



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2560645 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.11.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.07.13
(86)	European Application Nr.	11720340.6
(86)	European Filing Date	2011.04.21
(87)	The European Application's Publication Date	2013.02.27
(30)	Priority	2010.04.21, US, 326437 P 2010.12.10, US, 421824 P
(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	Syntarga B.V., Toernooiveld 1, 6525 ED Nijmegen, NL-Nederland
(72)	Inventor	BEUSKER, Patrick, Henry, Toernooiveld 1, NL-6525 ED Nijmegen, NL-Nederland COUMANS, Rudy, Gerardus, Elisabeth, Toernooiveld 1, NL-6525 ED Nijmegen, NL-Nederland ELGERSMA, Ronald, Christiaan, Toernooiveld 1, NL-6525 ED Nijmegen, NL-Nederland MENGE, Wiro, Michaël, Petrus, Bernardus, Toernooiveld 1, NL-6525 ED Nijmegen, NL-Nederland JOOSTEN, Johannes, Albertus, Frederikus, Toernooiveld 1, NL-6525 ED Nijmegen, NL-Nederland SPIJKER, Henri, Johannes, Toernooiveld 1, NL-6525 ED Nijmegen, NL-Nederland DE GROOT, Franciscus, Marinus, Hendrikus, Toernooiveld 1, NL-6525 ED Nijmegen, NL-Nederland
(74)	Agent or Attorney	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge

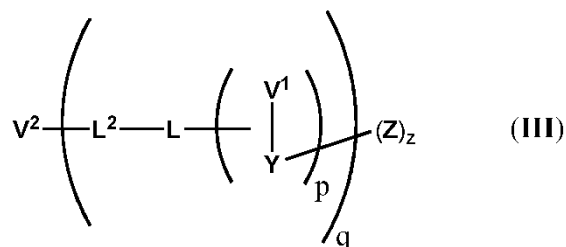
(54) Title **CONJUGATES OF CC-1065 ANALOGS AND BIFUNCTIONAL LINKERS**

(56) References Cited:

EP-A1- 0 656 360 EP-A1- 0 702 014 WO-A1-02/096910 WO-A1-03/097635
WO-A2-97/44000 WO-A2-98/11101 WO-A2-2004/069201 WO-A2-2004/101767
WO-A2-2005/112919 WO-A2-2007/038658 WO-A2-2008/103693 WO-A2-2010/062171
US-A- 5 502 068 US-A1- 2009 162 372
PARRISH J P ET AL: "Establishment of Substituent Effects in the DNA Binding subunit of CBI Analogues of the Duocarmycins and CC-1065", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 11, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 3815-3838, XP002379853, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/S0968-0896(03)00194-9
ATWELL ET AL: "5-Amino-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benz[e]indoles:", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 42, no. 17, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 3400-3411, XP002294767, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM990136B

- YUQIANG WANG ET AL: "CC-1065 Analogues Bearing Different DNA-Binding Subunits: Synthesis, Antitumor Activity, and Preliminary Toxicity Study", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 46, no. 4, 1 February 2003 (2003-02-01), pages 634-637, XP55004542, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm0203433
- PARRISH J P ET AL: "Synthesis and evaluation of N-aryl and N-alkenyl CBI derivatives", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 12, no. 22, 15 November 2004 (2004-11-15), pages 5845-5856, XP004604958, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2004.08.032
- DALE L. BOGER ET AL: "Synthesis and Evaluation of a Series of C3-Substituted CBI Analogues of CC-1065 and the Duocarmycins", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 66, no. 15, 1 July 2001 (2001-07-01), pages 5163-5173, XP55004443, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo010309g
- LUTZ F. TIETZE ET AL: "Selective Treatment of Cancer: Synthesis, Biological Evaluation and Structural Elucidation of Novel Analogues of the Antibiotic CC-1065 and the Duocarmycins", CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL, vol. 13, no. 16, 25 May 2007 (2007-05-25), pages 4396-4409, XP55004444, ISSN: 0947-6539, DOI: 10.1002/chem.200700113
- WANG Y ET AL: "DESIGN, SYNTHESIS, CYTOTOXIC PROPERTIES AND PRELIMINARY DNA SEQUENCING EVALUATION OF CPI-N-METHYLPYRROLE HYBRIDS. ENHANCING EFFECT OF A TRANS DOUBLE BOND LINKER AND ROLE OF THE TERMINAL AMIDE FUNCTIONALITY ON CYTOTOXIC POTENCY", ANTI-CANCER DRUG DESIGN, OXFORD UNIVERSITY PRESS, BASINGSTOKE, vol. 11, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 15-34, XP008049671, ISSN: 0266-9536
- AMISHIRO N ET AL: "Synthesis and antitumor activity of duocarmycin derivatives: A-ring pyrrole compounds bearing beta-(5',6',7'-trimethoxy-2'-indolyl)acryl oyl group.", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY JUL 2000 LNKD- PUBMED:10976511, vol. 8, no. 7, July 2000 (2000-07), pages 1637-1643, XP5501882, ISSN: 0968-0896
- NOBUYOSHI AMISHIRO ET AL: "New Water-Soluble Duocarmycin Derivatives: Synthesis and Antitumor Activity of A-Ring Pyrrole Compounds Bearing [beta]-Heteroarylacryloyl Groups", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 42, no. 4, 1 February 1999 (1999-02-01), pages 669-676, XP55018782, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm980559y
- HEIKO J. SCHUSTER ET AL: "Synthesis of the first spacer containing prodrug of a duocarmycin analogue and determination of its biological activity", ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 8, no. 8, 1 January 2010 (2010-01-01), page 1833, XP55019053, ISSN: 1477-0520, DOI: 10.1039/b925070k
- Nobuyoshi Amishiro ET AL: "Synthesis and antitumor activity of duocarmycin derivatives", Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol. 8, no. 7, 1 July 2000 (2000-07-01), pages 1637-1643, XP055202616, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/S0968-0896(00)00086-9

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.** Forbindelse med formel (III):

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav, hvor

- 5 **V²** enten mangler eller er en funksjonell enhet;

hver **L²** uavhengig av de andre enten mangler eller er en koblingsgruppe som kobler **V²** til **L**;

hver **L** uavhengig av de andre enten mangler eller er en koblingsgruppe som kobler **L²** til én eller flere **V¹** og/eller **Y**;

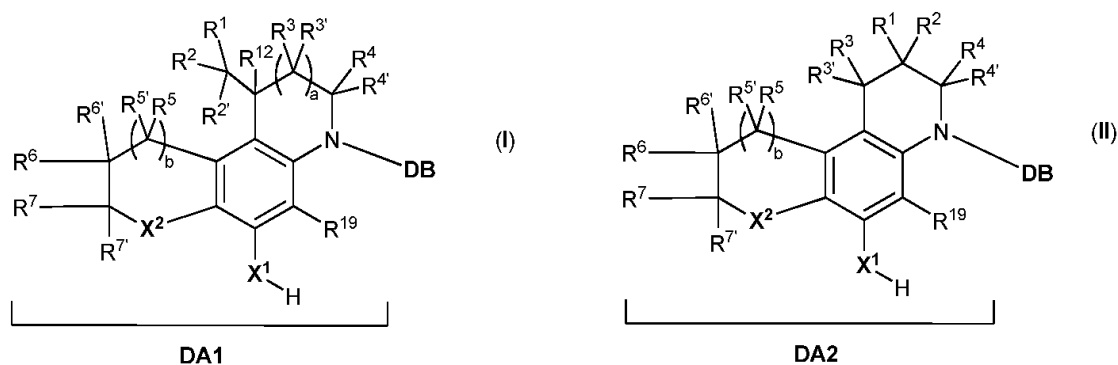
- 10 hver **V¹** uavhengig av de andre enten mangler eller er en betinget spaltbar eller betinget transformerbar enhet, som kan spaltes eller transformeres ved en kjemisk, fotokjemisk, fysikalsk, biologisk eller enzymatisk prosess;

hver **Y** er et selv-eliminerende avstandsholdersystem som består av 1 eller flere selv-eliminajons-avstandsholdere og er koblet til **V¹**, valgfritt **L**, og én eller flere **Z**;

