



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3310800 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/68 (2017.01)
A61K 47/54 (2017.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 519/04 (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01)
C07H 15/252 (2006.01)
C07H 15/26 (2006.01)
C07H 19/06 (2006.01)
C07H 19/10 (2006.01)
C07H 19/24 (2006.01)
C07K 5/027 (2006.01)
C07K 5/06 (2006.01)
C07K 5/062 (2006.01)
C07K 5/072 (2006.01)
C07K 7/02 (2006.01)
C07K 7/64 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.04.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.11.17
(86)	European Application Nr.	16812576.3
(86)	European Filing Date	2016.06.17
(87)	The European Application's Publication Date	2018.04.25
(30)	Priority	2015.06.19, US, 201562182219 P 2015.11.30, US, 201562261213 P 2015.12.01, US, 201562261563 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 Extension States:	BA ; ME
	Designated Validation States:	MA ; MD
(73)	Proprietor	Centurion BioPharma Corporation, 11726 San Vicente Boulevard, Suite 650, Los Angeles, California 90049, USA

- (72) Inventor
 KRATZ, Felix, 79238 Ehrenkirchen, Tyskland
 ABU AJAJ, Khalid, 13187 Berlin, Tyskland
 WARNECKE, Andre, 79117 Freiburg, Tyskland
 KOESTER, Stephan, David, 79194 Gundelfingen, Tyskland
 NOLLMANN, Friederike, I., 79100 Freiburg, Tyskland
 WALTZER, Simon, 79106 Freiburg, Tyskland
 FUCHS, Olga, 79336 Herbolzheim, Tyskland
 GARCIA FERNANDEZ, Javier, 79117 Freiburg, Tyskland
- (74) Agent or Attorney
 ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **DELIVERY SYSTEMS FOR CONTROLLED DRUG RELEASE**

(56) References

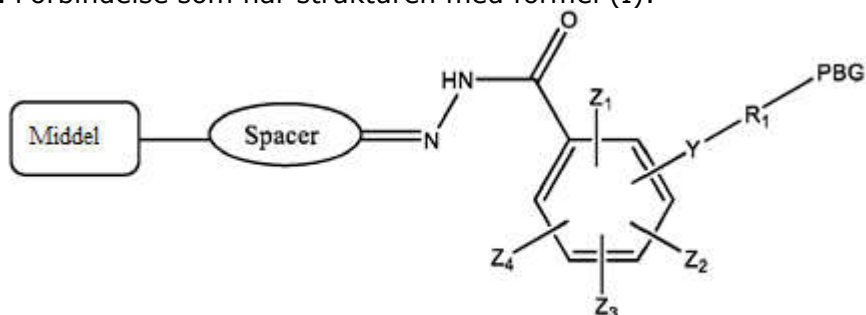
Cited:

US-A- 4 125 704
 US-A1- 2012 195 832
 WO-A1-2013/124068
 US-B2- 8 703 724
 US-A- 4 966 999
 REA, D. W. ET AL.: 'Site-specifically radioiodinated antibody for targeting tumors' CANCER RESEARCH vol. 50, 1990, pages 857S - 861S, XP009133036
 PONTA, A. ET AL.: 'Tumor-prefrential sustained drug release enhances antitumor activity of block copolymer micelles' JOURNAL OF DRUG TARGETING vol. 22, no. 7, 2014, pages 619 - 628
 KRATZ, F. ET AL.: 'Transferrin conjugates of doxorubicin: Synthesis, characterization , cellular uptake, and in vitro efficacy' JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES vol. 87, no. 3, 1998, pages 338 - 346, XP000736343
 DAO, K-L ET AL.: 'Design, synthesis, and initial biological evaluation of a steroidal anti-estrogen-doxorubicin bioconjugate for targeting estrogen receptor-positive breast cancer cells' BIOCONJUGATE CHEMISTRY vol. 23, 2012, pages 785 - 795, XP055399346
 ACHILLES LAU ET AL: "Novel doxorubicin-monoelonal anti-carcinoembryonic antigen antibody immunoconjugate activity in vitro", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 3, no. 10, 1 October 1995 (1995-10-01), pages 1305-1312, XP55539251, GB ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/0968-0896(95)00126-2
 KRATZ, F. ET AL.: 'Prodrug strategies in anticancer chemotherapy' CHEMMEDCHEM vol. 3, 2008, pages 20 - 53, XP002500342
 KRATZ FELIX ET AL: "Preparation, characterization and in vitro efficacy of albumin conjugates of doxorubicin", BIOLOGICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN (OF JA, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol. 21, no. 1, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 56-61, XP008127398, ISSN: 0918-6158
 PAULA C.A. RODRIGUES ET AL: "Correlation of the acid-sensitivity of polyethylene glycol daunorubicin conjugates with their in vitro antiproliferative activity", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 14, no. 12, 1 June 2006 (2006-06-01), pages 4110-4117, XP055539271, GB ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/j.bmc.2006.02.007

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/>

[EP3310800]

1

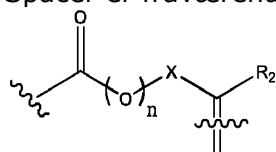
Patentkrav**1.** Forbindelse som har strukturen med formel (I):

Formel (I)

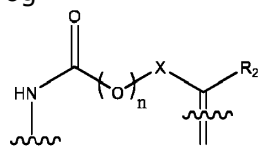
5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav;
hvor:

a) Middel er valgt fra gruppen bestående av et cytostatisk middel, et cytotoxisk
middel, et cytokin, et immunosuppressivt middel, et antirevmatisk middel, et
antiflogistisk middel, et antibiotikum, et analgetikum, et virostatisk middel, et
10 anti-inflammatorisk middel, et antimykotisk middel, en
transkripsjonsfaktorinhibitor, en cellyklusmodulator, en MDR-modulator, en
proteasom- eller proteaseinhibitor, en apoptosemodulator, en enzyminhibitor, en
signaltransduksjonsinhibitor, en angiogeneseinhibitor, et hormon eller
hormonderivat, et antistoff eller et fragment derav, et terapeutisk eller diagnostisk
15 aktivt peptid, et radioaktivt stoff, et lysemitterende stoff, et lysabsorberende stoff
og et derivat av en hvilken som helst av de foregående;

Spacer er fraværende eller er valgt fra gruppen bestående av



og



20

n er 0 eller 1;

[EP3310800]

2

X er valgt fra gruppen bestående av eventuelt substituert C_1 - C_{18} -alkyl hvori eventuelt opptil seks karbonatomer i C_1 - C_{18} -alkylet hvert er uavhengig erstattet med $-OCH_2CH_2-$;

eventuelt substituert C_1 - C_{18} -alkyl-NH-C(O)- R_5 - hvori eventuelt opptil seks karbonatomer i C_1 - C_{18} -alkylet hvert er uavhengig erstattet med $-OCH_2CH_2-$;
 eventuelt substituert C_1 - C_{18} -alkyl-C(O)-NH- R_5 - hvori eventuelt opptil seks karbonatomer i C_1 - C_{18} -alkylet hvert er uavhengig erstattet med $-OCH_2CH_2-$;
 eventuelt substituert aryl; eventuelt substituert heteroaryl; og eventuelt substituert sykloalkyl;

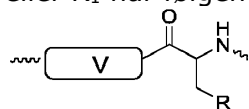
R_5 er valgt fra gruppen bestående av et eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heteroaryl og eventuelt substituert sykloalkyl;

Y er fraværende eller valgt fra gruppen bestående av eventuelt substituert C_1 - C_6 -alkyl, -NH-C(O)-, -C(O)-NH-, -C(O)-O- og -O-C(O)-;

R_1 er fraværende eller valgt fra gruppen bestående av eventuelt substituert C_1 - C_{18} -alkyl hvori eventuelt opptil seks karbonatomer i C_1 - C_{18} -alkylet hvert er uavhengig erstattet med $-OCH_2CH_2-$; eventuelt substituert C_1 - C_{18} -alkyl-NH-C(O)- R_5 - hvori eventuelt opptil seks karbonatomer i C_1 - C_{18} -alkylet hvert er uavhengig erstattet med $-OCH_2CH_2-$; og eventuelt substituert C_1 - C_{18} -alkyl-C(O)-NH- R_5 - hvori eventuelt opptil seks karbonatomer i C_1 - C_{18} -alkylet hvert er uavhengig erstattet med $-OCH_2CH_2-$;

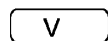
eller R_1 er en naturlig eller ikke-naturlig forekommende aminosyre,

eller R_1 har følgende formel:

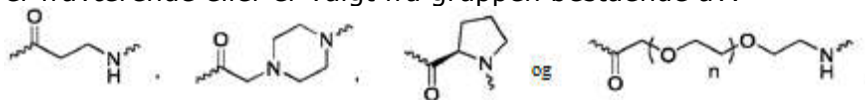


hvor:

25



er fraværende eller er valgt fra gruppen bestående av:



R er:

30

~

OPO_3M_1 hvori $M_1 = Mg^{2+}$, $2 Na^+$, $2 K^+$, $2 H^+$ og/eller $2 NH_4^+$ eller

~

[EP3310800]

3

SO_3M_2 hvori $\text{M}_2 = \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{H}^+$ og/eller NH_4^+ ;

R_2 er valgt fra gruppen bestående av $-\text{H}$, eventuelt substituert $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -alkyl, eventuelt substituert aryl og eventuelt substituert heteroaryl;

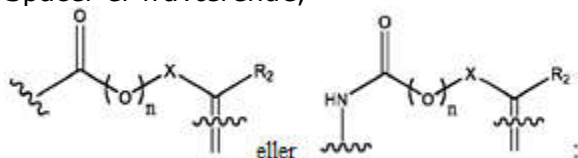
$\text{Z}_1, \text{Z}_2, \text{Z}_3$ og Z_4 hver uavhengig er $-\text{H}$, en elektrontilbaketrekkende gruppe og/eller en vannløselig gruppe;

PBG er en proteinbindende gruppe valgt fra gruppen bestående av en eventuelt substituert maleimidgruppe, en eventuelt substituert haloacetamidgruppe, en eventuelt substituert haloacetatgruppe, en eventuelt substituert pyridyltiogruppe, en eventuelt substituert isotiocyanatgruppe, en eventuelt substituert vinylkarbonylgruppe, en eventuelt substituert aziridingruppe, en eventuelt substituert disulfidgruppe, en eventuelt substituert acetylengruppe, en eventuelt substituert N-hydroksysuksinimidestergruppe, et antistoff eller fragment derav og et derivatisert antistoff av et derivatisert fragment derav;

hvori når Spacer er fraværende, er Middel bundet til nitrogenet som er tilstøtende til Spacer ved hjelp av en dobbeltbinding; og

hvori minst én av $\text{Z}_1, \text{Z}_2, \text{Z}_3$ og Z_4 er en elektrontilbaketrekkende gruppe; eller
b) Middel er valgt fra gruppen bestående av et cytostatisk middel, et cytotoxisk middel, et cytokin, et immunosuppressivt middel, et antirevmatisk middel, et antiflogistisk middel, et antibiotikum, et analgesikum, et virostatisk middel, et anti-inflammatorisk middel, et antimykotisk middel, en transkripsjonsfaktorinhibitor, en cellesyklusmodulator, en MDR-modulator, en proteasom- eller proteaseinhibitor, en apoptosemodulator, en enzyminhibitor, en signaltransduksjonsinhibitor, en angiogeneseinhibitor, et hormon eller hormonderivat, et antistoff eller et fragment derav, et terapeutisk eller diagnostisk aktivt peptid, et radioaktivt stoff, et lysemitterende stoff, et lysabsorberende stoff og et derivat av en hvilken som helst av de foregående;

Spacer er fraværende,



n er 0 eller 1;

X er valgt fra gruppen bestående av eventuelt substituert $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -alkyl hvori eventuelt opptil seks karbonatomer i $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -alkylet hvert er uavhengig erstattet med $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$; eventuelt substituert $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -alkyl- NH-C(O)-R_5 hvori eventuelt

[EP3310800]

