



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2858676 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/68 (2017.01)
C07K 16/30 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21) Translation Published 2019.07.01

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2019.03.13

(86) European Application Nr. 13732008.1

(86) European Filing Date 2013.06.07

(87) The European Application's Publication Date 2015.04.15

(30) Priority 2012.06.07, US, 201261656883 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 Ambrx, Inc., 10975 North Torrey Pines Road, Suite 100, La Jolla, CA 92037, USA

(72) Inventor BARNETT, Richard S., 306 Belmont Court, San Marcos, CA 92069, USA
TIAN, Feng, 8374 Orange Haven Place, San Diego, CA 92129, USA
PUTNAM, Anna-Maria A. Hays, 11522 Cespel Drive, San Diego, CA 92124, USA
GYMNOPOULOS, Marco, 3620 3rd Avenue, San Diego, CA 92103, Tyskland
KNUDSEN, Nick, 1916 Rohn Road, Escondido, CA 92025, USA
BECK, Andrew, 4732 Kansas Street Apt. 2, San Diego, CA 92116, USA
SUN, Ying, 14972 Avenida Venusto 65, San Diego, CA 92128, USA

(74) Agent or Attorney OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

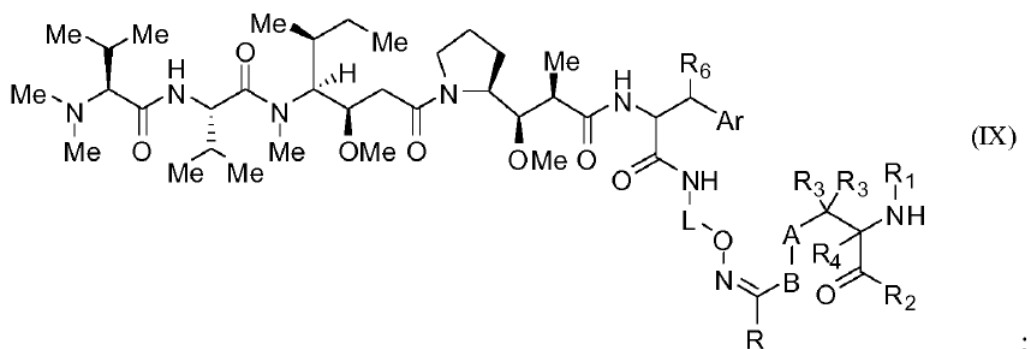
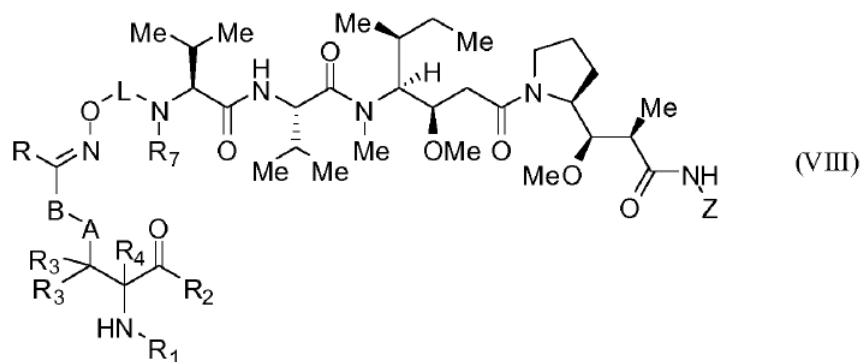
(54) Title **PROSTATE-SPECIFIC MEMBRANE ANTIGEN ANTIBODY DRUG CONJUGATES**

(56) References Cited: WO-A1-2008/077079
WO-A1-2012/166560
WO-A2-2006/069246
WO-A2-2010/027513
WO-A1-2012/166559
WO-A1-2013/068874
P. S. SAPRA ET AL: "Abstract 5691: Novel site-specific antibody drug conjugates based on novel amino acid incorporation technology have improved pharmaceutical properties over conventional antibody drug conjugates", CANCER RESEARCH, vol. 72, no. 8 Supplement, 15 April 2012 (2012-04-15), pages 5691-5691, XP055052091, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2012-5691

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/>

Krav

1. Forbindelse som omfatter Formel (VIII) eller (IX), hvor forbindelsen er et antiprostata-spesifikt membran-antigen (αPSMA-) antistoff som er konjugert til en dolastatin, hvor konjugeringen skjer via en ikke-naturlig kodet aminosyre i
- 5 antistoffet, hvor Formel (VIII) og (IX) tilsvarer:



hvor:

- 10 A er valgfri, og når foreliggende er lavere alkylen, substituert lavere alkylen, lavere cykloalkylen, substituert lavere cykloalkylen, lavere alkenylen, substituert lavere alkenylen, alkynylen, lavere heteroalkylen, substituert heteroalkylen, lavere heterocykloalkylen, substituert lavere heterocykloalkylen, arylen, substituert arylen, heteroarylen, substituert
- 15 heteroarylen, alkarylen, substituert alkarylen, aralkylen eller substituert aralkylen;
- B er valgfri, og når foreliggende er en linker valgt fra gruppen bestående av lavere alkylen, substituert lavere alkylen, lavere alkenylen, substituert lavere alkenylen, lavere heteroalkylen, substituert lavere heteroalkylen, -O-,
- 20 -O-(alkylen eller substituert alkylen)-, -S-, -S-(alkylen eller substituert alkylen)-, -S(O)_k- hvor k er 1, 2 eller 3, -S(O)_k(alkylen eller substituert alkylen)-, -C(O)-, -C(O)-(alkylen eller substituert alkylen)-, -C(S)-, -C(S)-

