



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2999711 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 7/62 (2006.01)

A61K 38/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.10.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.06.29
(86)	European Application Nr.	14726731.4
(86)	European Filing Date	2014.05.21
(87)	The European Application's Publication Date	2016.03.30
(30)	Priority	2013.05.22, GB, 201309248 2014.03.11, GB, 201404301
(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	Spero Therapeutics, Inc., 675 Massachusetts Avenue, 14th Floor, Cambridge, MA 02139, USA
(72)	Inventor	BROWN, Pamela, Cantab Anti-Infectives Limited 4th Floor Reading Bridge House George Street, Reading Berkshire RG1 8LS, Storbritannia DAWSON, Michael, Cantab Anti-Infectives Limited 4th Floor Reading Bridge House George Street, Reading Berkshire RG1 8LS, Storbritannia SIMONOVIC, Mona, Cantab Anti-Infectives Limited 4th Floor Reading Bridge House George Street, Reading Berkshire RG1 8LS, Storbritannia BOAKES, Steven, Cantab Anti-Infectives Limited 4th Floor Reading Bridge House George Street, Reading Berkshire RG1 8LS, Storbritannia DUPERCHY, Esther, Cantab Anti-Infectives Limited 4th Floor Reading Bridge House George Street, Reading Berkshire RG1 8LS, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	POLYMYXIN DERIVATIVES AND THEIR USE IN COMBINATION THERAPY TOGETHER WITH DIFFERENT ANTIBIOTICS
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A1-2009/098357 US-B1- 8 415 307 WO-A1-2012/168820 WO-A1-2010/075416 WO-A1-2008/017734 WO-A1-2013/072695
------	----------------------	---

P J BERGEN ET AL.: "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of old 'polymyxins': what is new?", DIAGNOSTIC MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES., vol. 74, 2012, pages 213-223, XP002728830, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHING CO., AMSTERDAM. ISSN: 0732-8893

K OKIMURA ET AL.: "Antimicrobial activity of various aminocyclohexylcarbonyl-polymyxin B (2-10) derivatives", PEPTIDE SCIENCE, vol. 45, 2008, pages 243-244, XP2690948, PROTEIN RESEARCH FOUNDATION, MINOO, ISSN: 1344-7661

M VAARA ET AL.: "A novel polymyxin derivative that lacks the fatty acid tail and carries only three positive charges has strong synergism with agents excluded by the intact outer membrane", *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, vol. 54, no. 8, 17 May 2010 (2010-05-17), pages 3341-3346, XP002732683, American Society for Microbiology. ISSN: 0066-4804

J QUALE ET AL.: "Activity of polymyxin B and the novel polymyxin analogue CB-182804 against contemporary Gram-negative pathogens in New York City", *MICROBIAL DRUG RESISTANCE*., vol. 18, no. 2, 2012, pages 132-135, XP002732684, LIEBERT. ISSN: 1076-6294 cited in the application

N KATSUMA ET AL.: "Development of des-fatty acyl-Polymyxin decapeptide analogs with *P. aeruginosa*-specific antimicrobial activity", *CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN*, vol. 57, no. 4, 2009, pages 332-336, XP2683206, Pharmaceutical Society of Japan ISSN: 0009-2363

N PETROSILLO ET AL.: "Colistin monotherapy vs. combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies", *CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION*., vol. 14, no. 9, September 2008 (2008-09), pages 816-827, XP002728829, Wiley-Blackwell Publishing Ltd ISSN: 1198-743X cited in the application

