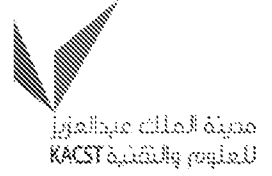


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**المملكة العربية السعودية
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية**

إن المشرف العام على مكتب البراءات السعودي، وبموجب أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية الصادر بالمرسوم الملكي الكريم رقم م/٢٧ وتاريخ ١٤٢٥/٠٥/٢٩ هـ، واستناداً لأحكام اللائحة التنفيذية له الصادرة بالقرار الإداري رقم ٣٦٠٧٣٢٩-٢-١٦١ وتاريخ ١٤٣٦/١٢/٣٠ هـ، يقرر منح:

فايزر انك.

PFIZER INC.

براءة اختراع رقم ٦٦٦٩

بتاريخ ١٤٤١/٠٢/٠٨ هـ الموافق ٢٠١٩/١٠/٠٧ م

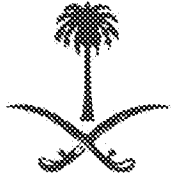
عن الاختراع المسمى/ عوامل سامة للخلايا ثنائية الوظيفة

Bifunctional cytotoxic agents

ولمالك البراءة الحق في الانتفاع بكامل الحقوق التي يمنحها النظام في المملكة العربية السعودية.

المشرف العام على مكتب البراءات السعودي

م. صقر بن ناصر الفطيماني



[11] رقم البراءة: ٦٦٦٩

[45] تاريخ المنح: ١٤٤١/٠٢/٠٨ هـ

الموافق: ٢٠١٩/١٠/٠٧ م

[19] المملكة العربية السعودية SA

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[12] براءة اختراع

[51] التصنيف الدولي (IPC⁸) : A61K 45/00, C07D 209/56, A61P 35/00	[72] اسم المخترع: اندرياس ماديرنا، ماثيو ديفد دوروسكي، زيتشنج تشن، هود لورنس ريسلي، جيريف ماكيل
[56] المراجع:	كازاهانت، كريستوفر جون اودونل، الكساندر ام بورت، تشاكراباني سوبرامانيام
EP ٣٥٩٤٥٤ ١٩٩٠/٠٣/٢١ م	[73] مالك البراءة : فايزر انك.
US ٢٠٠٩١١٨٣٤٩ ٢٠٠٩/٠٥/٠٧ م	عنوانه: ٢٣٥ ايسٽ، ٤٢ ان دي ستريت، نيويورك، الولايات المتحدة الأمريكية
WO ٢٠١١٠٥٤٨٣٧ ٢٠١١/٠٥/١٢ م	جنسيته: أمريكية
WO ٢٠١٢١٦٢٤٨٢ ٢٠١٢/١١/٢٩ م	[74] الوكيل: شركة كدسه للملكية الفكرية
- LUTZ F. TIETZE ET AL, "Glycosidic Prodrugs of Highly Potent Bifunctional Duocarmycin Derivatives for Selective Treatment of Cancer", ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, (20100826), vol. 49, no. 40, doi:10.1002/anie.201002502, ISSN 1433-7851, pages 7336 - 7339, XP055185070 [Y] 1-35 * the whole document.	[21] رقم الطلب: ٥١٦٣٧١٥٥٧
- LILLO A M ET AL, "A Human Single-Chain Antibody Specific for Integrin alpha3beta1 Capable of Cell Internalization and Delivery of Antitumor Agents", CHEMISTRY AND BIOLOGY, CURRENT BIOLOGY, LONDON, GB, vol. 11, no. 7, doi:10.1016/j.CHEMBIOL.2004.04.018, ISSN 1074-5521, (20040701), pages 897 - 906, (20040723), XP025916631 [Y] 1-35 * the whole document.	[22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: ١٤٣٧/١٠/٢١ هـ
- SCHWARTZ G H ET AL, "A phase I study of bizelesin, a highly potent and selective DNA-interactive agent, in patients with advanced solid malignancies", ANNALS OF ONCOLOGY, KLUWER, DORDRECHT, NL, (20030501), vol. 14, no. 5, doi:10.1093/ANNONC/MDG215, ISSN 0923-7534, pages 775 - 782, XP002624233 [X] 1,33-35 * the whole document * [Y] 1-35.	الموافق : ٢٠١٦/٠٧/٢٦ م
اسم الفاحص: بهجت بن قاسم بابور	تاريخ الإيداع للطلب الدولي: ٢٠١٥/٠١/١٤ م
	[86] رقم الطلب الدولي: PCT/IB2015/050280
	[87] رقم النشر الدولي: WO/2015/110935
	تاريخ النشر الدولي: ٢٠١٥/٠٧/٣٠ م
	[30] بيانات الأسبقية:
	US ٦١/٩٣٢,١١٨ ٢٠١٤/٠١/٢٧ م
	US ٦٢/٠٤٦,٦٨٥ ٢٠١٤/٠٩/٠٥ م

[54] **اسم الاختراع:** عوامل سامة للخلايا ثنائية الوظيفة

Bifunctional cytotoxic agents

[57] **الملخص:** يتعلق الاختراع الحالي بدائمرات سامة خلوية

(Cytotoxic dimers) تشمل وحدات فرعية تعتمد

على CBI و/أو تعتمد على CPI، بمقارنات عقار

جسم مضاد تشمل تلك الدائمرات، وبطرق

لاستخدامها لعلاج سرطان وحالات أخرى.

عدد عناصر الحماية (٣٠)

عوامل سامة للخلايا ثنائية الوظيفة

Bifunctional cytotoxic agents

الوصف الكامل

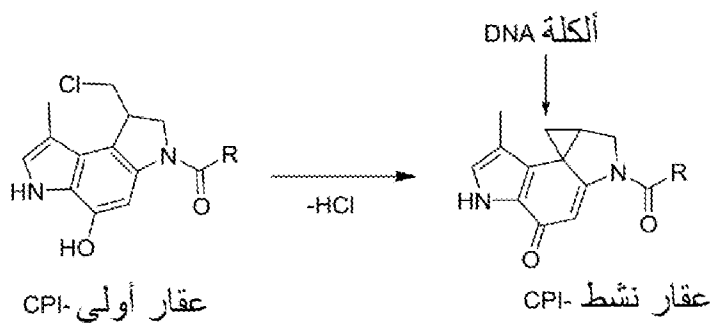
خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بدائمرات CBI (dimers) وCPI ثنائية الوظيفة جديدة نافعة لمعالجة أمراض انقسامية. قد تعمل الدائمرات كعقاقير قائمة بذاتها، حمولات في مقارنات جسم مضاد- عقار (antibody-drug-conjugates) (ADCs)، ومركبات حمولة- وصلة نافعة 5 فيما يتعلق بإنتاج أو إعطاء تلك ADCs. يتعلق الاختراع الحالي إضافيا بتركيبات تتضمن الدائمرات المذكورة مسبقا، حمولات- وصلة وADCs، وبطرق لاستخدام تلك الدائمرات، حمولات- وصلة وADCs، لعلاج حالات باثولوجية تتضمن السرطان.

المونومرات المعتمدة على CPI هي غرض الطلبات الحديثة. على سبيل المثال، المركبات duocarmycins (+)-CC-1065 هي منتجات طبيعية معزولة من حساء المزرعة من أنواع Streptomyces 10، التي اتضح أنها تمارس نشاط فائق الفعالية ضد خلايا سرطان مزروعة وفي حيوانات تجريبية. يعزل Yatakemycin (+)- من أنواع Streptomyces ويمثل العضو الأكثر فعالية من هذه الفئة من المنتجات الطبيعية. يعتقد أن النشاط الحيوي لتلك المنتجات الطبيعية يتعلق بألكلة DNA انتقائية الترتيب متميزة لأجل adenine N3 في مواقع غنية AT بواسطة الكربون المستبدل الأدنى من cyclopropane المنشط. يعتقد أن ارتباط الثلم الثانوي هذا يبدأ 15 تتابع الأحداث الخلوية المؤدية للاستماتة كما هو ملاحظ لأجل duocarmycins

(“Chemical and Biological Explorations of the Family of CC-1065 and the Duocarmycin Natural Products”, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2009, 9, 1494-1524).

وحدة التكرار البنائية الرئيسية في تلك المواد ومماثلات ذات صلة هي بناءات CPI التي تكون 20 مجموعة متفاعلة تؤكل DNA:



يتحول شكل العقار الأولي CPI إلى نوع العقار النشط في الوسط الحيوي بواسطة تفاعل تدوير داخل الجزيء. (المصطلح "CPI" يشتق من الاسم الكيميائي: 1,2,8,8a- tetrahydrocyclopropa[c]pyrrolo[3,2-e]indol-4(5H)-one. هكذا يتحول العقار الأولي CPI إلى نوع عقار نشط بواسطة تفاعل تدوير داخل الجزيء. مصادر phenol الأولية 5 التخليقية (شكل عقار أولي) تملك خصائص حيوية غير قابلة للتمييز (فعالية وانتقائية ألكلة DNA، نشاط سام خلويًا في المعمل، نشاط مضاد للورم في الجسم الحي) مقارنة مع مشتقات cyclopropane ذاتها (شكل نشط)

("Design, Synthesis, and Evaluation of Duocarmycin O-Amino Phenol Prodrugs Subject to Tunable Reductive Activation", J. Med. Chem. 2010, 53, 7731-7738). 10

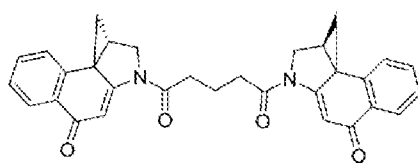
بمعنى آخر، لا يهم ما إذا كانت قذيفة CPI في شكلها cyclopropanated النشط أو في شكل عقارها الأولي. من الهام ملاحظة أنه في تلك المركبات وجود وحدة تكرار CPI واحدة فقط، بالتالي تعمل تلك المركبات كمادة مؤلفة أحادية لأجل DNA. تم على التوالي تطوير مماثلات تخليقية أخرى متنوعة لبناءات CPI، أي تلك الموضحة في: 15

("Chemical and Biological Explorations of the Family of CC-1065 and the Duocarmycin Natural Products", Current Topics in Medicinal Chemistry, 2009, 9, 1494-1524).

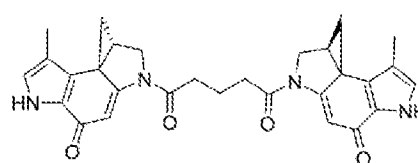
من الملحوظ في هذا المرجع مماثلات CBI، Cpzi، CFI، CI و CBQ التخليقية. تمت دراسة مماثلات duocarmycin أحادية الألكلة بصورة مكثفة في دراسات قبل الإكلينيكية وإكلينيكية 20

(“Chemical and Biological Explorations of the Family of CC-1065 and the Duocarmycin Natural Products, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2009, 9, 1494–1524).

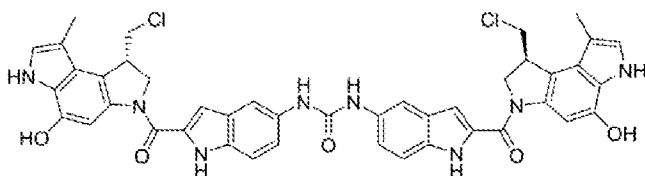
- 5 فئة منفصلة لكن ذات صلة للمركبات هي مماثلات ثنائية الوظيفية تحتوي على اثنتين من وحدات تكرار ألكلة DNA نشطة (أي CPI). تختلف تلك المركبات عن duoacrmysins التقليدية حيث أنها تفتقر إلى الشطر داخل duocarmycins، التي تعمل كوحدات تكرار إدراك DNA. بدلا من هذا، تحتوي المركبات ثنائية الوظيفية هذه ببساطة على ألكلتين (أي اثنتين من وحدات تكرار CPI) ملتحمتين معا. نتيجة لوجود اثنتين من وحدات تكرار ألكلة متفاعلتين تكون تلك المركبات عبارة عن وصلات متقاطعة لأجل DNA نشط، حيث تكون المركبات مع وحدة تكرار ألكلة واحدة فقط (كل duocarmycins) عبارة عن مواد ألكلة أحادية لأجل DNA فقط. 10



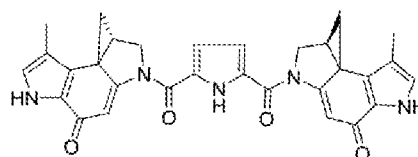
(أ) دايمر - CBI



(ب) دايمر - CPI



(ج) دايمر - CPI (Bizelesin)



(د) دايمر - CPI

المركبات الموضحة أعلاه هي أمثلة تمثيلية من الأدبيات وتقرر أنها توكسينات خلوية (cytotoxins) فعالة: (أ)

(“Glycosidic Prodrugs of Highly Potent Bifunctional Duocarmycin Derivatives for Selective Treatment of Cancer”, Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 7336 –7339; “Duocarmycin Analogues Target Aldehyde Dehydrogenase 1 in LungCancer Cells”, Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 2874 –2877; “Bifunctional prodrugs and drugs”, 15

الطلب الدولي رقم ٢٠١١/٠٥٤٨٣٧، براءة الاختراع الألمانية رقم ١٠٢٠٠٩٠٥١٧٩٩؛

“The Two Faces of Potent Antitumor Duocarmycin–Based Drugs: A Structural Dissection Reveals Disparate Motifs for DNA versus Aldehyde Dehydrogenase 1 Affinity”, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 1–6.

5 (ب)

(“Interstrand DNA Cross–linking with Dimers of the Spirocyclopropyl Alkylating Moiety of CC– 1065”, *J. Am. Chem. SOC.* 1989, 11 1, 6428–6429; “CC–1065 analogs having two CPI subunits useful as antitumor agents and ultraviolet light absorbers”, *Eur. Pat. Appl.* (1990),

10 براءة الاختراع الأوروبية رقم ٣٥٩٤٥٤، أيضا للمركبات (ج) و(د)؛ (ج)

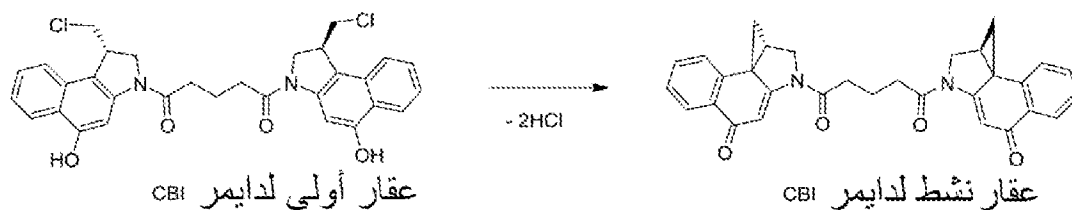
(“Synthesis and DNA Cross–Linking by a Rigid CPI Dimer”, *J. Am. Chem. SOC.* 1991, 113, 8994–8995; “Nucleotide Preferences for DNA Interstrand Cross–Linking Induced by the Cyclopropylpyrroloindole Analogue U–77,779”, *Biochemistry* 1993, 32, 2592–2600; “Determination of the Structural Role of the Internal Guanine–Cytosine Base Pair in Recognition of a Seven–Base–Pair Sequence Cross–Linked by Bizelesin”, *Biochemistry* 1995, 34, 11005–11016; “Analysis of the Monoalkylation and Cross–Linking Sequence Specificity of Bizelesin, a Bifunctional Alkylation Agent Related to (+)–CC– 1065”, *J. Am. Chem. SOC.* 1993, 115, 5925–5933; “Mapping of DNA Alkylation Sites Induced by Adozelesin and Bizelesin in Human Cells by Ligation–Mediated Polymerase Chain Reaction”, *Biochemistry* 1994, 33, 6024–6030; “DNA Interstrand Cross–Links Induced by the Cyclopropylpyrroloindole Antitumor Agent Bizelesin Are Reversible upon Exposure to Alkali”, *Biochemistry*

1993, 32, 9108-9114; "Replacement of the Bizelesin Ureadiyl Linkage by a Guanidinium Moiety Retards Translocation from Monoalkylation to Cross-Linking Sites on DNA", J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 3434-3442; "DNA interstrand cross-linking, DNA sequence specificity, and induced conformational changes produced by a dimeric analog of (+)- 5 CC-1065", Anti-Cancer Drug Design (1991), 6, 427-452; "A phase I study of bizelesin, a highly potent and selective DNA interactive agent, in patients with advanced solid malignancies", Ann Oncol. 2003 May;14(5):775-782; "A Phase I study of bizelesin (NSC 615291) in patients with advanced solid tumors", Clin Cancer Res. 2002, 3, 712- 10 717; "Solution conformation of a bizelesin A-tract duplex adduct: DNA-DNA cross-linking of an A-tract straightens out bent DNA", J Mol Biol. 1995, 252, 86-101; "Preclinical pharmacology of bizelesin, a potent bifunctional analog of the DNA-binding antibiotic CC-1065", Cancer Chemother Pharmacol. 1994, 34, 317-322. 15

(د)

("CC-1065 analogs having two CPI subunits useful as antitumor agents and ultraviolet light absorbers", Eur. Pat. Appl. (1990),

براءة الاختراع الأوروبية رقم ٣٥٩٤٥٤. قد توجد وحدة تكرار ألكة DNA النشطة مبدئياً في سواء شكل عقار أولي يتحول إلى العقار النشط في الوسط الحيوي، أو في حالتها النشطة التي لا تتطلب تحويل إضافي. يتمثل تحويل عقار أولي إلى عقار نشط للوصلات المتقاطعة ثنائية الوظيفة مع 20 دايمر CBI الموضح أدناه:



يجرى نفس التحول لكل الوصلات المتقاطعة ثنائية الوظيفة الموجودة في حالات عقارها الأولي. تتقرر وصلات متقاطعة ثنائية الوظيفة ذات صلة أخرى.

(“Chemical and Biological Explorations of the Family of CC-1065 and the Duocarmycin Natural Products”, Current Topics in Medicinal Chemistry, 5 2009, 9, 1494-1524; “DNA interstrand cross-linking agents and their chemotherapeutic potential”, Curr Med Chem. 2012,19, 364-385; “Design and Synthesis of a Novel DNA-DNA Interstrand Adenine-Guanine Cross-Linking Agent”, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 4865-4866; “Effect of base sequence on the DNA cross-linking properties of 10 pyrrolobenzodiazepine (PBD) dimers”, Nucleic Acids Res. 2011, 39, 5800-5812; “Sequence-selective recognition of duplex DNA through covalent interstrand cross-linking: kinetic and molecular modeling studies with pyrrolobenzodiazepine dimers”, Biochemistry. 2003, 42, 8232-8239; “Bifunctional alkylating agents derived from duocarmycin SA: potent 15 antitumor activity with altered sequence selectivity”, Bioorg Med Chem Lett. 2000, 10, 495-498; “Design, Synthesis and Cytotoxicity Evaluation of 1-Chloromethyl-5-hydroxy-1,2-dihydro-3H-benz[e]indole (seco-CBI) Dimers”, Bioorganic & Medicinal Chemistry 2000, 8, 1607-1617.

توصف استراتيجية عقار أولي فوسفات لأجل CBI ثانوي مونومري محتوى على توكسينات 20 خلوية بواسطة Zhao وآخرين.

(“Synthesis and biological evaluation of antibody conjugates of phosphate prodrugs of cytotoxic DNA alkylators for the targeted treatment of cancer”,

J. Med. Chem. 2012, 55, 766–782)

Zhang وآخرين

5 “Immunoconjugates containing phosphate–prodrugged DNA minor groove binding agents, compositions containing them, and methods of making them and their use for treating cancer”,

الطلب الدولي رقم ٢٠١٢/١٦٢٤٨٢.

10 لا يعتبر أي من المركبات المذكورة أعلاه، التي لها لبين CBI و/أو CPI متصلين معا لتشكيل نوع دايميري (ما يسمى دايمرات CBI، دايمرات CPI، أو دايمرات CBI/CPI)، للاستخدام في مقارنات عقار جسم مضاد (ADCs) كحمولة.

15 تقارن العقاقير مع الأجسام المضادة، سواء مباشرة أو من خلال وصلات، مع الأخذ في الاعتبار تشكيلة من العوامل، تتضمن تعريف وموقع المجموعة الكيميائية لتقارن العقار، آلية إطلاق العقار، العناصر البنائية التي توفر إطلاق العقار، والتعديل البنائي للعقار حر الإطلاق. بالإضافة إلى هذا، إذا كان من المرغوب إطلاق العقار بعد تذوت الجسم المضاد، يجب أن تكون آلية إطلاق العقار متوافقة مع تحرك المتقارن داخل الخلية.

بينما تم تجريب عدد من فئات العقار المختلفة للتوصيل بواسطة أجسام مضادة، تم إثبات أن فئات عقار قليلة فقط فعالة كمتقارنات عقار جسم مضاد بينما يتم الحفاظ على هيئة سمية مناسبة. إحدى تلك الفئات هي auristatins، مشتقات من المنتج الطبيعي 10 dolastatin.

20 Auristatins التمثيلية تتضمن

(N-methylvaline–valine–dolaisoleuine–dolaproine–norephedrine)

و (N-methylvaline–valine–dolaisoleuine–dolaproine–phenylalanine).

عوامل ارتباط tubulin ذات صلة أخرى تتضمن maytansines (على سبيل المثال انظر:

“Cell-binding agent-maytansinoid conjugates linked via a noncleavable linker, preparation methods, and methods using them for targeting specific cell populations”

المنشور كطلب براءة الاختراع الدولي رقم ٢٠٠٥/٠٣٧٩٩٢). عقاقير سامة خلوية أخرى تم استعمالها في توصيلة مع أجسام مضادة تتضمن عقاقير ارتباط DNA مثل calicheamicin الذي يسبب انشقاق DNA مزدوج الجديلة محدد الترتيب. فئة أخرى من العقاقير السامة خلوية لارتباط DNA المستخدمة في ADCs تتضمن pyrrolobenzodiazepines دائيمرية(على سبيل المثال انظر:

5

“Preparation of unsymmetrical pyrrolobenzodiazepines dimers for inclusion in targeted conjugates”

10

المنشور كطلب براءة الاختراع الدولي رقم ٢٠١٣/٠٤١٦٠٦). فئة أخرى من العقار حيث تكون هناك محاولة لتوصيل جسم مضاد هي عوامل ألكلة ارتباط DNA، مثل CC-1065 مماثل duocarmycin (انظر:

“Preparation of CC-1065 analogs and their conjugates for treatment of cancer”

15

المنشور على أنه طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٢٠١٠/٠٦٢١٧١) ومركبات ذات صلة (انظر:

“Antibody-drug peptide conjugates for use as cytotoxins in cancer treatment”

المنشور على أنه طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٢٠٠٧/٠٣٨٦٥٨، و

“Immunoconjugates containing phosphate-prodrugged DNA minor groove binding agents, compositions containing them, and methods of making them and their use for treating cancer”

20

المنشور على أنه طلب براءة الاختراع الدولي رقم ١٦٢٤٨٢/٢٠١٢). مع هذا، كل تلك العقاقير لها حدود تتعلق بدواعي الاستعمال المرضية وهيئة المعالجة، وبالتالي لاتزال هناك حاجة لعقاقير إضافية مع خصائص محسنة قابلة للتوصيل بواسطة متقارن جسم مضاد. طبقا لهذا، يوفر الاختراع الحالي ADCs جديدة مع دايمرات كحمولات.

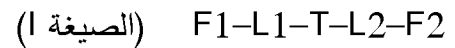
5 الوصف العام للاختراع

يصف الاختراع مماثلات دايمر بنائية جديدة تحتوي على عناصر وصلة جديدة. تؤدي وحدات تكرار المبادعة الجديدة هذه إلى مركبات مع خصائص حيوية مختلفة. على سبيل المثال نشاطات محسنة في اختبارات انقسام خلية ورم وحالات ثبات البلازما. يصف هذا الاختراع أيضا عناصر مبادعة جديدة لدايمرات CPI مقابلية وبناءات مختلطة CBI-CPI.

10 علاوة على هذا، يكشف الاختراع الحالي عن تلك المركبات فيما يتعلق بالوسيلة العلاجية ADC، ويعتبر دمج تلك المركبات داخل ADC مستهدف تقدما هاما.

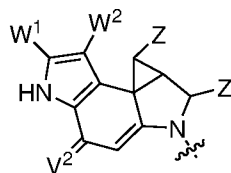
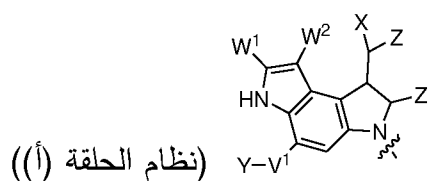
يتعلق الاختراع الحالي بدايمرات سامة خلوية تشمل وحدات فرعية تعتمد على CBI و/أو تعتمد على CPI (متضمنة أشكال ثانوية من CBI و/أو CPI، كما هو مفصل هنا)، بمقارنات عقار جسم مضاد تشمل تلك الدايمرات، وبطرق استخدامها لعلاج سرطان. يمكن أن تتمثل بناءات كل من CBI وCPI بواسطة شكلها الثانوي ويمكن استبدالها واشتقاقها منا هو مفصل هنا.

هكذا، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات وبتراكيبات دوائية تحتويها، بتحضيرها، وباستخدامها، مبدئيا وليس حصريا كعوامل مضادة للسرطان. طبقا لأحد الجوانب، يتعلق الاختراع الحالي بمركب "حمولة (payload) من الصيغة ا:

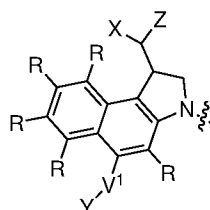


20 أو ملح أو مادة منحلة مقبولة دوائيا من ذلك، حيث:

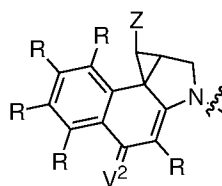
ينتقى كل من F1 وF2 على حدة من أنظمة الحلقة (أ)، (ب)، (ج) و(د):



(نظام حلقة (ب))



(نظام حلقة (ج))



(نظام حلقة (د))

5

ينتقى كل R على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C20 alkyl، -C2-C6

-NH(C1-C8، -NH2، alkoxy، hydroxyl، halo، -C2-C6 alkynyl، alkenyl

، -C6-C14 heteroaryl و -C6-C14 aryl، -NO2، -N(C1-C8 alkyl)2، alkyl) 10

حيث يرتبط اختياريًا اثنين أو أكثر من R لتشكيل حلقة أو حلقات، وحيث يستبدل

اختياريًا -C6-C14 aryl و -C6-C14 heteroaryl المذكورين مع ١ إلى ٥ بدائل تنتقى كل

على حدة من -C1-C10 alkyl، -C1-C10 alkoxy، -halo، -C1-C10

-N(C1-C8، -NH(C1-C8 alkyl)، -NH2، -trifluoromethyl، alkylthio

-NO2، -C1-C3 alkylthio، -C1-C10 alkyl-N(C1-C8 alkyl)2، alkyl)2 15

أو -C1-C10 heterocyclyl، لكل نظام حلقة يظهر فيه R؛

كل V1 هو على حدة رابطة، O، N(R) أو S، لكل نظام حلقة يظهر فيه V1؛

كل V2 هو على حدة O، N(R) أو S، لكل نظام حلقة يظهر فيه V2؛

يكون كل من W1 و W2 على حدة هو H، -C1-C5

alkyl، -phenyl، -C(O)OR، -C(O)SR، -C(O)NHN(R)2 أو -C(O)N(R)2 لكل

5 نظام حلقة يظهر فيه W1 و W2؛

كل X هو على حدة -OH، -O-acyl، -azido، halo، cyanate، thiocyanate،

أو thioisocyanate، isocyanate، $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{X}-\text{O}-\text{S}-\text{R} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ ، لكل نظام حلقة يظهر فيه X؛

كل Y ينتقى على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C6

alkyl-RA، -C(O)RA، -C(S)RA، -C(O)ORA، -S(O)2ORA، -C(O)N(RA)2،

10 -C(S)N(RA)2، glycosyl، -NO2 و -PO(ORA)2، لكل نظام حلقة يظهر فيه Y، حيث

ينتقى كل RA على حدة من المجموعة المتكونة من H، alkyl -C1-C20، -C1-C8

heteroalkyl، aralkyl، -C6-C14 aryl، -C1-C10 heterocyclyl، -C3-C8

carbocyclyl و -C1-C20 alkylN(R)2، حيث يستبدل اختياريًا -C1-C20

alkyl، -C1-C8 heteroalkyl، -C6-C14 aryl، aralkyl، -C1-C10

15 heterocyclyl، carbocyclyl -C3-C8 و -C1-C20 alkylN(R)2 المذكورين مع ١ إلى ٣

بدائل تنتقى على حدة من R؛

ينتقى كل Z على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C8 alkyl، -C1-C8

heteroalkyl، -C6-C14 aryl، -aralkyl، -C1-C10 heterocyclyl، -C3-C8

carbocyclyl، -C(O)OC1-C8 alkyl، -C(O)N(C1-C8

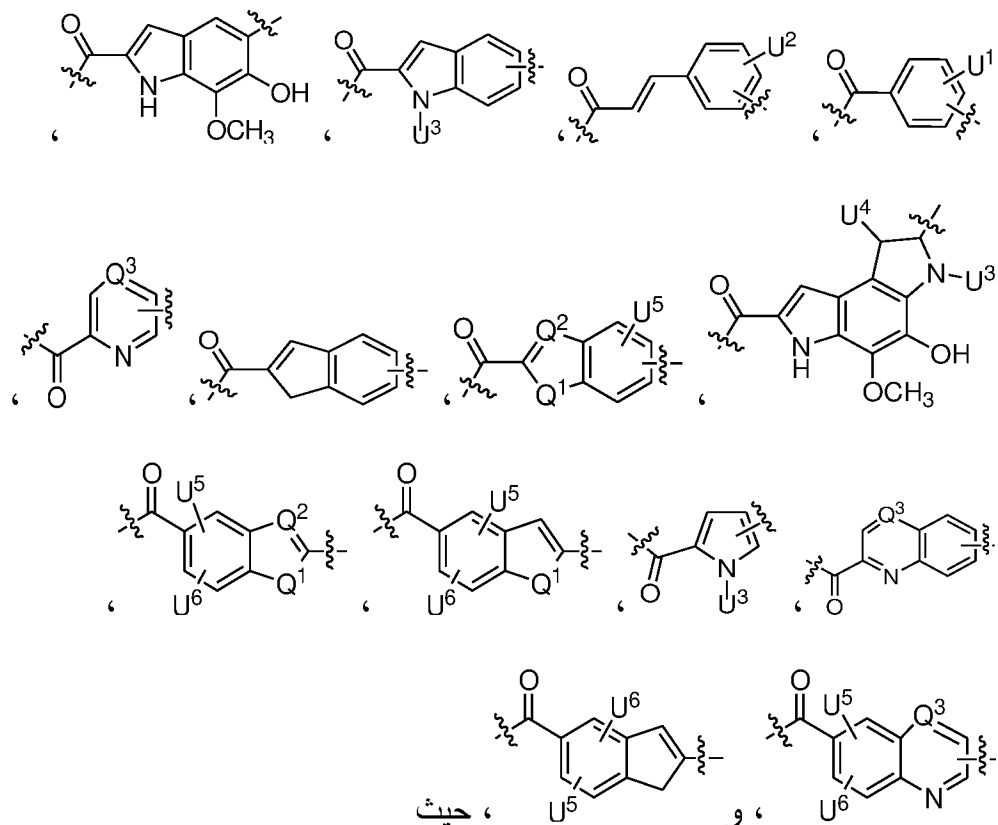
20 alkyl)2، -C(O)OH، -C(O)NHNH2، و -C(O)-halo، وحيث يستبدل اختياريًا كل

alkyl -C1-C8، heteroalkyl -C1-C8، aralkyl، -C6-C14 aryl، -C1-C10

heterocyclyl، carbocyclyl -C3-C8، -C(O)OC1-C8 alkyl، -C(O)N(C1-C8

١ إلى ٣ بدائل تنتقى $-C(O)-halo$ و $-C(O)NHNH_2$ ، $-C(O)OH$ ، $alkyl)_2$ المذكورين مع
على حدة من R ، لكل نظام حلقة يظهر فيه Z ؛

ينتقى كل L1 و L2 على حدة من رابطة مباشرة ، carbonyl ، أو مجموعة carbonyl
acyl مرتبطة مع F1 أو F2 عند شطر acyl ، حيث تنتقى مجموعة carbonyl acyl من
5 المجموعة المتكونة من:



ينتقى U1 من 10

H ، $-CH_3$ ، $-OH$ ، $-OCH_3$ ، $-NO_2$ ، $-NH_2$ ، $-NHNHAc$ ، $-NHNHC(O)CH_3$ ،
 $-NHC(O)phenyl$ أو $-halo$ ،

U2 هو H ، $-OH$ أو $-OCH_3$ ،

U3 هو H ، $-CH_3$ أو $-C_2H_5$ ،

U4 هو H أو $-CH_3S$ ، 15

ينتقى U5 و U6 كل على حدة من H، -halo، -C1-C4 alkyl، -C1-C3،
alkoxy، -C1-C6 dialkylamino، -NO2، -NHC(O)C1-C10،
alkyl، -OH، -NH2، -NHC(O)NH2، -NHC(O)CH3 أو -NHC(O)phenyl،

Q1 هو -O-، -S-، أو -NH-، و

5 يكون Q2 و Q3 كل على حدة -CH- أو -N-؛

ينتقى T من:

-NHC(O)-

-C(O)NH-

-C(O)O-

10 -OC(O)-

-NRB-T1-NRC-، حيث يكون RB و RC كل على حدة H أو -C1-C8 alkyl، أو يرتبط

RB و RC معا لتشكيل حلقة وهما معا 2-3 (CH2)، حيث ينتقى T1

من -C(O)-، -C(O)(CH2)nC(O)- حيث n هو عدد صحيح من صفر إلى

٥، -C(O)PhC(O)- حيث Ph هو 1,3- أو 1,4-phenylene،

15 -C(O)hetC(O)- حيث het هو -mono-، -bi-، أو tricyclic heteroaryl له ٥ إلى ١٢

عضو، محتوي على ١، ٢، أو ٣ ذرات مغايرة تنتقى على حدة من O، N، S، P و B، حيث

يستبدل het اختياريًا مع ١ إلى ٨ بدائل تنتقى كل على حدة من المجموعة المتكونة من -C1-C8

alkyl، -C1-C8 heteroalkyl، -C6-C14 aryl، -C1-C10 aralkyl،

heterocyclyl، -C3-C8 carbocyclyl، -NH2، -NHRD و -NO2، وتستبدل اختياريًا

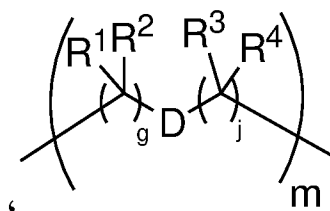
20 البدائل الاختيارية المذكورة على het مع RE، حيث ينتقى واحد على الأقل من F1 و F2 من

المجموعة المتكونة من نظام حلقة (ج) ونظام حلقة (د) حيث T هو -C(O)hetC(O)-،

حيث ينتقى كل RD على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C8،
alkyl، -C(O)-C1-C8 alkyl، -C1-C8 heteroalkyl، -C6-C14،
aryl، -aralkyl، -C1-C10 heterocyclyl، -C3-C8،
carbocyclyl، -C(O)OC1-C8 alkyl، -C(O)N(C1-C8 alkyl)2، و -C(O)-halo،
5 يستبدل اختاريا مع RE.

حيث ينتقى RE كل على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C8،
alkyl، -C1-C8 heteroalkyl، -C6-C14 aryl، -aralkyl، -C1-C10،
heterocyclyl، -C3-C8 carbocyclyl، -C(O)OC1-C8 alkyl، -C(O)N(C1-C8،
alkyl)2، و -C(O)-halo، وحيث يستبدل اختاريا RE كل على حدة مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى
10 على حدة من R،

-C(A1)X1-T2-X1C(B1)-، حيث T2 هو:



حيث يكون كل X1 على حدة هو رابطة، -NRE-، -O- أو -S-، حيث يكون A1
وB1 كل منهم على حدة هو =O أو =S، حيث يكون R1، R2، R3 وR4 كل منهم على حدة
15 هو RE أو R1 ويشكل R2 نظام حلقة، أو R3 وR4 يشكلان نظام حلقة، أو كل R1 وR2،
وR3 وR4 على حدة يشكلان أنظمة حلقة، أو R1 وR3 يشكلان نظام حلقة، أو R2 وR4
يشكلان نظام حلقة، أو كل من R1 وR3، وR2 وR4، يشكلون كل منهم على حدة أنظمة حلقة.

حيث تنتقى على حدة أنظمة الحلقة المذكورة من -C1-C10 heterocyclyl،
أو -C3-C8 carbocyclyl، أو يرتبط كل من R1، R2، R3 وR4 مع كربونات مختلفة على
20 D، حيث يكون كل من g وj على حدة هما عدد صحيح من صفر إلى ٥٠ وm هو عدد صحيح
من ١ إلى ٥٠، وحيث يكون D عبارة عن رابطة أو ينتقى من المجموعة المتكونة من -S-،
-C1-C8 alkylene-، -C6-C14 arylene-، -C6-C14،

-C1-C10 ،-aralkylene ،-C1-C8 heteroalkylene-، heteroarylene-
 heterocyclo و -C3-C8 carbocyclo-، حيث يستبدل اختياريًا -C1-C8
 -C1-C8 ،-C6-C14 heteroarylene-، -C6-C14 arylene-، alkylene-
 -C1-C10 heterocyclo ،-aralkylene ،heteroalkylene- و -C3-C8
 5 carbocyclo المذكورين مع -

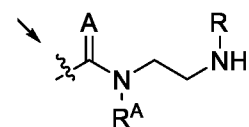
RE، -C(O)RE، -C(O)ORE، -N(RE)2، -N(R)C(O)RE أو -N(R)C(O)ORE،
 ويستبدل D بصورة اختيارية إضافية مع ١ إلى ٢ R، بشرط أنه إذا كان g هو صفر، ل هو صفر
 وT2 هو -C1-C8 alkylene-، عندئذ ينتقى واحد من F1 وF2 من المجموعة المتكونة من
 نظام حلقة (أ) ونظام حلقة (ب)، وينتقى الآخر من F1 وF2 من المجموعة المتكونة من نظام
 10 حلقة (ج) ونظام حلقة (د)، و

-G1-T2-G2-، حيث يكون G1 وG2 كل منهم على حدة هو -S(O)X1-
 أو -S(O)2X1-.

في تجسيّدات الاختراع، المتغير n هو صفر إلى ٥٠، بصورة مفضلة صفر إلى ٢٥،
 بصورة مفضلة صفر إلى ١٠، وبصورة مفضلة ١-٥. بصورة مفضلة، قد يكون المتغير n هو
 15 صفر، ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥.

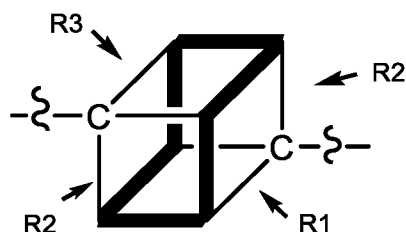
في تجسيّدات الاختراع لأخرى، المتغير Y- هو C(O)N(RA)2 أو C(S)N(RA)2
 حيث واحد من RA هو هيدروجين أو -C1-C20 alkyl وRA الآخر هو -C1-C20 alkyl-
 2N(R)، بحيث يتشكل البناء:

التوصيل مع باقي الحمولة



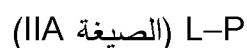
حيث A هو أكسجين أو كبريت.

كما هو ملاحظ أعلاه، تتضمن تجسيديات الاختراع الحالي تلك حيث يرتبط كل من R1، R2، R3 و R4 مع كربونات مختلفة على D. حيث D هو حلقة carbocyclic لها ٦ أعضاء (خط ثخين، أدناه)، قد يأخذ هذا التجسيد شكل المكعب:



5 قد تكون الأشكال المكعبية الأخرى (على سبيل المثال أشكال مستبدلة كالموضحة هنا) وغير المكعبية متاحة ومتضمنة داخل الاختراع.

طبقا لجانب آخر من الاختراع يتوافر مركب "وصلة - حمولة" من الصيغة IIA:



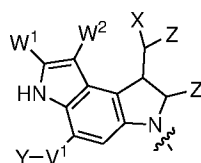
أو مادة منحلة أو ملح مقبول دوائيا من ذلك:

10 P هو:



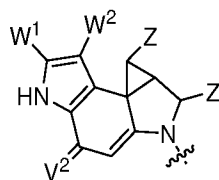
حيث:

ينتقى F1 و F2 كل على حدة من أنظمة الحلقة (أ)، (ب)، (ج) و (د):

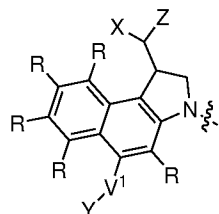


(نظام حلقة (أ))

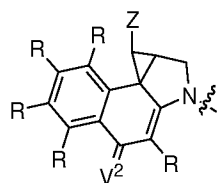
15



((ب) نظام حلقة)



((ج) نظام حلقة)



((د) نظام حلقة)؛

5

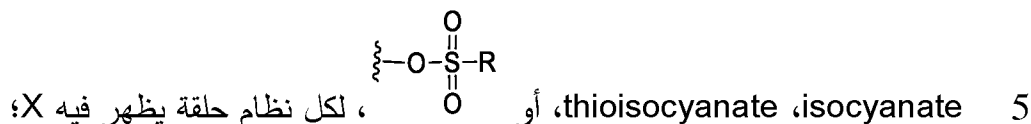
- ينتقى كل R على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C20 alkyl، -C2-C6، -NH(C1-C8، -NH2، alkoxy، hydroxyl، halo، -C2-C6 alkynyl، alkenyl، -C6-C14 heteroaryl، -C6-C14 aryl، -NO2، -N(C1-C8 alkyl)2، alkyl)، حيث يرتبط اختياريًا اثنين أو أكثر من R لتشكيل حلقة أو حلقات، وحيث يستبدل اختياريًا -C6-C14 aryl و -C6-C14 heteroaryl المذكورين مع ١ إلى ٥ بدائل تنتقى كل على حدة من -C1-C10، -halo، -C1-C10 alkoxy، -C1-C10 alkyl، -N(C1-C8، -NH(C1-C8 alkyl)، -NH2، -trifluoromethyl، alkylthio، -NO2، -C1-C3 alkylthio، -C1-C10 alkyl-N(C1-C8 alkyl)2، alkyl)2 أو -C1-C10 heterocyclyl، لكل نظام حلقة يظهر فيه R؛

كل V1 هو على حدة رابطة، O، N(R) أو S، لكل نظام حلقة يظهر فيه V1؛

كل V2 هو على حدة O، N(R) أو S، لكل نظام حلقة يظهر فيه V2؛

يكون كل من W1 و W2 على حدة هو H، -C1-C5
 -phenyl، alkyl، -C(O)OR، -C(O)SR، -C(O)NHN(R)2 أو -C(O)N(R)2 لكل
 نظام حلقة يظهر فيه W1 و W2؛

كل X هو على حدة -OH، -O-acyl، -azido، halo، cyanate، thiocyanate،



كل Y ينتقى على حدة من المجموعة المتكونة من رابطة،

H، -C(O)RA، -C(S)RA، -C(O)ORA، -S(O)2ORA، -C(O)N(RA)2،
 -C(S)N(RA)2، glycosyl، -NO2 و -PO(ORA)2، لكل نظام حلقة يظهر فيه Y، حيث
 ينتقى كل RA على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C20 alkyl، -C1-C8
 10 heteroalkyl، -C6-C14 aryl، -aralkyl، -C1-C10 heterocyclyl، -C3-C8
 carbocyclyl، -C1-C20 alkylN(R)2، -C1-C20 alkylene، -C1-C8
 heteroalkylene، -C6-C14 arylene، -aralkylene، -C1-C10
 heterocyclo، -C3-C8 carbocyclo و -C1-C20 alkylN(R)-، و RF حيث يستبدل
 اختياريًا RA المذكور مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة من R، وحيث يكون واحد من Y هو
 15 ثنائي التكافؤ ويرتبط مع L،

RF هو -N(R6)QN(R5)C(O)- ويرتبط مع L عند متجاور N(R5) carbonyl،
 حيث ينتقى R5 و R6 كل منهم على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C8
 alkyl، -C1-C8 heteroalkyl، -C6-C14 aryl، -aralkyl، -C1-C10 heterocyclyl
 و -C3-C8 carbocyclyl، أو يرتبط R5 أو R6 مع كربون مستبدل على Q لتشكيل
 20 حلقة -C1-C10 heterocyclic أو -C6-C14 heteroaryl، أو يرتبط R5 و R6 معا
 لتشكيل نظام حلقة -C1-C10 heterocyclic أو -C6-C14 heteroaryl، وحيث Q
 هو -C1-C8 alkylene، -C1-C8 heteroalkylene، -C6-C14
 -arylene، -aralkylene، -C1-C10 heterocyclo، أو -C3-C8 carbocyclo،

حيث يستبدل اختياريًا Q، R5 و R6 كل منهم على حدة مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقي على حدة من R؛

ينتقي كل Z على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C8 alkyl، -C1-C8

-C3-C8، -C1-C10 heterocyclyl، -aralkyl، -C6-C14 aryl، heteroalkyl

5 -C(O)N(C1-C8، -C(O)OC1-C8 alkyl، carbocyclyl

2، -C(O)OH، -C(O)NHNH2، و -C(O)-halo، وحيث يستبدل اختياريًا كل

-C1-C10، -aralkyl، -C6-C14 aryl، -C1-C8 heteroalkyl، C1-C8 alkyl

-C(O)N(C1-C8، -C(O)OC1-C8 alkyl، -C3-C8 carbocyclyl، heterocyclyl

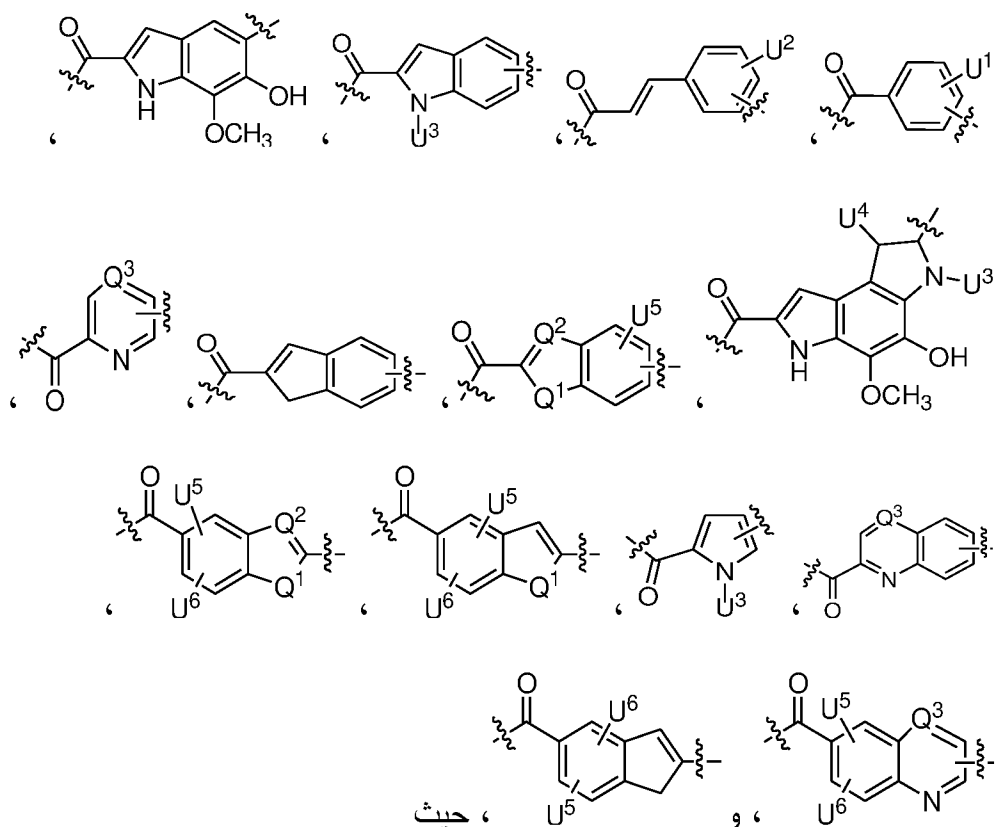
2، -C(O)OH، -C(O)NHNH2، و -C(O)-halo المذكورين مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقي

10 على حدة من R، لكل نظام حلقة يظهر فيه Z؛

ينتقي كل L1 و L2 على حدة من رابطة مباشرة، carbonyl، أو مجموعة carbonyl

acyl مرتبطة مع F1 أو F2 عند شطر acyl، حيث تنتقي مجموعة carbonyl acyl من

المجموعة المتكونة من:



15

ينتقى U1 من

H، -CH₃، -OH، -OCH₃، -NO₂، -NH₂، -NHNHAc، -NHNHC(O)CH₃،
-NHC(O)phenyl أو -halo،

U2 هو H، -OH أو -OCH₃،

U3 هو H، -CH₃ أو -C₂H₅، 5

U4 هو H أو -CH₃S،

ينتقى U5 و U6 كل على حدة من H، -halo، -C₁-C₄ alkyl، -C₁-C₃

alkoxy، -C₁-C₆ dialkylamino، -NO₂، -NHC(O)C₁-C₁₀،
alkyl، -OH، -NH₂، -NHC(O)NH₂، -NHC(O)CH₃ أو -NHC(O)phenyl،

Q1 هو -O-، -S-، أو -NH-، و 10

يكون Q2 و Q3 كل على حدة -CH- أو -N-؛

ينتقى T من:

-NHC(O)-

-C(O)NH-

-C(O)O- 15

-OC(O)-

-NRB-T1-NRC-، حيث يكون RB و RC كل على حدة H أو -C₁-C₈ alkyl، أو يرتبط

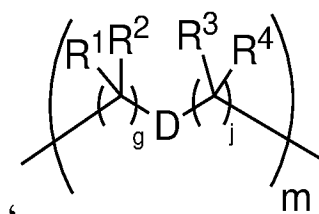
RB و RC معا لتشكيل حلقة وهما معا (CH₂)₂₋₃، حيث ينتقى T1

من -C(O)-، -C(O)(CH₂)_nC(O)- حيث n هو عدد صحيح من صفر إلى

٥٠، -C(O)PhC(O)- حيث Ph هو 1,3- أو 1,4-phenylene، 20

- ١٢ -C(O)hetC(O)- حيث het هو -mono-، -bi-، أو tricyclic heteroaryl له ٥ إلى ١٢ عضو، محتوي على ١، ٢، أو ٣ ذرات مغايرة تنتقي على حدة من O، N، S، P وB، حيث يستبدل het اختياريًا مع ١ إلى ٨ بدائل تنتقي كل على حدة من المجموعة المتكونة من C1-C8 -C1-C10 aralkyl، -C6-C14 aryl، -C1-C8 heteroalkyl، alkyl
- 5 heterocyclyl، -C3-C8 carbocyclyl، -NH2، -NHRD، و-NO2، وتستبدل اختياريًا البدائل الاختيارية المذكورة على het مع RE، حيث ينتقي واحد على الأقل من F1 وF2 من المجموعة المتكونة من نظام حلقة (ج) ونظام حلقة (د) حيث T هو -C(O)hetC(O)-،
- حيث ينتقي كل RD على حدة من المجموعة المتكونة من H، C1-C8 -C6-C14 aralkyl، -C1-C8 heteroalkyl، -C(O)-C1-C8 alkyl، alkyl
- 10 aryl، -aralkyl، -C1-C10 heterocyclyl، -C3-C8 carbocyclyl، -C(O)OC1-C8 alkyl، -C(O)N(C1-C8 alkyl)2، و-C(O)-halo، يستبدل اختياريًا مع RE،
- حيث ينتقي RE كل على حدة من المجموعة المتكونة من H، C1-C8 -C1-C10 aralkyl، -C1-C8 heteroalkyl، -C(O)-C1-C8 alkyl، alkyl
- 15 heterocyclyl، -C3-C8 carbocyclyl، -C(O)OC1-C8 alkyl، -C(O)N(C1-C8 alkyl)2، و-C(O)-halo، وحيث يستبدل اختياريًا RE كل على حدة مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقي على حدة من R،

-C(A1)X1-T2-X1C(B1)- حيث T2 هو:

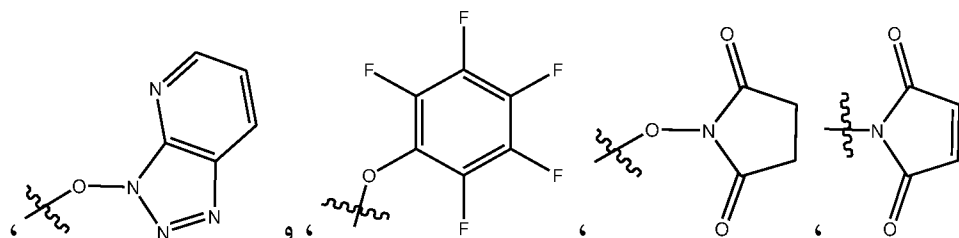


- 20 حيث يكون كل X1 على حدة هو رابطة، -NRE-، -O- أو -S-، حيث يكون A1 وB1 كل منهم على حدة هو =O أو =S، حيث يكون R1، R2، R3 وR4 كل منهم على حدة هو RE أو R1 ويشكل R2 نظام حلقة، أو R3 وR4 يشكلان نظام حلقة، أو كل R1 وR2،

و R3 و R4 على حدة يشكلان أنظمة حلقة، أو R1 و R3 يشكلان نظام حلقة، أو R2 و R4 يشكلان نظام حلقة، أو كل من R1 و R3، و R2 و R4، يشكلون كل منهم على حدة أنظمة حلقة، حيث تنتمي على حدة أنظمة الحلقة المذكورة من C1-C10 heterocyclyl - أو C3-C8 - carbocyclyl، أو يرتبط كل من R1، R2، R3 و R4 مع كربونات مختلفة على D، حيث يكون كل من g و l على حدة هما عدد صحيح من صفر إلى ٥٠ و m هو عدد صحيح من ١ إلى ٥٠، وحيث يكون D عبارة عن رابطة أو ينتمي من المجموعة المتكونة من -S-، -C1-C8 -alkylene-، -C6-C14 arylene-، -C6-C14 heteroarylene-، -C1-C8 -aralkylene-، heteroalkylene-، -C1-C10 heterocyclo- و -C3-C8 carbocyclo-، حيث يستبدل اختياريًا -C1-C8 alkylene-، -C6-C14 arylene-، -C6-C14 -C1-C10 heteroarylene-، -C1-C8 heteroalkylene-، -aralkylene-، -C1-C10 heterocyclo و -C3-C8 carbocyclo- المذكورين مع - RE، -C(O)RE، -C(O)ORE، -N(RE)2، -N(R)C(O)RE، أو -N(R)C(O)ORE، ويستبدل D بصورة اختيارية إضافية مع ١ إلى ٢ R، و

-G1-T2-G2-، حيث يكون G1 و G2 كل منهم على حدة هو -S(O)X1- أو -S(O)2X1-؛ 15

L هو 1-3-LA-LB-(LC)، حيث ينتمي LA من المجموعة المتكونة من -halo، -N(R)2، -CON(R)2، -S-aryl، مستبدل اختياريًا مع -NO2 أو -S-heteroaryl، CON(R)2، مستبدل اختياريًا مع -NO2، -alkyl-SO2-heteroaryl، -arylSO2-heteroaryl-



20

LB هو LB1-LB2-LB3 حيث يكون LB1 غائبًا أو يكون واحد أو أكثر من المكونات المنتقاة من المجموعة المتكونة من -C(S)-، -C(O)-

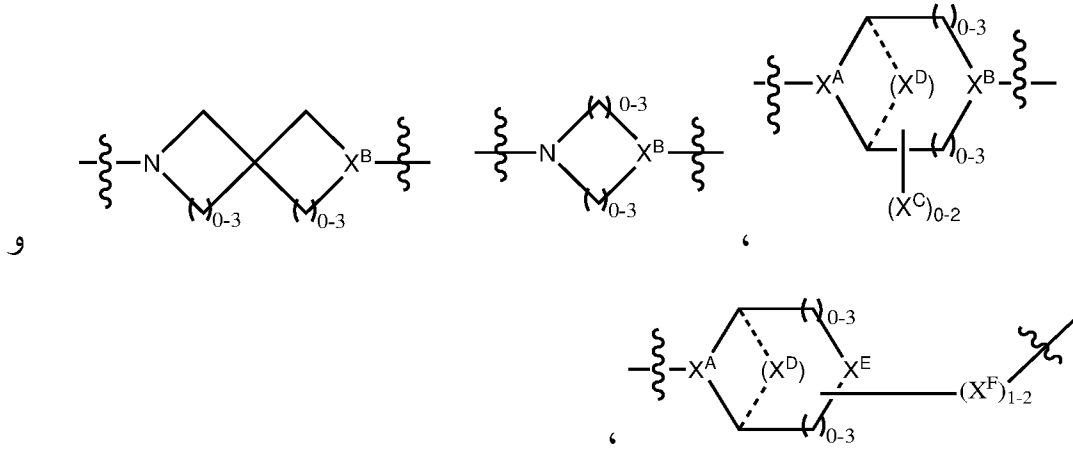
،-C(O)NRC1-C6alkyl- ،-C(O)C1-C6alkyl- ،-C(O)NR- ،
 ،-C(O)C1-C6alkylNRC(O)- ،-C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-
 ،-C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-C(O)- ،-C(O)C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-
 ،-C1-C6alkyl-S-S-C1-C6alkylNRC(O)CH2-
 ،-C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6NRC(O)CH2- 5
 ،-N=CR-phenyl-O-C1-C6alkyl- ،-C(O)C1-C6alkyl-NRC(O)C1-6alkyl-
 ،-N=CR-phenyl-O-C1-C6alkyl-C(O)-
 ،-C(O)-C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6NRC(O)-
 ،-C(O)C1-C6alkyl-phenyl(NR-C(O)C1-C6alkyl)1-4-
 ،-C1-C6alkyl- ،-C(O)C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-NRC(O)C1-C6alkyl- 10
 -C(O)-CH(NR-C(O)C1-C6alkyl)-C1-C6alkyl- ،-S-
 و(-CH2-CH2-O-)1-20

حيث LB2 هو AA0-12، حيث AA هو حمض أميني طبيعي، حمض أميني غير
 طبيعي أو (CR15)o-S-S-(CR15)p- حيث o و p كل منهم على حدة عدد صحيح من ١
 إلى ٢٠، 15

LB3 هو -PABA- ، -PABC- أو غائب؛

LC يكون غائبا أو ينتقى على حدة من المجموعة المتكونة

من -NRC3-C8-heterocyclylNR- ،-C1-C6alkylene-
 ،-NRC1-C6alkylene- ،-NRC1-C6alkylNR- ،-NRC3-C8-carbocyclylNR-
 ،-O(CR2)1-4S-S(CR2)1-4N(R)- ،-NRNR- ،-NR- ،-S- 20
 ،-NRC1-C6-alkylenephenyleneNR-
 ،-NRC1-C6alkylenephenyleneSO2NR-
 ،-OC1-C6alkylS-SC1-C6alkylC(COOR)NR-
 ،-NRC(COOR)C1-C6alkylS-SC1-C6alkylO-



XA هو CR أو N،

XB هو CH، CR(C(R)2)1-3NR، CR(C(R)2)1-3O،

5

CR-(C(R)2)1-3C(O)NRNR، CR(C(R)2)1-3C(O)NR

أو CR(C(R)2)1-3NRC(O)، CR(C(R)2)1-3NRNR، CR(C(R)2)1-3SO2NR

N،

كل XC هو R،

كل XD هو -(CH2)1-5-، أو يكون غائبا؛

10

XE هو O، S، C(R)2، C(R)(C(R)2)1-3-NR2 أو NR و

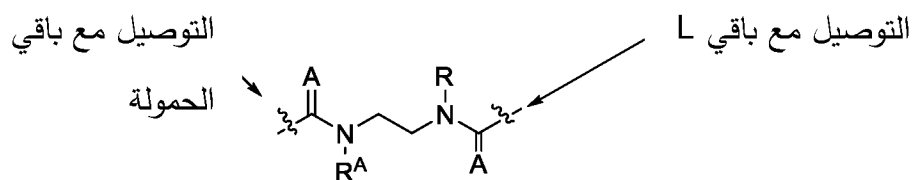
كل XF هو (C(R)2)1-3-NR أو (C(R)2)1-3-O.

