



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2842575 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/65 (2017.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
C07K 5/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.02.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.09.27
(86)	European Application Nr.	14182732.9
(86)	European Filing Date	2009.03.18
(87)	The European Application's Publication Date	2015.03.04
(30)	Priority	2008.03.18, US, 37705 P 2008.04.11, US, 44431 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 ;
(62)	Divided application	TR EP2265283, filing date 2009.03.18
(73)	Proprietor	Seattle Genetics, Inc., 21823 30th Drive, S.E., Bothell, WA 98021, US-USA
(72)	Inventor	Senter, Peter, Seattle Genetics, Inc.21823 30th Drive S.E., Bothell, WA 98021, US-USA Doronina, Svetlana, Seattle Genetics, Inc.21823 30th Drive S.E., Bothell, WA 98021, US-USA Bovee, Timothy, Seattle Genetics, Inc.21823 30th Drive S.E., Bothell, WA 98021, US-USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **Auristatin drug linker conjugates**

(56) References
Cited: WO-A2-2004/010957

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 med formelen:**

5 L-(LU-D)_p

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav;

hvor L er en ligandenhet, LU er en linkerenhed, og D er en legemiddelenhet;

L er et peptid, polypeptid eller protein som spesifikt binder til en

10 målcellepopulasjon;

LU har formelen -A_a-W_w-,

W_w er en sekvens av w uavhengig valgte aminosyrediradikaler, omfattende en

naturlig aminosyre bundet til en ikke-naturlig aminosyre, hvor W proksimalt til

legemiddelenheten (W₁) er bundet via en peptidbinding til legemiddelenheten,

15 forutsatt at W₁ ikke kan danne et sekundært amid med den C-terminale

aminosyren av D og at peptidbindingen kan spaltes av en intracellulær protease,

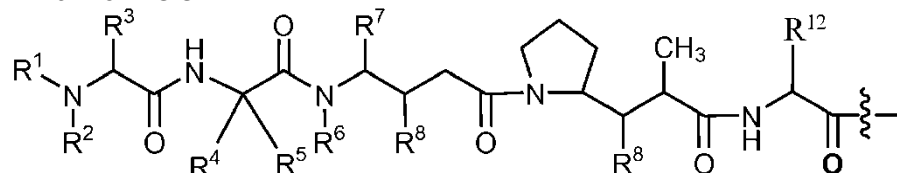
w er et heltall i området fra 2 til 12,

A er stretcherenhet, og

a er 1 eller 2;

20 p er et heltall fra 1 til 20; og

D har formelen:



hvor den bølgede linjen indikerer peptidbindingen til LU;

25 R¹ og R² er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H og -C₁-C₈-alkyl, med det forbehold at ikke både R¹ og R² er -H;

R³ er valgt fra gruppen bestående av -H, -C₁-C₈-alkyl, -C₃-C₈-karbocyklus, - aryl, -C₁-C₈-alkyl-aryl, -X¹-(C₃-C₈-karbocyklus), -C₃-C₈-heterocyklus og -X¹-(C₃-C₈-heterocyklus);

30 R⁴ er valgt fra gruppen bestående av -H, -C₁-C₈-alkyl, -C₃-C₈-karbocyklus, - aryl, -X¹-aryl, -C₁-C₈-alkyl-(C₃-C₈-karbocyklus), -C₃-C₈-heterocyklus og -X¹-(C₃-C₈-heterocyklus);

R⁵ er valgt fra gruppen bestående av -H og metyl;

eller R⁴ og R⁵ danner sammen en karbocyklisk ring og har formelen -(CR^aR^b)_n-

hvor R^a og R^b er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H og -C₁-C₈-alkyl og

35 n er valgt fra gruppen bestående av 2, 3, 4, 5 og 6;

R^6 er valgt fra gruppen bestående av -H og -C₁-C₈-alkyl;

R^7 er valgt fra gruppen bestående av -H, -C₁-C₈-alkyl, -C₃-C₈-karbocyklus, -aryl, -X¹-aryl, -X¹-(C₃-C₈-karbocyklus), -C₃-C₈-heterosyklus og -X¹-(C₃-C₈-heterosyklus);

5 hver R^8 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H, -OH, -C₁-C₈-alkyl, -C₃-C₈-karbocyklus og -O-(C₁-C₈-alkyl);

R^{12} er valgt fra -H, -C₁-C₈-alkyl, -aryl, -X¹-aryl, -C₃-C₈-karbocyklus, -X¹-(C₃-C₈-heterosyklus), -C₁-C₈-alkylen-NH₂, -C₃-C₈-heterosyklus og -X¹-(C₃-C₈-heterosyklus); og

10 hver X¹ er uavhengig -C₁-C₁₀-alkylen-.

