



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2237799 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61K 38/18 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)
A61K 47/60 (2017.01)
A61K 47/65 (2017.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.09.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.04.10
(86)	European Application Nr.	09706788.8
(86)	European Filing Date	2009.01.30
(87)	The European Application's Publication Date	2010.10.13
(30)	Priority	2008.02.01, EP, 08150973 2008.12.05, EP, 08170872
(84)	Designated Contracting States:	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 ; SE ; SI ; SK ; TR
	Designated Extension States:	AL BA RS
(73)	Proprietor	Ascendis Pharma A/S, Tuborg Boulevard 12, 2900 Hellerup, Danmark
(72)	Inventor	CLEEMANN, Felix, Adam-Karrillon-Str. 58, 55118 Mainz, Tyskland HERSEL, Ulrich, Fritz-Frey-Straße 8, 69121 Heidelberg, Tyskland KADEN, Silvia, Breitestraße 58, 8400 Winterthur, Tyskland RAU, Harald, Talstraße 41i, 69221 Dossenheim, Tyskland WEGGE, Thomas, Kurfürstenanlage 43, 69115 Heidelberg, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	PRODRUG COMPRISING A SELF-CLEAVABLE LINKER
(56)	References Cited:	WO-A-2006/136586 WO-A-2004/108070 GOMES PAULA ET AL: "Cyclization-activated prodrugs." MOLECULES (BASEL, SWITZERLAND) 2007, vol. 12, no. 11, 2007, pages 2484-2506, XP008095509 ISSN: 1420-3049 J. A. SHAFER AND H. MORAWETZ: "Participation of a Neighboring Amide Group in the Decomposition of Esters and Amides of Substituted Phthalamic Acids" J. ORG. CHEM, vol. 28, no. 7, 1963, pages 1899-1901, XP002492719 HAYASHI Y ET AL: "Development of oligoarginine-drug conjugates linked to new peptidic self-

cleavable spacers toward effective intestinal absorption" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 20070915 GB, vol. 17, no. 18, 15 September 2007 (2007-09-15), pages 5129-5132, XP002492720 ISSN: 0960-894X

SOHMA YOUHEI ET AL: "Development of water-soluble prodrugs of the HIV-1 protease inhibitor KNI-727: Importance of the conversion time for higher gastrointestinal absorption of prodrugs based on spontaneous chemical cleavage." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 46, no. 19, 11 September 2003 (2003-09-11), pages 4124-4135, XP002492718 ISSN: 0022-2623 cited in the application

BUNDGAARD H ET AL: "HYDROLYSIS AND REARRANGEMENT OF PHTHALAMIC ACID DERIVATIVES AND ASSESSMENT OF THEIR POTENTIAL AS PRODRUG FORMS FOR AMINES" ACTA PHARMACEUTICA NORDICA, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 2, no. 5, 1 January 1990 (1990-01-01), pages 333-342, XP008095370 ISSN: 1100-1801

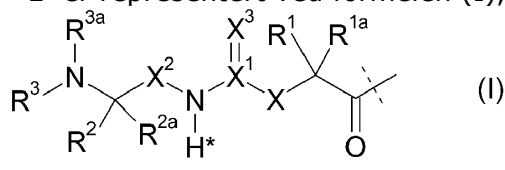
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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. Prolegemiddel eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav av et legemiddel D-H, der prolegemiddelet eller det farmasøytisk akseptable saltet derav består av et legemiddellinkerkonjugat D-L, hvori

- D er et nitrogen inneholdende en biologisk aktiv enhet av legemiddelet D-H; og
- L viser ikke de farmakologiske effektene av legemiddelet D-H og representerer en enhet $-L^1-(L^2-Z)_{1-4}$, hvori

- L^1 er representert ved formelen (I),



hvori den stiplede linjen angir festet nitrogenet til den biologisk aktive enheten gjennom dannelsen av en amidbinding;

X er $C(R^4R^{4a})$; $N(R^4)$; O; $C(R^4R^{4a})-C(R^5R^{5a})$; $C(R^5R^{5a})-C(R^4R^{4a})$; $C(R^4R^{4a})-N(R^6)$; $N(R^6)-C(R^4R^{4a})$; $C(R^4R^{4a})-O$; eller $O-C(R^4R^{4a})$;

X^1 er C; eller S(O);

X^2 er $C(R^7, R^{7a})$; eller $C(R^7, R^{7a})-C(R^8, R^{8a})$;

X^3 er O;

$R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a}, R^3, R^{3a}, R^4, R^{4a}, R^5, R^{5a}, R^6, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}$ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H; og C_{1-4} -alkyl;

alternativt danner ett eller flere av parene $R^{1a}/R^{4a}, R^{1a}/R^{5a}, R^{4a}/R^{5a}, R^{7a}/R^{8a}$ en kjemisk binding;

alternativt er ett eller flere av parene $R^1/R^{1a}, R^2/R^{2a}, R^4/R^{4a}, R^5/R^{5a}, R^7/R^{7a}, R^8/R^{8a}$ forenet med atomet til hvilket de er festet for å danne et C_{3-7} -sykloalkyl; eller et 4- til 7-leddet heterosyklyl;

alternativt er ett eller flere av parene $R^1/R^4, R^1/R^5, R^1/R^6, R^4/R^5, R^4/R^6, R^7/R^8, R^2/R^3$ forenet med atomene til hvilke de er festet for å danne en ring A;

alternativt er R^3/R^{3a} forenet med nitrogenatomet til hvilket de er festet for å danne en 4- til 7-leddet heterosyklus;

A er valgt fra gruppen bestående av fenyl; naftyl; indenyl; indanyl; tetralinyl; C_{3-10} -sykloalkyl; 4- til 7-leddet heterosyklyl; og 9- til 11-leddet heterobisyklyl; og hvori L^1 eventuelt er ytterligere substituert,

hvori den ene eller de flere ytterligere eventuelle substituentene er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen; CN; $COOR^9$; OR^9 ; $C(O)R^9$; $C(O)N(R^9R^{9a})$; $S(O)_2N(R^9R^{9a})$; $S(O)N(R^9R^{9a})$; $S(O)_2R^9$; $S(O)R^9$; $N(R^9)S(O)_2N(R^{9a}R^{9b})$; SR^9 ; $N(R^9R^{9a})$; NO_2 ; $OC(O)R^9$; $N(R^9)C(O)R^{9a}$; $N(R^9)S(O)_2R^{9a}$; $N(R^9)S(O)R^{9a}$;