في تجسيديات الاختراع الأخرى، يكون المتغير -Y- هو C(O)N(RA)2 أو

C(S)N(RA)2 حيث واحد من RA هو هيدروجين أو C1-C20 alkyl والآخر RA هو -

C1-C20 alkyl-N(R)-، بحيث يتشكل البناء من:

15



حيث كل A هو على حدة أكسجين أو كبريت.

طبقا لجانب آخر أيضا من الاختراع يتوافر مركب متقارن لعقار جسم مضاد من الصيغة

:IIIA

AB-(L-P)1-20 (الصيغة IIIA)

5 أو مادة منحلة أو ملح مقبول دوائيا، حيث:

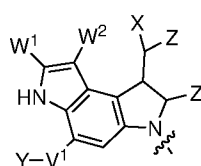
AB هو جسم مضاد؛

P هو:

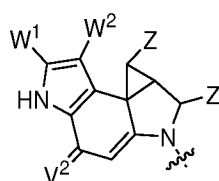
F1 - L1 - T - L2 - F2

حيث:

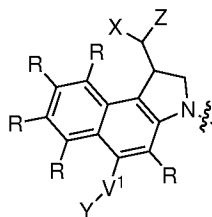
10 ينتقى F1 و F2 كل على حدة من أنظمة الحلقة (أ)، (ب)، (ج) و (د):



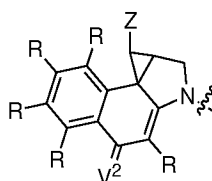
((أ)) نظام حلقة



((ب)) نظام حلقة



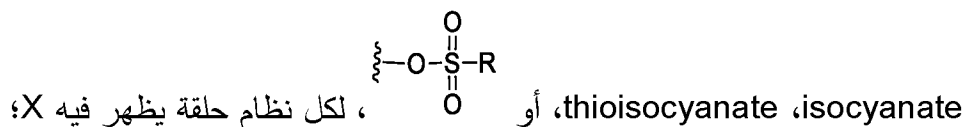
((ج) نظام حلقة)



((د) نظام حلقة)؛

- 5 ينتقى كل R على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C20 alkyl، -C2-C6، -NH(C1-C8، -NH2، alkoxy، hydroxyl، halo، -C2-C6 alkynyl، alkenyl، -C6-C14 heteroaryl، -C6-C14 aryl، -NO2، -N(C1-C8 alkyl)2، alkyl) حيث يرتبط اختياريًا اثنين أو أكثر من R لتشكيل حلقة أو حلقات، وحيث يستبدل اختياريًا -C6-C14 aryl و -C6-C14 heteroaryl المذكورين مع ١ إلى ٥ بدائل تنتقى كل
- 10 على حدة من -C1-C10 alkyl، -C1-C10 alkoxy، -halo، -C1-C10، -N(C1-C8، -NH(C1-C8 alkyl)، -NH2، -trifluoromethyl، alkylthio، -C1-C10 alkyl-N(C1-C8 alkyl)2، -C1-C3 alkylthio، -NO2، -C1-C10 heterocyclyl أو -C1-C10 heterocyclyl يظهر فيه R؛
- كل V1 هو على حدة رابطة، O، N(R) أو S، لكل نظام حلقة يظهر فيه V1؛
- 15 كل V2 هو على حدة O، N(R) أو S، لكل نظام حلقة يظهر فيه V2؛
- يكون كل من W1 و W2 على حدة هو H، -C1-C5، -C(O)N(R)2 أو -C(O)NHN(R)2، -C(O)SR، -C(O)OR، -phenyl، alkyl لكل نظام حلقة يظهر فيه W1 و W2؛

كل X هو على حدة -OH، -O-acyl، -azido، halo، cyanate، thiocyanate،



كل Y ينتقى على حدة من المجموعة المتكونة من رابطة،

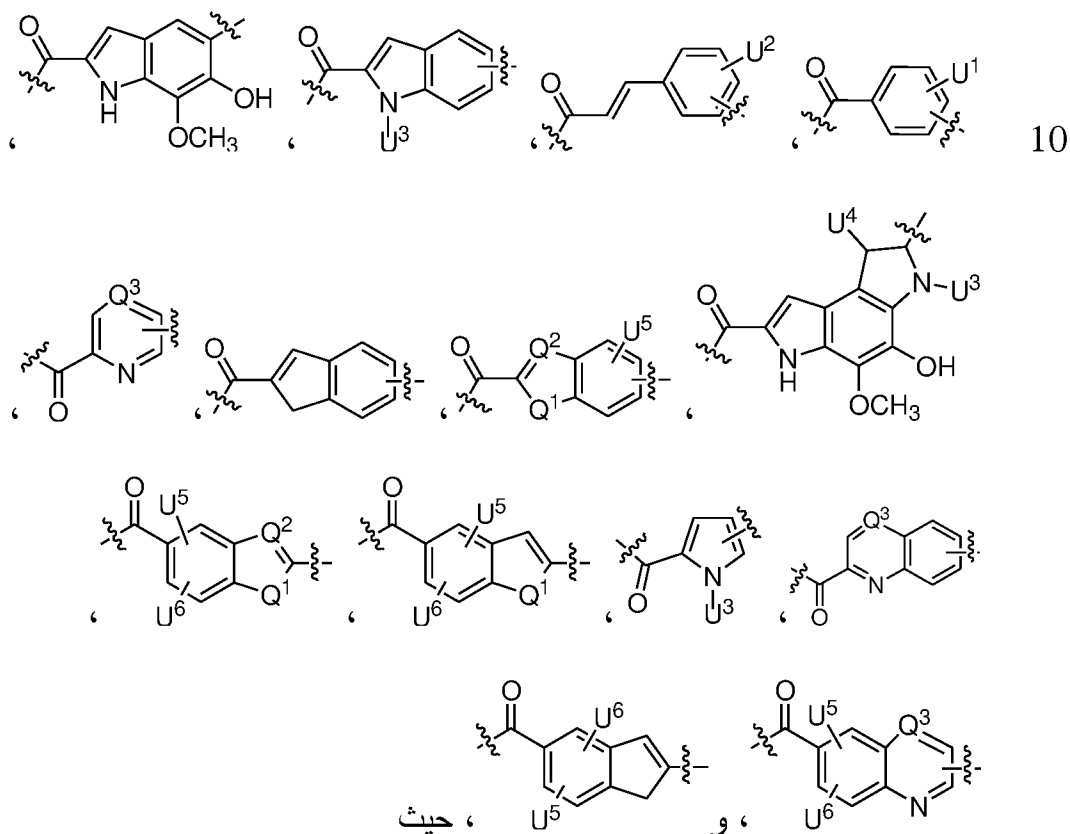
- 5 H، -C(O)RA، -C(S)RA، -C(O)ORA، -S(O)₂ORA، -C(O)N(RA)₂، حيث ينتقى كل RA على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C8، -C1-C20 alkyl، -C3-C8، -C1-C10 heterocyclyl، aralkyl، -C6-C14 aryl، heteroalkyl، -C1-C8، -C1-C20 alkylene، -C1-C20 alkylN(R)₂، carbocyclyl، -C1-C10، aralkylene، -C6-C14 arylene، heteroalkylene
- 10 heterocyclo، carbocyclo -C3-C8 و -C1-C20 alkylN(R)، و RF حيث يستبدل اختياريًا RA المذكور مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة من R، وحيث يكون واحد من Y هو ثنائي التكافؤ ويرتبط مع L،

- RF هو -N(R6)QN(R5)C(O)- ويرتبط مع L عند متجاور N(R5) carbonyl، حيث ينتقى R5 و R6 كل منهم على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C8
- 15 alkyl، -C1-C8 heteroalkyl، -C6-C14 aryl، -aralkyl، -C1-C10 heterocyclyl، و -C3-C8 carbocyclyl، أو يرتبط R5 أو R6 مع كربون مستبدل على Q لتشكيل حلقة -C1-C10 heterocyclic أو -C6-C14 heteroaryl، أو يرتبط R5 و R6 معا لتشكيل نظام حلقة -C1-C10 heterocyclic أو -C6-C14 heteroaryl، وحيث Q هو -C1-C8 alkylene، -C1-C8 heteroalkylene، -C6-C14
- 20 -arylene، -aralkylene، -C1-C10 heterocyclo، أو -C3-C8 carbocyclo، حيث يستبدل اختياريًا Q، R5 و R6 كل منهم على حدة مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة من R؛

- ينتقى كل Z على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C8 alkyl، -C1-C8
- C3-C8، -C1-C10 heterocyclyl، -aralkyl، -C6-C14 aryl، heteroalkyl

- C(O)N(C1-C8 ، -C(O)OC1-C8 alkyl ، carbocyclyl
 -C(O)-halo ، -C(O)NHNH2 ، -C(O)OH ، alkyl)²
 -C1-C10 ، -aralkyl ، -C6-C14 aryl ، -C1-C8 heteroalkyl ، C1-C8 alkyl
 -C(O)N(C1-C8 ، -C(O)OC1-C8 alkyl ، -C3-C8 carbocyclyl ، heterocyclyl
 5 -C(O)NHNH2 ، -C(O)OH ، alkyl)² و -C(O)-halo المذكورين مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى
 على حدة من R ، لكل نظام حلقة يظهر فيه Z ؛

ينتقى كل L1 و L2 على حدة من رابطة مباشرة ، carbonyl ، أو مجموعة carbonyl
 acyl مرتبطة مع F1 أو F2 عند شطر acyl ، حيث تنتقى مجموعة carbonyl acyl من
 المجموعة المتكونة من :



ينتقى U1 من

- 15 H ، -CH3 ، -OH ، -OCH3 ، -NO2 ، -NH2 ، -NHNHAc ، -NHNHC(O)CH3 ،
 -NHC(O)phenyl أو -halo ،

U2 هو H، -OH أو -OCH₃،

U3 هو H، -CH₃ أو -C₂H₅،

U4 هو H أو -CH₃S،

ينتقى U5 و U6 كل على حدة من H، -halo، -C₁-C₄ alkyl، -C₁-C₃

5 alkoxy، -C₁-C₆ dialkylamino، -NO₂، -NHC(O)C₁-C₁₀

alkyl، -OH، -NH₂، -NHC(O)NH₂، -NHC(O)CH₃ أو -NHC(O)phenyl،

Q1 هو -O-، -S-، أو -NH-

يكون Q2 و Q3 كل على حدة -CH- أو -N-؛

ينتقى T من:

10 -NHC(O)-

-C(O)NH-

-C(O)O-

-OC(O)-

-NRB-T₁-NRC-، حيث يكون RB و RC كل على حدة H أو -C₁-C₈ alkyl، أو يرتبط

15 RB و RC معا لتشكيل حلقة وهما معا 2-3 (CH₂)، حيث ينتقى T₁

من -C(O)-، -C(O)(CH₂)_nC(O)- حيث n هو عدد صحيح من صفر إلى

٥، -C(O)PhC(O)- حيث Ph هو 1,3- أو 1,4-phenylene،

-C(O)hetC(O)- حيث het هو mono-، bi-، أو tricyclic heteroaryl له ٥ إلى ١٢

عضو، محتوي على ١، ٢، أو ٣ ذرات مغايرة تنتقى على حدة من O، N، S، P و B، حيث

20 يستبدل het اختياريا مع ١ إلى ٨ بدائل تنتقى كل على حدة من المجموعة المتكونة من -C₁-C₈

alkyl، -C₁-C₈ heteroalkyl، -C₆-C₁₄ aryl، -C₁-C₁₀ aralkyl،

heterocyclyl, carbocyclyl, -C3-C8 carbocyclyl, -NH2, -NHRD, -NO2، وتستبدل اختياريًا البدائل الاختيارية المذكورة على het مع RE، حيث ينتقى واحد على الأقل من F1 و F2 من المجموعة المتكونة من نظام حلقة (ج) ونظام حلقة (د) حيث T هو -C(O)hetC(O)-،

حيث ينتقى كل RD على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C8

5 alkyl, -C(O)-C1-C8 alkyl, -C1-C8 heteroalkyl, -C6-C14

aryl, -aralkyl, -C1-C10 heterocyclyl, -C3-C8

carbocyclyl, -C(O)OC1-C8 alkyl, -C(O)N(C1-C8 alkyl)2، و-C(O)-halo،

يستبدل اختياريًا مع RE،

حيث ينتقى RE كل على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C8

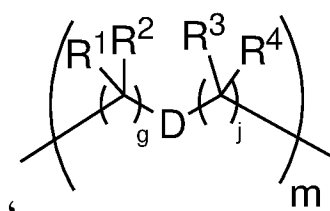
10 alkyl, -C1-C8 heteroalkyl, -aryl, -aralkyl, -C1-C10

heterocyclyl, carbocyclyl, -C3-C8 carbocyclyl, -C(O)OC1-C8 alkyl، -C(O)N(C1-C8

2) alkyl، و-C(O)-halo، وحيث يستبدل اختياريًا RE كل على حدة مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى

على حدة من R،

-C(A1)X1-T2-X1C(B1)-، حيث T2 هو:



15

حيث يكون كل X1 على حدة هو رابطة، -NRE، -O- أو -S-، حيث يكون A1

وB1 كل منهم على حدة هو =O أو =S، حيث يكون R1، R2، R3 و R4 كل منهم على حدة

هو RE أو R1 ويشكل R2 نظام حلقة، أو R3 و R4 يشكلان نظام حلقة، أو كل R1 و R2،

و R3 و R4 على حدة يشكلان أنظمة حلقة، أو R1 و R3 يشكلان نظام حلقة، أو R2 و R4

20 يشكلان نظام حلقة، أو كل من R1 و R3، و R2 و R4، يشكلون كل منهم على حدة أنظمة حلقة.

حيث تنتقى على حدة أنظمة الحلقة المذكورة من -C1-C10 heterocyclyl أو -C3-C8

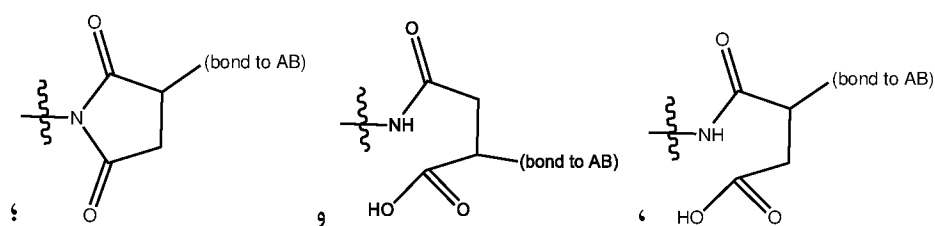
carbocyclyl، أو يرتبط كل من R1، R2، R3 و R4 مع كربونات مختلفة على D، حيث

يكون كل من g و z على حدة هما عدد صحيح من صفر إلى ٥٠ و m هو عدد صحيح من ١ إلى ٥٠، وحيث يكون D عبارة عن رابطة أو ينتقى من المجموعة المتكونة من -S-، -C1-C8-alkylene-، -C6-C14 arylene-، -C6-C14 heteroarylene-، -C1-C8- heteroalkylene-، -aralkylene، -C1-C10 heterocyclo و -C3-C8 carbocyclo، حيث يستبدل اختياريًا -C1-C8 alkylene-، -C6-C14 arylene-، -C6-C14 heteroarylene-، -C1-C10 heteroalkylene-، -aralkylene، -C1-C10 heterocyclo و -C3-C8 carbocyclo المذكورين مع -RE، -C(O)RE، -C(O)ORE، -N(RE)2، -N(R)C(O)RE أو -N(R)C(O)ORE ويستبدل D بصورة اختيارية إضافية مع ١ إلى ٢ R، و

10 -G1-T2-G2-، حيث يكون G1 و G2 كل منهم على حدة هو -S(O)X1- أو -S(O)2X1-.

L هو 1-3-LA-LB-(LC)؛

ينتقى LA من: رابطة مع AB، -NR- (رابطة مع AB)، alkyl-SO2-heteroaryl، arylSO2-heteroaryl-



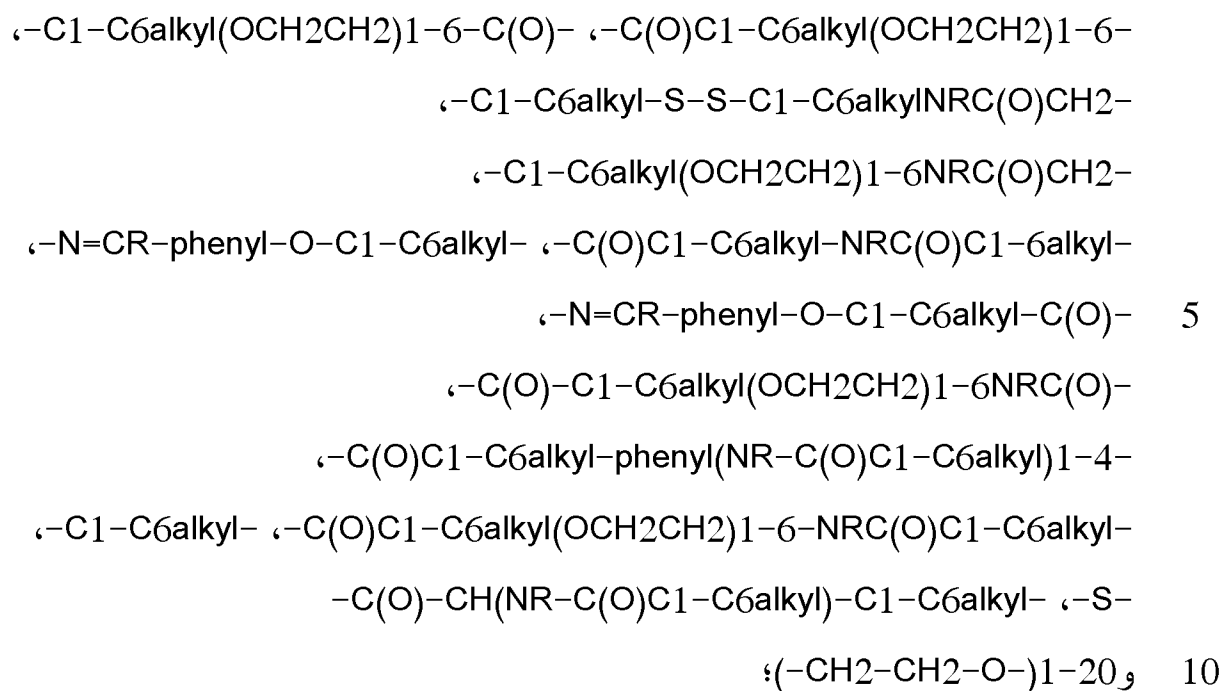
15

Bond to AB = رابطة مع AB،

LB هو LB1-LB2-LB3

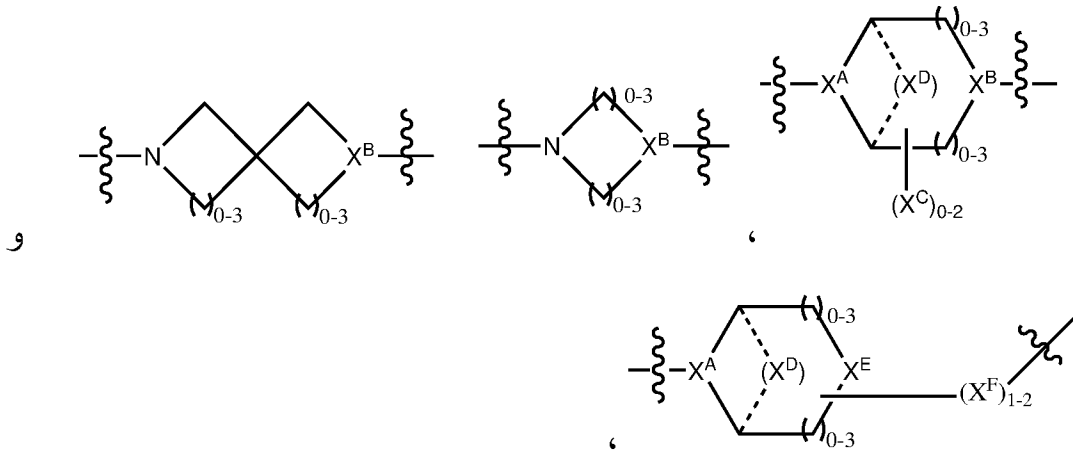
حيث يكون LB1 غائبا أو يكون مكون واحد أو أكثر ينتقى من المجموعة المتكونة من -C(O)-، -C(S)-

20 -C(O)NR-، -C(O)C1-C6alkyl-، -C(O)NRC1-C6alkyl-، -C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-، -C(O)C1-C6alkylNRC(O)-



LB2 هو AA0-12، حيث AA هو حمض أميني طبيعي، وحمض أميني غير طبيعي
 أو $(\text{CR}_{15})_o-\text{S-S}-(\text{CR}_{15})_p$ حيث o و p كل منهم على حدة عدد صحيح من ١ إلى ٢٠،
 LB3 هو -PABA- ، -PABC- أو يكون غائبا؛





XA هو CR أو N،

XB هو CH، CR(C(R)2)1-3NR، CR(C(R)2)1-3O،

5

،CR-(C(R)2)1-3C(O)NRNR، CR(C(R)2)1-3C(O)NR

أو CR(C(R)2)1-3NRC(O)، CR(C(R)2)1-3NRNR، CR(C(R)2)1-3SO2NR

،N

كل XC هو R،

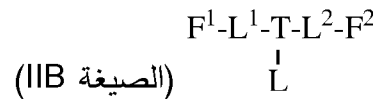
كل XD هو -(CH2)1-5-، أو يكون غائباً؛

10

XE هو O، S، C(R)2، C(R)(C(R)2)1-3-NR2 أو NR و

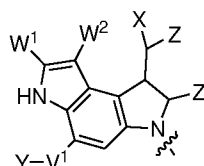
كل XF هو (C(R)2)1-3-NR أو (C(R)2)1-3-O.

طبقاً لجانب آخر من الاختراع يتوافر مركب "وصلة - حمولة" من الصيغة IIB:

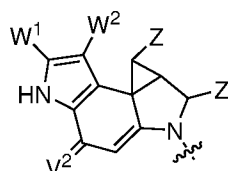


15 أو مادة منحلة أو ملح مقبول دوائياً من ذلك، حيث:

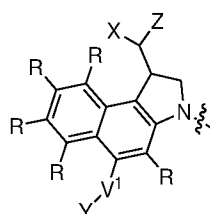
ينتقى F1 و F2 كل على حدة من أنظمة الحلقة (أ)، (ب)، (ج) و (د):



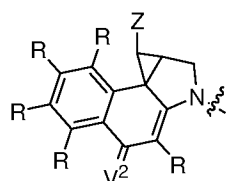
((أ)) نظام حلقة



((ب)) نظام حلقة



((ج)) نظام حلقة



((د)) نظام حلقة؛

5

ينتقى كل R على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C20 alkyl، -C2-C6

10 -NH(C1-C8، -NH2، alkoxy، hydroxyl، halo، -C2-C6 alkynyl، alkenyl

، -C6-C14 heteroaryl و -C6-C14 aryl، -NO2، -N(C1-C8 alkyl)2، alkyl)

حيث يرتبط اختياريًا اثنين أو أكثر من R لتشكيل حلقة أو حلقات، وحيث يستبدل

اختياريًا -C6-C14 aryl و -C6-C14 heteroaryl المذكورين مع ١ إلى ٥ بدائل تنتقى كل

على حدة من -C1-C10 alkyl، -C1-C10 alkoxy، -halo، -C1-C10

15 -N(C1-C8، -NH(C1-C8 alkyl)، -NH2، -trifluoromethyl، alkylthio

-NO₂ ، -C₁-C₃ alkylthio ، -C₁-C₁₀ alkyl-N(C₁-C₈ alkyl)₂ ، alkyl)₂
أو -C₁-C₁₀ heterocyclyl ، لكل نظام حلقة يظهر فيه R؛

كل V1 هو على حدة رابطة، O، N(R) أو S، لكل نظام حلقة يظهر فيه V1؛

كل V2 هو على حدة O، N(R) أو S، لكل نظام حلقة يظهر فيه V2؛

5 يكون كل من W1 و W2 على حدة هو H، -C₁-C₅

alkyl ، -phenyl ، -C(O)OR ، -C(O)SR ، -C(O)NHN(R)₂ أو -C(O)N(R)₂ لكل
نظام حلقة يظهر فيه W1 و W2؛

كل X هو على حدة -OH ، -O-acyl ، -azido ، halo ، thiocyanate ، cyanate ،

أو thioisocyanate ، isocyanate ، لكل نظام حلقة يظهر فيه X؛

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O}-\text{S}-\text{R} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

10 كل Y ينتقى على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C₁-C₆

alkyl-RA ، -C(O)RA ، -C(S)RA ، -C(O)ORA ، -S(O)₂ORA ، -C(O)N(RA)₂ ،
-C(S)N(RA)₂ ، glycosyl ، -NO₂ و -PO(ORA)₂ ، لكل نظام حلقة يظهر فيه Y، حيث

ينتقى كل RA على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C₁-C₂₀ alkyl ، -C₁-C₈

heteroalkyl ، -C₆-C₁₄ aryl ، -C₁-C₁₀ heterocyclyl ، -C₃-C₈

15 carbocyclyl و -C₁-C₂₀ alkylN(R)₂ ، حيث يستبدل اختياريًا -C₁-C₂₀

alkyl ، -C₁-C₈ heteroalkyl ، -C₆-C₁₄ aryl ، -C₁-C₁₀ aralkyl ،

heterocyclyl ، -C₃-C₈ carbocyclyl و -C₁-C₂₀ alkylN(R)₂ - المذكورين مع ١ إلى ٣

بدائل تنتقى على حدة من R؛

ينتقى كل Z على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C₁-C₈ alkyl ، -C₁-C₈

20 heteroalkyl ، -C₆-C₁₄ aryl ، -aralkyl ، -C₁-C₁₀ heterocyclyl ، -C₃-C₈

carbocyclyl ، -C(O)OC₁-C₈ alkyl ، -C(O)N(C₁-C₈

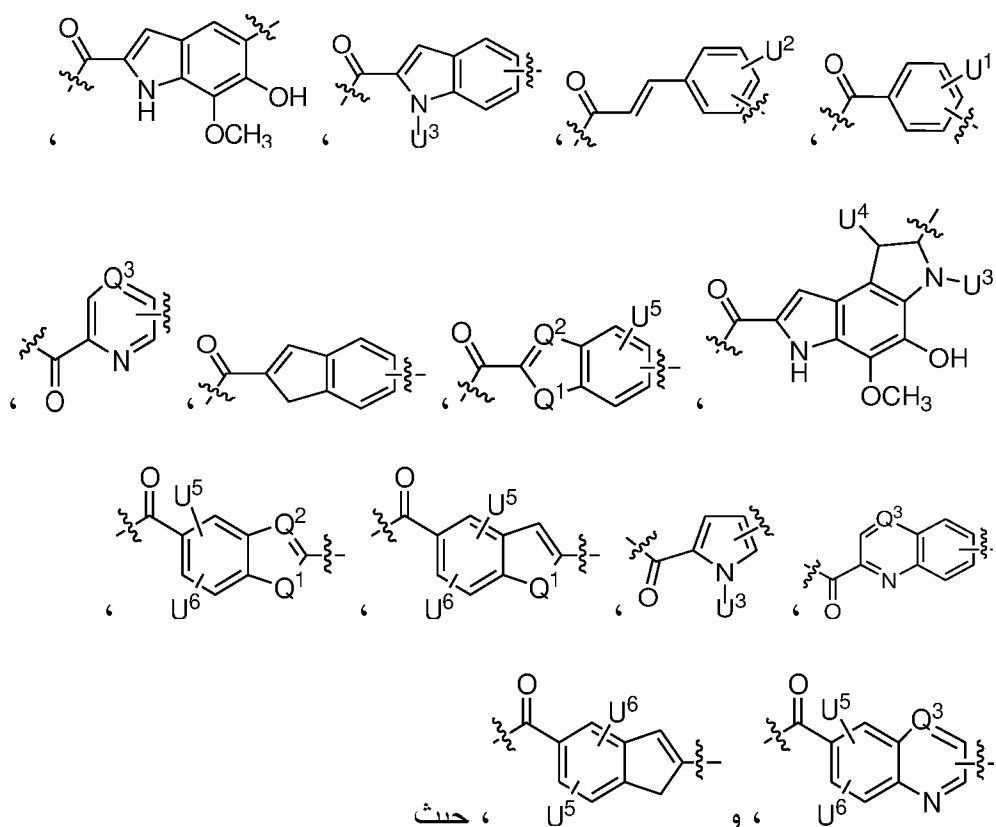
alkyl)₂ ، -C(O)OH ، -C(O)NHNH₂ ، و -C(O)-halo ، وحيث يستبدل اختياريًا كل

alkyl ، -C₁-C₈ heteroalkyl ، -C₆-C₁₄ aryl ، -aralkyl ، -C₁-C₁₀

$-C(O)N(C1-C8)$ ، $-C(O)OC1-C8$ alkyl ، $-C3-C8$ carbocyclyl ، heterocyclyl
 $-C(O)NHNH2$ ، $-C(O)OH$ ، alkyl)² و $-C(O)-halo$ المذكورين مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى
 على حدة من R ، لكل نظام حلقة يظهر فيه Z ؛

ينتقى كل L1 و L2 على حدة من رابطة مباشرة ، carbonyl ، أو مجموعة carbonyl

5 acyl مرتبطة مع F1 أو F2 عند شطر acyl ، حيث تنتقى مجموعة carbonyl acyl من
 المجموعة المتكونة من:



10

ينتقى U1 من

$-NHNHC(O)CH3$ ، $-NHNHAc$ ، $-NH2$ ، $-NO2$ ، $-OCH3$ ، $-OH$ ، $-CH3$ ، H
 $-NHC(O)phenyl$ أو $-halo$ ،

U2 هو H ، $-OH$ أو $-OCH3$ ،

U3 هو H ، $-CH3$ أو $-C2H5$ ، 15

U4 هو H أو $-CH3S$ ،

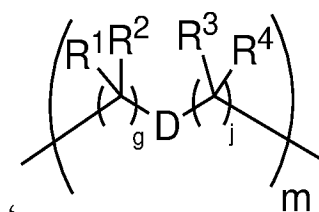
ينتقى U5 وU6 كل على حدة من H، -halo، -C1-C4 alkyl، -C1-C3،
alkoxy، -C1-C6 dialkylamino، -NO2، -NHC(O)C1-C10،
alkyl، -OH، -NH2، -NHC(O)NH2، -NHC(O)CH3 أو -NHC(O)phenyl،

Q1 هو -O-، -S-، أو -NH-، و

5 يكون Q2 وQ3 كل على حدة -CH- أو -N-؛

ينتقى T من:

-C(A1)X1-T2-X1C(B1)-، حيث T2 هو:



- حيث يكون كل X1 على حدة هو رابطة، -NRE-، -O- أو -S-، حيث يكون A1
- 10 وB1 كل منهم على حدة هو =O أو =S، حيث يكون R1، R2، R3 وR4 كل منهم على حدة هو RE أو R1 ويشكل R2 نظام حلقة، أو R3 وR4 يشكلان نظام حلقة، أو كل R1 وR2، وR3 وR4 على حدة يشكلان أنظمة حلقة، أو R1 وR3 يشكلان نظام حلقة، أو R2 وR4 يشكلان نظام حلقة، أو كل من R1 وR3، وR2 وR4، يشكلون كل منهم على حدة أنظمة حلقة، حيث تنتقى على حدة أنظمة الحلقة المذكورة من -C1-C10 heterocyclyl أو -C3-C8 carbocyclyl، أو يرتبط كل من R1، R2، R3 وR4 مع كربونات مختلفة على D، حيث
- 15 يكون كل من g وj على حدة هما عدد صحيح من صفر إلى ٥٠ وm هو عدد صحيح من ١ إلى ٥٠، وحيث D ينتقى من المجموعة المتكونة من -C1-C8 alkylene، -C6-C14 heteroarylene، -C1-C8 aryylene، -C6-C14 heteroarylene، -C1-C8 aralkylene، -C1-C10 heterocyclo و-C3-C8 carbocyclo، حيث يستبدل -C1-C8 alkylene، -C6-C14 aryylene، -C6-C14 heteroarylene، -C1-C8 heteroalkylene، -C1-C8 aralkylene، -C1-C10 heterocyclo و-C3-C8 carbocyclo،
- 20 حيث يستبدل -C1-C8 alkylene، -C6-C14 aryylene، -C6-C14 heteroarylene، -C1-C8 heteroalkylene، -C1-C8 aralkylene، -C1-C10 heterocyclo و-C3-C8 carbocyclo،

heterocyclo و C3-C8 carbocyclo - المذكورين مع عضو واحد من المجموعة المنتقاة من
N(RE)C(O)- حيث يرتبط carbonyl مع L، و -C(O)- حيث يرتبط carbonyl مع L،
ويستبدل بصورة اختيارية إضافية مع ١ إلى ٢ R؛

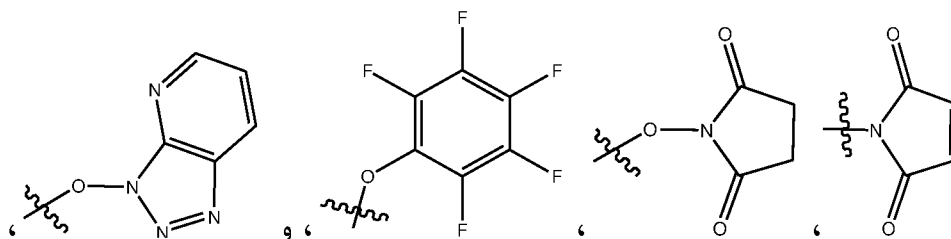
حيث ينتقى كل RE على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C8

5 alkyl، -C1-C8 heteroalkyl، -aryl، -aralkyl، -C1-C10

heterocyclyl، -C3-C8 carbocyclyl، -C(O)OC1-C8 alkyl، -C(O)N(C1-C8
alkyl)2، و -C(O)-halo، وحيث يستبدل كل RE اختياريا مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة
من R؛

L هو 1-3-LA-LB-(LC)؛

10 حيث ينتقى LA من -halo، -N(R)2، -CON(R)2، -S-aryl، -S-aryl مستبدل اختياريا مع -NO2
أو -CON(R)2، -S-heteroaryl، -S-heteroaryl مستبدل اختياريا مع -NO2، -alkyl-SO2-heteroaryl،
-arylSO2-heteroaryl-



LB هو LB1-LB2-LB3 حيث يكون LB1 غائبا أو يكون واحد أو أكثر من المكونات

15 المنتقاة من المجموعة المتكونة من -C(S)-، -C(O)-

، -C(O)NR-، -C(O)C1-C6alkyl-، -C(O)NRC1-C6alkyl-

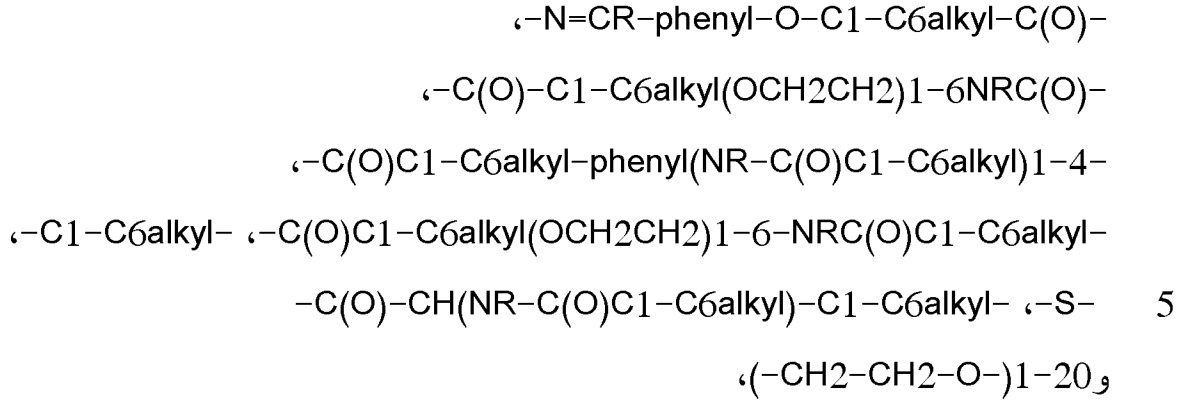
، -C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-

، -C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-C(O)-، -C(O)C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-

، -C1-C6alkyl-S-S-C1-C6alkylNRC(O)CH2-

20 ، -C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6NRC(O)CH2-

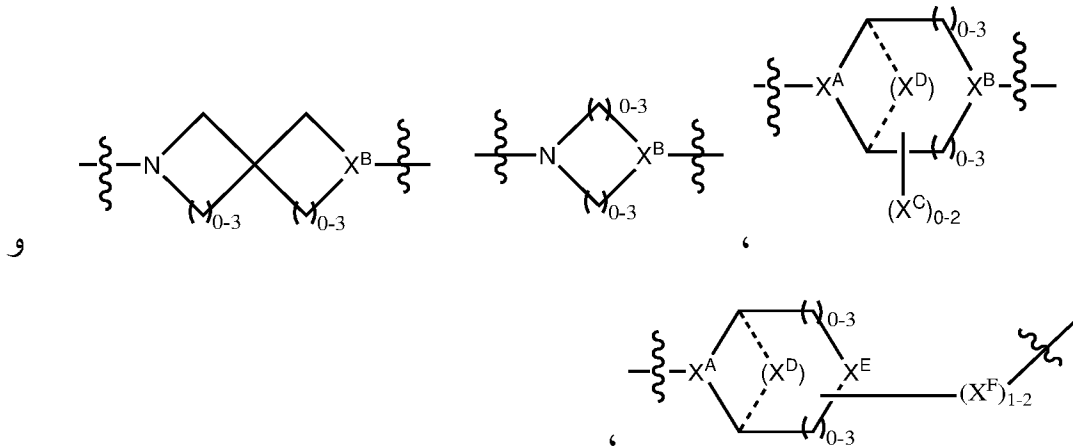
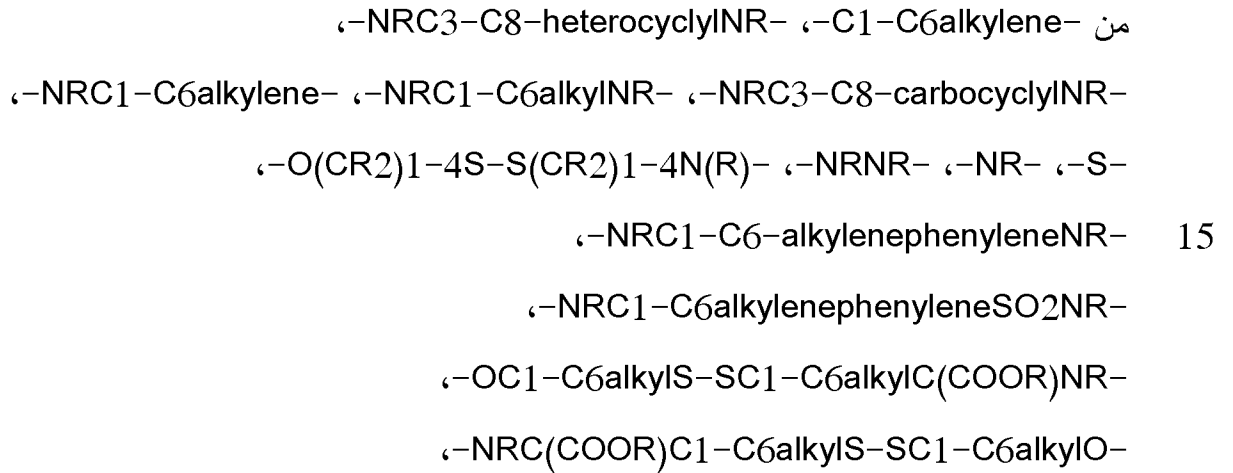
، -N=CR-phenyl-O-C1-C6alkyl-، -C(O)C1-C6alkyl-NRC(O)C1-6alkyl-



حيث LB2 هو AA0-12، حيث AA هو حمض أميني طبيعي، حمض أميني غير طبيعي أو $-(\text{CR}_{15})_o-\text{S}-\text{S}-(\text{CR}_{15})_p-$ حيث o و p كل منهم على حدة عدد صحيح من ١ إلى ٢٠،

10 LB3 هو -PABA-، -PABC- أو يكون غائبا؛

LC يكون غائبا أو ينتقى على حدة من المجموعة المتكونة



حيث

XA هو CR أو N،

XB هو CH، CR(C(R)2)1-3NR، CR(C(R)2)1-3O،

CR-(C(R)2)1-3C(O)NRNR، CR(C(R)2)1-3C(O)NR

5 CR(C(R)2)1-3NRC(O)، CR(C(R)2)1-3NRNR، CR(C(R)2)1-3SO2NR أو N،

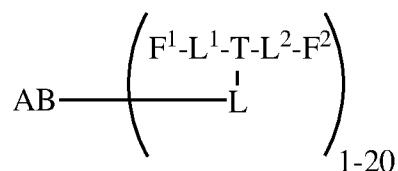
كل XC هو R،

كل XD هو -(CH2)1-5-، أو يكون غائباً؛

XE هو O، S، C(R)2، C(R)(C(R)2)1-3-NR2 أو NR، و

10 كل XF هو (C(R)2)1-3-NR أو C(R)2-(C(R)2)1-3-O.

طبقاً لجانب آخر من الاختراع يتوافر مركب متقارن لعقار جسم مضاد من الصيغة IIIB:

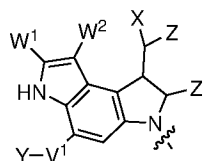


(الصيغة IIIB)

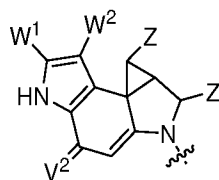
أو مادة منحلّة أو ملح مقبول دوائياً من ذلك، حيث:

15 AB هو جسم مضاد؛

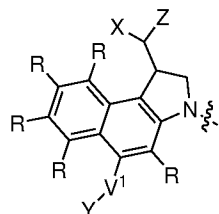
ينتقى F1 و F2 كل منهم على حدة من أنظمة الحلقة (أ)، (ب)، (ج) و (د):



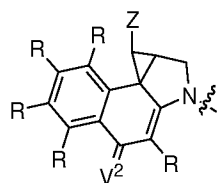
((أ) حلقة)



((ب) نظام حلقة)



((ج) نظام حلقة)



((د) نظام حلقة)؛

5

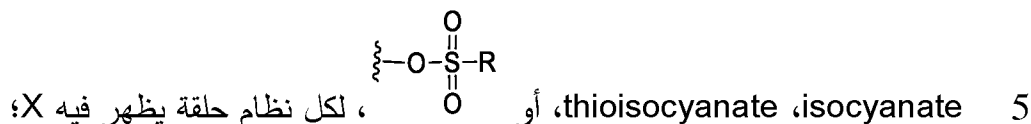
- ينتقى كل R على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C20 alkyl، -C2-C6، -NH(C1-C8، -NH2، alkoxy، hydroxyl، halo، -C2-C6 alkynyl، alkenyl، -C6-C14 heteroaryl، -C6-C14 aryl، -NO2، -N(C1-C8 alkyl)2، alkyl)،
- 10 حيث يرتبط اختياريًا اثنين أو أكثر من R لتشكيل حلقة أو حلقات، وحيث يستبدل اختياريًا -C6-C14 aryl و -C6-C14 heteroaryl المذكورين مع ١ إلى ٥ بدائل تنتقى كل على حدة من -C1-C10 alkyl، -C1-C10 alkoxy، -halo، -C1-C10، -N(C1-C8، -NH(C1-C8 alkyl)، -NH2، -trifluoromethyl، alkylthio، -N(C1-C8 alkyl)2، -C1-C3 alkylthio، -C1-C10 alkyl-N(C1-C8 alkyl)2، -NO2،
- 15 أو -C1-C10 heterocyclyl، لكل نظام حلقة يظهر فيه R؛

كل V1 هو على حدة رابطة، O، N(R) أو S، لكل نظام حلقة يظهر فيه V1؛

كل V2 هو على حدة O، N(R) أو S، لكل نظام حلقة يظهر فيه V2؛

يكون كل من W1 و W2 على حدة هو H، -C1-C5
 -phenyl، alkyl، -C(O)OR، -C(O)SR، -C(O)NHN(R)2 أو -C(O)N(R)2 لكل
 نظام حلقة يظهر فيه W1 و W2؛

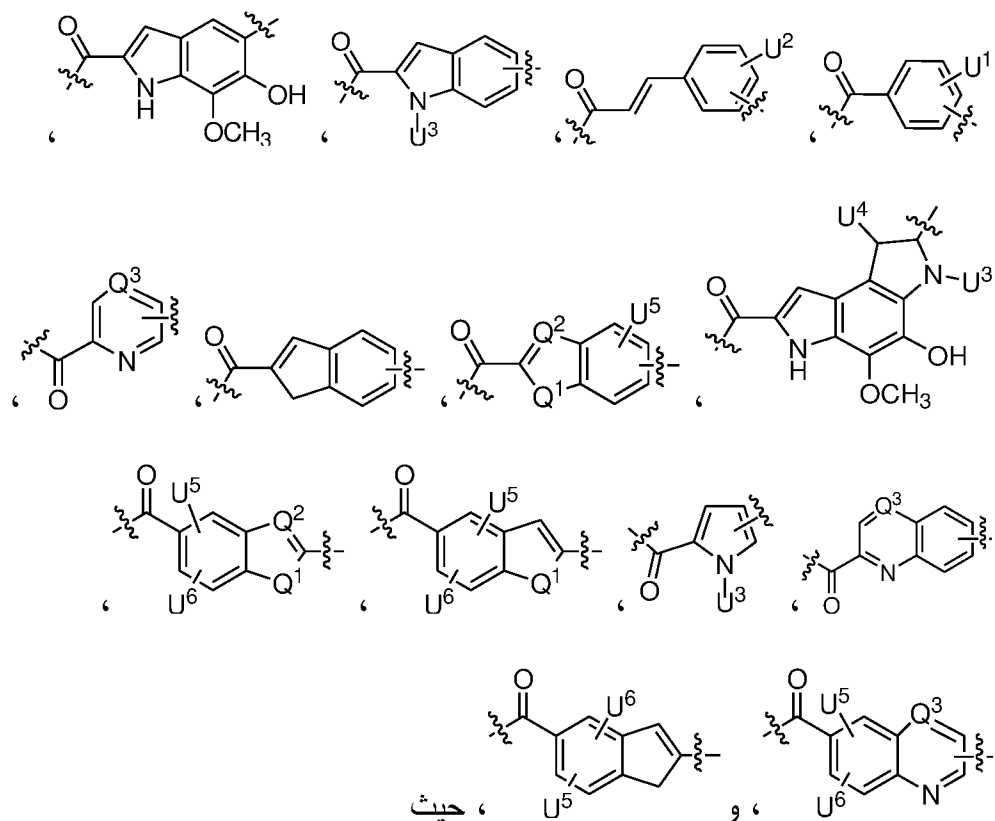
كل X هو على حدة -OH، -O-acyl، azido، halo، thiocyanate، cyanate،



كل Y ينتقى على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C6
 -C(O)N(RA)2، -S(O)2ORA، -C(O)ORA، -C(S)RA، -C(O)RA، alkyl-RA
 -C(S)N(RA)2، glycosyl، -NO2، و -PO(ORA)2، لكل نظام حلقة يظهر فيه Y، حيث
 ينتقى كل RA على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C20 alkyl، -C1-C8
 10 heteroalkyl، -C6-C14 aryl، -C1-C10 heterocyclyl، aralkyl، -C3-C8
 carbocyclyl و -C1-C20 alkylN(R)2، حيث يستبدل اختياريًا -C1-C20
 alkyl، -C1-C8 heteroalkyl، -C6-C14 aryl، aralkyl، -C1-C10
 heterocyclyl، -C3-C8 carbocyclyl و -C1-C20 alkylN(R)2 المذكورين مع ١ إلى ٣
 بدائل تنتقى على حدة من R؛

15 ينتقى كل Z على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C8 alkyl، -C1-C8
 heteroalkyl، -C6-C14 aryl، -aralkyl، -C1-C10 heterocyclyl، -C3-C8
 carbocyclyl، -C(O)OC1-C8 alkyl، -C(O)N(C1-C8
 20 alkyl)2، -C(O)OH، -C(O)NHNH2، و -C(O)-halo، وحيث يستبدل اختياريًا كل
 alkyl، -C1-C8 heteroalkyl، -C6-C14 aryl، -aralkyl، -C1-C10
 heterocyclyl، -C3-C8 carbocyclyl، -C(O)OC1-C8 alkyl، -C(O)N(C1-C8
 20 alkyl)2، -C(O)OH، -C(O)NHNH2، و -C(O)-halo المذكورين مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى
 على حدة من R، لكل نظام حلقة يظهر فيه Z؛

ينتقى كل L1 و L2 على حدة من رابطة مباشرة، carbonyl، أو مجموعة carbonyl
acyl مرتبطة مع F1 أو F2 عند شطر acyl، حيث تنتقى مجموعة carbonyl acyl من
المجموعة المتكونة من:



5

ينتقى U1 من

H، -CH₃، -OH، -OCH₃، -NO₂، -NH₂، -NHNHAc، -NHNHC(O)CH₃،
10 -NHC(O)phenyl أو -halo،

U2 هو H، -OH أو -OCH₃،

U3 هو H، -CH₃ أو -C₂H₅،

U4 هو H أو -CH₃S،

ينتقى U5 و U6 كل على حدة من H، -halo، -C₁-C₄ alkyl، -C₁-C₃،

15 alkoxy، -C₁-C₆ dialkylamino، -NO₂، -NHC(O)C₁-C₁₀،

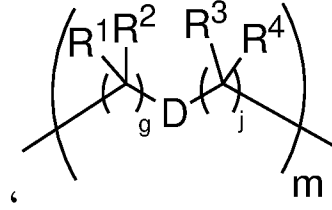
alkyl، -OH، -NH₂، -NHC(O)NH₂، -NHC(O)CH₃ أو -NHC(O)phenyl،

Q1 هو -O-، -S-، أو -NH-، و

يكون Q2 و Q3 كل على حدة -CH- أو -N-؛

ينتقى T من:

-C(A1)X1-T2-X1C(B1)-، حيث T2 هو:



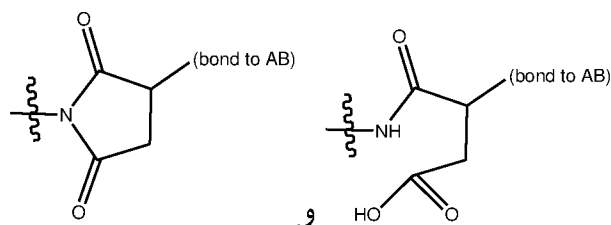
5

- حيث يكون كل X1 على حدة هو رابطة، -NRE-، -O- أو -S-، حيث يكون A1 و B1 كل منهم على حدة هو =O أو =S، حيث يكون R1، R2، R3 و R4 كل منهم على حدة هو RE، أو R1 ويشكل R2 نظام حلقة، أو R3 و R4 يشكلان نظام حلقة، أو كل R1 و R2، و R3 و R4 على حدة يشكلان أنظمة حلقة، أو R1 و R3 يشكلان نظام حلقة، أو R2 و R4 يشكلان نظام حلقة، أو كل من R1 و R3، و R2 و R4، يشكلون كل منهم على حدة أنظمة حلقة. 10
- حيث تنتقى على حدة أنظمة الحلقة من -C1-C10 heterocyclyl أو -C3-C8 carbocyclyl، أو يرتبط كل من R1، R2، R3 و R4 مع كربونات مختلفة على D، حيث يكون كل من g و j على حدة هما عدد صحيح من صفر إلى ٥٠ و m هو عدد صحيح من ١ إلى ٥٠، وحيث D ينتقى من المجموعة المتكونة من -C1-C8 alkylene، -C6-C14 arylene، -C1-C8 heteroarylene، -C6-C14 heteroarylene، -C1-C8 arylene، -C1-C8 heteroalkylene، -C1-C10 heterocyclo و -C3-C8 carbocyclo، 15
- حيث يستبدل اختياريًا -C1-C8 alkylene، -C6-C14 arylene، -C6-C14 heteroarylene، -C1-C8 heteroalkylene، -C1-C10 heterocyclo و -C3-C8 carbocyclo مع L، و -C(O)- حيث يرتبط carbonyl مع L، 20
- ويستبدل بصورة اختيارية إضافية مع ١ إلى ٢ R؛

حيث ينتقى كل RE على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C8،
alkyl، -C1-C8 heteroalkyl، -aryl، -aralkyl، -C1-C10،
heterocyclyl، carbocyclyl، -C3-C8، -C(O)N(C1-C8، -C(O)OC1-C8 alkyl،
2(alkyl)، و-C(O)-halo، وحيث يستبدل كل RE اختاريا مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة
5 من R؛

L هو 1-3-LA-LB-(LC)؛

ينتقى LA من: رابطة مع AB، -NR- (رابطة مع AB)، alkyl-SO₂-heteroaryl،
-heteroaryl-SO₂-aryl،



LB هو LB1-LB2-LB3 10

حيث يكون LB1 غائبا أو يكون واحد أو أكثر من المكونات المنتقاة من المجموعة
المتكونة من -C(S)-، -C(O)-

، -C(O)NR-، -C(O)C1-C6alkyl-، -C(O)NRC1-C6alkyl-،
-C1-C6alkyl(OCH₂CH₂)₁₋₆-، -C(O)C1-C6alkylNRC(O)-،
15 -C1-C6alkyl(OCH₂CH₂)₁₋₆-C(O)-، -C(O)C1-C6alkyl(OCH₂CH₂)₁₋₆-،
-C1-C6alkyl-S-S-C1-C6alkylNRC(O)CH₂-،
-C1-C6alkyl(OCH₂CH₂)₁₋₆NRC(O)CH₂-،
-C1-C6alkyl-NRC(O)C1-6alkyl-، -N=CR-phenyl-O-C1-C6alkyl-،
-C1-C6alkyl-C(O)-، -N=CR-phenyl-O-C1-C6alkyl-،
20 -C(O)-C1-C6alkyl(OCH₂CH₂)₁₋₆NRC(O)-،
-C1-C6alkyl-phenyl(NR-C(O)C1-C6alkyl)₁₋₄-،
-C1-C6alkyl-، -C(O)C1-C6alkyl(OCH₂CH₂)₁₋₆-NRC(O)C1-C6alkyl-

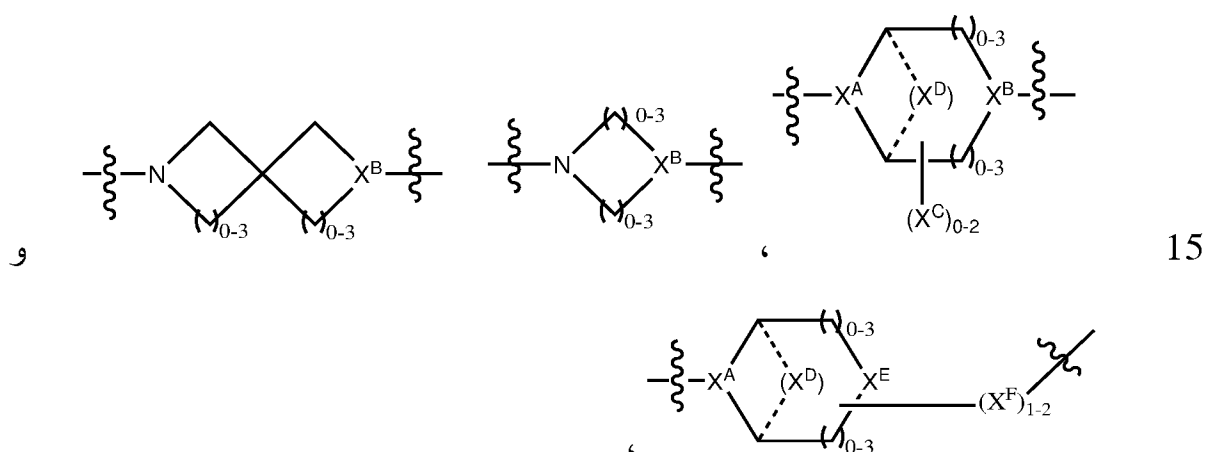
-C(O)-CH(NR-C(O)C1-C6alkyl)-C1-C6alkyl-، -S-
و 1-20(-CH2-CH2-O-)؛

حيث LB2 هو AA0-12، حيث AA هو حمض أميني طبيعي، حمض أميني غير
طبيعي أو $-(CR_{15})_o-S-S-(CR_{15})_p$ حيث o و p كل منهم على حدة عدد صحيح من ١
5 إلى ٢٠،

LB3 هو -PABA-، -PABC- أو يكون غائبا؛

LC يكون غائبا أو ينتقى على حدة من المجموعة المتكونة

من -C1-C6alkylene-، -NRC3-C8-heterocyclylNR-،
-NRC1-C6alkylene-، -NRC1-C6alkylNR-، -NRC3-C8-carbocyclylNR-
10 -S-، -NR-، -NRNR-، -O(CR2)1-4S-S(CR2)1-4N(R)-،
-NRC1-C6-alkylenephenyleneNR-،
-NRC1-C6alkylenephenyleneSO2NR-،
-OC1-C6alkylS-SC1-C6alkylC(COOR)NR-،
-NRC(COOR)C1-C6alkylS-SC1-C6alkylO-



حيث

XA هو CR أو N،

XB هو CH ، $\text{CR}(\text{C}(\text{R})_2)_1\text{-3NR}$ ، $\text{CR}(\text{C}(\text{R})_2)_1\text{-3O}$ ،
 $\text{CR}(\text{C}(\text{R})_2)_1\text{-3C}(\text{O})\text{NRNR}$ ، $\text{CR}(\text{C}(\text{R})_2)_1\text{-3C}(\text{O})\text{NR}$ ،
 $\text{CR}(\text{C}(\text{R})_2)_1\text{-3NRC}(\text{O})$ ، $\text{CR}(\text{C}(\text{R})_2)_1\text{-3NRNR}$ ، $\text{CR}(\text{C}(\text{R})_2)_1\text{-3SO}_2\text{NR}$ أو
 N ،

5 كل XC هو R ،

كل XD هو $-(\text{CH}_2)_1\text{-5-}$ ، أو يكون غائبا؛

XE هو O ، S ، $\text{C}(\text{R})_2$ ، $\text{C}(\text{R})(\text{C}(\text{R})_2)_1\text{-3-NR}_2$ أو NR ، و

كل XF هو $\text{C}(\text{R})_2\text{-3-NR}$ أو $\text{C}(\text{R})_2\text{-3-O}$.