2. Forbindelse med formelen:

15 LU-D

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav;

hvor LU- er en linkerenheter og D er en legemiddelenhet;

LU har formelen A_a-W_w-,

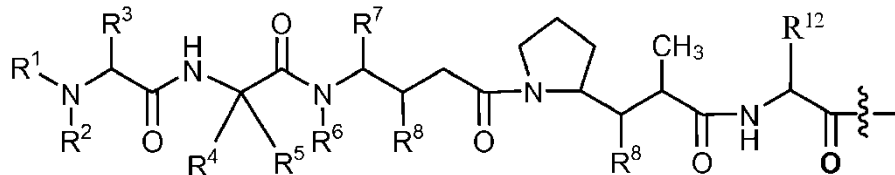
20 W_w er en sekvens av w uavhengig valgte aminosyrediradikaler, omfattende en naturlig aminosyre bundet til en ikke-naturlig aminosyre, hvor W proksimalt til legemiddelenheten (W₁) er bundet via en peptidbinding til legemiddelenheten, forutsatt at W₁ ikke kan danne et sekundært amid med den C-terminale aminosyren av D og at peptidbindingen kan spaltes av en intracellulær protease,

25 w er et heltall i området fra 2 til 12,

A er stretcherenhet, og

a er 1 eller 2; og

D har formelen:



30 hvor den bølgede linjen indikerer peptidbindingen til LU;

R^1 og R^2 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H og -C₁-C₈-alkyl;

R^3 er valgt fra gruppen bestående av -H, -C₁-C₈-alkyl, -C₃-C₈-karbocyklus, -aryl, -C₁-C₈-alkyl-aryl, -X¹-(C₃-C₈-karbocyklus), -C₃-C₈-heterosyklus og -X¹-(C₃-C₈-heterosyklus);

R^4 er valgt fra gruppen bestående av -H, -C₁-C₈-alkyl, -C₃-C₈-karbocyklus, - aryl, -X¹-aryl, -C₁-C₈-alkyl-(C₃-C₈-karbocyklus), -C₃-C₈-heterosyklus og -X¹-(C₃-C₈-heterosyklus);

R^5 er valgt fra gruppen bestående av -H og -metyl;

5 eller R^4 og R^5 danner sammen en karbocyklisk ring og har formelen $-(CR^aR^b)_n$ - hvor R^a og R^b er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H og -C₁-C₈-alkyl og n er valgt fra gruppen bestående av 2, 3, 4, 5 og 6;

R^6 er valgt fra gruppen bestående av -H og -C₁-C₈-alkyl;

10 R^7 er valgt fra gruppen bestående av -H, -C₁-C₈-alkyl, -C₃-C₈-karbocyklus, - aryl, -X¹-aryl, -X¹-(C₃-C₈-karbocyklus), -C₃-C₈-heterosyklus og -X¹-(C₃-C₈-heterosyklus);

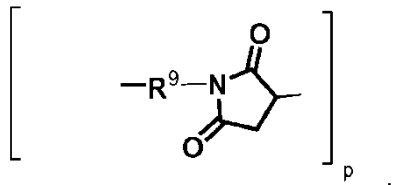
hver R^8 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H, -OH, -C₁-C₈-alkyl, -C₃-C₈-karbocyklus og -O-(C₁-C₈-alkyl);

15 R^{12} er valgt fra -H, -C₁-C₈-alkyl, -aryl, -X¹-aryl, -C₃-C₈-karbocyklus, -X¹-(C₃-C₈-heterosyklus), -C₁-C₈-alkylen-NH₂, -C₃-C₈-heterosyklus og -X¹-(C₃-C₈-heterosyklus); og

hver X¹ er uavhengig -C₁-C₁₀-alkylen-.

20 **3.** Forbindelsen ifølge krav 1 eller krav 2, hvor a er 1.

4. Forbindelsen ifølge krav 3, hvor A har formelen -NH-R⁹-R¹¹ og R⁹-R¹¹ har formelen:

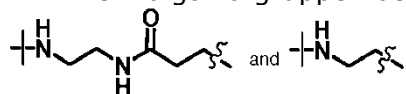


25 hvor R⁹ er valgt fra gruppen bestående av -C₁-C₁₀-alkylen-, -C₃-C₈-karbocyklo-, -arylen-, -C₁-C₃₀ heteroalkylen-, -C₃-C₈-heterosyklo-, -C₁-C₁₀-alkylen-arylen-, -arylen-C₁-C₁₀alkylen-, -C₁-C₁₀-alkylen-(C₃-C₈-karbocyklo)-, -(C₃-C₈-karbocyklo)-C₁-C₁₀-alkylen-, -C₁-C₁₀-alkylen-(C₃-C₈-heterosyklo)-, og -(C₃-C₈-heterosyklo)-C₁-C₁₀-alkylen-.