4

opptil seks karbonatomer i C₁-C₁₈-alkylet hvert er uavhengig erstattet med -OCH₂CH₂-; eventuelt substituert C₁-C₁₈-alkyl-C(O)-NH-R₅- hvori eventuelt opptil seks karbonatomer i C₁-C₁₈-alkylet hvert er uavhengig erstattet med -OCH₂CH₂-; eventuelt substituert aryl; eventuelt substituert heteroaryl; og eventuelt substituert sykloalkyl;

R₅ er valgt fra gruppen bestående av et eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heteroaryl og eventuelt substituert sykloalkyl;

Y er fraværende eller valgt fra gruppen bestående av eventuelt substituert C₁-C₆-alkyl, -NH-C(O)-, -C(O)-NH-, -C(O)-O- og -O-C(O)-;

R₁ er fraværende eller valgt fra gruppen bestående av eventuelt substituert C₁-C₁₈-alkyl hvori eventuelt opptil seks karbonatomer i C₁-C₁₈-alkylet hvert er uavhengig erstattet med -OCH₂CH₂-; eventuelt substituert C₁-C₁₈-alkyl-NH-C(O)R₅- hvori eventuelt opptil seks karbonatomer i C₁-C₁₈-alkylet hvert er uavhengig erstattet med -OCH₂CH₂-; og eventuelt substituert C₁-C₁₈-alkyl-C(O)-NH-R₅ - hvori eventuelt opptil seks karbonatomer i C₁-C₁₈-alkylet hvert er uavhengig erstattet med -OCH₂CH₂-;

R₂ er valgt fra gruppen bestående av -H, eventuelt substituert C₁-C₁₂-alkyl, eventuelt substituert aryl og eventuelt substituert heteroaryl;

Z₁, Z₂, Z₃ og Z₄ hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H og en elektrontilbaketrekkende gruppe;

PBG er en proteinbindende gruppe valgt fra gruppen bestående av en eventuelt substituert maleimidgruppe, en eventuelt substituert haloacetamidgruppe, en eventuelt substituert haloacetatgruppe, en eventuelt substituert pyridyltiogruppe, en eventuelt substituert isotiocyanatgruppe, en eventuelt substituert vinylkarbonylgruppe, en eventuelt substituert aziridingruppe, en eventuelt substituert disulfidgruppe, en eventuelt substituert acetylengruppe, en eventuelt substituert N-hydroksysuksinimidestergruppe; og et antistoff eller fragment derav;

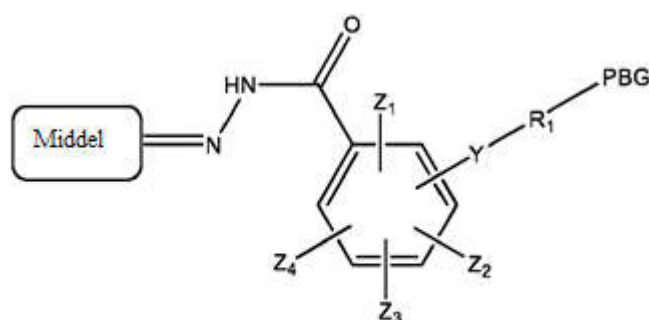
hvor når Spacer er fraværende, er Middel bundet til nitrogenet som er tilstøtende til Spacer ved hjelp av en dobbeltbinding; og

minst én av Z₁, Z₂, Z₃ og Z₄ er en elektrontilbaketrekkende gruppe.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen har en struktur med formel (II):

[EP3310800]

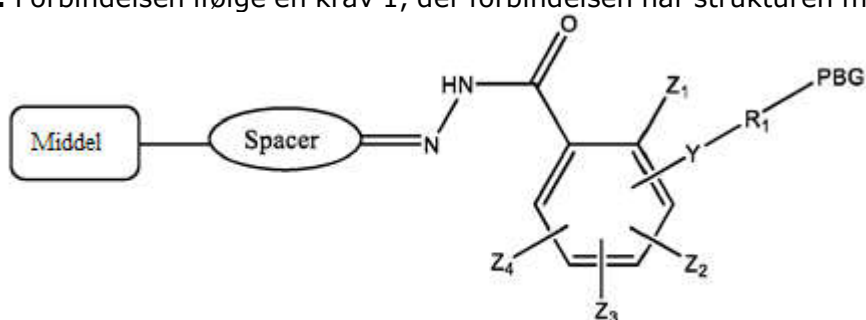
5



Formel (II)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav;
 hvori Middel, PBG, Y, R₁, Z₁, Z₂, Z₃ og Z₄ er som definert i krav 1.

5 **3.** Forbindelsen ifølge en krav 1, der forbindelsen har strukturen med formel (III):

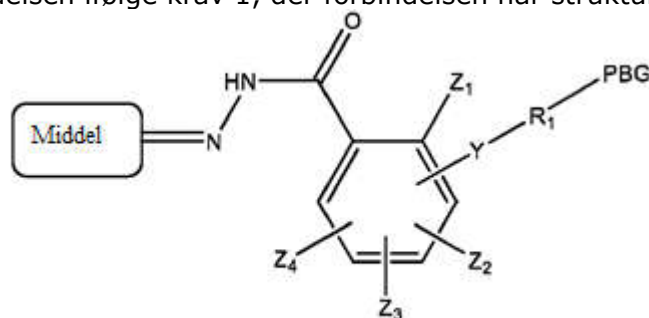


Formel (III)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav;
 hvori Middel, Spacer, Z₂, Z₃, Z₄, Y, R₁ og PBG er som definert i krav 1; og
 hvori Z₁ er en elektrontilbaketrekkende gruppe.

10

4. Forbindelsen ifølge krav 1, der forbindelsen har strukturen med formel (IV):



Formel (IV)

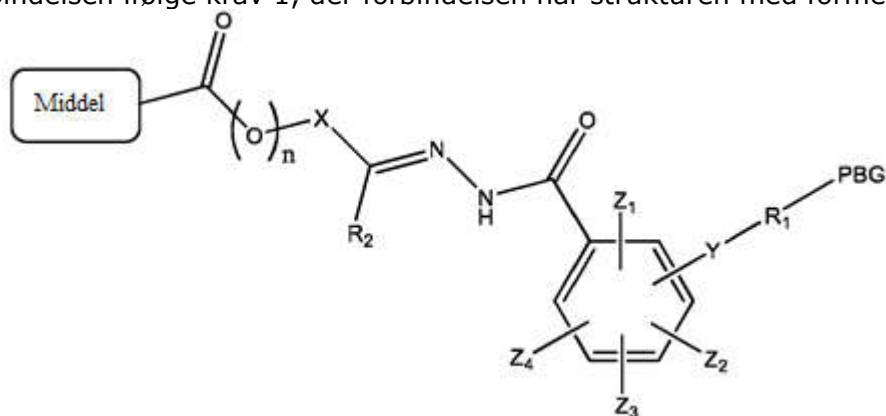
eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav;
 hvori Middel, PBG, Y, R₁, Z₂, Z₃ og Z₄ er som definert i krav 1; og
 hvori Z₁ er en elektrontilbaketrekkende gruppe.

15

[EP3310800]

6

5. Forbindelsen ifølge krav 1, der forbindelsen har strukturen med formel (V):



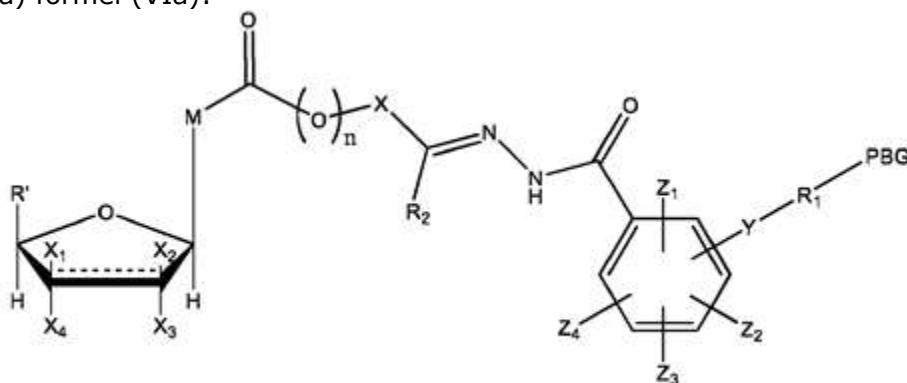
Formel (V)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav;

5 hvori Middel, n , X , R_1 , R_2 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Y , R_1 og PBG er som definert i krav 1.

6. Forbindelsen ifølge krav 5, der forbindelsen har strukturen med

a) formel (VIa):



Formel (VIa)

10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav; hvori:

M er en pyrimidin- eller puringruppe som inneholder minst én primær eller sekundær aminogruppe og eventuelt inneholder én eller flere substituenten valgt fra halogen;

15 X_1 og X_2 hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av $-H$, $-OH$, C_1 - C_6 -alkyl, halogen og N_3 ;

X_3 og X_4 hver er uavhengig, når valensen tillater det, fraværende eller valgt fra gruppen bestående av $-H$, $-OH$, C_1 - C_6 -alkyl, halogen og $-N_3$;

R' er $-R_3$ eller $-CH_2R_3$;

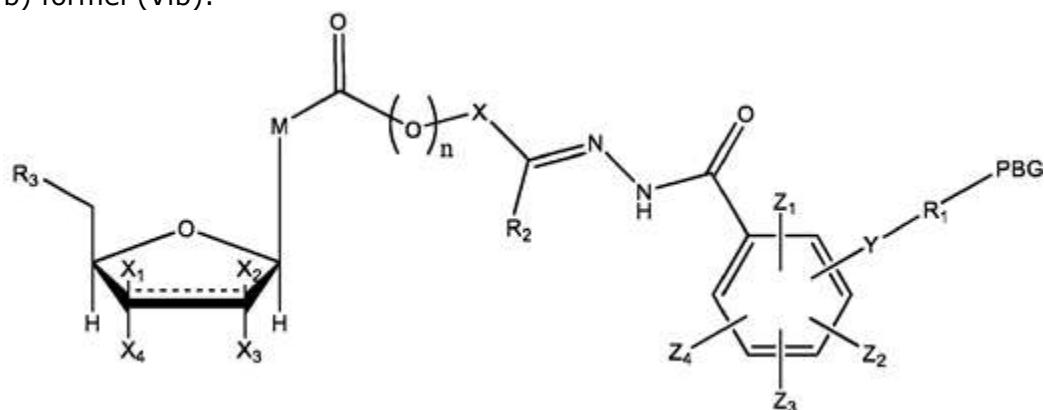
[EP3310800]

7

hvor i hver forekomst av R_3 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av $-OH$, $-CH_3$, $-OP(O)(OH)_2$, $-P(O)(OH)OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OH)(NH_2)$, en aminosyre, en acylgruppe og et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor i saltet inneholder et alkalimetallion, et alkalisk metallion, et ammonium eller et alkylsubstituert ammoniumion; og

hvor i X , n , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Y , R_1 , R_2 og PBG er som definert i krav 5; eller

b) formel (VIb):



Formel (VIb)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav;

hvor i

M er en pyrimidin- eller puringruppe som inneholder minst én primær eller sekundær aminogruppe; X_1 og X_2 hver uavhengig er valgt fra gruppen bestående av $-H$, $-OH$, C_1 - C_6 -alkyl, halogen og $-N_3$;

X_3 og X_4 hver er uavhengig, når valensen tillater det, fraværende eller valgt fra gruppen bestående av $-H$, $-OH$, C_1 - C_6 -alkyl, halogen og $-N_3$;

R_3 er valgt fra gruppen bestående av $-H$, $-OH$, $-OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OH)OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OH)(NH_2)$, en aminosyre, en acylgruppe og et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor i saltet inneholder et alkalimetallion, et alkalisk metallion, et ammonium eller et alkylsubstituert ammoniumion; og

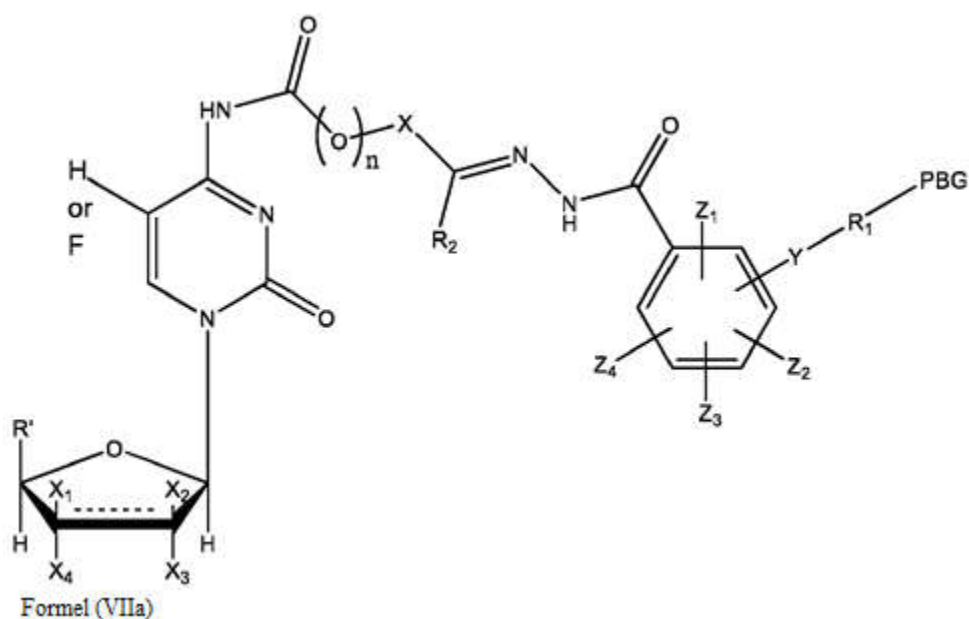
hvor i X , n , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Y , R_1 , R_2 og PBG er som definert i krav 5.

