



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3723815 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*A61K 51/04 (2006.01)*

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                   |
|------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                      | 2022.08.08                                                                                                                                                                                        |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2022.04.20                                                                                                                                                                                        |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 18812215.4                                                                                                                                                                                        |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2018.12.11                                                                                                                                                                                        |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2020.10.21                                                                                                                                                                                        |
| (30) | Priority                                                                   | 2017.12.11, EP, 17206510                                                                                                                                                                          |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR |
| (73) | Proprietor                                                                 | Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München, Tyskland                                                                                                                             |
| (72) | Inventor                                                                   | WESTER, Hans-Jürgen, Am Hang 7, 85301 Schweitenkirchen, Tyskland<br>SCHMIDT, Alexander, Vogesenstraße 7, 81825 München, Tyskland<br>PARZINGER, Mara, Landshuter Allee 79, 80637 München, Tyskland |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge                                                                                                                                                   |

---

(54) Title **PSMA LIGANDS FOR IMAGING AND ENDORADIOTHERAPY**

(56) References  
Cited:

WO-A1-2017/165473

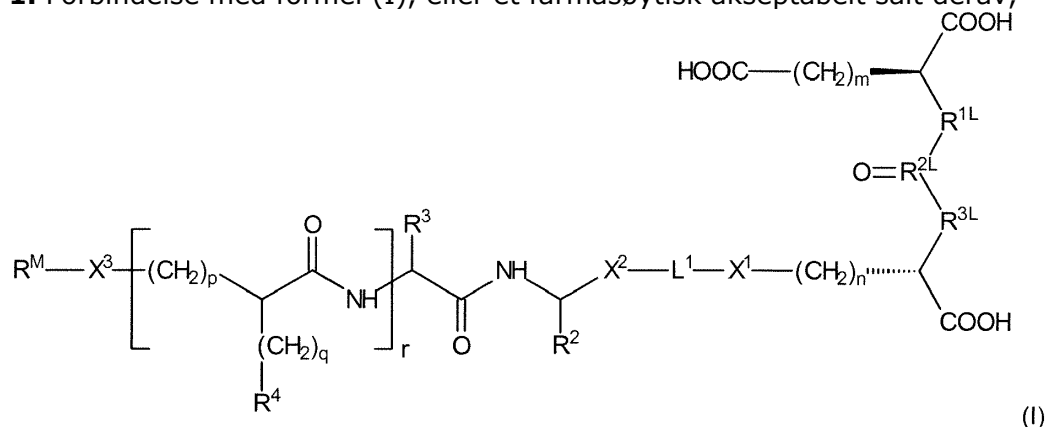
Robu Stephanie ET AL: "Preclinical Evaluation and First Patient Application of 99m Tc-PSMA-I&S for SPECT Imaging and Radioguided Surgery in Prostate Cancer", The Journal of Nuclear Medicine, vol. 58, no. 2, 15 September 2016 (2016-09-15), pages 235-242, XP055774139, US ISSN: 0161-5505, DOI: 10.2967/jnumed.116.178939 Retrieved from the Internet:  
URL:<https://jnm.snmjournals.org/content/jn-umed/58/2/235.full.pdf>

CINDY J CHOY ET AL: "177Lu-Labeled Phosphoramidate-Based PSMA Inhibitors: The Effect of an Albumin Binder on Biodistribution and Therapeutic Efficacy in Prostate Tumor-Bearing Mice", THERANOSTICS, IVYSPRING INTERNATIONAL PUBLISHER, AU, vol. 7, no. 7, 1 January 2017 (2017-01-01) , pages 1928-1939, XP002778825, ISSN: 1838-7640, DOI: 10.7150/THNO.18719 [retrieved on 2017-04-27]

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/>

EP3723815

1

**Patentkrav****1.** Forbindelse med formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

5 hvori:

m er et heltall på 2 til 6;

n er et heltall på 2 til 6;

 $R^{1L}$  er  $CH_2$ , NH eller O; $R^{2L}$  er C eller  $P(OH)$ ;10  $R^{3L}$  er  $CH_2$ , NH eller O; $X^1$  er valgt fra en amidbinding, en eterbinding, en tioeterbinding, en esterbinding, en tioesterbinding, en ureabro og en aminbinding; $L^1$  er en toverdig bindingsgruppe med en struktur valgt fra et oligoamid, en oligoeter, en oligotioeter, en oligoester, en oligotioester, et oligourea, et

