



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3194421 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 7/02 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61K 47/50 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 207/08 (2006.01)
C07K 5/027 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

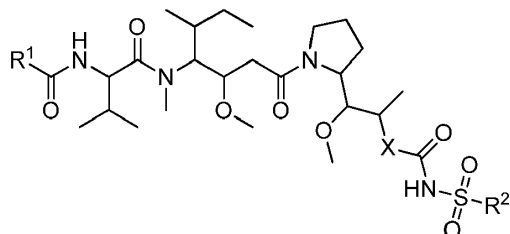
(45)	Translation Published	2022.02.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.11.03
(86)	European Application Nr.	15842388.9
(86)	European Filing Date	2015.09.17
(87)	The European Application's Publication Date	2017.07.26
(30)	Priority	2014.09.17, US, 201462051883 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	Zymeworks Inc., Suite 540 - 1385 West 8th Avenue, Vancouver, British Columbia V6H 3V9, Canada
(72)	Inventor	WINTERS, Geoffrey C., Vancouver, British Columbia V6H 3V9, Canada RICH, James R., Vancouver, British Columbia V6H 3V9, Canada GARNETT, Graham Albert Edwin, West Vancouver, British Columbia V6H 3V9, Canada MANDEL, Alexander Laurence, Vancouver, British Columbia V6H 3V9, Canada HSIEH, Tom Han Hsiao, Vancouver, British Columbia V6H 3V9, Canada BOURQUE, Elyse Marie Josee, Vancouver, British Columbia V6H 3V9, Canada BARNSCHER, Stuart Daniel, Vancouver, British Columbia V6H 3V9, Canada
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	CYTOTOXIC AND ANTI-MITOTIC COMPOUNDS, AND METHODS OF USING THE SAME
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/135440 WO-A1-2015/095952 WO-A1-2007/008603 WO-A1-2013/173392 WO-A1-2015/095953 WO-A1-2011/154359 WO-A1-2013/173393 WO-A1-2013/173391

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 av formel I:



I

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

hvor:

R¹ er valgt fra: amino-C₁-C₆ alkyl, amino-aryl, amino-C₃-C₇ sykloalkyl, amino-heterosyklyl og heterosyklyl, hver eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra aryl, aryl-C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkyltio, karboksyl, karboksamid, C₃-C₇ sykloalkyl, C₃-C₇ sykloalkyl-C₁-C₆ alkyl, guanidino, halogen, C₁-C₆ halogenalkyl, heterosyklyl, heterosyklyl-C₁-C₆ alkyl, hydroksyl, og tio; eller

R¹ er R^aR^bNCH(R^c)-;

R^a er valgt fra: H og C₁-C₆ alkyl;

R^b er C₁-C₆ alkyl; og

R^c er R^d-C(CH₃)₂-; og

R^d er valgt fra: H, aryl, C₃-C₇ sykloalkyl, og heteroaryl, hver av disse er eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C₁-C₄ acyltio, C₂-C₄-alkenyl, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ alkylloksy, amino, amino-C₁-C₄ alkyl, halogen, C₁-C₄ halogenalkyl, hydroksyl, hydroksy-C₁-C₄ alkyl og tio, hvori C₂-C₄ alkenyl, C₁-C₄ alkylamino og C₁-C₄ alkylloksy er videre eventuelt substituert med en substituent valgt fra C₁-C₄ alkylaryl, hydroksyl og tio; eller R^b og R^c tatt sammen med atomene som de hver er bundet til danner et heterosyklyldiyl;

R² er valgt fra: C₁-C₆ alkyl, aryl, aryl-C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ sykloalkyl, C₃-C₇ sykloalkyl-C₁-C₆ alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁-C₆ alkyl, og heterosyklyl, hver eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₆ alkoksylkarbonyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkylamino, amino,

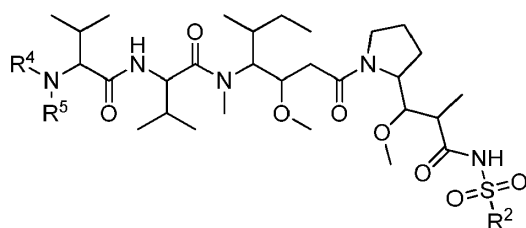
amino-C₁-C₆ alkyl, amino-aryl, amino-C₃-C₇ sykloalkyl, aryl, karboksamid, karboksyl, cyano, C₁-C₆ halogenacyl, C₁-C₆ halogenalkyl, C₁-C₆ halogenalkoksy, halogen, hydroksyl, nitro, tio og tio-C₁-C₆ alkyl; og X er fraværende.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori R¹ er valgt fra: amino-C₁-C₆ alkyl, amino-aryl, amino-C₃-C₇ sykloalkyl, amino-heterosyklyl, og heterosyklyl, hver eventuelt substitueret med én eller flere substituenten valgt fra C₁-C₆ alkyl og halogen.

3. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori R¹ er R^aR^bNCH(R^c)-.

4. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori R² er valgt fra: C₂-C₆ alkyl, aryl, aryl-C₁-C₆ alkyl, C₄-C₇ sykloalkyl, C₃-C₇ sykloalkyl-C₁-C₆ alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁-C₆ alkyl, og heterosyklyl, hver eventuelt substitueret med én eller flere substituenten valgt fra: C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₆ alkoksykarbonyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkylamino, amino, amino-C₁-C₆ alkyl, amino-aryl, amino-C₃-C₇ sykloalkyl, aryl, karboksamid, karboksyl, cyano, C₁-C₆ halogenacyl, C₁-C₆ halogenalkyl, C₁-C₆ halogenalkoksy, halogen, hydroksyl, nitro, tio og tio-C₁-C₆ alkyl.

5. Forbindelsen ifølge krav 1 som har formel Ia:



Ia

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

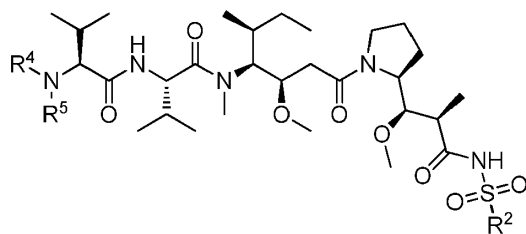
hvori:

R² er valgt fra: C₁-C₆ alkyl, aryl, aryl-C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ sykloalkyl, C₃-C₇ sykloalkyl-C₁-C₆ alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁-C₆ alkyl, og heterosyklyl, hver eventuelt substitueret med én eller flere substituenten valgt fra: C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₆ alkoksykarbonyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkylamino, amino, amino-C₁-C₆ alkyl, amino-aryl, amino-C₃-C₇ sykloalkyl, aryl, karboksamid,

karboksyl, cyano, C₁-C₆ halogenalkyl, C₁-C₆ halogenalkoksy, halogen, hydroksyl, nitro, tio og tio-C₁-C₆ alkyl; og

R⁴ og R⁵ er hver uafhængig valgt fra: H og C₁-C₆ alkyl.

6. Forbindelsen ifølge krav 1 som har formel Id:



Id

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

hvor:

R² er valgt fra: C₁-C₆ alkyl, aryl, aryl-C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ sykloalkyl, C₃-C₇ sykloalkyl-C₁-C₆ alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁-C₆ alkyl, og heterosykl, hver eventuelt substitueret med én eller flere substituenten valgt fra: C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₆ alkoksykarbonyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkylamino, amino, amino-C₁-C₆ alkyl, amino-aryl, amino-C₃-C₇ sykloalkyl, aryl, karboksamid, karboksyl, cyano, C₁-C₆ halogenalkyl, C₁-C₆ halogenalkoksy, halogen, hydroksyl, nitro, tio og tio-C₁-C₆ alkyl; og

R⁴ og R⁵ er hver uafhængig valgt fra: H og C₁-C₆ alkyl.

7. Forbindelsen ifølge krav 5 eller 6, hvor: R² er valgt fra: C₂-C₆ alkyl, aryl, aryl-C₁-C₆ alkyl, C₄-C₇ sykloalkyl, C₃-C₇ sykloalkyl-C₁-C₆ alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁-C₆ alkyl, og heterosykl, hver eventuelt substitueret med én eller flere substituenten valgt fra: C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₆ alkoksykarbonyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkylamino, amino, amino-C₁-C₆ alkyl, amino-aryl, amino-C₃-C₇ sykloalkyl, aryl, karboksamid, karboksyl, cyano, C₁-C₆ halogenalkyl, C₁-C₆ halogenalkoksy, halogen, hydroksyl, nitro, tio og tio-C₁-C₆ alkyl.¹

8. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 7, hvor R⁴ og R⁵ hver er C₁-C₆ alkyl.

9. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 7, hvori R^4 og R^5 hver er metyl.

10. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 7, hvori R^4 er H, og R^5 er C_1 - C_6 alkyl.

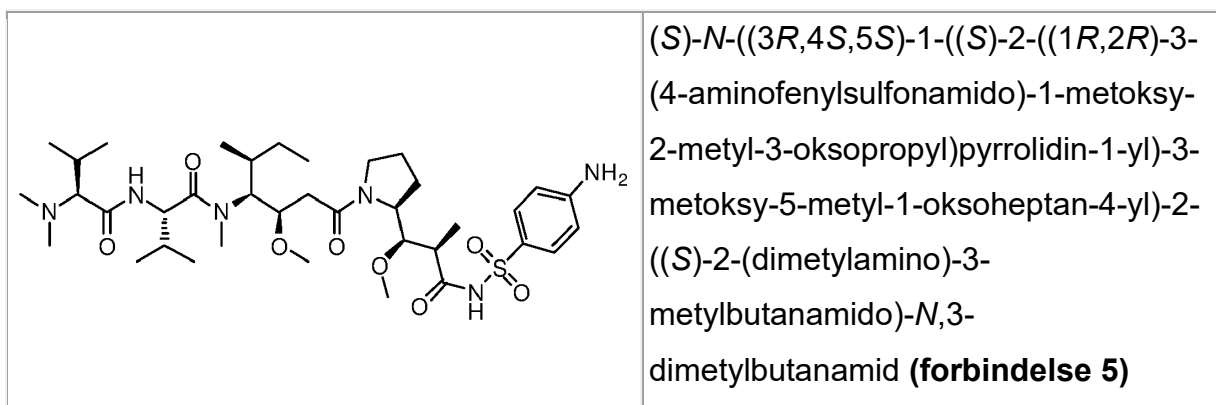
11. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 7, hvori R^4 er H, og R^5 er metyl.

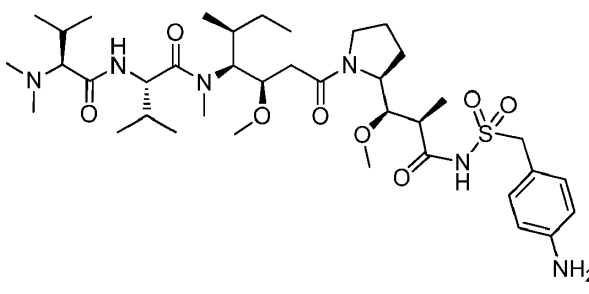
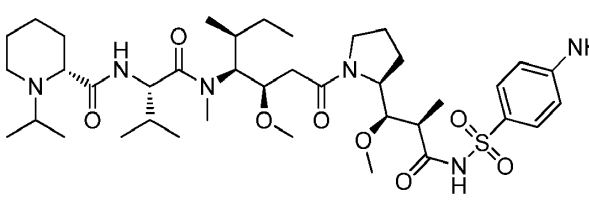
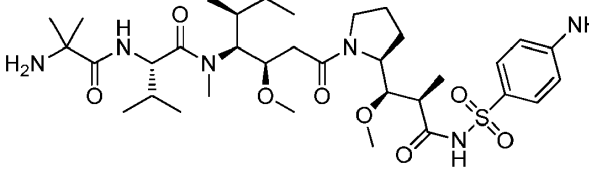
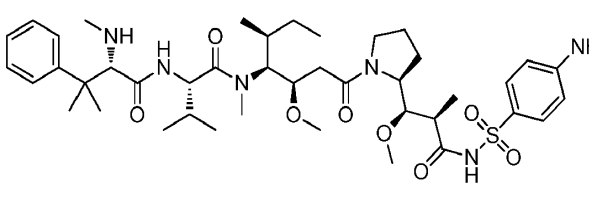
12. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori R^2 er valgt fra: aryl, aryl- C_1 - C_6 alkyl, heteroaryl og heteroaryl- C_1 - C_6 alkyl, hver eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkoksykarbonyl, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylamino, amino, amino- C_1 - C_6 alkyl, amino-aryl, amino- C_3 - C_7 sykloalkyl, aryl, karboksamid, karboksyl, cyano, C_1 - C_6 halogenacyl, C_1 - C_6 halogenalkyl, C_1 - C_6 halogenalkoksy, halogen, hydroksyl, nitro, tio og tio- C_1 - C_6 alkyl.

