



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2603514 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07F 5/02 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.12.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.07.18
(86)	European Application Nr.	11816882.2
(86)	European Filing Date	2011.08.08
(87)	The European Application's Publication Date	2013.06.19
(30)	Priority	2010.08.10, US, 372296 P 2011.05.20, US, 201161488655 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
(73)	Proprietor	Rempex Pharmaceuticals, Inc., 300 TriState International, Suite 272, Lincolnshire, Illinois 60069, USA
(72)	Inventor	HIRST, Gavin, 5391 Carmel Knolls Drive, San Diego, CA 92130, USA REDDY, Raja, 5507 Mill Creek Road, San Diego, CA 92130, USA HECKER, Scott, 4802 Rancho Viejo Drive, Del Mar, CA 92014, USA TOTROV, Maxim, 3310 1st Avenue 3D, San Diego, CA 92103, USA GRIFFITH, David, C., 714 Bandak Court, San Marcos, CA 92069, USA RODNY, Olga, 46 Laverne Way, Mill Valley, CA 94941, USA DUDLEY, Michael, N., 17257 Silver Gum Way, San Diego, CA 92127, USA BOYER, Serge, 5112 Castle Hills Drive, San Diego, CA 92109, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

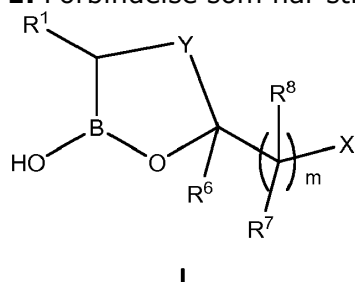
(54)	Title	CYCLIC BORONIC ACID ESTER DERIVATIVES AND THERAPEUTIC USES THEREOF
(56)	References Cited:	PANEK J.S. ET AL.: 'Diastereoselectivity in the borane methyl sulfide promoted hydroboration of alpha-alkoxy-beta,gama-unsaturated esters. Documentation of an alkoxy-directed hydroboration reaction' J. ORGANIC CHEMISTRY vol. 57, no. 20, 1992, pages 5288 - 5290, XP055075815, WO-A1-2009/046098, LI X. ET AL.: 'Novel macrocyclic HCV NS3 protease inhibitors derived from a-amino cyclic boronates' BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS vol. 20, no. 19, 10 August 2010, pages 5695 - 5700, XP027273542, WO-A1-2010/130708, LI X. ET AL.: 'Synthesis and evaluation of novel a-amino cyclic boronates as inhibitors of HCV NS3 protease' BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS vol. 20, no. 12, 20 May 2010, pages 3550

- 3556, XP027351201, Page, Malcolm G. P.: "Beta-Lactam Antibiotics" In: Dougherty, Thomas J., Pucci, Michael J.: "Antibiotic Discovery and Development", 2012, Springer ISBN: 978-1-4614-1400-1 pages 105-105,, US-A1- 2010 120 715

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 har strukturen med formel I:



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

Y er en C₂₋₄-alkylen- eller C₂₋₄-alkenylenlinker;

R¹ er valgt fra en gruppe bestående av -C₁₋₉alkyl, -C₂₋₉alkenyl, -C₂₋₉alkynyl, -NR⁹R¹⁰, -C₁₋₉alkylR¹¹, -C₂₋₉alkenylR¹¹, -C₂₋₉alkynylR¹¹, -karbosyklyl-R¹¹, -CH(OH)C₁₋₉alkylR⁹, -CH(OH)C₂₋₉alkenylR⁹, -CH(OH)C₂₋₉alkynylR⁹, -CH(OH)karbosyklyl-R⁹, -C(=O)R⁹, -C(=O)C₁₋₉alkylR⁹, -C(=O)C₂₋₉alkenylR⁹, -C(=O)C₂₋₉alkynylR⁹, -C(=O)C₂₋₉karbosyklyl-R⁹, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)C(=O)R⁹, -N(R⁹)C(=O)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)C(=O)OR⁹, -N(R⁹)C(=O)C(=NR¹⁰)R⁹, -N(R⁹)C(=O)C(=CR⁹R¹⁰)R⁹, -N(R⁹)C(=O)C₁₋₄alkylN(R⁹)C(=O)R⁹, -N(R⁹)C(=NR¹⁰)R⁹, -C(=NR¹⁰)NR⁹R¹⁰, -N=C(R⁹)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)SO₂R⁹, -N(R⁹)SO₂NR⁹R¹⁰, -N=CHR⁹, aryl, heteroaryl, karbosyklyl og heterosyklyl;

R⁶ er H;

R⁷ er H;

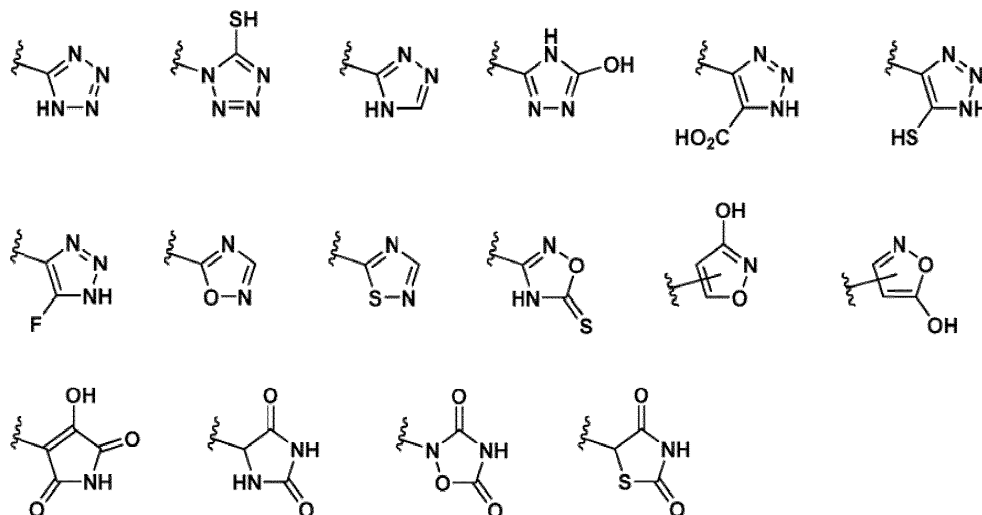
R⁸ er H;

hver R⁹ er uavhengig valgt fra en gruppe bestående av H, -C₁₋₉alkyl, -C₂₋₉alkenyl, -C₂₋₉alkynyl, -C₁₋₉alkylR¹¹, -C₂₋₉alkenylR¹¹, -C₂₋₉alkynylR¹¹, -karbosyklyl-R¹¹, aryl, heteroaryl, karbosyklyl og heterosyklyl;

hver R¹⁰ er uavhengig valgt fra en gruppe bestående av H, -C₁₋₉alkyl, -OR⁹, -CH(=NH), -C(=O)OR⁹, aryl, heteroaryl, karbosyklyl og heterosyklyl;

hver R¹¹ er uavhengig valgt fra en gruppe bestående av aryl, heteroaryl, karbosyklyl og heterosyklyl;

X er valgt fra gruppen bestående av -CO₂R¹², -P(O)(OR⁹)₂, -P(O)(R⁹)(OR⁹), -P(O)(OR^{12'})₂, -P(O)(R⁹)(OR^{12'}), -CON(R⁹)OH, -SO₃H, -SO₂N(R⁹)OH, -CONHNHSO₂R⁹, -COHNHSO₂R⁹ og en karboksylsyreisoster valgt fra en 5- til 7-leddet karbosyklus eller heterosyklus, hvori den 5- til 7-leddede karbosyklusen eller heterosyklusen er valgt fra gruppen bestående av:



R^{12'} er valgt fra gruppen bestående av H, R¹¹, -C(R¹³)₂OC(O)C₁₋₉alkyl, -C(R¹³)₂OC(O)R¹¹, -C(R¹³)₂OC(O)OC₁₋₉alkyl og -C(R¹³)₂OC(O)OR¹¹;

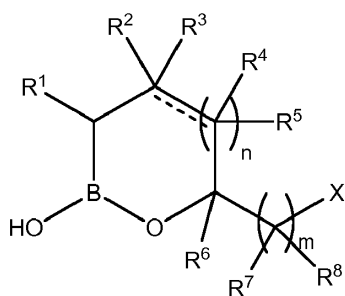
hver R¹³ er uafhængig valgt fra en gruppe bestående af H og C₁₋₄alkyl; og
m er 1;

hvor i hvert aryl og heteroaryl er uafhængig eventuelt substitueret med amino, cyano, hydroksyl, C₁₋₉alkyl, haloalkyl, alkoksy, nitro, halo, merkapto, karboksy, karbonyl, benzyloksy, aryl eller heteroaryl;

hvor i hvert karbosyklyl og heterosyklyl er uafhængig eventuelt substitueret med halogen, alkoksy, acyloksy, amino, amido, cyano, nitro, hydroksyl, merkapto, karboksy, karbonyl, benzyloksy, aryl, heteroaryl.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, som har strukturen med formel II:

3



II

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

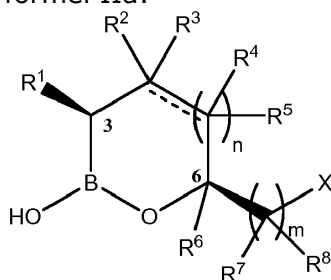
bindingen representert ved en stiplet og sammenhengende linje representerer en binding valgt fra gruppen bestående av en enkeltbinding eller en dobbeltbinding med forbehold om at den stiplede og sammenhengende linjen bare kan være en

R^2 og R^4 er H;

R^3 og R^5 er H; med forbehold om at hvis bindingen representert ved en stiplet og sammenhengende linje er en dobbeltbinding er R^3 og R^5 fraværende; og

n uavhengig er null eller et heltall fra 1 til 2.

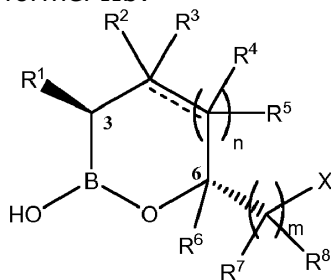
3. Forbindelsen ifølge krav 2 som har den definerte 3,6-cis-stereokjemien vist i formel IIa:



IIa

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

4. Forbindelsen ifølge krav 2 som har den definerte 3,6-trans-stereokjemien vist i formel IIb:



IIb

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

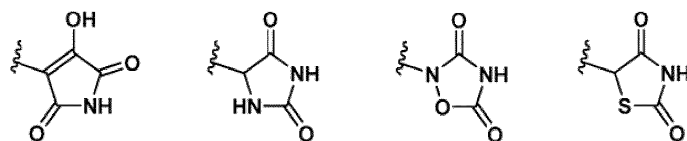
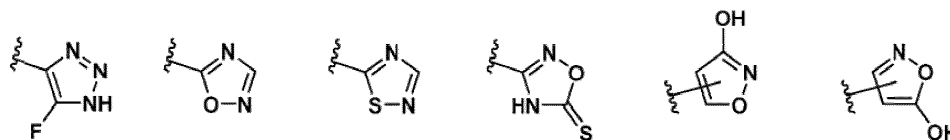
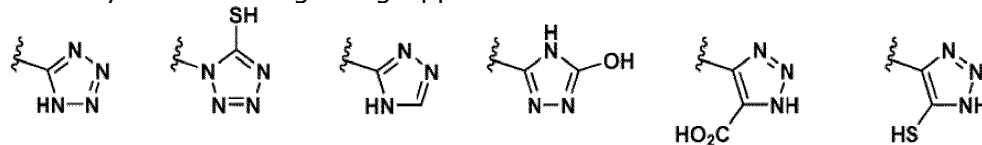
5. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4, hvori:

R¹ er valgt fra en gruppe bestående av -C₁₋₉alkyl, -C₂₋₉alkenyl, -C₂₋₉alkynyl, -NR⁹R¹⁰, -C₁₋₉alkylR¹¹, -C₂₋₉alkenylR¹¹, -C₂₋₉alkynylR¹¹, -CH(OH)C₁₋₉alkylR⁹, -CH(OH)C₂₋₉alkenylR⁹, -CH(OH)C₂₋₉alkynylR⁹, -C(=O)R⁹, -C(=O)C₁₋₉alkylR⁹, -C(=O)C₂₋₉alkenylR⁹, -C(=O)C₂₋₉alkynylR⁹, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)C(=O)R⁹, -N(R⁹)C(=O)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)C(=O)OR⁹, -N(R⁹)C(=O)C(=NR¹⁰)R⁹, -N(R⁹)C(=O)C₁₋₄alkylN(R⁹)C(=O)R⁹, -N(R⁹)C(=NR¹⁰)R⁹, -C(=NR¹⁰)NR⁹R¹⁰, -N=C(R⁹)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)SO₂R⁹, -N(R⁹)SO₂NR⁹R¹⁰, aryl, heteroaryl, karbosyklil og heterosyklil;

hver R⁹ er uafhængig valgt fra en gruppe bestående af H, -C₁₋₉alkyl, -C₂₋₉alkenyl, -C₂₋₉alkynyl, -C₁₋₉alkylR¹¹, -C₂₋₉alkenylR¹¹, -C₂₋₉alkynylR¹¹, aryl, heteroaryl, - (CH₂)₀₋₃karbosyklyl og heterosyklyl;

hver R¹⁰ er uafhængig valgt fra en gruppe bestående af H, -C₁₋₉alkyl, -OR⁹, -CH(=NH), aryl, heteroaryl, karbosykykl og heterosykykl; og

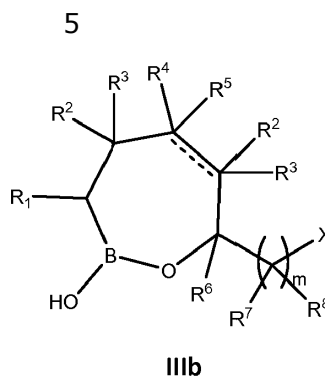
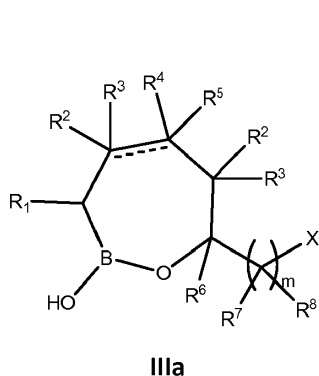
X er valgt fra gruppen bestående av $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^9)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^9)(\text{OR}^9)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12'})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^9)(\text{OR}^{12'})$, $-\text{CON}(\text{R}^9)\text{OH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)\text{OH}$, $-\text{CONHNHSO}_2\text{R}^9$, $-\text{COHNSO}_2\text{R}^9$ og en karboksylsyreisoster valgt fra en 5- til 7-leddet karbosyklus eller heterosyklus, hvori den 5- til 7-leddede karbosyklusen eller heterosyklusen er valgt fra gruppen bestående av:



og hvori et hvilket som helst atom i ringstrukturen til den 5- til 7-leddede karbocyklusen eller heterosyklusen eventuelt er substituert i én eller flere posisjoner med R⁹.

6. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4, hvori n er 1.

