



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3316885 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 491/22 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)

Norwegian Industrial Property Office

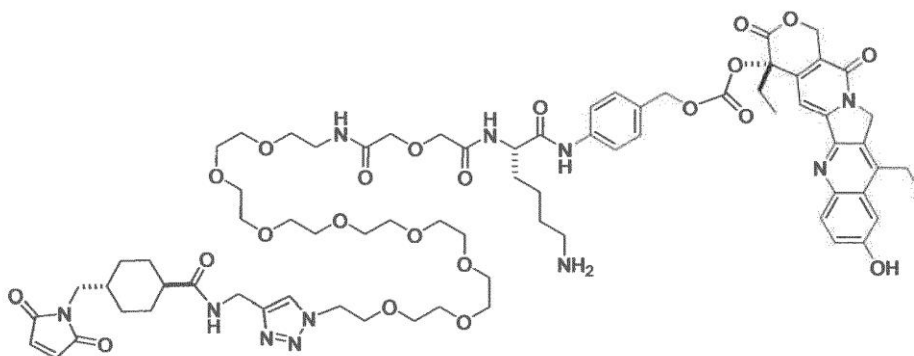
(45)	Translation Published	2021.11.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.06.23
(86)	European Application Nr.	16818645.0
(86)	European Filing Date	2016.06.29
(87)	The European Application's Publication Date	2018.05.09
(30)	Priority	2015.07.01, US, 201514789375 2016.05.23, US, 201615161806
(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	Immunomedics, Inc., 300 American Road, Morris Plains, NJ 07950, USA
(72)	Inventor	GOVINDAN, Serengulam V., 300 American Road, Morris Plains, New Jersey 07950, USA GALE, Jonathan B., 300 American Road, Morris Plains, New Jersey 07950, USA HOLMAN, Nicholas J., 300 American Road, Morris Plains, New Jersey 07950, USA GOLDENBERG, David M., 300 American Road, Morris Plains, New Jersey 07950, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTIBODY-SN-38 IMMUNOCONJUGATES WITH A CL2A LINKER
(56)	References Cited:	US-A1- 2004 208 883 US-A1- 2010 233 779 US-B2- 7 999 083 US-A1- 2014 170 063 US-A1- 2014 227 180 US-A1- 2011 305 631

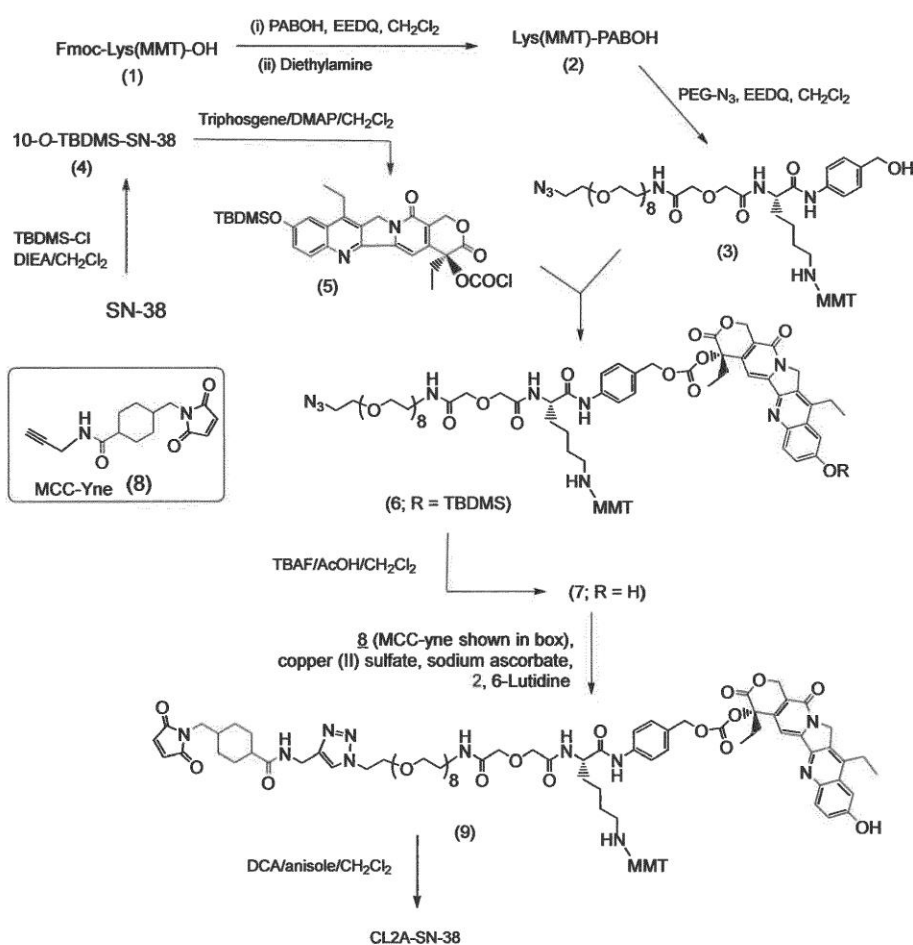
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse, CL2A-SN-38, av strukturen