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/>

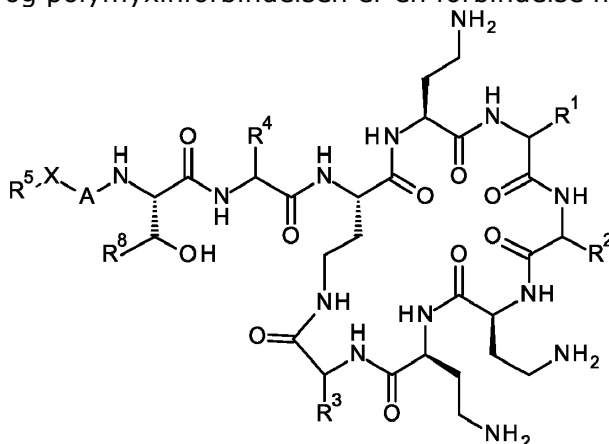
Patentkrav

1. Polymyksinforbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller profylakse, i kombinasjon med et aktivt middel eller en polymyksinforbindelse og
- 5 et aktivt middel for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller profylakse eller et aktivt middel for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller profylakse, i kombinasjon med en polymyksinforbindelse, slik som for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en mikrobiell infeksjon,
- 10 hvori det aktive middelet er valgt fra gruppen bestående av:
rifampicin, rifabutin, rifalazil, rifapentin og rifaximin;
oksacillin, meticillin, ampicillin, kloksacillin, karbenicillin, piperacillin, trikarcillin, flukloksacillin og nafcillin;
azitromycin, klaritromycin, erytromycin, telitromycin, cetromycin og
- 15 solitromycin;
aztreonam og BAL30072;
meropenem, doripenem, imipenem, ertapenem, biapenem, tomopenem og panipenem;
tigecyklin, omadacyklin, eravacyklin, doksycyklin og minocyklin; ciprofloxacin,
- 20 levofloxacin, moxifloxacin og delafloxacin;
fusidinsyre;
novobiocin;
teicoplanin, telavancin, dalbavancin og oritavancin,
og farmasøytisk akseptable salter og solvater derav;

EP2999711

2

og polymyxinforbindelsen er en forbindelse med formel (I):



og farmasøytisk akseptable salter og solvater derav,
hvor:

5 -X- er -C(O)-, -NHC(O)-, -OC(O)-, -CH₂- eller -SO₂- slik som der -X- er -C(O)-;
og

-R¹ sammen med karbonylgruppen og nitrogenalfa til karbonet til hvilket den er
festet, er en fenylalanin-, leucin- eller valinrest, slik som en fenylalanin- eller
leucinrest, slik som D-fenylalanin eller D-leucin;

10 -R² sammen med karbonylgruppen og nitrogenalfa til karbonet til hvilket den er
festet, er en leucin-, treonin-, iso-leucin-, fenylalanin-, valin- eller nor-valinrest,
slik som en leucin- eller treoninrest, slik som L-leucin eller L-treonin;

-R³ sammen med karbonylgruppen og nitrogenalfa til karbonet til hvilket den er
festet, er en treonin- eller leucinrest, slik som en treoninrest, slik som L-treonin;

15 -R⁴ er C₁₋₆-alkyl substituert med én hydroksylgruppe eller én aminogruppe, slik
som -R⁴ sammen med karbonylgruppen og nitrogenalfa til karbonet til hvilket det
er festet, er α,γ-diaminobutyrynsyre (Dab), en serinrest, en treoninrest, en
lysinrest, en ornitinrest eller α,β-diaminopropionsyre (Dap), slik som Dab, slik
som L-Dab;

20 -A- er en kovalent binding eller en aminosyre, slik som en α-aminosyre;

-R⁵ er G-L²-L¹-,

-G er valgt fra:

C₂₋₁₂-aryl,

C₅₋₁₂-aryl,

25 C₃₋₁₀-sykloalkyl,

-L¹- er en kovalent binding, C₁₋₁₂-alkylen eller C₂₋₁₂-heteroalkylen,

-L²- er en kovalent binding eller C₄₋₁₀-heterosyklylen,
med forbeholdet om at -L¹- ikke er C₁₋₁₂-alkylen når -G er C₂₋₁₂-alkyl,
og G-L²-L¹- er substituert med:

(i) én, to eller tre hydroksylgrupper eller

5 (ii) én, to eller tre grupper -NR⁶R⁷ eller

(iii) én eller to grupper -NR⁶R⁷, og én, to eller tre hydroksylgrupper,
med forbeholdet om at (i), (ii) og (iii) er eventuelle substituenten når -L¹- er et
nitrogenholdig C₂₋₁₂-heteroalkylen og/eller -L²- er et nitrogenholdig C₄₋₁₀-
heterosyklylen

10 eller -R⁵ er D-L¹-, der -D er C₄₋₁₀-heterosyklyl og -L¹- er som definert over, og D-
L¹- er substituert med:

(i) én, to eller tre hydroksylgrupper eller

(ii) én, to eller tre grupper -NR⁶R⁷ eller

(iii) én eller to grupper -NR⁶R⁷, og én, to eller tre hydroksylgrupper,

15 med forbeholdet om at (i), (ii) og (iii) er eventuelle substituenten når -L¹- er et
nitrogenholdig C₂₋₁₂-heteroalkylen og/eller -D er et nitrogenholdig C₄₋₁₀-
heterosyklyl,

hver -R⁶ uavhengig er hydrogen eller C₁₋₄-alkyl;

hver -R⁷ uavhengig er hydrogen eller C₁₋₄-alkyl;

20 eller -NR⁶R⁷ er en guanidingruppe; eller

når -G er C₃₋₁₀-sykloalkyl eller C₅₋₁₂-aryl, danner -R⁶ og -R⁷ sammen med
nitrogenatomet en C₄₋₁₀-heterosyklus; og

og der en arylgruppe er til stede i -R⁵, er den uavhengig eventuelt substituert
med én eller flere substituenten valgt fra -C₁₋₁₀-alkyl, slik som -C₁₋₄-alkyl, halo, -

25 CN, -NO₂, -CF₃, -NR¹⁰C(O)R¹⁰, -OCF₃, -CON(R¹⁰)₂, -COOR⁹, -OCOR¹⁰, -
NR¹⁰COOR¹⁰, -OCON(R¹⁰)₂, -NR¹⁰CON(R¹⁰)₂, -OR⁹, -SR⁹, -NR¹⁰SO₂R¹⁰, -
SO₂N(R¹⁰)₂ og -SO₂R¹⁰, der hver -R⁹ uavhengig er -C₁₋₁₀-alkyl, slik som -C₁₋₄-
alkyl og hver -R¹⁰ uavhengig er -H eller -C₁₋₁₀-alkyl, slik som -C₁₋₄-alkyl;

og der en alkyl-, sykloalkyl- eller heterosyklylgruppe er til stede i -R⁵, er den

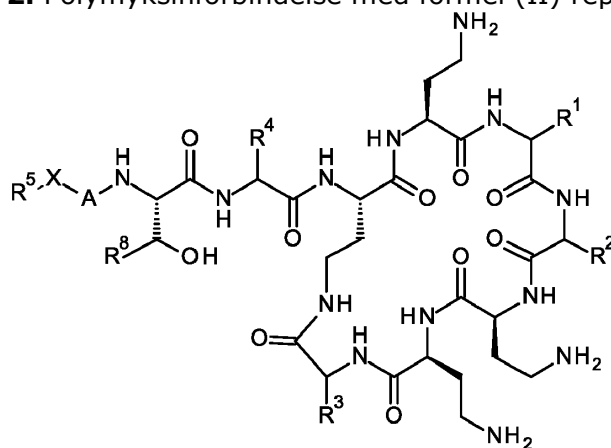
30 uavhengig eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra -C₁₋₁₀-
alkyl, slik som -C₁₋₄-alkyl, halo, -CN, -NO₂, -CF₃, -C(O)R¹⁰, -NR¹⁰C(O)R¹⁰, -OCF₃,
-CON(R¹⁰)₂, -COOR⁹, -OCOR¹⁰, -NR¹⁰COOR¹⁰, -OCON(R¹⁰)₂, -NR¹⁰CON(R¹⁰)₂, -
OR⁹, -SR⁹, -NR¹⁰SO₂R¹⁰, -SO₂N(R¹⁰)₂ og -SO₂R¹⁰, der hver -R⁹ uavhengig er -C₁-

