



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3946464 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 47/68 (2017.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 491/22 (2006.01)

C07K 5/06 (2006.01)

C07K 5/08 (2006.01)

C07K 5/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.11.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.08.31
(86)	European Application Nr.	20713873.6
(86)	European Filing Date	2020.03.23
(87)	The European Application's Publication Date	2022.02.09
(30)	Priority	2019.03.29, US, 201962826393 P 2020.01.22, US, 202062964177 P
(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
	Designated Validation States:	MA; TN
(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 DICKINSON, Niall, c/o MedImmune Limited Milstein Building, Granta Park, Cambridge Cambridgeshire CB21 6GH, Storbritannia CAILLEAU, Thais, c/o MedImmune Limited Milstein Building, Granta Park, Cambridge Cambridgeshire CB21 6GH, Storbritannia MASTERSON, Luke, c/o MedImmune Limited Milstein Building, Granta Park, Cambridge Cambridgeshire CB21 6GH, Storbritannia GOUNDRY, William, c/o AstraZeneca 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge Cambridgeshire CB2 0AA, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

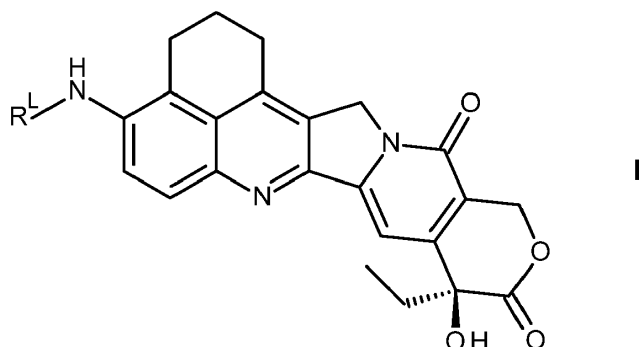
(54)	Title	COMPOUNDS AND CONJUGATES THEREOF
------	-------	----------------------------------

(56)	References Cited:	SUGIMORI M ET AL: "Synthesis and Antitumor Activity of Ring A- and F-Modified Hexacyclic Camptothecin Analogues", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 41, no. 13, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 2308-2318, XP002239569, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM970765Q cited in the application
------	-------------------	---

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/>

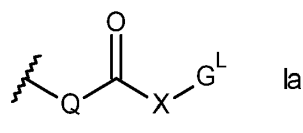
Patentkrav

1. Forbindelse med formelen I:



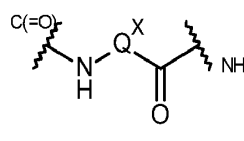
5 og salter og solvater derav, hvori R^L er et bindeledd for kobling til et antistoff eller et antigenbindende fragment av et antistoff, som er valgt fra:

(ia):



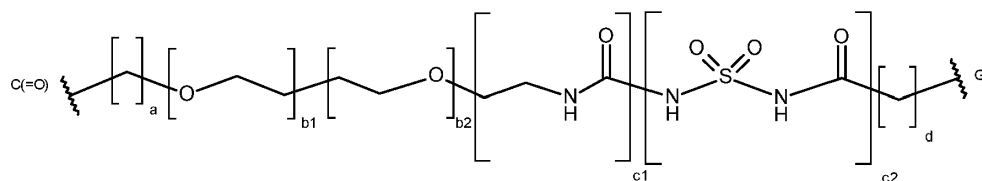
hvori

10 Q er:



der Q^x er slik at Q er en aminosyrerest, en dipeptidrest, en tripeptidrest eller en tetrapeptidrest, og hvori de overskrevne merkene $C(=O)$ og NH indikerer gruppen som atomene er bundet til;

