



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3088419 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 16/28 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01) C07K 16/30 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01) C12N 15/09 (2006.01)

A61K 47/68 (2017.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.02.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.10.10
(86)	European Application Nr.	14874745.4
(86)	European Filing Date	2014.12.24
(87)	The European Application's Publication Date	2016.11.02
(30)	Priority	2013.12.25, JP, 2013267548
(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	Daiichi Sankyo Company, Limited, 3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan Sapporo Medical University, 291-85, Minami 1-jo Nishi 17-chome Chuo-ku, Sapporo-shi, Hokkaido 060-8556, Japan
(72)	Inventor	AGATSUMA, Toshinori, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED 1-2-58 Hiromachi Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan TAKAHASHI, Shu, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED 1-2-58 Hiromachi Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan HASEGAWA, Jun, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED 1-2-58 Hiromachi Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan OKAJIMA, Daisuke, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED 1-2-58 Hiromachi Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan HAMADA, Hirofumi, c/o Sapporo Medical University Minami 1-jo Nishi 17-chome Chuo-ku, Sapporo-shi Hokkaido 060-8556, Japan YAMAGUCHI, Miki, c/o Sapporo Medical University Minami 1-jo Nishi 17-chome Chuo-ku, Sapporo-shi Hokkaido 060-8556, Japan
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **ANTI-TROP2 ANTIBODY-DRUG CONJUGATE**

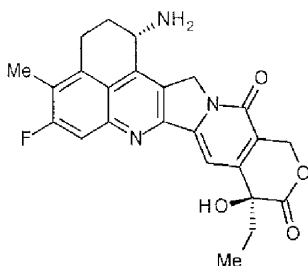
(56) References
Cited: WO-A1-2014/061277, YOSHINOBU SHIOSE ET AL: "Systematic Research of Peptide Spacers
Controlling Drug Release from Macromolecular Prodrug System, Carboxymethyldextran

Polyalcohol-Peptide-Drug Conjugates", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, vol. 20, no. 1, 21 January 2009 (2009-01-21), pages 60-70, XP055333870, ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/bc800238f, JP-A- 2005 511 627, T. M. CARDILLO ET AL: "Humanized Anti-Trop-2 IgG-SN-38 Conjugate for Effective Treatment of Diverse Epithelial Cancers: Preclinical Studies in Human Cancer Xenograft Models and Monkeys", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 17, no. 10, 3 March 2011 (2011-03-03) , pages 3157-3169, XP055044596, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2939, WO-A1-2011/068845, US-A1- 2008 131 363, WO-A1-00/25825, JP-A- 2013 534 906, IKUO MITSUI ET AL.: 'A New Water-soluble Camptothecin Derivative, DX-8951f, Exhibits Potent Antitumor Activity against Human Tumors in vitro and in vivo' JPN. J. CANCER RES. vol. 86, 1995, pages 776 - 782, XP009059567, JP-A- 2009 538 629, YUSUKE OCHI ET AL: "A possible mechanism for the long-lasting antitumor effect of the macromolecular conjugate DE-310: mediation by cellular uptake and drug release of its active camptothecin analog DX-8951", CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 55, no. 4, 1 April 2005 (2005-04-01), pages 323-332, XP019334130, ISSN: 1432-0843, DOI: 10.1007/S00280-004-0911-1, JP-A- 2008 521 828, MORITZ N WENTE ET AL: "DE-310, a macromolecular prodrug of the topoisomerase-I-inhibitor exatecan (DX-8951), in patients with operable solid tumors", INVESTIGATIONAL NEW DRUGS ; THE JOURNAL OF NEW ANTICANCER AGENTS, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, BO, vol. 23, no. 4, 1 August 2005 (2005-08-01) , pages 339-347, XP019206092, ISSN: 1573-0646, DOI: 10.1007/S10637-005-1442-2, JP-A- 2012 100 671, US-A1- 2011 293 513

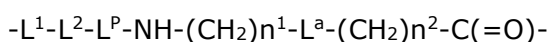
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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. Antistofflegemiddelkonjugat hvori en antitumorforbindelse representert av den følgende formelen:



- 5 konjugeres til et anti-TROP2-antistoff med en tioeterbinding som dannes ved en disulfidbindingsdelrest til stede i en hengseldel av anti-TROP2-antistoffet via et bindeledd som har en struktur representert av den følgende formelen:

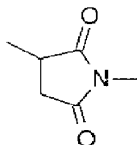


10

hvori anti-TROP2-antistoffet forbindes til terminalen L^1 , antitumorforbindelsen forbindes til karbonylgruppen av $-(CH_2)n^2-C(=O)-$ resten med nitrogenatomet i aminogruppen i posisjon 1 som forbindelsesposisjonen,

hvori

- 15 n^1 representerer et heltall fra 0 til 6,
 n^2 representerer et heltall fra 0 til 5,
 L^1 representerer $-(\text{suksinimid-3-yl-N})-(CH_2)n^3-C(=O)-$,
hvori n^3 representerer et heltall på 2 til 8,
 L^2 representerer $-NH-(CH_2CH_2-O)n^4-CH_2CH_2-C(=O)-$ eller en enkeltbinding,
20 hvori n^4 representerer et heltall fra 1 til 6,
 L^P representerer en tetrapeptidrest av $-GGFG-$,
 L^a representerer $-O-$ eller en enkeltbinding, og
 $-(\text{suksinimid-3-yl-N})-$ har en struktur representert av følgende formel:



- 25 som forbindes til anti-TROP2-antistoffet i posisjon 3 derav og forbindes til en metylengruppe i bindeleddstrukturen som inneholder denne strukturen på nitrogenatomet i posisjon 1,
hvori anti-TROP2-antistoffet omfatter CDRH1 som består av aminosyresekvensen i SEQ ID NO: 23, CDRH2 som består av aminosyresekvensen i SEQ ID NO: 24, og CDRH3 som
30 består av aminosyresekvensen i SEQ ID NO: 25 i sin variable region med tung kjede og CDRL1 består av aminosyresekvensen i SEQ ID NO: 26, CDRL2 består av

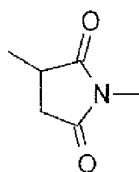
aminosyresekvensen i SEQ ID NO: 27, og CDRL3 består av aminosyresekvensen i SEQ ID NO: 28 i sin lettkjedevariable region.

2. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 1, hvori legemiddelbindeleddstrukturen

5 som har et legemiddel forbundet til $-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)^{n^1}-L^a-(CH_2)^{n^2}-C(=O)-$ er en legemiddelstruktur valgt fra den følgende gruppen:

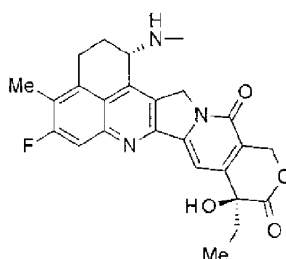
- (suksinimid-3-yl-N)- $CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$,
- (suksinimid-3-yl-N)- $CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$,
- (suksinimid-3-yl-N)- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$,
- 10 - (suksinimid-3-yl-N)- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$,
- (suksinimid-3-yl-N)- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$,
- (suksinimid-3-yl-N)- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)$,
- (suksinimid-3-yl-N)- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)$,
- 15 DX),
- (suksinimid-3-yl-N)- $CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$,
- (suksinimid-3-yl-N)- $CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$,
- 20 - (suksinimid-3-yl-N)- $CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$, og
- (suksinimid-3-yl-N)- $CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$;

hvori -(suksinimid-3-yl-N)- har en struktur representert av følgende formel:



25 som forbindes til anti-TROP2-antistoffet i posisjon 3 derav og forbindes til en metylengruppe i bindeleddstrukturen som inneholder denne strukturen på nitrogenatomet i posisjon 1,

- (NH-DX) representerer en gruppe representert av følgende formel:



30 hvori nitrogenatomet i aminogruppen i posisjon 1 er en forbindelsesposisjon, og

- GGFG- representerer en tetrapeptidrest av -Gly-Gly-Phe-Gly-.

3. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 2, hvori legemiddelbindeleddstrukturen er en legemiddelforbundet struktur valgt fra den følgende gruppen:

- 5 - (suksinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (suksinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX), og
 - (suksinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX).

10

4. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 3, hvori legemiddelbindeleddstrukturen er: - (suksinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX).

- 15 **5.** Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 3, hvori legemiddelbindeleddstrukturen er: - (suksinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX).

- 20 **6.** Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 3, hvori legemiddelbindeleddstrukturen er: - (suksinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX).

