



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3810167 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 38/04 (2006.01)

C07K 7/08 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2025.03.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.12.11
(86)	European Application Nr.	19734150.6
(86)	European Filing Date	2019.06.21
(87)	The European Application's Publication Date	2021.04.28
(30)	Priority	2018.06.22, GB, 201810250 2018.09.26, GB, 201815684 2018.11.13, GB, 201818499 2019.04.02, GB, 201904632
(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	BicycleTx Limited, Blocks A&B Portway Building Granta Park Great Abington, Cambridge CB21 6GS, Storbritannia
(72)	Inventor	BESWICK, Paul, Cambridge CB21 6GS, Storbritannia CHEN, Lihong, Cambridge CB21 6GS, Storbritannia MUDD, Gemma Elizabeth, Cambridge CB21 6GS, Storbritannia PARK, Peter, Cambridge CB21 6GS, Storbritannia VAN RIETSCHOTEN, Katerine, Cambridge CB21 6GS, Storbritannia RIGBY, Michael, Cambridge CB21 6GS, Storbritannia BLAKEMORE, Stephen, Cambridge CB21 6GS, Storbritannia GELB, Tara, Cambridge CB21 6GS, Storbritannia KEEN, Nicholas, Cambridge CB21 6GS, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	BICYCLIC PEPTIDE LIGANDS SPECIFIC FOR NECTIN-4
------	-------	---

(56)	References
------	------------

Cited:

WO-A1-2016/067035

HEINIS CHRISTIAN ET AL: "Phage-encoded combinatorial chemical libraries based on bicyclic peptides", NATURE CHEMICAL BIOLOGY,., vol. 5, no. 7, 31 May 2009 (2009-05-31), pages 502 - 507, XP002588840, DOI: 10.1038/NCHEMBIO.184

SHIYU CHEN ET AL: "Peptide Ligands Stabilized by Small Molecules", ANGEWANDTE CHEMIE, INTERNATIONAL EDITION, vol. 53, no. 6, 3 February 2014 (2014-02-03), DE, pages 1602 - 1606, XP055356354, ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.201309459

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/>

3810167

1

PATENTKRAV

1. Peptidligand som er spesifikk for nektin-4, omfattende et polypeptid som omfatter i det minste tre cysteinrester, som er adskilt ved hjelp av i det minste to sløyfesequenser, og et molekylært stillas som danner kovalente bindinger med
 5 cysteinrestene av polypeptidet, slik at i det minste to polypeptidsløyfer dannes på det molekylære stillas, hvor peptidliganden omfatter aminosyresekvensen: C_iP[1Nal][dD]C_{ii}M[HArg]DWSTP[HyP]WC_{iii} (SEQ ID NO: 1) eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav;

hvor 1Nal betegner 1-naftylalanin, HArg betegner homoarginin, HyP betegner
 10 hydroksyprolin og C_i, C_{ii} og C_{iii} betegner henholdsvis en første, en andre og en tredje cysteinrest.

2. Peptidligand ifølge krav 1, som omfatter en aminosyresekvens valgt blant:

[B-Ala][Sar₁₀]- (SEQ ID NO: 1) (i det følgende betegnet BCY8234);

15 Ac-[B-Ala][Sar₅]- (SEQ ID NO: 1) (i det følgende betegnet BCY8122);

Ac- (SEQ ID NO: 1) (i det følgende betegnet BCY8126);

(SEQ ID NO: 1) (i det følgende betegnet BCY8116);

Fluorescein- (SEQ ID NO: 1) (i det følgende betegnet BCY8205); og

[PYA][B-Ala][Sar₁₀]- (SEQ ID NO: 1) (i det følgende betegnet BCY8846), slik som:

20 [B-Ala][Sar₁₀]- (SEQ ID NO: 1) (i det følgende betegnet BCY8234);

Ac-[B-Ala][Sar₅]- (SEQ ID NO: 1) (i det følgende betegnet BCY8122);

Ac- (SEQ ID NO: 1) (i det følgende betegnet BCY8126);

(SEQ ID NO: 1) (i det følgende betegnet BCY8116); og

Fluorescein- (SEQ ID NO: 1) (i det følgende betegnet BCY8205).

3810167

2

3. Peptidligand ifølge krav 1 eller krav 2, som omfatter en aminosyresekvens valgt blant:

Ac-[B-Ala][Sar₅]- (SEQ ID NO: 1) (i det følgende betegnet BCY8122);

Ac-(SEQ ID NO: 1) (i det følgende betegnet BCY8126); og

5 (SEQ ID NO: 1) (i det følgende betegnet BCY8116).

4. Peptidligand ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, som omfatter en aminosyresekvens valgt blant:

Ac-[B-Ala][Sar₅]- (SEQ ID NO: 1) (i det følgende betegnet BCY8122); og

10 Ac-(SEQ ID NO: 1) (i det følgende betegnet BCY8126).

5. Peptidligand ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, som omfatter en aminosyresekvens valgt blant:

[B-Ala][Sar₁₀]- (SEQ ID NO: 1) (i det følgende betegnet BCY8234).

15

6. Peptidligand ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor det molekylære stillas velges blant 1,1',1''-(1,3,5-triazinan-1,3,5-triyl)triprop-2-en-1-on (TATA).

7. Peptidligand ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor det farmasøytisk aksepterbare salt velges blant den frie syre eller natrium-, kalium-, kalsium- eller ammoniumsaltet.

20

8. Peptidligand ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor nektin-4 er humant nektin-4.

25

9. Legemiddelkonjugat, som omfatter en peptidligand som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 8, konjugert med én eller flere effektor- og/eller funksjonelle

3810167

3

grupper, slik som ett eller flere cytotoksiske midler, især MMAE eller DM1, nærmere bestemt MMAE.