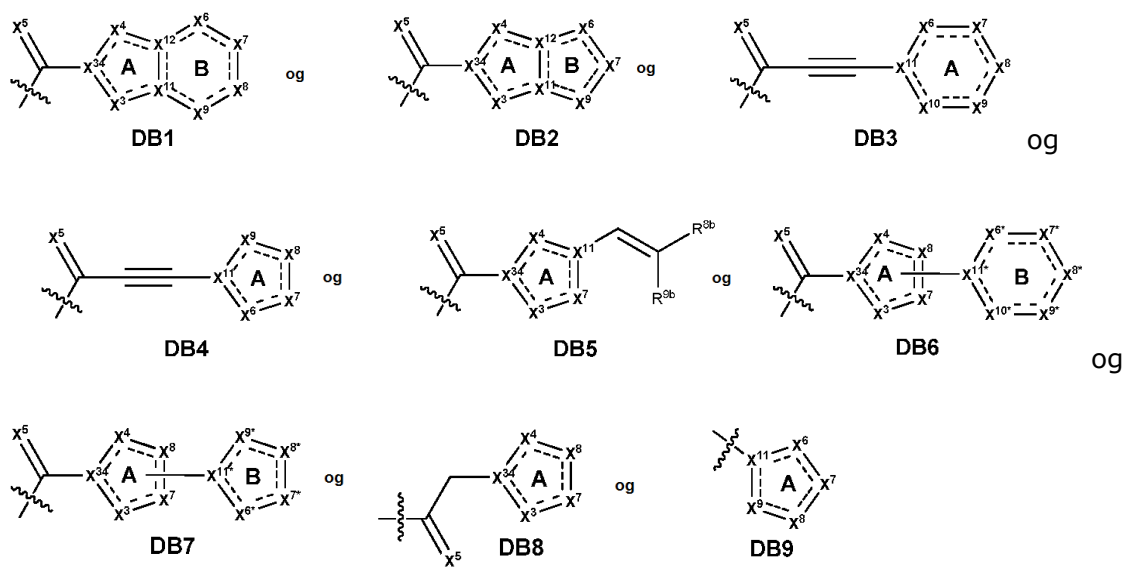
- 15 hver p og q er tall som representerer en forgreningsgrad og hver uavhengig er et positivt heltall;

z er et positivt heltall som er mindre enn eller lik det samlede antall festeseter for **Z**;

hver **Z** er uavhengig en forbindelse med formel (I) eller (II):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav, hvor **DB** er en DNA-bindende enhet og er valgt fra gruppen bestående av



R^1 er en utgående gruppe;

R^2 , $R^{2'}$, R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, R^{12} og R^{19} er uavhengig valgt fra H, OH, SH, NH_2 , N_3 , NO_2 , NO, CF_3 , CN, $C(O)NH_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, halogen, R^a , SR^a , $S(O)R^a$, $S(O)_2R^a$, $S(O)OR^a$, $S(O)_2OR^a$, $OS(O)R^a$, $OS(O)_2R^a$, $OS(O)OR^a$, $OS(O)_2OR^a$, OR^a , NHR^a , $N(R^a)R^b$, $^+N(R^a)(R^b)R^c$, $P(O)(OR^a)(OR^b)$, $OP(O)(OR^a)(OR^b)$, $SiR^aR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)N(R^a)R^b$, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)N(R^a)R^b$, $N(R^a)C(O)R^b$, $N(R^a)C(O)OR^b$ og $N(R^a)C(O)N(R^b)R^c$, hvor

R^a , R^b og R^c er uavhengig valgt fra H og valgfritt substituert C_{1-3} -alkyl eller C_{1-3} -heteroalkyl,

eller $R^3 + R^{3'}$ og/eller $R^4 + R^{4'}$ er uavhengig valgt fra $=O$, $=S$, $=NOR^{18}$, $=C(R^{18})R^{18'}$ og $=NR^{18}$, R^{18} og $R^{18'}$ er uavhengig valgt fra H og valgfritt substituert C_{1-3} -alkyl, to

eller flere R^2 , $R^{2'}$, R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$ og R^{12} valgfritt kan være koblet sammen via én eller flere bindinger for å danne én eller flere valgfritt substituerte karbocykluser og/eller heterocykluser;

X^2 er valgt fra O, $C(R^{14})(R^{14'})$ og $NR^{14'}$, hvor R^{14} og $R^{14'}$ har de samme betydninger som ble angitt i definisjonen av R^7 og er uavhengig valgt, eller $R^{14'}$ og $R^{7'}$ mangler, hvilket fører til en dobbeltbinding mellom atomene som var tiltenkt å bære $R^{7'}$ og $R^{14'}$;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$, R^7 og $R^{7'}$ er uavhengig valgt fra H, OH, SH, NH_2 , N_3 , NO_2 , NO, CF_3 , CN, $C(O)NH_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, halogen, R^e , SR^e , $S(O)R^e$, $S(O)_2R^e$, $S(O)OR^e$, $S(O)_2OR^e$, $OS(O)R^e$, $OS(O)_2R^e$, $OS(O)OR^e$, $OS(O)_2OR^e$, OR^e , NHR^e , $N(R^e)R^f$, $^+N(R^e)(R^f)R^g$, $P(O)(OR^e)(OR^f)$, $OP(O)(OR^e)(OR^f)$, $SiR^eR^fR^g$, $C(O)R^e$, $C(O)OR^e$, $C(O)N(R^e)R^f$, $OC(O)R^e$, $OC(O)OR^e$, $OC(O)N(R^e)R^f$, $N(R^e)C(O)R^f$, $N(R^e)C(O)OR^f$, $N(R^e)C(O)N(R^f)R^g$ og en vannløselig gruppe, hvor

R^e , R^f , og R^g er uavhengig valgt fra H og valgfritt substituert $(CH_2CH_2O)_{ee}CH_2CH_2X^{13}R^{e1}$, C_{1-15} -alkyl, C_{1-15} -heteroalkyl, C_{3-15} -cykloalkyl, C_{1-15} -heterocykloalkyl, C_{5-15} -aryl eller C_{1-15} -heteroaryl, hvor ee er valgt fra 1 til 1000, X^{13} er valgt fra O, S og NR^{f1} , og R^{f1} og R^{e1} er uavhengig valgt fra H og C_{1-3} -alkyl, hvor én eller flere av de valgfrie substituentene i R^e , R^f og/eller R^g valgfritt kan være en vannløselig gruppe, to eller flere av R^e , R^f og R^g valgfritt kan være koblet sammen via én eller flere bindinger for å danne én eller flere valgfritt substituerte karbocykluser og/eller heterocykluser,

eller $R^5 + R^{5'}$ og/eller $R^6 + R^{6'}$ og/eller $R^7 + R^{7'}$ er uavhengig valgt fra $=O$, $=S$, $=NOR^{e3}$, $=C(R^{e3})R^{e4}$ og $=NR^{e3}$, R^{e3} og R^{e4} er uavhengig valgt fra H og valgfritt substituert C_{1-3} -alkyl, eller $R^{5'} + R^{6'}$ og/eller $R^{6'} + R^{7'}$ og/eller $R^{7'} + R^{14'}$ mangler, hvilket fører til en dobbeltbinding mellom atomene som var tiltenkt å bære henholdsvis $R^{5'}$ og $R^{6'}$, og/eller $R^{6'}$ og $R^{7'}$, og/eller $R^{7'}$ og $R^{14'}$, to eller flere av R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^{14} og $R^{14'}$ valgfritt kan være koblet sammen via én eller flere bindinger for å danne én eller flere valgfritt substituerte karbocykluser og/eller heterocykluser;

X^1 er O og Y is bundet til X^1 via en ω -amino-aminokarbonyl-cyklisasjons-avstandsholder som er en del av Y;

