



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3713939 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

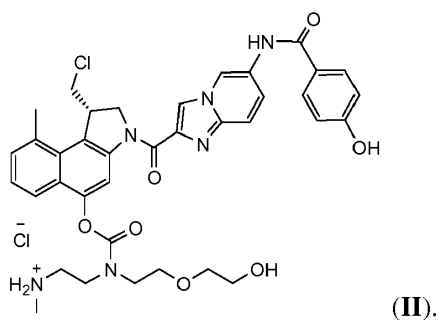
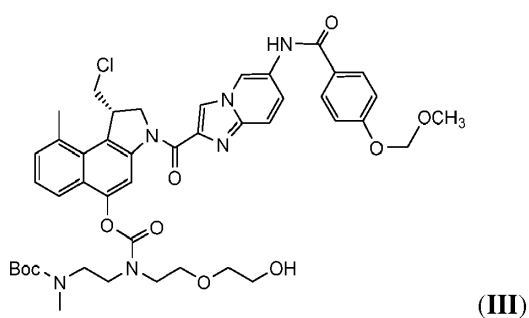
(45)	Translation Published	2021.11.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.07.21
(86)	European Application Nr.	18811180.1
(86)	European Filing Date	2018.11.22
(87)	The European Application's Publication Date	2020.09.30
(30)	Priority	2017.11.24, EP, 17203457
(84)	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	JANOUSEK, Vladimír, c/o Byondis B.V.Microweg 22, 6545 CM Nijmegen, Nederland KÅS, Martin, c/o Byondis B.V.Microweg 22, 6545 CM Nijmegen, Nederland
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54) Title **IMPROVED PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF LINKER-DRUG VC-SECO**

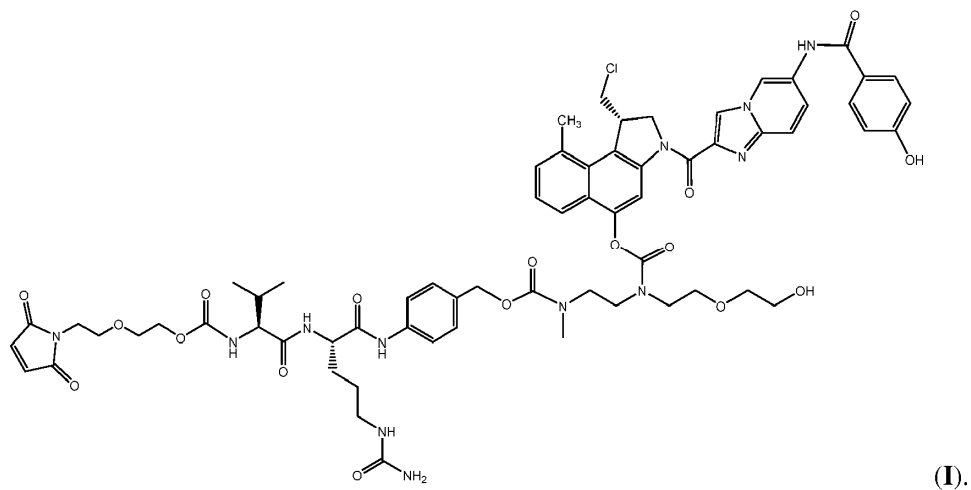
(56) References
Cited:

WO-A2-2011/133039
RONALD C. ELGERSMA ET AL: "Design, Synthesis, and Evaluation of Linker-Duocarmycin Payloads: Toward Selection of HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate SYD985", MOLECULAR PHARMACEUTICS, vol. 12, no. 6, 1 June 2015 (2015-06-01), pages 1813-1835, XP055287012, US ISSN: 1543-8384, DOI: 10.1021/mp500781a
W. DOKTER ET AL: "Preclinical Profile of the HER2-Targeting ADC SYD983/SYD985: Introduction of a New Duocarmycin-Based Linker-Drug Platform", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 13, no. 11, 1 November 2014 (2014-11-01), pages 2618-2629, XP055356415, US ISSN: 1535-7163, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0040-T