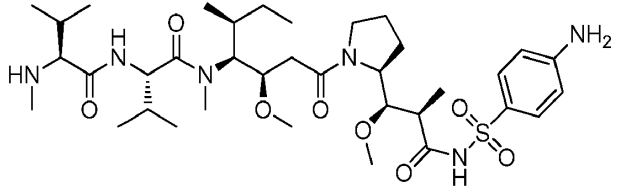
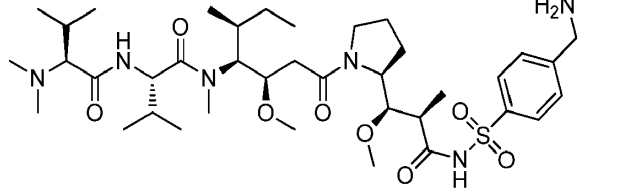
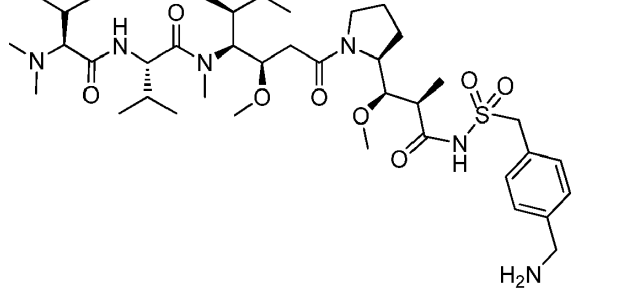
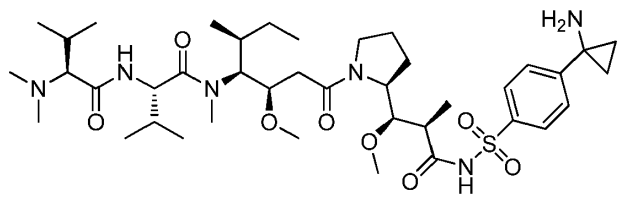
13. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori R^2 er valgt fra: aryl og aryl- C_1 - C_6 alkyl, hver eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: amino, amino- C_1 - C_6 alkyl og amino- C_3 - C_7 sykloalkyl.

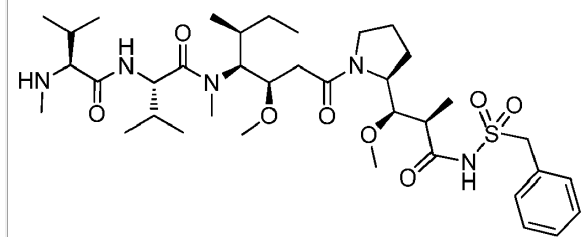
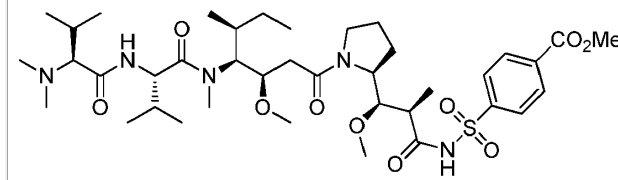
14. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori R^2 er valgt fra: 4-aminobenzyl, 4-(aminometyl)benzyl, 4-(aminometyl)fenyl, 4-aminofenyl og benzyl.

15. Forbindelsen ifølge krav 1 valgt fra de følgende, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:

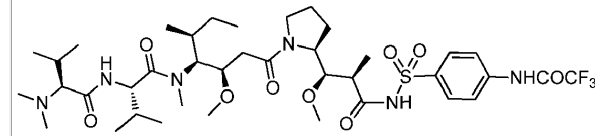
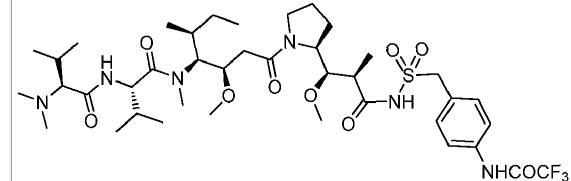