15 oligo(eter-amid), et oligo(tioeter-amid), et oligo(ester-amid), et oligo(tioester-amid), oligo(urea-amid), en oligo(eter-tioeter), en oligo(eter-ester), en oligo(eter-tioester), et oligo(eter-urea), en oligo(tioeter-ester), en oligo(tioeter-tioester), et oligo(tioeter-urea), en oligo(ester-tioester), et oligo(ester-urea), og et oligo(tioester-urea), bindingsgruppen kan bære en gruppe EDS;

20  $X^2$  er valgt fra en amidbinding, en eterbinding, en tioeterbinding, en esterbinding, en tioesterbinding, en ureabro og en aminbinding;

 $R^2$  er en eventuelt substituert arylgruppe eller en eventuelt substituert aralkylgruppe, arylgruppen eller aralkylgruppen kan være substituert på dens aromatiske ring med én eller flere substituenten valgt fra halogen og -OH;

EP3723815

2

$R^3$  er en eventuelt substituert arylgruppe eller en eventuelt substituert aralkylgruppe, arylgruppen eller aralkylgruppen kan være substituert på dens aromatiske ring med én eller flere substituerter valgt fra halogen og -OH;

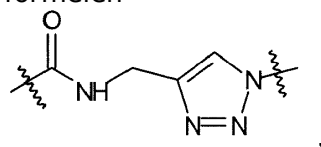
r er 0 eller 1;

5 p er 0 eller 1;

q er 0 eller 1;

$R^4$  er valgt fra en eventuelt substituert arylgruppe og en gruppe EDS, arylgruppen kan være substituert på dens aromatiske ring med én eller flere substituerter valgt fra halogen, -OH og -NH<sub>2</sub>;

10  $X^3$  er valgt fra en amidbinding, en eterbinding, en tioeterbinding, en esterbinding, en tioesterbinding, en ureabro, en aminbinding og en gruppe med formelen

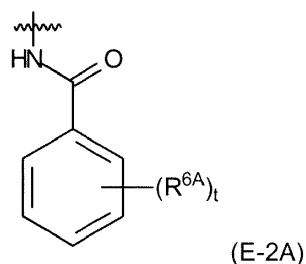
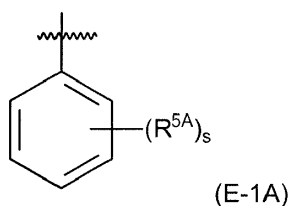


15 hvori den markerte bindingen ved karbonylgruppen fester  $X^3$  til  $R^M$  og den andre markerte bindingen fester  $X^3$  til resten av forbindelsen med formel (I);

$R^M$  er en markørgruppe som omfatter en chelaterende gruppe som eventuelt inneholder et chelatert ikke-radioaktivt eller radioaktivt kation;

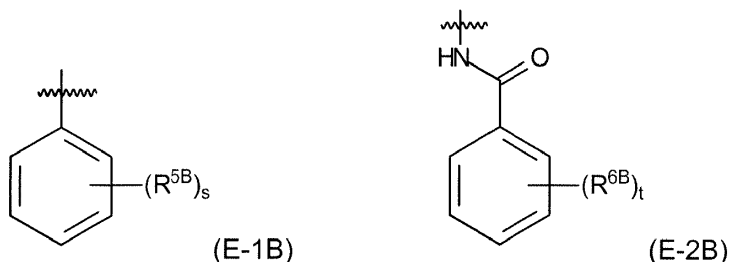
og hvori gruppen EDS er inneholdt minst én gang i forbindelsen med formel (I) og har en struktur valgt fra

20 (E-1A), (E-1B), (E-2A) og (E-2B):