7. Forbindelsen ifølge krav 6, der forbindelsen har strukturen med

a) formel (VIIa):

[EP3310800]

8

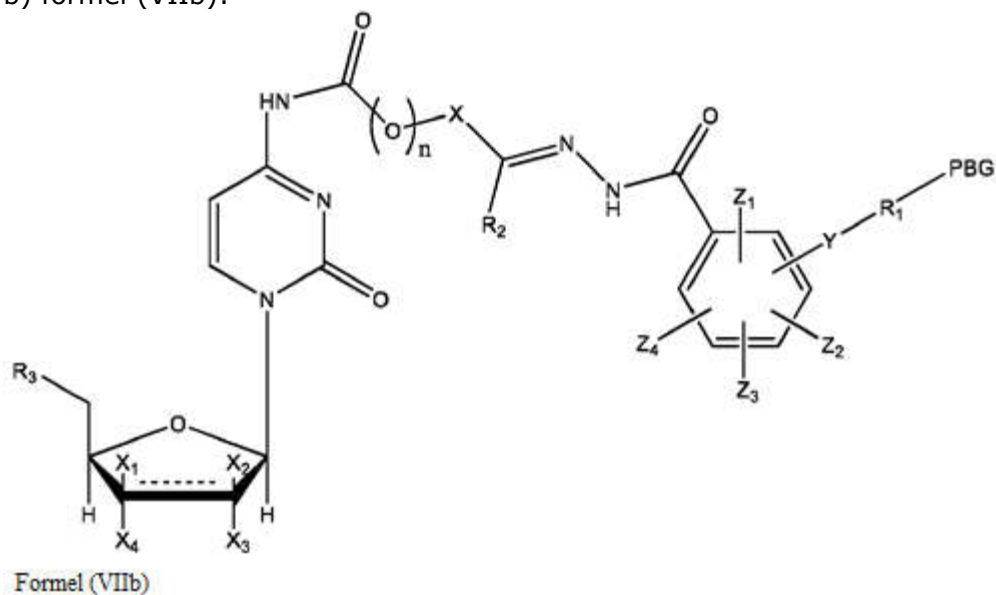


eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav;

hvor R' er $-R_3$ eller $-\text{CH}_2R_3$; og X , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , n , Y , R_1 , R_2 , R_3 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 og PBG er som definert i krav 6; eller

5

b) formel (VIIb):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav;

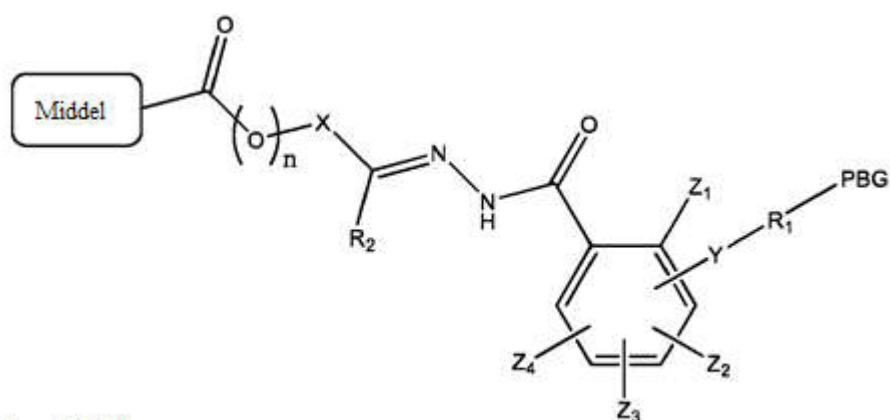
hvor X , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , n , Y , R_1 , R_2 , R_3 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 og PBG er som definert i krav 6.

10

8. Forbindelsen ifølge krav 5, der forbindelsen har strukturen med formel (VIII):

[EP3310800]

9



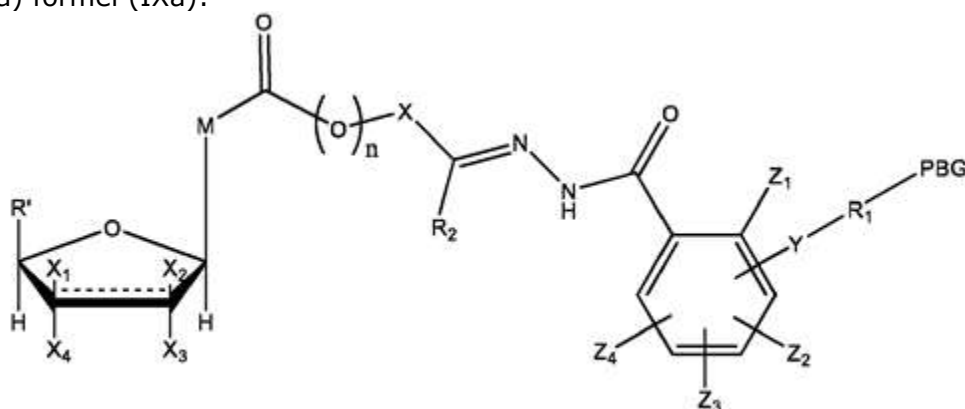
Formel (VIII)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav;
 hvori Middel, X, n, R₂, PBG, Y, R₁, Z₂, Z₃ og Z₄ er som definert i krav 5; og
 hvori Z₁ er en elektrontilbaketrekkende gruppe.

5

9. Forbindelsen ifølge krav 8, der forbindelsen har strukturen med

a) formel (IXa):



Formel (IXa)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav;

hvori:

M er en pyrimidin- eller puringruppe som inneholder minst én primær eller sekundær aminogruppe og eventuelt inneholder én eller flere substituenten valgt fra halogen;

X₁ og X₂ hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H, -OH, C₁-C₆-alkyl, halogen og -N₃;

X₃ og X₄ hver er uavhengig, når valensen tillater det, fraværende eller valgt fra gruppen bestående av -H, -OH, C₁-C₆-alkyl, halogen og -N₃;

10

15

[EP3310800]

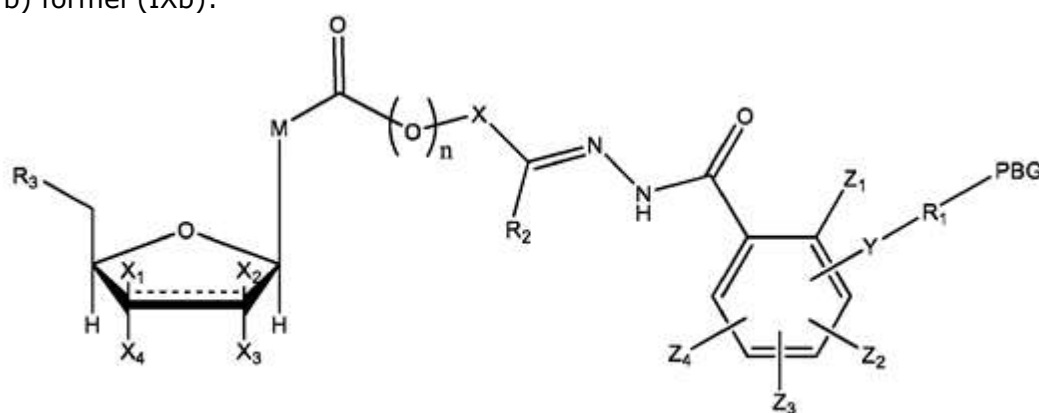
10

R' er -R₃ eller -CH₂R₃;

hvor i hver forekomst av R₃ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -OH, -CH₃, -OP(O)(OH)₂, -P(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)(NH₂), en aminosyre, en acylgruppe og et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor i saltet inneholder et alkalimetallion, et alkalisk metallion, et ammonium eller et alkylsubstituert ammoniumion; og

hvor i X, n, Y, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R₁, R₂ og PBG er som definert i krav 8; eller

b) formel (IXb):



Formel (IXb)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav;

hvor i

M er en pyrimidin- eller puringruppe som inneholder minst én primær eller sekundær aminogruppe; X₁ og X₂ hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H, -OH, C₁-C₆-alkyl, halogen og -N₃;

X₃ og X₄ hver er uavhengig, når valensen tillater det, fraværende eller valgt fra gruppen bestående av -H, -OH, C₁-C₆-alkyl, halogen og -N₃;

R₃ er valgt fra gruppen bestående av -H, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)(NH₂), en aminosyre eller en acylgruppe og et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor i saltet inneholder et alkalimetallion, et alkalisk metallion, et ammonium eller et alkylsubstituert ammoniumion; og

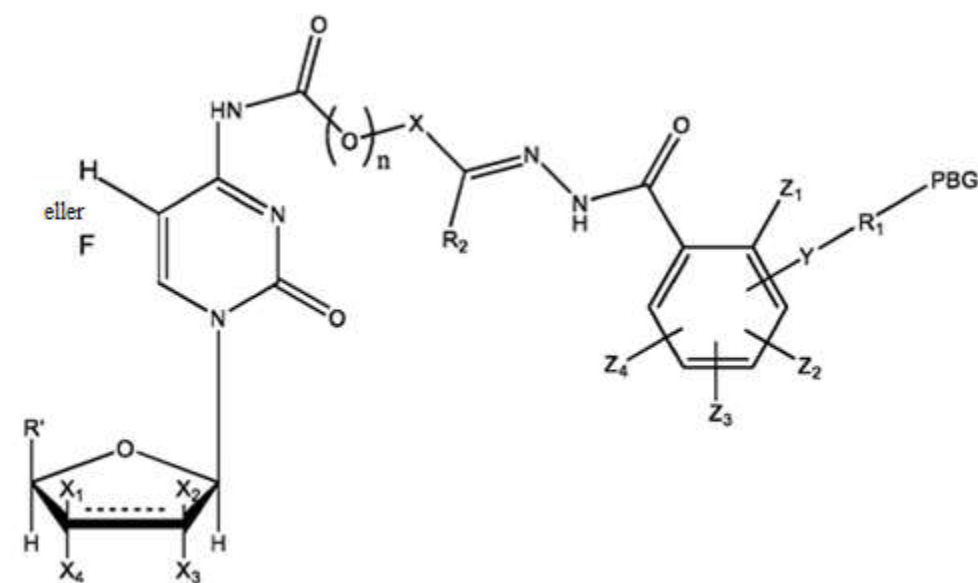
hvor i X, n, Y, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R₁, R₂ og PBG er som definert i krav 8.

