



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2817338 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.12.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.07.26
(86)	European Application Nr.	13707525.5
(86)	European Filing Date	2013.02.22
(87)	The European Application's Publication Date	2014.12.31
(30)	Priority	2012.02.24, US, 201261603173 P 2012.10.29, US, 201261719803 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	AbbVie Stemcentrx LLC, 1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064-6400, US-USA
(72)	Inventor	STULL, Robert, A., 1519 Fifth Street, Alameda, CA 94501, US-USA SAUNDERS, Laura, 170 King StreetUnit 809, San Francisco, CA 94107, US-USA DYLLA, Scott, J., 743 Wake Forest Drive, Mountain View, CA 94043, US-USA FOORD, Orit, 712 Cayman Lane, Foster City, CA 94404, US-USA LIU, David, 300 Santa Rosa AvenueApt. 1, San Francisco, CA 94112, US-USA TORGOV, Michael, 7027 Ramsgate Pl., Apt. B, Los Angeles, CA 90045-2227, US-USA SHAO, Hui, 815 Peary Lane, Foster City, CA 94404, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **DLL3 MODULATORS AND METHODS OF USE**

(56) References Cited:

WO-A1-2011/093097 US-A1- 2003 180 784
R&D Systems: "Human DLL3 Antibody Monoclonal Mouse IgG2B Clone # 378703, Catalog Number: MAB4315", R&D System catalog , 5 May 2010 (2010-05-05), pages 1-1, XP002697358, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.rndsystems.com/pdf/MAB4315.pdf> [retrieved on 2012-05-18]
Millipore: "Anti-Delta3, clone 1E7.2", , 15 July 2008 (2008-07-15), pages 1-3, XP002697359, usa Retrieved from the Internet: URL:http://www.millipore.com/catalogue/ite_m/MABT189?cid=bi0s-a-antr-1012-1206 [retrieved on 2013-05-14]

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. Tumor-undertrykkende antistofflegemiddelkonjugat med formelen $M-[L-D]_n$ eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

M omfatter et anti-DLL3-antistoff som spesifikt binder til en epitop i DSL-domenet til et DLL3-protein angitt som SEQ ID NO: 3 eller 4;

L omfatter en eventuelt linker;

D omfatter et cytotoxisk middel; og

n er et heltall fra 1 til 20.

2. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 1, hvori anti-DLL3 antistoffet spesifikt binder til en epitop omfattende aminosyrer G203, R205 og P206 (SEQ ID NO: 10).

3. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge hvilket som helst av kravene 1-2, hvori anti-DLL3-antistoffet er et internaliserende antistoff.

4. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, hvori anti-DLL3-antistoffet er valgt fra gruppen bestående av et monoklonalt antistoff, et kimært antistoff, et CDR-podet antistoff, et humanisert antistoff, et humant antistoff, et primatisert antistoff, et multispesifikt antistoff, et bispesifikt antistoff, et monovalent antistoff, et multivalent antistoff, et diabody, et Fab-fragment, et $F(ab')_2$ -fragment, et Fv-fragment og et ScFv-fragment; eller et immunoreaktivt fragment derav som spesifikt binder til en epitop i DSL-domenet til et DLL3-protein angitt som SEQ ID NO: 3 eller 4.

5. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 4, hvori anti-DLL3-antistoffet er et kimært antistoff, et CDR-podet antistoff, et humant antistoff eller et humanisert antistoff.

6. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori anti-DLL3-antistoffet omfatter eller konkurrerer om binding til et humant DLL3-protein med et antistoff omfattende en lettkjede variabel region angitt som SEQ ID NO: 60 og en tungkjede variabel region angitt som SEQ ID NO: 61.

7. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvori anti-DLL3-antistoffet omfatter tre CDR-er til en lettkjede variabel region angitt

som SEQ ID NO: 60 og tre CDR-er til en tungkjede variabel region angitt som SEQ ID NO: 61.