تتضمن جواب إضافية من الاختراع مركبات مثل تلك المذكورة هنا، حيث

10 ينتقى كل R على حدة من المجموعة المتكونة من H ، $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alkyl و -NH_2 ؛

كل V1 هو على حدة O أو $\text{N}(\text{R})$ لكل نظام حلقة يظهر فيه V1 ؛

كل V2 هو على حدة O أو $\text{N}(\text{R})$ لكل نظام حلقة يظهر فيه V2 ؛

يكون كل من W1 و W2 على حدة هو H ، $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl ، $\text{-C}(\text{O})\text{OR}$ ،

أو $\text{-C}(\text{O})\text{NR}_2$ ، لكل نظام حلقة يظهر فيه W1 و W2 ؛

15 كل X هو على حدة halo ، لكل نظام حلقة يظهر فيه X ؛

ينتقى Y كل منهم على حدة من المجموعة المتكونة من

H ، $\text{-C}(\text{O})\text{RA}$ ، $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{RA})_2$ ، glycosyl ، -NO_2 و $\text{-PO}(\text{ORA})_2$ ، لكل نظام حلقة

يظهر فيه Y ، حيث ينتقى RA كل منهم على حدة من المجموعة المتكونة من H ، $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -

alkyl ، $\text{-C}_1\text{-C}_8$ heteroalkyl ، $\text{-C}_3\text{-C}_8$ carbocyclyl و $\text{-C}_1\text{-C}_{20}$ alkylN(R) ،

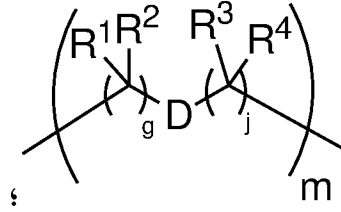
20 حيث يستبدل اختياريًا $\text{-C}_1\text{-C}_{20}$ alkyl ، $\text{-C}_1\text{-C}_8$ heteroalkyl ، $\text{-C}_3\text{-C}_8$ carbocyclyl و

$\text{-C}_1\text{-C}_{20}$ alkylN(R) المذكورين مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة من R ؛

ينتقى L1 و L2 كل منهم على حدة من رابطة مباشرة و carbonyl؛ و

ينتقى T من:

- 5 -NRB-T1-NRC- حيث يكون RB و RC كل منهم على حدة H أو C1-C8 -C(O)hetC(O)-، حيث het هو heteroaryl أحادي دائري له ٥ إلى ١٢ عضو، يحتوي على ذرة مغايرة أو ذرتين مغايرتين تنتقى على حدة من O، N و S، حيث يستبدل het اختياريًا مع ١ إلى ٨ بدائل ينتقى كل منهم على حدة من المجموعة المتكونة من C1-C8 -C1-C8، -NH2، -NH2، alkyl، وتستبدل اختياريًا البدائل الاختيارية المذكورة على het مع C1-C8 -C1-C8، حيث ينتقى واحد على الأقل من F1 و F2 من المجموعة المتكونة من نظام حلقة (ج) ونظام حلقة (د) حيث T هو -C(O)hetC(O)-، و -C(A1)X1-T2-X1C(B1)-، حيث T2 هو:



- حيث يكون كل X1 عبارة عن رابطة، حيث يكون A1 و B1 كل منهم على حدة هو =O، حيث يكون R1، R2، R3 و R4 كل منهم على حدة هو H أو R1 ويشكل R2 نظام حلقة، أو R3 و R4 يشكلان نظام حلقة، أو كل R1 و R2، و R3 و R4 على حدة يشكلان أنظمة حلقة، أو R1 و R3 يشكلان نظام حلقة، أو R2 و R4 يشكلان نظام حلقة، أو كل من R1 و R3، و R2 و R4 يشكلون كل منهم على حدة أنظمة حلقة، حيث تنتقى على حدة أنظمة الحلقة المذكورة من C1-C10 heterocyclyl أو C3-C8 carbocyclyl، وحيث يكون D عبارة عن رابطة أو ينتقى من المجموعة المتكونة من -S-، -C1-C8 alkylene-، -C6-C14 -arylene-، -C6-C14 heteroarylene-، -C1-C10 heterocyclo- و -C3-C8 carbocyclo حيث يستبدل اختياريًا -C1-C8 alkylene-، -C6-C14 20 -arylene-، -C6-C14 heteroarylene-، -C1-C10 heterocyclo- و -C3-C8 carbocyclo المذكورين مع -NH2، -N(R)C(O)H أو -N(R)C(O)OH.

تتضمن جوانب إضافية من الاختراع مركبات مثل تلك المذكورة هنا حيث يرتبط اختياريًا اثنين أو أكثر من R لتشكيل حلقة أو حلقات.

تتضمن جوانب إضافية من الاختراع مركبات مثل تلك المذكورة هنا حيث

ينتمي R كل منهم على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C20 alkyl،

5 و -NH₂؛

كل V1 هو على حدة O أو N(R) لكل نظام حلقة يظهر فيه V1؛

كل V2 هو على حدة O أو N(R) لكل نظام حلقة يظهر فيه V2؛

يكون كل من W1 و W2 على حدة هو H، -C1-C5 alkyl، -C(O)OR،

أو -C(O)NR₂، لكل نظام حلقة يظهر فيه W1 و W2؛

10 كل X هو على حدة halo، لكل نظام حلقة يظهر فيه X؛

كل Y ينتمي على حدة من المجموعة المتكونة من رابطة،

H، -C(O)RA، -C(S)RA، -C(O)ORA، -S(O)₂ORA، -C(O)N(RA)₂،

حيث -C(S)N(RA)₂، glycosyl، -NO₂ و -PO(ORA)₂، لكل نظام حلقة يظهر فيه Y، حيث

ينتمي كل RA على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C20 alkyl، -C1-C8،

15 -C3-C8، -C1-C10 heterocyclyl، aralkyl، -C6-C14 aryl، heteroalkyl

carbocyclyl، -C1-C20 alkylN(R)₂، -C1-C20 alkylene، -C1-C8،

heteroalkylene، -C6-C14 arylene، aralkylene، -C1-C10،

heterocyclo، -C3-C8 carbocyclo و -C1-C20 alkylN(R)₂، و RF حيث يستبدل

اختياريًا RA المذكور مع ١ إلى ٣ بدائل تنتمي على حدة من R، وحيث يكون واحد من Y هو

20 ثنائي التكافؤ ويرتبط مع L،

RF هو -N(R6)QN(R5)C(O)- ويرتبط مع L عند متجاور N(R5) carbonyl،

حيث ينتمي R5 و R6 كل منهم على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C8 alkyl،

و -C1-C8 heteroalkyl، أو يرتبط R5 أو R6 مع كربون مستبدل على Q لتشكيل

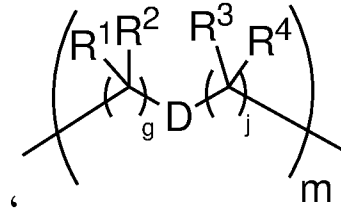
حلقة C1-C10 heterocyclic أو C6-C14 heteroaryl، أو يرتبط R5 و R6 معا لتشكيل نظام حلقة C1-C10 heterocyclic أو C6-C14 heteroaryl، وحيث Q هو -C1-C8 alkylene-، -C6-C14 arylene-، أو -C3-C8 carbocyclo-، حيث يستبدل Q، R5 و R6 كل منهم على حدة مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة من R؛

ينتقى L1 و L2 كل منهم على حدة من رابطة مباشرة و carbonyl؛ و

5

ينتقى T من:

-NRB-T1-NRC- حيث يكون RB و RC كل منهم على حدة H أو C1-C8-alkyl، -C(O)hetC(O)-، حيث het هو heteroaryl أحادي دائري له ٥ إلى ١٢ عضو، يحتوي على ذرة مغايرة أو ذرتين مغايرتين تنتقى على حدة من O، N و S، حيث يستبدل het اختياريًا مع ١ إلى ٨ بدائل ينتقى كل منهم على حدة من المجموعة المتكونة من C1-C8-alkyl، -NH2، -NH2، وتستبدل اختياريًا البدائل الاختيارية المذكورة على het مع C1-C8-alkyl، حيث ينتقى واحد على الأقل من F1 و F2 من المجموعة المتكونة من نظام حلقة (ج) ونظام حلقة (د) حيث T هو -C(O)hetC(O)-، و -C(A1)X1-T2-X1C(B1)-، حيث T2 هو:



15

حيث يكون كل X1 عبارة عن رابطة، حيث يكون A1 و B1 كل منهم على حدة هو =O، حيث يكون R1، R2، R3 و R4 كل منهم على حدة هو H أو R1 ويشكل R2 نظام حلقة، أو R3 و R4 يشكلان نظام حلقة، أو كل R1 و R2، و R3 و R4 على حدة يشكلان أنظمة حلقة، أو R1 و R3 يشكلان نظام حلقة، أو R2 و R4 يشكلان نظام حلقة، أو كل من R1 و R3، و R2 و R4 يشكلون كل منهم على حدة أنظمة حلقة، حيث تنتقى على حدة أنظمة الحلقة المذكورة من C1-C10 heterocyclyl أو C3-C8 carbocyclyl، وحيث يكون D عبارة عن رابطة أو ينتقى من المجموعة المتكونة من -S-، -C1-C8 alkylene-، -C6-C14

20

-C3-C8 و -C1-C10 heterocyclo ، -C6-C14 heteroarylene-، arylen- carbocyclo حيث يستبدل اختياريًا -C6-C14 ، -C1-C8 alkylene-، arylen-، -C3-C8 و -C1-C10 heterocyclo ، -C6-C14 heteroarylene-، arylen- carbocyclo المذكورين مع -NH₂ ، -N(R)C(O)H أو -N(R)C(O)OH .

5 تتضمن جوانب إضافية من الاختراع مركبات مثل تلك المذكورة هنا حيث

ينتقى R كل منهم على حدة من المجموعة المتكونة من H ، -C1-C20 alkyl و -NH₂؛

كل V1 هو على حدة O أو N(R) لكل نظام حلقة يظهر فيه V1؛

كل V2 هو على حدة O أو N(R) لكل نظام حلقة يظهر فيه V2؛

10 يكون كل من W1 و W2 على حدة هو H ، -C1-C5 alkyl ، -C(O)OR ، أو -C(O)NR₂ ، لكل نظام حلقة يظهر فيه W1 و W2؛

كل X هو على حدة halo ، لكل نظام حلقة يظهر فيه X؛

ينتقى Y كل منهم على حدة من المجموعة المتكونة من

H ، -C(O)RA ، -C(O)N(RA)₂ ، glycosyl ، -NO₂ و -PO(ORA)₂ ، لكل نظام حلقة

15 يظهر فيه Y ، حيث ينتقى RA كل منهم على حدة من المجموعة المتكونة من H ، -C1-C20

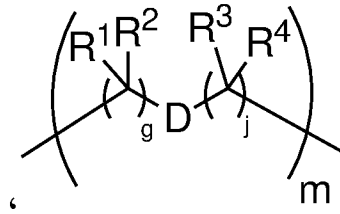
alkyl ، -C1-C8 heteroalkyl ، -C3-C8 carbocyclyl و -C1-C20 alkylN(R)₂ ،

حيث يستبدل اختياريًا -C1-C20 alkyl ، -C1-C8 heteroalkyl ، -C3-C8 carbocyclyl و

-C1-C20 alkylN(R)₂ المذكورين مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة من R؛

ينتقى L1 و L2 كل منهم على حدة من رابطة مباشرة و carbonyl؛ و

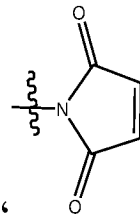
20 T هو -C(A1)X1-T2-X1C(B1)-، حيث T2 هو:



- حيث يكون كل X1 عبارة عن رابطة، حيث يكون A1 و B1 كل منهم على حدة هو =O،
حيث يكون R1، R2، R3 و R4 كل منهم على حدة هو H أو R1 ويشكل R2 نظام حلقة، أو
R3 و R4 يشكلان نظام حلقة، أو كل R1 و R2، و R3 و R4 على حدة يشكلان أنظمة حلقة، أو
5 R1 و R3 يشكلان نظام حلقة، أو R2 و R4 يشكلان نظام حلقة، أو كل من R1 و R3، و R2
و R4، يشكلون كل منهم على حدة أنظمة حلقة، حيث تنتقي على حدة أنظمة الحلقة المذكورة
من -C1-C10 heterocyclyl أو -C3-C8 carbocyclyl، وحيث يكون D عبارة عن
رابطة أو ينتقي من المجموعة المتكونة من -S-، -C1-C8 alkylene-، -C6-C14
-C3-C8 و -C1-C10 heterocyclo، -C6-C14 heteroarylene-، arylene-
10 carbocyclo حيث يستبدل اختياريًا -C1-C8 alkylene-، -C6-C14
-C3-C8 و -C1-C10 heterocyclo، -C6-C14 heteroarylene-، arylene-
carbocyclo المذكورين مع -NH2، -N(R)C(O)H أو -N(R)C(O)OH.

تتضمن جوانب إضافية من الاختراع مركبات مثل تلك التي المذكورة هنا، حيث

- ينتقي LA من المجموعة المتكونة من -halo، -N(R)2، -CON(R)2، -S-aryl
15 مستبدل اختياريًا مع -NO2 أو -CON(R)2، -S-heteroaryl، مستبدل اختياريًا مع -NO2،
arylSO2-heteroaryl، alkyl-SO2-heteroaryl، و



LB هو LB1-LB2-LB3 حيث يكون LB1 غائباً أو يكون مكون واحد أو أكثر منتقى

من المجموعة المتكونة من -C(S)-، -C(O)-

، -C(O)NRC1-C6alkyl-، -C(O)C1-C6alkyl-، -C(O)NR-

، -C(O)C1-C6alkylNRC(O)-، -C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-

5 ، -C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-C(O)-، -C(O)C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-

، -C1-C6alkyl-S-S-C1-C6alkylNRC(O)CH2-

، -C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6NRC(O)CH2-

، -C(O)C1-C6alkyl-NRC(O)C1-6alkyl-

، -C(O)-C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6NRC(O)-

10 ، -C(O)C1-C6alkyl-phenyl(NR-C(O)C1-C6alkyl)1-4-

، -C1-C6alkyl-، -C(O)C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-NRC(O)C1-C6alkyl-

، -S-، -C(O)-CH(NR-C(O)C1-C6alkyl)-C1-C6alkyl-

و 20-1(-CH2-CH2-O-)، حيث LB2 هو AA0-12، حيث AA هو حمض أميني

طبيعي، حمض أميني غير طبيعي أو (CR15)o-S-S-(CR15)p- حيث يكون o و p كل

15 منهم على حدة عدد صحيح من ١ إلى ٢٠، و LB3 هو -PABA-، -PABC- أو يكون غائباً؛

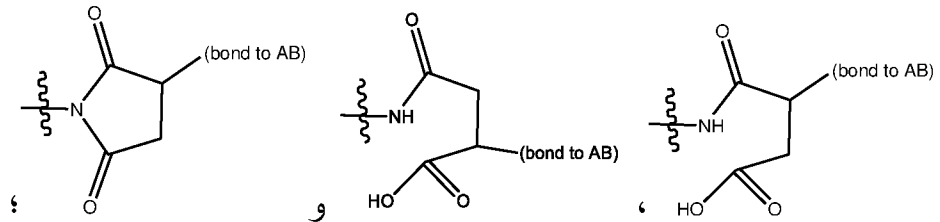
و

يكون LC غائباً.

تتضمن جوانب إضافية من الاختراع مقارنات عقار جسم مضاد مثل تلك الموصوفة هنا

حيث ينتقى LA من: رابطة مع AB، -NR- (رابطة مع AB)، alkyl-SO2-heteroaryl،

20 arylSO2-heteroaryl-



LB هو LB1-LB2-LB3 حيث يكون LB1 غائبا أو يكون مكون واحد أو أكثر ينتقى

من المجموعة المتكونة من -C(S)-، -C(O)-

، -C(O)NRC1-C6alkyl-، -C(O)C1-C6alkyl-، -C(O)NR-

، -C(O)C1-C6alkylNRC(O)-، -C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-

5 ، -C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-C(O)-، -C(O)C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-

، -C1-C6alkyl-S-S-C1-C6alkylNRC(O)CH2-

، -C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6NRC(O)CH2-

، -C(O)C1-C6alkyl-NRC(O)C1-6alkyl-

، -C(O)-C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6NRC(O)-

10 ، -C(O)C1-C6alkyl-phenyl(NR-C(O)C1-C6alkyl)1-4-

، -C1-C6alkyl-، -C(O)C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-NRC(O)C1-C6alkyl-

، -S-، -C(O)-CH(NR-C(O)C1-C6alkyl)-C1-C6alkyl-

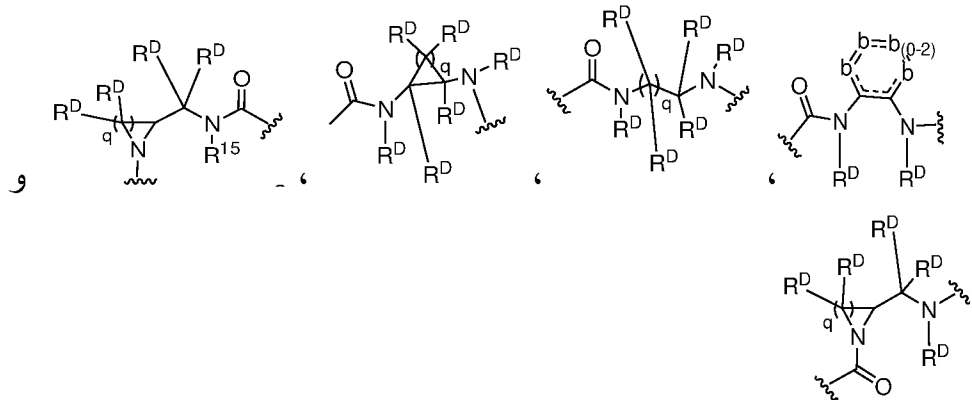
و 20-1(-CH2-CH2-O-)، حيث LB2 هو AA0-12، حيث AA هو حمض أميني

طبيعي، وحمض أميني غير طبيعي أو (CR15)p-S-S-(CR15)o- حيث o و p كل منهم

15 على حدة عدد صحيح من ١ إلى ٢٠، و LB3 هو -PABA-، -PABC- أو يكون غائبا؛

LC يكون غائبا.

تتضمن جوانب إضافية من الاختراع مركبات مثل تلك المذكورة هنا حيث ينتقى RF من:



حيث q هو ١-١٠، وكل b هو على حدة CRD، N، NRD، O أو S.

20

تتضمن جوانب إضافية من الاختراع مركبات مثل تلك التي المذكورة هنا حيث يكون واحد أو أكثر من W هو C1-C3 alkyl.

تتضمن جوانب إضافية من الاختراع مركبات مثل تلك المذكورة هنا حيث يكون X عبارة عن chloro.

5 تتضمن جوانب إضافية من الاختراع مركبات مثل تلك المذكورة هنا حيث يكون واحد من Y هو H أو -C(O)C1-C10alkyl.

تتضمن جوانب إضافية من الاختراع مركبات مثل تلك المذكورة هنا حيث يكون واحد أو أكثر من Z هو H.

تتضمن جوانب إضافية من الاختراع مركبات مثل تلك المذكورة هنا حيث ينتقى T من amide، أو amino-tether-amino من الصيغة -NH-C(O)-NH- أو -NH-C(O)-het-C(O)-NH- 10

تتضمن جوانب إضافية من الاختراع مركبات مثل تلك المذكورة هنا حيث يكون amide هو -NHC(O)- أو -C(O)NH-.

تتضمن جوانب إضافية من الاختراع مركبات مثل تلك المذكورة هنا حيث يكون het هو heteroaryl منتقى من -pyrrol-2-,5-diyl، -fur-2,5-diyl، -indol-2,5-diyl، و benzofuran-2,5-diyl و 3,6-dihydrobenzo[1,2-b:4,3-b']dipyrrol-2,7-diyl 15

تتضمن جوانب إضافية من الاختراع مركبات مثل تلك المذكورة هنا حيث ينتقى L1 و L2 من carbonyl، 2-carbonylindole-5-yl، 2-carbonyl-6-hydroxy-7-methoxyindol-5-yl، 2-carbonyl-1,2,3,6-tetrahydrobenzo[1,2-b:4,3-b']dipyrrol-7-yl 20، 2-carbonyl-4-hydroxy-5-methoxy-1,2,3,6-tetrahydrobenzo[1,2-b:4,3-b']dipyrrol-7-yl، و

و

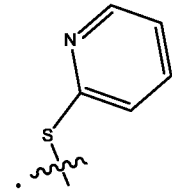
2-carbonyl-4-hydroxy-5-methoxy-1,2,3,6-tetrahydrobenzo[1,2-b:4,3-b']
dipyrrol-7-yl.

إن جوانب إضافية من الاختراع هي تلك المركبات المذكورة هنا حيث يطبق واحد أو أكثر مما يلي: W هو methyl؛ X هو هالوجين؛ Y هو هيدروجين أو COR- حيث R هو C1-C10alkyl؛ Z هو هيدروجين. 5

يتضمن الاختراع أيضا مركب كالموصوف هنا حيث ينتقى T من amide (أي، -C(O)NH- أو -NHC(O)-)؛ أو amino-tether-amino من الصيغة -NH-T'-NH حيث T' هو carbonyl أو -C(O)-het-C(O)-. حيث T هو amino-tether-amino من الصيغة NH-T'-NH، قد يكون T' عبارة عن carbonyl (أي، -C(O)-) أو -C(O)-het-C(O)- حيث het هو heteroaryl منتقى من benzofuran-2, 5-diyl؛ indol-2, 5-diyl؛ fur-2, 5-diyl؛ pyrrol-2-, 5-diyl- أو 3, 6-dihydrobenzo[1, 2-b:4, 3-b']dipyrrol-2, 7-diyl. 10

توجد أيضا في تجسيديات من الاختراع مركبات كما هو موصوف هنا حيث ينتقى L1 و L2 من 2-carbonylindole-5-yl؛ 2-carbonyl-6-hydroxy-7-methoxyindol-5-yl؛ 2-carbonyl-1, 2, 3, 6-tetrahydrobenzo[1, 2-b:4, 3-b']dipyrrol-7-yl 15 2-carbonyl-4-hydroxy-5-methoxy-1, 2, 3, 6-tetrahydrobenzo[1, 2-b:4, 3-b']dipyrrol-7-yl و 3, 6-tetrahydrobenzo[1, 2-b:4, 3-b']dipyrrol-7-yl.

يتضمن جانب آخر من الاختراع مركبات كما هو موصوف هنا حيث يكون LA هو



20

يتضمن الاختراع، أيضا، حمولات- وصلة أو مقارنات جسم مضاد- عقار تشمل شق من مركبات الحمولة الموصوفة هنا.

على نحو هام، يتضمن الاختراع تركيبات دوائية من المركبات، وأي أملاح أو مواد منحلة مقبولة دوائيا من هذا، موصوفة هنا، حيث تتضمن التركيبة الدوائية مادة مسوغة مقبولة دوائيا.

يتعلق الاختراع إضافيا بطرق علاج سرطان تشمل إعطاء مريض بحاجة إلى ذلك كمية فعالة علاجيا من واحد أو أكثر من المركبات الموصوفة هنا، أو تركيبة دوائية أو تركيبات تشمل واحد أو أكثر من تلك المركبات.

5

تظهر بعض المركبات، المتضمنة حمولات، حمولات - وصلة و ADCs مصورة هنا، في شكل ستيريوايزومري (stereoisomeric) خاص. يقصد بالاختراع، مع هذا، أن يتضمن كل الأشكال الستيريوايزومرية من تلك المركبات. على سبيل المثال، قد يصور مركب مع اثنين من المراكز الستيريوايزومرية على أنه شكل R، S للمركب، لكن الاختراع يحمل كل الأشكال الستيريوايزومرية، على سبيل المثال، R,R؛ R,S؛ S,R و S,S.

10

الوصف التفصيلي:

يتعلق الاختراع الحالي بمركبات ثنائية الوظيفية سامة خلويا، بمقارنات عقار جسم مضاد (ADCs) تشمل المركبات ثنائية الوظيفية السامة خلويا المذكورة، وبطرق استخدامها لعلاج سرطان وحالات باثولوجية أخرى. يتعلق الاختراع أيضا بطرق استخدام تلك المركبات و/أو المقارنات في المعمل، في موضعها، وفي الجسم الحي للكشف عن، تشخيص أو معالجة خلايا ثديية، أو حالات باثولوجية مصاحبة.

15

التعريفات والاختصارات

مالم يحدد خلاف هذا، يقصد بالمصطلحات والعبارات التالية كما هو مستخدم هنا أن يكون لها المعاني التالية. عند استخدام أسماء تجارية هنا، يتضمن الاسم التجاري صياغة المنتج، العقار العام، والمقوم (المقومات) الدوائية النشطة من منتج الاسم التجاري، مالم يحدد السياق خلاف هذا.

20

يستخدم المصطلح "جسم مضاد (antibody)" (أو "Ab") هنا في معناه الواسع ويغطي بوجه خاص أجسام مضادة أحادية النسخ، أجسام مضادة عديدة النسخ، أجسام مضادة أحادية الخصوصية، أجسام مضادة متعددة الخصوصية (مثلا، أجسام مضادة ثنائية الخصوصية)، وشُدَف

جسم مضاد سليمة التي تظهر النشاط الحيوي المرغوب. يكون للجسم المضاد السليم مبدئياً منطقتين: منطقة متغيرة ومنطقة ثابتة. ترتبط المنطقة المتغيرة مع، وتتفاعل بينياً مع مولد مضاد مستهدف. تتضمن المنطقة المتغيرة منطقة تحديد تكميلية (complementary determining region) (CDR) التي تدرك وترتبط مع موقع ارتباط خاص على مولد مضاد محدد. يجوز إدراك المنطقة الثابتة بواسطة، وتتفاعل بينياً مع نظام المناعة، انظر، مثلاً:

5

Janeway et al., 2001, Immuno. Biology, 5th Ed., Garland Publishing, New York.

قد يكون الجسم المضاد من أي نوع أو فئة (مثلاً، IgG، IgE، IgM، IgD، و IgA) أو فئة فرعية (مثلاً، IgG1، IgG2، IgG3، IgG4، IgA1 و IgA2). يمكن اشتقاق الجسم المضاد من أي نوع مناسب. في بعض التجسيديات، يكون الجسم المضاد من أصل آدمي أو فأري. قد يكون الجسم المضاد، على سبيل المثال، آدمي، مكتسب للسمّة الأدمية أو خميري.

10

تشير المصطلحات "يرتبط بصفة خاصة (specifically binds)" و "الارتباط الخاص (specific binding)" إلى جسم مضاد يرتبط مع مولد مضاد محدد مسبقاً. نموذجياً، يرتبط الجسم المضاد مع انجاذبية بمقدار على الأقل حوالي 1×10^5 أس ٧ جزيئي جرامي-١، ويرتبط مع مولد المضاد المحدد مسبقاً مع انجاذبية تكون على الأقل أكبر بمقدار ضعفين عن انجاذبيته للارتباط مع مولد مضاد غير خاص (مثلاً، BSA، casein) بخلاف مولد المضاد المحدد مسبقاً أو مولد مضاد وثيق الصلة.

15

يشير المصطلح "جسم مضاد أحادي النسخ (monoclonal antibody)" كما هو مستخدم هنا إلى جسم مضاد ناتج من مجموعة من الأجسام المضادة المتجانسة جوهرياً، أي، الأجسام المضادة الفردية المشتمة على المجموعة تكون متماثلة فيما عدا طفرات طبيعية الوجود محتملة التي قد توجد بكميات ضئيلة. تكون الأجسام المضادة أحادية النسخ عالية الخصوصية، وتكون موجهة ضد موقع مولد مضاد فردي. تشير الكلمة المعدلة "أحادي النسخ (monoclonal)" إلى خاصية الجسم المضاد لكونه ناتج من مجموعة متجانسة جوهرياً من الأجسام المضادة، ولا تفسر على أنها تتطلب إنتاج الجسم المضاد بأي طريقة محددة.

20

يتضمن المصطلح "أجسام مضادة أحادية النسخ (monoclonal antibodies)" بالتحديد أجسام مضادة "خيميرية (chimeric)" يكون فيها قسم من السلسلة الثقيلة و/أو الخفيفة متماثل مع أو متجانس مع الترتيب المقابل للأجسام المضادة المشتقة من نوع محدد أو المنتمية إلى فئة أو فئة فرعية لجسم مضاد محدد، بينما تكون باقي السلسلة (السلاسل) متماثل أو متجانس مع الترتيبات المقابلة للأجسام المضادة المشتقة من نوع آخر أو المنتمية إلى فئة أو فئة فرعية أخرى لجسم مضاد، وكذلك تُدفع من الأجسام المضادة هذه، طالما أنها تظهر النشاط الحيوي المرغوب.

5

كما هو مستخدم هنا، يشير "H(C)-" إلى trastuzumab (الاسم التجاري HERCEPTIN®) الذي يكون جسم مضاد أحادي النسخ يتداخل مع المستقبل HER2/neu، يرتبط من خلال واحد من cystine الخاص به مع مركب من الاختراع. كما هو مستخدم هنا، يشير "H(K)-" إلى trastuzumab الذي يكون جسم مضاد أحادي النسخ يتداخل مع المستقبل HER2/neu، يرتبط من خلال واحد من lysines الخاص به مع مركب من الاختراع.

10

"جسم مضاد سليم (intact antibody)" هو جسم مضاد يشمل منطقة متغيرة لارتباط مولد مضاد وكذلك مجال سيطرة ثابت لسلسلة خفيفة (CL) ومجالات سيطرة ثابتة لسلسلة ثقيلة، CH1، CH2، CH3 و CH4، كما هو ملائم لفئة الجسم المضاد. قد تكون مجالات السيطرة الثابتة مجالات سيطرة ثابتة لترتيب أصلي (مثلاً، مجالات سيطرة ثابتة لترتيب أصلي آدمي) أو أشكال متباينة لترتيب حمض أميني من ذلك.

15

قد يكون للجسم المضاد السليم "وظيفة مستجيب (effector function)" واحدة أو أكثر، والتي تشير إلى النشاطات الحيوية المنسوبة إلى المنطقة Fc (مثلاً، منطقة Fc لترتيب أصلي أو منطقة Fc لشكل متباين لترتيب الحمض الأميني) لجسم مضاد. تتضمن أمثلة على وظائف

مستجيب جسم مضاد السمية الخلوية المعتمدة على مكمل، السمية الخلوية المتسبب فيها بصورة

20

غير مباشرة خلية تعتمد على جسم مضاد (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) (ADCC) والبلعمة المتسبب فيها بصورة غير مباشرة خلية تعتمد على جسم مضاد.

- تشمل "شُدفة جسم مضاد (antibody fragment)" قسم من جسم مضاد سليم، يفضل أن يشمل ارتباط مولد المضاد أو منطقة متغيرة منه. تتضمن أمثلة على شُدف جسم مضاد الشُدف $F(ab')_2$ ، Fab' ، Fab ، Fv ، دايابودات (كسور جسم مضاد ثنائي الخصوصية وثنائي التكافؤ صغير) (diabodies)، ترايابودات (جسم مضاد مثلوثي (trimeric antibody))
- 5 (triabodies)، أجسام رباعية، أجسام مضادة خطية، جزيئات جسم مضاد فردية السلسلة، $scFv$ ، $scFv-Fc$ ، شُدف جسم مضاد متعدد الخصوصية مكونة من شُدفة (شُدف) جسم مضاد، شُدفة (شُدف) ناتجة بواسطة مكتبة إظهار Fab ، أو شُدف ارتباط إبيتوب (epitope) من أي واحد مذكور أعلاه والتي ترتبط مناعيا بصفة خاصة مع مولد مضاد مستهدف (مثلا، مولد مضاد خلية سرطان، مولد مضاد فيروسي أو مولد مضاد ميكروبي).
- 10 يشير المصطلح "متغير (variable)" في سياق جسم مضاد إلى أقسام معينة من مجالات سيطرة متغيرة للجسم المضاد التي تختلف بشدة في الترتيب وتكون مستخدمة في ارتباط وخصوصية كل جسم مضاد محدد من أجل مولد المضاد المحدد الخاص به. يتركز هذا التغير في ثلاثة قطاعات تسمى "مناطق مفرطة التغير (hypervariable regions)" في مجالات السيطرة المتغيرة للسلسلة الخفيفة والسلسلة الثقيلة. إن الأقسام المحفوظة بصورة عالية أكثر لمجالات السيطرة المتغيرة تسمى مناطق الإطار (framework regions) (FRs). تشتمل مجالات السيطرة المتغيرة للسلاسل الثقيلة والخفيفة الأصلية على أربعة FRs متصلة بواسطة ثلاثة مناطق مفرطة التغير.
- 15 يشير المصطلح "منطقة مفرطة التغير (hypervariable region)" عند الاستخدام هنا إلى متخلفات الحمض الأميني لجسم مضاد تكون مسئولة عن ارتباط مولد مضاد. بصفة عامة تشتمل المنطقة مفرطة التغير على متخلفات حمض أميني من "منطقة تحديد تكميلية (complementarity determining region)" أو "CDR" (مثلا، متخلفات ٢٤-٣٤ (L1)، ٥٦-٥٠ (L2) و ٨٩-٩٧ (L3) في مجال السيطرة المتغير للسلسلة الخفيفة و ٣١-٣٥ (H1)، ٦٥-٥٠ (H2) و ٩٥-١٠٢ (L3) في مجال السيطرة المتغير للسلسلة الثقيلة؛ Kabat وآخرين
- (Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991))
- 25

و/أو تلك المتخلفات من "حلقة مفردة التغير (hypervariable loop)" (مثلاً، المتخلفات ٢٦-
٣٢ (L1)، ٥٢-٥٠ (L2) و ٩٦-٩١ (L3) في مجال السيطرة المتغير للسلسلة الخفيفة و ٢٦-٣٢
(H1)، ٥٥-٥٣ (١٤٢) و ٩٦-١٠١ (H3) في مجال السيطرة المتغير للسلسلة الثقيلة؛

Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917).

5 متخلفات FR هي متخلفات مجال السيطرة المتغير بخلاف متخلفات المنطقة مفردة التغير كما هو
محدد هنا.

شُدفة جسم مضاد "Fv فردي السلسلة (single-chain Fv)" أو "scFv" تشمل مجالات
السيطرة V.sub.H و V.sub.L لجسم مضاد، حيث توجد مجالات السيطرة هذه في سلسلة عديد
ببتيد (polypeptide) فردية. نموذجياً، يشمل عديد الببتيد Fv إضافياً وصلة عديد ببتيدي بين
10 مجالات السيطرة V.sub.H و V.sub.L مما يمكن scFv من تشكيل البناء المرغوب لارتباط
مولد المضاد. من أجل مراجعة scFv، انظر:

Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113,
Rosenburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315
(1994).

15 يشير المصطلح "دايابودي (diabody)" إلى شُدف جسم مضاد صغيرة مع موقعين ارتباط
مولد مضاد، تشمل هذه الشُدف مجال سيطرة ثقيل متغير (VH) متصل مع مجال سيطرة خفيف
متغير (VL) في نفس سلسلة عديد الببتيد. عن طريق استخدام وصلة قصيرة جداً للسماح بالازدواج
بين مجالي السيطرة على نفس السلسلة، تدفع مجالات السيطرة للازدواج مع مجالات السيطرة
التكميلية من سلسلة أخرى وتخلق موقعين لارتباط مولد مضاد. توصف الدايابودات بتفصيل أكثر،
20 على سبيل المثال، في براءة الاختراع الأوروبية رقم ٠٤٠٤٠٩٧؛ الطلب الدولي رقم ٩٣/١١١٦١؛
و Hollinger et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448.

إن الأشكال "مكتسبة السمة الآدمية (humanized)" من أجسام مضادة غير آدمية (مثلاً،
قارض) هي أجسام مضادة خميرية تحتوي على أدنى ترتيب مشتق من immunoglobulin غير
آدمي. في الغالب، تكون الأجسام المضادة مكتسبة السمة الآدمية هي immunoglobulins آدمية

- (جسم مضاد متلقي) فيها تستبدل متخلفات من منطقة مفرطة التغير للمتلقي مع متخلفات من منطقة مفرطة التغير لنوع غير آدمي (جسم مضاد مانح) مثل فأر، جرذ، أرنب أو كائن رئيس غير آدمي له الخصوصية، الانجذابية، والقدرة المرغوبة. في بعض الحالات، تستبدل متخلفات منطقة الإطار (FR) من immunoglobulin الأدمي مع متخلفات غير آدمية مقابلة. علاوة على هذا، 5 قد تشتمل الأجسام المضادة مكتسبة السمة الأدمية على متخلفات غير موجودة في الجسم المضاد المتلقي أو في الجسم المضاد المانح. تجرى هذه التعديلات إضافيا من أجل تحسين أداء الجسم المضاد. بوجه عام، سوف يشمل الجسم المضاد المكتسب للسمة الأدمية جوهريا كل واحد على الأقل من، ونموذجيا اثنين من، مجالات السيطرة المتغيرة، والتي فيها كل أو جوهريا كل الحلقات مفرطة التغير تقابل تلك لأجل immunoglobulin غير آدمي ويكون كل أو جوهريا كل FRs 10 هي تلك من ترتيب immunoglobulin آدمي. يشمل أيضا الجسم المضاد المكتسب للسمة الأدمية اختياريا على الأقل قسم من منطقة ثابتة immunoglobulin (Fc)، نموذجيا ذلك من immunoglobulin آدمي. لتفاصيل إضافية، انظر:

Jones et al., 1986, Nature 321:522-525; Riechmann et al., 1988, Nature 332:323-329; and Presta, 1992, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596.

- 15 كما هو مستخدم هنا، فإن "معزول (isolated)" يعني منفصل عن مكونات أخرى من (أ) مصدر طبيعي، مثل خلية أو مزرعة خلية نبات أو حيوان، أو (ب) خليط تفاعل كيميائي عضوي تخليقي. كما هو مستخدم هنا، فإن "منقى (purified)" يعني أنه عند عزله، تحتوي المادة المعزولة على ٩٥٪ على الأقل، وفي جانب آخر على الأقل ٩٨٪، من مركب (مثلا، مقارن) بالوزن من المادة المعزولة.

- 20 جسم مضاد "معزول (isolated)" هو جسم مضاد جرى تحديده وفصله و/أو استرجاعه

من مكون من بيئته الطبيعية. المكونات الملوثة من بيئته الطبيعية هي مواد تتداخل مع الاستخدامات التشخيصية أو العلاجية للجسم المضاد، وقد تتضمن إنزيمات، هرمونات، ومذوبات بروتينية أو غير بروتينية أخرى. في تجسيديات مفضلة، ينقى الجسم المضاد (١) إلى أكثر من ٩٥٪ بالوزن من الجسم المضاد كما هو محدد بطريقة Lowry، والأكثر تفضيلا أكثر من ٩٩٪ بالوزن، (٢) إلى درجة كافية للحصول على الأقل على ١٥ متخلف من ترتيب الحمض الأميني

- 25

الداخلي أو الطرفي N باستخدام متتبع كأس تدويم، أو (٣) حتى التجانس بواسطة SDS-PAGE تحت شروط اختزال أو عدم اختزال باستخدام Coomassie blue أو، يفضل، بقعة فضة. يتضمن جسم مضاد معزول الجسم المضاد في الموقع داخل خلايا تخليقية حيث لا يوجد على الأقل مكون واحد من البيئة الطبيعية للجسم المضاد. على نحو مألوف، مع هذا، سوف يحضر 5 جسم مضاد معزول بواسطة خطوة تنقية واحدة على الأقل.

إن جسم مضاد الذي "يحث الاستماتة (induces apoptosis)" هو جسم مضاد يحث موت خلية مبرمج كما تحدد بواسطة ارتباط annexin V، تشدف DNA، انكماش خلية، تمدد الشبكة الإندوبلازمية، تشدف خلية، و/أو تشكيل حويصلات غشاء (تسمى أجسام مستميتة). تكون الخلية هي خلية ورم، مثلاً، خلية ثدي، مبيض، معدة، بطانة داخلية، غدة لعابية، رئة، كلى، قولون، غدة درقية، بنكرياس أو مثانة. تتاح طرق متنوعة لتقييم الأحداث الخلوية المصاحبة بالاستماتة. على سبيل المثال، يمكن قياس تغير موضع phosphatidyl serine (PS) عن طريق ارتباط annexin؛ يمكن تقييم تشدف DNA من خلال تدرج DNA؛ ويمكن تقييم تكثيف نووي/ chromatin مع تشدف DNA عن طريق أي زيادة في الخلايا منقوصة الضغفانية. 10

يشير المصطلح "كمية فعالة علاجياً (therapeutically effective amount)" إلى كمية عقار فعالة لعلاج مرض أو اضطراب في كائن ثديي. في حالة السرطان، فإن الكمية الفعالة علاجياً من العقار قد تخفض عدد خلايا السرطان؛ تخفض مقاس الورم؛ تثبط (يعني، تبطئ) إلى حد ما ويفضل أن توقف) تسلل خلايا السرطان في أعضاء محيطة؛ تثبط (يعني، تبطئ) إلى حد ما ويفضل أن توقف) انبثاث الورم؛ تثبط، إلى حد ما، نمو الورم؛ و/أو تخفف إلى حد ما واحد أو أكثر من الأعراض المصاحبة للسرطان. مدى تثبيط العقار لنمو و/أو قتل خلايا السرطان الموجودة، يحدد ما إذا كان ساكن للخلية و/أو سام للخلية. من أجل علاج السرطان، يمكن قياس الفعالية، على سبيل المثال، بواسطة اختبار زمن تقدم المرض (time to disease progression) (TTP) و/أو تحديد معدل الاستجابة (response rate) (RR). 15 20

يشير المصطلح "كمية جوهرية (substantial amount)" إلى الغالبية، يعني أكثر من ٥٠٪ من مجموعة، من خليط أو عينة.

- يشير المصطلح "أيض داخل الخلية (intracellular metabolite)" إلى مركب ناتج من عملية أيضية أو تفاعل داخل خلية على متقارن جسم مضاد- عقار (ADC). قد تكون العملية الأيضية أو التفاعل عملية إنزيمية مثل انشقاق محلل للبروتين لوصلة ببتيدي من ADC. تتضمن نواتج الأيض داخل الخلية، لكن بدون تحديد، أجسام مضادة وعقار حر خضعوا لانشقاق داخل الخلية بعد الدخول، الانتشار، الامتصاص أو الانتقال في خلية. 5
- تشير المصطلحات "منشق داخل الخلية (intracellularly cleaved)" و"انشقاق داخل الخلية (intracellular cleavage)" إلى عملية أيضية أو تفاعل داخل خلية على ADC، إلخ، بحيث يتكسر الارتباط التساهمي، مثلاً، الوصلة، بين شطر العقار والجسم المضاد، لينتج عن هذا العقار الحر، أو ناتج أيض آخر من المتقارن المنفصل من الجسم المضاد داخل الخلية. بذلك تكون الأشرطة المنشقة من ADC هي نواتج أيض داخل الخلية. 10
- يشير المصطلح "إتاحة حيوية (bioavailability)" إلى الإتاحة الجهازية (أي، مستويات الدم/ البلازما) لكمية محددة من عقار معطى لمريض. الإتاحة الحيوية هي مصطلح مطلق يشير إلى قياس كل من الزمن (المعدل) والكمية الإجمالية (المدى) للعقار الذي يصل إلى الدورة الدموية عامة من شكل جرعة معطاة. 15
- يشير المصطلح "نشاط سام للخلية (cytotoxic activity)" إلى قتل خلية، تأثير ساكن للخلية أو مضاد للانقسام لأجل ADC أو ناتج أيض داخل الخلية لأجل ADC المذكور. يجوز التعبير عن النشاط السام للخلية بالقيمة IC50، التي تكون التركيز (بالجزئي الجرامي أو بالوزن) لكل حجم وحدة الذي عنده يظل نصف الخلايا على قيد الحياة. 15
- إن "الاضطراب (disorder)" هو أي حالة تستفيد من المعالجة بعقار أو متقارن جسم مضاد- عقار. هذا يتضمن اضطرابات أو أمراض مزمنة وحادة بما في ذلك الحالات الباثولوجية تلك التي تجعل الكائن الثديي عرضة للاضطراب المذكور. تتضمن أمثلة غير محدودة على الاضطرابات المراد علاجها هنا السرطانات الحميدة والخبيثة؛ اللوكيميا والأورام الخبيثة الليمفاوية، الاضطرابات العصبية، الدبقية، النجمية، الوطائية المنشأ واضطرابات غدية، بلعمية، بطانية، 20

سدوية واضطرابات متعلقة بجوف الأريمة أخرى؛ والاضطرابات الالتهابية، المولدة للأوعية الدموية والاضطرابات المناعية.

تشير المصطلحات "سرطان (cancer)" و"سرطاني (cancerous)" إلى أو تصف الحالة الفسيولوجية أو الاضطراب في كائنات ثديية والتي تتميز نموذجا بنمو خلية غير منظم. يشمل "الورم (tumor)" خلية سرطانية واحدة أو أكثر.

5

تتضمن أمثلة على "مريض (patient)"، لكن بدون تحديد، آدمي، جرد، فأر، خنزير غينيا، قرد، خنزير، ماعز، بقر، خيل، كلب، قط، طائر ودجاج. في تجسيد تمثيلي، يكون المريض آدميا.

يشير المصطلح "يعالج (treat)" أو "معالجة (treatment)"، ما لم يحدد السياق خلاف هذا، إلى معالجة شافية وإجراءات وقائية لمنع الانتكاس، حيث يكون الغرض هو تثبيط أو إبطاء (تقليل) تغير فسيولوجي أو اضطراب غير مرغوب، مثل تطور أو انتشار السرطان. من أجل أغراض هذا الاختراع، تتضمن النتائج الإكلينيكية المفيدة أو المرغوبة، لكن بدون تحديد، تخفيف الأعراض، الحد من مدى المرض، تثبيت حالة المرض (أي، عدم سوء الحالة)، تأخير أو إبطاء تقدم المرض، تخفيف أو تسكين حالة المرض، وتهدئة (سواء جزئية أو كلية)، سواء يمكن اكتشافها أو لا يمكن. "المعالجة" قد تعني أيضا إطالة البقاء على قيد الحياة بالمقارنة مع الأجل المتوقع عند عدم تلقي المعالجة. يتضمن المحتاجين لهذه المعالجة هؤلاء المصابين بالفعل بالحالة أو بالاضطراب وكذلك المعرضين للإصابة بالحالة أو الاضطراب.

10

15

في سياق السرطان، يتضمن المصطلح "يعالج (treating)" أي أو كل تثبيط لنمو خلايا الورم، خلايا السرطان، أو ورم؛ تثبيط نسخ مطابق بخلايا الورم أو خلايا السرطان، تقليل عبء الورم الكلي أو خفض عدد الخلايا السرطانية، وتخفيف عرض واحد أو أكثر مصاحب للمرض.

20

في سياق مرض مناعة ذاتية، يتضمن المصطلح "يعالج (treating)" أي أو كل تثبيط نسخ مطابق لخلايا مصاحب لحالة مرض مناعة ذاتية تتضمن، لكن بدون تحديد، خلايا تنتج جسم مضاد للمناعة الذاتية، تقليل عبء الجسم المضاد للمناعة الذاتية وتخفيف عرض واحد أو أكثر من مرض مناعة ذاتية.

في سياق المرض المُعدي، يتضمن المصطلح "يعالج (treating)" أي أو كل من: تشييط نمو، تكاثر أو نسخ مطابق لمسبب المرض الذي يسبب المرض المُعدي وتخفيف عرض واحد أو أكثر للمرض المُعدي.

يستخدم المصطلح "نشرة داخلية (package insert)" للإشارة إلى تعليمات موجودة عادة

5 في العبوات التجارية للمنتجات العلاجية، التي تحتوي على معلومات حول داعمي (دواعي) الاستخدام، الاستخدام، الجرعة، الإعطاء، موانع الاستعمال و/أو تحذيرات متعلقة باستخدام هذه المنتجات العلاجية.

كما هو مستخدم هنا، تستخدم المصطلحات "خلية (cell)"، "خط خلية (cell line)"، و"مزرعة خلية (cell culture)" بالتبادل وتتضمن كل هذه التعريفات النسل. تتضمن الكلمات "مواد متحولة (transformants)" و"خلايا متحولة (transformed cells)" خلية الكائن الأولية ومزارع أو نسل مشتق منها بغض النظر عن عدد التحولات. نفهم أيضا أن كل النسل قد لا يكون متماثل بدقة في محتوى DNA، بسبب طفرات مقصودة أو غير مقصودة. يوجد أيضا النسل الطفري الذي له نفس الوظيفة أو النشاط الحيوي حسب الفحص في الخلية المتحولة الأصلية. عند قصد التحديدات المميزة، فإنها سوف تتضح من السياق.

15 كما هو مستخدم هنا، يشير CBI إلى 1,2,9,9a-tetrahydro-4H- benzo[e]cyclopropa[c]indol-4-one، أو شكل مستبدل أو مشتق من هذا. قد يشير CBI أيضا إلى الشكل الثانوي من CBI، أو CBI ثانوي، المعروف أيضا بأنه 1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-ol، أو شكل (أو أشكال) مستبدل أو مشتق من ذلك.

كما هو مستخدم هنا، يشير CPI إلى 1,2,8,8a- tetrahydrocyclopropa[c]pyrrolo[3,2-e]indol-4(5H)-one 20 من ذلك. قد يشير CPI أيضا إلى شكل ثانوي من CPI، أو CPI ثانوي، المعروف أيضا بأنه 8-(chloromethyl)-1-methyl-3,6,7,8-tetrahydropyrrolo[3,2-e]indol-4-ol، أو شكل (أو أشكال) مستبدل أو مشتق من ذلك.

- ما لم يشار إلى خلاف ذلك، يشير المصطلح "alkyl" بحد ذاته أو كجزء من مصطلح آخر إلى هيدروكربون مشبع، مستقيم أو متفرع السلسلة له العدد المشار إليه من ذرات الكربون (مثلاً، يشير "C1-C8 alkyl" إلى مجموعة alkyl لها من ١ إلى ٨ ذرات كربون). تشتمل مجموعات alkyl نموذجياً على ١ إلى ٢٠ ذرة كربون، يفضل من ١ إلى ٨ ذرات كربون، ويفضل أكثر من ١ إلى ٤ ذرات كربون. عند عدم الإشارة إلى عدد ذرات الكربون، يكون لمجموعة alkyl من ١ إلى ٨ ذرات كربون. إن C1-C8 alkyls مستقيمة السلسلة التمثيلية تتضمن، لكن بدون تحديد، methyl، ethyl، n-propyl، n-butyl، n-pentyl، n-hexyl، n-heptyl و n-octyl؛ بينما C1-C8 alkyls المتفرعة تتضمن، لكن بدون تحديد، -sec-butyl، -isopropyl، -، -، isobutyl، -tent-butyl، -isopentyl، و 2-methylbutyl؛ C2-C8 alkyls غير مشبعة تتضمن، لكن بدون تحديد، vinyl، allyl، 1-butenyl، 2-butenyl، 1-isobutylene، 2-methyl-2-butenyl، 3-methyl-1-butenyl، 2-pentenyl، pentenyl، 2,3-dimethyl-2-butenyl، 1-hexyl، 2-hexyl، 3-hexyl، propynyl، acetylenyl، 1-butynyl، 2-butynyl، 1-pentynyl، 2-pentynyl و 3-methyl-1-butynyl. الإشارة إلى "alkyl" هنا تشير إلى أخطر غير مستبدلة ومستبدلة كما هو موصوف أعلاه.
- ما لم يشار إلى خلاف ذلك، يشير "alkylene" بحد ذاته أو كجزء من مصطلح آخر، إلى شق هيدروكربون مشبع، مستقيم أو متفرع السلسلة أو دائري له العدد المذكور من ذرات الكربون، نموذجياً ١-٨ ذرة كربون، وله مركزي شق أحادي التكافؤ مشتق عن طريق إزالة ذرتين هيدروجين من ذرتين الكربون المتماثلتين أو المختلفتين من alkane أصلي. مجموعات alkylene تشمل نموذجياً من ١ إلى ١٨ ذرة كربون، يفضل من ١ إلى ١٠ ذرات كربون، يفضل أكثر من ١ إلى ٨ ذرات كربون، والأكثر تفضيلاً من ١ إلى ٤ ذرات كربون. شقوق alkylene النموذجية تتضمن، لكن بدون تحديد: (CH₂)_{1,2}-ethylene، (CH₂)_{1,3}-propylene، (CH₂)_{1,4}-butylene، إلخ. يكون alkylene مستقيم السلسلة "C1-C10" هو مجموعة هيدروكربون مشبعة، مستقيمة السلسلة من الصيغة -(CH₂)₁₋₁₀. أمثلة C1-C10 alkylene تتضمن ethylene، methylene، nonylene، ocytylene، heptylene، hexylene، pentylene، butylene، propylene

و decalene. الإشارة إلى "alkylene" هنا تشير إلى أطر مستبدلة وغير مستبدلة كما هو موصوف أعلاه.

5 ما لم يشار إلى خلاف ذلك، فإن المصطلح "heteroalkyl" بحد ذاته أو في اتحاد مع مصطلح آخر، يعني ما لم يذكر خلاف ذلك، هيدروكربون مستقيم أو متفرع السلسلة ثابت، أو اتحادات من ذلك، مشبع كلياً أو يحتوي على ١ إلى ٣ درجات من عدم التشبع، يتكون من العدد المحدد من ذرات الكربون ومن ١ إلى ٣ ذرات مغايرة مختارة من المجموعة المتكونة من O، N، Si و S، وحيث قد تتأكد اختياريًا ذرات النيتروجين والكبريت وقد تكون الذرة المغايرة للنيتروجين رباعية. قد توضع الذرة (الذرات) المغايرة O، N و S عند أي موضع داخلي من مجموعة heteroalkyl. قد توضع الذرة المغايرة Si عند أي موضع من مجموعة heteroalkyl، متضمنًا الموضع الذي عنده ترتبط مجموعة alkyl مع باقي الجزيء. إن ما يصل إلى ذرتين مغايرتين قد تكونان متعاقبتين. تشمل مجموعات Heteroalkyl نموذجياً على ١ إلى ١٥ ذرة كربون، يفضل من ١ إلى ١٢ ذرة كربون، يفضل أكثر من ١ إلى ٨ ذرات كربون، والأكثر تفضيلاً من ١ إلى ٤ ذرات كربون. الإشارة إلى "heteroalkyl" تشير إلى أطر غير مستبدلة ومستبدلة كما هو موصوف أعلاه.

15 ما لم يشار إلى خلاف ذلك، فإن المصطلح "heteroalkylene" بحد ذاته أو كجزء من بديل آخر يعني مجموعة ثنائية التكافؤ مشتقة من heteroalkyl (كما هو مشروح أعلاه). من أجل مجموعات heteroalkylene، يمكن أن تشغل أيضاً ذرات مغايرة إما أو كل أطراف السلسلة. الإشارة إلى "heteroalkylene" تشير إلى أطر غير مستبدلة ومستبدلة كما هو موصوف أعلاه.

