



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3592393 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/60 (2017.01)
A61K 38/26 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.03.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.12.01
(86)	European Application Nr.	18713014.1
(86)	European Filing Date	2018.03.10
(87)	The European Application's Publication Date	2020.01.15
(30)	Priority	2017.03.10, US, 201762469989 P 2017.09.28, US, 201762564820 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	QuiaPEG Pharmaceuticals AB, Virdings Allé 32 B, 75450 Uppsala, Sverige
(72)	Inventor	KWIATKOWSKI, Marek, Mellanvagen 7A, 756 45 Uppsala, Sverige SUND, Christian, Mogardsvagen 19, 143 43 Varby, Sverige
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

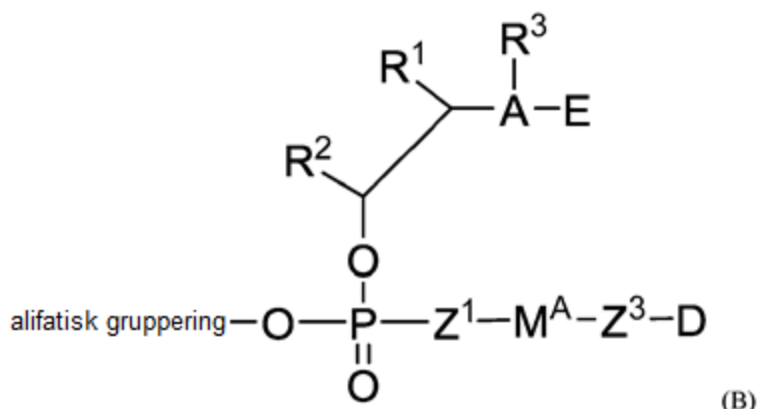
(54) Title **RELEASABLE CONJUGATES**

(56) References
Cited: WO-A1-2015/095755
WO-A2-2013/186632
Ahmed Alouane ET AL: "Self-Immolative Spacers: Kinetic Aspects, Structure-Property Relationships, and Applications", Angewandte Chemie, vol. 54, no. 26, 5 June 2015 (2015-06-05), pages 7492-7509, XP055406448, DE ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.201500088

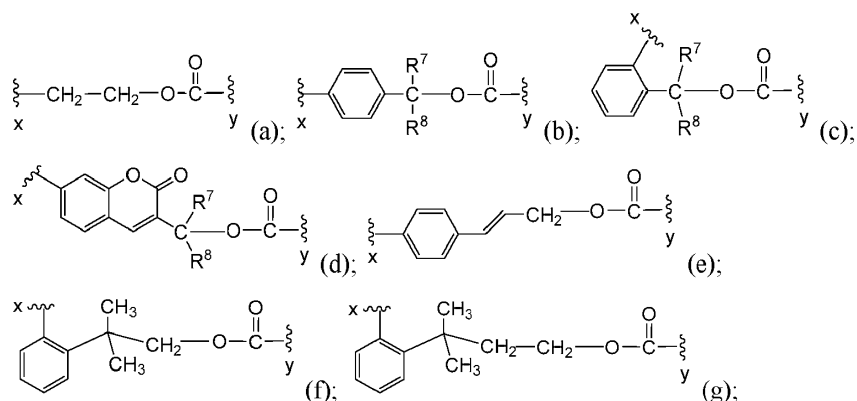
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters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

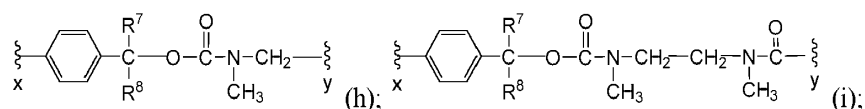
Patentkrav

1. Forbindelse på formelen (B)



- 5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, der:
 den alifatiske grupperingen er valgt blant en polymer, R^P , og en gruppe valgt blant:
 polymer-L-(CH₂)_m- og polymer-L-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m-;
 R^P er valgt blant eventuelt substituert C₁₋₆-alkyl, eventuelt substituert C₁₋₃-alkyl-O-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m-, og eventuelt substituert C₃₋₇-sykloalkyl;
- 10 L er en forbindende gruppe;
 m og p hver uavhengig er et heltall fra 1 til 10;
 D er en rest av et biologisk virksomt legemiddel;
 Z^1 er O;
 Z^3 er valgt blant O og N(R^N), eller Z^3 er fraværende;
- 15 A er O eller N, der, når A er O, så er R^3 fraværende;
 R^N er valgt blant H og eventuelt substituert C₁₋₆-alkyl;
 R^3 er valgt blant H og C₁₋₆-alkyl, eller
 R^3 og R^1 , sammen med A og karbonatomet som R^1 er bundet til, danner en eventuelt substituert 4- til 7-leddet alifatisk heterosyklisk ring; eller
- 20 R^3 og R^2 , sammen med A, karbonatomet som R^1 er bundet til, og karbonatomet som R^2 er bundet til, danner en eventuelt substituert 4- til 8-leddet alifatisk heterosyklisk ring;
 M^A er en selveliminerende gruppe som har en av formlene (a)–(i):





der x angir et bindepunkt til Z^1 , og y angir et bindepunkt til Z^3 ;

R^1 og R^2 er uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen, eventuelt substituert C_{1-6} -alkyl, eventuelt substituert C_{6-10} -aryl og eventuelt substituert 5- til 14-leddet heteroaryl;

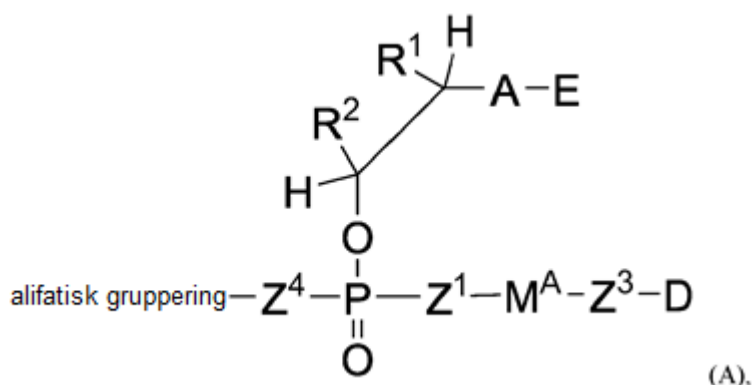
eller R^1 og R^2 er forbundet sammen med karbonatomene de er bundet til, slik at de danner en eventuelt substituert C_{3-7} -sykloalkylring, en eventuelt substituert 4- til 7-leddet alifatisk heterosyklisk ring, et eventuelt substituert C_{6-10} -aryl eller et eventuelt substituert 5- til 14-leddet heteroaryl;

eller R^1 og R^2 er forbundet sammen, slik at de danner et riboseringsystem;

R^7 og R^8 er uavhengig valgt blant H og C_{1-6} -alkyl; og

E er en gruppering som kan spaltes av.

2. Forbindelse på formelen (A):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, der:

den alifatiske grupperingen er valgt blant en polymer, R^P og en gruppe valgt blant: polymer- $L-(CH_2)_m$ - og polymer- $L-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m$;

R^P er valgt blant eventuelt substituert C_{1-6} -alkyl, eventuelt substituert C_{1-3} -alkyl- $O-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m$ -, og eventuelt substituert C_{3-7} -sykloalkyl;

L er en forbindende gruppe;

m og p hver uavhengig er et heltall fra 1 til 10;

D er en rest av et biologisk virksomt legemiddel;

Z^1 er O;

Z^3 er valgt blant O og $N(R^N)$, eller Z^3 er fraværende;

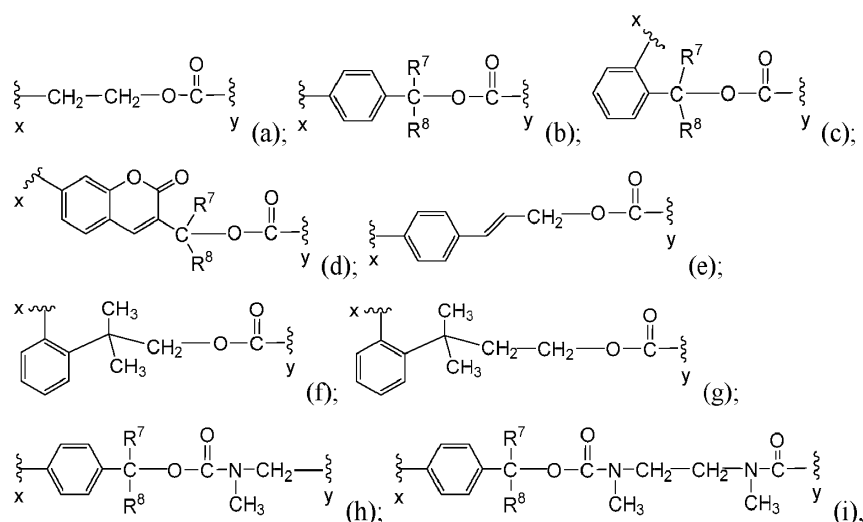
Z^4 er valgt blant O og S;

A er valgt blant O og $N(R^N)$;

R^N er valgt blant H og eventuelt substituert C_{1-4} -alkyl;

M^A er en diradikal valgt blant:

a) en selveliminerende gruppe som har en av formlene (a)–(i):



der x angir et bindepunkt til Z^1 og y angir et bindepunkt til Z^3 ;

R^1 og R^2 er uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen, eventuelt substituert C_{1-6} -alkyl, eventuelt substituert C_{6-10} -aryl og eventuelt substituert 5- til 14-leddet heteroaryl;

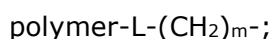
eller R^1 og R^2 er forbundet sammen med karbonatomene de er bundet til, slik at de danner en eventuelt substituert C_{3-7} -sykloalkylring, en eventuelt substituert 4- til 7-leddet alifatisk heterosyklisk ring, et eventuelt substituert C_{6-10} -aryl eller et eventuelt substituert 5- til 14-leddet heteroaryl;

eller R^1 og R^2 er forbundet sammen, slik at de danner et riboseringsystem;

R^7 og R^8 er uavhengig valgt blant H, C_{1-6} -alkyl, amino, $(C_{1-6}$ -alkyl)amino, di- $(C_{1-6}$ -alkyl)amino, acylamino og en beskyttet aminogruppe; og

E er en gruppering som kan spaltes av.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, der den alifatiske grupperingen er valgt blant en polymer, R^p og en gruppe på formelen:

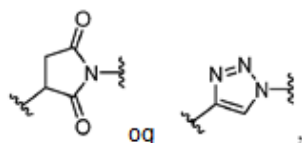


R^p er valgt blant eventuelt substituert C_{1-6} -alkyl og eventuelt substituert C_{3-7} -sykloalkyl; og

m er et heltall fra 1 til 10.

4. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, der den alifatiske grupperingen er en gruppe på formelen: $\text{polymer-L-(CH}_2\text{)}_m\text{-}$.

5. Forbindelse ifølge et av kravene 1–4, der L er en forbindende gruppe som omfatter et heterosykloalkylen eller et heteroarylen, eller der L er en forbindende gruppe som omfatter et suksinimid eller en triazol, eller der L er en forbindende gruppe på en av de følgende formlene:

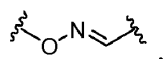


der



angir et bindepunkt mellom den forbindende gruppen og polymeren eller CH₂-gruppen, eller der den forbindende gruppen L er en forbindende gruppe på formelen:

5

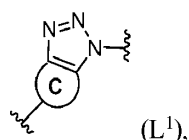


der



angir et bindepunkt mellom den forbindende gruppen og polymeren eller CH₂-gruppen, eller der den forbindende gruppen L omfatter en gruppe på formelen (L¹):

10



der ring C er valgt fra gruppen som består av et eventuelt substituert C₈₋₁₆-sykloalkyl og et eventuelt substituert 8- til 16-leddet heterosykloalkyl, og



15 angir et bindepunkt mellom den forbindende gruppen og polymeren eller CH₂-gruppen.

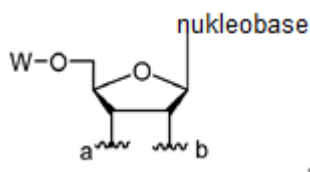
6. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, der den alifatiske grupperingen er en polymer, eventuelt der polymeren er valgt fra gruppen som består av poly(alkylenglykol), poly(oksyetylert polyol), poly(olefinisk alkohol), poly(α -hydroksysyre), poly(vinylalkohol), polyoksazolin, og kopolymerer av dette, eventuelt ytterligere der polymeren er en polyetylenglykol.

20

7. Forbindelse ifølge et av kravene 1-6, der R¹ og R² hver er hydrogen.

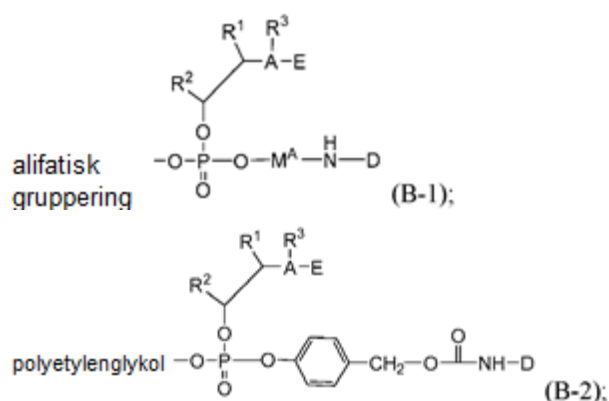
8. Forbindelse ifølge et av kravene 1-6, der R¹ og R² sammen danner et riboseringsystem av et ribonukleosid, eventuelt der R¹ og R² sammen danner et riboseringsystem på formelen:

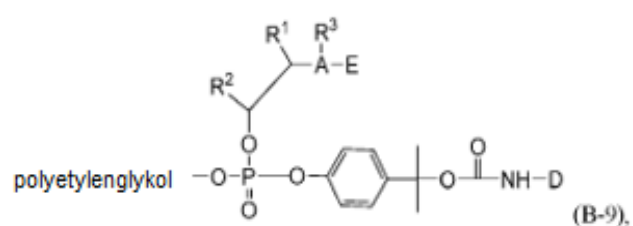
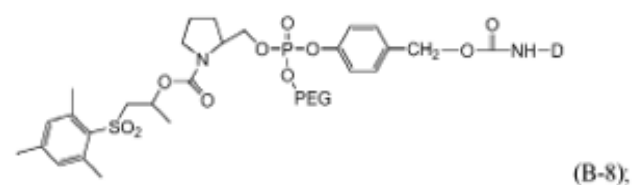
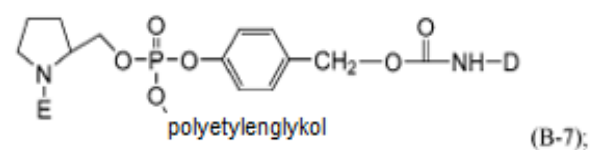
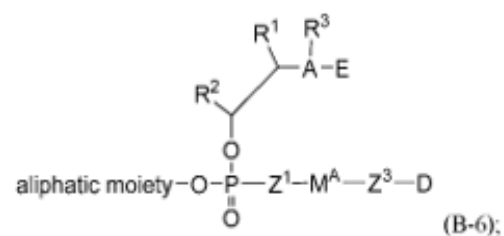
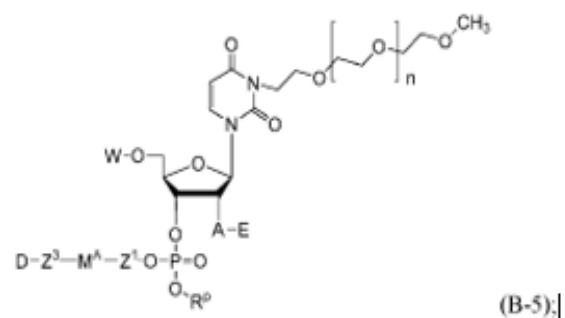
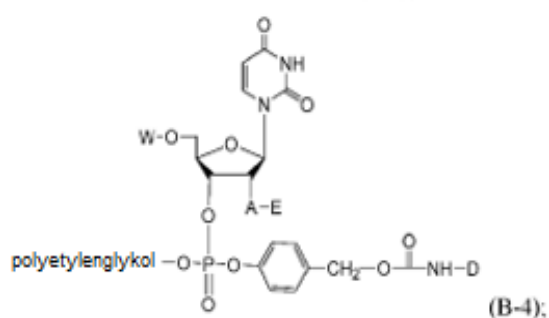
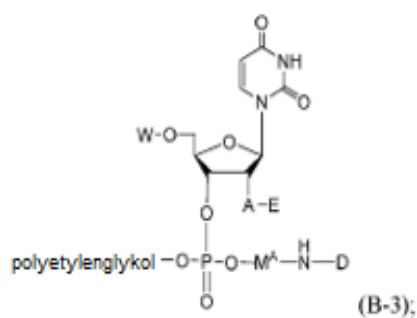
25



der enten a angir et bindepunkt til O og b angir et bindepunkt til A, a angir et bindepunkt til A og b angir et bindepunkt til O, og der W er valgt fra gruppen som består av H, en acylgruppe og en beskyttende gruppe.

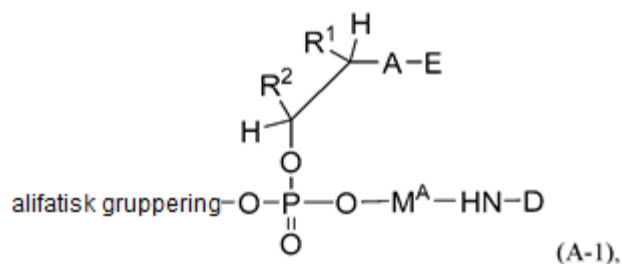
- 5 9. Forbindelse ifølge et av kravene 1–8, der A er O, eller der A er NR^3 , eventuelt der R^3 og R^1 , sammen med A og karbonatomet R^1 er bundet til, danner en eventuelt substituert 4- til 7-leddet alifatisk heterosyklisk ring, eller der A er NH, eller der A er $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})$.
- 10 10. Forbindelse ifølge et av kravene 1–9, der E kan spaltes av ved hjelp av et enzym valgt fra gruppen som består av en esterase, en spesifikk eller en uspesifikk peptidase, en reduktase, en oksidase, en glykosidase, en hydrolase, en glykosyltransferase og en transaminase, eller der E kan spaltes av ved hjelp av et enzym valgt fra gruppen som består av en esterase, en reduktase, en oksidase, et glykosid, en hydrolase og glykosyltransferase, eller der E kan spaltes av uten enzym ved sur eller fysiologisk pH, 15 eller der E kan spaltes av ved hjelp av et reduktaseenzym, eller der E inneholder en ditiogruppe som kan spaltes av ved hjelp av en biogen tiol, eller der E kan spaltes av ved hjelp av et glykosidhydrolaseenzym, eller der E kan spaltes av ved hjelp av et esteraseenzym, eller der E kan spaltes av ved hjelp av hydrolyse ved fysiologisk pH, eller der E kan spaltes av ved sur pH.
- 20 11. Forbindelse ifølge et av kravene 1–10, der D er en rest av et terapeutisk protein, eventuelt der det terapeutiske proteinet er oksyntomodulin (OXM), liraglutid eller etanercept, eller der det terapeutiske proteinet er et monoklonalt antistoff, eventuelt der det monoklonale antistoffet er omalizumab, eller der D er en rest av et lavmolekylært 25 legemiddel.
12. Forbindelse ifølge et av kravene 1 og 3–11, der forbindelsen på formelen (B) har en av de følgende formlene:



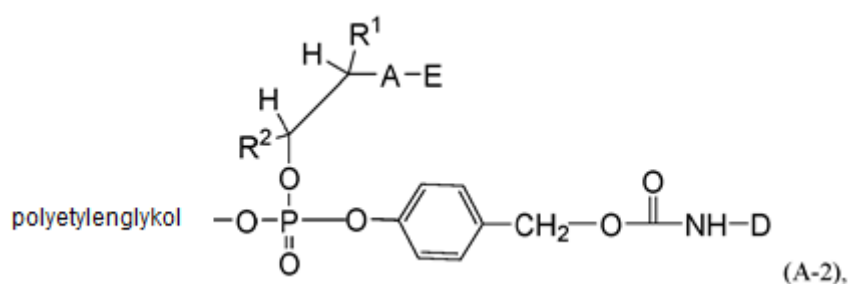


eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette.

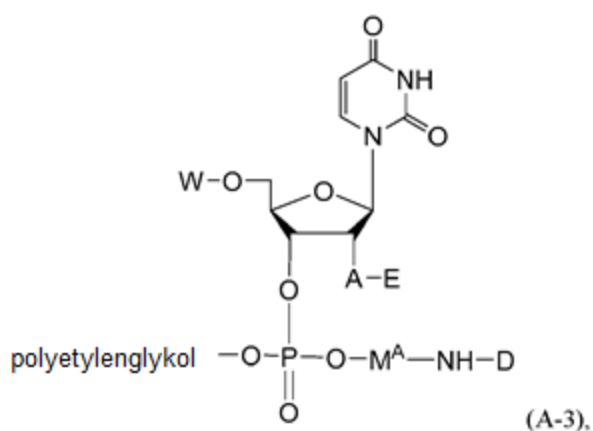
13. Forbindelse ifølge et av kravene 2-11, der forbindelsen på formelen (A) har formelen (A-1):



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, eller der forbindelsen på formelen (A) har formelen (A-2):

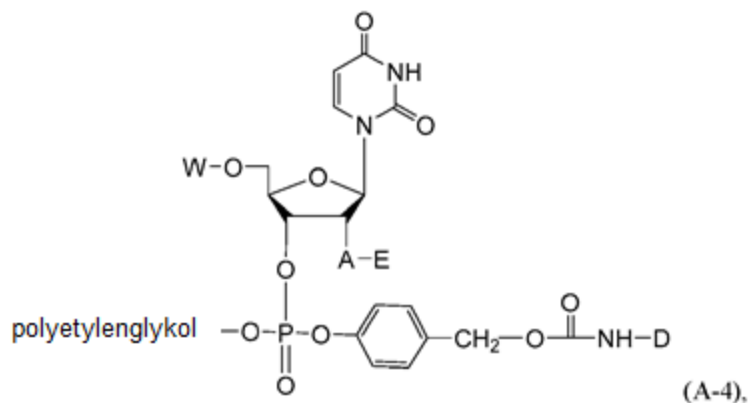


eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, eller der forbindelsen på formelen (A) har formelen (A-3):

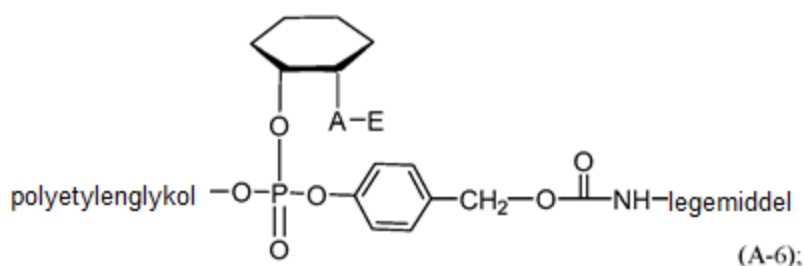
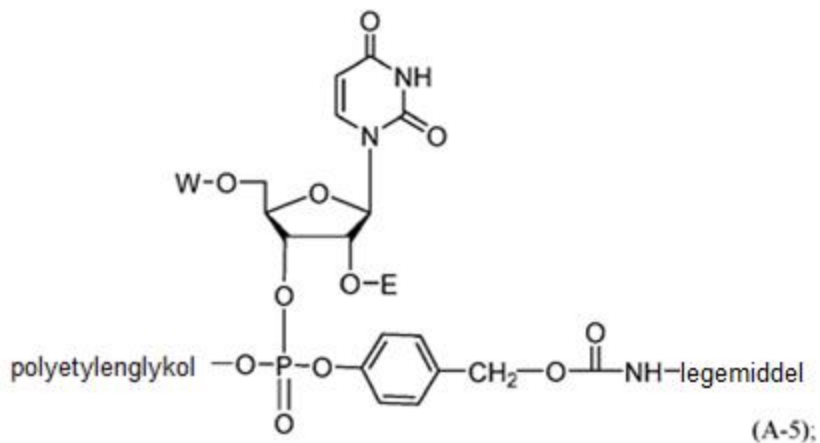


10

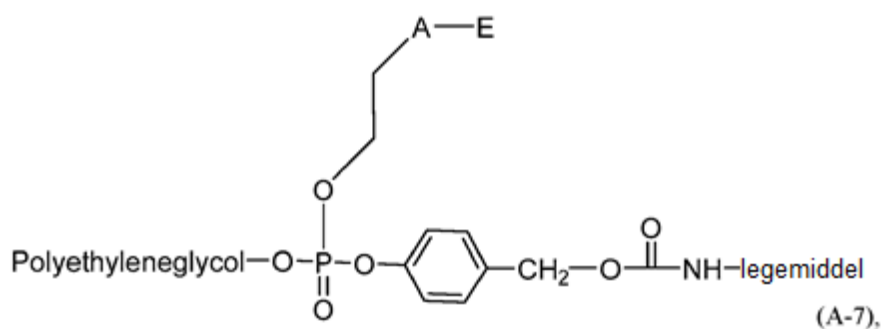
eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, eller der forbindelsen på formelen (A) har formelen (A-4):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, eller der forbindelsen på formelen (A) har en av de følgende formlene (A-5) til (A-7):

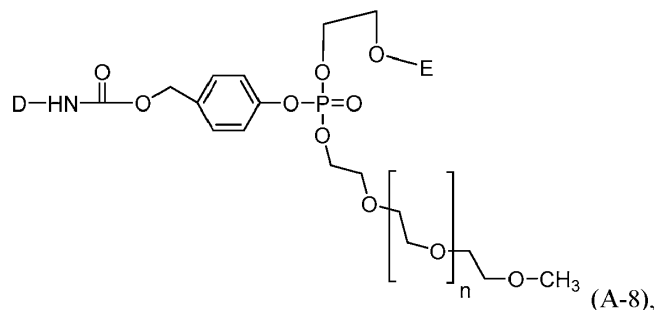


og

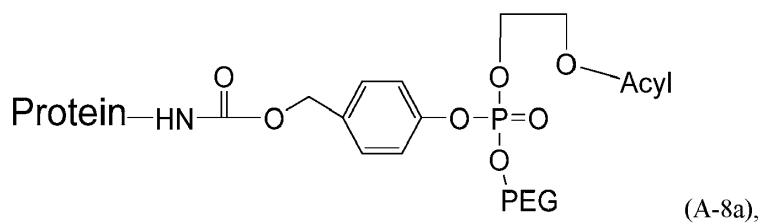
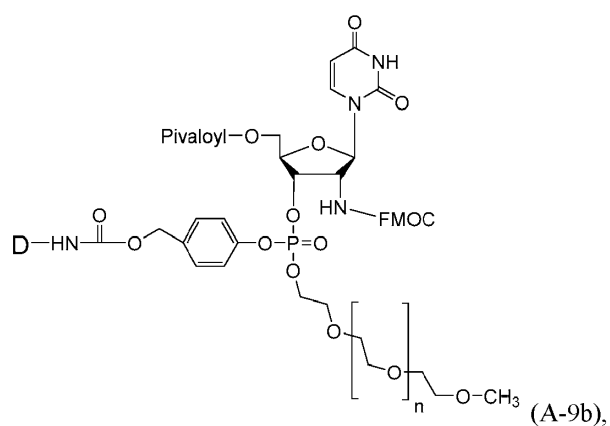
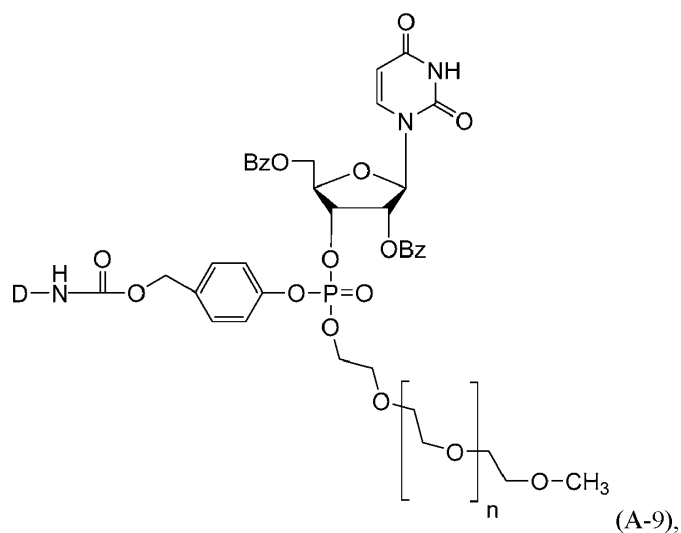


5

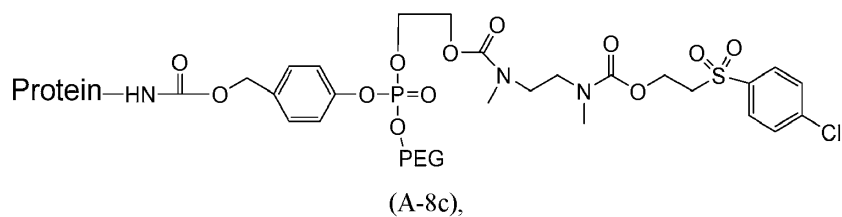
eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, der, når forbindelsen har formelen A-7, står A for O, eller der forbindelsen på formelen (A) har formelen (A-8):



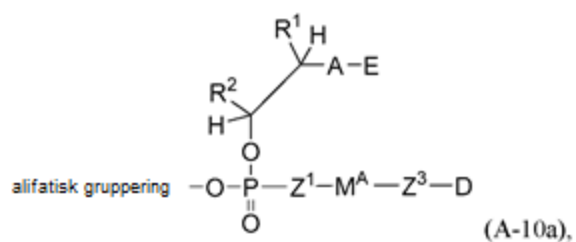
10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, eller der forbindelsen på formelen (A) har en av de følgende formlene:



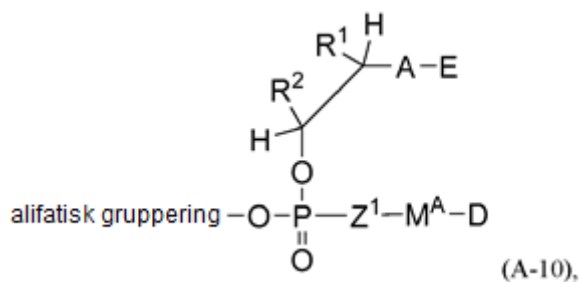
og



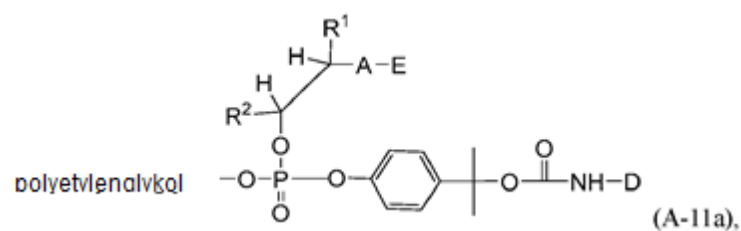
eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, eller der forbindelsen på formelen (A) har formelen (A-10a):



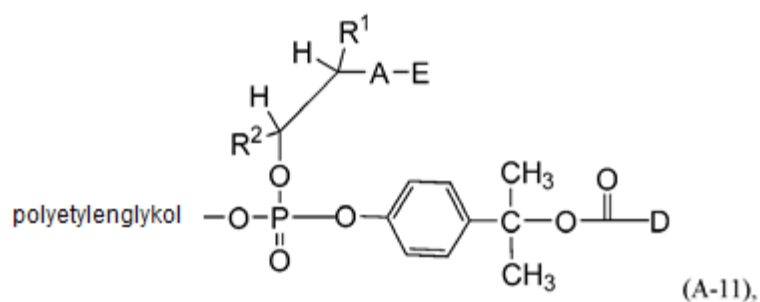
eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, eller der forbindelsen på formelen (A) har formelen (A-10):



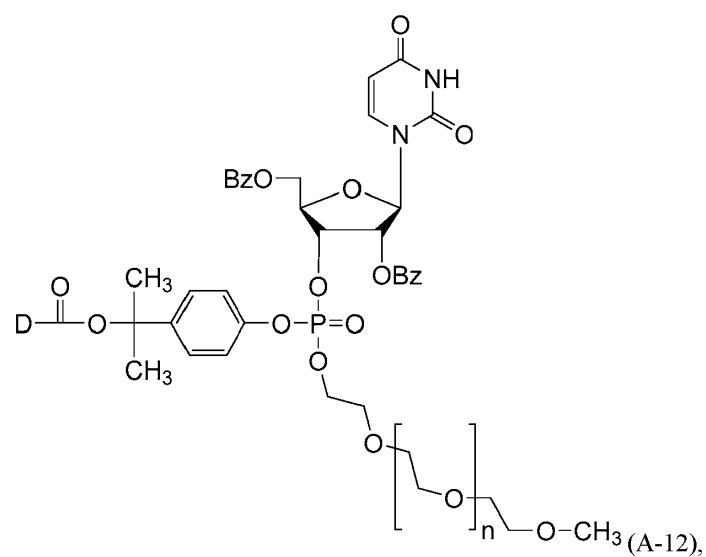
5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, eller der forbindelsen på formelen (A) har formelen (A-11a):