(alkylen eller substituert alkylen) -, -N(R') -, -NR'-(alkylen eller substituert alkylen)-, -C(O)N(R')-, -CON(R')-(alkylen eller substituert alkylen)-, -CSN(R')-, -CSN(R')-(alkylen eller substituert alkylen)-, -N(R')CO-(alkylen eller substituert alkylen)-, -N(R')C(O)O-, -S(O)_kN(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(S)N(R')-, -N(R')S(O)_kN(R')-, -N(R')-N=, -C(R')=N-, -C(R')=N-N(R')-, -C(R')=N-N=, -C(R')₂-N=N-, og -C(R')₂-N(R')-N(R')-, hvor hver R' er uavhengig H, alkyl eller substituert alkyl;

R er H, alkyl, substituert alkyl, cykloalkyl eller substituert cykloalkyl;

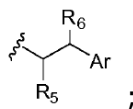
R₁ og / eller R₂ er et αPSMA-antistoff;

10 hvor αPSMA-antistoffet omfatter en tung kjede av SEQ ID NO. 9;

R₃ og R₄ er hver uavhengig H, halogen, lavere alkyl eller substituert lavere alkyl,

eller R₃ og R₄ eller to R₃-grupper danner eventuelt et cykloalkyl eller en heterocykloalkyl;

15 Z har strukturen:



R₅ er H, COR₈, C₁-C₆alkyl eller tiazol;

R₈ er OH;

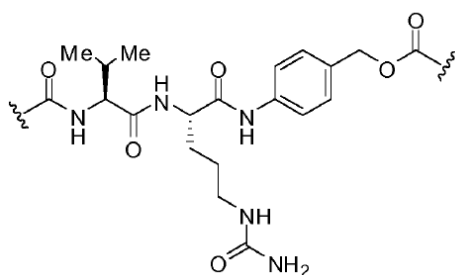
20 R₆ er OH eller H;

Ar er fenyl eller pyridin;

R₇ er C₁-C₆ alkyl eller hydrogen;

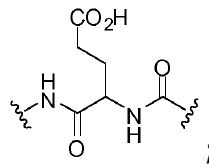
L er en linker valgt fra gruppen bestående av -alkylen-, -alkylen-C(O)-, -(alkylen-O)_n-alkylen-, -(alkylen-O)_n-alkylen-C(O)-, -(alkylen-O)_n-(CH₂)_n-NHC(O)-(CH₂)_n-C(Me)₂-S-S-(CH₂)_n-NHC(O)-(alkylen-O)_n-alkylen-, -(alkylen-O)_n-alkylen-W-, -alkylen-C(O)-W-, -(alkylen-O)_n-alkylen-U-alkylen-C(O)-, og -(alkylen-O)_n-alkylen-U-alkylen-;

W har strukturen:



30

U har strukturen:



5 og

hver n , n' , n'' , n''' og n'''' er uavhengig av hverandre heltall større enn eller lik én;

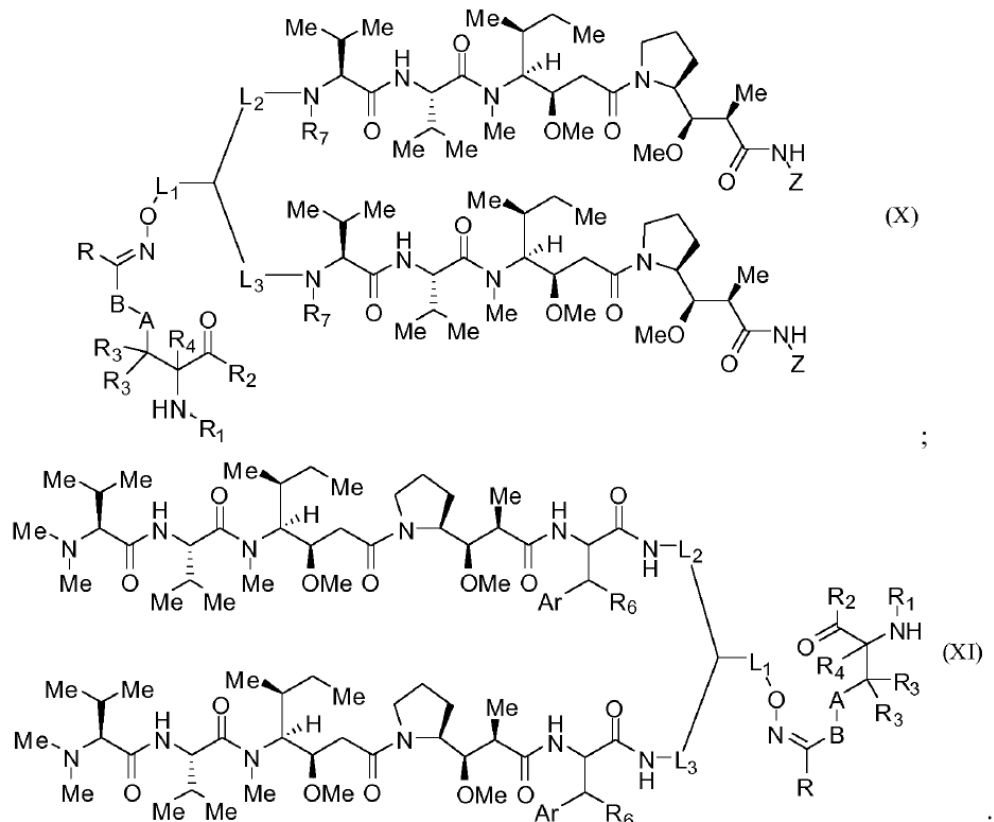
hvor lavere alkyl betyr en alkylgruppe med åtte eller færre karbonatomer;