20 ما لم يشار إلى خلاف ذلك، فإن "aryl" بحد ذاته أو كجزء من مصطلح آخر، يعني شق هيدروكربون أروماتي carbocyclic أحادي التكافؤ مستبدل أو غير مستبدل له ٥-٢٠، يفضل ٥-١٤ أو ٦-١٤ ذرة كربون مشتقة عن طريق إزالة ذرة هيدروجين واحدة من ذرة كربون فردية من نظام حلقة أروماتية أصلية. تتضمن مجموعات aryl نموذجية، لكن بدون تحديد، شقوق مشتقة من benzene، benzene مستبدل، naphthalene، anthracene، biphenyl، إلخ. يمكن أن تستبدل مجموعة أروماتية carbocyclic مستبدلة (مثلاً، 25

- مجموعة aryl) مع مجموعة واحدة أو أكثر، يفضل ١ إلى ٥، من المجموعات التالية:
- C1-C8 alkyl، -OC(O)R9، -C(O)R9، -O-(C1-C8 alkyl)، -S(O)2R'، -NHC(O)R'، -C(O)N(R')2، -C(O)NHR'، -C(O)NH2، C(O)OR9، -OH، -S(O)R'، هالوجين، -N3، -NH2، -NH(R9)، -N(R9)2 و -CN؛ حيث ينتقى
- 5 كل R9 على حدة من H، C1-C8 alkyl و aryl غير مستبدل. في بعض التجسيديات، يمكن أن تتضمن إضافيا مجموعة أروماتية carbocyclic مستبدلة واحد أو أكثر من: -SR9 و -S(=O)2R9، -NHCONH2، -NHC(=NH)NH2، "Arylene" هو الشطر ثنائي التكافؤ المقابل.
- إن "alkyl مستبدل (substituted alkyl)" (أو "alkylene مستبدل"، "heteroalkyl" مستبدل"، أو "heteroalkylene مستبدل") يعني مجموعة أو شق يحتوي على alkyl كما هو مشروح أعلاه فيه تستبدل واحدة أو أكثر من ذرات الهيدروجين كل على حدة مع بديل. البدائل النموذجية تتضمن، لكن بدون تحديد، -X، -R10، -O-، -OR10، -SR10، -S-، -NR102، -NR103، -NO2، -NO، -NCS، -N=C=O، -SCN، -OCN، -CN، -CX3، =NR10، -SO3-، -C(=O)NR102، -NR10C(=O)R10R10، -N3، =N2 15 -S(=O)R10، -S(=O)2NR10، -OS(=O)2OR10، -S(=O)2R10، -SO3H، -PO32-، -P(=O)(OR10)2، -OP(=O)(OR10)2، -CO2R10، -C(=S)R10، -C(=O)X، -C(=O)R10، -AsO2H2، PO3H2، -CO2- 20 -C(=O)NR102، -C(=S)SR10، -C(=O)SR10، -C(=S)OR10، -C(=S)NR102، أو -C(=NR10)NR102، حيث يكون كل X هو على حدة هالوجين، -F، -Cl، -Br، أو -I؛ ويكون كل R10 هو على حدة H، C1-C20 alkyl، C1-C20 heteroalkyl، C6-C20 aryl، C1-C10 heterocyclyl، مجموعة حماية أو شطر عقار أولي. قد تستبدل أيضا بصورة مشابهة مجموعات aryl، alkylene و heteroalkylene كما هو موصوف أعلاه. 25

ما لم يشار إلى خلاف ذلك، فإن "aralkyl" بحد ذاته أو كجزء من مصطلح آخر، يعني مجموعة alkyl، كما تحدد أعلاه، مستبدلة مع مجموعة aryl، كما تحدد أعلاه.

- ما لم يشار إلى خلاف ذلك، يشير "C3-C10 heterocyclly" بحد ذاته أو كجزء من مصطلح آخر، إلى نظام حلقة أحادية دائرية، ثنائية دائرية أو ثلاثية دائرية أروماتية أو غير أروماتية مستبدلة أو غير مستبدلة أحادية التكافؤ لها ٢ إلى ١٠، ٢ إلى ١٤، أو ٢-٢٠ ذرة كربون، يفضل ٣ إلى ٨ ذرات كربون (يشار إليه أيضا كأعضاء حلقة) و ١ إلى ٤ أعضاء حلقة ذرة مغايرة مختارة على حدة من N، O، P أو S، ومشتقة عن طريق إزالة ذرة هيدروجين واحدة من ذرة حلقة من نظام حلقة أصلية. يمكن أن تتأكسد ذرة واحدة أو أكثر من ذرات N، C أو S في heterocyclly. قد تكون الحلقة المتضمنة الذرة المغايرة أروماتية أو غير أروماتية. يشار إلى heterocycles الأروماتية في بعض الأوقات هنا على أنها heteroaryls. ما لم يذكر خلاف ذلك، يرتبط heterocyclly بمجموعته المتدلية عند أي ذرة مغايرة أو ذرة كربون التي تنتج بناء ثابت. أمثلة تمثيلية على C2-C10 heterocyclly تتضمن، لكن بدون تحديد، piperazinyl، piperidinyl، pyrrolidinyl، pyranly، oxetanyl، tetrahyrofuranly، benzopyrazolyl، indolyl، benzothiazolyl، benzothiophene، benzofuranly، pyrrolyl (thiopene)، thiophenyl، furanyl، thiazolyl، imidazolyl، pyrazolyl، triazolyl، quinolynyl تتضمن أشر مثل 1,2,3,4-tetrshydro-quinolynyl، isothiazolyl، pyridazinyl، pyrazinyl، pyridonyl، pyridinyl، pyrimidinyl، oxetane، epoxide، tetrazolyl، isoxazolyl و BODIPY (مستبدل أو غير مستبدل). يمكن أن يستبدل C2-C10 heterocyclly مع ما يصل إلى ٧ مجموعات تتضمن، لكن بدون تحديد، C1-C8 alkyl، C1-C8 heteroalkyl، -OR11، -C(O)NHR11، -C(O)NH2، -C(O)OR11، -OC(O)R11، -C(O)R11، aryl، -S(O)R11، -S(=O)2R11، -NHC(O)R11، -C(O)N(R11)2، -N3، -NH2، -NH(R11)، -N(R11)2 و -CN؛ حيث ينتقى كل R11 على حدة من -H، C1-C8 heteroalkyl، C1-C8 alkyl و aryl. في بعض التجسيديات، يمكن أن يتضمن heterocyclly المستبدل أيضا واحد أو أكثر

من: -NHC(=NH)NH_2 ، -NHCONH_2 ، $\text{-S(=O)}_2\text{R}_{11}$ و $\text{-SR}'$ أو Heterocyclo. C2-C10 heterocyclo هو الشطر ثنائي التكافؤ المقابل. يشار إلى heterocycles الأروماتية ثنائية التكافؤ في بعض الأوقات هنا على أنها heteroarylene أو C2-C10 heteroarylene.

- 5 كما هو مذكور أعلاه، يشار إلى heterocycles الأروماتية في بعض الأوقات هنا على أنها heteroaryls، ويفضل أن تحتوي على ٥-١٤، ٦-١٤، أو ٦-٢٠ ذرة كربون بالإضافة إلى ذرات مغايرة. قد تكون Heteroaryls عبارة عن أنظمة حلقة أحادية دائرية، ثنائية دائرية، أو ثلاثية دائرية. Heteroaryls التمثيلية تتضمن لكن بدون تحديد triazolyl، tetrazolyl، benzothienyl، thiophenyl، benzofuranyl، furyl، pyridyl، oxadiazolyl، imidazolyl، benzoxazolyl، oxazolyl، indolyl، pyrrolyl، quinolyl، isothiazolyl، pyrazolyl، isoxazolyl، benzothiazolyl، thiazolyl، benzimidazolyl، phthalazinyl، cinnolyl، triazinyl، pyrazinyl، pyrimidinyl، pyridazinyl، quinoxalinyl، oxepinyl، azepinyl، pyrimidyl، quinazolinyl. تكون Heteroaryls مستبدلة اختياريًا. البدائل النموذجية تتضمن، لكن بدون
- 15 تحديد، -X ، -Rh ، -O- ، -ORh ، -SRh ، -S- ، -NRh_2 ، -NRh_3 ، =NRh ، -CX_3 ، -CN ، -OCN ، -SCN ، -N=C=O ، -NCS ، -NO ، -NO_2 ، =N_2 ، -N_3 ، -NRhC(=O)Rh ، -C(=O)NRh_2 ، -SO_3^- ، $\text{-SO}_3\text{H}$ ، $\text{-S(=O)}_2\text{Rh}$ ، $\text{-OS(=O)}_2\text{ORh}$ ، -S(=O)Rh ، -OP(=O)(ORh)_2 ، -P(=O)(ORh)_2 ، -PO_3^{2-}
- 20 PO_3H_2 ، $\text{-AsO}_2\text{H}_2$ ، -C(=O)Rh ، -C(=O)X ، -C(=S)Rh ، $\text{-CO}_2\text{Rh}$ ، -CO_2^- ، -C(=S)ORh ، -C(=O)SRh ، -C(=S)SRh ، -C(=O)NRh_2 ، -C(=S)NRh ، -C(=NR)NRh_2 ، $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ heteroalkyl، $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ aryl، $\text{C}_3\text{-C}_8$ heterocyclyl، مجموعة حماية أو شطر عقار أولي، حيث يكون كل X على حدة هالوجين: -F ، -Cl ، -Br ، أو -I ؛ وكل Rh على حدة هو -H أو $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl. في بعض

الأوقات هنا يشار إلى heterocycles الأروماتية ثنائية التكافؤ على أنها heteroarylenes أو C1-C10 heteroarylenes.

5 ما لم يشار إلى خلاف ذلك، فإن "heteroaralkyl" بحد ذاته أو كجزء من مصطلح آخر، يعني مجموعة alkyl، كما تحدد أعلاه، مستبدلة مع مجموعة heterocyclyl أروماتية، كما تحدد أعلاه. Heteroaralklo هو الشطر ثنائي التكافؤ المقابل.

10 ما لم يشار إلى خلاف ذلك، يكون "C3-C8 carbocyclyl" بحد ذاته أو كجزء من مصطلح آخر، هو حلقة carbocyclic أحادية دائرية أو ثنائية دائرية غير أروماتية مشبعة أو غير مشبعة، مستبدلة أو غير مستبدلة، أحادية التكافؤ ذات ٣، ٤، ٥، ٦، ٧ أو ٨ أعضاء مشتقة عن طريق إزالة ذرة هيدروجين واحدة من ذرة حلقة من نظام حلقة أصلية. إن C3-C8 carbocyclyl تمثيلي يتضمن، لكن بدون تحديد، cyclopentyl، cyclobutyl، cyclopropyl، cyclopentadienyl، cyclohexenyl، cyclohexyl، 1,3-cyclohexadienyl، 1,3,5-، 1,3-cycloheptadienyl، cycloheptyl، 1,4-cyclohexadienyl، bicyclo(1.1.1.)pentane، cyclooctadienyl، cyclooctyl، cycloheptatrienyl و bicyclo(2.2.2.)octane. يمكن أن تكون مجموعة C3-C8 carbocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة مع ما يصل إلى ٧ مجموعات تتضمن، لكن بدون تحديد، C1-C8 alkyl، C1-C8، -OR11، heteroalkyl، -C(O)NHR11، -C(O)NH2، -C(O)OR11، -OC(O)R11، -C(O)R11، aryl، -OH، -S(=O)R11، -S(=O)2R11، -NHC(O)R11، -C(O)N(R11)2 هالوجين، -N3، -NH2، -NH(R11)، -N(R11)2 و -CN؛ حيث ينتقى كل R11 على حدة من -H، C1-C8 heteroalkyl، C1-C8 alkyl و aryl. "C3-C8 carbocyclo" هو الشطر ثنائي التكافؤ المقابل.

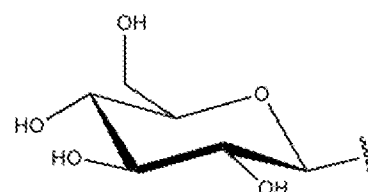
20 كما هو مستخدم هنا، يشير بديل azido إلى -N=N=N؛ يشير بديل cyanate إلى -O-CN؛ يشير بديل thiocyanate إلى -S-CN؛ يشير بديل isocyanate إلى -N=C=O؛ ويشير بديل thioisocyanate إلى -S-N=C=O.

يشير المصطلح "كيرال (chiral)" إلى جزيئات لها خاصية عدم التوافق الفائق مع شريك متطابق، بينما يشير المصطلح "غير كيرال (achiral)" إلى جزيئات التي تتطابق بصورة فائقة مع شريك طبق الأصل لها.

يشير المصطلح "ستيريوأيزومرات (stereoisomers)" إلى مركبات لها تركيب كيميائي متماثل، لكن تختلف من حيث ترتيب الذرات أو المجموعات في الفراغ. 5

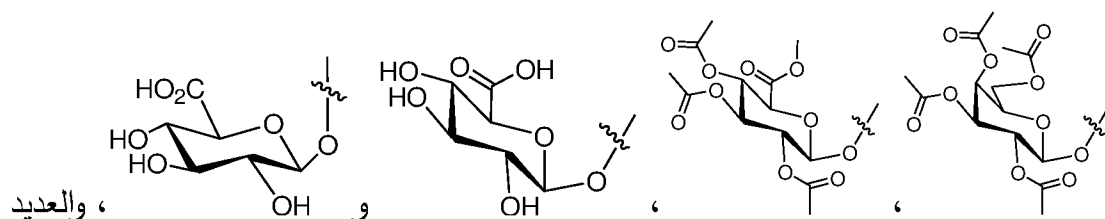
يشير "داياستريومر (diastereomer)" إلى ستيريوأيزومر له مركزي كيرالية أو أكثر والذي تكون جزيئاته غير متطابقة تماما معا. يكون للدايستريومرات خواص فيزيائية مختلفة، مثلا، نقاط انصهار، نقاط غليان، خواص طيفية، وتفاعليات. يجوز فصل خلطات من الدايستريومرات تحت إجراءات تحليلية عالية الانحلال مثل الارتحال الكهربائي والتحليل الكروماتوجرافي.

10 "Glycosyl" يشير إلى البناء:



أو أشكال مستبدلة منه، على سبيل المثال تتضمن البناء المرجعي

المستبدل لتشكيل بناءات مثل:



، والعديد

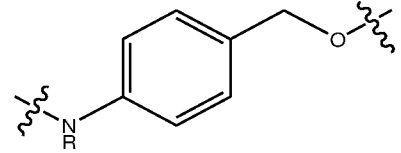
منها.

15 التعريفات والمصطلحات الكيميائية الفراغية المستخدمة هنا عموما تتبع:

S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms, McGraw-Hill Book Company, New York (1984); and Eliel and Wilen, Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York (1994).

توجد مركبات عضوية عديدة في أشكال نشطة بصريا، بمعنى، لها القدرة على تدوير مستوى ضوء قطبي مستوي. عند وصف مركب نشط بصريا، تستخدم البدايات D و L، أو R و S، لترمز إلى الهيئة المطلقة للجزيء حول مركز (مراكز) الكيرال الخاص به. تستعمل البدايات d و l أو (+) و (-) لتمييز علامة دوران ضوء قطبي مستوي بواسطة المركب، ويعني (-) أو 1 أن المركب يساري الدوران. يكون المركب البادئ مع (+) أو d يميني الدوران. من أجل بناء كيميائي محدد، تكون الستيروأيزومرات هذه متماثلة ماعدا حالات تطابقها تماما معا. قد يشار أيضا إلى ستيريويأيزومر خاص بأنه إنانتيومر (enantiomer)، ويسمى غالبا خليط من هذه الأيزومرات خليط إنانتيومري. يشار إلى خليط بنسبة ٥٠:٥٠ من الإنانتيومرات بأنه خليط راسيمي أو راسيمات (racemate)، الذي قد ينشأ عند عدم وجود انتقاء فراغي أو خصوصية فراغية في تفاعل أو عملية كيميائية. تشير المصطلحات "خليط راسيمي (racemic mixture)" و "راسيمات (racemate)" إلى خليط متكافئ جزيئي جرامي من نوعين إنانتيومرين، خاليين من النشاط البصري.

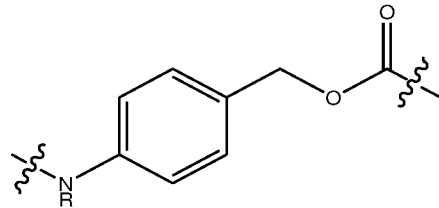
كما هو مستخدم هنا، يشير "PABA-" أو "PABA" إلى p-aminobenzoic acid وأشطر مشتقة منه، على سبيل المثال البناء:



15

أو أشكال متباينة منه.

كما هو مستخدم هنا، يشير "PABC-" أو "PABC" إلى p-aminobenzyloxycarbonyl وأشطر مشتقة منه، على سبيل المثال البناء:



20 أو أشكال متباينة منه.

إن "مشتق (derivative)" حمض أميني يتضمن حمض أميني له استبدالات أو تعديلات عن طريق ارتباط تساهمي لحمض أميني أصلي، على سبيل المثال، عن طريق ألكلة، acetylation، glycosylation، فوسفورية، إلخ. يوجد إضافيا ضمن تعريف "مشتق"، على سبيل المثال، واحد أو أكثر من مماثلات حمض أميني مع توصيلات مستبدلة، بالإضافة إلى تعديلات أخرى معروفة في الفن. 5

يشير "حمض أميني طبيعي (natural amino acid)" إلى glutamine، arginine، histidine، alanine، glycine، lysine، tryptophan، tyrosine، phenylalanine، serine، proline، glutamic acid، aspartic acid، threonine، cysteine، methionine، leucine، asparagine، isoleucine، و valine، ما لم يشير السياق إلى خلاف ذلك. 10

يشير المصطلح "مجموعة حماية (protecting group)" إلى شطر الذي عندما يرتبط مع مجموعة متفاعلة في جزيء يحجب، يخفض أو يمنع هذه التفاعلية. يمكن أن توجد أمثلة على مجموعات الحماية في:

T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York, 1999, and Harrison and Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996), 15

المندمجة هنا كمرجع بالكامل. مجموعات الحماية hydroxy التمثيلية تتضمن مجموعات acyl، benzyl و trityl ethers، tetrahydropyranyl ethers، و trialkylsilyl ethers و allyl ethers. مجموعات الحماية الأمينية التمثيلية تتضمن، formyl، acetyl، trifluoroacetyl، 20 trimethyl silyl، tert-butoxycarbonyl (Boc)، benzyloxycarbonyl (CBZ)، (TMS)، 2-trimethylsilyl-ethanesulfonyl (SES)، مجموعات trityl و trityl مستبدلة، allyloxycarbonyl (Fmoc)، 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc)، nitro-veratryloxy، carbonyl (NVOC)، إلخ.

- أمثلة على "مجموعة حماية hydroxyl protecting group)" تتضمن، لكن بدون تحديد، 2-methoxyethoxymethyl ether ،methoxymethyl ether ،p-methoxybenzyl ether ،benzyl ether ،tetrahydropyranyl ether t-butyl dimethyl ،triisopropyl silyl ether ،triethylsilyl ether ،trimethylsilyl ether acetate esters ،acetate ester ،triphenylmethyl silyl ether ،silyl ether 5 p-toluenesulfonate و methanesulfonate ،benzoate ،pivaloate
- تشير "مجموعة تاركة (leaving group)" إلى مجموعة وظيفية يمكن أن تستبدل مع مجموعة وظيفية أخرى. تكون هذه المجموعات التاركة معروفة جيدا في الفن، وأمثلة عليها تتضمن، لكن بدون تحديد، halide (مثلا، iodide ،bromide ،chloride) ، trifluoromethylsulfonyl ،p-toluenesulfonyl (tosyl) ،methanesulfonyl (mesyl) 10 trifluoromethylsulfonate (triflate).
- تشير العبارة "ملح مقبول دوائيا (pharmaceutically acceptable salt)"، كما هي مستخدمة هنا، إلى أملاح عضوية أو غير عضوية مقبولة دوائيا من مركب. يحتوي المركب نموذجيا على مجموعة أمينية واحدة على الأقل، وطبقا لذلك يمكن أن تتشكل أملاح إضافة حمض مع المجموعة الأминية هذه. أملاح تمثيلية تتضمن، لكن بدون تحديد، أملاح citrate ،sulfate ،citrate 15 acid ،bisulfate ،nitrate ،iodide ،bromide ،chloride ،oxalate ،acetate ،oleate ،tartrate ،acid citrate ،salicylate ،lactate ،isonicotinate ،phosphate ،malate ،maleate ،succinate ،ascorbate ،bitartrate ،pantothenate ،tannate ،formate ،saccharate ،glucuronate ،gluconate ،fumarate ،gentisinate ،ethanesulfonate ،methanesulfonate ،glutamate ،benzoate 20 p-toluenesulfonate ،benzenesulfonate و pamoate (أي، -1,1'
- (methylene-bis(2-hydroxy-3-naphthoate)). قد يتضمن ملح مقبول دوائيا وجود جزيء آخر مثل أيون acetate ،أيون succinate أو أيون مضاد آخر. قد يكون الأيون المضاد أي شطر عضوي أو غير عضوي يثبت الشحنة على المركب الأصلي. علاوة على هذا، قد يكون لملح مقبول دوائيا أكثر من ذرة مشحونة واحدة في بنائه. في الحالات التي تكون فيها ذرات 25

مشحونة متعددة جزء من الملح المقبول دوائيا فقد توجد أيونات مضادة متعددة. بذلك، قد يكون لملاح مقبول دوائيا ذرة مشحونة واحدة أو أكثر و/أو أيون مضاد واحد أو أكثر.

تشير "مادة منحلة مقبولة دوائيا (pharmaceutically acceptable solvate)" أو

"مادة منحلة (solvate)" إلى اتحاد واحد أو أكثر من جزيئات مذيب ومركب أو متقارن من الاختراع. إن أمثلة على المذيبات التي تشكل مواد منحلة مقبولة دوائيا تتضمن، لكن بدون تحديد،

ماء، acetic acid، ethyl acetate، DMSO، methanol، ethanol، isopropanol، و ethanolamine.

المصطلحات "تحميل (loading)" أو "تحميل عقار (drug loading)" أو "تحميل حمولة

(payload loading)" تمثل أو تشير إلى عدد متوسط من الحمولات (يستخدم "حمولة

(payload)" و"حمولات (payloads)" بالتبادل هنا مع "عقار (drug)" و"عقاقير (drugs)" لكل

جسم مضاد في جزيء ADC. قد يتراوح تحميل العقار من ١ إلى ٢٠ عقار لكل جسم مضاد.

يشار إلى هذا في بعض الأوقات على أنه DAR، أو نسبة عقار إلى جسم مضاد. يكون لتركيبات

من ADCs الموصوفة هنا نموذجيا قيم DAR من ١-٢٠، وفي تجسيديات معينة من ١-٨، من

٢-٨، من ٢-٦، من ٢-٥ ومن ٢-٤. قيم DAR النموذجية هي ٢، ٤، ٦ و ٨. قد يتم تمييز

العدد المتوسط للعقاقير لكل جسم مضاد، أو قيمة DAR، بواسطة وسائل تقليدية مثل UV/فحص

طيفي مرئي، مقياس طيف كتلة، اختبار ELISA، وتحليل HPLC. قد تتحدد أيضا قيمة DAR

الكمية. في بعض الحالات، قد يتحقق فصل، تنقية، وتمييز ADCs متجانسة لها قيمة DAR

محددة بوسائل مثل تحليل HPLC طور معكوس أو ارتحال كهربائي. قد تحدد DAR بواسطة عدد

مواقع الارتباط على الجسم المضاد. على سبيل المثال، عندما يكون الارتباط cysteine thiol، قد

يكون لجسم مضاد مجموعة cysteine thiol واحدة فقط أو أكثر، أو قد يكون له مجموعة thiol

تفاعلية بدرجة كافية واحدة فقط أو أكثر منها التي يمكن من خلالها ارتباط وحدة وصلة. في بعض

التجسيديات، يكون cysteine thiol هو مجموعة thiol من متخلف cysteine تشكل رابطة

disulfide داخل السلسلة. في بعض التجسيديات، يكون cysteine thiol هو مجموعة thiol من

متخلف cysteine لا تشكل رابطة disulfide داخل السلسلة. بصورة نموذجية، يتقارن أقل من

الحد الأقصى النظري لأشطر العقار مع جسم مضاد أثناء تفاعل تقارن. قد يحتوي جسم مضاد،

على سبيل المثال، على العديد من متخلفات lysine لا تتفاعل مع وصلة أو مركب وسطي للوصلة. فقط قد تتفاعل مجموعات lysine الأكثر تفاعلية مع عامل كاشف لوصلة متفاعلة.

- بصفة عامة، قد لا تحتوي أجسام مضادة على العديد من، إذا وجدت، مجموعات cysteine thiol حرة ومتفاعلة التي قد تتصل مع عقار من خلال وصلة. توجد معظم متخلفات cysteine thiol في الأجسام المضادة كجسور disulfide ويجب اختزالها مع عامل اختزال مثل 5 dithiothreitol (DTT). قد يخضع الجسم المضاد إلى شروط تغيير طبيعة للكشف عن مجموعات محبة للنواة متفاعلة مثل lysine أو cysteine. قد يتم التحكم في تحميل (نسبة عقار/جسم مضاد) ADC بأساليب مختلفة عديدة، تتضمن: (١) تحديد الفائض الجزيئي الجرامي من عقار - وصلة بالنسبة للجسم المضاد، (٢) تحديد زمن أو درجة حرارة تفاعل التقارن، و(٣) شروط اختزالية جزئية أو محددة لتعديل cysteine thiol. عندما تتفاعل أكثر من مجموعة محبة للنواة واحدة مع عقار - وصلة عندئذ يكون المنتج الناتج عبارة عن خليط من ADCs مع توزيع واحد أو أكثر من أشطر العقار لكل جسم مضاد. قد يتم حساب العدد المتوسط للعقاقير لكل جسم مضاد من الخليط بواسطة، على سبيل المثال، اختبار جسم مضاد ELISA مزدوج، يخص جسم مضاد أو يخص العقار. قد تتحدد ADCs فردية في الخليط بواسطة فحص طيفي للكتلة، وتفصل بواسطة تحليل HPLC، على سبيل المثال، تحليل كروماتوجرافي لتفاعل بيني كاره للماء. 15
- فيما يلي قائمة بالاختصارات والتعريفات التي قد لا توصف أو تحدد بطريقة أخرى في هذا الطلب: DMSO (يشير إلى dimethyl sulfoxide)، HRMS (يشير إلى مقياس طيف كتلة عالي الانحلال (high resolution mass spectrometry))، DAD (يشير إلى اكتشاف مصفوفة صمام ثنائي (diode array detection))، TFA (يشير إلى 20 2,2,2-trifluoroacetic acid أو trifluoroacetic acid)، TFF (يشير إلى ترشيح تدفق مماسي (tangential flow filtration))، EtOH (يشير إلى ethanol)، MW (يشير إلى وزن جزيئي (molecular weight))، HPLC (يشير إلى تحليل كروماتوجرافي سائل عالي الأداء (high performance liquid chromatography))، prep HPLC (يشير إلى تحليل كروماتوجرافي سائل عالي الأداء تحضير (preparative high performance liquid chromatography))، إلخ (يشير إلى وهكذا)، trityl (يشير إلى 25

NHS، (tetrahydrofuran إلى يشير إلى THF، (1,1',1"-ethane-1,1,1-triyltribenzene (يشير إلى Cbz، (1-Hydroxy-2,5-pyrrolidinedione (يشير إلى OAc، (n-butyllithium إلى يشير إلى eq. (يشير إلى مكافئ (equivalent)، n-BuLi (يشير إلى i-Pr، (methanol إلى يشير إلى acetate، MeOH (يشير إلى isopropyl أو 5 (propan-2-yl)، NMM (يشير إلى 4-methylmorpholine)، و" (في جدول تشير إلى عدم وجود بيانات متاحة في هذا الوقت).

تعني الأشطر ثنائية التكافؤ والبدائل المستخدمة هنا الإشارة إلى الأشطر أو البدائل المذكورة المرتبطة أو المتصلة بأي اتجاه أو في كلا الاتجاهين. على سبيل المثال الشطر -C(O)NR- (في تعريف LB1، وأي مكان آخر) يعني -C(O)NR- بالإضافة إلى -NRC(O)-، الشطر -C(O)C1-C6alkyl- يعني -C(O)C1-C6alkyl- بالإضافة إلى -C1-C6alkylC(O)-، وهكذا. بصفة عامة أكثر، وصف شكل ثنائي التكافؤ غير متماثل متصل على جانبه "الأيسر (left)" و"الأيمن (right)" يعني كلا الشطرين كما هو ممتثل (الجانب الأيسر من الشطر المتصل على الجانب الأيسر كما هو مذكور، الجانب الأيمن من الشطر المتصل على الجانب الأيمن كما هو مذكور) وعكس الشطر كما هو ممتثل (الجانب الأيسر للشطر المتصل على الجانب الأيمن كما هو مذكور، الجانب الأيمن للشطر المتصل على الجانب الأيسر كما هو مذكور).

المصطلحين "رابطة (bond)" أو "غير موجود (absent)" كلاهما يستخدم هنا لوصف متغير لا يتضمن ذرة أو ذرات. هكذا، عندما يكون المتغير ثنائي التكافؤ يفهم أن "غير موجود" يعني أن الأشطر المتجاورة مرتبطة مع بعضها البعض. على سبيل المثال إذا كان LB2 غير موجود يفهم أن LB1 قد يكون مرتبط مع LB3؛ أو إذا كان LB1 وLB2 كلاهما غير موجود يفهم أن LA قد يكون مرتبط مع LB3. بصورة مشابهة، إذا تحدد متغير ثنائي التكافؤ بأنه "رابطة" يفهم أن هذا يعني عدم وجود ذرات وتكون الأشطر المتجاورة مرتبطة مع بعضها البعض. هكذا، على سبيل المثال، عندما يحدد المتغير "D" على أنه رابطة يدرك أن ذرات الكربون التي تجاور D (في البناء تحدد T2) تكون مرتبطة مع بعضها البعض. يفهم أن متغير أحادي التكافؤ غير موجود يكون هيدروجين أو زوج إلكترون قادر على ارتباط تساهمي إضافي.

وحدة الجسم المضاد (A، Ab أو AB)

- كما هو ملاحظ أعلاه، فإن المصطلح "جسم مضاد (antibody)" (أو "A"، "Ab" أو "AB") هنا يستخدم بأوسع المعاني ويشمل على وجه الخصوص أجسام مضادة سليمة أحادية النسخ، أجسام مضادة سليمة عديدة النسخ، أجسام مضادة سليمة أحادية الخصوصية، أجسام مضادة سليمة متعددة الخصوصية (مثلا، الأجسام المضادة ثنائية الخصوصية)، وشُدف جسم مضاد تظهر النشاط الحيوي المرغوب. بالإضافة إلى ذلك، بينما تشير جوانب معينة من الاختراع موصوفة هنا إلى تقارنات عقار بجسم مضاد، فإنها تصور إضافيا أن قسم الجسم المضاد من التقارن قد يستبدل مع أي شيء يرتبط بصفة خاصة أو يتحد بشكل تفاعلي أو يتعقد مع مستقبل، مولد مضاد أو شطر استقبالي آخر متحد مع مجموعة خلية مستهدفة محددة. على سبيل المثال، بدلا من احتواء جسم مضاد قد تحتوي مقارنات من الاختراع على جزيء مستهدف يرتبط مع، يتعقد مع، أو يتفاعل مع مستقبل، مولد مضاد أو شطر استقبالي آخر من مجموعة خلية من المطلوب تعديلها علاجيا أو بطريقة أخرى حيويا. مثال على هذه الجزيئات يتضمن بروتينات ذات وزن جزيئي أصغر، عديد ببتيد أو ببتيدات، lectins، بروتينات سكر (glycoproteins)، غير ببتيدات، فيتامينات، جزيئات نقل المواد الغذائية (مثل، لكن بدون تحديد، transferrin)، أو أي جزيء ارتباط خلية آخر أو مواد أخرى. في جوانب معينة، يعمل الجسم المضاد أو أي جزيء مستهدف آخر على توصيل العقار إلى مجموعة خلية مستهدفة محددة التي يتفاعل معها بينيا الجسم المضاد أو أي جزيء مستهدف آخر.

- في جانب آخر، يتعلق الاختراع الحالي بمركب مقارن جسم مضاد عقار من الصيغة IIIA أو IIIB حيث ينتقى الجسم المضاد AB من: trastuzumab، طافرات trastuzumab (على سبيل المثال طافرات trastuzumab مبينة هنا أو في طلب براءة الاختراع الدولي PCT ٢٠١٢/٠٥٦٢٣٤ IB)، cetuximab، edrecolomab، oregovomab، جسم مضاد أحادي النسخ مكتسب للسمة الأدمية مع مستقبل vitronectin ($\alpha v \beta 3$)، alemtuzumab، أجسام مضادة ضد HLA-DR تتضمن جسم مضاد ضد HLA-DR مكتسب للسمة الأدمية لمعالجة ورم ليمفاوي غير Hodgkin، 131I Lym-1، أجسام مضادة ضد HLA-Dr10 تتضمن جسم مضاد ضد HLA-Dr10 فأري لمعالجة ورم ليمفاوي غير Hodgkin، أجسام مضادة ضد cd33،

أجسام مضادة ضد cd22 تتضمن mAb ضد CD22 مكتسب للسمّة الّدمية لمعالجة مرض Hodgkin أو ورم ليمفاوي غير Hodgkin، bevacizumab، labetuzumab، rituximab، panitumumab، ofatumumab، ibritumomab tiuxetan، gemtuzumab، ipilimumab، tositumomab.

5 الذرات المغايرة التي قد توجد على وحدة جسم مضاد تتضمن كبريت (في أحد التجسيّدات، من مجموعة sulfhydryl من جسم مضاد)، أكسجين (في أحد التجسيّدات، من مجموعة carbonyl، carboxyl أو hydroxyl من جسم مضاد) ونيتروجين (في أحد التجسيّدات، من مجموعة أمينية أولية أو ثانوية من جسم مضاد). قد تتواجد الذرات المغايرة تلك على الجسم المضاد في حالة الجسم المضاد الطبيعيّة، على سبيل المثال جسم مضاد طبيعيّ الوجود، أو يمكن إدخالها إلى الجسم المضاد من خلال تعديل كيميائيّ.

10 في أحد التجسيّدات، يكون لوحدة الجسم المضاد مجموعة sulfhydryl وترتبط وحدة الجسم المضاد من خلال ذرة الكبريت لمجموعة sulfhydryl.

في تجسيد آخر، يكون للجسم المضاد متخلفات lysine يمكن أن تتفاعل مع esters منشطة (تتضمن هذه esters، لكن بدون تحديد، N-hydroxysuccinimide، pentafluorophenyl و p-nitrophenyl esters) وهكذا تشكل رابطة amide تتكون من ذرة نيتروجين من وحدة الجسم المضاد و carbonyl.

15 في جانب آخر أيضاً، يكون لوحدة الجسم المضاد واحد أو أكثر من متخلفات lysine التي يمكن تعديلها كيميائياً لإدخال مجموعة sulfhydryl واحدة أو أكثر. إن العوامل الكاشفة التي يمكن استخدامها لتعديل lysines تتضمن، لكن بدون تحديد، N-succinimidyl S- acetylthioacetate (SATA) و 2-liminothiolane hydrochloride (عامل كاشف 20). (Traut).

في تجسيد آخر، يمكن أن يكون لوحدة الجسم المضاد مجموعة carbohydrate واحدة أو أكثر يمكن تعديلها كيميائياً للحصول على مجموعة sulfhydryl واحدة أو أكثر.

في تجسيد آخر أيضا، يمكن أن يكون لوحدة الجسم المضاد مجموعة carbohydrate واحدة أو أكثر يمكن أكسدتها لتوفير مجموعة aldehyde (انظر، على سبيل المثال، Laguzza, 55-548(3): J. Med. Chem., 1989, et al.). إن aldehyde المقابل يمكن أن يشكل رابطة مع موقع متفاعل، على سبيل المثال، hydroxylamine و hydrazine. البروتوكولات الأخرى لتعديل البروتينات لارتباط أو اتحاد العقاقير يتم وصفها في:

Coligan et al., Current Protocols in Protein Science, vol. 2, John Wiley & Sons (2002)

(يندمج هنا كمرجع).

عندما تشتمل المقارنات على بروتين غير متفاعل مناعيا، عيّد ببتيد، أو وحدات ببتيد بدلا من جسم مضاد، فإن البروتين غير المتفاعل مناعيا، عديد الببتيد، أو وحدات الببتيد النافعين يتضمنوا، لكن بدون تحديد، transferrin، عوامل نمو بشرانية (epidermal growth factors) ("EGF")، gastrin، bombesin، ببتيد يطلق gastrin، عامل نمو مشتق من صفيحة دموية، IL-2، IL-6، عوامل نمو محولة (transforming growth factors) ("TOP")، مثل TGF- α و TGF- β ، عامل نمو لقاحي (vaccinia growth factor) ("VGF")، عوامل نمو إنسولين وشبيه إنسولين I و II، somatostatin، lectins و apoprotein من بروتين ليبيدي منخفض الكثافة.

الأجسام المضادة متعددة النسخ المفيدة هي مجموعات غير متجانسة من جزيئات جسم مضاد مشتقة من أمصال الدم من حيوانات محصنة. الأجسام المضادة أحادية النسخ المفيدة هي مجموعات متجانسة من الأجسام المضادة لمحدد مولد مضاد خاص (مثلا، مولد مضاد لخلية سرطانية، مولد مضاد فيروسي، مولد مضاد ميكروبي، بروتين، ببتيد، carbohydrate، مادة كيميائية، حمض نووي، أو شُدف من ذلك). يمكن تحضير جسم مضاد أحادي النسخ (mAb) إلى مولد مضاد محل دراسة باستخدام أي تقنية معروفة في الفن التي تتوافر لإنتاج جزيئات جسم مضاد بواسطة خطوط خلية متصلة في المزرعة.

الأجسام المضادة أحادية النسخ المفيدة تتضمن، لكن بدون تحديد، أجسام مضادة أحادية النسخ آدمية، أجسام مضادة أحادية النسخ مكتسبة للسمة الأدمية، شُدَف جسم مضاد، أو أجسام مضادة أحادية النسخ خميرية. قد تصنع الأجسام المضادة أحادية النسخ الأدمية بواسطة أي من التقنيات المتعددة المعروفة في الفن، على سبيل المثال:

5 Teng et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 80:7308-7312; Kozbor et al., 1983, Immunology Today 4:72-79; and Olsson et al., 1982, Meth. Enzymol. 92:3-16.

يمكن أن يكون الجسم المضاد أيضا جسم مضاد ثنائي الخصوصية. تعرف في الفن طرق صنع الأجسام المضادة ثنائية الخصوصية وتتم مناقشتها فيما بعد.

10 الجسم المضاد يمكن أن يكون شُدَفة نشطة وظيفيا، مشتق أو مماثل لجسم مضاد يرتبط بصفة خاصة مناعيا مع الخلايا المستهدفة (مثلا، مولدات مضاد خلية سرطان، مولدات مضاد فيروسية، أو مولدات مضاد ميكروبية) أو أجسام مضادة أخرى ترتبط مع خلايا الورم أو النسيج البيلخوي للورم. في هذا الصدد، فإن "نشط وظيفيا (functionally active)" يعني أن الشُدَفة، المشتق أو المماثل يكون قادرا على استخراج أجسام مضادة ضد نمط ذاتي مضاد التي تدرك أن نفس مولد المضاد للجسم المضاد الذي يشق منه الشُدَفة، المشتق أو المماثل تم إدراكه. بصفة خاصة، في تجسيد تمثيلي يمكن تعزيز استضداد النمط الذاتي لجزيء immunoglobulin بحذف ترتيبات إطار و CDR التي تكون طرفية C لترتيب CDR الذي يدرك بصفة خاصة مولد المضاد. لتحديد أي من ترتيبات CDR يربط مولد المضاد، يمكن استخدام ببتيدات صناعية تحتوي على ترتيبات CDR في اختبارات الارتباط مع مولد المضاد بواسطة أية طريقة اختبار ارتباط معروفة في الفن (مثلا، اختبار بُب BIA)، لموضع ترتيبات CDR، انظر، على سبيل المثال:

20

Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md.; Kabat E et al., 1980, J. Immunology 125(3):961-969.

الأجسام المضادة المفيدة الأخرى تتضمن شُدف من أجسام مضادة، على سبيل المثال، لكن بدون تحديد، شُدف $F(ab')_2$ ، شُدف Fab ، Fvs ، أجسام مضادة فردية السلسلة، دايابودات، ترايابودات، أجسام رباعية، $scFv$ ، $scFv-FV$ ، أو أي جزيء آخر له نفس خصوصية الجسم المضاد.

- 5 بصورة إضافية، فإن الأجسام المضادة التخليقية، مثل الأجسام المضادة أحادية النسخ الخميرية والمكتسبة للسمّة الأدمية، المشتمة على كل من الأقسام الأدمية وغير الأدمية، التي يمكن أن تصنع باستخدام تقنيات DNA تخليقية قياسية، تكون أجسام مضادة مفيدة. جسم مضاد خميري هو جزيء تشق فيهِ أقسام مختلفة من أنواع حيوانات مختلفة، على سبيل المثال، تلك التي لها منطقة متغيرة مشتقة من مناطق ثابتة لأجل immunoglobulin آدمي وأحادي النسخ فأري.
- 10 (انظر، على سبيل المثال، براءة الاختراع الأمريكية رقم ٤٨١٦٥٦٧؛ وبراءة الاختراع الأمريكية رقم ٤٨١٦٣٩٧، المندمجين هنا كمرجع بالكامل). الأجسام المضادة المكتسبة للسمّة الأدمية هي جزيئات جسم مضاد من أنواع غير آدمية لها منطقة تحديد تكميلية واحدة أو أكثر (CDRs) من الأنواع غير الأدمية ومناطق إطار من جزيء immunoglobulin آدمي. (انظر، على سبيل المثال، براءة الاختراع الأمريكية رقم ٥٥٨٥٠٨٩، المندمجة هنا كمرجع بالكامل). يمكن إنتاج الأجسام المضادة أحادية النسخ المكتسبة للسمّة الأدمية والخميرية هذه بواسطة تقنيات DNA تخليقية معروفة في الفن، على سبيل المثال باستخدام طرق موصوفة في المنشور الدولي رقم ٨٧/٠٢٦٧١؛ منشور براءة الاختراع الأوروبي رقم ٠١٨٤١٨٧؛ منشور براءة الاختراع الأوروبي رقم ٠١٧١٤٩٦؛ منشور براءة الاختراع الأوروبي رقم ٠١٧٣٤٩٤؛ المنشور الدولي رقم ٨٦/٠١٥٣٣؛ براءة الاختراع الأمريكية رقم ٤٨١٦٥٦٧؛ منشور براءة الاختراع الأوروبي رقم ٠١٢٠٢٣
- 20

Berter et al., 1988, Science 240:1041-1043; Liu et al., 1987, Proc. Natl.

Acad. Sci. USA 84:3439-3443; Liu et al., 1987, J. Immunol.

139:3521-3526; Sun et al., 1987, Proc. Natl. Acad. Sci. USA

84:214-218; Nishimura et al., 1987, Cancer. Res. 47:999-1005; Wood

et al., 1985, Nature 314:446-449; and Shaw et al., 1988, J. Natl. 25

Cancer Inst. 80:1553-1559; Morrison, 1985, Science 229:1202-1207; Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214;

براءة الاختراع الأمريكية رقم ٥٢٢٥٥٣٩؛

Jones et al., 1986, Nature 321:552-525; Verhoeyan et al., 1988,

Science 239:1534; and Beidler et al., 1988, J. Immunol. 5

141:4053-4060;

يندمج كل منهم هنا كمرجع بالكامل.

الأجسام المضادة الأدمية كليا تكون مرغوبة تحديدا ويمكن إنتاجها باستخدام فئران معدلة وراثيا تكون غير قادرة على إظهار جينات سلاسل ثقيلة وخفيفة لأجل immunoglobulin داخلي

المنشأ، لكن يمكنها إظهار جينات سلسلة خفيفة وثقيلة أدمية. تحصن الفئران المعدلة وراثيا بأسلوب

طبيعي مع مولد مضاد منتقى، على سبيل المثال، كل أو قسم من عديد بيتيد من الاختراع. يمكن

الحصول على الأجسام المضادة أحادية النسخ الموجهة ضد مولد المضاد باستخدام تقنية ورم

هجين تقليدية. يعاد ترتيب الجينات المعدلة لأجل immunoglobulin الأدمي التي يتم إيوائها في

الفئران المعدلة وراثيا أثناء تمايز الخلية B، وتخضع فيما بعد لتبديل الفئة وطفرة جسمانية. هكذا،

15 باستخدام هذه التقنية، يكون من الممكن إنتاج أجسام مضادة IgG، IgA، IgM و IgE نافعة

علاجيا. للحصول على نظرة عامة على هذه التقنية لإنتاج أجسام مضادة أدمية، انظر Lonberg

and Huszar, 1995, Int. Rev. Immunol. 13:65-93. لدراسة تفصيلية لهذه التقنية

لإنتاج أجسام مضادة أدمية وأجسام مضادة أحادية النسخ أدمية وبروتوكولات لإنتاج الأجسام

المضادة هذه، انظر، على سبيل المثال، براءات الاختراع الأمريكية أرقام ٥٦٢٥١٢٦؛

٥٦٣٣٤٢٥؛ ٥٥٦٩٨٢٥؛ ٥٦٦١٠١٦؛ ٥٥٤٥٨٠٦؛ يندمج كل منها هنا كمرجع بالكامل. يمكن

20 الحصول على أجسام مضادة أدمية أخرى تجاريا من، على سبيل المثال،

Abgenix, Inc. (now Amgen, Freemont, Calif.) and Medarex (Princeton,

N.J.).

- يمكن توليد الأجسام المضادة الأدمية كليا التي تدرك إيبيتوب منتقى باستخدام تقنية يشار إليها على أنها "انتقاء موجه (guided selection)". في هذا الأسلوب يستخدم جسم مضاد أحادي النسخ غير الأدمي، مثلا، جسم مضاد فأر، لتوجيه انتقاء جسم مضاد آدمي كليا يدرك نفس الإيبيتوب (انظر، على سبيل المثال، Jespers et al., 1994, Biotechnology 12:899-903). يمكن أيضا إنتاج أجسام مضادة أدمية باستخدام تقنيات متنوعة معروفة في الفن، تتضمن مكتبات إظهار عاثية، انظر، على سبيل المثال:
- Hoogenboom and Winter, 1991, J. Mol. Biol. 227:381; Marks et al., 1991, J. Mol. Biol. 222:581; Quan and Carter, 2002, The rise of monoclonal antibodies as therapeutics, In Anti-IgE and Allergic Disease, Jardieu and Fick, eds., Marcel Dekker, New York, N.Y., Chapter 20, pp. 427-469.
- 5
- في تجسيديات أخرى، يكون الجسم المضاد هو بروتين التحام من جسم مضاد، أو شُدفة نشطة وظيفيا منه، على سبيل المثال الذي يلتحم فيه الجسم المضاد من خلال رابطة تساهمية (مثلا، رابطة ببتيد)، عند سواء الطرف N أو الطرف C لترتيب حمض أميني من بروتين آخر (أو قسم من ذلك، يفضل على الأقل ١٠، ٢٠ أو ٥٠ قسم حمض أميني من البروتين) الذي لا يشكل جسم مضاد. بصورة مفضلة، يتصل تساهميا الجسم المضاد أو شُدفة منه مع بروتين آخر عند الطرف N من مجال السيطرة الثابت.
- 15
- الأجسام المضادة تتضمن مماثلات ومشتقات التي تكون سواء معدلة، أي، بواسطة ارتباط تساهمي لأي نوع من الجزيء طالما أن هذا الارتباط التساهمي يسمح للجسم المضاد بالاحتفاظ بخصوصية المناعية لارتباط مولد المضاد. على سبيل المثال، لكن بدون تحديد، فإن مشتقات ومماثلات الأجسام المضادة تتضمن تلك المعدلة إضافيا، مثلا، بواسطة glycosylation, acetylation, pegylation، فوسفوريلية، amidation، الاشتقاق بواسطة مجموعات حماية/إعاقة معروفة، انشقاق بتحلل بروتيني، التوصيل مع وحدة جسم مضاد خلوية أو بروتين آخر، إلخ. يمكن إجراء أي من التعديلات الكيميائية المتعددة بواسطة تقنيات معروفة تتضمن، لكن بدون تحديد، انشقاق كيميائي خاص، acetylation، formylation، التصنيع الأيضي في وجود
- 20
- 25

tunicamycin، إلخ. بصورة إضافية، فإن المماثل أو المشتق قد يحتوي على حمض أميني غير طبيعي واحد أو أكثر.

- يمكن إجراء تعديلات على الأجسام المضادة (مثلا، استبدالات، حذفات أو إضافات) في متخلفات حمض أميني التي تتفاعل بينيا مع مستقبلات Fc. بصورة محددة، يمكن إجراء تعديلات
- 5 أجسام مضادة في متخلفات حمض أميني محددة كما هي متضمنة في التفاعل البيني بين مجال السيطرة ضد Fc والمستقبل FcRn (انظر، على سبيل المثال، المنشور الدولي رقم ٩٧/٣٤٦٣١، المندمج هنا كمرجع بالكامل).
- يمكن الحصول على أجسام مضادة خاصة بالمناعة لمولد مضاد خلية سرطان تجاريا أو يتم إنتاجها بأية طريقة معروفة للماهر في الفن، على سبيل المثال، تقنيات التصنيع الكيميائي أو
- 10 تقنيات إظهار تخليقية. يمكن الحصول على أجسام مضادة الخاصة بالمناعة المشفرة لترتيب النيكلوتيد (nucleotide)، على سبيل المثال، من قاعدة بيانات GenBank أو قاعدة بيانات تشبهها، منشورات الأدبيات، أو بواسطة نسخ وترتيب روتيني.
- في تجسيد خاص، يمكن استخدام أجسام مضادة معروفة لمعالجة السرطان. يمكن الحصول على أجسام مضادة خاصة بالمناعة لمولد مضاد خلية سرطان تجاريا أو يمكن إنتاجها
- 15 بأية طريقة معروفة للماهر في الفن، على سبيل المثال، تقنيات الإظهار التخليقية. يمكن الحصول على أجسام مضادة الخاصة بالمناعة المشفرة لترتيب النيكلوتيد، على سبيل المثال، من قاعدة بيانات GenBank أو قاعدة بيانات تشبهها، منشورات الأدبيات، أو بواسطة نسخ وترتيب روتيني.
- أمثلة على الأجسام المضادة المتاحة لمعالجة السرطان تتضمن، لكن بدون تحديد، OVAREX الذي يكون عبارة عن جسم مضاد فأري لمعالجة سرطان المبيض؛ (Glaxo PANOREX) (Wellcome, NC) الذي يكون عبارة عن جسم مضاد IgG2a فأري لمعالجة السرطان القولوني
- 20 المستقيمي؛ Cetuximab ERBITUX (Imclone Systems Inc., NY) الذي يكون عبارة عن جسم مضاد خميري IgG ضد EGFR لمعالجة سرطانات موجبة عامل النمو البشري، مثل سرطان الرأس والرقبة؛ Vitaxin (MedImmune, Inc., MD) الذي يكون عبارة عن جسم مضاد مكتسب للسمّة الأدمية لمعالجة ساركومة؛ CAMPATH I/H (Leukosite, MA) الذي يكون
- 25 عبارة عن جسم مضاد IgG1 مكتسب للسمّة الأدمية لمعالجة سرطان دم ليمفاوي مزمن (chronic

(Protein Design Labs, Inc., SMART ID10 ؛(CLL) lymphocytic leukemia)
(CA) الذي يكون عبارة عن جسم مضاد ضد HLA-DR لمعالجة ورم ليمفاوي غير Hodgkin ؛
ONCOLYM (Techniclone, Inc., CA) الذي يكون عبارة عن جسم مضاد ضد HLA-
Dr10 فأري معلم استشفاعيا لمعالجة ورم ليمفاوي غير Hodgkin ؛ALLOMUNE
5 (BioTransplant, CA) الذي يكون عبارة عن mAb ضد CD2 مكتسب للسمة الأدمية لمعالجة
مرض Hodgkin أو ورم ليمفاوي غير Hodgkin ؛CEACIDE (Immunomedics, NJ)
الذي يكون عبارة عن جسم مضاد ضد CEA مكتسب للسمة الأدمية لمعالجة السرطان القولوني
المستقيمي.

10 في محاولات للكشف عن الاستهدافات الخلوية الفعالة لتشخيص وعلاج السرطان، سعى
الباحثين لتحديد عديد ببتيدات عبر الغشاء أو بطريقة أخرى عديد الببتيدات المصاحبة للورم التي
تظهر بصفة خاصة على سطح نوع (أنواع) محدد واحد أو أكثر من خلية سرطان بالمقارنة مع
الظهور على خلية (خلايا) غير سرطانية طبيعية واحدة أو أكثر. في كثير من الأحوال، تكون تلك
عديد الببتيدات المصاحبة للورم ظاهرة بدرجة كبيرة جدا على سطح الخلايا السرطانية مقارنة مع
تلك على سطح الخلايا غير السرطانية. إن تحديد عديد الببتيدات لمولد مضاد لسطح خلية
15 مصاحبة للورم أدى إلى ارتفاع قابلية خلايا السرطان المستهدفة بصفة خاصة للتدمير من خلال
علاجات معتمدة على جسم مضاد.

وحدة الوصلة (L)

الوصلة (في بعض الأوقات يشار إليها على أنها "[وصلة] ([linker])" هنا) هي مركب
ثنائي الوظيفية يمكن استخدامه لتوصيل عقار وجسم مضاد لتشكيل متقارن جسم مضاد بعقار
20 (ADC). تكون تلك المتقارنات نافعة، على سبيل المثال، في تشكيل متقارنات مناعية موجهة ضد
مولدات مضاد مصاحبة للورم. تسمح تلك المتقارنات بتوصيل انتقائي للعقاقير السام خلويا إلى
خلايا الورم.

في ADC تعمل الوصلة على ربط الحمولة مع الجسم المضاد.

- في أحد الجوانب، يتم إدخال قسم ثاني من وحدة الوصلة التي يكون بها موقع تفاعلي ثاني على سبيل المثال، مجموعة محبة للإلكترون التي تكون متفاعلة مع مجموعة محبة للنواة موجودة على وحدة جسم مضاد (على سبيل المثال، جسم مضاد). تتضمن مجموعات محبة للنواة نافعة على جسم مضاد لكن بدون تحديد، مجموعات hydroxyl، sulfhydryl ومجموعات أمينية. تكون الذرة المغايرة من المجموعة المحبة للنواة من جسم مضاد مع مجموعة محبة للإلكترون على وحدة وصلة وتشكل رابطة تساهمية لوحدة وصلة. المجموعات المحبة للإلكترون النافعة تتضمن، لكن بدون تحديد، مجموعات maleimide و haloacetamide. توفر المجموعة المحبة للإلكترون موقع ملائم لارتباط جسم مضاد.
- 5
- في تجسيد آخر، يكون لوحدة وصلة موقع متفاعل الذي له مجموعة محبة للنواة متفاعلة لمجموعة محبة للكهرباء موجودة على جسم مضاد. إن المجموعات المحبة للإلكترون المفيدة على الجسم المضاد تتضمن لكن بدون تحديد، مجموعات aldehyde و ketone carbonyl. يمكن أن تتفاعل الذرة المغايرة للمجموعة المحبة للنواة من وحدة وصلة مع مجموعة محبة للإلكترون على جسم مضاد وتشكل رابطة تساهمية مع الجسم المضاد. المجموعات المحبة للنواة المفيدة على وحدة وصلة تتضمن، لكن بدون تحديد، hydrazine، amino، oxime، hydrazide، hydrazine، thiosemicarbazone، و arylhydrazide. المجموعة المحبة للإلكترون على جسم مضاد توفر موقع ملائم للارتباط مع وحدة وصلة.
- 10
- إن المجموعات الوظيفية الأمينية هي أيضا مواقع متفاعلة مفيدة لوحدة وصلة لأنها يمكن أن تتفاعل مع carboxylic acid، أو esters منشطة من مركب لتشكيل توصيلة amide. نمودجيا، يمكن تحضير المركبات المعتمدة على بيتيد من الاختراع بتشكيل رابطة بيتيد بين اثنين أو أكثر من الأحماض الأمينية و/أو شُدَف بيتيد. يمكن تحضير روابط البيتيد تلك، على سبيل المثال، طبقا لطريقة تخليق الطور السائل، انظر، على سبيل المثال،
- 15
- 20

Schroder and Lubke, "The Peptides", volume 1, pp 76-136, 1965,

Academic Press

المعروف جيدا في مجال كيمياء البيتيد.

