

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

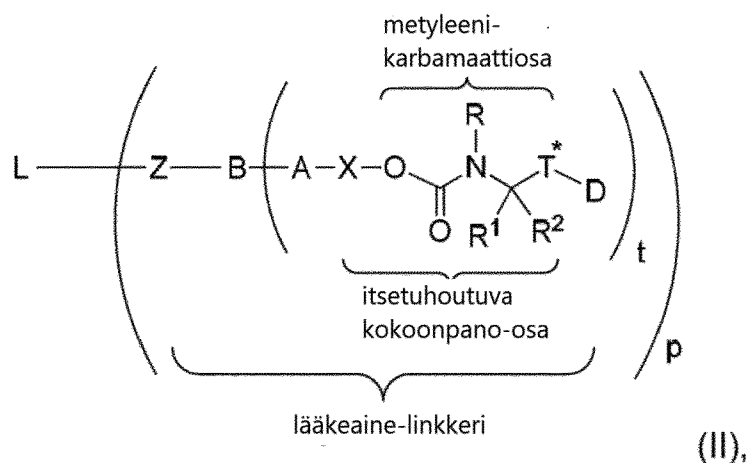
- (10) **FI/EP3082878 T3**
- (12) **EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**
- (45) Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av
översättning - Translation available to the public **15.12.2022**
- (80) Eurooppapatentin myöntämispäivä -
Meddelandedatum för det europeiska patentet -
Date of grant of European patent **05.10.2022**
- (51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K 47/60 (2017.01)
A61K 31/43 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
- (86) Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan **EP14871434.8**
- European patent application
- (86) (22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **19.12.2014**
- (87) Patentihakemuksen julkiseksitulopäivä -
Patentansökans publiceringsdag -
Patent application available to the public **26.10.2016**
- (86) Kansainvälinen hakemus - **19.12.2014 PCT/US2014071593**
Internationell ansökan - International
application
- (30) Etuoikeus - Prioritet - Priority
19.12.2013 US 201361918539 P

- (73) Haltija - Innehavare - Proprietor
1 • Seagen Inc., 21823 30th Drive S.E., Bothell, WA 98021, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- (72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor
1 • KOLAKOWSKI, Robert, 21823 30th Drive SE, Bothell, Washington 98021, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • JEFFREY, Scott, 21823 30th Drive SE, Bothell, Washington 98021, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • BURKE, Patrick, 21823 30th Drive SE, Bothell, Washington 98021, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- (74) Asiamies - Ombud - Agent
Berggren Oy, P.O. Box 16 Eteläinen Rautatiekatu 10 A, 00101 Helsinki
- (54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Metyleenikarbamaatin linkkerit käytettäväksi kohdennettujen lääkeaineiden konjugaattien kanssa
Metyleenkarbamat-länkare för användning med målriktade läkemedelskonjugat
METHYLENE CARBAMATE LINKERS FOR USE WITH TARGETED-DRUG CONJUGATES
- (56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer - References cited
EP-A1- 0 848 957, WO-A1-2016/141230, US-A- 3 927 070, US-A1- 2005 256 030, US-A1- 2005 256 030,
US-A1- 2008 280 937, US-A1- 2011 152 252, US-A1- 2013 116 407, US-A1- 2013 116 407

METYLEENIKARBAMAATIN LINKKERIT KÄYTETTÄVIKSI KOHDENNETTUIJEN LÄÄKEAINEIDEN KONJUGAATTIEN KANSSA

Patenttivaatimukset

1. Ligandin ja lääkeaineen konjugaattiyhdiste, jolla on kaava II:



5

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, missä

L on ligandiosa, joka on kohdentava aine, joka pystyy nimenomaisesti sitoutumaan kohdeosaan;

10 Z on ulokeosa, joka toimii ligandiosan yhdistämiseksi itsetuhoutuvaan kokoonpano-osaan;

B on valinnainen haarautuva osa, joka saa aikaan kovalenttisen sidoksen ulokeosan ja kahden, kolmen tai neljän itsetuhoutuvaan kokoonpano-osaan välille ja esiintyy kun alaindeksi t on suurempi kuin 1, ja puuttuu kun alaindeksi t on 1;

