



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3129063 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

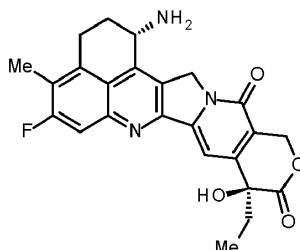
(45)	Translation Published	2021.07.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.01.27
(86)	European Application Nr.	15719011.7
(86)	European Filing Date	2015.04.10
(87)	The European Application's Publication Date	2017.02.15
(30)	Priority	2014.04.10, JP, 2014081454
(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 Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstr. 48, 81379 München, Tyskland
(72)	Inventor	HETTMANN, Thore, c/o U3 Pharma GmbHFraunhoferstr. 22, 82152 Martinsried, Tyskland ABRAHAM, Reimar, c/o U3 Pharma GmbHFraunhoferstr. 22, 82152 Martinsried, Tyskland BLUM, Sabine, c/o U3 Pharma GmbHFraunhoferstr. 22, 82152 Martinsried, Tyskland UENO, Suguru, 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-HER3 ANTIBODY-DRUG CONJUGATE
(56)	References Cited:	WO-A2-2012/064733 WO-A1-2014/057687 WO-A2-2012/019024 WO-A1-2014/061277

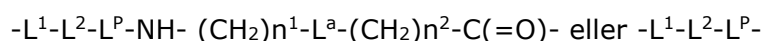
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters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



er konjugert til et anti-HER3 antistoff av en tioeter-binding som er dannet ved en disulfid-bindingsdel til stede i en hengseldel av anti-HER3-antistoffet via en linker som har en struktur representert av den følgende formelen:



hvor, anti-HER3-antistoffet er koblet til terminalen av L^1 ,

antitumorforbindelsen er koblet til karbonylgruppen av $-(CH_2)^{n^2}-C(=O)-$ del eller C-terminalen av L^P , med nitrogenatomet av aminogruppen i posisjon 1 som en koblingsposisjon, hvor, n^1 representerer et heltall fra 0 til 6,

n^2 representerer et heltall fra 0 til 5,

L^1 representerer $-(\text{Succinimid-3-yl-N})-(CH_2)^{n^3}-C(=O)-$,

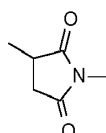
hvor n^3 representerer et heltall fra 2 til 8,

L^2 representerer $-NH-(CH_2CH_2-O)^{n^4}-CH_2CH_2-C(=O)-$ eller en enkeltbinding, hvor n^4 representerer et heltall fra 1 til 6,

L^P representerer en tetrapeptidrest $-GGFG-$ eller pentapeptidrest $-DGGFG-$,

L^a representerer $-O-$ eller en enkeltbinding,

$-(\text{Succinimid-3-yl-N})-$ har en struktur representert av den følgende formelen:



som er koblet til anti-HER3-antistoffet i posisjon 3 derav og er koblet til en metylengruppe i linker-strukturen som inneholder denne strukturen på nitrogenatomet i posisjon 1.

2. Antistoff-legemiddel-konjugatet i henhold til krav 1, hvor legemiddel-linker-strukturen hvor et legemiddel er koblet til $-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)^{n^1}-L^a-(CH_2)^{n^2}-C(=O)-$ eller $-L^1-L^2-L^P-$ er én legemiddel-linker-struktur valgt fra den følgende gruppen:

$-(\text{Succinimid-3-yl-N})-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-D X),$

5 $-(\text{Succinimid-3-yl-N})-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),$

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

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

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

$-(\text{Succinimid-3-yl-N})-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),$

15 $-(\text{Succinimid-3-yl-N})-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-NH-CH_2CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),$

$-(\text{Succinimid-3-yl-N})-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-NH-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),$

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

20 $-(\text{Succinimid-3-yl-N})-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),$

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

25 $-(\text{Succinimid-3-yl-N})-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),$

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

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

30 $-(\text{Succinimid-3-yl-N})-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-(NH-DX),$

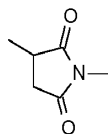
$-(\text{Succinimid-3-yl-N})-CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),$

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

$-(\text{Succinimid-3-yl-N})-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-(NH-DX);$

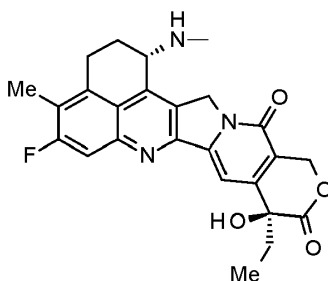
hvor,

-(Succinimid-3-yl-N)- har en struktur representert av den følgende formelen:



som er koblet til anti-HER3-antistoffet i posisjon 3 derav og er koblet til en metylengruppe i linker-strukturen som inneholder denne strukturen på nitrogenatomet i posisjon 1,

-(NH-DX) representerer en gruppe representert av den følgende formelen, med nitrogenatomet av aminogruppen i posisjon 1 som er en koblingsposisjon,



-GGFG- representerer en tetrapeptidrest av -Gly-Gly-Phe-Gly- og -DGGFG- representerer en pentapeptidrest av -Asp-Gly-Gly-Phe-Gly-.

