



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3212629 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*C07D 401/04 (2006.01)*  
*A61K 31/47 (2006.01)*  
*A61P 35/00 (2006.01)*

Norwegian Industrial Property Office

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                | 2019.03.25                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2018.10.24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| (86) | European Application Nr.                                             | 15837091.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2015.10.26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2017.09.06                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| (30) | Priority                                                             | 2014.10.31, US, 201462073325 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|      | Designated Validation States:                                        | MA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (73) | Proprietor                                                           | Genoscience Pharma SAS, 10, rue d'Iena, 13006 Marseille, Frankrike                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (72) | Inventor                                                             | BASSISSI, Firas, 19, rue Pierre Laurent Appartement 104, 13006 Marseille, Frankrike<br>BERET, Antoine, 54, Chemin de Morgiou, 13009 Marseille, Frankrike<br>BRUN, Sonia, Résidence les FleursAppartement B201115, rue Isaac Newton, 13100 Aix-en-Provence, Frankrike<br>COURCAMBECK, Jérôme, 50, Boulevard du VaisseauLes Hauts de Mazargues D5, 13009 Marseille, Frankrike<br>DUBRAY, Clarisse, Le BelvédèreAppartement B30517, rue du Docteur Alfred Corlay, 44800 Saint-Herblain, Frankrike<br>NICOLAS, Gregory, 8, rue des Saules, 35510 Cesson Sevigne, Frankrike<br>HALFON, Philippe, 6, Allée du ChâteauParc Marveyre, 13008 Marseille, Frankrike |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

---

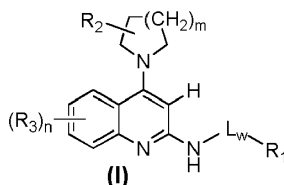
(54) Title                    **SUBSTITUTED 2,4 DIAMINO-QUINOLINE AS NEW ANTICANCER AGENTS**

(56) References  
Cited:                    EP-A1- 1 571 146, WO-A2-2004/020431

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 (I)



5 hvori

- **R<sub>1</sub>** er valgt fra et C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-aryl substituert eller ikke med R<sub>9</sub>; en 5- til 8-leddet heteroarylring som omfatter 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, N og S substituert eller ikke med R<sub>9</sub>; et kondensert heteroaryl som definert som omfatter fra 8 til 13 atomer inkludert 1, 2, 3, 4 heteroatomer valgt fra O, N og S, og som omfatter minst 2

10 karbonatomer substituert eller ikke med R<sub>9</sub>;

- **L<sub>w</sub>** er valgt fra et eventuelt substituert (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl; et (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl lineært eller forgrenet substituert med R<sub>4</sub>; et eventuelt substituert (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)sykloalkyl; et eventuelt substituert (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)sykloalkenyl; et eventuelt substituert (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)alkenyl; et eventuelt substituert (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)alkynyl; C=O; SO; SO<sub>2</sub>; (C=O)-NR<sub>8</sub>; (C=O)-O;

15 (C=O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl; SO<sub>2</sub>-NR<sub>8</sub>; NR<sub>8</sub>; hvori **R<sub>4</sub>** er valgt fra H; et eventuelt substituert (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl; et eventuelt substituert (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)alkenyl; et eventuelt substituert (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)alkynyl; et eventuelt substituert (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)sykloalkyl; et eventuelt substituert (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)sykloalkenyl; et eventuelt substituert (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)sykloalkynyl; et eventuelt substituert (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl; en 5- til 8-leddet heteroarylring eller et kondensert heteroaryl

20 som definert som omfatter fra 8 til 13 atomer som inkluderer 1, 2, 3, 4 heteroatomer valgt fra O, N og S og som omfatter minst 2 karbonatomer substituert eller ikke med én eller flere substituentgrupper uavhengig valgt fra hydrogen, halogenatom, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl substituert med ett eller flere halogenatom(er), (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoksy, hydroksyl, cyano, nitro, karboksy, NR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>', en 4- til 9-leddet ring mettet eller umettet som omfatter 1, 2

