



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3108886 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.10.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.06.17
(86)	European Application Nr.	16176625.8
(86)	European Filing Date	2011.04.21
(87)	The European Application's Publication Date	2016.12.28
(30)	Priority	2010.04.21, US, 326437 P 2010.12.10, US, 421824 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
(62)	Divided application	EP2560645, 2011.04.21
(73)	Proprietor	Syntarga B.V., Microweg 22, 6545 CM Nijmegen, Nederland
(72)	Inventor	BEUSKER, Patrick Henry, Synthon Biopharmaceuticals B.V.Microweg 22, 6545 CM Nijmegen, Nederland COUMANS, Rudy Gerardus Elisabeth, Synthon Biopharmaceuticals B.V.Microweg 22, 6545 CM Nijmegen, Nederland ELGERSMA, Ronald Christiaan, Synthon Biopharmaceuticals B.V.Microweg 22, 6545 CM Nijmegen, Nederland MENGE, Wiro Michael Petrus Bernardus, Synthon Biopharmaceuticals B.V.Microweg 22, 6545 CM Nijmegen, Nederland JOOSTEN, Johannes Albertus Frederikus, Synthon Biopharmaceuticals B.V.Microweg 22, 6545 CM Nijmegen, Nederland SPIJKER, Henri Johannes, Synthon Biopharmaceuticals B.V.Microweg 22, 6545 CM Nijmegen, Nederland GROOT de, Franciscus Marinus Hendrikus, Synthon Biopharmaceuticals B.V.Microweg 22, 6545 CM Nijmegen, Nederland
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **CONJUGATES OF CC-1065 ANALOGS AND BIFUNCTIONAL LINKERS**

(56) References
Cited: WO-A2-97/44000

WO-A2-2004/101767

WO-A2-98/11101

WO-A2-2004/069201

WO-A2-2010/062171

WO-A1-03/097635

PARRISH J P ET AL: "Synthesis and evaluation of N-aryl and N-alkenyl CBI derivatives", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 12, no. 22, 15 November 2004 (2004-11-15), pages 5845-5856, XP004604958, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2004.08.032

DALE L. BOGER ET AL: "Synthesis and Evaluation of a Series of C3-Substituted CBI Analogues of CC-1065 and the Duocarmycins", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 66, no. 15, 1 July 2001 (2001-07-01), pages 5163-5173, XP055004443, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo010309g

NOBUYOSHI AMISHIRO ET AL: "New Water-Soluble Duocarmycin Derivatives: Synthesis and Antitumor Activity of A-Ring Pyrrole Compounds Bearing [beta]-Heteroarylacryloyl Groups", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 42, no. 4, 1 February 1999 (1999-02-01), pages 669-676, XP055018782, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm980559y

ATWELL ET AL: "5-Amino-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benz[e]indoles:", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 42, no. 17, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 3400-3411, XP002294767, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM990136B

YUQIANG WANG ET AL: "CC-1065 Analogues Bearing Different DNA-Binding Subunits: Synthesis, Antitumor Activity, and Preliminary Toxicity Study", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 46, no. 4, 1 February 2003 (2003-02-01), pages 634-637, XP055004542, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm0203433

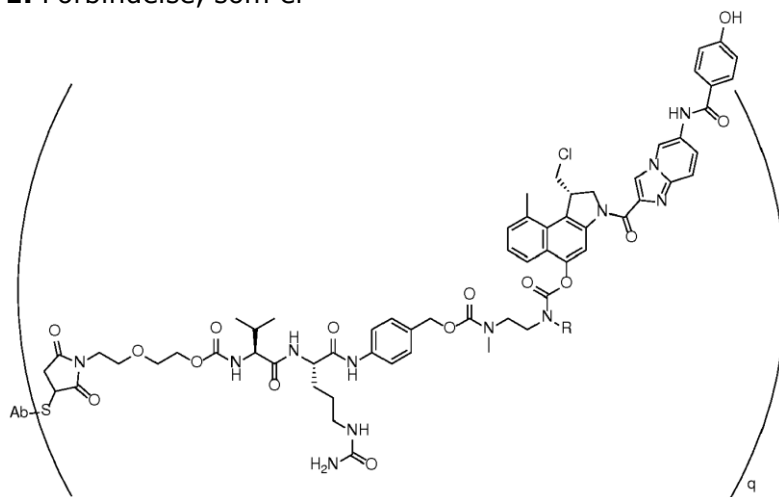
LUTZ F. TIETZE ET AL: "Selective Treatment of Cancer: Synthesis, Biological Evaluation and Structural Elucidation of Novel Analogues of the Antibiotic CC-1065 and the Duocarmycins", CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL, vol. 13, no. 16, 25 May 2007 (2007-05-25), pages 4396-4409, XP055004444, ISSN: 0947-6539, DOI: 10.1002/chem.200700113

PARRISH J P ET AL: "Establishment of Substituent Effects in the DNA Binding subunit of CBI Analogues of the Duocarmycins and CC-1065", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 11, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 3815-3838, XP002379853, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/S0968-0896(03)00194-9

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/>

[EP3108886]

1

Patentkrav**1. Forbindelse, som er**

5 hvori **R** er $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{H}$, $(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ eller $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{H}$; q er i området fra 1 til 4; og **Ab** er trastuzumab.

10 **2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori **R** er $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{H}$.**

3. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, hvori gjennomsnittlig q er ca. 2.

4. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, omfattende følgende trinn:

- 15 a) reduksjon av trastuzumab ved å anvende 1,1 molekvivalenter av TCEP ved inkubering ved 20 °C i 90 minutter;
- b) dråpevis tilsetning av linker-middelkonjugat oppløst i DMSO i et forhold på 1,3 molekvivalenter per fire tiol til en endelig konsentrasjon på DMSO på 10 %;
- c) å blande i ytterligere 50 minutter ved 20 °C;
- 20 d) å bråkjøle reaksjonen ved tilsetning av 1 molekvivalent av N-acetylcystein per linker-middelkonjugat;
- e) å avsalte konjugatet til PBS-buffer pH 7,4;
- f) å rense ved å anvende en r-protein A-kolonne; og

[EP3108886]

2

g) å filtrere over et 0,2 µm filter.

5 **5.** Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 og en farmasøytisk akseptabel bærer, foretrukket for parenteral administrering.

10 **6.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 5 for anvendelse som medikament, særlig for behandling eller forebygging av en tumor hos et pattedyr.

15 **7.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 5 for anvendelse i behandling eller forebygging av en Her2-positiv tumor hos et pattedyr, særlig metastatisk brystkreft eller gastrisk kreft.

8. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 5 for anvendelse i kombinasjonsterapi med ett eller flere terapeutiske midler.