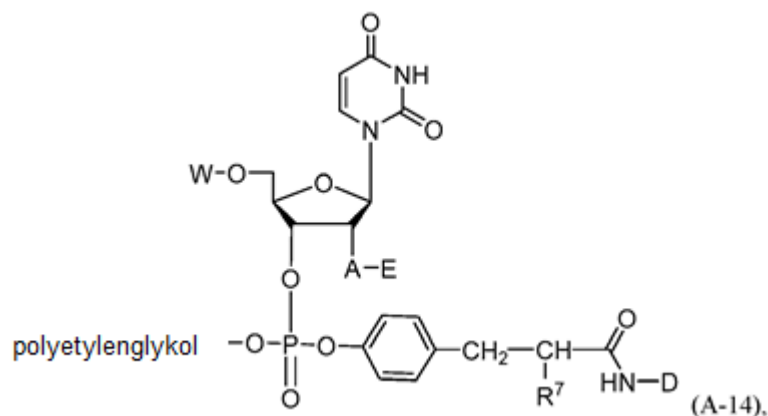
eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, eller der forbindelsen på formelen (A) har formelen (A-11):



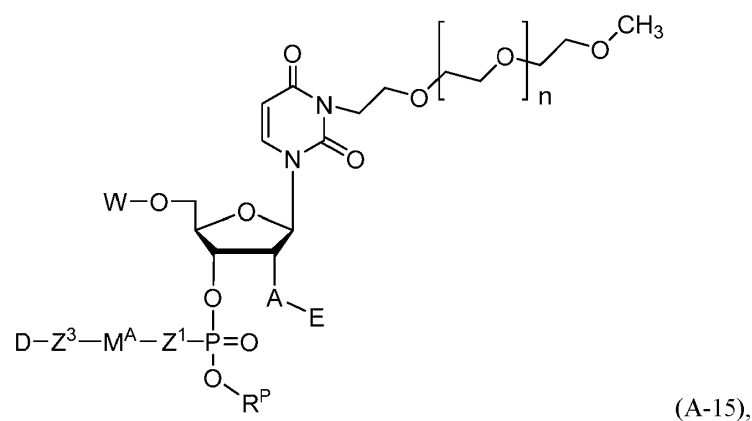
10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, eller der forbindelsen på formelen (A) har formelen (A-12):



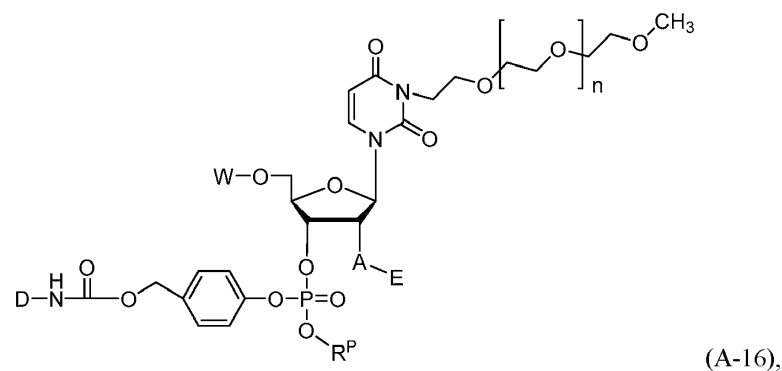
eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, eller der forbindelsen på formelen (A) har formelen (A-14):



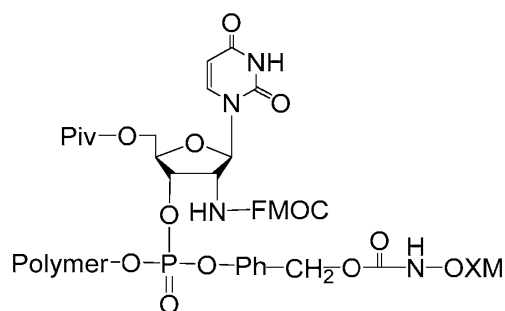
eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, eller der forbindelsen på formelen (A) har formelen (A-15):



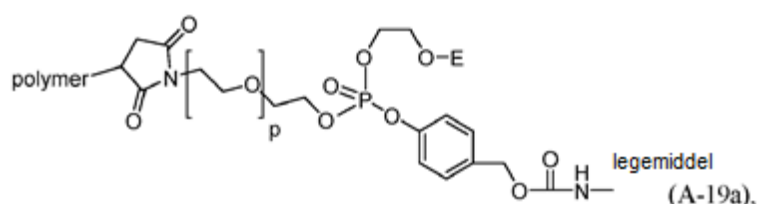
eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, eller der forbindelsen på formelen (A) har formelen (A-16):



10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, eller der forbindelsen på formelen (A) har formelen (A-9a):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, der OXM er resten av oksyntomodulin, eller der forbindelsen på formelen (a) har formelen (A-19a):



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette.

14. Farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelse ifølge et av kravene 1-13, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

10 15. Forbindelse til bruk eller farmasøytisk sammensetning til bruk i framgangsmåte for å behandle en sykdom eller tilstand hos et individ som trenger det, der framgangsmåten omfatter å administrere til individet en terapeutisk effektiv mengde av forbindelse ifølge et av kravene 1-13, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 14, eventuelt der sykdommen eller tilstanden er valgt blant

15 diabetes og fedme, eller der sykdommen eller tilstanden er valgt blant følsomhet for allergener, astma og kronisk spontan elveblest.