25 eller til 3 heteroatomer uavhengig valgt fra O, N og S;

- **R<sub>2</sub>** er valgt fra NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

- **R<sub>3</sub>** er valgt fra et hydrogenatom; et halogenatom; et (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, lineært eller forgrenet substituert eller ikke med ett eller flere halogenatom(er), hydroksyl, alkoksy, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; et (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkenyl; et (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkynyl; et (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)sykloalkyl; et (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)sykloalkenyl; et (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)sykloalkynyl; et (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoksy; et hydroksyl; en nitro; et cyano; et NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; et O-(R<sub>7</sub>); et (CO)-R<sub>7</sub>; et (CO)-O-R<sub>7</sub>; et (CO)-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; et O-(CO)-R<sub>7</sub>; et O-(CO)-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; et NR<sub>5</sub>-(CO)-R<sub>7</sub>; et NR<sub>5</sub>-(CO)-OR<sub>7</sub>; et NR<sub>5</sub>-(CO)-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; et -(O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>11</sub>; et -(O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'; et SO<sub>2</sub>-R<sub>7</sub>; et NR<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>7</sub>; et SO<sub>2</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; et NR<sub>5</sub>-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; et eventuelt substituert aryl; et eventuelt

35 substituert benzyl; et eventuelt substituert heteroaryl fra 5 til 8-leddet ring som omfatter

1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, N og S; et eventuelt substituert kondensert heteroaryl som definert som omfatter fra 8 til 13 atomer som inkluderer 1, 2, 3, 4 heteroatomer valgt fra O, N og S og som omfatter minst 2 karbonatomer; et eventuelt substituert heterosyklyl fra 4- til 9-leddet ring mettet eller umettet som omfatter 1, 2 eller inntil 3 heteroatomer uavhengig valgt fra O, N og S;

• **R<sub>5</sub>** og **R<sub>6</sub>** er uavhengig valgt fra et hydrogen; et eventuelt substituert (C1-C10)alkyl; et eventuelt substituert (C3-C10)alkenyl; et eventuelt substituert (C3-C10)alkynyl; et eventuelt substituert (C3-C10)sykloalkyl; et eventuelt substituert (C5-C10)sykloalkenyl; et eventuelt substituert (C8-C10)sykloalkynyl; et (CO)-R<sub>7</sub>; et (CO)-O-R<sub>7</sub>; et (CO)-NR<sub>8</sub>R<sub>8'</sub>; et SO<sub>2</sub>-R<sub>7</sub>; et SO<sub>2</sub>-NR<sub>8</sub>R<sub>8'</sub>; et (C1-C10)alkyl substituert med NR<sub>8</sub>R<sub>8'</sub>; et (C3-C10)sykloalkyl substituert med NR<sub>8</sub>R<sub>8'</sub>; et eventuelt substituert aryl; et eventuelt substituert benzyl; et eventuelt substituert 5- til 8-leddet heteroarylring som omfatter 1, 2 eller 3

heteroatomer valgt fra O, N og S; et eventuelt substituert heterosyklyl fra 4- til 9-leddet ring mettet eller umettet som omfatter 1, 2 eller inntil 3 heteroatomer uavhengig valgt fra O, N og S; eller R<sub>5</sub> og R<sub>6</sub> forbundet sammen med nitrogenatomet som de er kovalent forbundet til danner en heterosyklylgruppe som danner en 4- til 9-leddet ring som kan inneholde ytterligere 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, N og S;

• **R<sub>7</sub>** og **R<sub>7'</sub>** er uavhengig valgt fra et hydrogen; et eventuelt substituert (C1-C10)alkyl; et eventuelt substituert (C3-C10)alkenyl; et eventuelt substituert (C3-C10)alkynyl; et eventuelt substituert (C3-C10)sykloalkyl; et eventuelt substituert (C5-C10)sykloalkenyl; et eventuelt substituert (C8-C10)sykloalkynyl; et lineært eller forgrenet (C1-C10)alkyl substituert med NR<sub>8</sub>R<sub>8'</sub>; et eventuelt substituert (C6-C10)-aryl; et eventuelt substituert benzyl; et eventuelt substituert heteroaromatisk 5- til 8-leddet ring som omfatter 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, N og S;