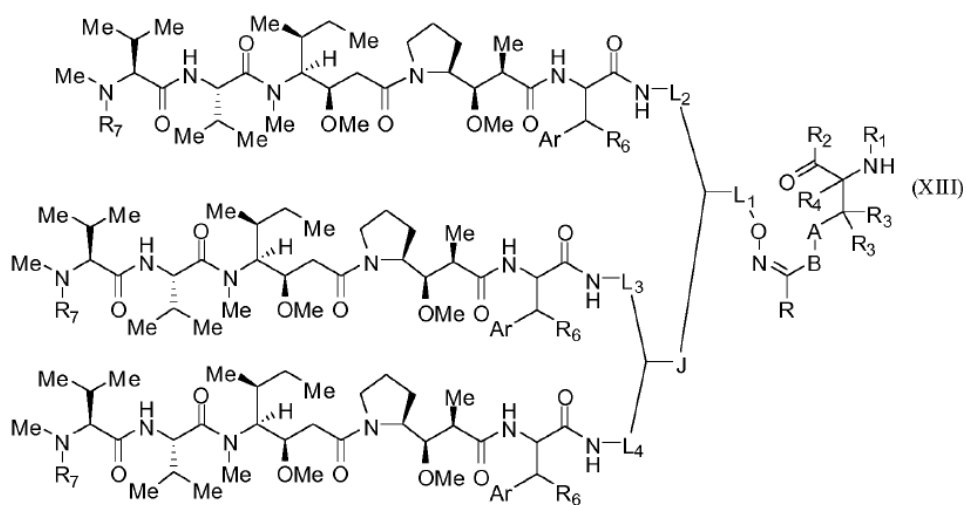
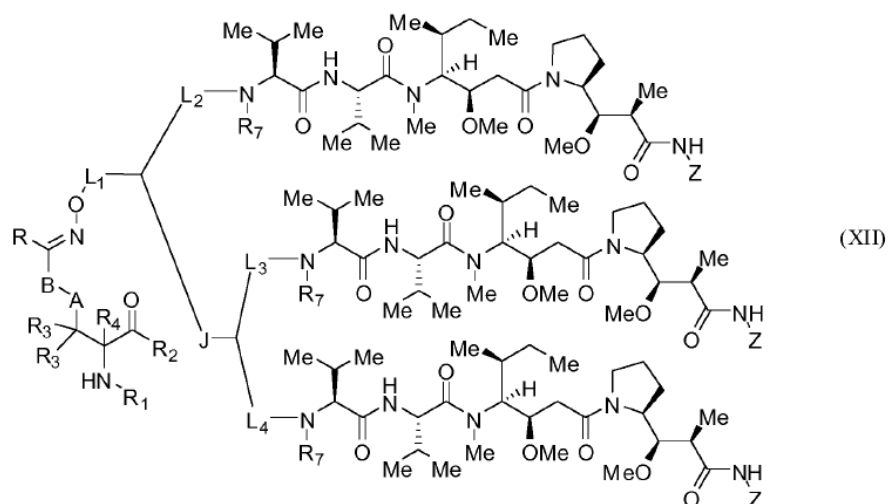
hvor lavere alkylene betyr en alkylengruppe med åtte eller færre

10 karbonatomer; eller solvat deriv.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor α PSMA-antistoffet omfatter en eller flere ikke-naturlig kodede aminosyrer.

