



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3478693 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07F 5/02 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2021.10.25

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2021.07.21

(86) European Application Nr. 17821161.1

(86) European Filing Date 2017.06.28

(87) The European Application's Publication Date 2019.05.08

(30) Priority 2016.06.30, US, 201662357165 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 Qpex Biopharma, Inc., 6275 Nancy Ridge Drive, Suite 100, San Diego, CA 92121, USA

(72) Inventor HECKER, Scott, 3013 Science Park Rd.1st Floor, San Diego, CA 92121, USA
REDDY, Raja K., 3013 Science Park Rd.1st Floor, San Diego, CA 92121, USA
GLINKA, Tomasz, 3013 Science Park Rd.1st Floor, San Diego, CA 92121, USA
RODNY, Olga, 3013 Science Park Rd.1st Floor, San Diego, CA 92121, USA

(74) Agent or Attorney OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvveien 1A, 0275 OSLO, Norge

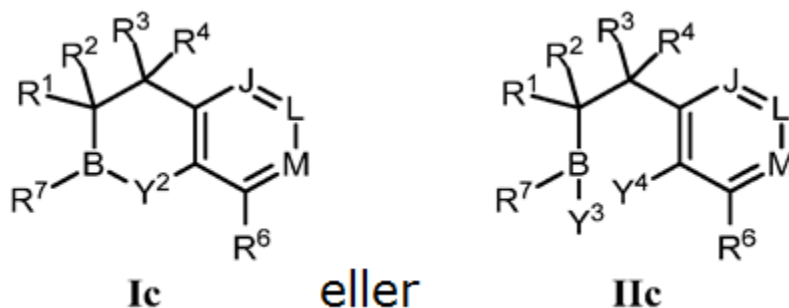
(54) Title **BORONIC ACID DERIVATIVES AND THERAPEUTIC USES THEREOF**

(56) References Cited:
WO-A1-2010/130708
WO-A1-2016/003929
US-A- 3 686 398
WO-A1-2012/021455
US-A- 4 353 807
WO-A1-2014/089365
SUMIDA, Y. et al.: "Boron-Selective Biaryl Coupling Approach to Versatile Dibenzoxaborins and Application to Concise Synthesis of Defucogilvocarcin M", Organic Letters, vol. 16, no. 23, 2014, pages 6240-6243, XP055309267,
DATABASE REGISTRY 15 February 2005 (2005-02-15), Anonymous: XP055587452, retrieved from STN Database accession no. 831209-98-4
DATABASE REGISTRY 15 February 2005 (2005-02-15), Anonymous: XP055587454, retrieved from STN Database accession no. 831210-03-8

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 Ic eller IIc, eller farmasøytisk akseptable salter derav:



5 hvor

R^2 og R^3 sammen med atomene som de er bundet til, danner en kondensert ring eller et ringsystem valgt fra gruppen bestående av C_{3-7} -cykloalkyl og 3- til 10-leddet heterocyklyl, hver valgfritt substituert med én eller flere R^5 , og

hver R^1 , R^4 , R^a og R^b er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, amino, halogen, cyano, hydrokso, valgfritt substituert C_{1-6} -alkyl, valgfritt substituert C_{1-6} -halogenalkyl, valgfritt substituert C_{1-6} -alkoksy, valgfritt substituert C_{1-6} -halogenalkoksy, valgfritt substituert $(C_{1-6}$ -alkoksy) C_{1-6} -alkyl, valgfritt substituert C_{2-10} -alkenyl, valgfritt substituert C_{2-10} -alkynyl, valgfritt substituert C_{3-7} -karbocyklyl, valgfritt substituert 3- til 10-leddet heterocyklyl, valgfritt substituert C_{6-10} -aryl, valgfritt substituert 5- til 10-leddet heteroaryl, valgfritt substituert $(C_{3-7}$ -karbocyklyl) C_{1-6} -alkyl, valgfritt substituert (3- til 10-leddet heterocyklyl) C_{1-6} -alkyl, valgfritt substituert $(C_{6-10}$ -aryl) C_{1-6} -alkyl, $(C_{6-10}$ -aryl) C_{1-6} -alkoksy, valgfritt substituert (5- til 10-leddet heteroaryl) C_{1-6} -alkyl, acyl, C-karboksy, O-karboksy, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ og $-NR^fS(O)_2NR^d$;