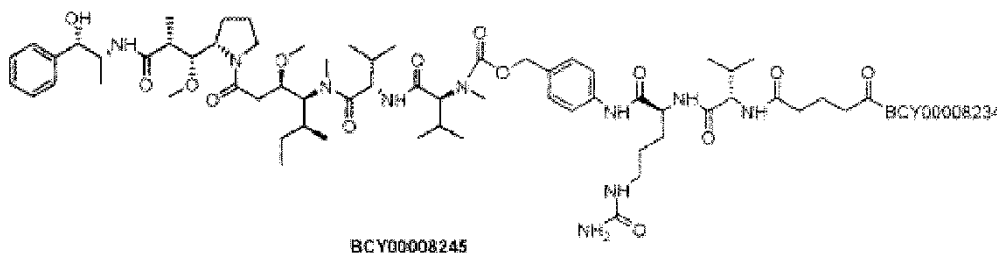
10. Legemiddelkonjugat som definert i krav 9, hvor det cytotoksiske middel er MMAE og nevnte konjugat ytterligere omfatter en linker valgt blant: -PABC-Cit-Val-Glutaryl- eller -PABC-syklobutyl-Ala-Cit-βAla-, slik som -PABC-Cit-Val-Glutaryl-, hvor PABC betegner *p*-aminobenzylkarbamat.

11. Legemiddelkonjugat som definert i krav 9, hvor det cytotoksiske middel er DM1 og nevnte konjugat ytterligere omfatter en linker som er -SPDB-(SO₃H)-, hvor SPDB betegner N-succinimidyl-3-(2-pyridylditio)propionat.

12. Legemiddelkonjugat som definert i et hvilket som helst av kravene 9 til 11, som velges blant: BCY8245 eller BCY8549, især BCY8245.

13. Forbindelse, som er BCY8245 (BCY00008245) eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav;

hvor BCY8245 har strukturen:



hvor BCY00008234 (BYC8234) er et polypeptid av sekvensen: [B-Ala][Sar¹⁰]- (SEQ ID NO: 1),

hvor SEQ ID NO: 1 har sekvensen:

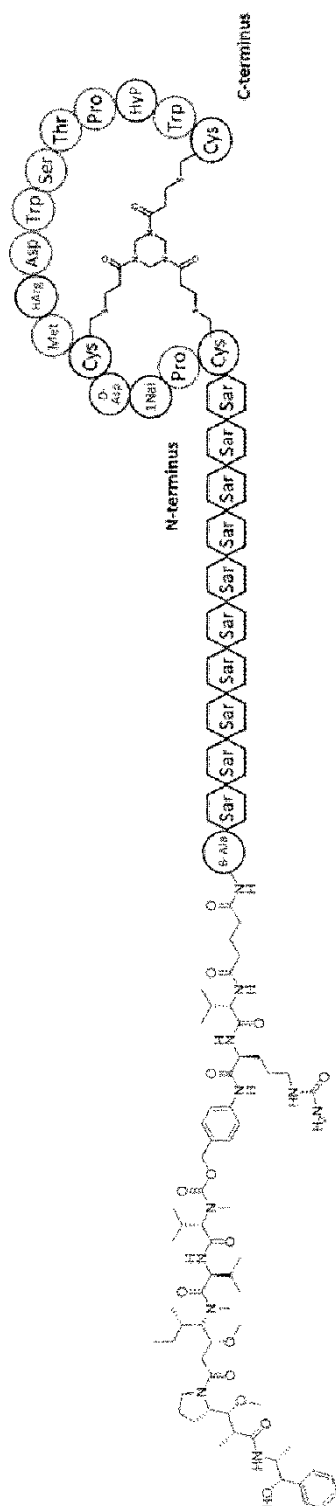
C_iP[1NaI][dD]C_{ii}M[HArg]DWSTP[HyP]WC_{iii} (SEQ ID NO: 1) hvor C_i, C_{ii} og C_{iii} betegner henholdsvis en første, en andre og en tredje cysteinrest; og hvor

3810167

4

polypeptidet av SEQ ID NO: 1 sykliseres på C_i, C_{ii} og C_{iii} med 1,1',1''-(1,3,5-triazinan-1,3,5-triyl)triprop-2-en-1-on (TATA).

14. Forbindelse ifølge krav 13, som er



5

eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

3810167

5

15. Peptidligand, legemiddelkonjugat eller forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor SEQ ID NO: 1 er amidert på C-terminalen.

- 5 16. Farmasøytisk sammensetning som omfatter peptidliganden, legemiddelkonjugatet eller forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 15 i kombinasjon med én eller flere farmasøytisk aksepterbare eksipienser, og valgfritt ett eller flere terapeutiske midler.
- 10 17. Legemiddelkonjugat, forbindelse eller farmasøytisk sammensetning som definert i et hvilket som helst av kravene 9 til 15 for anvendelse i forebygging, undertrykking eller behandling av en nectin-4-mediert lidelse eller sykdom, slik som kreft.
- 15 18. Legemiddelkonjugat, forbindelse eller farmasøytisk sammensetning som definert i et hvilket som helst av kravene 9 til 15 for anvendelse i forebygging, undertrykking eller behandling av en kreft hos en pasient som er identifisert som å ha en økt kopitallvariasjon (CNV) av nektin-4.
- 20 19. Legemiddelkonjugat, forbindelse eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse som definert i krav 17 eller 18, hvor nevnte kreft velges blant: bryst, livmor, blære, lungeadenokarsinom, plateepitelkreft i lungene, livmorhals, hode og hals, bukspyttkjertel, skjoldbruskkjertel, kolorektal, tymom, sarkom, klarcellet nyrekarsinom (RCC), prostata og mage.