



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3789042 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 47/68 (2017.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2025.02.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.11.06
(86)	European Application Nr.	20200710.0
(86)	European Filing Date	2015.04.10
(87)	The European Application's Publication Date	2021.03.10
(30)	Priority	2014.04.10, JP, 2014081454
(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	EP3129063, 2015.04.10
(73)	Proprietor	Daiichi Sankyo Company, Limited, 3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstr. 48, 81379 München, Tyskland
(72)	Inventor	HETTMANN, Thore, Fraunhoferstr. 22, 82152 Martinsried, Tyskland ABRAHAM, Reimar, Fraunhoferstr. 22, 82152 Martinsried, Tyskland BLUM, Sabine, Fraunhoferstr. 22, 82152 Martinsried, Tyskland UENO, Suguru, 1-2-58 Hiromachi Shinagawa-ku, Tokyo, 140-8710, Japan
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

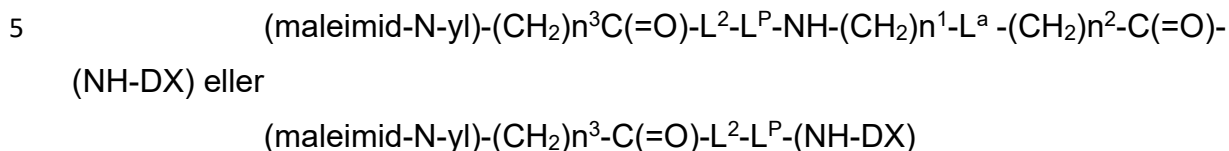
(54)	Title	METHOD FOR PRODUCING ANTI-HER3 ANTIBODY-DRUG CONJUGATE
------	-------	---

(56)	References	
	Cited:	WO-A1-2014/061277 WO-A2-2012/019024 WO-A1-2014/057687 WO-A2-2012/064733 EP-A1- 2 907 824

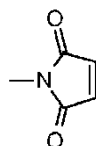
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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. Fremgangsmåte for å fremstille et antistoff-legemiddel-konjugat, omfattende å reagere en forbindelse representert av den følgende formelen:



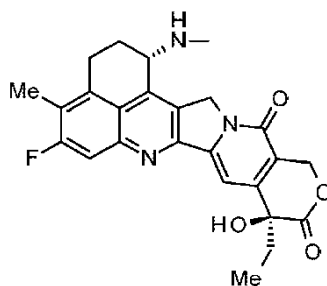
med et anti-HER3-antistoff eller et reaktivt derivat derav og konjugere en
 legemiddel-linker-strukturdel til antistoffet med en fremgangsmåte for å danne
 en tioeter-binding på en disulfid-bindingsdel til stede i en hengseldel av
 antistoffet,
 hvor
 n^3 representerer et heltall fra 2 til 8,
 L^2 representerer $\text{-NH-(CH}_2\text{CH}_2\text{-O)}_{n^4}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-}$ eller en enkeltbinding,
 hvor n^4 representerer et heltall fra 1 til 6,
 L^P representerer en peptidrest bestående av 2 til 7 aminosyrer valgt fra
 fenylalanin, glycin, valin, lysin, citrullin, serin, glutaminsyre og asparaginsyre,
 n^1 representerer et heltall fra 0 til 6,
 n^2 representerer et heltall fra 0 til 5,
 L^a representerer -O- eller en enkeltbinding, og
 (maleimid-N-yl)- er en gruppe representert av den følgende formelen:



hvor nitrogenatomet er en koblingsposisjon, og
 -(NH-DX) representerer en gruppe representert av den følgende formelen:

3789042

2



hvor nitrogenatomet i aminogruppen i posisjon 1 er koblingsposisjonen.

5 **2.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor L^P er en tetrapeptidrest av -GGFG-.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor forbindelsen er én valgt fra den følgende gruppen:

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

3789042

3

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

5 (maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-
C(=O)-(NH-DX),

(maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-
C(=O)-(NH-DX),

10

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

15 (maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-
(NH-DX),

(maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-
C(=O)-(NH-DX),

20 (maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-
CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

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

25 (maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-
DX),

(maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-
(NH-DX),

30

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

3789042

4

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

5 (maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),

(maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),

10 (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),

15 (maleimid-N-yl)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

20 (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),

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

25 (maleimid-N-yl)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-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-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

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

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

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

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

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

(maleimid-N-yl)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),

15

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

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

20

(maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-(NH-DX),

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

(maleimid-N-yl)-CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),

25

(maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),

(maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX), og

30

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

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor forbindelsen er én valgt fra den følgende gruppen:

3789042

6

(maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

5 (maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

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

10

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

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

15

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor forbindelsen er:

(maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX).

20

6. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor forbindelsen er:

(maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX).

25

7. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor forbindelsen er:

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

30

8. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor forbindelsen er:

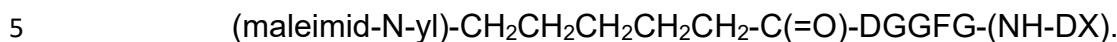
(maleimid-N-yl)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-

3789042

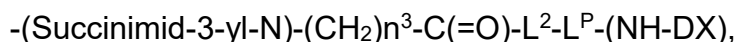
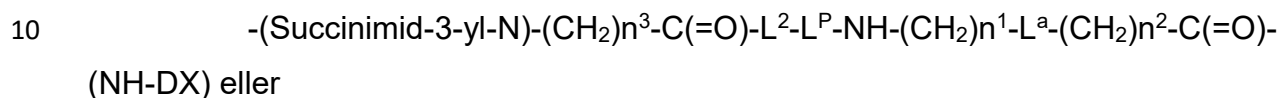
7



9. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor forbindelsen er:

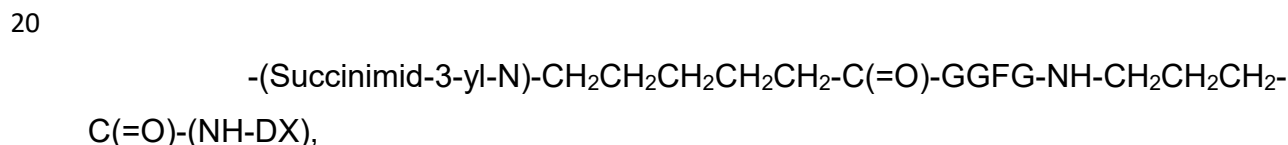


10. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor antistoff-legemiddel-konjugatet har en legemiddel-linker-struktur representert av den følgende formelen:



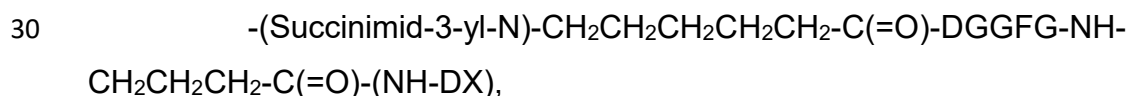
15 som er konjugert til anti-HER3-antistoffet via tioeter-bindingen dannet i disulfid-bindingssettet til stede i hengseldelen av anti-HER3-antistoffet.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor antistoff-legemiddel-konjugatet har en legemiddel-linker-struktur representert av den følgende formelen:



25 som er konjugert til anti-HER3-antistoffet via tioeter-bindingen dannet i disulfid-bindingssettet til stede i hengseldelen av anti-HER3-antistoffet.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor antistoff-legemiddel-konjugatet har en legemiddel-linker-struktur representert av den følgende formelen:



som er konjugert til anti-HER3-antistoffet via tioeter-bindingen dannet i disulfid-

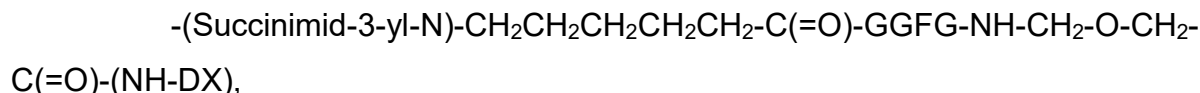
3789042

8

bindingssetet til stede i hengseldelen av anti-HER3-antistoffet.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvor antistoff-legemiddel-konjugatet har en legemiddel-linker-struktur representert av den følgende formelen:

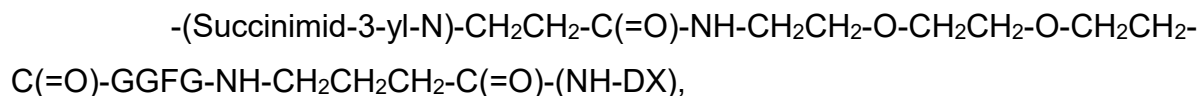
5



10 som er konjugert til anti-HER3-antistoffet via tioeter-bindingen dannet i disulfid-bindingsssetet til stede i hengseldelen av anti-HER3-antistoffet.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvor antistoff-legemiddel-konjugatet har en legemiddel-linker-struktur representert av den følgende formelen:

15

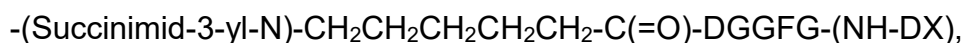


som er konjugert til anti-HER3-antistoffet via tioeter-bindingen dannet i disulfid-bindingsssetet til stede i hengseldelen av anti-HER3-antistoffet.

20

15. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor antistoff-legemiddel-konjugatet har en legemiddel-linker-struktur representert av den følgende formelen:

25



som er konjugert til anti-HER3-antistoffet via tioeter-bindingen dannet i disulfid-bindingsssetet til stede i hengseldelen av anti-HER3-antistoffet.

30 **16.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvor anti-HER3-antistoffet omfatter CDRH1 til CDRH3 og CDRL1 til CDRL3 av U1-49, U1-53, U1-59, U1-7 eller U1-9 i henholdsvis de tunge og lette kjedene.

17. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvor anti-HER3-antistoffet omfatter den tunge kjedens variable region og den lette kjedens variable kjede av U1-49, U1-53, U1-59, U1-7 eller U1-9 på henholdsvis de tunge og lette kjedene.

5

18. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvor anti-HER3-antistoffet omfatter aminosyresekvensene representert av SEKV. ID NR.: 42 og 44, SEKV. ID NR.: 54 og 56, SEKV. ID NR.: 70 og 72, SEKV. ID NR.: 92 og 94 eller SEKV. ID NR.: 96 og 98, i henholdsvis de tunge og lette kjedene.

10

19. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvor anti-HER3-antistoffet omfatter aminosyresekvensene representert av SEKV. ID NR.: 583 og 584 i henholdsvis de tunge og lette kjedene.

20. Fremgangsmåte ifølge krav 19, hvor anti-HER3-antistoffet mangler en lysinrest ved karboksy-terminalen av den tunge kjeden.

21. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20, hvor et gjennomsnittlig antall enheter av den valgte ene legemiddel-linker-strukturen konjugert per antistoff er i et område av fra 2 til 8.

20

22. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20, hvor et gjennomsnittlig antall enheter av den valgte ene legemiddel-linker-strukturen konjugert per antistoff er i et område av fra 3 til 8.