7. Forbindelsen ifølge krav 1, som har strukturen med formel IIIa eller IIIb:



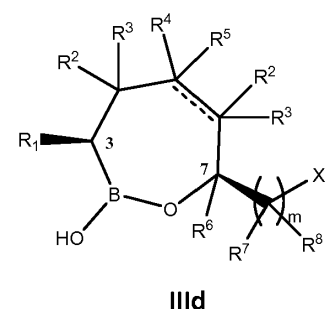
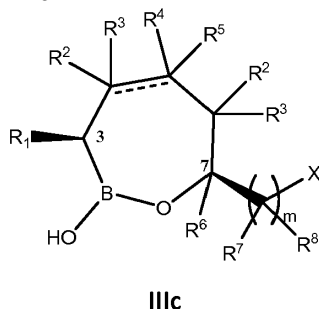
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

bindingen representert ved en stiplet og sammenhengende linje representerer en binding valgt fra gruppen bestående av en enkeltbinding eller en dobbeltbinding;

5 hver R^2 og R^4 er H;

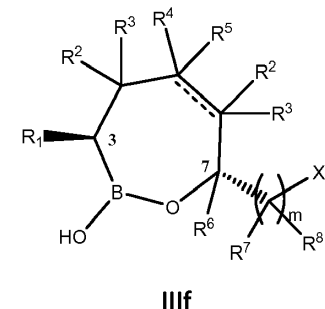
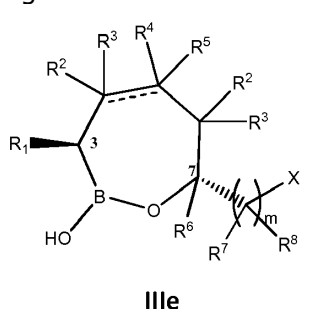
hver R^3 og R^5 er H; med forbehold om at hvis bindingen representert ved en stiplet og sammenhengende linje er en dobbeltbinding er R^3 og R^5 fraværende.

8. Forbindelsen ifølge krav 7, som har 3,7-cis-stereokjemien vist i formel IIIc og IIIId:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

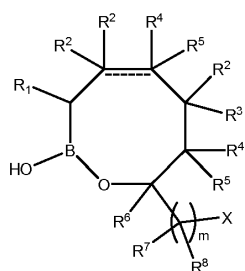
9. Forbindelsen ifølge krav 7, som har 3,7-trans-stereokjemien vist i formel IIIe og IIIf:



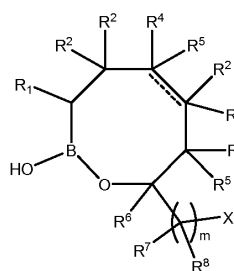
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10. Forbindelsen ifølge krav 1, som har strukturen med formel IVa, IVb eller IVc:

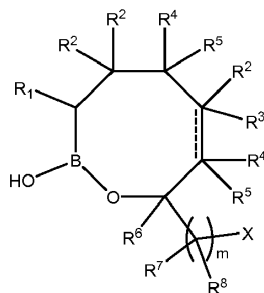
6



IVa



IVb

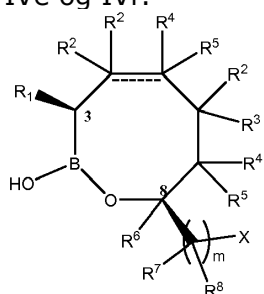


IVc

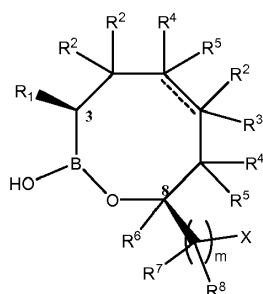
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

- 5 bindingen representert ved en stiplet og sammenhengende linje representerer en binding valgt fra gruppen bestående av en enkeltbinding eller en dobbeltbinding;
 hver R^2 og hver R^4 er H;
 hver R^3 og hver R^5 er H; med forbehold om at hvis bindingen representert ved en stiplet og sammenhengende linje er en dobbeltbinding, er R^3 og R^5 festet til de bundne karbonatomene som binder, fraværende.
- 10

11. Forbindelsen ifølge krav 10, som har 3,8-cis-stereokjemien vist i formel IVd, IVe og IVf:

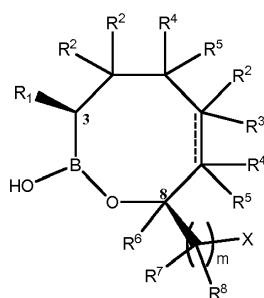


IVd



IVe

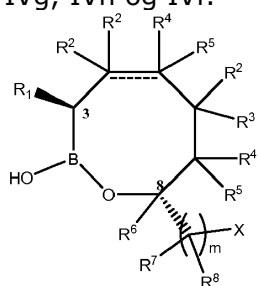
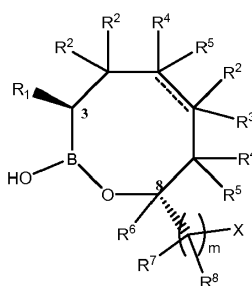
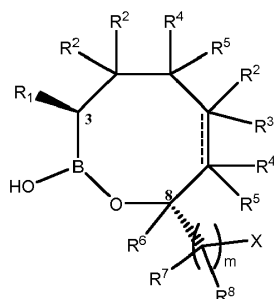
7

**IVf**

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

12. Forbindelsen ifølge krav 10, som har 3,8-trans-stereokjemien vist i formel IVg, IVh og IVi:

**IVg****IVh****IVi**

10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

13. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 2-12, hvori bindingen representert ved en stiplet og sammenhengende linje er en enkeltbinding.

15

14. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 2-12, hvori bindingen representert ved en stiplet og sammenhengende linje er en dobbeltbinding.

15. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, hvori R^1 er -NHC(=O)C₁₋₉alkylR¹¹.

20

16. Forbindelsen ifølge krav 15, hvori R^{11} er aryl eller heteroaryl.

17. Forbindelsen ifølge krav 16, hvori R^{11} er tien-2-yl.

5

18. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-17, hvori R^1 er - $NHC(=O)C(=NOR^9)R^9$, hvori R^9 er valgt fra gruppen bestående av C_{1-9} alkyl, aryl, heteroaryl, karbosykl og heterosykl.