$N(R^9)C(O)OR^{9a}$; $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$; $OC(O)N(R^9R^{9a})$; T; C_{1-50} -alkyl; C_{2-50} -alkenyl; og C_{2-50} -alkynyl, hvori T; C_{1-50} -alkyl; C_{2-50} -alkenyl; og C_{2-50} -alkynyl eventuelt er substituert med én eller flere R^{10} , som er like eller forskjellige, og hvori C_{1-50} -alkyl; C_{2-50} -alkenyl; og C_{2-50} -alkynyl eventuelt er avbrutt av én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av T; $-C(O)O-$; $-O-$; $-C(O)-$; $C(O)N(R^{11})-$; $-S(O)_2N(R^{11})-$; $-S(O)N(R^{11})-$; $-S(O)_2-$; $-S(O)-$; $-N(R^{11})S(O)_2N(R^{11a})-$; $-S-$; $N(R^{11})$; $-OC(O)R^{11}$; $-N(R^{11})C(O)-$; $-N(R^{11})S(O)_2-$; $-N(R^{11})S(O)-$; $-N(R^{11})C(O)O-$; $N(R^{11})C(O)N(R^{11a})-$; og $-OC(O)N(R^{11}R^{11a})$, hvori R^9 , R^{9a} , R^{9b} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H; T; C_{1-50} -alkyl; C_{2-50} -alkenyl; og C_{2-50} -alkynyl, hvori T; C_{1-50} -alkyl; C_{2-50} -alkenyl; og C_{2-50} -alkynyl eventuelt er substituert med én eller flere R^{10} , som er like eller forskjellige, og hvori C_{1-50} -alkyl; C_{2-50} -alkenyl; og C_{2-50} -alkynyl eventuelt er avbrutt av én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av T; $-C(O)O-$; $-O-$; $-C(O)-$; $-C(O)N(R^{11})-$; $-S(O)_2N(R^{11})-$; $-S(O)N(R^{11})-$; $-S(O)_2-$; $-S(O)-$; $-N(R^{11})S(O)_2N(R^{11a})-$; $-S-$; $-N(R^{11})-$; $-OC(O)R^{11}$; $-N(R^{11})C(O)$; $-N(R^{11})S(O)_2-$; $-N(R^{11})S(O)-$; $-N(R^{11})C(O)O-$; $-N(R^{11})C(O)N(R^{11a})-$; og $-OC(O)N(R^{11}R^{11a})$;

T er fenyl; naftyl; indenyl; indanyl; tetralinyl; C_{3-10} -sykloalkyl; 4- til 7-leddet heterosyklyl; eller 9- til 11-leddet heterobisyklyl, hvori T eventuelt er substituert med én eller flere R^{10} , som er like eller forskjellige;

R^{10} er halogen; CN; okso (=O); $COOR^{12}$; OR^{12} ; $C(O)R^{12}$; $C(O)N(R^{12}R^{12a})$; $S(O)_2N(R^{12}R^{12a})$; $S(O)N(R^{12}R^{12a})$; $S(O)_2R^{12}$; $S(O)R^{12}$; $N(R^{12})S(O)_2N(R^{12a}R^{12b})$; SR^{12} ; $N(R^{12}R^{12a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{12}$; $N(R^{12})C(O)R^{12a}$; $N(R^{12})S(O)_2R^{12a}$; $N(R^{12})S(O)R^{12a}$; $N(R^{12})C(O)OR^{12a}$; $N(R^{12})C(O)N(R^{12a}R^{12b})$; $OC(O)N(R^{12}R^{12a})$; eller C_{1-6} -alkyl, hvori C_{1-6} -alkyl eventuelt er substituert med ett eller flere halogener, som er like eller forskjellige;

R^{11} , R^{11a} , R^{12} , R^{12a} , R^{12b} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H; og C_{1-6} -alkyl, hvori C_{1-6} -alkyl eventuelt er substituert med ett eller flere halogener, som er like eller forskjellige.

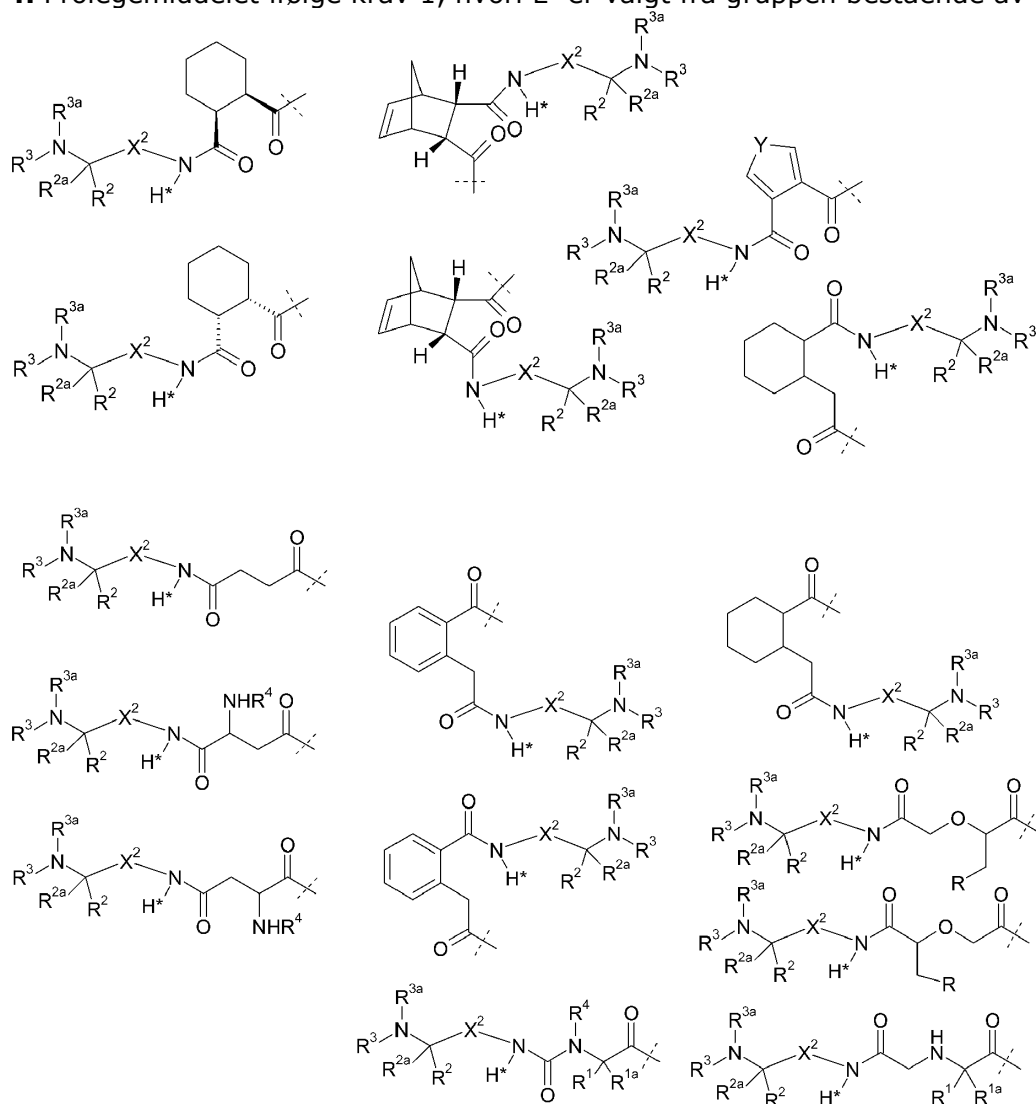
forutsatt at hydrogenet merket med stjerne i formel (I) ikke er erstattet av L^2 -Z eller en substituent av den ene eller de flere eventuelle substituentene; L^2 er én enkelt kjemisk binding eller en spacer; og

