



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3097086 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 267/10 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.04.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.12.13
(86)	European Application Nr.	15701577.7
(86)	European Filing Date	2015.01.23
(87)	The European Application's Publication Date	2016.11.30
(30)	Priority	2014.01.24, US, 201461931090 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	Astrazeneca AB, 151 85 Södertälje, SE-Sverige
(72)	Inventor	LÖNN, Hans, Roland, c/o AstraZeneca Intellectual PropertyAstraZeneca R&D AlderleyAlderley Park, MacclesfieldCheshire SK10 4TG, GB-Storbritannia CONNOLLY, Stephen, c/o AstraZeneca Intellectual PropertyAstraZeneca R&D AlderleyAlderley Park, MacclesfieldCheshire SK10 4TG, GB-Storbritannia SWALLOW, Steven, AstraZeneca R&D AlderleyAlderley Park, MacclesfieldCheshire SK10 4TG, GB-Storbritannia KARLSSON, Staffan PO, AstraZeneca R&D Mölndal, SE-431 83 Mölndal, SE-Sverige AURELL, Carl-Johan, AstraZeneca R&D Mölndal, SE-431 83 Mölndal, SE-Sverige PONTÉN, John Fritiof, c/o AstraZeneca Intellectual PropertyAstraZeneca R&D AlderleyAlderley Park, MacclesfieldCheshire SK10 4TG, GB-Storbritannia DOYLE, Kevin, James, BioFocusChesterford Research ParkLittle Chesterford, SaffronWalden EssexCB10 1XL, GB-Storbritannia VAN DE POËL, Amanda, Jane, BioFocusChesterford Research ParkLittle Chesterford, SaffronWalden EssexCB10 1XL, GB-Storbritannia JONES, Graham, Peter, BioFocusChesterford Research ParkLittle Chesterford, SaffronWalden EssexCB10 1XL, GB-Storbritannia WATSON, David, Wyn, BioFocusChesterford Research ParkLittle Chesterford, SaffronWalden EssexCB10 1XL, GB-Storbritannia MACRITCHIE, Jaqueline, Anne, BioFocusChesterford Research ParkLittle

Chesterford, SaffronWalden EssexCB10 1XL, GB-Storbritannia
PALMER, Nicholas, John, c/o AstraZeneca Intellectual PropertyAstraZeneca R&D
AlderleyAlderley Park, MacclesfieldCheshire SK10 4TG, GB-Storbritannia

(74) Agent or Attorney Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, DK-1260 KØBENHAVN K, Danmark

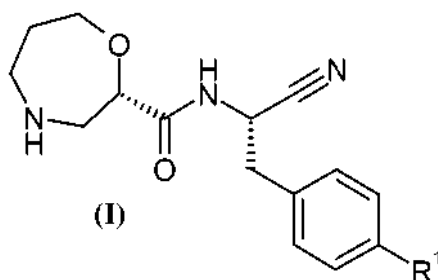
(54) Title **(2S)-N-[(1S)-1-CYANO-2-PHENYLETHYL]-1,4-OXAZEPANE-2-CARBOXAMIDES AS
DIPEPTIDYL PEPTIDASE I INHIBITORS**

(56) References
Cited: WO-A1-2009/074829, WO-A1-2011/154677, WO-A1-2010/128324

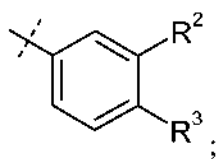
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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

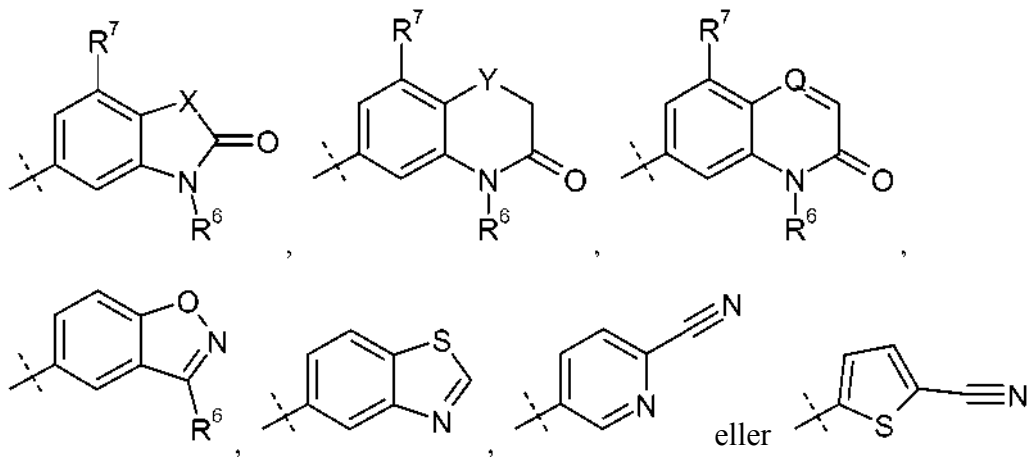
1. Forbindelse med formel (I)



