



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3250237 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 5/065 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 5/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

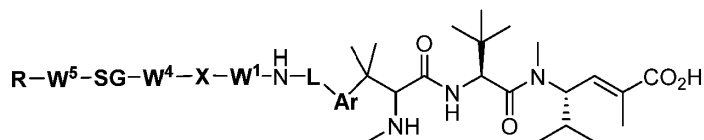
(45)	Translation Published	2021.09.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.05.26
(86)	European Application Nr.	16705387.5
(86)	European Filing Date	2016.01.29
(87)	The European Application's Publication Date	2017.12.06
(30)	Priority	2015.01.30, US, 201562110390 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
(73)	Proprietor	Sutro Biopharma, Inc., 111 Oyster Point Blvd, South San Francisco CA 94080, USA
(72)	Inventor	KLINE, Toni, c/o Sutro Biopharma Inc.310 Utah AvenueSuite 150, South San Francisco, California 94080, USA YIN, Qun, c/o Sutro Biopharma Inc.310 Utah AvenueSuite 150, South San Francisco, California 94080, USA BAJJURI, Krishna, c/o Sutro Biopharma Inc.310 Utah AvenueSuite 150, South San Francisco, California 94080, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	HEMIASTERLIN DERIVATIVES FOR CONJUGATION AND THERAPY
(56)	References Cited:	US-A1- 2014 315 954 Toni Lassila ET AL: "Toxicity of Carboxylic Acid-Containing Drugs: The Role of Acyl Migration and CoA Conjugation Investigated", CHEMICAL RESEARCH IN TOXICOLOGY, vol. 28, no. 12, 11 November 2015 (2015-11-11), pages 2292-2303, XP55632962, US ISSN: 0893-228X, DOI: 10.1021/acs.chemrestox.5b00315 PIERRIK LASSALAS ET AL: "Structure Property Relationships of Carboxylic Acid Isosteres", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 59, no. 7, 30 March 2016 (2016-03-30) , pages 3183-3203, XP55632960, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01963

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 i henhold til formel 1000:

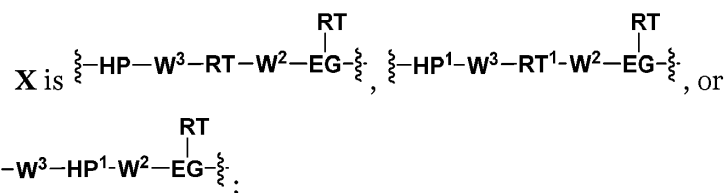


(1000)

eller et farmasøytisk akseptabel salt, solvat, stereoisomer, eller tautomer derav, hvor:

Ar er en divalent seks-leddet, substituert eller usubstituert, monosyklisk aryl; en divalent fem- eller seks-leddet, substituert eller usubstituert, monosyklisk heteroaryl; en divalent ni- eller ti-leddet, substituert eller usubstituert, kondensert bisyklisk aryl; en divalent åtte-, ni- eller ti-leddet, substituert eller usubstituert, kondensert bisyklisk heteroaryl;

L er fraværende eller -CH₂-;



W¹, W², W³, W⁴, og **W⁵** er hver uavhengig en enkeltbinding, fraværende, eller en divalent bindende gruppe;

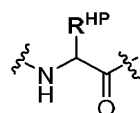
EG er fraværende eller en eliminatorgruppe;

hver **RT** er frigjøringsutløsergruppe, i ryggraden med formel 1000 eller bundet til **EG**, hvor hver **RT** er valgfri;

RT¹ er frigjøringsutløsergruppe, eller en spaltbar linker, eller **RT¹** er fraværende;

HP er en enkeltbinding, fraværende, eller en divalent hydrofil gruppe;

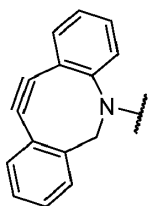
HP¹ er en enkeltbinding, fraværende, en divalent hydrofil gruppe, eller



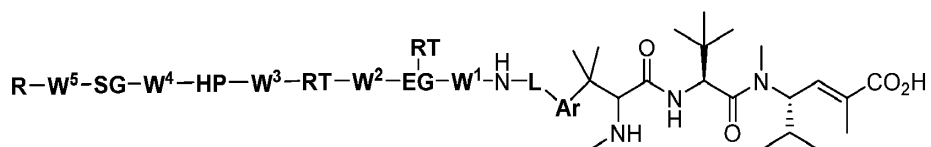
hvor **R^{HP}** er en monovalent hydrofil gruppe;

SG er en enkeltbinding, fraværende, eller en divalent avstandsgruppe; og

R er



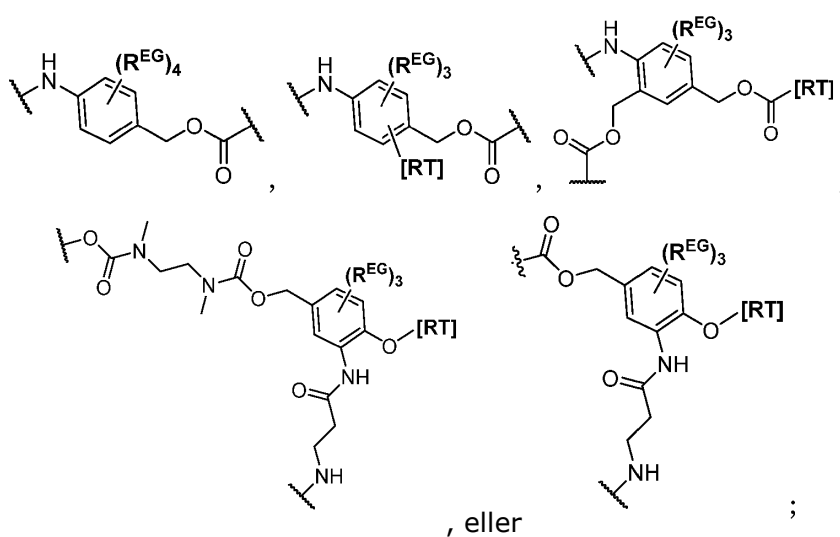
2. Forbindelsen ifølge krav 1 i henhold til formel I:



(I)

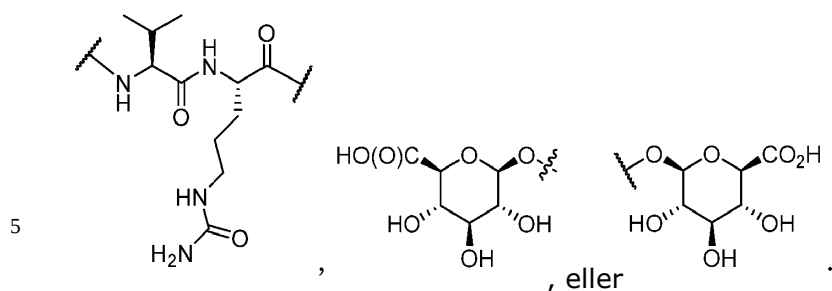
eller et farmasøytisk akseptabel salt, solvat, eller tautomer derav, hvor EG er en eliminatorgruppe.

3. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-2, hvor **EG** er:

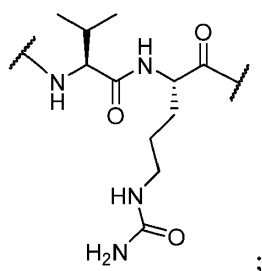


hvor hver **REG** er uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen, alkyl, bifenyl, -CF₃, -NO₂, -CN, fluor, brom, klor, alkoksyl, alkylamino, dialkylamino, alkyl-C(O)O-, alkylamino-C(O)- og dialkylamino-C(O)-.

4. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor **RT** omfatter en rest av en naturlig eller ikke-naturlig aminosyre eller en rest av et sukker, eventuelt hvor **RT** er:



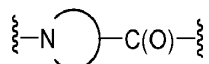
5. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor **RT¹** er frigjøringsutløsergruppe, eller en spaltbar linker; eventuelt hvor **RT¹** er fraværende;



valin-alanin; valin-glutaminsyre; alanin-fenylalanin; fenylalanin-lysin; fenylalanin-homolysin; glycin-glycin-glycin;



hvor **aa** er en naturlig eller ikke-naturlig aminosyrerest; eller

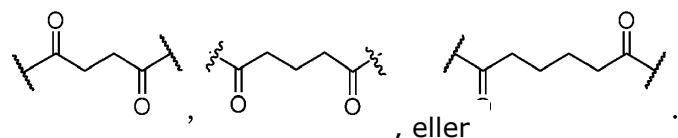


hvor

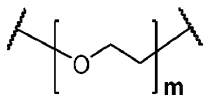


ringen er en 4-7 leddet heterosyklisk ring som omfatter 3-6 karbonatomer.

6. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor **SG** omfatter C₁-C₁₀ alkylen, -C(O)-, eller en kombinasjon derav; eventuelt hvor **SG** er:

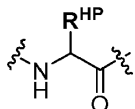


7. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor **HP** omfatter poly(etylenglykol); eventuelt hvor **HP** er:

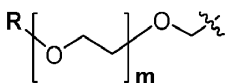


hvor **m** er et heltall valgt fra 1 til 12.

8. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor **HP¹** er fraværende eller



hvor **R^{HP}** er



og **m** er et heltall valgt fra 1 til 12 eller **R^{HP}** er -C₁-C₆-alkylen-SO₃⁻.

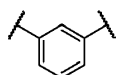
9. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor **W¹, W², W³, W⁴**, og **W⁵** er hver uavhengig en enkeltbinding, fraværende, eller omfatter -C(O)-, -O-, C(O)NH-, -C(O)NH-alkyl-, -OC(O)NH-, -SC(O)NH-, -NH-, -NH-alkyl-, N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)-, -S-, -S-S-, -OCH₂CH₂O-, eller en kombinasjon derav.

10. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvor **W¹, W², W³, W⁴**, og **W⁵** er uavhengig fraværende eller en binding; eller et farmasøytisk akseptabel salt, solvat, eller tautomer derav.

11. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvor **Ar** er en divalent seks-leddet, substituert eller usubstituert, monosyklisk aryl eller en divalent seks-leddet, substituert eller usubstituert, monosyklisk heteroaryl.

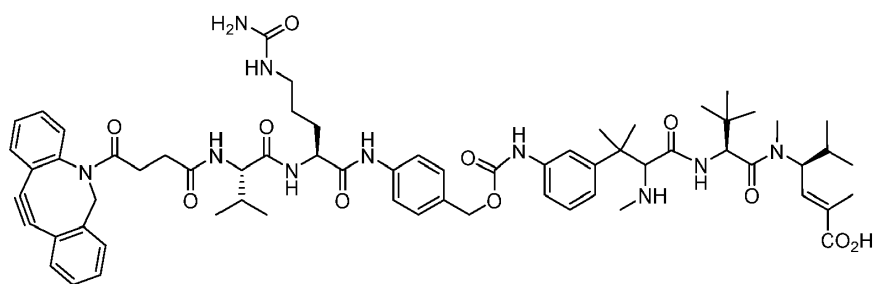
12. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvor Ar er en divalent ni-leddet, substituert eller usubstituert, kondensert bisyklisk heteroaryl.

13. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 hvor Ar er:

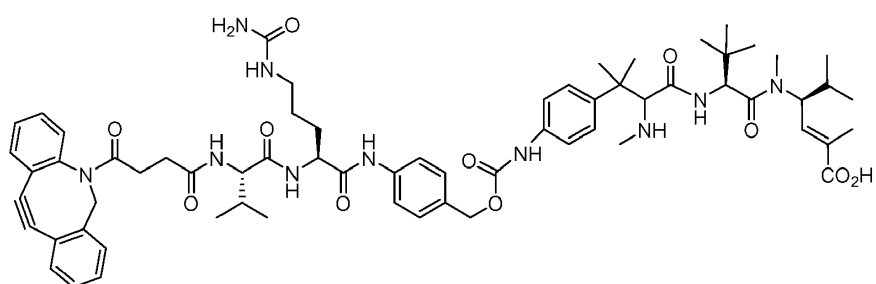


14. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, hvor L er fraværende.

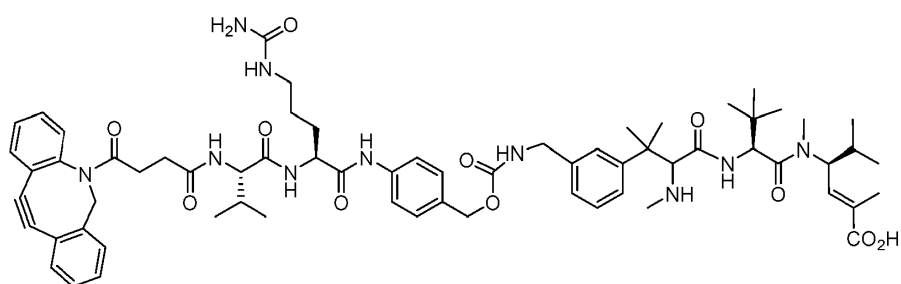
15. Forbindelsen ifølge krav 1, i henhold til en hvilken som helst av de følgende formlene:



(101)

