



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3458100 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.10.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.07.01
(86)	European Application Nr.	17705364.2
(86)	European Filing Date	2017.02.13
(87)	The European Application's Publication Date	2019.03.27
(30)	Priority	2016.02.12, EP, 16155481 2016.12.23, EP, 16206761
(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	Byondis B.V., Microweg 22, 6545 CM Nijmegen, Nederland
(72)	Inventor	COUMANS, Rudy Gerardus Elisabeth, Synthon Biopharmaceuticals B.V.Microweg 22, 6545 CM Nijmegen, Nederland SPIJKER, Henri Johannes, 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	SELECTIVE REDUCTION OF CYSTEINE-ENGINEERED ANTIBODIES
(56)	References Cited:	WO-A2-2006/134174 WO-A1-2015/177360

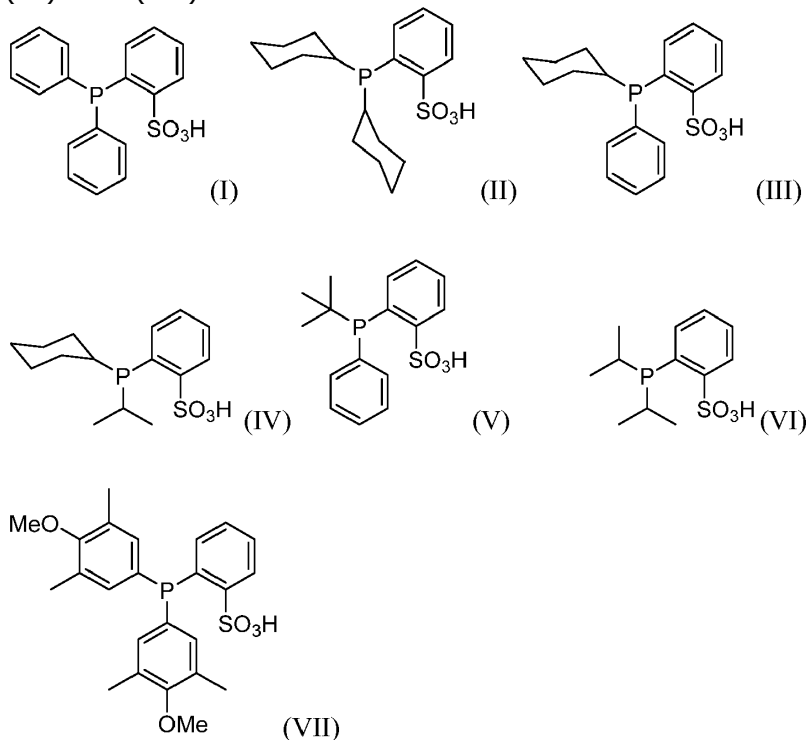
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

EP3458100

1

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for den selektive reduksjonen av et cysteinkonstruert antistoff som omfatter å reagere et antistoff som omfatter én eller flere konstruerte cysteiner i posisjoner valgt fra tungkjede 40, 41, 42 og 89 ifølge Kabat-nummersystemet, tungkjede 152, 153, 155 og 171 ifølge Eu-nummersystemet, lettkjede 40 og 41 ifølge Kabat-nummersystemet, og lettkjede 165 og 168 ifølge Eu-nummersystemet, med en forbindelse ifølge formel (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) eller (VII)



eller et salt derav.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori antistoffet omfatter ett eller flere konstruerte cysteiner i posisjoner valgt fra tungkjede 40, 41, 42, 152 og 153 og lettkjede 40, 41 og 165.

EP3458100

2

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvori antistoffet omfatter ett eller flere konstruerte cysteiner i posisjoner valgt fra tungkjede 41 og 42 og lettkjede 40 og 41.

5 **4.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori antistoffet omfatter ett konstruert cystein i tungkjedeposisjon 41.

10 **5.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori forbindelsen ifølge formel (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) eller (VII) er nærværende i en mengde på minst én molekvivalent per molmengde konstruert cystein.

6. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori forbindelsen er en forbindelse ifølge formel (I) eller et salt derav.

15 **7.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori antistoffet er et monospesifikt antistoff mot ett av målene valgt fra gruppen bestående av anneksin AI, B7H4, CA6, CA9, CA15-3, CA19-9, CA125, CA242, CCR2, CCR5, CD2, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD47, CD56, CD70, CD74, CD79, CD115, CD123, CD138, CD203c, CD303, CD333, CEA, CEACAM, 20 CLCA-1, CLL-1, c-MET, Cripto, CTLA4, DLL3, EGFL, EGFR, EPCAM, Eph-antistoffer, slik som EphA2 eller EphB3, ETBR, FAP, FcRL5, FGF, FGFR3, FOLR1, GCC, GPNMB, HER2, HMW-MAA, integrin, IGF1R, L6, Lewis A som karbohydrat, Lewis Y, LIV1, mesotelin, MUC1, MUC16, NaPi2b, Nectin-4, PSMA, PTK7, SLC44A4, STEAP-1, 5T4 (eller TPBG, trofoblastglykoprotein), TF (vevsfaktor), TF-Ag, Tag72, 25 TNF, TROP2, VEGF og VLA; eller et bispesifikt antistoff mot en kombinasjon av to mål valgt fra gruppen.

30 **8.** Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori antistoffet er valgt fra gruppen bestående av et anti-CD 115-antistoff, et anti-CD 123-antistoff, et anti-c-MET-antistoff, et anti-Cripto-antistoff, et anti-FAP-antistoff, et anti-GPNMB-antistoff, et anti-HER2-antistoff, et anti-integrin-antistoff, et anti-Lewis Y-antistoff, et anti-MUC1-antistoff, et anti-MUC16-antistoff, et anti-PSMA-antistoff, et anti-5T4-antistoff, et

EP3458100

3

anti-TF-antistoff, et anti-TF-Ag-antistoff, et anti-Tag72-antistoff og et anti-TROP2-antistoff.

5 **9.** Fremgangsmåte for fremstillingen av et antistoffkonjugat som omfatter fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8.

10. Fremgangsmåten ifølge krav 9 som ytterligere omfatter konjugasjon av en terapeutisk enhet, et radiofarmasøytikum, en fluorescerende markør eller en hydrofil polymer via en spaltbar eller ikke-spaltbar linker.

10

11. Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori den terapeutiske enheten er en tubulininhibitor, et ribosom-inaktiverende protein, et DNA-mindre-spor-bindemiddel, et DNA-skadende middel, et DNA-alkylerende middel, et DNA-interkalerende middel, et DNA-kryssbindende middel, en RNA-polymeraseinhibitor, et DNA-spaltende middel eller et middel som avbryter proteinsyntese eller funksjonen av essensielle cellulære proteiner.

15

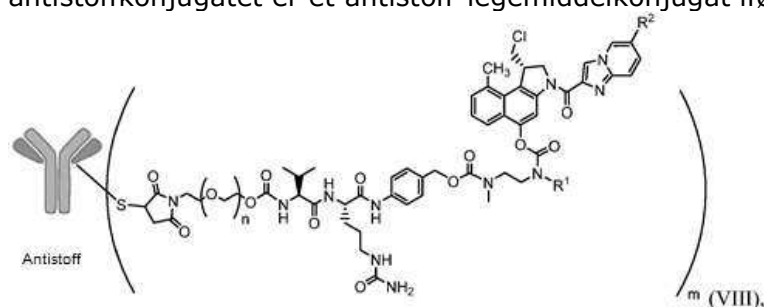
12. Fremgangsmåten ifølge krav 10 eller 11, hvori den terapeutiske enheten er et duokarmycin, en CBI-dimer, et kalicheamicin, et PBD, en PBD-dimer, et maytansinoid, et tubulysin, et kamptotecin, et amanitin eller et auristatinderivat.

20

13. Fremgangsmåten ifølge krav 12, hvori den terapeutiske enheten er et duokarmycin-derivat.

25

14. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 13, hvori antistoffkonjugatet er et antistoff-legemiddelkonjugat ifølge formel (VIII),



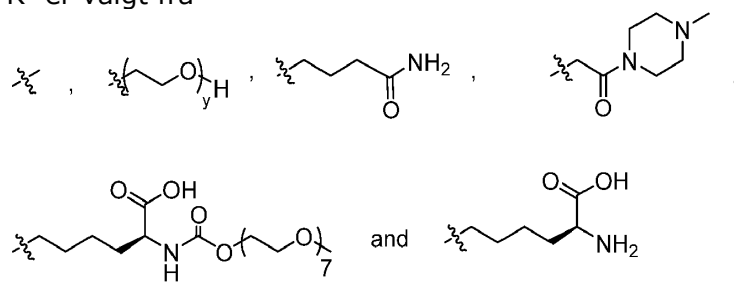
EP3458100

4

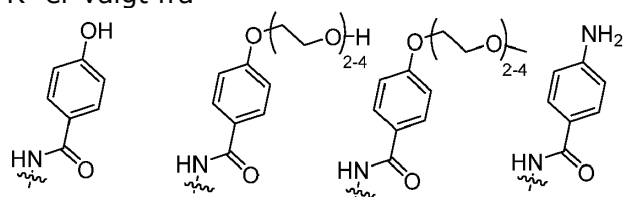
hvor

n er 0-3, foretrukket 0-1,

m representerer en gjennomsnittlig DAR fra 1 til 6, foretrukket fra 1 til 4,

5 R^1 er valgt fra

y er 1-16 og

10 R^2 er valgt fra

15 **15.** Fremgangsmåten ifølge krav 14, hvor antistoff-legemiddelkonjugatet er ifølge formel (IX)

