



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2730581 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07F 5/02 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07C 233/83 (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01)
C07K 5/06 (2006.01)
C07K 5/078 (2006.01)

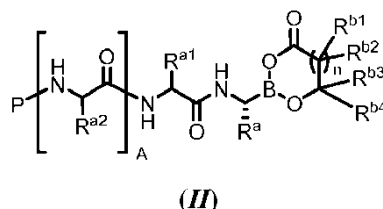
Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.09.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.04.27
(86)	European Application Nr.	13191414.5
(86)	European Filing Date	2009.06.16
(87)	The European Application's Publication Date	2014.05.14
(30)	Priority	2008.06.17, US, 132244 P 2009.03.31, US, 211499 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 PL PT RO SE SI SK TR
	Designated Extension States:	AL BA RS
(62)	Divided application	EP2318419, med inndato 2009.06.16
(73)	Proprietor	MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC., 40 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139, US-USA
(72)	Inventor	Elliott, Eric L., 35 N. Crescent Circuit, Brighton, MA 02135, US-USA Ferdous, Abu J., 5 Squire Road, Winchester, MA 01890, US-USA Kaufman, Michael J., 230 Waltham Street, Lexington, MA 02421, US-USA Komar, Sonja A., 68 Thomas Street, Belmont, MA 02478, US-USA Mazaik, Debra L., 125 Wilson Street, Holliston, MA 01746, US-USA McCubbin, Quentin J., 58 Pinehurst Road, Belmont, MA 02478, US-USA Nguyen, Phoung M., 126 Gore Street 4, Cambridge, MA 02141, US-USA Palaniappan, Vaithianathan, 7 Spruce Circle, Andover, MA 01810, US-USA Skwierczynski, Raymond D., 122 Salem Street, Andover, MA 01810, US-USA Truong, Nobel T., 26 Stallbrook Street, Milford, MA 01757, US-USA Varga, Csanad M., 83 Commonwealth Park W, Newton, MA 02459, US-USA Zawaneh, Peter N., 854 Massachusetts Avenue 12, Cambridge, MA 02139, USA
(74)	Agent or Attorney	Plougmann Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge
(54)	Title	Boronate ester compounds and pharmaceutical compositions thereof
(56)	References Cited:	WO-A-02/059130

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 med formel (II):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

A er 0;

P er $R^c-C(O)-$; R^c er R^D ; R^D er 2-pyrazinyl;

R^a er isobutyl;

R^{a1} er $-CH_2-R^B$, og R^B er fenyl;

hver av R^{b1} og R^{b2} uavhengig av hverandre er hydrogen, $-CO_2H$, $-OH$ eller en substituert eller usubstituert alifatisk, aryl-, heteroaryl- eller heterocyklylgruppe;

hver av R^{b3} og R^{b4} uavhengig av hverandre er hydrogen, $-CO_2H$, eller en substituert eller usubstituert alifatisk, aryl-, heteroaryl- eller heterocyklylgruppe;

eller R^{b2} og R^{b4} er hver uavhengig av hverandre hydrogen, og R^{b1} og R^{b3} , tatt sammen med karbonatomene til hvilke de er bundet, danner en usubstituert eller substituert kondensert 4- til 8-leddet ikke-aromatisk ring som har 0-3 ringheteroatomer valgt fra gruppen bestående av O, N og S, hvor nevnte ring eventuelt kan være kondensert til en usubstituert eller substituert 4- til 8-leddet ikke-aromatisk ring, eller 5- til 6-leddet aromatisk ring som har 0-3 ringheteroatomer valgt fra gruppen bestående av O, N og S;

eller R^{b2} og R^{b4} er fraværende, og R^{b1} og R^{b3} , tatt sammen med karbonatomene til hvilke de er bundet, danner en usubstituert eller substituert kondensert 5- til 6-leddet ikke-aromatisk ring som har 0-3 ringheteroatomer valgt fra gruppen bestående av O, N og S, hvor nevnte ring eventuelt kan være kondensert til en usubstituert eller substituert 4- til 8-leddet ikke-aromatisk ring, eller 5- til 6-leddet aromatisk ring som har 0-3 ringheteroatomer valgt fra gruppen bestående av O, N og S; og

n er 0 eller 1.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor:

hver av R^{b1} og R^{b2} uavhengig av hverandre er hydrogen, C_{1-6} alifatisk, $-(CH_2)_p-$ OH eller $-(CH_2)_p-CO_2H$;

5 hver av R^{b3} og R^{b4} uavhengig av hverandre er hydrogen, C_{1-6} alifatisk eller $-(CH_2)_p-CO_2H$; og
 p er 0, 1 eller 2.

3. Forbindelse ifølge krav 2, hvor hver av R^{b1} og R^{b2} er hydrogen.

10

4. Forbindelse ifølge krav 2 eller 3, hvor:

hver R^{b3} og R^{b4} uavhengig av hverandre er $-(CH_2)_p-CO_2H$; og
 p er 0 eller 1.

15

5. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor
 $-OC(O)(CR^{b1}R^{b2})_nCR^{b3}R^{b4}O-$ er en rest avledet fra sitronsyre.

6. Forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, eller et farmasøytisk
 20 preparat omfattende en forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav og
 en farmasøytisk akseptabel bærer, for anvendelse ved behandling av kreft, som
 eventuelt hvor kreften er multippelt myelom eller B-celle- eller T-celle-lymfom,
 eventuelt hvor kreften er non-Hodgkins lymfom, f.eks. follikulært lymfom eller
 mantelcellelymfom.

25

7. Forbindelse eller farmasøytisk preparat for anvendelse ifølge krav 6, hvor
 forbindelsen eller det farmasøytiske preparatet er for anvendelse ved behandling av en
 pasient som har eller har risiko for å utvikle, eller opplever tilbakefall av, en krefttype
 valgt fra gruppen bestående av multippelt myelom og mantelcellelymfom.

30

8. Forbindelse eller farmasøytisk preparat for anvendelse ifølge krav 6, hvor
 forbindelsen eller det farmasøytiske preparatet er for anvendelse ved administrering i
 kombinasjon med et andre terapeutisk middel, hvor eventuelt det andre terapeutiske
 midlet er irinotekan, topotekan, kamptotecin og analoger eller metabolitter derav,
 35 doksorubicin, etoposid, teniposid daunorubicin, melfalan, klorambucil, busulfan,
 tiotepa, ifosfamid, karmustin, lomustin, semustin, streptozocin, dekarbazin,
 metotreksat, mitomycin C, cyklofosfamid, cisplatin, oksaliplatin, karboplatin;

bleomycin, 5-fluorouracil, kapecitibin, gemcitabin, fludarabin, cytarabin, merkaptopurin, tioguanin, pentostatin, hydroksyurea, paklitaksel, docetaksel eller en beslektet analog, vinkristin, vinblastin eller en beslektet analog; talidomid, lenalidomid eller en beslektet analog (f.eks. CC-5013 og CC-4047), imatinib-mesylat, gefitinib, trastuzumab, rituksimab, cetuksimab eller bevacizumab.

9. Forbindelse eller farmasøytisk preparat for anvendelse ifølge krav 8, hvor forbindelsen eller det farmasøytiske preparatet er for anvendelse ved administrering oralt, parenteralt, ved inhalasjonsspray, topisk, rektalt, nasalt, bukkalt, vaginalt eller via en implantert beholder, fortrinnsvis oralt, intravenøst, systemisk eller lokalt.

10. Farmasøytisk preparat, der det farmasøytiske preparatet omfatter forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, og et fyllstoff; hvor det farmasøytiske preparatet omfatter eventuelt ytterligere et smøremiddel, et strømningshjelpemiddel eller en buffer.

11. Farmasøytisk preparat ifølge krav 10, hvor det farmasøytiske preparat omfatter:

a) omtrent 0,2 vekt% til omtrent 3 vekt% av forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, omtrent 86,5 vekt% til omtrent 99,8 vekt% av et fyllstoff, eventuelt opp til omtrent 1,5 vekt% av et smøremiddel, som eventuelt er opp til omtrent 5 vekt% av et strømningshjelpemiddel, og eventuelt opp til ca. 5 vekt% av en buffer som en prosentdel av totalvekten; eller

b) omtrent 0,2 vekt% til omtrent 3 vekt% av forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, omtrent 97 vekt% til omtrent 99,8 vekt% av et fyllstoff; og eventuelt opp til omtrent 1,5 vekt% av et smøremiddel som en prosentdel av totalvekten; eller

c) omtrent 0,25 vekt% til omtrent 2 vekt% av forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, og omtrent 98 vekt% til omtrent 99,75 vekt% av et fyllstoff som en prosentandel av totalvekten.