5 **8.** Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvori anti-DLL3-antistoffet omfatter rester 23-34 av SEQ ID NO: 60 for CDR-L1, rester 50-56 av SEQ ID NO: 60 for CDR-L2, rester 89-97 av SEQ ID NO: 60 for CDR-L3, rester 26-32 av SEQ ID NO: 61 for CDR-H1, rester 50-58 av SEQ ID NO: 61 for CDR-H2 og rester 95-102 av SEQ ID NO: 61 for CDR-H3, hvori restene er nummerert etter Chothia.

10

15 **9.** Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvori anti-DLL3-antistoffet omfatter rester 30-36 av SEQ ID NO: 60 for CDR-L1, rester 46-55 av SEQ ID NO: 60 for CDR-L2, rester 89-96 av SEQ ID NO: 60 for CDR-L3, rester 30-35 av SEQ ID NO: 61 for CDR-H1, rester 47-58 av SEQ ID NO: 61 for CDR-H2 og rester 93-101 av SEQ ID NO: 61 for CDR-H3, hvori restene er nummerert etter MacCallum.

20

10. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvori anti-DLL3-antistoffet omfatter rester 24-34 av SEQ ID NO: 60 for CDR-L1, rester 50-56 av SEQ ID NO: 60 for CDR-L2, rester 89-97 av SEQ ID NO: 60 for CDR-L3, rester 31-35 av SEQ ID NO: 61 for CDR-H1, rester 50-65 av SEQ ID NO: 61 for CDR-H2 og rester 95-102 av SEQ ID NO: 61 for CDR-H3, hvori restene er nummerert etter Kabat.

25

11. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori anti-DLL3-antistoffet omfatter en lettkjede variabel region omfattende en aminosyresekvens angitt som SEQ ID NO: 210 og en tungkjede variabel region omfattende en aminosyresekvens angitt som SEQ ID NO: 211.

30

12. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori anti-DLL3-antistoffet omfatter eller konkurrerer om binding til et humant DLL3-protein med et antistoff omfattende en lettkjede variabel region angitt som SEQ ID NO: 84 og en tungkjede variabel region angitt som SEQ ID NO: 85.

35

13. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5 eller 12, hvori anti-DLL3-antistoffet omfatter tre CDR-er til en lettkjede variabel

region angitt som SEQ ID NO: 84 og tre CDR-er til en tungkjede variabel region angitt som SEQ ID NO: 85.

5 **14.** Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, 12 eller 13, hvori anti-DLL3-antistoffet omfatter rester 23-34 av SEQ ID NO: 84 for CDR-L1, rester 50-56 av SEQ ID NO: 84 for CDR-L2, rester 89-97 av SEQ ID NO: 84 for CDR-L3, rester 26-32 av SEQ ID NO: 85 for CDR-H1, rester 50-58 av SEQ ID NO: 85 for CDR-H2 og rester 95-102 av SEQ ID NO: 85 for CDR-H3, hvori restene er nummerert etter Chothia.

10

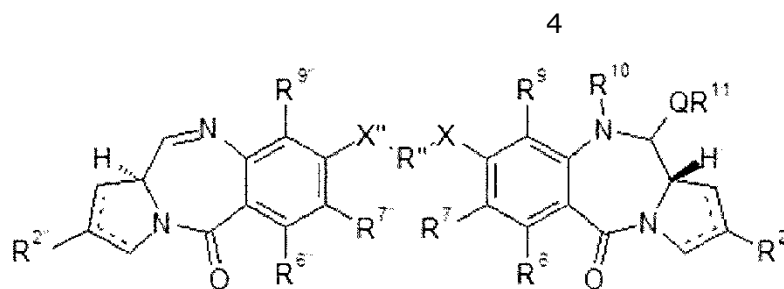
15 **15.** Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, 12 eller 13, hvori anti-DLL3-antistoffet omfatter rester 30-36 av SEQ ID NO: 84 for CDR-L1, rester 46-55 av SEQ ID NO: 84 for CDR-L2, rester 89-96 av SEQ ID NO: 84 for CDR-L3, rester 30-35 av SEQ ID NO: 85 for CDR-H1, rester 47-58 av SEQ ID NO: 85 for CDR-H2 og rester 93-101 av SEQ ID NO: 85 for CDR-H3, hvori restene er nummerert etter MacCallum.