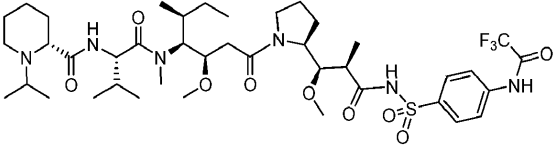
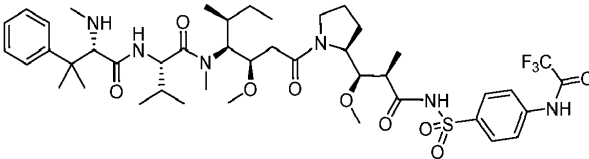
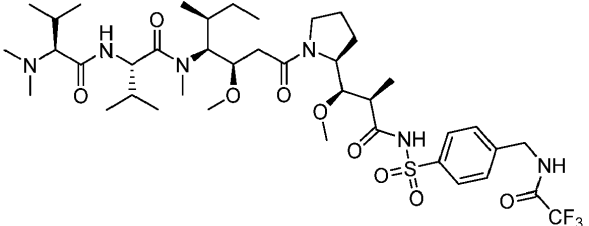
	(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-aminofenyl)methyl)sulfonamido)-1-metoksy-2-metyl-3-oksopropyl)pyrrolidin-1-yl)-3-metoksy-5-metyl-1-oksoheptan-4-yl)-2-((S)-2-(dimetylamino)-3-metylbutanamido)-N,3-dimetylbutanamid (forbindelse 8)
	(R)-N-((S)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-aminofenyl)sulfonamido)-1-metoksy-2-metyl-3-oksopropyl)pyrrolidin-1-yl)-3-metoksy-5-metyl-1-oksoheptan-4-yl)(metyl)amino)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)-1-isopropylpiperidin-2-karboksamid (forbindelse 16)
	(S)-2-(2-amino-2-metylpropanamido)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-aminofenyl)sulfonamido)-1-metoksy-2-metyl-3-oksopropyl)pyrrolidin-1-yl)-3-metoksy-5-metyl-1-oksoheptan-4-yl)-N,3-dimetylbutanamid (forbindelse 17)
	(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-aminofenyl)sulfonamido)-1-metoksy-2-metyl-3-oksopropyl)pyrrolidin-1-yl)-3-metoksy-5-metyl-1-oksoheptan-4-yl)-N,3-dimetyl-2-((S)-3-metyl-2-(metylamino)-3-fenylbutanamido)butanamid (forbindelse 19)

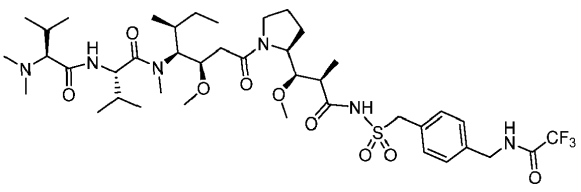
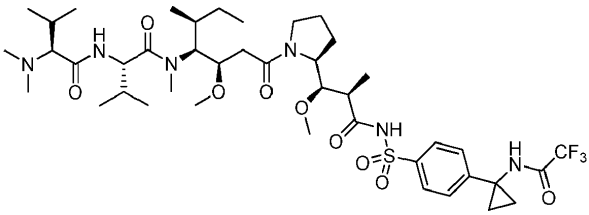
	(S)-N-((3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-1-((<i>S</i>)-2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-3-((4-aminofenyl)sulfonamido)-1-metoksy-2-metyl-3-oksopropyl)pyrrolidin-1-yl)-3-metoksy-5-metyl-1-oksoheptan-4-yl)-N,3-dimetyl-2-((<i>S</i>)-3-metyl-2-(metylamino)butanamido)butanamid (forbindelse 20)
	(S)-N-((3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-1-((<i>S</i>)-2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-3-((4-(aminometyl)fenyl)sulfonamido)-1-metoksy-2-metyl-3-oksopropyl)pyrrolidin-1-yl)-3-metoksy-5-metyl-1-oksoheptan-4-yl)-2-((<i>S</i>)-2-(dimetylamino)-3-metylbutanamido)-N,3-dimetylbutanamid (forbindelse 22)
	(S)-N-((3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-1-((<i>S</i>)-2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-3-(((4-(aminometyl)fenyl)metyl)sulfonamido)-1-metoksy-2-metyl-3-oksopropyl)pyrrolidin-1-yl)-3-metoksy-5-metyl-1-oksoheptan-4-yl)-2-((<i>S</i>)-2-(dimetylamino)-3-metylbutanamido)-N,3-dimetylbutanamid (forbindelse 26)
	(S)-N-((3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-1-((<i>S</i>)-2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-3-(4-(1-aminosyklopropyl)fenyl)sulfonamido)-1-metoksy-2-metyl-3-oksopropyl)pyrrolidin-1-yl)-3-metoksy-5-metyl-1-oksoheptan-4-yl)-2-((<i>S</i>)-2-(dimetylamino)-3-metylbutanamido)-N,3-dimetylbutanamid (forbindelse 30)