• **R<sub>8</sub>** og **R<sub>8'</sub>** er uavhengig valgt fra et hydrogen; et eventuelt substituert (C1-C10)alkyl; et eventuelt substituert (C3-C10)alkenyl; et eventuelt substituert (C3-C10)alkynyl; et eventuelt substituert (C3-C10)sykloalkyl; et eventuelt substituert (C5-C10)sykloalkenyl; et eventuelt substituert (C8-C10)sykloalkynyl; eller R<sub>8</sub> og R<sub>8'</sub> forbundet sammen med nitrogenatomet som de er kovalent forbundet til danner en heterosyklylgruppe som danner en 4- til 9-leddet ring som kan inneholde ytterligere 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, N og S;

• **R<sub>9</sub>** er uavhengig valgt fra et hydrogen; et halogenatom; et eventuelt substituert (C1-C10)alkyl; et (C1-C10)alkyl lineært eller forgrenet substituert med ett eller flere halogenatom(er), et hydroksyl, et alkoksy; et eventuelt substituert (C2-C10)alkenyl; et eventuelt substituert (C2-C10)alkynyl; et eventuelt substituert (C3-C10)sykloalkyl; et eventuelt substituert (C5-C10)sykloalkenyl; et eventuelt substituert (C8-C10)sykloalkynyl; et eventuelt substituert (C1-C10)alkoksy; et hydroksyl; et nitro; et cyano; et NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; et (CO)-R<sub>7</sub>; et (CO)-O-R<sub>7</sub>; et (CO)-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; et O-(CO)-R<sub>7</sub>; et