EP3723815

3



hvor

~~~~~ markerer bindingen som fester gruppen EDS til resten av forbindelsen med formel (I);

s er 1, 2 eller 3, fortrinnsvis 1 eller 2, og mer foretrukket 1;

t er 1, 2 eller 3, fortrinnsvis 1 eller 2, og mer foretrukket 2;

$R^{5A}$  er, uavhengig for hver forekomst for  $s > 1$ , en elektrontilbaketrekkende substituent, som fortrinnsvis er valgt fra  $-NO_2$  og  $-COOH$ , og som mer foretrukket er  $-COOH$ , og hvori bindingen mellom  $R^{5A}$  og fenylingen indikerer at s-gruppene  $R^{5A}$  erstatter s hydrogenatomer i en hvilken som helst posisjon på fenylingen;  $R^{5B}$  er, uavhengig for hver forekomst for  $s > 1$ , en substituent som bærer et enkelt elektronpar ved atomet direkte festet til fenylingen vist i formel (E-1B), substituenten er fortrinnsvis valgt fra  $-OH$  og  $-NH_2$ , og som er mer foretrukket  $-NH_2$ , og hvori bindingen mellom  $R^{5B}$  og fenylingen indikerer at s-gruppene  $R^{5B}$  erstatter s hydrogenatomer i en hvilken som helst posisjon på fenylingen;  $R^{6A}$  er, uavhengig for hver forekomst for  $t > 1$ , en elektrontilbaketrekkende substituent, som fortrinnsvis er valgt fra  $-NO_2$  og  $-COOH$ , og som mer foretrukket er  $-COOH$ , og hvori bindingen mellom  $R^{6A}$  og fenylingen indikerer at t-gruppene  $R^{6A}$  erstatter t hydrogenatomer i en hvilken som helst posisjon på fenylingen; og  $R^{6B}$  er, uavhengig for hver forekomst for  $t > 1$ , en substituent som bærer et enkelt elektronpar på atomet direkte festet til fenylingen vist i formel (E-1B), substituenten er fortrinnsvis valgt fra  $-OH$  og  $-NH_2$ , og som er mer foretrukket  $-OH$ , og hvori bindingen mellom  $R^{6B}$  og fenylingen indikerer at t-gruppene  $R^{6B}$  erstatter t hydrogenatomer i enhver posisjon på fenylingen.

