



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 17 281 T2** 2005.06.30

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 102 592 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 17 281.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/15652**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 933 882.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/02568**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.07.1999**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **20.01.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **30.05.2001**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **12.05.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.06.2005**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61K 47/48**  
**A61P 35/00**

(30) Unionspriorität:  
**114860 13.07.1998 US**

(73) Patentinhaber:  
**Enzon, Inc., Piscataway, N.J., US**

(74) Vertreter:  
**Patentanwälte von Kreisler, Selting, Werner et col.,  
50667 Köln**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:  
**GREENWALD, B., Richard, Somerset, US; CHOE,  
H., Yun, Piscataway, US; PENDRI, Annapurna,  
South Glastonbury, US**

(54) Bezeichnung: **COUMARIN UND DAMIT VERWANDTE AROMATISCHE POLYMERE PRODRUGS**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## Technisches Gebiet

**[0001]** Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf zweifache Medikamentenvorstufen. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf zweifache Medikamentenvorstufen auf Polymerbasis mit reversiblen Bindungen, umfassend Amino- oder Hydroxylreste von chemischen Verbindungen und biologisch aktiven Materialien wie Enzymen, Proteinen und dergleichen.

## Hintergrund der Erfindung

**[0002]** Im Laufe der Jahre wurden verschiedene Verfahren zur Verabreichung biologisch wirksamer Materialien an Säuger vorgeschlagen. Viele medizinische Wirkstoffe sind als wasserlösliche Salze erhältlich und können in pharmazeutische Formulierungen relativ leicht eingeschlossen werden. Probleme treten auf, wenn der erwünschte medizinische Wirkstoff entweder in wässrigen Fluiden unlöslich ist oder in vivo schnell zersetzt wird. Z.B. ist es oft besonders schwierig, Alkaloide zu solubilisieren.

**[0003]** Ein Weg zur Solubilisierung von medizinischen Wirkstoffen besteht darin, sie als Teil einer löslichen Medikamentenvorstufe einzuschließen. Medikamentenvorstufen schließen chemische Derivate einer biologisch aktiven Stammverbindung ein, die nach der Verabreichung schließlich die Stammverbindung in vivo freisetzen. Medikamentenvorstufen ermöglichen es dem Fachmann, den Beginn und/oder die Dauer der Wirkung eines Wirkstoffs in vivo zu modifizieren, und können den Transport, die Verteilung oder Löslichkeit eines Wirkstoffs im Körper modifizieren. Weiterhin reduzieren Medikamentenvorstufen-Formulierungen oft die Toxizität und/oder bewältigen ansonsten Schwierigkeiten, die bei der Verabreichung pharmazeutischer Präparate angetroffen werden. Typische Beispiele von Medikamentenvorstufen schließen organische Phosphate oder Ester von Alkoholen oder Thioalkoholen ein. Siehe Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. Aufl., A. Osol, Herausg. (1980), wobei auf diese Literaturstelle hierin Bezug genommen wird.

**[0004]** Medikamentenvorstufen sind oft biologisch inerte oder im Wesentlichen inaktive Formen der Stammverbindung oder aktiven Verbindung. Die Freisetzungsrates des aktiven Wirkstoffs, d.h. die Hydrolysegeschwindigkeit, wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst, insbesondere aber durch den Typ der Bindung, durch die der Stammwirkstoff an das Modifizierungsmittel gebunden ist. Es muss vorsichtig verfahren werden, um zu vermeiden, dass Medikamentenvorstufen hergestellt werden, die durch die Nieren oder das retikuläre Endothelsystem usw. eliminiert werden, bevor eine ausreichende Hydrolyse der Stammverbindung eingetreten ist. Durch Einfügen eines Polymers als Teil des Medikamentenvorstufensystems kann man die Halbwertszeit des zirkulierenden Wirkstoffs erhöhen.

**[0005]** Obwohl das oben erwähnte Konzept von Abgabesystemen auf Medikamentenvorstufe-Basis sich in vielen Fällen als brauchbar erwiesen hat, gibt es trotzdem Situationen, in denen Alternativen erwünscht sind. Z.B. wies Bundgaard in "The Double Prodrug Concept and Its Applications" in Advanced Drug Delivery Reviews 3 (1989), 39-65 (auf den Inhalt dieser Literaturstelle wird hierin Bezug genommen) darauf hin, dass es in vielen Fällen schwierig ist, eine Medikamentenvorstufe zu erhalten, die die richtige Kombination von zweckmäßiger in vitro-Stabilität und hoher Suszeptibilität aufweist, um den Stammwirkstoff in vivo zu regenerieren. Wie von Bundgaard aufgezeigt wurde, besteht ein versprechendes Mittel zum Überwinden einiger der oben erwähnten Nachteile darin, eine Kaskaden-Latentierung oder "Medikamenten-Vorvorstufen" zu verwenden. In solchen Systemen umfasst die hydrolytische Reaktionsreihenfolge einen ersten Schritt, der üblicherweise eine enzymatische Abspaltung ist, und der zweite Schritt umfasst eine nicht-enzymatische Hydrolyse, die erst erfolgt, nachdem der erste Schritt stattgefunden hat. Die Verwendung von Transportsystemen auf polymerer Basis als Teil der Kaskaden-Latentierungs-Technologie wurde nicht offenbart.

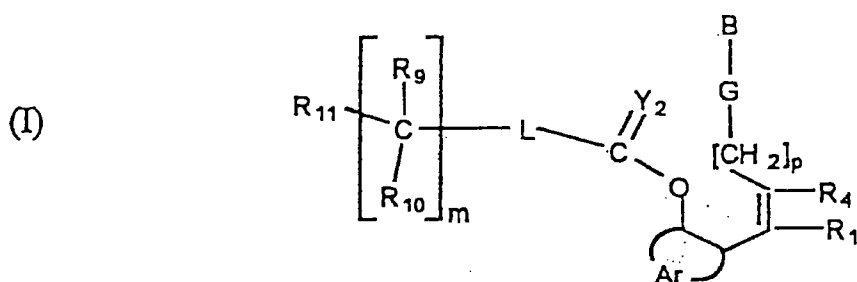
**[0006]** Die Probleme, die mit der Herstellung von Medikamentenvorstufen von aminhaltigen Wirkstoffen verbunden sind, wurden kürzlich von D. Shan et al. in "Prodrug Strategies Based on Intramolecular Cyclization Reactions", J. Pharm. Sci., Juli 1997, Band 86, Nr. 7, 765-767 (wobei auf den Inhalt dieser Literaturstelle hierin Bezug genommen wird) aufgezeigt. Um die relative Stabilität der Amid-Bindung zu vermeiden, offenbarten die Autoren Medikamentenvorstufen, in die verschiedene Struktureinheiten eingefügt sind, die befähigt sind, intramolekulare Cyclisierungsreaktionen durchzuführen, um den Stammwirkstoff freizusetzen. Die chemischen oder biologischen Auslöse-Mechanismen, welche die Cyclisierungsreaktionen initiieren, sind von denen unabhängig, die zum Freisetzen des ursprünglichen Wirkstoffs über die Hydrolyse der Amid-Bindung notwendig sind. Ein System auf Cumarin-Basis, das kein Polymer enthält, befindet sich unter denjenigen, die offenbart wurden.

**[0007]** Ein anderes nicht polymeres System auf Coumarin-Basis wird von B. Wang et al. in "Chemical Feasibility Studies of a Potential Coumarin-Based Prodrug System" in Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Band 6, Nr. 8, S. 945-950, 1996 offenbart. Nach der Esterase-katalysierten Hydrolyse des phenolischen Esters war die Lactonisierung und die Freisetzung der Stammverbindungen schnell, wobei  $t_{1/2}$  1,5 – 31 Minuten betrug. Die Technik wurde auch von den Autoren verwendet, um eine Medikamentenvorstufe des Opioid-Peptids DADLE herzustellen. Siehe Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Band 6, Nr. 23, S. 2823-2826, 1996. Auf jede der obigen Literaturstellen wird hierin Bezug genommen.

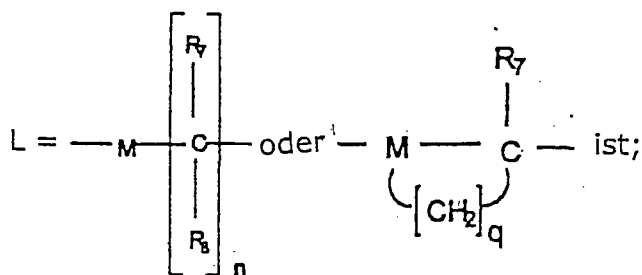
**[0008]** Es wird angenommen, dass trotz der berichteten Arbeit auf dem Gebiet der zweifachen Medikamentenvorstufe einige spezielle Probleme nicht in ausreichendem Maße angesprochen wurden. Z.B. widmen sich die oben beschriebenen Techniken nicht in ausreichendem Maße den Löslichkeitsproblemen vieler aminhaltiger Stammverbindungen. Zusätzlich dazu wird auch nicht das Problem der Konstruktion von variablen Zuwächsen der zirkulierenden Halbwertszeit für die Medikamentenvorstufe vor der Cyclisierung und Freisetzung der Stammverbindung angesprochen. Somit besteht weiterhin ein Bedarf an der Bereitstellung zusätzlicher Technologien zur Bildung von Medikamentenvorstufen, die von dem Konzept der zweifachen Medikamentenvorstufe profitieren könnten: Z.B. wäre es vorteilhaft, dem Fachmann alternative Techniken für die Transportträgerbindung zur Verfügung zu stellen, um den biologischen Effekt zu steuern. Weiterhin wäre es wünschenswert, zusätzliche Techniken bereitzustellen, um sich Problemen zu widmen, die mit den Auswirkungen von Aminoresten und/oder Hydroxylresten von Stammverbindungen verbunden sind, und somit eine übermäßig schnelle oder langsame Hydrolyse der Transportform aus der Stammverbindung bei einem physiologischen pH-Wert zu vermeiden.

#### Kurzbeschreibung der Erfindung

**[0009]** Die vorliegende Erfindung widmet sich den oben. beschriebenen Unzulänglichkeiten. In einem Aspekt der Erfindung werden Verbindungen der Formel (I) bereitgestellt:



wobei



B = H, OH, OSiR<sub>13</sub>, ein Rest einer aminhaltigen Verbindung oder ein Rest einer hydroxyhaltigen Verbindung ist;

G =  $\begin{matrix} Y_1 \\ || \\ C \end{matrix}$  oder CH<sub>2</sub> ist;

Y<sub>1,2</sub> unabhängig O oder S sind;

M = X oder Q ist, wobei

X eine elektronenziehende Gruppe ist;

Q eine Struktureinheit ist, die ein freies Elektronenpaar aufweist, das sich drei bis sechs Atome von C(=Y<sub>2</sub>) entfernt befindet;

R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> und R<sub>13</sub> unabhängig aus Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigtem C<sub>3-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, substituiertem C<sub>1-6</sub>-Alkyl, substituiertem C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, substituiertem Aryl, Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Heteroalkyl, substituiertem C<sub>1-6</sub>-Heteroalkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Phenoxy oder C<sub>1-6</sub>-Heteroalkoxy ausgewählt sind, außer dass R<sub>1</sub> und R<sub>4</sub> auch Cyano, Nitro, Carboxyl, Acyl, substituiertes Acyl, Carboxyalkyl sein können;

Ar eine Struktureinheit ist, die beim Einsetzen in Formel (I) einen mehrfach substituierten aromatischen Kohlenwasserstoff oder eine mehrfach substituierte heterocyclische Gruppe bildet;

(m) null oder eins ist;

(n) null oder eine positive ganze Zahl ist;

(p) null oder eins ist;

(q) drei oder vier ist; und

R<sub>11</sub> ein Polymerrest wie ein wasserlösliches Polyalkylenoxid ist.

**[0010]** In bestimmten bevorzugten Aspekten ist B eine Abgangsgruppe, wie N-Hydroxybenzotriazolyl, N-Hydroxyphthalimidyl, Halogen, p-Nitrophenoxy, Imidazolyl, N-Hydroxysuccinimidyl, Thiazolidinylthion oder andere aktivierende Gruppen. Alternativ dazu ist B ein Rest irgendeiner aminohaltigen oder hydroxylhaltigen Verbindung, für die eine oder mehrere der folgenden Eigenschaften wie verbesserte Löslichkeit in Wasser, reduzierte Antigenität, Abgabe von Medikamentenvorstufen und/oder gesteuerte Freisetzung erwünscht sind. Z.B. kann B ein Rest eines Enzyms, Proteins oder einer organischen Verbindung sein, wie Daunorubicin, Doxorubicin, p-Aminoanilin-Senf, Camptothecin, Paclitaxel, Ara C usw.

**[0011]** Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung soll der Ausdruck "Rest" so verstanden werden, dass er den Teil einer biologisch aktiven Verbindung bedeutet, der zurückbleibt, nachdem sie einer Substitutionsreaktion unterzogen wurde, in der der Trägerteil der Medikamentenvorstufe gebunden wurde.

**[0012]** Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung soll der Ausdruck "Alkyl" so verstanden werden, dass er geradkettiges, verzweigt-kettiges, substituiertes C<sub>1-12</sub>-Alkyl, einschließlich Alkoxy, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder substituiertes Cycloalkyl usw. einschließt.

**[0013]** Die zweifachen Medikamentenvorstufen der vorliegenden Erfindung sind somit einzigartige Abgabesysteme. Vorzugsweise wird der polymere Teil durch Hydrolyse oder Esterase-Aktivität zuerst freigesetzt, und dann unterliegt der sich ergebende Rest der "zweiten Medikamentenvorstufen" einer Lactonisierungsreaktion, um die aminhaltige bioaktive Verbindung in vivo zu regenerieren.

**[0014]** Einige der Hauptvorteile der zweifachen Medikamentenvorstufen-Verbindungen der vorliegenden Erfindung bestehen darin, dass sie befähigt sind, aminhaltige oder hydroxylhaltige Verbindungen zu solubilisieren und ihre Halbwertszeiten auszudehnen, verglichen mit den nativen oder sogar "zweiten" Medikamentenvorstufen-Gegenständen. Der polymere Teil kann auch einen die Antigenität reduzierenden Effekt auf die Stammverbindung ausüben. Ein anderer Vorteil der Systeme der vorliegenden Erfindung besteht darin, dass die Bindung zwischen dem Polymerteil und der "zweiten Medikamentenvorstufen"-Verbindung – wie oben beschrieben wurde – so entworfen ist, dass sie mit einer Rate hydrolysiert oder anderweitig gespalten wird, welche es ermöglicht, dass die Verbindung ihre verstärkte Löslichkeit und zirkulierende Halbwertszeit beibehält. Der native Wirkstoff wird jedoch noch nicht an diesem Punkt freigesetzt. Erst nachdem die "zweite Medikamentenvorstufe" der relativ schnellen Lactonisierungsreaktion unterzogen wurde, wird das erwünschte native Molekül oder Stamm-molekül freigesetzt. Es ist leicht ersichtlich, dass dieses Verfahren der zweifachen Medikamentenvorstufe der vorliegenden Erfindung einzigartige und unerwartete Eigenschaften bietet, die die zirkulierende Halbwertszeit und die Löslichkeit nativer oder nicht modifizierter Moleküle verstärkt.

**[0015]** Verfahren zur Herstellung und Verwendung der Verbindungen und Konjugate, die hierin beschrieben werden, werden auch bereitgestellt.

#### Kurze Beschreibung der Zeichnungen

**[0016]** Die [Fig. 1](#) bis [Fig. 4](#) erläutern auf schematische Weise Verfahren zur Herstellung von zweifachen Medikamentenvorstufen der vorliegenden Erfindung.

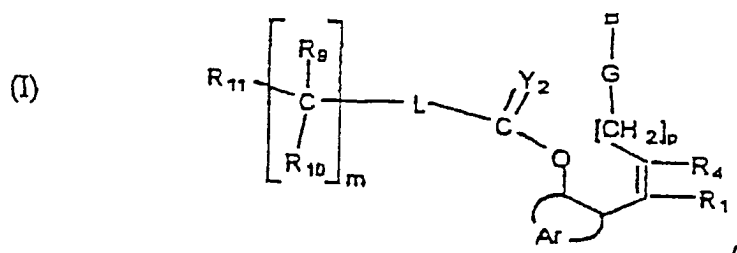
**[0017]** Die [Fig. 5](#) erläutert Reaktionsschemata, die mit den Beispielen 1 bis 6 verbunden sind.