	(S)-N-((3R,4S,5S)-3-metoksy-1-((S)-2-((1R,2R)-1-metoksy-2-metyl-3-okso-3-((fenylmetyl)sulfonamido)propyl)pyrrolidin-1-yl)-5-metyl-1-oksoheptan-4-yl)-N,3-dimetyl-2-((S)-3-metyl-2-(metylamino)butanamido)butanamid (forbindelse 33)
	metyl-4-(N-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((5)-2-(dimetylamino)-3-metylbutanamido)-N,3-dimetylbutanamido)-3-metoksy-5-metylheptanoyl)pyrrolidin-2-yl)-3-metoksy-2-metylpropanoyl)sulfamoyl)benzoat (forbindelse 34).

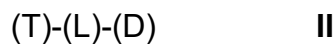
16. Forbindelse valgt fra de følgende eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:

	(S)-2-((S)-2-(dimetylamino)-3-metylbutanamido)-N-((3R,4S,5S)-3-metoksy-1-((S)-2-((1R,2R)-1-metoksy-2-metyl-3-okso-3-(4-(2,2,2-trifluoracetamido)fenyl)sulfonamido)propyl)pyrrolidin-1-yl)-5-metyl-1-oksoheptan-4-yl)-N,3-dimetylbutanamid (forbindelse 4)
	(S)-2-((S)-2-(dimetylamino)-3-metylbutanamido)-N-((3R,4S,5S)-3-metoksy-1-((S)-2-((1R,2R)-1-metoksy-2-metyl-3-okso-3-((4-(2,2,2-trifluoracetamido)fenyl)metylsulfonamido)propyl)pyrrolidin-1-yl)-5-metyl-1-

	oksoheptan-4-yl)- <i>N</i> ,3-dimetylbutanamid (forbindelse 7)
	(R)-1-isopropyl- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-metoksy-1-((<i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1-metoksy-2-metyl-3-okso-3-((4-(2,2,2-trifluoracetamido)fenyl)sulfonamido)propyl)pyrrolidin-1-yl)-5-metyl-1-oksoheptan-4-yl)(metyl)amino)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)piperidin-2-karboksamid (forbindelse 15)
	tert-butyl-(1-(((<i>S</i>)-1-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-metoksy-1-((<i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1-metoksy-2-metyl-3-okso-3-((4-(2,2,2-trifluoracetamido)fenyl)sulfonamido)propyl)pyrrolidin-1-yl)-5-metyl-1-oksoheptan-4-yl)(metyl)amino)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)amino)-2-metyl-1-oksopropan-2-yl)karbamat (forbindelse 18)
	(<i>S</i>)-2-((<i>S</i>)-2-(dimetylamino)-3-metylbutanamido)- <i>N</i> -((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-metoksy-1-((<i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1-metoksy-2-metyl-3-okso-3-((4-((2,2,2-trifluoracetamido)metyl)fenyl)sulfonamido)propyl)pyrrolidin-1-yl)-5-metyl-1-oksoheptan-4-yl)- <i>N</i> ,3-dimetylbutanamid (forbindelse 21)

