



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3086815 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/445 (2006.01)
A61K 47/50 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 17/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.06.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.02.09
(86)	European Application Nr.	14875148.0
(86)	European Filing Date	2014.12.29
(87)	The European Application's Publication Date	2016.11.02
(30)	Priority	2013.12.27, US, 201361921242 P 2014.09.17, US, 201462051899 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	Zymeworks Inc., Suite 800 - 114 East 4th Avenue, Vancouver, BC V5T 1G4, Canada
(72)	Inventor	WINTERS, Geoffrey, C., 540-1385 West 8th Avenue, Vancouver, British Columbia V6H 3V9 / CA, Canada MANDEL, Alexander, L., 540-1385 West 8th Avenue, Vancouver, British Columbia V6H 3V9 / CA, Canada BOURQUE, Elyse, Marie, Josée, 540-1385 West 8th Avenue, Vancouver, British Columbia V6H 3V9 / CA, Canada RICH, James, R., 540-1385 West 8th Avenue, Vancouver, British Columbia V6H 3V9 / CA, Canada HSIEH, Tom, Han, Hsiao, 540-1385 West 8th Avenue, Vancouver, British Columbia V6H 3V9 / CA, Canada
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	SULFONAMIDE-CONTAINING LINKAGE SYSTEMS FOR DRUG CONJUGATES
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A1-2013/173391 US-A1- 2013 231 320 WO-A2-2006/027711 US-A1- 2006 106 082 WO-A1-2013/173393 WO-A1-2014/144871 US-A1- 2012 041 196
------	----------------------	---

EP-A1- 2 620 433

WO-A2-2014/004376

WO-A1-2014/080251

WO-A1-2013/173392

MERKX, R. ET AL.: 'Resin-bound sulfonyl azides: Efficient loading and activation strategy for the preparation of the N-acyl sulfonamide linker' JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY vol. 72, no. 12, 01 January 2007, pages 4574 - 4577, XP055355144 DOI: 10.1021/JO0704513

CHENG-BIN YIM ET AL: "Spacer Effects on in vivo Properties of DOTA-Conjugated Dimeric [Tyr3]Octreotate Peptides Synthesized by a "CuI-Click" and "Sulfo-Click" Ligation Method", CHEMBIOCHEM,, vol. 12, no. 5, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 750-760, XP009194699,

BONGO N B ET AL: "Efficient approach for profiling photoaffinity labeled peptides with a cleavable biotinyl photoprobe", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 20, no. 6, 15 March 2010 (2010-03-15) , pages 1834-1836, XP027546754, ISSN: 0960-894X [retrieved on 2010-02-06]

Thimmaiah Govindaraju ET AL: "Supporting Information Surface Immobilization of Biomolecules by Click Sulfonamide Reaction", , 1 January 2008 (2008-01-01), XP055381726, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.rsc.org/suppdata/cc/b8/b806764c/b806764c.pdf>

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. Konjugat som har følgende struktur (I):



hvor:

(P) er en nyttelastforbindelse valgt fra et antibiotikum, et diagnostisk middel, et detekterbart merke, et anti-inflammatorisk middel, et antiviralt middel, et cytotoxisk middel og et anti-kreftlegemiddel,

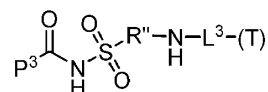
(L) er en linker,

(T) er en målrettingsdel,

x er et heltall på fra 1 til 10;

hvor:

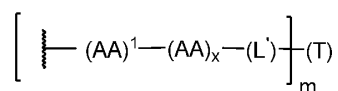
(a) (P) er knyttet til (T) til (L) som vist i følgende struktur (XXVI):



(XXVI)

hvor:

$-\text{L}^3-(\text{T})$ har struktur (III):



(III)

P^3 er den gjenværende delen av (P);

R'' velges fra gruppen bestående av eventuelt substituert alkyl, eventuelt substituert alkylamino, eventuelt substituert sykloalkyl, eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heterosyklyl og eventuelt substituert heteroaryl;

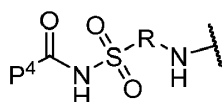
hver AA er uavhengig en aminosyre;

x er et heltall fra 0 til 25;

(L') er eventuelt den gjenværende delen av linker (L);

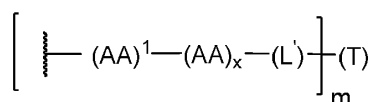
hvor -NH-gruppen bundet til R" danner en koblingspeptidbinding (JPB) med (AA)¹ i struktur (III), eller

(b) (P) har struktur (XX):



(XX)

og (L)-(T) har struktur (III):



(III)

hvor:

P⁴ er den gjenværende delen av nyttelastforbindelsen (P);

R velges fra gruppen bestående av eventuelt substituert alkyl, eventuelt substituert alkylamino, eventuelt substituert sykloalkyl, eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heterosyklyl og eventuelt substituert heteroaryl;

hvor AA er uavhengig en aminosyre;

x er et heltall fra 0 til 25;

(L') er eventuelt den gjenværende delen av linker (L) og

-NH-gruppen bundet til R i struktur (XX) danner en koblingspeptidbinding (JPB) med (AA)¹ i struktur (III);

og hvor hver eventuelt substituert alkyl, eventuelt substituert alkylamino, eventuelt substituert sykloalkyl, eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heterosyklyl og eventuelt substituert heteroaryl er eventuelt substituert med minst én substituent valgt fra følgende grupper:

(i) halogen, hydroksyl, alkoksyl, ester, tiol, tioalkyl, sulfon, sulfonyl, sulfoksid, azid, amin, amid, alkylamin, dialkylamin, arylamin, alkylarylamino, diarylamin, N-oksid, imid, enamino, trialkylsilyl, dialkylarylsilyl, alkylarylsukyl, triarylsilyl;

