AstraZeneca R&D Boston35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451, US-USA CHEN, Brendan, AstraZeneca R&D Boston35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451, US-USA

DURAND-REVILLE, Thomas, AstraZeneca R&D Boston 35 Gatehouse Drive,
Waltham, Massachusetts 02451, US-USA
GULER, Satenig, AstraZeneca R&D Boston 35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451, US-USA

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **HETEROBICYCLIC COMPOUNDS AS BETA-LACTAMASE INHIBITORS**

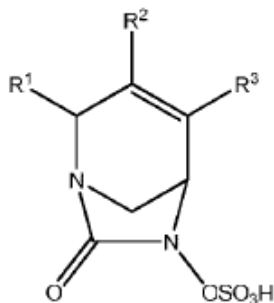
(56) References

Cited: US-A1- 2010 087 648, US-A1- 2005 020 572

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

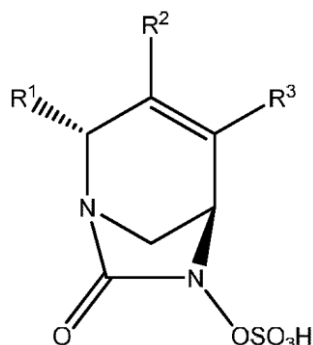
1. En forbindelse i henhold til formelen (Ia):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, der:

- 5 R¹ er -CONR'R" eller -CN;
 R² og R³ er uavhengig valgt fra H, halo, -CN, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cykloalkyl, C₁-C₆ alkoksy, -CONR'R" eller C(O)₂R'; der alkyl, alkenyl, cykloalkyl og alkoksy representert ved R² eller R³, er uavhengig og valgfritt
 10 erstattet av en eller flere av halo, -CN, -OH, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₃-C₆ cykloalkyl, C₁-C₃ alkoksy, C₁-C₃ haloalkoksy, -NR'R", 5-7-leddet heterosykl, -C(O)NR'R" eller -NR'C(O)R"; og
 hver R' og R" er uavhengig valgt fra hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cykloalkyl, fenyl, 5- til 6-leddet heterosykl eller et 5- til 6-leddet heteroaryl; der hvert
 15 alkyl, cykloalkyl, fenyl, heterosykl og
 heteroaryl er valgfritt og uavhengig erstattet med en eller flere av halo, -CN, -OH, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₃-C₆ cykloalkyl, C₁-C₃ alkoksy, C₁-C₃ haloalkoksy, -C(O)(C₁-C₆ alkyl), -C(O)(C₁-C₆ alkoksy), -NH₂, -NH(C₁-C₃ alkyl), -N(C₁-C₃ alkyl)₂, et 5-7-leddet heterosykl eller a 5-7-leddet
 20 heteroaryl;
 såfremt R² og R³ ikke begge er hydrogen; og der R¹ er -C(O)NR'R", så er hverken R² eller R³ -C(O)NR'R".

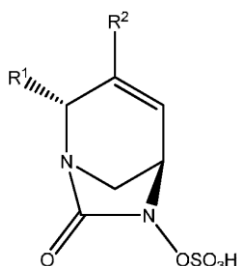
2. Forbindelsen i krav 1, i henhold til formelen (III):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne.

3. Forbindelsen i ethvert av de forutgående kravene eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, der R^2 og R^3 er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, C_1 - C_3 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl og $-\text{CONR}'R''$, der alkyl og cykloalkyl representert ved R^2 og/eller R^3 er uavhengig og valgfritt erstattet med en eller flere grupper valgt fra halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, C_1 - C_3 alkoksy, C_1 - C_3 haloalkoksy, $-\text{NR}'R''$, et siderofoor, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'R''$ og $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})R''$.

4. Forbindelsen i krav 1, i henhold til formelen (V):

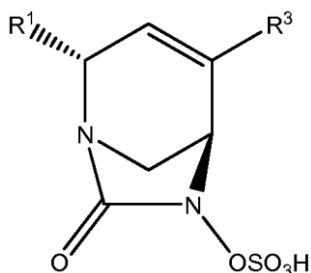


eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne.

5. Forbindelsen i krav 4, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, der R^2 er metyl, etyl, isopropyl eller cyklopropyl, der hvert R^2 er uavhengig og valgfritt erstattet med en eller flere grupper valgt fra $-\text{OH}$ og C_1 - C_3 alkoksy.

6. Forbindelsen i krav 5, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, der R^2 er metyl.

- 7.** Forbindelsen i ethvert av krav 1–3, i henhold til formelen (IV):



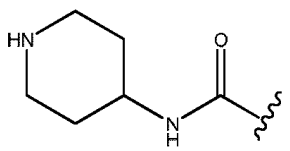
eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne.

- 8.** Forbindelsen i krav 7, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, der R³ er metyl, -CH₂OCH₃ eller -CONH₂.

- 9.** Forbindelsen i ethvert av de forutgående kravene, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, der R¹ er -CONH₂.