5 omfattende å utføre et reaksjonsskjema som vist:



hvor intermediat 9 ikke eksponeres for trifenylosfin.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, ytterligere omfattende å anvende et 1,1 ganger molart overskudd av tetrabutylammoniumfluorid for å fjerne en silyl-beskyttende gruppe og omdanne intermediat 6 til intermediat 7.
- 5 3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, ytterligere omfattende å utføre tre vasker av et organisk ekstrakt omfattende intermediat 6 med 0,05 M natriumacetat-buffer, pH 5,3.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, ytterligere omfattende å utføre to vasker av
10 et organisk ekstrakt omfattende intermediat 7 med 0,25 M natriumcitrat-buffer, pH 6.
5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, ytterligere omfattende å rense intermediat 7 ved trinneluering fra en silikagel-kolonne med en blanding av diklormetan,
15 etylacetat og metanol.
6. Fremgangsmåte ifølge krav 1, ytterligere omfattende
 - a) å danne en bifasisk blanding omfattende (i) kobbersulfat og natriumaskorbat i vann og (ii) intermediat 7, intermediat 8 og 2,6-kollidin i diklormetan og
20 b) omrøre den bifasiske blandingen over natten ved romtemperatur.
7. Fremgangsmåte ifølge krav 1, ytterligere omfattende
 - a) å rense intermediat 9 med EDTA-vask og kromatografi og
b) å konsentrere intermediat 9 til et faststoff for lagring, før fjerning av en
25 silylgruppe fra intermediat 9 for å danne CL2A-SN-38.
8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, ytterligere omfattende (i) å danne en oppløsning av fast intermediat 9 og (ii) omsette intermediat 9 i oppløsning med dikloreddikksyre og anisol for å danne CL-2A-SN-38.
30
9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, ytterligere omfattende å felle ut CL2A-SN-38 ved dråpevis tilsetning av tert-butyl metyl eter (t-BME).
10. Fremgangsmåte for fremstilling av et SN38-konjugert protein eller peptid
35 omfattende fremgangsmåten ifølge krav 1 og ytterligere omfattende å omsette en maleinimid-variant av CL2A-SN38 med et redusert sulfhydryl på et protein eller peptid for å danne et SN38-konjugert protein eller peptid.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor proteinet eller peptidet er et antistoff eller et antigenbindende antistoff-fragment og det SN-38-konjugerte antistoffet eller antistoff-fragmentet er et immunokonjugat.
- 5 12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, ytterligere omfattende å rense immunokonjugatet ved tangential strømningsfiltrering (TFF), hvor denne TFF utføres med en 50.000 dalton molekylvekt utelukkelsesmembran ved å bruke 25- til 30-diafiltreringsvolumer av buffer.
- 10 13. Fremgangsmåte ifølge krav 11, ytterligere omfattende å formulere immunokonjugatet i Goods biologisk buffer ved en pH på 6,0 til 7,0 og frysetørke immunokonjugatet for lagring, hvor Goods biologisk buffer er valgt fra gruppen bestående av 2-(N-metylmorfolino)etansulfonsyre (MES), 3-(N-morfolino)propansulfonsyre (MOPS), 4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-etansulfonsyre (HEPES) og 1,4-piperazindietansulfonsyre (PIPES) i pH-området 6-7, foretrukket i pH-området 6,5 til 7 og en bufferkonsentrasjon på 10-100 mM.
- 15 14. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor antistoffet eller antistoff-fragmentet er bundet til mellom 6 og 8 kopier av CL2A-SN38.
- 20 15. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor antistoffet er valgt fra gruppen bestående av LL1 (anti-CD74), LL2 Ianti-CD22), RFB4 (anti-CD22), RS7 (anti-EGP-1), PAM4 (anti-MUC5AC), KC4 (anti-mukin), A19 (anti-CD19), A20 (anti-CD20), MN14 (anti-CEACAM5), MN-15 (anti-CEACAM6), MN-3 (anti-CEACAM6), R1 (anti-IGF-1R), Mu-9 (anti-CSAp), Immu 31 (anti-AFP), CC49 (anti-TAG-72), J591 (anti-PSMA), HuJ591 (anti-PSMA), AB-PG1-XG1-026 (anti-PSMA dimer), D2/B (anti-PSMA), G250 (anti-karbonsyre anhydrase IX) og hL243 (anti-HLA-DR).
- 25