15 3. Forbindelse eller saltet deriv, omfattende Formel (X), (XI), (XII) eller (XIII), hvor forbindelsen er et antiprostata-spesifikt membran antigen (α PSMA-) antistoff konjugert til et dolastatin, hvor konjugasjonen oppstår via en ikke-naturlig kodedet aminosyre i antistoffet, hvor Formel (X), (XI), (XII) eller (XIII) tilsvarer:





hvor:

A er valgfri, og når foreliggende er lavere alkylen, substituert lavere alkylen, lavere cykloalkylen, substituert lavere cykloalkylen, lavere alkenylen, substituert lavere alkenylen, alkynylen, lavere heteroalkylen, substituert heteroalkylen, lavere heterocykloalkylen, substituert lavere heterocykloalkylen, arylen, substituert arylen, heteroarylen, substituert heteroarylen, alkarylen, substituert alkarylen, aralkylen eller substituert aralkylen;

B er valgfri, og når foreliggende er en linker valgt fra gruppen bestående av lavere alkylen, substituert lavere alkylen, lavere alkenylen, substituert lavere alkenylen, lavere heteroalkylen, substituert lavere heteroalkylen, -O-, -O-(alkylen eller substituert alkylen)-, -S-, -S-(alkylen eller substituert alkylen)-, -S(O)_k- hvor k er 1, 2 eller 3, -S(O)_k(alkylen eller substituert alkylen)-, -C(O)-, -C(O)-(alkylen eller substituert alkylen)-, -C(S)-, -C(S)-(alkylen eller substituert alkylen) -, -N(R') -, -NR'-(alkylen eller substituert

alkylen)-, -C(O)N(R')-, -CON(R')-(alkylen eller substituert alkylen)-, -
 CSN(R')-, -CSN(R')-(alkylen eller substituert alkylen)-, -N(R')CO-(alkylen
 eller substituert alkylen)-, -N(R')C(O)O-, -S(O)_kN(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -
 N(R')C(S)N(R')-, -N(R')S(O)_kN(R')-, -N(R')-N=, -C(R')=N-, -C(R')=N-N(R')-,
 5 -C(R')=N-N=, -C(R')₂-N=N-, og -C(R')₂-N(R')-N(R')-, hvor hver R' er
 uavhengig H, alkyl eller substituert alkyl;

R er H, alkyl, substituert alkyl, cykloalkyl eller substituert cykloalkyl;

R₁ og / eller R₂ er et αPSMA-antistoff;

10 hvor αPSMA-antistoffet omfatter en tung kjede av SEQ ID NO. 9; R₃ og R₄ er
 hver uavhengig H, halogen, lavere alkyl eller substituert lavere alkyl, eller R₃
 og R₄ eller to R₃-grupper danner eventuelt et cykloalkyl eller en
 heterocykloalkyl;

Z har strukturen:



R₅ er H, CO₂H, C₁-C₆alkyl eller tiazol;

R₆ er OH eller H;

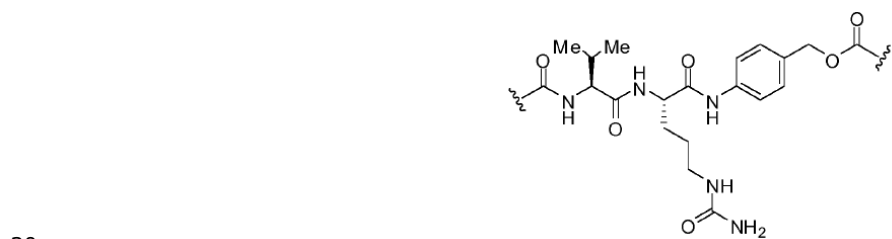
Ar er fenyl eller pyridin;

20

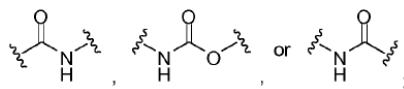
R₇ er C₁-C₆ alkyl eller hydrogen;

L₁, L₂, L₃, og L₄ er hver linker uavhengig valgt fra gruppen bestående av en
 binding, -alkylen-, -(alkylen-O)_n-alkylen-J-, -alkylen'-J-(alkylen-O)_n-alkylen-,
 -J-(alkylen-O)_n-alkylen-, -(alkylen-O)_n-alkylen-J-(alkylen-O)_n-alkylen-J'-, -
 25 (alkylen-O)_n-alkylen-J-alkylen'-, -W-, -alkylen-W-, alkylen'-J-(alkylen-NMe)_n-
 alkylen-W-, -J-(alkylen-NMe)_n-alkylen-W-, -J-alkylen-NMe-alkylen'-NMe-
 alkylen"-W-, og -alkylen-J-alkylen'-NMe-alkylen"-NMe-alkylen"'-W-;

W har strukturen:



hver J og J' uavhengig har strukturen:



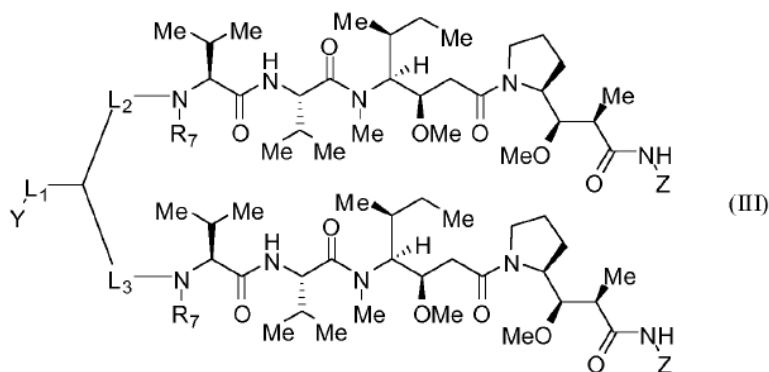
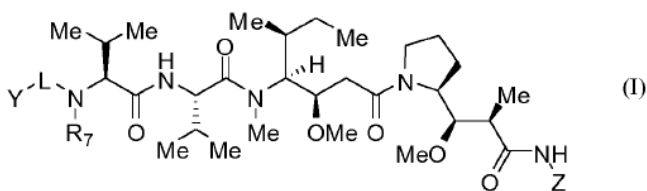
og

hver n og n' er uavhengig av hverandre heltall større enn eller lik én;

