



(12) **Veröffentlichung der Patentansprüche**

der europäischen Patentanmeldung mit der
(97) Veröffentlichungsnummer: **EP 4 429 708**
in deutscher Übersetzung (Art. II § 2 Abs. 1 IntPatÜbkG)
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP2022/081345**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **22 81 7174.0**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2023/083900**
(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **19.05.2023**
(97) Veröffentlichungstag
der europäischen Anmeldung: **18.09.2024**
(46) Veröffentlichungstag der Patentansprüche
in deutscher Übersetzung: **12.12.2024**

(51) Int Cl.: **A61K 47/68** (2017.01)

(30) Unionspriorität:
21207195 **09.11.2021** **EP**

(71) Anmelder:
Forschungsverbund Berlin e.V., 12489 Berlin, DE;
Tubulis GmbH, 82152 Planegg, DE

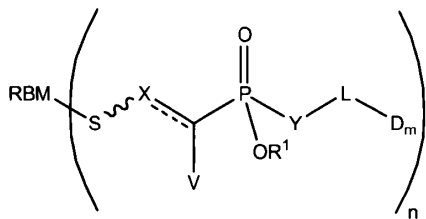
(74) Vertreter:
Schiweck Weinzierl Koch Patentanwälte
Partnerschaft mbB, 80339 München, DE

(72) Erfinder:
HACKENBERGER, Christian, 10777 Berlin, DE;
OCHTROP, Philipp, 81371 Munich, DE;
JAHZERAH, Jahaziel, 12437 Berlin, DE; MACHUI,
Paul, 81671 Munich, DE; SCHUMACHER, Dominik,
81245 Munich, DE; HELMA-SMETS, Jonas, 81667
Munich, DE; MAI, Isabelle, 81373 Munich, DE;
KASPER, Marc-André, 81245 Munich, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen.

(54) Bezeichnung: **KONJUGATE MIT EINEM PHOSPHOR (V) UND EINEM WIRKSTOFFTEIL**

(57) Hauptanspruch: Ein Konjugat mit der Formel (I):



(I),

oder ein optional substituierter aromatischer Rest;
R⁵ ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest
oder ein optional substituierter aromatischer Rest;
R⁶ ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest
oder ein optional substituierter aromatischer Rest;
R⁷ ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest
oder ein optional substituierter aromatischer Rest;
L ist ein Linker;
D ist ein Wirkstoffanteil;
m ist eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 10; und
n ist eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 20.

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Solvat
davon;

wobei:

RBM ist ein Rezeptorbindungsmolekül;

ist eine Doppelbindung; oder

ist eine Bindung;

V fehlt, wenn eine Doppelbindung ist; oder

V ist H oder (C₁-C₈)Alkyl, wenn eine Bindung ist;

X ist R₃-C, wenn eine Doppelbindung ist; oder

X ist wenn eine Bindung ist;

Y ist NR⁵, S, O oder CR⁶R⁷;

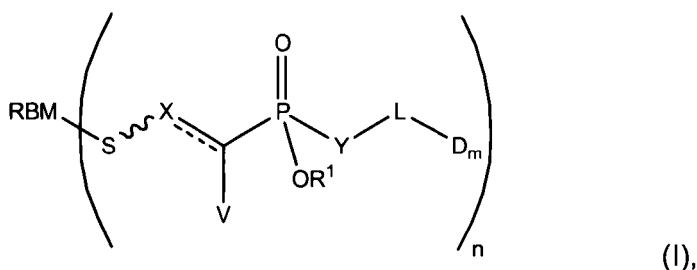
R¹ ist eine erste Polyalkylenglykoleinheit R^F, die mindestens 3 Alkylenglykol-Untereinheiten umfasst;

R³ ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest
oder ein optional substituierter aromatischer Rest;

R⁴ ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest

Patentansprüche

1. Ein Konjugat mit der Formel (I):



oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Solvat davon;

wobei:

RBM ist ein Rezeptorbindungsmolekül;

$\text{---}=\text{---}$ ist eine Doppelbindung; oder

$\text{---}\text{---}$ ist eine Bindung;