15

A on valinnainen liitinosa, joka on kovalenttisesti sidottu ulokeosalla tai valinnaisella haarautuvalla osalla ja on kovalenttisesti sidottu aktivoitavissa olevaan itsetuhoutuvaan osaan;

D on lääkeaineosa, joka vastaa lääkeainetta, jossa on hydroksyylin toiminnallinen ryhmä, missä toiminnallinen ryhmä on sisällytetty osoitettuun metyleenikarbamaattiosaan;

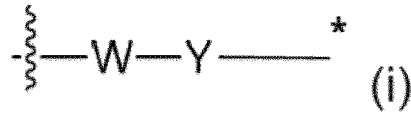
20

T* on hapen heteroatomi mainitusta toiminnallisesta ryhmästä; X on aktivoitavissa oleva itsetuhoutuva osa;

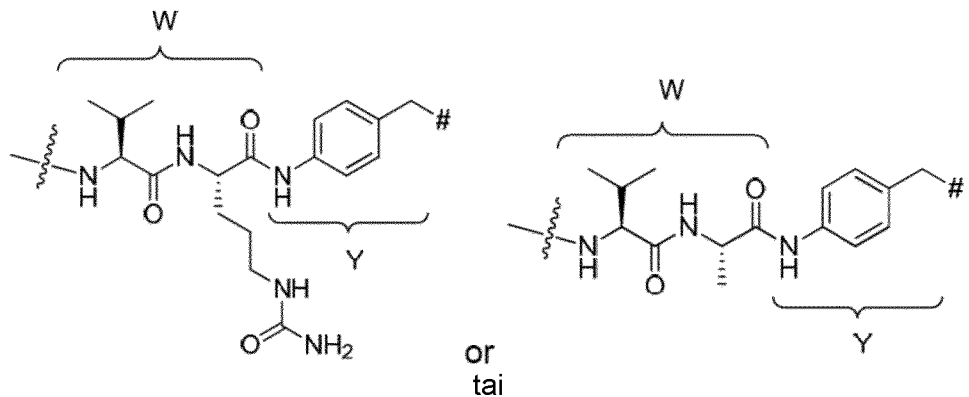
missä aktivoitavissa olevalla itsetuhoutuvalla osalla (X) on kaavan (i)

25

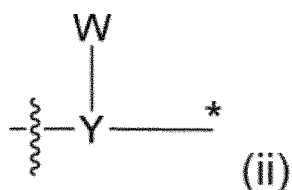
rakenne



- missä aaltoviiva osoittaa kovalenttista W:n sidosta A:han, B:hen tai Z:aan, riippuen A:n ja/tai B:n esiintymisestä tai poissaolosta, ja asteriski (*) osoittaa Y:n kovalenttista sidosta metyleenikarbamaattiosaan ja missä; W on aktivointiosa; ja Y on itsetuhoutuva väliosa,
- missä Y:n itsetuhoutumisen aktivointi johtaa lääkeaineen vapautumiseen, missä mainittu aktivointi tapahtuu W:n and Y:n välisen kovalenttisen sidoksen entsymaattisen katkaisun seurauksena, missä entsymaattisen katkaisun edullisesti tekee kasvaimeen liittyvä proteaasi,
- missä kasvaimeen liittyvä proteaasi on edullisesti katepsiini B,
- missä -W-Y- on edustettu seuraavasti:

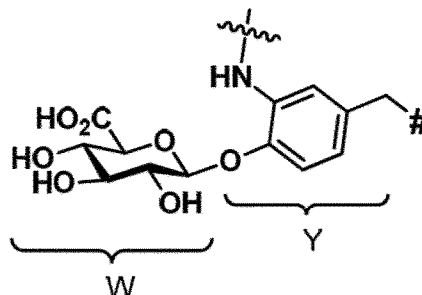


- missä aaltoviiva W:n tyypeen osoittaa kovalenttista sidosta Z:aan, A:han tai B:hen, riippuen A:n ja/tai B:n esiintymisestä tai poissaolosta, ja ristikkomerkki (#) osoittaa Y:n bentsyylihiilen kovalenttista sidosta metyleenikarbamaatti-osaan; tai missä aktivoitavissa olevalla itsetuhoutuva osalla (X) on kaavan (ii) rakenne:



missä aaltoviiva osoittaa kovalenttista Y:n sidosta A:han, B:hen tai Z:aan, riippuen A:n ja/tai B:n esiintymisestä tai poissaolosta, ja asteriski (*) osoittaa Y:n kovalenttista sidosta metyleenikarbamaattiosaan ja missä;
 5 W on aktivointiosa, aktivointiosan ollessa sokeria; ja
 Y on itsetuhoutuva väliosa,

missä Y:n itsetuhoutumisen aktivointi johtaa lääkeaineen vapautumiseen, ja
 10 missä mainittu aktivointi tapahtuu W:n and Y:n välisen kovalenttisen sidoksen entsyymaattisen katkaisun seurauksena, glykosidaasin, erityisesti glukuronidaasin avulla, missä -Y(W)- esitetään rakenteena:

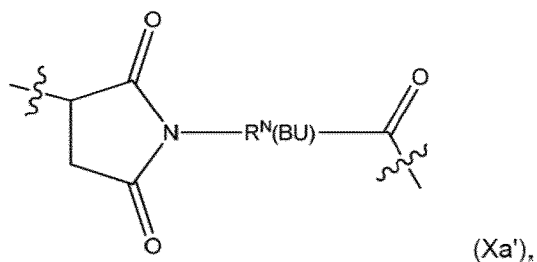


missä Y:n typen viereinen aaltoviiva osoittaa Z:n, A:n tai B:n kovalenttista sidosta riippuen A:n ja/tai B:n esiintymisestä tai poissaolosta, ja ristikko-
 15 merkki (#) osoittaa Y:n bentsyylihiilen kovalenttista sidosta metyleenikarbamaattiosaan;
 R, R1 ja R2 ovat toisistaan riippumatta
 vety; alaindeksi t on väliltä 1 ja 4;
 20 ja
 alaindeksi p on kokonaisluku väliltä 1 ja 16.

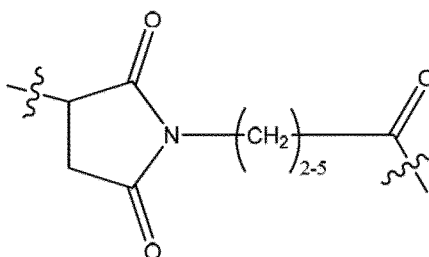
2. Patenttivaatimuksen 1 ligandin ja lääkeaineen konjugaattiyhdiste, missä D on
 lääkeaineen osa, joka vastaa alifaattista alkoholia sisältävää lääkeainetta, ja
 missä D:n sidos ligandin ja lääkeaineen konjugaattiyhdisteessä tapahtuu alifaat-
 25 tisen alkoholin hydroksyylin toiminnallisen ryhmän hapen heteroatomin välityk-
 sellä.

3. Patenttivaatimuksen 1 ligandin ja lääkeaineen konjugaattiyhdiste, missä D on lääkeaineen osa, joka vastaa aromaattista alkoholia sisältävää lääkeainetta ja missä D:n sidos ligandin ja lääkeaineen konjugaattiyhdisteessä tapahtuu aromaattisen alkoholin hydroksyylin toiminnallisen ryhmän hapen heteroatomin välityksellä.
5
4. Minkä tahansa yhden patenttivaatimuksista 1-3 ligandin ja lääkeaineen konjugaattiyhdiste, mistä puuttuu B, ja alaindeksi t on 1.
5. Minkä tahansa yhden patenttivaatimuksista 1-4 ligandin ja lääkeaineen konjugaattiyhdiste, missä ulokeosa (Z) muodostuu sukkinimidiosasta tai happoamidiosasta ja valinnaisesti perusosasta, missä sukkinimidi- tai happoamidiosa on kiinnitettynä ligandiosan rikkiatomiin.
10
6. Patenttivaatimuksen 5 ligandin ja lääkeaineen konjugaattiyhdiste, missä ulokeosalla (Z) on rakenne joko:

(a) kaava Xa':



tai ulokeosalla (Z) on rakenne:



5

missä sukkinimidin rengasjärjestelmän viereinen aaltoviiva osoittaa kovalenttista sidosta ligandiosan rikkiatomiin;

karbonyylin viereinen aaltoviiva osoittaa sidosta ligandin ja lääkeaineen konjugaatin jäljellä olevassa osassa

10

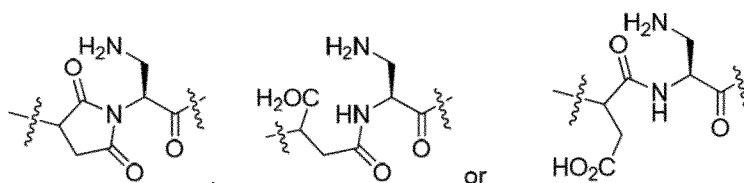
ja RN on -C2-C5-alkyleeni, missä alkyleeni substituoidaan perusosalla (BU), missä BU on

-(CH₂)_xNH₂, -(CH₂)_xNHR_{op}, tai -(CH₂)_xN(R_{op})₂, missä x on kokonaisluku väliltä 1

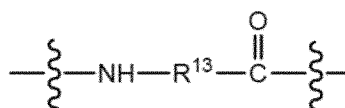
15

- 4; ja R_{op} on C1-C6 alkyyl; tai

(b)



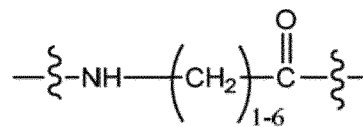
20 7. Patenttivaatimuksen 6 ligandin ja lääkeaineen konjugaattiyhdiste, missä esiintyy liitinosa (A) ja jolla on seuraava rakenne:



missä karbonyylin viereinen aaltoviiva osoittaa kovalenttista sidosta aktivoi-
tavissa olevaan itsetuhoutuvaan osaan X, ja

toinen aaltoviiva osoittaa sidosta B:hen, jos se on olemassa, tai Z:aan jos B
puuttuu; ja R13 on -C1-C6 alkyleeni-, -C3-C8-karbosyklo-, -aryleeni-, -C1-
C10-heteroalkyleeni-, -C3-C8-heterosyklo-, -C1-C10-alkyleeni-aryleeni-, -
aryleeni-C1-C10alkyleeni-, -C1-C10-alkyleeni-(C3-C8-karbosyklo)-, -(C3-
C8-karbosyklo)-C1-C10alkyleeni-, -C1-C10-alkyleeni-(C3-C8-heterosyklo)-,
tai -(C3-C8-heterosyklo)-C1-C10 alkyleeni-,

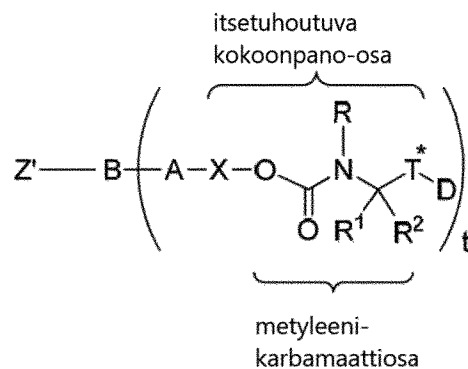
missä liitinosalla (A) on edullisesti seuraava rakenne:



8. Minkä tahansa yhden patenttivaatimuksista 1-7 ligandin ja lääkeaineen konju-
gaattiyhdiste, missä ligandiosa on vasta-aine.