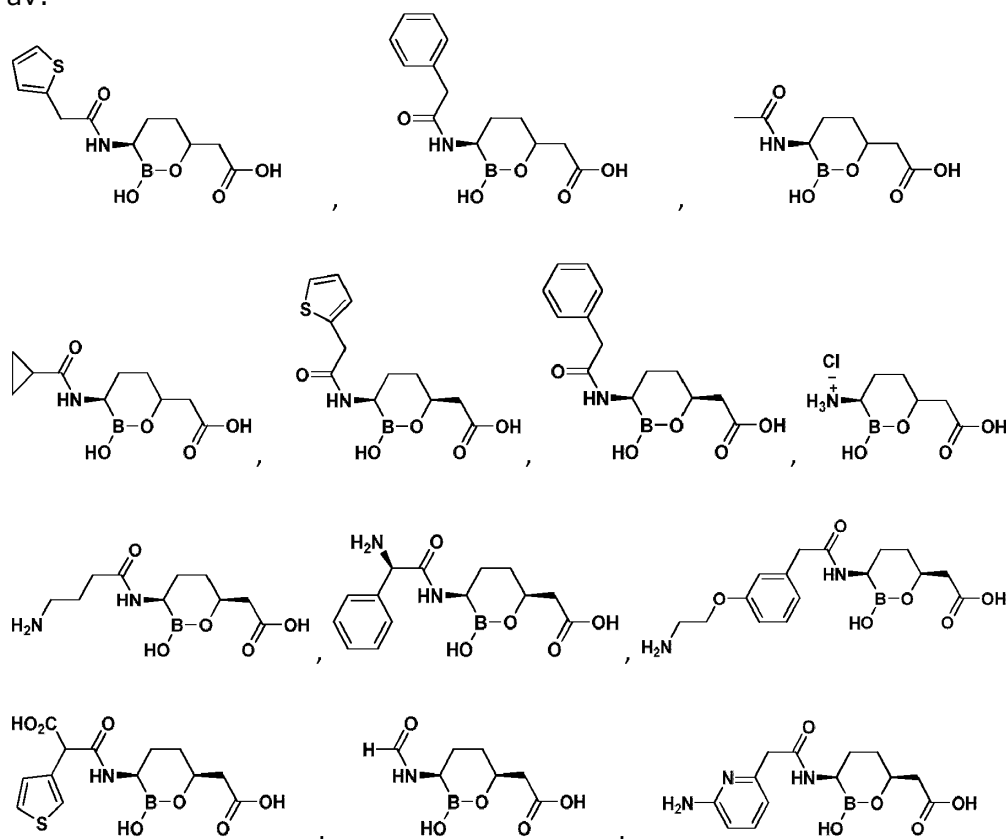
10

19. Forbindelsen som i et hvilket som helst av kravene 1-18, hvori X er $-CO_2H$.

20. Forbindelsen som i et hvilket som helst av kravene 1-18, hvori X er en karboksylsyreisoster.

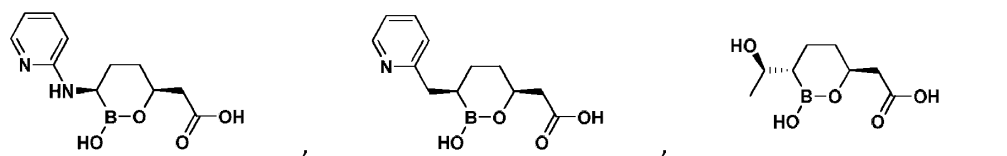
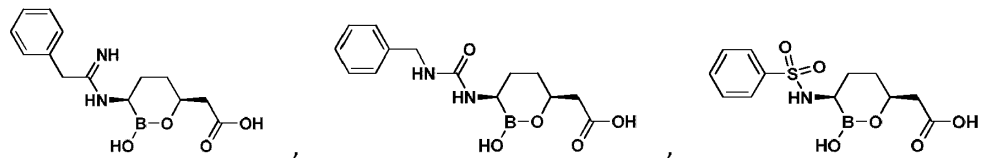
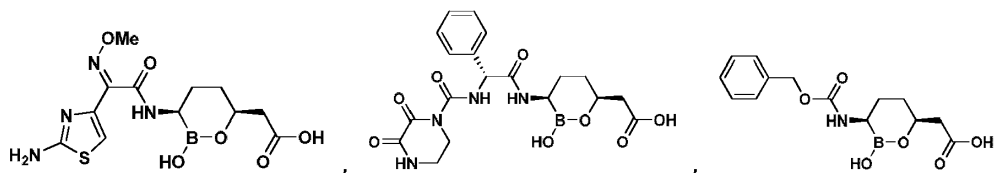
15

21. Forbindelsen ifølge krav 1, som har en struktur valgt fra gruppen bestående av:

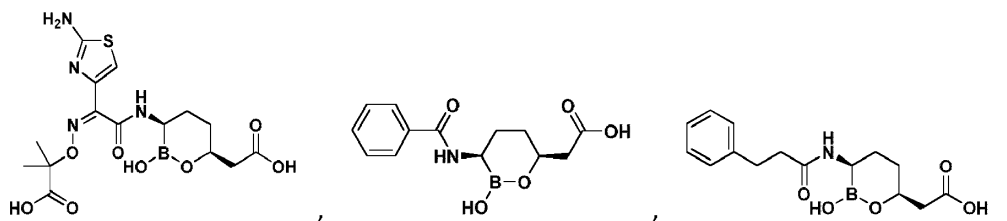
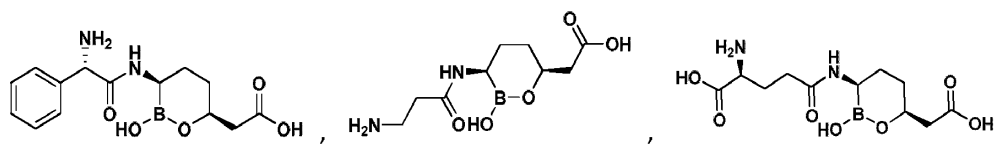


20

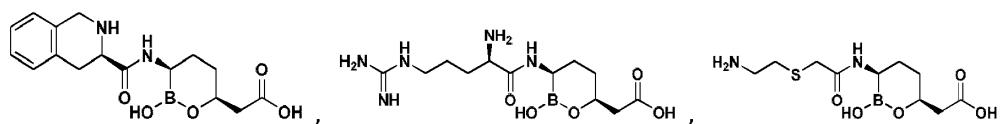
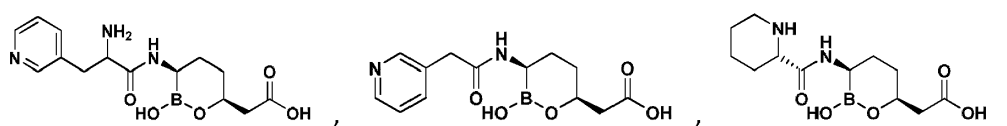
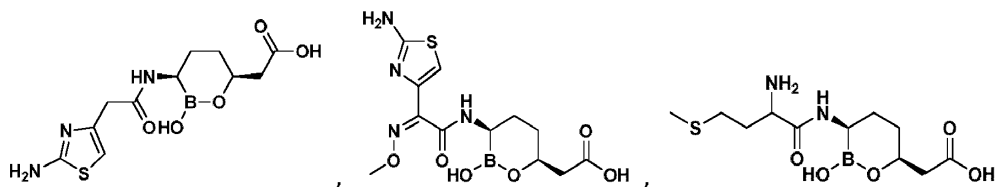
9



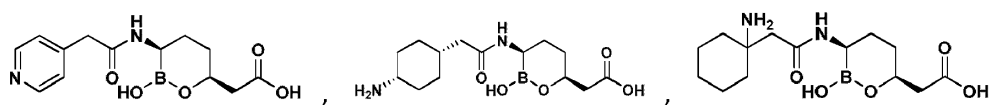
5



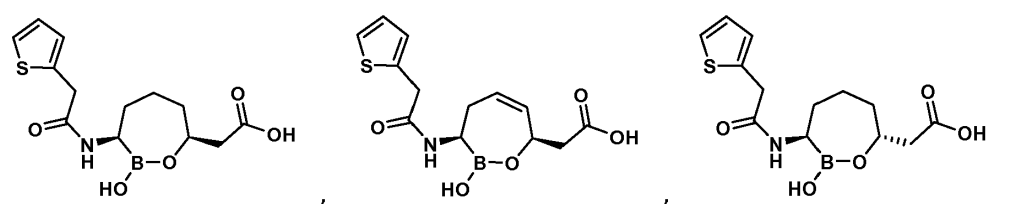
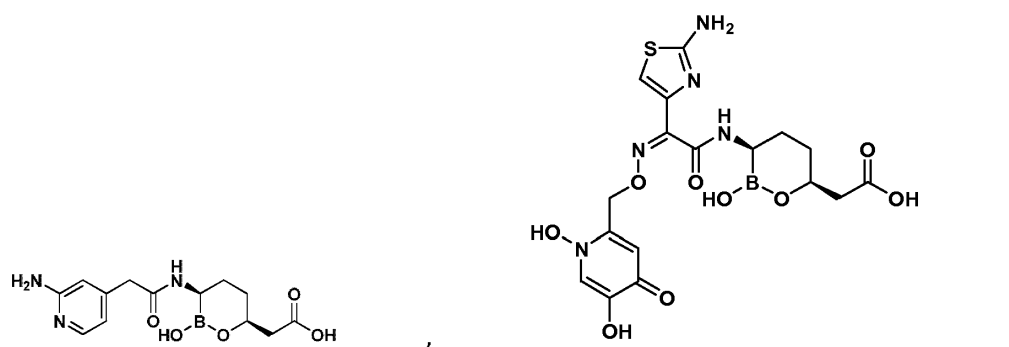
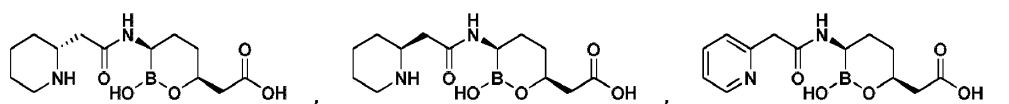
10