- X^3 er valgt fra O, S, $C(R^{15})R^{15'}$, $-C(R^{15})(R^{15'})-C(R^{15''})(R^{15'''})-$, $-N(R^{15})-$, $N(R^{15'})-$, $-C(R^{15})(R^{15'})-N(R^{15''})-$, $-N(R^{15''})-C(R^{15})(R^{15'})-$, $-C(R^{15})(R^{15'})-O-$, $-O-C(R^{15})(R^{15'})-$, $-C(R^{15})(R^{15'})-S-$, $-S-C(R^{15})(R^{15'})-$, $-C(R^{15})=C(R^{15'})-$, $=C(R^{15})-C(R^{15'})=$, $-N=C(R^{15'})-$, $=N-C(R^{15'})=$, $-C(R^{15})=N-$, $=C(R^{15})-N=$, $-N=N-$, $=N-N=$, CR^{15} , N og NR^{15} , eller $-X_3-$ i **DB1** og **DB2** representerer $-X^{3a}$ og $X^{3b}-$, hvor X^{3a} er bundet til X^{34} , en dobbeltbinding foreligger mellom X^{34} og X^4 , og X^{3b} er bundet til X^{11} , hvor X^{3a} er uavhengig valgt fra H og valgfritt substituert $(CH_2CH_2O)_{ee}CH_2CH_2X^{13}R^{e1}$, C_{1-8} -alkyl eller C_{1-8} -heteroalkyl og ikke bundet til noen annen substituent;

X^4 er valgt fra O, S, $C(R^{16})R^{16'}$, NR^{16} , N og CR^{16} ;

- 10 X^5 er valgt fra O, S, $C(R^{17})R^{17'}$, NOR^{17} og NR^{17} , hvor R^{17} og $R^{17'}$ er uavhengig valgt fra H og valgfritt substituert C_{1-8} -alkyl eller C_{1-8} -heteroalkyl og ikke bundet til noen annen substituent;

X^6 er valgt fra CR^{11} , $CR^{11}(R^{11'})$, N, NR^{11} , O og S;

X^7 er valgt fra CR^8 , $CR^8(R^8')$, N, NR^8 , O og S;

- 15 X^8 er valgt fra CR^9 , $CR^9(R^9')$, N, NR^9 , O og S;

X^9 er valgt fra CR^{10} , $CR^{10}(R^{10'})$, N, NR^{10} , O og S;

X^{10} er valgt fra CR^{20} , $CR^{20}(R^{20'})$, N, NR^{20} , O og S;

X^{11} er valgt fra C, CR^{21} og N, eller $X^{11}-X^{3b}$ er valgt fra CR^{21} , $CR^{21}(R^{21'})$, N, NR^{21} , O og S;

- 20 X^{12} er valgt fra C, CR^{22} og N;

X^{6*} , X^{7*} , X^{8*} , X^{9*} , X^{10*} og X^{11*} har de samme betydninger som ble angitt i definisjonen av henholdsvis X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} og X^{11} , og er uavhengig valgt;

X^{34} er valgt fra C, CR^{23} og N;

- 25 X^{11*} -atomet i ring **B** i **DB6** og **DB7** er bundet til et ringatom av ring **A** slik at ring **A** og ring **B** i **DB6** og **DB7** er koblet direkte sammen via en enkeltbinding;

== betyr at den viste bindingen kan være en enkeltbinding eller en ikke-kumulert, valgfritt delokalisert dobbeltbinding;

$R^8, R^{8'}, R^9, R^{9'}, R^{10}, R^{10'}, R^{11}, R^{11'}, R^{15}, R^{15'}, R^{15''}, R^{15'''}, R^{16}, R^{16'}, R^{20}, R^{20'}, R^{21}, R^{21'}, R^{22}$ og R^{23} er hver uavhengig valgt fra H, OH, SH, NH_2 , N_3 , NO_2 , NO, CF_3 , CN, $C(O)NH_2$,
 5 $C(O)H$, $C(O)OH$, halogen, R^h , SR^h , $S(O)R^h$, $S(O)_2R^h$, $S(O)OR^h$, $S(O)_2OR^h$, $OS(O)R^h$, $OS(O)_2R^h$, $OS(O)OR^h$, $OS(O)_2OR^h$, OR^h , NHR^h , $N(R^h)R^i$, $^+N(R^h)(R^i)R^j$, $P(O)(OR^h)(OR^i)$, $OP(O)(OR^h)(OR^i)$, $SiR^hR^iR^j$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, $C(O)N(R^h)R^i$, $OC(O)R^h$, $OC(O)OR^h$, $OC(O)N(R^h)R^i$, $N(R^h)C(O)R^i$, $N(R^h)C(O)OR^i$, $N(R^h)C(O)N(R^i)R^j$, og en vannløselig gruppe, hvor

10 R^h , R^i , og R^j er uavhengig valgt fra H og valgfritt substituert
 $(CH_2CH_2O)_{ee}CH_2CH_2X^{13}R^{e1}$, C_{1-15} -alkyl, C_{1-15} -heteroalkyl, C_{3-15} -cykloalkyl, C_{1-15} -heterocykloalkyl, C_{5-15} -aryl eller C_{1-15} -heteroaryl, hvor én eller flere av de valgfrie substituentene i R^h , R^i og/eller R^j valgfritt kan være en vannløselig gruppe, og to eller flere av R^h , R^i , og R^j valgfritt kan være koblet sammen
 15 via én eller flere bindinger for å danne én eller flere valgfritt substituerte karbocykluser og/eller heterocykluser,

eller $R^8 + R^{8'}$ og/eller $R^9 + R^{9'}$ og/eller $R^{10} + R^{10'}$ og/eller $R^{11} + R^{11'}$ og/eller $R^{15} + R^{15'}$ og/eller $R^{15''} + R^{15'''}$ og/eller $R^{16} + R^{16'}$ og/eller $R^{20} + R^{20'}$ og/eller $R^{21} + R^{21'}$ er uavhengig valgt fra =O, =S, =NOR^{h1}, =C(R^{h1})R^{h2} og =NR^{h1}, hvor R^{h1} og R^{h2} er
 20 uavhengig valgt fra H og valgfritt substituert C_{1-3} -alkyl, to eller flere av $R^8, R^{8'}, R^9, R^{9'}, R^{10}, R^{10'}, R^{11}, R^{11'}, R^{15}, R^{15'}, R^{15''}, R^{15'''}, R^{16}, R^{16'}, R^{20}, R^{20'}, R^{21}, R^{21'}, R^{22}$ og R^{23} valgfritt kan være koblet sammen via én eller flere bindinger for å danne én eller flere valgfritt substituerte karbocykluser og/eller heterocykluser;

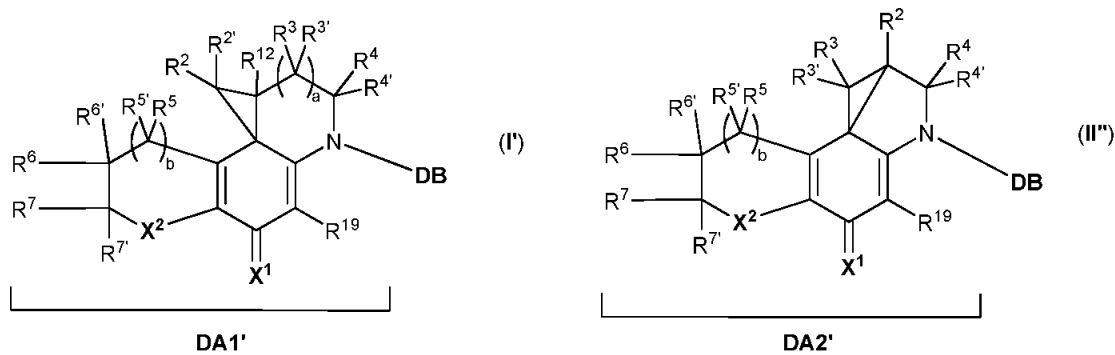
R^{8b} og R^{9b} er uavhengig valgt og har de samme betydninger som R^8 , unntatt at de
 25 ikke kan være koblet sammen med andre substituentene;

én av R^4 og $R^{4'}$ og én av R^{16} og $R^{16'}$ kan valgfritt være koblet sammen via én eller flere bindinger for å danne én eller flere valgfritt substituerte karbocykluser og/eller heterocykluser;