(ii) okso, karbonyl, karboksyl, ester, imin, oksim, hydrazon, nitril;

(iii)-NR_gR_h, -NR_gC(=O)R_h, -NR_gC(=O)NR_gR_h, -NR_gC(=O)OR_h, -NR_gC(=NR_gN R_gR_h, NR_gSO₂R, -OC(=O)NR_gR_h, -OR_g, -SR_g, -SOR_g, -SO₂R_g, -OSO₂R_g, -SO₂OR_g, =NSO₂R_g, -SO₂NR_gR_h, -C(=O)R_g, -C(=O)OR_g, -C(=O)NR_gR_h, -CH₂SO₂R_g, -CH₂SO₂NR_g R_h hvori R_g og R_h er like eller forskjellige og uavhengig hydrogen, alkyl, alkoksy, alkylamino, tioalkyl, aryl, aralkyl, sykloalkyl, sykloalkylalkyl, halogenalkyl, heterosyklyl, *N*-heterosyklyl, heterosyklylalkyl, heteroaryl, *N*-heteroaryl eller heteroarylalkyl; og

(iv) amino, cyano, hydroksyl, imino, nitro, okso, tiokso, halo, alkyl, alkoksy, alkylamino, tioalkyl, aryl, aralkyl, sykloalkyl, sykloalkylalkyl, halogenalkyl, heterosyklyl, *N*-heterosyklyl, heterosyklylalkyl, heteroaryl, *N*-heteroaryl heteroarylalkyl.

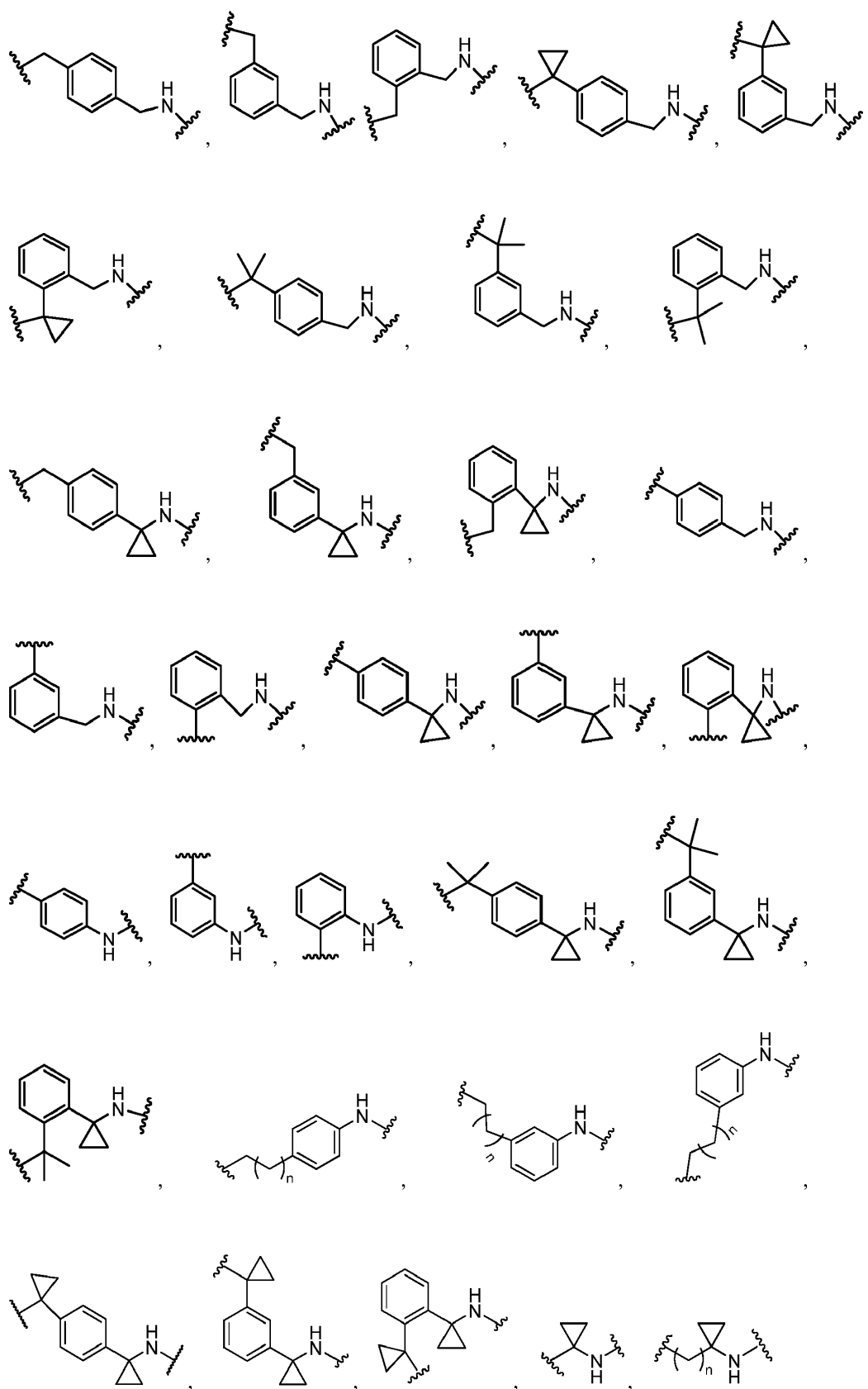
2. Konjugatet ifølge krav 1, hvori et mangfold av nyttelastforbindelser (P) festes til (L).

3. Konjugatet ifølge krav 1 eller 2, hvori (AA)¹-(AA)_x er et dipeptid, et tripeptid, et tetrapeptid eller et pentapeptid.