10. Forbindelsen ifølge krav 9, der forbindelsen har strukturen med

a) formel (Xa):

[EP3310800]

11

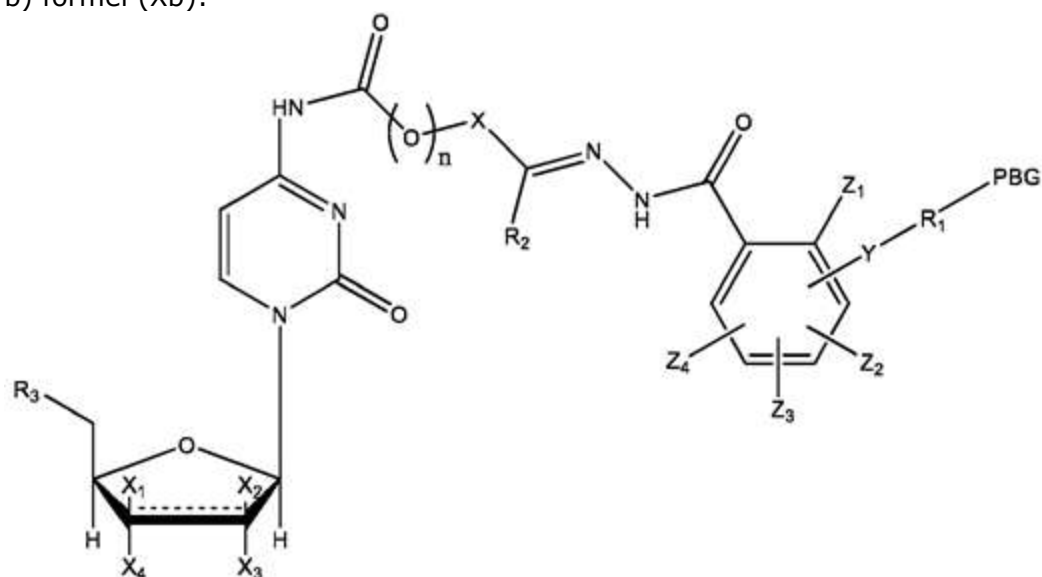


Formel (Xa)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav;

hvor R' er $-R_3$ eller $-CH_2R_3$; og $X_1, X_2, X_3, X_4, R_3, X, n, Y, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, R_1$ og R_2 er som definert i krav 9; eller

5 b) formel (Xb):



Formel (Xb)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav; og

hvor $X_1, X_2, X_3, X_4, R_3, X, n, Y, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, R_1$ og R_2 er som definert i krav 9.

10

11. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene krav 1-10, hvori:

[EP3310800]

12

- a) Middel er valgt fra gruppen bestående av N-nitrosoureaer; doksorubicin, 2-pyrrolpyrrolinatracyklin, morfolinatracyklin, diacetatoksyalkylantracyklin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin, nemorubicin, PNU-159682, mitoksantron; ametantron; klorambucil, bendamustin, melfalan, oksazafosforiner; 5-fluoruracil, 5'-deoksy-5-fluorcytidin, 2'-deoksy-5-fluoridin, cytarabin, cladribin, fludarabin, pentostatin, gemcitabin, 4-amino-1-(((2S,3R,4S,5R)-3,4-dihydroksy-5-metyltetrahydrofuran-2-yl)metyl)-5-fluorpyrimidin-2(1H)-on, tioguanin; metotreksat, raltitreksed, pemetreksed, plevitreksed; paklitaksel, docetaksel; topotekan, irinotekan, SN-38, 10-hydroksykamptotecin, GG211, lurtotekan, 9-aminokamptotecin, kamptotecin, 7-formylkamptotecin, 7-acetylkamptotecin, 9-formylkamptotecin, 9-acetylkamptotecin, 9-formyl-10-hydroksykamptotecin, 10-formylkamptotecin, 10-acetylkamptotecin, 7-butyl-10-aminokamptotecin, 7-butyl-9-amino-10,11,-metylenedioksokamptotecin; vinblastin, vinkristin, vindesin, vinorelbin; calicheamiciner; maytansin, maytansinol; auristatin (inkludert, men ikke begrenset til auristatin D, auristatin E, auristatin F, monometylauristatin D, monometylauristatin E, monometylauristatin F, monometylauristatin F metylester, auristatin PYE, auristatin PHE, det beslektede naturlige produktet dolastatin 10 og derivater derav); amatoksiner (inkludert, men ikke begrenset til α -amanitin, β -amanitin, γ -amanitin, ϵ -amanitin, amanin, amaninamid, amanullin og amanullinsyre og derivater derav); duocarmycin A, duocarmycin B1, duocarmycin B2, duocarmycin C, duocarmycin SA, CC1065, adozelesin, bizelesin, carzelesin; eribulin; trabectedin; pyrrolobenzodiazepin, antramycin, tomaymycin, sibiromycin, DC-81, DSB-120; epotiloner; bleomycin; daktinomycin; plikamycin, miromycin C og *cis*-konfigurerte platina(II) -komplekser; eller et derivat av en hvilken som helst av de foregående; eller
- b) Middel er valgt fra gruppen bestående av N-nitrosoureaer; doksorubicin, 2-pyrrolpyrrolinatracyklin, morfolinatracyklin, diacetatoksyalkylantracyklin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin, nemorubicin, PNU-159682, mitoksantron; ametantron; klorambucil, bendamustin, melfalan, oksazafosforiner; 5-fluoruracil, 2'-deoksy-5-fluoridin, cytarabin, cladribin, fludarabin, pentostatin, gemcitabin, 4-amino-1-(((2S,3R,4S,5R)-3,4-dihydroksy-5-metyltetrahydrofuran-2-yl)metyl)-5-fluorpyrimidin-2(1H)-on, tioguanin; metotreksat, raltitreksed, pemetreksed, plevitreksed; paklitaksel, docetaksel; topotekan, irinotekan, SN-38, 10-hydroksykamptotecin, GG211, lurtotekan, 9-aminokamptotecin, kamptotecin, 7-

[EP3310800]

13

formylkamptotecin, 9-formylkamptotecin, 9-formyl-10-hydroksykamptotecin, 7-butyl-10-aminokamptotecin, 7-butyl-9-amino-10,11,-metylendioksokamptotecin; vinblastin, vinkristin, vindesin, vinorelbin; calicheamiciner; maytansinoider; auristatiner; epotiloner; bleomycin, daktinomycin, plikamycin, miromycin C og *cis*-konfigurerede platina(II) -komplekser; eller et derivat av en hvilken som helst av de foregående.

12. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvori:

a) Z_1 , Z_2 , Z_3 og Z_4 hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H, halogen, -C(O)OH, -C(O)O-C₁-C₆-alkyl, -NO₂, haloalkyl, -S(O)₂-C₁-C₆-alkyl og -CN, hvori minst én av Z_1 , Z_2 , Z_3 og Z_4 ikke er -H;

b) Z_1 , Z_2 , Z_3 og Z_4 hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H, -Cl, -Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃ og -CN;

c) Z_1 , Z_2 , Z_3 og Z_4 hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H, -Cl, -F, -NO₂ og -CF₃;

d) Z_1 , Z_2 , Z_3 og Z_4 hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -OP(O)(OH)₂, -P(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)(NH₂), -P(O)(OH)₂, -SO₃H og et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

e) Z_1 er valgt fra gruppen bestående av halogen, -C(O)OH, -C(O)O-C₁-C₆-alkyl, -NO₂, haloalkyl, -S(O)₂-C₁-C₆-alkyl og -CN; og

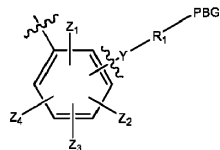
Z_2 , Z_3 og Z_4 hver er uavhengig valgt fra -H, halogen, -C(O)OH, -C(O)O-C₁-C₆-alkyl, -NO₂, haloalkyl, -S(O)₂-C₁-C₆-alkyl eller -CN;

f) Z_1 er valgt fra gruppen bestående av -Cl, -Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃ og -CN; og Z_2 , Z_3 og Z_4 hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H, -Cl, -Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃ og -CN; eller

g) Z_1 er valgt fra gruppen bestående av -Cl, -F og -NO₂; og

Z_2 , Z_3 og Z_4 hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H, -Cl, -F, -NO₂ og -CF₃.

13. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, hvori

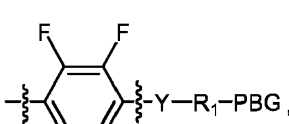
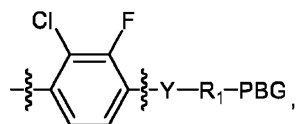
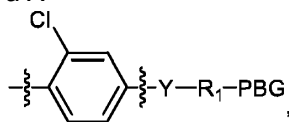


er

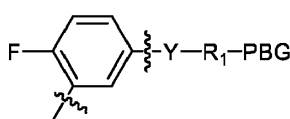
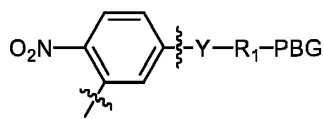
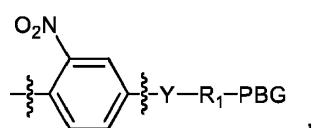
[EP3310800]

14

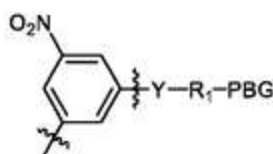
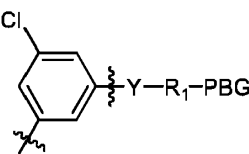
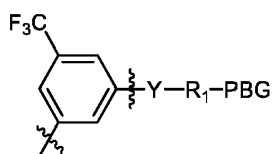
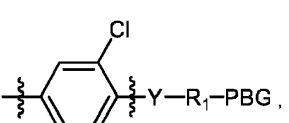
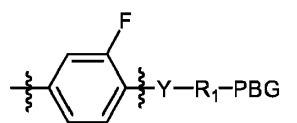
a) valgt fra gruppen bestående av:



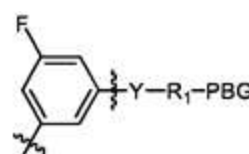
5



10



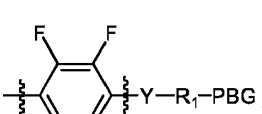
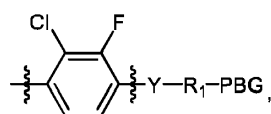
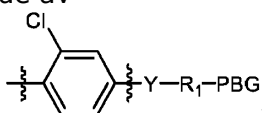
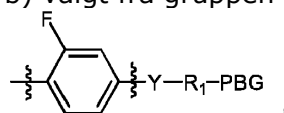
og



; eller

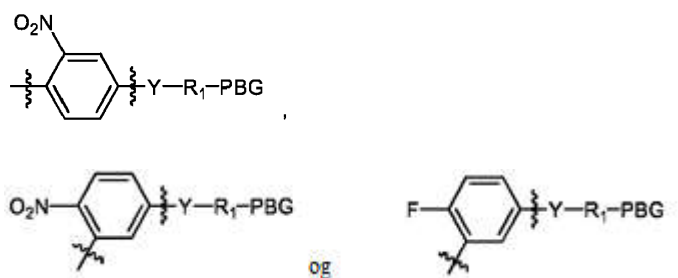
15

b) valgt fra gruppen bestående av



[EP3310800]

15



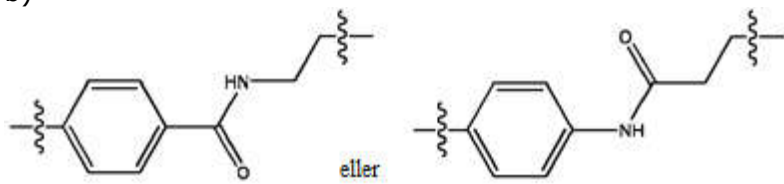
5 **14.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst af kravene 1-13, hvori Y er:

- a) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$;
- b) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$; eller
- c) fraværende.