EP3723815

4

**2.** Forbindelsen eller saltet ifølge krav 1, hvori m er 2, n er 2 eller 4,  $R^{1L}$  er NH,  $R^{2L}$  er C og  $R^{3L}$  er NH.

**3.** Forbindelsen eller saltet ifølge krav 1 eller 2, hvori  $L^1$  er en toverdig bindingsgruppe med en struktur valgt fra et oligoamid som omfatter totalt 1 til 5, mer foretrukket totalt 1 til 3, og mest foretrukket totalt 1 eller 2 amidbindinger innenfor ryggraden, og et oligo(ester-amid) som omfatter totalt 2 til 5, mer foretrukket totalt 2 til 3, og mest foretrukket totalt 2 amid- og esterbindinger innenfor ryggraden, bindingsgruppen kan bære en gruppe EDS.

**4.** Forbindelsen eller saltet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori delen  $-X^2-L^1-X^1-$  i formel (I) har en struktur valgt fra:

$*-C(O)-NH-R^7-NH-C(O)-R^8-C(O)-NH-$  (L-1),

$*-C(O)-NH-R^{9A}-NH-C(O)-R^{10A}-C(O)-NH-R^{11A}-NH-C(O)-$  (L-2A), og

$*-C(O)-NH-R^{9B}-C(O)-NH-R^{10B}-C(O)-NH-R^{11B}-NH-C(O)-$  (L-2B);

hvori amidbindingen merket med \* er festet til karbonatomet som bærer  $R^2$  i formel (I), og hvori

$R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9A}$ ,  $R^{9B}$ ,  $R^{11A}$  og  $R^{11B}$  er uavhengig valgt fra eventuelt substituert C2- til C10-alkandiyl, alkandiylgruppene kan hver være substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra -OH, -OCH<sub>3</sub>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>,