- 10.** Forbindelsen i krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, der:

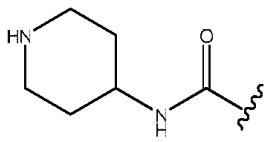
R¹ er -CONH₂ eller



R² er -H eller -CH₃; og

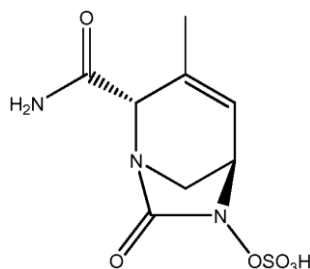
R³ er -H, -CH₃ eller -CONH₂;

såfremt R² og R³ ikke begge er H; og der R¹ er -CONH₂ eller



der R³ ikke er -CONH₂.

11. Forbindelsen i krav 1,



eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne.

12. Forbindelsen i krav 1 valgt fra gruppen som består av:

5

(2S,5R)-2-karbamoyl-4-metyl-7-okso-1,6-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-en-6-yl
hydrogensulfatnatriumsalt;

(2S,5R)-2-cyano-4-metyl-7-okso-1,6-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-en-6-yl
hydrogensulfatnatriumsalt;

10 (2S,5R)-4-cyano-7-metyl-2-okso-1,6-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-en-6-yl
hydrogensulfatnatriumsalt;

(2S,5R)-2-karbamoyl-4-isopropyl-7-okso-1,6-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-en-6-yl
hydrogensulfatnatriumsalt;

15 (2S,5R)-2-cyano-4-isopropyl-7-okso-1,6-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-en-6-yl
hydrogensulfatnatriumsalt;

(2S,5R)-2-(2-aminoetylkarbamoyl)-4-metyl-7-okso-1,6-
diazabicyklo[3.2.1]okt-3-en-6-yl hydrogensulfat;

20 (2S,5R)-2-((5-hydroksy-4-okso-1,4-dihydropyridin-2-yl)metylkarbamoyl)-4-
metyl-7-okso-1,6-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-en-6-yl hydrogensulfatnatriumsalt;

(2S,5R)-2-karbamoyl-4-(metoksymetyl)-7-okso-1,6-diazabicyklo[3.2.1]okt-
3-en-6-yl hydrogensulfatnatriumsalt;

(2S,5R)-2-karbamoyl-3-metyl-7-okso-1,6-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-en-6-yl
natriumsulfat;

25 (2S,5R)-2-karbamoyl-3-isopropyl-7-okso-1,6-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-en-6-yl
natriumsulfat;

(2S,5R)-2-(1-(tert-butoksykarbonyl)piperidin-4-ylkarbamoyl)-7-okso-1,6-
diazabicyklo[3.2.1]okt-3-en-6-yl sulfatnatriumsalt;

30 (2S,5R)-3-metyl-7-okso-2-(piperidin-1-ium-4-ylkarbamoyl)-1,6-
diazabicyklo[3.2.1]okt-3-en-6-yl sulfat;

- (2S,5R)-2-karbamoyl-3-(hydroksymetyl)-7-okso-1,6-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-en-6-yl hydrogensulfatnatriumsalt;
- (2S,5R)-4-(2-amino-2-oksoetyl)-2-karbamoyl-7-okso-1,6-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-en-6-yl hydrogensulfatnatriumsalt;
- 5 (2S,5R)-2-karbamoyl-3,4-dimetyl-7-okso-1,6-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-en-6-yl hydrogensulfatnatriumsalt;
- (2S,5R)-2-karbamoyl-3-etyl-7-okso-1,6-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-en-6-yl hydrogensulfatnatriumsalt;
- (2S,5R)-4-(2-aminoetyl)-2-karbamoyl-7-okso-1,6-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-en-6-yl hydrogensulfat;
- 10 (2S,5R)-2-karbamoyl-3-cyklopropyl-7-okso-1,6-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-en-6-yl hydrogensulfatnatriumsalt;
- (2S,5R)-4-(2-acetamidoetyl)-2-karbamoyl-7-okso-1,6-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-en-6-yl sulfatnatriumsalt;
- 15 (2S,5R)-2-karbamoyl-4-cyklopropyl-7-okso-1,6-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-en-6-yl hydrogensulfatnatriumsalt;
- og
- (2S,5R)-2-(((1,5-dihydroksy-4-okso-1,4-dihydropyridin-2-yl)metyl)karbamoyl)-4-metyl-7-okso-1,6-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-en-6-yl hydrogensulfatnatriumsalt;
- 20

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 13.** En legemiddelsammensetning som består av forbindelsen i formel (Ia), (III), (IV) eller (V), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, etter ethvert av
- 25 kravene 1 til 12 og minst ett farmasøytisk akseptabelt bærestoff, fortynningsmiddel eller hjelpestoff.

14. Forbindelsen i enhver av formel (Ia), (III), (IV) eller (V), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, etter ethvert av kravene 1 til 12, til bruk som legemiddel.

- 30 **15.** Forbindelsen i enhver av formel (Ia), (III), (IV) eller (V), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, etter ethvert av kravene 1 til 12 til bruk ved behandling av bakterieinfeksjon hos varmblodige dyr, som mennesket.