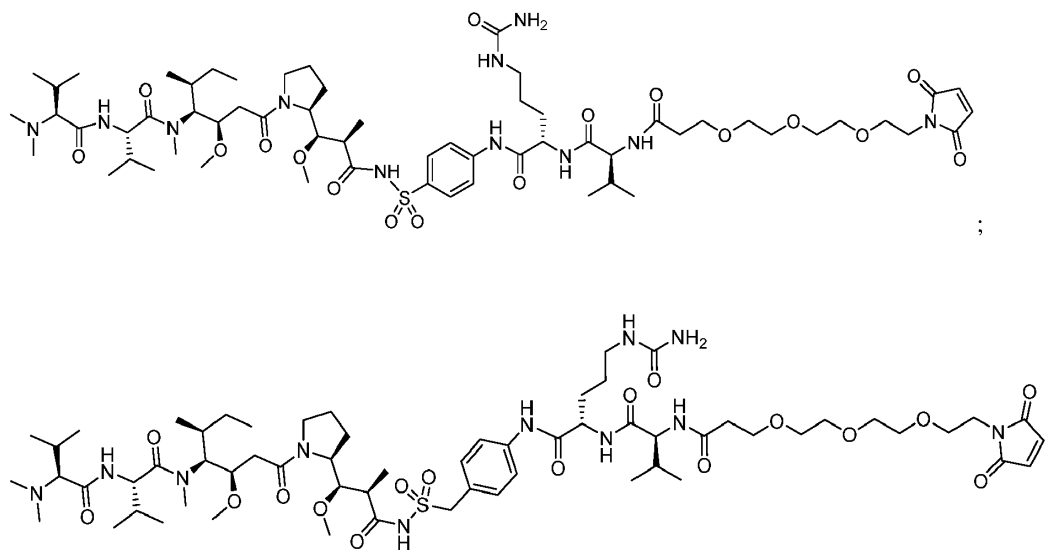
	(S)-2-((S)-2-(dimethylamino)-3-metylbutanamido)-N-((3R,4S,5S)-3-metoksy-1-((S)-2-((1R,2R)-1-metoksy-2-metyl-3-okso-3-(((4-((2,2,2-trifluoracetamido)metyl)fenyl)metyl)sulfonamido)propyl)pyrrolidin-1-yl)-5-metyl-1-oksoheptan-4-yl)-N,3-dimetylbutanamid (forbindelse 25)
	(S)-2-((S)-2-(dimethylamino)-3-metylbutanamido)-N-((3R,4S,5S)-3-metoksy-1-((S)-2-((1R,2R)-1-metoksy-2-metyl-3-okso-3-(4-(1-(2,2,2-trifluoracetamido)syklopropyl)fenyl)sulfonamido)propyl)pyrrolidin-1-yl)-5-metyl-1-oksoheptan-4-yl)-N,3-dimetylbutanamid (forbindelse 29).

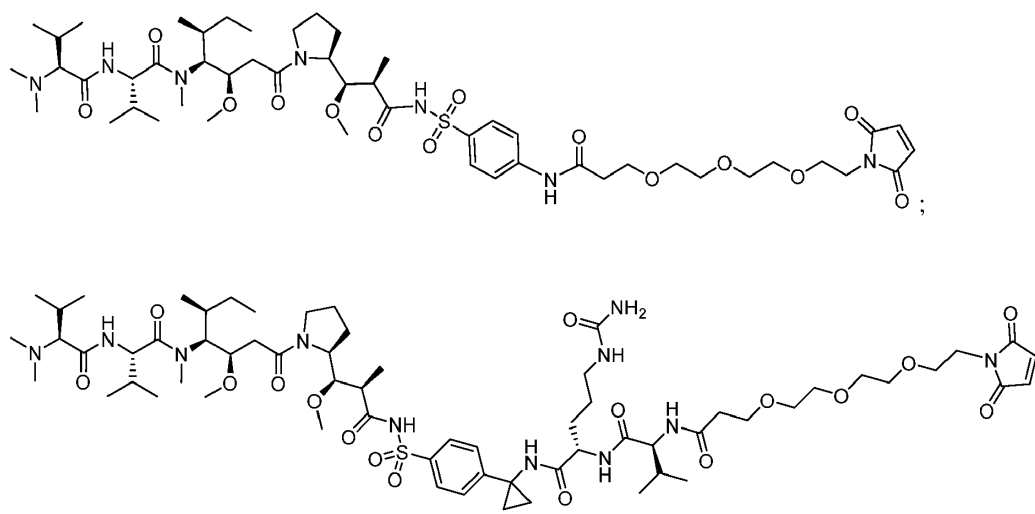
17. Sammensetning av formel II:



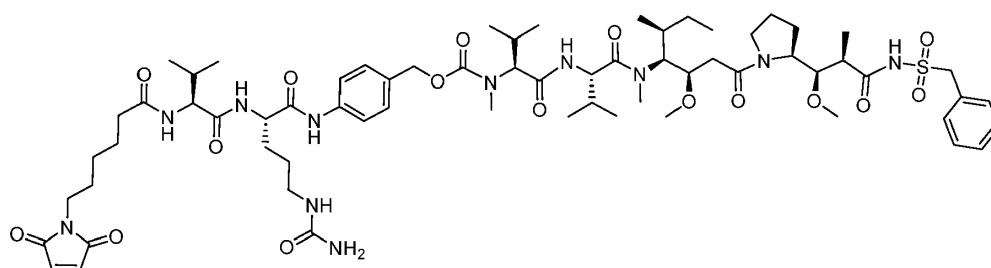
hvor (T) er en målrettingdel som er i stand til å binde en målcelle, (L) er et bindeledd og (D) er forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15.