Z er en bærergruppe, hvori bærergruppen er en polymer med minst 500 Da eller en C_{8-18} -alkylgruppe.

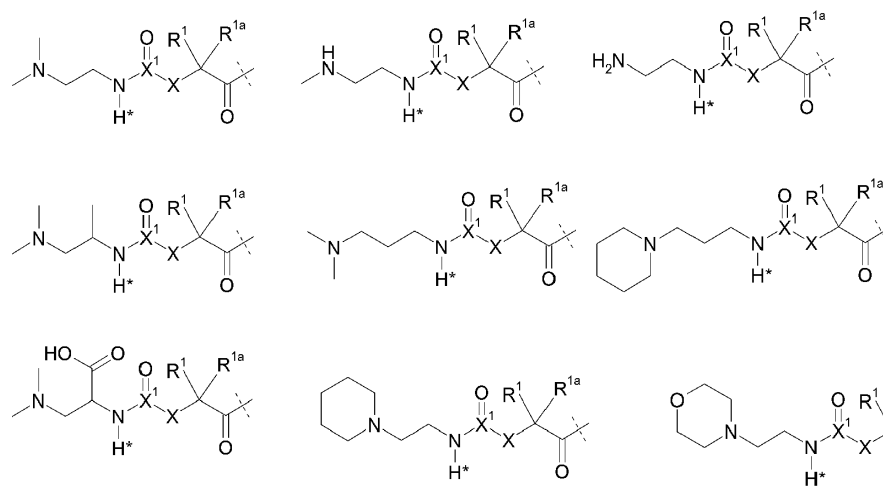
2. Prolegemiddelet ifølge krav 1, hvori X er $N(R^4)$ og X^1 er C.