- في سياق الاختراع، بالتحديد لكن بدون التقيد بمكونات الوصلة مثل L1، L2 (متضمنة L2A، L2B و L2C) و L3، التعبير "منتقى من واحد أو أكثر من (selected from one or more of)" أو "واحد أو أكثر من (one or more of)" يدل على أن المكونات المتعددة، التي قد تكون متماثلة أو مختلفة، تكون مرتبة أو يمكن ترتيبها تتابعيا. هكذا، على سبيل المثال، L3 قد يكون -C1-6alkyl-، -NR- أو مكونات مسجلة فردية أخرى، لكن أيضا -C1-6alkyl-NR-، أو أي اتحاد آخر من ٢ أو أكثر من المكونات المذكورة.
- 5
- في تجسيد آخر، يكون لوحدة الوصلة موقع تفاعلي بحيث يمكن أن تتفاعل مع محبات للنواة لجسم مضاد، مثل cysteins. يتكون الموقع التفاعلي من دائرة مغايرة تستبدل مع sulfone. بعدئذ يستبدل sulfone بواسطة مادة محبة للنواة لجسم مضاد (أي cysteine) وتعمل الوصلة المتشكلة حديثا بين الجسم المضاد والدائرة المغايرة على توصيل الجسم المضاد مع الوصلة. انظر، الطلب الدولي رقم ٢٠١٤/١٤٤٨٧٨.
- 10
- تخليق مركبات ومتقارنات عقار جسم مضاد من ذلك
- يمكن صنع المركبات والمتقارنات من الاختراع باستخدام إجراءات تخليقية موضحة أدناه في الجزء التمثيلي. كما هو موصوف بمزيد من التفصيل أدناه، ويمكن تحضير المركبات والمتقارنات من الاختراع باستخدام قطاع من وحدة وصلة له موقع تفاعلي للارتباط مع المركب. في أحد الجوانب، يتم إدخال قسم ثاني من وحدة الوصلة له موقع تفاعلي ثاني على سبيل المثال، مجموعة محبة للإلكترون التي تكون تفاعلية لمجموعة محبة للنواة موجودة على وحدة جسم مضاد (على سبيل المثال، جسم مضاد). المجموعات المحبة للنواة المفيدة على الجسم المضاد تتضمن لكن بدون تحديد، مجموعات hydroxyl، sulfhydryl وأمينية. تتفاعل الذرة المغايرة من المجموعة المحبة للنواة من الجسم المضاد مع مجموعة محبة للإلكترون على وحدة الوصلة وتشكل رابطة تساهمية مع وحدة الوصلة. المجموعات المحبة للإلكترون المفيدة تتضمن، لكن بدون تحديد، مجموعات maleimide و haloacetamide. إن المجموعة المحبة للإلكترون توفر موقع ملائم لارتباط الجسم المضاد.
- 20

- في تجسيد آخر، يكون لوحددة الوصلة موقع متفاعل الذي له مجموعة محبة للنواة متفاعلة مع المجموعة المحبة للإلكترون الموجودة على الجسم المضاد. المجموعات المحبة للإلكترون المفيدة الموجودة على الجسم المضاد تتضمن، لكن بدون تحديد، مجموعات aldehyde و ketone carbonyl. يمكن أن تتفاعل الذرة المغايرة للمجموعة المحبة للنواة من وحدة وصلة مع مجموعة محبة للإلكترون على الجسم المضاد وتشكل رابطة تساهمية مع الجسم المضاد. 5
- المجموعات المحبة للنواة المفيدة على وحدة الوصلة تتضمن، لكن بدون تحديد، hydrazide، oxime، hydrazine carboxylate، thiosemicarbazone، hydrazine، amino، و arylhydrazide. المجموعة المحبة للإلكترون على الجسم المضاد توفر موقع ملائم للارتباط مع وحدة الوصلة.
- 10 المجموعات الوظيفية الأمينية هي أيضا مواقع تفاعل مفيدة لوحددة الوصلة لأنها تتفاعل مع carboxylic acid، أو esters منشطة من المركب لتشكيل توصيلة amide. نمودجيا، يمكن تحضير المركبات المعتمدة على ببتيد من الاختراع بتشكيل رابطة ببتيد بين اثنين أو أكثر من الأحماض الأمينية و/أو شُدْف ببتيد. يمكن تحضير روابط الببتيد تلك، على سبيل المثال، طبقا لطريقة تخليق الطور السائل، انظر، على سبيل المثال،
- 15 Schroder and Lubke, "The Peptides", volume 1, pp 76-136, 1965, Academic Press
- المعروف جيدا في مجال كيمياء الببتيد.
- كما هو موصوف بتفصيل أكثر أدناه، يمكن تحضير المقارنات باستخدام قسم من الوصلة له موقع متفاعل للارتباط مع مركب من الاختراع وإدخال قسم آخر من وحدة الوصلة له موقع متفاعل للجسم المضاد. في أحد الجوانب، يكون لوحددة الوصلة موقع متفاعل له مجموعة محبة للإلكترون متفاعل مع مجموعة محبة للنواة موجودة على وحدة الجسم المضاد، مثل جسم مضاد. المجموعة المحبة للإلكترون توفر موقع ملائم لارتباط الجسم المضاد. المجموعات المحبة للنواة المفيدة على جسم مضاد تتضمن لكن بدون تحديد، مجموعات hydroxyl، sulfhydryl ومجموعات أمينية. تتفاعل الذرة المغايرة من المجموعة المحبة للنواة من الجسم المضاد مع
- 20

مجموعة محبة للإلكترون على وحدة الوصلة وتشكل رابطة تساهمية إلى وحدة الوصلة. إن المجموعات المحبة للإلكترون المفيدة تتضمن، لكن بدون تحديد، مجموعات maleimide و haloacetamide.

- 5 في تجسيد آخر، يكون لوحدة الوصلة موقع متفاعل الذي له مجموعة محبة للنواة متفاعلة مع المجموعة المحبة للإلكترون الموجودة على وحدة الجسم المضاد. المجموعة المحبة للإلكترون على الجسم المضاد توفر موقع ملائم لارتباط وحدة الوصلة. المجموعات المحبة للإلكترون المفيدة على الجسم المضاد تتضمن، لكن بدون تحديد، مجموعات aldehyde و ketone carbonyl. يمكن أن تتفاعل الذرة المغايرة للمجموعة المحبة للنواة من وحدة الوصلة مع مجموعة محبة للإلكترون على الجسم المضاد وتشكل رابطة تساهمية مع الجسم المضاد. المجموعات المحبة للنواة المفيدة على وحدة الوصلة تتضمن، لكن بدون تحديد، amino، oxime، hydrazide، 10 arylhydrazide، hydrazine، thiosemicarbazone، hydrazine carboxylate، و arylhydrazide.

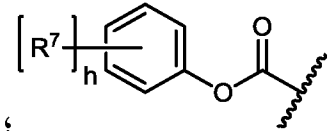
التقارن مع Transglutaminase

- في تجسيديات معينة، قد يتصل مركب من الاختراع بصورة متقاطعة تساهميا مع عديد ببتيدي يحتوي على Fc أو يحتوي على Fab معالج هندسيا مع ملحق يحتوي على glutamine مانح acyl (مثلا ملحقات ببتيدي يحتوي على Gln أو ملحقات Q) أو glutamine داخلي المنشأ يكون متفاعل (أي، القدرة على تشكيل رابطة تساهمية كمانح acyl في وجود amine 15 و transglutaminase) بواسطة معالجة عديد ببتيدي هندسيا (مثلا، من خلال إزالة، إقحام، استبدال، تطهير حمض أميني، أو أي اتحاد من ذلك على عديد ببتيدي)، في وجود transglutaminase، بشرط أن يشتمل المركب من الاختراع على عامل مانح amine (مثلا، جزيء صغير يشتمل على أو يرتبط مع amine متفاعل)، بذلك تتشكل مجموعة متجانسة ومستقرة 20 من متقارن عديد ببتيدي محتوي على Fc معالج هندسيا مع العامل المانح amine يخص موقع متقارن مع عديد ببتيدي يحتوي على Fc أو يحتوي على Fab من خلال الملحق المحتوي على glutamine مانح acyl أو glutamine داخلي المنشأ المكتشف/ السهل الوصول إليه/ المتفاعل. على سبيل المثال، قد تتقارن مركبات من الاختراع كما هو موصوف في طلب براءة الاختراع 25 الدولي بالرقم المسلسل ٥٤٨٩٩/٢٠١١/IB PCT، التي تندمج محتوياته هنا كمرجع بالكامل.

في تجسيديات معينة، لتسهيل تقارن المركب من الاختراع مع عديد ببتيد يحتوي على Fc أو يحتوي على Fab معالج هندسيا مع ملحق يحتوي على glutamine مانح acyl أو glutamine داخلي المنشأ يكون متفاعل بمعالجة عديد ببتيد هندسيا في وجود transglutaminase، Z هو NH₂.

التقارن مع منطقة ثابتة لمجال سيطرة Kappa لسلسلة الخفيفة الأدمية

5 في تجسيديات معينة، قد يرتبط مركب من الاختراع تساهميا مع السلسلة الجانبية من K188 من المنطقة الثابتة لمجال السيطرة kappa للسلسلة الخفيفة الأدمية (CLK) (ترقيم سلسلة خفيفة كاملة طبقا إلى Kabat). على سبيل المثال، قد تتقارن مركبات من الاختراع كما هو موصوف في طلب براءة الاختراع الأمريكية برقم مسلسل ١٣/١٨٠٢٠٤، التي تندمج محتوياته هنا كمرجع بالكامل. في تجسيديات معينة، لتسهيل التقارن مع K188 CLK، يكون Z هو



10 ؛ R7 ينتقى على حدة في كل ظهور من المجموعة المتكونة من F، Cl، I، Br، NO₂، CN و CF₃؛ h هو ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥.

في تجسيديات معينة، يوفر الاختراع تركيبة تشمل مركب من الاختراع متقارن تساهميا مع الجسم المضاد (أو قسم ربط مولد المضاد من ذلك)، حيث يتقارن على الأقل حوالي ٥٠٪، أو على الأقل حوالي ٦٠٪، أو على الأقل حوالي ٧٠٪، أو على الأقل حوالي ٨٠٪، أو على الأقل حوالي ٩٠٪ من المركب من الاختراع في التركيبة مع الجسم المضاد أو قسم ارتباط مولد المضاد من ذلك عند K188 CLK.

20 في تجسيديات معينة، قد تتقارن المركبات من الاختراع مع موقع اتحاد جسم مضاد حفزي، مثل الأجسام المضادة aldolase، أو قسم ارتباط مولد المضاد من ذلك. إن الأجسام المضادة aldolase المحتوية على أقسام موقع اتحاد التي، عندما تكون غير معاقة (على سبيل المثال بالتقارن)، تحفز تفاعل إضافة aldol بين مانح ketone أليفاتي وملتقي aldehyde. محتويات منشور طلب براءة الاختراع الأمريكية رقم ٢٠٠٦/٢٠٥٦٧٠ تندمج هنا كمرجع، تحديدا الصفحات ٧٨-١١٨ الواسفة للوصلات، والفقرات [٠١٥٣]-[٠٢٣٣] الواسفة للأجسام المضادة، الشداف، الأشكال المتباينة والتعديلات المفيدة لذلك، h38C2، مواقع اتحاد ومناطق تحديد تكميلية

(CDRs)، وتقنية جسم مضاد ذات صلة. يتضمن المصطلح "موقع اتحاد (combining site)" CDRs ومتخلفات الإطار المتجاورة الموجودة في ارتباط المولد المضاد.

التركيبات وطرق الإعطاء

- 5 في تجسيدات أخرى، يتعلق جانب آخر من الاختراع بتركيبات دوائية تتضمن كمية مؤثرة من مركب من الاختراع و/أو متقارن عقار جسم مضاد من ذلك ومادة حاملة مقبولة دوائيا أو وسط ناقل. في تجسيدات معينة، تكون التركيبات مناسبة للإعطاء البيطري أو الأدمي.
- 10 يمكن أن تكون التركيبات الدوائية الحالية في أي شكل يسمح بإعطاء التركيبة إلى مريض. على سبيل المثال، يمكن أن تكون التركيبة في شكل مادة صلبة أو سائلة. طرق الإعطاء النموذجية تتضمن، بدون تحديد، الإعطاء عن غير الطريق المعوي، في العين وداخل الورم.
- 10 الإعطاء عن غير الطريق المعوي يتضمن الحقن تحت الجلد، في الوريد، في العضل أو الحقن داخل القص أو تقنيات التشريب. في أحد الجوانب، تعطى التركيبات عن غير الطريق المعوي. في تجسيد خاص، يتم إعطاء التركيبات في الوريد.
- يمكن صياغة التركيبات الدوائية بحيث تسمح بالإتاحة الحيوية لمركب من الاختراع و/أو متقارن عقار جسم مضاد من ذلك عند إعطاء التركيبة إلى مريض. التركيبات يمكن أن تأخذ شكل واحد أو أكثر من وحدات الجرعة، حيث على سبيل المثال، يمكن أن يكون القرص وحدة جرعة فردية، ويمكن أن تحتوي حاوية من المركب من الاختراع و/أو متقارن عقار جسم مضاد من ذلك في شكل سائل على مجموعة من وحدات الجرعة.
- 15 يمكن أن تكون المواد المستخدمة في تحضير التركيبات الدوائية غير سامة بالكميات المستخدمة. سوف يتضح لأصحاب المهارة العادية في الفن أن الجرعة المثلى من المقوم (المقومات) النشط في التركيبة الدوائية سوف تعتمد على تشكيلة من العوامل. العوامل ذات الصلة تتضمن، لكن بدون تحديد، نوع الحيوان (مثلا، آدمي)، الشكل المحدد للمركب من الاختراع و/أو متقارن عقار جسم مضاد من ذلك، أسلوب الإعطاء، والتركيبة المستعملة.
- 20 يمكن أن تكون المادة الحاملة أو الوسط الناقل المقبول دوائيا عبارة عن مادة صلبة أو مادة جسيمية، لذلك تكون التركيبات، على سبيل المثال، في شكل قرص أو مسحوق. يمكن أن تكون

المادة (المواد) الحاملة في شكل سائل. بالإضافة لذلك، يمكن أن تكون المادة (المواد) الحاملة عبارة عن مادة جسيمية.

- 5 يمكن أن تكون التركيبة في شكل سائل، مثلاً، محلول، مستحلب أو معلق. في تركيبة للإعطاء عن طريق الحقن، يمكن أيضاً وجود واحد أو أكثر من منشط سطح، مادة حافظة، عامل ترطيب، عامل تشتيت، عامل تعليق، مثبت أس هيدروجيني، مادة مثبتة وعامل متساوي التوتر.
- 10 التركيبات السائلة، سواء كانت محاليل، معلقات أو شكل آخر مشابه، يمكن أيضاً أن تتضمن واحد أو أكثر مما يلي: مواد مخففة معقمة مثل ماء للحقن، محلول ملحي، يفضل محلول ملحي فسيولوجي، محلول Ringer، sodium chloride، متساوي التوتر، زيوت مثبتة مثل monoglycerides أو diglycerides تخليقية التي يمكن أن تعمل كمذيب أو كوسط معلق، propylene glycol، cyclodextrin، glycerin، polyethylene glycols أو مذيبيات أخرى؛ عوامل مضاد للبكتيريا مثل benzyl alcohol أو methyl paraben؛ مضادات للأكسدة مثل ascorbic acid أو sodium bisulfite؛ عوامل كُلايية مثل ethylenediaminetetraacetic acid؛ مثبتات أس هيدروجيني مثل phosphates، citrates، acetates أو أحماض أمينية وعوامل لضبط التوتر مثل sodium chloride أو dextrose. يمكن أن توضع تركيبة إعطاء عن غير الطريق المعوي في أمبول، حاقن معد للاستعمال مرة واحدة أو قارورة متعددة الجرعة مصنوعة من الزجاج، البلاستيك أو مادة أخرى. المحلول الملحي الفسيولوجي هو مادة إضافة تمثيلية. يفضل أن تكون التركيبة القابلة للحقن معقمة.

- 20 كمية المركب من الاختراع و/أو متقارن عقار جسم مضاد من ذلك التي تكون مؤثرة في معالجة اضطراب أو حالة محددة سوف تعتمد على طبيعة الاضطراب أو الحالة، ويمكن أن تتحدد بتقنيات إكلينيكية قياسية. بالإضافة لذلك، يمكن اختيارياً استعمال اختبارات معملية وفي الجسم الحي للمساعدة على تحديد نطاقات الجرعة المثلى. سوف تعتمد الجرعة الدقيقة المراد استعمالها في التركيبات أيضاً على طريقة الإعطاء، وحدة المرض أو الاضطراب، ويجب تقريرها وفقاً لرأي الطبيب وظروف كل مريض.

تتضمن التركيبات على كمية مؤثرة من مركب من الاختراع و/أو متقارن عقار بجسم مضاد من ذلك بحيث نحصل على جرعة مناسبة. نموذجياً، تكون هذه الكمية على الأقل حوالي ٠,٠١٪ من مركب من الاختراع و/أو متقارن عقار جسم مضاد من ذلك من وزن التركيبة. في تجسيد تمثيلي، تحضر تركيبات دوائية بحيث تحتوي وحدة جرعة للإعطاء عن غير الطريق المعوي على ٠,٠١٪ إلى ٢٪ من وزن الكمية من مركب من الاختراع و/أو متقارن عقار بجسم مضاد من ذلك.

للإعطاء داخل الوريد، يمكن أن تشمل التركيبة على من حوالي ٠,٠١ إلى حوالي ١٠٠ مجم من مركب من الاختراع و/أو متقارن عقار بجسم مضاد من ذلك لكل كجم من وزن جسم المريض. في أحد الجوانب، يمكن أن تتضمن التركيبة من حوالي ١ إلى حوالي ١٠٠ مجم من مركب من الاختراع و/أو متقارن عقار جسم مضاد من ذلك لكل كجم من وزن جسم المريض. في جانب آخر، سوف تكون الكمية المعطاة في حدود من حوالي ٠,١ إلى حوالي ٢٥ مجم/كجم من وزن الجسم من مركب من الاختراع و/أو متقارن عقار جسم مضاد من ذلك.

بصفة عامة، جرعة مركب من الاختراع و/أو متقارن عقار جسم مضاد من ذلك المعطاة إلى مريض تكون نموذجيا حوالي ٠,٠١ مجم/كجم إلى حوالي ٢٠ مجم/كجم من وزن جسم المريض. في أحد الجوانب، تكون الجرعة المعطاة على المريض بين حوالي ٠,٠١ مجم/كجم إلى حوالي ١٠ مجم/كجم من وزن جسم المريض. في جانب آخر، تكون الجرعة المعطاة على المريض بين حوالي ٠,١ مجم/كجم وحوالي ١٠ مجم/كجم من وزن جسم المريض. في جانب آخر أيضا، تكون الجرعة المعطاة على المريض بين حوالي ٠,١ مجم/كجم وحوالي ٥ مجم/كجم من وزن جسم المريض. في جانب آخر أيضا، تكون الجرعة المعطاة على المريض بين حوالي ١,١ مجم/كجم إلى حوالي ٣ مجم/كجم من وزن جسم المريض. في جانب آخر أيضا، تكون الجرعة المعطاة على المريض بين حوالي ١ مجم/كجم إلى حوالي ٣ مجم/كجم من وزن جسم المريض.

يمكن إعطاء مركب من الاختراع و/أو متقارن عقار جسم مضاد من ذلك بأية طريقة ملائمة، على سبيل المثال بالتشريب أو بحقن بلعة. قد يكون الإعطاء موضعيا أو جهازيا. تعرف أنظمة التوصيل المتنوعة، على سبيل المثال، الكبسلة في جسيمات شحمية، جسيمات دقيقة،

كبسولات دقيقة، كبسولات، إلخ، ويمكن أن تستخدم لإعطاء مركب من الاختراع و/أو متقارن عقار جسم مضاد من ذلك. في تجسيديات معينة، يتم إعطاء أكثر من مركب من الاختراع و/أو متقارن عقار جسم مضاد من ذلك واحد إلى مريض.

- 5 في تجسيديات خاصة، يمكن أن يكون من المرغوب إعطاء واحد أو أكثر من مركبات من الاختراع و/أو متقارن عقار جسم مضاد من ذلك موضعياً إلى المنطقة التي تكون بحاجة للمعالجة. يمكن أن يتحقق هذا، على سبيل المثال، وليس على سبيل الحصر، بواسطة التشريب الموضعي أثناء الجراحة؛ التطبيق الموضعي، مثلاً، في تقارن مع تضميد الجرح بعد الجراحة؛ بالحقن؛ بواسطة قسطرة؛ أو بواسطة وسائل ازدرار، يكون الازدرار لمادة مسامية، غير مسامية، أو هلامية، متضمنة الأغشية، مثل الأغشية silastic، أو ألياف. في أحد التجسيديات، قد يكون الإعطاء بالحقن المباشر عند موقع (أو الموقع المكون) السرطان، الورم أو نسيج ورمي أو ما قبل الورمي. 10 في تجسيد آخر، يمكن أن يتم الإعطاء بالحقن المباشر عند موقع (أو الموقع المكون) ظهور مرض المناعة الذاتية.

- في تجسيد آخر أيضاً، يمكن توصيل المركب من الاختراع و/أو متقارن عقار جسم مضاد من ذلك في نظام إطلاق متحكم فيه، مثلاً لكن بدون تحديد، مضخة أو مواد بوليميرية متنوعة. في تجسيد آخر أيضاً، يمكن أن يوضع نظام الإطلاق المتحكم بجوار هدف المركب من الاختراع و/أو متقارن عقار بجسم مضاد من ذلك، مثلاً، الكبد، وبالتالي نحتاج إلى جزء مقتطع فقط من الجرعة الجهازية، انظر، على سبيل المثال، 15

Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984).

- 20 يمكن استخدام أنظمة إطلاق متحكم فيه أخرى تمت مناقشتها في المراجعة التي أجراها Langer (Science 249:1527-1533 (1990)).

إن مصطلح "مادة حاملة (carrier)" يشير إلى مادة مخففة، مادة إضافة أو مادة مسوغة، التي يتم معها إعطاء مركب أو متقارن عقار جسم مضاد من ذلك. يمكن أن تكون المواد الحاملة الدوائية هذه عبارة عن سوائل، مثل الماء والزيوت، متضمنة تلك ذات المصدر petroleum،

- الحيواني، النباتي أو الصناعي. يمكن أن تكون المواد الحاملة عبارة عن محلول ملحي، إلخ. بالإضافة لذلك، يمكن استخدام مادة مساعدة، عامل مثبت أو عوامل أخرى. في أحد التجسيديات، عند الإعطاء إلى مريض، يكون المركب أو المتقارن والمواد الحاملة المقبولة دوائيا معقمين. الماء هو مادة حاملة تمثيلية عند إعطاء المركب أو المتقارن في الوريد. يمكن أيضا استعمال المحاليل الملحية و dextrose المائي ومحاليل glycerol كمادة حاملة سائلة، تحديدا للمحاليل القابلة للحقن. التركيبات الحالية، عند الرغبة، يمكن أن تحتوي على كميات ثانوية من عوامل الترطيب أو الاستحلاب، أو عوامل مثبتة للأس الهيدروجيني.
- 5
- التركيبات الحالية يمكن أن تأخذ شكل محاليل، حبات، مساحيق، صياغات مستمرة الإطلاق، أو أي شكل آخر مناسب للاستخدام. توصف أمثلة أخرى للمواد الحاملة الدوائية المناسبة في "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E. W. Martin.
- 10
- في أحد التجسيديات، تتم صياغة المركب من الاختراع و/أو متقارن عقار جسم مضاد من ذلك طبقا لإجراءات روتينية كتركيبية دوائية مهيأة للإعطاء في الوريد إلى حيوانات، تحديدا الإنسان. نموذجيا، تكون المواد الحاملة أو الأوساط الناقلة للإعطاء في الوريد عبارة عن محاليل مثبتة للأس الهيدروجيني مائية متساوية التوتر معقمة. عند الضرورة، يمكن أن تتضمن التركيبات أيضا عوامل إذابة. يمكن أن تشمل التركيبات للإعطاء داخل الوريد اختياريا على مخدر موضعي مثل lignocaine لتسكين الألم عند موقع الحقن. بصفة عامة، يتم إمداد المقومات سواء بصورة منفصلة أو مختلطة معا في شكل جرعة وحدة، على سبيل المثال، كمسحوق مجفد جاف أو مادة مركزة خالية من الماء في حاوية محكمة الغلق مثل أمبول أو كيس يبين كمية العامل النشط. عندما يتم إعطاء مركب من الاختراع و/أو متقارن عقار جسم مضاد من ذلك بالتشريب، يمكن أن يتشتت، على سبيل المثال، مع زجاجة تشريب تحتوي على ماء أو محلول ملحي من النوع الدوائي المعقم.
- 20
- عندما يتم إعطاء المركب من الاختراع و/أو متقارن عقار جسم مضاد من ذلك بالحقن، يمكن توفير أمبول من الماء المعقم للحقن أو محلول ملحي بحيث يمكن خلط المقومات قبل الإعطاء.
- يمكن أن تتضمن التركيبية مواد متنوعة تعدل الشكل الفيزيائي لوحدة الجرعة الصلبة أو السائلة. على سبيل المثال، يمكن أن تتضمن التركيبية مواد تشكل قشرة التغليف حول المقومات النشطة. تكون المواد المشكلة لقشرة التغليف خاملة نموذجيا، ويمكن أن تنتقى من، على سبيل
- 25

المثال، السكر، shellac، وعوامل تغليف معوية أخرى. بطريقة بديلة، يمكن أن تعبأ المقومات النشطة في كبسولة جيلاتين.

سواء كانت في شكل صلب أو سائل، يمكن أن تتضمن التركيبات الحالية عامل فارماكولوجي يستخدم في معالجة السرطان.

5 الاستخدامات العلاجية للمركبات ومقارنات العقار بالجسم المضاد من ذلك

يتعلق جانب آخر من الاختراع بطريقة استخدام المركبات من الاختراع ومقارنات عقار جسم مضاد منها لعلاج سرطان.

- المركبات من الاختراع و/أو مقارنات العقار بالجسم المضاد منها تكون نافعة في تثبيط تكاثر خلية ورم أو خلية سرطان، مسببة الاستماتة في خلية ورم أو سرطان، أو لعلاج سرطان في مريض. يمكن استخدام المركبات من الاختراع و/أو مقارنات عقار بالجسم المضاد منها طبقاً لذلك في تشكيلة من الضوابط لمعالجة السرطانات في الحيوان. يمكن استخدام المقارنات المذكورة لتوصيل مركب من الاختراع لخلية ورم أو خلية سرطان. بدون التقيد بنظرية، في أحد التجسيديات، يرتبط أو يتحد الجسم المضاد من المتقارن معمولا مضاد يصاحب خلية ورم أو خلية سرطان، ويمكن أن يمتص (يذوت) المتقارن داخل خلية ورم أو خلية سرطان من خلال الالتقام الخلوي المتسبب فيه بصورة غير مباشرة مستقبل أو آلية تذوت أخرى. يمكن أن يرتبط مولد المضاد مع خلية ورم أو خلية سرطان أو يمكن أن يكون بروتين نسيج بيخولي خارج الخلية مصاحب لخلية الورم أو خلية السرطان. في تجسيديات معينة، بمجرد الدخول إلى الخلية، ينشق واحد أو أكثر من ترتيبات الببتيد الخاصة إنزيميا أو هيدروليكي بواسطة protease واحد أو أكثر مصاحب لخلية الورم أو خلية السرطان، مسببا إطلاق مركب من الاختراع من المتقارن. يحرر بعدئذ المركب المطلق من الاختراع ليرتحل داخل الخلية ويحدث النشاطات السامة للخلايا أو المثبطة للخلايا. يمكن أن ينشق المتقارن أيضا بواسطة protease داخل الخلية لإطلاق مركب من الاختراع. في تجسيد بديل، ينشق المركب من الاختراع من المتقارن خارج خلية الورم أو خلية السرطان، وينفذ مركب الاختراع على التوالي إلى الخلية.
- 10
- 15
- 20

في تجسيدات معينة، توفر المتقارنات عقار سرطان أو ورم خاص بالمقارن يستهدف، وبالتالي يخفض السمية العامة للمركبات من الاختراع.

في تجسيد آخر، ترتبط وحدة الجسم المضاد مع خلية الورم أو خلية السرطان.

في تجسيد آخر، ترتبط وحدة الجسم المضاد مع مولد مضاد خلية ورم أو خلية سرطان

5 الذي يكون على سطح خلية الورم أو خلية السرطان.

في تجسيد آخر، ترتبط وحدة الجسم المضاد مع مولد مضاد خلية ورم أو خلية سرطان

الذي يكون عبارة عن بروتين نسيج بيخوي خارج الخلية مصاحب لخلية الورم أو خلية السرطان.

يمكن أن تكون خصوصية وحدة الجسم المضاد لخلية ورم أو خلية سرطان محددة هامة

لتحديد تلك الأورام أو السرطانات التي تعالج بأقصى قدر من الفعالية.

10 الأنواع المحددة من السرطانات التي يمكن معالجتها مع مركب من الاختراع و/أو مقارن

عقار جسم مضاد من ذلك، تتضمن لكن بدون تحديد، كارسينومات بالمثانة، الثدي، عنق الرحم،

القولون، بطانة الرحم، الكلى، الرئة، المريء، المبيض، البروستاتا، الجلد، المعدة، والخصيتين؛

وسرطانات المتولدة في الدم متضمنة لكن بدون تحديد سرطانات الدم والأورام الليمفاوية.

علاج للسرطان متعدد الجهات. السرطانات، المتضمنة، لكن بدون تحديد، ورم، انبثاث، أو مرض

15 أو اضطراب آخر يتميز بنمو خلية غير متحكم فيه، يمكن معالجتها أو تثبيطها بإعطاء مركب من

الاختراع و/أو مقارن عقار جسم مضاد من ذلك.

في تجسيدات أخرى، تتوافر طرق لعلاج السرطان، متضمنة إعطاء كمية مؤثرة من مركب

من الاختراع و/أو مقارن عقار جسم مضاد من ذلك وعامل علاجي كيميائي إلى مريض بحاجة

إليها. في أحد التجسيدات يكون العامل العلاجي الكيميائي هو ذلك العامل الذي تبين أن معالجة

20 السرطان معه تكون غير مقاومة للعلاج. في تجسيد آخر، يكون العامل العلاجي الكيميائي هو

ذلك العامل الذي تبين أن معالجة السرطان معه تكون مقاومة للعلاج. يمكن إعطاء مركب من

الاختراع و/أو مقارن عقار جسم مضاد من ذلك إلى مريض خضع أيضا للجراحة كمعالجة

للسرطان.

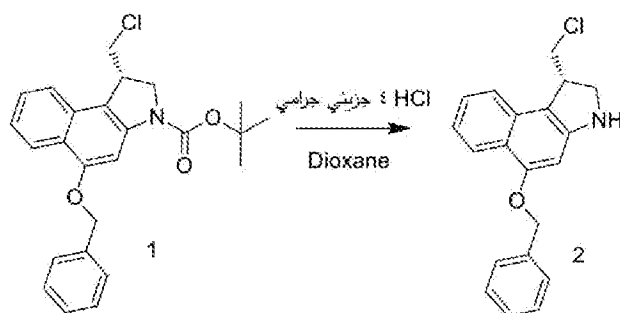
في بعض التجسيديات، يتلقى المريض أيضا معالجة إضافية، مثل العلاج الإشعاعي. في تجسيد خاص، يتم إعطاء مركب من الاختراع و/أو متقارن عقار جسم مضاد من ذلك في نفس الوقت مع عامل علاجي كيميائي أو مع علاج إشعاعي. في تجسيد خاص آخر، يتم إعطاء العامل العلاجي الكيميائي أو العلاج الإشعاعي قبل أو بعد إعطاء مركب من الاختراع و/أو متقارن عقار جسم مضاد من ذلك. 5

يمكن إعطاء عامل علاجي كيميائي خلال سلسلة من الجلسات. يمكن إعطاء أي من أو اتحاد من العوامل العلاجية الكيميائية، كمعيار لعامل (عوامل) الرعاية العلاجي الكيميائي. بالإضافة لذلك، تتوافر طرق معالجة السرطان مع مركب من الاختراع و/أو متقارن عقار جسم مضاد من ذلك كبديل للعلاج الكيميائي أو العلاج الإشعاعي حيث يمكن إثبات أن أو ثبت أن العلاج الكيميائي أو العلاج الإشعاعي سام جدا، على سبيل المثال، يسبب آثارا جانبية غير مقبولة أو غير محتملة، للكائن المراد معالجته. المريض المراد معالجته يمكن، اختياريا، أن يعالج مع معالجة سرطان أخرى مثل الجراحة، العلاج الإشعاعي أو العلاج الكيميائي، بالاعتماد على أي من المعالجات تبين أنها مقبولة أو يمكن تحملها. 10

يمكن أيضا استخدام المركبات من الاختراع و/أو متقارنات عقار الجسم المضاد من ذلك بأسلوب معلمي أو خارج الجسم الحي، مثلا لمعالجة سرطانات معينة، تتضمن، لكن بدون تحديد، سرطانات الدم والأورام الليمفاوية، تتضمن هذه المعالجة ازديادات خلية جذعية ذاتية المنشأ. يمكن أن يتضمن هذا عملية متعددة الخطوات فيها تحصد خلايا جذعية مكونة للدم ذاتية المنشأ خاصة بالحيوان وتظهر كل الخلايا السرطانية، بعدئذ تستأصل مجموعة خلايا نخاع العظمي المتبقية الخاصة بالحيوان من خلال إعطاء جرعة عالية من مركب من الاختراع و/أو متقارن عقار جسم مضاد من ذلك مع أو بدون جرعة عالية مصاحبة من العلاج الإشعاعي، وتغرس رقعة خلية جذعية مرة أخرى في الحيوان. يوصى بعدئذ برعاية داعمة أثناء استعادة وظيفة نخاع العظمي وشفاء المريض. 15 20

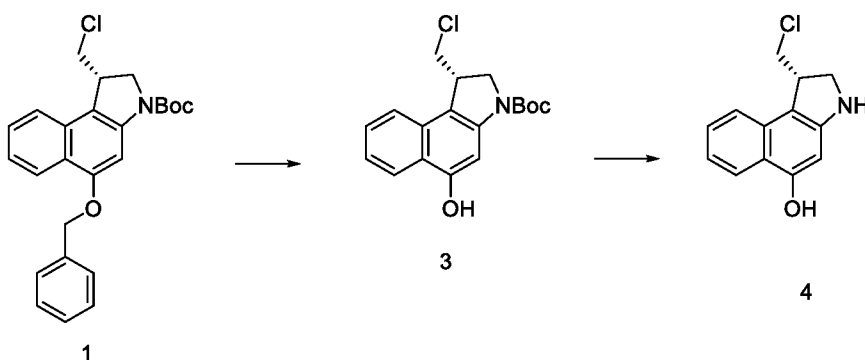
يوصف الاختراع إضافيا في الأمثلة التالية، التي لم يقصد بها تحديد نطاق الاختراع.

تمثيل حمولات ووصلة - حمولات



المركب 2 هو مركب معروف تجاريا انظر الطلب الدولي PCT، ٢٠٠٥/١٢٩١٩، ١

ديسمبر ٢٠٠٥



5 مستحضر

tert-butyl (S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indole-3-carboxylate (3)

يضاف محلول من tert-Butyl (S)-5-(benzyloxy)-1-(chloromethyl)-1,2-

dihydro-3H-benzo[e]indole-3-carboxylate (٤ جم، ٩ مللي جزئي جرامي) في

10 THF (٢٥٠ ملليلتر) إلى Pd-C (٠,٧ جم) عند ٤٠° مئوية. يضاف بعدئذ على دفعات

HCOONH₄ مائي (٩,٥ ملليلتر، ٢٥٪) ويقلب خليط التفاعل عند ٤٠° مئوية لمدة ساعة واحدة.

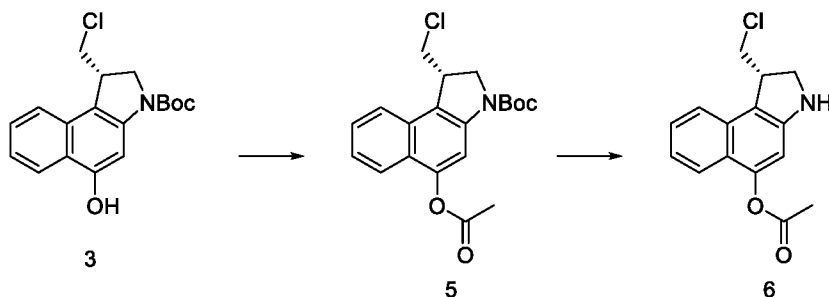
يرشح خليط التفاعل وتركز المادة المرشحة حتى الجفاف. تذاب المادة المتخلفة الناتجة في ethyl

acetate (٢٥٠ ملليلتر) وتغسل مع H₂O (٢٠ ملليلتر)، تجفف فوق Na₂SO₄، تركز حتى

الجفاف لإعطاء المركب 3 كمادة صلبة بلون رمادي (٢,٩ جم، ٩٠٪).

15 مستحضر (4) (S)-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-ol

إلى دورق مستدير القاع يحتوي على المركب 3 (٨٢٠ مجم، ٢,٤٦ مللي جزئي جرامي)،
يضاف ٤ جزئي جرامي HCl في dioxane (٣٦ ملليلتر، ١٤٠ مللي جزئي جرامي). يترك
التفاعل ليقلب عند درجة حرارة الغرفة. يخفض التفاعل ويوضع بعدئذ بالشفط (مضخة سير) لتوفير
المركب 4 (٦٨٤ مجم، ١٠٠٪) كمادة صلبة بلون رمادي.



5

مستحضر

tert-butyl (S)-5-acetoxy-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-
benzo[e]indole-3-carboxylate (5)

يضاف Acetyl chloride (٠,١ ملليلتر، ١,٤ مللي جزئي جرامي) إلى محلول من
10 (S)-tert-butyl 1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1H-benzo[e]indole-3(2H)-carb
oxylate [3] (٢٣٠ مجم، ٠,٧ مللي جزئي جرامي) في CH₂Cl₂ (٦ ملليلتر) عند
صفر مئوية، ثم pyridine (٠,١١ ملليلتر، ١,٤ مللي جزئي جرامي). يقلب الخليط عند
صفر مئوية لمدة دقيقتين، وبعدئذ عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يركز الخليط، وتعالج
المادة المتخلقة مع EtOAc وماء، يستخلص مع EtOAc. تغسل الأطوار العضوية المتحدة مع
15 ماء ومحلول ملحي، تجفف فوق MgSO₄. يزال المذيب بالشفط لإعطاء المركب 5 كمادة صلبة
بلون أصفر فاتح (٢٣٥ مجم، ٩١٪). LC-MS (البروتوكول (أ)): m/z 398.3 [M + H].

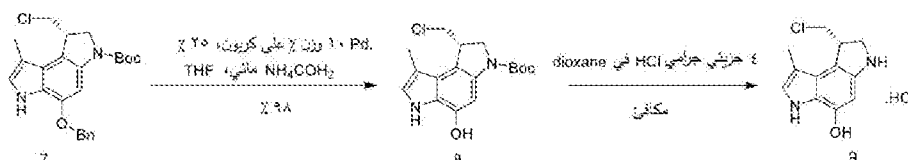
مستحضر

(S)-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl acetate (6)

إلى دورق مستدير القاع يحتوي على (S)-tert-butyl-

20 5-acetoxy-1-(chloromethyl)-1H-benzo[e]indole-3(2H)-carboxylate (٣٧٥

مجم، ٠,٩٩٨ ملي جزيئي جرامي)، يضاف ١٠ ملليلتر من HCl ٤ جزيئي جرامي في dioxane (٤٠ ملي جزيئي جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة ويزال المذيب بالشفط لتوفير المركب 6 (٣١٢ مجم، ١٠٠٪).



5 مستحضر

tert-butyl-

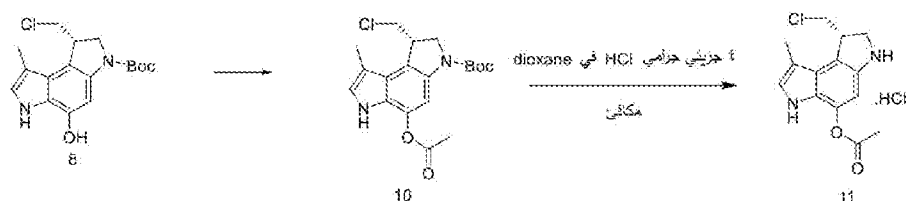
(1S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-8-methyl-1,6-dihydropyrrolo[3,2-e]indole-3(2H)-carboxylate (8).

إلى محلول مقلب من المركب 7 (انظر J. Am. Chem. Soc. 1987, 109,

- 10 6837-6838) (١٢,٢ جم، ٢٨,٦ ملي جزيء جرامي) في ٢٠٠ ملليلتر من THF عند صفر° مئوية، يضاف بلاديوم ١٠ وزن٪ على كربون (٤ جم) يليه إضافة بالتدريج ببطء من ٣٠ ملليلتر من ٢٥٪ ammonium formate في ماء. يترك التفاعل ليقرب عند صفر° مئوية لمدة حوالي ٩٠ دقيقة. يخفف التفاعل مع ether ثم إضافة sodium sulfate. يرشح التفاعل خلال حشوة رقيقة من celite، التي تغسل بعدئذ مرتين مع ether. تتحد المواد العضوية ثم تخفض قبل وضعها تحت الشفط لإنتاج المركب 7 (٩,٦٥ جم، كميا) كمادة صلبة بلون رمادي فاتح.
- 15 LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 337.2 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ١,٨١ دقيقة.

مستحضر

(S)-8-(chloromethyl)-1-methyl-3,6,7,8-tetrahydropyrrolo[3,2-e]indol-4-ol



خطوة ١: تخليق

tert-butyl(1S)-5-(acetyloxy)-1-(chloromethyl)-8-methyl-1,6-dihydropyrrolo[3,2-e]indole-3(2H)-carboxylate (188).

- 5 إلى محلول مقلب من المركب 43 (١,٩٩ جم، ٥,٩١ مللي جزئي جرامي) في ٣٠ ملليلتر من dichloromethane عند صفر° مئوية، يضاف acetyl chloride (٠,٤٦٢ ملليلتر، ٦,٥٠ مللي جزئي جرامي) يليه مباشرة pyridine (٠,٧١٤ ملليلتر، ٨,٨٦ مللي جزئي جرامي). يترك التفاعل ليقلب عند صفر° مئوية لمدة حوالي ١٠ دقائق. يخفض التفاعل على silica. يجرى بعدئذ تحليل كروماتوجرافي silica (مستوى متدرج: صفر % - ١٥ % acetone في heptanes). تركيز أنابيب الاختبار الملائمة وتوضع تحت الشفط العالي لإنتاج المركب 10 (٢,١٣ جم، ٩٥ %) 10 كمادة صلبة بلون بني فاتح. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 401.1 [M+Na]⁺، زمن الاستبقاء = ١,٩٣ دقيقة.

خطوة ٢: تخليق

15 (8S)-8-(chloromethyl)-1-methyl-3,6,7,8-tetrahydropyrrolo[3,2-e]indol-4-yl acetate hydrochloric acid salt (189).

- إلى ورق مستدير القاع يحتوي على المركب 10 (٦٠٦ مجم، ١,٦٠ مللي جزئي جرامي)، يضاف ٤ جزئي جرامي HCl في dioxane (٢٤ ملليلتر، ٩٦ مللي جزئي جرامي). يترك التفاعل ليقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٩٠ دقيقة. يخفض التفاعل ويوضع بعدئذ تحت الشفط العالي لإنتاج المركب 11 (٥٨٩ مجم، كميا) كمادة صلبة بلون أخضر فاتح. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 279.1 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ٠,٧٢ دقيقة.

الإجراء العام (أ): إلى محلول مقلب من حمض أحادي أو ثنائي، في THF،

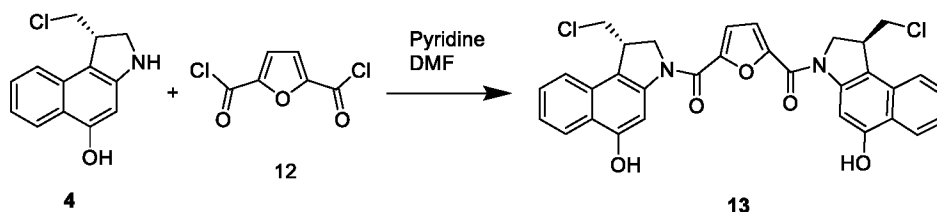
dichloromethane، أو خليط من كلاهما عند صفر° مئوية، يضاف oxalyl chloride (١-٢، ٢،٥ مكافئ) يليه كمية حفزية من DMF. يترك التفاعل ليقرب عند صفر° مئوية لدقائق عديدة قبل تركه ليبدأ إلى درجة حرارة الغرفة، وبعدئذ يقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة لعدة ساعات. يركز التفاعل بعدئذ بالشفط. في بعض الحالات توضع المادة الخام في خليط ثابت درجة الغليان مرة واحدة إلى عدة مرات مع heptane، أو مذيبات أو مذيب ذات صلة أخرى. تجفف بعدئذ المادة الخام بالشفط العالي قبل استخدامها في الخطوة التالية.

الإجراء العام (ب): إلى محلول مقلب من amine (٢-٢، ٢،٥ مكافئ) في THF،

dichloromethane، أو خليط من كلاهما عند صفر° مئوية (أو في بعض الحالات مذيبات أو مذيب ذات صلة أخرى)، يضاف acid chloride، أو diacid chloride ثم pyridine (٣-٦ مكافئ)، triethylamine (٣-٦ مكافئ)، أو قاعدة ذات صلة أخرى (٦-٣ مكافئ). يترك التفاعل ليقرب عند صفر° مئوية لثواني عديدة إلى عدة دقائق قبل تركه ليبدأ إلى درجة حرارة الغرفة، وبعدئذ يقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق إلى عدة ساعات. يركز التفاعل بعدئذ بالشفط. في بعض الحالات توضع المادة الخام في خليط ثابت درجة الغليان مرة واحدة إلى عدة مرات مع heptane، أو مذيبات أو مذيب ذات صلة أخرى. في معظم الحالات تنقى بعدئذ المادة الخام بواسطة الطريقة الموصوفة مثل تحليل كروماتوجرافي silica أو تحليل كروماتوجرافي C18 لطور معكوس متوسط الضغط.

مستحضر

(S)-furan-2,5-diylbis(((S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1H-benzo[e]indol-3(2H)-yl)methanone) (13) 20

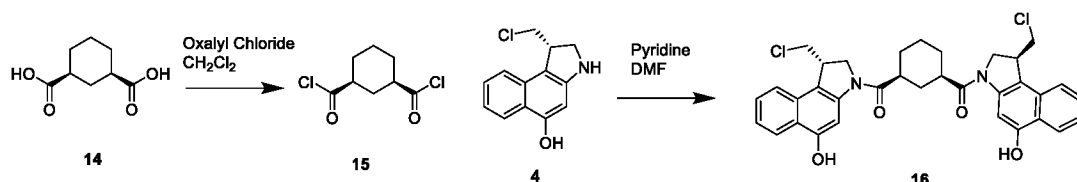


يذاب المركب 4 في DMF (٠,٧٥ مليلتر)، يضاف pyridine (١٣ ميكرو لتر) ومحلول من المركب 12 (٨ مجم) في DMF (٠,٢ مليلتر، ٠,١٦٨ مللي جزئي جرامي)، ويقلب المحلول الناتج عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تخفف الخليط مع DCM، ويغسل مع ماء ومحلول ملحي، وتجفف فوق $MgSO_4$. ينقى الخام بواسطة تحليل كروماتوجرافي وميضي في هلام silica (MOH / DCM = صفر - ١٠٪) لإعطاء المنتج 13 كمادة صلبة بلون أخضر (٨ مجم، ٣٠٪). LC-MS: m/z 587.4 [M + H]، زمن الاستبقاء = ١ دقيقة.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 10.50 (s), 8.14 (d), 7.95 (s), 7.88 (d), 7.55 (t), 7.50 (s), 7.40 (t), 4.78 (m), 4.58 (d), 4.25 (s), 4.02 (d), 3.92 (m).

10 مستحضر

(S)-((1R,3S)-cyclohexane-1,3-diyl)bis(((S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1H-benzo[e]indol-3(2H)-yl)methanone) (16)



خطوة ١: يذاب Cis-cyclohexane-1,3-dicarboxylic acid (المركب 14، ١٠

15 مجم، ٠,٥٨ مللي جزئي جرامي) في THF (٢ مليلتر)، يضاف oxalyl chloride (٢ جزئي) جرامي في CH_2Cl_2 (٠,٠٩ مليلتر، ٠,١٧ مللي جزئي جرامي) و DMF (نقطتين) عند صفر° مئوية. يقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ٥ دقائق، بعدئذ عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يركز بالشفط لإعطاء 15 acid chloride المقابل كمادة صلبة بلون أبيض مصفر، التي تستخدم في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية.

20 خطوة ٢: يذاب المركب 15 أعلاه في DMF (٢ مليلتر) عند صفر° مئوية، يضاف

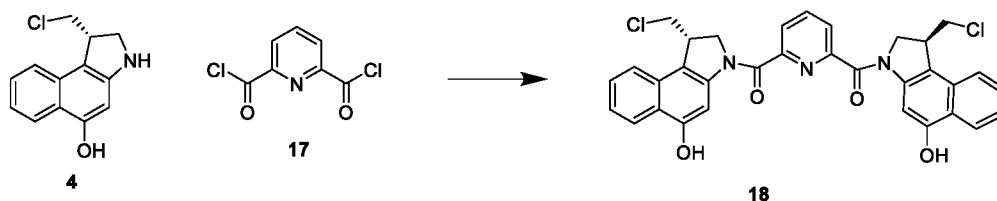
(S)-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-ol HCl salt (٢٥,٤ مجم، ٠,٩٣ مللي جزئي جرامي)، ثم pyridine (٠,٢٩ مليلتر، ٠,٣٦ مللي جزئي جرامي).

يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يزال DMF تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة المتخلطة بواسطة ISCO باستخدام DCM /MeOH (صفر - ٢٠٪) لإعطاء المنتج 16 كمادة صلبة بلون أزرق داكن (٨,٥ مجم، ٣١٪). LC-MS: m/z 603.4 [M + H]، زمن الاستبقاء = ١,٠٣ دقيقة.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 10.36 (s), 8.09 (d), 8.03 (s), 7.80 (t), 7.53 (t), 7.33 (t), 4.44 (m), 4.33 (d), 4.18 (s), 4.02 (m), 3.85 (m), 2.88 (m), 2.04 – 1.90 (m), 1.74 (q), 1.52 – 1.45 (m).

مستحضر

(S)-pyridine-2,6-diylbis(((S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1H-benzo[e]indol-3(2H)-yl)methanone) (18) 10

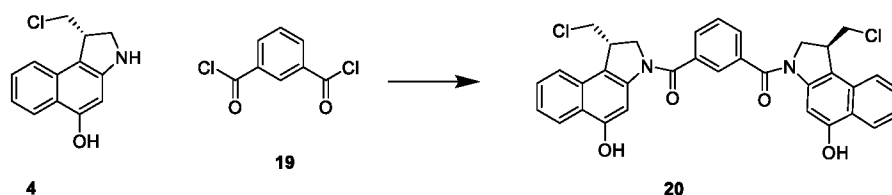


يذاب (S)-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-ol (4) (١٣,٥ مجم، ملح HCl، ٠,٠٥ مللي جزئي جرامي) في DMF (٢ ملليلتر)، ويضاف pyridine (٨ مجم، ٠,١٠ مللي جزئي جرامي)، ثم 2,6-pyridinedicarbonyl dichloride (المركب 8، ٥ مجم، ٠,٠٢٥ مللي جزئي جرامي). يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. ينقى الخام بواسطة ISCO باستخدام DCM /MeOH (صفر - ١٠٪) لإعطاء المنتج كمادة صلبة بلون أخضر، التي تغسل مع MeOH لإعطاء المنتج 18 كمادة صلبة بلون رمادي (١٠ مجم، ٦٧٪). LC-MS: m/z 598.1 [M + H]، زمن الاستبقاء = دقيقة واحدة.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 10.51 (s), 8.29 (t), 8.13 (d), 8.02 (s), 7.82 (d), 7.52 (t), 7.38 (t), 4.63 (s), 4.19 – 4.10 (m), 3.96 (m), 3.84 (m).

مستحضر

(S)-1,3-phenylenebis(((S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1H-benzo[e]indol-3(2H)-yl)methanone) [20]



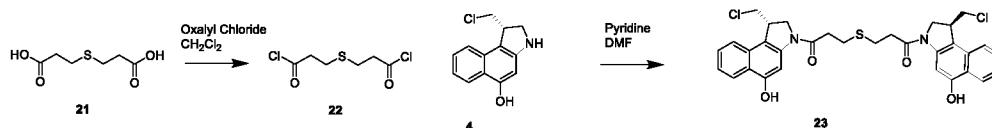
يذاب (4) (S)-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-ol

- 5 (٢٧ مجم، ملح HCl، ٠,١ مللي جزئي جرامي) في DMF (٢ مليلتر)، ويضاف pyridine (٠,٢٤ مليلتر، ٠,٢٩ مللي جزئي جرامي)، ثم isophthalic acid chloride (المركب ١٩، ١٠ مجم، ٠,٠٥ مللي جزئي جرامي). يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يزال المذيب، وتنقى المادة المتخلفة بواسطة ISCO باستخدام DCM /MeOH (صفر - ١٠٪) لإعطاء المنتج ٢٠ كمادة صلبة بلون رمادي (٢٠ مجم، ٦٨٪). LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 597.2 [M + H]، زمن الاستبقاء = ٠,٩٩ دقيقة. 10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 10.47 (s), 8.13 (d), 7.96 (s), 7.84 (d), 7.72 (t), 7.52 (t), 7.37 (t), 4.44 (s), 4.08 (s), 3.97 (s), 3.86 (s).

مستحضر

(S)-3,3'-thiobis(1-((S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1H-benzo[e]indol-3(2H)-yl)propan-1-one) (23) 15



- خطوة ١: يذاب 3,3'-thiodipropionic acid (المركب ٢١، ٨ مجم، ٠,٠٤ مللي جزئي جرامي) في THF (٢ مليلتر)، يضاف oxalyl chloride (٢ جزئي جرامي في CH₂Cl₂، ٠,٤ مليلتر، ٠,٢ مللي جزئي جرامي) و DMF (نقطتين) عند صفر ° مئوية. يقلب

الخليط عند صفر ° مئوية لمدة ٥ دقائق، ثم عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يركز بالشفط لإعطاء 22 acid chloride المقابل الذي يستخدم في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية.

خطوة ٢: يذاب المركب أعلاه 22 في DMF (٢ مليلتر) عند صفر ° مئوية، يضاف

(S)-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-ol HCl salt (6)

5 (٢٥ مجم، ٠,٠٩ مللي جزئي جرامي)، ثم pyridine (٠,٠٢٢ مليلتر، ٠,٢٧ مللي جزئي جرامي)

جرامي). يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يزال DMF تحت ضغط مخفض،

وتنقى المادة المتخلفة بواسطة ISCO باستخدام DCM /MeOH (صفر - ١٠٪) لإعطاء المنتج

23 كمادة صلبة بلون أبيض مصفر (١٥ مجم، ٥٠٪). LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z

[M + H] 609.1، زمن الاستبقاء = دقيقة واحدة.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 10.36 (s), 8.09 (d), 7.99 (s), 7.79 (d), 10

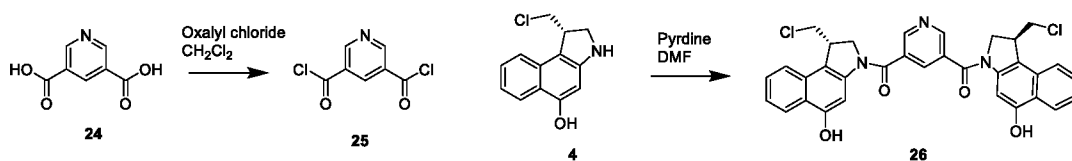
7.50 (t), 7.33 (t), 4.37 (m), 4.19 (m), 3.99 (d), 3.82 (m), 2.90 - 2.82

(m).

مستحضر

(S)-pyridine-3,5-diylbis(((S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1H-benzo[e]in

dol-3(2H)-yl)methanone) (26) 15



خطوة ١: يضاف Pyridine-3,5-dicarboxylic acid (المركب 24، ٧ مجم، ٠,٠٤

مللي جزئي جرامي إلى ٢ مليلتر من DCM، ثم ٢ جزئي جرامي oxalyl chloride (٠,٢

مليلتر، ٠,٤ مللي جزئي جرامي)، و DMF (نقطتين). يقلب المحلول الصافي عند درجة حرارة

20 الغرفة لمدة ساعتين، ويركز لإعطاء 25 acid chloride المقابل كمادة صلبة بلون أصفر.

خطوة ٢: تذاب المادة الصلبة أعلاه 25 في DMF (٠,٢ مليلتر)، ويضاف المحلول إلى

(S)-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-ol HCl salt (4)

(٢٥ مجم، ٠,٠٩ مللي جزئي جرامي) في DMF (١ مليلتر)، ثم pyridine (٠,٢ مليلتر، ٠,٠٢ مللي جزئي جرامي). يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يزال المذيب بالشفط، وتنقى المادة المتخلفة باستخدام ISCO (DCM /MeOH = صفر - ١٠٪) لإعطاء المنتج 26 كمادة صلبة بلون رمادي (٢٠ مجم، ٨٠٪). LC-MS (البروتوكول (ب)) : m/z 598.1 [M + H]، زمن الإستبقاء = ٠,٩٥ دقيقة.

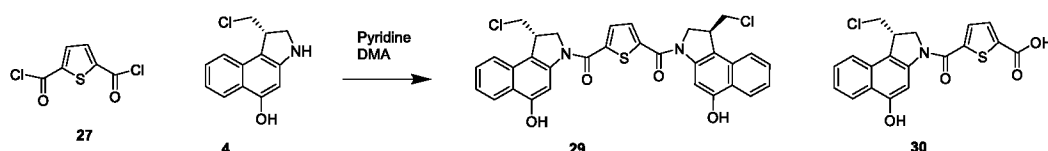
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 10.55 (s), 9.00 (s), 8.2 (s), 7.97 (s), 7.84 (d), 7.53 (t), 7.36 (t), 4.50 (s), 4.10 (s), 3.98 (s), 3.86 (s).

