



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2857401 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 211/60 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/43 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

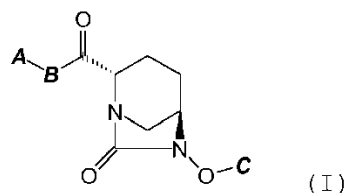
(21)	Translation Published	2019.11.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.09.18
(86)	European Application Nr.	13796357.5
(86)	European Filing Date	2013.05.30
(87)	The European Application's Publication Date	2015.04.08
(30)	Priority	2012.05.30, JP, 2012122603
(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	Meiji Seika Pharma Co., Ltd., 4-16, Kyobashi 2-chome Chuo-ku, Tokyo 104-8002, Japan
(72)	Inventor	ABE, Takao, c/o Meiji Seika Pharma Co. Ltd.760 Moroka-choKouhoku-ku, Yokohama-shiKanagawa 222-8567, Japan FURUUCHI, Takeshi, c/o Meiji Seika Pharma Co. Ltd.760 Moroka-choKouhoku-ku, Yokohama-shiKanagawa 222-8567, Japan SAKAMAKI, Yoshiaki, c/o Meiji Seika Pharma Co. Ltd.760 Moroka-choKouhoku-ku, Yokohama-shiKanagawa 222-8567, Japan INAMURA, Seiichi, c/o Meiji Seika Pharma Co. Ltd.760 Moroka-choKouhoku-ku, Yokohama-shiKanagawa 222-8567, Japan MORINAKA, Akihiro, c/o Meiji Seika Pharma Co. Ltd.760 Moroka-choKouhoku-ku, Yokohama-shiKanagawa 222-8567, Japan
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	NOVEL β-LACTAMASE INHIBITOR AND METHOD FOR PRODUCING SAME
(56)	References Cited:	WO-A1-2014/091268 WO-A1-2014/135932 WO-A1-2012/172368 WO-A2-2009/091856 JP-A- 2012 504 593 WO-A1-2013/149121 JP-A- 2005 518 333 JP-A- 2010 539 147 WO-A1-2011/042560 WO-A1-2013/030733 WO-A2-2010/126820 US-A1- 2004 157 826 WO-A1-2013/030735 JP-A- 2004 505 088 JP-A- 2011 518 871 WO-A1-2014/135931 JP-A- 2011 510 012 WO-A1-2014/033560 JP-A- 2005 523 897 MANGION, I.K. ET AL.: 'A concise synthesis of a P-lactamase inhibitor' ORGANIC LETTERS vol. 13, no. 20, 2011, pages 5480 - 5483, XP055033007 BROWN, L.D. ET AL.: 'Active derivatives of penicillin' APPLIED MICROBIOLOGY vol. 17, no. 3, 1969, pages 339 - 343, XP055179325

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, som er et diazabicyklooktanderivat med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller et solvat derav:



hvor

A er $-N(R_a)(R_b)$ eller $-OR_c$, hvor R_a og R_b hver uavhengig er C_{1-6} -alkyl eller acyl; og R_c er C_{1-6} -alkyl eller heterocyklyl;

A kan være substituert med opptil 4 substituenten F_{n1} valgt fra C_{1-6} -alkyl, $=O$ og $-(CH_2)_n-R_g$, hvor

n er 0-3 og

R_g er heterocyklyl; fenyl; heteroaryl, acyl, R_dO_2S- ; $R_e(R_f)N-$, $R_e(R_f)NCO-$, $-OR_e$, $-OCOR_e$ eller en beskyttelsesgruppe valgt fra trialkylsilyl og karbamat type beskyttelsesgrupper, hvor

R_d er C_{1-6} -alkyl eller $-OM$ og

R_e , R_f hver uavhengig er H eller C_{1-6} -alkyl,

og F_{n1} kan være ytterligere substituert;

B er $-NH$ eller $-N(C_{1-6}\text{-alkyl})$;

C er H, benzyl eller $-SO_3M$, hvor M representerer H, et uorganisk kation eller et organisk kation;

og videre kan R_a og R_b , R_c og B og R_e og R_f være bundet sammen og danne en heterocyklyl som har minst ett nitrogenatom.