**[0018]** Die [Fig. 6](#) erläutert ein Reaktionsschema, das mit den Beispielen 7 und 8 verbunden ist.

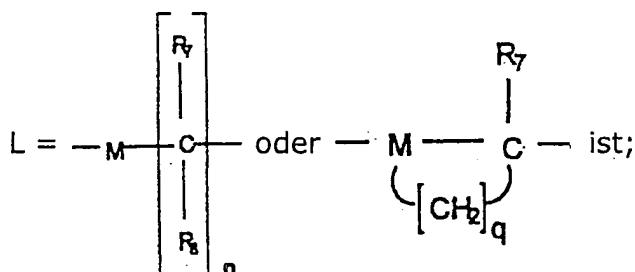
#### Ausführliche Beschreibung der Erfindung

##### A. Formel (I)

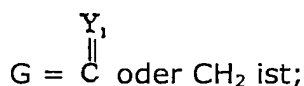
**[0019]** In einem Aspekt der Erfindung werden Verbindungen der Formel (I) bereitgestellt:



wobei



B = H, OH, OSiR<sub>13</sub>, ein Rest einer aminhaltigen Struktureinheit oder ein Rest einer hydroxyhaltigen Struktureinheit ist;



Y<sub>1,2</sub> unabhängig O oder S sind;

M = X oder Q ist, wobei

X eine elektronenziehende Gruppe ist;

Q eine Struktureinheit ist, die ein freies Elektronenpaar aufweist, das sich drei bis sechs Atome von C(=Y<sub>2</sub>) entfernt befindet;

R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> und R<sub>13</sub> unabhängig aus Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigtem C<sub>3-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, substituiertem C<sub>1-6</sub>-Alkyl, substituiertem C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, substituiertem Aryl, Aralkyl, C<sub>1-6</sub>-Heteroalkyl, substituiertem C<sub>1-6</sub>-Heteroalkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Phenoxy oder C<sub>1-6</sub>-Heteroalkoxy ausgewählt sind, außer dass R<sub>1</sub> und R<sub>4</sub> auch Cyano, Nitro, Carboxyl, Acyl, substituiertes Acyl, Carboxyalkyl sein können;

Ar eine Struktureinheit ist, die beim Einsetzen in Formel (I) einen mehrfach substituierten aromatischen Kohlenwasserstoff oder eine mehrfach substituierte heterocyclische Gruppe bildet;

(m) null oder eins ist;

(n) null oder eine positive ganze Zahl ist;

(p) null oder eins ist;

(q) drei oder vier ist; und

R<sub>11</sub> ein Polymerrest ist.

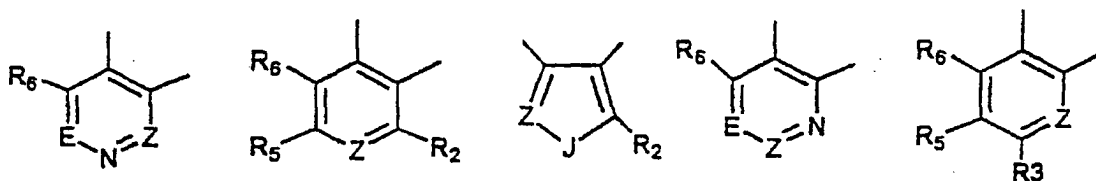
**[0020]** Y<sub>1,2</sub> sind vorzugsweise O und (p) ist vorzugsweise 1. In zusätzlichen bevorzugten Ausführungsformen sind R<sub>1</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, CH<sub>3</sub> oder CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung schließen substituiertes Alkyl Carboxyalkyl, Aminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Hydroxyalkyl und Mercaptoalkyl ein; substituiertes Cycloalkyl schließt Reste wie 4-Chlorcyclohexyl ein; Aryl schließt Reste wie Naphthyl ein; substituiertes Aryl schließt Reste wie 3-Bromphenyl ein; Aralkyl schließt Reste wie Toluy ein; Heteroalkyl schließt Reste wie Ethylthiophen ein; substituiertes Heteroalkyl schließt Reste wie 3-Methoxythiophen ein; Alkoxy schließt Reste wie Methoxy ein, und Phenoxy schließt Reste wie 3-Nitrophenoxy ein. Halogen soll Fluor, Chlor, Iod und Brom einschließen.

#### B. Bevorzugte Aspekte des aromatischen Teils der Formel (I)

**[0021]** Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung stellt Ar einen Rest dar, der sich bei der Bildung eines mehrfach substituierten aromatischen Kohlenwasserstoffs oder einer mehrfach substituierten heterocyclischen Gruppe in der Formel (I) ergibt. Ein entscheidendes Merkmal besteht jedoch darin, dass der Rest von aromatischer Art ist. Im Allgemeinen müssen – damit Aromatizität vorliegt – n-Elektronen innerhalb einer "Wolke" sowohl oberhalb als auch unterhalb der Ebene eines cyclischen Moleküls verteilt sein. Weiterhin muss die Anzahl der n-Elektronen der Hückel-Regel (4n + 2) genügen. Dem Fachmann wird es klar sein, dass eine Unzahl von Resten die Anforderung an die Aromatizität von Ar in der Formel (I) erfüllt und somit geeignet ist, um

hierin verwendet zu werden.

**[0022]** Bevorzugte aromatische Reste der vorliegenden Erfindung schließen ohne Einschränkung die folgenden:



ein, wobei J O, S oder  $\text{NR}_1$  ist, E und Z unabhängig voneinander  $\text{CR}_2$  oder  $\text{NR}_1$  sind, und  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_5$  und  $\text{R}_6$  unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Wasserstoff,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkoxy, Phenoxy,  $\text{C}_{1-8}$ -Heteroalkyl,  $\text{C}_{1-8}$ -Heteroalkoxy, substituiertem  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,  $\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl, substituiertem  $\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl, substituiertem Aryl wie Aryl, das mit Halogen-, Nitro- und Cyano-, Carboxy-, Carboxylalkyl-, Alkylcarbonyl-Resten usw. substituiert sind. In bevorzugten Aspekten der vorliegenden Erfindung sind  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_5$  und  $\text{R}_6$  entweder Wasserstoff oder ein Niederalkyl, d.h.  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl oder substituiertes Alkyl. Mehr bevorzugt sind  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_5$  und  $\text{R}_6$  Wasserstoff. Isomere der fünf- und sechsgliedrigen Ringe werden auch berücksichtigt, ebenso werden Benzo- und Dibenzosysteme wie Anthracen, Naphthalin und deren verwandte Arten berücksichtigt. Besonders bevorzugte Reste basieren auf Cumarin und Cumarin-Derivaten.

### C. Der Bindungsteil der zweifachen Medikamentenvorstufe

**[0023]** Die Bindungen der zweifachen Medikamentenvorstufe der Transportsysteme der vorliegenden Erfindung werden so ausgewählt, dass sie über eine Esterasehydrolysierte Hydrolyse in vivo mit einer Rate hydrolysiert werden, die ausreichende Mengen der "zweiten" Medikamentenvorstufen-Verbindung in einer geeigneten Zeitspanne nach der Verabreichung erzeugt. Der Ausdruck "ausreichende Mengen" für die Zwecke der vorliegenden Erfindung soll eine Menge bedeuten, die später einer ausreichenden Lactonisierung in vivo unterliegt, um die Stammverbindung freizusetzen und einen erwünschten Effekt zu erreichen. In anderen Aspekten dieses Bindungs/Spacer-Rests ist (n) vorzugsweise eine ganze Zahl von etwa 1 bis etwa 12 und mehr bevorzugt 1 oder 2, und  $\text{R}_{7-10}$  sind vorzugsweise Wasserstoff oder ein Niederalkyl, falls es vorliegt.

#### 1. Die elektronenziehende Gruppe X

**[0024]** In der oben beschriebenen Formel (I) kann M X sein, das als eine elektronenziehende Gruppe bezeichnet wird. Insbesondere kann X aus Resten ausgewählt werden, wie O,  $\text{NR}_{12}$ ,



S, SO und  $\text{SO}_2$ , wobei  $\text{Y}_3$  die gleiche Bedeutung hat, wie sie oben für  $\text{Y}_1$  definiert wurde, und  $\text{R}_{12}$  die gleiche Bedeutung hat, wie sie oben für  $\text{R}_1$  definiert wurde, d.h. H,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl, verzweigtes Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkylaralkyl, Heteroalkyl, substituiertes Heteroalkyl oder substituiertes  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl wie Carboxyalkyl, Aminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Hydroxyalkyl oder Mercaptoalkyl, um nur einige zu nennen. Vorzugsweise ist X O,  $\text{NR}_{12}$  oder



und  $\text{R}_{12}$  ist H.

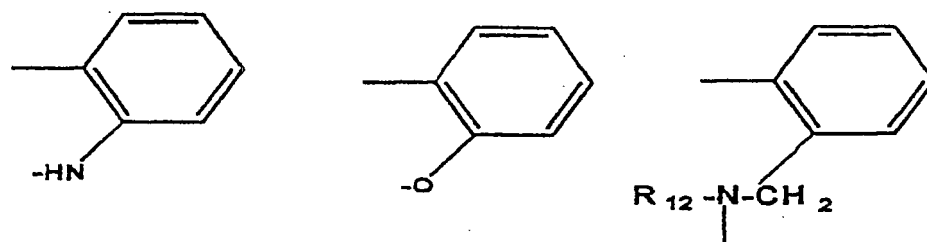
#### 2. O-Teil des Linkers

**[0025]** Wenn M Q – das Polymer – ist, ist  $\text{R}_{11}$  vorzugsweise über ein Heteroatom wie Sauerstoff an Q gebunden. Q ist ein Rest, der ein freies Elektronenpaar enthält, das 3 bis 6 Atome von dem  $\text{C}(=\text{Y}_2)$ -Rest entfernt vorliegt. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das freie Elektronenpaar 5 Atome von diesem Sauerstoff entfernt. Q kann aus der nicht einschränkenden Liste von  $\text{C}_{2-4}$ -Alkyl oder  $\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl- oder Aralkylgruppen ausgewählt werden, die mit einem Vertreter der Gruppe substituiert sind, bestehend aus O, S und  $\text{NR}_{12}$ , wobei  $\text{R}_{12}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Wasserstoff,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl, verzweigtem  $\text{C}_{3-12}$ -Alkyl,  $\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl, substituiertem  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl, substituiertem  $\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl, substituiertem Aryl, Aralkyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Heteroalkyl

und substituiertem C<sub>1-6</sub>-Heteroalkyl. Das freie Elektronenpaar kann irgendwo entlang des Q-Restes vorliegen, solange der definierte Abstand zwischen dem freien Elektronenpaar und dem Sauerstoff beibehalten wird.

**[0026]** In diesen Ausführungsformen ist R<sub>11</sub> über NR<sub>12</sub>, O oder S an Q gebunden. Somit erleichtert Q die Hydrolyse der Medikamentenvorstufen-Bindung durch anhimere Hilfeleistung, weil der freie Elektronenpaar-Rest ein drei- oder sechsgliedriges, vorzugsweise aber fünfgliedriges Ring-Nebenprodukt nach der Hydrolyse der bevorzugten Ester-Bindung bilden kann.

**[0027]** Q kann auch aus der Gruppe ausgewählt werden, bestehend aus C<sub>2-4</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkylgruppen, die mit einem Vertreter der Gruppe substituiert sind, die aus NH, O, S, -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH- und ortho-substituierten Phenylresten besteht, wie



### 3. Wirkstoff- oder Stammrest-Bildung durch Hydrolyse der Medikamentenvorstufe

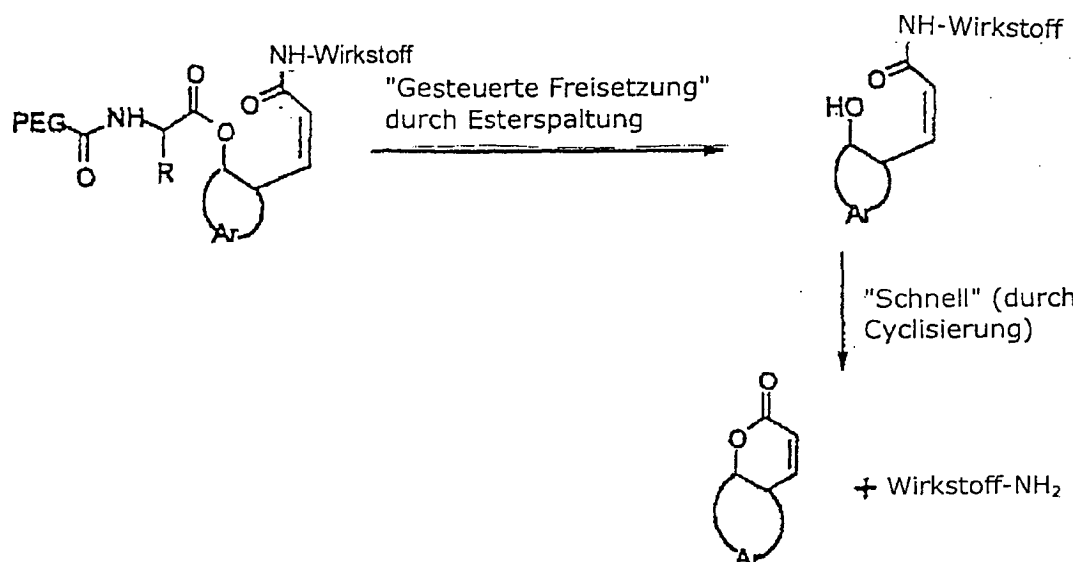
**[0028]** Die Medikamentenvorstufen-Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind so entworfen, dass die Hydrolysegeschwindigkeit größer ist als die Eliminierungsgeschwindigkeit im Plasma.

**[0029]** Die Bindungen, die in den Verbindungen eingeschlossen sind, haben Hydrolysegeschwindigkeiten im Plasma von zu behandelnden Säugern, die ausreichend hoch sind, um zu ermöglichen, dass ausreichende Mengen der Stammverbindungen, d.h. der aminohaltigen bioaktiven Verbindung, vor der Eliminierung freigesetzt werden. Einige bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung, d.h. solche, in denen (n) 1 oder 2 ist, haben ein T<sub>1/2</sub> für die Hydrolyse im Plasma im Bereich von 5 Minuten bis etwa 12 Stunden. Vorzugsweise haben die Zusammensetzungen ein T<sub>1/2</sub> für die Hydrolyse im Plasma im Bereich von 0,5 Stunden bis etwa 8 Stunden und am meisten bevorzugt von etwa 1 Stunde bis etwa 6 Stunden.

### 4. Durch Cumarin und eine Cumarin-artige Verbindung erleichterte Lactonisierung und Regenerierung des nativen Wirkstoffs

**[0030]** Sobald die erste Ester-Hydrolyse der zweifachen Medikamentenvorstufe stattgefunden hat, üblicherweise über die Esterase-Aktivität oder die pH-modierte Aktivität oder die Cyclisierungsreaktion, wird der polymere Rest abgespalten, und der sich ergebende zweite Medikamentenvorstufen-Rest bleibt zurück.

