



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3222615 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 211/34 (2006.01)

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 51/00 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07C 275/00 (2006.01)

C07C 275/16 (2006.01)

C07C 275/18 (2006.01)

C07D 213/61 (2006.01)

C07D 213/74 (2006.01)

C07D 213/82 (2006.01)

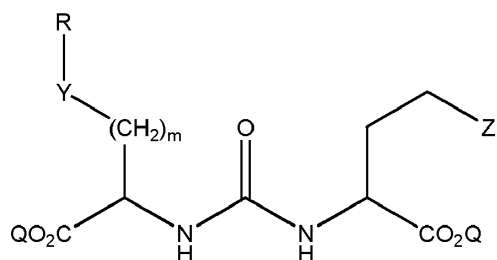
C07F 7/22 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.08.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.05.04
(86)	European Application Nr.	17167057.3
(86)	European Filing Date	2009.07.31
(87)	The European Application's Publication Date	2017.09.27
(30)	Priority	2008.08.01, US, 85462 P 2008.11.06, US, 111791 P
(84)	Designated Contracting States:	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; SE; SI; SK; SM; TR
(62)	Divided application	EP2318366, 2009.07.31
(73)	Proprietor	The Johns Hopkins University, 3400 North Charles Street, Baltimore, MD 21218, USA
(72)	Inventor	Pomper, Martin Gilbert, 101 Churchwardens Road, Baltimore, MD Maryland 21212, USA Mease, Ronnie Charles, 12320 Cannonball Road, Fairfax, VA Virginia 22030, USA Chen, Ying, 14 Breezy Tree Court Apartment 1, Timonium, MD Maryland 21093, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	PSMA-BINDING AGENTS AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2006/093991, WO-A2-2008/058192, WO-A1-2008/121949 YING CHEN ET AL: "Radiohalogenated prostate-specific membrane antigen (PSMA)-based ureas as imaging agents for prostate cancer", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 51, 25 December 2008 (2008-12-25), pages 7933-7943, XP002614473, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM801055H [retrieved on 2008-12-03] MARESCA K P ET AL: "A series of halogenated heterodimeric inhibitors of prostate specific membrane antigen (PSMA) as radiolabeled probes for targeting prostate cancer", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 52, 22 January 2009 (2009-01-22), pages 347-357, XP002614472, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM800994J [retrieved on 2008-12-29]

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. En forbindelse med strukturen**

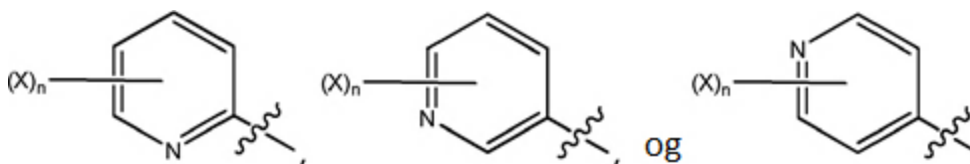
hvor

Z er tetrazol eller CO_2Q ;

hver Q er uafhængig valgt fra hydrogen eller en beskyttende gruppe; og hvori

m er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;

R er en pyridinring valgt fra gruppen bestående af

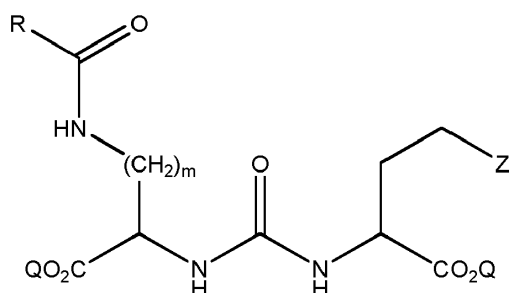


hvor X er fluor, jod, en radioisotop af fluor, en radioisotop af jod, klor, brom, en radioisotop af brom, en radioisotop af astatin, NO_2 , NH_2 , $\text{N}^+(\text{R}^2)_3$, $\text{Sn}(\text{R}^2)_3$, $\text{Si}(\text{R}^2)_3$, $\text{Hg}(\text{R}^2)$, $\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{NHN}=\text{CHR}^3$, $-\text{NHNH}-\text{CH}_2\text{R}^3$; n er 1, 2, 3, 4 eller 5;