15 X er:

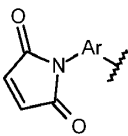
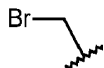
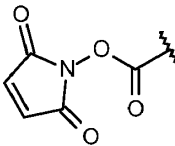
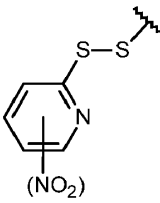
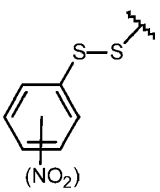
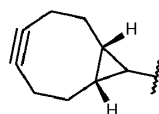
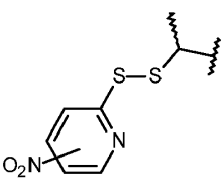
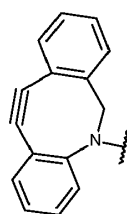
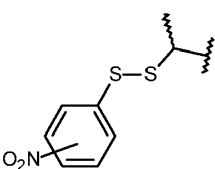
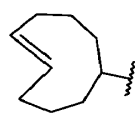


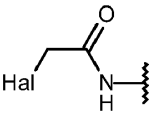
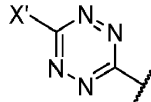
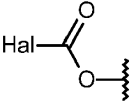
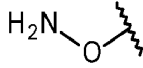
, der $a = 0$ til 5, $b1 = 0$ til 16, $b2 = 0$ til 16, $c1 = 0$ eller 1, $c2 = 0$ eller 1, $d = 0$ til 5, hvori minst $b1$ eller $b2 = 0$ og minst $c1$ eller $c2 = 0$;

G^L er et bindeledd for kobling til et antistoff eller et antigenbindende fragment av et antistoff, hvori G^L er valgt fra

20

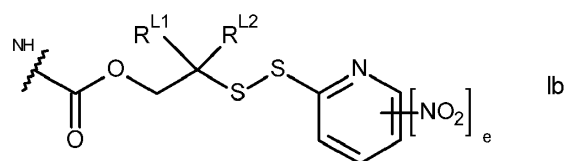
(G ^{L1-1})		(G ^{L6})	
----------------------	--	--------------------	--

(G ^{L1-2})		(G ^{L7})	
(G ^{L2})		(G ^{L8})	
(G ^{L3-1})	 der NO ₂ -gruppen er eventuell	(G ^{L9})	
(G ^{L3-2})	 der NO ₂ -gruppen er eventuell	(G ^{L10})	
(G ^{L3-3})	 der NO ₂ -gruppen er eventuell	(G ^{L11})	
(G ^{L3-4})	 der NO ₂ -gruppen er eventuell	(G ^{L12})	
(G ^{L4})		(G ^{L13})	

			
	der Hal = I, Br, Cl		
(G ^{L5})		(G ^{L14})	

der Ar representerer en C₅₋₆arylggruppe, og X' representerer C₁₋₄alkyl;

(ib):



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

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori R^L er av formelen Ia, og hvori Q er:

(a) en aminosyrerest valgt fra: Phe, Lys, Val, Ala, Cit, Leu, Ile, Arg og Trp; eller

10 (b) en dipeptidrest valgt fra:

NH-Phe-Lys-C=O,

NH-Val-Ala-C=O,

NH-Val-Lys-C=O,

NH-Ala-Lys-C=O,

15 NH-Val-Cit-C=O,

NH-Phe-Cit-C=O,

NH-Leu-Cit-C=O,

NH-Ile-Cit-C=O,

NH-Phe-Arg-C=O,

20 HH-Trp-Cit-C=O, og

NH-Gly-Val-C=O; eller

(c) en tripeptidrest valgt fra:

NH-Glu-Val-Ala-C=O,

NH-Glu-Val-Cit-C=O,

25 NH-αGlu-Val-Ala-C=O, og

NH-αGlu-Val-Cit-C=O; eller

(d) en tetrapeptidrest valgt fra:

$\text{NH-Gly-Gly-Phe-Gly-C=O}$; og

$\text{NH-Gly-Phe-Gly-Gly-C=O}$.,

hvor NH- representerer N-enden, og -C=O representerer C-enden til resten.