10 **15.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst af kravene 1-14, hvori R_1 er:

- a) valgt fra gruppen bestående af eventuelt substitueret $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -alkyl hvori eventuelt opptil seks karbonatomer i $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -alkylet hvert er uafhængig erstattet med $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$; eventuelt substitueret $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -alkyl- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_5-$ hvori eventuelt opptil seks karbonatomer i $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -alkylet hvert er uafhængig erstattet med $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$; og eventuelt substitueret $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -alkyl- $\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}_5-$ hvori eventuelt opptil seks karbonatomer i $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -alkylet hvert er uafhængig erstattet med $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$;

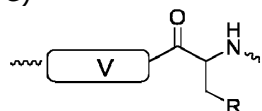
b)



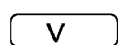
20 c) fraværende;

d) en naturlig eller ikke-naturlig forekommende aminosyre; eller

e)



hvor:

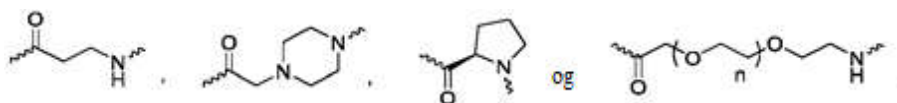


25

er fraværende eller er valgt fra gruppen bestående af:

[EP3310800]

16



R er:

~

OPO₃M₁ hvori M₁ = Mg²⁺, 2 Na⁺, 2K⁺, 2H⁺ og/eller 2NH₄⁺ eller

5

~

SO₃M₂ hvori M₂ = Na⁺, K⁺, H⁺ og/eller NH₄⁺

16. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-15, hvori PBG-en er en proteinbindende gruppe valgt fra gruppen bestående av en eventuelt substituert maleimidgruppe, en eventuelt substituert haloacetamidgruppe, en eventuelt substituert haloacetatgruppe, en eventuelt substituert pyridyltiogruppe, en eventuelt substituert isotiocyanatgruppe, en eventuelt substituert vinylkarbonylgruppe, en eventuelt substituert aziridingruppe, en eventuelt substituert disulfidgruppe, en eventuelt substituert acetylengruppe og en eventuelt substituert N-hydroksysuksinimidestergruppe.

17. Konjugat omfattende forbindelsen ifølge krav 16 og et antistoff eller fragment derav, hvori PBG-en er assosiert med antistoffet eller fragmentet derav.

18. Konjugat omfattende forbindelsen ifølge krav 16 og et antistoff eller fragment derav, hvori PBG-en er kovalent bundet til antistoffet eller fragmentet derav.

19. Konjugat omfattende forbindelsen ifølge krav 16 og albumin, hvori PBG-en er assosiert med albuminet.

25

20. Konjugat omfattende forbindelsen ifølge krav 16 og endogent eller eksogent albumin, hvori PBG-en er kovalent bundet til det endogene eller eksogene albuminet.

21. Konjugatet ifølge krav 20, hvori PGB-en er kovalent bundet til cystein-34 til endogent eller eksogent albumin.

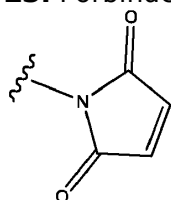
30

[EP3310800]

17

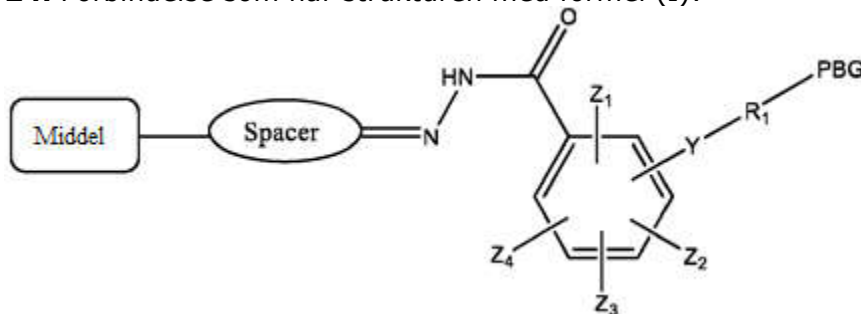
22. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-16, hvori PBG er en eventuelt substituert maleimidgruppe.

23. Forbindelsen ifølge krav 1-16, hvori PBG er



5

24. Forbindelse som har strukturen med formel (I):

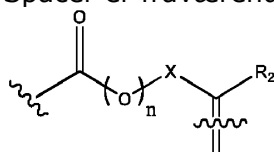


Formel (I)

10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat, solvat eller isomer derav;
hvori:

Middel er valgt fra gruppen bestående av et cytostatisk middel, et cytotoxisk middel, et cytokin, et immunosuppressivt middel, et antirevmatisk middel, et antiflogistisk middel, et antibiotikum, et analgesikum, et virostatisk middel, et
15 anti-inflammatorisk middel, et antimykotisk middel, en transkripsjonsfaktorinhibitor, en cellesyklusmodulator, en MDR-modulator, en proteasom- eller proteaseinhibitor, en apoptosemodulator, en enzyminhibitor, en signaltransduksjonsinhibitor, en angiogeneseinhibitor, et hormon eller hormonderivat, et antistoff eller et fragment derav, et terapeutisk eller diagnostisk
20 aktivt peptid, et radioaktivt stoff, et lysemitterende stoff, et lysabsorberende stoff og et derivat av en hvilken som helst av de foregående;

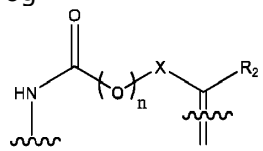
Spacer er fraværende eller er valgt fra gruppen bestående av



[EP3310800]

18

og



n er 0 eller 1;

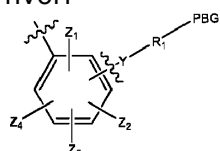
X er valgt fra gruppen bestående av eventuelt substituert C₁-C₁₈-alylen hvori eventuelt opptil seks karbonatomer i C₁-C₁₈-alkylenet hvert er uavhengig erstattet med -OCH₂CH₂-; eventuelt substituert C₁-C₁₈-alkylen-NH-C(O)-R₅- hvori eventuelt opptil seks karbonatomer i C₁-C₁₈-alkylenet hvert er uavhengig erstattet med -OCH₂CH₂-;

eventuelt substituert C₁-C₁₈-alkylen-C(O)-NH-R₅- hvori eventuelt opptil seks karbonatomer i C₁-C₁₈-alkylenet hvert er uavhengig erstattet med -OCH₂CH₂-; eventuelt substituert aryl; eventuelt substituert heteroaryl; og eventuelt substituert sykloalkyl;

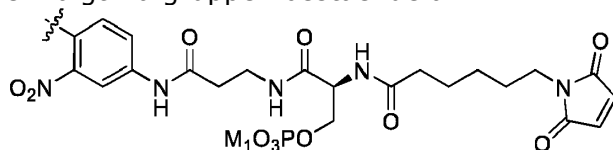
R₅ er valgt fra gruppen bestående av et eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heteroaryl og eventuelt substituert sykloalkyl;

R₂ er valgt fra gruppen bestående av -H, eventuelt substituert C₁-C₁₂-alkyl, eventuelt substituert aryl og eventuelt substituert heteroaryl;

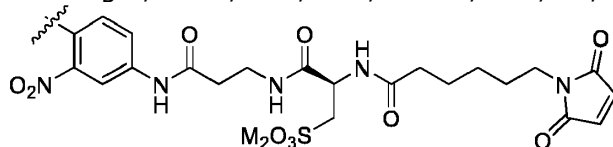
hvori



er valgt fra gruppen bestående av:



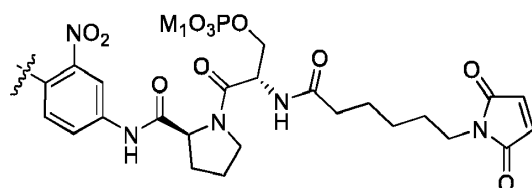
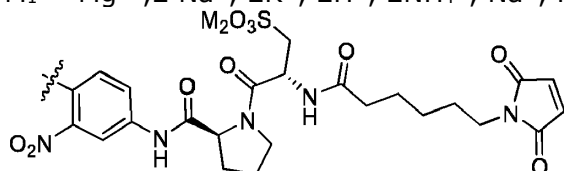
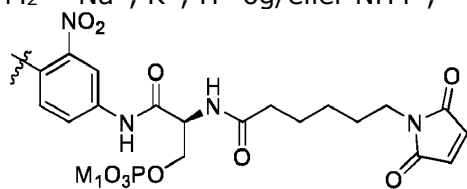
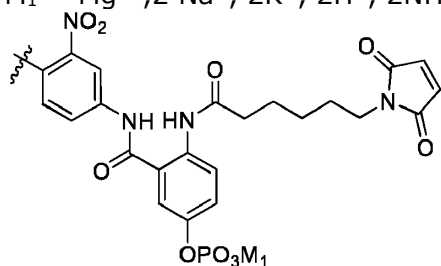
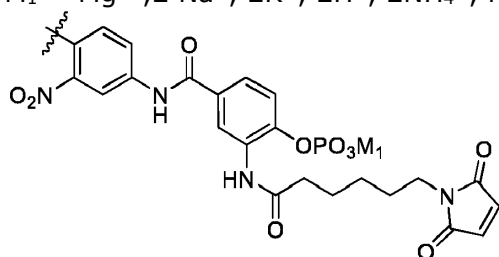
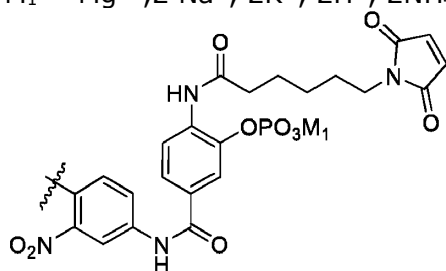
M₁ = Mg²⁺, 2 Na⁺, 2 K⁺, 2 H⁺, 2 NH₄⁺, Na⁺, K⁺, NH₄⁺ og/eller H⁺



M₂ = Na⁺, K⁺, H⁺ og/eller NH₄⁺,

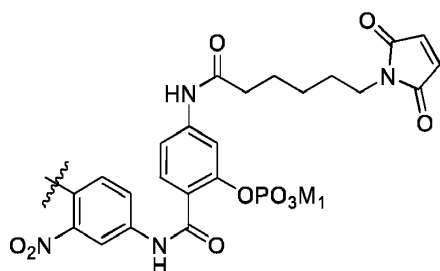
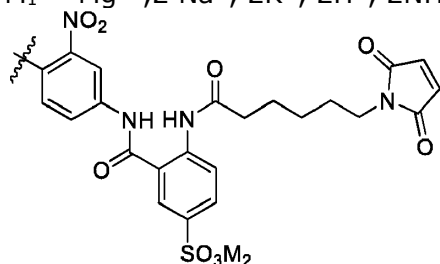
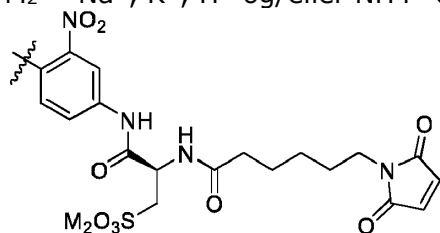
[EP3310800]

19


 $M_1 = \text{Mg}^{2+}, 2 \text{Na}^+, 2\text{K}^+, 2\text{H}^+, 2\text{NH}_4^+, \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{NH}_4^+ \text{ og/eller } \text{H}^+$

 $M_2 = \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{H}^+ \text{ og/eller } \text{NH}_4^+,$

 $M_1 = \text{Mg}^{2+}, 2 \text{Na}^+, 2\text{K}^+, 2\text{H}^+, 2\text{NH}_4^+, \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{NH}_4^+ \text{ og/eller } \text{H}^+$

 $M_1 = \text{Mg}^{2+}, 2 \text{Na}^+, 2\text{K}^+, 2\text{H}^+, 2\text{NH}_4^+, \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{NH}_4^+ \text{ og/eller } \text{H}^+$

 $M_1 = \text{Mg}^{2+}, 2 \text{Na}^+, 2\text{K}^+, 2\text{H}^+, 2\text{NH}_4^+, \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{NH}_4^+ \text{ og/eller } \text{H}^+$