12. Farmasøytisk preparat ifølge krav 10, hvor det farmasøytiske preparat omfatter:

a) forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, i en mengde på omtrent 0,2 vekt% til omtrent 3 vekt% som en prosentandel av den totale vekten; og/eller
b) et fyllstoff i en mengde på omkring 86,5 vekt% til omtrent 99,8 vekt% som en prosentandel av den totale vekten; og/eller

c) eventuelt et smøremiddel i en mengde opp til 1,5 vekt% som en prosentandel av den totale vekten; og/eller

d) eventuelt et strømningshjelpemiddel i en mengde opp til 5 vekt% som en prosentandel av den totale vekten; og/eller

5 e) eventuelt en buffer i en mengde opp til 5 vekt% som en prosent av totalvekten.

13. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 10 til 12, hvor

- 10 a) fyllstoffet er valgt fra gruppen bestående av pulverisert cellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, silifisert mikrokrySTALLinsk cellulose, lav fuktighet mikrokrySTALLinsk cellulose med lav fuktighet, natriumstivelseglykolat, pregeletanisert stivelse, og blandinger derav, fortrinnsvis hvor fyllstoffet er valgt fra gruppen bestående av mikrokrySTALLinsk cellulose med lav-fuktighet, natriumstivelseglykolat, pregeletanisert stivelse, og blandinger derav;
- 15 b) smøremidlet, når det er til stede, er valgt fra gruppen bestående av magnesiumstearat, glycerylbehenat, hydrogenert vegetabilsk olje, talkum, sinkstearat, kalsiumstearat, sukrorestearat, natriumstearylformarat, og blandinger av disse, fortrinnsvis karakterisert ved at smøremidlet er magnesiumstearat; og
- 20 c) strømningshjelpemidlet, når det er til stede, er talkum,

eventuelt hvor:

- 25 fyllstoffet er valgt fra gruppen bestående av mikrokrySTALLinsk cellulose med lav fuktighet, natriumstivelseglykolat, pregeletanisert stivelse, eller blandinger derav; oljen, når den er til stede, er magnesiumstearat; strømningshjelpemidlet, når det er til stede, er talkum; og bufferen, når den er til stede, er natriumsitrat eller sitronsyre.

- 30 **14. Farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, et volumøkende middel, og en buffer, eventuelt hvor det volumøkende middel er til stede i en mengde på omtrent 1 % vekt/volum til 5 % vekt/volum, eventuelt hvor det volumøkende middel er glycin.**

- 35 **15. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 10 til 14, hvor:**

(a) det farmasøytiske preparatet fremstilles ved en granulering, blanding, oppløsning, innkapsling, lyofilisering, eller en emulgerende prosess;

(b) det farmasøytiske preparatet er i form av et granulat, bunnfall, partikler, pulver, fryse-tørket pulver, roterende tørket pulver, sprøytetørket pulver, amorft pulver, tablett, kapsel, sirup, suppositorium, injeksjon, emulsjon, eliksir, suspensjon eller løsning;

5 (c) det farmasøytiske preparatet er et injiserbar preparat; eller

(d) det farmasøytiske preparatet er en fast doseringsform, eventuelt hvor den faste doseringsformen er en kapsel, eventuelt ytterligere omfattende minst ett av mikrokrySTALLinsk cellulose, talkum og magnesiumstearat; eller

(e) det farmasøytiske preparatet er et lyofilisert pulver.

10

16. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 10 til 14, for anvendelse ved behandling av kreft, eventuelt hvor kreften er multippelt myelom, lymfom, eller et tilbakefall av multippelt myelom eller lymfom, B-celle- eller T-celle-lymfom (inkludert non-Hodgkins lymfom, for eksempel follikulært lymfom eller mantelcelle-lymfom) eller et tilbakefall av multippelt myelom eller mantelcellelymfom.

15

17. Farmasøytisk preparat for anvendelse ifølge krav 16, hvor det farmasøytiske preparatet er for anvendelse ved administrering i kombinasjon med et andre

terapeutisk middel, eventuelt hvor det andre terapeutiske midlet er irinotekan,

20

topotekan, kamptotecin og analoger eller metabolitter av disse, doksorubicin, etoposid, teniposid daunorubicin, melfalan-klorambucil, busulfan, tiotepa, ifosfamid, karmustin, lomustin, semustin, streptozocin, dekarbazin, metotreksat, mitomycin C,

cyklofosfamid, cisplatin, oksaliplatin, karboplatin; bleomycin, 5-fluorouracil,

kapecitabin, gemcitabin, fludarabin, cytarabin, merkaptopurin, tioguanin, pentostatin,

25

hydroksyurea, paklitaksel, docetaksel eller en beslektet analog, vinkristin, vinblastin eller en beslektet analog; talidomid, lenalidomid eller en beslektet analog

(f.eks. CC-5013 og CC-4047), imatinib-mesylat, gefitinib, trastuzumab, rituksimab, cetuksimab eller bevacizumab.