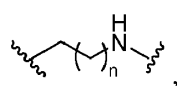
4. Konjugatet ifølge krav 1 eller 2, hvori (AA)¹-(AA)_x velges fra gruppen bestående av: Val-Cit, Ala-Phe, Phe-Lys, Val-Ala, Val-Lys, Ala- Lys, Phe-Cit, Leu-Cit, Ile-Cit, Trp-Cit, Phe-Arg, Val-Lys(Ac), Phe-Lys(Ac), Me-Val-Cit, Gly-Val-Cit, Pro- Pro-Pro, D-Ala-Phe-Lys, (D)-Val-Leu-Lys, Gly-Gly-Arg, Ala-Ala-Asn, Lys-Ser-Gly-Arg, Gly-Phe-Leu-Gly, Leu-Ser-Gly-Arg, Ala-Leu-Ala-Leu, Gly-Gly-Gly-Arg-Arg, Gly-Lys-Ala-Phe-Arg-Arg og HomoGly-Arg-Ser-Arg-Gly.

5. Konjugatet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori L videre omfatter et alkylidiyl, et arylidiyl, et heteroaryldiyl, repeterende enheter av alkylloksy, repeterende enheter av alkylamino, et disyreester eller et amid.

6. Konjugatet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori R-NH i struktur (XX) velges fra gruppen bestående av:

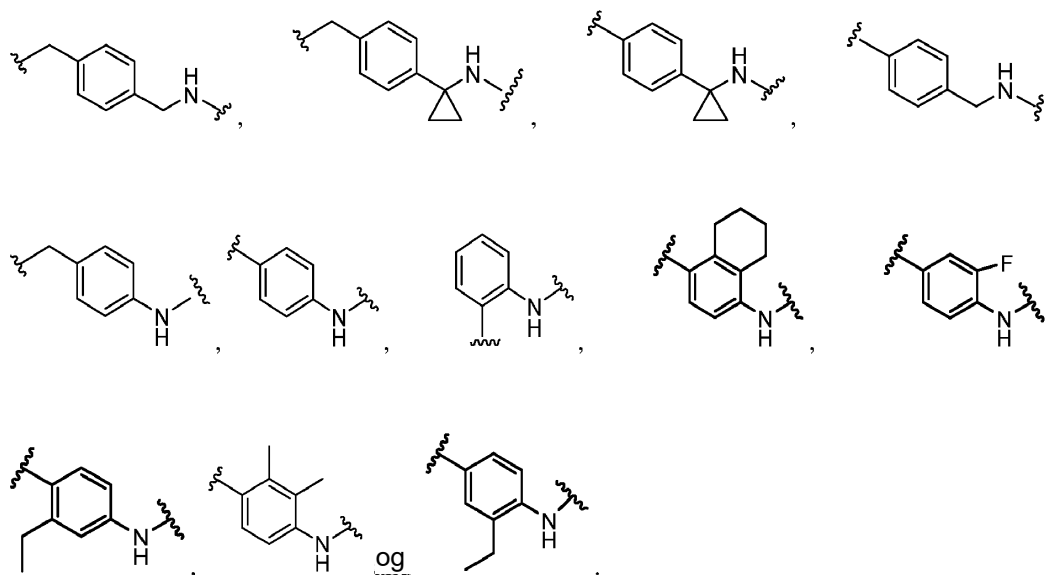


og

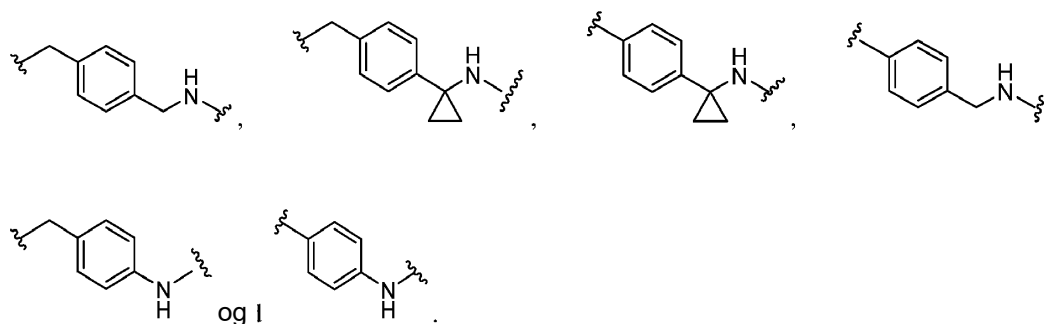


hvor i hver n uavhengig er et heltall fra 0 til 10.

7. Konjugatet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor i R"-NH i struktur (XXVI) eller R-NH i struktur (XX) velges fra gruppen bestående av:



8. Konjugatet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor i R"-NH i struktur (XXVI) eller R-NH i struktur (XX) velges fra gruppen bestående av:



9. Konjugatet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor i (P) er:

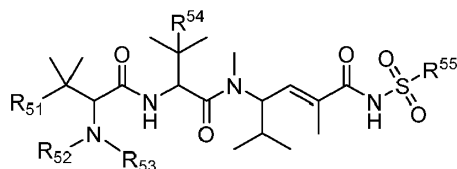
- (a) et hemiasterlin eller analog derav, eller
- (b) et auristatin eller analog derav, eller
- (c) et tubulysin eller analog derav.

10. Konjugatet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor i (L) omfatter

- (a) MTvc eller

- (b) ADvc eller
- (c) maleimid eller
- (d) NHS.

