



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4212552 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 491/052 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2025.03.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.11.13
(86)	European Application Nr.	22198821.5
(86)	European Filing Date	2015.01.28
(87)	The European Application's Publication Date	2023.07.19
(30)	Priority	2014.01.31, JP, 2014017777 2014.08.22, JP, 2014168944 2014.11.10, JP, 2014227886
(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	Daiichi Sankyo Company, Limited, 3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan
(72)	Inventor	NAITO, Hiroyuki, Tokyo, 140-8710, Japan OGITANI, Yusuke, Tokyo, 140-8710, Japan MASUDA, Takeshi, Tokyo, 140-8710, Japan NAKADA, Takashi, Tokyo, 140-8710, Japan YOSHIDA, Masao, Tokyo, 140-8710, Japan ASHIDA, Shinji, Tokyo, 140-8710, Japan MORITA, Koji, Tokyo, 140-8710, Japan MIYAZAKI, Hideki, Tokyo, 140-8710, Japan KASUYA, Yuji, Tokyo, 140-8710, Japan HAYAKAWA, Ichiro, Tokyo, 140-8710, Japan ABE, Yuki, Tokyo, 140-8710, Japan
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **ANTI-HER2 ANTIBODY-DRUG CONJUGATE**

(56) References

Cited:

EP-A1- 2 907 824

WO-A1-2011/011474

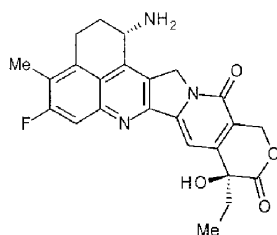
EP-A1- 0 916 348

PATRICK J. BURKE ET AL: "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Antibody-Drug Conjugates Comprised of Potent Camptothecin Analogues", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, vol. 20, no. 6, 17 June 2009 (2009-06-17), pages 1242 - 1250, XP055079987, ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/bc9001097

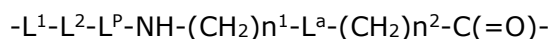
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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. En farmasøytisk sammensetning som inneholder et antistoff-legemiddel konjugat eller et salt derav som en aktiv komponent, og en farmasøytisk
5 akseptabel formuleringskomponent, hvor antistoff-legemiddel konjugatet er et antistoff-legemiddel konjugat hvor en antitumorforbindelse representert ved den følgende formelen:



- 10 er konjugert til et anti-HER2-antistoff via bindeleddstruktur som har en struktur representert ved den følgende formelen:



15

via en tioeterbinding som er dannet på en disulfidbindingsenhet til stede i hengselsdelen av anti-HER2-antistoffet,

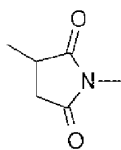
hvor

- 20 anti-HER2-antistoffet er forbundet til den terminale L^1 , antitumorforbindelsen er forbundet til karbonylgruppen av $-(CH_2)n^2-C(=O)-$ enheten med nitrogenatomet til aminogruppen ved posisjon 1 som den forbindende posisjonen,

hvor

- 25 n^1 representerer et heltall på 0 til 6,
 n^2 representerer et heltall på 0 til 5,
 L^1 representerer - (Succinimid-3-yl-N) - $(CH_2)n^3-C(=O)-$,
hvor n^3 representerer et heltall på 2 til 8,
 L^2 representerer $-NH-(CH_2CH_2-O)n^4-CH_2CH_2-C(=O)-$ eller en enkeltbinding,
30 hvor n^4 representerer et heltall på 1 til 6,
 L^P representerer tetrapeptidresten -GGFG-,
 L^a representerer -O- eller en enkeltbinding, og

-(Succinimid-3-yl-N)- har en struktur representert ved den følgende formelen:



5 som er forbundet til anti-HER2-antistoffet ved posisjon 3 derav og er forbundet til metylengruppen i bindeleddstrukturen som inneholder denne strukturen på nitrogenatomet ved posisjon 1, for anvendelse i behandlingen av HER2-lavuttrykkende kreft.

10 **2.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen i henhold til krav 1, hvor legemiddelbindeleddstrukturenheten som har legemidlet forbundet til $-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$ er én legemiddelbindeleddstruktur valgt fra den følgende gruppen:

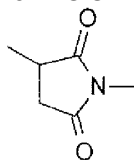
- (Succinimid-3-yl-N) -CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX)
- (Succinimid-3-yl-N) -CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX)
- 15 - (Succinimid-3-yl-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O) -GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)- (NH-DX)
- (Succinimid-3-yl-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O) -GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX)
- 20 - (Succinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX)
- (Succinimid-3-yl-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX)
- (Succinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX)
- 25 - (Succinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX)
- 30 - (Succinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX)
- (Succinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX)

EP 4212552

3

-(Succinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX)

hvor -(Succinimid-3-yl-N)- har en struktur representert ved den følgende formelen:

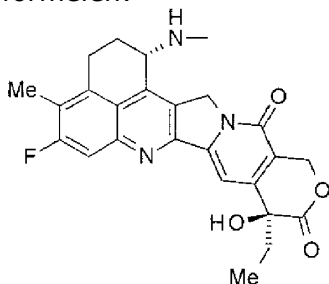


5

som er forbundet til anti-HER2-antistoffet ved posisjon 3 derav og er forbundet med metylengruppen i bindeleddstrukturen som inneholder denne strukturen på nitrogenatomet ved posisjon 1,

-(NH-DX) representerer en gruppe representert ved den følgende formelen:

10



hvor nitrogenatomet til aminogruppen ved posisjon 1 er den forbindende posisjonen, og

-GGFG- representerer tetrapeptidresten -Gly-Gly-Phe-Gly-.

15

3. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen i henhold til krav 2, hvor legemiddelbindeleddstrukturenheten er én legemiddelbindeleddstruktur valgt fra den følgende gruppen:

-(Succinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX)

20

-(Succinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX)

-(Succinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX).

25

4. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen i henhold til krav 3, hvor legemiddelbindeleddstrukturenheten er

-(Succinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-
(NH-DX).

- 5 **5.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen i henhold til krav 3, hvor legemiddelbindeleddstrukturenheten er
-(Succinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-
(NH-DX).

- 10 **6.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen i henhold til krav 3, hvor legemiddelbindeleddstrukturenheten er
-(Succinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-
GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX).

- 15 **7.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 6, hvor anti-HER2-antistoffet omfatter en tung kjede som består av en aminosyresekvens som består av aminosyrerestene 1 til 449 av SEKV ID NR: 1 og en lett kjede som består av aminosyresekvensen representert av SEKV ID NR: 2.

- 20 **8.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 6, hvor anti-HER2-antistoffet omfatter en tung kjede som består av aminosyresekvensen representert av SEKV ID NR: 1 og en lett kjede som består av aminosyresekvensen representert av SEKV ID NR: 2.

- 25 **9.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 8, hvor det gjennomsnittlige antallet av enheter av den valgte ene legemiddelbindeleddstrukturen konjugert per antistoff molekyl er i området på fra 2 til 8.

- 30 **10.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 8, hvor det gjennomsnittlige antallet av enheter av den valgte ene legemiddelbindeleddstrukturen konjugert per antistoff molekyl er i området på fra 3 til 8.

- 11.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 10, hvor den HER2-lavuttrykkende kreftformen er lungekreft, urotelial kreft, kolorektal kreft, prostatakreft, eggstokk-kreft, bukspyttkjertelkreft, brystkreft, blærekreft, magekreft, gastrointestinal stromal tumor, livmor-livmorhalskreft, spiserørskreft, plateepitel karsinom, peritoneal-kreft, leverkreft, hepatocellulær kreft, tykktarmskreft, endetarmskreft, kolorektal kreft, endometriekreft, livmorkreft, spyttkjertelkreft, nyrekreft, vulvakreft, skjoldbruskkjertelkreft, peniskreft, leukemi, malignt lymfom, plasmacytom, myelom, eller sarkom.