مستحضر

(S)-thiophene-2,5-diylbis(((S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1H-benzo[e]indol-3(2H)-yl)methanone) (29) 10

و

(S)-5-(1-(chloromethyl)-5-hydroxy-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-3-carbonyl)thiophene-2-carboxylic acid (30)



يذاب (S)-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-ol [4] 15

(١٠٢ مجم، ملح HCl، ٠,٣٨ مللي جزئي جرامي) في DMA (٢ مليلتر)، ويضاف pyridine (٠,٠٦١ مليلتر، ٠,٧٦ مللي جزئي جرامي)، ثم thiophene-2,5-dicarbonyl dichloride (المركب 27، ٤٠ مجم، ٠,١٩ مللي جزئي جرامي). يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. ينقى الخام بواسطة Gilson HPLC (٠,٠٢٪ TFA) لإعطاء منتجات:

(S)-thiophene-2,5-diylbis(((S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1H-benzo[e]indol-3(2H)-yl)methanone)(29) 20

كمادة صلبة بلون أصفر (٦٠ مجم، ٥٢٪). LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 603.0 $[M + H]$ ، زمن الاستبقاء = ١,٩٩ دقيقة.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 10.48 (s), 8.14 (d), 7.86 (m), 7.55 (t), 7.40 (t), 4.78 (t), 4.44 (d), 4.23 (s), 4.03 (d), 3.91 (m).

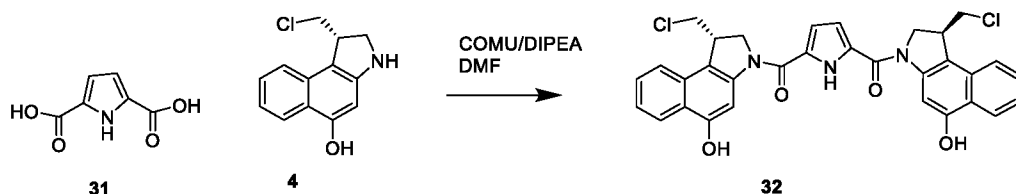
(S)-5-(1-(chloromethyl)-5-hydroxy-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-3-carbonyl)thiophene-2-carboxylic acid (30) 5

كمادة صلبة بلون أخضر (٢٣ مجم، ٣١٪). LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 388.1 $[M + H]$ ، زمن الاستبقاء = ٠,٨٢ دقيقة.

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4), δ 8.23 (d), 7.82 (m), 7.71 (s), 7.55 (t), 7.40 (t), 4.64 (m), 4.53 (d), 4.15 (t), 4.01 (dd), 3.74 (m). 10

مستحضر

(S)-(1H-pyrrole-2,5-diyl)bis(((S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1H-benzo[e]indol-3(2H)-yl)methanone) (32)



يضاف DIPEA (٣٣ مجم، ٠,٢٥ مللي جزئي جرامي) إلى محلول من 15

1H-pyrrole-2,5-dicarboxylic acid (المركب ٣١، ١٠ مجم، ٠,٠٦٤ مللي جزئي

جرامي) في DMF (١,٥ ملليلتر)، ثم

[4] (S)-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-ol (٣٨ مجم، ملح

HCl، ٠,١٤ مللي جزئي جرامي) و COMU (٨٢ مجم، ٠,١٩ مللي جزئي جرامي)، ويقلب

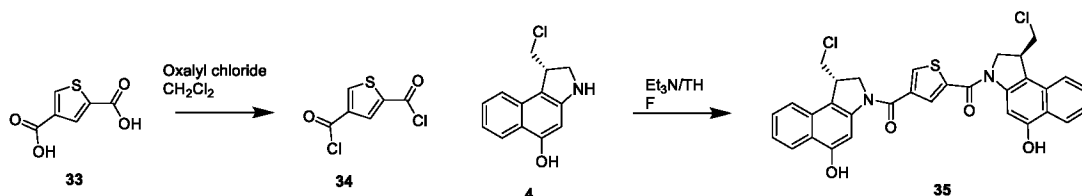
الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. ينقى الخام بواسطة Gilson HPLC (ACN/ماء، 20

LC-MS. (TFA ٠.٠٢%) لإعطاء المنتج 32 كمادة صلبة بلون أصفر (٥ مجم، ١٠%).
(البروتوكول (ب)): m/z 586.3 [M + H]⁺، زمن الاستبقاء = ٢.٠٤ دقيقة.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 11.66 (s), 10.44 (s), 8.13 (d), 7.92 (s), 7.86 (d), 7.55 (t), 7.38 (t), 5.76 (s), 4.71 (t), 4.44 (d), 4.22 (s), 4.03 (d), 3.88 (m). 5

مستحضر

(S)-thiophene-2,4-diylbis(((S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1H-benzo[e]indol-3(2H)-yl)methanone) (35)



- خطوة ١: يذاب 2,4-Thiophenedicarboxylic acid (المركب ٣٣، ١٠٠ مجم، 10
٠.٥٨ مللي جزئي جرامي) في THF (٥ ملليلتر)، مبرد إلى صفر° مئوية مع حمام ثلج. يضاف
Oxalyl chloride (٠.٧٥ ملليلتر، ٢ جزئي جرامي في CH₂Cl₂، ١.٥ مللي جزئي جرامي)،
ثم نقطتين من DMF. يترك الخليط الناتج ليبدأ إلى درجة حرارة الغرفة، ويقلب لمدة ساعة واحدة.
يمكن ملاحظة بعض من المواد المترسبة البيضاء خلال هذه الفترة. يركز الخليط بالشفط لإعطاء
thiophene-2,4-dicarbonyl dichloride (34) كمادة صلبة بلون أبيض مصفر (١٢٢) 15
مجم، ١٠٠%).

خطوة ٢:

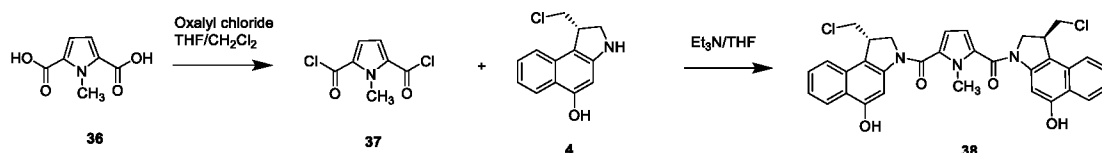
- يذاب (S)-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-ol [4] (٨١)
مجم، ملح HCl، ٠.٣ مللي جزئي جرامي) في THF (٣ ملليلتر)، ويضاف Et₃N (٠.١٢٥ مللي جزئي جرامي)
٠.٩ مللي جزئي جرامي) عند صفر° مئوية، ثم محلول من 20
thiophene-2,4-dicarbonyl dichloride (المركب 24، ٣١.٤ مجم، ٠.١٥ مللي جزئي جرامي)

جرامي) في CH_2Cl_2 (١ مليلتر). يقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ٥ دقائق، ويقلب بعدئذ عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يخفض خليط التفاعل، وتعالج المادة المتخلفة مع MeOH، وتجمع المادة الصلبة بلون أصفر الناتجة بالترشيح لإعطاء المنتج الخام. ينقى الخام بواسطة Gelson HPLC (ACN / ماء، ٠.٢٪ TFA) لإعطاء المنتج 35 كمادة صلبة بلون أصفر (٤٠ مجم، ٤٤٪). LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 603.3 [M + H]⁺: زمن الاستبقاء = ١.٩٦ دقيقة.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 10.46 (d), 8.41 (s), 8.13 (d), 8.05 (s), 7.87 (t), 7.54 (t), 7.39 (m), 4.81 (t), 4.61 (s), 4.46(d), 4.21 (m), 4.18 (m), 4.00 (m), 3.98 – 3.86 (m).

10 مستحضر

(S)-(1-methyl-1H-pyrrole-2,5-diyl)bis(((S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1H-benzo[e]indol-3(2H)-yl)methanone) (38)



خطوة ١: يذاب 1-Methyl-1H-pyrrole-2,5-dicarboxylic acid (المركب ٣٦،

٢٠ مجم، ٠.١٢ مللي جزئي جرامي) في THF (٢ مليلتر)، يضاف oxalyl chloride (٢) جزئي جرامي في CH_2Cl_2 ، ٠.١٨ مليلتر، ٠.٣٥ مللي جزئي جرامي) و DMF (نقطتين) عند صفر° مئوية. يقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ٥ دقائق، ثم عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يركز بالشفط لإعطاء acid chloride 37 المقابل كمادة صلبة بلون أبيض مصفر، التي تستخدم في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية.

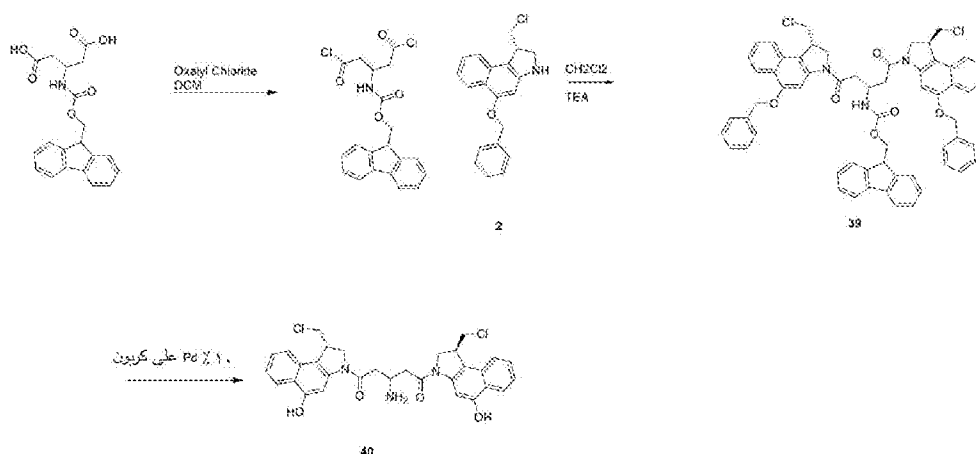
خطوة ٢: يذاب المركب أعلاه 37 في THF (٢ مليلتر) عند صفر° مئوية، يضاف (S)-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-ol HCl salt [4] (٦٥ مجم، ٠.٢٤ مللي جزئي جرامي)، ثم Et₃N (٠.١ مليلتر، ٠.٧١ مللي جزئي جرامي). يقلب

الخليط عند صفر ° مئوية لمدة ٥ دقائق، ثم عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يركز الخليط بالشفط، وتنقى المادة المتخلفة بواسطة Gilson HPLC (٠,٠٢ % TFA) لإعطاء المنتج 38 كمادة صلبة بلون أبيض مصفر (٣١ مجم، ٤٤%). LC-MS: m/z 600.5 [M + H]⁺. زمن الاستبقاء = ١,٠٤ دقيقة.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 10.44 (s), 8.13 (d), 7.84 (d), 7.75 (s), 7.53 (t), 7.38 (t), 6.78 (s), 4.60 (t), 4.30 (d), 4.08 (s), 4.02 (d), 3.9 (s), 3.87 (d).

مستحضر

3-Amino-1,5-bis-((S)-1-chloromethyl-5-hydroxy-1,2-dihydro-enzo[e]indol-3-yl)-pentane-1,5-dione (40). 10



خطوة ١: في دورق مستدير القاع مطهر مع N₂، محتوى على

3-(9H-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-pentanedioic acid (٩١٨ مجم،

٢,٤٨ مللي جزئي جرامي) في ٢٠ ملليلتر dichloromethane لا مائي يضاف Oxalyl

Chloride (٥,٢٢ مللي جزئي جرامي، ٠,٤٦٩ ملليلتر). إلى هذا المحلول تضاف نقطة واحدة 15

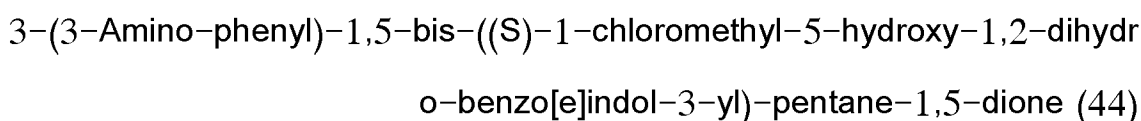
من N, N-dimethylformamide. يقلب خليط التفاعل لمدة ٣ ساعات ويركز بالشفط لإعطاء

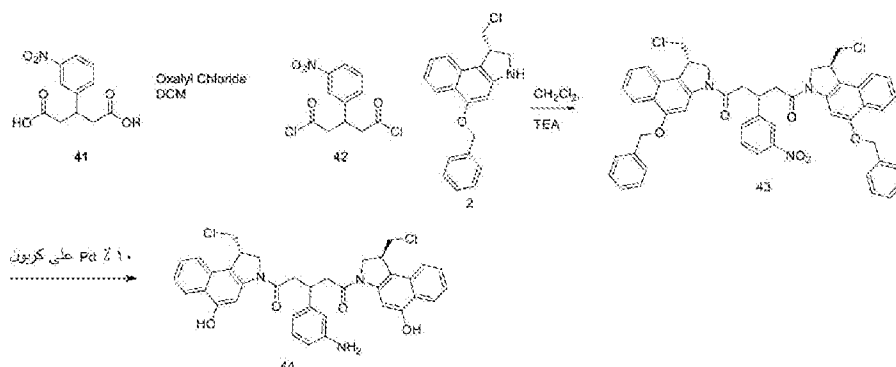
مادة متخلفة خام. ترفع المادة المتخلفة في dichloromethane (١٠ ملليلتر) ويضاف بالتدريج

إلى دورق مستدير القاع محتوى على المركب (2) (١٦١٠ مجم، ٤,٩٧ مللي جزئي جرامي) في

- ٢٥ مليلتر من dichloromethane و triethylamine (٢,٠٨ مليلتر). يركز خليط التفاعل الخام بالشفط ويعاد مرة أخرى في ٢٥ مليلتر من dichloromethane وينقل إلى قمع فصل. تغسل الطبقة العضوية مع ١ جزئي جرامي HCl (٣ مرات)، ماء (٣ مرات)، ومحلل ملح (مرتين). تجفف الطبقة العضوية فوق Sodium Sulfate، ترشح وتركز المادة المرشحة إلى مادة صلبة خام. 5
يُجرى بعدئذ تحليل كروماتوجرافي silica (مستوى متدرج: صفر-١٠٠٪ ethyl acetate) في heptanes لإنتاج (39) (٢,١٠٣ جم، ٨٦٪) كمادة صلبة بلون أبيض باهت. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 982 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ٢,٨١ دقيقة.
- خطوة ٢: يبرد محلول تقليب من 39،
- {3-((S)-5-Benzyloxy-1-chloromethyl-1,2-dihydro-benzo[e]indol-3-yl)-1-[2-((S)-5-benzyloxy-1-chloromethyl-1,2-dihydro-benzo[e]indol-3-yl)-2-oxo-ethyl]-3-oxo-ropyl}-carbamic acid 9H-fluoren-9-ylmethyl ester 10
(٩٢ مجم، ٠,١٠٤ ملي جزئي جرامي) في ١٠ مليلتر من tetrahydrofuran تحت نيتروجين إلى صفر° مئوية باستخدام حمام ثلج. يضاف بعدئذ بلاديوم ١٠ وزن٪ على كربون منشط (١٦ مجم، ٠,١٥ ملي جزئي جرامي) ثم إضافة بالتنقيط بطيئة ١ مليلتر من ٢٥٪ ammonium formate 15 في ماء. يترك التفاعل ليقرب عند صفر° مئوية. لمدة ٥ ساعات. يرشح بعدئذ التفاعل خلال حشوة celite وتركز المادة المرشحة بعدئذ بالشفط. ترفع المادة المتخلطة الخام في dichloromethane وتغسل مع ماء. تركز طبقة dichloromethane ويضاف ٢ مليلتر من ١ جزئي جرامي HCl (مائي) ويركز. ترفع المادة المتخلطة في ethyl acetate وترشح المواد الصلبة لتوفير المركب 40 كمادة صلبة بلون أبيض (٥٢ مجم، ٥١٪). LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 578 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ١,٤٢ دقيقة. 20

مستحضر





خطوة ١: في دورق مستدير القاع مطهر مع N₂، محتوى على

3-(3-Nitro-phenyl)-pentanedioic acid (٣,٣٣٠ مجم، ١,٣٠ مللي جزئي جرامي) في

١٥ ملليلتر من dichloromethane لا مائي يضاف Oxalyl Chloride (٢,٦ مللي جزئي

جرامي، ٠,٢٤ ملليلتر). إلى هذا المحلول تضاف نقطة واحدة من N,

N-dimethylformamide. يقلب خليط التفاعل لمدة ٣ ساعات ويركز بالشفط لتوفير 42 كمادة

صلبة بلون أبيض (٣٧٨ مجم، ١,٣٠ مللي جزئي جرامي، مكافئ).

خطوة ٢: في دورق مستدير القاع محتوى على المركب 2 (١٢٤ مجم، ٠,٣٤٤ مللي

جزئي جرامي) في ١٥ ملليلتر من dichloromethane يضاف

3-(3-Nitro-phenyl)-pentanedioyl dichloride (42) (٤٢ مجم، ٠,١٧٢ مللي جزئي 10

جرامي). يضاف بعدئذ Triethylamine (٠,٠٨ ملليلتر) ويقلب النظام لمدة ساعة واحدة عند

درجة حرارة الغرفة. يركز خليط التفاعل الخام بالشفط ويسترجع مرة أخرى في ٢٥ ملليلتر من

dichloromethane وينقل إلى قمع فصل. تغسل الطبقة العضوية مع ١ جزئي جرامي HCl (٣)

مرات)، ماء (٣ مرات)، ومحلول ملحي (مرتين). تجفف الطبقة العضوية فوق Sodium

Sulfate، ترشح وتركز المادة المرشحة إلى مادة صلبة خام. ترفع المادة الصلبة الخام في ١٠٪ 15

MeOH في EtOAc وترشح المواد الصلبة ذات اللون الأبيض لإعطاء المنتج 43 (١٢٠ مجم،

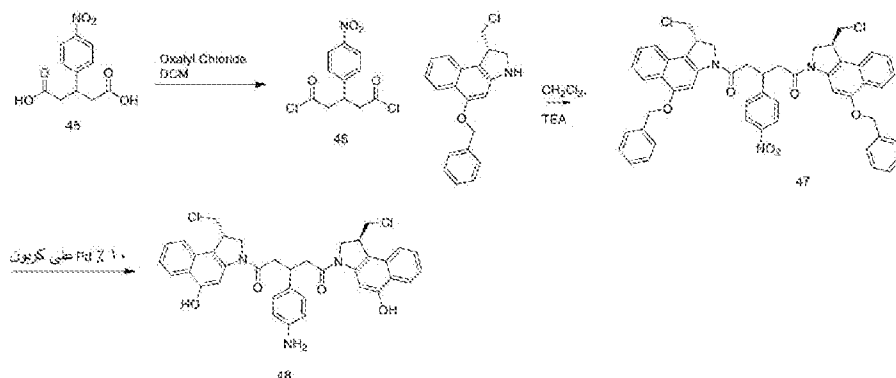
٠,١٧٢ مللي جزئي جرامي، ٨٠٪). LC-MS (البروتوكول (ب)): [M+H]⁺ 864 m/z، زمن

الاستبقاء = ٢,٧٥ دقيقة.

خطوة ٣: يبرد إلى صفر° مئوية باستخدام حمام ثلج محلول تقليب من المركب 43 (٨٥ مجم، ٠,٠٩٨ مللي جزئيء جرامي) في ١٠ ملليلتر من tetrahydrofuran تحت نيتروجين. يضاف بعدئذ بلاديوم ١٠ وزن% على كربون منشط (١٦ مجم، ٠,١٥ مللي جزئيء جرامي) ثم إضافة بطيئة بالتدقيق ٢ ملليلتر من ٢٥% ammonium formate في ماء. يترك التفاعل ليقرب عند صفر° مئوية لمدة ٥ ساعات. يرشح بعدئذ التفاعل خلال حشوة celite وتركز المادة المرشحة بالشفط. ترفع المادة المتخلفة الخام في dichloromethane وتغسل مع ماء. تركب الطبقة dichloromethane ويضاف ٢ ملليلتر من ١ جزئيء جرامي HCl (مائي) ويركز. ترفع المادة المتخلفة في ethyl acetate وترشح المواد الصلبة لتوفير المركب (44) كمادة صلبة بلون أبيض. (٣٥ مجم، ٥٢%). LC-MS: m/z 654 [M+H+], زمن الاستبقاء = ١,٩٣ دقيقة.

10 مستحضر

3-(4-Amino-phenyl)-1,5-bis-((S)-1-chloromethyl-5-hydroxy-1,2-dihydro-
o-benzo[e]indol-3-yl)-pentane-1,5-dione (48)



خطوة ١: في دورق مستدير القاع مطهر مع N₂، محتوى على

15 3-(4-Nitro-phenyl)-pentanedioic acid (المركب 45، ١١٠ مجم، ٠,٤٣٤ مللي جزئيء

جرامي) في ٥ ملليلتر من DCM لا مائي يضاف Oxalyl Chloride (٠,٩١١ مللي جزئيء

جرامي، ٠,٠٨٢ ملليلتر). إلى هذا المحلول تضاف نقطة واحدة من N,

N-dimethylformamide. يقرب خليط التفاعل لمدة ٣ ساعات ويركز بالشفط لتوفير المركب

(46) كمادة صلبة بلون أبيض (١٢٥ مجم، ٠,٤٣٤ مللي جزئيء جرامي، كميًا). يرفع تحليل

LCMS في methanol: m/z 282. 0 [M+H]⁺، من أجل منتج تحليل methanol مكرر].

زمن الاستبقاء = ١,٣٨ دقيقة. (7)

(Commercial and Literature Known : Tetrahedron, 63(39), 9741-9745;

2007

5 خطوة ٢: في دورق مستدير القاع محتوى على المركب 2 (١١١ مجم، ٠,٣٤٤ مللي

جزئي جرامي) في ١٥ ملليلتر من dichloromethane يضاف

(46) 3-(4-Nitro-phenyl)-pentanedioyl dichloride (٥٠ مجم، ٠,١٧٢ مللي جزئي

جرامي). يضاف بعدئذ Triethylamine (٠,١٤٤ ملليلتر) ويقلب النظام لمدة ساعة واحدة عند

درجة حرارة الغرفة. يركز خليط التفاعل الخام بالشفط ويسترجع مرة أخرى في ٢٥ ملليلتر من

10 dichloromethane وينقل إلى قمع فصل. تغسل الطبقة العضوية مع ١ جزئي جرامي HCl (٣)

مرات)، ماء (٣ مرات)، ومحلول ملحي (مرتين). تجفف الطبقة العضوية فوق Sodium

Sulfate، ترشح وتركز المادة المرشحة إلى مادة صلبة خام. ترفع المادة الصلبة الخام في ١٠٪

MeOH في EtOAc وترشح المواد الصلبة ذات اللون الأبيض بإعطاء المنتج المرغوب (47)

(١٠١ مجم، ٠,١١٥ مللي جزئي جرامي، ٦٨٪). LC-MS: m/z 864 [M+H]⁺، زمن

15 الاستبقاء = ٢,٧٢ دقيقة.

خطوة ٣: المركب (10). يبرد إلى صفر° مئوية باستخدام حمام ثلج محلول تقليب من

المركب (47)،

3-(4-nitro-phenyl)-1,5-bis-((S)-1-chloromethyl-5-hydroxy-1,2-dihydro

-benzo[e]indol-3-yl)-pentane-1,5-dione (٩٠ مجم، ٠,١ مللي جزئي جرامي) في

20 ١٠ ملليلتر من tetrahydrofuran تحت نيتروجين. يضاف بعدئذ بلاديوم ١٠ وزن٪ على كربون

منشط (١٧ مجم، ٠,١٦ مللي جزئي جرامي) ثم إضافة بطيئة بالتقريب ١ ملليلتر من ٢٥٪

ammonium formate في ماء. يترك التفاعل ليقلب عند صفر° مئوية. لمدة ٥ ساعات. يرشح

بعدئذ التفاعل خلال حشوة celite وتركز بعدئذ المادة المرشحة بالشفط. ترفع المادة المتخلفة الخام

في dichloromethane وتغسل مع ماء. تركز الطبقة dichloromethane ويضاف ٢ ملليلتر

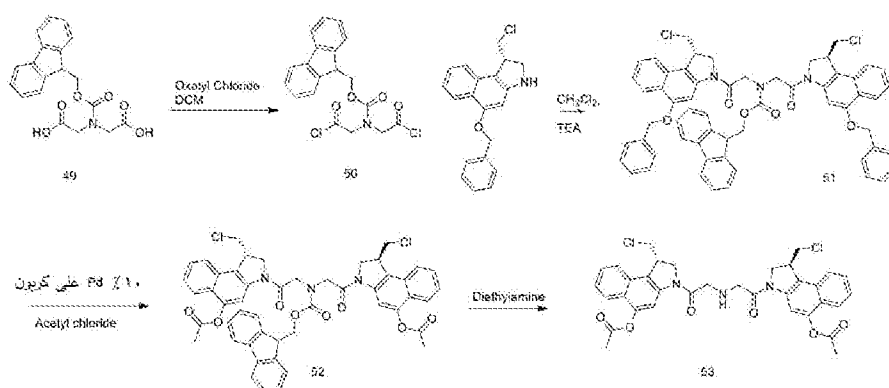
25 من ١ جزئي جرامي HCl (مائي) ويركز. ترفع المادة المتخلفة في ethyl acetate وترشح المواد

الصلابة لتوفير المركب 48 كمادة صلبة بلون أبيض. (٤٤ مجم، ٦١٪). LC-MS: m/z 654. [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ١,٧٣ دقيقة.

مستحضر

Acetic acid

(S)-3-{2-[2-((S)-5-acetoxy-1-chloromethyl-1,2-dihydro-benzo[e]indol-3-yl)-2-oxo-ethylamino]-acetyl}-1-chloromethyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl ester (53).



خطوة ١: في دورق مستدير القاع مطهر مع N2، محتوى على 3

[Carboxymethyl-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-amino]-acetic acid 10

(المركب 49، ٣٠٠ مجم، ٠,٨٤٤ مللي جزئيء جرامي) في ٥ ملليلتر من DCM لا مائي يضاف Oxalyl Chloride (١,٩٤ مللي جزئيء جرامي، ٠,١٧٥ ملليلتر). إلى هذا المحلول تضاف نقطة واحدة من N, N-dimethylformamide. يقلب خليط التفاعل لمدة ٣ ساعات ويركز بالشفط لتوفير المركب (50) كمادة صلبة بلون أبيض (٣٣٠ مجم، ٠,٨٤٤ مللي جزئيء جرامي، كميا).

يرفع تحليل LCMS في methanol: m/z 384. 0 [M+H]⁺، من أجل منتج تحليل 15

methanol مكرر]. زمن الاستبقاء = ١,٩١ دقيقة.

خطوة ٢: في دورق مستدير القاع محتوى على المركب 2 (٧٦ مجم، ٠,٢١ مللي جزئيء

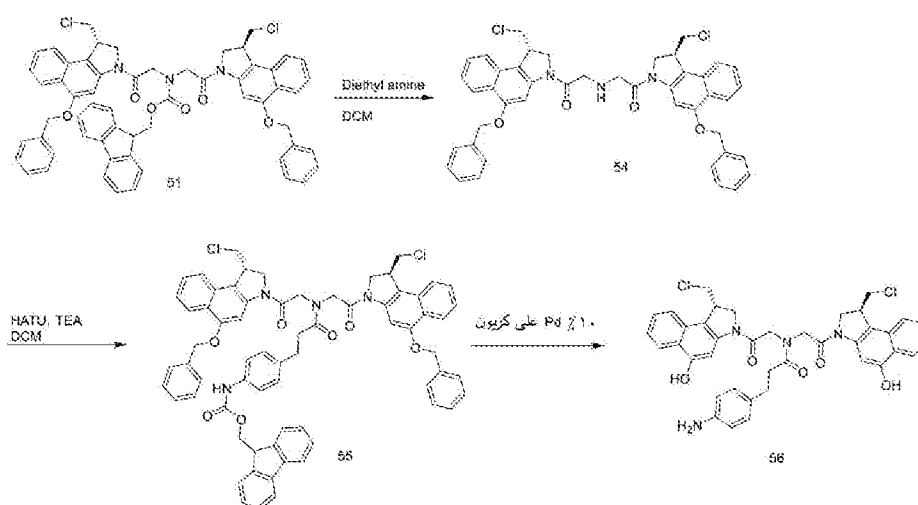
جرامي) في ٥ ملليلتر من dichloromethane يضاف المركب 50 (٤١ مجم، ٠,١٠٥ مللي جزئيء جرامي). يضاف بعدئذ Triethylamine (٠,٠٨٨ ملليلتر) ويقلب النظام لمدة ساعة واحدة

- عند درجة حرارة الغرفة. يركز خليط التفاعل الخام بالشفط ويسترجع مرة أخرى في ٢٥ مليلتر من dichloromethane وينقل إلى قمع فصل. تغسل الطبقة العضوية مع ١ جزئي جرامي HCl (٣ مرات)، ماء (٣ مرات)، ومحلول ملحي (مرتين). تجفف الطبقة العضوية فوق Sodium Sulfate، ترشح وتركز المادة المرشحة إلى مادة صلبة خام. يجرى بعدئذ تحليل كروماتوجرافي silica (مستوى متدرج: صفر - ٧٥% Ethyl Acetate في heptanes) لإنتاج المركب (51) (٩١ مجم، ٩٠%) كمادة صلبة بلون أبيض باهت. LC-MS: m/z 966 [M+H+], زمن الاستبقاء = ٢,٩١ دقيقة.
- خطوة ٣: يبرد إلى صفر ° مئوية باستخدام حمام ثلج محلول تقليب من المركب 51 (٤٠ مجم، ٠,٠٤١ مللي جزئي جرامي) في ١٠ مليلتر من tetrahydrofuran تحت نيتروجين. 10 يضاف بعدئذ بلاديوم ١٠ وزن % على كربون منشط (١٠ مجم، ٠,٠٩ مللي جزئي جرامي) ثم إضافة بطيئة بالتقطيط ١ مليلتر من ٢٥% ammonium formate في ماء. يترك التفاعل ليقرب عند صفر ° مئوية. لمدة ٥ ساعات. يرشح بعدئذ التفاعل خلال حشوة celite وتركز بعدئذ المادة المرشحة بالشفط. ترفع المادة المتخلفة الخام في dichloromethane ويضاف acetyl chloride (١ مليلتر) ويركز بعدئذ التفاعل بالشفط. تسترجع مرة أخرى المادة المتخلفة في ١٥ مليلتر من dichloromethane وينقل إلى قمع فصل. تغسل الطبقة العضوية مع ١ جزئي جرامي HCl (٣ مرات)، ماء (٣ مرات)، ومحلول ملحي (مرتين). تجفف الطبقة العضوية فوق Sodium Sulfate، ترشح وتركز المادة المرشحة إلى مادة صلبة خام. يجرى بعدئذ تحليل كروماتوجرافي silica (مستوى متدرج: صفر - ١٠٠% ethyl acetate في heptanes) لإنتاج المركب (52) (٢٧ مجم، ٧٦%) كمادة صلبة بلون أبيض. LC-MS: m/z 870 [M+H+], 20 زمن الاستبقاء = ٢,٥١ دقيقة.
- خطوة ٤: في ورق مستدير القاع مجهز مع قضيب تقليب محتوى على المركب 52 (٢٥ مجم، ٠,٢٩ مللي جزئي جرامي) يضاف ٥ مليلتر من dichloromethane و ٥ مليلتر من diethyl amine. يقلب المحلول لمدة ٣ ساعات. يركز خليط التفاعل بالشفط وترفع في ٥٠%. 25 dichloromethane و heptane وتركز بالشفط مرة أخرى. يتكرر هذا لمدة ٣ مرات. ترفع المادة الصلبة الخام في ٥٠% tetrahydrofuran و ١ جزئي جرامي HCl (مائي). ترفع المواد الصلبة

ذات اللون الأبيض في ether وترشح لتوفير المركب (15) كمادة صلبة بلون أبيض (١٤ مجم، ٧٠٪). LC-MS: m/z 648 [M+H+], زمن الاستبقاء = ١,٧٨ دقيقة.

مستحضر

3-(4-Amino-phenyl)-N,N-bis-[2-((S)-1-chloromethyl-5-hydroxy-1,2-di
hydro-benzo[e]indol-3-yl)-2-oxo-ethyl]-propionamide (56) 5



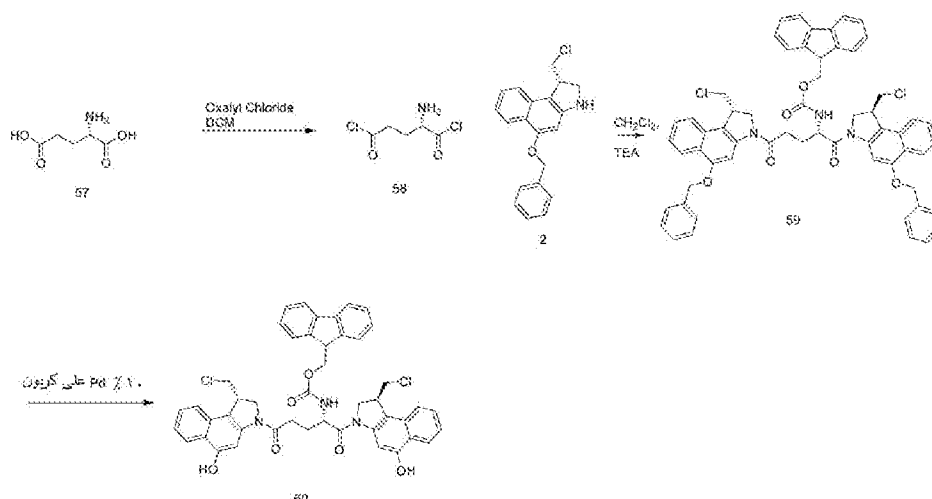
خطوة ١: في دورق مستدير القاع مجهز مع قضيب تقليب محتوى على المركب 51 (٣٠٠ مجم، ٠,٣١٠ مللي جزئيء جرامي) يضاف ٥ ملليلتر من dichloromethane و ٥ ملليلتر من diethyl amine. يقلب المحلول لمدة ٣ ساعات. يركز الخليط التفاعل بالشفط وترفع في ٥٠٪ dichloromethane و heptane وتركز بالشفط مرة أخرى. يتكرر هذا لمدة ٣ مرات لتوفير المركب (54) كمادة صلبة بلون أبيض (٢١٦ مجم، ٩٣٪). LC-MS: m/z 744 [M+H+], زمن الاستبقاء = ٢,٢٦ دقيقة.

خطوة ٢: في دورق مستدير القاع مطهر مع N2، محتوى على المركب 54 (١٠٠ مجم، ٠,١٣٤ مللي جزئيء جرامي) في ٥ ملليلتر من dichloromethane لامائي يضاف 3-[4-(9H-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-phenyl]-propionic acid (٥٢ مجم، ٠,١٣٤ مللي جزئيء جرامي). إلى هذا المحلول يضاف (Dimethylamino)-N,N-dimethyl(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridine-3-yloxy)

- methaniminium hexafluorophosphate (٥٢ مجم، ٠,١٣٤ مللي جزيء جرامي) و triethylamine (٠,٠٥ مليلتر). يقلب خليط التفاعل لمدة ٣ ساعات ويركز بالشفط إلى المادة المتخلقة الخام. تسترجع مرة أخرى المادة المتخلقة في ٢٥ مليلتر من dichloromethane وينقل إلى قمع فصل. تغسل الطبقة العضوية مع ١ جزيئي جرامي HCl (٣ مرات)، ماء (٣ مرات)، ومحلول ملحي (مرتين). تجفف الطبقة العضوية فوق Sodium Sulfate، ترشح وتركز المادة المرشحة إلى مادة صلبة خام. يجري بعدئذ تحليل كروماتوجرافي silica (مستوى متدرج: صفر٪ - ١٠٠٪ ethyl acetate في heptanes) لإنتاج المركب (55) (١٣٠ مجم، ٨٧٪) كمادة صلبة بلون أبيض باهت. LC-MS: m/z 1113 [M+H+], زمن الاستبقاء = ٢,٧٧١ دقيقة.
- خطوة ٣: يبرد إلى صفر° مئوية باستخدام حمام ثلج محلول تقليب من المركب 55 (١١٥ مجم، ٠,١٠٣ مللي جزيء جرامي) في ١٠ مليلتر من tetrahydrofuran تحت نيتروجين. يضاف بعدئذ بلاديوم ١٠ وزن٪ على كربون منشط (١٠ مجم، ٠,١ مللي جزيء جرامي) ثم إضافة بطيئة بالتقطيط ١ مليلتر من ٢٥٪ ammonium formate في ماء. يترك التفاعل ليقرب عند صفر° مئوية. لمدة ٥ ساعات. يرشح بعدئذ التفاعل خلال حشوة celite وتركز بعدئذ المادة المرشحة بالشفط. ترفع المادة المتخلقة الخام في dichloromethane وتغسل مع ماء. تركز الطبقة dichloromethane ويضاف ٢ مليلتر من ١ جزيئي جرامي HCl (مائي) ويركز. ترفع المادة المتخلقة في ethyl acetate وترشح المواد الصلبة لتوفير المركب (56) كمادة صلبة بلون أبيض. (٢٦ مجم، ٣٤٪). LC-MS: m/z 711 [M+H+], زمن الاستبقاء = ١,٦ دقيقة.

مستحضر

- [(S)-1-((S)-1-Chloromethyl-5-hydroxy-1,2-dihydro-benzo[e]indole-3-carbonyl)-4-((S)-1-chloromethyl-5-hydroxy-1,2-dihydro-benzo[e]indol-3-yl)-4-oxo-butyl]-carbamate 9H-fluoren-9-ylmethyl ester 60



خطوة ١: في دورق مستدير القاع مطهر مع N2، محتوى على

(S)-2-(9H-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-pentanedioic acid 57

(٤٠٠ مجم، ١,٠٨ ملي جزيء جرامي) في ١٥ ملليلتر من dichloromethane لا مائي

يضاف Oxalyl Chloride (٢,٢٧ ملي جزيء جرامي، ٠,٢٠٥ ملليلتر). إلى هذا المحلول

تضاف نقطة واحدة من N, N-dimethylformamide. يقلب خليط التفاعل لمدة ٣ ساعات

ويركز بالشفط للمادة المتخلفة الخام 58. ترفع المادة المتخلفة في dichloromethane (١٠

ملليلتر) وتضاف بالتقطيط إلى دورق مستدير القاع محتوى على المركب 2 (٧٠٠ مجم، ٢,١٧

ملي جزيء جرامي) في ١٠ ملليلتر من dichloromethane و triethylamine (٠,٩٠٥

ملليلتر). يركز خليط التفاعل الخام بالشفط وتسترجع مرة أخرى في ٢٥ ملليلتر من

dichloromethane وينقل إلى قمع فصل. تغسل الطبقة العضوية مع ١ جزيئي جرامي HCl (٣

مرات)، ماء (٣ مرات)، ومحلول ملحي (مرتين). تجفف الطبقة العضوية فوق Sodium

Sulfate، ترشح وتركز المادة المرشحة إلى مادة صلبة خام. يجرى بعدئذ تحليل كروماتوجرافي

silica (مستوى متدرج: صفر - ١٠٠% ethyl acetate في heptanes) لإنتاج المركب (59)

(٢٦٠ مجم، ٢٤%) كمادة صلبة بلون أبيض باهت. LC-MS: m/z 980 [M+H]⁺، زمن

الاستبقاء = ٢,٨٤ دقيقة.

خطوة ٢: يبرد إلى صفر مئوي باستخدام حمام ثلج محلول تقليب من المركب (59)،

(٢٥٠ مجم، ٠,٢٥٥ ملي جزيء جرامي) في ١٠ ملليلتر من tetrahydrofuran تحت

نيتروجين. يضاف بعدئذ بلاديوم ١٠ وزن % على كربون منشط (٦٤ مجم، ١٢,٨ ملي جزيء

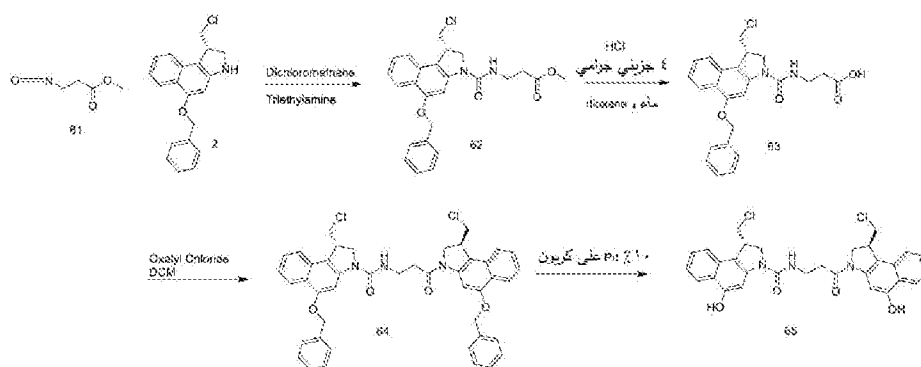
جرامي) ثم إضافة بطيئة بالتقطيط ٢,١ مليلتر من ٢٥% ammonium formate في ماء. يترك التفاعل ليقلب عند صفر مئوية. لمدة ٣٠ دقيقة. يرشح بعدئذ التفاعل خلال حشوة celite وتركز بعدئذ المادة المرشحة بالشفط. ترفع المادة المتخلطة الخام في dichloromethane وتغسل مع ماء. يجرى بعدئذ تحليل كروماتوجرافي silica (مستوى متدرج: صفر - ١٠٠% ethyl acetate في heptanes) لإنتاج المركب (60) (١٢١ مجم، ٥٩%) كمادة صلبة بلون أبيض باهت. 5

LC-MS: m/z 800 [M+H+], زمن الاستبقاء = ٢,٢٥ دقيقة.

مستحضر

(S)-1-Chloromethyl-5-hydroxy-1,2-dihydro-benzo[e]indole-3-carboxylic acid

[3-((S)-1-chloromethyl-5-hydroxy-1,2-dihydro-benzo[e]indol-3-yl)-3-oxo-propyl]-amide (31). 10



خطوة ١: إلى ورق مستدير القاع يحتوي على المركب (2) (٢٠٠ مجم، ٥٥٥ مللي جزيء جرامي) في dichloromethane (١٠ مليلتر) يضاف بالتقطيط،

3-Isocyanato-propionic acid methyl ester 61 (٧٩ مجم، ٥٥٥ مللي جزيء جرامي) و Triethylamine (٥,٠ مليلتر). يقلب التفاعل لمدة ٣ ساعات. يركز خليط التفاعل الخام بالشفط ويسترجع مرة أخرى في ٢٥ مليلتر من dichloromethane وينقل إلى قمع فصل. تغسل الطبقة العضوية مع ١ جزيئي جرامي HCl (٣ مرات)، ماء (٣ مرات)، ومحلول ملحي (مرتين). تجفف الطبقة العضوية فوق Sodium Sulfate، ترشح وتركز المادة المرشحة إلى مادة صلبة خام. يجرى بعدئذ تحليل كروماتوجرافي silica (مستوى متدرج: صفر - ١٠٠% ethyl 20

acetate في heptanes) لإنتاج المركب (62) (٠,٢٣١ مجم، ٨٩٪) كمادة صلبة بلون أبيض باهت. LC-MS: m/z 467 [M+H+], زمن الاستبقاء = ٢,١١ دقيقة. يوافق تحليل NMR

- خطوة ٢: في دورق مستدير القاع مجهز مع قضيب تقليب محتوى على المركب 62 (٢٣٠ مجم، ٠,٤٩٣ مللي جزئي جرامي) يضاف ٥ ملليلتر ١ جزئي جرامي HCl (مائي) في ٥ ملليلتر من tetrahydrofuran. يقلب المحلول لمدة ٣ ساعات عند ٧٠° مئوية. يركز خليط التفاعل بالشفط ويرفع في ٥٠٪ dichloromethane في heptane ويركز بالشفط. يتكرر هذا ثلاث مرات لتوفير المركب (63) (١٨٠ مجم، ٨٣٪) كمادة صلبة بلون أبيض عند التركيز. LC-MS: m/z 439 [M+H+], زمن الاستبقاء = ١,٨٣ دقيقة.
- خطوة ٣: في دورق مستدير القاع مطهر مع N₂، محتوى على (63) (١١٠ مجم، ٠,٢٥٠ مللي جزئي جرامي) في ٥ ملليلتر من DCM لا مائي يضاف Oxalyl Chloride (٠,٢٥٠ مللي جزئي جرامي، ٠,٠٢ ملليلتر). إلى هذا المحلول تضاف نقطة واحدة من N, N-dimethylformamide. يقلب خليط التفاعل لمدة ٣ ساعات ويركز بالشفط إلى المادة المتخلطة الخام. ترفع المادة المتخلطة في dichloromethane (١٠ ملليلتر) وتضاف بالتقطيط إلى دورق مستدير القاع محتوى على المركب 2 (٩٠ مجم، ٢٥٠ مللي جزئي جرامي) في ١٠ ملليلتر من dichloromethane و triethylamine (٠,٥ ملليلتر). يركز خليط التفاعل الخام بالشفط ويسترجع مرة أخرى في ١٥ ملليلتر من dichloromethane وينقل إلى قمع فصل. تغسل الطبقة العضوية مع ١ جزئي جرامي HCl (٣ مرات)، ماء (٣ مرات)، ومحلول ملحي (مرتين). تجفف الطبقة العضوية فوق Sodium Sulfate، ترشح وتركز المادة المرشحة إلى مادة صلبة خام. يجرى بعدئذ تحليل كروماتوجرافي silica (مستوى متدرج: صفر - ١٠٠٪ ethyl acetate في heptanes) لإنتاج المركب (64) (٨٠ جم، ٤٣٪) كمادة صلبة بلون أبيض باهت. LC-MS: m/z 744 [M+H+], زمن الاستبقاء = ٢,٦٠ دقيقة.

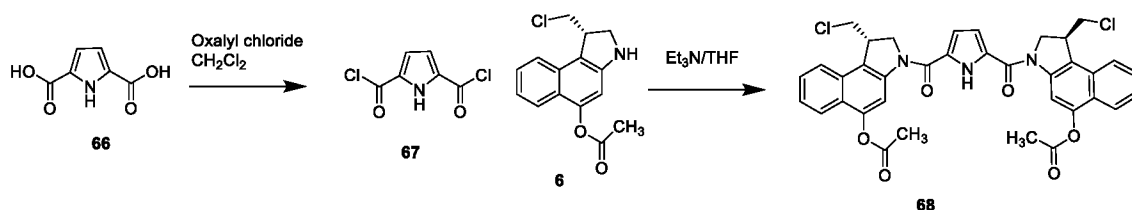
- خطوة ٤: يبرد إلى صفر° مئوية باستخدام حمام ثلج المركب (64) (٧٥ مجم، ٠,١٠٠ مللي جزئي جرامي) في ١٠ ملليلتر من tetrahydrofuran تحت نيتروجين. يضاف بعدئذ بلاديوم ١٠ وزن٪ على كربون منشط (٢٥ مجم، ٠,٢٤ مللي جزئي جرامي) ثم إضافة بطيئة بالتقطيط ١ ملليلتر من ٢٥٪ ammonium formate في ماء. يترك التفاعل ليقرب عند

صفر° مئوية لمدة ٥ ساعات. يرشح بعدئذ التفاعل خلال حشوة celite وتركز بعدئذ المادة المرشحة بالشفط. ترفع المادة المتخلفة الخام في dichloromethane وتغسل مع ماء. تتركز الطبقة dichloromethane ويضاف ٢ مليلتر من ١ جزئي جرامي HCl (مائي) ويركز. ترفع المادة المتخلفة في ethyl acetate وترشح المواد الصلبة لتوفير المركب (65) كمادة صلبة بلون أبيض. (١٥ مجم، ٢٦٪). LC-MS: m/z 564 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ١,٨٨ دقيقة.

5

مستحضر

(1S,1'S)-3,3'-(1H-pyrrole-2,5-dicarbonyl)bis(1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-5,3-diyl) diacetate [68]



10

خطوة ١: يذاب 1H-pyrrole-2,5-dicarboxylic acid (المركب 32، ٥٠ مجم، ٠,٣ ملي جزئي جرامي) في THF (٥ مليلتر) عند صفر° مئوية، يضاف oxalyl chloride (٠,٤ مليلتر، ٢ جزئي جرامي في CH₂Cl₂، ٠,٨ ملي جزئي جرامي)، ثم نقطتين من DMF. يقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ٥ دقائق، بعدئذ عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يركز بالشفط لإعطاء 1H-pyrrole-2,5-dicarbonyl dichloride (33) كمادة صلبة بلون أصفر، التي تستخدم في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية.

15

خطوة ٢: يذاب في THF (١٢ مليلتر) عند صفر° مئوية، يضاف

1H-pyrrole-2,5-dicarbonyl dichloride (المركب 33، من الخطوة ٢)، ثم Et₃N

(٠,٢٨ مليلتر). يقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ٥ دقائق، وعند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣

ساعات. يركز الخليط بالشفط، وتعالج المادة المتخلفة مع MeOH لإعطاء مادة صلبة بلون

20

رمادي. تجمع المادة الصلبة بالترشيح لإعطاء المنتج الخام كمادة صلبة بلون رمادي. ينقى الخام

بواسطة Gilson HPLC (TFA ٠,٠٢٪ / ACN، ماء) لإعطاء المنتج النقي

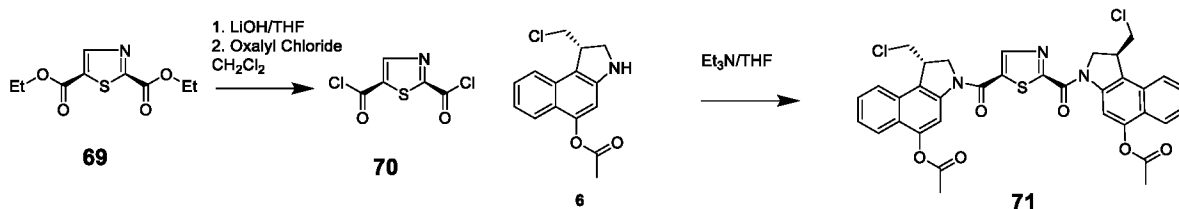
(1S,1'S)-3,3'-(1H-pyrrole-2,5-dicarbonyl)bis(1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-5,3-diyl) diacetate (المركب 34، ٦٠ مجم، ٣٠٪). LC-MS: m/z 670.4 [M + H]. زمن الاستبقاء = ٢,٢٠ دقيقة.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 11.77 (s), 8.17 (s), 8.06 (d), 7.92 (d), 7.65 (t), 7.52 (t), 4.80 (t), 4.5 (d), 4.41 (s), 4.10 (d), 4.02 (m), 2.10 (s).

5

مستحضر

(1S,1'S)-3,3'-(thiazole-2,5-dicarbonyl)bis(1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-5,3-diyl) diacetate [71]



10

خطوة ١: يذاب Diethyl thiazole-2,5-dicarboxylate (المركب 35، ٣٤٨ مجم، ١,٥ مللي جزيء جرامي) في THF (١٠ مليلتر)، يضاف محلول من LiOH · H₂O (٣٨٣ مجم، ٩ مللي جزيء جرامي) في ماء (٥ مليلتر) عند صفر° مئوية. يقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة، ثم عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات. يركز بالشفط لإزالة THF، وتحمض المادة

المتخلفة عن طريق إضافة ١ جزيئي جرامي من محلول HCl مائي ١ جزيئي جرامي إلى أس

15

هيدروجيني حوالي ٤-٥. تجمع المادة الصلبة الناتجة بالترشيح لإعطاء

thiazole-2,5-dicarboxylic acid كمادة صلبة بلون أبيض (٦٣ مجم، ٢٤٪). يذاب

Thiazole-2,5-dicarboxylic acid (٢٠ مجم، ٠,١٢ مللي جزيء جرامي) في THF (٢ مليلتر)، يضاف

oxalyl chloride (٠,١٨ مليلتر، ٢ جزيئي جرامي في DCM) عند

صفر° مئوية، ثم نقطتين من DMF. يقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ٥ دقائق، ثم عند درجة

20

حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يركز بالشفط لإعطاء acid chloride 70 المقابل كمادة صلبة

بلون أبيض.

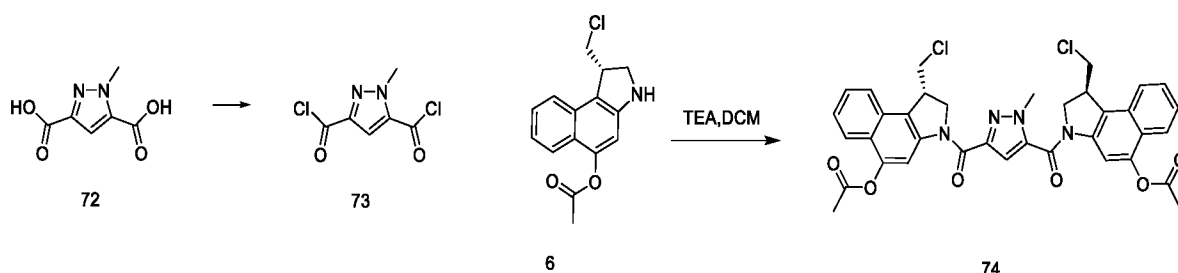
خطوة ٢: تعلق المادة الصلبة ذات اللون الأصفر 5 في THF (٣ مليلتر)، يضاف acid chloride من الخطوة ٢، ثم Et₃N (٠,٠٥ مليلتر، ٠,٤ مللي جزئي جرامي) عند صفر° مئوية. يقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ٥ دقائق، وبعدئذ عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يركز خليط التفاعل بالشفط، وتنقى المادة المتخلفة بواسطة Gilson HPLC لإعطاء المركب المرغوب 71 كمادة صلبة بلون أصفر (٣,٦ مجم، ٣,٩%). LC-MS: m/z 688.5 [M + H]. زمن الاستبقاء = ٢,٢٧ دقيقة.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 8.81 (s), 8.41 (s), 8.27 (s), 8.16 (m), 8.04 (m), 7.74 (m), 7.64 (m), 5.25 (d), 4.94 (q), 4.53 (m), 4.21 – 4.08 (m), 2.63 (s).

10 مستحضر من

acetic acid

(S)-3-[5-((S)-5-acetoxy-1-chloromethyl-1,2-dihydro-benzo[e]indole-3-carbonyl)-1-methyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-1-chloromethyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl ester (74).



15

في ورق مستدير القاع مطهر مع N₂، يحتوي على

1-Methyl-1H-pyrazole-3,5-dicarboxylic acid 38 (٢٠ مجم، ٠,١٢ مللي جزئي جرامي) في ٥ مليلتر من dichloromethane لامائي يضاف oxalyl chloride (٠,٢٤٨ مللي جزئي جرامي، ٠,٠٢٢ مليلتر). إلى هذا المحلول يضاف نقطة واحدة من N, N-dimethylformamide. يقلب خليط التفاعل لمدة ثلاث ساعات ويركز بالشفط إلى المادة

20

- يرشح التفاعل خلال حشوة celite وتغسل الكعكة مع محلول من ٤٠ ملليلتر methanol و ٤٠ ملليلتر dichloromethane. تتحد المواد العضوية وتركز بالشفط لتوفير مادة صلبة بلون أصفر فاتح. يضاف المحلول المقلب من هذه المادة الخام الصلبة في ٤٠ ملليلتر acetone عند صفر مئويّة، NaHCO_3 مائي (١ جزيئي جرامي، ٦٥ ملليلتر، ٦٤,٦ مللي جزيء جرامي) يليه إضافة بالتقطيط من Fmoc-Cl (٣,٣٤ جم، ١٢,٩ مللي جزيء جرامي) كمحلول في ٤٠ ملليلتر acetone. يخفف التفاعل مع ١٠٠ ملليلتر ماء ويستخلص مع ethyl acetate (١٠٠ ملليلتر، ٣ مرات). تتحد المواد العضوية مع ماء، محلول ملحي، تجفف فوق sodium sulfate، وتركز بالشفط. يُجرى بعدئذ تحليل كروماتوجرافي هلام Silica (مستوى متدرج: ١٢,٥٪ إلى ١٧٪ ethyl acetate في petroleum ether). تتحد أنابيب اختبار ملائمة وتركز بالشفط لإنتاج مادة صلبة بلون أبيض. تُعلق بعدئذ المادة الخام في HCl مائي (٣ جزيئي جرامي، ٦٠ ملليلتر) و ٨٠ ملليلتر dioxane. يسخن التفاعل إلى إعادة تكثيف البخار ثم يُترك ليقرب عند إعادة تكثيف البخار لمدة حوالي ١٦ ساعة. يركز التفاعل بعدئذ بالشفط لإزالة معظم dioxane. يستخلص الطور المائي بعدئذ مع ethyl acetate (١٠٠ ملليلتر، مرتين). تتحد المواد العضوية، تغسل مع محلول ملحي، تجفف فوق sodium sulfate، وتركز بالشفط. يُجرى بعدئذ تحليل كروماتوجرافي هلام Silica (مستوى متدرج: ٨,٣٪ إلى ٢٥٪ methanol في dichloromethane). تتحد أنابيب اختبار ملائمة وتركز بالشفط ثم تنقى مرة أخرى بواسطة تحليل HPLC تحضير (الطريقة (م)، باستخدام مستوى متدرج ٥٠٪ (ب) إلى ٨٠٪ (ب) خلال ٣٠ دقيقة، ثم ٩٥٪ خلال ٥ دقائق) لتوفير 76 (٤٠٠ مجم، ١٢٪، ٣ خطوات) كمادة صلبة بلون أبيض.
- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.81–7.79 (d, 2H), 7.72–7.71 (d, 2H), 7.42–7.38 (m, 2H), 7.34–7.31 (m, 2H), 4.35–4.33–7.33 (d, 2H), 4.22–4.19 (m, 1H), 2.28–2.26 (d, 4H), 1.93–1.91 (d, 2H).
- خطوة ٢: باتباع الإجراء العام (أ) باستخدام 76 (٩٠ مجم، ٤٠ مللي جزيء جرامي)، oxalyl chloride (٠,٣٣ ملليلتر، ٠,٣٩ مللي جزيء جرامي)، THF (٨ ملليلتر) ونقطة واحدة من DMF، يُحضر 77 كمادة صلبة بلون أبيض مائل للصفرة (٧٩ مجم، كمي). يستخدم 77 الخام مباشرة في الخطوة التالية كما هو.