11. Konjugatet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8 og 10, hvori (P) er et monovalent radikal av en forbindelse med formel (XXV):



Formel (XXV)

hvori:

R^{51} velges fra: aryl, C_3 - C_7 sykloalkyl og heteroaryl, som hver valgfritt substitueres med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_4 acyltio, C_2 - C_4 alkenyl,

C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkylamino, C_1 - C_4 alkoksy, amino, amino- C_1 - C_4 alkyl, halogen, C_1 - C_4 halogenalkyl, hydroksyl, hydroksy- C_1 - C_4 alkyl og tio, hvori C_2 - C_4 alkenyl, C_1 - C_4 alkylamino og C_1 - C_4 alkoksy ytterligere eventuelt substitueres med én substituent valgt fra C_1 - C_4 alkylaryl, hydroksyl og tio;

R^{52} og R^{53} er hver uavhengig valgt fra: H og C_1 - C_6 alkyl;

R^{54} velges fra gruppen bestående av C_1 - C_6 alkyl og tio; og

R^{55} velges fra: C_1 - C_6 alkyl, aryl, aryl- C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_7 -sykloalkyl, heteroaryl og

heterosyklyl, hver eventuelt substituert med en eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkoksykarbonyl, - C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylamino, amino, amino- C_1 - C_6 alkyl, amino-aryl, amino- C_3 - C_7 -sykloalkyl, aryl, karboksamid, karboksyl, C_3 - C_7 -sykloalkyl, cyano, C_1 - C_6 halogenalkyl, C_1 - C_6 halogenalkoksy, halo, hydroksyl, nitro, tio og tio- C_1 - C_6 alkyl.

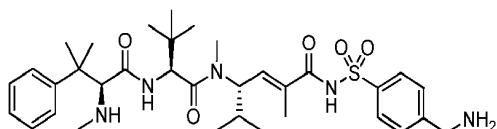
12. Konjugatet ifølge krav 11, hvori:

a) R^{55} velges fra: C_1 - C_6 -alkyl, aryl, aryl- C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_7 sykloalkyl, heteroaryl og heterosyklyl, hver eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: 1- aminosyklopropyl, 4-aminofenyl, amino, aminometyl, brom, *tert*-butyl,

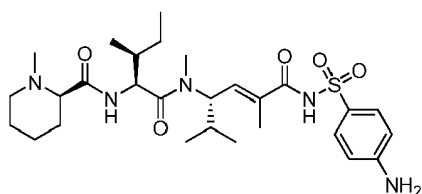
karboksamid, karboksyl, klor, cyano, syklopentyl, etyl, fluor, hydroksy, isopropyl, metoksy, metyl, nitro, fenyl, pyridin-3-yl, tio, tiometyl, trifluormetoksy og trifluormetyl; eller

b) R⁵⁵ velges fra: aryl og aryl-C₁-C₆ alkyl, hver eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: amino og amino-C₁-C₆ alkyl.

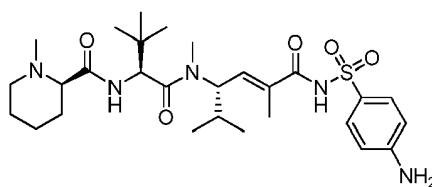
13. Konjugatet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori (P) er et monovalent radikal av en forbindelse valgt fra:



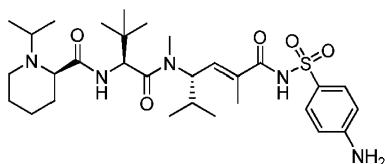
Forbindelse A-5



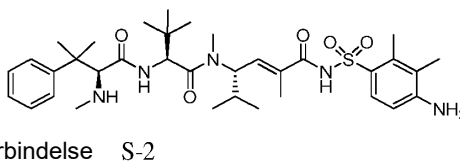
Forbindelse L-6



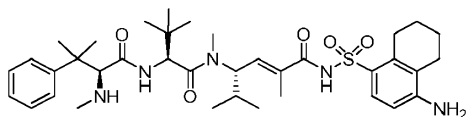
Forbindelse M-3



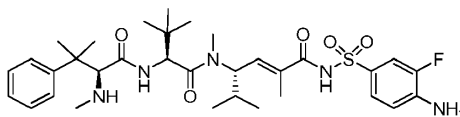
Forbindelse N-2



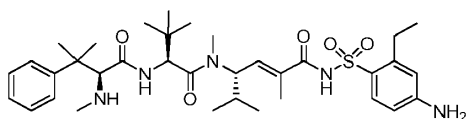
Forbindelse S-2



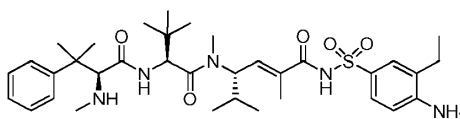
Forbindelse T-2



Forbindelse U-2

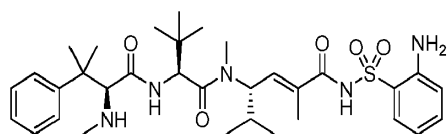


Forbindelse V-2



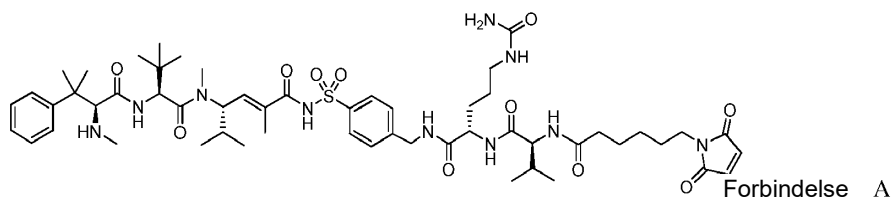
Forbindelse W-2

og

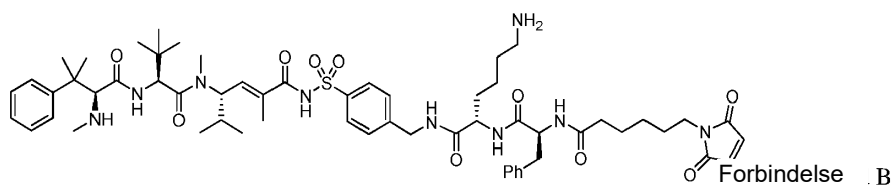


Forbindelse DD-2

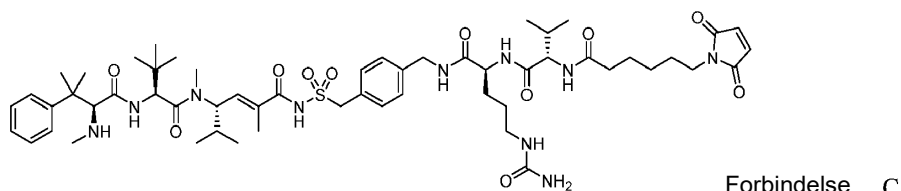
14. Konjugatet ifølge krav 1, hvori (P)-(L)- er et monovalent radikal av en forbindelse valgt fra:



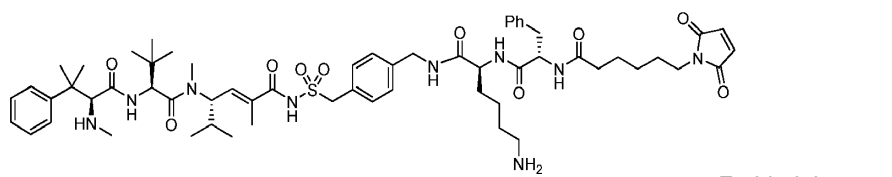
Forbindelse A



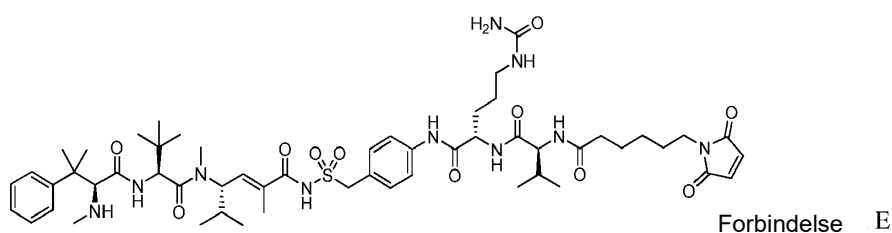
Forbindelse B



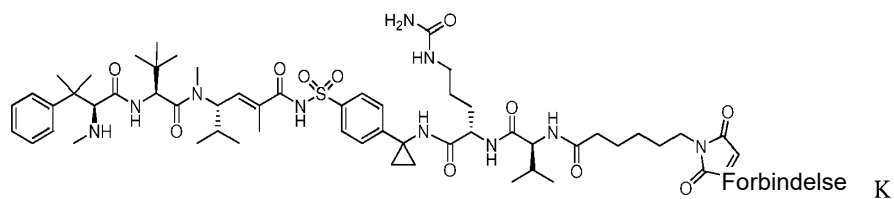
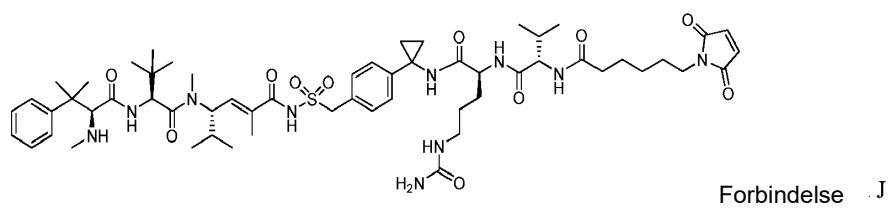
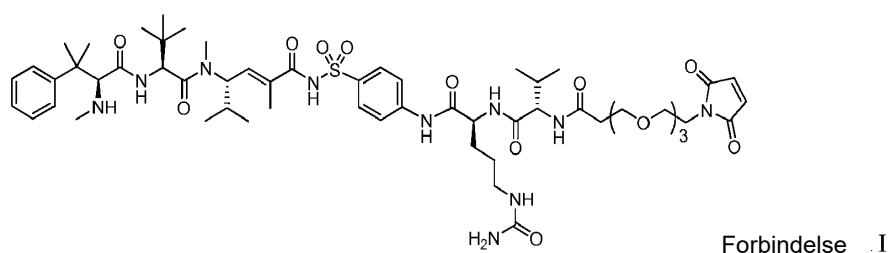
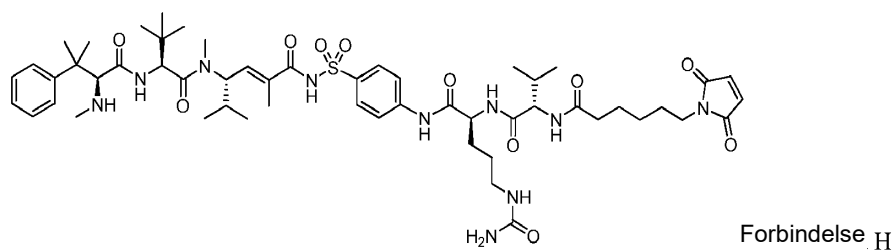
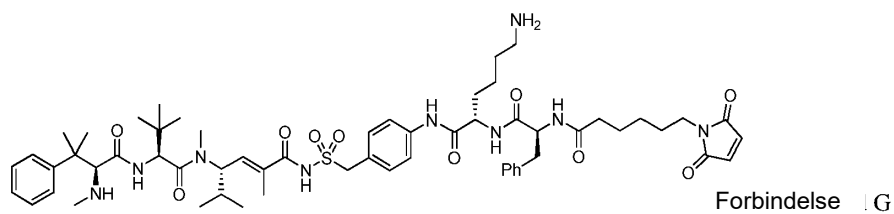
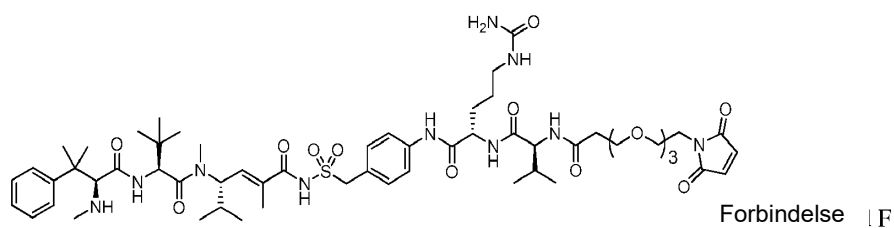
Forbindelse C