3. Prolegemiddelet ifølge krav 1 eller 2, hvori X^2 er $C(R^7R^{7a})$.

4. Prolegemiddelet ifølge krav 1, hvori L^1 er valgt fra gruppen bestående av

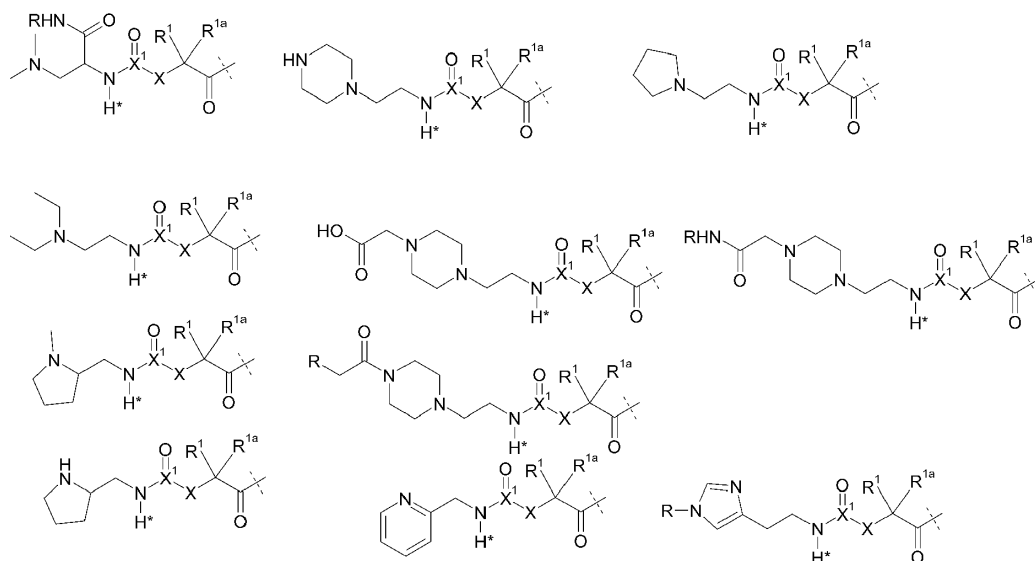


5



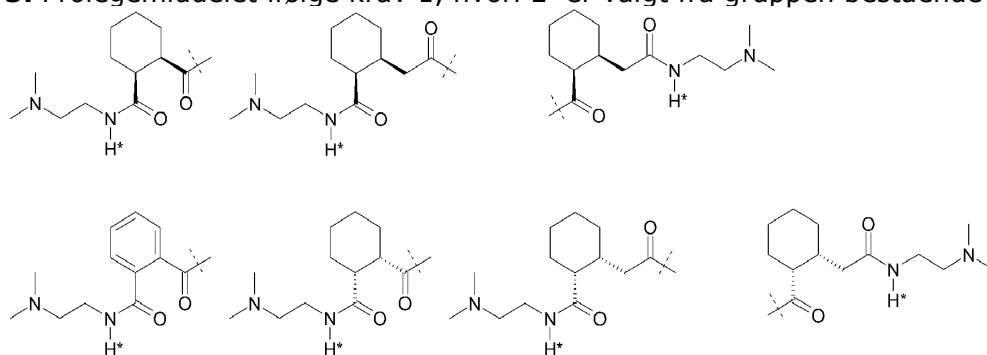
10

4

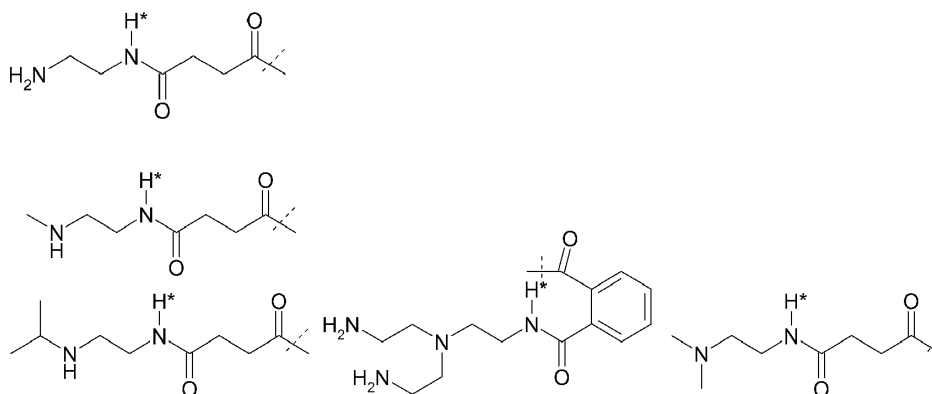


5 hvori R er H; eller C₁₋₄-alkyl; Y er NH; O; eller S; og R¹, R^{1a}, R², R^{2a}, R³, R^{3a}, R⁴,
X, X¹, X² har samme betydning som angitt i krav 1.

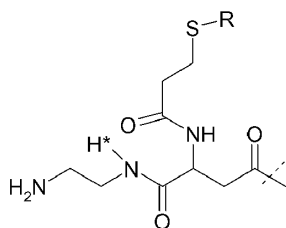
5. Prolegemiddelet ifølge krav 1, hvori L^1 er valgt fra gruppen bestående af



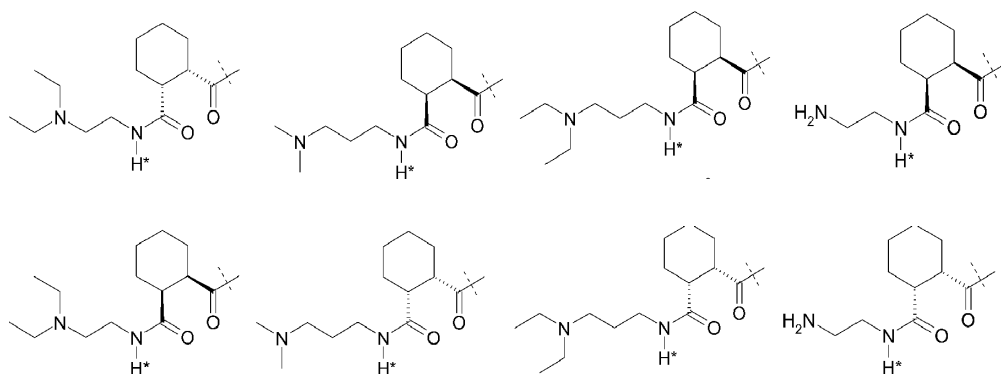
10



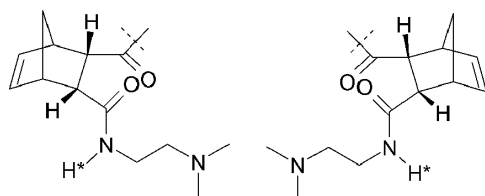
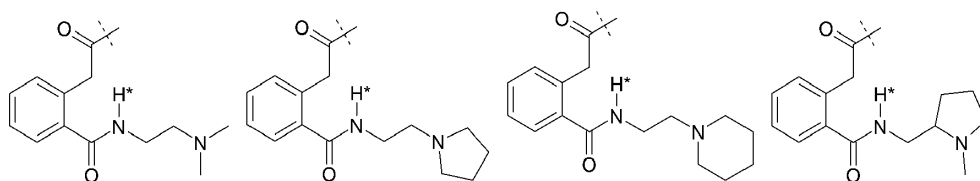
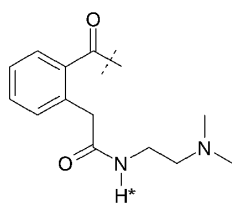
15



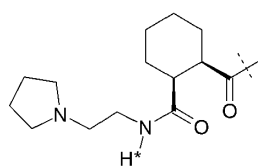
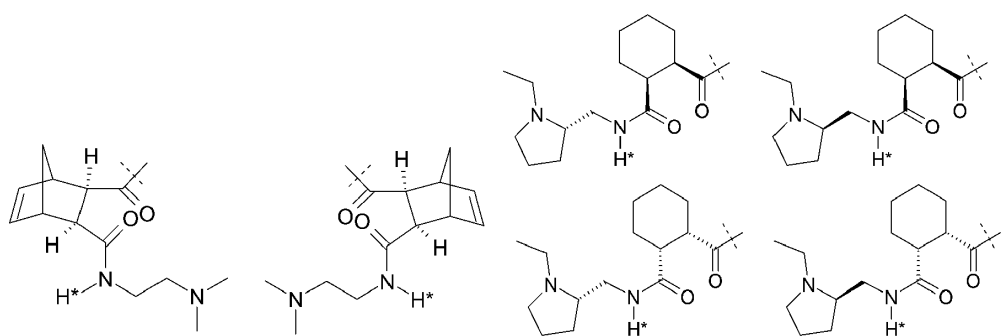
5