R^5 er $-Y^5-(CH_2)_t-G$;

t er et heltall på 0 eller 1;

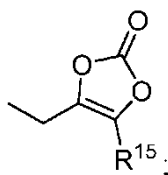
G er valgt fra gruppen bestående av H, amino, halogen, cyano, hydrokso, valgfritt substituert C_{1-6} -alkyl, valgfritt substituert C_{1-6} -halogenalkyl, valgfritt substituert

C_{1-6} -alkoksy, valgfritt substituert C_{1-6} -halogenalkoksy, valgfritt substituert (C_{1-6} -alkoksy) C_{1-6} -alkyl, valgfritt substituert C_{2-10} -alkenyl, valgfritt substituert C_{2-10} -alkynyl, valgfritt substituert C_{3-7} -karbocyklyl, valgfritt substituert 3- til 10-leddet heterocyklyl, valgfritt substituert C_{6-10} -aryl, valgfritt substituert 5- til 10-leddet heteroaryl, valgfritt substituert (C_{3-7} -karbocyklyl) C_{1-6} -alkyl, valgfritt substituert (3- til 10-leddet heterocyklyl) C_{1-6} -alkyl, valgfritt substituert (C_{6-10} -aryl) C_{1-6} -alkyl, (C_{6-10} -aryl) C_{1-6} -alkoksy, valgfritt substituert (5- til 10-leddet heteroaryl) C_{1-6} -alkyl, acyl, C-karboksy, O-karboksy, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ og $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$;

hver J, L, M er uavhengig CR^{12} eller N (nitrogen);

R^6 er valgt fra gruppen bestående av H, halogen, valgfritt substituert C_{1-6} -alkyl, OH, $-C(O)OR$, valgfritt substituert C_{1-6} -alkoksy, amino, $-N(OR^8)R^9$, valgfritt substituert C_{1-6} -alkyltiol, C-amido, S-sulfonamido, CN, sulfinyl, sulfonyl og en karboksylsyreisoster;

R er valgt fra gruppen bestående av H, C_{1-9} -alkyl, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$ -alkyl, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$ -karbocyklyl, $-CR^{10}R^{11}OC(O)$ (3- til 7-leddet heterocyklyl), $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$ -alkoksyalkyl, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$ -alkyl, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}$ -karbocyklyl, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O$ (3- til 7-leddet heterocyklyl), $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{2-8}$ -alkoksyalkyl, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}$ -aryl, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{6-10}$ -aryl, $-CR^{10}R^{11}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}$ -alkyl, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}$ -alkyl, $-CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-3}OC(O)C_{1-4}$ -alkyl og



25

R^7 er valgt fra gruppen bestående av $-OH$, valgfritt substituert C_{1-6} -alkoksy, amino og $-N(OR^8)R^9$;

hver R^8 og R^9 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, halogen, valgfritt substituert C_{1-4} -alkyl, valgfritt substituert C_{3-7} -karbocyklyl, valgfritt substituert 3- til

10-leddet heterocyklyl, valgfritt substituert C₆₋₁₀-aryl og valgfritt substituert 5- til 10-leddet heteroaryl;

hver R¹⁰ og R¹¹ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, valgfritt substituert C₁₋₄-alkyl, valgfritt substituert C₃₋₇-karbocyklyl, valgfritt substituert 3- til 10-leddet heterocyklyl, valgfritt substituert C₆₋₁₀-aryl og valgfritt substituert 5- til 10-leddet heteroaryl;