 $M_1 = \text{Mg}^{2+}, 2 \text{Na}^+, 2\text{K}^+, 2\text{H}^+, 2\text{NH}_4^+, \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{NH}_4^+ \text{ og/eller } \text{H}^+$

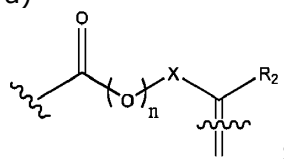
[EP3310800]

20


 $M_1 = \text{Mg}^{2+}, 2 \text{Na}^+, 2\text{K}^+, 2\text{H}^+, 2\text{NH}_4^+, \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{NH}_4^+ \text{ og/eller } \text{H}^+$

 $M_2 = \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{H}^+ \text{ og/eller } \text{NH}_4^+ \text{ og}$

 $M_2 = \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{H}^+ \text{ og/eller } \text{NH}_4^+.$

25. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-24, hvori Spacer er:

a)



n er 0 eller 1;

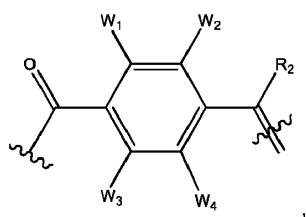
X er en valgt fra gruppen bestående av eventuelt substituert C_1 - C_{18} -alkyl hvori eventuelt opptil seks karbonatomer i C_1 - C_{18} -alkylet hvert er uavhengig erstattet med $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$; eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heteroaryl og eventuelt substituert sykloalkyl; og

R_2 er som definert i krav 1;

b)

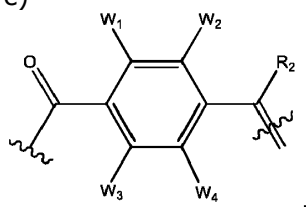
[EP3310800]

21



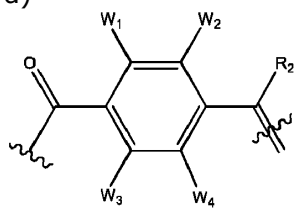
hvor R_2 er valgt fra gruppen bestående av -H, eventuelt substituert C_1 - C_{12} -alkyl, eventuelt substituert aryl og eventuelt substituert heteroaryl; og W_1 , W_2 , W_3 og W_4 hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H, halogen, -C(O)OH, -C(O)O- C_1 - C_6 -alkyl, -NO₂, haloalkyl, -S(O)₂- C_1 - C_6 -alkyl og -CN;

c)



hvor R_2 er valgt fra gruppen bestående av -H, eventuelt substituert C_1 - C_{12} -alkyl, eventuelt substituert aryl eller eventuelt substituert heteroaryl; og W_1 , W_2 , W_3 og W_4 hver er uavhengig valgt fra en fenoksygruppe, en primær, sekundær eller tertiær amingruppe, en etergruppe, en fenolgruppe, en amidgruppe, en estergruppe, en alkylgruppe, en substituert alkylgruppe, en fenylgruppe og en vinylgruppe.;

d)

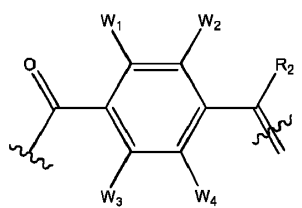


hvor R_2 er valgt fra gruppen bestående av -H, eventuelt substituert C_1 - C_{12} -alkyl, eventuelt substituert aryl eller eventuelt substituert heteroaryl; og W_1 , W_2 , W_3 og W_4 hver er uavhengig valgt fra -OP(O)(OH)₂, -P(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)(NH₂), -P(O)(OH)₂, -SO₃H og et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

e)

[EP3310800]

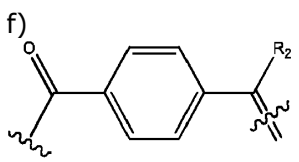
22



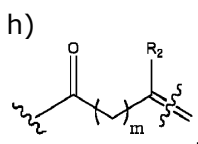
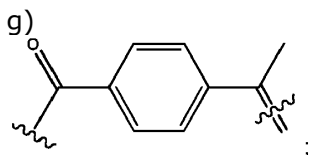
hvor R_2 er valgt fra gruppen bestående av -H, eventuelt substituert C_1 - C_{12} -alkyl, eventuelt substituert aryl og eventuelt substituert heteroaryl;

5 W_1 er valgt fra gruppen bestående av halogen, -C(O)OH, -C(O)O- C_1 - C_6 -alkyl, -NO₂, haloalkyl, -S(O)₂- C_1 - C_6 -alkyl og -CN; og

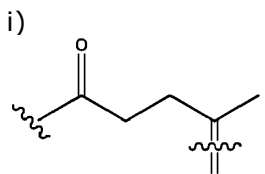
W_2 , W_3 og W_4 hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H, halogen, -C(O)OH, -C(O)O- C_1 - C_6 -alkyl, -NO₂, haloalkyl, -S(O)₂- C_1 - C_6 -alkyl og -CN;



10 R_2 er valgt fra gruppen bestående av -H, eventuelt substituert C_1 - C_{12} -alkyl, eventuelt substituert aryl og eventuelt substituert heteroaryl;



15 m er 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 og R_2 er definert som i krav 1; eller



20 **26.** Forbindelsen ifølge krav 25, hvori:

a) W_1 , W_2 , W_3 og W_4 hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H, -Cl, -Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃ og -CN;

b) W_1 , W_2 , W_3 og W_4 hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H, -Cl, -F, -NO₂ og -CF₃;

[EP3310800]

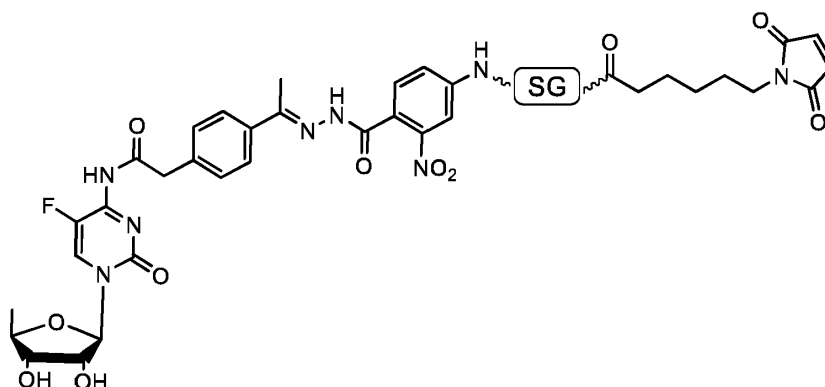
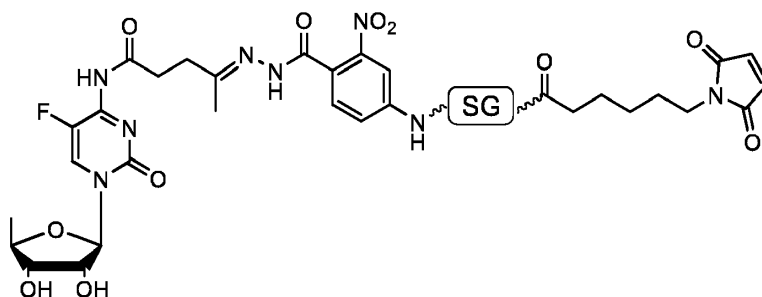
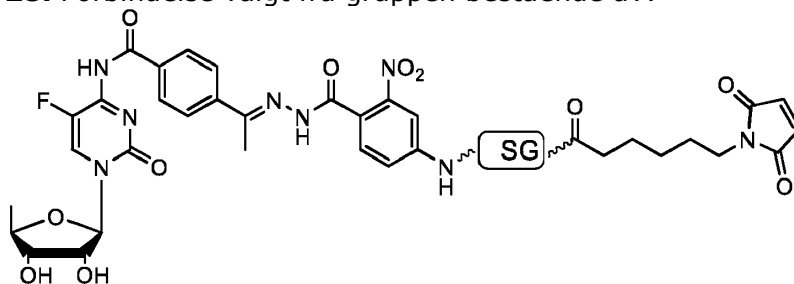
23

c) W_1 er valgt fra gruppen bestående av -Cl, -Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃ og -CN; og W_2 , W_3 og W_4 hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående av -H, -Cl, -Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃ og -CN; eller

d) W_1 er valgt fra gruppen bestående av -Cl, -F og -NO₂; og Z_2 , Z_3 og Z_4 hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående av -H, -Cl, -F, -NO₂ og -CF₃.

27. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 6-26, hvori X_1 , X_2 , X_3 og X_4 hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående av -H, -OH, -CH₃, -F, -Cl, -Br, -I og -N₃.

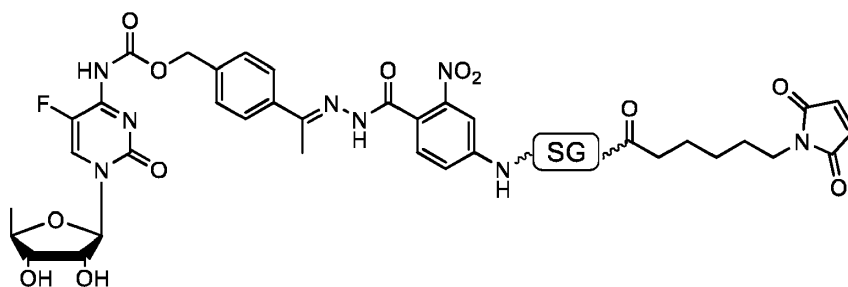
28. Forbindelse valgt fra gruppen bestående av:



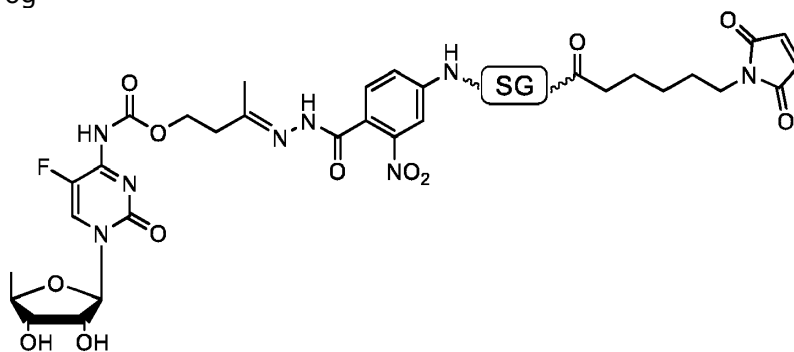
15

[EP3310800]

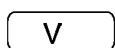
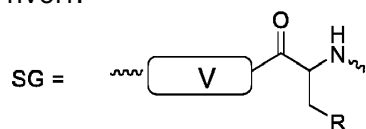
24



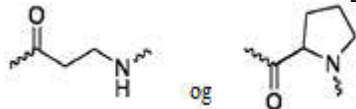
og



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



er fraværende eller er valgt fra gruppen bestående av:



R er



OPO₃M₁ hvori M₁ = Mg²⁺, 2 Na⁺, 2 K⁺, 2 H⁺, 2 NH₄⁺, Na⁺, K⁺, NH₄⁺ og/eller H⁺ eller