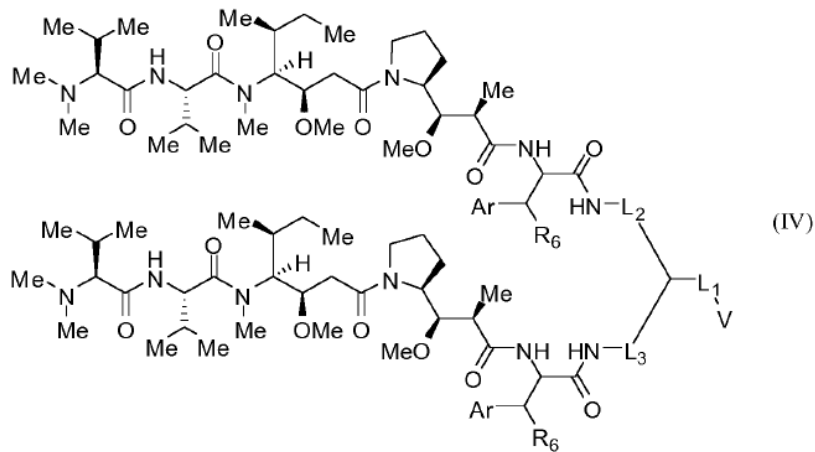
hvor lavere alkyl betyr en alkylgruppe med åtte eller færre karbonatomer;

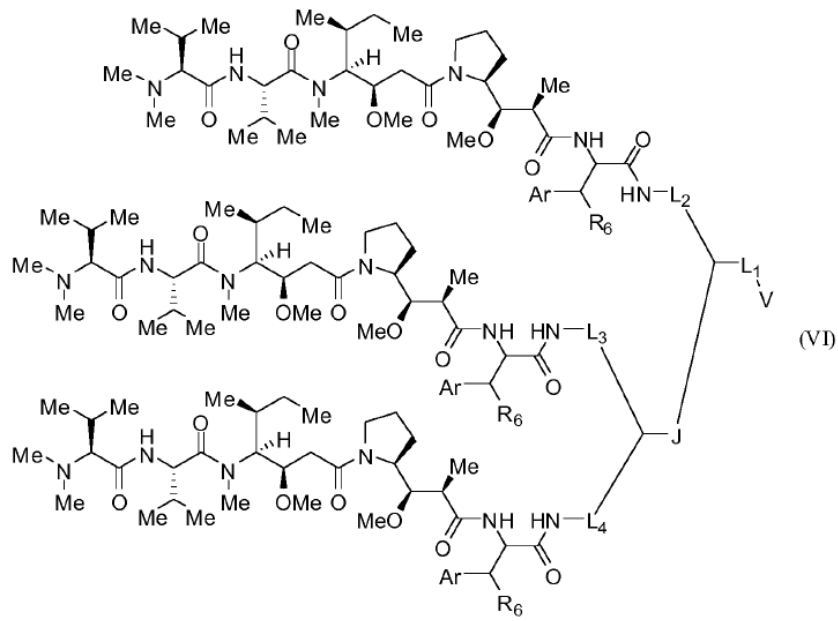
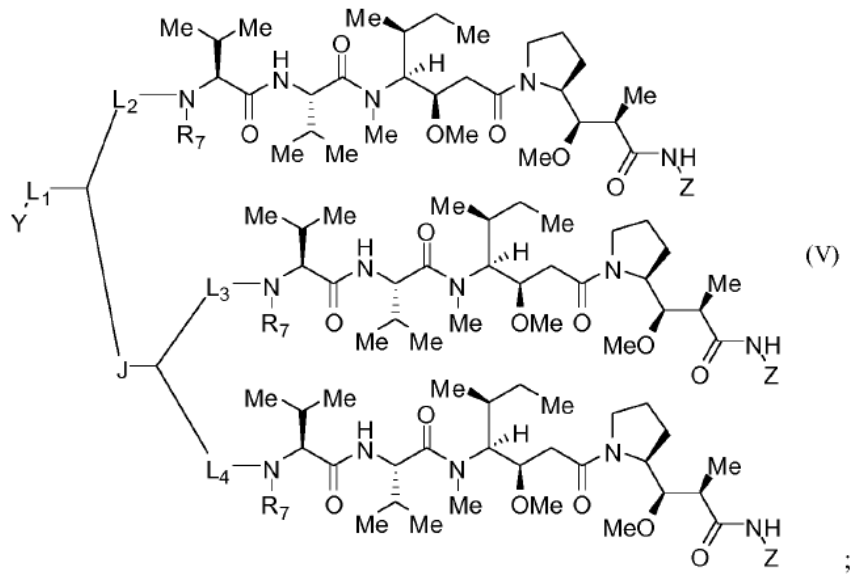
5 hvor lavere alkylen betyr en alkylengruppe med åtte eller færre karbonatomer.