R¹² er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, amino, halogen, cyano, hydroksy, valgfritt substituert C₁₋₆-alkyl, valgfritt substituert C₁₋₆-halogenalkyl, valgfritt substituert C₁₋₆-alkoksy, valgfritt substituert C₁₋₆-halogenalkoksy, valgfritt substituert (C₁₋₆-alkoksy)C₁₋₆-alkyl, valgfritt substituert C₂₋₁₀-alkenyl, valgfritt substituert C₂₋₁₀-alkynyl, valgfritt substituert C₃₋₇-karbocyklyl, valgfritt substituert 3- til 10-leddet heterocyklyl, valgfritt substituert C₆₋₁₀-aryl, valgfritt substituert 5- til 10-leddet heteroaryl, valgfritt substituert (C₃₋₇-karbocyklyl)C₁₋₆-alkyl, valgfritt substituert (3- til 10-leddet heterocyklyl)C₁₋₆-alkyl, valgfritt substituert (C₆₋₁₀-aryl)-C₁₋₆-alkyl, (C₆₋₁₀-aryl)C₁₋₆-alkoksy, valgfritt substituert (5- til 10-leddet heteroaryl)C₁₋₆-alkyl, acyl, C-karboksy, O-karboksy, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, sulfhydryl, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -NR^fC(O)NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c, -C(=NR^e)NR^fR^g, -NR^fCR^c(=NR^e), -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c, -NR^fS(O)₂NR^fOR^d og -(CH₂)_p-Y⁶-(CH₂)_qK;

hver R¹³ og R¹⁴ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, valgfritt substituert C₁₋₆-alkyl, valgfritt substituert C₃₋₇-karbocyklyl, valgfritt substituert 3- til 10-leddet heterocyklyl, valgfritt substituert C₆₋₁₀-aryl og valgfritt substituert 5- til 10-leddet heteroaryl;

R¹⁵ er valgfritt substituert C₁₋₆-alkyl;

Y² er valgt fra gruppen bestående av -O-, -S- og -NR⁹-;

Y³ er valgt fra gruppen bestående av -OH, -SH og -NHR⁹;

Y⁴ er valgt fra gruppen bestående av -OH, valgfritt substituert C₁₋₆-alkoksy, amino og -N(OR⁸)R⁹; og

Y⁵ er valgt fra gruppen bestående av -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, -CR^fR⁹- og -NR⁹-, eller Y⁵ mangler;

Y^6 er valgt fra gruppen bestående av -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, -CR^fR^g- og -NR^f-;

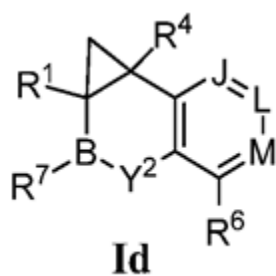
K er valgt fra gruppen bestående av C-amido; N-amido; S-sulfonamido; N-sulfonamido; -NR^fC(O)NR^fR^g; -NR^fS(O)₂NR^fR^g; -C(=NR^e)R^c; -C(=NR^e)NR^fR^g; -NR^fCR^c(=NR^e); -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g; C₁₋₄-alkyl valgfritt substituert med 0-2

- 5 substituenter valgt fra gruppen bestående av C₁₋₄-alkoksy, amino, halogen, C-amido og N-amido; C₆₋₁₀-aryl valgfritt substituert med 0-2 substituenter valgt fra gruppen bestående av C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, amino, halogen, C-amido og N-amido; C₃₋₇-karbocyklyl valgfritt substituert med 0-2 substituenter valgt fra gruppen bestående av C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, amino, halogen, C-amido og N-amido; 5- til 10-leddet heteroaryl valgfritt substituert med 0-2 substituenter valgt fra gruppen bestående av C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, amino, halogen, C-amido og N-amido; og 3- til 10-leddet heterocyklyl valgfritt substituert med 0-2 substituenter valgt fra gruppen bestående av C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, amino, halogen, C-amido og N-amido;

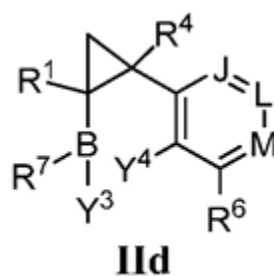
- 15 hver R^c, R^d, R^e, R^f og R^g er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, halogen, valgfritt substituert C₁₋₄-alkyl, valgfritt substituert C₃₋₇-karbocyklyl, valgfritt substituert 3- til 10-leddet heterocyklyl, valgfritt substituert C₆₋₁₀-aryl og valgfritt substituert 5- til 10-leddet heteroaryl; og

hver p og q er uavhengig 0 eller 1.