- خطوة ٣: باتباع الإجراء العام (ب) باستخدام 6 (١٠٣ مجم، ٠,٣٣١ مللي جزيء جرامي)، 77 (٧٠ مجم، ٠,١٦ مللي جزيء جرامي)، pyridine (٠,٥١ ملليتر، ٠,٦٣ مللي جزيء جرامي) و THF (١٢ ملليتر) تُحضر مادة خام. يركز التفاعل بالشفط يُذاب في DMSO ويُحقن إلى ١٢ جم عمود مسبق C18 (الذي يتوازن مسبقا مع acetonitrile ثم مع ماء، مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور). تنقى المادة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ٣٠٪ إلى ٩٥ % acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢ % TFA في كل طول). تُركز أنابيب اختبار ملائمة باستخدام مولد شفط لإنتاج 78 (٢٣ مجم، ١٦٪) كمادة صلبة بلون بني فاتح. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 922.0 $[M+H]^+$ ، زمن الاستبقاء = ٢,٥٩ دقيقة.
- 10 خطوة ٤: إلى محلول مقلب من 78 (١٧,٩ مجم، ٠,٠١٩ مللي جزيء جرامي) في ١ ملليتر DMF، يضاف DMAP (٤٧,٤ مجم، ٠,٣٨٨ مللي جزيء جرامي). يترك التفاعل ليقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٦٠ دقيقة. يُحقن التفاعل الخام في ٥ جم عمود مسبق C18 (الذي يتوازن مسبقا مع acetonitrile ثم مع ماء، مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور). تنقى المادة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ٣٠٪ إلى ٩٥ % acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور). تركيز أنابيب اختبار ملائمة باستخدام مولد شفط لإنتاج 79 (٦,١ مجم، ٣٩٪) كمادة صلبة بلون بني فاتح. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 700.1 $[M+H]^+$ ، زمن الاستبقاء = ١,٤٧ دقيقة.
- 15 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.26–10.17 (m, 2H), 8.28–8.24 (m, 2H), 8.11–8.06 (d, 2H), 8.00–7.95 (d, 2H), 7.71–7.64 (t, 2H), 7.60–7.53 (t, 2H), 4.56–4.37 (m, 6H), 4.18–4.05 (m, 4H), 2.83–2.59 (m, 8H), 2.49–2.37 (m, 6H).

مستحضر

(1S,4S)-bicyclo[2.1.1]hexane-1,4-diylbis[carbonyl(1S)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indole-3,5-diyl] diacetate 82.

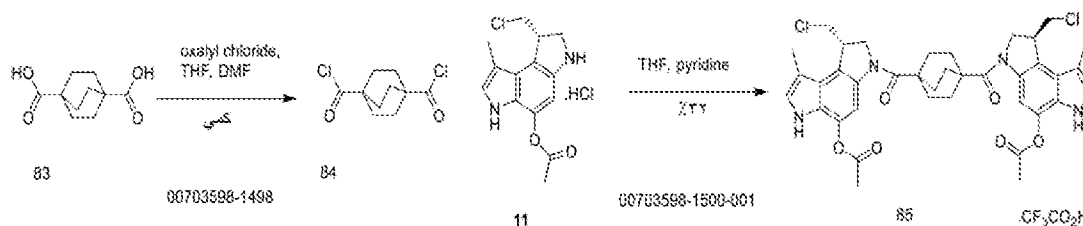
5 كمادة صلبة بلون أبيض مائل للصفرة (٣٩ مجم، كمي). يستخدم 81 خام مباشرة في الخطوة التالية كما هو .

(ب): m/z 685.2 $[M+H]^+$ ، زمن الاستبقاء = ٢,١٦ دقيقة.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.23 (s, 2H), 8.03–7.99 (d, 2H), 7.92–7.87 (d, 2H), 7.63–7.57 (t, 2H), 7.51–7.44 (t, 2H), 4.47–4.25 (m, 6H), 4.13–3.98 (m, 4H), 2.47 (s, 6H), 2.27–2.07 (m, 8H).

مستحضر

bicyclo[2.2.2]octane-1,4-diylbis[carbonyl(1*S*)-1-(chloromethyl)-8-methyl-1,6-dihydropyrrolo[3,2-*e*]indole-3,5(2*H*)-diyl] diacetate 85.



خطوة ١: باتباع الإجراء العام (أ) باستخدام bicyclo[2.2.2]octane-1,4-

dicarboxylic acid 83 (١٦ مجم، ٠,٠٨١ مللي جزيء جرامي)، oxalyl chloride (٠,٠١٥، ٠,١٧ ملليتر، ٠,١٧ مللي جزيء جرامي)، THF (٥ ملليتر) ونقطة واحدة من DMF، يُحضر ٨٤ كمادة صلبة بلون أبيض مائل للصفرة (١٩ مجم، كمي). يستخدم 84 الخام مباشرة في الخطوة التالية كما هو. 5

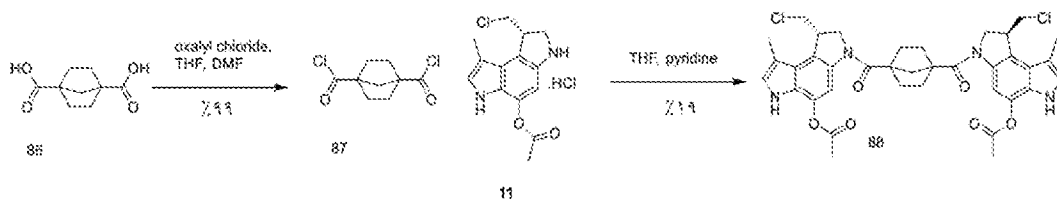
خطوة ٢: باتباع الإجراء العام (ب) باستخدام 189 (٥٠,٩ مجم، ٠,١٤٥ مللي جزيء

جرامي)، 84 (١٧ مجم، ٠,٠٧٢٣ مللي جزيء جرامي)، pyridine (٠,٢٣٣ ملليتر، ٠,٢٨٩ مللي جزيء جرامي) و THF (٤ ملليتر)، والتنقية باستخدام تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ١٠٪ إلى ٧٥٪ acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢٪ TFA في كل طور)، ينتج 85 (٢١,٦ مجم، ٣٢٪) كمادة صلبة بلون أبيض. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 719.3 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ٢,٢٧ دقيقة. 10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.00 (s, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.19 (s, 2H), 4.68-4.62 (m, 2H), 4.27-4.19 (m, 2H), 4.06-3.94 (m, 4H), 3.65-3.57 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 12H), 2.12-1.96 (m, 12H).

15 مستحضر

bicyclo[2.2.1]heptane-1,4-diylbis[carbonyl(1S)-1-(chloromethyl)-8-methyl-1,6-dihydropyrrolo[3,2-e]indole-3,5(2H)-diyl] diacetate 88.



خطوة ١: باتباع الإجراء العام (أ) باستخدام bicyclo[2.2.1]heptane-1,4-

dicarboxylic acid 86 (١٦ مجم، ٠,٠٨٧ مللي جزيء جرامي)، oxalyl chloride (٠,٠١٦، ٠,١٨ ملليتر، ٠,١٨ مللي جزيء جرامي)، THF (٥ ملليتر) ونقطة واحدة من DMF، يُحضر 87 20

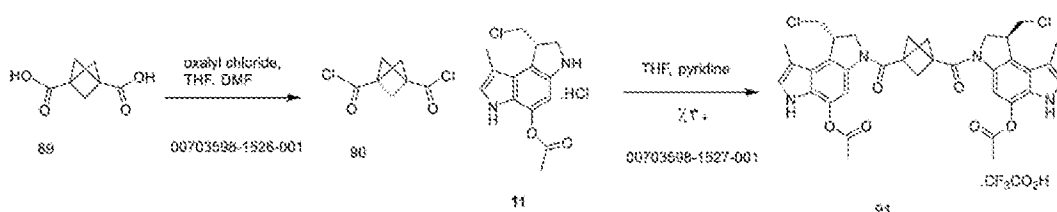
كمادة صلبة بلون أبيض مائل للصفرة (١٩ مجم، ٩٩٪). يستخدم 87 الخام مباشرة في الخطوة التالية كما هو.

خطوة ٢: باتباع الإجراء العام (ب) باستخدام 189 (٥٤,١ مجم، ٠,١٥٤ مللي جزئي جرامي)، 87 (١٧ مجم، ٠,٠٧٦٩ مللي جزئي جرامي)، pyridine (٠,٠٢٤٨ ملليلتر، ٠,٣٠٨ مللي جزئي جرامي) و THF (٤ ملليلتر)، والتنقية بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ١٠٪ إلى ٧٥٪ acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢٪ TFA في كل طور)، ينتج 88 (١٣,٦ مجم، ١٩٪) كمادة صلبة بلون بني فاتح. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 705.3 [M+H]⁺, زمن الاستبقاء = ٢,٣٢ دقيقة.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.02 (s, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.19 (s, 2H), 4.50-4.45 (d, 2H), 4.26-4.16 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.65-3.58 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 12H), 2.22-2.03 (m, 10H).

مستحضر

bicyclo[1.1.1]pentane-1,3-diylbis[carbonyl(1S)-1-(chloromethyl)-8-methyl-1,6-dihydropyrrolo[3,2-e]indole-3,5(2H)-diyl] diacetate 91.



خطوة ١: باتباع الإجراء العام (أ) باستخدام bicyclo[1.1.1]pentane-1,3-

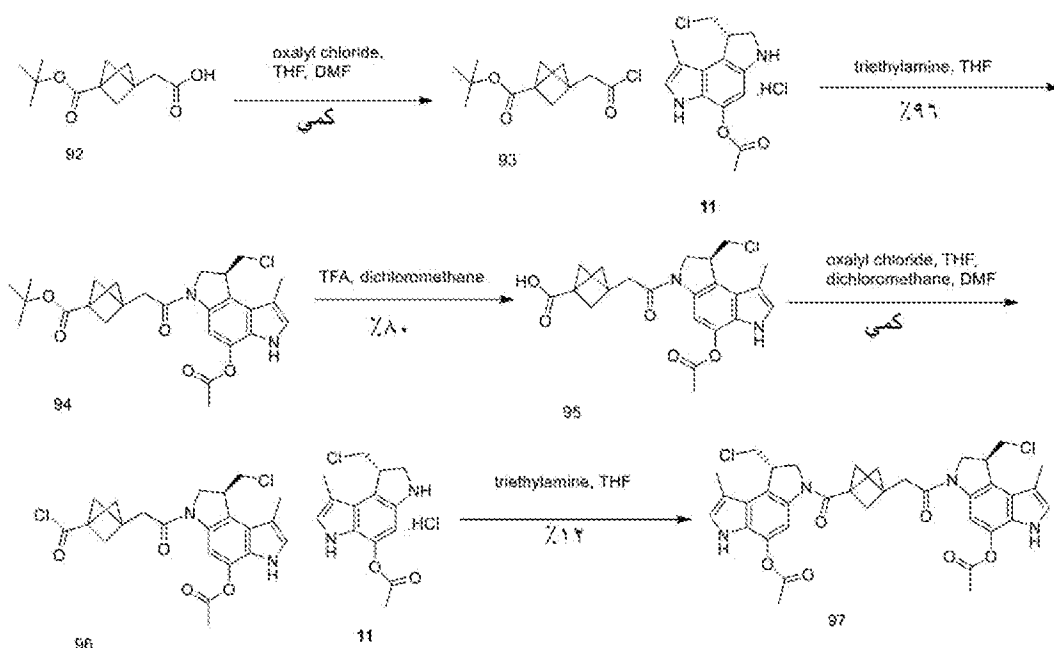
dicarboxylic acid 89 (٣١ مجم، ٠,٢٠ مللي جزئي جرامي)، oxalyl chloride (٠,٠٢٥ ملليلتر، ٠,٤٠ مللي جزئي جرامي)، THF (٨ ملليلتر) ونقطة واحدة من DMF، يحضر 90 كمادة صلبة بلون أبيض مائل للصفرة (٤٠ مجم، كمي). يستخدم 90 الخام مباشرة في الخطوة التالية كما هو.

خطوة ٢: باتباع الإجراء العام (ب) باستخدام 189 (١٤٢ مجم، ٠,٤٠٤ مللي جزئي جرامي)، 90 (٣٩ مجم، ٠,٢٠ مللي جزئي جرامي)، pyridine (٠,٠٦٥ ملليلتر، ٠,٨١ مللي جزئي جرامي) و THF (١٢ ملليلتر)، والتنقية باستخدام تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ١٠٪ إلى ٧٥٪ acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢٪ TFA في كل طور)، ينتج 91 (٤٥,٥ مجم، ٣٠٪) كمادة صلبة بلون رمادي فاتح. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 677.2 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ١,٨٩ دقيقة.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.04 (s, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.36-4.26 (m, 2H), 4.18-4.08 (m, 2H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.77-3.66 (m, 2H), 2.56 (s, 6H), 2.41-2.31 (m, 12H).

10 مستحضر

(8S)-6-[(3-[[[(1S)-5-(acetyloxy)-1-(chloromethyl)-8-methyl-1,6-dihydropyrrolo[3,2-e]indol-3(2H)-yl]carbonyl]bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)acetyl]-8-(chloromethyl)-1-methyl-3,6,7,8-tetrahydropyrrolo[3,2-e]indol-4-yl acetate 97.



15

- خطوة ١: باتباع الإجراء العام (أ) باستخدام 2-(2-tert-butoxy-3-oxoethyl)bicyclo[1.1.1] pentane-1-carboxylic acid 92 [Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 242-250] (٩٠ مجم، ٠,٤٠ مللي جزئيء جزئيء في ٠,٠٤١ ملليلتر، ٠,٤٧٧ مللي جزئيء جرامي)، THF (٨ ملليلتر) (جرامي)، oxalyl chloride (٠,٠٤١ ملليلتر، ٠,٤٧٧ مللي جزئيء جرامي)، DMF من نقطة واحدة من 93 كمادة صلبة بلون أبيض مائل للصفرة (١٠٣ مجم، كمي). 5 يستخدم 93 الخام مباشرة في الخطوة التالية كما هو.
- خطوة ٢: باتباع الإجراء العام (ب) باستخدام 11 (١٤١ مجم، ٠,٤٠ مللي جزئيء جزئيء جرامي)، 93 (٩٨ مجم، ٠,٤٠ مللي جزئيء جرامي)، triethylamine (٠,١٦٨ ملليلتر، ١,٢٠ مللي جزئيء جرامي) و THF (٣٠ ملليلتر)، والتنقية باستخدام تحليل كروماتوجرافي هلام silica (مستوى متدرج: صفر % إلى ٣٥ % acetone في heptane)، ينتج 94 (١٨٨ مجم، ٩٦ %) كمادة صلبة بلون أبيض مائل للصفرة. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 487.2 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ٢,٠٤ دقيقة.
- خطوة ٣: إلى محلول مقلب من 94 (١٨٤ مجم، ٠,٣٧٨ مللي جزئيء جرامي)، في ٨ ملليلتر dichloromethane، يضاف TFA (٤ ملليلتر، ٥٢ مللي جزئيء جرامي). يترك التفاعل ليقب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٤٥ دقيقة. يركز التفاعل بالشفط ويوضع تحت الشفط العالي لإنتاج 95 (١٦٤ مجم، ٨٠ %) كمادة صلبة بلون رمادي فاتح، التي تستخدم في الخطوة التالية بدون تنقية. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 431.7 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ١,٣٩ دقيقة.
- خطوة ٤: باتباع الإجراء العام (أ) باستخدام 95 (٥٥ مجم، ٠,١٠١ مللي جزئيء جرامي)، oxalyl chloride (٠,٠١٠٤ ملليلتر، ٠,١٢١ مللي جزئيء جرامي)، THF (٣ ملليلتر)، dichloromethane (١ ملليلتر) ونقطة واحدة من DMF، يُحضر 96 كمادة صلبة بلون أبيض مائل للصفرة (٤٦ مجم، كمي). يستخدم 96 الخام مباشرة في الخطوة التالية كما هو.
- خطوة ٥: باتباع الإجراء العام (ب) باستخدام 11 (٣١,٣ مجم، ٠,٠٨٩ مللي جزئيء جزئيء جرامي)، 96 (٤٠ مجم، ٠,٠٨٩ مللي جزئيء جرامي)، pyridine (٠,٠٢١٥ ملليلتر، ٠,٢٦٧ مللي جزئيء جرامي).

مللي جزئي جرامي) و THF (٨ مليلتر)، والتنقية باستخدام تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ١٠٪ إلى ٧٠٪ acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢٪ TFA في كل طور)، ينتج 97 (١٠,١ مجم، ١٢٪) كمادة صلبة بلون رمادي فاتح. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 691.3 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ١,٩٣ دقيقة.

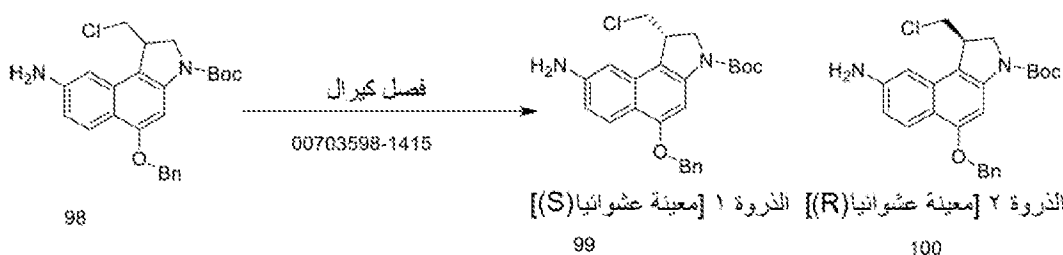
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.02 (s, 2H), 7.86–7.72 (d, 2H), 7.19 (s, 2H), 4.43–4.36 (m, 1H), 4.28–4.14 (m, 3H), 4.13–4.05 (m, 2H), 3.96–3.89 (m, 2H), 3.68–3.60 (m, 2H), 2.89–2.82 (m, 2H), 2.73–2.66 (m, 2H), 2.40–2.30 (m, 12H), 2.24–2.15 (m, 6H).

مستحضر

tert-butyl (1S)-8-amino-5-(benzyloxy)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indole-3-carboxylate 99

و

tert-butyl (1R)-8-amino-5-(benzyloxy)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indole-3-carboxylate 98.



15

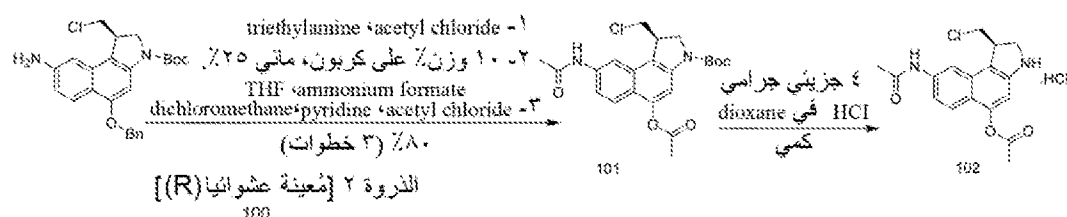
98 tert-butyl 8-amino-5-(benzyloxy)-1-(chloromethyl)-1,2- difenel dihydro-3H-benzo[e]indole-3-carboxylate [مُحضر باستخدام الكيمياء الموصوفة في J. Med. Chem. 2012, 55, 5878–5886 باستخدام تحليل كروماتوجرافي مائع فائق الحرج (الطريقة (ل)). تُركّز الذروة ١ بالشفط لإنتاج 99 (٣٨٥ مجم) المُعين عشوائياً مثل (S). LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 439.1 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ٢,٣٤ دقيقة. تُركّز

20

الذروة ٢ بالشفط لإنتاج 100 (٤٠١ مجم) المُعين عشوائياً مثل (R). LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 439.1 [M+H]⁺, زمن الاستبقاء = ٢,٣٤ دقيقة.

مستحضر

tert-butyl (1R)-8-(acetylamino)-5-(acetyloxy)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indole-3-carboxylate 102



خطوة ١: إلى محلول مقلب من 99 (٦٠ مجم، ٠,١٤ مللي جزئ جرامي) في ٦ ملليلتر dichloromethane عند صفر° مئوية، يضاف acetyl chloride (٠,٠١٥ ملليلتر، ٠,٢٠٦ مللي جزئ جرامي) يليه triethylamine (٠,٠٢٩ ملليلتر، ٠,٢٠٦ مللي جزئ جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند صفر° مئوية لمدة دقيقة واحدة ثم يترك ليبدأ إلى درجة حرارة الغرفة. يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٢٥ دقيقة. يخفف التفاعل مع

dichloromethane ثم ينقل إلى قمع فصل. تنفصل الطبقة العضوية، ثم تغسل مع HCl ١ عياري، ثم ماء. تجفف الطبقة العضوية فوق sodium sulfate، ترشح ثم تركز بالشفط لإنتاج مادة صلبة بلون برتقالي. إلى محلول مقلب من المادة الخام في ٤ ملليلتر THF عند صفر° مئوية، يضاف Pd ١٠ وزن٪ على كربون (٤٥ مجم) يليه محلول ٢٥٪ ammonium formate مائي (٠,٣ ملليلتر). يترك التفاعل ليقرب عند صفر° مئوية لمدة حوالي ٤ ساعات. يخفف التفاعل مع

THF و ether. يضاف Sodium sulfate ويرشح التفاعل خلال حشوة رقيقة من celite. تركز المواد العضوية بالشفط وتوضع تحت الشفط العالي لإنتاج مادة صلبة بلون بني فاتح. إلى محلول مقلب من مادة خام في ٦ ملليلتر من dichloromethane عند صفر° مئوية، يضاف acetyl chloride (٠,٠١٥ ملليلتر، ٠,٢١١ مللي جزئ جرامي) يليه pyridine (٠,٠١٧ ملليلتر،

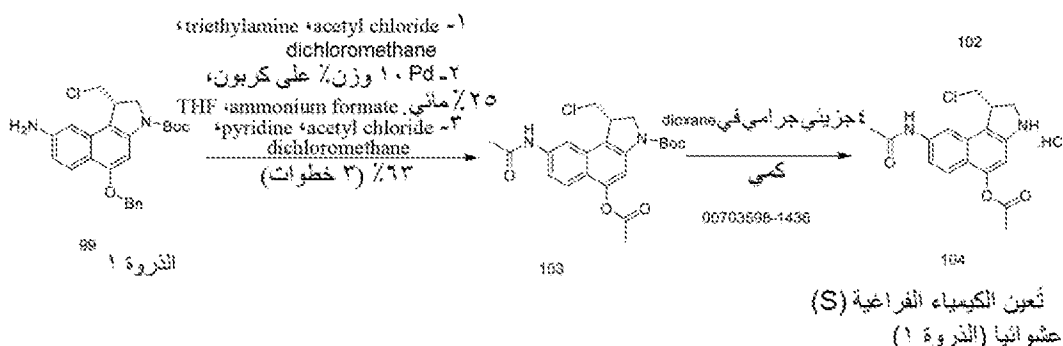
٠,٢١١ مللي جزئ جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند صفر° مئوية لمدة حوالي دقيقة واحدة ثم يترك ليبدأ إلى درجة حرارة الغرفة. يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٢٥

دقيقة. يركز التفاعل بالشفط. يُجرى بعدئذ تحليل كروماتوجرافي هلام Silica (مستوى متدرج: صفر % إلى ٤٥ % acetone في heptane). تتحد أنابيب اختبار ملائمة وتركز بالشفط لإنتاج 101 (٤٩ مجم، ٨٠ %، ٣ خطوات) كمادة صلبة بلون أبيض مائل للصفرة. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 455.9 [M+Na]+23، زمن الاستبقاء = ٢,٠٥ دقيقة.

5 خطوة ٢: إلى ورق مستدير القاع يحتوي على 101 (٤٥ مجم، ٠,١٠ مللي جزئي جزيء جرامي)، يضاف ٤ جزئي جرامي HCl في dioxane (٦ مليلتر، ٢٤ مللي جزئي جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ساعتين. يركز التفاعل بالشفط ويوضع تحت الشفط العالي لإنتاج 102 (٤٢ مجم، كمي) كمادة صلبة بلون بني داكن. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 333.0 [M+H]+، زمن الاستبقاء = ١,٦٥ دقيقة.

10 مستحضر

tert-butyl (1S)-8-(acetylamino)-5-(acetyloxy)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indole-3-carboxylate 103



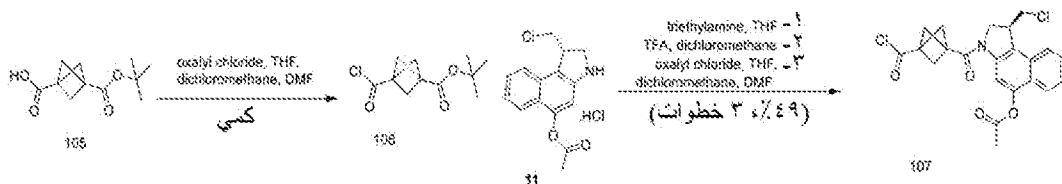
خطوة ١: إلى محلول مقلب من 99 (٦٥ مجم، ٠,١٥ مللي جزئي جرامي) في ٦ مليلتر dichloromethane عند صفر° مئوية، يضاف acetyl chloride (٠,١٦ مليلتر، ٠,٢٢ مللي جزئي جرامي) يليه triethylamine (٠,٣١ مليلتر، ٠,٢٢ مللي جزئي جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند صفر° مئوية لمدة حوالي دقيقة واحدة ثم يترك ليذفأ إلى درجة حرارة الغرفة. يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٢٥ دقيقة. يخفف التفاعل مع dichloromethane ثم ينقل إلى قمع فصل. تنفصل الطبقة العضوية، ثم تغسل مع HCl ١ عياري، ثم ماء. تجفف الطبقة العضوية فوق sodium sulfate، ترشح ثم تركز بالشفط لإنتاج مادة صلبة بلون برتقالي. إلى 20

محلول مقلب من المادة الخام في ٤ مليلتر THF عند صفر° مئوية، يضاف Pd. ١٠ وزن % على كربون (٤٥ مجم) يليه محلول ٢٥ % ammonium formate مائي (٠,٥ مليلتر). يترك التفاعل ليقرب عند صفر° مئوية لمدة حوالي ٤ ساعات. يخفف التفاعل مع THF و ether. يضاف Sodium sulfate ويرشح التفاعل خلال حشوة رقيقة من celite. تركب المواد العضوية بالشفط وتوضع تحت الشفط العالي لإنتاج مادة صلبة بلون بني فاتح. إلى محلول مقلب من المادة الخام في ٨ مليلتر dichloromethane عند صفر° مئوية، يضاف acetyl chloride (٠,١٥ مليلتر، ٠,٢١ ملي جزئ جرامي) يليه pyridine (٠,١٧ مليلتر، ٠,٢١ ملي جزئ جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند صفر° مئوية لمدة حوالي دقيقة واحدة ثم يترك ليبدأ إلى درجة حرارة الغرفة. يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٢٥ دقيقة. يركز التفاعل بالشفط. يُجرى بعدئذ تحليل كروماتوجرافي هلام Silica (مستوى متدرج: صفر % إلى ٢٥ % acetone في heptane). تتحد أنابيب اختبار ملائمة وتركب بالشفط لإنتاج ١٠٣ (٣٩,١ مجم، ٦٣ %، ٣ خطوات) كمادة صلبة بلون أبيض. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 455.0 [M+Na]⁺+23، زمن الاستبقاء = دقيقتين.

خطوة ٢: إلى ورق مستدير القاع يحتوي على ١٠٣ (٣٧ مجم، ٠,٠٨٥ ملي جزئ جرامي)، يضاف ٤ جزئي جرامي HCl في dioxane (٤ مليلتر، ١٦ ملي جزئ جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ساعتين. يركز التفاعل بالشفط ويوضع تحت شفط عالي لإنتاج ١٠٤ (٣٤ مجم، ٣٤ %، ٣ خطوات) كمادة صلبة بلون أخضر. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 333.0 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ١,٤١ دقيقة.

مستحضر

(1S)-3-{[3-(chlorocarbonyl)bicyclo[1.1.1]pent-1-yl]carbonyl}-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl 107.



خطوة ١: باتباع الإجراء العام (أ) باستخدام tert-3-

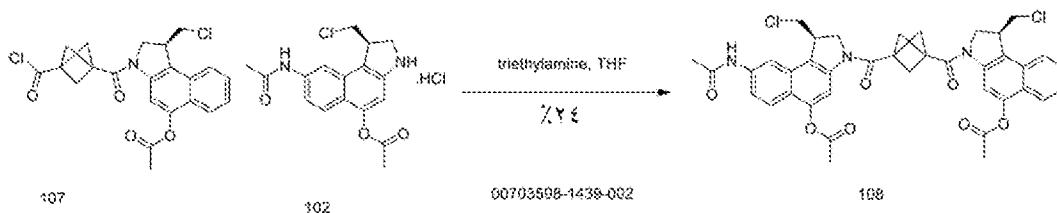
105 butoxycarbonylbicyclo[1.1.1] pentane-1-carboxylic acid (٢١٢ مجم، ١ مللي جزئي جرامي)، oxalyl chloride (٠,٠٩٤ مليلتر، ١,١٠ مللي جزئي جرامي)، THF (٣ مليلتر)، dichloromethane (٦ مليلتر) ونقطة واحدة من DMF، يُحضر 105 كمادة صلبة بلون أبيض مائل للصفرة (٢٣٥ مجم، كمي). يستخدم 105 الخام مباشرة في الخطوة التالية كما هو.

خطوة ٢: باتباع الإجراء العام (ب) باستخدام 11 (٣١١ مجم، ٠,٩٩٧ مللي جزئي جرامي)، 105 (٢٣٠ مجم، ٠,٩٩٧ مللي جزئي جرامي)، triethylamine (٠,٢٩٢ مليلتر، ٢,٠٩ مللي جزئي جرامي) و THF (٢٠ مليلتر)، والتنقية باستخدام تحليل كروماتوجرافي هلام silica (مستوى متدرج: ١٠٪ إلى ٧٥٪ acetone في heptane). تتحد أنابيب اختبار ملائمة وتركز بالشفط لإنتاج مادة صلبة بلون أبيض. إلى محلول مقلب من مادة خام في ١٠ مليلتر dichloromethane، يضاف TFA (٥ مليلتر، ٦٥ مللي جزئي جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٩٠ دقيقة. يركز التفاعل بالشفط. تذاب المادة مع dichloromethane، تنقل إلى قمع فصل ثم تغسل مع HCl مائي ١ عياري، محلول ملحي، وماء. تجفف الطبقة العضوية فوق sodium sulfate، ترشح، ثم تركز بالشفط قبل الوضع تحت الشفط العالي لإنتاج مادة صلبة بلون أبيض. باستخدام هذه المادة الخام وباتباع الإجراء العام (أ) مع oxalyl chloride (٠,٠١٠ مليلتر، ٠,١٢١ مللي جزئي جرامي)، THF (٤ مليلتر)، dichloromethane (٢ مليلتر) ونقطة واحدة من DMF، يُحضر 107 كمادة صلبة بلون أبيض (٥٢ مجم، ٤٩٪، ٣ خطوات). يُستخدم 107 الخام مباشرة في الخطوة التالية كما هو.

20 مستحضر

(1R)-8-(acetylamino)-3-[(3-{[(1S)-5-(acetyloxy)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl}bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-5-yl acetate

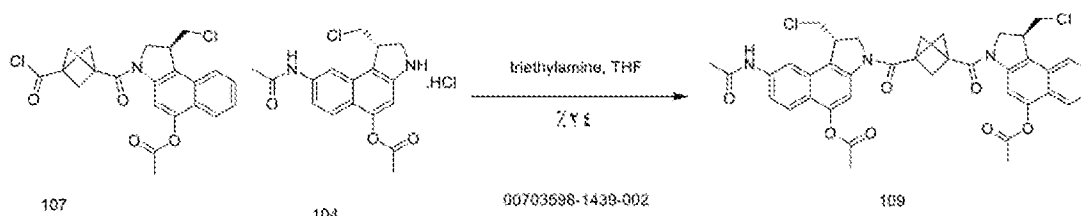
108



باتباع الإجراء العام (ب) باستخدام 107 (٢١ مجم، ٠,٠٥٧ ملي جزئ جرامي)، 102 (٢٤,٦ مجم، ٠,٠٥٧ ملي جزئ جرامي)، triethylamine (٠,٠٢٤ مليلتر، ٠,١٧١ ملي جزئ جرامي) و THF (٦ مليلتر)، وتنقية HPLC تحضير (الطريقة (ح) 1) ينتج 108 (٥,٨ مجم، ١٤%) كمادة صلبة بلون أبيض مائل للصفرة. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 728.1 $[M+H]^+$ زمن الاستبقاء = ٢,١٢ دقيقة.

مستحضر

(1S)-3-[(3-[(1S)-8-(acetylamino)-5-(acetyloxy)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl)bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl acetate 109



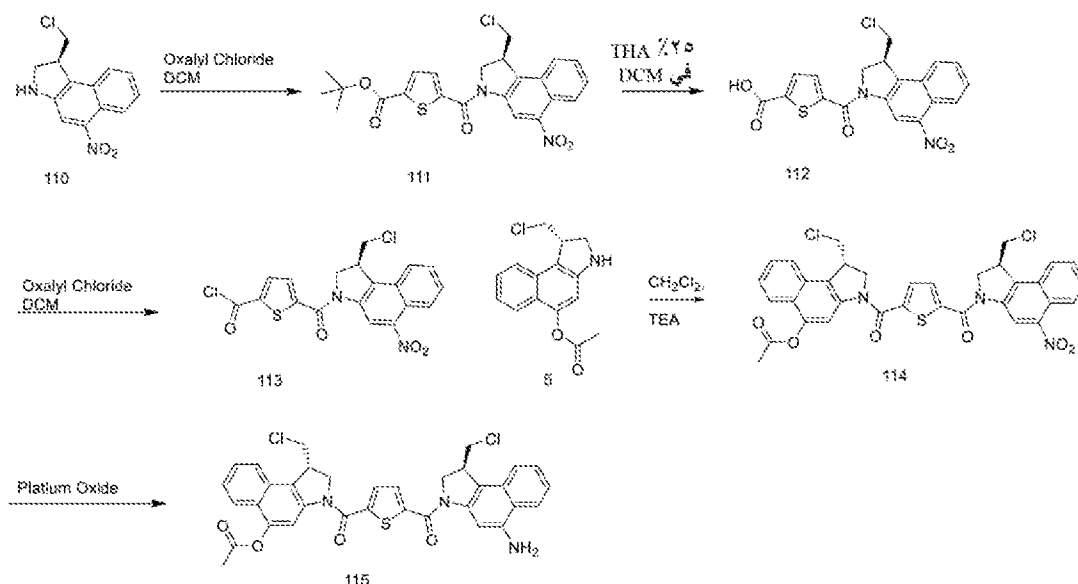
باتباع الإجراء العام (ب) باستخدام 107 (٢٩,٤ مجم، ٠,٠٦٨ ملي جزئ جرامي)، 104 (٢٥ مجم، ٠,٠٦٨ ملي جزئ جرامي)، triethylamine (٠,٠٢٨ مليلتر، ٠,٠٢٨ ملي جزئ جرامي) و THF (٨ مليلتر)، والتنقية باستخدام تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ١٠% إلى ٧٥% acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢% TFA في كل طور)، ينتج 109 (١١,٨ مجم، ٢٤%) كمادة صلبة بلون أبيض. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 728.0 $[M+H]^+$ زمن الاستبقاء = ٢,١٣ دقيقة.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.25 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.04–7.98 (m, 1H), 7.92–7.80 (m, 2H), 7.63–7.55 (m, 2H), 7.50–7.45 (m, 1H), 4.56–4.33 (m, 5H), 4.29–4.17 (m, 1H), 4.16–3.94 (m, 4H), 2.62 (s, 6H), 2.48–2.43 (m, 6H), 2.11 (s, 3H).

مستحضر 5

Acetic acid

(S)-3-[5-((S)-5-amino-1-chloromethyl-1,2-dihydro-benzo[e]indole-3-carbonyl)-thiophene-2-carbonyl]-1-chloromethyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl ester 115



10

خطوة ١: في دورق مستدير القاع مطهر مع N₂، يحتوي على

Thiophene-2,5-dicarboxylic acid mono-tert-butyl ester (١٥٢ مجم، ٠,٦٦

مللي جزئيء جرامي) في ٥ ملليلتر DCM لامائي يضاف Oxalyl Chloride (٠,٦٦ ملي

جزئيء جرامي، ٠,٠٦٦ ملليلتر). إلى هذا المحلول يضاف نقطة واحدة من N،

N-dimethylformamide. يقلب خليط التفاعل لمدة ٣ ساعات ويركز بالشفط إلى مادة متخلقة 15

خام. تضاف المادة المتخلقة بعدئذ إلى دورق مستدير القاع يحتوي على 110 (٢٠٠ مجم، ٠,٦٦

مللي جزئيء جرامي) في ١٥ ملليلتر dichloromethane لامائي. يقلب التفاعل لمدة ساعتين.

تخفف المادة المتخلقة مع ١٥ ملليلتر dichloromethane وتنقل إلى قمع فصل. تغسل الطبقة العضوية مع ١ جزيئي جرامي HCl (٣ مرات)، ماء (٣ مرات)، ومحلول ملحي (مرتين). تجفف الطبقة العضوية فوق Sodium Sulfate، ترشح وتركز إلى مادة صلبة خام. يُجرى بعدئذ تحليل كروماتوجرافي Silica (مستوى متدرج: صفر - ١٠٠ % Ethyl Acetate في Heptanes) لإنتاج 111 (١٨٥ مجم، ٥٨ %) كمادة صلبة بلون أصفر. LC-MS: m/z 473 [M+H⁺]; زمن الاستبقاء = ٢,٢٥ دقيقة.

خطوة ٢: 111 يضاف ١٠ ملليلتر من ٢٥ % trifluoro acetic acid في dichloromethane. يقلب التفاعل لمدة ٣٠ دقيقة. يركز خليط التفاعل الخام بالشفط لتوفير 112 كمادة صلبة بلون أصفر. LC-MS: m/z 416 [M+H⁺]; زمن الاستبقاء = ١,٦٥ دقيقة.

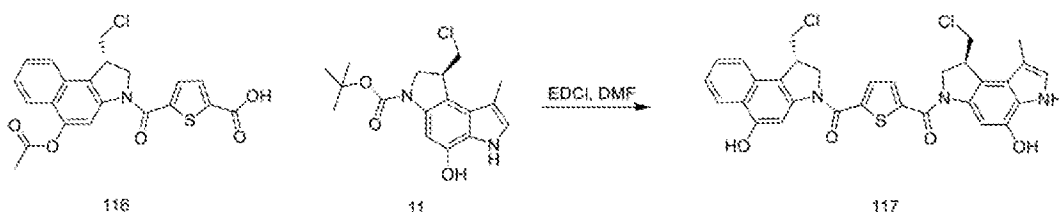
خطوة ٣: في دورق مستدير القاع مطهر مع N₂، يحتوي على 112 (١٠٠ مجم، ٠,٢٤ مللي جزيء جرامي) في ٥ ملليلتر DCM لامائي يضاف Oxalyl Chloride (٠,٢٤ مللي جزيء جرامي، ٠,٠٢ ملليلتر). إلى هذا المحلول يضاف نقطة واحدة من N, N-dimethylformamide. يقلب خليط التفاعل لمدة ٣ ساعات ويركز بالشفط لتوفير 113 كمادة صلبة بلون أصفر (١٠٠ مجم، ٠,٢٤ مللي جزيء جرامي، كمي). LCMS، يؤخذ في methanol: m/z 282. 0 [M+H⁺]; لأجل منتج متحلل مع methane. زمن الاستبقاء = ١,٩٥ دقيقة.

خطوة ٤: في دورق مستدير القاع يحتوي على 5 (٢٨ مجم، ٠,٠٩٢ مللي جزيء جرامي) في ٥ ملليلتر من dichloromethane يضاف 113 (٤٠ مجم، ٠,٠٩٢ مللي جزيء جرامي). يضاف بعدئذ Triethylamine (٠,٠٨٨ ملليلتر) ويقلب النظام لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة. يركز خليط التفاعل الخام بالشفط ويرفع مرة أخرى في ٢٥ ملليلتر dichloromethane وينقل إلى قمع فصل. تغسل الطبقة العضوية مع ١ جزيئي جرامي HCl (٣ مرات)، ماء (٣ مرات)، ومحلول ملحي (مرتين). تجفف الطبقة العضوية فوق Sodium Sulfate، ترشح وتركز المادة المرشحة إلى مادة صلبة خام. يُجرى تحليل كروماتوجرافي Silica (مستوى متدرج: صفر - ١٠٠ % Ethyl Acetate في heptanes) لإنتاج 114 (٤٠ مجم، ٦٤ %) كمادة صلبة بلون أصفر. LC-MS: m/z 674 [M+H⁺]; زمن الاستبقاء = ٢,٢٥ دقيقة.

خطوة ٥: في دورق Parr يحتوي على 114 (٣٠ مجم، ٠,٤٤ مللي جزئيء جرامي) في ١٥ ملليلتر من tetrahydrofuran لامائي يضاف Platinum Oxide (٥ مجم، ٠,٠٢ مللي جزئيء جرامي). يُعطى النظام مع حاجز مطاطي وتتم الهدرجة تحت H₂ عند ٣,٥١٥٣٥ كيلوجرام/سم^٢ لمدة ٣ ساعات. بعد ٣ ساعات يظهر دورق Parr مع N₂ ويرشح التفاعل الخام 5 خلال سداة celite باستخدام ethyl acetate. تركيز بعدئذ المادة المرشحة المحتوية على المنتج الخام المرغوب. يُجرى بعدئذ تحليل كروماتوجرافي Silica (مستوى متدرج: صفر-%١٠٠ ethyl acetate في heptanes) لإنتاج 115 (١٥ مجم، ٥٠%) كمادة صلبة بلون أصفر. LC-MS: m/z 644 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ٢,٠٦ دقيقة.

مستحضر

10 ((S)-1-Chloromethyl-5-hydroxy-1,2-dihydro-benzo[e]indol-3-yl)-[5-((S)-1-chloromethyl-5-hydroxy-8-methyl-1,6-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-e]indole-3-carbonyl)-thiophen-2-yl]-methanone 117.



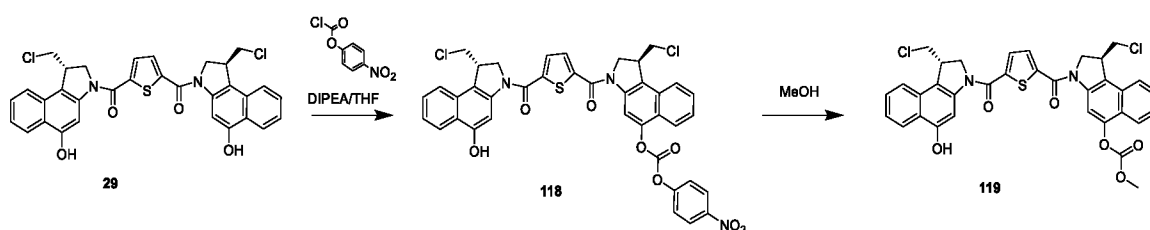
في دورق مستدير القاع مزود مع قضيب تقليب يحتوي على 11 (٣٤ مجم، ٠,١ مللي جزئيء جرامي) يرفع في N, N-dimethylformamide (٥ ملليلتر) ويضاف بالتدريج إلى دورق مستدير القاع يحتوي على

5-((S)-5-Acetoxy-1-chloromethyl-1,2-dihydro-benzo[e]indole-3-carbonyl)-thiophene-2-carboxylic acid (٤٤، 42) مجم، ٠,١ مللي جزئيء جرامي)، (N,N-dimethylpropan-1-amine)، (٥٩ مجم، ٠,٣ مللي جزئيء جرامي) و sodium bicarbonate (٣٦ مجم، ٠,٤ مللي جزئيء جرامي) في ٥ ملليلتر من (N, N-dimethylformamide). يقلب التفاعل لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف ٣ ملليلتر من ١ جزئيء جرامي HCl (مائي) ويركز خليط التفاعل الخام بالشفط. يُجرى

بعدئذ تحليل كروماتوجرافي طور معكوس (مستوى متدرج: صفر % إلى ٦٥ % acetonitrile في ماء) لإنتاج 117 (١٥ مجم، ٢٤ %) كمادة صلبة بلون أبيض باهت. LC-MS: m/z 604: [M-H]⁺، زمن الاستبقاء = ١,٩٣ دقيقة

مستحضر

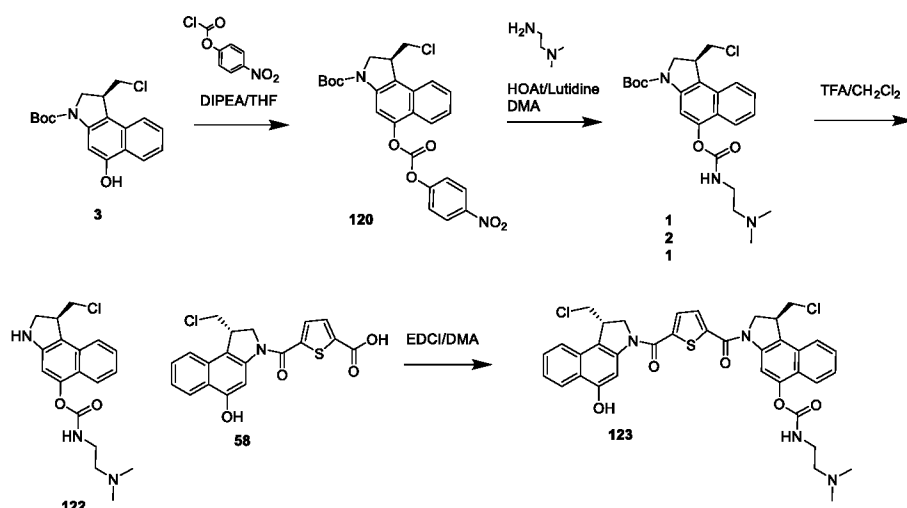
5 (S)-1-(chloromethyl)-3-(5-((S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-3-carbonyl)thiophene-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl methyl carbonate 119



10 يضاف محلول من 4-nitrophenyl chloroformate (١١ مجم، ٠,٠٥٤ مللي جزئي جرامي) في THF (١ مليلتر) إلى محلول من 29 (٢٧ مجم، ٠,٠٤٥ مللي جزئي جرامي) في THF (٣ مليلتر) و DIPEA (٠,٠٣٢ مليلتر، ٠,١٨ مللي جزئي جرامي) عند صفر° مئوية. يقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ساعتين، ويقلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يوضح LC-MS تشكل 118 mono-PNP carbonate المقابل. إلى خليط التفاعل، يضاف methanol (١ مليلتر). بعد التقليب لمدة ٥ دقائق، يركز بالشفط، وتنقى المادة المتخلفة بواسطة Gilson HPLC (CAN/ ماء، ٠,٠٢ % TFA) لإعطاء المنتج 119 كمادة صلبة بلون أبيض مائل للصفرة (٥ مجم، ٢٠ %). LC-MS: m/z 660.7 [M + H]⁺، زمن الاستبقاء = ١,٠٦ دقيقة.

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 8.53 (d), 7.80 (m), 7.72 (d), 7.45 (m), 7.34 (m), 4.72 (m), 4.62 (d), 4.30 (m), 4.11 (t), 4.04 (s), 3.86 (d), 3.71 (d), 3.47 (t), 3.24 (m).

(S)-1-(chloromethyl)-3-(5-((S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-3-carbonyl)thiophene-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl (2-(dimethylamino)ethyl)carbamate 123



5

خطوة ١: يضاف محلول من 4-nitrophenyl chloroformate (١٦٤ مجم، ٠,٧٨ مللي جزئي) إلى محلول من 3 (٢٠٠ مجم، ٠,٦٠ مللي جزئي) في THF (١ مليلتر) إلى محلول من 3 (٢٠٠ مجم، ٠,٦٠ مللي جزئي) في THF (١ مليلتر) و DIPEA (٠,٣١٥ مليلتر، ١,٨ مللي جزئي) عند صفر مئوية، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يركز وتعالج المادة المتخلقة مع EA وماء، تستخلص مع EA، تغسل مع ماء ومحلول ملحي. تجفف فوق $MgSO_4$ ، يزال المذيب بالشفط لإعطاء 120 PNP carbonate كشكل بلون أصفر (٣٠٠ مجم، ١٠٠٪). LC-MS: m/z 399.0 [M + H]، زمن الاستبقاء = ٢,٣٧ دقيقة.

خطوة ٢: يضاف N,N-dimethylethylenediamine (٣٥ مجم، ٠,٤ مللي جزئي) إلى محلول من 120 PNP carbonate أعلاه (١٠٠ مجم، ٠,٢ مللي جزئي) في DMA (٣ مليلتر)، يليه lutidine (٠,٠٧ مليلتر، ٠,٦ مللي جزئي) و HOAt (١٤ مجم، ٠,١ مللي جزئي). يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات. يخضع الخليط إلى تنقية بواسطة Gilson HPLC (ماء، ٠,٠٢٪ TFA) لإعطاء carbamate (S)-tert-butyl 1-(chloromethyl)-5-(((2-(dimethylamino)ethyl)carbamoyl)

121 oxy)-1H-benzo[e]indole-3(2H)-carboxylate كزجاج بلون أصفر (٨٦ مجم، ٧٧٪). LC-MS: m/z 448.1 [M + H]، زمن الاستبقاء = ٠,٧٠ دقيقة.

خطوة ٣: يُعالج المركب 121 أعلاه (٣٨ مجم، ٠,٠٦٧ مللي جزئي جرامي) مع TFA (٠,٥ ملليتر) و CH₂Cl₂ (٢ ملليتر) لمدة ساعتين، ثم يركز بالشفط لإعطاء amine 122

5 مزال الحماية المقابل الذي يُذاب في DMA (٣ ملليتر). إلى هذا المحلول، يضاف

(S)-5-(1-(chloromethyl)-5-hydroxy-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-3-carbonyl)thiophene-2-carboxylic acid [58] (٢٦ مجم، ٠,٠٦٧ مللي جزئي جرامي)،

يليه EDCI (٢٧ مجم، ٠,١٤ مللي جزئي جرامي)، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال

الليل. ينقى الخام بواسطة Gilson HPLC (ACN / ماء، ٠,٠٢ ٪ TFA) لإعطاء 123 (٤,٥

10 مجم، ٨٪). LC-MS: m/z 717.4 [M + H]، زمن الاستبقاء = ١,٣٨ دقيقة.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 8.24 (d), 8.0 (d), 7.75 (d), 7.64 (s),

7.55 – 7.34 (m), 4.62 (m), 4.13 (t), 4.05 (t), 3.94 (t), 3.64 (t), 3.57 –

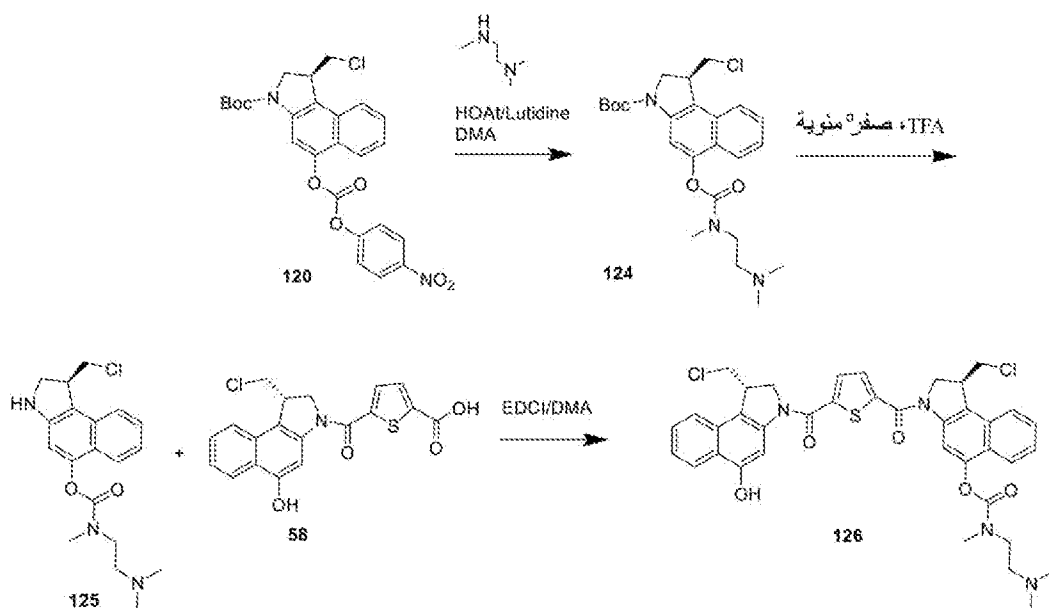
3.45 (m), 3.33 (s), 3.25 (s), 2.89 (s).

مستحضر

15 (S)-1-(chloromethyl)-3-(5-((S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-2,3-dihydro-

o-1H-benzo[e]indole-3-carbonyl)thiophene-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H

-benzo[e]indol-5-yl methyl(2-(methylamino)ethyl)carbamate 126



خطوة ١: إلى المحلول أعلاه من 120، يضاف

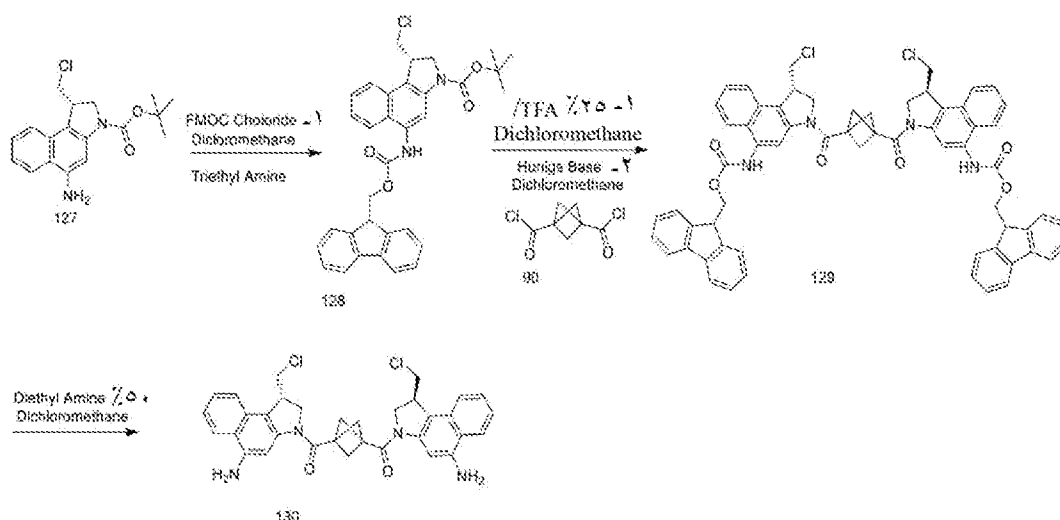
N,N,N-trimethylethylenediamine (٢٢٢ مجم، ٠,٢٨ مللي جزيء جرامي)، يليه
 lutidine (٠,٣٧ مليلتر، ٣,٢ مللي جزيء جرامي) و HOAt (٢٩ مجم، ٠,٢ مللي جزيء
 جرامي). يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يركز الخليط، وتخفف المادة
 المتخلفة مع ethyl acetate، تغسل مع محلول ملحي، تجفف فوق $MgSO_4$. ينقى منتج
 التفاعل الخام بواسطة ISCO باستخدام DCM / MeOH (صفر - ٢٠٪) لإعطاء 124 كـ ١,٤٥
 بلون أبيض (٢٤٥ مجم، ٥٠٪). LC-MS: m/z 462.2 [M + H]، زمن الاستبقاء = ١,٤٥
 دقيقة.

خطوة ٢: يعالج المركب 124 أعلاه (٤٠ مجم، ٠,٠٨٧ مللي جزيء جرامي) مع TFA
 10 مبرد مسبقاً (١ مليلتر) عند صفر مئوي لمدة ١٠ دقائق. يزال TFA بالشفط لإعطاء amine
 125 مزال الحماية المقابل، الذي يذاب في DMF (٣ مليلتر). إلى هذا المحلول، يضاف
 (S)-5-(1-(chloromethyl)-5-hydroxy-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-3-c
 arboxylic acid [58] (٣٤ مجم، ٠,٠٨٧ مللي جزيء جرامي)،
 يليه EDCI (٣٥ مجم، ٠,١٧ مللي جزيء جرامي)، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال
 الليل. ينقى الخام بواسطة Gilson HPLC (ACN / ماء، ٠,٠٢٪ TFA) لإعطاء المنتج 126
 15 كمادة صلبة بلون أبيض مائل للصفرة (٢٥ مجم، ٣٩٪). LC-MS: m/z 731.1 [M + H]،
 زمن الاستبقاء = ١,٧١ دقيقة.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 10.49 (s), 8.26 (s), 8.14 (d), 7.98 (d), 7.88 (d), 7.66 (t), 7.77 (t), 7.40 (t), 4.89 (t), 4.78 (t), 4.55 (d), 4.43 (d), 4.23 (s), 4.08 – 3.91 (m), 3.73 (s), 3.50 (s), 3.40 (s), 3.26 (s), 2.89 (m).