5

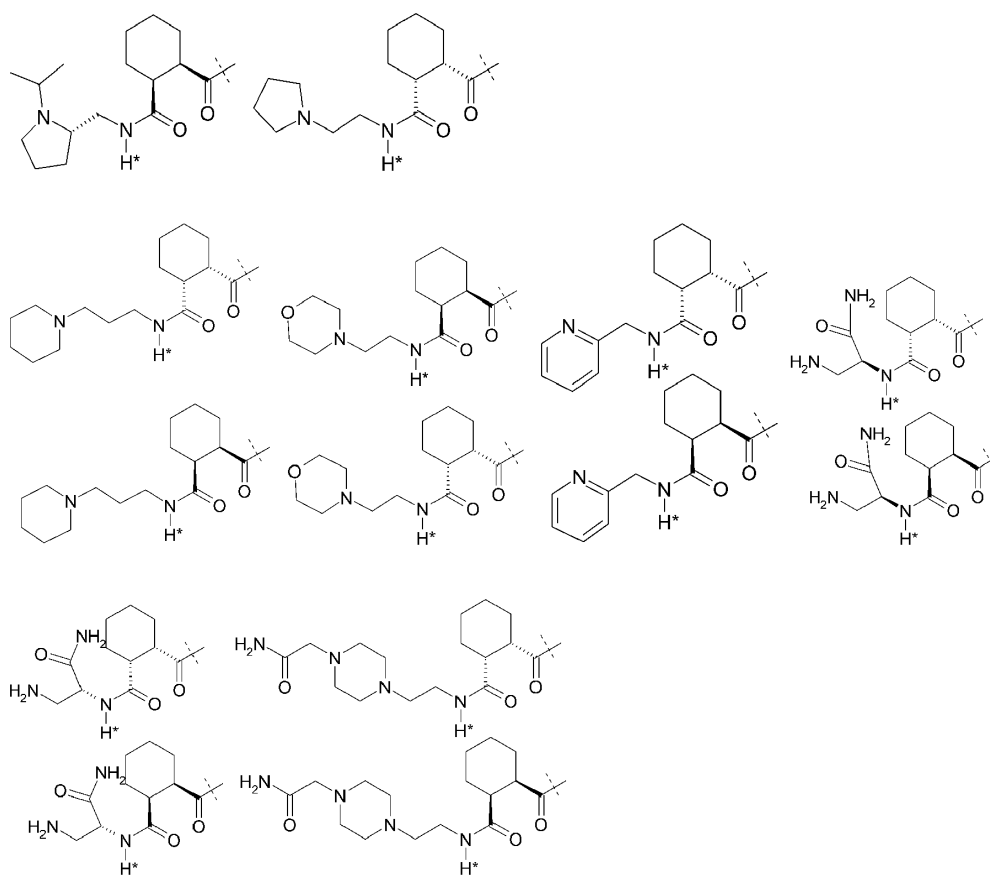


10

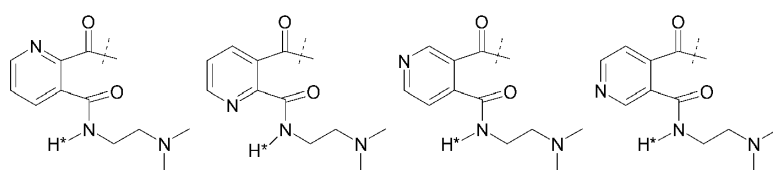


15

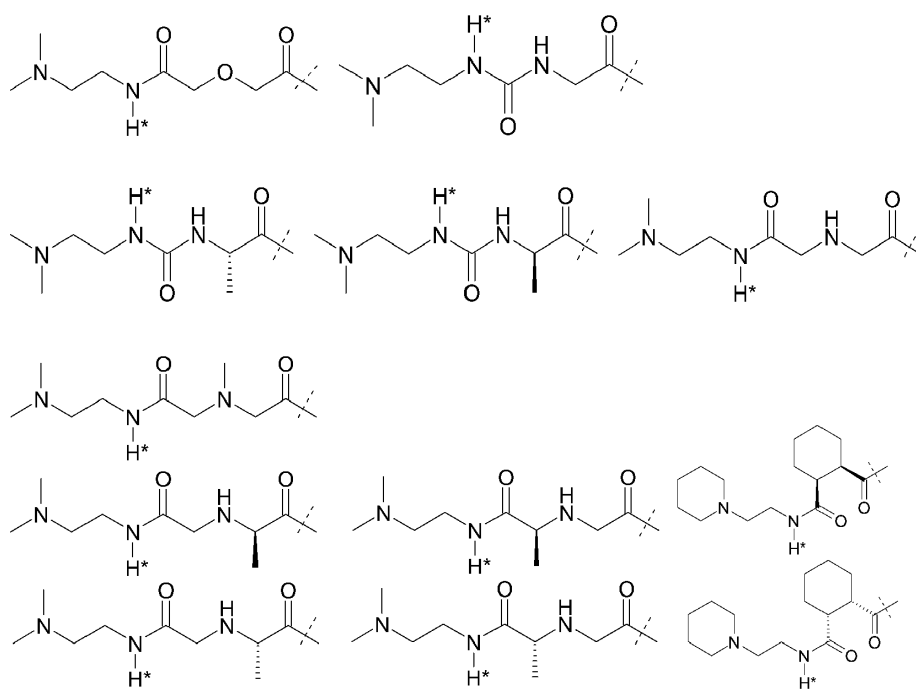
6



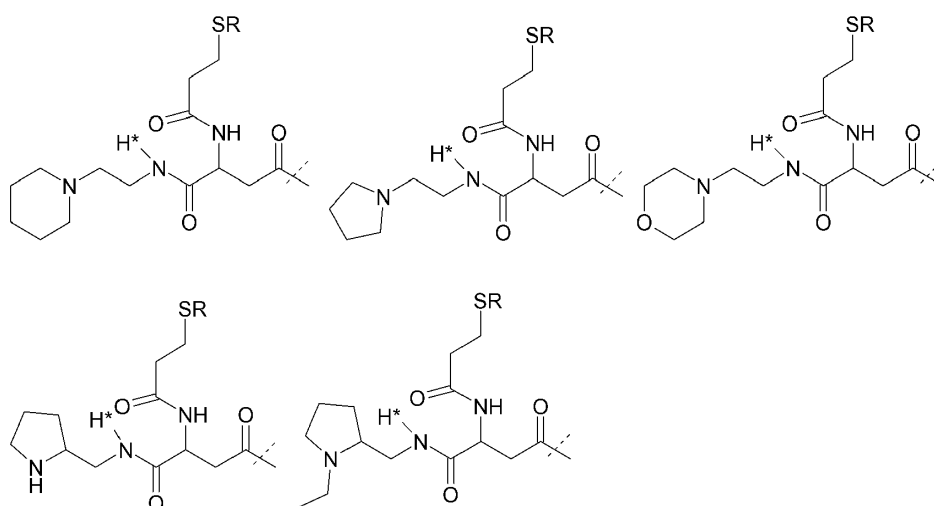
5



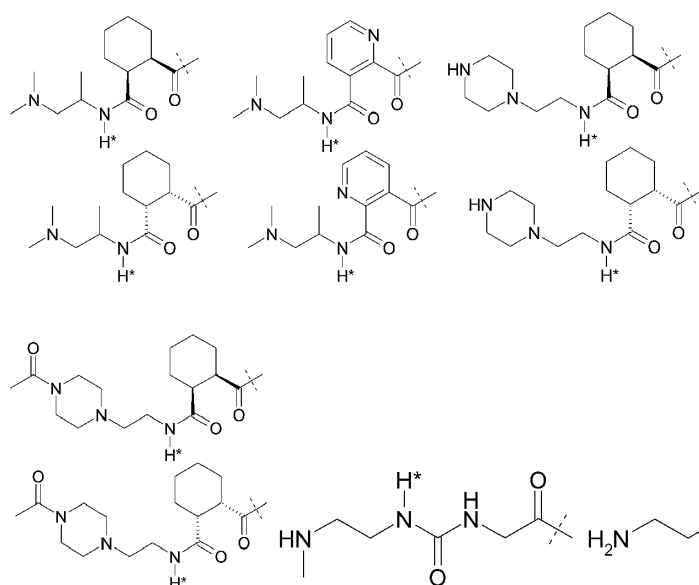
10



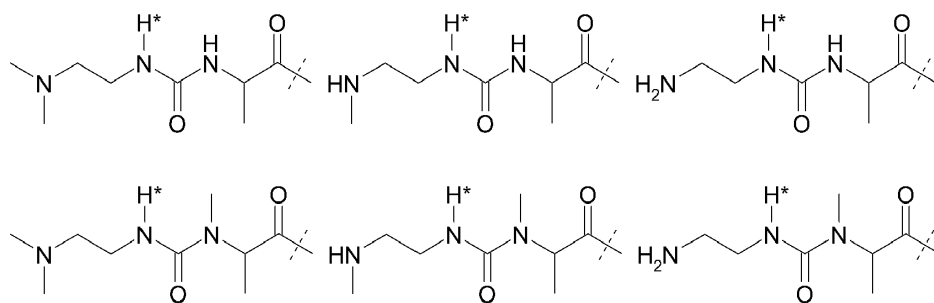
7



5



10



hvor R er H; eller C₁₋₄-alkyl.

15

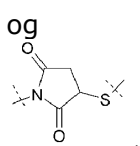
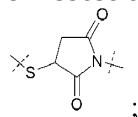
6. Prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 5, hvori L² er én enkelt kjemisk binding.

- 7.** Prolegemiddelet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori L^2-Z er $COOR^{9'}$; $OR^{9'}$; $C(O)R^{9'}$; $C(O)N(R^{9'}R^{9a'})$; $S(O)_2N(R^{9'}R^{9a'})$; $S(O)N(R^{9'}R^{9a'})$; $S(O)_2R^{9'}$; $S(O)R^{9'}$; $N(R^{9'})S(O)_2N(R^{9a'}R^{9b'})$; $SR^{9'}$; $N(R^{9'}R^{9a'})$; $OC(O)R^{9'}$; $N(R^{9'})C(O)R^{9a'}$; $N(R^{9'})S(O)_2R^{9a'}$; $N(R^{9'})S(O)R^{9a'}$; $N(R^{9'})C(O)OR^{9a'}$; $N(R^{9'})C(O)N(R^{9a'}R^{9b'})$; $OC(O)N(R^{9'}R^{9a'})$; T; C_{1-50} -alkyl; C_{2-50} -alkenyl; eller C_{2-50} -alkynyl, hvori T; C_{1-50} -alkyl; C_{2-50} -alkenyl; og C_{2-50} -alkynyl eventuelt er substituert med én eller flere R^{10} , som er like eller forskjellige, og hvori C_{1-50} -alkyl; C_{2-50} -alkenyl; og C_{2-50} -alkynyl eventuelt er avbrutt av én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av -T-, -C(O)O-; -O-; -C(O)-; -C(O)N($R^{11'}$)-; -S(O) $_2$ N($R^{11'}$)-; -S(O)N($R^{11'}$)-; -S(O) $_2$ -; -S(O)-; -N($R^{11'}$)S(O) $_2$ N($R^{11a'}$)-; -S-; -N($R^{11'}$)-; -OC(O) $R^{11'}$; -N($R^{11'}$)C(O)-; -N($R^{11'}$)S(O) $_2$ -; -N($R^{11'}$)S(O)-; -N($R^{11'}$)C(O)O-; -N($R^{11'}$)C(O)N($R^{11a'}$)-; og -OC(O)N($R^{11'}$ $R^{11a'}$); $R^{9'}$, $R^{9a'}$, $R^{9b'}$ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H; Z; T; C_{1-50} -alkyl; C_{2-50} -alkenyl; og C_{2-50} -alkynyl, hvori T; C_{1-50} -alkyl; C_{2-50} -alkenyl; og C_{2-50} -alkynyl eventuelt er substituert med én eller flere R^{10} , som er