- O-(CO)-NR<sub>3</sub>R<sub>6</sub>; et NR<sub>5</sub>-(CO)-R<sub>7</sub>; et NR<sub>5</sub>-(CO)-OR<sub>7</sub>; et NR<sub>5</sub>-(CO)-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; et SO<sub>2</sub>-R<sub>7</sub>; et NR<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>7</sub>; et SO<sub>2</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; et (C1-C10)alkyl substituert med NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; et NR<sub>5</sub>-(C2-C10)-alkyl-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; et -(O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>11</sub>; et -(O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'; et eventuelt substituert (C6-C10)aryl; et eventuelt substituert benzyl; en eventuelt substituert 5- til 8-leddet heteroarylring som omfatter 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, N og S; en eventuelt substituert heterosyklylgruppe som danner en 4- til 9-leddet ring som kan inneholde 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, N og S; et -NR<sub>5</sub>R<sub>10</sub>; et -O-R<sub>10</sub>;
- **R<sub>10</sub>** er uavhengig valgt fra et hydrogen; et (C6-C12)-aryl substituert eller ikke med R<sub>12</sub>; et benzyl substituert eller ikke med R<sub>12</sub>; et heteroaryl fra 5 til 8-leddet ring som omfatter 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, N og S substituert eller ikke med R<sub>12</sub>; et kondensert heteroaryl definert som omfatter fra 8 til 13 atomer inkludert 1, 2, 3, 4 heteroatomer valgt fra O, N og S, og som omfatter minst to karbonatomer substituert eller ikke med R<sub>12</sub>; et heterosyklyl danner en 4- til 9-leddet ring som kan inneholde 0, 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, N og S substituert eller ikke med R<sub>12</sub>;
  - **R<sub>11</sub>** og **R<sub>11</sub>'** er uavhengig valgt fra et hydrogenatom; et eventuelt substituert (C2-C10)alkyl; et eventuelt substituert (C3-C10)alkenyl; et eventuelt substituert (C3-C10)alkynyl; et eventuelt substituert (C3-C10)sykloalkyl; et eventuelt substituert (C5-C10)sykloalkenyl; et eventuelt substituert (C8-C10)sykloalkynyl; et (C2-C10)alkyl lineært eller forgrenet substituert eller ikke med ett eller flere halogenatom(er); eller R<sub>11</sub> og R<sub>11</sub>' forbundet sammen med nitrogenatomet som de er kovalent forbundet til danner en heterosyklylgruppe som danner en mettet eller umettet 4 til 9-leddet ring som kan inneholde ytterligere 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, N og S;
  - **R<sub>12</sub>** er valgt fra et hydrogenatom; et halogenatom; et (C1-C10)alkyl, lineært eller forgrenet substituert eller ikke med ett eller flere halogenatom(er), hydroksyl, alkoksy, -NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'; et (C2-C10)alkenyl; et (C2-C10)alkynyl; et (C3-C10)sykloalkyl; et (C5-C10)sykloalkenyl; et (C8-C10)sykloalkynyl; et (C1-C10)alkoksy; et hydroksyl; et nitro; et cyano; NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'; et O-(R<sub>7</sub>); et (CO)-R<sub>7</sub>; et (CO)-O-R<sub>7</sub>; et (CO)-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'; et O-(CO)-R<sub>7</sub>; et O-(CO)-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'; et NR<sub>11</sub>-(CO)-R<sub>7</sub>; et NR<sub>11</sub>-(CO)-OR<sub>11</sub>'; et NR<sub>11</sub>-(CO)-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'; et -(O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>11</sub>; et -(O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'; et SO<sub>2</sub>-R<sub>7</sub>; et NR<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>7</sub>; et SO<sub>2</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'; et NR<sub>11</sub>-(C2-C6)-alkyl-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'; et eventuelt substituert aryl; et eventuelt substituert benzyl; et eventuelt substituert heteroaryl fra 5 til 8-leddet ring som omfatter 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, N og S; et eventuelt substituert kondensert heteroaryl som definert som omfatter fra 8 til 13 atomer som inkluderer 1, 2, 3, 4 heteroatomer valgt fra O, N og S og som omfatter minst 2 karbonatomer; et eventuelt substituert heterosyklyl fra 4- til 9-leddet ring mettet eller umettet som omfatter 1, 2 eller inntil 3 heteroatomer uavhengig valgt fra O, N og S;
  - n kan representere et likt heltall som kan ha én av verdiene 0, 1, 2, 3 eller 4;
  - m kan representere et likt heltall som kan ha én av verdiene 1, 2 eller 3;

• w kan representere et likt heltall som kan ha én av verdiene 0 eller 1;  
 hvori uttrykket "eventuelt substituert" betyr eventuelt substituert med én eller flere  
 substituenten uavhengig valgt fra et halogenatom, et (C1-C10)alkyl lineært eller  
 forgrenet substituert eller ikke med ett eller flere halogenatom(er), et (C2-C10)alkenyl  
 5 lineært eller forgrenet substituert eller ikke med ett eller flere halogenatom(er), et  
 (C2-C10)alkynyl lineært eller forgrenet substituert eller ikke med ett eller flere  
 halogenatom(er), et (C3-C10)sykloalkyl substituert eller ikke med ett eller flere  
 halogenatom(er), et (C5-C10)sykloalkenyl substituert eller ikke med ett eller flere  
 halogenatom(er), et (C8-C10)sykloalkynyl substituert eller ikke med ett eller flere  
 10 halogenatom(er), et (C1-C10)alkoksy, et hydroksyl, et cyano, et nitro, et NR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>' (med R<sub>8</sub>  
 og R<sub>8</sub>' som beskrevet ovenfor); og

et hvilket som helst farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, stereoisomerer eller blandinger  
 av stereoisomerer eller solvater derav.

15 **2.** Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra 2-(4-klorfenylamino)-4-(4-*tert*-butylaminopiperidin-  
 1-yl)-kinolin (**1-5**); 2-(4-klorbenzylamino)-4-(4-*tert*-butylaminopiperidin-1-yl)-kinolin  
 (**2-2**); 2-[3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)fenylamino]-4-(4-*tert*-butylaminopiperidin-1-  
 yl)-kinolin (**3-4**); 2-{4-[4-(pyridin-3-yl)-2-pyrimidinamino]-3-metyl-fenylamino}-4-(4-  
*tert*-butylaminopiperidin-1-yl)-kinolin (**4-2**) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller  
 20 solvat derav.

