



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3101032 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.06.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.01.16
(86)	European Application Nr.	15743738.5
(86)	European Filing Date	2015.01.28
(87)	The European Application's Publication Date	2016.12.07
(30)	Priority	2014.01.31, JP, 2014017777 2014.08.22, JP, 2014168944 2014.11.10, JP, 2014227886
(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
(72)	Inventor	NAITO, Hiroyuki, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan OGITANI, Yusuke, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan MASUDA, Takeshi, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan NAKADA, Takashi, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan YOSHIDA, Masao, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan ASHIDA, Shinji, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan MORITA, Koji, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan MIYAZAKI, Hideki, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan KASUYA, Yuji, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan HAYAKAWA, Ichiro, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan

ABE, Yuki, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan

(74) Agent or Attorney TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **ANTI-HER2 ANTIBODY-DRUG CONJUGATE**

(56) References

Cited:

EP-A1- 0 916 348

JP-A- 2013 500 253

WO-A1-2014/107024

JP-A- 2013 534 535

WO-A1-2011/011474

JP-A- 2006 511 526

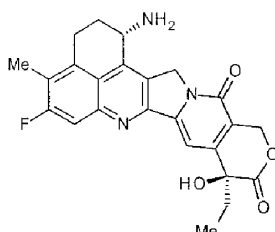
EP-A1- 2 907 824

PATRICK J. BURKE ET AL: "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Antibody-Drug Conjugates Comprised of Potent Camptothecin Analogues", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, vol. 20, no. 6, 17 June 2009 (2009-06-17), pages 1242-1250, XP55079987, ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/bc9001097

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/>

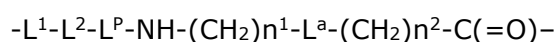
Patentkrav

- 5 **1.** Antistofflegemiddelkonjugat hvori en antitumorforbindelse representert av den følgende formelen:



konjugeres til et anti-HER2-antistoff via et bindeledd som har en struktur representert av følgende formel:

10



via en tioeterbinding som dannes ved en disulfidbindingsdel til stede i hengseldelen av anti-HER2-antistoffet,

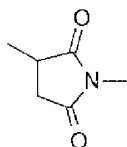
15 hvori

anti-HER2-antistoffet forbindes til enden L^1 , antitumorforbindelsen forbindes til karbonylgruppen av $-(CH_2)_{n^2}-C(=O)-$ delen med nitrogenatomet i aminogruppen i posisjon 1 som forbindelsesposisjonen,

hvori

20 n^1 representerer et heltall på 0 til 6, n^2 representerer et heltall på 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,25 hvori n^4 representerer et heltall på 1 til 6, L^P representerer tetrapeptidresten $-GGFG-$,

L^a representerer $-O-$ eller en enkeltbinding, og $-(\text{suksinimid-3-yl-N})-$ har en struktur representert av den følgende formelen:



30 som er forbundet til anti-HER2-antistoffet i posisjon 3 derav og forbindes til metylengruppen i bindeleddstrukturen som inneholder denne strukturen på

nitrogenatomet i posisjon 1.

2. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 1, hvori legemiddelbindeleddstrukturdelen som har legemidlet forbundet til $-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)_{n^1}-L^a-(CH_2)_{n^2}-C(=O)-$ er en

5 legemiddelstruktur valgt fra den følgende gruppen:

$-(\text{Suksinimid-3-yl-N})-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$

$-(\text{Suksinimid-3-yl-N})-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$

$-(\text{Suksinimid-3-yl-N})-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$

$-(\text{Suksinimid-3-yl-N})-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$

10 $-(\text{Suksinimid-3-yl-N})-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$

$-(\text{Suksinimid-3-yl-N})-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)$

$-(\text{Suksinimid-3-yl-N})-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)$

15 $-(\text{Suksinimid-3-yl-N})-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-C(=O)-(NH-DX)$

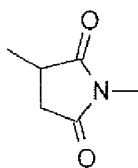
$-(\text{Suksinimid-3-yl-N})-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$

$-(\text{Suksinimid-3-yl-N})-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$

20 $-(\text{Suksinimid-3-yl-N})-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$

$-(\text{Suksinimid-3-yl-N})-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$

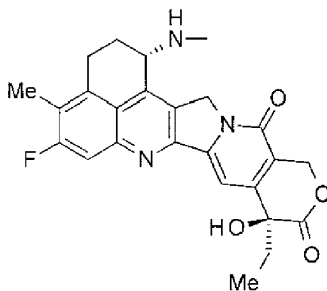
hvor $-(\text{Suksinimid-3-yl-N})$ -har en struktur representert av følgende formel:



25

som forbindes til anti-HER2-antistoffet i posisjon 3 derav og forbindes til metylengruppen 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 forbindelsesposisjonen, og

-GGFG- representerer tetrapeptidresten -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)
 -(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).

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

15

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).

20

7. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori anti-HER2-antistoffet omfatter en tung kjede som består av en aminosyresekvens som består av aminosyrerestene 1 til 449 ifølge SEQ ID NO: 1 og en lett kjede som består av aminosyresekvensen representert av SEQ ID NO: 2.

25

8. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori anti-HER2-antistoffet omfatter en tung kjede som består av aminosyresekvensen representert av SEQ ID NO: 1 og en lett kjede som består av aminosyresekvensen representert av SEQ ID NO: 2.

30

9. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori det gjennomsnittlige antallet enheter av den valgte ene legemiddelbindeleddstrukturen konjugert per antistoffmolekyl er i området på fra 2 til 8.

35

10. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori det gjennomsnittlige antallet enheter av den valgte ene legemiddelbindeleddstrukturen

konjugert per antistoffmolekyl er i området på fra 3 til 8.

11. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, et salt derav eller et hydrat derav, for anvendelse som et medikament.

5

12. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, et salt derav eller et hydrat derav, for anvendelse som et antitumorlegemiddel og/eller antikreftlegemiddel.

10 **13.** Antitumorlegemidlet og/eller antikreftlegemidlet ifølge krav 12, for anvendelse i behandling av lungekreft, urotelialkreft, kolorektalkreft, prostatakreft, eggstokkreft, bukspyttkjertelkreft, brystkreft, blærekreft, magekreft, gastrointestinal stromal tumor, livmorhalskreft, spiserørskreft, skvamøst cellekarsinom, peritoneal kreft, leverkreft, hepatocellulær kreft, tykktarmskreft, rektal kreft, kolorektal kreft, livmorkreft,
15 livmorhalskreft, spyttkjertelkreft, nyrekreft, vulvakreft, skjoldbruskkreft, peniskreft, leukemi, ondartet lymfom, plasmacytom, myelom eller sarkom.

14. Farmasøytisk sammensetning som inneholder antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, et salt derav eller et hydrat derav som en aktiv
20 komponent, og en farmasøytisk akseptabel formuleringskomponent.

15. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 14, for anvendelse i behandling av lungekreft, urotelialkreft, kolorektalkreft, prostatakreft, eggstokkreft, bukspyttkjertelkreft, brystkreft, blærekreft, magekreft, gastrointestinal stromal tumor, livmorhalskreft, spiserørskreft, skvamøst cellekarsinom, peritoneal kreft, leverkreft, hepatocellulær kreft, tykktarmskreft, rektal kreft, kolorektal kreft, livmorkreft,
25 livmorhalskreft, spyttkjertelkreft, nyrekreft, vulvakreft, skjoldbruskkreft, peniskreft, leukemi, ondartet lymfom, plasmacytom, myelom eller sarkom.