én av $R^2, R^{2'}, R^3$ og $R^{3'}$ og én av R^5 og $R^{5'}$ kan valgfritt være koblet sammen via én
 30 eller flere bindinger for å danne én eller flere valgfritt substituerte karbocykluser og/eller heterocykluser;

a og b er uavhengig valgt fra 0 og 1;

hvor **DB**-enheten ikke omfatter en **DA1**-, **DA2**-, **DA1'**- eller **DA2'**-enhet



ring **B** i **DB1** er en heterocyklus;

- 5 hvis X^3 i **DB1** representerer $-X^{3a}$ og X^{3b} - og ring **B** er aromatisk, da er to nærliggende substituenten på ring **B** koblet sammen for å danne en valgfritt substituert karbocyklus eller heterocyklus kondensert med ring **B**;

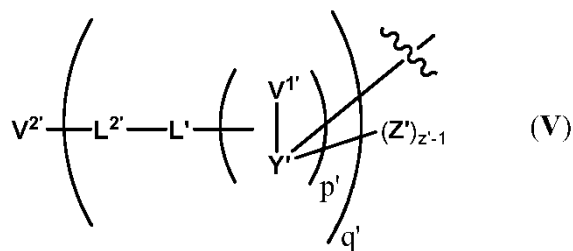
- hvis X^3 i **DB2** representerer $-X^{3a}$ og X^{3b} - og ring **B** er aromatisk, da er to nærliggende substituenten på ring **B** koblet sammen for å danne en valgfritt substituert heterocyklus kondensert med ring **B**, en valgfritt substituert ikke-aromatisk karbocyklus kondensert med ring **B**, eller en substituert aromatisk karbocyklus som er kondensert med ring **B** og som det er bundet minst én substituent til som inneholder en hydroksygruppe, en primær aminogruppe eller en sekundær aminogruppe, hvor det primære eller sekundære amin ikke er et ringatom i et
- 10
- 15 aromatisk ringsystem og heller ikke er en del av et amid;

hvis ring **A** i **DB2** er en 6-leddet aromatisk ring, da er substituentene på ring **B** ikke koblet sammen for å danne en ring kondensert på ring **B**;

- to nærliggende substituenten på ring **A** i **DB8** er koblet sammen for å danne en valgfritt substituert karbocyklus eller heterocyklus kondensert med ring **A** for å
- 20 danne en bicyklisk enhet som det ikke er kondensert ytterligere ringer på;

ring **A** i **DB9** sammen med eventuelle ringer som er kondensert med ring **A** inneholder minst to ring-heteroatomer; og

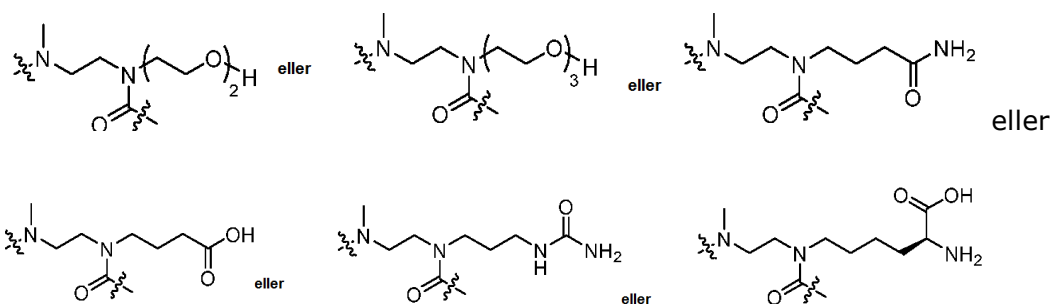
én eller flere av $R^5, R^{5'}, R^6, R^{6'}, R^7, R^{7'}, R^{14}, R^{14'}, R^8, R^{8'}, R^9, R^{9'}, R^{10}, R^{10'}, R^{11}, R^{11'}, R^{15}, R^{15'}, R^{15''}, R^{15'''}, R^{16}, R^{16'}, R^{20}, R^{20'}, R^{21}, R^{21'}, R^{22}$ og R^{23} kan i tillegg valgfritt være substituert med eller være en substituent med formel (V):



- 5 hvor hver $V^2, L^2, L^1, V^1, Y^1, Z^1, p', q'$ og z' har samme betydning som ble angitt i definisjonen av henholdsvis $V^2, L^2, L^1, V^1, Y, Z, p, q$ og z , og er uavhengig valgt, hvor substituenten eller substituentene med formel (V) er uavhengig koblet sammen via Y^1 til én eller flere $R^5, R^{5'}, R^6, R^{6'}, R^7, R^{7'}, R^{14}, R^{14'}, R^8, R^{8'}, R^9, R^{9'}, R^{10}, R^{10'}, R^{11}, R^{11'}, R^{15}, R^{15'}, R^{15''}, R^{15'''}, R^{16}, R^{16'}, R^{20}, R^{20'}, R^{21}, R^{21'}, R^{22}, R^{23}$ og/eller til én eller flere
- 10 atomer som bærer disse R-substituenten;

hver Z er bundet til Y via X^1 ; og

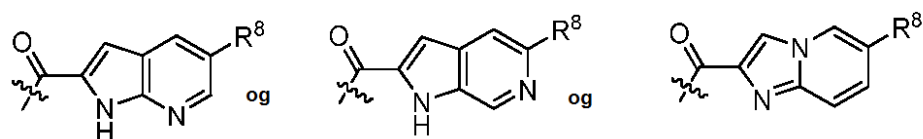
i hvert fall V^2 eller en V^1 foreligger; hvor ω -amino-aminokarbonyl-cyklisasjonsavstandsholderen som er en del av Y , er