like eller forskjellige, og hvori C_{1-50} -alkyl; C_{2-50} -alkenyl; og C_{2-50} -alkynyl eventuelt er avbrutt av én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av T, -C(O)O-; -O-; -C(O)-; -C(O)N($R^{11'}$)-; -S(O) $_2$ N($R^{11'}$)-; -S(O)N($R^{11'}$)-; -S(O) $_2$ -; -S(O)-; -N($R^{11'}$)S(O) $_2$ N($R^{11a'}$)-; -S-; -N($R^{11'}$)-; -OC(O) $R^{11'}$; -N($R^{11'}$)C(O)-; -N($R^{11'}$)S(O) $_2$ -; -N($R^{11'}$)S(O)-; -N($R^{11'}$)C(O)O-; -N($R^{11'}$)C(O)N($R^{11a'}$)-; og -OC(O)N($R^{11'}$ $R^{11a'}$); T er fenyl; naftyl; indenyl; indanyl; tetralinyl; C_{3-10} -sykloalkyl; 4- til 7-leddet heterosyklyl; eller 9- til 11-leddet heterobisyklyl, hvori T eventuelt er substituert med én eller flere $R^{10'}$, som er like eller forskjellige; $R^{10'}$ er Z; halogen; CN; okso (=O); $COOR^{12'}$; $OR^{12'}$; $C(O)R^{12'}$; $C(O)N(R^{12'}R^{12a'})$; $S(O)_2N(R^{12'}R^{12a'})$; $S(O)N(R^{12'}R^{12a'})$; $S(O)_2R^{12'}$; $S(O)R^{12'}$; $N(R^{12'})S(O)_2N(R^{12a'}R^{12b'})$; $SR^{12'}$; $N(R^{12'}R^{12a'})$; NO_2 ; $OC(O)R^{12'}$; $N(R^{12'})C(O)R^{12a'}$; $N(R^{12'})S(O)_2R^{12a'}$; $N(R^{12'})S(O)R^{12a'}$; $N(R^{12'})C(O)OR^{12a'}$; $N(R^{12'})C(O)N(R^{12a'}R^{12b'})$; $OC(O)N(R^{12'}R^{12a'})$; eller C_{1-6} -alkyl, hvori C_{1-6} -alkyl eventuelt er substituert med ett eller flere halogener, som er like eller forskjellige; $R^{11'}$, $R^{11a'}$, $R^{12'}$, $R^{12a'}$, $R^{12b'}$ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H; Z; og C_{1-6} -alkyl, hvori C_{1-6} -alkyl eventuelt er substituert med ett eller flere halogener, som er like eller forskjellige; forutsatt at én av $R^{9'}$, $R^{9a'}$, $R^{9b'}$, $R^{10'}$, $R^{11'}$, $R^{11a'}$, $R^{12'}$, $R^{12a'}$, $R^{12b'}$ er Z.
- 8.** Prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 5 eller 7, hvori L^2 er en C_{1-20} -alkylkjede, som eventuelt er avbrutt av én eller flere grupper uavhengig valgt fra -O-; og $C(O)N(R^{3aa})$; eventuelt substituert med én eller flere grupper

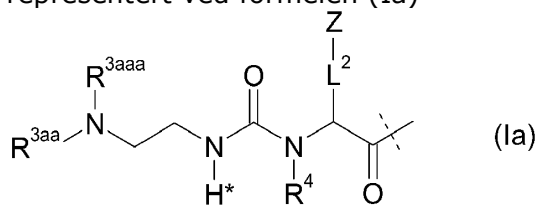
uavhengig valgt fra OH; og C(O)N(R^{3aa}R^{3aaa}); og hvori R^{3aa}, R^{3aaa} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H; og C₁₋₄-alkyl.

9. Prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 5, 7 eller 8, hvori L² har en molekylvekt i området fra 14 g/mol til 750 g/mol.

10. Prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 5 eller 7 til 9, hvori L² er festet til Z via en terminal gruppe valgt fra

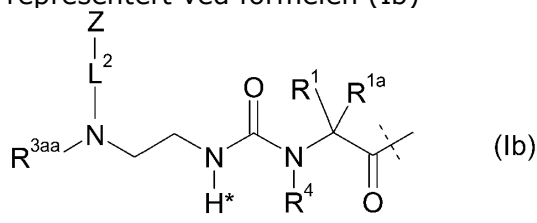


11. Prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 10, hvori L er representert ved formelen (Ia)



hvor R⁴, L², og Z har samme betydning som angitt i krav 1, og hvori R^{3aa}, R^{3aaa} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H; og C₁₋₄-alkyl; eller er forenet med nitrogenatomet til hvilket de er festet for å danne en 4- til 7-leddet heterosyklus.

12. Prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 10, hvori L er representert ved formelen (Ib)



hvor R¹, R^{1a}, R⁴, L² og Z har samme betydning som angitt i krav 1, og hvori R^{3aa} er H; eller C₁₋₄-alkyl.

13. Prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 10, hvori R^1 i formel (I) er L^2 -Z.

5 **14.** Prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 10, hvori R^3 i formel (I) er L^2 -Z.

15. Prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 10, hvori R^3 , R^{3a} i formel (I) er forenet med nitrogenatomet til hvilket de er festet for å danne en 4-til 7-leddet heterosyklus, og hvori heterosyklusen er substituert med L^2 -Z.

10

16. Prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 15, hvori D-H er et bioaktivt middel med små molekyler eller en biopolymer.

15

17. Prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 16, hvori D-H er en biopolymer valgt fra gruppen bestående av proteiner, polypeptider, oligonukleotider og peptidnukleinsyrer.

20

18. Prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 17, hvori D-H er et polypeptid valgt fra gruppen av polypeptider bestående av ACTH, adenosindeaminase, agalsidase, alfa-1 antitrypsin, alfa-1 proteinaseinhibitor, alteplase, amylin, symlin, anistreplase, ancrod-serinprotease, antistoffer, antitrombin III, antitrypsiner, aprotinin, asparaginaser, atosiban, bifalin, bivalirudin, benmorfogene proteiner, bovint pankreatisk trypsin-inhibitor, kadherinfragmenter, kalsitonin fra laks, kollagenase, komplement C1-esteraseinhibitor, konotoksiner, cytokinreseptorfragmenter, DNase, dynorfin A, endorfiner, enfuvirtid, enkefaliner, erytropoietiner, eksendiner, faktor VII, faktor VIIa, faktor VIII, faktor VIIa, faktor IX, fibrinolysin, fibroblastvekstfaktor, veksthormonfrigjørende peptid 2, fusjonsproteiner, follikkelstimulerende hormoner, gramicidin, grelin, desacyl-grelin, granulocyttkolonistimulerende faktor, galaktosidase, glukagon, glukagonlignende peptider, glukocerebrosidase, granulocyttnmakrofagkolonistimulerende faktor, humane hetslagproteiner, fosfolipaseaktiverende protein, korionisk gonadotropin, hemoglobiner, hepatitt B-vaksine, hirudin, human serinproteaseinhibitor, hyaluronidaser, iduronidase, immunoglobuliner, influensavaksine, interleukiner, IL-1 reseptorantagonister, insuliner, insulinlignende vekstfaktorer, insulinlignende vekstfaktorbindingsprotein, interferoner, intracellulært adhesjonsmolekyl, keratinocyttevekstfaktor, P-selektinglykoproteinligand, transformerende

25

30

35

vekstfaktorer, laktase, leptin, leuprolid, levotyrosin, luteiniserende hormon, Lyme-vaksine, natriuretiske peptider, neuropeptid Y, pankrelipase, pankreatisk polypeptid, papain, paratyroidhormon, PDGF, pepsin, peptid YY, blodplateaktiverende faktor acetylhydrolase, prolaktin, protein C, tymalfasin, 5 oktreotid, sekretin, sermorelin, oppløselig tumornekrosefaktorreseptor, superoksiddismutase, somatropiner, somatoprim, somatostatin, streptokinase, sukrase, terlipressin, tetanustoksinfragment, tilaktase, trombiner, tymosin, tyroidstimulerende hormon, tyrotropin, tumornekrosefaktor, TNF reseptor-IgG Fc, vevsplasminogen aktivator, TSH, urodilatin, uratoksidase, urokinase, vaksiner, 10 vaskulær endotelvekstfaktor, vasoaktivt intestinalt peptid, vasopressin, zikonotid, lektin og ricin.