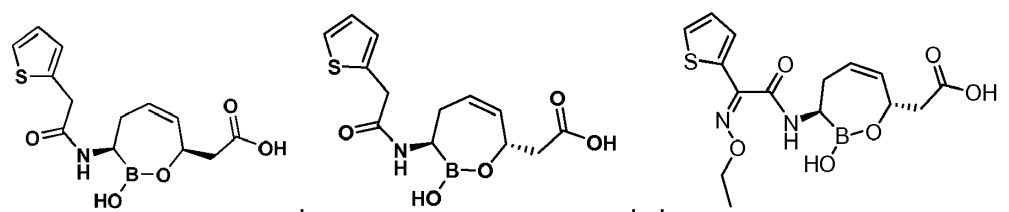
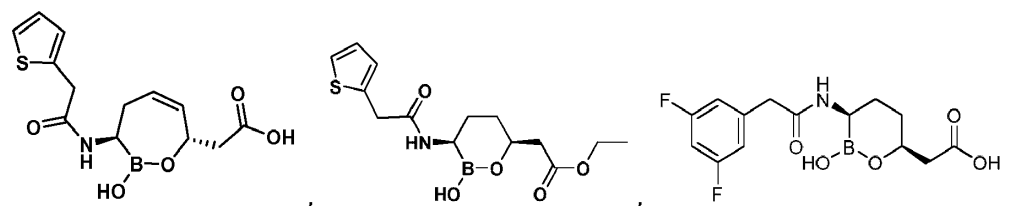
15



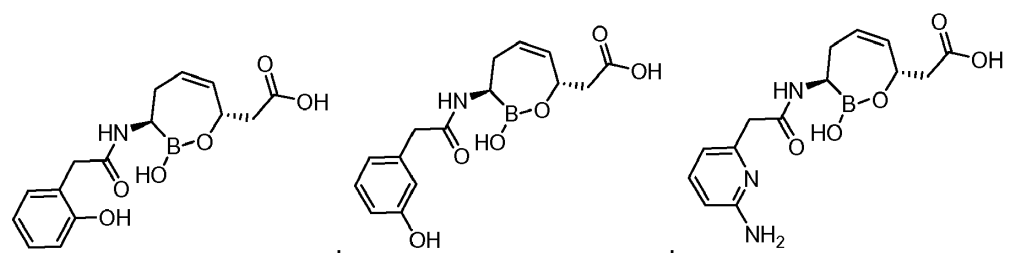
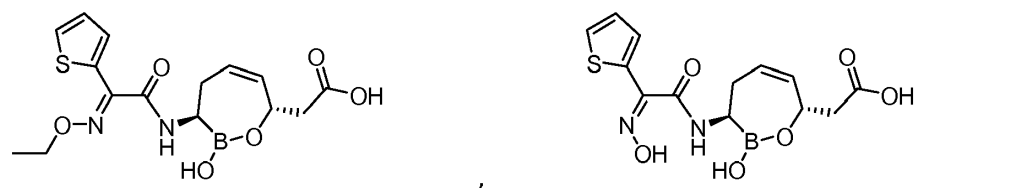
10



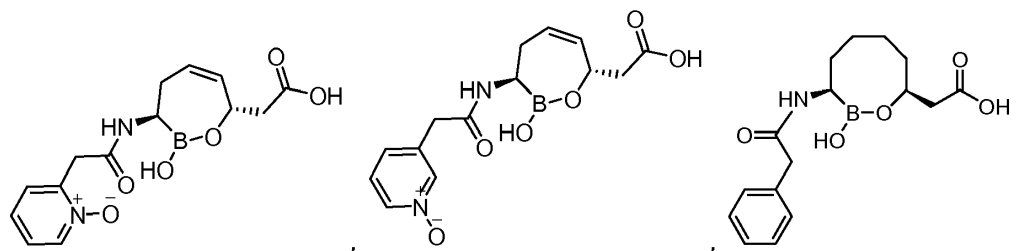
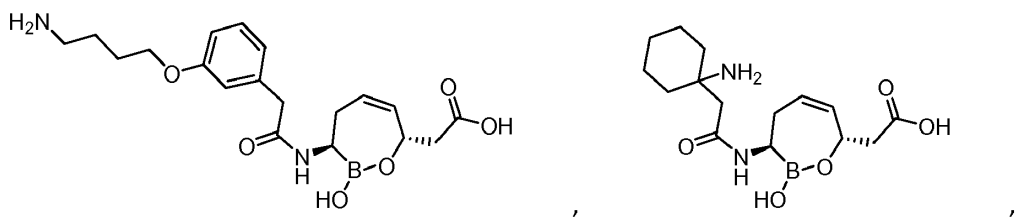
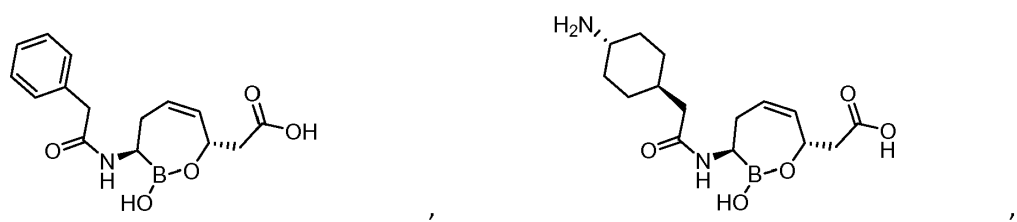
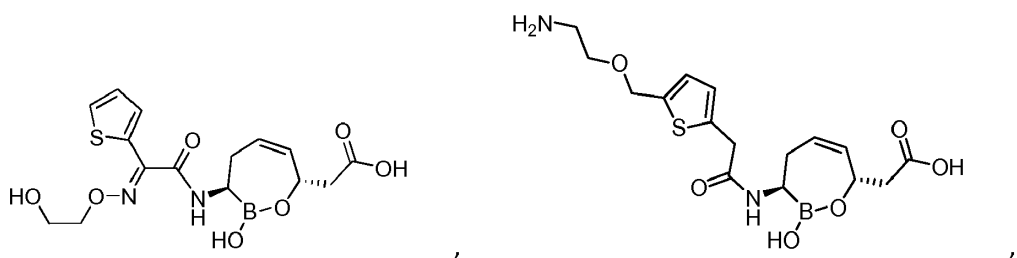
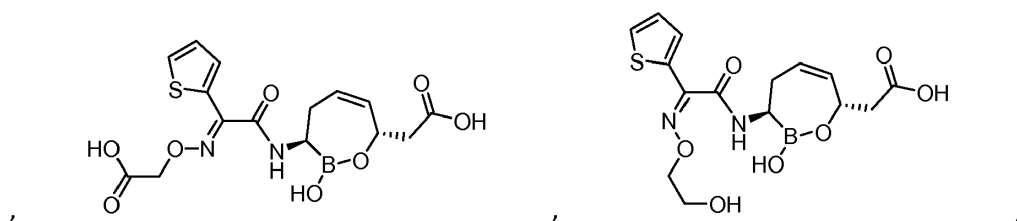
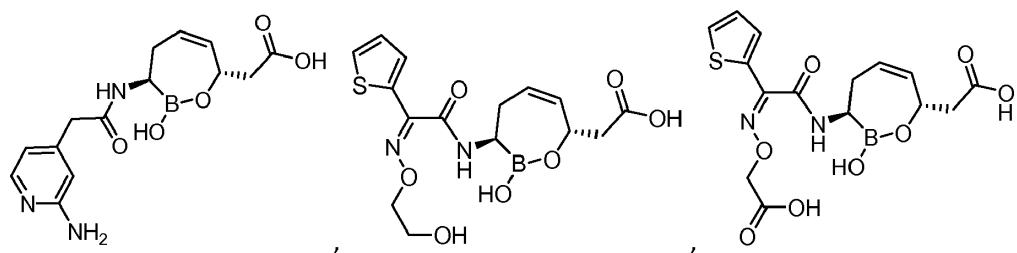
5