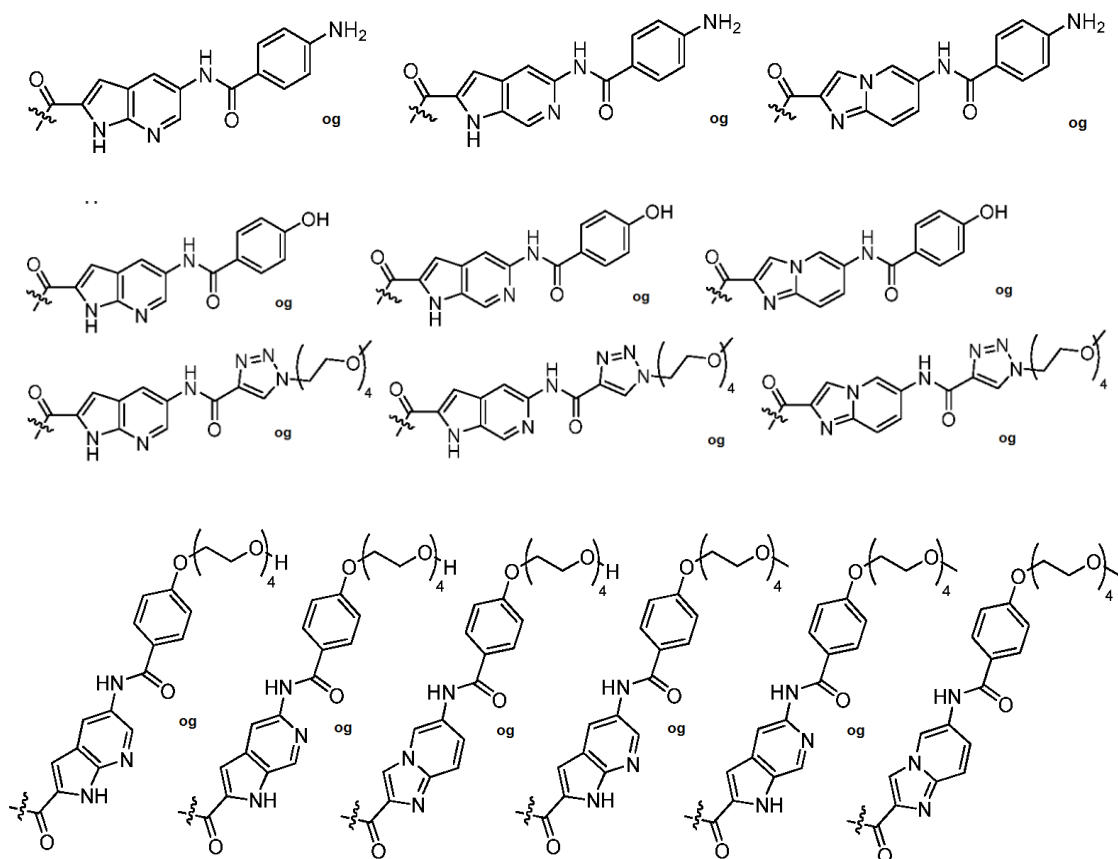
15

2. Forbindelse ifølge krav 1 hvor DB er **DB1**.

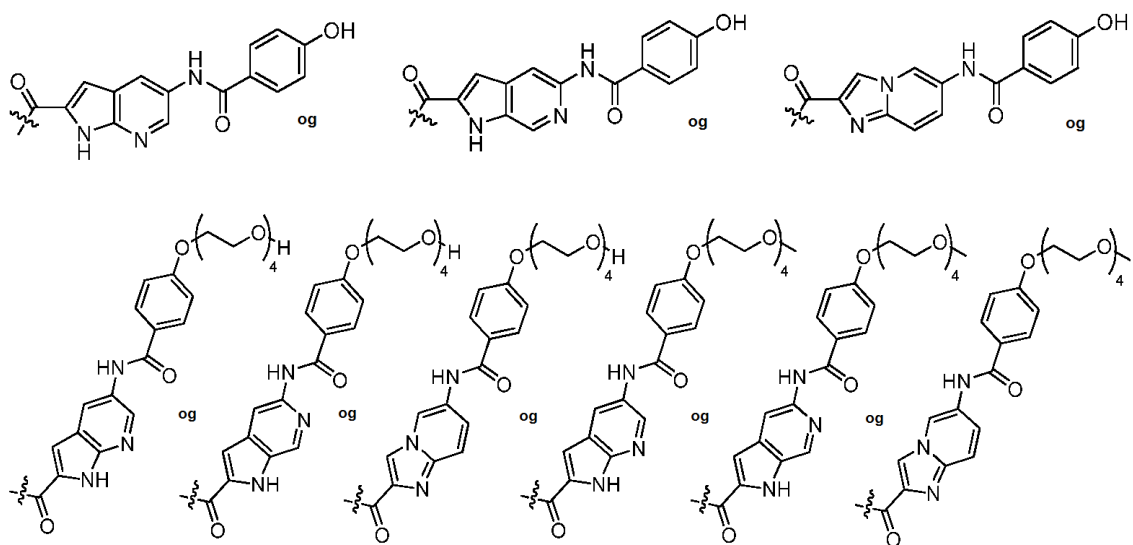
3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvor **DB** er valgt fra



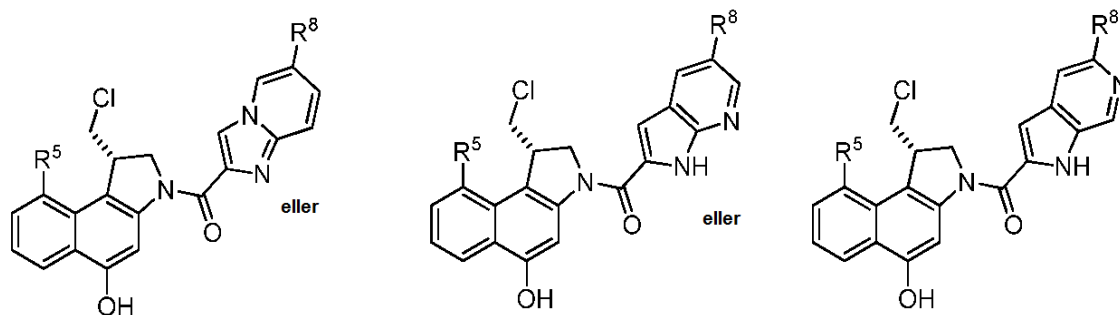
4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor **DB** er valgt fra



