



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3612537 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 5/062 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

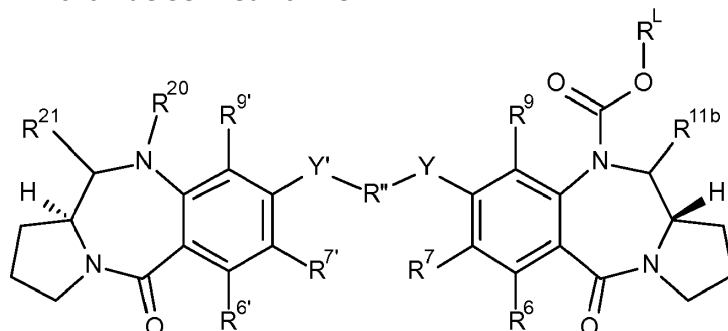
(45)	Translation Published	2022.10.17
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.07.13
(86)	European Application Nr.	18718452.8
(86)	European Filing Date	2018.04.18
(87)	The European Application's Publication Date	2020.02.26
(30)	Priority	2017.04.18, GB, 201706133 2017.12.19, GB, 201721337
(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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Medimmune Limited, Milstein Building Granta Park, Cambridge, Cambridgeshire CB21 6GH, Storbritannia
(72)	Inventor	HOWARD, Philip Wilson, c/o MedImmune Limited Milstein Building Granta Park, Cambridge Cambridgeshire CB21 6GH, Storbritannia GREGSON, Stephen John, c/o MedImmune Limited Milstein Building Granta Park, Cambridge Cambridgeshire CB21 6GH, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	PYRROLOBENZODIAZEPINE CONJUGATES
(56)	References Cited:	WO-A1-2016/044560 WO-A1-2015/052322

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/>

EP3612537

1

Patentkrav**1. Forbindelse med formel I:**

5 og salter og solvater deriv, hvori:

R^6 og R^9 er uavhengig valgt fra H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR' , nitro, Me_3Sn og halo;

der R og R' er uavhengig valgt fra eventuelt substituert C_{1-12} -alkyl, C_{3-20} -heterosyklyl og C_{5-20} -arylgrupper;

10 R^7 er valgt fra H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR' , nitro, Me_3Sn og halo;

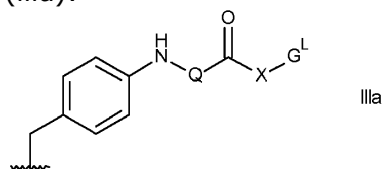
R'' er en C_{3-12} -alkylengruppe, hvilken kjede kan være avbrutt av én eller flere heteroatomer, f.eks. O, S, NR^{N2} , (der R^{N2} er H eller C_{1-4} -alkyl), og/eller aromatiske ringer, f.eks. benzen eller pyridin;

Y og Y' er valgt fra O, S eller NH;

15 $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{9'}$ er valgt fra de samme gruppene som henholdsvis R^6 , R^7 og R^9 ;

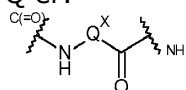
R^{11b} er valgt fra OH, OR^A , der R^A er C_{1-4} -alkyl; og

R^L er en linker for forbindelse til et cellebindende middel som er valgt fra:
(iiiia):



20 hvori

Q er:

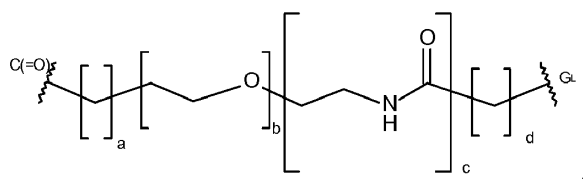


der Q^X er slik at Q er en aminosyrerest, en dipeptidrest eller en tripeptidrest;

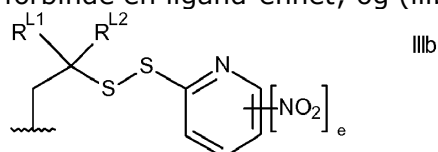
X er:

EP3612537

2



der $a = 0$ til 5, $b = 0$ til 16, $c = 0$ eller 1, $d = 0$ til 5; G^L er en linker for å
forbinde en ligand-enhet; og (iiib):