**3.** Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra 2-(4-klorfenylamino)-4-(4-*tert*-butylaminopiperidin-  
 1-yl)-kinolinhydrokloridsalt (**1-6**); 2-(4-klorbenzylamino)-4-(4-*tert*-butylaminopiperidin-  
 1-yl)-kinolinhydrokloridsalt (**2-3**); 2-[3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)fenylamino]-4-(4-  
 25 *tert*-butylaminopiperidin-1-yl)-kinolinhydrokloridsalt (**3-5**); 2-{4-[4-(pyridin-3-yl)-2-  
 pyrimidinamino]-3-metyl-fenylamino}-4-(4-*tert*-butylaminopiperidin-1-yl)-  
 kinolinhydrokloridsalt (**4-3**) eller et farmasøytisk akseptabelt solvat derav.

**4.** Farmasøytisk sammensetning som omfatter en terapeutisk effektiv mengde av en  
 30 forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, eller et farmasøytisk akseptabelt  
 salt eller solvat derav og en farmasøytisk akseptabel adjuvans, fortynningsmiddel eller  
 bærer.

**5.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 4, som videre omfatter i kombinasjon ett  
 35 eller flere anti-neoplastiske midler.

**6.** Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 4 og 5, hvori den  
 terapeutisk effektive mengden av forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til

5 formuleres eller ko-formuleres i nanopartikler.

**7.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6, hvori nanopartiklene omfatter en polymerisk biologisk nedbrytbar sammensetning.

5

**8.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 7, hvori polymeren er basert på Poly (DL-melke-ko-glykolsyre) som har molekylvekt fra 7 til 240 kDa; eller en kopolymer av polymelkesyre (PLA) og polyglykolsyre (PGA) hvor molekylforholdet er mellom 95:5 og 50:50.

10

**9.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6, hvori nanopartiklene omfatter en liposomal biologisk nedbrytbar sammensetning.

**10.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6, hvori nanopartiklene omfatter en biokompatibel polymer eller kopolymer.

15

**11.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6, hvori nanopartiklene omfatter en liposomal formulering.

**12.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 11, hvori nanopartiklene er kovalent eller ikke-kovalent forbundet med et polyetylenglykol (PEG).

20

**13.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 12, hvori nanopartiklene har en gjennomsnittlig størrelse på fra ca. 80 til ca. 600 nm.

25

**14.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 13, hvori forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 er forbundet med minst ett terapeutisk aktivt anti-kreftmiddel.

30

**15.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 14, som er egnet for oral, parenteral, okular, transdermal, nasal administrering eller for innånding.

**16.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 6, hvori nanopartiklene omfatter et element valgt blant PLGA-nanopartikler, PLGA-PEG-nanopartikler (blokktype AB, BA, ABA eller BAB, der A = PLGA og B = PEG) og målrettede nanopartikler.

35

**17.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 16, hvori nanopartikkelen er en målrettet nanopartikkel som inneholder et signalmønster.

**18.** Farmasøytisk sammensetning som omfatter en kombinasjon av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 og en terapeutisk effektiv mengde av ett eller flere anti-neoplastiske midler, hvori komponentene som utgjør kombinasjonen, er for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse i kreftterapi.