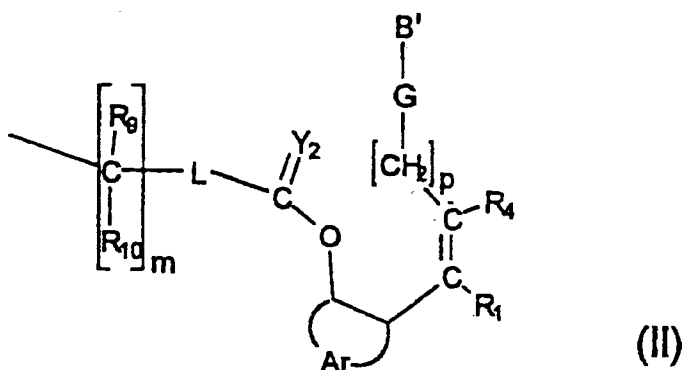
**[0031]** Dieses einzelne Medikamentenvorstufen-Gebilde unterliegt einer weiteren unabhängigen Lactonisierungsreaktion in vivo, um die erwünschte native Verbindung oder Stammverbindung zu erzeugen. Diese spontane Reaktion erfolgt, nachdem die Hydrolyse des polymeren Teils eingetreten ist, und sie wird durch einfaches Entfernen eines Protons von der phenolischen Zwischenstufe initiiert, was die nachfolgende Lactonisierung verursacht, die dann die aminhaltige Stammverbindung freisetzt. Eine repräsentative Reaktion wird nachstehend gezeigt.



## D. Im Wesentlichen nicht-antigene Polymere

**[0032]** Die "zweifachen Medikamentenvorstufen"-Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung schließen einen polymeren Rest  $R_{11}$  ein, der nachstehend ausführlicher beschrieben wird.

**[0033]** In bevorzugten Aspekten der Erfindung schließt  $R_{11}$  eine verkappende Gruppe A ein, die Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkylreste, Carboxyalkyl, Dialkylacyl-Harnstoffalkyl oder eine nachstehend aufgeführte Verbindung der Formel (II) sein kann, die ein Bis-System bildet:



in der B' dasselbe wie B oder ein anderer Vertreter der als B definierten Gruppe ist, und die restlichen Variablen so sind, wie oben in Bezug auf die Formel (I) beschrieben wurde.

**[0034]** Geeignete Beispiele solcher Polymere schließen Polyalkylenoxide ein, wie Polyethylenglycole, die vorzugsweise auch im Wesentlichen nicht-antigen sind. Die allgemeine Formel für PEG und seine Derivate ist  $A'-O-(CH_2CH_2O)_x-(CH_2)_n-A$ , wobei (x) den Polymerisationsgrad (d.h. 10 – 2300) oder die Anzahl der Repetiereinheiten in der Polymerkette darstellt und von der Molmasse des Polymers abhängig ist, (n) Null oder eine positive ganze Zahl ist, (A) eine verkappende Gruppe ist, wie sie hierin definiert ist, d.h. -H, Amino, Carboxy, Halogen,  $C_{1-6}$ -Alkyl oder eine andere aktivierende Gruppe, und A' mit A identisch ist oder ein anderer A-Rest ist. Ebenso brauchbar sind Polypropylenglycole, verzweigte PEG-Derivate wie solche, die in dem US Patent Nr. 5,643,575 der Anmelderin beschrieben werden, "Stern-PEGs" und mehrarmige PEGs wie solche, die im Katalog von Shearwater Polymers, Inc. "Polyethylen Glycol Derivatives 1997-1998" beschrieben werden, wobei auf jede dieser Literaturstellen hierin Bezug genommen wird. Es ist klar, dass das wasserlösliche Polymer hierin funktionalisiert wird, um über M, X oder Q an die Bindung gebunden zu werden. Als ein Beispiel kann der PEG-Teil der Medikamentenvorstufen die folgenden nicht einschränkenden Verbindungen sein:  $-C(=Y)-(CH_2)_n-O-(CH_2CH_2O)_x-A$ ,  $-C(=Y)-Y-(CH_2)_n-O-(CH_2CH_2O)_x-A$  und  $-C(=Y)-NR_{12}-(CH_2)_n-O-(CH_2CH_2O)_x-A$ , wobei Y O oder S ist und  $R_{12}$ , (n) und (x) wie oben definiert sind.

**[0035]** Insbesondere werden Polyethylenglycole (PEGs), monoaktivierte  $C_{1-4}$ -Alkylterminierte PAOs wie Monomethyl-terminierte Polyethylenglycole (mPEGs) bevorzugt, wenn monosubstituierte Polymere erwünscht



sind; bisaktivierte Polyethylenoxide werden bevorzugt, wenn disubstituierte Medikamentenvorstufen erwünscht sind.

**[0036]** Um die erwünschte hydrolysierbare Bindung bereitzustellen, können Mono- oder Disäuren-aktivierte Polymere wie PEG-Säuren oder PEG-Disäuren verwendet werden sowie Mono- oder Di-PEG-Amine und Mono- oder Di-PEG-Diole. Geeignete PAO-Säuren können synthetisiert werden, indem man zuerst mPEG-OH in einen Ethylester überführt und anschließend verseift. Siehe auch H. Gehrhardt et al. Polymer Bulletin 18:487 (1987) und F.M. Veronese et al. Controlled Release 10; 145 (1989). Alternativ dazu kann die PAO-Säure synthetisiert werden, indem man mPEG-OH in einen tert-Butylester überführt und anschließend eine Säurespaltung durchführt. Siehe z.B. das US Patent Nr. 5,605,976 der Anmelderin. Auf die Offenbarungen jeder der obigen Literaturstellen wird hierin Bezug genommen.

**[0037]** Obwohl die Molmassen der PAOs und PEGs in starkem Maße variieren können, werden üblicherweise Polymere im Bereich von 2000 bis etwa 100 000 für die Zwecke der vorliegenden Erfindung ausgewählt. Molmassen von etwa 5000 bis etwa 50 000 werden bevorzugt, und Molmassen von 5000 bis etwa 40 000 werden besonders bevorzugt. Die Molmasse des Polymers, das zum Einschließen in die "zweifache Medikamentenvorstufe" ausgewählt wird, muss ausreichend sein, um eine ausreichende Zirkulierung der "zweifachen Medikamentenvorstufe" vor der Hydrolyse des Linkers bereitzustellen. Innerhalb der oben bereitgestellten Bereiche werden Polymere, die Molmassen im Bereich von wenigstens 20 000 haben, für chemotherapeutische und organische Reste bevorzugt. Im Falle von nucleophilen Verbindungen wie einigen Proteinen, Enzymen und dergleichen werden Polymere mit einer Molmasse im Bereich von etwa 2000 bis etwa 20 000 bevorzugt.

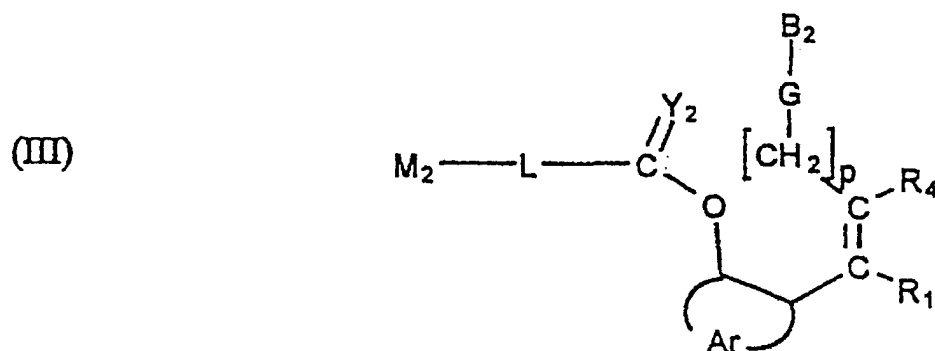
**[0038]** Die hierin eingeschlossenen polymeren Substanzen sind vorzugsweise bei Raumtemperatur wasserlöslich. Eine nicht einschränkende Liste solcher Polymere schließt Folgendes ein: Polyalkylenoxid-Homopolymere wie Polyethylenglycol (PEG) oder Polypropylenglycole, polyoxyethylenierte Polyole, Copolymere derselben und Blockcopolymere derselben, mit der Maßgabe, dass die Wasserlöslichkeit der Blockcopolymere beibehalten wird.

**[0039]** Als Alternative zu Polymeren auf PAO-Basis können effektiv nicht-antigene Materialien wie Dextran, Polyvinylalkohole, Polymere auf Kohlenhydrat-Basis, Hydroxypropylmethacrylamid (HPMA) und Copolymere derselben usw. und dergleichen verwendet werden, wenn der gleiche Aktivierungstyp verwendet wird, wie er hierin für PAOs wie PEG beschrieben wurde. Dem Fachmann wird es klar sein, dass die obige Liste nur der Erläuterung dient und dass alle polymeren Materialien, die die hierin beschriebenen Eigenschaften haben, in Betracht kommen. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung bedeutet "effektiv nichtantigen" alle polymeren Materialien, die in der Technik dafür bekannt sind, dass sie nichttoxisch sind und keine deutliche Immunreaktion in Säugern hervorrufen.

#### E. Das polymere Transportsystem der zweifachen Medikamentenvorstufe

**[0040]** Die zweifachen Medikamentenvorstufen der vorliegenden Erfindung können auf wenigstens zweierlei Arten hergestellt werden. Eine Technik, die schematisch in der [Fig. 1](#) aufgeführt ist, bei der man Cumarin als erläuterndes Material des Ausgangs-Ar-Restes verwendet, schließt Folgendes ein:

- a. die Bereitstellung einer Zwischenverbindung (III)



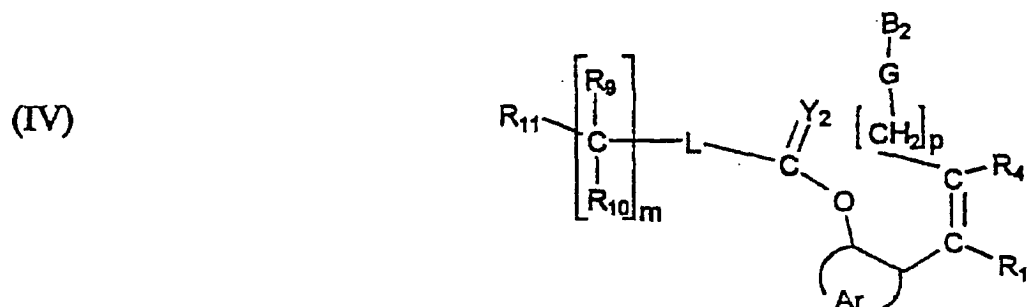
in der  $M_2$  eine abspaltbare oder reversible Schutzgruppe ist,

$B_2$  eine Abgangsgruppe wie OH ist, und alle anderen Variablen so sind, wie oben in Bezug auf die Formel (I) beschrieben wurde;

- b. die Behandlung der Zwischenverbindung (III) mit einer starken Säure wie TFA (Trifluoressigsäure) oder

einer anderen Trihalogenessigsäure, HCl, Schwefelsäure usw. oder durch katalytische Hydrierung, um die Schutzgruppe zu entfernen, und

c. Umsetzung der nicht geschützten Zwischenverbindung (III) mit einem Rest, der mit M reagieren kann, wie einem aktivierten Polymer, d.h. einem Polymer, das eine reaktive funktionelle Gruppe hat (in der [Fig. 1](#) als "R<sub>15</sub>" bezeichnet), z.B. p-Nitrophenyl oder Succinimidylcarbonat, Carbonylimidazol, Thiazolidinthion oder dergleichen, und einem gegebenenfalls vorliegenden Spacer, z.B. R<sub>11</sub>-[CR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>]<sub>m</sub>, um eine aktivierte zweifache Medikamentenvorstufen-Transportform der Formel (IV) zu bilden:



in der alle Variablen so sind, wie in Bezug auf die Formel (I) beschrieben wurde, und gegebenenfalls

d. Binden des Rests der aminhaltigen oder hydroxylhaltigen Stammverbindung an die Verbindung (IV), indem man B<sub>2</sub> in einer Reaktion mit einer aminhaltigen oder hydroxylhaltigen Verbindung wie Medikamentenvorstufen-NH<sub>2</sub> oder Medikamentenvorstufen-OH verdrängt, wie in der [Fig. 1](#) gezeigt wird.

**[0041]** Ähnliche Techniken werden verwendet, wenn andere aromatische Reste verwendet werden. Wie aus den [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) ersichtlich ist, erfolgt die Herstellung der aktivierten Polymersysteme und der zweifachen Medikamentenvorstufen der vorliegenden Erfindung im Wesentlichen auf die gleiche Weise, als wenn Cumarin als Ausgangsmaterial verwendet wird.

**[0042]** Alternativ dazu, wie in der [Fig. 4](#) gezeigt wird, in der auch Cumarin als erläuternder Ar-Rest verwendet wird, kann die Transportform (PEG-Medikamentenvorstufe) wie folgt hergestellt werden:

- Binden des Rests B der aminhaltigen oder hydroxylhaltigen Stammverbindung an die Zwischenverbindung (III),
- Entfernen der Schutzgruppe und
- Umsetzung der nicht geschützten Zwischenverbindung mit einem aktivierten Polymer oder einem Polymer-Spacer, um die aktivierte Medikamentenvorstufe zu bilden.

**[0043]** Dem Fachmann wird es klar sein, dass diese Reaktion verwendet werden kann, um andere Verbindungen auf Aromaten-Basis herzustellen, wenn Nicht-Cumarin-Ausgangsmaterialien verwendet werden, siehe z.B. die Ausgangsmaterialien, die in den [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) verwendet werden.

**[0044]** Obwohl [Fig. 4](#) nicht das Reaktionsschema für einen OH-enhaltenden Empfänger zeigt, würde die Reaktion trotzdem in der Weise verlaufen, die in Form einer Esterbindung erläutert wird, die zwischen dem Wirkstoffrest und dem Transportsystem gebildet wird.

**[0045]** Die Zwischenverbindung (III) kann unter Verwendung von Standardtechniken der organischen Synthese hergestellt werden. Z.B. können blockierte Cumarin-Derivate und verwandte Verbindungen unter Verwendung einer ähnlichen Arbeitsweise synthetisiert werden, wie derjenigen, die von Binghe Wang et al. in Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Band 6, Nr. 23, S. 2823-2826, 1996 oben offenbart wird, wobei auf die Offenbarung dieser Literaturstelle hierin Bezug genommen wird.

**[0046]** Das Binden der aminhaltigen Stammverbindung an die Zwischenverbindung (III) oder die Zwischenverbindung (IV) kann unter Verwendung von Standardtechniken der organischen Synthese durchgeführt werden, wobei man Kuppler verwendet, die dem Fachmann bekannt sind, wie 1,3-Diisopropylcarbodiimid (DIPC), Dialkylcarbodiimide, 2-Halogen-1-alkylpyridiniumhalogenide, 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid (EDC), cyclische Anhydrid von Propanphosphonsäure (PPACA) und Phenylchlorphosphate. Alternativ dazu, wenn B eine gute Abgangsgruppe ist, wie solche, die nachstehend in F.1 aufgeführt werden, ist kein Kuppler erforderlich, und die Reaktion erfolgt in Gegenwart einer Base.

**[0047]** Im Allgemeinen werden die zweifachen Medikamentenvorstufen der vorliegenden Erfindung vorzugsweise hergestellt, indem man entweder die aktivierte Transportform, die oben als Verbindung (IV) beschrieben wurde, mit der Stammverbindung in Gegenwart eines Kupplers wie DIPC, EDC, DMAP, Phenyldichlorphosphat usw. oder einer Base – falls es notwendig ist (siehe [Fig. 1](#)) – umsetzt oder indem man die Stammverbindung an die Zwischenverbindung (Formel III) bindet und danach die sich ergebende Verbindung mit einem aktivierten Polymer umsetzt, wie in der [Fig. 4](#) schematisch gezeigt wird. In jedem Fall wird die sich ergebende konjugierte zweifache Medikamentenvorstufen-Zusammensetzung dann unter Verwendung von Techniken gewonnen oder isoliert, die dem Fachmann bekannt sind, d.h. umkristallisiert und dann filtriert.

**[0048]** Vorzugsweise werden die Substituenten in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Toluol, DMF oder Mischungen derselben umgesetzt. Die Umsetzung wird vorzugsweise auch in Gegenwart einer Base wie Dimethylaminopyridin, Diisopropylethylamin, Pyridin, Triethylamin usw., um irgendwelche gebildeten Säuren zu neutralisieren, und bei einer Temperatur von 0 °C bis etwa 40 °C (Raumtemperatur) durchgeführt.