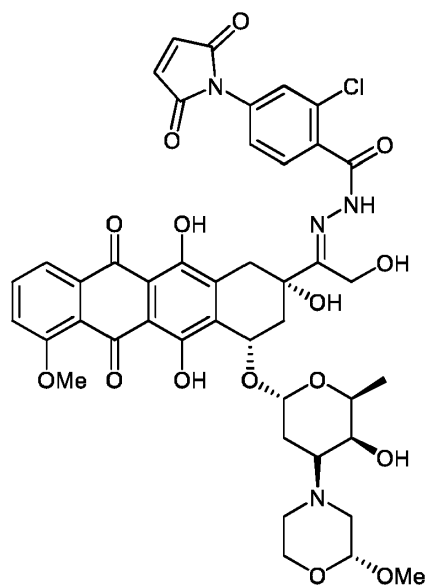
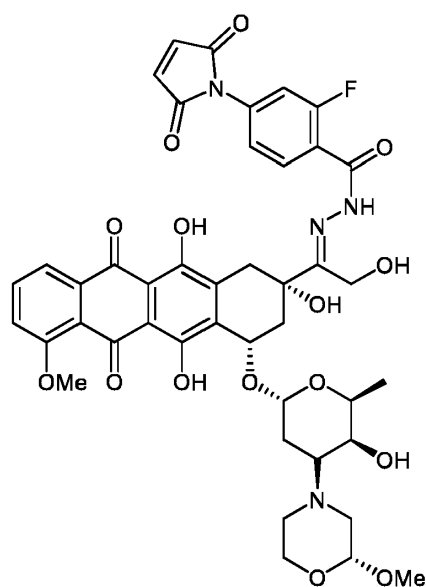
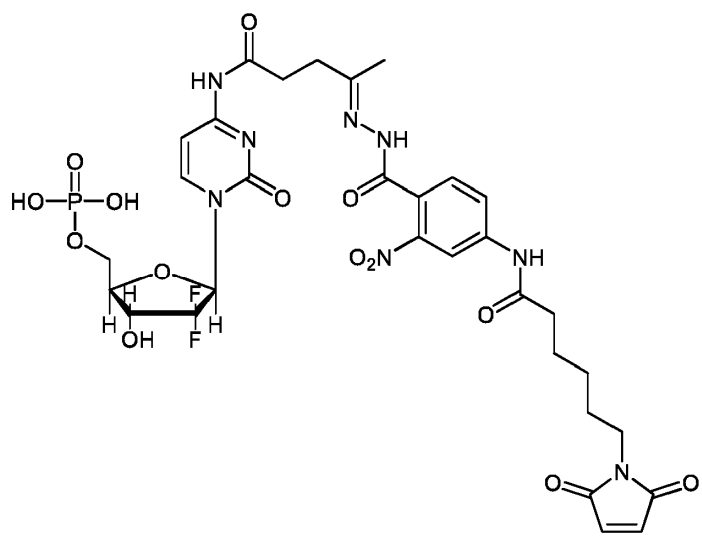
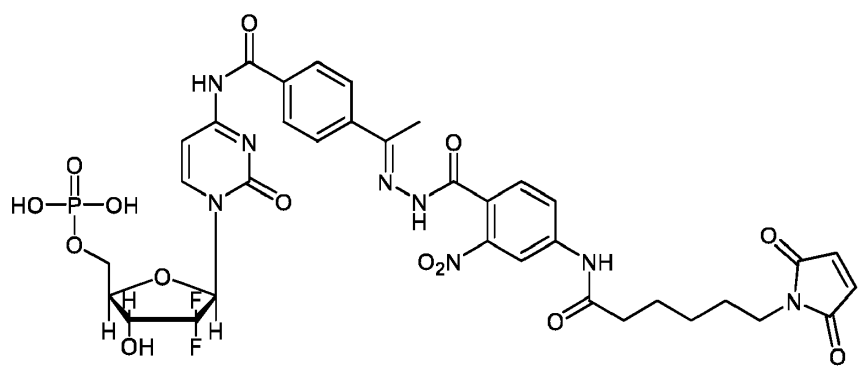


SO₃M₂ hvori M₂ = Na⁺, K⁺, H⁺ og/eller NH₄⁺

29. Forbindelse valgt fra gruppen bestående av:

[EP3310800]

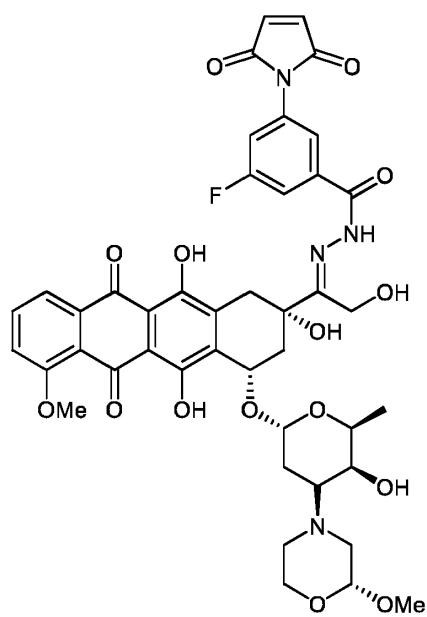
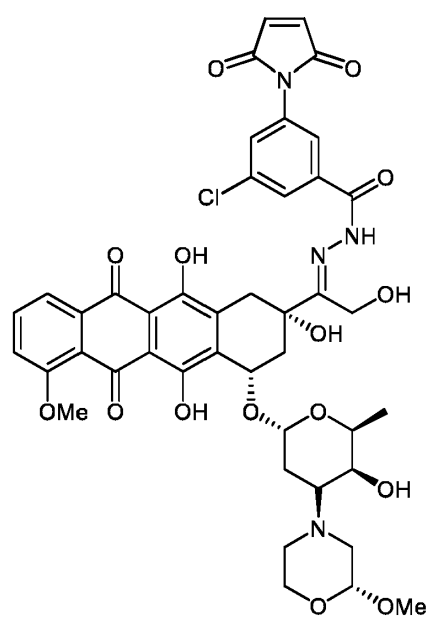
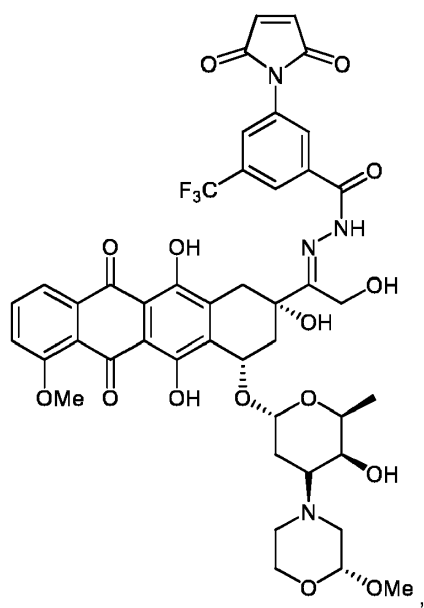
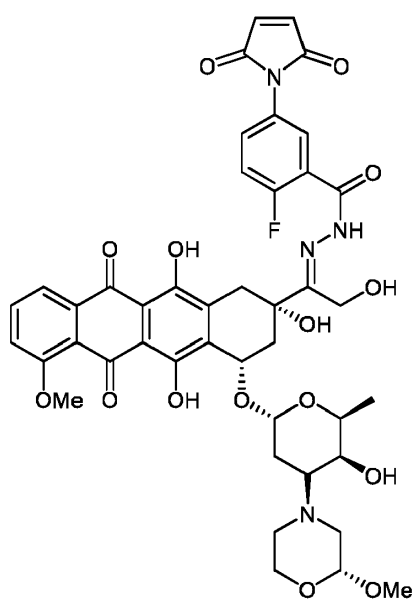
25





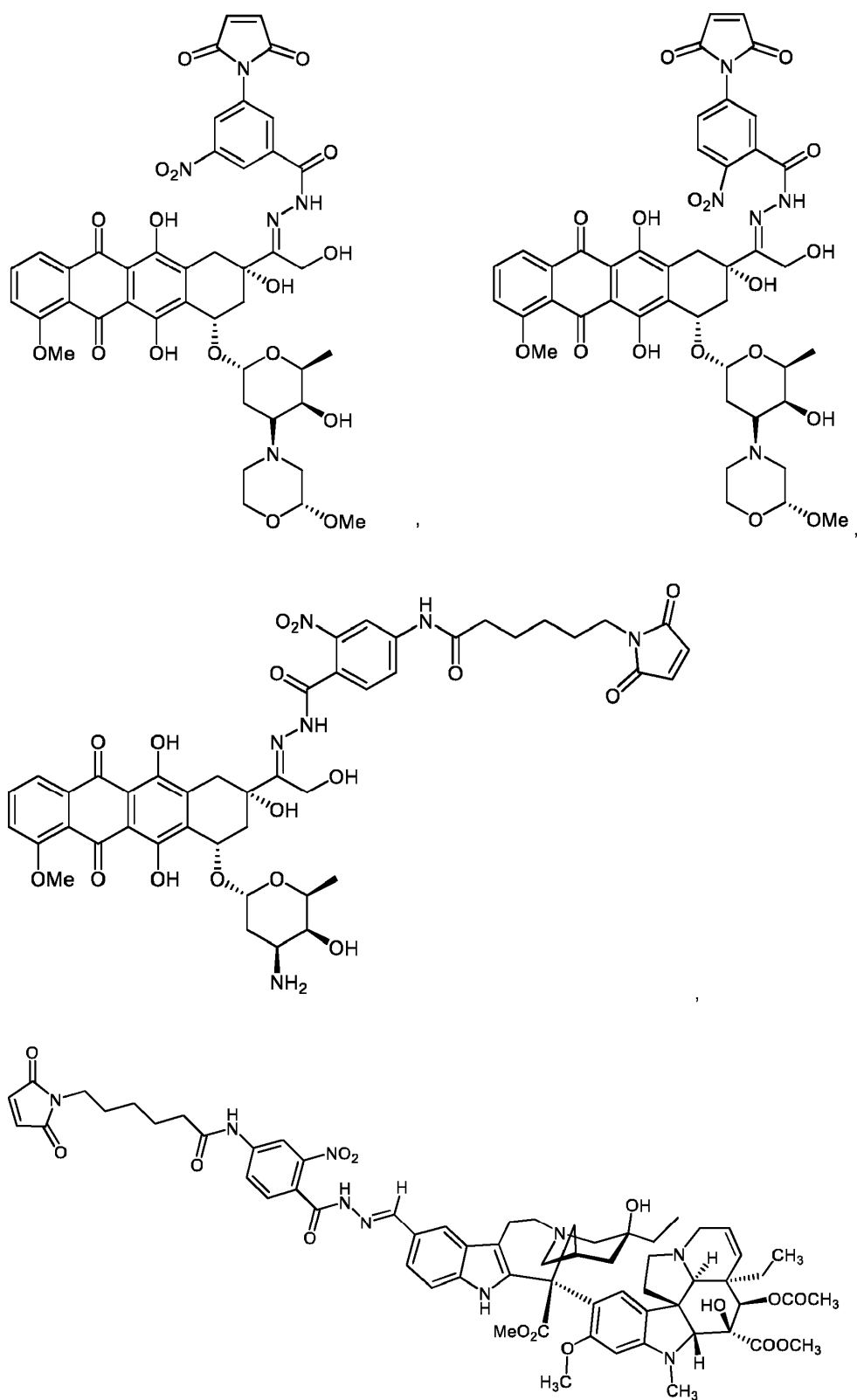
[EP3310800]