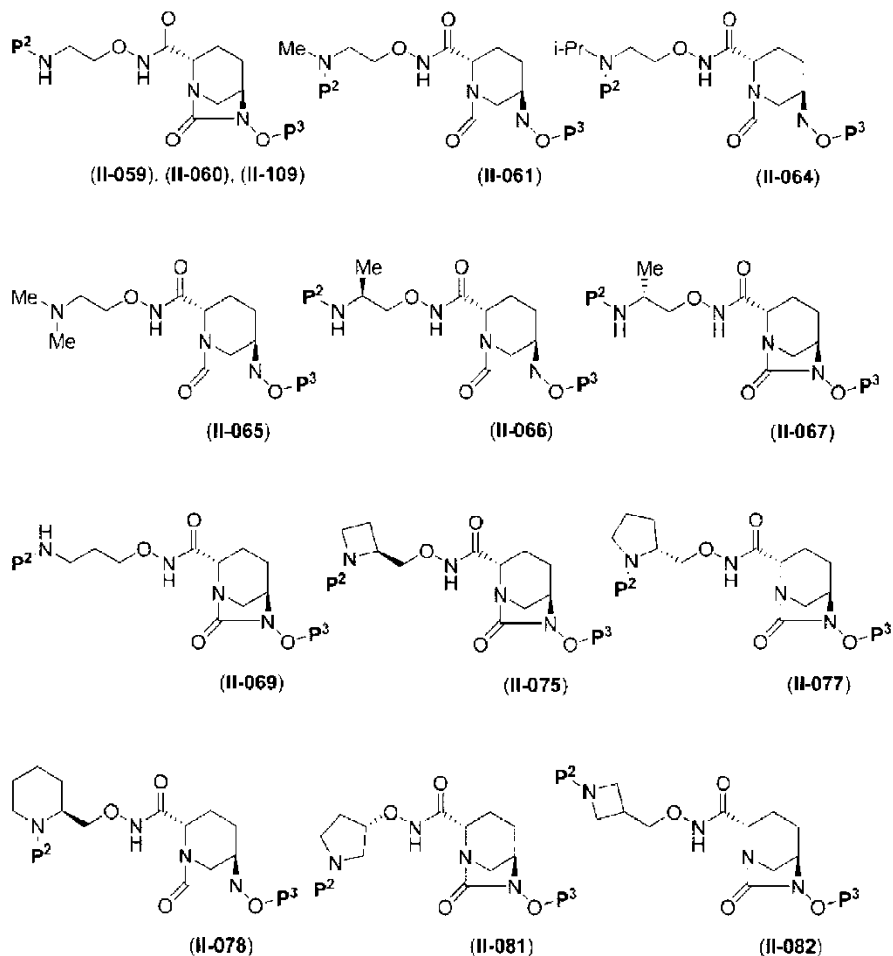
2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor i formel (I)

A er $-OR_c$ og C er benzyl (formel (IIa)), eller

A er $-OR_c$ og C er H (formel (IIb)), eller

A er $-OR_c$ og C er $-SO_3M$ (formel III).

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, som er en forbindelse med hvilken som helst av de følgende formlene eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav:



hvor

P² er t-butoksykarbonyl (Boc), benzyloksykarbonyl (Cbz) eller H; og

P³ er benzyl (Bn), H eller SO₃M (hvor M er H, Na, pyridinium eller tetrabutylammonium).

4. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, som er:

(2S,5R)-N-(2-aminoetoksy)-7-okso-6-(sulfooksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid,

(2S,5R)-N-[2-(metylamo)etoksy]-7-okso-6-(sulfooksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid,

(2S,5R)-7-okso-N-[2-(propan-2-ylamino)etoksy]-6-(sulfooksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid,

(2S,5R)-N-[2-(dimetylamino)etoksy]-7-okso-6-(sulfooksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid,

(2S,5R)-N-{[(2S)-2-aminopropyl]oksy}-7-okso-6-(sulfooksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid,

(2S,5R)-N-{[(2R)-2-aminopropyl]oksy}-7-okso-6-(sulfooksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid,

(2S,5R)-N-(3-aminopropoksy)-7-okso-6-(sulfooksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid,

(2S,5R)-N-[(2S)-azetidin-2-ylmetoksy]-7-okso-6-(sulfooksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid,

(2S,5R)-7-okso-N-[(2R)-pyrrolidin-2-ylmetoksy]-6-(sulfooksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid,

(2S,5R)-7-okso-N-[(2S)-piperidin-2-ylmetoksy]-6-(sulfooksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid,

(2S,5R)-7-okso-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yloksy]-6-(sulfooksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid,

(2S,5R)-N-(azetidin-3-ylmetoksy)-7-okso-6-(sulfooksy)-1,6-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid,

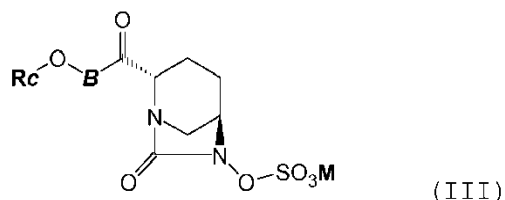
eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

5. Farmasøytisk preparat omfattende forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1-4 og eventuelt en farmasøytisk akseptabel bærer.

6. Farmasøytisk preparat ifølge krav 5, som videre omfatter en β -laktam antibiotisk forbindelse og fortrinnsvis en β -laktam antibiotisk forbindelse valgt fra ampicillin, amoxicillin, piperacillin, ticarcillin, flomoxef, cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidime, cefepime, ceftarolin, ceftolozan, imipenem, meropenem, biapenem, doripenem, ertapenem og aztreonam.

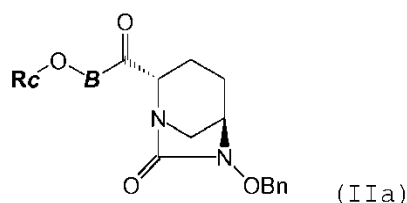
7. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-4 eller farmasøytisk preparat ifølge krav 5 eller 6 for anvendelse ved en metode for behandling av bakterieinfeksjon.

8. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (III):

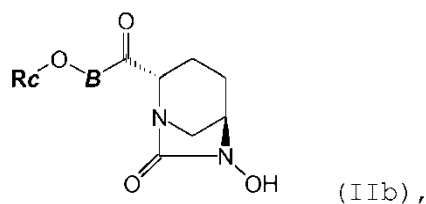


omfattende trinnene

(iv) fjerning av benzyllgruppen Bn fra en forbindelse med formel (IIa) :



ved anvendelse av en hydrogenolysekatalysator under hydrogenatmosfære for å fremstille en forbindelse med formel (IIb) :



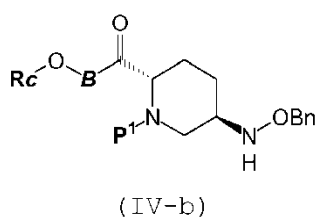
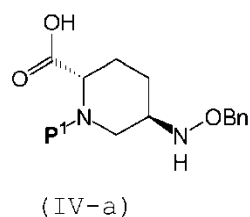
og

(v) sulfatering av hydroksylgruppen i 6-stilling i nærvær av en base og

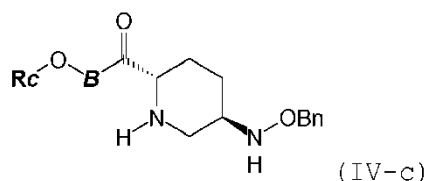
(vi) hvis nødvendig, avbeskyttelse av en beskyttelsesgruppe til stede i sidekjeden -B-O-R_c,

og eventuelt trinnene (i) - (iii) forut for de ovenfor trinn (iv) - (vi) :