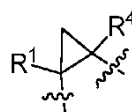
- 20 2. Forbindelse ifølge krav 1, som har strukturen med formel Id eller IId, eller farmasøytisk akseptable salter derav:



eller

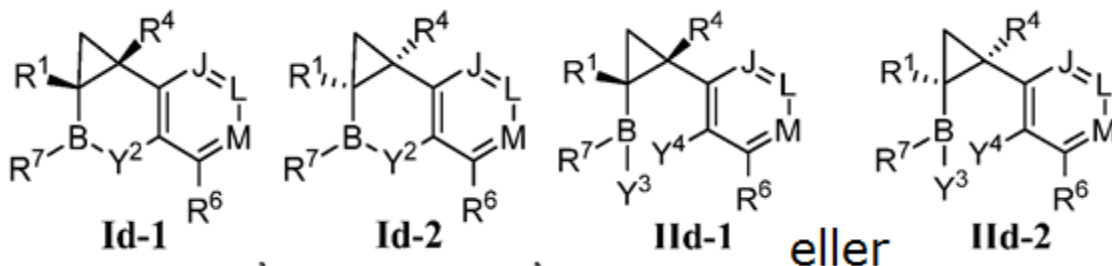


hvor cyklopropylenheten



er valgfritt substituert med én eller flere R⁵.

3. Forbindelse ifølge krav 2, som har strukturen med formel Id-1, Id-2, IId-1 eller IId-2, eller farmasøytisk akseptable salter derav:



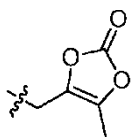
5 4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor hver J, L og M er CR¹².

5. Forbindelse ifølge krav 4, hvor R¹² er hydrogen, halogen, C₁₋₆-alkoksy eller C₁₋₆-halogenalkoksy.

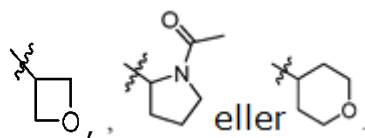
6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor R¹ er
10 hydrogen eller C₁₋₆-hydroksyalkyl.

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor R⁴ er hydrogen.