**19.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 5 eller krav 18, hvori det anti-neoplastiske midlet er valgt blant gruppen som består av everolimus, klorkin, hydroksyklorkin, trabectedin, abraxan, TLK 286, AV-299, DN-101, pazopanib, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, enzastaurin, vandetanib, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, pemetrexed, erlotinib, dasatanib, nilotinib, dekatanib, panitumumab, amrubicin, oregovomab, Lep-etü, nolatrexed, azd2171, batabulin, ofatumumab, zanolimumab, tetrandrin, rubitekan, tesmilifen, oblimersen, ticilimumab, ipilimumab, gossypol, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, cilengitid, gimatekan. IL13-PE38QQR, TNO 1001, IPdR1 KRX-0402, lukanton, LY 317615, neuradiab, vitespan, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentan, Xr 311, romidepsin, ADS-100380, sunitinib, 5-fluoruracil, vorinostat, etoposid, gemcitabin, doksorubicin, irinotekan, liposomaldoksorubicin, 5'-deoksy-5-fluoruridin, vinkristin, temozolomid, ZK-304709, seliciclib, PD0325901, AZD-6244, capecitabin, L-glutaminsyre, N-[4-[2- 2-amino-4,7-dihydro-4-okso-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)etyl]benzoyl]-dinatriumsaltheptahydrat, camptotecin, PEG-merket irinotekan, tamoksifen, toremifencitrat, anastrozol, eksemestan, letrozol, DES(dietylstilbestrol), estradiol, østrogen, konjugert østrogen, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR-258, 3-[5-(metylsulfonylpiperadinmetyl)-indolyl]kinolon, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, acetatsaltet av [D-Ser(But)<sub>6</sub>, Azgly<sub>10</sub>](pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH<sub>2</sub>-acetat, goserelinacetat, leuprolidacetat, triptorelinpamoat, medroksyprogesteronacetat, hydroksyprogesteronkaproat, megestrolacetat, raloksifen, bicalutamid, flutamid, nilutamid, megestrolacetat, CP-724714; TAK-165, HKI-272, erlotinib, lapatanib, canertinib, ABX-EGF-antistoff, erbitux, EKB-569, PKI-166, GW-572016, lonafamib, BMS-214662, tipifarnib; amifostin, NVP-LAQ824, suberoylanalidhydroksaminsyre, valproinsyre, trikostatin A, FK-228, SU11248, sorafenib, KRN951, aminoglutetimid, arnsakrin, anagrelid, L-asparaginase, Bacillus Calmette-Guerin-vaksine (BCG-vaksine), bleomycin, buserelin, busulfan, karboplatin, karmustin, klorambukil, cisplatin, kladribin, klodronat, cyproteron, cytarabin, dakarbazin,

daktinomycin, daunorubicin, diethylstilbestrol, epirubicin, fludarabin, fludrokortison, fluoksymesteron, flutamid, gemcitabin, gleevec, hydroksyurea, idarubicin, ifosfamid, imatinib, leuprolid, levamisol, lomustin, mekloretamin, melfalan, 6-merkaptopurin, mesna, metotreksat, mitomycin, mitotan, mitoksantron, nilutamid, oktreotid,

5 oksaliplatin, pamidronat, pentostatin, plikamycin, porfimer, prokarbazin, raltitrexed, rituksimab, streptozocin, teniposid, testosteron, talidomid, tioguanin, tiotepa, tretinoin, vindesin, 13-cis-retinsyre, fenylalaninsennep, uracilsennep, estramustin, altretamin, floksuridin, 5-deoksyuridin, cytosinarabinosid, 6-merkaptopurin, deoksykoformycin, kalsitriol, valrubicin, mitramycin, vinblastin, vinorelbin, topotekan, razoksin, marimastat,

10 COL-3, neovastat, BMS-275291, skvalamin, endostatin, SU5416, SU6668, EMD121974, interleukin-12, 1M862, angiostatin, vitaksin, droloksifen, idoksyfen, spironolakton, finasterid, cimitidin, trastuzumab, denileukindiftitox, gefitinib, bortezimib, paklitaksel, irinotekan, topotekan, doksorubicin, docetaksel, vinorelbin, bevacizumab (monoklonalt antistoff) og erbitux, kremoforfritt paklitaksel, epitilone B, BMS-247550, BMS-310705,

15 droloksifen, 4-hydroksytamoksifen, pipendoksifen, ERA-923, arzoksifen, fulvestrant, acolbifen, lasofoksifen, idoksifen, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, rapamycin, 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin, temsirolimus, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, wortmannin, ZM336372, L-779,450, PEG-filgrastim, darbepoetin,