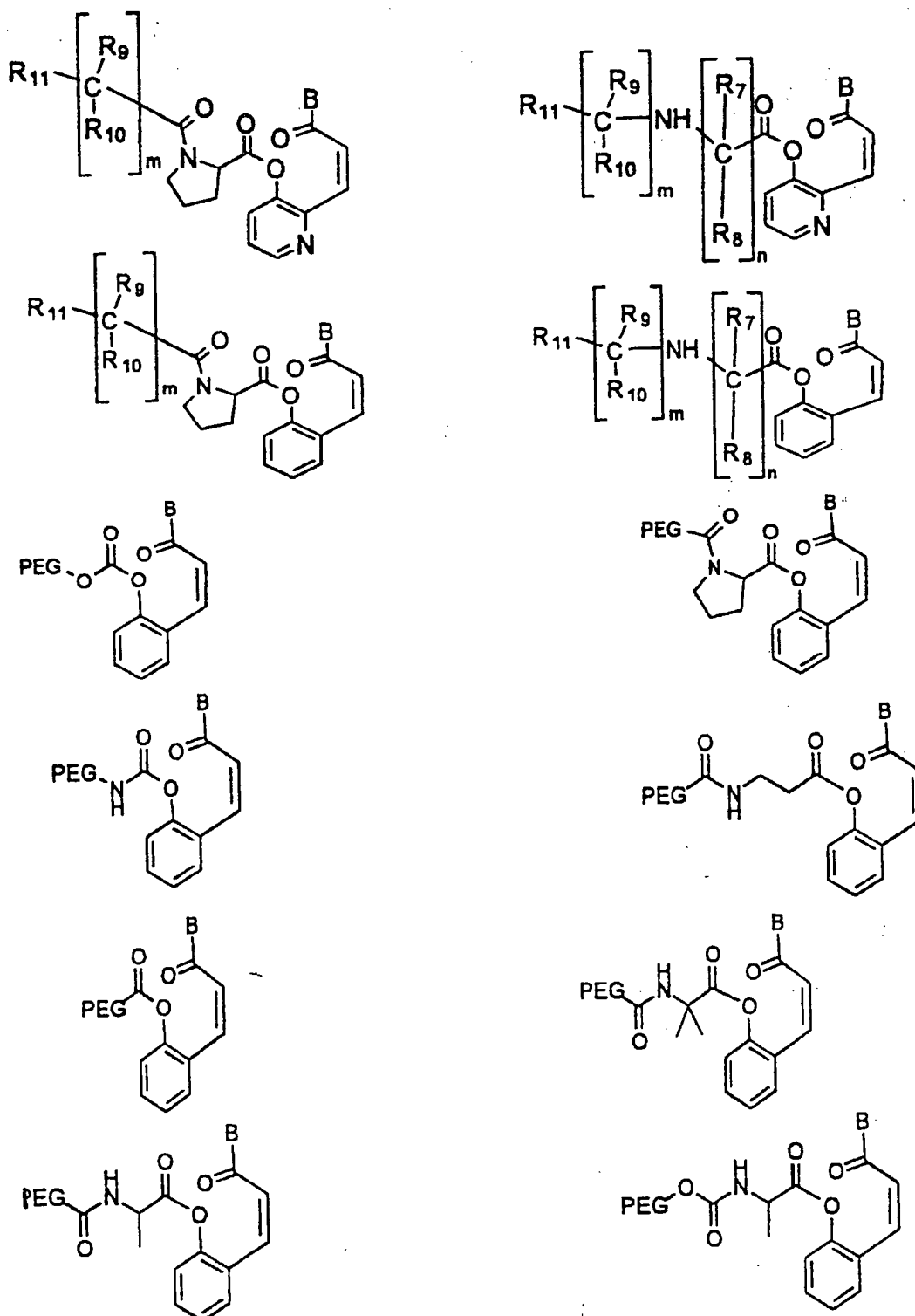
**[0049]** Das Entfernen der Schutzgruppe wird auf die gleiche Weise durchgeführt, wie im ersten Verfahren beschrieben wurde.

## F. Die Abgangsgruppe oder der Rückstandsteil "B"

### 1. Abgangsgruppen

**[0050]** In solchen Ausführungsformen, in denen B eine Abgangsgruppe ist, schließen geeignete Gruppen ohne Einschränkungen Reste ein wie N-Hydroxybenzotriazolyl, Halogen, N-Hydroxyphthalimidyl, p-Nitrophenoxy, Imidazolyl, N-Hydroxysuccinimidyl, Thiazolidinylthion oder andere gute Abgangsgruppen, wie dem Fachmann klar ist. Die Abgangsgruppen werden an den aromatischen Teil, d.h. den Cumarin- oder Cumarinderivat-Teil, der Verbindung gebunden, nachdem der "zweifache" Medikamentenvorstufen-Anteil, d.h. das PEG und der Spacer gebunden wurden. Siehe zur Erläuterung Verfahren A in [Fig. 1](#). Im letzten Schritt wird, anstatt den zweifachen Medikamentenvorstufen-Trägeranteil mit einem Wirkstoff-NH<sub>2</sub> oder Wirkstoff-OH umzusetzen, derselbe mit einem Rest umgesetzt, der das Binden der erwünschten Abgangsgruppe ergibt, d.h. PNP-Chlorformiat oder Disuccinimidylcarbonat (DSC) usw. Die Synthesereaktionen, die hierin verwendet und beschrieben werden, sind dem Fachmann ohne eine übermäßige Durchführung von Versuchen geläufig. Zum Zwecke der Erläuterung und nicht der Einschränkung werden die aktivierten Formen des zweifachen Medikamentenvorstufen-Transportsystems, d.h. wenn B eine Abgangsgruppe und kein Wirkstoffrest ist, im Allgemeinen folgendermaßen hergestellt: Acylierung einer Verbindung der Formel (III) mit einem Rest, die das Binden des polymeren Teils ergibt, und die anschließende Umsetzung der sich ergebenden acylierten Verbindung mit einer aktivierenden Gruppe, um die Kopplung an einen Empfänger zu erreichen, z.B. Verbindungen wie 4-Nitrophenylchlorformiat, DSC, Carbonyldiimidazol, Thiazolidinthion usw., um das erwünschte "aktivierte" Derivat bereitzustellen.

**[0051]** Sobald die "aktivierte" Form der zweifachen PEG-Medikamentenvorstufe an ihrem Platz vorliegt, ist sie zur Konjugation mit einer aminhaltigen oder hydroxylhaltigen Verbindung bereit. Einige bevorzugte aktivierte Transportformen sind nachstehend aufgeführt.



## 2. Reste von aminhaltigen Verbindungen

**[0052]** In solchen Ausführungsformen der Erfindung, in denen B ein Rest einer aminhaltigen Verbindung ist, schließt eine nichteinschränkende Liste solcher geeigneten Verbindungen Reste von organischen Verbindungen, Enzymen, Proteinen, Polypeptiden usw. ein. Organische Verbindungen schließen ohne Einschränkung Folgendes ein: Reste wie Anthracyclin-Verbindungen, einschließlich Daunorubicin, Doxorubicin, p-Aminoanilin-Senf, Ara-C (Cytosinarabinsid) und verwandte Verbindungen, Gemcitabin usw. Alternativ dazu kann B Folgendes sein: ein Rest eines aminhaltigen kardiovaskulären Mittels, eines antineoplastischen Mittels, eines Antiinfektionsmittels, eines Antimykotikums wie Nystatin oder Amphotericin B, eines angstbeseitigenden Mittels, eines gastrointestinalen Mittels, eines Aktivierungsmittels des zentralen Nervensystems, eines Analgetikums, eines Fertilitätsmittels, eines Kontrazeptivums, eines entzündungshemmenden Mittels, eines steroiden Mittels, eines antiurezämischen Mittels, eines vasodilatatorischen Mittels, eines vasokonstriktorisches Mittels usw.

**[0053]** Geeignete Proteine, Polypeptide, Enzyme, Peptide und dergleichen, die wenigstens eine verfügbare Aminogruppe pro Polymer-Trägerbindung haben, schließen Materialien ein, die physiologische oder pharmazeutische Aktivitäten haben, sowie solche, die befähigt sind, Reaktionen in organischen Lösungsmitteln zu katalysieren. Die einzige andere Anforderung an die aminhaltigen Materialien besteht darin, dass sie wenigstens einen gewissen Teil der Aktivität beibehalten, die mit dem nicht modifizierten Protein, Enzym, Peptid usw. verbunden ist, nachdem der Transportteil der Medikamentenvorstufe hydrolysiert wurde.

**[0054]** Proteine, Polypeptide und Peptide von Bedeutung schließen – ohne aber auf dieselben beschränkt zu sein – die folgenden ein: Hämoglobin, Serumproteine wie Blutfaktoren, einschließlich der Faktoren VII, VIII und IX, Immunglobuline, Cytokine wie Interleukine, d.h. IL-1 bis IL-13,  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Interferone, Koloniestimulierende Faktoren, einschließlich der Granulocyt-Kolonie stimulierenden Faktoren, von Blutplättchen abgeleitete Wachstumsfaktoren und Phospholipaseaktivierendes Protein (PLAP). Andere Proteine von allgemeinem biologischen oder therapeutischen Interesse schließen folgende ein: Insulin, Pflanzenproteine wie Lectine und Ricine, Tumornekrosefaktoren und verwandte Proteine, Wachstumsfaktoren wie transformierende Wachstumsfaktoren wie TGF $\alpha$ s oder TGF $\beta$ s und epidermale Wachstumsfaktoren, Hormone, Somatomedine, Erythropoietin, pigmentierte Hormone, Hypothalamus-freisetzende Faktoren, antidiuretische Hormone, Prolactin, chorionisches Gonadotropin, Follikel-stimulierendes Hormon, Thyroid-stimulierendes Hormon, Gewebe-Plasminogenaktivator und dergleichen. Immunglobuline von Interesse schließen IgG, IgE, IgM, IgA, IgD und Fragmente derselben ein.

**[0055]** Einige Proteine wie Interleukine, Interferone und Kolonie-stimulierende Faktoren existieren auch in einer nicht-glycolisierten Form, üblicherweise als Ergebnis der Verwendung von Rekombinationstechniken. Die nicht-glycolisierten Versionen befinden sich unter den Proteinen der vorliegenden Erfindung.

**[0056]** Enzyme von Interesse schließen die folgenden ein: Kohlenhydrat-spezifische Enzyme, proteolytische Enzyme, Oxidoreduktasen, Transferasen, Hydrolasen, Lyasen, Isomerasen und Ligasen. Ohne auf bestimmte Enzyme beschränkt zu sein, schließen Beispiele von interessierenden Enzymen folgende ein: Asparaginase, Arginase, Arginindeaminase, Adenosindeaminase, Superoxiddismutase, Endotoxinasen, Catalasen, Chymotrypsin, Lipasen, Uricasen, Adenosindiphosphatase, Tyrosinasen und Bilirubinoxidase. Kohlenhydrat-spezifische Enzyme von Interesse schließen Glucoseoxidasen, Glucodasen, Galactosidasen, Glucocerebrosidasen, Glucouronidasen usw. ein.

**[0057]** Ebenfalls eingeschlossen ist hierin jedes Teil eines biologischen Polymers, das in vivo Bioaktivität aufzeigt. Dieses schließt Aminosäure-Sequenzen, Nucleinsäuren (DNA, RNA), Peptid-Nucleinsäuren (PNA), Antikörperfragmente, einkettige bindende Proteine, siehe z.B. das US Patent Nr. 4,946,778, auf das hierin Bezug genommen wird, bindende Moleküle, die Fusionen von Antikörpern oder Fragmenten, polyklonale Antikörper, monoklonale Antikörper und katalytische Antikörper einschließen.

**[0058]** Die Proteine oder Teile derselben können unter Verwendung von Techniken hergestellt oder isoliert werden, die dem Fachmann bekannt sind, wie Gewebekultur, Extraktion aus tierischen Quellen oder durch rekombinante DNA-Methodiken. Transgene Quellen der Proteine, Polypeptide, Aminosäure-sequenzen und dergleichen werden auch berücksichtigt. Solche Materialien werden aus transgenen Tieren erhalten, d.h. Mäusen, Schweinen, Kühen usw., wobei die Proteine in Milch, Blut oder Geweben exprimiert werden. Transgene Insekten und Baculovirus-Expressionssysteme werden auch als Quellen in Betracht gezogen. Darüber hinaus liegen auch mutierte Versionen von Proteinen wie mutierte Interferone im Bereich der Erfindung.

**[0059]** Andere Proteine von Interesse sind Allergenproteine wie Ambrosienkraut, Antigen E, Honigbienen gift, Milbenallergen und dergleichen. Die Obigen dienen zur Erläuterung der Proteine, die für die vorliegende Erfindung geeignet sind. Es ist klar, dass solche Proteine, wie sie hierin definiert sind, die nicht speziell erwähnt wurden, aber eine verfügbare Aminogruppe aufweisen, auch beabsichtigt sind und im Bereich der vorliegenden Erfindung liegen.

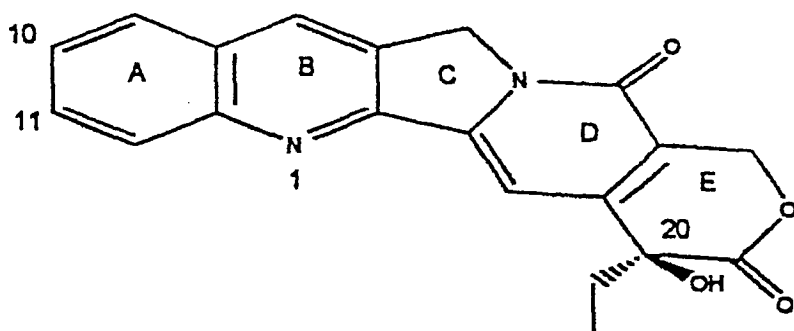
**[0060]** In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die aminohaltige Verbindung eine biologisch aktive Verbindung, die für eine medizinische oder diagnostische Anwendung bei der Behandlung von Tieren, z.B. Säugern, einschließlich Menschen, geeignet ist, und zwar unter Bedingungen, unter denen eine solche Behandlung erwünscht ist. Die obige Liste soll der Erläuterung und nicht der Einschränkung von Verbindungen dienen, die modifiziert werden können. Der Fachmann wird realisieren, dass andere derartige Verbindungen ohne übermäßige Versuchsdurchführungen gleichermaßen modifiziert werden können. Es ist klar, dass solche biologisch aktiven Materialien, die nicht speziell erwähnt wurden, aber geeignete Aminogruppen aufweisen, auch beabsichtigt sind und im Bereich der vorliegenden Erfindung liegen.

**[0061]** Die einzigen Einschränkungen bezüglich der Typen von aminohaltigen Molekülen, die hierin zum Einschließen geeignet sind, bestehen darin, dass wenigstens eine (primäre oder sekundäre) aminhaltige Position verfügbar ist, die mit einem Trägerteil reagieren kann oder sich an dasselbe binden kann, und kein wesentlicher Verlust an Bioaktivität vorliegt, nachdem das zweifache Medikamentenvorstufensystem die Stammverbindung freigesetzt und regeneriert hat.