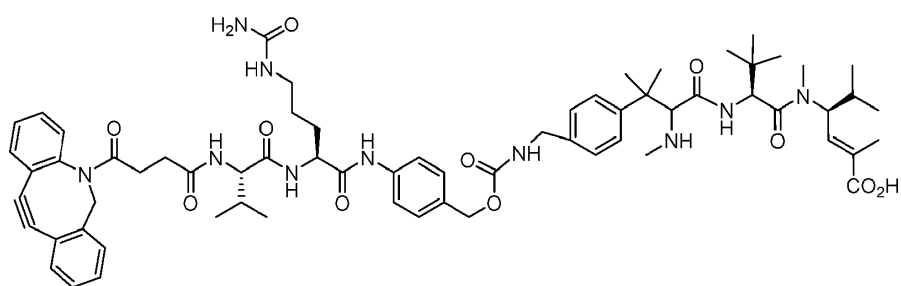


(102)

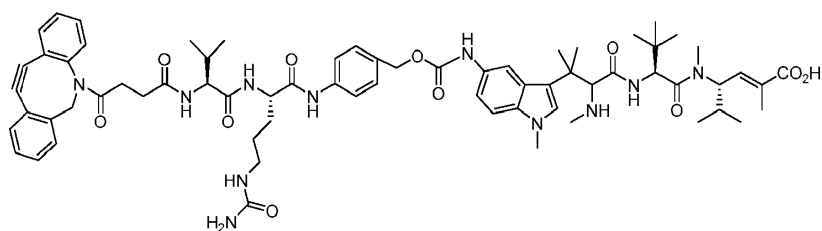


(103)

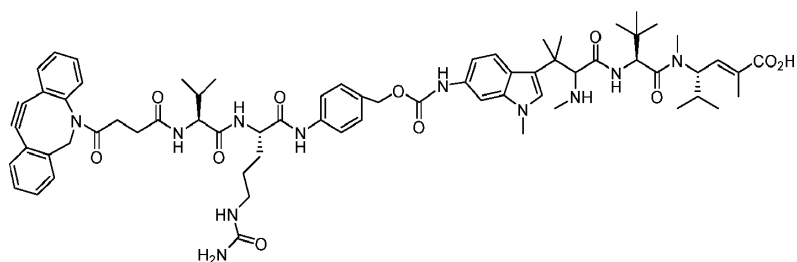
5



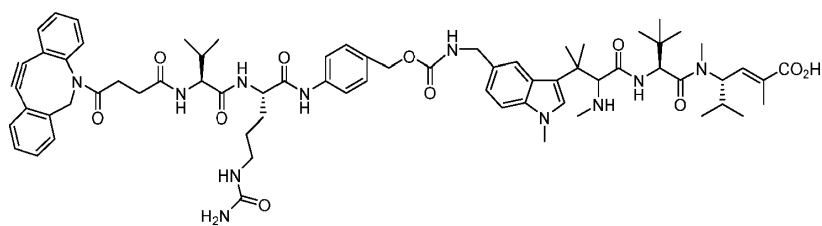
(104)



(105)

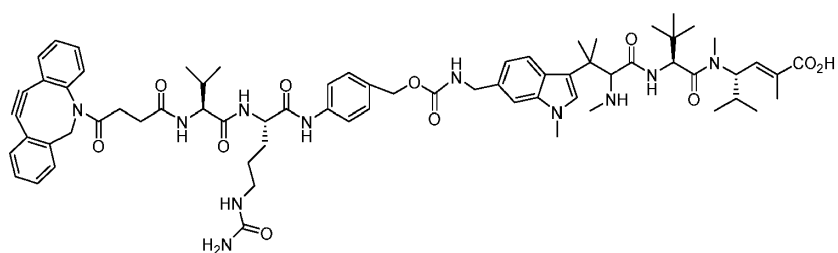


(106)

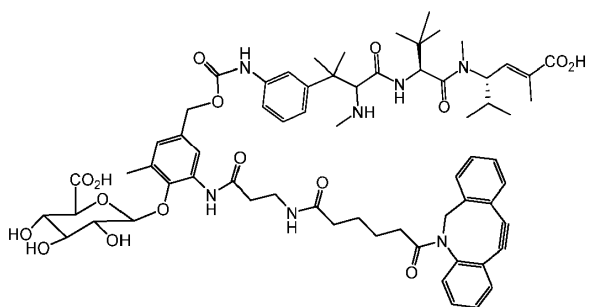


(107)

5

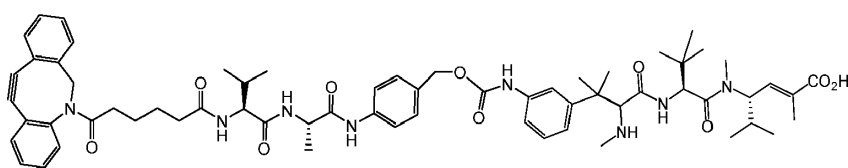


(108)

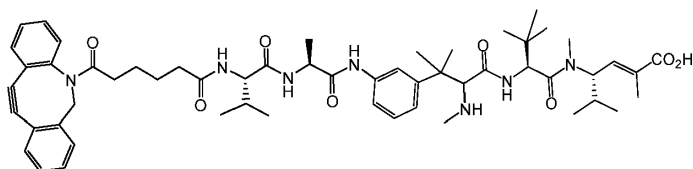


(109)

5



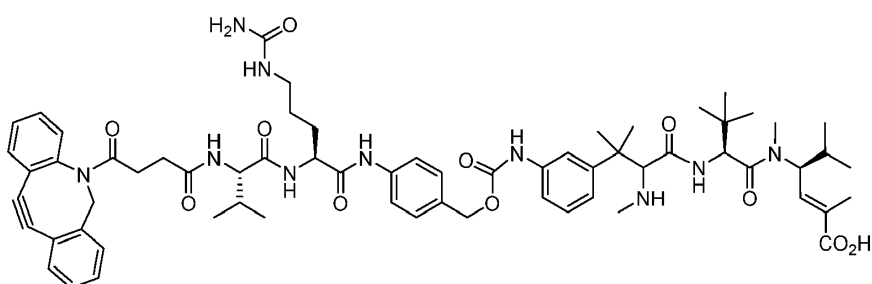
(110) ε og



(111)

eller et farmasøytisk akseptabel salt, solvat, eller tautomer derav.

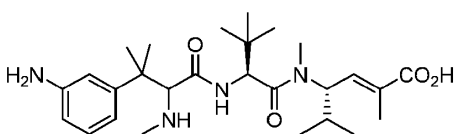
10 **16.** Forbindelsen ifølge krav 1 som er



(101)

eller et farmasøytisk akseptabel salt, solvat, eller tautomer derav.

17. En forbindelse som er



(1)

15

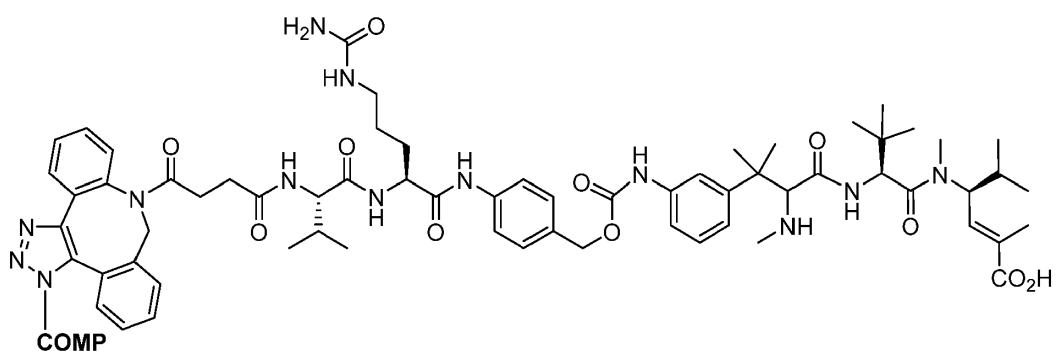
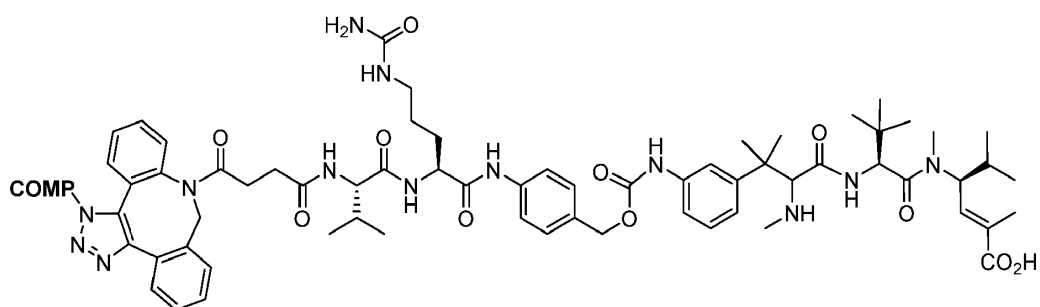
eller et farmasøytisk akseptabel salt, solvat, eller tautomer derav.

18. Et konjugat som omfatter en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-17, bundet til en andre forbindelse via en linker.

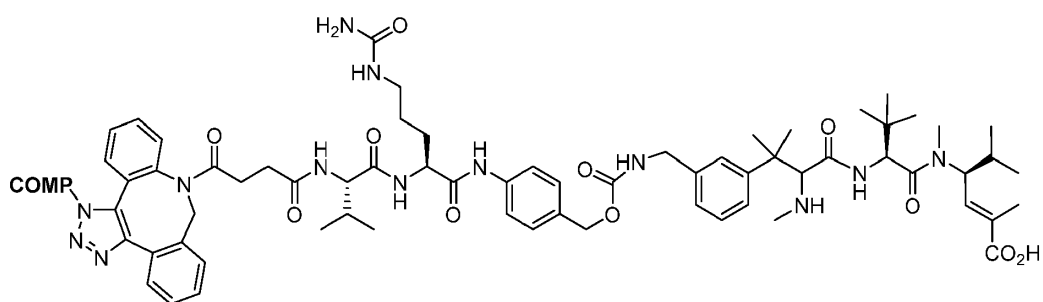
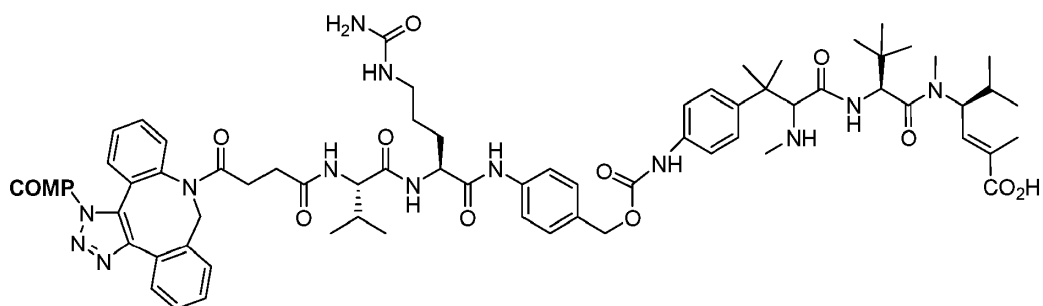
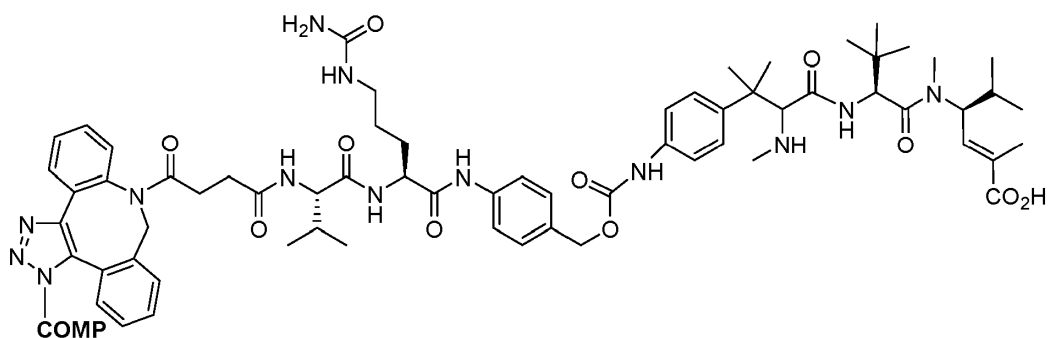
20

19. Konjugatet ifølge krav 18, hvor den andre forbindelsen er en rest av et polypeptid eller et antistoff.

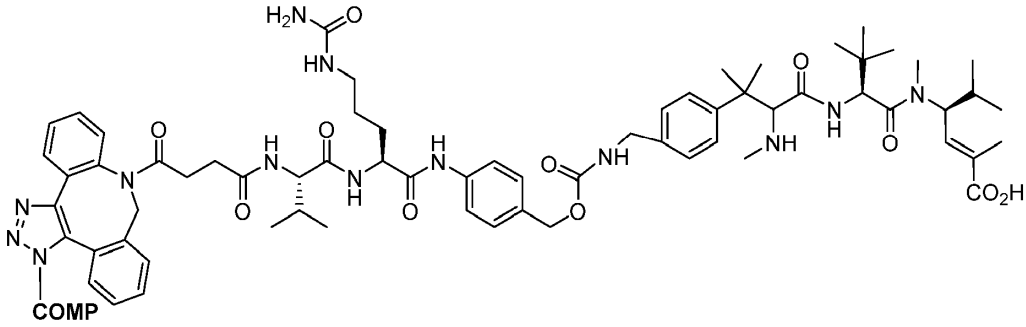
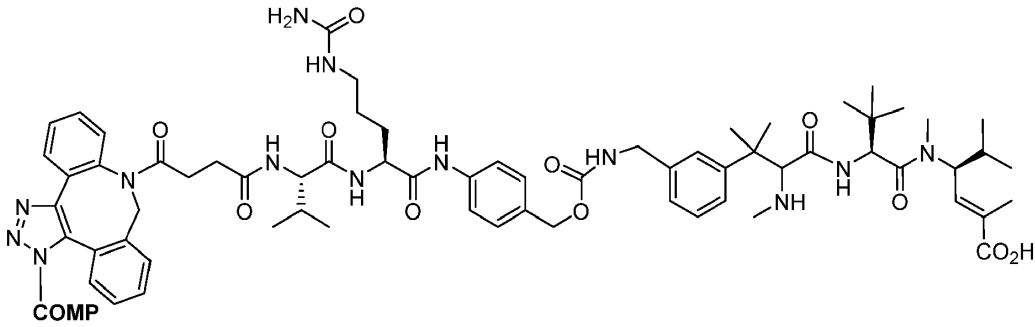
20. Et konjugat valgt fra gruppen som består av:



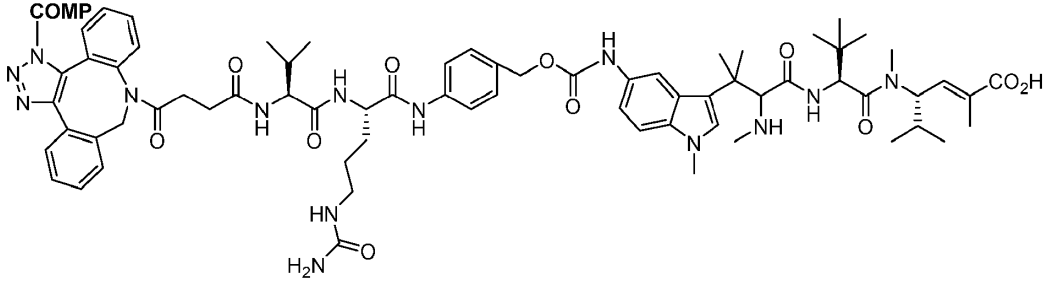
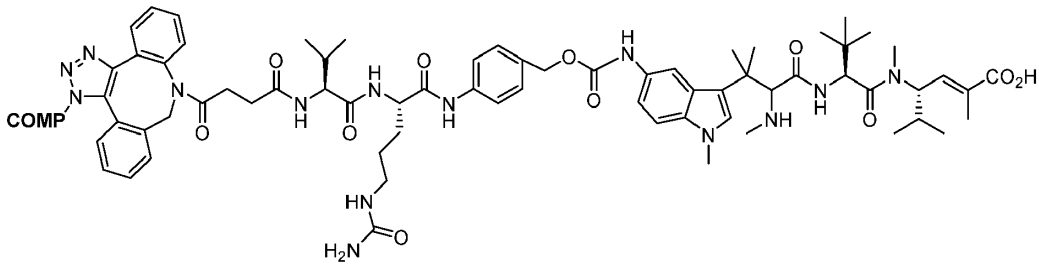
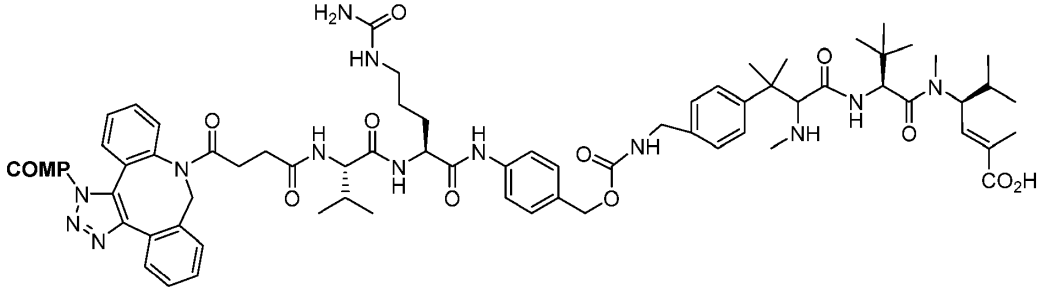
5



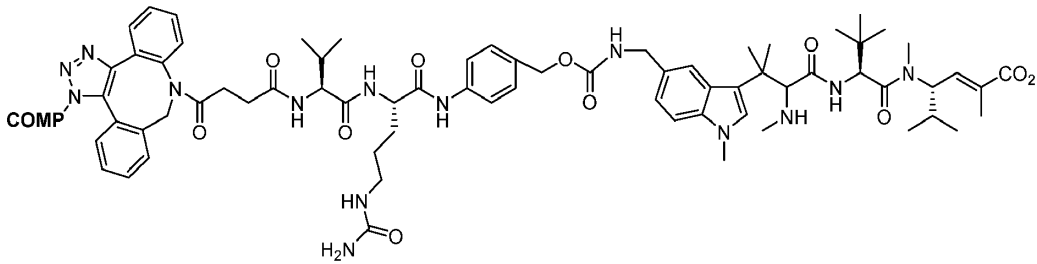
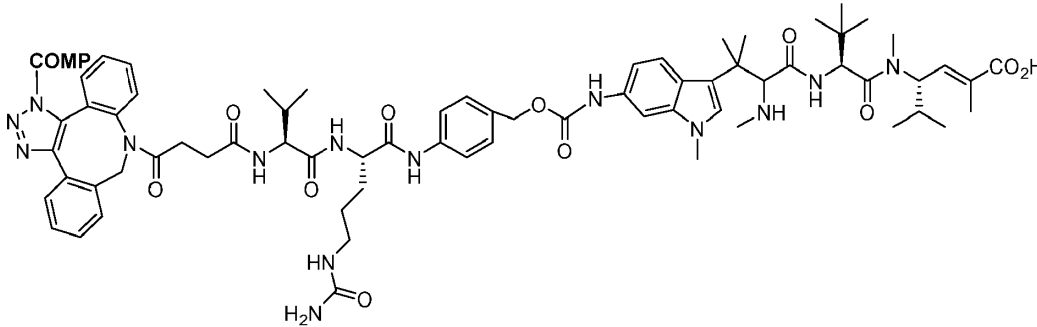
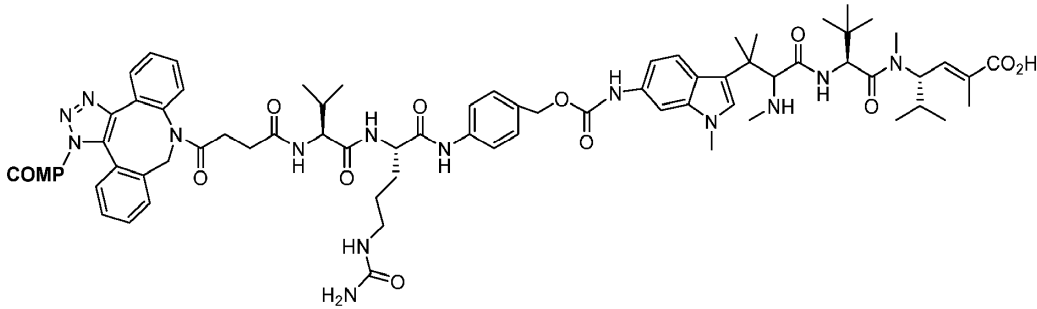
10



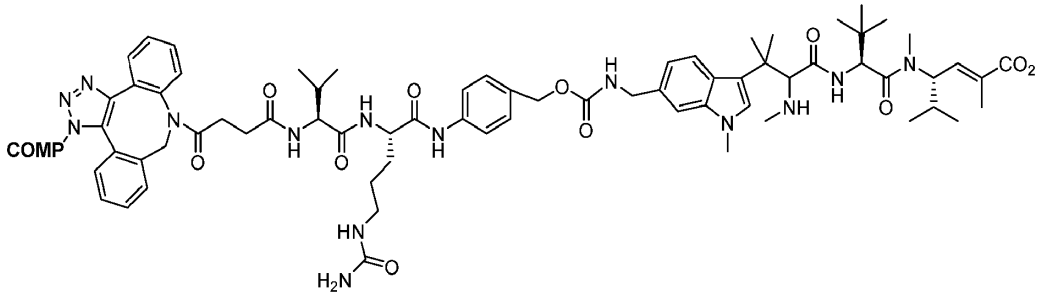
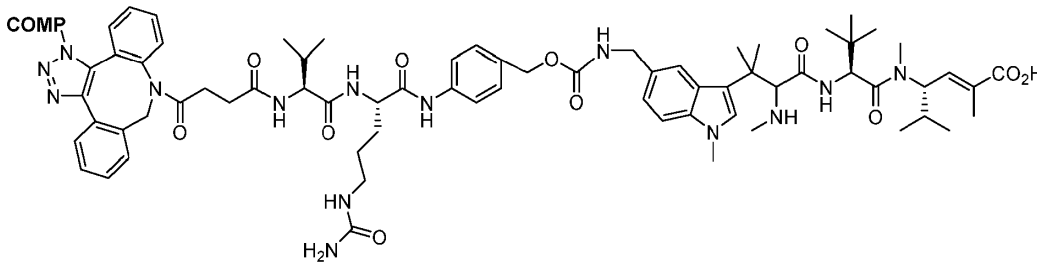
5

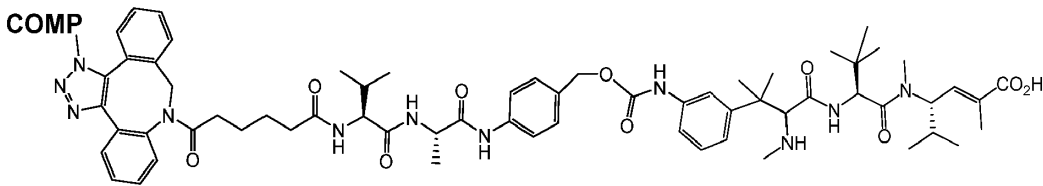
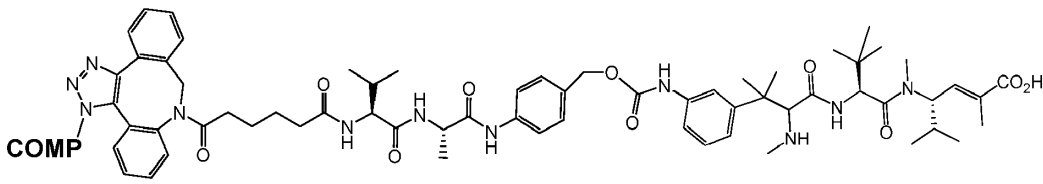
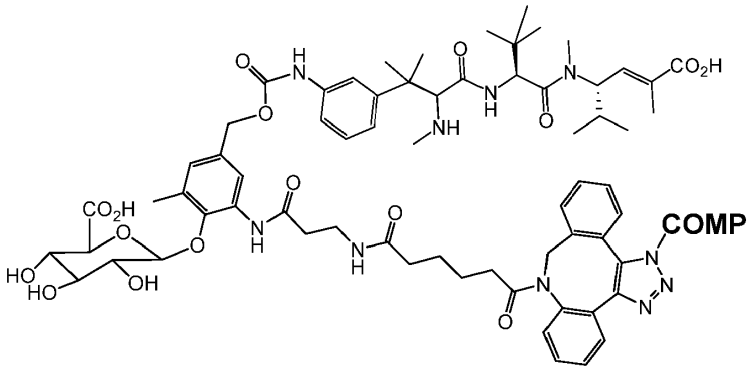
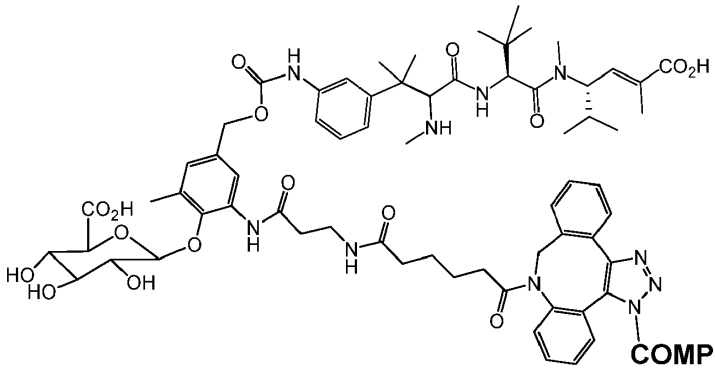
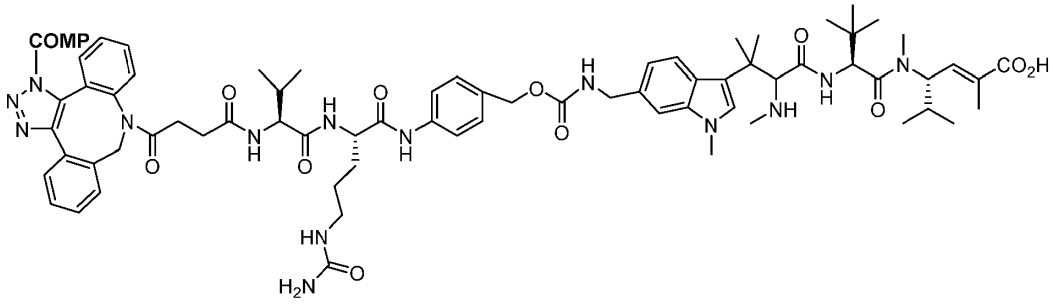


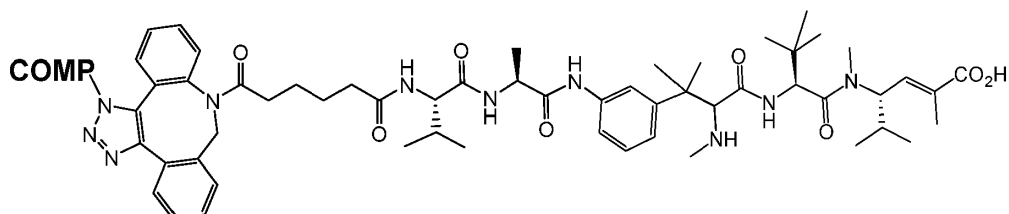
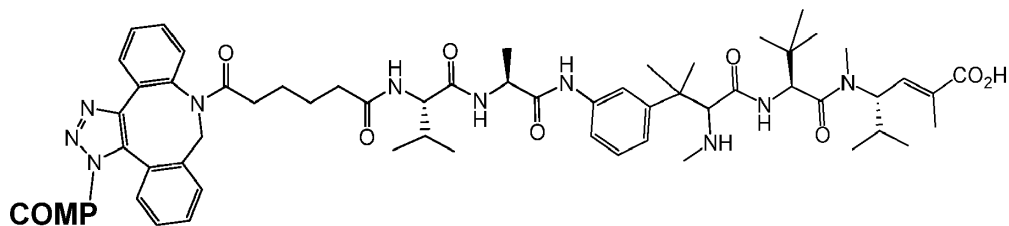
10



5



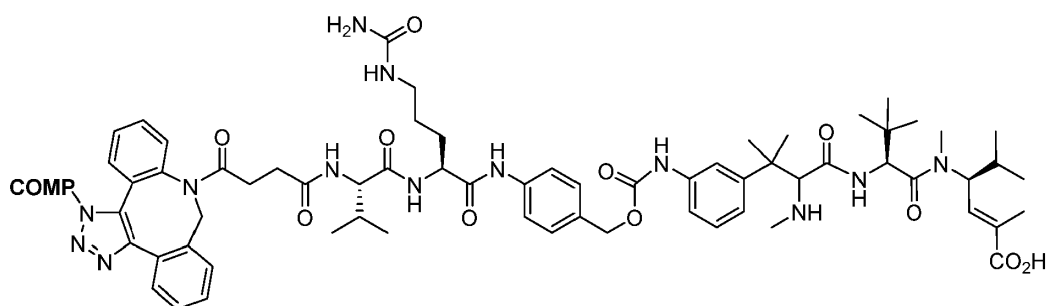




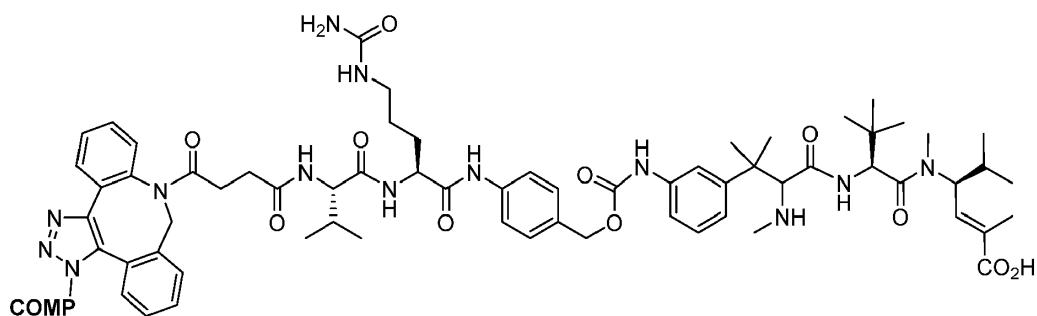
eller et farmasøytisk akseptabel salt, solvat, stereoisomer, eller tautomer derav.

5

21. Konjugatet ifølge krav 20, som er:



eller



;

eller et farmasøytisk akseptabel salt, solvat, stereoisomer, eller tautomer derav.

22. Konjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 18-21, hvor **COMP** er en rest av et polypeptid; eller **COMP** er en rest av et antistoff; eller **COMP** er en rest av en antistoffkjede.

20

23. En farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-17 eller konjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 18-22; og en farmasøytisk akseptabel eksipiens, bærer, eller fortynningsmiddel.

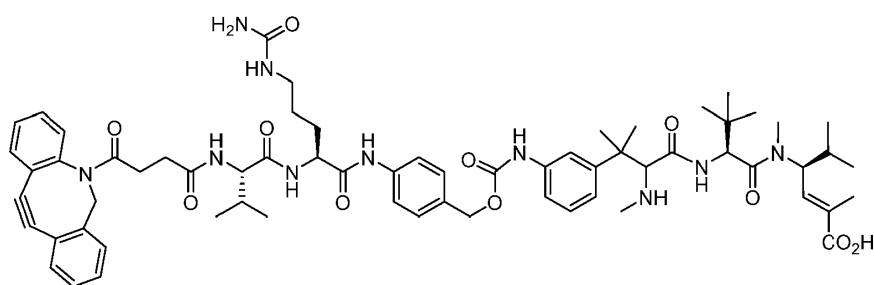
5 **24.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-17, konjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 18-22, eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 23 for anvendelse i terapi.

10 **25.** En effektiv mengde av forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-17, konjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 18-22, eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 23 for anvendelse i en fremgangsmåte for å hemme tubulin-polymerisering i et individ med behov for det; eller for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle

15 celleproliferasjon eller kreft i et individ med behov for det, eventuelt hvor kreften er småcellet lungekreft, ikke-småcellet lungekreft, eggstokk-kreft, platina-resistent eggstokk-kreft, eggstokk-adenokarsinom, endometriekreft, brystkreft, brystkreft som overuttrykker Her2, trippel-negativ brystkreft, et lymfom, storcelle lymfom; diffust blandet histiocytisk og lymfocytisk lymfom; follikulært B-celle lymfom, tykktarmskreft, tykktarmskarsinom, tykktarms-adenokarsinom, kolorektalt adenokarsinom, melanom, prostatakreft, eller multipel myelom.