20 **16.** Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, 12 eller 13, hvori anti-DLL3-antistoffet omfatter rester 24-34 av SEQ ID NO: 84 for CDR-L1, rester 50-56 av SEQ ID NO: 84 for CDR-L2, rester 89-97 av SEQ ID NO: 84 for CDR-L3, rester 31-35 av SEQ ID NO: 85 for CDR-H1, rester 50-65 av SEQ ID NO: 85 for CDR-H2 og rester 95-102 av SEQ ID NO: 85 for CDR-H3, hvori restene er nummerert etter Kabat.

25 **17.** Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori anti-DLL3-antistoffet omfatter en lettkjede variabel region omfattende en aminosyresekvens angitt som SEQ ID NO: 212 og en tungkjede variabel region omfattende en aminosyresekvens angitt som SEQ ID NO: 213.

30 **18.** Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-17, hvori D er et pyrrolbenzodiazepin (PBD).

19. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 18, hvori pyrrolbenzodiazepinet omfatter et konjugat med formel AC:



AC

hvor:

de stiplede linjene angir det eventuelle nærværet av en dobbeltbinding, og hvori bare én av de stiplede linjene i en gitt ring kan være en dobbeltbinding;

5 R^2 er valgt fra H, OH, =O, =CH₂, CN, R, OR, =CH-R^D, =C(R^D)₂, O-SO₂-R, CO₂R, COR og halo, der R^D er valgt fra R, CO₂R, COR, CHO, CO₂H og halo, foretrukket hvori R² er R;

R⁶ og R⁹ hver uavhengig er valgt fra H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, Me₃Sn og halo, foretrukket hvori R⁶ og R⁹ er H;

10 R^7 er valgt fra H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, Me₃Sn og halo, foretrukket hvori R⁷ er OR, og foretrukket hvori R er et C₁-alkyl;

R¹⁰ er en linker forbundet med anti-DLL3-antistoffet;

Q er valgt fra O, S og NH, foretrukket hvori Q er O;

15 R¹¹ er enten H eller R, eller der Q er O, SO₃M, der M er et metallkation, foretrukket hvori R¹¹ er H;

R og R' uavhengig er valgt fra eventuelt substituerte C₁₋₁₂-alkyl-, C₃₋₂₀-heterosykl- og C₅₋₂₀-arylgrupper, og eventuelt i forbindelse med gruppen NRR' danner R og R', sammen med nitrogenatomet til hvilket de er festet, en eventuelt substituert 4-, 5-, 6- eller 7-leddet heterosyklisk ring;

20 X er valgt fra O, S og N(H);

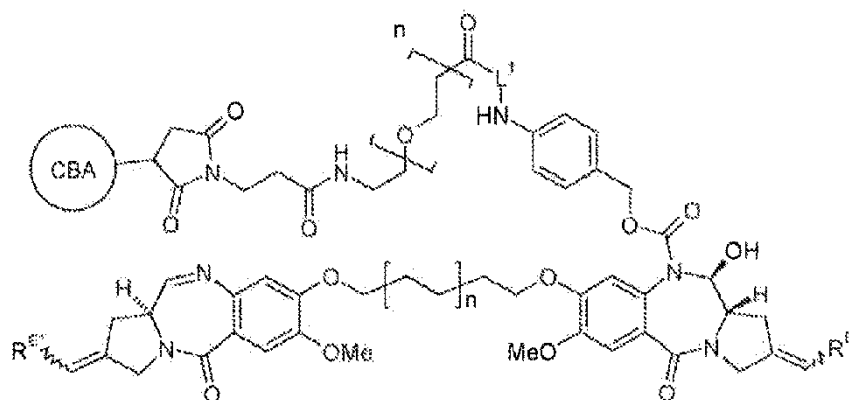
R², R⁶, R⁷, R⁹, og X'' er som definert ifølge henholdsvis R², R⁶, R⁷, R⁹ og X, foretrukket hvori X og X'' er O; og

25 R'' er en C₃₋₁₂-alkylengruppe, som omfatter en kjede eventuelt avbrutt av ett eller flere heteroatomer, én eller flere ringer eller både ett eller flere heteroatomer og én eller flere ringer, hvori de eventuelle én eller flere ringene eventuelt er substituert.