5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor **DB** er valgt fra

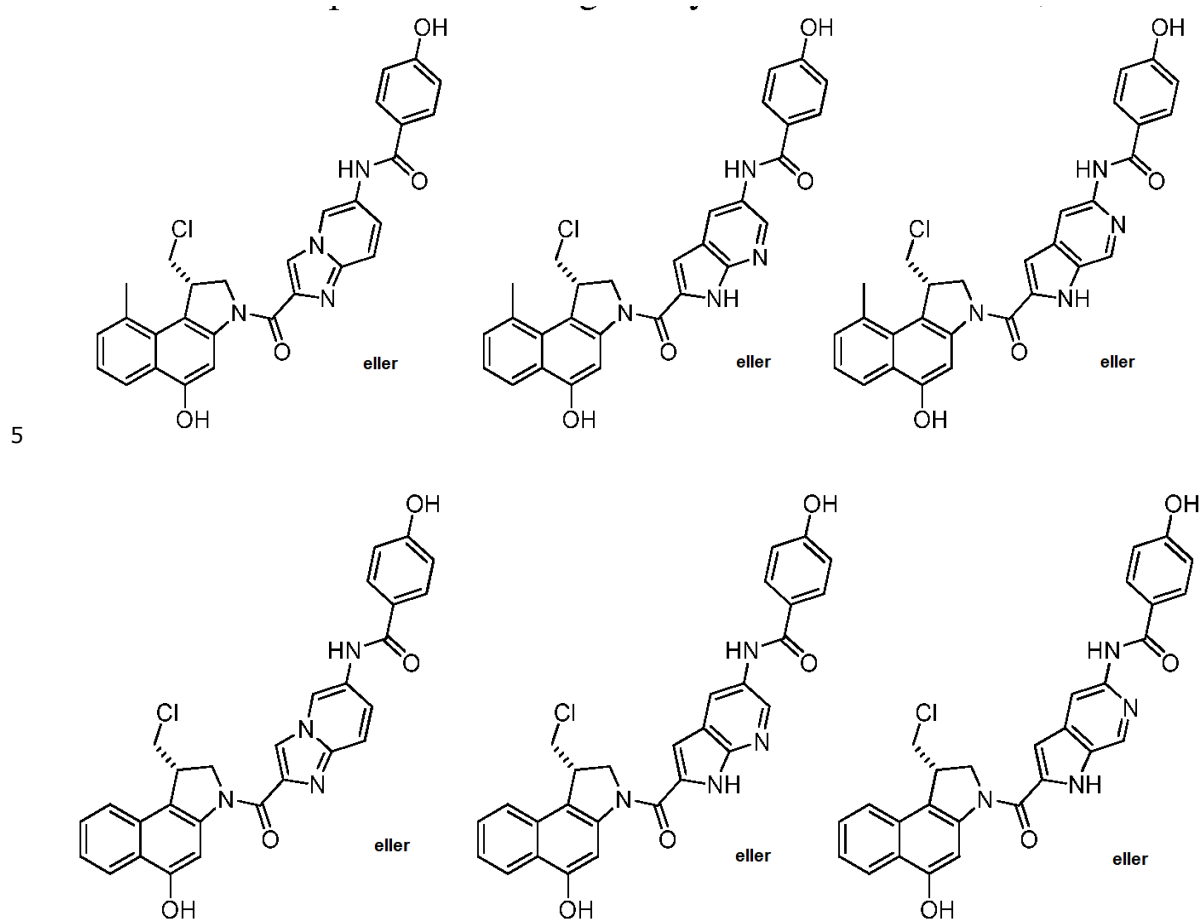


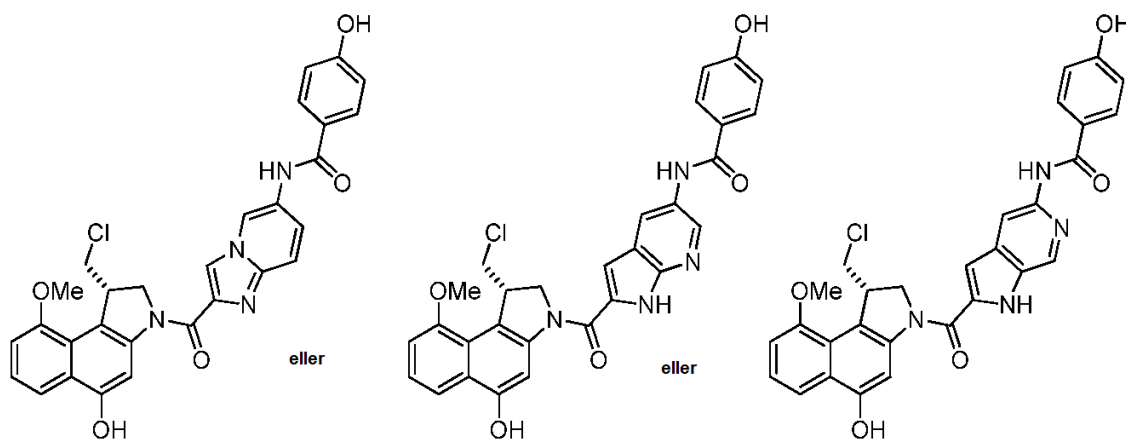
6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor **Z** er



eller en isomer av en av disse eller en blanding av isomerer.

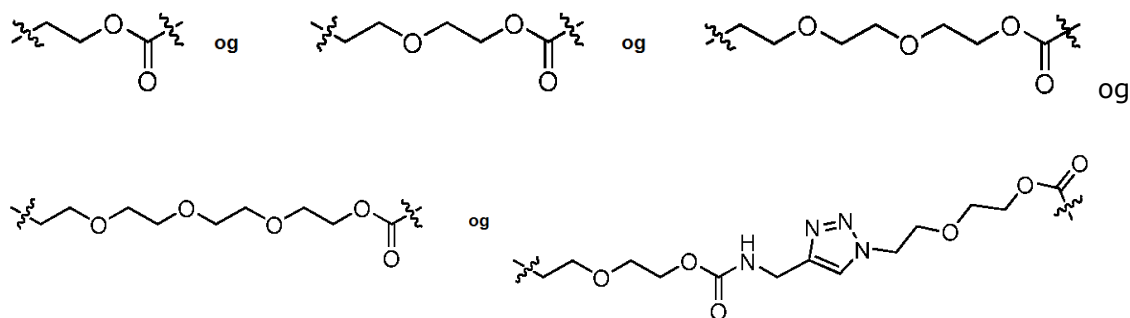
7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor **Z** er





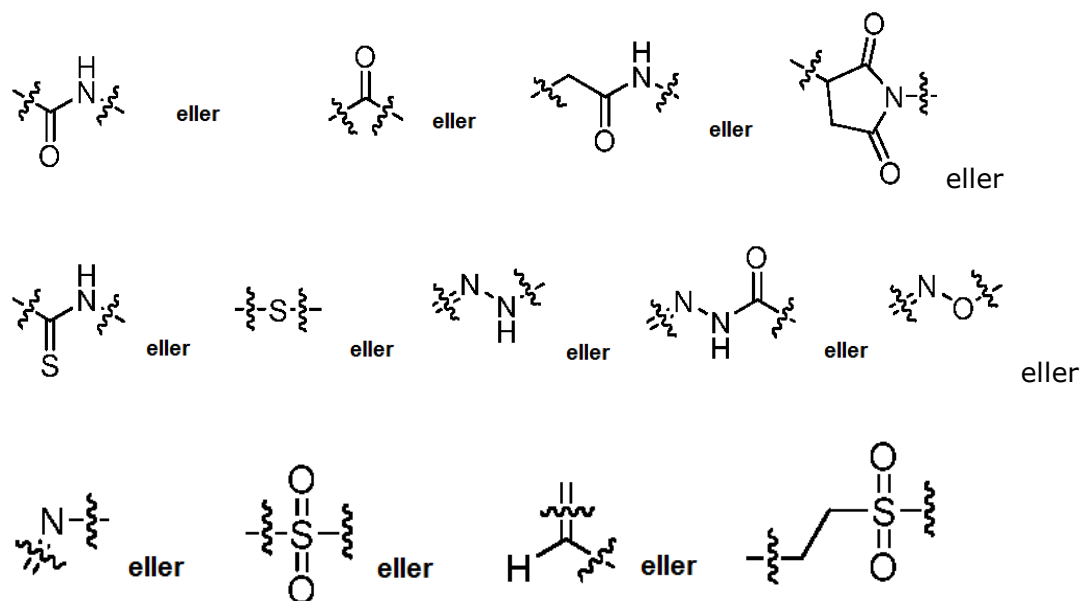
eller en isomer av en av disse eller en blanding av isomerer.

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor **L** er valgt fra

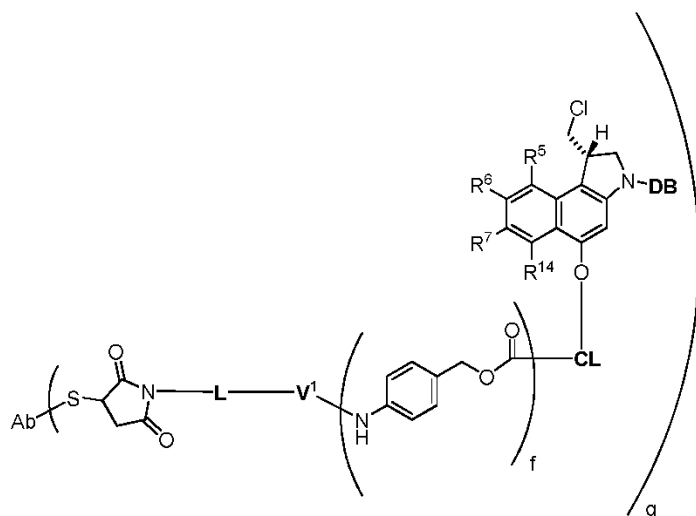


5

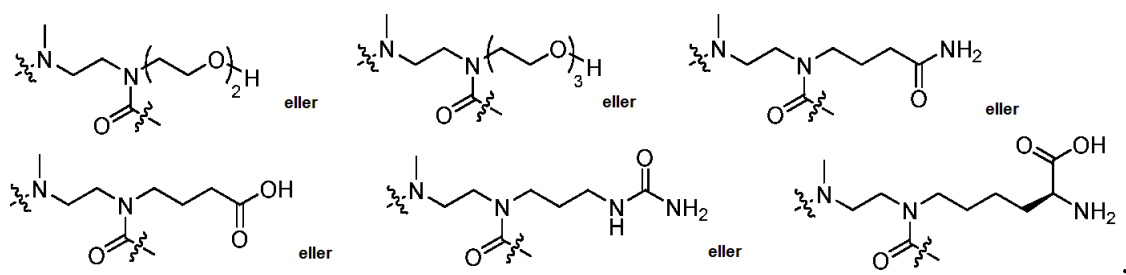
9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor **L²** er



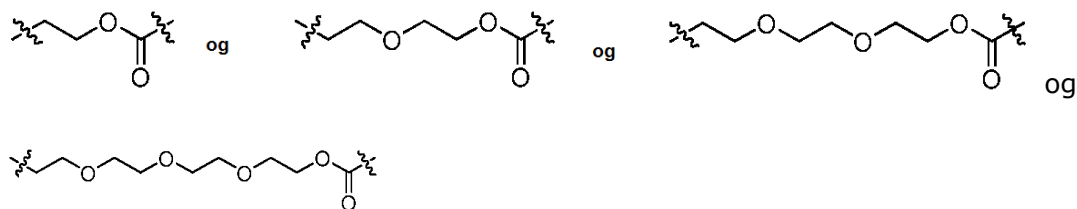
10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, som er



eller en isomer eller en blanding av isomerer, hvor R^5 er valgt fra H, metyl og metoksy, R^6 , R^7 og R^{14} er H, **DB** er **DB1**, V^1 er valgt fra valylcitrullin, valyllysin, fenylalanyllysin, alanylphenylalanyllysin og D-alanylphenylalanyllysin, f er 1 eller 2, **CL** er valgt fra