4. Fremgangsmåte for derivatisering av en dolastatin-analog som omfatter Formel (I), (III), (IV), (V) eller (VI), hvor den derivatiserte dolastatin-analog er et
10 α PSMA-antistoff som er konjugert til en dolastatin, hvor konjugeringen skjer via en ikke-naturlig kodet aminosyre i antistoffet, hvor fremgangsmåten omfatter å kontakte dolastatin-analogen med et reagens med formel (XXXVII), hvor formel (I), (III), (IV), (V) eller (VI) tilsvarer :



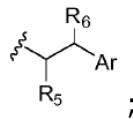
15





hvor:

5 Z har strukturen:



10

R_5 er H, COR_8 , C_1 - C_6 alkyl eller tiazol;

R_8 er OH eller $-NH-(alkylen-O)_n-NH_2$;

R_6 er OH eller H;

Ar er fenyl eller pyridin;

R_7 er C_1 - C_6 alkyl eller hydrogen;

Y er NH_2 -O- og V er NH_2 -O-;

L , L_1 , L_2 , L_3 , og L_4 er hver linker uavhengig valgt fra gruppen bestående av

en binding, -alkylen-, -alkylen-C(O)-, -(alkylen-O) $_n$ -alkylen-, -(alkylen-O) $_n$ -

5 alkylen-C(O)-, -(alkylen-O) $_n$ -(CH $_2$) $_n$ -NHC(O)-(CH $_2$) $_n$ -C(Me) $_2$ -S-S-(CH $_2$) $_n$ -

NHC(O)-(alkylen-O) $_n$ -alkylen-, -(alkylen-O) $_n$ -alkylen-W-, -alkylen-C(O)-W-,

-(alkylen-O) $_n$ -alkylen-J-, -alkylen'-J-(alkylen-O) $_n$ -alkylen-, -(alkylen-O) $_n$ -

alkylen-J-alkylen', -J-(alkylen-O) $_n$ -alkylen-, -(alkylen-O) $_n$ -alkylen-J-(alkylen-

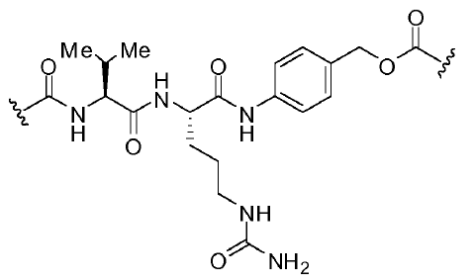
10 O) $_n$ -alkylen-J'-, -W-, -alkylen-W-, alkylen'-J-(alkylen-NMe) $_n$ -alkylen-W-, og -

J-(alkylen-NMe) $_n$ -alkylen-W-, -(alkylen-O) $_n$ -alkylen-U-alkylen-C(O)-, -

(alkylene-O) $_n$ -alkylen-U-alkylen-; -J-alkylen-NMe-alkylen'-NMe-alkylen"-W-,

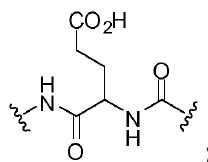
og -alkylen-J-alkylen'-NMe-alkylen"-NMe-alkylen"'-W-;

W har strukturen:



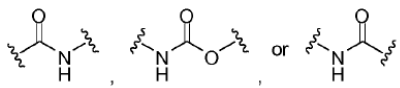
15

U har strukturen:



20

hver J og J' uavhengig har strukturen:



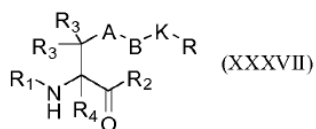
25

eller L er fraværende, Y er metyl, R_5 er COR_8 , og R_8 er $-NH$ -(alkylen-O) $_n$ - NH_2 ; og

hver n , n' , n'' , n''' og n'''' er uavhengig av hverandre heltall større enn eller lik én;

30

hvor Formel (XXXVII) tilsvarer:

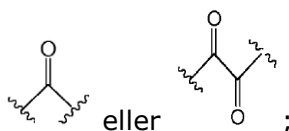


hvor:

A er valgfri, og når foreliggende er lavere alkylen, substituert lavere alkylen,
 5 lavere alkenylen, substituert lavere alkenylen, arylen, substituert arylen,
 heteroarylen, substituert heteroarylen, alkarylen, substituert alkarylen,
 aralkylen eller substituert aralkylen;