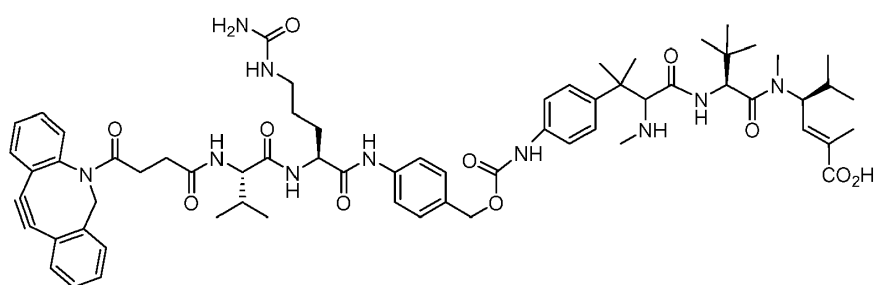
20

26. En fremgangsmåte for å produsere et konjugat, som omfatter å kontakte en forbindelse valgt fra gruppen som består av:

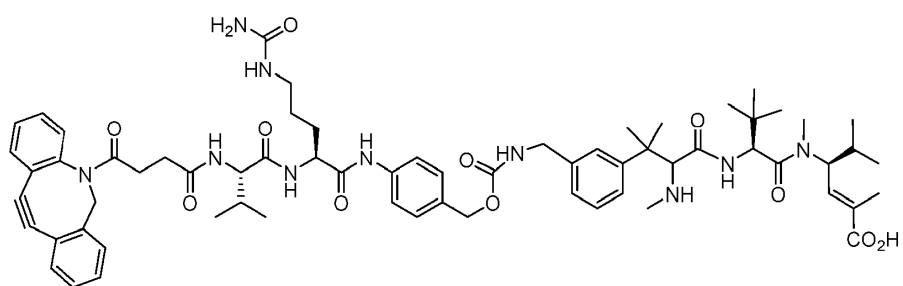


(101)

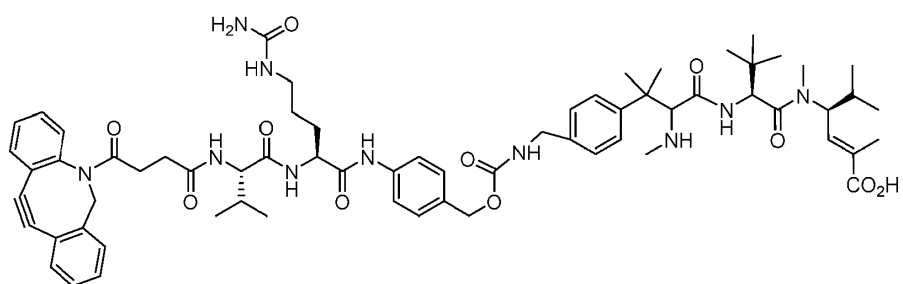
25



(102)

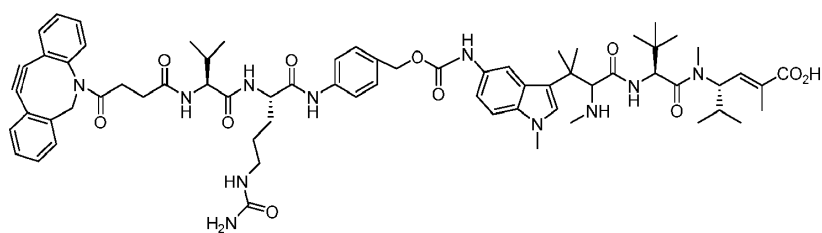


(103)

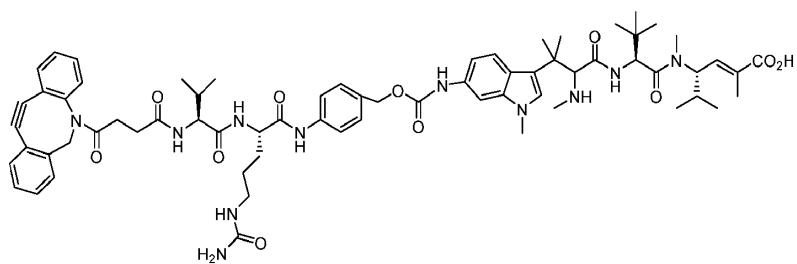


(104)

5

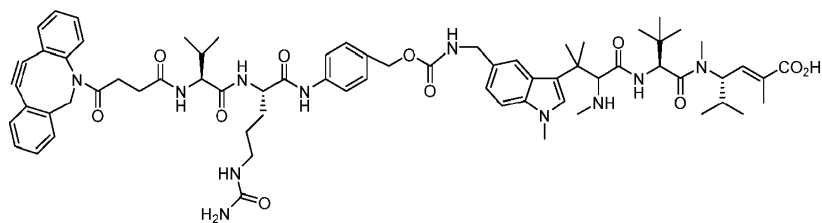


(105)

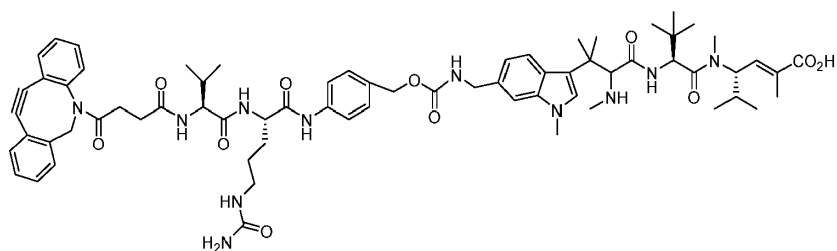


(106)

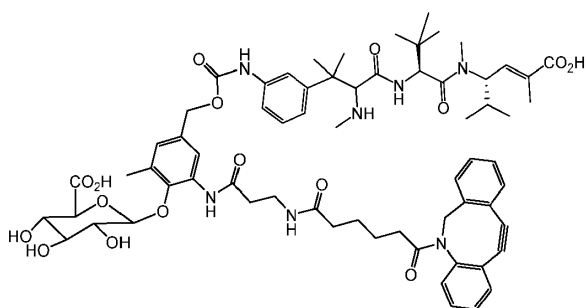
15



(107)

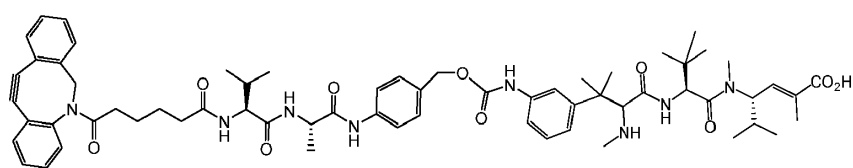


(108)



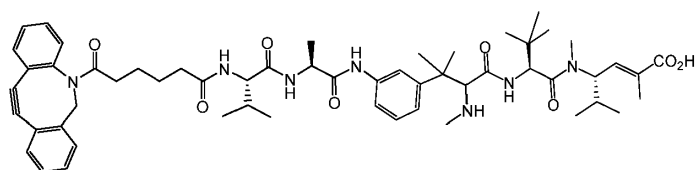
(109)

5



(110)

10



15

og (111);

med en andre forbindelse under betingelser egnet for å konjugere forbindelsen med en hvilken som helst av formlene (101)-(111) med den andre forbindelsen; hvor den andre forbindelsen omfatter et azid; eventuelt

hvor den andre forbindelsen er et polypeptid, et antistoff, eller en antistoffkjede.

5

27. Fremgangsmåten ifølge krav 26, hvor forbindelse (101) blir kontaktet med den andre forbindelsen som omfatter et azid.