-NHC(NH)NH<sub>2</sub>, og en gruppe EDS, og

$R^{10A}$  og  $R^{10B}$  er valgt fra eventuelt substituert C2- til C10-alkandiyl, og eventuelt substituert C6- til C10-arendiyl, alkandiyl- og arendiylgruppen kan hver være substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra -OH, -OCH<sub>3</sub>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHC(NH)NH<sub>2</sub> og en gruppe EDS.

**5.** Forbindelsen eller saltet ifølge krav 4, hvori delen  $-X^2-L^1-X^1-$  har en struktur valgt fra:

EP3723815

5

\*-C(O)-NH-CH(COOH)-R<sup>12</sup>-NH-C(O)-R<sup>13</sup>-C(O)-NH- (L-3),

\*-C(O)-NH-CH(COOH)-R<sup>14</sup>-NH-C(O)-R<sup>15</sup>-C(O)-NH-R<sup>16</sup>-CH(COOH)-NH-C(O)-  
(L-4), og

5

\*-C(O)-NH-CH(COOH)-R<sup>17</sup>-C(O)-NH-R<sup>18</sup>-C(O)-NH-R<sup>19</sup>-CH(COOH)-NH-C(O)-  
(L-5);

10

hvor bindingen merket med \* er festet til karbonatomet som bærer R<sup>2</sup> i formel  
(I),

R<sup>12</sup> og R<sup>14</sup> er uavhengig valgt fra lineært C2- til C6-alkandiyl,

R<sup>13</sup> er et lineært C2- til C10-alkandiyl,

R<sup>15</sup> og R<sup>16</sup> er uavhengig valgt fra lineært C2- til C6-alkandiyl,

og hvori hver av R<sup>13</sup> og R<sup>15</sup> kan bære én gruppe EDS som en substituent,

15

R<sup>17</sup> er et lineært C2- til C6-alkandiyl,

R<sup>18</sup> er en fenylengruppe, og

R<sup>19</sup> er et lineært C2- til C6-alkandiyl.

20

**6.** Forbindelsen eller saltet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori R<sup>2</sup>  
er en eventuelt substituert aralkylgruppe valgt fra eventuelt substituert -CH<sub>2</sub>-  