20 erytropoietin, granulocyttkolonistimulerende faktor, zolendronat, prednison, cetuximab, granulocyttnakrofagkolonistimulerende faktor, histrelin, pegylert interferon alfa-2a, interferon alfa-2a, pegylert interferon alfa-2b, interferon alfa-2b, azacitidin, PEG-L-asparaginase, lenalidomid, gemtuzumab, hydrokortison, interleukin-11, dexrazoksan, alemtuzumab, all-transretinsyre, ketokonazol, interleukin-2, megestrol,

25 nitrogensennep, metylprednisolon, ibritumomabtiuksetan, androgener, decitabin, heksametylmelamin, beksaroten, tositumomab, arsenittrioksid, kortison, editronat, mitotan, syklosporin, liposomaldaunorubicin, Edwina-asparaginase, strontium 89, casopitant, netupitant, NK-1-reseptorantagonister, palonosetron, aprepitant, difenhydramin, hydroksyzin, metoklopramid, lorazepam, alprazolam, halogenperidol,

30 droperidol, dronabinol, deksametason, metylprednisolon, proklorperazin, granisetron, ondansetron, dolasetron, tropisetron, pegfilgrastim, epoetin alfa og darbepoetin alfa, ipilimumab, vemurafenib, FLT-3-inhibitor, en VEGFR-inhibitor, en EGFR-TK-inhibitor, en aurorakinaseinhibitor, en PIK-1-modulator, en Bcl-2-inhibitor, en HDAC-inhibitor, en c-MET-inhibitor, en PARP-inhibitor, en Cdk-inhibitor, en EGFR TK-inhibitor, en

35 IGFR-TK-inhibitor, et anti-HGF-antistoff, en PI3-kinaseinhibitor, en mTOR-inhibitor, en AKT-inhibitor, en JAK/STAT-inhibitor, en kontrollpunkt-1 eller -2-inhibitor, en fokal adhesjonskinaseinhibitor, en Map-kinasekinaseinhibitor (MEK-inhibitor), et

VEGF-fangstantistoff og blandinger derav.

**20.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 19, som er egnet for langsom eller vedvarende frigjøring.

5

**21.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 for anvendelse i behandling.

**22.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 for anvendelse som et terapeutisk aktivt stoff for behandling og/eller forebygging av en proliferativ og/eller neoplastisk sykdom.

10

**23.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 22, hvori den proliferative og/eller neoplastiske sykdommen er valgt blant gruppen som består av: karsinom; hode, nyre, lever, lunge, nasofaryngeal, hals, eggstokk, bryst, livmorhals, bukspyttkjertel, prostata eller mage; en leukemi (f.eks akutt myelogen leukemi, akutt lymfocytisk leukemi, akutt, promyelocytisk leukemi (APL), akutt lymfoblastisk T-celleleukemi, T-celleleukemi hos voksne, basofil leukemi, eosinofil leukemi, granulocytisk leukemi, hårcelleleukemi, leukopenisk leukemi, lymfatisk leukemi, lymfoblastisk leukemi, lymfocytisk leukemi, megakaryocytisk leukemi, mikromyeloblastisk leukemi, monocytisk leukemi, nøytrofil leukemi og stamcelleleukemi); et ondartet lymfom, et ondartet melanom; myeloproliferative sykdommer; et sarkom; en svulst i sentralnervesystemet; en kimlinjesvulst; testikkelkreft; skjoldbruskkreft; astrocytom; spiserørskreft; tykktarmskreft, og en blandet type neoplasi.

15

20

25

**24.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 20 for anvendelse ved behandling og/eller forebygging av en proliferativ og/eller neoplastisk sykdom.

30

**25.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 20 for anvendelse i å inhibere veksten eller differensieringen av en kreftstamcelle (CSC), en tumorinduserende celle, en mesenkymalignende celle forbundet med kreft, en mesenkymal kreftcelle eller en mesenkymal celle.