V fehlt, wenn $\text{---}=\text{---}$ eine Doppelbindung ist; oder

V ist H oder (C₁-C₈)Alkyl, wenn $\text{---}\text{---}$ eine Bindung ist;

X ist R₃-C, wenn $\text{---}=\text{---}$ eine Doppelbindung ist; oder

X ist $\text{---}\text{---}$ wenn $\text{---}\text{---}$ eine Bindung ist;

Y ist NR⁵, S, O oder CR⁶R⁷;

R¹ ist eine erste Polyalkylenglykoleinheit R^F, die mindestens 3 Alkylenglykol-Untereinheiten umfasst;

R³ ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest oder ein optional substituierter aromatischer Rest;

R⁴ ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest oder ein optional substituierter aromatischer Rest;

R⁵ ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest oder ein optional substituierter aromatischer Rest;

R⁶ ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest oder ein optional substituierter aromatischer Rest;

R⁷ ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest oder ein optional substituierter aromatischer Rest;

L ist ein Linker;

D ist ein Wirkstoffanteil;

m ist eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 10; und

n ist eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 20.

2. Konjugat nach Anspruch 1, wobei



ist eine Doppelbindung; V ist nicht vorhanden; X ist R₃-C; und R³ ist H oder ein optional substituierter aliphatischer Rest oder ein optional substituierter aromatischer Rest; bevorzugt ist R³ H oder (C₁-C₈)Alkyl; bevorzugter ist R³ H.

3. Konjugat nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Rezeptorbindungsmolekül ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einem Antikörper, einem Antikörperfragment und einem proteinhaltigen Bindungsmolekül mit antikörperähnlichen Bindungseigenschaften.

4. Konjugat nach Anspruch 3, wobei das Rezeptorbindungsmolekül ein Antikörper ist.

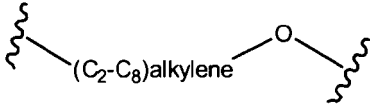
5. Konjugat nach Anspruch 4, wobei der Antikörper aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus einem monoklonalen Antikörper, einem chimären Antikörper, einem humanisierten Antikörper, einem huma-

nen Antikörper und einem Einzeldomänen-Antikörper, wie einem Kameliden- oder Hai-Einzeldomänen-Antikörper.

6. Konjugat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei Y NH ist.

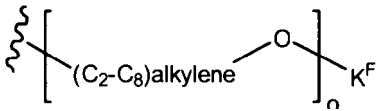
7. Konjugat nach Anspruch 6, wobei das Rezeptorbindungsmolekül ein Antikörper ist.

8. Konjugat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die erste Polyalkylenglykoleinheit R^F 3 bis 100 Untereinheiten mit der Struktur:

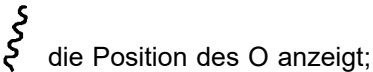


umfasst.

9. Konjugat nach Anspruch 8, wobei R^F



ist,
wobei:



K^F ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -H, -PO₃H, -(C₁-C₁₀)Alkyl, -(C₁-C₁₀)Alkyl-SO₃H, -(C₂-C₁₀)Alkyl-CO₂H, -(C₂-C₁₀)Alkyl-OH, -(C₂-C₁₀)Alkyl-NH₂, -(C₂-C₁₀)Alkyl-NH(C₁-C₃)Alkyl und -(C₂-C₁₀)Alkyl-N((C₁-C₃)Alkyl)₂; und

o ist eine ganze Zahl im Bereich von 3 bis 100.

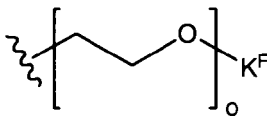
10. Konjugat nach Anspruch 9, wobei R^F eine erste Polyethylenglykoleinheit ist, die mindestens 3 Ethylenglykol-Untereinheiten umfasst.

11. Konjugat nach Anspruch 10, wobei die erste Polyethylenglykoleinheit R^F 3 bis 100 Untereinheiten mit der Struktur:

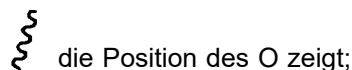


umfasst.

12. Konjugat nach Anspruch 11, wobei R^F:



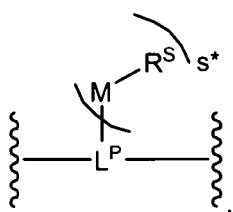
ist,
wobei



K^F ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -H, -PO₃H, -(C₁-C₁₀)Alkyl, -(C₁-C₁₀)Alkyl-SO₃H, -(C₂-C₁₀)Alkyl-CO₂H, -(C₂-C₁₀)Alkyl-OH, -(C₂-C₁₀)Alkyl-NH₂, -(C₂-C₁₀)Alkyl-NH(C₁-C₃)Alkyl und -(C₂-C₁₀)Alkyl-N((C₁-

C_3)Alkyl)₂; und
o ist eine ganze Zahl im Bereich von 3 bis 100.

13. Konjugat nach Anspruch 12, wobei K^F H ist.
14. Konjugat nach Anspruch 13, wobei o im Bereich von 8 bis 30 liegt.
15. Konjugat nach Anspruch 14, wobei o im Bereich von 8 bis 16 liegt.
16. Konjugat nach Anspruch 15, wobei o 10, 11, 12, 13 oder 14 ist.
17. Konjugat nach Anspruch 14, wobei o im Bereich von 20 bis 28 liegt.
18. Konjugat nach Anspruch 17, wobei o 22, 23, 24, 25 oder 26 ist.
19. Konjugat nach einem der Ansprüche 1 bis 18, wobei der Linker L eine zweite Abstandhaltereinheit A umfasst, wobei die zweite Abstandhaltereinheit eine Gruppe Z ist, wobei die Gruppe Z die Struktur aufweist:



wobei:

L^P ist eine parallele Verbindungseinheit;

R^S ist, jeweils unabhängig, eine zweite Polyalkylenglykoleinheit;

M ist, jeweils unabhängig voneinander, eine Bindung oder eine Einheit, die R^S an L^P bindet;

s^* ist eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 4; vorzugsweise ist $s^* = 1$; und

die Wellenlinien zeigen den Anknüpfungspunkt an das -Y- und an einen anderen Teil des Linkers, falls vorhanden, oder an einen Wirkstoffanteil (-D) an.

20. Konjugat nach Anspruch 19, wobei M jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -NH-, -O-, -S-, -C(O)-O-, -C(O)-NH- und -(C₁-C₁₀)Alkylen.

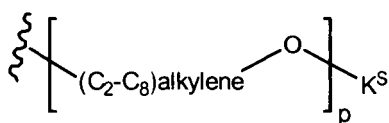
21. Konjugat nach Anspruch 20, wobei jedes M -O- ist.

22. Konjugat nach einem der Ansprüche 19 bis 21, wobei R^S , jeweils unabhängig voneinander, 1 bis 100 Untereinheiten mit der Struktur:




umfasst.

23. Konjugat nach Anspruch 22, wobei R^S jeweils unabhängig voneinander



ist,
wobei:

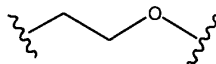
 die Position des M in der Gruppe Z anzeigt;

K^S ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -H, $-PO_3H$, $-(C_1-C_{10})Alkyl$, $-(C_1-C_{10})Alkyl-SO_3H$, $-(C_2-C_{10})Alkyl-CO_2H$, $-(C_2-C_{10})Alkyl-OH$, $-(C_2-C_{10})Alkyl-NH_2$, $-(C_2-C_{10})Alkyl-NH(C_1-C_3)Alkyl$ und $-(C_2-C_{10})Alkyl-N((C_1-C_3)Alkyl)_2$; und

p ist eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 100.

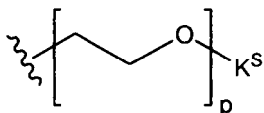
24. Konjugat nach Anspruch 23, wobei R^S jeweils unabhängig voneinander eine zweite Polyethylenglykoleinheit ist, die mindestens eine Ethylenglykol-Untereinheit umfasst.

25. Konjugat nach Anspruch 24, wobei die zweite Polyethylenglykoleinheit R^S , jeweils unabhängig voneinander, 1 bis 100 Untereinheiten mit der Struktur:




umfasst.

26. Konjugat nach Anspruch 25, wobei R^S jeweils unabhängig voneinander:



ist,
wobei

 die Position des M in der Gruppe Z anzeigt;

K^S ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -H, $-PO_3H$, $-(C_1-C_{10})Alkyl$, $-(C_1-C_{10})Alkyl-SO_3H$, $-(C_2-C_{10})Alkyl-CO_2H$, $-(C_2-C_{10})Alkyl-OH$, $-(C_2-C_{10})Alkyl-NH_2$, $-(C_2-C_{10})Alkyl-NH(C_1-C_3)Alkyl$ und $-(C_2-C_{10})Alkyl-N((C_1-C_3)Alkyl)_2$; und

p ist eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 100.

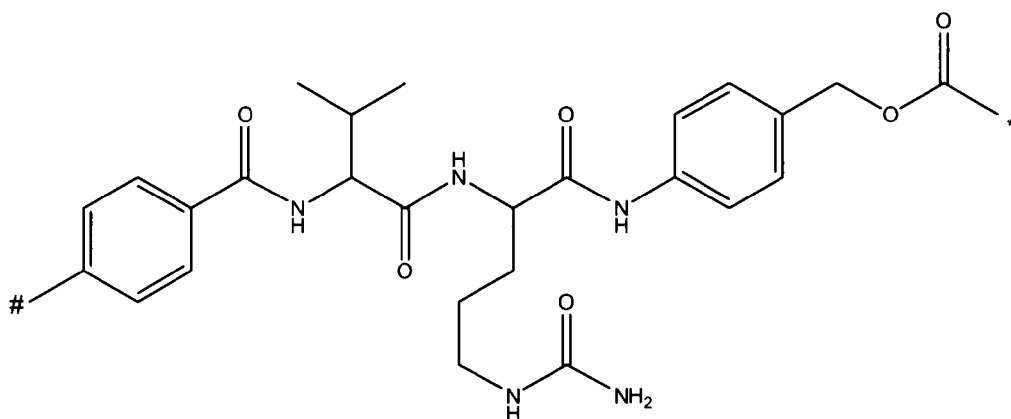
27. Konjugat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Linker L spaltbar ist.

28. Konjugat nach Anspruch 27, wobei der Linker L durch eine Protease, eine Glucuronidase, eine Sulfatase, eine Phosphatase, eine Esterase oder durch Disulfidreduktion spaltbar ist.

29. Konjugat nach Anspruch 28, wobei der Linker L durch eine Protease, vorzugsweise durch ein Cathepsin wie Cathepsin B, spaltbar ist.

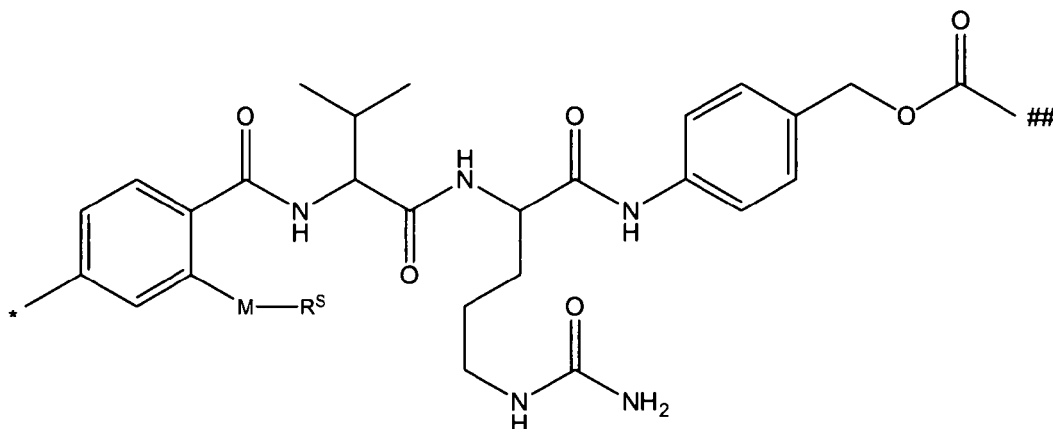
30. Konjugat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Linker L eine Valin-Citrullin- oder eine Valin-Alanin-Einheit umfasst.

31. Konjugat nach Anspruch 30, wobei der Linker L



ist,
wobei # den Anknüpfungspunkt an das Y und * den Anknüpfungspunkt an den Wirkstoffanteil angibt.

32. Konjugat nach Anspruch 30, wobei der Linker L:



ist, wobei:
R^S ist eine zweite Polyalkylenglykol-Einheit, wie sie in einem der Ansprüche 19 bis 26 definiert ist;
M ist wie in einem der Ansprüche 19 bis 21 definiert; und
* gibt den Anknüpfungspunkt am Y an; und
gibt den Anknüpfungspunkt an dem Wirkstoffanteil an.

33. Konjugat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Wirkstoffanteil ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Maytansinoiden, Calicheamycinen, Tubulysinen, Amatoxinen, Dolastatinen und Auristinen, wie Monomethylauristatin E (MMAE) oder Monomethylauristatin F (MMAF), Pyrrolobenzodiazepin-Dimeren, Indolino-Benzodiazepin-Dimeren, Emetin, Radioisotopen, therapeutischen Proteinen und Peptiden (oder Fragmenten davon), Kinase-Inhibitoren, CDK-Inhibitoren, Histon-Deacetylase (HDAC)-Inhibitoren, MEK-Inhibitoren, KSP-Inhibitoren und Analoga oder Prodrugs davon.

34. Konjugat nach Anspruch 33, wobei der Wirkstoffanteil D ein Auristat ist.

35. Konjugat nach Anspruch 34, wobei der Wirkstoffanteil D Monomethylauristatin E (MMAE) oder Monomethylauristatin F (MMAF) ist.

36. Konjugat nach Anspruch 34, wobei der Wirkstoffanteil D Monomethylauristatin E (MMAE) ist.

37. Konjugat des Anspruchs 1,

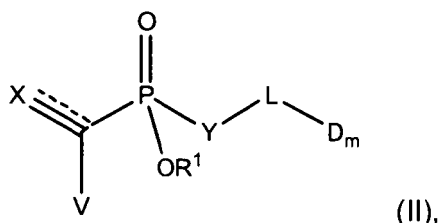
wobei:

RBM ist ein Antikörper;

 ist eine Doppelbindung; oder

45. Konjugat nach Anspruch 44, wobei n im Bereich von 2 bis 10 liegt, vorzugsweise wobei n 4 oder 8 ist.

46. Verbindung mit der Formel (II):



oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Solvat davon;
wobei:

ist eine dreifache Bindung; oder

ist eine Doppelbindung;

V fehlt, wenn eine dreifache Bindung ist; oder

V ist H oder (C₁-C₈)Alkyl, wenn eine Doppelbindung ist;

X ist R₃-C, wenn eine dreifache Bindung ist; oder

X ist $\overset{R^4}{\underset{R^5}{R^6}}C$ wenn eine Doppelbindung ist;

Y ist NR⁵, S, O oder CR⁶R⁷;

R¹ ist eine erste Polyalkylenglykoleinheit R^F, die mindestens 3 Alkylenglykol-Untereinheiten umfasst;

R³ ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest oder ein optional substituierter aromatischer Rest;

R⁴ ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest oder ein optional substituierter aromatischer Rest;

R⁵ ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest oder ein optional substituierter aromatischer Rest;

R⁶ ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest oder ein optional substituierter aromatischer Rest;

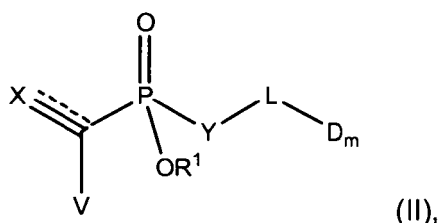
R⁷ ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest oder ein optional substituierter aromatischer Rest;

L ist ein Linker;

D ist ein Wirkstoffanteil; und

m ist eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 10.

47. Verfahren zur Herstellung eines Konjugats der Formel (I), wobei das Verfahren umfasst:
Reaktion einer Verbindung der Formel (II)



oder ein pharmazeutisch verträgliches Solvatsalz davon;
wobei:

ist eine dreifache Bindung; oder

ist eine Doppelbindung;

V fehlt, wenn eine dreifache Bindung ist; oder

V ist H oder (C₁-C₈)Alkyl, wenn eine Doppelbindung ist;

X ist R_3-C , wenn \equiv eine dreifache Bindung ist; oder

X ist R_2-C , wenn $=$ eine Doppelbindung ist;

Y ist NR^5 , S, O oder CR^6R^7 ;

R^1 ist eine erste Polyalkylenglykoleinheit R^F , die mindestens 3 Alkylenglykol-Untereinheiten umfasst;

R^3 ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest oder ein optional substituierter aromatischer Rest;

R^4 ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest oder ein optional substituierter aromatischer Rest;

R^5 ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest oder ein optional substituierter aromatischer Rest;

R^6 ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest oder ein optional substituierter aromatischer Rest;

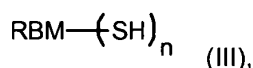
R^7 ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest oder ein optional substituierter aromatischer Rest;

L ist ein Linker;

D ist ein Wirkstoffanteil; und

m ist eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 10;

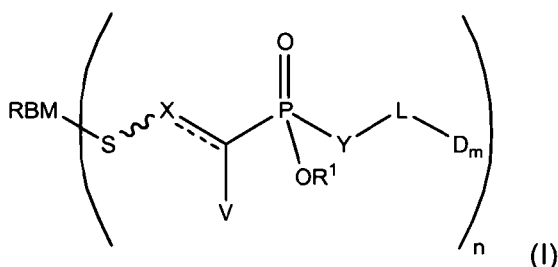
mit einem thiolhaltigen Molekül der Formel (III)



wobei RBM ein Rezeptorbindungsmolekül ist; und

n eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 20 ist;

resultierend in einer Zusammensetzung der Formel (I)



oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Solvat davon;

wobei:

\equiv ist eine Doppelbindung, wenn \equiv in einer Verbindung der Formel (II) eine Dreifachbindung ist; oder

$=$ ist eine Bindung, wenn $=$ in einer Verbindung der Formel (II) eine Doppelbindung ist;

V fehlt, wenn \equiv eine Doppelbindung ist; oder

V ist H oder (C_1-C_8) Alkyl, wenn $=$ eine Bindung ist;

X ist R_3-C , wenn \equiv eine Doppelbindung ist; oder

X ist R_2-C , wenn $=$ eine Bindung ist;

Y ist NR^5 , S, O oder CR^6R^7 ;

R^1 ist eine erste Polyalkylenglykoleinheit R^F , die mindestens 3 Alkylenglykol-Untereinheiten umfasst;

R^3 ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest oder ein optional substituierter aromatischer Rest;

R^4 ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest oder ein optional substituierter aromatischer Rest;

R^5 ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest oder ein optional substituierter aromatischer Rest;

R^6 ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest oder ein optional substituierter aromatischer Rest;

R^7 ist H; oder ein optional substituierter aliphatischer Rest oder ein optional substituierter aromatischer Rest;

L ist ein Linker;

D ist ein Wirkstoffanteil;

m ist eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 10; und

n ist eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 20.

48. Verfahren nach Anspruch 47, ferner umfassend das Reduzieren mindestens einer Disulfidbrücke des Rezeptorbindungsmoleküls in Gegenwart eines Reduktionsmittels zur Bildung einer Thiolgruppe (SH).

49. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Konjugat nach einem der Ansprüche 1 bis 45.

50. Konjugat nach einem der Ansprüche 1 bis 45 oder eine pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 49 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung einer Krankheit.

51. Konjugat oder pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung nach Anspruch 50, wobei die Krankheit Krebs ist.