(i) kobling av en forbindelse med formel (IV-a) med en forbindelse med formelen R_cOBH, ved anvendelse av en aktiv ester, et aktivt amid eller et dehydratiseringskondensasjonsmiddel for å fremstille en forbindelse med formel (IV-b) :



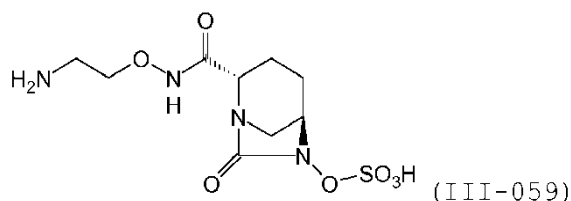
(ii) avbeskyttelse av P^1 for å fremstille en forbindelse med formel (IV-c) :



(iii) silylering av forbindelsen i reaksjonssystemet og deretter underkaste dette til intramolekylær urinstoffdannelsesreaksjon for å fremstille en forbindelse med formelen (IIa) over,

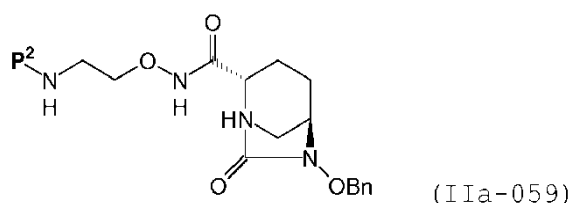
hvor i de ovenfor formlene R^c , B og M er som definert i krav 1, OBn er benzyloksy og P^1 er en beskyttelsesgruppe som kan fjernes med en syre, en base eller et nukleofilt middel.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvor forbindelsen som fremstilles er en forbindelse med formel (III-059) :

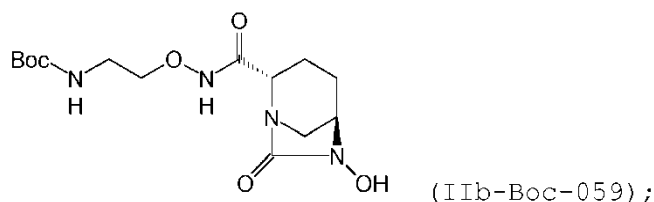


og som omfatter trinnene (iv) - (vi)

(iv) fjerning av benzygruppen Bn fra en forbindelse med formel (IIa-059) hvor P^2 er Boc eller Cbz og OBn er benzyloksy:



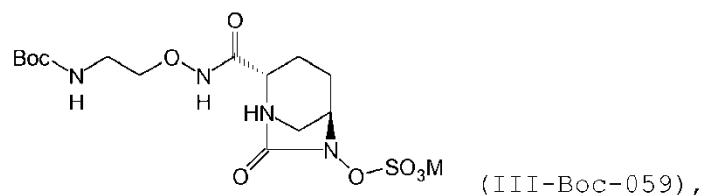
ved anvendelse av palladium-karbon under hydrogenatmosfære og, hvis P^2 er Cbz, samtidig t-butoksykarbonylering samme i nærvær av di-t-butoksydikarbonat, for å fremstille en forbindelse med formel (IIb-Boc-059):



og

(v) sulfatering av hydroksylgruppen i 6-stilling med et svoveltrioksid-pyridinkompleks i nærvær av pyridin, 2-pikolin eller 2,6-lutidin, for å fremstille en forbindelse med formel

(III-Boc-059), hvor M er H, Na, pyridinium eller tetrabutylammonium

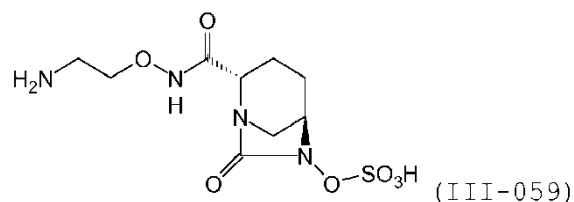


og

(vi) avbeskyttelse av Boc med en syre valgt fra saltsyre, svovelsyre, metansulfonsyre, trifluoreddiksyre og tetrafluorborsyre.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor P² er Boc i forbindelsen med formel (IIa-059) anvendt i trinn (iv).

11. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvor forbindelsen som fremstilles er en forbindelse med formel (III-059):



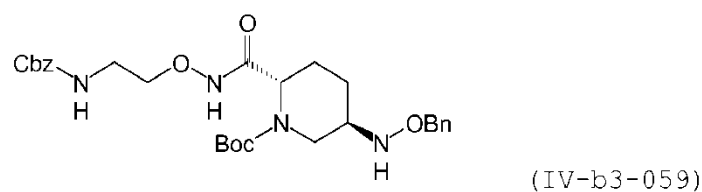
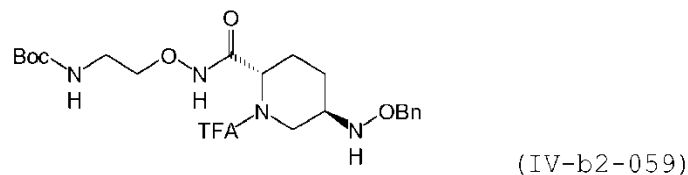
og som omfatter trinnene (i)-(vi)

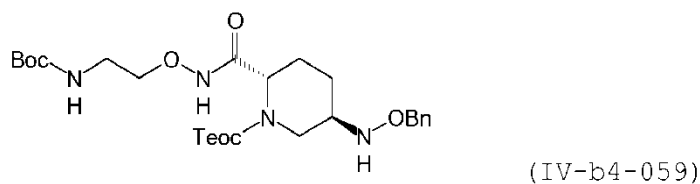
(i) kobling av

en forbindelse med formel (IV-a) hvor P¹ er trifluoracetyl (TFA) eller 2-trimetylsilyletoksykarbonyl (Teoc) med t-butyl 2-(aminooksy)etylkarbamat, eller

en forbindelse med formel (IV-a) hvor P¹ er t-butoksykarbonyl (Boc) med benzyl 2-(aminooksy)etylkarbamat

for å fremstille en forbindelse med formel (IV-b2-059), (IV-b3-059) eller (IV-b4-059):





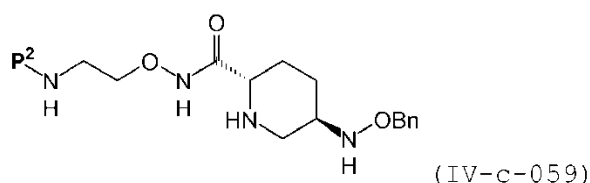
(ii) avbeskyttelse av P¹ ved

fjerning av TFA fra formel (IV-b2-059) ved behandling med en base,

fjerning av Boc fra formel (IV-b3-059) ved behandling med en syre, eller

fjerning av Teoc fra formel (IV-b4-059) med et fluorid,

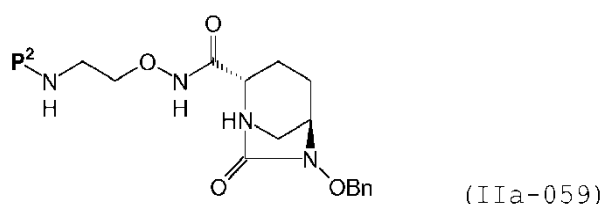
for å fremstille en forbindelse med formel (IV-c-059), hvor P² er Boc eller Cbz,



(iii) silylering av den resulterende forbindelsen med formel (IV-c-059) i

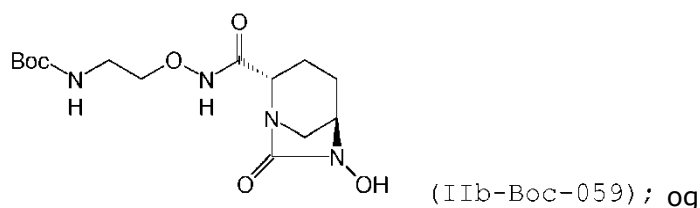
reaksjonssystemet og deretter underkaste dette til en intramolekylær

urinstoffdannelsesreaksjon for å fremstille en forbindelse med formel (IIa-059) hvor P² er Boc eller Cbz:



(iv) deretter fjerning av benzygruppen Bn ved anvendelse av en

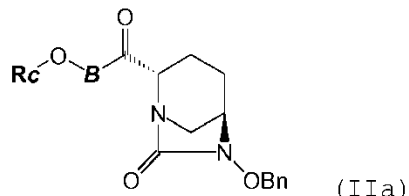
hydrogenolysekatalysator under hydrogenatmosfære og, hvis P² er Cbz, samtidig t-butoksykarbonylering samme i nærvær av di-t-butoksydikarbonat, for å fremstille en forbindelse med formel (IIb-Boc-059):



(v) sulfatering av hydroksylgruppen i 6-stilling og

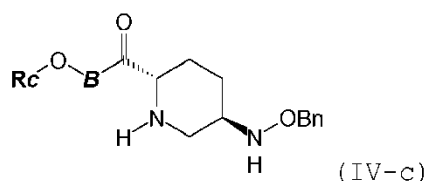
(vi) avbeskyttelse av Boc ved en syrebehandling.

12. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (IIa):



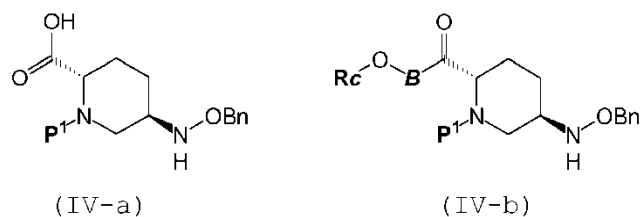
omfattende trinnet

(iii) silylering av en forbindelse med formel (IV-c)



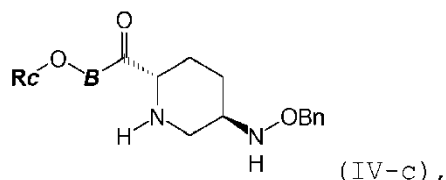
i reaksjonssystemet og deretter underkaste dette til en intramolekylær urinstoffdannelsesreaksjon, og eventuelt trinnene (i) og (ii) forut for trinn (iii) over:

(i) kobling av en forbindelse med formel (IV-a) med en forbindelse med formelen RcOBH, ved anvendelse av en aktiv ester, et aktivt amid eller et dehydratiseringskondensasjonsmiddel for å fremstille en forbindelse med formel (IV-b):



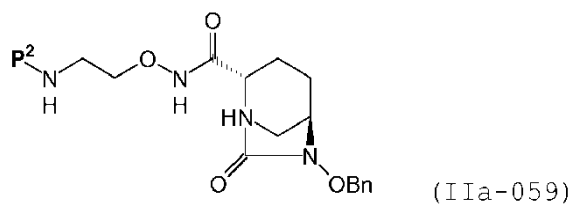
og

(ii) avbeskyttelse av P¹ for å fremstille en forbindelse med formelen (IV-c) over,



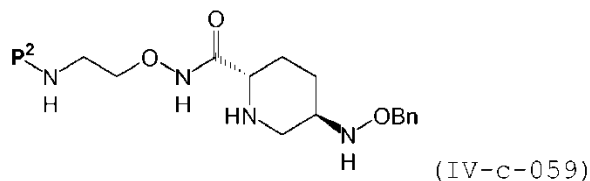
hvor i de ovenfor formlene Rc og B er som definert i krav 1, OBn er benzyloksy og P¹ er en beskyttelsesgruppe som kan fjernes med en syre, en base eller et nukleofilt middel.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor forbindelsen som fremstilles er en forbindelse med formel (IIa-059) hvor P² er Boc eller Cbz og OBn er benzyloksy:



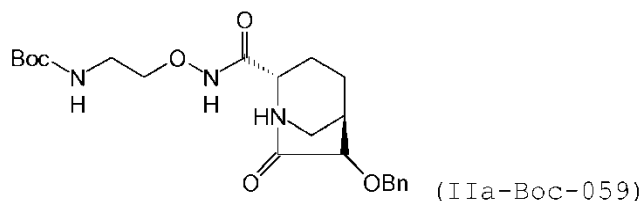
og hvor trinnet (iii) omfatter

(iii) silylering av en forbindelse med formel (IV-c-059)



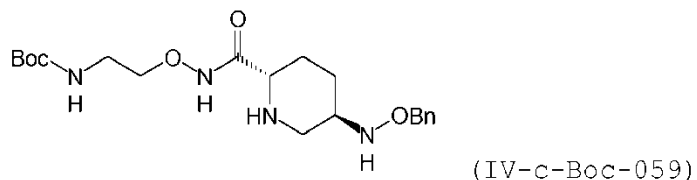
ved anvendelse av klortrialkylsilan i reaksjonssystemet og deretter underkaste dette til intramolekylær urinstoffdannelsesreaksjon ved anvendelse av fosgen eller difosgen.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvor forbindelsen som fremstilles er en forbindelse med formel (IIa-Boc-059) hvor OBn er benzyloksy:



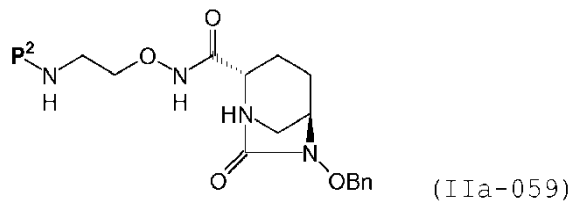
og hvor trinnet (iii) omfatter

(iii) silylering av en forbindelse med formel (IV-c-Boc-059))



ved anvendelse av klortrialkylsilan og trietylamin i reaksjonssystemet og deretter underkaste dette til intramolekylær urinstoffdannelsesreaksjon ved anvendelse av fosgen eller difosgen med en katalytisk mengde av 4-dimetylaminopyridin.

15. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor forbindelsen som fremstilles er en forbindelse med formel (IIa-059) hvor P² er Boc eller Cbz og OBn er benzyloksy:



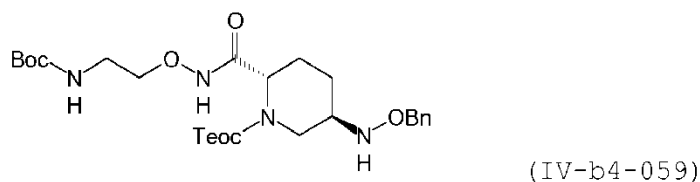
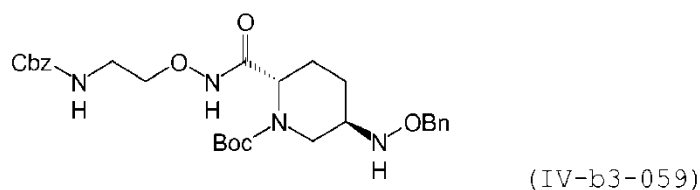
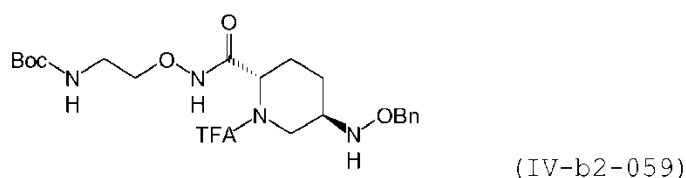
og hvor trinnene (i)-(iii) omfatter