B er valgfri, og når foreliggende er en linker valgt fra gruppen bestående av
 lavere alkylen, substituert lavere alkylen, lavere alkenylen, substituert
 10 lavere alkenylen, -O-, -O-(alkylen eller substituert alkylen)-, -S-, -S-(alkylen
 eller substituert alkylen)-, -S(O)_k- hvor k er 1, 2 eller 3, -S(O)_k(alkylen eller
 substituert alkylen)-, -C(O)-, -C(O)-(alkylen eller substituert alkylen)-, -
 C(S)-, -C(S)-(alkylen eller substituert alkylen) -, -N(R') -, -NR'-(alkylen eller
 substituert alkylen)-, -C(O)N(R')-, -CON(R')-(alkylen eller substituert
 15 alkylen)-, -CSN(R')-, -CSN(R')-(alkylen eller substituert alkylen)-, -N(R')CO-
 (alkylen eller substituert alkylen)-, -N(R')C(O)O-, -S(O)_kN(R')-, -
 N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(S)N(R')-, -N(R')S(O)_kN(R')-, -N(R')-N=, -C(R')=N-,
 -C(R')=N-N(R')-, -C(R')=N-N=, -C(R')₂-N=N-, og -C(R')₂-N(R')-N(R')-, hvor
 hver R' er uavhengig H, alkyl eller substituert alkyl;

20 K er



R er H, alkyl, substituert alkyl, cykloalkyl eller substituert cykloalkyl;

25 R₁ og / eller R₂ er et αPSMA-antistoff;

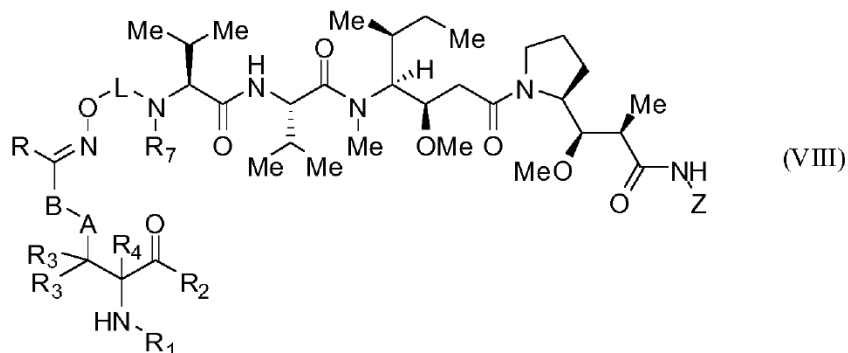
hvor αPSMA-antistoffet omfatter en tung kjede av SEQ ID NO. 9; og

R₃ og R₄ er hver uavhengig H, halogen, lavere alkyl eller substituert lavere
 alkyl, eller R₃ og R₄ eller to R₃-grupper danner eventuelt et cykloalkyl eller
 en heterocykloalkyl;

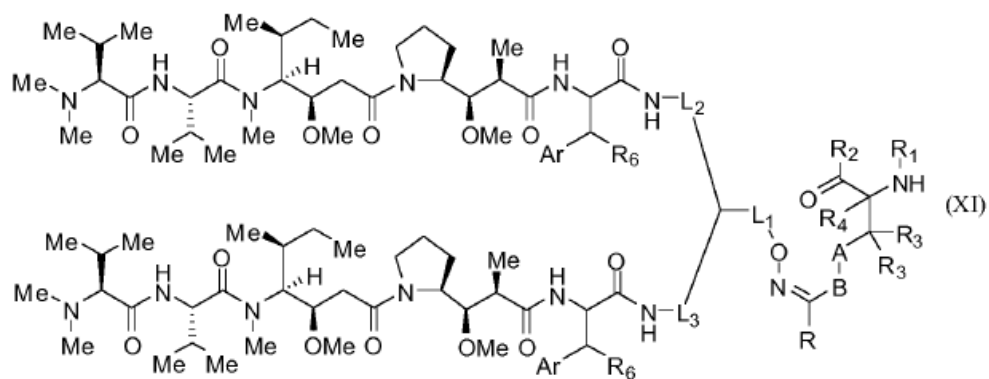
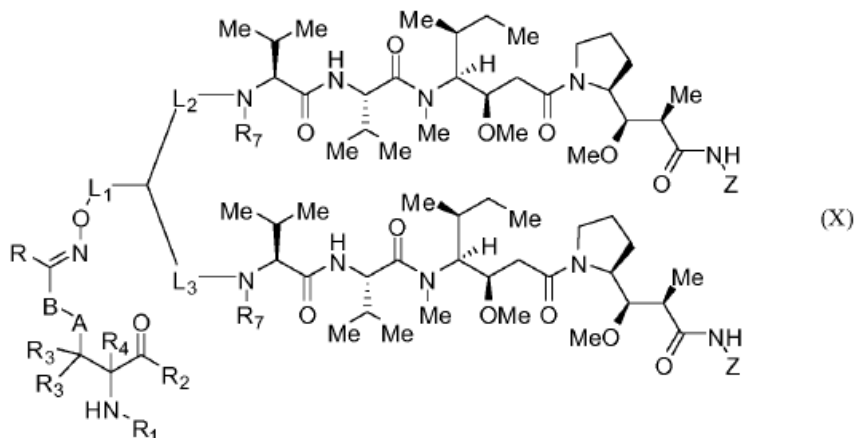
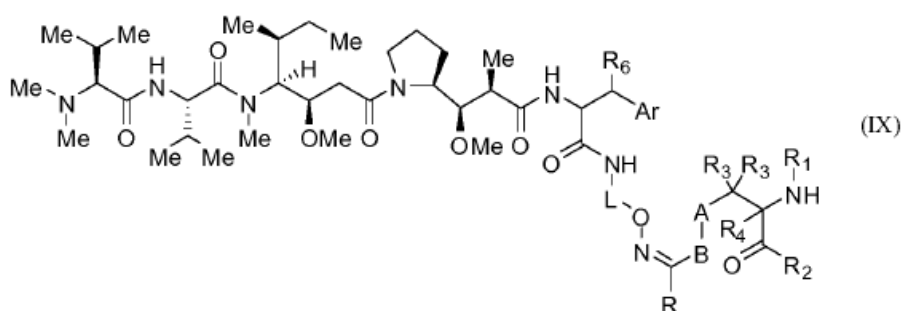
30