### 3. Reste von hydroxylhaltigen Verbindungen

#### a. Camptothecin und verwandte Topoisomerase-I-Hemmer

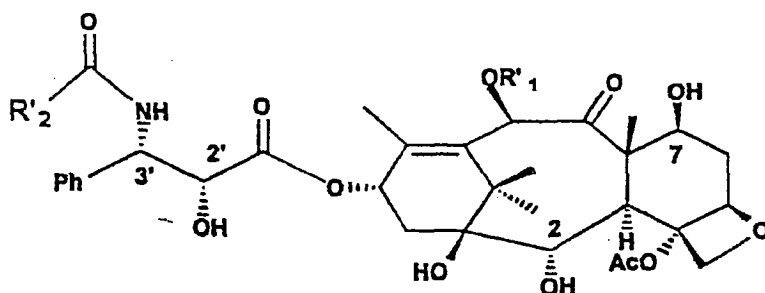
**[0062]** Camptothecin ist ein wasserlösliches zytotoxisches Alkaloid, das durch *Camptotheca accuminata*-Bäume – heimisch in China – und *nothapodytes foetida*-Bäume – heimisch in Indien – erzeugt wird. Camptothecin und verwandte Verbindungen und Analoge sind auch dafür bekannt, dass sie potentielle Antikrebs- oder Antitumormittel sind, und es wurde gezeigt, dass sie diese Aktivitäten *in vitro* und *in vivo* aufweisen. Camptothecin und verwandte Verbindungen sind auch Kandidaten für die Umwandlung in die zweifachen Medikamentenvorstufen der vorliegenden Erfindung. Camptothecin und bestimmte verwandte Analoga haben die folgende Struktur:



**[0063]** Aus dieser Kernstruktur wurden verschiedene bekannte Analoga hergestellt. Z.B. kann der A-Ring in einer der Positionen 10 oder 11 oder beiden Positionen 10 und 11 mit OH substituiert sein. Der A-Ring kann auch in der Position 9 mit einem geradkettigen oder verzweigt-kettigen  $C_{1-30}$ -Alkyl oder  $C_{1-17}$ -Alkoxy substituiert sein, gegebenenfalls durch ein Heteroatom, d.h. O oder S, mit dem Ring verbunden. Der B-Ring kann in der Position 7 mit einem geradkettigen oder verzweigt-kettigen  $C_{1-30}$ -Alkyl oder substituiertem Alkyl,  $C_{5-8}$ -Cycloalkyl,  $C_{1-30}$ -Alkoxy, Phenylalkyl usw., Alkylcarbamat, Alkylcarbaziden, Phenylhydrazin-Derivaten, Amino, Aminoalkyl, Aralkyl usw. substituiert sein. Andere Substitutionen sind an den C-, D- und E-Ringen möglich. Siehe z.B. die US Patente Nr. 5,004,758, 4,943, 579, RE 32,518, auf deren Inhalt hierin Bezug genommen wird. Solche Derivate können unter Verwendung bekannter Synthesetechniken ohne übermäßige Versuche hergestellt werden. Bevorzugte hierin zu verwendende Camptothecin-Derivate schließen solche ein, die einen 20-OH-Rest oder einen anderen OH-Rest einschließen, der befähigt ist, mit aktivierten Formen der hierin beschriebenen Polymer-Transportsysteme direkt zu reagieren oder mit den verbindenden Rest-Zwischenverbindungen zu reagieren, z.B. Iminodieessigsäure usw., die dann an ein Polymer wie PEG gebunden werden. Die Bezugnahme auf Camptothecin-Analoga erfolgte hierin zum Zwecke der Erläuterung und nicht der Einschränkung.

#### b. Taxane und Paclitaxel-Derivate

**[0064]** Eine Klasse von Verbindungen, die in den zweifachen Medikamentenvorstufen-Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eingeschlossen ist, sind Taxane. Zum Zwecke der vorliegenden Erfindung schließt der Begriff "Taxan" alle Verbindungen in der Taxan-Familie der Terpene ein. Somit liegen Taxol (Paclitaxel), 3'-substituierte tert.-Butoxycarbonylamin-Derivate (Taxotere) und dergleichen sowie andere Analoga, die unter Verwendung von organischen Standardtechniken leicht synthetisiert werden können oder aus kommerziellen Quellen wie Sigma Chemical of St. Louis, Missouri erhältlich sind, im Bereich der vorliegenden Erfindung. Repräsentative Taxane sind nachstehend aufgeführt.



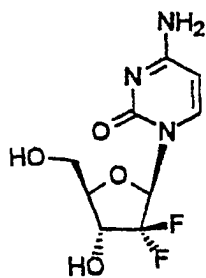
**Paclitaxel:**  $R'_1 = C_6H_5$ ;  $R'_2 = CH_3CO$ ; **Taxotere:**  $R'_1 = (CH_3)_3CO$ ;  $R'_2 = H$

**[0065]** Es wurde gefunden, dass diese Derivate wirksame Antikrebsmittel sind. Zahlreiche Untersuchungen weisen darauf hin, dass diese Mittel eine Aktivität gegenüber verschiedenen bösartigen Geschwülsten haben. Zur Zeit ist ihre Anwendung u.a. durch ihre geringe Verfügbarkeit, die schlechte Wasserlöslichkeit und die Überempfindlichkeit stark eingeschränkt. Es ist klar, dass andere Taxane, einschließlich der 7-Arylcarbamate und der 7-Carbazate, die in den US-Patenten 5,622,986 und 5,547,981 der Anmelderin offenbart werden, auch in den zweifachen Medikamentenvorstufen der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sein können. Auf den Inhalt der obigen US- Patente wird hierin Bezug genommen.

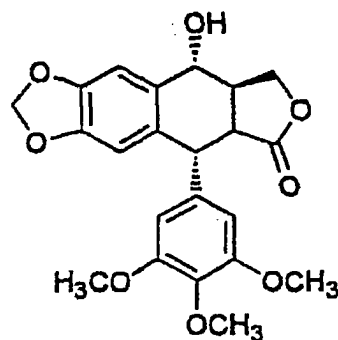
**[0066]** Die einzige Einschränkung in Bezug auf das Taxan besteht darin, dass es zur Durchführung einer auf Hydroxyl basierenden Substitutionsreaktion wie in der 2'-Position befähigt sein muss. Paclitaxel ist jedoch ein bevorzugtes Taxan.

#### c. Zusätzliche biologisch aktive Reste

**[0067]** Zusätzlich zu den obigen Molekülen können die zweifachen Medikamentenvorstufen-Formulierungen der vorliegenden Erfindung unter Verwendung vieler anderer Verbindungen hergestellt werden, z.B. können biologisch aktive Verbindungen wie Gemcitabin:

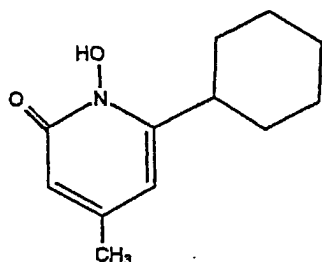
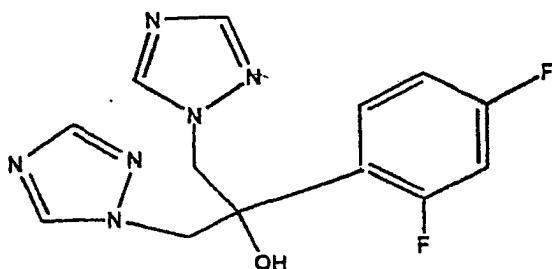


oder Podophyllotoxin



oder

Antimykotika auf Triazol-Basis wie Fluconazol:



oder Ciclopirox

verwendet werden.

**[0068]** Die Stammverbindungen, die für zweifachen Medikamentenvorstufen-Formen ausgewählt werden, müssen nicht im Wesentlichen wasserunlöslich sein, obwohl die zweifachen Medikamentenvorstufen auf Polymer-Basis der vorliegenden Erfindung besonders gut geeignet sind, um solche wasserunlöslichen Verbindungen zu liefern. Andere brauchbare Stammverbindungen schließen z.B. Folgendes ein: bestimmte niedermolekulare, biologisch aktive Proteine, Enzyme und Peptide, einschließlich der Peptidoglycane, sowie andere Antitumor-Mittel, kardiovaskuläre Mittel wie Forskolin, antineoplastische Mittel wie Combretastatin, Vinblastin, Doxorubicin, Ara-C, Maytansin usw.; Antiinfektionsmittel wie Vancomycin, Erythromycin usw.; Antimykotika wie Nystatin, Amphotericin B, Triazole, Papulocandine, Pneumocandine, Echinocandine, Polyoxine, Nikkomycine, Pradimicine, Benanomycine usw., siehe "Antibiotics That Inhibit Fungal Cell Wall Development" Annu. Rev. Microbiol. 1994, 48:471-97, wobei auf den Inhalt dieser Literaturstelle hierin Bezug genommen wird; angstbeseitigende Mittel, gastrointestinale Mittel, Aktivierungsmittel des zentralen Nervensystems, Analgetika; Fertilitätsmittel oder Kontrazeptiva, entzündungshemmende Mittel, steroidale Mittel, antiurezämische Mittel, kardiovaskuläre Mittel, vasodilatatorische Mittel, vasokonstriktorisches Mittel und dergleichen.

**[0069]** Es ist darauf hinzuweisen, dass die Stammverbindungen, die zum Einfügen in die zweifachen Medikamentenvorstufen-Zusammensetzungen der Erfindung brauchbar sind, von sich aus Substanzen/Verbindungen sein können, die nach der hydrolytischen Freisetzung aus der gebundenen Zusammensetzung nicht aktiv sind, die aber aktiv werden, nachdem sie einem weiteren chemischen Verfahren/einer weiteren chemischen Reaktion unterzogen wurden. Z.B. kann ein Antikrebsmittel, das durch das zweifache Medikamentenvorstufen-Transportsystem in den Blutstrom abgegeben wird, inaktiv bleiben, bis es in eine Krebs- oder Tumorzelle eintritt, wonach es durch die chemischen Reaktionen der Krebs- oder Tumorzelle aktiviert wird, z.B. durch eine enzymatische Reaktion, die für die Zelle einzigartig ist.



**[0070]** Nach der Konjugation wird der verbleibende Teil der aminhaltigen oder hydroxyhaltigen Verbindung als Rest der nichtkonjugierten Verbindung bezeichnet.

#### 4. Polymere Hybrid-Transportsysteme

**[0071]** In einem anderen Aspekt der Erfindung werden Hybridtypen des polymeren zweifachen Medikamentenvorstufensystems, das hierin beschrieben wird, bereitgestellt. Insbesondere schließt das Hybridsystem nicht nur das reversible zweifache Medikamentenvorstufensystem ein, sondern auch ein zweites polymeres System, das auf mehreren permanenten Typen von Bindungen basiert. Die Hybride können durch wenigstens zwei Verfahren hergestellt werden. Z.B. kann das zweifache Medikamentenvorstufen-Protein-Konjugat auf Aromaten-Basis zuerst hergestellt werden und dann unter Verwendung irgendeines in der Technik bekannten aktivierten Polymers wie Thiazolidinthion- oder Succinimidylcarbonataktiviertem PEG PEG-ylert werden. Alternativ dazu kann die permanentere Konjugatbildungsreaktion zuerst durchgeführt werden (d.h. die Stammverbindung wird PEG-ylert), und die sich ergebenden Konjugate können verwendet werden, um die zweifachen Medikamentenvorstufen-Konjugate auf Aromaten-Basis, die hierin beschrieben werden, zu bilden. Es ist klar, dass die Hybridsysteme für Proteine, Enzyme und dergleichen besser geeignet sind, bei denen mehrfache Aminogruppen oder eine Kombination von Amino- und Hydroxylgruppen zum Binden an die polymere Amino-Medikamentenvorstufe verfügbar sind. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung ist es klar, dass "aktivierte Polymere" Polymere einschließen, die eine oder mehrere terminale Gruppen enthalten, welche befähigt sind, mit einer oder mehreren  $\alpha$ -Aminogruppen,  $\varepsilon$ -Aminogruppen, Histidin-Stickstoffatomen, Carboxylgruppen, Sulfhydrylgruppen usw. zu reagieren, die an Enzymen, Proteinen usw. vorliegen, sowie solchen Gruppen, die bei synthetisch hergestellten organischen Verbindungen vorliegen.

**[0072]** Der aktivierende terminale Rest kann jede Gruppe sein, die die Konjugation der Polymere mit dem biologisch aktiven Material, d.h. Protein, Enzym usw., erleichtert, und zwar entweder vor oder nachdem das zweifache Medikamentenvorstufen-Transportsystem der vorliegenden Erfindung synthetisiert wurde. Siehe z.B. das US Patent Nr. 4,179,337, auf dessen Inhalt hierin Bezug genommen wird. Solche aktivierenden Gruppen können ein Rest sein, der aus dem Folgenden ausgewählt ist:

I. Funktionellen Gruppen, die zur Umsetzung mit einer Aminogruppe befähigt sind, wie:

- a) Carbonate wie p-Nitrophenyl oder Succinimidyl; siehe z.B. das US Patent Nr. 5,122,614, auf das hierin Bezug genommen wird;
- b) Carbonylimidazol;
- c) Azlactone, siehe z.B. das US Patent Nr. 5,321,095, auf das hierin Bezug genommen wird;
- d) cyclische Imidthione, siehe z.B. das US Patent Nr. 5,349,001, auf das hierin Bezug genommen wird, oder
- e) Isocyanate oder Isothiocyanate.
- f) aktive Ester wie N-Hydroxysuccinimidyl oder N-Hydroxybenzotriazolyl.

II. Funktionellen Gruppen, die zur Umsetzung mit Carbonsäuregruppen und reaktiven Carbonylgruppen befähigt sind, wie

- a) primäre Amine oder
- b) Hydrazin- und Hydrazid-funktionelle Gruppen wie Acylhydrazide, Carbozate, Semicarbazate, Thiocarbazate usw.

III. Funktionellen Gruppen, die zur Umsetzung mit Mercapto- oder Sulfhydrylgruppen wie Maleimiden befähigt sind; siehe z.B. den Katalog von Shearwater Polymers "Polyethylene Glycol Derivatives 1997-1998", auf den hierin Bezug genommen wird;

IV. Funktionellen Gruppen, die zur Umsetzung mit Hydroxylgruppen wie (Carbon)säuren oder anderen nucleophilen Verbindungen befähigt sind, welche mit einem elektrophilen Zentrum reagieren können, wie Isocyanat, aktivierte Ester oder Carbonate, cyclische Imide, Thione usw.

**[0073]** Der aktivierende Rest kann auch einen Spacer-Rest einschließen, der proximal zum Polymer angeordnet ist. Der Spacer-Rest kann ein Heteroalkyl, Alkoxy, Alkyl mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen oder sogar eine zusätzliche Polymerkette sein. Die Spacer-Reste können unter Verwendung von Standard-Synthesetechniken zugegeben werden.

#### G. Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von Säugern

**[0074]** Ein anderer Aspekt der vorliegenden Erfindung umfasst die Herstellung von Medikamenten, die die Verbindungen der Erfindung umfassen, damit dieselben bei Verfahren zur Behandlung verschiedener medizinischer Zustände bei Säugern verwendet werden können. Die Verfahren schließen die Verabreichung einer effektiven Menge einer Zusammensetzung der Erfindung – wie hierin beschrieben wurde –, wie der zweifache Medikamentenvorstufe Doxorubicin, an einen Säuger der einer solchen Behandlung bedarf, ein. Die Medika-

mentenvorstufen-Zusammensetzungen sind für u.a. die Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die denjenigen ähnlich sind, die mit der Stammverbindung behandelt werden, z.B. Enzymersatz-Therapie, neoplastische Erkrankung, Reduktion der Tumor-Belastung. Verhinderung der Metastasis von Neoplasmen und Verhinderung des Wiederauftretens des Tumorwachstums/neoplastischen Wachstums in Säugern.

**[0075]** Die Menge der Medikamentenvorstufe, die verabreicht wird, hängt von der Menge des darin eingeschlossenen Stammoleküls ab. Im Allgemeinen ist die Menge der Medikamentenvorstufe, die bei Behandlungsverfahren verwendet wird, die Menge, die auf wirksame Weise das erwünschte therapeutische Ergebnis bei Säugern erreicht. Natürlich hängen die Dosierungen der verschiedenen Medikamentenvorstufen-Verbindungen etwas von der Stammverbindung, der Rate der in vivo Hydrolyse, der Molmasse des Phosphors usw. ab. Im Allgemeinen werden zweifache polymere Medikamentenvorstufen-Derivate von Stickstoff-Senf-Derivaten in Mengen verabreicht, die von etwa 5 mg/m<sup>2</sup> pro Tag bis etwa 500 mg/m<sup>2</sup> pro Tag reichen. Der oben beschriebene Bereich dient der Erläuterung, und der Fachmann wird die optimale Dosierung der ausgewählten Medikamentenvorstufe auf der Basis der klinischen Erfahrung und der Behandlungsindikation bestimmen. Tatsächliche Dosierungen sind dem Fachmann ohne übermäßige Versuchsdurchführungen klar.