19. Prolegemiddelet ifølge krav 18, hvori interleukinene er valgt fra 1 alfa, 1 beta, 2, 3, 4, 6, 10, 11, 12, 13 og 21.

15

20. Prolegemiddelet ifølge krav 18, hvori interferonene er valgt fra alfa 2a, alfa 2b, alfa 2c, beta 1a, beta 1b, gamma 1a og gamma 1b.

20

21. Prolegemiddelet ifølge krav 18, hvori det natriuretiske peptidet er valgt fra gruppen bestående av ANP, BNP, CNP og fragmenter av natriuretiske peptider.

22. Prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 21, hvori D-H er et protein som foretrukket fremstilles ved rekombinante DNA-teknologier.

25

23. Prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 18 eller 22, hvori D-H er et protein valgt fra gruppen av proteiner bestående av antistofffragmenter, enkeltkjedede antigenbindende proteiner, katalytiske antistoffer og fusjonsproteiner.

30

24. Prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 16, hvori D-H er et bioaktivt middel med små molekyler valgt fra gruppen av middel bestående av sentralnervesystem-aktive midler, anti-infektive, anti-allergiske, immunomodulerende, anti-fedme-, antikoagulant-, antidiabetiske, anti-neoplastiske, antibakterielle, anti-sopp-, analgetiske, kontraseptive, anti-inflammatoriske, steroidale, vasodilaterende, vasosammentrekkende og 35 kardiovaskulære midler med minst én primær eller sekundær aminogruppe.

- 25.** Prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 16 og 24, hvori D-H er et bioaktivt middel med små molekyler valgt fra gruppen av middel bestående av akarbose, alaproklat, alendronat, amantadin, amikacin, amineptin, aminoglutetimid, amisulprid, amlodipin, amotosalen, amoksapin, amoksicillin, amfetamin, amfotericin B, ampicillin, amprenavir, amrinon, anileridin, apraklonidin, apramycin, artikain, atenolol, atomoksetin, avizafon, baklofen, benazepril, benserazid, benzokain, betaksolol, bleomycin, bromfenak, brofaromin, karvedilol, katin, katinon, karbutamid, cefaleksin, clinaflokscin, ciprofloksacin, deferoksamin, delavirdin, desipramin, daunorubicin, deksmetylfenidat, diafenylsulfon, dizocilpin, dopamin, dobutamin, dorzolamid, doksorubicin, duloksetin, eflornitin, enalapril, epinefrin, epirubicin, ergolin, ertapenem, esmolol, enoksacin, etambutol, fenfluramin, fenoldopam, fenoterol, fingolimod, flecainid, fluvoksamin, fosamprenavir, frovatriptan, furosemid, fluoksetin, gabapentin, gatifloksacin, gemifloksacin, gentamicin, grepafloksacin, heksylcain, hydralazin, hydroklortiazid, ikofungipen, idarubicin, imiquimod, inversin, isoproterenol, isradipin, kanamycin A, ketamin, labetalol, lamivudin, levobunolol, levodopa, levotyrosin, lisinopril, lomefloksacin, lorakarbef, maprotilin, meflokin, melfalan, memantin, meropenem, mesalazin, mescaline, metyldopa, metylendioksymetamfetamin, metoprolol, milnacipran, mitoksantron, moksifloksacin, norepinefrin, norfloksacin, nortriptylin, neomycin B, nystatin, oseltamivir, pamidronsyre, paroksetin, pazufloksacin, pemetreksed, perindopril, fenmetrazin, fenelzin, pregabalin, prokain, pseudoefedrin, protriptylin, reboksetin, ritodrin, sabarubicin, salbutamol, serotonin, sertralin, sitagliptin, sotalol, spektinomycin, sulfadiazin, sulfamerazin, sertralin, sulfalen, sulfametoksazol, takrin, tamsulosin, terbutalin, timolol, tirofiban, tobramycin, tokainid, tosufloksacin, trandolapril, traneksaminsyre, tranylcypromin, trimetreksat, trovafloksacin, valaciklovir, valganciklovir, vankomycin, viomycin, viloksazin og zalcitabin.
- 26.** Prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 25, hvori Z er valgt fra gruppen av eventuelt kryssbundne polymerer bestående av poly(propylenglykol), poly(etylenglykol), dekstran, kitosan, hyaluronsyre, alginat, xylan, mannan, karrageenan, agarose, cellulose, stivelse, hydroksyalkylstivelse, poly(vinylalkoholer), poly(oksazolin), poly(anhydrid), poly(ortoestere), poly(karbonater), poly(uretaner), poly(akrylsyrer), poly(akrylamider), poly(akrylater), poly(metakrylater), poly(organofosfazener), polyoksazolin, poly(siloksaner), poly(amider), poly(vinylpyrrolidon), poly(cyanoakrylater),

poly(estere), poly(iminokarbonater), poly(aminosyrer), kollagen, gelatin, hydrogel og et blodplasma protein og kopolymerer derav.

5 **27.** Prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 26, hvori Z er et protein.

28. Prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 27, hvori Z er et protein valgt fra gruppen bestående av albumin, transferrin og immunoglobulin.

10 **29.** Prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 25, hvori Z er en lineær eller forgrenet poly(etylenglykol) med en molekylvekt fra 2000 Da til 150 000 Da.

15 **30.** Prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 29, hvori D-H er en GLP-1 reseptoragonist; L^1 er representert ved formelen (I) som angitt i krav 1; og Z er en hydrogel.

31. Prolegemiddelet ifølge krav 30, hvori GLP-1 reseptoragonisten er eksendin-4.

20 **32.** Prolegemiddelet ifølge krav 30 eller 31, hvori (I) X i formel er $N(R^4)$, og X^1 er C.

25 **33.** Prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 30 til 32, hvori L er representert ved formelen (Ia) som angitt i krav 11, eller L er representert ved formelen (Ib) som angitt i krav 12.

34. Farmasøytisk sammensetning omfattende prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 33 eller et farmasøytisk salt derav sammen med en farmasøytisk akseptabel eksipient.

30 **35.** Prolegemiddelet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 33 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 34 for anvendelse som medikament.