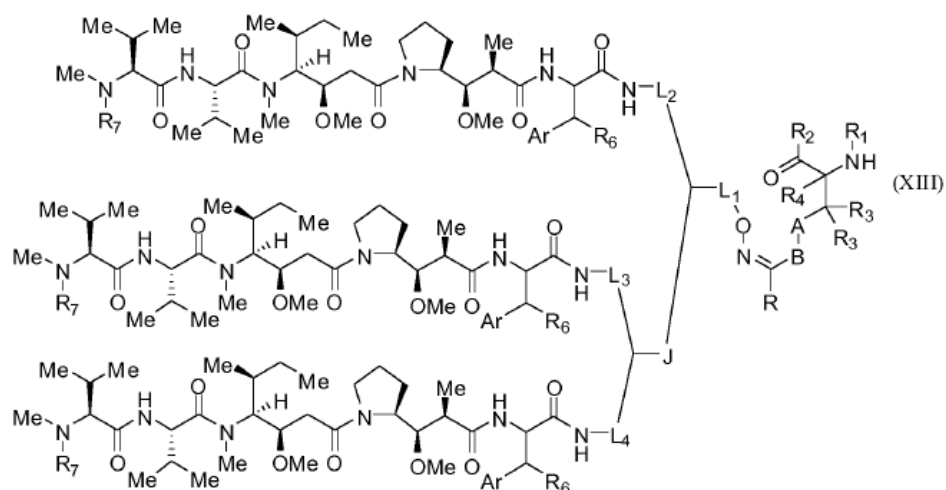
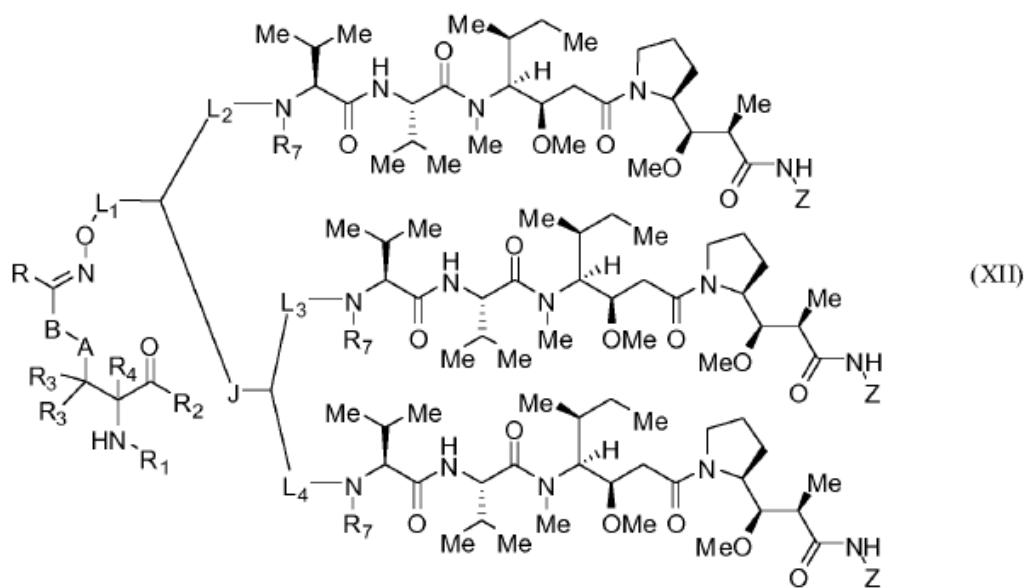
hvor lavere alkyl betyr en alkylgruppe med åtte eller færre karbonatomer;
 hvor lavere alkylen betyr en alkylengruppe med åtte eller færre
 karbonatomer.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor den derivatiserte dolastatin-analogen omfatter minst en oksim-holdig aminosyre som har strukturen med Formel (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) eller (XIII):



5





6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor dolastatin-analogen blir i kontaktet med reagenset med formel (XXXVII) i vandig oppløsning under mildt sure betingelser.
7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, eller fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 6, hvor α PSMA-antistoffet omfatter en tungkjede med SEQ ID. NO. 9 og en α PSMA-antistoff lettjede.
8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 og 7, eller fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 7, hvor α PSMA-antistoffet omfatter en tungkjede med SEQ ID. NO. 9 og en lett kjede av SEQ ID. NO. 1.