



NORWAY

(12) Translation of European patent specification

(11) NO/EP 3466976 B1

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 491/052 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.01.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.09.08
(86)	European Application Nr.	18204861.1
(86)	European Filing Date	2015.01.28
(87)	The European Application's Publication Date	2019.04.10
(30)	Priority	2014.01.31, JP, 2014017777, 2014.08.22, JP, 2014168944 2014.11.10, JP, 2014227886
(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
(62)	Divided application	EP3101032, 2015.01.28
(73)	Proprietor	Daiichi Sankyo Company, Limited, 3-5-1 Nihonbashi-Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan
(72)	Inventor	Naito, Hiroyuki, c/o Daiichi Sankyo Company Limited1-2-58 Hiromachi Shinagawa-ku, Tokyo, Tokyo 140-8710, Japan Ogitani, Yusuke, c/o Daiichi Sankyo Company Limited1-2-58 Hiromachi Shinagawa-ku, Tokyo, Tokyo 140-8710, Japan Masuda, Takeshi, c/o Daiichi Sankyo Company Limited1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo, Tokyo 140-8710, Japan Nakada, Takashi, c/o Daiichi Sankyo Company Limited1-2-58 Hiromachi Shinagawa-ku, Tokyo, Tokyo 140-8710, Japan Yoshida, Masao, c/o Daiichi Sankyo Company Limited1-2-58 Hiromachi Shinagawa-ku, Tokyo, Tokyo 140-8710, Japan Ashida, Shinji, c/o Daiichi Sankyo Company Limited1-2-58 Hiromachi Shinagawa-ku, Tokyo, Tokyo 140-8710, Japan Morita, Koji, c/o Daiichi Sankyo Company Limited1-2-58 Hiromachi Shinagawa-ku, Tokyo, Tokyo 140-8710, Japan Miyazaki, Hideki, c/o Daiichi Sankyo Company Limited1-2-58 Hiromachi Shinagawa-ku, Tokyo, Tokyo 140-8710, Japan Kasuya, Yuji, c/o Daiichi Sankyo Company Limited1-2-58 Hiromachi Shinagawa-ku, Tokyo, Tokyo 140-8710, Japan Hayakawa, Ichiro, c/o Daiichi Sankyo Company Limited1-2-58 Hiromachi Shinagawa-ku, Tokyo, Tokyo 140-8710, Japan Abe, Yuki, c/o Daiichi Sankyo Company Limited1-2-58 Hiromachi Shinagawa-ku, Tokyo, Tokyo 140-8710, Japan

(54) Title **ANTI-HER2 ANTIBODY-DRUG CONJUGATE**

(56) References

Cited:

EP-A1- 0 916 348

EP-A1- 2 907 824

WO-A1-2011/011474

PATRICK J. BURKE ET AL: "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Antibody-Drug Conjugates Comprised of Potent Camptothecin Analogues", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, vol. 20, no. 6, 17 June 2009 (2009-06-17), pages 1242-1250, XP055079987, ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/bc9001097

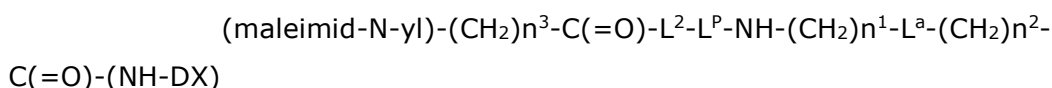
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters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

EP 3 466 976

1

Patentkrav

1. En fremgangsmåte for å produsere et antistofflegemiddelkonjugat som omfatter å reagere en forbindelse representert av den følgende formelen:



med et anti-HER2-antistoff eller et reaktivt derivat derav og å konjugere en legemiddelbindeledenhet til antistoffet ved en fremgangsmåte for å danne en tioeterbinding på et disulfidbindingssted til stede i hengselsdelen av antistoffet, hvor

n^1 representerer et heltall på 0 til 6,

n^2 representerer et heltall på 0 til 5,

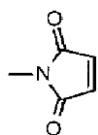
n^3 representerer et heltall på 2 til 8,

L^2 representerer $-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{n^4}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ eller en enkeltbinding, hvor n^4 representerer et heltall på 1 til 6,