10



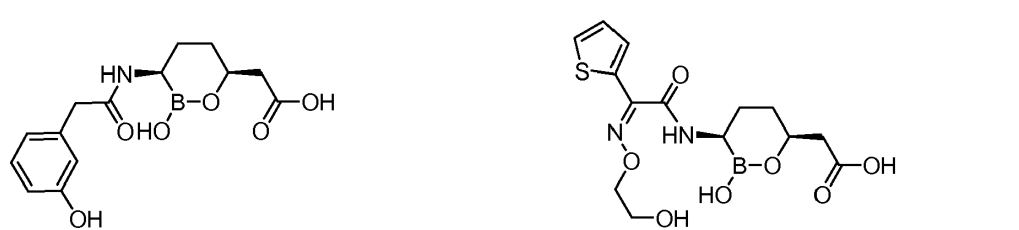
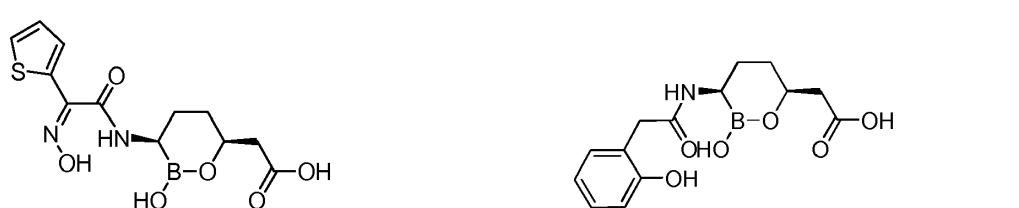
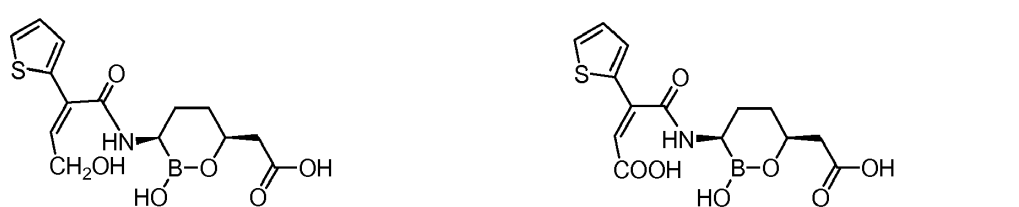
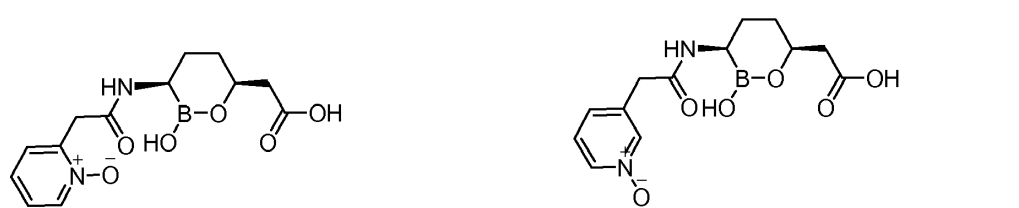
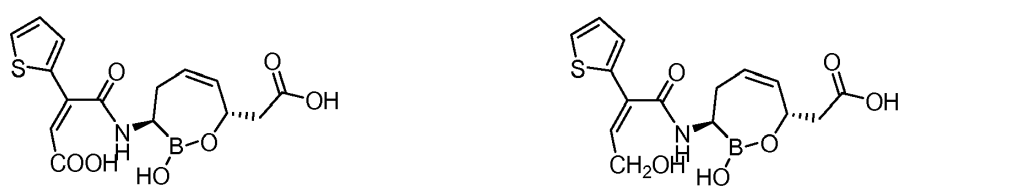
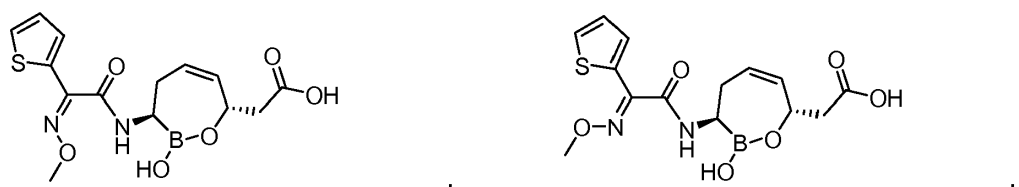
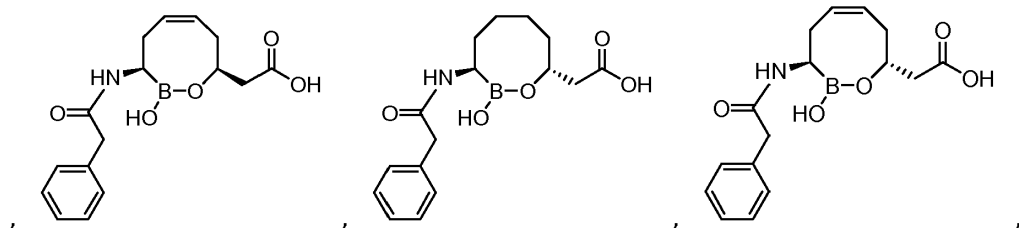
11



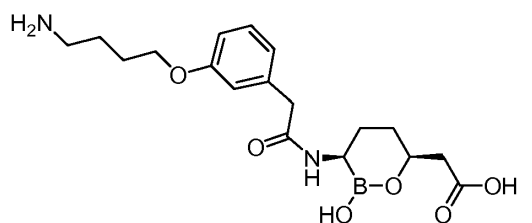
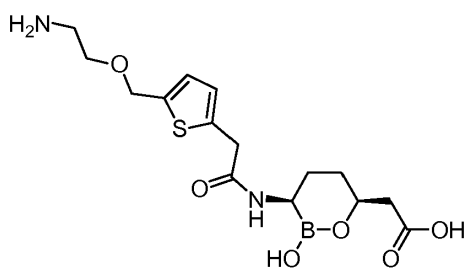
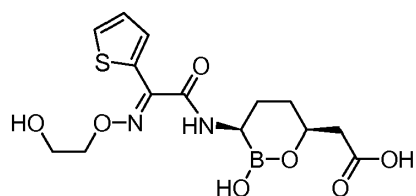
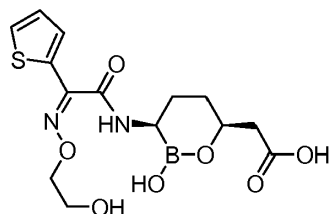
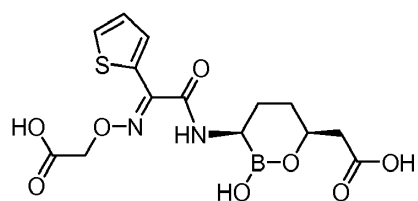
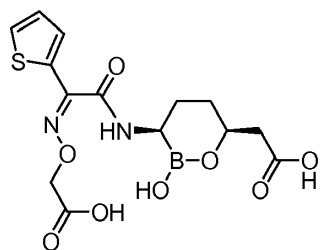
5