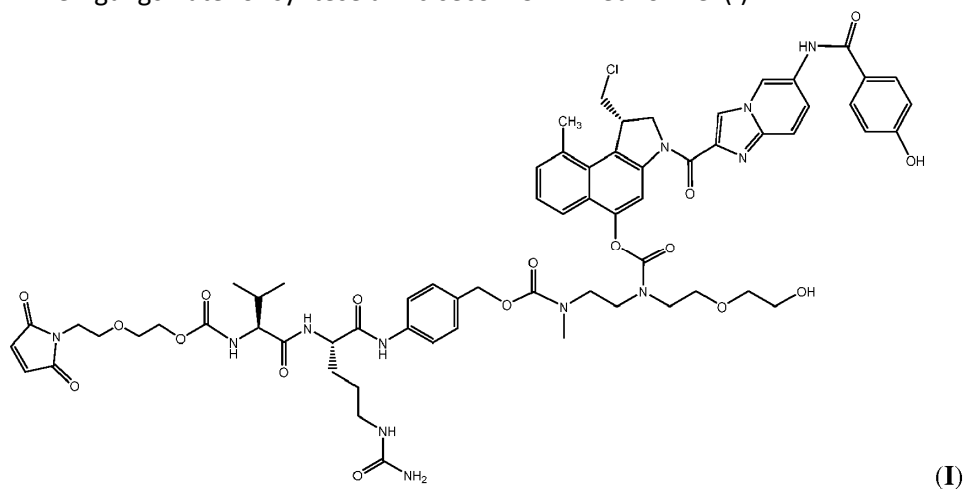
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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 med formel (II)****5 2. Fremgangsmåte omfattende å reagere en forbindelse med formel (III)**

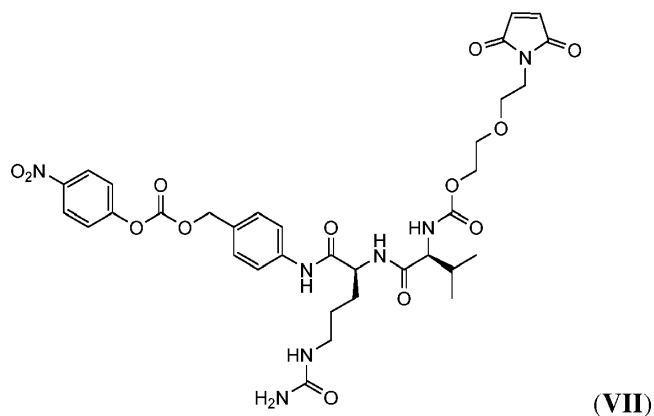
med hydrogenklorid i 1,4-dioksan for å danne forbindelsen med formel (II) ifølge krav 1.

10 3. Anvendelse av forbindelsen med formel (II) ifølge krav 1 for å lage vc-seco-DUBA med formel (I)

4. Fremgangsmåte for syntese av vc-seco-DUBA med formel (I)



- 5 omfattende å reagere forbindelsen med formel (II) ifølge krav 1 med en forbindelse med formel (VII)



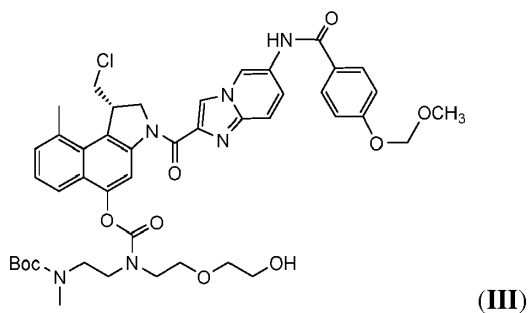
for å danne forbindelsen med formel (I).

- 10 5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, idet reaksjonen av forbindelsen med formel (II) og forbindelsen med formel (VII) utføres i nærvær av N,N-diisopropylamin.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 4, idet reaksjonen av forbindelsen med formel (II) og forbindelsen med formel (VII) utføres i N,N-dimetylacetamid i nærvær av N,N-diisopropylamin og 1-

- 15 hydroksybenzotriazol-hydrat.

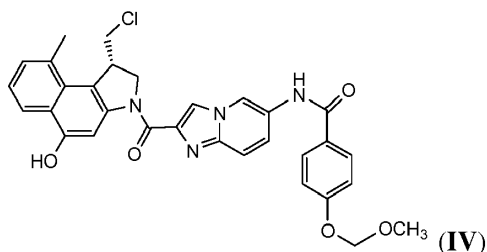
7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 6, idet forbindelsen med formel (II) er framstilt ved å reagere en forbindelse med formel (III)



med hydrogenklorid i 1,4-dioksan for å danne forbindelsen med formel (II).