EP2999711

4

10-alkyl, slik som -C₁₋₄-alkyl og hver -R¹⁰ uavhengig er -H eller -C₁₋₁₀-alkyl, slik som -C₁₋₄-alkyl, unntatt det alkylet ikke er substituert med alkyl;
 -R⁸ er metyl eller hydrogen, slik som metyl;
 med forbeholdet om at en forbindelse med formel (I) ikke er en forbindelse der -
 5 X- og -R⁵ sammen er en L- α -aminosyre, slik som Lys, Arg, Dap, Ser, Phe, Trp, Leu, Ala, α,γ -diaminobutyrynsyre (Dab) eller α,β -diaminopropionsyre (Dap), eventuelt sammen med Dgp og Abu.

2. Polymyksinforbindelse med formel (II) representert ved:



10 og farmasøytisk akseptable salter og solvater derav,
 der -X-, -R¹, -R², -R³, -R⁴, -R⁶, -R⁷, -R⁸ har de samme betydningene som -X-, -
 R¹, -R², -R³, -R⁴, -R⁶, -R⁷, -R⁸ i krav 1, unntatt som ytterligere definert under;
 -A- er en kovalent binding eller en aminosyre, slik som en α -aminosyre;
 15 og forbindelsen er valgt fra (IIa) til (IIe) og (IIg) under:
 (IIg) som er en forbindelse med formel (II), der:
 -R⁴ er C₁-alkyl substituert med én aminogruppe eller C₃₋₅-alkyl substituert med
 én aminogruppe; og
 -R⁵ har den samme betydningen som -R⁵ i krav 1;
 20 (IIa) som er en forbindelse med formel (II), der:
 -R⁵ er G-L²-L¹-, og -G er C₅₋₁₂-aryl,
 -L¹- er en kovalent binding, C₁₋₁₂-alkylen eller C₂₋₁₂-heteroalkylen,
 -L²- er en kovalent binding eller C₄₋₁₀-heterosyklylen,
 -R⁵ er substituert med:
 25 (i) én, to eller tre hydroksylgrupper eller
 (ii) én, to eller tre grupper -NR⁶R⁷ eller

(iii) én eller to grupper $-NR^6R^7$, og én, to eller tre hydroksylgrupper, med forbeholdet om at (i), (ii) og (iii) er eventuelle substituenten når $-L^1-$ er et nitrogenholdig C_{2-12} -heteroalkylen, og/eller $-L^2-$ er et nitrogenholdig C_{4-10} -heterosyklylen,

5 og arylgruppen eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra C_{1-10} -alkyl, slik som $-C_{1-4}$ -alkyl, halo, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-NR^{10}C(O)R^{10}$, $-OCF_3$, $-CON(R^{10})_2$, $-COOR^9$, $-OCOR^{10}$, $-NR^{10}COOR^{10}$, $-OCON(R^{10})_2$, $-NR^{10}CON(R^{10})_2$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-NR^{10}SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$ og $-SO_2R^{10}$, der hver $-R^9$ uavhengig er C_{1-10} -alkyl, slik som $-C_{1-4}$ -alkyl og hver $-R^{10}$ uavhengig er $-H$ eller C_{1-10} -alkyl, slik som $-C_{1-4}$ -alkyl;

(IIe) som er en forbindelse med formel (II), der:

$-A-$ er en aminosyre, slik som en α -aminosyre, slik som an valgt fra gruppen bestående av Dab, Dap, Lys, Arg, Dap, Ser, Phe, Trp, Leu, Ala, ornitin eller nor-valin, slik som Dab, Dap, Thr, Ser eller Lys, slik som Dab, slik som L-Dab; og

15 $-R^5$ har den samme betydningen som $-R^5$ i krav 1;

(IIc) som er en forbindelse med formel (II), der:

$-R^5$ er $G-L^2-L^1-$, der $-G$ er C_{3-10} -sykloalkyl eller C_{2-12} -alkyl,

$-L^1-$ er en kovalent binding eller C_{1-12} -alkylen,

$-L^2-$ er en kovalent binding,

20 med forbeholdet om at $-L^1-$ ikke er C_{1-12} -alkylen, når $-G$ er C_{2-12} -alkyl, er $-R^5$ substituert med:

(i) to eller tre grupper $-NR^6R^7$ eller

(ii) to grupper $-NR^6R^7$, og én, to eller tre hydroksylgrupper;

25 og alkyl- eller sykloalkylgruppen uavhengig er eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra $-C_{1-10}$ -alkyl, slik som $-C_{1-4}$ -alkyl, halo, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^{10}$, $-NR^{10}C(O)R^{10}$, $-OCF_3$, $-CON(R^{10})_2$, $-COOR^9$, $-OCOR^{10}$, $-NR^{10}COOR^{10}$, $-OCON(R^{10})_2$, $-NR^{10}CON(R^{10})_2$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-NR^{10}SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$ og $-SO_2R^{10}$, der hver $-R^9$ uavhengig er $-C_{1-10}$ -alkyl, slik som $-C_{1-4}$ -alkyl og hver $-R^{10}$ uavhengig er $-H$ eller $-C_{1-10}$ -alkyl, slik som $-C_{1-4}$ -alkyl, unntatt
30 det alkylet ikke er substituert med alkyl;

(IIb) som er en forbindelse med formel (II), der:

$-R^5$ er $G-L^2-L^1-$, og $-G$ er C_{3-10} -sykloalkyl,

$-L^1-$ er en kovalent binding, C_{1-12} -alkylen eller C_{2-10} -heteroalkylen,

$-L^2-$ er en kovalent binding eller C_{4-12} -heterosyklylen,

med forbeholdet om at $-L^2-$ er en kovalent binding kun når $-L^1-$ er C_{2-10} -heteroalkylen, $-R^5$ er substituert med:

(i) én, to eller tre hydroksylgrupper eller

(ii) én, to eller tre grupper $-NR^6R^7$ eller

5 (iii) én eller to grupper $-NR^6R^7$, og én, to eller tre hydroksylgrupper, med forbeholdet om at (i), (ii) og (iii) er eventuelle substituerter når $-L^1-$ er et nitrogenholdig C_{2-12} -heteroalkylen, og/eller $-L^2-$ er et nitrogenholdig C_{4-10} -heterosyklylen,

og sykloalkylgruppen uavhengig er eventuelt substituert med én eller flere

10 substituerter valgt fra $-C_{1-10}$ -alkyl, slik som $-C_{1-4}$ -alkyl, halo, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^{10}$, $-NR^{10}C(O)R^{10}$, $-OCF_3$, $-CON(R^{10})_2$, $-COOR^9$, $-OCOR^{10}$, $-NR^{10}COOR^{10}$, $-OCON(R^{10})_2$, $-NR^{10}CON(R^{10})_2$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-NR^{10}SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$ og $-SO_2R^{10}$, der hver $-R^9$ uavhengig er $-C_{1-10}$ -alkyl, slik som $-C_{1-4}$ -alkyl og hver $-R^{10}$ uavhengig er $-H$ eller $-C_{1-10}$ -alkyl, slik som $-C_{1-4}$ -alkyl, unntatt det alkylet ikke

15 er substituert med alkyl; og

(IIId) som er en forbindelse med formel (II), der:

$-R^5$ er $D-L^1-$, der $D-L^1-$ er substituert med:

(i) én, to eller tre hydroksylgrupper eller

(ii) én, to eller tre grupper $-NR^6R^7$ eller

20 (iii) én eller to grupper $-NR^6R^7$, og én, to eller tre hydroksylgrupper;

$-D$ er C_{4-10} -heterosyklyl;

$-L^1-$ er en kovalent binding, C_{1-12} -alkylen eller C_{2-12} -heteroalkylen,

med forbeholdet om at (i), (ii) og (iii) er eventuelle substituerter når $-L^1-$ er et nitrogenholdig C_{2-12} -heteroalkylen,