L er valgt fra



10

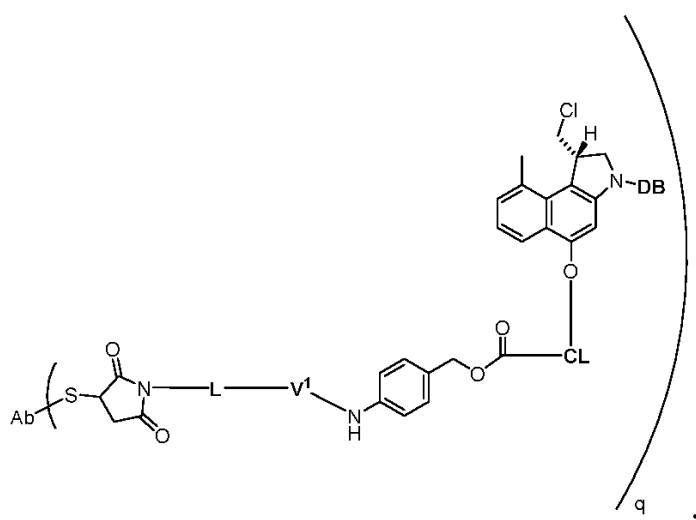
q er i området fra 1 til 4, og Ab er et antistoff eller et fragment eller derivat derav.

11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor V^2 -enheten er et antistoff valgt fra et anti-CD19-antistoff, et anti-CD22-antistoff, et anti-CD30-antistoff, et anti-CD33-antistoff, et anti-CD56-antistoff, et anti-CD70-antistoff, et anti-CD74-antistoff, et anti-CD138-antistoff, et anti-CLL-1-antistoff, et anti-5T4-

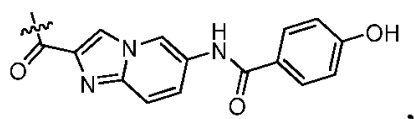
15

antistoff, et anti-CD303-antistoff, et anti-Tag72-antistoff, et anti-Lewis A-lignende karbohydrat-antistoff, et anti-EphB3-antistoff, et anti-HMW-MAA-antistoff, et anti-CD38-antistoff, et anti-Cripto-antistoff, et anti-EphA2-antistoff, et anti-GPNMB-antistoff, et anti-integrin-antistoff, et anti-MN-antistoff, et anti-Her2-antistoff og et
 5 anti-PSMA-antistoff, eller fra et epitop-bindende funksjonelt fragment eller derivat av hvilket som helst av disse, spesielt anti-Her2-antistoffet trastuzumab.

12. Forbindelse ifølge krav 1, som er

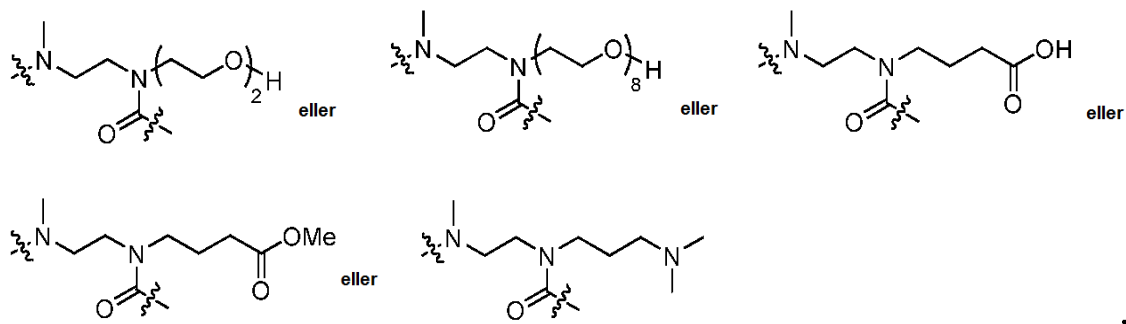


hvor **DB** er

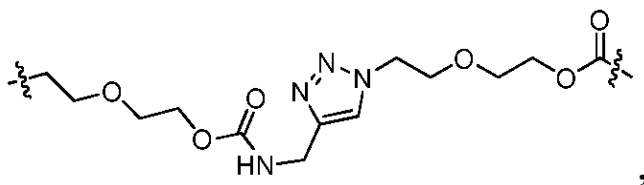


10

V¹ er valylcitrullin, **CL** er

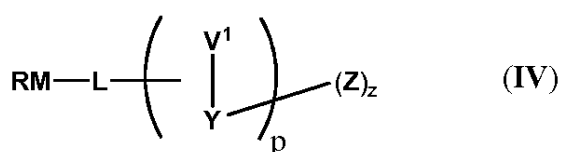


L er



q er i området fra 1 til 4, og Ab er trastuzumab.

13. Forbindelse med formel (**IV**):



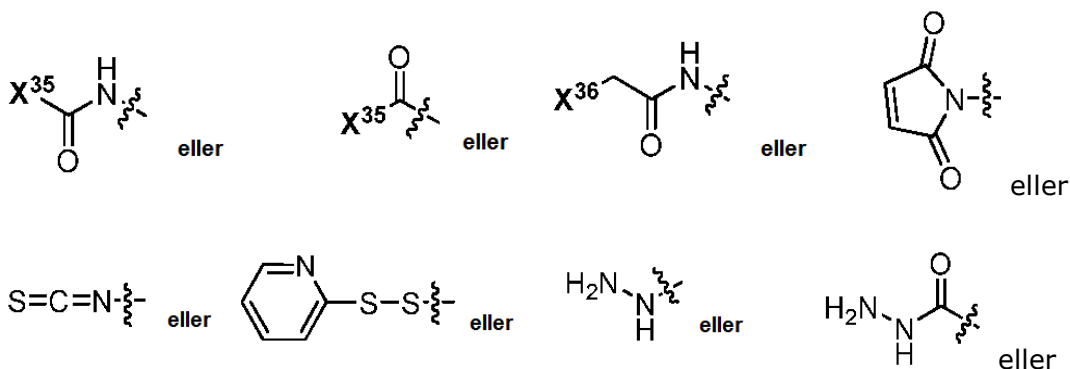
5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav, hvor

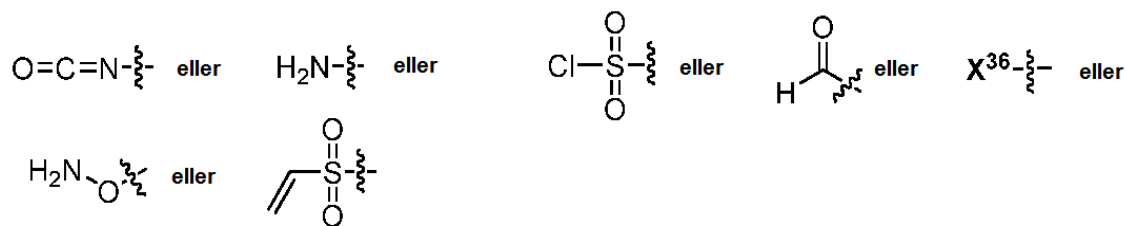
RM er en reaktiv enhet og **L**, **V¹**, **Y**, **Z**, p og z har betydningene angitt i krav 1, unntatt at **L** nå kobler **RM** til én eller flere **V¹** og/eller **Y**, og **V¹**, **Y** og **Z** kan inneholde beskyttende grupper, og **V^{2'}-L^{2'}**-enheten eller -enhetene som valgfritt kan foreligge i **Z** som definert ovenfor, valgfritt og uavhengig kan være **RM'** i stedet, som er en reaktiv enhet, og hvor, hvis det foreligger flere enn 1 reaktiv enhet i (**IV**), er enkelte eller alle de reaktive enheter like eller forskjellige.