Y er O, S, $\text{N}(\text{R}')$, $\text{C}(\text{O})$, $\text{NR}'\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')$, $\text{OC}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'$, $\text{NR}'\text{C}(\text{S})\text{NR}'$, $\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2$, $\text{S}(\text{CH}_2)_p$, $\text{NR}'(\text{CH}_2)_p$, $\text{O}(\text{CH}_2)_p$, $\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^8\text{NHC}(\text{O})$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CHR}^8\text{NHC}(\text{O})$, eller en kovalent binding; hvor p er 1, 2 eller 3, R' er H eller C_1 - C_6 alkyl og R^8 er hydrogen, alkyl, aryl eller heteroaryl, som hver kan være substitueret;

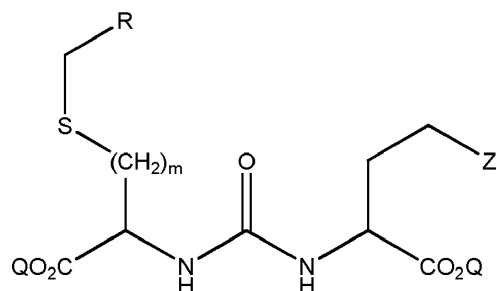
R^2 er C_1 - C_6 alkyl; og

R^3 er aryl substitueret med fluor, jod, en radioisotop af fluor, en radioisotop af jod, brom, en radioisotop af brom eller en radioisotop af astatin.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori Z er CO_2Q , og/eller Q er hydrogen, og/eller m er 1, 2, 3 eller 4.**3. Forbindelse ifølge krav 1, som har strukturen**

hvor m ikke er 0, fortrinnsvis hvor Z er CO₂Q, Q er hydrogen, og m er 4.

4. Forbindelse ifølge krav 1, som har strukturen

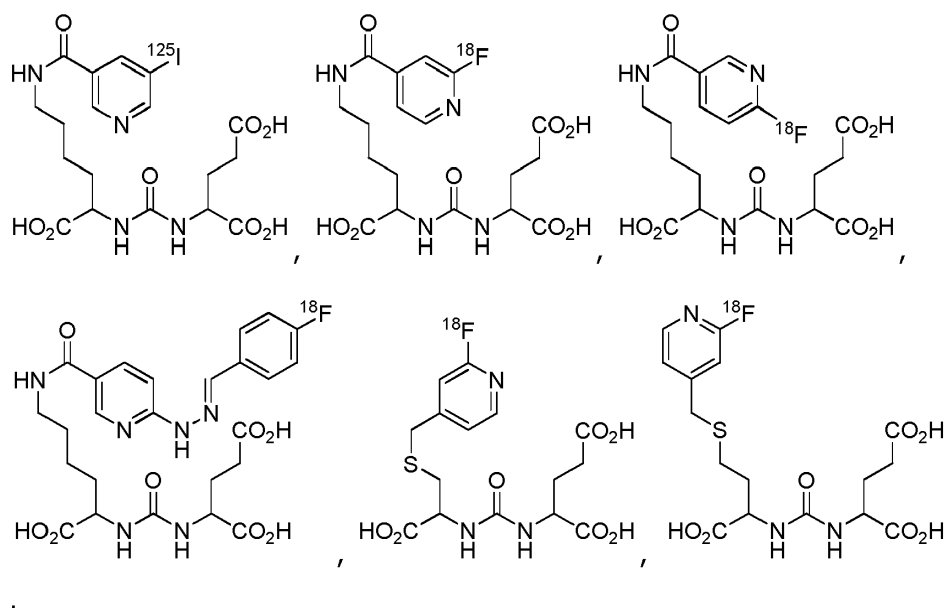


hvor m ikke er 0, fortrinnsvis hvor Z er CO₂Q, Q er hydrogen, og m er 1, 2 eller 3.

5. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, hvori n er 1.

6. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, hvori R omfatter en radioisotop, fortrinnsvis hvori radioisotopen er valgt fra gruppen bestående av ¹⁸F, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹²⁶I og ¹³¹I.

7. Farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-6 eller en forbindelse valgt fra gruppen bestående av

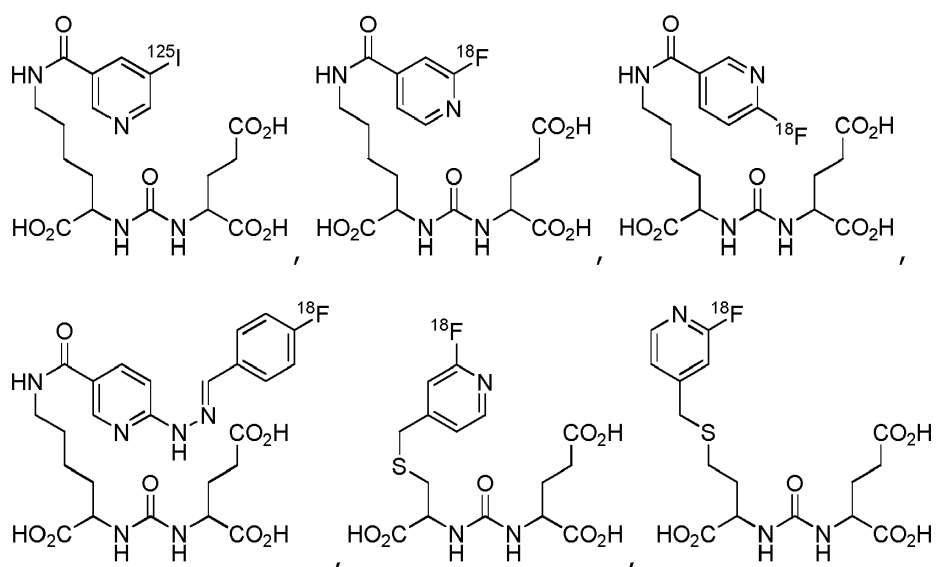


8. Forbindelse ifølge krav 6, for bruk ved avbildning av én eller flere celler, organer eller vev.

9. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 8, hvori det ene eller flere organer eller vev inkluderer prostatavev, nyrevev, hjernevev, vaskulært vev eller tumorvev.

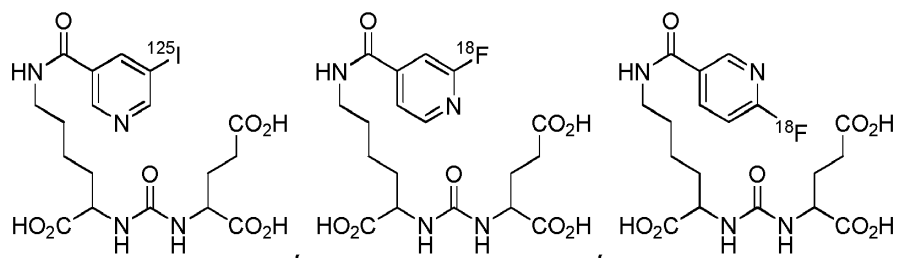
10. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 8, hvori den ene eller flere celler inkluderer tumorceller.

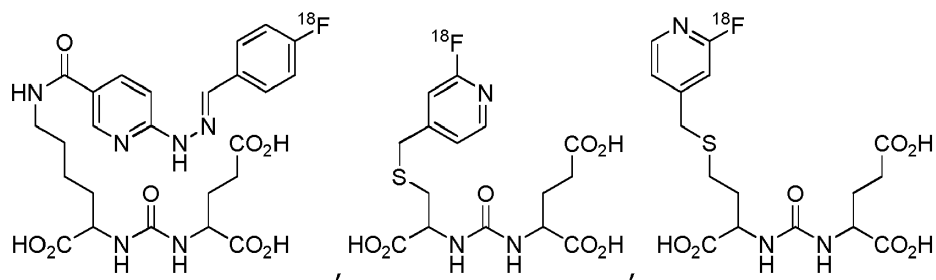
- 11.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 9, hvori tumorvevet uttrykker prostataspesifikt membranantigen (PSMA) i neovaskulaturen.
- 12.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 8, hvori den ene eller flere celler inkluderer prostatakreftceller.
- 13.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 9, hvori det ene eller flere organer eller vev inkluderer prostatavev.
- 14.** Forbindelse for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 8-13, hvori avbildningen er for kreft.
- 15.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 14, hvori kreften er prostatakreft.
- 16.** Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-6 eller en forbindelse valgt fra gruppen bestående av



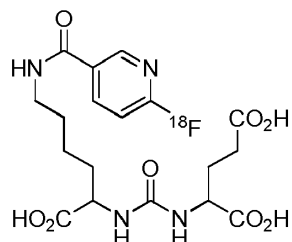
for bruk ved behandling av en svulst, hvori forbindelsen omfatter en terapeutisk effektiv radioisotop.