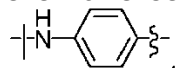
30 **5.** Forbindelsen ifølge krav 4, hvor -NH-R⁹ er valgt fra gruppen bestående av -NH-C₁-C₁₀-alkylen-, -NH-C₁-C₁₀-alkylen-NH-C(O)-C₁-C₁₀-alkylen-, -NH-C₁-C₁₀-alkylen-C(O)-NH-C₁-C₁₀-alkylen-, -NH-(CH₂CH₂O)_r-, -NH-(CH₂CH₂O)_r-CH₂-, -NH-C₁-C₁₀-alkylen-, -O-C₁-C₁₀-alkylen-, -NH-C₁-C₁₀-alkylen-NH-C(O)-C₁-C₁₀-alkylen-, -NH-(C₃-C₈-karbocyklo)-, -NH-(arylen)-, -NH-C₁-C₁₀-alkylen-NH-C(O)-(arylen)-

4

, og $-\text{NH}-(\text{C}_3\text{-C}_8\text{-heterosyklo-})-$, hvor r er et heltall fra 1-10, for eksempel hvor $-\text{NH-R}^9$ er valgt fra gruppen bestående av:



eller for eksempel hvor $-\text{NH-R}^9$ er:



5

6. Forbindelsen ifølge krav 1 eller krav 2, hvor W_w er valgt fra gruppen bestående av $-\epsilon\text{-N-Trimetyllysin-prolin-}$, norvalin-asparginsyre-, og - fenyglycin-lysin-.

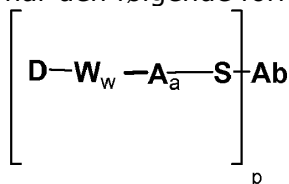
10

7. Forbindelsen ifølge krav 1 eller krav 2, hvor w er 2.

8. Forbindelsen ifølge krav 1, hvor L er et antistoff, eventuelt et kimerisk antistoff, a humanisert antistoff eller et antistoffragment.

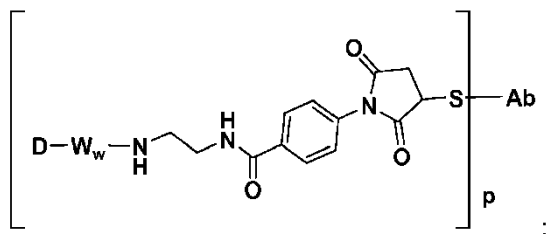
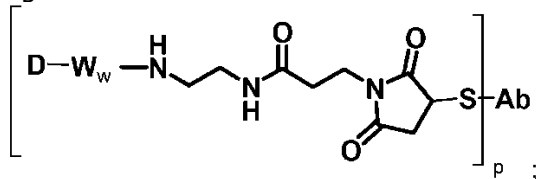
15

9. Forbindelsen ifølge krav 8, hvor antistoffet (Ab) er bundet til aminosyreenheten (W_w) gjennom en cysteinrest av antistoffet og forbindelsen har den følgende formelen:

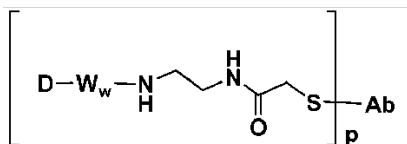


20

og hvor eventuelt forbindelsen har én av de følgende formlene:



eller



10. Forbindelsen ifølge krav 8, hvor antistoffet spesifikt binder til et B-celleantigen eller spesifikt binder til CD19, CD20, CD30, CD33, CD70, BCMA, eller Lewis Y-antigen.

11. Forbindelsen ifølge krav 1 eller krav 2, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, som er i isolert og rensset form.

12. Farmasøytisk sammensetning omfattende en effektiv mengde av forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel, en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipient, idet den farmasøytiske sammensetningen eventuelt ytterligere omfatter en terapeutisk effektiv mengde av kjemoterapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av en tubulindannende inhibitor, en topoisomeraseinhibitor, og en DNA-binder.

13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 til anvendelse i en fremgangsmåte for behandling.

14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 til anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft, en autoimmun sykdom eller en infeksjonssykdom,

hvor eventuelt

(a) forbindelsen er i en formulering omfattende et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel, en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipient;

(b) forbindelsen er formulert i en injiserbar enhetsdoseform ;

(c) mengden av forbindelsen som administreres til en pasient er i området fra ca. 0,1 til ca. 10 mg/kg av pasientens vekt; eller

(d) forbindelsen administreres intravenøst.

15. Forbindelse ifølge krav 8 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft, hvor forbindelsen hemmer veksten av tumorceller som overuttrykker et tumorassosiert antigen og hvor antistoffet binder til det tumorassosierte

- antigenet, hvor fremgangsmåten eventuelt omfatter administrering av et kjemoterapeutisk middel;
- og hvor kreft er eventuelt valgt fra gruppen bestående av brystkreft, ovariekreft, magekreft, endometrikkreft, spyttkjertelkreft, lungekreft, nyrekreft,
- 5 tykktarmskreft, kolorektal kreft, skjoldbruskkjertelkreft, bukspyttkjertelkreft, prostatakreft og urinblærekreft.