10

14. Forbindelse ifølge krav 13, hvor den reaktive enhet **RM** er



15

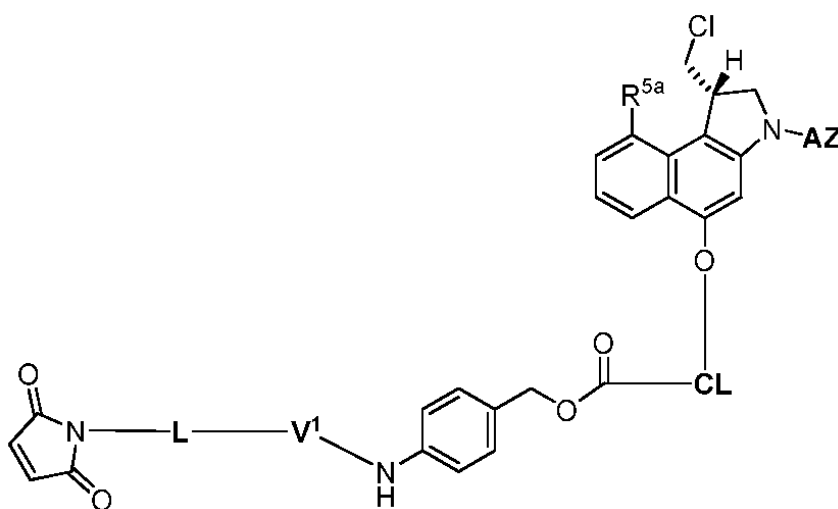


hvor

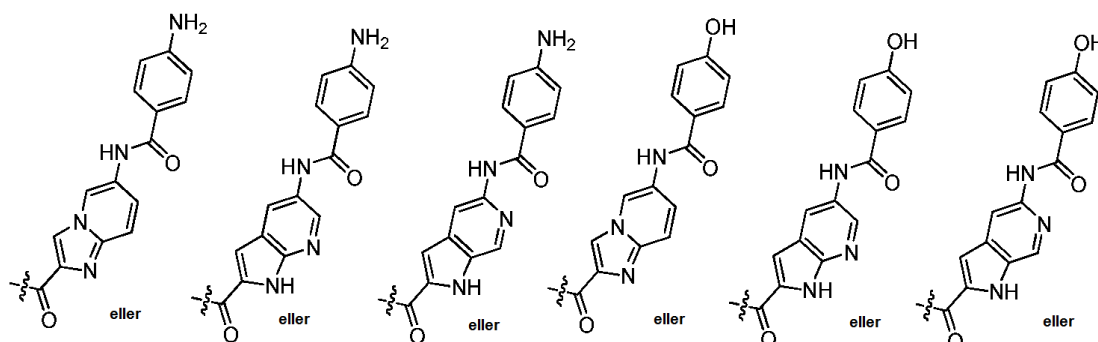
X^{35} er valgt fra halogenid, hydroksy, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{dd}}$ og $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{\text{dd}}$, eller $\text{C}(\text{O})-\text{X}^{35}$ er en aktiv ester,

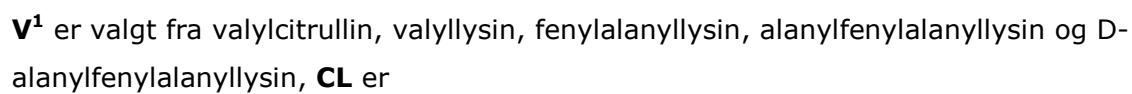
- 5 X^{36} er valgt fra halogenid, mesyloksy, triflyloksy og tosyloksy, og R^{dd} er valgt fra valgfritt substituert C_{1-10} -alkyl, C_{1-10} -heteroalkyl, C_{3-10} -cykloalkyl, C_{1-10} -heterocykloalkyl, C_{5-10} -aryl og C_{1-10} -heteroaryl.

15. Forbindelse ifølge krav 13 eller 14, som er



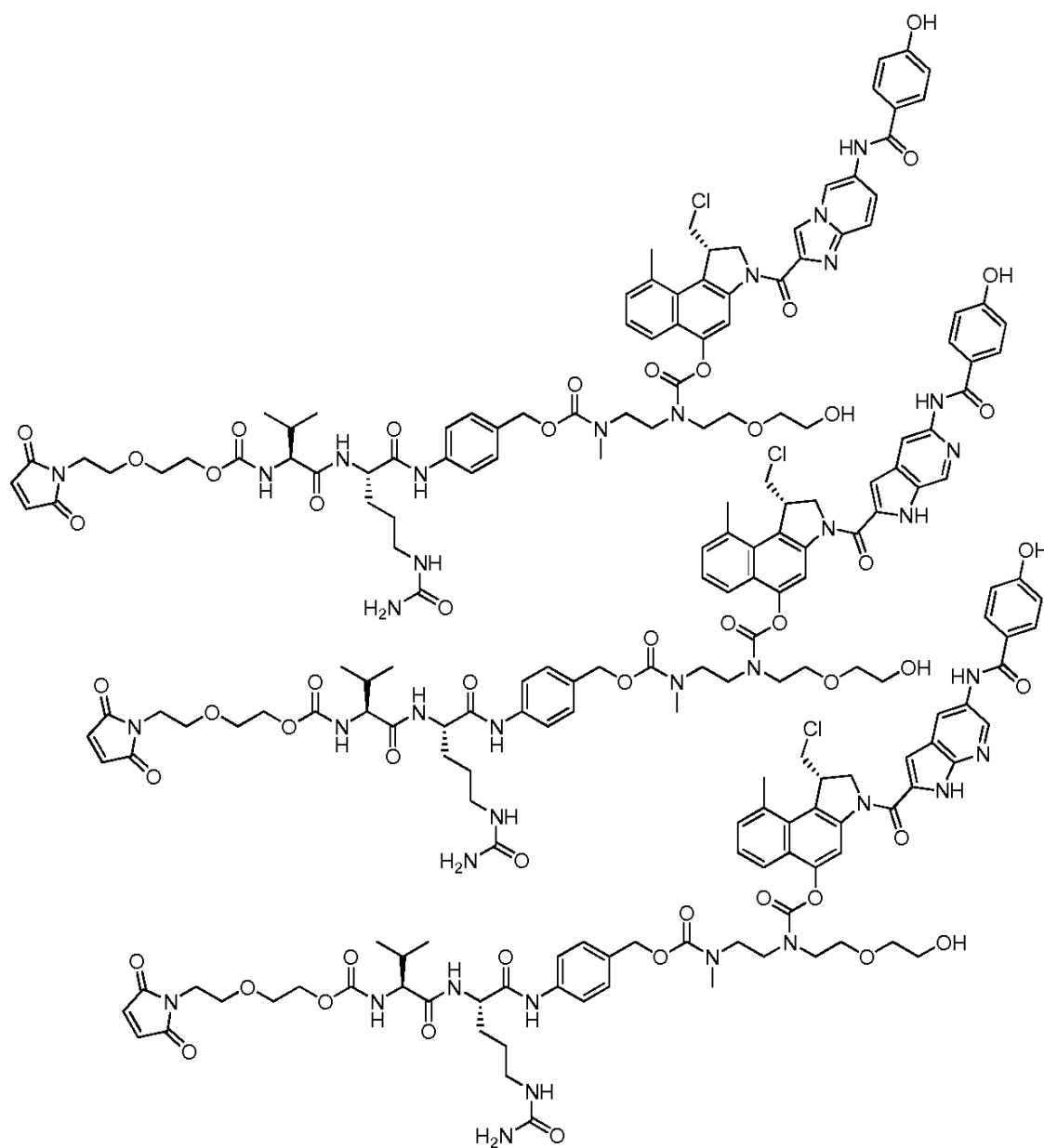
- 10 eller en isomer eller en blanding av isomerer, hvor R^{5a} er valgt fra H, metyl og metoksy, **AZ** er





Chemical structures of poly(ether ester)s with varying numbers of ether linkages (n=1, 2, 3, 4). Each structure shows a repeating unit with a wavy line on the left and a carbonyl group on the right, with 'og' indicating the orientation.

16. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 15, valgt fra



17. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16 for anvendelse som legemiddel, spesielt for behandling eller forebyggelse av en svulst i et pattedyr.