



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3102244 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/30 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
C07K 14/42 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.07.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.03.18
(86)	European Application Nr.	15705778.7
(86)	European Filing Date	2015.02.04
(87)	The European Application's Publication Date	2016.12.14
(30)	Priority	2014.02.06, GB, 201402006
(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	Oncomatryx Biopharma, S.L., Parque Tecnológico de Bizkaia Edificio 801-B 2º planta, 48160 Derio (Vizcaya), Spania
(72)	Inventor	KONTERMANN, Roland, c/o Oncomatryx Biopharma S.L.Parque Tecnológico de BizkaiaEdificio 801B - 2nd Floor, E-48160 Derio, Spania PFIZENMAIER, Klaus, c/o Oncomatryx Biopharma S.L.Parque Tecnológico de BizkaiaEdificio 801B - 2nd Floor, E-48160 Derio, Spania FERRER, Cristina, c/o Oncomatryx Biopharma S.L.Parque Tecnológico de BizkaiaEdificio 801B - 2nd Floor, E-48160 Derio, Spania FABRE, Myriam, c/o Oncomatryx Biopharma S.L.Parque Tecnológico de BizkaiaEdificio 801B - 2nd Floor, E-48160 Derio, Spania SIMON, Laureano, c/o Oncomatryx Biopharma S.L.Parque Tecnológico de BizkaiaEdificio 801B - 2nd Floor, E-48160 Derio, Spania
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **ANTIBODY-DRUG CONJUGATES AND IMMUNOTOXINS**

(56) References
Cited: WO-A1-2008/138561
 WO-A2-2012/020006
 WO-A2-01/68708
 WO-A1-2013/085925
 WO-A1-2015/113760
 WO-A2-2007/014744

TEJUCA M ET AL: "Construction of an immunotoxin with the pore forming protein Stl and ior C5, a monoclonal antibody against a colon cancer cell line", INTERNATIONAL IMMUNOPHARMACOLOGY, vol. 4, no. 6, June 2004 (2004-06), pages 731-744, XP002739377, ISSN: 1567-5769

DATABASE Geneseq [Online] 21 November 2013 (2013-11-21), "Mouse anti-CD27 antibody L40 light chain variable region SEQ:137.", XP002739378, retrieved from EBI accession no.

GSP:BAT67876 Database accession no. BAT67876

MUNOZ ET AL: "Targeting a marker of the tumour neovasculature using a novel anti-human CD105-immunotoxin containing the non-toxic type 2 ribosome-inactivating protein nigrin b", CANCER LETTERS, NEW YORK, NY, US, vol. 256, no. 1, 1 September 2007 (2007-09-01), pages 73-80, XP022227930, ISSN: 0304-3835

OSTERMANN E ET AL: "Effective Immunoconjugate Therapy in Cancer Models Targeting a Serine Protease of Tumor Fibroblasts", CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 14, no. 14, 15 July 2008 (2008-07-15), pages 4584-4592, XP002612452, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5211

DATABASE Geneseq [Online] 25 October 2012 (2012-10-25), "Humanized anti-DR3 monovalent antibody light chain, SEQ ID 17.", XP002739379, retrieved from EBI accession no.

GSP:AZZ32107 Database accession no. AZZ32107

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/>

[EP3102244]

1

Patentkrav**1. Konjugat med formelen I:**

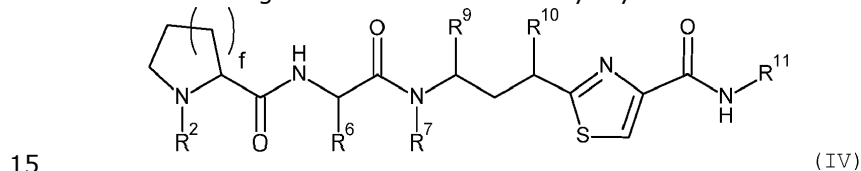
eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav,
hvor:

A er et antistoff som selektivt binder FAP (fibroblastaktiverende protein);

10 L er en linker, der linker omfatter en spacer omfattende $-(OCH_2CH_2)_n-$, hvori
 $n = 2$ til 5 , og hvori L omfatter en festegruppe for feste til A og en proteasespaltbar
del omfattende en valin-citrullin-enhet;

p er 1 til 10 ; og

D er et legemiddel omfattende et cytolyisin med formel IV:



hvor:

R^2 er H eller C_1 - C_4 -alkyl;

R^6 er C_1 - C_6 -alkyl;

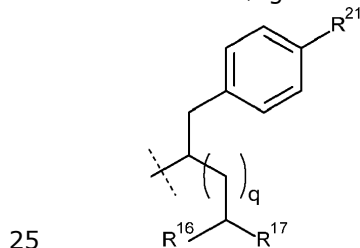
20 R^7 er C_1 - C_6 -alkyl, CH_2OR^{19} eller CH_2OCOR^{20} , hvori R^{19} er alkyl, R^{20} er C_2 - C_6 -
alkenyl, fenyl, eller CH_2 -fenyl;