- 5 3. Forbindelsen ifølge krav 2, hvori a er:
- (a) 0 til 3; eller
 - (b) 0 eller 1; eller
 - (c) 0,
- og også eventuelt hvori b1 er:
- 10 (a) 0 til 8; eller
- (b) 0; eller
 - (c) 2; eller
 - (d) 3; eller
 - (e) 4; eller
- 15 (f) 5; eller
- (g) 8.
- og også eventuelt hvori b2 er:
- (a) 0 til 8; eller
- (b) 0; eller
- 20 (c) 2; eller
- (d) 3; eller
 - (e) 4; eller
 - (f) 5; eller
 - (g) 8.
- 25
4. Forbindelsen ifølge krav 2 eller 3, hvori
- (i) c1 er:
 - (a) 0; eller
 - (b) 1; og
- 30 (ii) c2 er:
- (a) 0; eller
 - (b) 1;
- hvor minst én av c1 og c2 er 0, og eventuelt hvori d er:
- (a) 0 til 3; eller
- 35 (b) 1 eller 2; eller
- (c) 2; eller
 - (d) 5.

5. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4, hvori:

(a) a er 0, b1 er 0, c1 er 1, c2 er 0 og d er 2, og b2 er 0, 2, 3, 4, 5 eller 8; eller

(b) a er 1, b2 er 0, c1 er 0, c2 er 0 og d er 0, og b1 er 0, 2, 3, 4, 5 eller 8; eller

(c) a er 0, b1 er 0, c1 er 0, c2 er 0 og d er 1, og b2 er 0, 2, 3, 4, 5 eller 8; eller

5 (d) b1 er 0, b2 er 0, c1 er 0, c2 er 0, én av a og d er 0, og den andre av a og d er 1 eller 5; eller

(e) a er 1, b2 er 0, c1 er 0, c2 er 1, d er 2, og b1 er 0, 2, 3, 4, 5 eller 8.

10 6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori G^L er valgt fra G^{L1-1} og G^{L1-2} .

7. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori R^L er av formel Ib, og:

(a) både R^{L1} og R^{L2} er H; eller

(b) R^{L1} er H og R^{L2} er metyl; eller

15 (c) både R^{L1} og R^{L2} er metyl; eller

(d) hvori R^{L1} og R^{L2} sammen med karbonatomet som de er bundet til danner en syklopropylengruppe; eller

(e) hvori R^{L1} og R^{L2} sammen med karbonatomet som de er bundet til danner en syklobutylengruppe.

20

8. Forbindelsen ifølge krav 1 som er 1-(3-(2,5-diokso-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)propanamido)-N-((S)-1-(((S)-1-(((S)-9-etyl-9-hydroksy-10,13-diokso-2,3,9,10,13,15-heksahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolin-4-yl)amino)-1-oksopropan-2-yl)amino)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)-3,6,9,12,15,18,21,24-oktaoksaheptakosan-27-amid.

25

9. Forbindelse ifølge krav 1 som er (S)-2-(2-(2-(2-(2-azidoetoksy)etoksy)etoksy)acetamido)-N-((S)-1-(((S)-9-etyl-9-hydroksy-10,13-diokso-2,3,9,10,13,15-heksahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolin-4-yl)amino)-1-oksopropan-2-yl)-3-metylbutanamid.

30

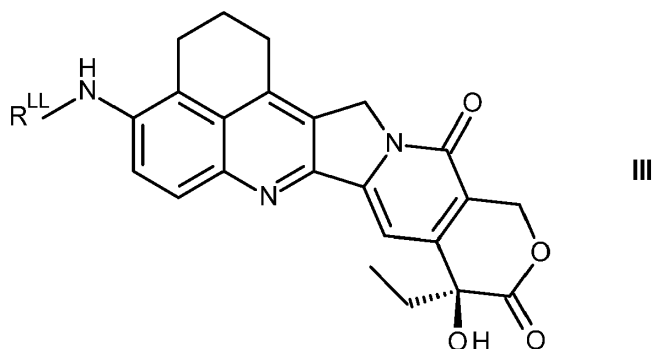
10. Forbindelse ifølge krav 1 som er N-((S)-1-(((S)-1-(((S)-9-etyl-9-hydroksy-10,13-diokso-2,3,9,10,13,15-heksahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolin-4-yl)amino)-1-oksopropan-2-yl)amino)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)-4,7,10,13,16-pentaoksanonadec-18-ynamid.