**[0076]** Die Zusammensetzungen, einschließlich der Medikamentenvorstufen, der vorliegenden Erfindung können in einer oder mehreren pharmazeutischen Zusammensetzungen eingeschlossen sein, um Säugern verabreicht zu werden. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können in Form einer Lösung, Suspension, Tablette, Kapsel oder dergleichen vorliegen, die gemäß Verfahren hergestellt werden, die in der Technik wohlbekannt sind. Es wird auch in Betracht gezogen, dass die Verabreichung solcher Zusammensetzungen über orale/parenterale Wege erfolgen kann, und zwar in Abhängigkeit von den Erfordernissen des Fachmanns. Eine Lösung und/oder Suspension der Zusammensetzung kann z.B. als Trägervehikel verwendet werden, um die Zusammensetzung durch irgendein in der Technik bekanntes Verfahren, z.B. durch intravenöse, intramuskuläre, subdermale Injektion und dergleichen, zu injizieren oder zu infiltrieren.

**[0077]** Eine solche Verabreichung kann auch durch Infusion in einen Körperzwischen- oder -hohlraum sowie durch Inhalation und/oder intranasale Wege erfolgen. In bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung werden die Medikamentenvorstufen Säugern, die derselben bedürfen, jedoch parenteral verabreicht.

#### H. Beispiele

**[0078]** Die folgenden Beispiele dienen nur dem weiteren Verständnis der Erfindung, sie sind jedoch keineswegs so aufzufassen, dass der effektive Bereich der Erfindung darauf eingeschränkt ist. Die unterstrichenen fetten Zahlen, die in den Beispielen aufgeführt sind, entsprechen denen in den Figuren.

#### Beispiel 1

Verbindung 1: t-Boc-prolinester von 1-O-t-Butyldimethylsilyl-3-(2'-hydroxyphenyl)-2-propenol, 1.

**[0079]** 1,3-Diisopropylcarbodiimid (392 mg, 3,11 mmol) wird zu einer Mischung von 0,5 g (1,89 mmol) 1-O-t-Butyldimethylsilyl-3-(2'-hydroxyphenyl)-2-propenol 1 (das unter Verwendung der Arbeitsweise von B. Wang, et al., Bioorg. & Med Chem. Lett., 1996, 6, 945 synthetisiert wurde), 568 mg (4,66 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 668 mg (3,11 mmol) N-t-Bocprolin in 15 ml wasserfreiem Dichlormethan bei 0 °C gegeben. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie auf Silicagel (Ethylacetat-Hexan = 3:7, v/v) gereinigt, um 2 zu ergeben.

#### Beispiel 2

Verbindung 3: t-Boc-prolinester von 3-(2'-Hydroxyphenyl)-2-propenol.

**[0080]** Eine Lösung von 2,82 g (6,10 mmol) 2 in 10 ml Tetrahydrofuran, 10 ml Wasser und 30 ml Eisessig wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, um das Produkt 3 zu ergeben.

#### Beispiel 3

Verbindung 4: Oxidation von t-Boc-prolinester von 3-(2'-hydroxyphenyl)-2-propenol, 3

**[0081]** Eine Lösung von 1,4 g (4,1 mmol) 3 in 75 ml wasserfreiem Dichlormethan wird zu einer Lösung von

1,64 g (7,6 mmol) Pyridiniumchlorchromat in 75 ml wasserfreiem Dichlormethan gegeben. Die Mischung wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird durch Celite filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird durch Silicagel-Säulenchromatographie (Ethylacetat/Hexan – 3:7, v/v) gereinigt. Das Produkt – ein Aldehyd – wird in 4,1 ml Acetonitril gelöst, und 132 mg (1,1 mmol) Natriumphosphat in 1,65 ml Wasser werden zu der Lösung gegeben. Eine Lösung von 648 mg (5,7 mmol) 80%igem Natriumchlorit in 5,7 ml Wasser wird langsam zu der Mischung in einem Eis-Wasser-Bad gegeben. Die Mischung wird 2 Stunden lang gerührt, und die Umsetzung wird mit Natriumsulfit abgeschreckt, anschließend erfolgt die Zugabe von 1N HCl, um den pH auf 1 bis 2 einzustellen. Die Mischung wird mit Ethylacetat (75 ml) extrahiert. Die organische Schicht wird mit Salzlösung (2 × 25 ml) gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt, um 4 zu ergeben.

#### Beispiel 4

Verbindung 5: Trifluoressigsäure-Salz des Prolinesters von 3-(2'-Hydroxyphenyl)-2-propensäure

**[0082]** 0,55 g (1,52 mmol) 4 werden in 10 ml Trifluoressigsäure-Dichlormethan (1:1, v/v) 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, um 5 zu ergeben.

#### Beispiel 5

Verbindung 7: Kopplung von 5 mit PEG (40 kDa)-dithiazolidinthion, 6.

**[0083]** 52,6 mg (0,41 mmol) N,N-Diisopropylethylamin werden, zu einer Lösung aus 65 mg (0,17 mmol) 5 und 1 g (0,025 mmol) PEG (40 kDa)-dithiazolidinthion (6) in 15 ml wasserfreiem Dichlormethan gegeben. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und der Rückstand wird aus 2-Propanol umkristallisiert, um 7 als weißen Feststoff zu ergeben.

#### Beispiel 6

Verbindung 9: Kopplung von 7 mit Daunorubicin-Hydrochlorid, 8.

**[0084]** 13,2 mg (0,07 mmol) 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid werden zu der Mischung von 0,35 g (0,01 mmol) 7, 29 mg (0,05 mmol) Daunorubicin-Hydrochlorid (8), 13,9 mg (0,14 mmol) N-Methylmorpholin und 6,97 mg (0,05 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan bei 0 °C gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt, und der Rückstand wird aus 2-Propanol (50 ml) umkristallisiert, um 9 zu ergeben.

#### Beispiel 7

Verbindung 10: Kopplung von 7 mit N-Hydroxysuccinimid

**[0085]** 2,5 g (0,47 mmol) 7 und 108 mg (0,94 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 40 ml wasserfreiem Dichlormethan bei 0 °C gelöst. 114 mg (0,94 mmol) DMAP und 118 mg (0,94 mmol) DIPC werden zu der Mischung gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und der Rückstand wird aus 2-Propanol umkristallisiert, um 10 als weißen Feststoff zu ergeben.

#### Beispiel 8

Verbindung 12: Konjugation von 10 mit (L)-Asparaginase.

**[0086]** 450 mg (0,083 mmol, 317 Äquivalente) PEG-Linker 10 werden zu 37,5 mg (416 µl, 0,00027 mmol) nativer (L)-Asparaginase 11 in 3 ml Natriumphosphat-Puffer (0,1 M, pH 7,8) unter leichtem Rühren gegeben. Die Lösung wird 30 Minuten bei 30 °C gerührt. Eine GPC-Säule (Zorbax GF-450) wird verwendet, um die PEG-Konjugation zu messen: das PEG-Asp-Konjugat 12 hat eine Retentionszeit von etwa 8,5 min. Am Ende der Umsetzung (wie durch das Fehlen von nativem Enzym angezeigt wird) wurde die Mischung mit 12 ml des Formulierungspuffers (0,05 M Natriumphosphat, 0,85 % Natriumchlorid, pH 7,3) verdünnt und mit einem Centriprep-Konzentrator (Amicon) diafiltriert, der eine Grenzmolmasse von 50 000 Dalton hat, um das nicht umgesetzte PEG zu entfernen. Die Diafiltration wird nach Bedarf bei 4 °C fortgesetzt, bis kein freies PEG mehr durch

Vermischen gleicher Mengen von Filtrat und 0,1 % PMA (Polymethacrylsäure in 0,1 M HCl) nachgewiesen wird.

**[0087]** Das Produkt 12 ist in basischer Puffer-Lösung während ausgedehnter Zeitspannen nicht stabil, daher wird die Lösung lyophilisiert und 12 wird in einem Gefrierschrank ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) gelagert. Nach einer derartigen 15tägigen Lagerung zeigt die GPC-Analyse eine Zersetzung von weniger als 0,8 % an. Es wird gefunden, dass die spezifische Aktivität von frisch hergestelltem 12 etwa 137 IU/mg (native Asparaginase = 217 IU/mg) beträgt. Die Proteinmodifizierung von Asparaginase mit SS-PEG (ein permanenter Linker) unter Verwendung der Arbeitsweise, die derjenigen entspricht, die in dem oben erwähnten US Patent Nr. 4,179,337 beschrieben wurde, ergibt ein permanent gebundenes PEG-Konjugat mit einer ähnlichen Aktivität von 120 IU/mg. Ein TN-BS-Assay wird verwendet, um die prozentuale Modifizierung des Proteins zu berechnen, und das Biuret-Assay wird verwendet, um die Protein-Konzentration zu prüfen.

#### Beispiel 9

##### Verbindung 13: Ein Protein-Hybrid – Konjugation von 12 mit SS-PEG

**[0088]** 393 mg (0,073 mmol, 70 Äquivalente) 10 werden mit 150 mg (1,664 ml, 0,00106 mmol) nativer (L)-Asparaginase 11 in 30 ml Natriumphosphat-Puffer (0,1 M, pH 7,8), wie im Beispiel 8 beschrieben wurde, 15 Minuten bei  $30^{\circ}\text{C}$  umgesetzt, um eine Lösung von 12 bereitzustellen, wobei (y) die Anzahl der Polymerstränge darstellt, die an die L-Asparaginase gebunden sind, anschließend erfolgt die Zugabe von 1,272 g (0,245 mmol, 230 Äquivalente) SS-PEG. Die Reaktionslösung wird weitere 15 Minuten gerührt. Der pH der Reaktionsmischung wird mit 0,5 M Natriumhydroxid bei 7,8 gehalten. Die Reaktionsmischung wird mit 30 ml sterilem Wasser verdünnt und unter Verwendung eines Centriprep-Konzentrators (Amicon) mit einer Grenzmolmasse von 50 000 Dalton diafiltriert, um irgendwelches nicht umgesetztes PEG zu entfernen. Die Diafiltration wird nach Bedarf bei  $4^{\circ}\text{C}$  fortgesetzt, bis kein freies PEG mehr durch Vermischen gleicher Mengen von Filtrat und 0,1 % PMA (Polymethacrylsäure in 0,1 M HCl) nachgewiesen wird. Eine GPC-Säule (Zorbax GF-450) wird verwendet, um den Verlauf der Reaktion zu verfolgen. Die abschließende Lösung des Produkts 13 (in der [Fig. 6](#) nicht gezeigt) wird lyophilisiert und in einem Gefrierschrank aufbewahrt.

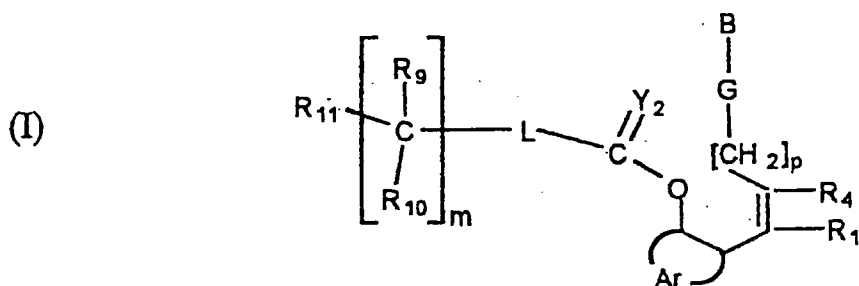
#### Beispiel 10

##### Verbindung 14: Demonstration des selektiven Entfernens von reversiblen PEG-Linker aus dem Hybrid 13 – Bildung einer permanent modifizierten Asparaginase 14.

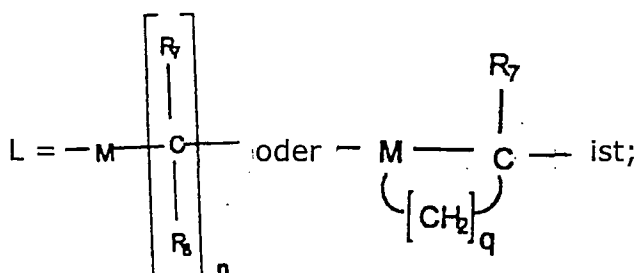
**[0089]** 100 mg von Hybrid-Linker modifizierter Asparaginase 13 werden in 30 ml Phosphat-Puffer eines pH-Wertes von 7,8 gelöst und über Nacht bei  $30^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Lösung wird mit 30 ml sterilem Wasser verdünnt und mit einem Centriprep-Konzentrator (Amicon) mit einer Grenzmolmasse von 50 000 Daltons diafiltriert, um das freie PEG zu entfernen, das durch selektive Abspaltung des konjugierten vom reversiblen PEG-Linker 7 gebildet wird. Die Lösung enthält nun nur SS-PEG-konjugierte Asparaginase 14. Somit wird der reversible Linker hydrolysiert, wobei nur das relativ permanent gebundene PEG, das an Asparaginase gebunden ist, zurückbleibt.

### Patentansprüche

1. Verbindung der Formel:



wobei



B = N, OH, OSiR<sub>13</sub>, ein Rest einer aminhaltigen Verbindung oder ein Rest einer hydroxyhaltigen Verbindung ist;

G =  $\begin{array}{c} Y_1 \\ || \\ C \end{array}$  oder CH<sub>2</sub> ist;

Y<sub>1,2</sub> unabhängig O oder S sind;

M = X oder Q ist, wobei

X eine elektronenziehende Gruppe ist;

Q eine Struktureinheit ist, die ein freies Elektronenpaar aufweist, das sich drei bis sechs Atome von C(=Y<sub>2</sub>) entfernt befindet;

R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> und R<sub>13</sub> unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigtem C<sub>3-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, substituiertem C<sub>1-6</sub>-Alkyl, substituiertem C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, substituiertem Aryl, Aralkyl, C<sub>1-6</sub>-Heteroalkyl, substituiertem C<sub>1-6</sub>-Heteroalkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Phenoxy, C<sub>1-6</sub>-Heteroalkoxy besteht;

R<sub>1</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigtem C<sub>3-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, substituiertem C<sub>1-6</sub>-Alkyl, substituiertem C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, substituiertem Aryl, Aralkyl, C<sub>1-6</sub>-Heteroalkyl, substituiertem C<sub>1-6</sub>-Heteroalkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Phenoxy, C<sub>1-6</sub>-Heteroalkoxy, Cyano, Nitro, Carboxy, Acyl, substituiertem Acyl, Carboxyalkyl besteht;

Ar eine Struktureinheit ist, die beim Einsetzen in Formel (I) einen mehrfach substituierten aromatischen Kohlenwasserstoff oder eine mehrfach substituierte heterocyclische Gruppe bildet;

(m) null oder eins ist;

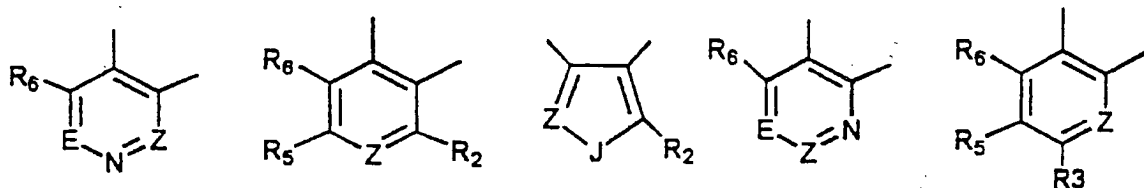
(n) null oder eine positive ganze Zahl ist;

(p) null oder eins ist;

(q) drei oder vier ist; und

R<sub>11</sub> ein Polymerrest ist.

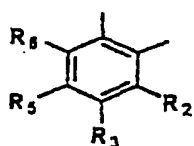
2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei die durch Ar gebildete aromatische Struktureinheit aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgenden besteht:



wobei J = O, S oder NR<sub>1</sub> ist, E und Z unabhängig CH, O, S oder NR<sub>1</sub> sind und R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus folgenden besteht: Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Phenoxy, C<sub>1-8</sub>-Heteroalkyl, C<sub>1-8</sub>-Heteroalkoxy, substituiertem C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, substituiertem C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl und Aryl, das mit Struktureinheiten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus

folgenden besteht: Halogen-, Nitro- und Cyano-; Carboxy-, Carboxyalkyl und Alkylcarbonyl.