10

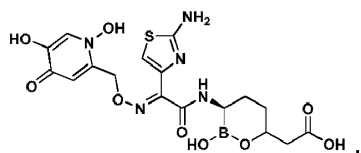
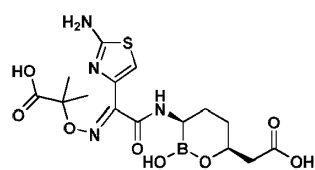
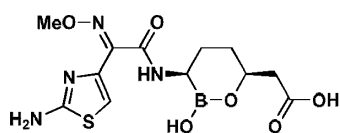
12



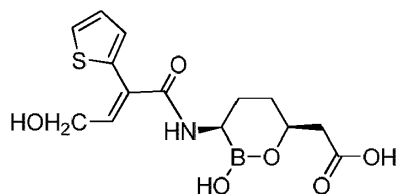
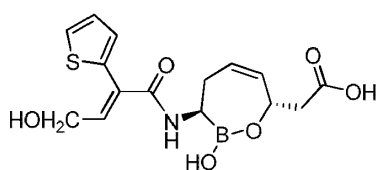
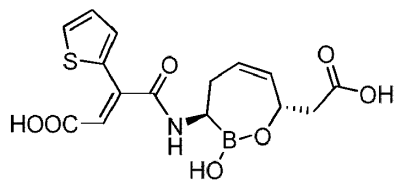
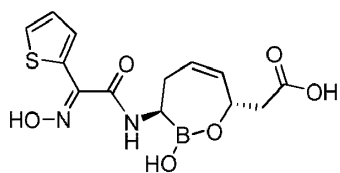
13

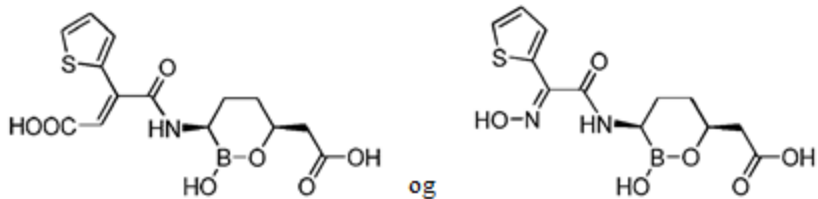


5

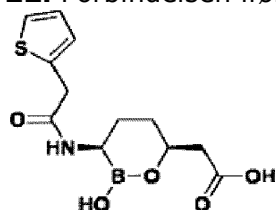


10





22. Forbindelsen ifølge krav 1, som har en struktur:



23. Farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-22 og en farmasøytisk akseptabel eksipient.

25. Sammensetningen ifølge krav 24, hvori det ytterligere medikamentet er valgt fra et antibakterielt middel, et antisoppmiddel, et antiviralt middel, et antiinflammatorisk middel eller et antiallergisk middel.

27. Sammensetningen ifølge krav 26, hvori β -laktamet er valgt fra amoksicillin, ampicillin, pivampicillin, hetacillin, bacampicillin, metampicillin, talampicillin, epicillin, karbenicillin, karindacillin, ticarcillin, temocillin, azlocillin, piperacillin, mezlocillin, mecillinam, pivmecillinam, sulbenicillin, benzylpenicillin (G), clometocillin, benzatinbenzylpenicillin, prokainbenzylpenicillin, azidocillin, penamecillin, fenoksymetylpenicillin (V), propicillin, benzatinfenoksymetylpenicillin, feneticillin, cloksacillin, dicloksacillin, flukloksacillin, oksacillin, meticillin, nafcillin, faropenem, biapenem, doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem, panipenem, tomopenem, razupenem, cefazolin, cefacetril, cefadroksil, cefalexin, cefaloglycin, cefalonium, cefaloridin,

5 cefalotin, cefapirin, cefatrizin, cefazedon, cefazaflur, cefradin, cefroksadin, ceftezol, cefaclor, cefamandol, cefminoks, cefonicid, ceforanid, cefotiam, cefprozil, cefbuperazon, cefuroksim, cefuzonam, cefoksitin, cefotetan, cefmetazol, loracarbef, cefixim, ceftazidim, ceftriaxon, cefcapen, cefdaloksim, cefdinir, 10 cefditoren, cefetamet, cefmenoksim, cefodizim, cefoperazon, cefotaxim, cefpimizol, cefpiramid, cefpodoksim, cefsulodin, cefteram, ceftibuten, ceftiolen, ceftizoksim, flomoksef, latamoksef, cefepim, cefozopran, cefpirom, cefquinom, ceftobiprol, ceftarolin, CXA-101, RWJ-54428, ME1036, BAL30072, BAL19764, ceftiofur, cefquinom, cefovecin, aztreonam, tigemonam, karumonam, RWJ- 10 442831, RWJ-333441 eller RWJ-333442.

28. Sammensetningen ifølge krav 27, hvori β -laktamet er valgt fra ceftazidim, biapenem, doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem eller panipenem.

15 **29.** Sammensetningen ifølge krav 27, hvori β -laktamet er valgt fra aztreonam, tigemonam, BAL30072, BAL19764 eller karumonam.

30. Sammensetningen ifølge krav 29, hvori:

β -laktamet er Tigemonam;

20 sammensetningen er egnet for oral administrering;

X er $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$; og

R^{12} er valgt fra en gruppe bestående av $-\text{C}_{1-9}\text{alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-9}\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{1-9}\text{alkyl}$ og $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{11}$.

25 **31.** Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-22 i fremstilling av et medikament for behandling eller forebygging av en bakteriell infeksjon hos et individ.

30 **32.** Anvendelsen ifølge krav 31, for anvendelse i kombinasjon med et ytterligere medikament.

33. Anvendelsen ifølge krav 32, hvori det ytterligere medikamentet er valgt fra et antibakterielt middel, et antiseptisk middel, et antiviralt middel, et antiinflammatorisk middel eller et antiallergisk middel.

35 **34.** Anvendelsen ifølge krav 32, hvori det ytterligere medikamentet omfatter et β -laktam-antibakterielt middel.

5 **35.** Anvendelsen ifølge krav 34, hvori β -laktamet er valgt fra amoksicillin, ampicillin, pivampicillin, hetacillin, bacampicillin, metampicillin, talampicillin, epicillin, karbenicillin, karindacillin, ticarcillin, temocillin, azlocillin, piperacillin, 10 mezlocillin, mecillinam, pivmecillinam, sulbenicillin, benzylpenicillin (G), clometocillin, benzatinbenzylpenicillin, prokainbenzylpenicillin, azidocillin, penamecillin, fenoksymetylpenicillin (V), propicillin, benzatinfenoksymetylpenicillin, feneticillin, cloksacillin, dicloksacillin, flukloksacillin, oksacillin, meticillin, nafcillin, faropenem, biapenem, doripenem, 15 ertapenem, imipenem, meropenem, panipenem, tomopenem, razupenem, cefazolin, cefacetril, befadroksil, cefalexin, cefaloglycin, cefalonium, cefaloridin, cefalotin, cefapirin, cefatrizin, cefazedon, cefazaflur, cefradin, cefroksadin, ceftezol, cefaclor, cefamandol, cefminoks, cefonicid, ceforanid, cefotiam, cefprozil, cefbuperazon, cefuroksim, cefuzonam, cefoksitin, cefotetan, cefmetazol, 20 loracarbef, cefixim, ceftazidim, ceftriaxon, cefcapen, cefdaloksim, cefdinir, cefditoren, cefetamet, cefmenoksim, cefodizim, cefoperazon, cefotaxim, cefpimizol, cefpiramid, cefpodoksim, cefsulodin, cefteram, ceftibuten, ceftiolen, ceftizoksim, flomoksef, latamoksef, cefepim, cefozopran, cefpirom, cefquinom, ceftobiprol, ceftarolin, CXA-101, RWJ-54428, ME1036, BAL30072, BAL19764, 25 ceftiofur, cefquinom, cefovecin, aztreonam, tigemonam, karumonam, RWJ-442831, RWJ-333441 eller RWJ-333442.