35

11. Konjugat av formel IV:

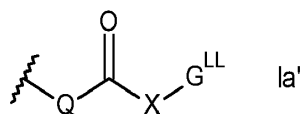


eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, hvori L er en ligandenhet, D^L er en legemiddelbindeleddet som er av formel III:



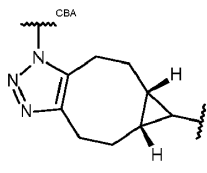
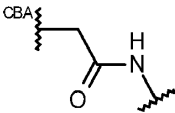
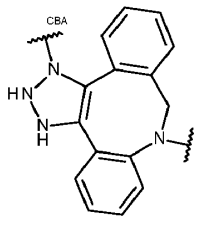
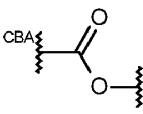
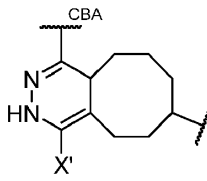
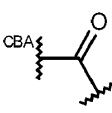
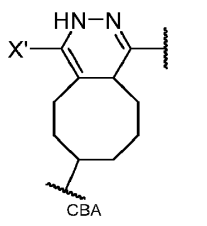
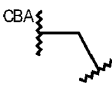
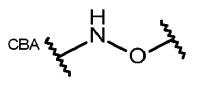
R^{LL} er et bindeledd koblet til ligandenheten valgt fra

5 (ia'):

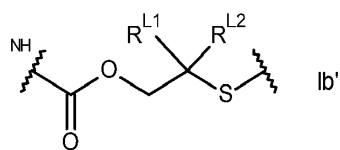


der Q og X er som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 5 og G^{LL} er et bindeledd koblet til en ligandenhet, hvori G^{LL} er valgt fra:

(G ^{LL1-1})		(G ^{LL8-1})	
(G ^{LL1-2})		(G ^{LL8-2})	
(G ^{LL2})		(G ^{LL9-1})	
(G ^{LL3-1})		(G ^{LL9-2})	
(G ^{LL3-2})		(G ^{LL10})	

			
(G ^{LL-4})		(G ^{LL11})	
(G ^{LL5})		(G ^{LL12})	
(G ^{LL6})		(G ^{LL13})	
(G ^{LL7})		(G ^{LL14})	

der Ar representerer en C₅₋₆arylggruppe og X' representerer C₁₋₄alkyl; og
(ib'):



der R^{L1} og R^{L2} er som definert i enten krav 1 eller krav 7; og

5 p er et heltall på fra 1 til 20,

og hvori ligandenheten er et antistoff eller et aktivt fragment derav.

12. Konjugatet ifølge krav 11, hvori G^{LL} er valgt fra G^{LL1-1} og G^{LL1-2}.

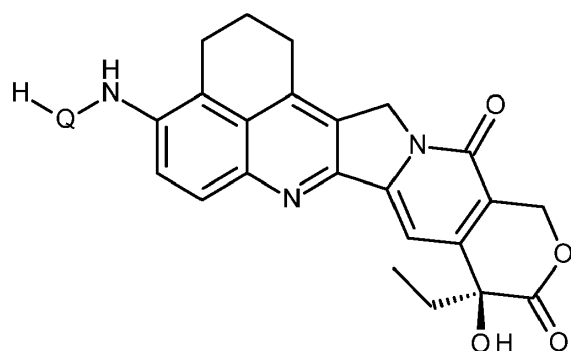
13. Konjugatet ifølge krav 11, hvori Q er en dipeptidrest som er NH-Val-Ala-C=O, a er 0, b1 er 0, c1 er 1, c2 er 0 og d er 2, b2 er 8 og GLL er GLL1-1, hvori NH- representerer N-enden, og -C=O representerer C-enden til resten.

14. Konjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 13, hvori legemiddelbelastningen (p) av legemidler (D) til antistoff (Ab) er et heltall fra 1 til 10.

15. Farmasøytisk sammensetning omfattende konjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 14 og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel, bærer eller hjelpestoff.

16. Konjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 14, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 15, for anvendelse i behandlingen av kreft hos et individ.

17. Forbindelse med formelen VI:



VI

der Q er som i enten krav 1 eller 2.