L^p representerer tetrapeptidresten $-\text{GGFG}-$ hvor G representerer glycin og F representerer fenylalanin,

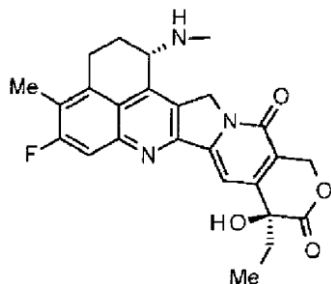
L^a representerer $-\text{O}-$ eller en enkeltbinding, og

(maleimid-N-yl)- er en gruppe representert av den følgende formelen:



hvor nitrogenatomet er forbindelsesposisjonen, og

$-(\text{NH-DX})$ er en gruppe representert av den følgende formelen:



hvor nitrogenatomet i aminogruppen i posisjon 1 er forbindelsesposisjonen.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor forbindelsen er én valgt fra den følgende gruppen:

- 5 (maleimid-N-yl)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-yl)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-
 10 C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 15 (maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-yl)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 20 (maleimid-N-yl)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-yl)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX), og
 25 (maleimid-N-yl)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX).

3. Fremgangsmåten ifølge krav 2, hvor forbindelsen er én valgt fra den følgende gruppen:

- 30 (maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),

EP 3 466 976

3

(maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX), og

(maleimid-N-yl)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX).

5

4. Fremgangsmåten ifølge krav 3, hvor forbindelsen er:

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

10

5. Fremgangsmåten ifølge krav 3, hvor forbindelsen er:

(maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX).

15

6. Fremgangsmåten ifølge krav 3, hvor forbindelsen er:

(maleimid-N-yl)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX).

20

7. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor antistofflegemiddelkonjugatet har en legemiddelbindeleddstruktur representert av den følgende formelen:

- (Succinimid-3-yl-N)-(CH₂)ⁿ³-C(=O)-L²-L^P-NH-(CH₂)ⁿ¹-L^a-(CH₂)ⁿ²-C(=O)-(NH-DX),

25

som er konjugert til anti-HER2-antistoffet via tioeterbindingen dannet på disulfidbindingsstedet til stede i hengselsdelen av anti-HER2-antistoffet.

30

8. Fremgangsmåten ifølge krav 4, hvor antistofflegemiddelkonjugatet har en legemiddelbindeleddstruktur representert av den følgende formelen:

EP 3 466 976

4

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

5 som er konjugert til anti-HER2-antistoffet via tioeterbindingen dannet på disulfid-bindingsstedet til stede i hengselsdelen av anti-HER2-antistoffet.

9. Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvor antistofflegemiddelkonjugatet har en legemiddelbindeleddstruktur representert av den følgende formelen:

10

- (Succinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),

15

som er konjugert til anti-HER2-antistoffet via tioeterbindingen dannet på disulfid-bindingsstedet til stede i hengselsdelen av anti-HER2-antistoffet.

10. Fremgangsmåten ifølge krav 6, hvor antistofflegemiddelkonjugatet har en legemiddelbindeleddstruktur representert av den følgende formelen:

20

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

25

som er konjugert til anti-HER2-antistoffet via tioeterbindingen dannet på disulfid-bindingsstedet til stede i hengselsdelen av anti-HER2-antistoffet.

11. Fremgangsmåten i følge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor anti-HER2-antistoffet omfatter en tung kjede som består av en aminosyresekvens som består av aminosyrerestene 1 til 449 av SEQ ID NO: 1 og en lett kjede som består av aminosyresekvensen representert av SEQ ID NO: 2.

30

12. Fremgangsmåten i følge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor anti-HER2-antistoffet omfatter en tung kjede som består av aminosyresekvensen

EP 3 466 976

5

representert av SEQ ID NO: 1 og en lett kjede som består av aminosyresekvensen representert av SEQ ID NO: 2.

5 **13.** Fremgangsmåten i følge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor et gjennomsnittlig antall enheter av den valgte ene legemiddelbindeleddstrukturen konjugert per antistoff er i et område på fra 2 til 8.

10 **14.** Fremgangsmåten i følge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor et gjennomsnittlig antall enheter av den valgte ene legemiddelbindeleddstrukturen konjugert per antistoff er i et område på fra 3 til 8.