fenyl og eventuelt substituert -CH<sub>2</sub>-naftyl, hvori fenyl- og naftylgruppen er  
eventuelt substituert med en substituent valgt fra halogen, fortrinnsvis I, og  
-OH.

25

**7.** Forbindelsen eller saltet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori R<sup>3</sup>  
er en eventuelt substituert aralkylgruppe valgt fra eventuelt substituert -CH<sub>2</sub>-  
fenyl og eventuelt substituert -CH<sub>2</sub>-naftyl, hvori fenyl- og naftylgruppen  
eventuelt er substituert med en substituent valgt fra halogen og -OH.

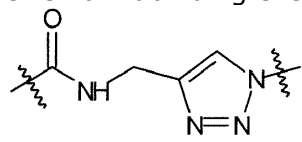
30

**8.** Forbindelsen eller saltet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori r  
er 1, og hvori R<sup>4</sup> er valgt fra eventuelt substituert fenyl, eventuelt substituert  
naftyl, og en gruppe EDS, fenylgruppen og naftylgruppen er eventuelt  
substituert med en substituent valgt fra halogen, -OH og -NH<sub>2</sub>.

EP3723815

6

**9.** Forbindelsen eller saltet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori  $X^3$  er en amidbinding eller en gruppe med formelen



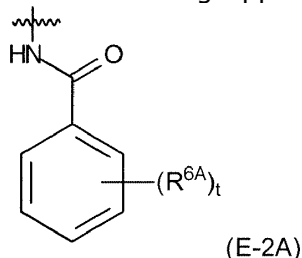
, hvori den markerte bindingen ved karbonylgruppen fester  $X^3$  til  $R^M$  og den andre markerte bindingen fester  $X^3$  til resten av molekylet.

5

**10.** Forbindelsen eller saltet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori  $R^M$  er en chelaterende gruppe som eventuelt inneholder et chelatert ikke-radioaktivt eller radioaktivt kation.

10 **11.** Forbindelsen eller saltet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori forbindelsen med formel (I) enten inneholder én gruppe EDS som bæres av bindingsgruppen  $L^1$ , eller inneholder to grupper EDS, hvor den ene er representert av  $R^4$  og den andre bæres av  $L^1$ .