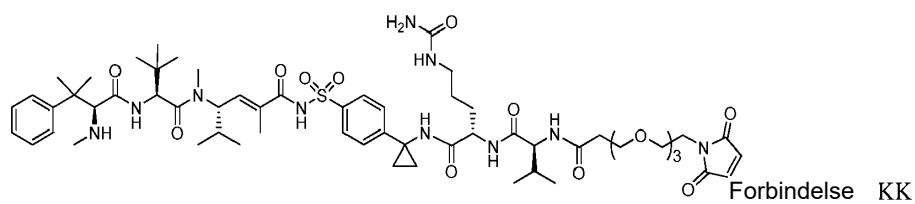


Forbindelse D

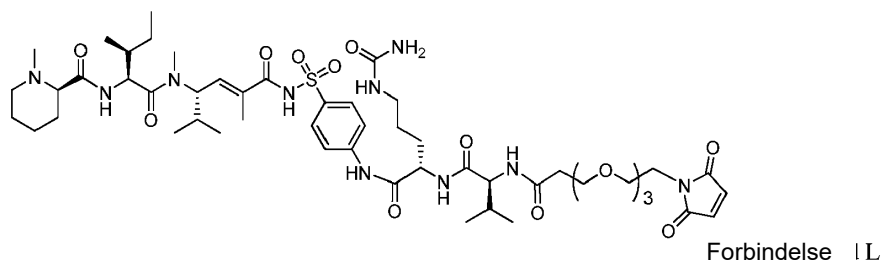


Forbindelse E

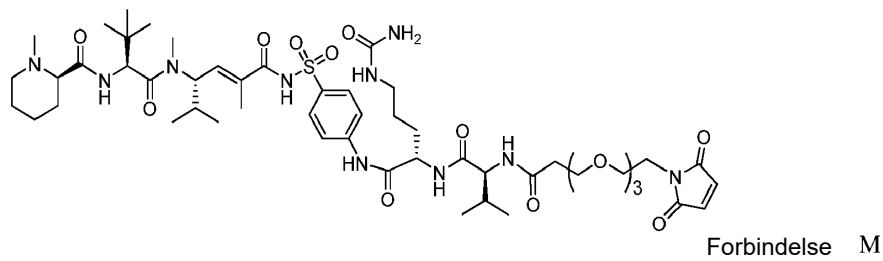




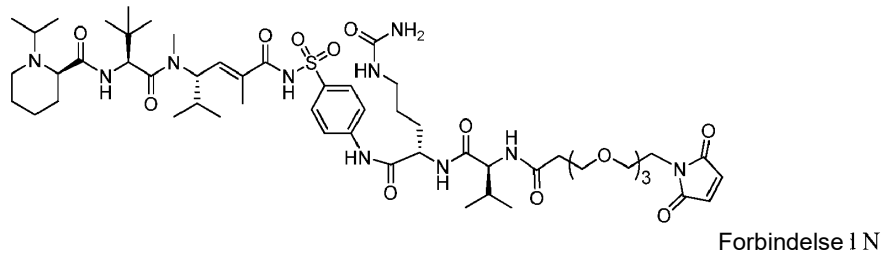
Forbindelse KK



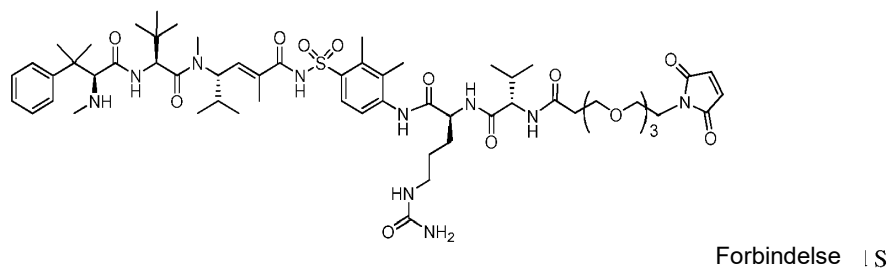
Forbindelse LL



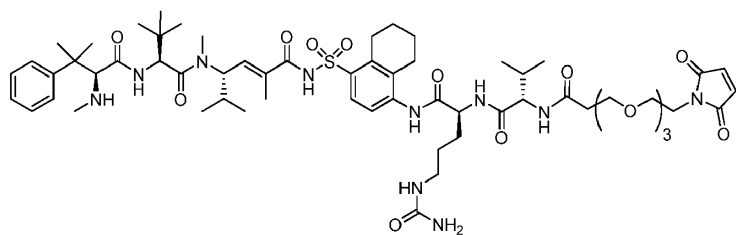
Forbindelse MM



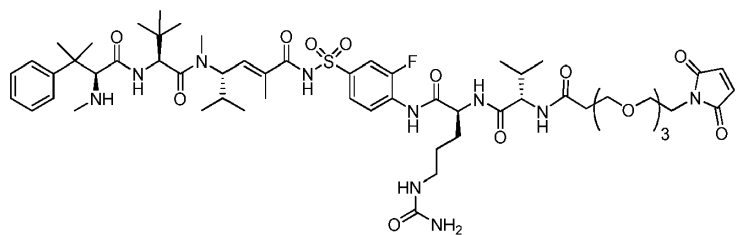
Forbindelse NN



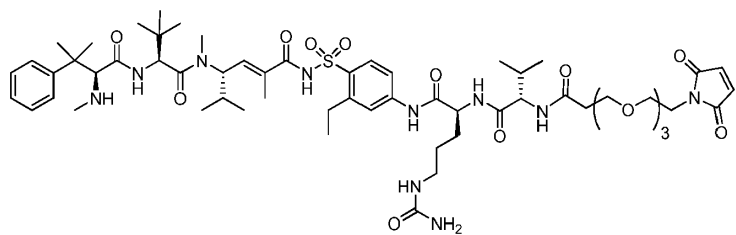
Forbindelse SS



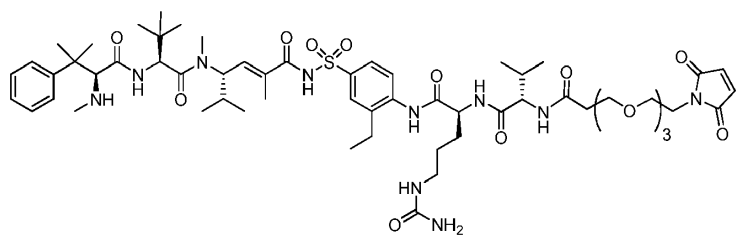
Forbindelse T



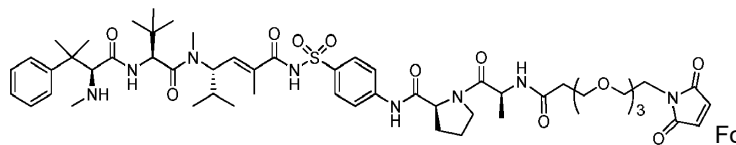