5 hvori

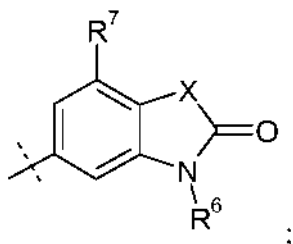
**R¹** er**R²** velges fra hydrogen, F, Cl, Br, OSO₂C₁₋₃alkyl, eller C₁₋₃alkyl;**R³** velges fra hydrogen, F, Cl, Br, CN, CF₃, SO₂C₁₋₃alkyl, CONH₂ eller SO₂N**R⁴R⁵**,hvor **R⁴** og **R⁵** sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, danner en azetidin-,

10 pyrrolidin- eller piperidinring; eller

R¹ velges fra**X** velges fra O, S eller CF₂;**Y** velges fra O eller S;15 **Q** velges fra CH eller N;**R⁶** velges fra C₁₋₃alkyl, hvori C₁₋₃alkylet eventuelt substitueres med 1, 2 eller 3 F og eventuelt med en substituent valgt fra OH, OC₁₋₃alkyl, N(C₁₋₃alkyl)₂, syklopropyl, eller tetrahydropyran;**R⁷** velges fra hydrogen, F, Cl eller CH₃;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori



R^1 er

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

3. Forbindelse ifølge enten krav 1 eller 2, hvori

X er O;

R^6 er C_{1-3} alkyl; og

R^7 er hydrogen;

10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

4. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1 valgt fra:

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-cyano-2-(4'-cyanobifenyl-4-yl)etyl]-1,4-oksazepan-2-karboksamid;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[4-(3-metyl-2-okso-2,3-dihydro-1,3-benzoksazol-5-yl)fenyl]etyl}-1,4-oksazepan-2-karboksamid;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[4-(3,7-dimetyl-2-okso-2,3-dihydro-1,3-benzoksazol-5-yl)fenyl]etyl}-1,4-oksazepan-2-karboksamid;

4'-[(2*S*)-2-cyano-2-{[(2*S*)-1,4-oksazepan-2-ylkarbonyl]amino}etyl]bifenyl-3-yl-metansulfonat;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[4-(3-metyl-1,2-benzoksazol-5-yl)fenyl]etyl}-1,4-oksazepan-2-karboksamid;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[4'-(trifluormetyl)bifenyl-4-yl]etyl}-1,4-oksazepan-2-karboksamid;

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-cyano-2-(3',4'-difluorbifenyl-4-yl)etyl]-1,4-oksazepan-2-karboksamid;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)fenyl]etyl}-1,4-oksazepan-2-karboksamid;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[4-(4-metyl-3-okso-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzotiazin-6-yl)fenyl]etyl}-1,4-oksazepan-2-karboksamid;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[4-(3-etyl-7-metyl-2-okso-2,3-dihydro-1,3-benzoksazol-5-yl)fenyl]etyl}-1,4-oksazepan-2-karboksamid;

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-cyano-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-2-okso-2,3-dihydro-1,3-benzoksazol-5-yl]fenyl}etyl]-1,4-oksazepan-2-karboksamid;

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-cyano-2-{4-[3-(2,2-difluoretyl)-7-fluor-2-okso-2,3-dihydro-1,3-benzoksazol-5-