15 **12.** Forbindelsen eller saltet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, som inneholder en gruppe EDS som har formelen (E-2A):



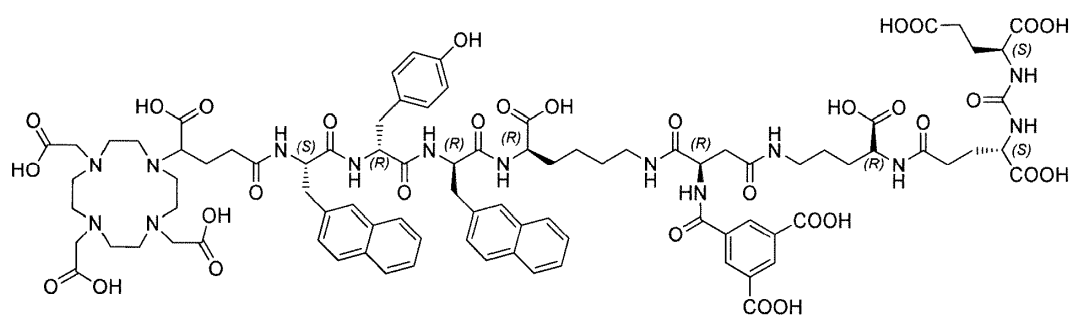
hvor markerer bindingen som fester gruppen EDS til resten av forbindelsen med formel (I); og

20 t er 1 eller 2, og  $R^{6A}$  er valgt fra  $-\text{NO}_2$  og  $-\text{COOH}$ .

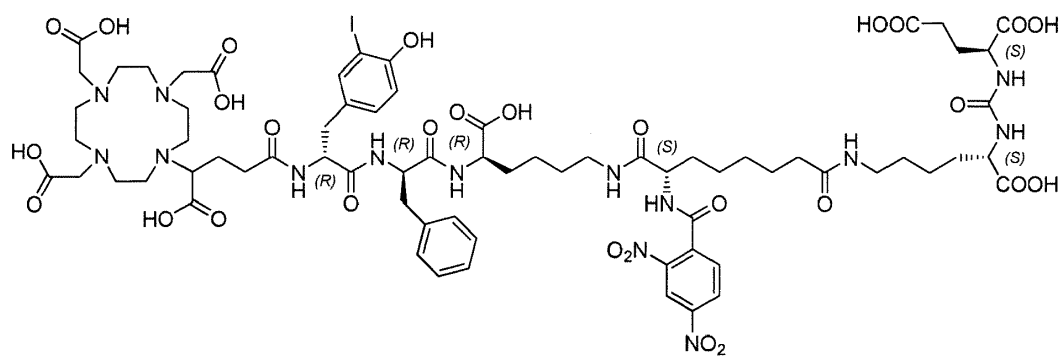
**13.** Forbindelsen eller saltet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori forbindelsen eller saltet har én av følgende formler:

EP3723815

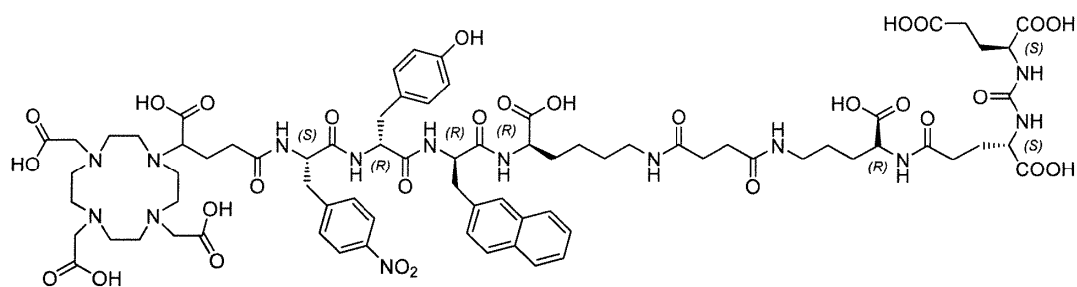
7



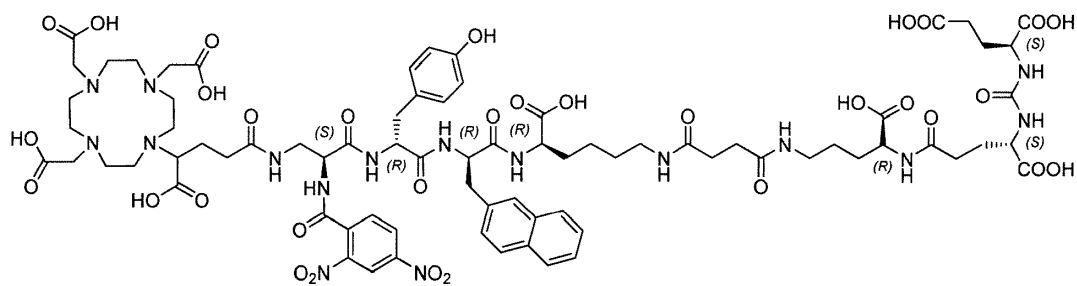
(Ih)



(Ii)



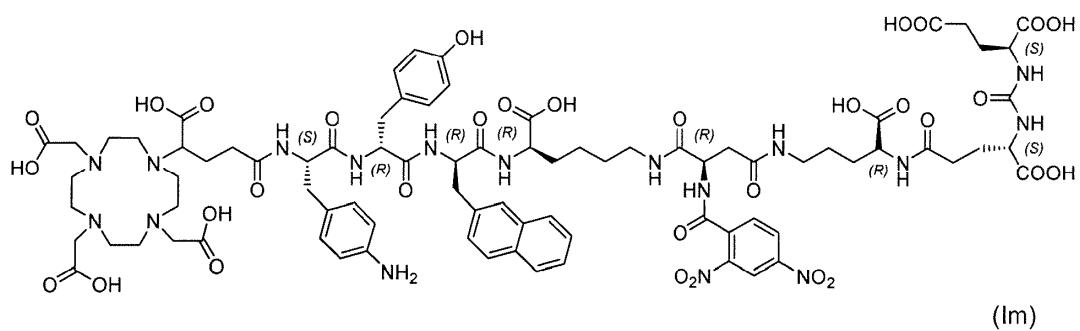
(Ij)



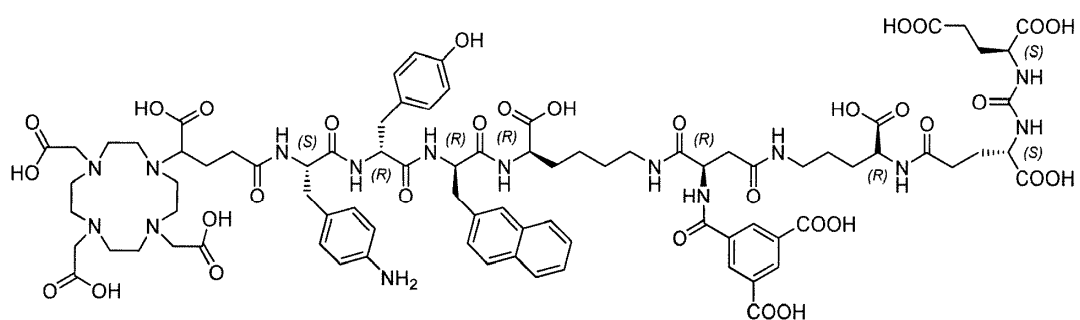
(Ik)

EP3723815

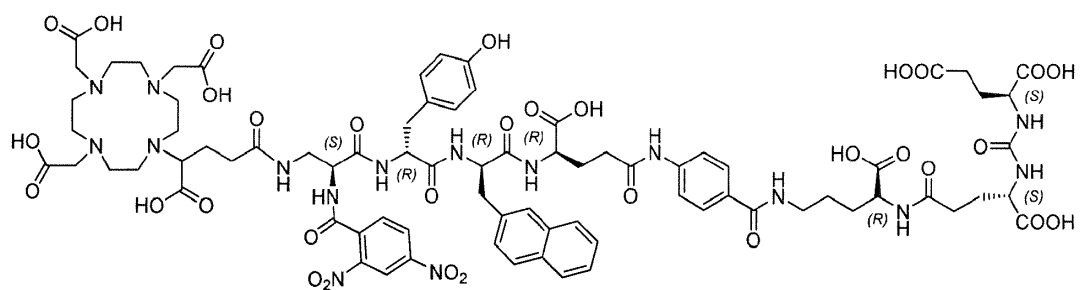
8



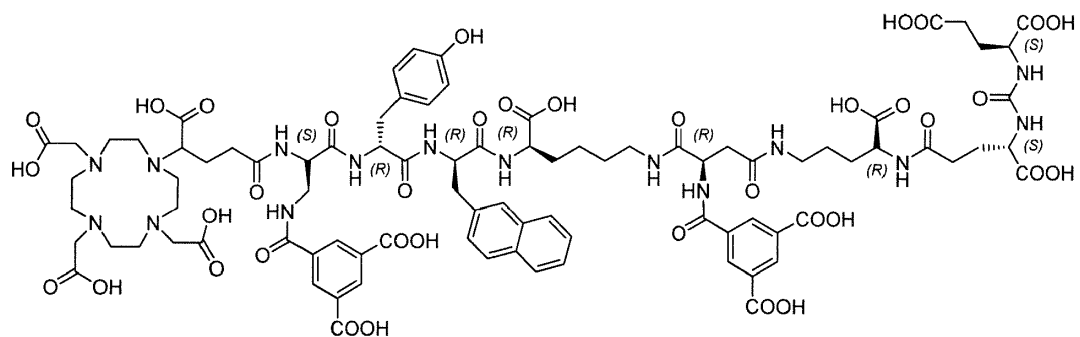
(Im)



(In)

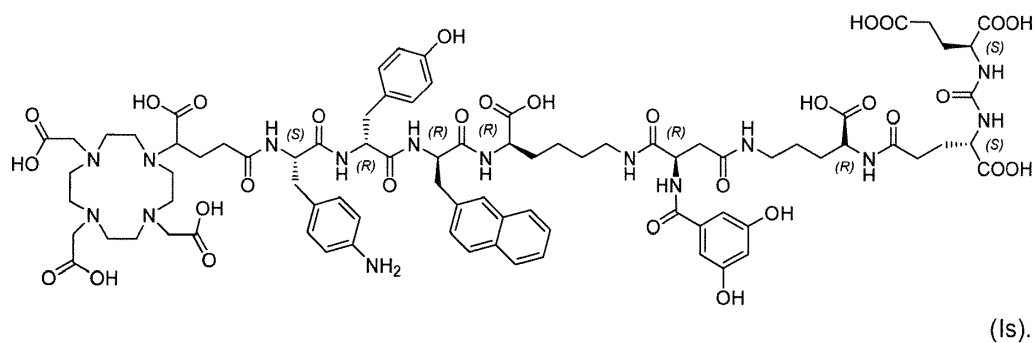
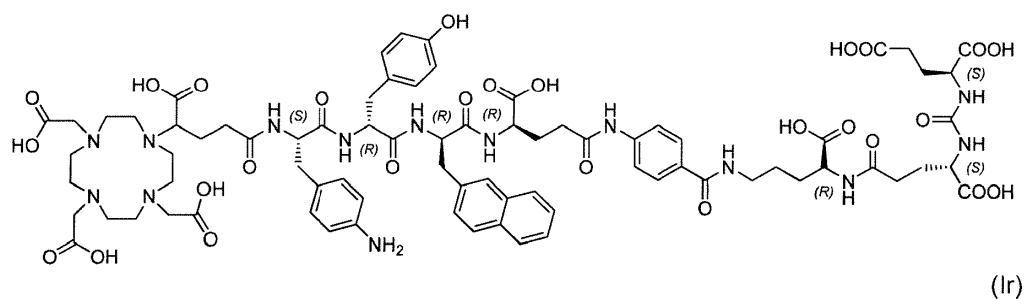
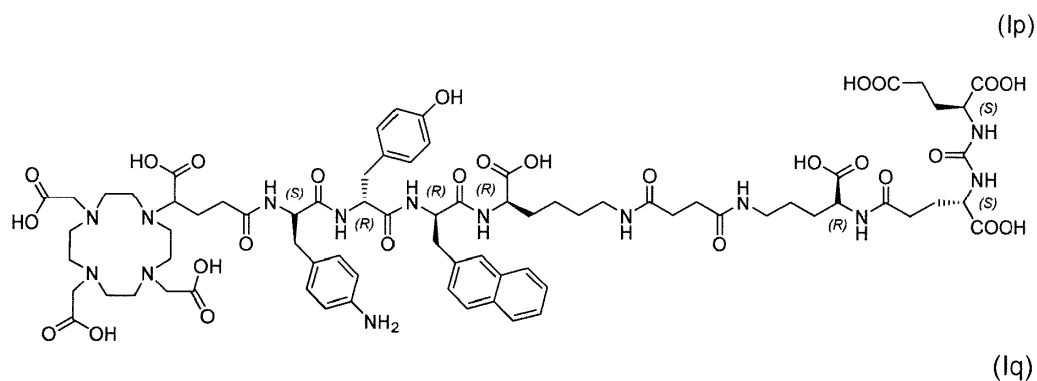


(Io)



EP3723815

9



5

**14.** Farmasøytisk eller diagnostisk sammensetning omfattende eller som består av én eller flere forbindelser eller salter ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13.

10

**15.** Forbindelse eller salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13 for anvendelse i en fremgangsmåte for diagnostisering og/eller behandling av

(a) kreft inkludert prostatakreft; eller

(b) neoangiogenese/angiogenese.