9. Lääkeaineen-linkkerin yhdiste, missä yhdiste sisältää lääkeaineosan ja linkkeri-
osan,

missä linkkeriosan muodostavat itsetuhoutuva kokoonpano-osa, jossa on
metyleenikarbamaattiosa sekä aktivoitavissa oleva itsetuhoutuva osa, missä
lääkeaineosa on kovalenttisesti sitoutunut metyleenikarbamaattiosaan,
missä lääkeaineen-linkkerin yhdisteellä on kaavan V rakenne:



(V)

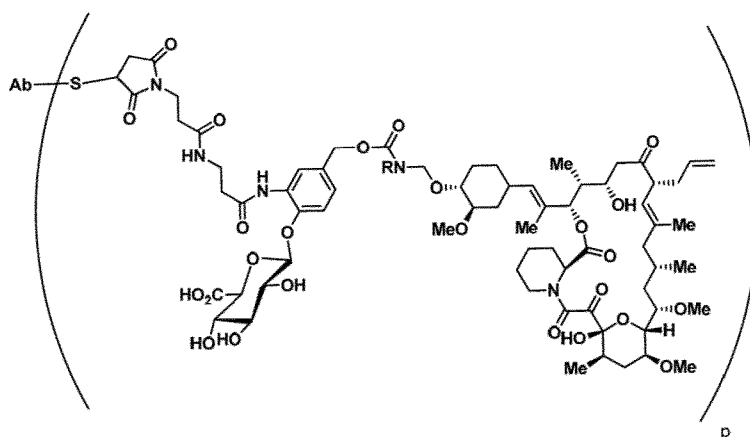
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola; missä

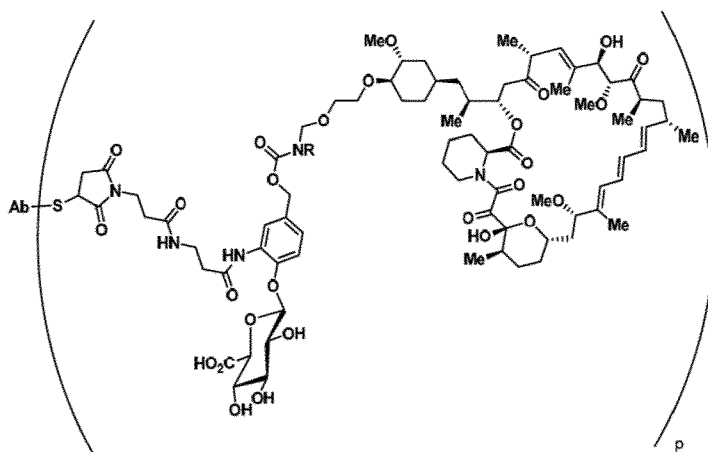
Z' on ulokeosan prekursori ulokeosaan (Z) patenttivaatimuksessa 1 mää-
ritellyn mukaisesti ja muodostuu toiminnallisesta ryhmästä, joka saa
aikaan ligandiosan kovalenttisen sidoksen ulokeosaan (Z); ja

B, A, D, T*, X, R, R1, R2 ja t ovat patenttivaatimuksessa 1 määriteltyjen mukaiset.

10. Ligandin ja lääkeaineen konjugaatin koostumus, johon sisältyy useampia konjugaattiyhdisteitä, joista kullakin on kaavan (II) rakenne, jossa alaindeksi p on kokonaisluku väliltä 1 ja 8, missä jäljellä olevat vaihtelevat ryhmät ovat mille tahansa yhdelle patenttivaatimuksista 1 - 8 määriteltyjen kaltaiset; sekä farmaseuttisesti hyväksyttävä kantoaine.
11. Minkä tahansa yhden patenttivaatimuksista 1 - 8 ligandin ja lääkeaineen konjugaattiyhdiste, patenttivaatimuksen 9 lääkeaineen-linkkerin yhdiste, tai patenttivaatimuksen 10 ligandin-lääkeaineen konjugaatin koostumus, missä lääkeainiosa vastaa rakenteen osalta lääkeainetta, jossa on hydroksyylin toiminnallinen ryhmä, jonka hapen heteroatomi pystyy yhdistymään metyleenikarbamaatti-osaan; missä lääkeaine pystyy sitoutumaan FKBP:hen estämään mTOR:n tai kalsineuriinin vaikutustoiminnon
12. Patenttivaatimuksen 11 ligandin ja lääkeaineen konjugaattiyhdiste, missä FKBP:n sitova lääkeaine on everolimuusi, takrolimuusi tai sirolimuusi.
13. Patenttivaatimuksen 11 ligandin ja lääkeaineen konjugaattiyhdiste tai ligandin ja lääkeaineen konjugaatin koostumus, missä ligandin ja lääkeaineen konjugaattiyhdisteellä tai koostumuksella on rakenne:

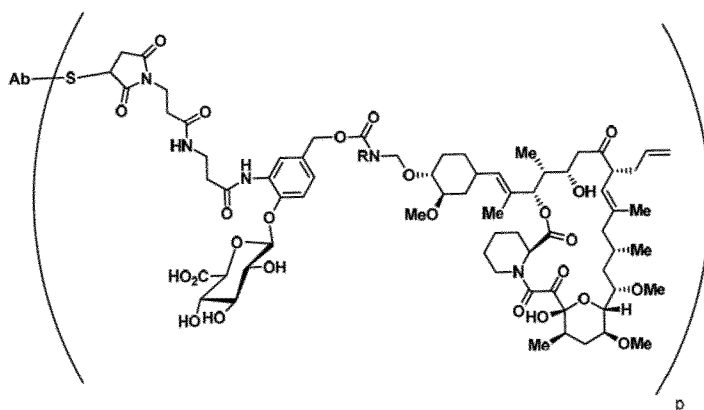
20





or

tai

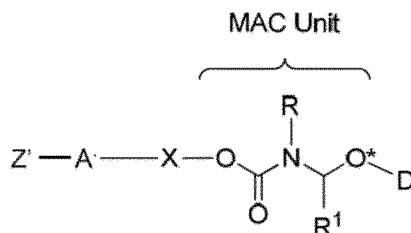


missä Ab-S- osa on vasta-aineen ligandiosa; ja alaindeksi p on valinnaisesti
5 väliiltä 1 - 8.

14. Minkä tahansa yhden patenttivaatimuksista 1 - 8 ligandin ja lääkeaineen konju-
gaattiyhdiste, patenttivaatimuksen 9 lääkeaineen-linkkerin yhdiste, tai patenti-
vaatimuksen 10 ligandin ja lääkeaineen konjugaatin koostumus, missä lääke-
aineosa vastaa auristatiinilääkeainetta, jolla on hydroksyylin toiminnallinen
10 ryhmä, missä toiminnallinen ryhmä on sisällytetty indikoituun kaavan (II) metylee-
nikarbamaattiosaan; ja
missä auristatiinilääkeaine pystyy sitoutumaan tubuliiniin, häiritsemään tubuliinin
toimintoa, erityisesti auristatiinilääkeaineena on MMAE tai auristatiini T.
15. Minkä tahansa yhden patenttivaatimuksista 1 - 8 ligandin ja lääkeaineen konju-
gaattiyhdiste tai patenttivaatimuksen 10 ligandin ja lääkeaineen konjugaatin
15 koostumus, käytettäväksi syövän hoitamiseen.

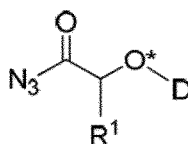
16. Minkä tahansa yhden patenttivaatimuksista 1 - 8 ligandin ja lääkeaineen konjuugaattiyhdiste tai patenttivaatimuksen 10 ligandin ja lääkeaineen konjugaatin koostumus, käytettäväksi autoimmuunitaudin hoitamiseen.

17. Menetelmä valmistaa patenttivaatimuksen 9 lääkeaineen-linkkerin yhdistettä, joilla on seuraava rakenne



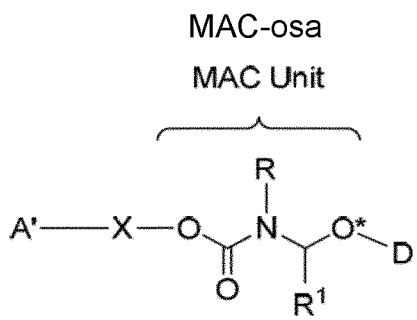
mainittuun menetelmään sisältyessä:

modifioituun vapaaseen lääkeaineeseen koskettaminen, jolla on rakenne:



missä välissä olevaa linkkeriosaa edustaa: Z'-A-X'-OH, olosuhteissa, jotka ovat riittävät järjestämään osoitetun MAC osan Curtius-uudelleenjärjestäytymisen kautta, missä A, D, X, Z', R ja R¹ ovat patenttivaatimuksessa 9 määriteltyjen mukaiset; X' on itsetuhoutuvan osan prekursori X:lle ja siinä on hydroksyylin toiminnallinen ryhmä, joka osallistuu Curtius-uudelleenjärjestäytymiseen.