- yl]fenyl}etyl]-1,4-oksazepan-2-karboksamid;
- (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-cyano-2-(4-{3-[2-(dimetylamino)etyl]-2-okso-2,3-dihydro-1,3-benzoksazol-5-yl}fenyl)etyl]-1,4-oksazepan-2-karboksamid;
- (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[4-(3,3-difluor-1-metyl-2-okso-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl)fenyl]etyl}-
- 5 1,4-oksazepan-2-karboksamid;
- (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[4-(7-fluor-3-metyl-2-okso-2,3-dihydro-1,3-benzoksazol-5-yl)fenyl]etyl}-1,4-oksazepan-2-karboksamid;
- (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[4-(3-etyl-2-okso-2,3-dihydro-1,3-benzoksazol-5-yl)fenyl]etyl}-1,4-oksazepan-2-karboksamid;
- 10 (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-cyano-2-{4-[3-(syklopropylmetyl)-2-okso-2,3-dihydro-1,3-benzoksazol-5-yl]fenyl}etyl]-1,4-oksazepan-2-karboksamid;
- (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-cyano-2-{4-[3-(2-metoksyetyl)-2-okso-2,3-dihydro-1,3-benzotiazol-5-yl]fenyl}etyl]-1,4-oksazepan-2-karboksamid;
- (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-cyano-2-{4-[2-okso-3-(propan-2-yl)-2,3-dihydro-1,3-benzoksazol-5-yl]fenyl}etyl]-1,4-oksazepan-2-karboksamid;
- 15 (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[4-(4-metyl-3-okso-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoksazin-6-yl)fenyl]etyl}-1,4-oksazepan-2-karboksamid;
- (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-cyano-2-{4-[3-(2-metoksyetyl)-2-okso-2,3-dihydro-1,3-benzoksazol-5-yl]fenyl}etyl]-1,4-oksazepan-2-karboksamid;
- 20 (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[4-(5-cyanotiofen-2-yl)fenyl]etyl}-1,4-oksazepan-2-karboksamid;
- (2*S*)-*N*-[(1*S*)-2-(4'-(karbamoyl-3'-fluorbifenyl-4-yl)-1-cyanoetyl]-1,4-oksazepan-2-karboksamid;
- ;
- (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[4-(1-metyl-2-okso-1,2-dihidrokinolin-7-yl)fenyl]etyl}-1,4-oksazepan-2-karboksamid;
- 25 (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-cyano-2-{4-[2-okso-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmetyl)-2,3-dihydro-1,3-benzoksazol-5-yl]fenyl}etyl]-1,4-oksazepan-2-karboksamid;
- (2*S*)-*N*-{(1*S*)-2-[4-(7-klor-3-metyl-2-okso-2,3-dihydro-1,3-benzoksazol-5-yl)fenyl]-1-cyanoetyl}-1,4-oksazepan-2-karboksamid;
- (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-cyano-2-{4-[3-(2,2-difluoretyl)-2-okso-2,3-dihydro-1,3-benzoksazol-5-yl]fenyl}etyl]-1,4-oksazepan-2-karboksamid;
- 30 (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-cyano-2-{4-[2-okso-3-(2,2,2-trifluoretyl)-2,3-dihydro-1,3-benzoksazol-5-yl]fenyl}etyl]-1,4-oksazepan-2-karboksamid;
- (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[4-(3-metyl-2-okso-2,3-dihydro-1,3-benzotiazol-5-yl)fenyl]etyl}-1,4-oksazepan-2-karboksamid;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[4'-(metylsulfonyl)bifenyl-4-yl]etyl}-1,4-oksazepan-2-karboksamid;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-2-[4'-(azetidin-1-ylsulfonyl)bifenyl-4-yl]-1-cyanoetyl}-1,4-oksazepan-2-karboksamid;

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-cyano-2-(4'-fluorbifenyl-4-yl)etyl]-1,4-oksazepan-2-karboksamid;

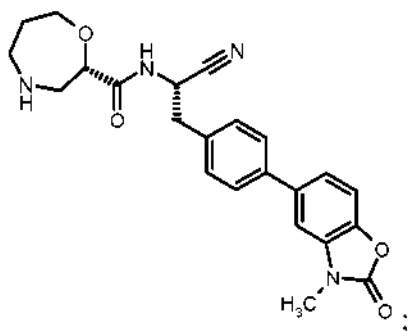
5 (2*S*)-*N*-{(1*S*)-2-[4-(1,3-benzotiazol-5-yl)fenyl]-1-cyanoetyl}-1,4-oksazepan-2-karboksamid;

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-cyano-2-(4'-cyanobifenyl-4-yl)etyl]-1,4-oksazepan-2-karboksamid;

og farmasøytisk akseptable salter derav.

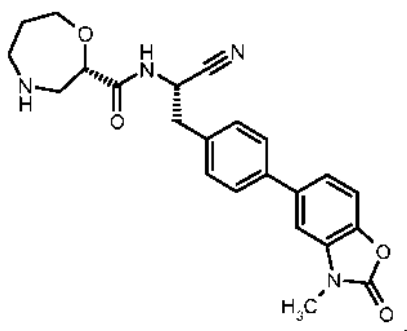
5. Forbindelse ifølge krav 1 som er

10 (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[4-(3-metyl-2-okso-2,3-dihydro-1,3-benzoksazol-5-yl)fenyl]etyl}-1,4-oksazepan-2-karboksamid



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15 6. Forbindelse ifølge krav 1 som er (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[4-(3-metyl-2-okso-2,3-dihydro-1,3-benzoksazol-5-yl)fenyl]etyl}-1,4-oksazepan-2-karboksamid



7. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse med formel (I) ifølge ett av
20 kravene 1 til 6 og en farmasøytisk akseptabel adjuvans, fortynningsmiddel eller bærer.

8. Forbindelse med formel (I) ifølge ett av kravene 1 til 6 for anvendelse i terapi.

9. Forbindelse med formel (I) ifølge ett av kravene 1 til 6, for anvendelse ved behandling av obstruktive sykdommer i luftveiene: inkludert astma, inkludert bronkial, allergisk, iboende, ytre, treningsindusert, medikamentindusert (inkludert aspirin og NSAID-indusert) og støv-indusert astma, både intermitterende og vedvarende og av alle alvorlighetsgrader, og andre årsaker til luftveishyperrespons; kronisk obstruktiv pulmonær sykdom (KOLS); bronkitt, inkludert smittsom og eosinophil bronkitt; emfysem; bronkiektasier; cystisk fibrose; sarkoidose; alfa-1-antitrypsinmangel; Farmers lunge og relaterte sykdommer; overfølsomhetspneumonitt; lungefibrose, inkludert kryptogen fibroserende alveolitt, idiopatiske interstitielle lungebetennelser, fibrosekompliserende anti-neoplastisk terapi og kronisk infeksjon, inkludert tuberkulose og aspergillose og andre fungale infeksjoner; komplikasjoner med lungetransplantasjon; vaskulitisk og trombotiske lidelser av lungeblodkar, og pulmonal hypertensjon; antitussiv aktivitet inkludert behandling av kronisk hoste forbundet med inflammatoriske og sekretoriske tilstander i luftveiene, og iatrogen hoste; akutt og kronisk rhinitt, inkludert rhinitis medicamentosa og vasomotorrhinitt; flerårig og sesongmessig allergisk rhinitt inkludert rhinitis nervosa (høysnue); nasal polypose; akutt virusinfeksjon inkludert forkjølelse og infeksjon som skyldes respiratorisk syncytialt virus, influensa, coronavirus (inkludert SARS) og adenovirus, akutt lungeskade, voksenrespiratorisk stressyndrom (ARDS), samt eksaserbasjoner av hver av de ovennevnte tilstandene i luftveiskanalen, i bestemte eksaserbasjoner av alle typer astma eller KOLS.

20

10. Forbindelse med formel (I) for anvendelse ifølge krav 9 for anvendelse ved behandling av astma eller kronisk obstruktiv lungesykdom.

11. Kombinasjon av en forbindelse med formel (I) ifølge ett av kravene 1 til 6 og ett eller flere midler uavhengig valgt fra:

25

- en ikke-steroid glukokortikoidreseptoragonist;
- en selektiv β_2 -adrenoceptoragonist;
- en fosfodiesterasehemmer;
- en proteasehemmer;
- et glukokortikoid;
- et antikolinergt middel;
- en modulator av kjemokinreseptorfunksjon; og
- en hemmer av kinasefunksjon.

30