- 25 **7.** Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori anti-TROP2-antistoffet omfatter en tungkjedesequens og en lettkjedesequens valgt fra gruppen;

- en variabel region av tung kjede som består av aminosyresequensen i posisjonene 20 til 140 i SEQ ID NO: 12 og en variabel region av lett kjede som består av aminosyresequensen i posisjonene 21 til 129 i SEQ ID NO: 18,
 en variabel region av tung kjede som består av aminosyresequensen i posisjonene 20 til 140 i SEQ ID NO: 14 og en variabel region av lett kjede som består av aminosyresequensen i posisjonene 21 til 129 i SEQ ID NO: 18,
 en variabel region av tung kjede som består av aminosyresequensen i posisjonene 20 til 140 i SEQ ID NO: 14 og en variabel region av lett kjede som består av aminosyresequensen i posisjonene 21 til 129 i SEQ ID NO: 20, og
 en variabel region av tung kjede som består av aminosyresequensen i posisjonene 20 til 140 i SEQ ID NO: 16 og en variabel region av lett kjede som består av aminosyresequensen i posisjonene 21 til 129 i SEQ ID NO: 22.
- 30
35

- 8.** Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori anti-TROP2-antistoffet omfatter en tungkjedesekvens og en lettkjedesekvens valgt fra gruppen;
 en tung kjede som består av aminosyresekvensen i posisjonene 20 til 470 i SEQ ID NO: 12 og en lett kjede som består av aminosyresekvensen i posisjonene 21 til 234 i SEQ ID NO: 18, en tung kjede som består av aminosyresekvensen i posisjonene 20 til 470 i SEQ ID NO: 14 og en lett kjede som består av aminosyresekvensen i posisjonene 21 til 234 i SEQ ID NO: 18, en tung kjede som består av aminosyresekvensen i posisjonene 20 til 470 i SEQ ID NO: 14 og en lett kjede som består av aminosyresekvensen i posisjonene 21 til 234 i SEQ ID NO: 20, og
 en tung kjede som består av aminosyresekvensen i posisjonene 20 til 470 i SEQ ID NO: 16 og en lett kjede som består av aminosyresekvensen i posisjonene 21 til 234 i SEQ ID NO: 22.
- 9.** Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori anti-TROP2-antistoffet omfatter en variabel region av tung kjede som består av aminosyresekvensen i posisjonene 20 til 140 i SEQ ID NO: 12 og en variabel region av lett kjede som består av aminosyresekvensen i posisjonene 21 til 129 i SEQ ID NO: 18.
- 10.** Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori anti-TROP2-antistoffet omfatter en tung kjede som består av aminosyresekvensen i posisjonene 20 til 470 i SEQ ID NO: 12 og en lett kjede som består av aminosyresekvensen i posisjonene 21 til 234 i SEQ ID NO: 18.
- 11.** Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 8, hvori anti-TROP2-antistoffet mangler en lysinrest ved karboksylendeterminalen av den tunge kjeden.
- 12.** Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 10, hvori anti-TROP2-antistoffet mangler en lysinrest ved karboksylentterminalen av den tunge kjeden.
- 13.** Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori et gjennomsnittlig antall enheter av den valgte ene legemiddelbindeleddstrukturen konjugert per antistoff er i et område på fra 2 til 8.
- 14.** Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori et gjennomsnittlig antall enheter av den valgte ene legemiddelbindeleddstrukturen konjugert per antistoff er i et område på fra 3 til 8.

15. Legemiddel som inneholder antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, et salt derav eller et hydrat derav.

5 **16.** Antitumorlegemiddel og/eller antikreftlegemiddel som inneholder antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, et salt derav eller et hydrat derav.

10 **17.** Antitumorlegemidlet og/eller anti-kreftlegemidlet ifølge krav 16, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av lungekreft, nyrekreft, urotelial kreft, kolorektalkreft, prostatakreft, glioblastoma multiforme, eggstokkreft, bukspyttkjertelkreft, brystkreft, melanom, leverkreft, blærekreft, magekreft, livmorhalskreft, hode- og halskreft eller spiserørkreft.

15 **18.** Farmasøytisk sammensetning som inneholder antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, et salt derav eller et hydrat derav som en aktiv komponent, og en farmasøytisk akseptabel formuleringskomponent.

20 **19.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 18, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av lungekreft, nyrekreft, urotialkreft, kolorektalkreft, prostatakreft, glioblastoma multiforme, eggstokkreft, bukspyttkjertelkreft, brystkreft, melanom, leverkreft, blærekreft, magekreft, livmorhalskreft, hode- og halskreft eller spiserørskreft.