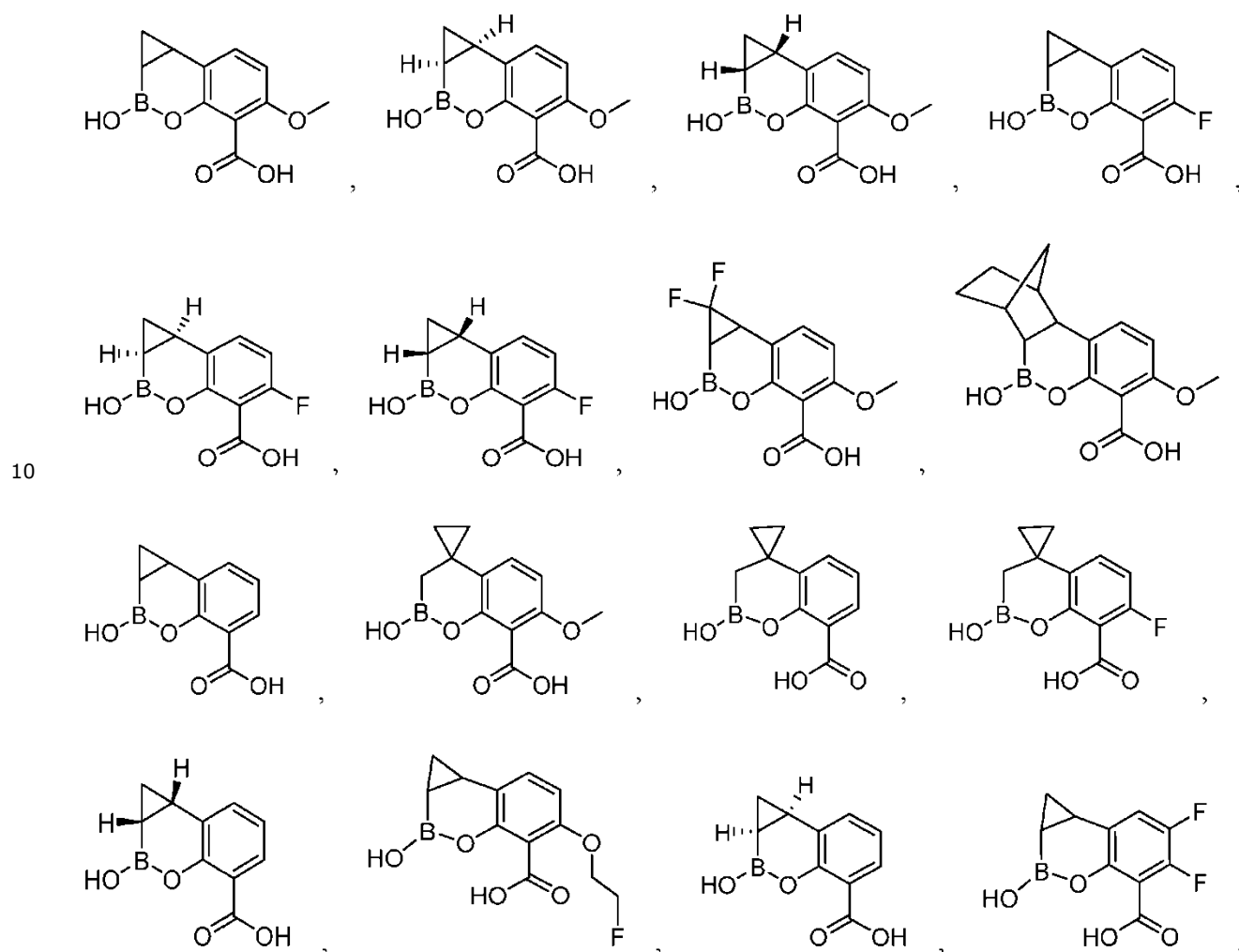
8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor R⁶ er
15 -C(O)OR, og hvor R er H, C₁₋₉-alkyl, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₁₋₉-alkyl, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₁₋₉-
alkyl, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₆₋₁₀-aryl, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₆₋₁₀ aryl, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₃₋₇-
karbocyklyl, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₃₋₇-karbocyklyl, -CR¹⁰R¹¹OC(O)(3- til 7-leddet
heterocyklyl), -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(3- til 7-leddet heterocyklyl), -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₂₋₈-
alkoksyalkyl, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₂₋₈-alkoksyalkyl, -CR¹⁰R¹¹C(O)NR¹³R¹⁴,
20 -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₁₋₃C(O)NR¹³R¹⁴, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₂₋₃OC(O)C₁₋₄-
alkyl, -CR¹⁰R¹¹OC(O)(CH₂)₁₋₃OC(O)C₁₋₄-alkyl, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₁₋₃C(O)OC₁₋₄-
alkyl eller