25 **36.** Anvendelsen ifølge krav 34, hvori β -laktamet er valgt fra ceftazidim, biapenem, doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem eller panipenem.

25 **37.** Anvendelsen ifølge krav 34, hvori β -laktamet er valgt fra aztreonam, tigemonam, BAL30072, BAL19764 eller karumonam.

30 **38.** Anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 31-37, hvori individet er et pattedyr.

30 **39.** Anvendelsen ifølge krav 38, hvori pattedyret er et menneske.

35 **40.** Anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 31-39, hvori infeksjonen omfatter en bakterie valgt fra *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas*

hydrophilia, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens,
 5 *Francisella tularensis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia alcalifaciens, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Acinetobacter baumannii, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Bordetella bronchiseptica,*
 10 *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Haemophilus ducreyi, Pasteurella multocida, Pasteurella haemolytica, Branhamella catarrhalis, Helicobacter pylori, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Borrelia burgdorferi, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila,*
 15 *Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Kingella, Moraxella, Gardnerella vaginalis, Bacteroides fragilis, Bacteroides distasonis, Bacteroides 3452A homologigruppe, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii, Bacteroides splanchnicus, Clostridium difficile, Mycobacterium tuberculosis,*
 20 *Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium leprae, Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium ulcerans, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus intermedius,*
 25 *Staphylococcus hyicus subsp. hyicus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis, eller Staphylococcus saccharolyticus.*

41. Anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 31-39, hvori infeksjonen omfatter en bakterie valgt fra *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Stenotrophomonas maltophilia, Escherichia coli, Citrobacter freundii,*
 30 *Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus,*
 35 *Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Helicobacter pylori, Campylobacter*

fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Moraxella, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii eller Bacteroides splanchnicus.

42. Steril beholder, omfattende:

en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-22 i fast form; og et antibakterielt middel i fast form.

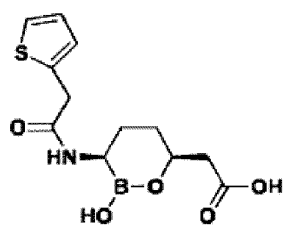
43. Beholderen ifølge krav 42, hvori det antibakterielle middelet er et β -laktam.

44. Beholderen ifølge krav 43, hvori β -laktamet er valgt fra amoksisillin, ampicillin, pivampicillin, hetacillin, bacampicillin, metampicillin, talampicillin, epicillin, karbenicillin, karindacillin, ticarcillin, temocillin, azlocillin, piperacillin, mezlocillin, mecillinam, pivmecillinam, sulbenicillin, benzylpenicillin (G), clometocillin, benzatinbenzylpenicillin, prokainbenzylpenicillin, azidocillin, penamecillin, fenoksymetylpenicillin (V), propicillin, benzatinfenoksymetylpenicillin, feneticillin, cloksacillin, dicloksacillin, flukloksacillin, oksacillin, meticillin, nafcillin, faropenem, biapenem, doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem, panipenem, tomopenem, razupenem, cefazolin, cefacetril, cefadroksil, cefalexin, cefaloglycin, cefalonium, cefaloridin, cefalotin, cefapirin, cefatrizin, cefazedon, cefazaflur, cefradin, cefroksadin, ceftazol, cefaclor, cefamandol, cefminoks, cefonicid, ceforanid, cefotiam, cefprozil, cefbuperazon, cefuroksim, cefuzonam, cefoksitin, cefotetan, cefmetazol, loracarbef, cefixim, ceftazidim, ceftriaxon, cefcapen, cefdaloksim, cefdinir, cefditoren, cefetamet, cefmenoksim, cefodizim, cefoperazon, cefotaxim, cefpimizol, cefpiramid, cefpodoksim, cefsulodin, cefteram, ceftibuten, ceftiolen, ceftizoksim, flomoksef, latamoksef, cefepim, cefozopran, cefpirom, cefquinom, ceftobiprol, ceftarolin, CXA-101, RWJ-54428, ME1036, BAL30072, BAL19764, ceftiofur, cefquinom, cefovecin, aztreonam, tigemonam, carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441 eller RWJ-333442.

45. Beholderen ifølge krav 43, hvori β -laktamet er valgt fra ceftazidim, biapenem, tomopenem, doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem eller panipenem.

- 5 **46.** Beholderen ifølge krav 43, hvori β -laktamet er valgt fra aztreonam, tigemonam, BAL30072, BAL19764 eller karumonam.
- 5 **47.** Beholderen ifølge et hvilket som helst av kravene 42-46, hvori forbindelsen og det antibakterielle middelet er blandet.
- 10 **48.** Beholderen ifølge et hvilket som helst av kravene 42-46, hvori forbindelsen og det antibakterielle middelet ikke er blandet.
- 10 **49.** Beholderen ifølge et hvilket som helst av kravene 42-48, hvori forbindelsen er i krystallinsk form; og eventuelt hvori det antibakterielle middelet er i krystallinsk form.
- 15 **50.** Beholderen ifølge et hvilket som helst av kravene 42-48, hvori forbindelsen og det antimikrobielle middelet er lyofilisert.
- 20 **51.** Beholderen ifølge et hvilket som helst av kravene 42-50, hvori molforholdet mellom forbindelse og antibakterielt middel er fra 1:8 til 8:1, foretrukket fra 1:2 til 2:1 eller er mer foretrukket 1:1.
- 20 **52.** Beholderen ifølge et hvilket som helst av kravene 42-51, ytterligere omfattende et pH-regulerende middel.
- 25 **53.** Beholderen ifølge krav 52, hvori det pH-regulerende middelet er valgt fra gruppen bestående av NaOH og sitronsyre.
- 30 **54.** Fremgangsmåte for å fremstille en farmasøytisk sammensetning for administrering, omfattende å rekonstituere innholdet i den sterile beholderen ifølge krav 44 ved å anvende en farmasøytisk akseptabel tynner.
- 35 **55.** Fremgangsmåten ifølge krav 54, hvori tynneren er valgt fra gruppen bestående av en saltløsning og en dekstroseløsning.
- 35 **56.** Sammensetningen ifølge krav 27, hvori β -laktamet er meropenem og forbindelsen er:

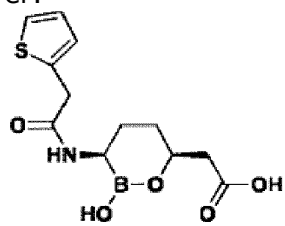
20



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

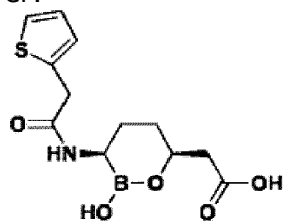
57. Anvendelsen ifølge krav 35, hvori β -laktamet er meropenem, og forbindelsen er:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

58. Beholderen ifølge krav 44, hvori β -laktamet er meropenem, og forbindelsen er:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.