Forbindelse U



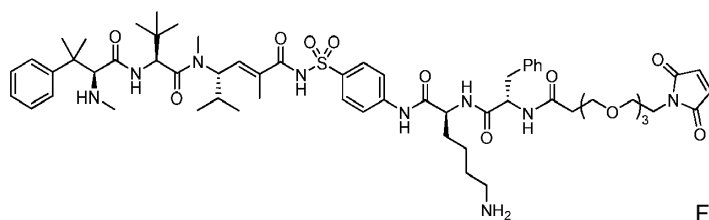
Forbindelse V



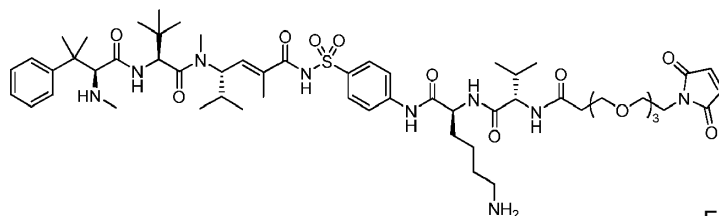
Forbindelse W



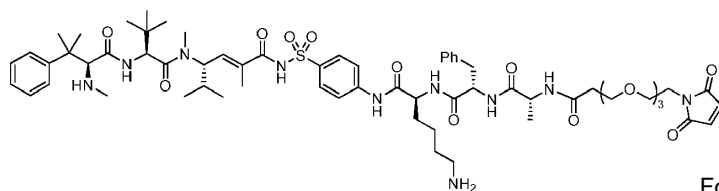
Forbindelse X



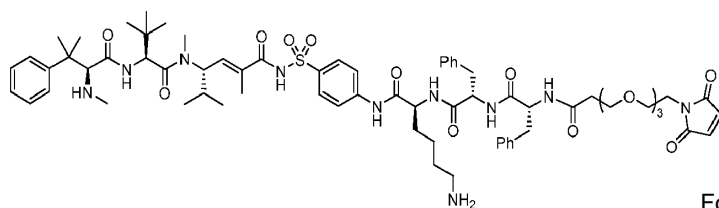
Forbindelse Z



Forbindelse AA

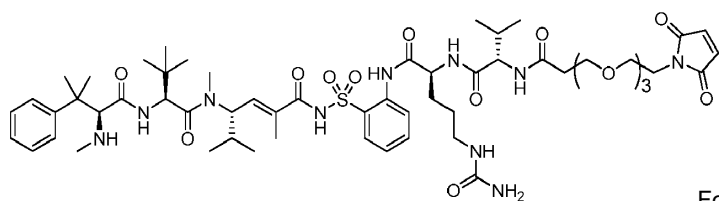


Forbindelse BB



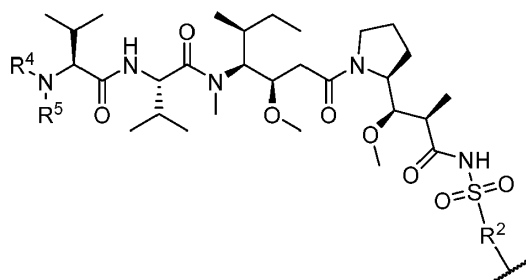
Forbindelse CC

og



Forbindelse DD

15. Konjugatet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori (P) er en forbindelse med formel XId:



(XId)