(i) underkastelse til kobling

en forbindelse med formel (IV-a) hvor P¹ er trifluoracetyl (TFA) eller 2-trimetylsilyletoksy karbonyl (Teoc) ved anvendelse av t-butyl 2-(aminooksy) etylkarbamat, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) karbodiimid-hydroklorid og 1-hydroksybenzo triazol i kombinasjon, eller

en forbindelse med formel (IV-a) hvor P¹ er t-butoksykarbonyl (Boc) ved anvendelse av benzyl 2-(aminooksy)etylkarbamat, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) karbodiimid-hydroklorid og 1-hydroksybenzo triazol i kombinasjon,

for å fremstille en forbindelse med formel (IV-b2-059), (IV-b3-059) eller (IV-b4-059):



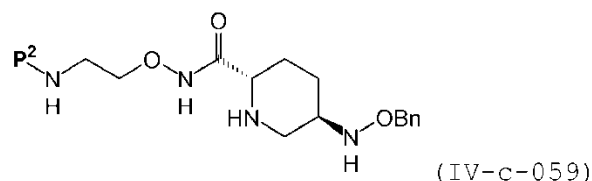
(ii) avbeskyttelse av P¹ ved

fjerning av TFA fra formel (IV-b2-059) ved behandling med en base valgt fra LiOH, NaOH og KOH,

fjerning av Boc fra formel (IV-b3-059) ved behandling med en syre valgt fra saltsyre, svovelsyre, metansulfonsyre og trifluoreddiksyre, eller

fjerning av Teoc fra formel (IV-b4-059) ved anvendelse av tetrabutylammonium fluorid,

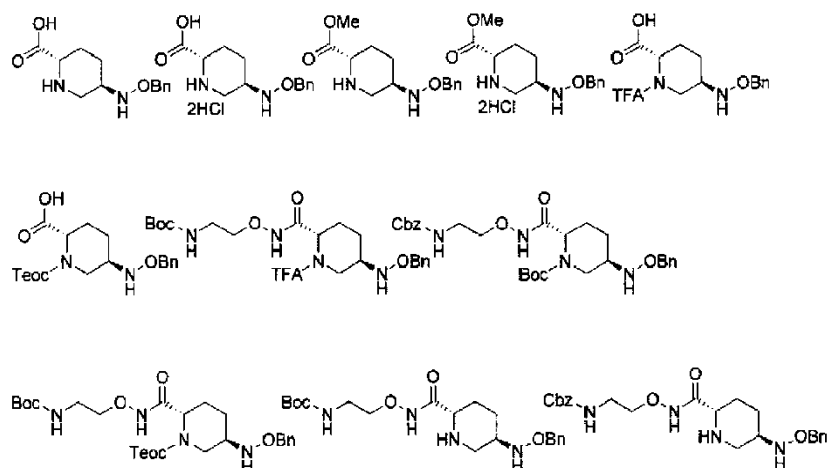
for å fremstille en forbindelse med formel (IV-c-059), hvor P² er Boc eller Cbz,



(iii) silylering av den resulterende forbindelsen med formel (IV-c-059) ved anvendelse av klortrialkylsilan i reaksjonssystemet og deretter underkaste dette til intramolekylær urinstoffdannelsesreaksjon ved anvendelse av fosgen eller difosgen.

16. Fremgangsmåte for fremstilling av (2S,5R)-metyl 5-(benzyloksyamino)piperidin-2-karboksylat og hydroklorid derav, omfattende metylesterifisering av (2S,5S)-5-hydroksypiperidin-2-karboksytsyre eller hydroklorid derav, trifluoracetylisering, benzyloksyaminering av hydroksylgruppen i 5-stilling og fjerning av trifluoracetyl.

17. Forbindelsene med den følgende formler:



hvor TFA er trifluoracetyl, OMe er metoksy, Boc er tert-butoksykarbonyl, OBn er benzyloksy og Teoc er 2-trimetylsilyletoksykarbonyl.