25 og heterosyklylgruppen uavhengig er eventuelt substituert med én eller flere substituerter valgt fra $-C_{1-10}$ -alkyl, slik som $-C_{1-4}$ -alkyl, halo, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^{10}$, $-NR^{10}C(O)R^{10}$, $-OCF_3$, $-CON(R^{10})_2$, $-COOR^9$, $-OCOR^{10}$, $-NR^{10}COOR^{10}$, $-OCON(R^{10})_2$, $-NR^{10}CON(R^{10})_2$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-NR^{10}SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$ og $-SO_2R^{10}$, der hver $-R^9$ uavhengig er $-C_{1-10}$ -alkyl, slik som $-C_{1-4}$ -alkyl, og hver $-R^{10}$ uavhengig er $-H$ eller $-C_{1-10}$ -alkyl, slik som $-C_{1-4}$ -alkyl, unntatt det alkylet ikke

30 er substituert med alkyl,

med forbeholdet om at en forbindelse med formel (II) ikke er en forbindelse der $-X$ - og R^5 sammen er en L- α -aminosyre, slik som Lys, Arg, Dap, Ser, Phe, Trp,

EP2999711

7

Leu, Ala, α,γ -diaminobutyrynsyre (Dab) eller α,β -diaminopropionsyre (Dap), eventuelt sammen med Dgp og Abu.

5 **3.** Forbindelsen ifølge krav 2, hvori forbindelsen er en forbindelse med formel (IIg).

4. Forbindelsen ifølge krav 3, hvori $-R^4$, sammen med karbonylgruppen og nitrogenalfa til karbonet til hvilket den er festet er, er Dap, slik som L-Dap.

10 **5.** Forbindelsen ifølge krav 2, hvori forbindelsen er en forbindelse med formel (IIa).

6. Forbindelsen ifølge krav 5, hvori $-R^5$ er substituert med én, to eller tre grupper $-NR^6R^7$, slik som én $-NR^6R^7$ -gruppe.

15 **7.** Forbindelsen ifølge krav 5 eller krav 6, hvori $-L^1$ - er C_{1-12} -alkylen eller C_{2-12} -heteroalkylen, slik som hvori $-L^1$ - er C_{2-12} -heteroalkylen, slik som hvori $-L^1$ - er C_{2-6} -heteroalkylen.

20 **8.** Forbindelsen ifølge krav 2, hvori forbindelsen er en forbindelse med formel (IIe).

9. Forbindelsen ifølge krav 8, hvori $-R^5$ er substituert med:
 (ii) én, to eller tre grupper $-NR^6R^7$ eller
 25 (iii) én eller to grupper $-NR^6R^7$, og én, to eller tre hydroksylgrupper.

10. Forbindelsen ifølge krav 8 eller krav 9, hvori $-R^5$ er $G-L^2-L^1$ - og $-G$ er C_{2-12} -alkyl.

30 **11.** Forbindelsen ifølge krav 2, hvori forbindelsen er en forbindelse med formel (IIc).

12. Forbindelsen ifølge krav 11, hvori:
 (i) $-G$ er C_{2-12} -alkyl; og/eller

EP2999711

8

(ii) -R⁵ er substituert med to eller tre grupper -NR⁶R⁷.

5 **13.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 12 og en biologisk akseptabel eksipient, eventuelt sammen med et andre aktivt middel, slik som én eller flere av det aktive middelet definert i krav 1.

10 **14.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 12 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 13, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller profylakse.

15 **15.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 12 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 13, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller profylakse av en mikrobiell infeksjon, og der fremgangsmåten eventuelt ytterligere omfatter behandling av infeksjonen i kombinasjon med et aktivt middel valgt fra gruppen bestående av rifampicin, fusidinsyre, novobiocin, oksacillin, azitromycin, aztreonam, meropenem, tigesyklin og ciprofloksacin, og farmasøytisk akseptable salter og solvater derav.