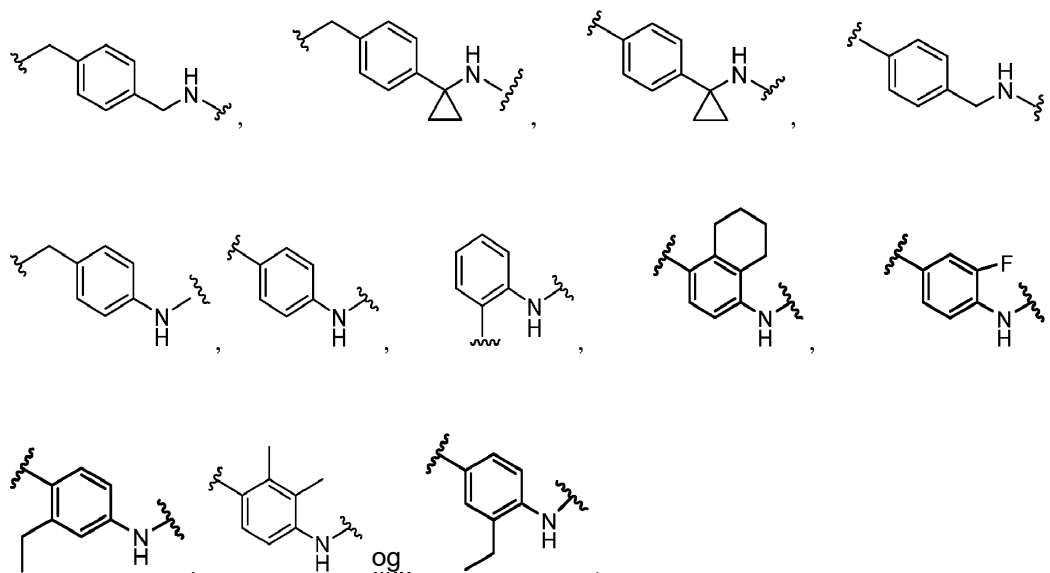
hvor:

R^2 er $-R''-NH-$ og

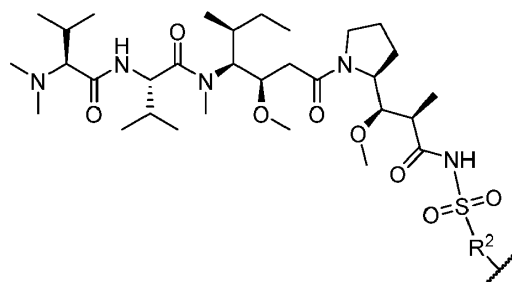
R^4 og R^5 hver uafhængig velges fra: H og metyl.

16. Konjugatet ifølge krav 15, hvori R^2 , velges fra: 4-aminobenzyl, 4-(aminometyl)benzyl, 4-(aminometyl)fenyl, 4-aminofenyl, 3-aminofenyl, 4-(1-aminosyklopropyl)benzyl, 4-(1-aminosyklopropyl)fenyl, 2-aminofenyl, 4'-amino-[1,1'-bifenyl]-4-yl, 4-amino-2-etylphenyl, 4-amino-3-(trifluormetoksy)fenyl, 4-amino-2,3-dimetylphenyl, 4-amino-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl, 4-amino-3-metylphenyl, 4-amino-3-fluorfenyl, 4-amino-3-etylphenyl og 4-amino-3-(trifluormetyl)fenyl.

17. Konjugatet ifølge krav 15, hvori $-R''-NH-$ velges fra:



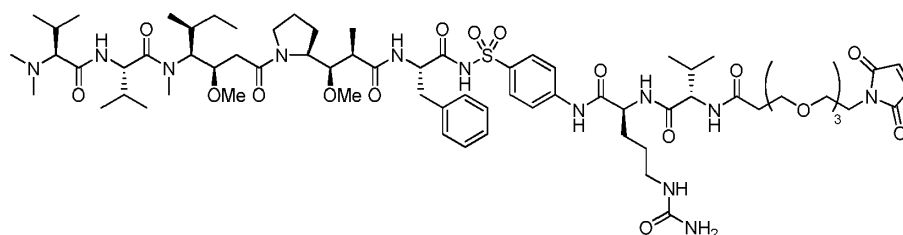
18. Konjugatet ifølge krav 15, 16 eller 17, hvori (P) er en forbindelse med formel (XIg):



(XIg).

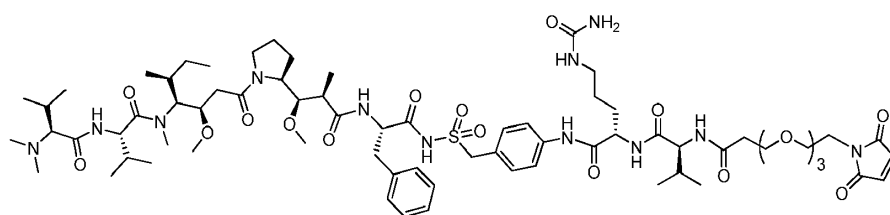
19. Konjugatet ifølge krav 1, hvori (P)-(L)- er et monovalent radikal av:

Forbindelse Q



eller

Forbindelse R



20. Konjugatet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 19, hvori (T) er et antistoff, et antistoff-fragment, en ligand for en celleoverflatereseptor, en bakteriell avledet ligand eller en viral avledet ligand.

21. Konjugatet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 20, hvori (T) er et antistoff eller antistoff-fragment, eventuelt hvori antistoffet eller antistoff-fragmentet spesifikt binder seg til et antigen som er tilstede på en tumorcelle.

22. Farmasøytisk sammensetning omfattende konjugatet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 21, og en farmasøytisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel eller hjelpestoff.

23. Konjugatet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 21, for anvendelse i behandlingen av kreft, for eksempel for å inhibere tumorvekst i et pattedyr.