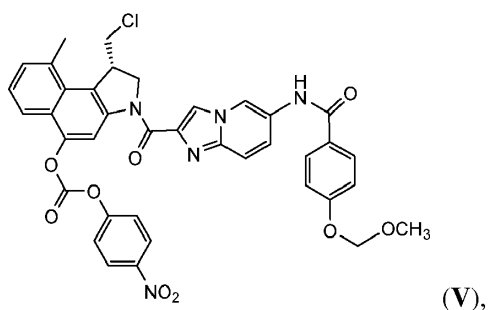
8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, idet forbindelsen med formel (III) blir framstilt ved reagere en forbindelse med formel (IV)

5

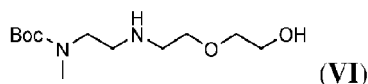


med 4-nitrofenyl-klorformiat for å danne en forbindelse med formel (V)

10



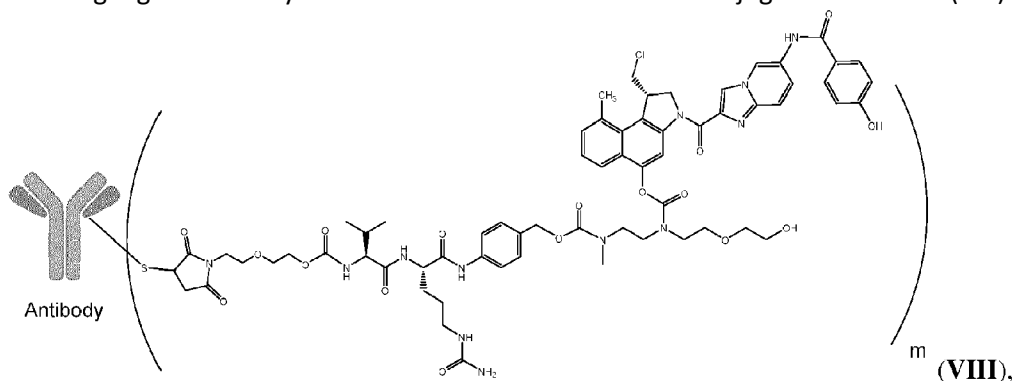
etterfulgt av å reagere forbindelsen med formel (V) med en forbindelse med formel (VI)



i nærvær av 1-hydroksybenzotriazolhydrat for å danne forbindelsen med formel (III).

15

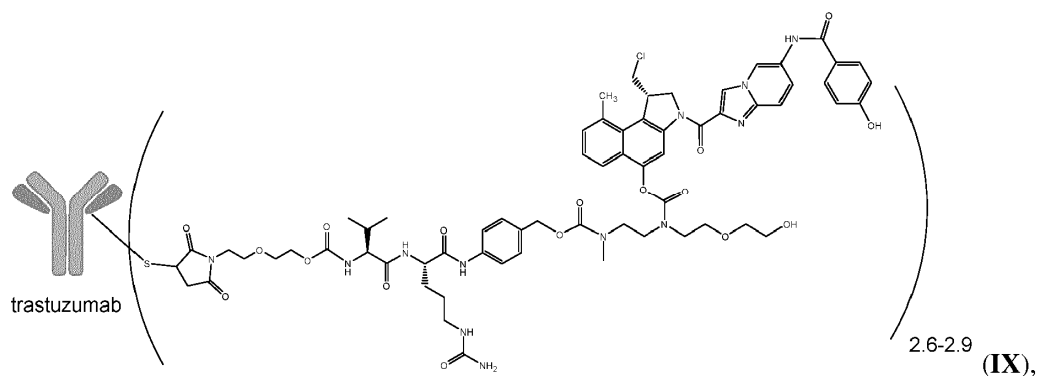
9. Fremgangsmåte for syntese av et antistoff-medikamentkonjugat med formel (VIII)



20 omfattende fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 8 for å danne forbindelsen med formel (I), etterfulgt av konjugasjon av forbindelsen med formel (I) til et antistoff eller et antigenbindende fragment av samme, idet Antibody er et antistoff eller et antigenbindende fragment av samme og m representerer et gjennomsnittlig medikament-til-antistoff forhold fra 1 til 8, fortrinnsvis fra 1 til 6, mer foretrukket fra 1 til 4.

25 10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, idet forbindelsen med formel (I) er konjugert til anti-HER2 antistoff trastuzumab.

11. Fremgangsmåte for syntese av et antistoff-medikamentkonjugat med formel (IX)



- 5 omfattende fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 8 for å danne forbindelsen med formel (I), etterfulgt av konjugasjon av forbindelsen med formel (I) til anti-HER2 antistoff trastuzumab, idet 2,6-2,9 representerer et gjennomsnittlig medikament-til-antistoff forhold fra 2,6 til 2,9.