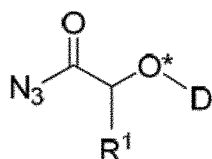
18. Patenttivaatimuksen 9 lääkeaineen-linkkerin yhdisteen välissä olevan osan valmistusmenetelmä, missä välissä olevalla osalla on rakenne



20

mainittuun menetelmään sisältyessä joko:

(a) modifioituun vapaaseen lääkeaineeseen koskettaminen, jolla on rakenne:



jota esittää: A'-X-OH,

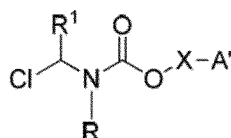
olosuhteissa, jotka ovat riittävät järjestämään osoitetun MAC osan Curtius-uudelleenjärjestäytymisen kautta,

5 missä A' a liitinosan prekursori lääkeaineen-linkkerin yhdisteen liitinosalle (A) ja joka muodostuu toiminnallisesta ryhmästä sidoksen muodostamiseksi lääkeaineen-linkkerin yhdisteen jäljellä olevalle osalle;

A, X, D, R ja R1 ovat patenttivaatimuksessa 9 määriteltyjen mukaiset; tai

(b) koskettaminen lääkeaineeseen, jossa on vapaa hydroksyylin toiminnallinen ryhmä, N- kloorimetyyliamiinilla, jolla on rakenne:

10



olosuhteissa, jotka ovat riittävät klooriatomin korvaamiseen hapen heteroatomilla mainitusta vapaan lääkeaineen toiminnallisesta ryhmästä,

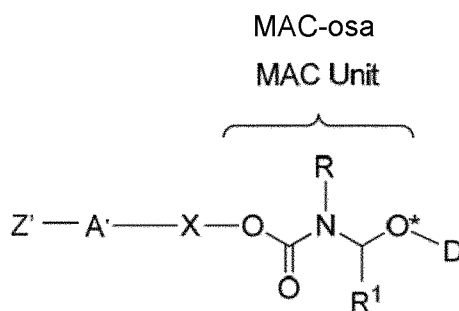
15

missä A' on liitinosaprekursori lääkeaineen-linkkerin yhdisteen liitinosaan (A) ja käsittää toiminnallisen ryhmän, sidoksen muodostamiseksi lääkeaineen-linkkerin yhdisteen jäljellä olevalle osalle;

X, R ja R1 määritellään kuten patenttivaatimuksessa 9.

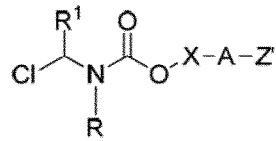
19. Menetelmä valmistaa patenttivaatimuksen 9 lääkeaineen-linkkerin yhdistettä, missä yhdistellä on seuraava rakenne

20



mainittuun menetelmään sisältyessä:

koskettaminen lääkeaineeseen, jossa on vapaa hydroksyylin toiminnallinen ryhmä, N- kloorimetyyliamiinilla, jolla on rakenne:



olosuhteissa, jotka ovat riittävät klooriatomin korvaamiseen hapen heteroatomilla mainitusta vapaan lääkeaineen toiminnallisesta ryhmästä, missä Z' on ulokeosan prekursori kaavan (II) ligandin ja lääkeaineen konjugaattiyhdisteen ulokeosalle (Z) ja sisältää toiminnallisen ryhmän, joka pystyy muodostamaan Z:n ja ligandin ja lääkeaineen konjugaattiyhdisteen sisältämän ligandiosan välille kovalenttisen sidoksen;

10 A, X, D, R ja R1 ovat patenttivaatimuksessa 9 määriteltyjen mukaiset.

20. Patenttivaatimuksen 11 lääkeaineen-linkkerin yhdiste, missä yhdisteellä on seuraava rakenne:

