

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10)

FI/EP3789042 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

14.01.2025

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

06.11.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
A61K 47/68 (2017 . 01)
A61P 35/00 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP20200710.0

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

10.04.2015

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

10.03.2021

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

10.04.2014 JP JP2014081454

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Daiichi Sankyo Company, Limited, 3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426, (JP)
2• Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstr. 48, 81379 München, (DE)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• HETTMANN, Thore, Fraunhoferstr. 22, 82152 Martinsried, (DE)
2• ABRAHAM, Reimar, Fraunhoferstr. 22, 82152 Martinsried, (DE)
3• BLUM, Sabine, Fraunhoferstr. 22, 82152 Martinsried, (DE)
4• UENO, Suguru, 1-2-58 Hiromachi Shinagawa-ku, Tokyo, 140-8710, (JP)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy, P.O.Box 981, 00101 Helsinki, (FI)

(54)

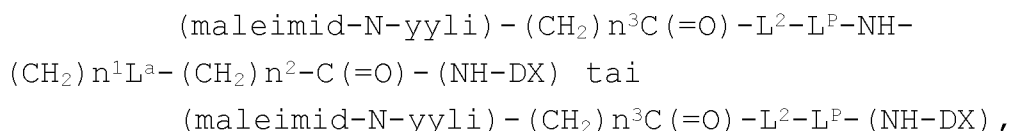
Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

MENETELMÄ ANTI-HER3-VASTA-AINE-LÄÄKEKONJUGAATIN VALMISTAMISEKSI
METHOD FOR PRODUCING ANTI-HER3 ANTIBODY-DRUG CONJUGATE

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Menetelmä vasta-aine-lääkekonjugaatin valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää, että annetaan yhdisteen, jota edustaa seuraava kaava:

5



10 reagoida anti-HER3-vasta-aineen tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa ja konjugoidaan lääke-linkkeriryhmä vasta-aineeseen menetelmällä tioetterisidoksen muodostamiseksi disulfididisidosryhmään, joka on läsnä vasta-aineen sarana-alueella,

15

jossa

n^3 edustaa kokonaislukua 2 - 8,

L^2 edustaa ryhmää $-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{n^4}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ tai yksöissidosta, jossa n^4 edustaa kokonaislukua 1 - 6,

20

L^{P} edustaa peptiditähdettä, joka koostuu 2 - 7 aminohaposta, jotka valitaan fenyylialaniinista, glysiinistä, valiinista, lysiinistä, sitrulliinista, seriinistä, glutamiinihaposta ja asparagiinihaposta,

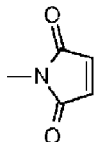
25

n^1 edustaa kokonaislukua 0 - 6,

n^2 edustaa kokonaislukua 0 - 5,

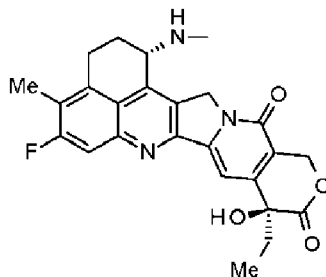
L^{a} edustaa $-\text{O}-$:ta tai yksöissidosta, ja $-(\text{maleimid-N-yyli})-$ on ryhmä, jota edustaa seuraava kaava:

30



jossa typpiatomi on yhdistävä kohta, ja

-(NH-DX) edustaa ryhmää, jota edustaa seuraava kaava:



5

jossa aminoryhmän typpi atomi asemassa 1 on yhdistävä kohta.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
10 jossa L^P on tetrapeptiditähde -GGFG-.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
jossa yhdiste on jokin valittuna seuraavasta ryhmästä:

- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
- 15 (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
- 20 (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
- 25 (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
- 30 (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX) ,
- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX) ,
- 5 (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX) ,
- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX) ,
- 10 (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX) ,
- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX) ,
- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX) ,
- 15 (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX) ,
- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX) ,
- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX) ,
- 20 (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX) ,
- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX) ,
- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX) ,
- 25 (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX) ,
- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX) ,
- 30 (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX) ,
- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX) ,
- 35 (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX) ,

- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
- 5 (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
- 10 (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
- 15 (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
- 20 (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
- 25 (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-(NH-DX),
- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-(NH-DX),
- 30 (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-(NH-DX),
- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-(NH-DX),
- 35 (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),
- (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),

(maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX), ja

(maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

5 4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, jossa yhdiste on jokin valittuna seuraavasta ryhmästä:

(maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

10 (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

(maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),

(maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX), ja

15 (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, jossa yhdiste on:

20 (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX).

6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, jossa yhdiste on:

(maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX).

25 7. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, jossa yhdiste on:

(maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX).

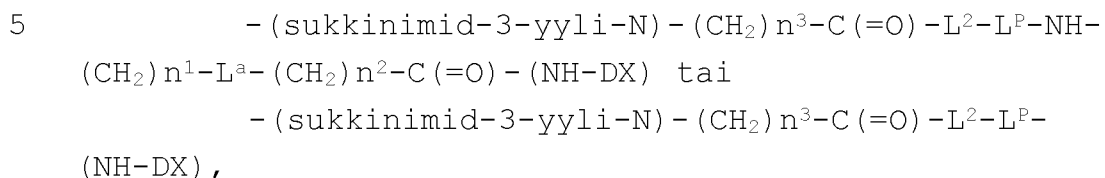
30 8. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, jossa yhdiste on:

(maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX).

9. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, jossa yhdiste on:

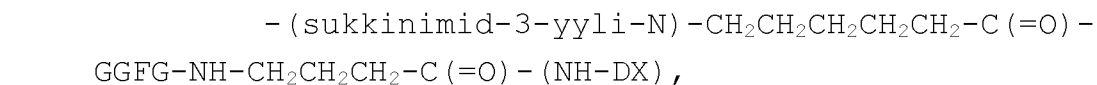
35 (maleimid-N-yyli)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa vasta-aine-lääkekonjugaatilla on lääke-linkkerirakenne, jota edustaa seuraava kaava:



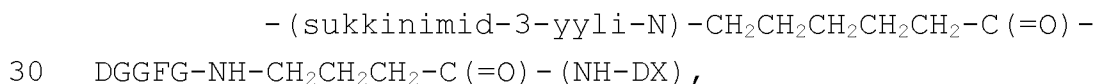
10 joka on konjugoitu anti-HER3-vasta-aineeseen tioeetterisidoksella, joka on muodostettu disulfididoskohtaan, joka on läsnä anti-HER3-vasta-aineen sarana-alueella.

11. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, jossa vasta-aine-lääkekonjugaatilla on lääke-linkkerirakenne, jota edustaa seuraava kaava:



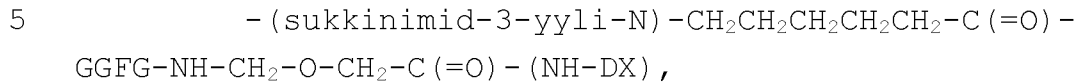
20 joka on konjugoitu anti-HER3-vasta-aineeseen tioeetterisidoksella, joka on muodostettu disulfididoskohtaan, joka on läsnä anti-HER3-vasta-aineen sarana-alueella.

12. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, jossa vasta-aine-lääkekonjugaatilla on lääke-linkkerirakenne, jota edustaa seuraava kaava:



35 joka on konjugoitu anti-HER3-vasta-aineeseen tioeetterisidoksella, joka on muodostettu disulfididoskohtaan, joka on läsnä anti-HER3-vasta-aineen sarana-alueella.

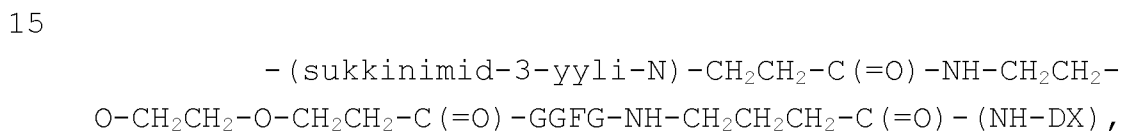
13. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, jossa vasta-aine-lääkekonjugaatilla on lääke-linkkerirakenne, jota edustaa seuraava kaava:



joka on konjugoitu anti-HER3-vasta-aineeseen tioeetterisidoksella, joka on muodostettu disulfididoskohtaan, joka on läsnä anti-HER3-vasta-aineen sarana-alueella.

10

14. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, jossa vasta-aine-lääkekonjugaatilla on lääke-linkkerirakenne, jota edustaa seuraava kaava:

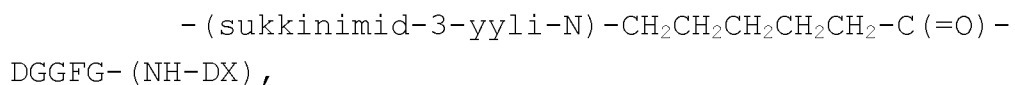


joka on konjugoitu anti-HER3-vasta-aineeseen tioeetterisidoksella, joka on muodostettu disulfididoskohtaan, joka on läsnä anti-HER3-vasta-aineen sarana-alueella.

20

15. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, jossa vasta-aine-lääkekonjugaatilla on lääke-linkkerirakenne, jota edustaa seuraava kaava:

25



joka on konjugoitu anti-HER3-vasta-aineeseen tioeetterisidoksella, joka on muodostettu disulfididoskohtaan, joka on läsnä anti-HER3-vasta-aineen sarana-alueella.

30

16. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 15 mukainen menetelmä, jossa anti-HER3-vasta-aine käsittää U1-49:n, U1-53:n, U1-59:n, U1-7:n tai U1-9:n CDRH1- -

35

CDRH3-alueet ja CDRL1- - CDRL3-alueet vastaavasti raskas- ja kevytketjuissa.

17. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 15 mukainen menetelmä, jossa anti-HER3-vasta-aine käsittää U1-49:n, U1-53:n, U1-59:n, U1-7:n tai U1-9:n raskasketjun variaabelialueen ja kevytketjun variaabelialueen vastaavasti raskas- ja kevytketjuissa.

18. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 15 mukainen menetelmä, jossa anti-HER3-vasta-aine käsittää aminohapposekvenssit, joita edustavat sekvenssit SEQ ID nro 42 ja 44, SEQ ID nro 54 ja 56, SEQ ID nro 70 ja 72, SEQ ID nro 92 ja 94 tai SEQ ID nro 96 ja 98 vastaavasti raskas- ja kevytketjuissa.

19. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 15 mukainen menetelmä, jossa anti-HER3-vasta-aine käsittää aminohapposekvenssit, joita edustavat sekvenssit SEQ ID nro 583 ja 584 vastaavasti raskas- ja kevytketjuissa.

20. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, jossa anti-HER3-vasta-aineesta puuttuu lyysiinitähde raskasketjun karboksipäässä.

21. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 20 mukainen menetelmä, jossa valitun lääke-linkkerirakenteen konjugoitujen yksiköiden keskimääräinen määrä per vasta-aine on alueella, joka on 2 - 8.

22. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 20 mukainen menetelmä, jossa valitun lääke-linkkerirakenteen konjugoitujen yksiköiden keskimääräinen määrä per vasta-aine on alueella, joka on 3 - 8.