5 der R^{L1} og R^{L2} er uavhengig valgt fra H og metyl eller sammen med
karbonatomet til hvilket de er bundet, danner en syklopropylengruppe eller
syklobutylengruppe; og e er 0 eller 1;

enten

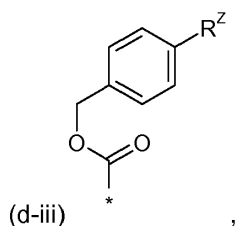
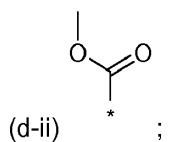
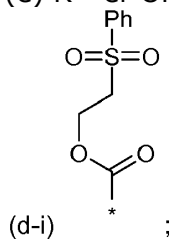
(a) R^{20} er H, og R^{21} er OH eller OR^A , der R^A er C_{1-4} -alkyl; eller

10 (b) R^{20} og R^{21} danner en nitrogen-karbon-dobbeltbinding mellom nitrogen- og
karbonatomene til hvilke de er bundet; eller

(c) R^{20} er H, og R^{21} er SO_zM , der z er 2 eller 3, og M er et monovalent
farmasøytisk akseptabelt kation; eller

(d) R^{20} er H og R^{21} er H; eller

15 (e) R^{21} er OH eller OR^A , der R^A er C_{1-4} -alkyl og R^{20} er valgt fra:

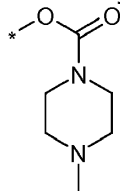


20

EP3612537

3

der R^Z er valgt fra:



(z-i) ;

(z-ii) $OC(=O)CH_3$;

(z-iii) NO_2 ;

5 (z-iv) OMe ;

(z-v) glukoronid;

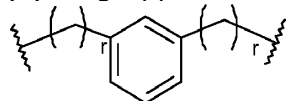
(z-vi) $-C(=O)-X_1-NHC(=O)X_2-NH-R^{ZC}$, der $-C(=O)-X_1-NH-$ og $-C(=O)-X_2-NH-$ representerer naturlige aminosyrerester og R^{ZC} er valgt fra Me , OMe , OCH_2CH_2OMe .

10

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori både Y og Y' er O og R'' er:

(a) C_{3-7} -alkylen; eller

(b) en gruppe med formel:



15

der r er 1 eller 2.

3. Forbindelse ifølge enten krav 1 eller krav 2, hvori R^9 er H og R^6 er H .

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori R^7 er en C_{1-4} -alkyloksygruppe.

20

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori $R^{6'}$ er den samme gruppen som R^6 , $R^{7'}$ er den samme gruppen som R^7 , $R^{9'}$ er den samme gruppen som R^9 og Y' er den samme gruppen som Y .

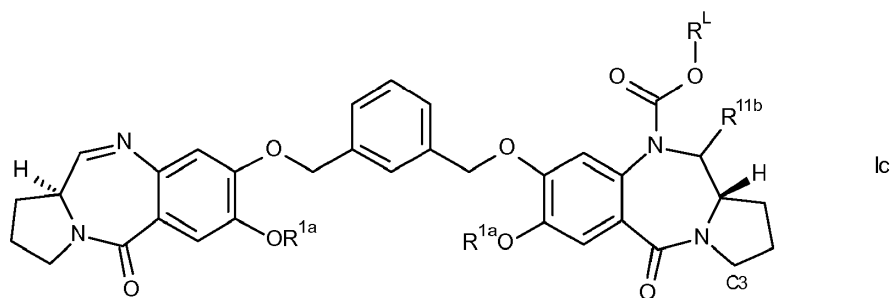
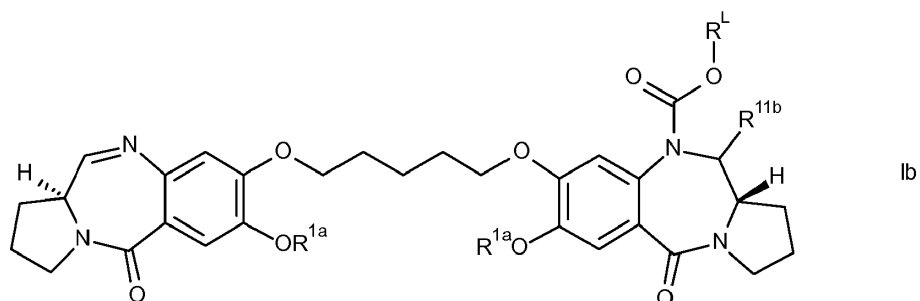
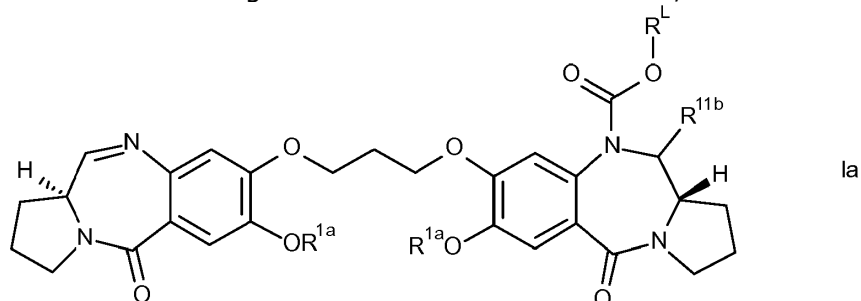
25

6. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori R^{20} og R^{21} danner en nitrogen-karbon-dobbeltbinding mellom nitrogen- og karbonatomene til hvilke de er bundet.

EP3612537

4

7. Forbindelse ifølge krav 1 som er med formel Ia, Ib eller Ic:



der R^{1a} er valgt fra metyl og benzyl;

R^L og R^{11b} er som definert i krav 1.

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori R^{11b} er OH.

9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori R^L er med formel IIIa, og Q er en dipeptidrest valgt fra:

CO-Phe-Lys-NH,

CO-Val-Ala-NH,

CO-Val-Lys-NH,

CO-Ala-Lys-NH,

CO-Val-Cit-NH,

EP3612537

5

5

CO-Phe-Cit-NH,
CO-Leu-Cit-NH,
CO-Ile-Cit-NH,
CO-Phe-Arg-NH og
CO-Trp-Cit-NH.

10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori R^L er med formel IIIa og a er 0.

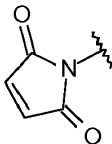
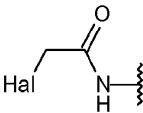
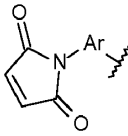
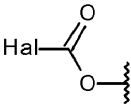
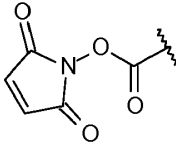
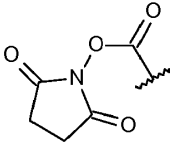
10

11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori R^L er med formel IIIa og b er 0 til 8.

12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori R^L er med formel IIIa og d er 2.

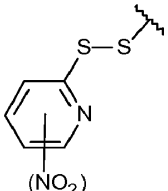
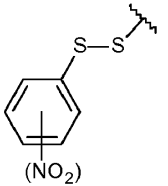
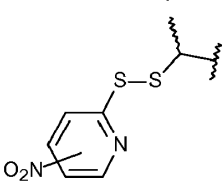
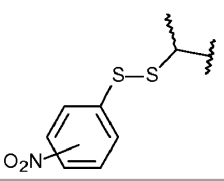
15

13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori R^L er med formel IIIa og G^L er valgt fra:

(G ^{L1-1})		(G ^{L4})	 der Hal = I, Br, Cl
(G ^{L1-2})		(G ^{L5})	
(G ^{L2})		(G ^{L6})	

EP3612537

6

(G ^{L3-1})		(G ^{L7})	
	der NO ₂ -gruppen er valgfri		
(G ^{L3-2})		(G ^{L8})	
	der NO ₂ -gruppen er valgfri		
(G ^{L3-3})		(G ^{L9})	
	der NO ₂ -gruppen er valgfri		
(G ^{L3-4})			
	der NO ₂ -gruppen er valgfri		

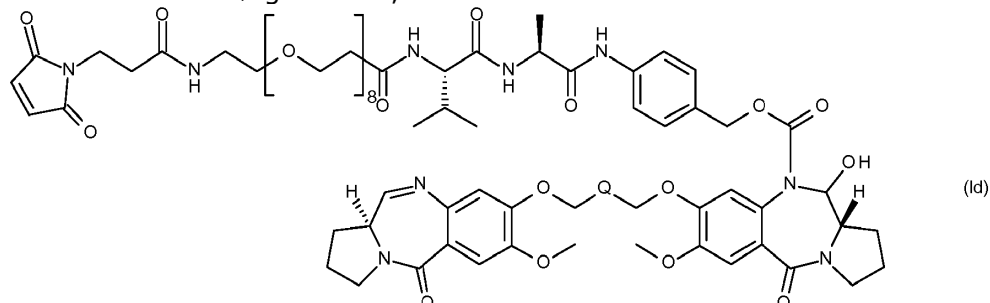
der Ar repræsenterer en C₅₋₆-arylenngruppe.

14. Forbindelse ifølge krav 13, hvori G^L er G^{L1-1}.

EP3612537

7

15. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er med formel Id:

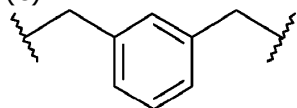


der Q er valgt fra:

(a) $-\text{CH}_2-$;

(b) $-\text{C}_3\text{H}_6-$; og

(c)

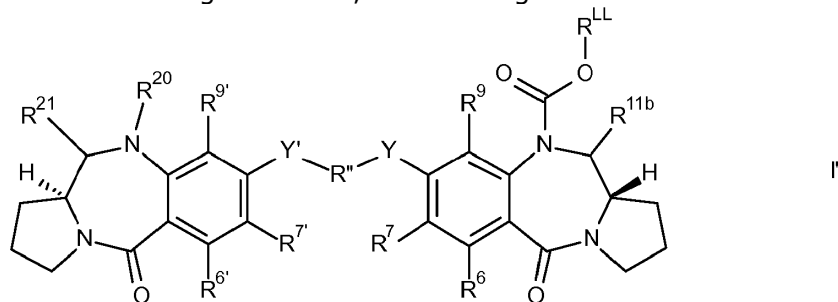


16. Konjugat med formel II:

10



hvori L er en ligand-enhet, D^{L} er en legemiddel-linker-enhet med formel I':

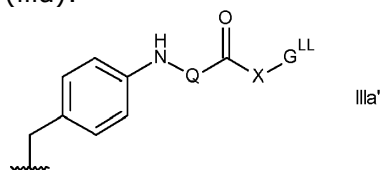


hvori R^6 , R^7 , R^9 , R^{11b} , Y , R'' , Y' , $\text{R}^{6'}$, $\text{R}^{7'}$, $\text{R}^{9'}$, R^{20} og R^{21} er definert som i et hvilket som helst av kravene 1 til 8;

15

R^{LL} er en linker for forbindelse med et cellebindende middel som er valgt fra:

(iii):



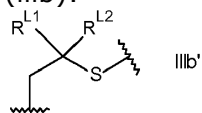
der Q og X er som definert i et hvilket som helst av kravene 1 og 9 til 12 og

EP3612537

8

G^{LL} er en linker forbundet med en ligand-enhet; og

(iiib):



der R^{L1} og R^{L2} er som definert i krav 1;

5 hvori p er et heltall fra 1 til 20.

17. Konjugat ifølge krav 16, hvori G^{LL} er valgt fra:

(G^{LL1-1})		(G^{LL6})	
(G^{LL1-2})		(G^{LL7})	
(G^{LL2})		(G^{LL8-1})	
(G^{LL3-1})		(G^{LL8-2})	
(G^{LL3-2})		(G^{LL9-1})	
(G^{LL4})		(G^{LL9-2})	

EP3612537

9

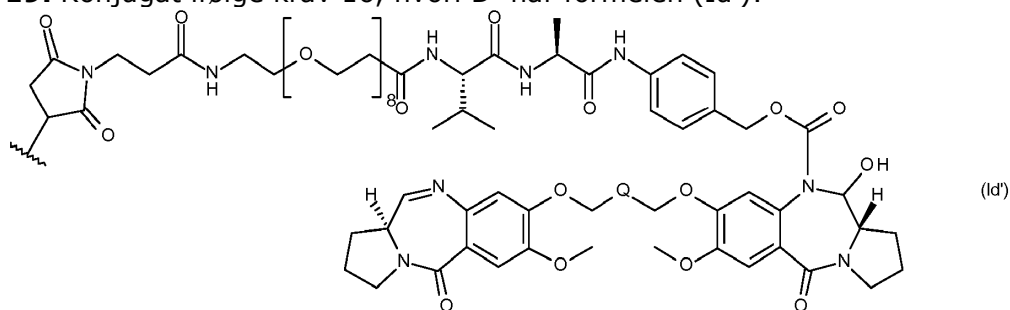


der Ar representerer en C₅₋₆-aryलग्रुppe.