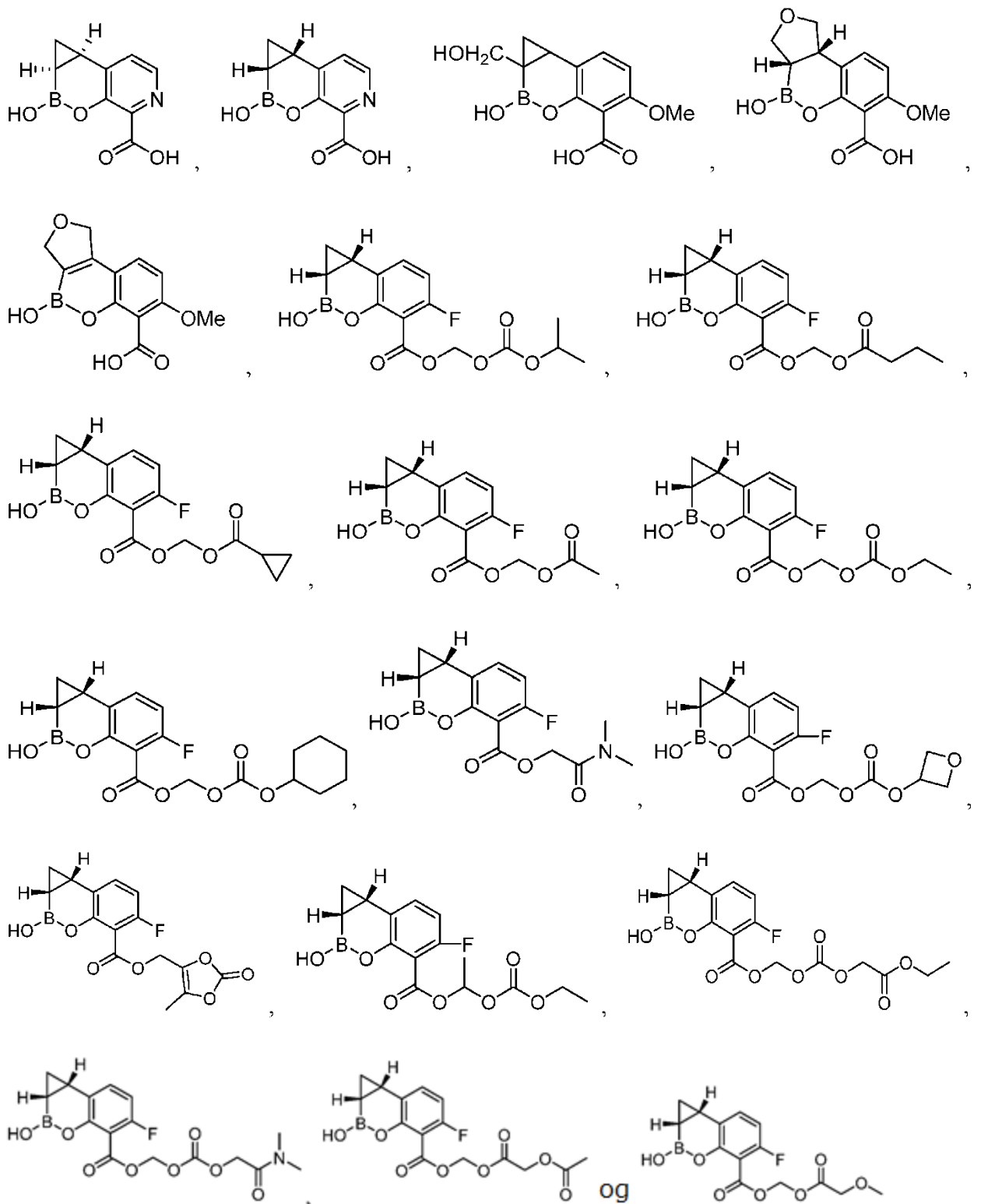


9. Forbindelse ifølge krav 8, hvor det 3- til 7-leddede heterocyklyl i R er



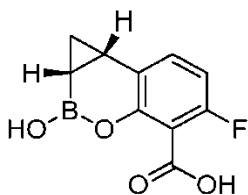
10. Forbindelse ifølge krav 8 eller 9, hvor hver R^{10} og R^{11} er uafhængig hydrogen eller C_{1-6} -alkyl.
11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 10, hvor R^7 er -OH.
- 5 12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 11, hvor Y^2 er -O-.
13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 12, hvor Y^3 er -OH og Y^4 er -OH.
14. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående af





eller farmasøytisk akseptable salter derav.

15. Forbindelse som har strukturen



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge krav 14.

16. Farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk virksom mengde av en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

17. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 16, ytterligere omfattende et ytterligere legemiddel, fortrinnsvis hvor det ytterligere legemiddel er et β -laktam-antibakterielt middel.

18. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 17, hvor det β -laktam-antibakterielle middel er Meropenem eller Ceftributen.

19. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en bakteriell infeksjon, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til et individ som har behov for det.

20. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 19, hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter å administrere til individet et ytterligere legemiddel, hvor det ytterligere legemiddel er et β -laktam-antibakterielt middel, og fortrinnsvis hvor det β -laktam-antibakterielle middel er Meropenem eller Ceftributen.