18. Sammensetningen ifølge krav 17, hvor (L)-(D) har én av de følgende strukturene:





eller



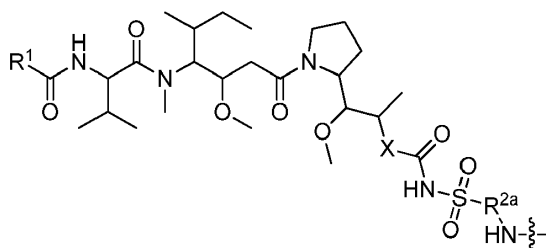
19. Sammensetning av formel III:

(T)-(L¹)-(D¹) **III**

hvor:

(T) er en målrettingsdel som er i stand til å binde en målcelle;

(D¹) er forbindelsen ifølge krav 1, som har struktur (IV):



IV

hvor:

R¹ er valgt fra: amino-C₁-C₆ alkyl, amino-aryl, amino-C₃-C₇ sykloalkyl, amino-heterosykyl, og heterosykyl, hver eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra aryl, aryl-C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkyltio, karboksyl, karboksamid, C₃-C₇ sykloalkyl, C₃-C₇ sykloalkyl-C₁-C₆ alkyl,

guanidino, halogen, C₁-C₆ halogenalkyl, heterosyklyl, heterosyklyl-C₁-C₆ alkyl, hydroksyl og tio; eller

R¹ er R^aR^bNCH(R^c)-;

R^a er valgt fra: H og C₁-C₆ alkyl;

R^b er C₁-C₆ alkyl; og

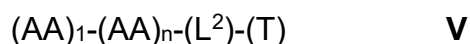
R^c er R^d-C(CH₃)₂-; og

R^d er valgt fra: H, aryl, C₃-C₇ sykloalkyl og heteroaryl, hver av disse er eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C₁-C₄ acyltio, C₂-C₄ alkenyl, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ alkylloksy, amino, amino-C₁-C₄ alkyl, halogen, C₁-C₄ halogenalkyl, hydroksyl, hydroksy-C₁-C₄ alkyl og tio, hvori C₂-C₄ alkenyl, C₁-C₄ alkylamino og C₁-C₄ alkylloksy er videre eventuelt substituert med en substituent valgt fra C₁-C₄ alkylaryl, hydroksyl og tio; eller R^b og R^c tatt sammen med atomene som de hver er bundet til danner et heterosyklyldiyl;

X er fraværende;

R^{2a} er valgt fra: C₂-C₆ alkylidiyl, arylidiyl, C₄-C₇ sykloalkylidiyl, heteroaryldiyl og heterosyklyldiyl, hver eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₆ alkoksylkarbonyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkylamino, amino, amino-C₁-C₆ alkyl, amino-aryl, amino-C₃-C₇ sykloalkyl, aryl, karboksamid, karboksyl, cyano, C₁-C₆ halogenalkyl, C₁-C₆ halogenalkoksyl, halogen, hydroksyl, nitro, tio, tio-C₁-C₆ alkyl; og

(L¹)-(T) har struktur (V):



hvor:

-NH-gruppen bundet til R^{2a} i formel IV danner en enzymatisk spaltbar peptidbinding (JPB) med (AA)₁ i formelen V;

hver AA er uavhengig en aminosyre;

n er et heltall fra 0 til 25, og

(L²) er eventuelt den gjenværende delen av bindeledd (L¹),

og hvori (AA)₁-(AA)_n, tatt sammen omfatter en aminosyresekvens som er i stand til å lette enzymatisk spaltning av JPB.

20. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 19, hvori (T) er et monoklonalt antistoff eller antistoffragment.

- 21.** Sammensetningen ifølge krav 20, hvori antistoffet eller antistoffragmentet er et bispesifikt antistoff eller antistoffragment.
- 22.** Sammensetningen ifølge krav 20 eller 21, hvori antistoffet eller antistoffragmentet spesifikt binder et kreftcelleantigen.
- 23.** Sammensetningen ifølge krav 22, hvori kreftcelleantigenet er HER2.
- 24.** Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16 eller er farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 23, og en farmasøytisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel eller hjelpestoff.
- 25.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, eller en sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 23, for anvendelse i terapi.
- 26.** Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 25, hvori terapien er behandling av kreft.