3. Verbindung gemäß Anspruch 2, wobei es sich bei der durch Ar gebildeten aromatischen Struktureinheit um



handelt.

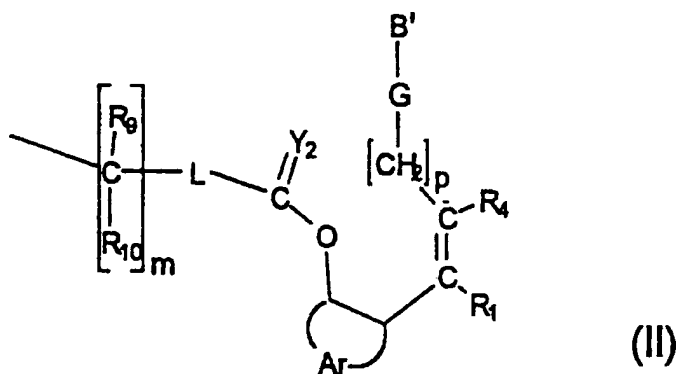
4. Verbindung gemäß Anspruch 3, wobei  $R_2$  und  $R_5$   $C_{1-6}$ -Alkyl sind.

5. Verbindung gemäß Anspruch 3, wobei  $R_2$  und  $R_5$  Methyl sind.

6. Verbindung gemäß Anspruch 3, wobei  $R_3$  und  $R_6$  Wasserstoff sind.

7. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei  $R_{11}$  weiterhin eine verkappende Gruppe A umfasst.

8. Verbindung gemäß Anspruch 7, wobei A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff,  $CO_2H$ ,  $C_{1-6}$ -Alkylstruktureinheiten, Dialkylacylharnstoffalkyl und



besteht, wobei  $B'$  dasselbe wie B oder ein anderer Vertreter der als B definierten Gruppe ist.

9. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei  $R_1$  und  $R_4$  unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff,  $CH_3$  und  $CH_2CH_3$  besteht.

10. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei das substituierte  $C_{1-6}$ -Alkyl aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Carboxyalkyl, Aminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Hydroxyalkyl und Mercaptoalkyl besteht.

11. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei X aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus O,  $NR_{12}$ ,



S, SO und  $SO_2$  besteht;

wobei  $Y_3$  O oder S ist und wobei  $R_{12}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl, verzweigtem  $C_{3-12}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, substituiertem  $C_{1-6}$ -Alkyl, substituiertem  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl, substituiertem Aryl, Alkyl,  $C_{1-6}$ -Heteroalkyl und substituiertem  $C_{1-6}$ -Heteroalkyl besteht.

12. Verbindung gemäß Anspruch 11, wobei X aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus O,  $NR_{12}$  und



besteht.

13. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei Q aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C<sub>2-4</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkylgruppen, die mit einem Vertreter der aus NH, O, S, -CH<sub>2</sub>-C(O)-NH- und orthosubstituiertem Phenyl bestehenden Gruppe substituiert ist, besteht.

14. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei (n) eine ganze Zahl von etwa 1 bis etwa 12 ist.

15. Verbindung gemäß Anspruch 14, wobei (n) = 1 oder 2 ist.

16. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei (m) = 0 ist.

17. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei (p) = 1 ist.

18. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei (q) = 3 ist.

19. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei Y<sub>1-2</sub> = O sind.

20. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R<sub>11</sub> ein Polyalkylenoxid umfasst.

21. Verbindung gemäß Anspruch 20, wobei das Polyalkylenoxid Polyethylenglycol umfasst.

22. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei das Polymer ein Molekulargewicht von etwa 2000 bis etwa 100 000 hat.

23. Verbindung gemäß Anspruch 22, wobei das Polymer ein Molekulargewicht von etwa 5000 bis etwa 40 000 hat.

24. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R<sub>11</sub> aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -C(=Y)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>-A, -C(=Y)-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>-A und -C(=Y)-NR<sub>12</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>-A besteht, wobei

R<sub>1</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Heteroalkyl, substituiertem C<sub>1-6</sub>-Heteroalkyl und substituiertem C<sub>1-6</sub>-Alkyl besteht;

(n) null oder eine positive ganze Zahl ist;

Y = O oder S ist;

A eine verkappende Gruppe ist; und

(x) den Polymerisationsgrad darstellt.

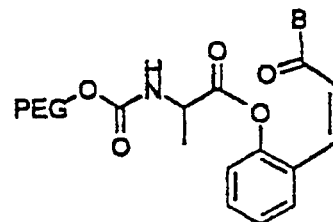
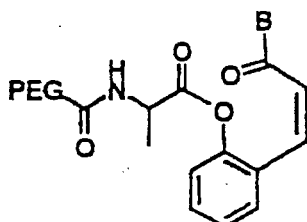
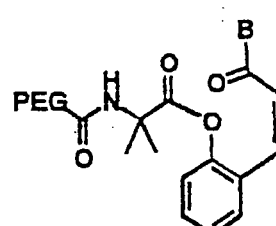
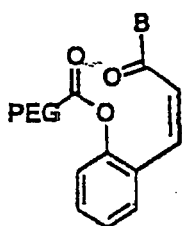
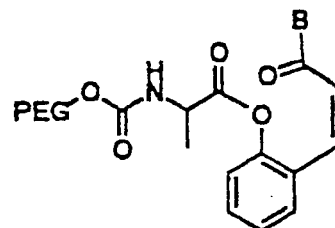
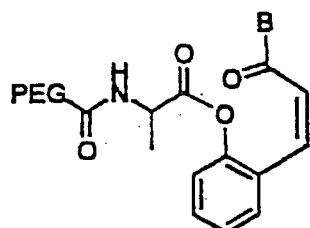
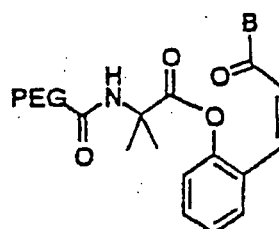
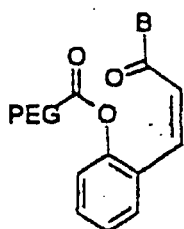
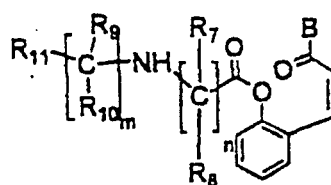
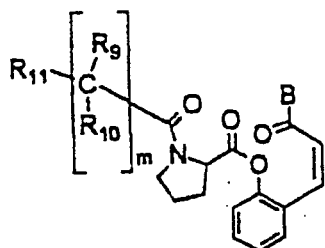
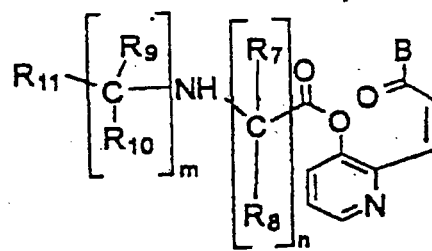
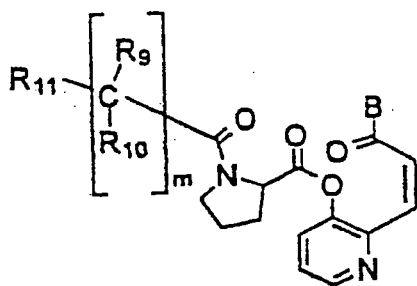
25. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei B eine Abgangsgruppe ist, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus N-Hydroxybenzotriazolyl, Halogen, N-Hydroxyphthalimidyl, p-Nitrophenoxy, Imidazolyl, N-Hydroxysuccinimidyl, Thiazolidinylthion oder einer säureaktivierenden Gruppe besteht.

26. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei B ein Rest eines Vertreters der Gruppe ist, die aus Anthracyclinen, Daunorubicin, Doxorubicin, p-Hydroxyanilinsenfgas, Ara-C und Gemcitabin besteht.

27. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei B ein Rest eines Enzyms, Proteins, Peptids oder einer aminhaltigen Verbindung ist.

28. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei B ein zweites polymeres Transportsystem umfasst.

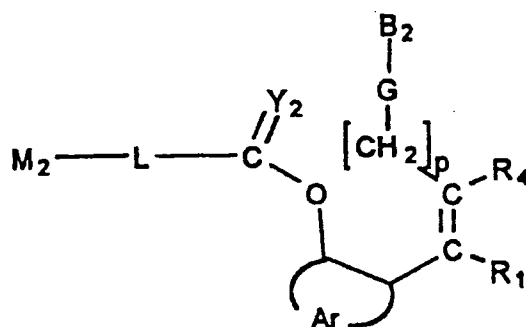
29. Verbindung gemäß Anspruch 1, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgenden besteht:



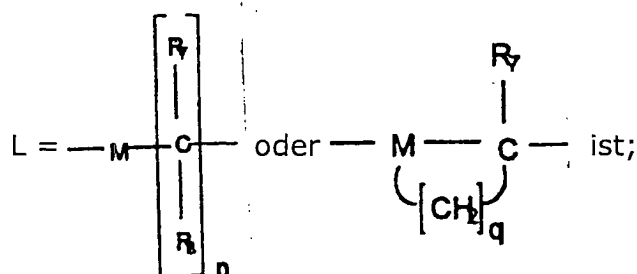
30. Verfahren zur Herstellung einer Medikamentenvorstufentransportform, umfassend:  
a. In-Kontakt-Bringen einer Zwischenverbindung (III)



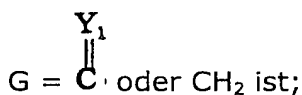
(III)



wobei  $M_2$  eine abspaltbare oder reversible Schutzgruppe ist;



$B_2$  eine Abgangsgruppe ist;



$Y_{1,2}$  unabhängig O oder S sind;

$M = X$  oder  $Q$  ist, wobei

$X$  eine elektronenziehende Gruppe ist;

$Q$  eine Struktureinheit ist, die ein freies Elektronenpaar aufweist, das sich drei bis sechs Atome von  $C(=Y_2)$  entfernt befindet;

$R_1$  und  $R_4$  unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl, verzweigtem  $C_{3-12}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, substituiertem  $C_{1-6}$ -Alkyl, substituiertem  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl, substituiertem Aryl, Aralkyl,  $C_{1-6}$ -Heteroalkyl, substituiertem  $C_{1-6}$ -Heteroalkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, Phenoxy,  $C_{1-6}$ -Heteroalkoxy, Cyano, Nitro, Carboxy, Acyl, substituiertem Acyl, Carboxyalkyl besteht;

$R_7$ ,  $R_8$  und  $R_{13}$  unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl, verzweigtem  $C_{3-12}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, substituiertem  $C_{1-6}$ -Alkyl, substituiertem  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl, substituiertem Aryl, Aralkyl,  $C_{1-6}$ -Heteroalkyl und substituiertem  $C_{1-6}$ -Heteroalkyl besteht;

$Ar$  eine Struktureinheit ist, die beim Einsetzen in Formel (I) einen mehrfach substituierten aromatischen Kohlenwasserstoff oder eine mehrfach substituierte heterocyclische Gruppe bildet;

(n) null oder eine positive ganze Zahl ist;

(p) null, eins oder zwei ist;

(q) drei oder vier ist;

mit einer Säure, so dass die Zwischenverbindung (III) von Schutzgruppen befreit wird; und

b. Umsetzen der von Schutzgruppen befreiten Zwischenverbindung mit einem aktivierten Polymer.

31. Verfahren gemäß Anspruch 30, das weiterhin den folgenden Schritt umfasst:

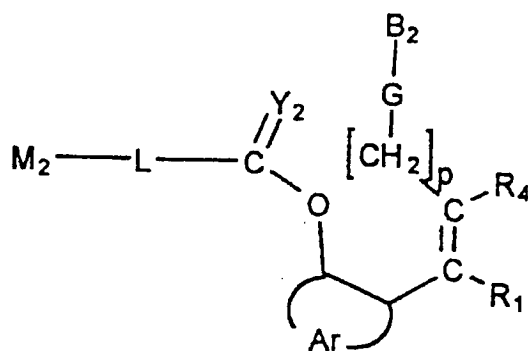
c. Umsetzen der resultierenden Verbindung von Schritt b mit einer aminhaltigen oder hydroxyhaltigen Verbindung unter Bildung eines Konjugats.

32. Verfahren gemäß Anspruch 31, das weiterhin das Umsetzen des Konjugats mit einem aktivierten Polymer unter Bildung eines polymeren Hybridtransportsystems umfasst.

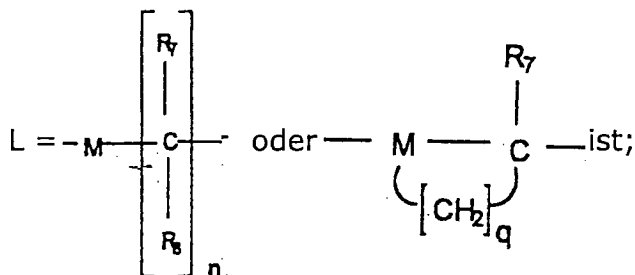
33. Verfahren zur Herstellung einer Medikamentenvorstufentransportform, umfassend:

a. Bereitstellen einer Zwischenverbindung (III)

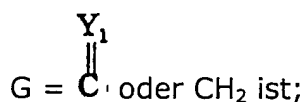
(III)



wobei  $M_2$  eine absplittbare oder reversible Schutzgruppe ist;



B eine Abgangsgruppe ist;



$Y_{1,2}$  unabhängig O oder S sind;

$M = X$  oder  $Q$  ist, wobei

$X$  eine elektronenziehende Gruppe ist;

$Q$  eine Struktureinheit ist, die ein freies Elektronenpaar aufweist, das sich drei bis sechs Atome von  $C(=Y_2)$  entfernt befindet;

$R_1$  und  $R_4$  unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl, verzweigtem  $C_{3-12}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, substituiertem  $C_{1-6}$ -Alkyl, substituiertem  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl, substituiertem Aryl, Aralkyl,  $C_{1-6}$ -Heteroalkyl, substituiertem  $C_{1-6}$ -Heteroalkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, Phenoxy,  $C_{1-6}$ -Heteroalkoxy, Cyano, Nitro, Carboxy, Acyl, substituiertem Acyl, Carboxyalkyl besteht;

$R_7$ ,  $R_8$  und  $R_{13}$  unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl, verzweigtem  $C_{3-12}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, substituiertem  $C_{1-6}$ -Alkyl, substituiertem  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl, substituiertem Aryl, Aralkyl,  $C_{1-6}$ -Heteroalkyl und substituiertem  $C_{1-6}$ -Heteroalkyl besteht;

Ar eine Struktureinheit ist, die beim Einsetzen in Formel (I) einen mehrfach substituierten aromatischen Kohlenwasserstoff oder eine mehrfach substituierte heterocyclische Gruppe bildet;

(n) null oder eine positive ganze Zahl ist;

(p) null, eins oder zwei ist;

(q) drei oder vier ist; und

b. Koppeln der Zwischenverbindung (III) mit einer aminhaltigen Verbindung oder einer hydroxyhaltigen Verbindung unter Bildung einer zweiten Zwischenstufe;

c. Befreien der zweiten Zwischenstufe von Schutzgruppen mit einer Säure; und

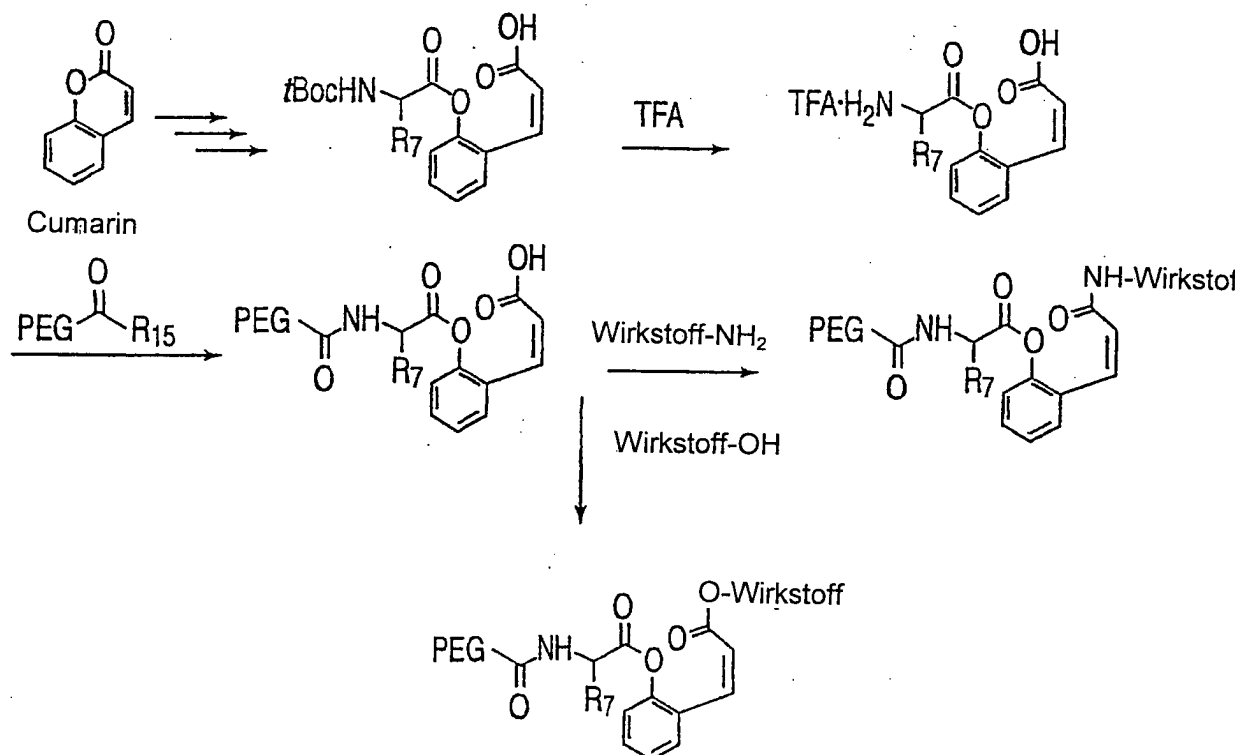
d. Umsetzen der von Schutzgruppen befreiten zweiten Zwischenstufe mit einem aktivierten Polymer.

34. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei B ein Rest einer aminhaltigen oder hydroxyhaltigen Verbindung ist, zur Verwendung als Medikament.

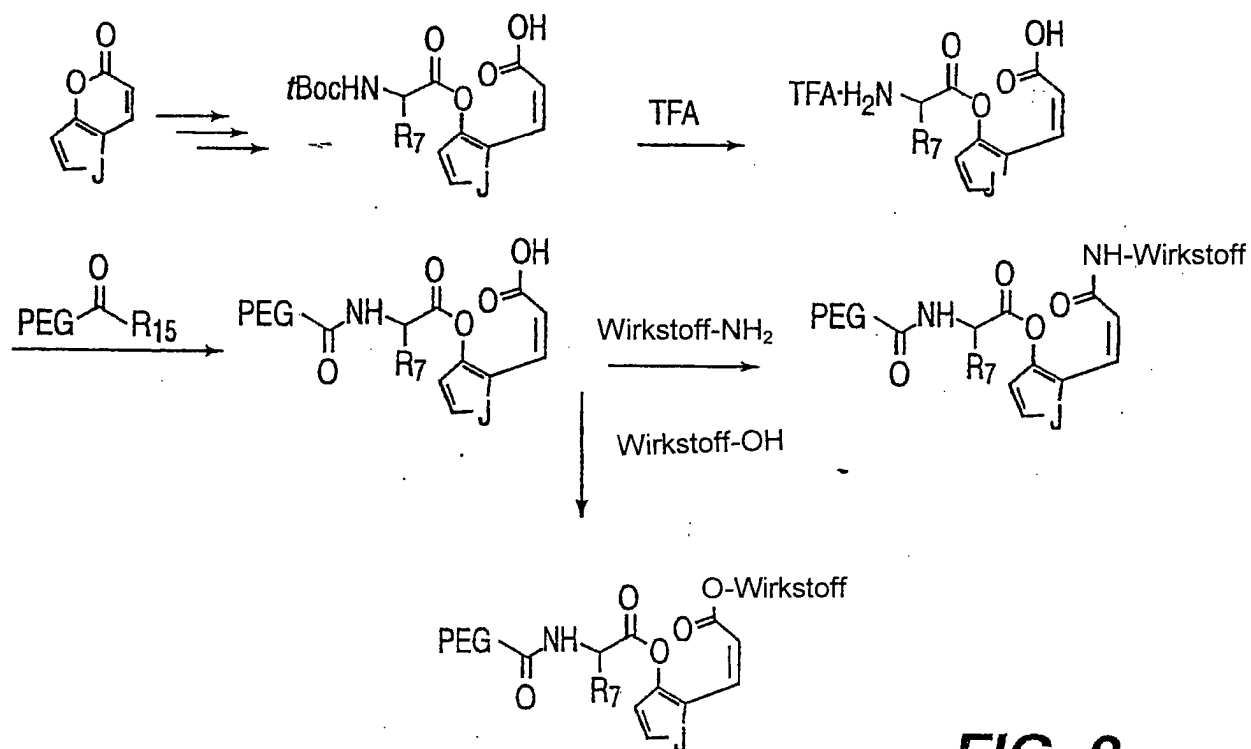
Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

## Anhängende Zeichnungen

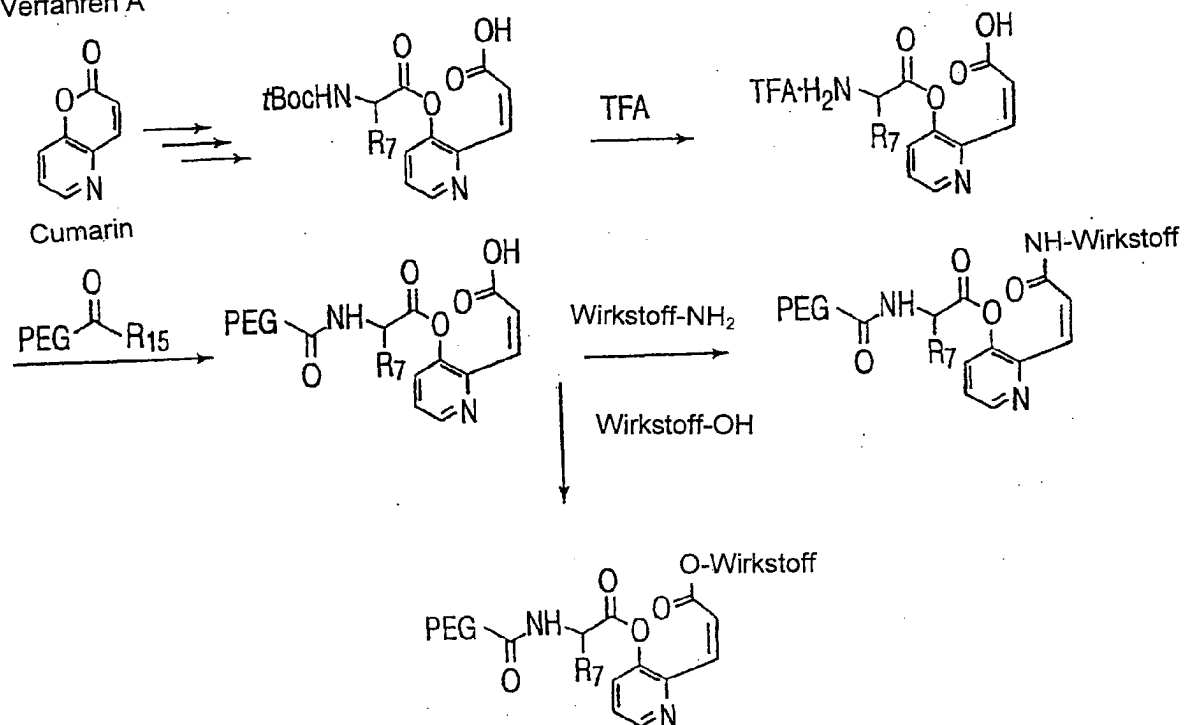
Verfahren A

**FIG. 1**

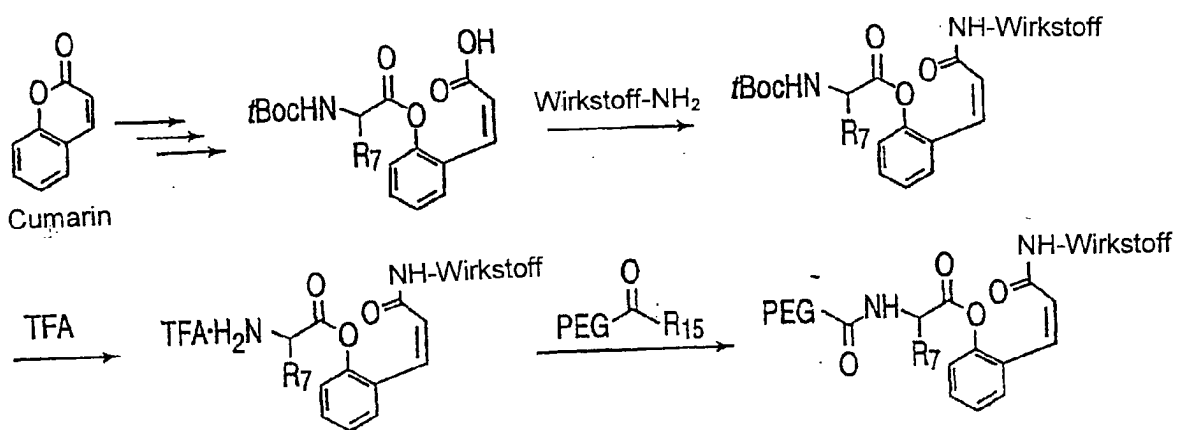
Verfahren A

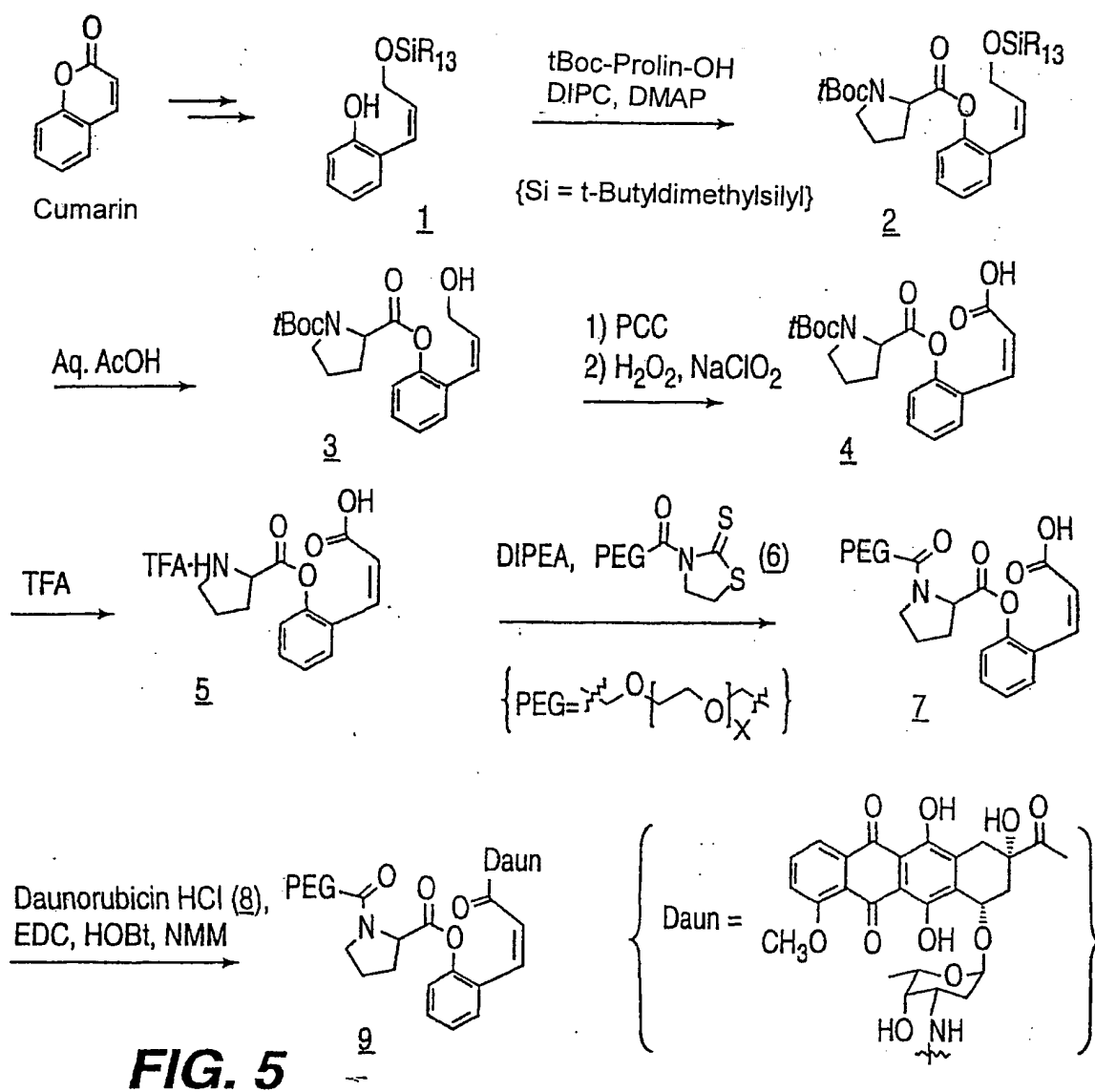
**FIG. 2**

## Verfahren A

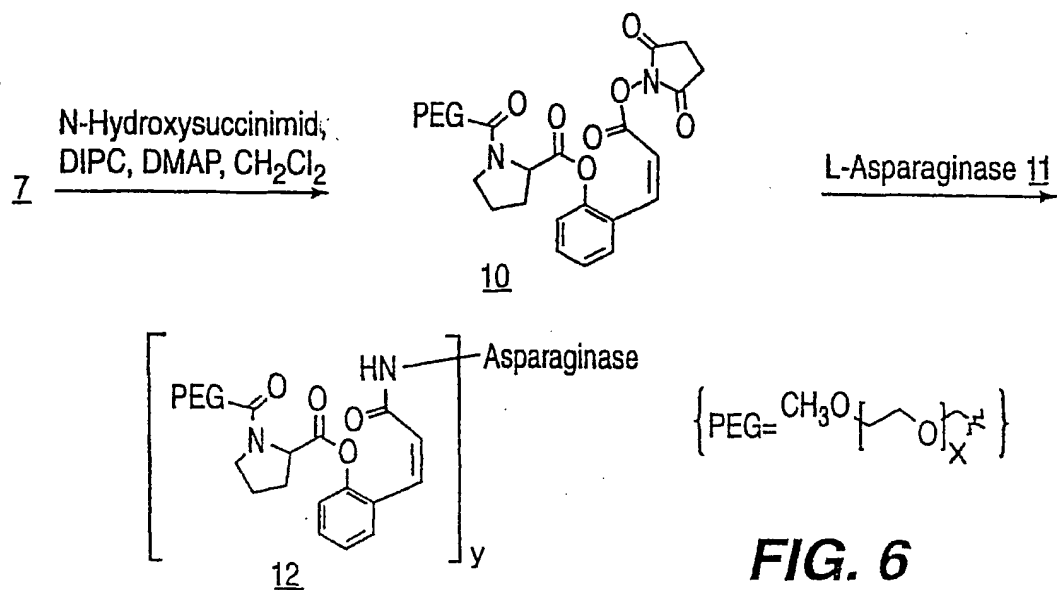
**FIG. 3**

## Verfahren B

**FIG. 4**



**FIG. 5**



**FIG. 6**