



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2839860 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/68 (2017.01)
A61K 47/65 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 39/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

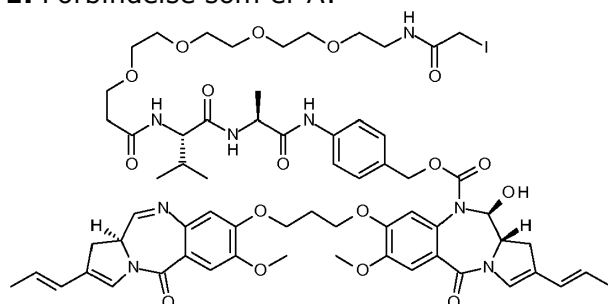
(21)	Translation Published	2019.09.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.05.01
(86)	European Application Nr.	14191079.4
(86)	European Filing Date	2013.10.11
(87)	The European Application's Publication Date	2015.02.25
(30)	Priority	2012.10.12, US, 201261712928 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
(62)	Divided application	EP2766048, 2013.10.11
(73)	Proprietor	MedImmune Limited, Milstein Building Granta Park, CambridgeCB21 6GH, Storbritannia
(72)	Inventor	Howard, Philip Wilson, Spirogen LimitedThe QMB Innovation Centre42 New Road, London, Greater London E1 2AX, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	Pyrrolobenzodiazepines and conjugates thereof
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/130598 Richard P Haughland: "Section 2.1: Introduction to Thiol Modification and Detection" In: "The Handbook - A guide to Fluorescent Probes and Labeling Technologies", 1 January 2005 (2005-01-01), Invitrogen Corp., XP055096281, pages 96-98, * section "Iodoacetamides" and "Maleimides" * Greg T Hermanson: "Thiol-Reactive Chemical Reactions" In: "Bioconjugate Techniques", 1 January 1996 (1996-01-01), ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, XP055275993, pages 146-148, STEPHEN C. ALLEY ET AL: "Contribution of Linker Stability to the Activities of Anticancer

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

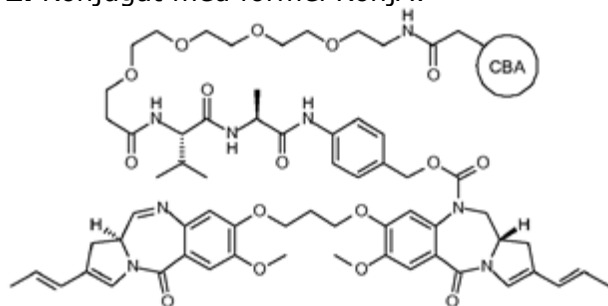
1. Forbindelse som er A:



A

5 og salter og solvater derav.

2. Konjugat med formel KonjA:



KonjA

der CBA representerer et cellebindende middel.

10 **3.** Konjugatet ifølge krav 2, hvori det cellebindende middelet er et antistoff eller et aktivt fragment derav.

15 **4.** Konjugatet ifølge krav 3, hvori antistoffet eller antistoffragmentet er et antistoff eller antistoffragment for et tumorassosiert antigen.

5. Konjugatet ifølge krav 3, hvori antistoffet eller antistoffragmentet er et antistoff som binder til ett eller flere tumorassosierte antigener eller celleoverflatereseptorer valgt fra (1)-(88):

20 **(1)** BMPR1B;

(2) E16;

(3) STEAP1;

(4) 0772P;

(5) MPF;

25 **(6)** Napi3b;

- (7) Sema 5b;
(8) PSCA hlg;
(9) ETBR;
(10) MSG783;
5 (11) STEAP2;
(12) TrpM4;
(13) CRIPTO;
(14) CD21;
(15) CD79b;
10 (16) FcRH2;
(17) HER2;
(18) NCA;
(19) MDP;
(20) IL20R-alfa;
15 (21) Brevican;
(22) EphB2R;
(23) ASLG659;
(24) PSCA;
(25) GEDA;
20 (26) BAFF-R;
(27) CD22;
(28) CD79a;
(29) CXCR5;
(30) HLA-DOB;
25 (31) P2X5;
(32) CD72;
(33) LY64;
(34) FcRH1;
(35) IRTA2;
30 (36) TENB2;
(37) PSMA - FOLH1;
(38) SST;
(38.1) SSTR2;
(38.2) SSTR5;
35 (38.3) SSTR1;
(38.4)SSTR3;
(38.5) SSTR4;

- (39)** ITGAV;
(40) ITGB6;
(41) CEACAM5;
(42) MET;
5 **(43)** MUC1;
(44) CA9;
(45) EGFRvIII;
(46) CD33;
(47) CD19;
10 **(48)** IL2RA;
(49) AXL;
(50) CD30 - TNFRSF8;
(51) BCMA - TNFRSF17;
(52) CT Ags - CTA;
15 **(53)** CD174 (Lewis Y) - FUT3;
(54) CLEC14A;
(55) GRP78 - HSPA5;
(56) CD70;
(57) stamcellespesifikke antigener;
20 **(58)** ASG-5;
(59) ENPP3;
(60) PRR4;
(61) GCC - GUCY2C;
(62) Liv-1 - SLC39A6;
25 **(63)** 5T4;
(64) CD56 - NCMA1;
(65) CanAg;
(66) FOLR1;
(67) GPNMB;
30 **(68)** TIM-1 - HAVCR1;
(69) RG-1/prostatatumor^ømål Mindin - Mindin/RG-1;
(70) B7-H4 - VTCN1;
(71) PTK7;
(72) CD37;
35 **(73)** CD138 - SDC1;
(74) CD74;
(75) Claudiner - CLs;

- (76) EGFR;
- (77) Her3;
- (78) RON - MST1R;
- (79) EPHA2;
- 5 (80) CD20 - MS4A1;
- (81) Tenascin C - TNC;
- (82) FAP;
- (83) DKK-1;
- (84) CD52;
- 10 (85) CS1 - SLAMF7;
- (86) Endoglin - ENG;
- (87) Annexin A1 - ANXA1;
- (88) V-CAM (CD106) - VCAM1.
- 15 **6.** Konjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 5, hvori antistoffet eller antistofffragmentet er et cysteinkonstruert antistoff.
- 7.** Konjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 6, hvori legemiddelbelastningen (p) til legemidlene (D) til antistoff (Ab) er et heltall fra 1
- 20 til ca. 8.
- 8.** Konjugatet ifølge krav 7, hvori p er 1, 2, 3 eller 4.
- 9.** Sammensetning omfattende en blanding av legemiddelkonjugatforbindelser
- 25 ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 8, hvori den gjennomsnittlige legemiddelbelastningen per antistoff i blandingen av antistofflegemiddelkonjugatforbindelser er ca. 1 til ca. 8.
- 10.** Konjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 8 eller
- 30 sammensetningen ifølge krav 9, for anvendelse i terapi.
- 11.** Konjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 8 eller sammensetningen ifølge krav 9, for anvendelse i behandling av en proliferativ sykdom hos et individ.
- 35 **12.** Konjugatet ifølge krav 11, hvori sykdommen er kreft.

13. Farmasøytisk sammensetning omfattende konjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 8 eller sammensetningen ifølge krav 9 og en farmasøytisk akseptabel tynner, bærer eller eksipient.

5 **14.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 13, ytterligere omfattende en terapeutisk effektiv mengde av et kjemoterapeutisk middel.

10 **15.** Fremgangsmåte for å fremstille et konjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 8, der fremgangsmåten omfatter trinnet med å reagere et cellebindende middel med forbindelse A som definert i krav 1.