- 17.** Sett omfattende en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-6.
- 18.** Sett ifølge krav 17, som tilveiebringer pakkede farmasøytiske sammensetninger omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-6 eller en forbindelse valgt fra gruppen bestående av

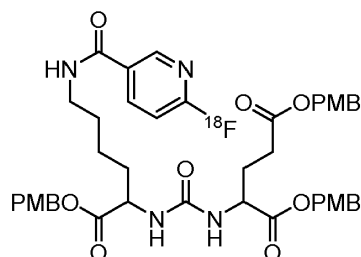




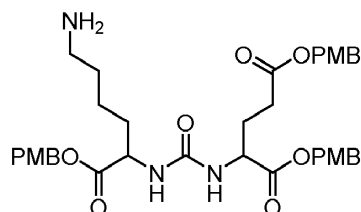
19. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge krav 1 med formelen:



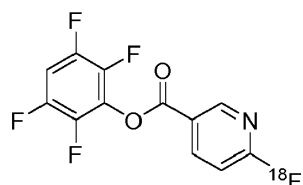
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremgangsmåten omfatter å kontakte en forbindelse med formelen:



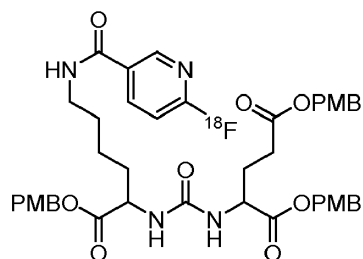
med TFA, der hver forekomst av PMB er p-metoksybenzyl, fortrinnsvis omfatter fremgangsmåten videre å kontakte en forbindelse med formelen:



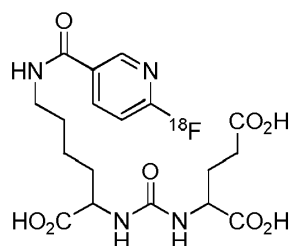
med en forbindelse med formelen:



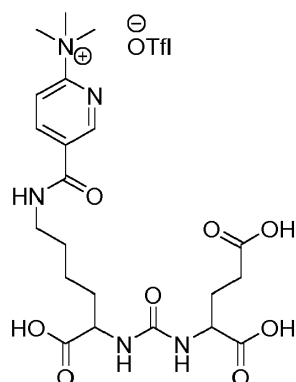
for å tilveiebringe forbindelsen med formelen:



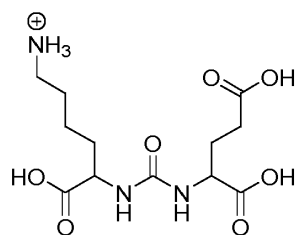
20. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge krav 1 med formelen:



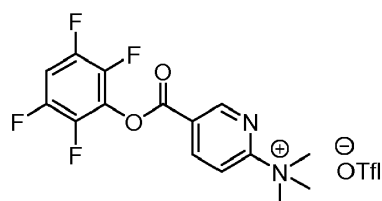
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremgangsmåten omfatter å kontakte en forbindelse med formelen:



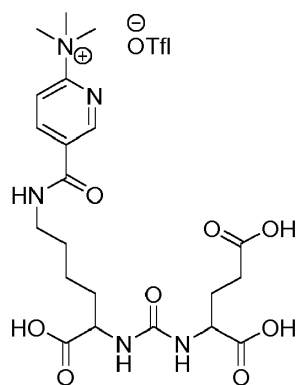
med $K^{18}F$ og K222, fortrinnsvis omfatter fremgangsmåten videre å kontakte en forbindelse med formelen:



med en forbindelse med formelen:



og NEt_3 for å tilveiebringe forbindelsen med formelen:



21. Forbindelse ifølge krav 1, hvori Q er en beskyttende gruppe uavhengig valgt fra gruppen bestående av benzyl, p-metoksybenzyl (PMB), tertiært butyl (tBu), metoksymetyl (MOM), metoksyetoksymetyl (MEM), metyltiometyl (MTM), tetrahydropyranyl (THP), tetrahydrofuranyl (THF), benzyloksymetyl (BOM), trimetylsilyl (TMS), trietylsilyl (TES), t-butyldimetylsilyl (TBDMS) og trifenylmetyl (trityl, Tr).