20. Antistofflegemiddelkonjugatforbindelsen ifølge krav 19, omfattende strukturen:

30 (i)

5



hvor:

CBA er et cellebindende middel som er anti-DLL3-antistoffet,

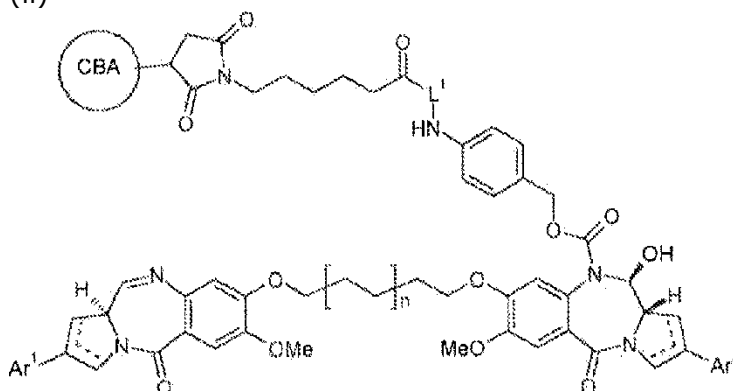
n er 0 eller 1;

L^1 er en linker,

og R^E og $R^{E'}$ hver uafhængig er valgt fra H eller R^D ;

eller

(ii)



hvor:

CBA er et cellebindende middel som er anti-DLL3-antistoffet,

L^1 er en linker,

Ar^1 og Ar^2 hver uafhængig eventuelt er substitueret C_{5-20} -aryl,

n er 0 eller 1.

21. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-20, hvor linkerens omfatter en spaltbar linker, eventuelt en dipeptidlinker.

22. Antistofflegemiddelkonjugatforbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-21, omfattende strukturen:

hvor:

CBA er et cellebindende middel som er anti-DLL3-antistoffet M;

A, L¹, og L² er bestanddeler av linkeren L;

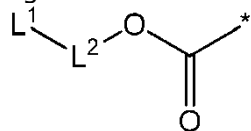
A er en forbindelsesgruppe som forbinder L¹ med det cellebindende middelet (CBA);

L¹ eventuelt er en spaltbar linker;

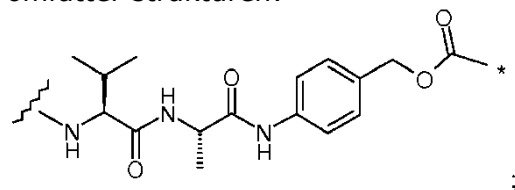
L² er en kovalent binding eller danner sammen med -OC(=O)--gruppen en selvimmolativ linker; og

hvor linkeren L er festet til et pyrrolobenzodiazepin (PBD) ved posisjonen til asterisk (*);

og hvor enheten eventuelt:



omfatter strukturen:



hvor den bølgede linjen angir strukturens festepunkt

direkte til A eller til en gjenværende del av L¹ som ytterligere er forbundet med A.

23. Antistofflegemiddelkonjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 1-22 for anvendelse som farmasøytisk produkt.

24. Antistofflegemiddelkonjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 1-22 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en proliferativ lidelse hos et individ, slik som hvor den proliferative sykdommen er kreft, eventuelt hvor kreften omfatter en neuroendokrin tumor, og eventuelt hvor kreften er småcellet lungekreft, prostatakreft, skjoldbruskkjertelkreft eller storcellet neuroendokrint karsinom.

25. Antistofflegemiddelkonjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 1-22 for anvendelse i en fremgangsmåte for å redusere frekvensen av tumorinitierende celler hos et individ.

26. Farmasøytisk sammensetning omfattende et antistofflegemiddelkonjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 1-22.