18. Konjugat ifølge krav 17, hvori G^{LL} er G^{LL1-1}.

5

19. Konjugat ifølge krav 16, hvori D^L har formelen (Id'):

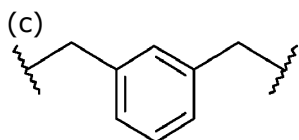


der Q er valgt fra:

(a) -CH₂-;

(b) -C₃H₆-; og

10



20. Konjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 16 til 19, hvori ligand-enheten er et antistoff eller et aktivt fragment derav som binder til ett eller flere tumorassosierte antigener eller celleoverflatereseptorer valgt fra (1)-(88):

15

(1) BMPR1B;

(2) E16;

(3) STEAP1;

(4) 0772P;

(5) MPF;

20

(6) Napi3b;

(7) Sema 5b;

(8) PSCA hlg;

(9) ETBR;

EP3612537

10

- 5 **(10)** MSG783;
 (11) STEAP2;
 (12) TrpM4;
 (13) CRIPTO;
 (14) CD21;
 (15) CD79b;
 (16) FcRH2;
 (17) HER2;
 (18) NCA;
10 **(19)** MDP;
 (20) IL20R-alfa;
 (21) Brevican;
 (22) EphB2R;
 (23) ASLG659;
15 **(24)** PSCA;
 (25) GEDA;
 (26) BAFF-R;
 (27) CD22;
 (28) CD79a;
20 **(29)** CXCR5;
 (30) HLA-DOB;
 (31) P2X5;
 (32) CD72;
 (33) LY64;
25 **(34)** FcRH1;
 (35) IRTA2;
 (36) TENB2;
 (37) PSMA - FOLH1;
 (38) SST;
30 (38.1) SSTR2;
 (38.2) SSTR5;
 (38.3) SSTR1;
 (38.4) SSTR3;
 (38.5) SSTR4;

EP3612537

11

- 5 **(39)** ITGAV;
 (40) ITGB6;
 (41) CEACAM5;
 (42) MET;
 (43) MUC1;
 (44) CA9;
 (45) EGFRvIII;
 (46) CD33;
 (47) CD19;
10 **(48)** IL2RA;
 (49) AXL;
 (50) CD30 - TNFRSF8;
 (51) BCMA - TNFRSF17;
 (52) CT Ags - CTA;
15 **(53)** CD174 (Lewis Y) - FUT3;
 (54) CLEC14A;
 (55) GRP78 - HSPA5;
 (56) CD70;
 (57) stamcellespesifikke antigener;
20 **(58)** ASG-5;
 (59) ENPP3;
 (60) PRR4;
 (61) GCC - GUCY2C;
 (62) Liv-1 - SLC39A6;
25 **(63)** 5T4;
 (64) CD56 - NCMA1;
 (65) CanAg;
 (66) FOLR1;
 (67) GPNMB;
30 **(68)** TIM-1 - HAVCR1;
 (69) RG-1/prostatatumormål Mindin - Mindin/RG-1;
 (70) B7-H4 - VTCN1;
 (71) PTK7;
 (72) CD37;

EP3612537

12

- 5 **(73)** CD138 - SDC1;
 (74) CD74;
 (75) Claudiner - CL-er;
 (76) EGFR;
 (77) Her3;
 (78) RON - MST1R;
 (79) EPHA2;
 (80) CD20 - MS4A1;
10 **(81)** Tenaskin C - TNC;
 (82) FAP;
 (83) DKK-1;
 (84) CD52;
 (85) CS1 - SLAMF7;
 (86) Endoglin - ENG;
15 **(87)** Annexin A1 - ANXA1;
 (88) V-CAM (CD106) - VCAM1.

20 **21.** Konjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 16 til 20, hvori p er et heltall fra 1 til 8.

22. Konjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 16 til 21, for anvendelse i terapi.

25 **23.** Farmasøytisk sammensetning omfattende konjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 16 til 21 og en farmasøytisk akseptabel tynner, bærer eller eksipient.

30 **24.** Konjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 16 til 21 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 23, for anvendelse i behandling av en proliferativ sykdom hos et individ.

25. Konjugatet for anvendelse ifølge krav 24, hvori den behandlede sykdommen er kreft.