3. Antistoff-legemiddel-konjugatet i henhold til krav 2, hvor en legemiddel-linker-strukturdel er én legemiddel-linker-struktur valgt fra den følgende gruppen:

-(Succinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

-(Succinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

-(Succinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),

-(Succinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

-(Succinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

4. Antistoff-legemiddel-konjugatet i henhold til krav 3, hvor legemiddel-linker-strukturen er:

-(Succinimid-3-yl-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-
(NH-DX).

- 5.** Antistoff-legemiddel-konjugatet i henhold til krav 3, hvor legemiddel-linker-
strukturen er:

-(Succinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-
(NH-DX).

- 6.** Antistoff-legemiddel-konjugatet i henhold til krav 3, hvor legemiddel-linker-
strukturen er:

-(Succinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-
DX).

- 7.** Antistoff-legemiddel-konjugatet i henhold til krav 3, hvor legemiddel-linker-
strukturen er:

-(Succinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-
GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX).

- 8.** Antistoff-legemiddel-konjugatet i henhold til krav 3, hvor legemiddel-linker-
strukturen er:

-(Succinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

- 9.** Antistoff-legemiddel-konjugatet i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 8,
hvor anti-HER3-antistoffet omfatter CDRH1 til CDRH3 og CDRL1 til CDRL3 av U1-49, U1-
53, U1-59, U1-7 eller U1-9 i henholdsvis de tunge og lette kjedene.

- 10.** Antistoff-legemiddel-konjugatet i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 8,
hvor anti-HER3-antistoffet omfatter den tunge kjedens variable region og den lette
kjedens variable kjede av U1-49, U1-53, U1-59, U1-7 eller U1-9 på henholdsvis de tunge
og lette kjedene.

- 11.** Antistoff-legemiddel-konjugatet i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 8,
hvor anti-HER3-antistoffet omfatter aminosyresekvensen representert av SEKV. ID Nr.:

42 og 44, SEKV. ID Nr.: 54 og 56, SEKV. ID Nr.: 70 og 72, SEKV. ID Nr.: 92 og 94, eller SEKV. ID Nr.: 96 og 98, i henholdsvis de tunge og lette kjedene.

12. Antistoff-legemiddel-konjugatet i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor anti-HER3-antistoffet omfatter aminosyresekvensen representert av SEKV. ID Nr.: 583 og 584 i henholdsvis de tunge og lette kjedene.

13. Antistoff-legemiddel-konjugatet i henhold til krav 12, hvor anti-HER3-antistoffet mangler en lysinrest at karboksy-terminalen av den tunge kjeden.

14. Antistoff-legemiddel-konjugatet i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvor det gjennomsnittlige antallet av enheter av den valgte ene legemiddel-linker-strukturen konjugert per antistoff er i et område av fra 2 til 8.

15. Antistoff-legemiddel-konjugatet i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvor det gjennomsnittlige antallet av enheter av den valgte ene legemiddel-linker-strukturen konjugert per antistoff er i et område av fra 3 til 8.

16. En antitumormedisin og/eller antikreftmedisinen som omfatter antistoff-legemiddel-konjugatet i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 15, et salt derav eller et hydrat derav.

17. Antitumormedisinen og/eller antikreftmedisinen i henhold til krav 16, for anvendelse i behandling av lungekreft, nyrekreft, urotelkreft, kolorektal kreft, prostatakreft, glioblastoma multiforme, eggstokk-kreft, bukspyttkjertelkreft, brystkreft, melanom, leverkreft, blærekreft, gastrisk kreft, gastrointestinal stromaltumor, livmorhalskreft, hode- og nakkekreft, spiserørskreft, epidermoid kreft, peritoneal kreft, voksen glioblastoma multiforme, leverkreft, hepatocellulært karsinom, tykktarmskreft, endetarmskreft, tykktarms- og endetarmskreft, endometriekreft, livmorkreft, spyttkreft, urinveiskreft, vulvakreft, skjoldbruskkjertelkreft, leverkarsinom, anuskarinom, eller peniskreft.

18. En farmasøytisk sammensetning som omfatter antistoff-legemiddel-konjugatet i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 15, et salt derav eller et hydrat derav som en aktiv ingrediens, og en farmasøytisk akseptabel formuleringsingrediens.

19. Den farmasøytiske sammensetningen i henhold til krav 18, for anvendelse i behandling av lungekreft, nyrekreft, urotelkreft, kolorektal kreft, prostatakreft, glioblastoma multiforme, eggstokk-kreft, bukspyttkjertelkreft, brystkreft, melanom,

leverkreft, blærekreft, gastrisk kreft, gastrointestinal stromaltumor, livmorhalskreft, hode- og nakkekreft, spiserørskreft, epidermoid kreft, peritoneal kreft, voksen glioblastoma multiforme, leverkreft, hepatocellulært karsinom, tykktarmskreft, endetarmskreft, tykktarms- og endetarmskreft, endometriekreft, livmorkreft, spyttkreft, 5 urinveiskreft, vulvakreft, skjoldbruskkjertelkreft, leverkarsinom, anuskarsinom, eller peniskreft.