R^9 er C_1 - C_6 -alkyl;

R^{10} er H, OH, O-alkyl eller O-acetyl;

f er 1 eller 2 ;

R^{11} har følgende struktur:



[EP3102244]

2

hvor

R^{21} er H, OH, halogen, NH_2 , alkylalkoxy, fenyl, alkylamino eller dialkylamino;

R^{16} er H eller en C_1 - C_6 -alkylgruppe;

R^{17} er et direkte feste til linker L, eller R^{17} er $C(O)X$, $CONHNH_2$, OX , NH_2 eller SX ,

5 hvor X er en binding til linker L; og

q er 0, 1, 2 eller 3.

10 **2.** Konjugatet ifølge krav 1, hvor A omfatter komplementaritetsbestemmende regioner i tungkjeden 1-3 (CDRH1-3) og komplementaritetsbestemmende regioner i lett kjeden 1-3 (CDRL1-3) med følgende aminosyresekvenser:

(i) CDRH1: SEQ ID NO: 7 eller en variant derav med opptil 1 eller 2 aminosyresubstitusjoner sammenlignet med sekvensen med SEQ ID NO: 7;

(ii) CDRH2: SEQ ID NO: 8 eller en variant derav med opptil 1 eller 2 aminosyresubstitusjoner sammenlignet med sekvensen med SEQ ID NO: 8;

15 (iii) CDRH3: SEQ ID NO: 9 eller en variant derav med opptil 1 eller 2 aminosyresubstitusjoner sammenlignet med sekvensen med SEQ ID NO: 9;

(iv) CDRL1: SEQ ID NO: 10 eller en variant derav med opptil 1 eller 2 aminosyresubstitusjoner sammenlignet med sekvensen med SEQ ID NO: 10;

20 (v) CDRL2: SEQ ID NO: 11 eller en variant derav med opptil 1 eller 2 aminosyresubstitusjoner sammenlignet med sekvensen med SEQ ID NO: 11; og

(vi) CDRL3: SEQ ID NO: 12 eller en variant derav med opptil 1 eller 2 aminosyresubstitusjoner sammenlignet med sekvensen med SEQ ID NO: 12.

25 **3.** Konjugatet ifølge krav 2, hvor A omfatter en variabel region i tungkjeden (VH), omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 5 og en variabel region i lett kjeden (VL) omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 6.

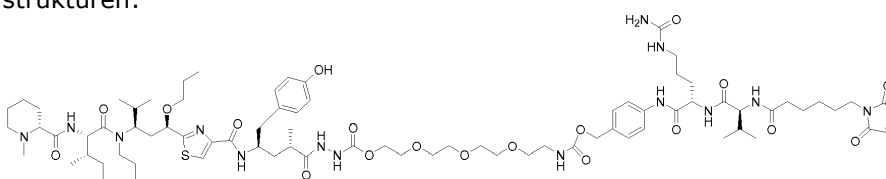
30 **4.** Konjugatet ifølge krav 2, hvor A omfatter en tungkjede omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 3 og en lett kjede omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 4.

5. Konjugatet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor L omfatter maleimidkaproyl-valin-citrullin-p-aminobenzylkarbamate.

[EP3102244]

3

6. Konjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori -L-D har strukturen:



5

7. Konjugat som definert i et hvilket som helst av de foregående kravene for anvendelse i medisin.

10 **8.** Konjugat som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 6 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en tumor hos et pattedyrsindivid.

9. Konjugatet for anvendelse ifølge krav 8, hvori konjugatet er for samtidig, sekvensiell eller separat administrering med ett eller flere antitumorlegemidler.

15

10. Konjugatet for anvendelse ifølge krav 9, hvori det ene eller de flere andre antitumorlegemidlene omfatter et cytotoxisk kjemoterapeutisk middel eller et anti-angiogen middel eller et immunoterapeutisk middel.

20 **11.** Konjugatet for anvendelse ifølge krav 10, hvori det ene eller de flere andre antitumorlegemidlene omfatter gemcitabin, abraxan bevacizumab, itraconazol, karboksyamidotriazol, et anti-PD-1-molekyl eller et anti-PD-L1-molekyl.

12. Konjugatet for anvendelse ifølge krav 11, hvori anti-PD-1 molekylet eller anti-PD-L1-molekylet omfatter nivolumab eller pembrolizumab.

25

13. Konjugatet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 12, hvori tumoren er en fast tumor valgt fra: pankreaskreft, brystkreft, melanom, lungekreft, hode- og nakkekraft, eggstokkreft, blærekreft og tykktarmskreft.