27



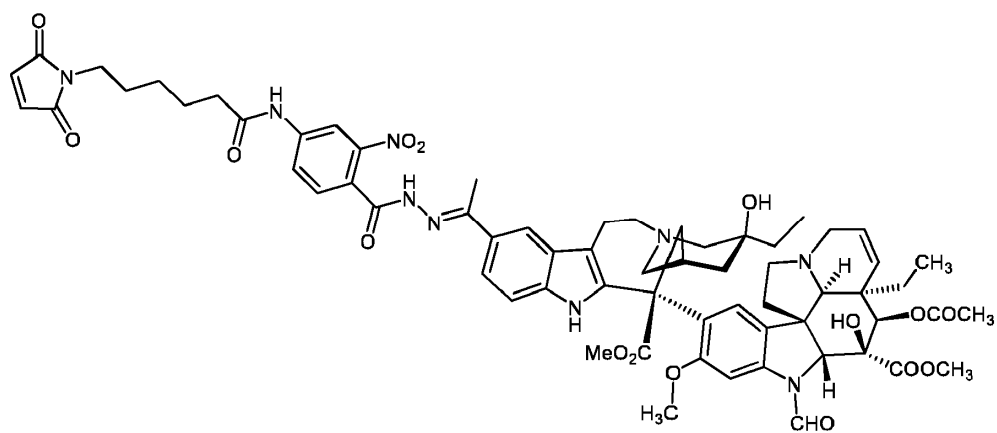
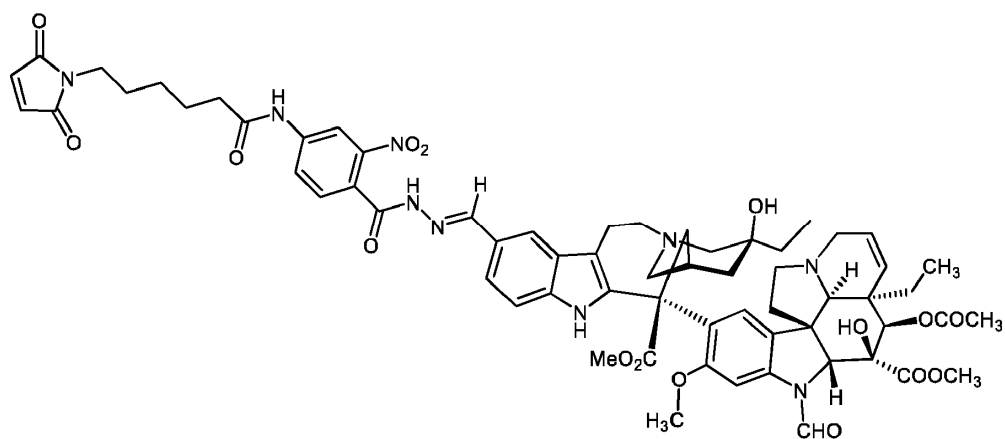
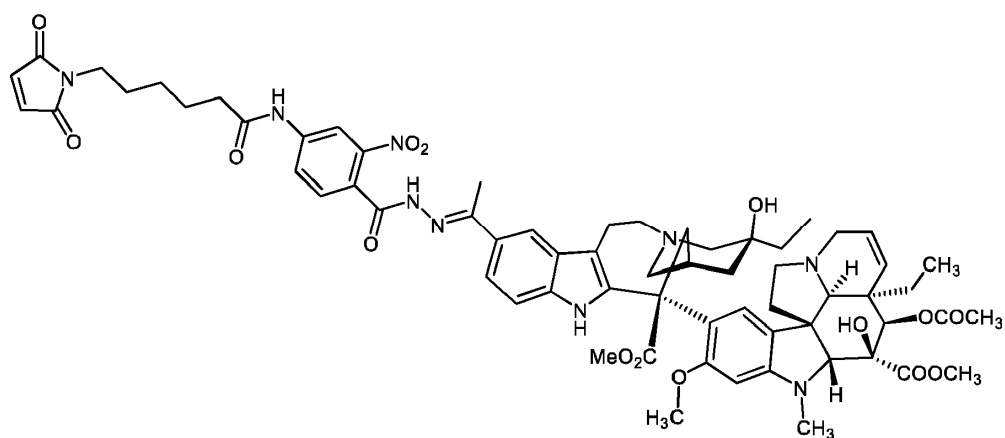
[EP3310800]

28



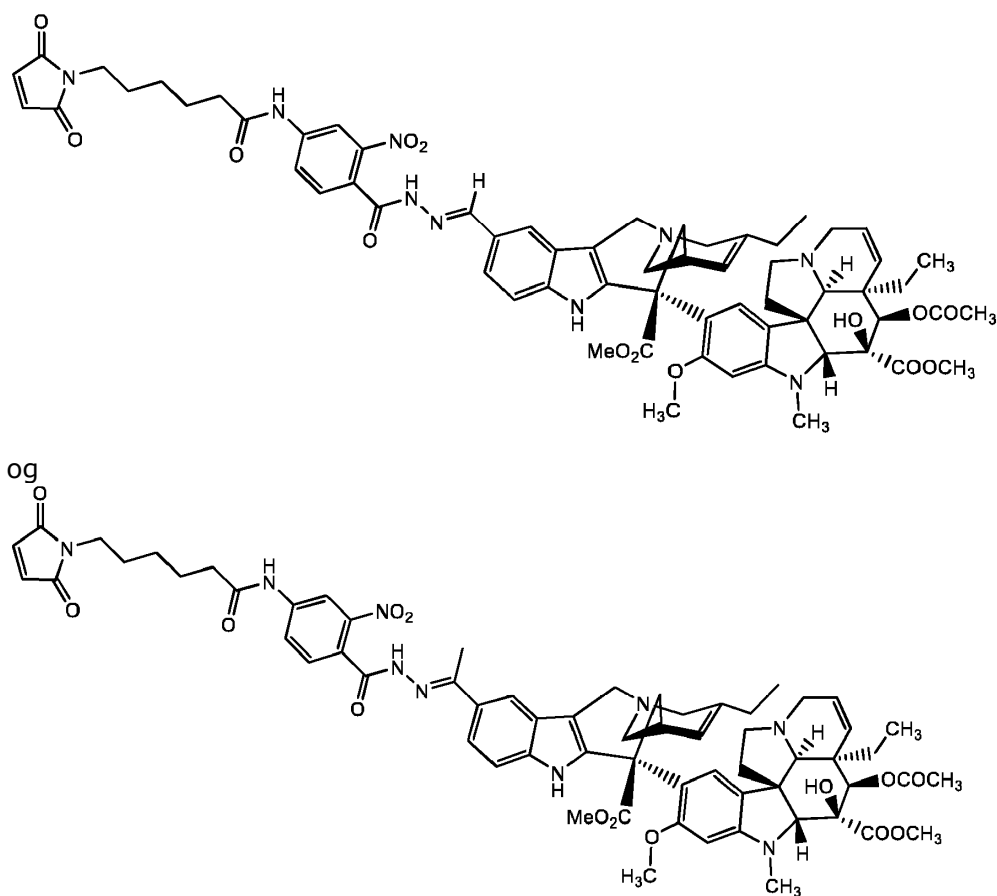
[EP3310800]

29



[EP3310800]

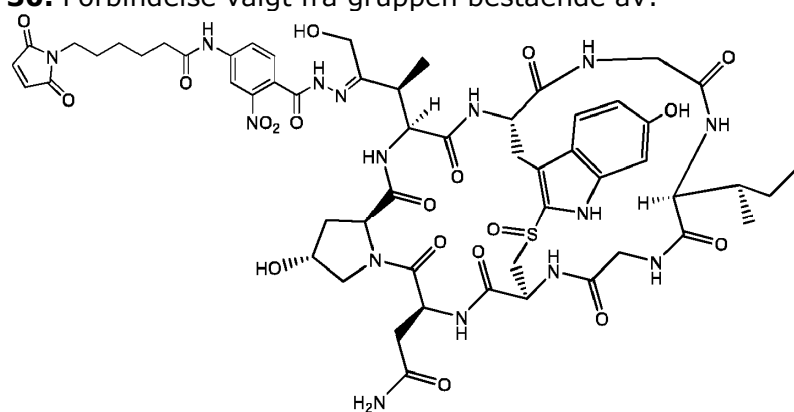
30



og et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav.

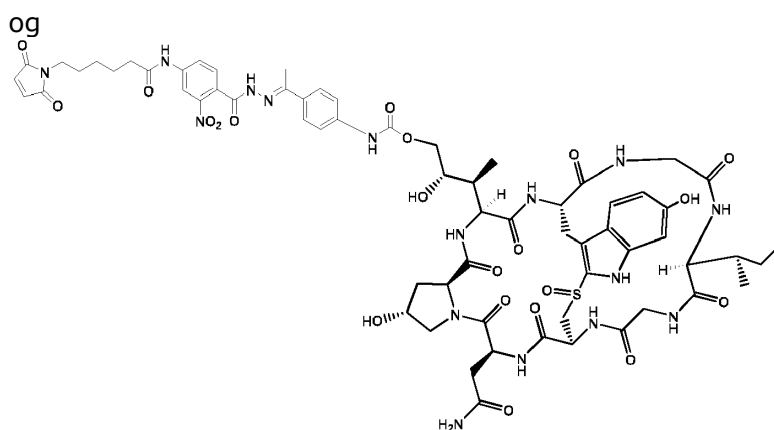
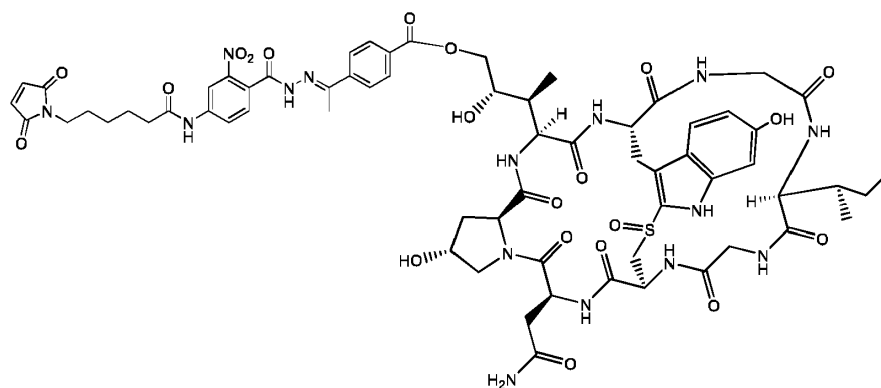
5

30. Forbindelse valgt fra gruppen bestående av:



[EP3310800]

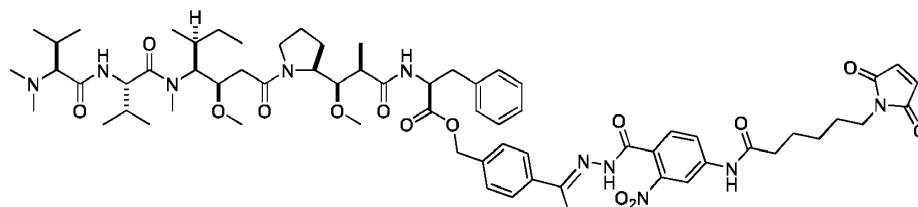
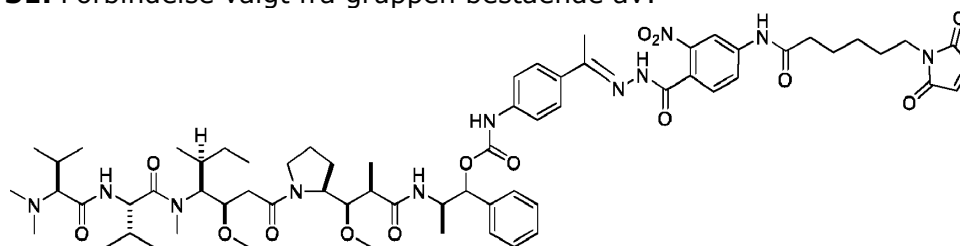
31



og et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav.

5

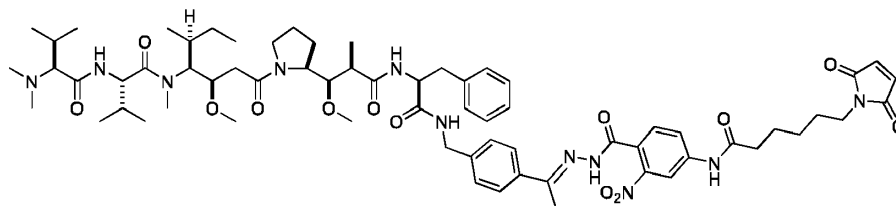
31. Forbindelse valgt fra gruppen bestående av:



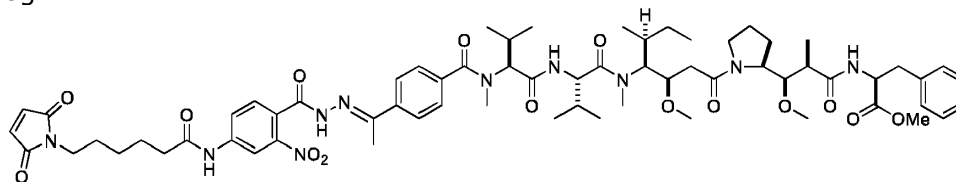
10

[EP3310800]

32



og



og et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav.

5

32. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-31 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

10

33. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-31 for anvendelse i behandling av en sykdom eller tilstand valgt fra gruppen bestående av en kreft, en virussykdom, en autoimmun sykdom, en akutt eller kronisk inflammatorisk sykdom og en sykdom forårsaket av bakterier, fungi eller andre mikroorganismer.