5 مستحضر

bicyclo[1.1.1]pentane-1,3-diylbis{[(1S)-5-amino-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]methanone} 130



خطوة ١: في دورق مستدير القاع مزود بقضيب تقليب يضاف

10 Fluorenylmethyloxycarbonyl chloride (٥٦٠ مجم، ٢,١ مللي جزيء جرامي) ٥ ملليلتر

من DCM لامائي ويظهر النظام مع نيتروجين. يضاف 127 (٨٠٠ مجم، ٢,١ مللي جزيء جرامي) يليه TEA (٠,٣ ملليلتر، ٢,١ مللي جزيء جرامي). يترك النظام ليقرب لمدة ٥ ساعات. يرفع خليط التفاعل الخام في Ethyl Acetate وينقل إلى قمع فصل. تغسل الطبقة العضوية مع ١ جزيئي جرامي HCl (٣ مرات)، ماء (٣ مرات)، Sodium Bicarbonate ومحلول ملحي

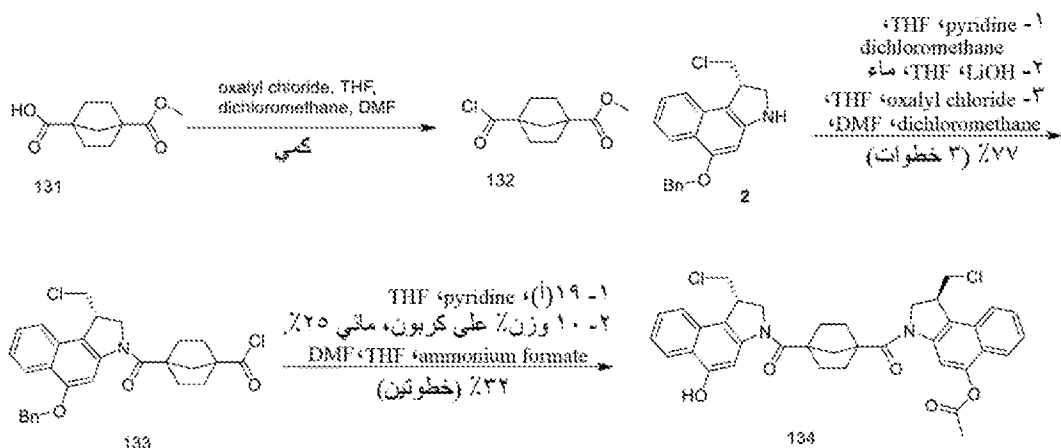
15 (مرتتين). تجفف الطبقة العضوية فوق Sodium Sulfate، ترشح وتركز المادة المرشحة إلى مادة متخلقة خام. ينقى المنتج الخام بواسطة تحليل كروماتوجرافي هلام silica (مستوى متدرج: صفر % إلى ١٠٠ % Ethyl Acetate في Heptane) لإعطاء 128 كمادة صلبة بلون أصفر (١,٠٩٦

جم، ٩١٪). LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 455 [M-Boc]⁺، زمن الاستبقاء = ٢,٥٨ دقيقة.

- خطوة ٢: في دورق مستدير القاع مزود بقضيب تقليب يحتوي على 128 (١٠٠٠ مجم، ١,٩٦ مللي جزئي جرامي) يضاف ١٥ مليلتر من ٢٥٪ TFA في DCM. يقلب المحلول لمدة ٣٠ دقيقة. يركز خليط التفاعل بالشفط ويرفع في ٥٠٪ DCM و Heptane ويركز بالشفط يتكرر ذلك ثلاث مرات (لإزالة TFA الفائض) لإعطاء مادة صلبة بلون أبيض عند التركيز. تضاف هذه المادة الصلبة ذات اللون الأبيض إلى محلول مقلب من bicyclo[1.1.1]pentane-1,3- 90 dicarbonyl dichloride في ١٠ مليلتر من DCM لامائي. يقلب التفاعل لمدة ساعة واحدة ويركز إلى زجاج خام. يرفع خليط التفاعل الخام في Ethyl Acetate وينقل إلى قمع فصل.
- 10 تغسل الطبقة العضوية مع ١ جزئي جرامي HCl (٣ مرات)، ماء (٣ مرات)، Sodium Bicarbonate ومحلول ملحي (مرتين). تجفف الطبقة العضوية فوق Sodium Sulfate، ترشح وتركز المادة المرشحة إلى مادة متخلفة خام. ينقى المنتج الخام بواسطة تحليل كروماتوجرافي هلام silica (مستوى متدرج: صفر٪ إلى ١٠٠٪ Ethyl Acetate في Heptane) إلى 129 كمادة صلبة بلون أصفر (٢٥٠ مجم، ١٢٪). LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 1030.7 [M-H]⁻، زمن الاستبقاء = ٢,٢٩ دقيقة.
- 15

- خطوة ٣: في دورق مستدير القاع مزود بقضيب تقليب يحتوي على bis(9H-fluorene-9-ylmethyl) (bicyclo[1.1.1]pentane-1,3-diylbis{carbonyl[(1S)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indole-3,5-diyl]})biscarbamate 129 (٢٠ مجم، ٠,١٩ مللي جزئي جرامي) يضاف ١٠ مليلتر من ١:١ DCM في DEA. يقلب المحلول لمدة ٣ ساعات. يركز خليط التفاعل بالشفط ويرفع في ٥٠٪ DCM في Heptane ويركز بالشفط. يتكرر هذا ٣ مرات (لإزالة DEA الفائض) لإعطاء مادة صلبة بلون أبيض عند التركيز. ينقى المنتج الخام بواسطة تحليل كروماتوجرافي هلام silica (مستوى متدرج: صفر٪ إلى ١٠٪ Methanol في DCM) لإعطاء 130 كمادة صلبة بلون أصفر (٤ مجم، ٣٠٪). LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 585.1 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ١,٩٩ دقيقة.
- 20
- 25 مستحضر

(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(4-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl)bicyclo[2.2.1]hept-1-yl]carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl acetate 134.



خطوة ١: باتباع الإجراء العام (أ) باستخدام 4-(methoxycarbonyl)bicyclo[2.2.1] 5

heptane-1-carboxylic acid 131 (٧٥ مجم، ٠,٣٨ ملي جزيء جرامي)، oxalyl chloride (٠,٣٢ مليلتر، ٠,٣٧٨ ملي جزيء جرامي)، THF (١,٥ مليلتر)، dichloromethane (١,٥) ونقطة واحدة من DMF، يحضر 132 كزيت بلون أبيض وخليط صلب (٨٥ مجم، كمي). يستخدم 132 الخام مباشرة في الخطوة التالية كما هو.

خطوة ٢: باتباع الإجراء العام (ب) باستخدام 2 (١٢٥ مجم، ٠,٣٤٦ ملي جزيء جرامي)، 132 (٧٥ مجم، ٠,٣٥ ملي جزيء جرامي)، pyridine (٠,١١٢ مليلتر، ١,٣٨ ملي جزيء جرامي)، dichloromethane (٢ مليلتر) و THF (٦ مليلتر)، والتنقية بواسطة تحليل كروماتوجرافي هلام silica (مستوى متدرج: صفر % إلى ٢٥ % acetone في heptane) تتحد أنابيب اختبار ملائمة وتركز بالشفط لإنتاج مادة صلبة بلون أبيض. إلى محلول مقلب من المادة الخام في ٦ مليلتر THF، يضاف lithium hydroxide (٥٢,٩ مجم، ٢,٢١ ملي جزيء جرامي) مذاب في ١,٥ مليلتر ماء. يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٣,٥ ساعة. يركز التفاعل إلى حجم أصغر، ينقل إلى قمع فصل، ويخفف مع dichloromethane. يغسل التفاعل مع HCl ١ عياري. تغسل الطبقة المائية مرة واحدة مع dichloromethane. تتحد الطبقات العضوية، تغسل مع محلول ملحي، ماء، تجفف فوق sodium sulfate، ترشح، ثم

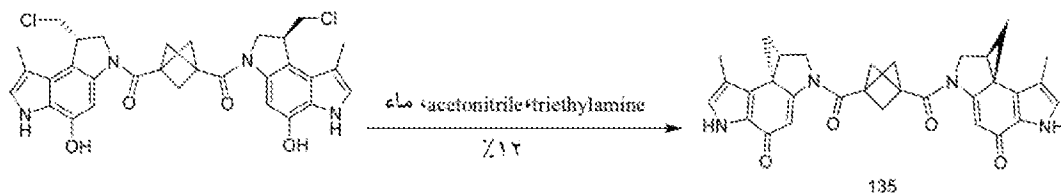
تركز بالشفط قبل الوضع تحت الشفط العالي. باتباع الإجراء العام (أ) باستخدام مادة خام، oxalyl chloride (٠,٠٢٤ مليلتر، ٠,٢٨١ مللي جزئي جرامي)، THF (٤ مليلتر)، dichloromethane (٤ مليلتر) ونقطة واحدة من DMF، يُحضر 133 كزيت بلون أبيض وخليط صلب (٨٥ مجم، كمي). يستخدم 133 الخام مباشرة في الخطوة التالية كما هو.

- 5 خطوة ٣: باتباع الإجراء العام (ب) باستخدام 19a (٧٩,٩ مجم، ٠,٢٥٦ مللي جزئي جرامي)، 133 (١٣٠ مجم، ٠,٢٥٦ مللي جزئي جرامي)، pyridine (٠,١٠٣ مليلتر، ١,٢٨ مللي جزئي جرامي)، و THF (٦ مليلتر) تنتج مادة صلبة بلون قرنفلي فاتح خام بعد تركيز هذا التفاعل بالشفط. إلى محلول مقلب من المادة الخام في ٣ مليلتر DMF و ١ مليلتر THF عند صفر° مئوية، يضاف Pd. ١٠ وزن٪ على كربون (١٠٠ مجم) يليه محلول من ٢٥٪ ammonium formate مائي (٠,٤ مليلتر). يترك التفاعل ليقرب عند صفر° مئوية لمدة حوالي ٩٠ دقيقة. يرشح التفاعل خلال سدادة C18 التي تغسل مع ٧٠٪ / ٣٠٪ محلول من acetonitrile وماء مع ٠,٠٢٪ TFA في كل طور. تختزل المادة باستخدام مولد شفط لإنتاج 134 (٥٤ مجم، ٣٢٪، خطوتين) كمادة صلبة بلون رمادي فاتح. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 657.1 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ٢,١٠ دقيقة.

- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.32 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11–8.07 (s, 1H), 8.02–7.96 (m, 2H), 7.91–7.86 (d, 1H), 7.83–7.78 (d, 1H), 7.63–7.57 (m, 1H), 7.52–7.45 (m, 2H), 7.36–7.30 (m, 1H), 4.54–4.38 (m, 3H), 4.35–4.27 (m, 2H), 4.16–4.05 (m, 2H), 4.02–3.90 (m, 2H), 3.80–3.73 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.26–2.03 (m, 10H).

20 مستحضر

(3bR,4aS,3b'R,4a'S)-6,6'-(bicyclo[1.1.1]pentane-1,3-diylldicarbonyl)bis(3-methyl-4,4a,5,6-tetrahydrocyclopropa[c]pyrrolo[3,2-e]indol-8(1H)-one).



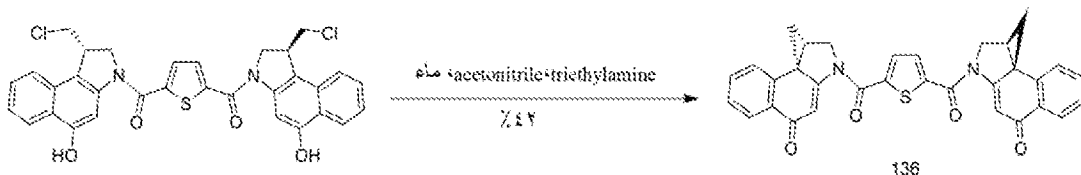
135

إلى خليط من 109 (٢١ مجم، ٠,٠٢٦ ملي جزئ جرامي) في ٢ مليلتر
 acetone nitrile، يضاف triethylamine (٠,٤٠ مليلتر، ٢,٩ ملي جزئ جرامي) يليه ٠,٤
 مليلتر ماء. يترك التفاعل ليقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٤٠ دقيقة. يركز التفاعل
 5 بالشفط. يُجرى بعدئذ تحليل كروماتوجرافي هلام Silica (مستوى متدرج: صفر٪ إلى ١٠٪
 methanol في dichloromethane). تتحد أنابيب اختبار ملائمة وتركز بالشفط لإنتاج 135
 (١,٦ مجم، ١٢٪) كمادة صلبة بلون بني فاتح. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 521.3
 $[M+H]^+$ ، زمن الاستبقاء = ١,٢٨ دقيقة.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.47 (s, 2H), 6.85 (s, 4H), 4.29-
 4.22 (m, 2H), 4.17-4.10 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 10
 1.93-1.87 (m, 2H), 1.27-1.22 (m, 2H).

مستحضر

(1aS,9bR,1a'S,9b'R)-3,3'-(thiophene-2,5-diyl)dicarbonylbis(1,1a,2,3-
 tetrahydro-5H-benzo[e]cyclopropa[c]indol-5-one).



136

15

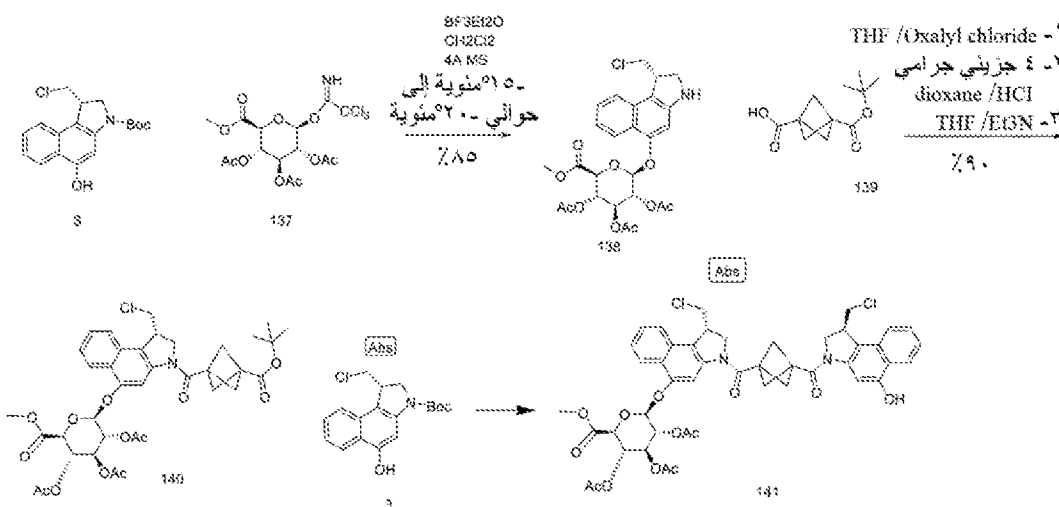
إلى خليط من 57 (٤٤ مجم، ٠,٠٧٣ ملي جزئ جرامي) في ٣ مليلتر acetone nitrile،
 يضاف triethylamine (٠,٤٠ مليلتر، ٢,٩ ملي جزئ جرامي) يليه ٠,٤ مليلتر ماء. يترك
 التفاعل ليقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٤٠ دقيقة. يركز التفاعل بالشفط. يُجرى بعدئذ
 تحليل كروماتوجرافي هلام Silica (مستوى متدرج: صفر٪ إلى ٥٪ methanol في
 20 dichloromethane). تتحد أنابيب اختبار ملائمة وتركز بالشفط لإنتاج 136 (١,٣ مجم،

٣٩٪ كمادة صلبة بلون بني فاتح. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 531.1 $[M+H]^+$ ، زمن الاستبقاء = ١,٥٥ دقيقة.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.05-8.01 (d, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.65-7.59 (t, 2H), 7.48-7.43 (t, 2H), 7.28-7.23 (d, 2H), 6.76 (s, 2H), 4.57-4.51 (m, 2H), 4.34-4.26 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 4H). 5

مستحضر

(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(3-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl)bicyclo[1.1.1]pent-1-yl]carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl methyl 2,3,4-tri-O-acetyl-beta-D-glucopyranosiduronate 141. 10



يذاب 140 (٤٦٤ مجم، ٠,٦ مللي جزئ جرامي) في DCM (٤ ملليلتر)، يضاف TFA

(٢ ملليلتر)، ويغلق الخليط بإحكام لمدة ساعتين. يركز الخليط بالشفط لإعطاء الحمض المقابل

LC-MS (البروتوكول (ب)): $[M+H]^+$ 688.0، زمن الاستبقاء ٠,٩٨ دقيقة. يذاب في THF

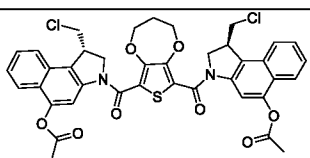
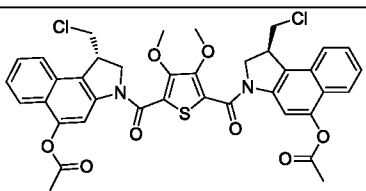
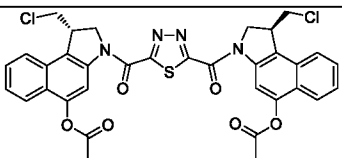
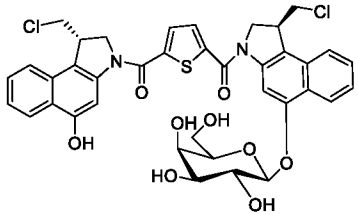
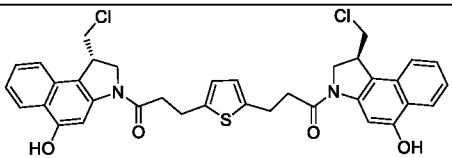
(٨ ملليلتر)، يبرد إلى صفر° مئوية، يضاف oxalyl chloride (٠,٩ ملليلتر، ٢ جزئي جرامي

في DCM)، يليه نقطتين من DMF. يقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ٥ دقائق، ثم عند درجة

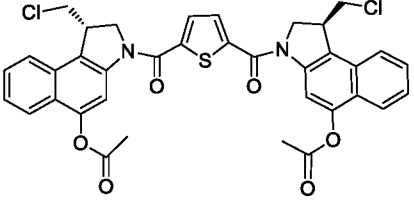
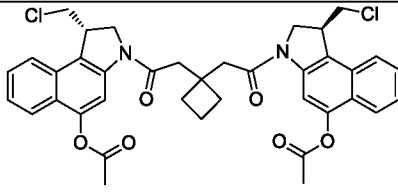
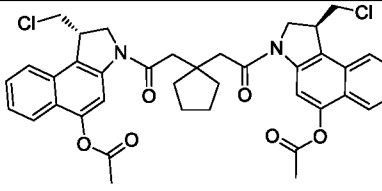
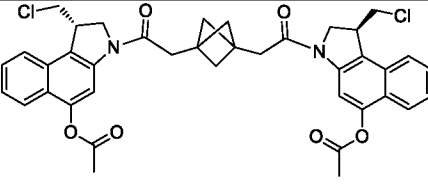
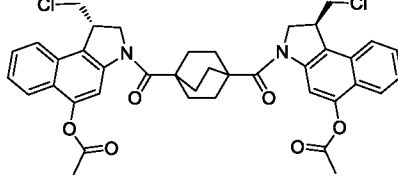
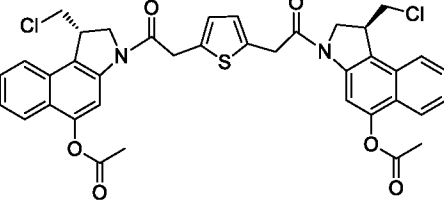
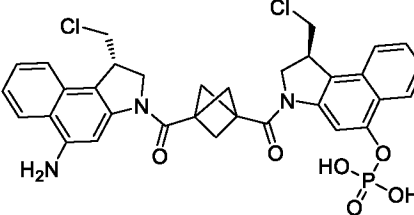
حرارة الغرفة لمدة ٥٠ دقيقة. يركز بالشفط لإعطاء acid chloride المقابل.

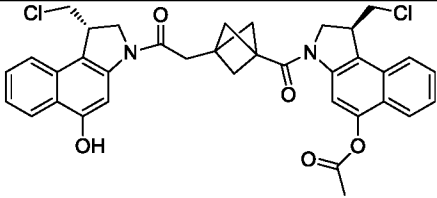
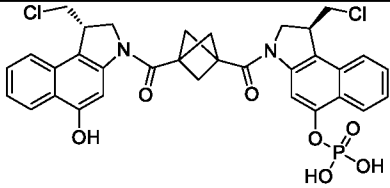
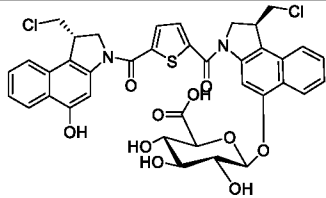
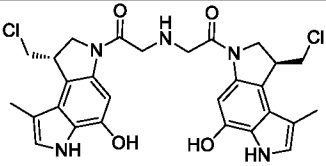
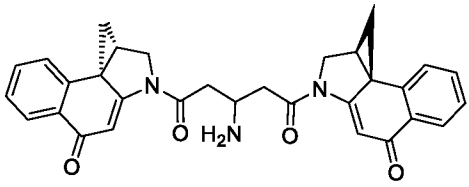
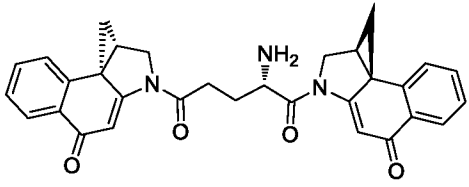
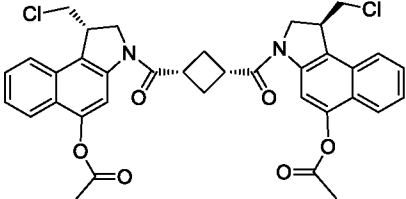
LC-MS: ٧٠٢,١ (١,٠٥ دقيقة عند Larry، الذروة Me ester المقابل)؛

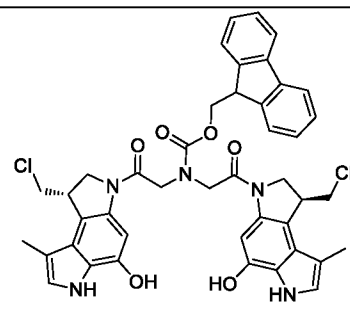
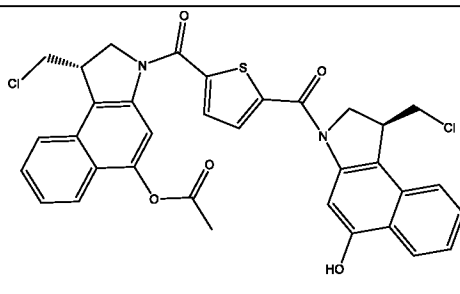
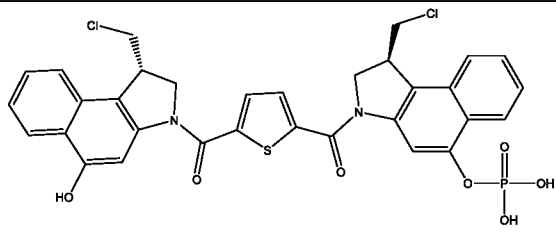
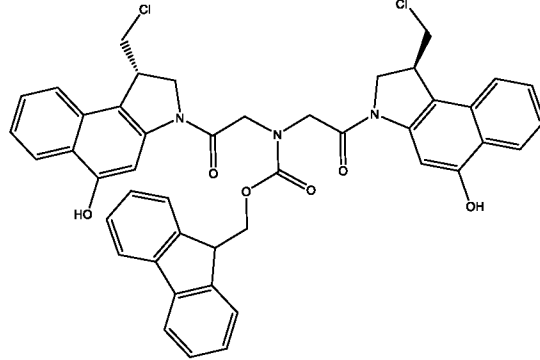
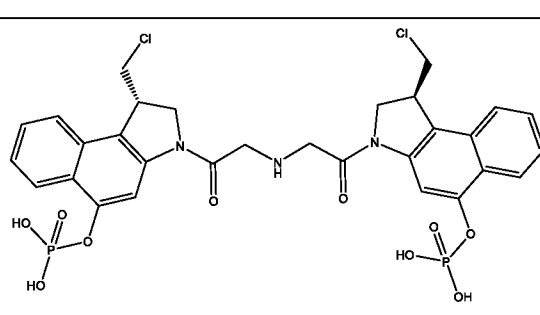
يذاب 4 في THF (١٠ مليلتر)، يبرد إلى صفر° مئوية، يضاف acid chloride أعلاه، يليه Et₃N (٠,٥ مليلتر، ٤ مللي جزئي جرامي). يقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يخفف الخليط مع EA، يغسل مع ماء ومحول ملحي، يجفف فوق MgSO₄. يزال المذيب تحت ضغط مخفض، وتعالج المادة المتخلفة مع MeOH. تجمع المادة الصلبة الناتجة بالترشيح لإعطاء 141 كمادة صلبة بلون أخضر (٤١٤ مجم، ٧٣,٥%). LC-MS (البروتوكول (ب)): 903.2 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء ١,١١ دقيقة.

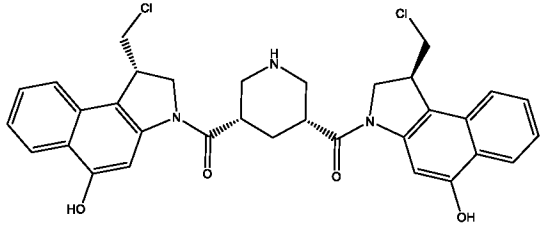
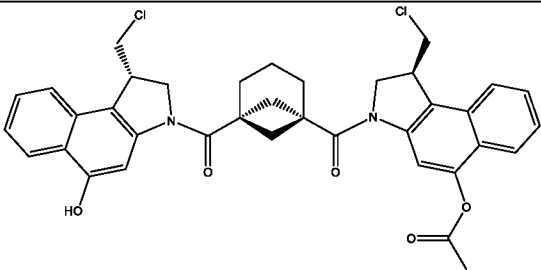
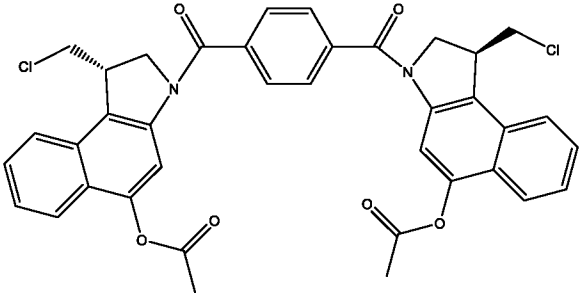
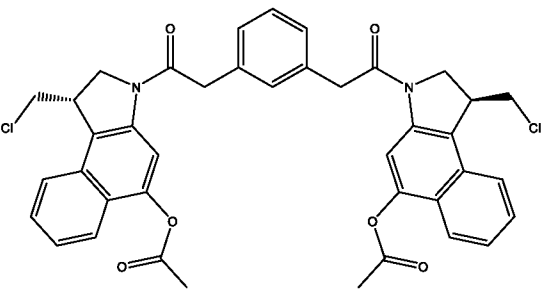
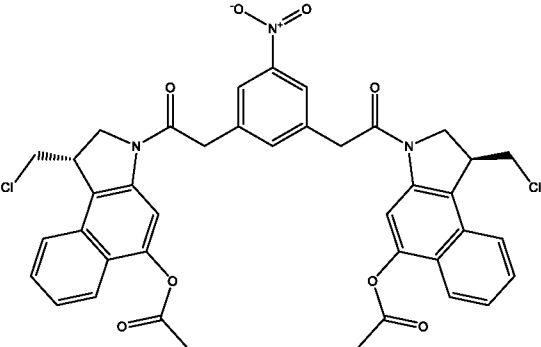
جدول ١ - حمولة إضافية			
التعيين	البناء	طريقة تخليق	M/S
142		٦٨	759.5 [M+H] ⁺
143		٦٨	747.4 [M+H] ⁺
144		٦٨	689.4 [M+H] ⁺
145		١٤١	765.1 [M+H] ⁺
146		٦٠	659.2 [M+H] ⁺

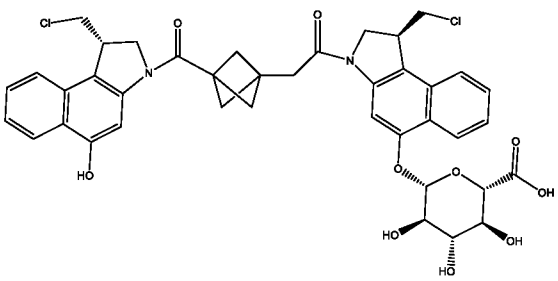
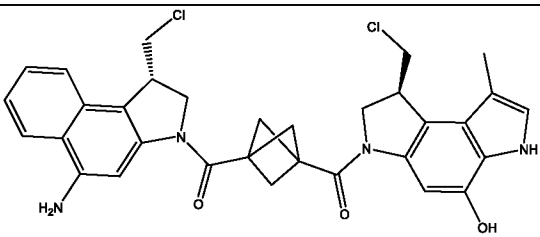
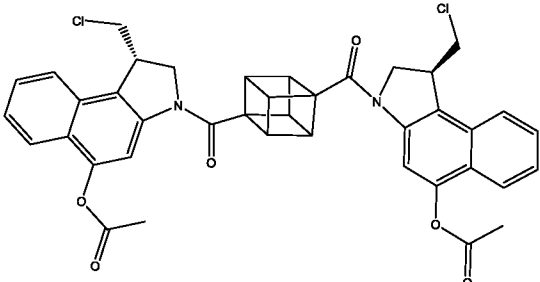
جدول ١ - حمولة إضافية			
التعيين	البناء	طريقة تخليق	M/S
147		٦٠	593.2 [M+H] ⁺
148		١٤١	893.2 [M+H] ⁺
149		٦٨	893.2 [M+H] ⁺
151		١٤١	919.2 [M+H] ⁺
152		٦٨	671.2 [M+H] ⁺
153		١٤١	933.2 [M+H] ⁺
154		٦٠	590.2 [M+H] ⁺

جدول ١ - حمولة إضافية			
التعيين	البناء	طريقة تخليق	M/S
155		٦٨	687.1 [M+H] ⁺
156		٦٨	687.2 [M+H] ⁺
157		٦٨	701.2 [M+H] ⁺
158		٦٨	700.6 [M+H] ⁺
159		٦٨	713.2 [M+H] ⁺
160		٦٨	715.1 [M+H] ⁺
161		٦٥	666.1 [M+H] ⁺

جدول ١ - حمولة إضافية			
التعيين	البناء	طريقة تخليق	M/S
162		١٣٤	643.2 [M+H] ⁺
163		٦٥	667.1 [M+H] ⁺
164		١٤١	779.1 [M+H] ⁺
165		٦٠	570.2 [M+H] ⁺
166		١٣٥	506.2 [M+H] ⁺
167		١٣٥	506.2 [M+H] ⁺
168		٦٨	659.2 [M+H] ⁺

جدول ١ - حمولة إضافية			
التعيين	البناء	طريقة تخليق	M/S
169		٦٠	792.2 [M+H] ⁺
170		١٣٤	645.0 [M+H] ⁺
171		١٩٦	683.1 [M+H] ⁺
172		٦٠	786.4 [M+H] ⁺
173		١٨٤	724.3 [M+H] ⁺

جدول ١ - حمولة إضافية			
التعيين	البناء	طريقة تخليق	M/S
174		٦٠	604.4 [M+H] ⁺
175		١٣٤	657.2 [M+H] ⁺
176		٦٨	681.2 [M+H] ⁺
177		٦٨	709.2 [M+H] ⁺
178		٦٨	754.4 [M+H] ⁺

جدول ١ - حمولة إضافية			
التعيين	البناء	طريقة تخليق	M/S
179		١٤١	777.3 [M+H] ⁺
180		٦٨	590.5 [M+H] ⁺
181		٦٨	707.3 [M+H] ⁺

أسماء مركبات جدول ١ تتوفر أدناه:

جدول ٢ - حمولة إضافية، أسماء IUPAC	
3,4-dihydro-2H-thieno[3,4-b][1,4]dioxepine-6,8-diylbis[carbonyl(1S)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indole-3,5-diyl] diacetate	142
(3,4-dimethoxythiene-2,5-diyl)bis[carbonyl(1S)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indole-3,5-diyl] diacetate	143
1,3,4-thiadiazole-2,5-diylbis[carbonyl(1S)-1-(chloromethyl)-1,2-	144

جدول ٢- حمولة إضافية، أسماء IUPAC	
dihydro-3H-benzo[e]indole-3,5-diyl] diacetate	
((S)-1-(chloromethyl)-5-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl)(5-((S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-3-carbonyl)thiophen-2-yl)methanone	145
3,3'-thiene-2,5-diylbis{1-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]propan-1-one}	146
bicyclo[1.1.1]pentane-1,3-diylbis{[(1S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-8-methyl-1,6-dihydropyrrolo[3,2-e]indol-3(2H)-yl]methanone}	147
(2S,3S,4S,5R,6S)-6-(((S)-1-(chloromethyl)-3-(5-((S)-1-(chloromethyl)-5-((methyl(2-(methylamino)ethyl)carbamoxyloxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-3-carbonyl)thiophene-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-carboxylic acid	148
(1S)-3-[(5-{[(2-{[(1S)-5-(acetyloxy)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl}-1H-indol-5-yl)carbamoxy]amino}-1H-indol-2-yl)carbonyl]-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-5-yl acetate	149
thiene-2,5-diylbis{[(1S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-8-methyl-1,6-dihydropyrrolo[3,2-e]indol-3(2H)-yl]methanone}	150

جدول ٢- حمولة إضافية، أسماء IUPAC	
(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(((S)-1-(chloromethyl)-3-(5-((S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-3-carbonyl)thiophene-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl)oxy)-6-(methoxycarbonyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate	151
bicyclo[1.1.1]pentane-1,3-diylbis[carbonyl(1S)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indole-3,5-diyl] diacetate	152
(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((S)-1-(chloromethyl)-3-(5-((S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-3-carbonyl)thiophene-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate	153
[(1S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl](3-{[(1S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-8-methyl-1,6-dihydropyrrolo[3,2-e]indol-3(2H)-yl]carbonyl}bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)methanone	154
thiene-2,5-diylbis[carbonyl(1S)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indole-3,5-diyl] diacetate	155
cyclobutane-1,1-diylbis[(1-oxoethane-2,1-diyl)(1S)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indole-3,5-diyl] diacetate	156
cyclopentane-1,1-diylbis[(1-oxoethane-2,1-diyl)(1S)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indole-3,5-diyl] diacetate	157

جدول ٢- حمولة إضافية، أسماء IUPAC	
bicyclo[1.1.1]pentane-1,3-diylbis[(1-oxoethane-2,1-diyl)(1S)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indole-3,5-diyl] diacetate	158
bicyclo[2.2.2]octane-1,4-diylbis[carbonyl(1S)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indole-3,5-diyl] diacetate	159
thiene-2,5-diylbis[(1-oxoethane-2,1-diyl)(1S)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indole-3,5-diyl] diacetate	160
(1S)-3-[(3-[(1S)-5-amino-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl)bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl dihydrogen phosphate	161
(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(3-{2-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]-2-oxoethyl}bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl acetate	162
(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(3-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl)bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl dihydrogen phosphate	163
(2S,3S,4S,5R,6S)-6-(((S)-1-(chloromethyl)-3-(5-((S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-3-carbonyl)thiophene-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-carboxylic acid	164

جدول ٢- حمولة إضافية، أسماء IUPAC	
2,2'-iminobis{1-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-8-methyl-1,6-dihydropyrrolo[3,2-e]indol-3(2H)-yl]ethanone}	165
3-amino-1,5-bis[(1aS,9bR)-5-oxo-1a,2-dihydro-1H-benzo[e]cyclopropa[c]indol-3(5H)-yl]pentane-1,5-dione	166
(2S)-2-amino-1,5-bis[(1aS,9bR)-5-oxo-1a,2-dihydro-1H-benzo[e]cyclopropa[c]indol-3(5H)-yl]pentane-1,5-dione	167
cis-cyclobutane-1,3-diylbis[carbonyl(1S)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indole-3,5-diyl] diacetate	168
9H-fluoren-9-ylmethyl bis{2-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-8-methyl-1,6-dihydropyrrolo[3,2-e]indol-3(2H)-yl]-2-oxoethyl}carbamate	169
(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(5-{[(1S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl}thiophen-2-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl acetate	170
(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(5-{[(1S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl}thiophen-2-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl dihydrogen phosphate	171
9H-fluoren-9-ylmethyl bis{2-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]-2-oxoethyl}carbamate	172
iminobis[(1-oxoethane-2,1-diyl)(1S)-1-(chloromethyl)-1,2-	173

جدول ٢- حمولة إضافية، أسماء IUPAC	
dihydro-3H-benzo[e]indole-3,5-diyl] bis[dihydrogen (phosphate)]	
(3R,5S)-piperidine-3,5-diylbis{[(1S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]methanone}	174
(1S)-1-(chloromethyl)-3-{[(1S,5S)-5-{[(1S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl}bicyclo[3.1.1]hept-1-yl]carbonyl}-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl acetate	175
benzene-1,4-diylbis[carbonyl(1S)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indole-3,5-diyl] diacetate	176
benzene-1,3-diylbis[(1-oxoethane-2,1-diyl)(1S)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indole-3,5-diyl] diacetate	177
(5-nitrobenzene-1,3-diyl)bis[(1-oxoethane-2,1-diyl)(1S)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indole-3,5-diyl] diacetate	178
(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(3-{[(1S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl}bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)acetyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl beta-D-glucopyranosiduronic acid	179
[(1S)-5-amino-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl](3-{[(1S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-8-methyl-1,6-dihydropyrrolo[3,2-e]indol-3(2H)-yl]carbonyl}bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)methanone	180

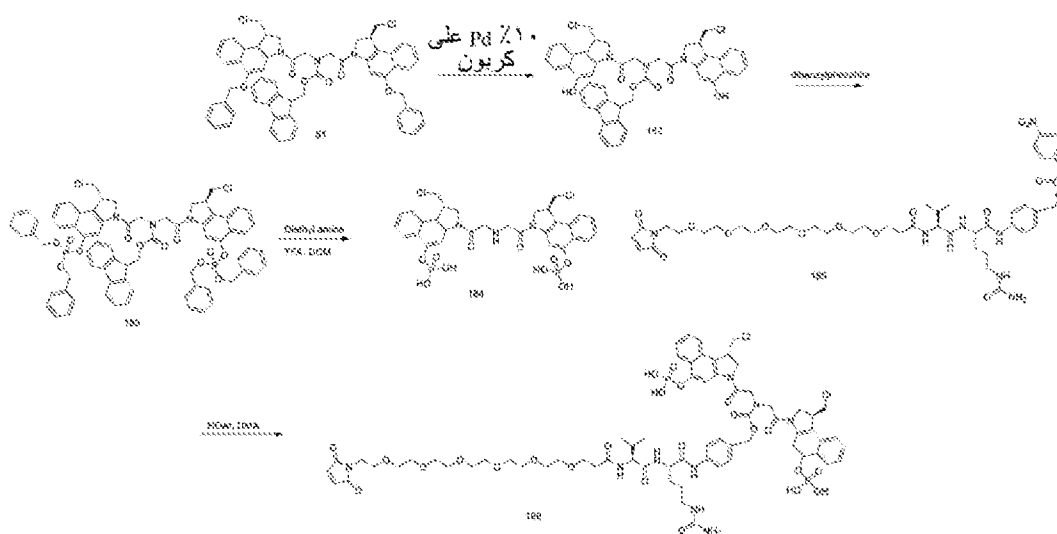
جدول ٢- حمولة إضافية، أسماء IUPAC	
pentacyclo[4.2.0.0~2,5~.0~3,8~.0~4,7~]octane-1,4-diylbis[carbonyl(1S)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indole-3,5-diyl] diacetate	181

مستحضر

4-((23S,26S)-1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-23-isopropyl-21,24-dioxo-26-(3-ureidopropyl)-3,6,9,12,15,18-hexaoxa-22,25-diazah
eptacosanamido)benzyl

bis(2-((S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonooxy)-1H-benzo[e]indol-3(2H)-yl)-2-oxoethyl)carbamate 5

(186)



خطوة ١: يبرد محلول مقلب من 51 (١٢٠ مجم، ٠,١٢٤ ملي جزيء جرامي) في ١٠

ملليلتر tetrahydrofuran تحت نيتروجين إلى صفر مئوية باستخدام حمام ثلج. يضاف بعدئذ 10

بلاديوم ١٠ وزن٪ على كربون نشط (١٠٦ مجم، ٠,٢٩٨ ملي جزيء جرامي) يليه إضافة

بالتنقيط بطيئة ١ ملليلتر من ٢٥٪ ammonium formate في ماء. يترك التفاعل ليقرب عند

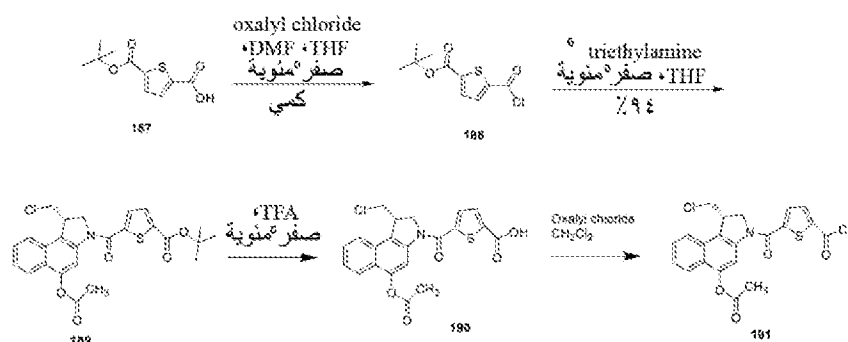
صفر مئوية لمدة ٥ ساعات. يرشح التفاعل بعدئذ خلال حشوة من celite ثم تركز المادة المرشحة

- بالشفط. يُجرى بعدئذ تحليل كروماتوجرافي Silica (مستوى متدرج: صفر - ١٠٠٪ ethyl acetate في heptanes) لإنتاج 182 (٣٥ مجم، ٣٦٪) كمادة صلبة بلون أبيض باهت. LC-MS: m/z 786 [M+H+], زمن الاستبقاء = ٢,٢٢ دقيقة.
- خطوة ٢: إلى محلول مقلب من 182 (٢٧٤ مجم، ٠,٣٤٨ مللي جزئي جرامي) في ١٠ ملليلتر THF و ١٠ ملليلتر carbon tetrachloride, acetonitrile (٢,٠٤ ملليلتر، ٢١ مللي جزئي جرامي) وقاعدة Hunig (١,١٢ ملليلتر، ٦,٤٥ مللي جزئي جرامي) يضاف dibenzylphosphite (٠,٩ ملليلتر، ٤,٣٢ مللي جزئي جرامي) و DMAP (حفزي). يترك التفاعل ليقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٢٠ دقيقة. يركز خليط التفاعل الخام بالشفط ويُجرى تحليل كروماتوجرافي silica (مستوى متدرج: صفر - ١٠٠٪ ethyl acetate في heptanes) لإنتاج 183 (٢٣٩ مجم، ٥٢٪) كمادة صلبة بلون أبيض باهت. LC-MS: m/z 1308 [M+H+], زمن الاستبقاء = ٢,٧٠ دقيقة.
- خطوة ٣: في ورق مستدير مزود بقضيب تقليب يحتوي على 183 (٢٠٠ مجم، ٠,١٥٣ مللي جزئي جرامي) يضاف ٥ ملليلتر dichloromethane و ٥ ملليلتر diethyl amine. يقلب المحلول لمدة ٣ ساعات. يركز خليط التفاعل بالشفط ويرفع في ٥٠٪ dichloromethane و heptane ويركز بالشفط مرة أخرى. يتكرر هذا ٣ مرات. ترفع المادة المتخلقة الخام في ١٠ ملليلتر من ٢٥٪ trifluoro acetic acid في dichloromethane يليه thiophenol (١ ملليلتر). يقلب التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة يومين. يركز خليط التفاعل الخام بالشفط ثم يُجرى تحليل كروماتوجرافي silica (مستوى متدرج: صفر - ١٠٠٪ ethyl acetate في heptanes) لإنتاج 184 (٦٠ مجم، ٤٧٪) كمادة صلبة بلون أبيض باهت. LC-MS: m/z 724 [M+H+], زمن الاستبقاء = ١,٠٢ دقيقة.
- خطوة ٤: إلى ورق مستدير القاع يحتوي على 184 (٧٥ مجم، ٠,١ مللي جزئي جرامي) يضاف ١٠ ملليلتر DMA ويظهر النظام مع N₂. إلى هذا المحلول المقلب يضاف 185 (٩٩ مجم، ٠,١٠٤ مللي جزئي جرامي) يليه HOAt (٤١٦ مجم، ٠,١٠٤ مللي جزئي جرامي) وقاعدة Hunig (نقطة واحدة). يقلب النظام عند ٤٥° مئوية لمدة ٣ ساعات. يركز خليط التفاعل

الخام بالشفط ويُجرى بعدئذ تحليل كروماتوجرافي طور معكوس لإنتاج 186 (٣٤ مجم، ٢١٪) كمادة صلبة بلون أبيض. LC-MS: m/z 1546 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ١,٢٣ دقيقة.

مستحضر

(S)-3-(5-(chlorocarbonyl)thiophene-2-carbonyl)-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl acetate 191 5



خطوة ١: إلى محلول مقلب من

187) 5-(tert-butoxycarbonyl)thiophene-2-carboxylic acid (٢٠ مليلتر) في ٢٠ مليلتر THF عند صفر° مئوية، يضاف oxalyl chloride (٠,٦٧٧ مليلتر، ٧,٨٨ مللي جزئي جرامي) يليه نقطة واحدة من DMF. يترك التفاعل ليقبل عند درجة حرارة الغرفة عند صفر° مئوية لمدة حوالي دقيقة واحدة ثم يترك ليبدأ إلى درجة حرارة الغرفة. يترك التفاعل ليقبل عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٩٠ دقيقة. يختزل التفاعل ويوضع تحت الشفط العالي لإنتاج 188 (١,٦٧ جم، كمي) كمادة صلبة بلون أبيض. تُستخدم مباشرة المادة الخام بعدئذ في الخطوة التالية.

خطوة ٢: إلى خليط محلول مقلب من 6 (١,٥٤ جم، ٤,٩٣ مللي جزئي جرامي) في ٢٥ مليلتر THF عند صفر° مئوية، يضاف triethylamine (١,٣٨ مليلتر، ٩,٨٧ مللي جزئي جرامي) يليه مباشرة إضافة 188 (١,٤٦ جم، ٥,٩٢ مللي جزئي جرامي) مذاب في ٢٥ مليلتر THF. يترك التفاعل ليقبل عند صفر° مئوية لمدة دقيقة واحدة ثم يترك ليبدأ إلى درجة حرارة الغرفة مع التقليب. يترك التفاعل بعدئذ ليقبل عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٤٥ دقيقة. يختزل التفاعل على silica. يُجرى بعدئذ تحليل كروماتوجرافي silica (مستوى متدرج: صفر٪-١٠٠٪ acetone في heptanes) تركيز أنابيب اختبار ملائمة وتوضع تحت شفط عالي لإنتاج 189 20

(٢,٢٤ جم، ٩٤٪) كمادة صلبة بلون بني. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 486.3 $[M+H]^+$ ، زمن الاستبقاء = ٢,١٩ دقيقة.

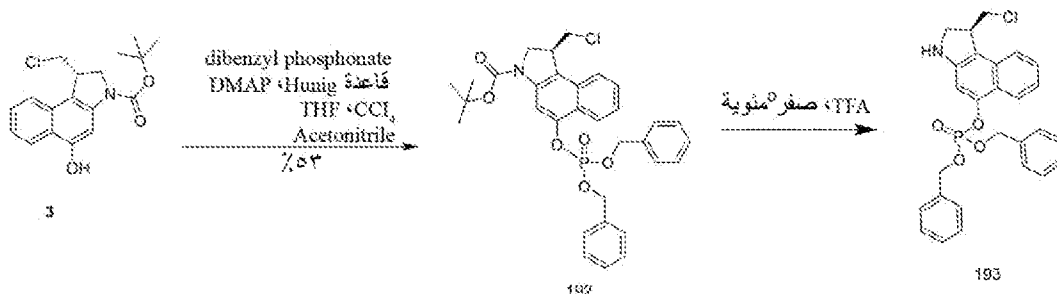
خطوة ٣: يعالج 189 (١٤٤ مجم، ٠,٣ مللي جزئي جرامي) مع TFA مبرد مسبقا (٣ مليلتر) عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة، ثم يركز بالشفط لإعطاء الحمض المقابل 190.

٥ LC-MS: m/z 430.3 $[M + H]$ ، زمن الاستبقاء = ١,٥٩ دقيقة. يذاب 190 في THF (٣

مليلتر)، oxalyl chloride (٠,٢ مليلتر، ٢ جزئي جرامي في CH_2Cl_2 ، ٠,٤ مللي جزئي جرامي) يضاف عند صفر° مئوية، يليه نقطتين من DMF (حفزي)، يقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ٥ دقائق، ثم درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يركز بالشفط لإعطاء 191 كمادة صلبة بلون أصفر.

10 مستحضر

(S)-dibenzyl (1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl) phosphate (193)



خطوة ١: إلى محلول مقلب من 3 (٨٨٩ مجم، ٢,٦٦ مللي جزئي جرامي) في ٢٠

15 مليلتر THF و ٢٠ مليلتر acetonitrile، يضاف carbon tetrachloride (٣,٦١ مليلتر،

٣٧,٣ مللي جزئي جرامي) يليه قاعدة Hunig (٢ مليلتر، ١١,٥ مللي جزئي جرامي)،

dibenzylphosphonate (٣,٦٥ مليلتر، ١٦,٥ مللي جزئي جرامي) و DMAP (٦٥,١ مجم،

٠,٥٣٣ مللي جزئي جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٢٠ دقيقة.

يركز التفاعل إلى حجم أصغر، يخفف مع مليلترات قليلة من DMSO ثم يُحقن على ٢٥ جم

20 عمود مسبق C18 (الذي يتوازن مسبقا مع acetonitrile ثم ماء، مع ٠,٠٢٪ TFA في كل

طور). تنقى المادة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى

متدرج: ٥٪ إلى ٨٥٪ acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢٪ TFA في كل طور) مع أنابيب اختبار ملائمة مركزة باستخدام مولد شفت لإنتاج 192 (٨٣٩ مجم، ٥٣٪) كخليط صلب/ زيت بلون بني فاتح صافي. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 595.3 $[M+2H]^+$ ، زمن الاستبقاء = ٢,٤٧ دقيقة.

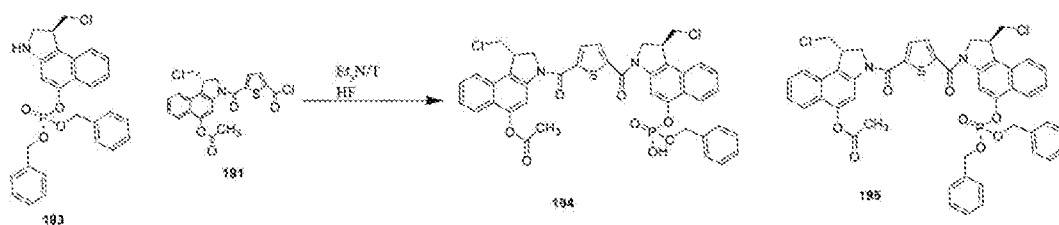
5 خطوة ٢: إلى محلول مقلب من 192 (٨٣٤ مجم، ١,٤٠ مللي جزئ جرامي) في ١٦ ملليلتر dichloromethane، يضاف TFA (١٦ ملليلتر، ٢١٠ مللي جزئ جرامي). يترك التفاعل ليقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة دقيقة واحدة ثم يختزل مباشرة قبل الوضع تحت الشفت العالي لإنتاج 193 (٧٠١ مجم، كمي) كخليط صلب/ زيت بلون أخضر. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 494.2 $[M+H]^+$ ، زمن الاستبقاء = ٢,١٧ دقيقة.

10 مستحضر

(1S)-3-(5-(((1S)-5-(((benzyloxy)(hydroxy)phosphoryl)oxy)-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-3-carbonyl)thiophene-2-carbonyl)-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl acetate [194]

و

15 (S)-3-(5-(((S)-5-(((bis(benzyloxy)phosphoryl)oxy)-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-3-carbonyl)thiophene-2-carbonyl)-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl acetate [195]



يذاب 193 في THF (٣ ملليلتر) عند صفر° مئوية، يضاف Et3N (٠,١٦٥ ملليلتر،

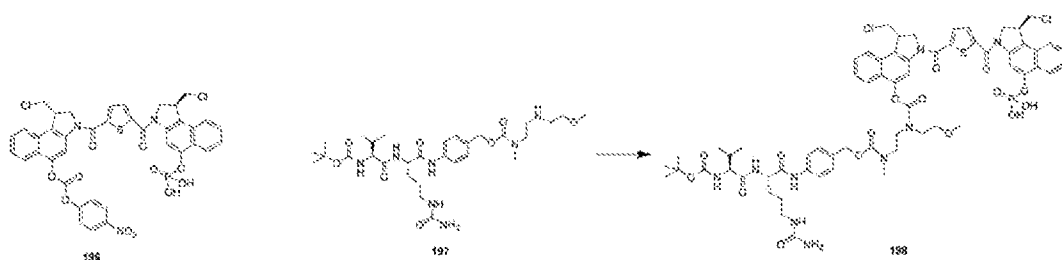
20 ١,٢ مللي جزئ جرامي)، يليه محلول من 191 في THF (٢ ملليلتر). يقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ٥ دقائق، ودرجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يركز خليط التفاعل بالشفط، وتنقى

5 محلول من TFA (٥ مليلتر، ٧٠ مللي جزئيء جرامي) في ١٠ مليلتر dichloromethane يليه thiophenol (٠,١٠٧ مليلتر، ١,٠٤ مللي جزئيء جرامي). يترك التفاعل ليقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٦-٧ ساعات. يركز التفاعل إلى حجم أصغر، يخفف مع مليلترات قليلة من DMSO ثم يُحقن على ٢٥ جم عمود مسبق C18 (الذي يتوازن مسبقا مع acetonitrile ثم مع ماء، مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور). تنقى المادة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ٥ % إلى ٦٠ % acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور) مع أنابيب اختبار ملائمة مركزة باستخدام مولد شفق لإنتاج 196 (٧١ مجم، ٤٠ %) كمادة صلبة بلون أصفر. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 848.3 $[M+H]^+$ ، زمن الاستبقاء = ١,٧٨ دقيقة.

10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (br s), 8.35-8.41 (m), 8.09-8.15 (m), 8.00, 7.97-8.02 (d), 7.87-7.93 (m), 7.80-7.86 (m), 7.67-7.73 (m), 7.58-7.65 (m), 7.50-7.55 (m), 4.80-4.93 (m), 4.42-4.58 (m), 4.31-4.37 (m), 3.96-4.15 (m).

مستحضر

15 4-((S)-2-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanamido)-5-ureidopentanamido)benzyl(2-((((S)-1-(chloromethyl)-3-(5-((S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonooxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-3-carbonyl)thiophene-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl)oxy)carbonyl)(2-methoxyethyl)amino)ethyl)(methyl) carbamate [198]

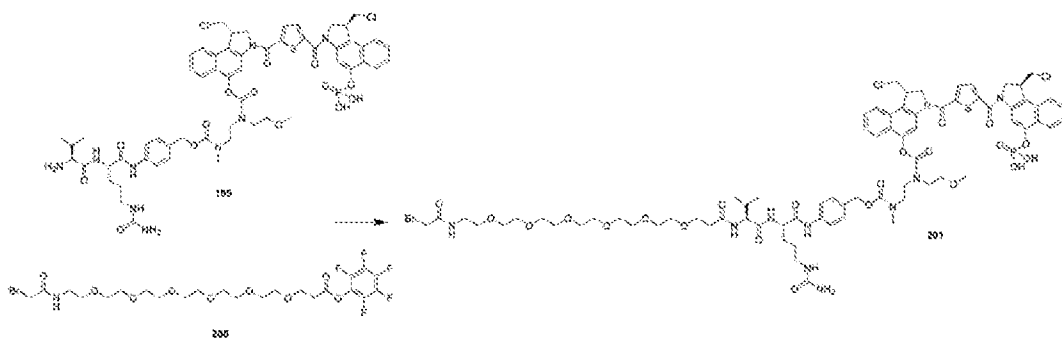


يذاب 196 (١٥ مجم، ٠,٠١٨ ملي جزئ جرامي) في DMF (١ مليلتر)، يضاف محلول من 197 (١٧ مجم، ٠,٠٢٣ ملي جزئ جرامي) في DMF (١ مليلتر)، يليه DIPEA (٠,٠١٣ مليلتر، ٠,٠٧٢ ملي جزئ جرامي) و lutidine (٠,٠٠٨ مليلتر، ٠,٠٧٢ ملي جزئ جرامي)، HOAt (٢,٦ مجم). يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يكتمل التفاعل في ٣٠ دقيقة يُلاحظ بواسطة LC-MS. ينقى الخام بواسطة Gilson HPLC (٠,٠٢ % TFA) لإعطاء المنتج 198 كمادة صلبة بلون أصفر فاتح (١٣ مجم، ٥٣%). LC-MS: m/z. [M + H] 1346.8، زمن الاستبقاء = ١,٧٧ دقيقة.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 8.39 (s), 8.15 (d), 8.01 (m), 7.89 (m), 7.63 (m), 7.53 (m), 7.45–7.23 (m), 6.73 (d), 5.98 (s), 5.07– 4.95 (m), 4.84 (t), 4.51 (m), 4.49 – 4.60 (m), 4.08 – 3.95 (m), 3.84 – 3.63 (m), 3.00 – 2.89 (m), 1.68 – 1.59 (m), 0.85 (m).

مستحضر

4-((26S,29S)-1-bromo-26-isopropyl-2,24,27-trioxo-29-(3-ureidopropyl)-6,9,12,15,18,21-hexaoxa-3,25,28-triazatriacontanamido)benzyl(2-((((S)-1-(chloromethyl)-3-(5-((S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonooxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-3-carbonyl)thiophene-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl)oxy)carbonyl)(2-methoxyethyl)amino)ethyl)(methyl)carbamate [201]



خطوة ١: يُعالج 198 (١٣ مجم، ٠,٠١ مللي جزئي جرامي) مع TFA مبرد مسبقا (صفر مئوي، ٢ مليلتر) لمدة دقيقتين، ويركز بالشفط لإعطاء المنتج 199 كمادة صلبة بلون أصفر (١٤ مجم، ملح TFA، ١٠٠٪). LC-MS: m/z 1247.9 [M + H]، زمن الاستبقاء = ١,٥٧ دقيقة.

5 ¹H NMR (400 MHz, DMF-d₇), δ 10.13 (s), 8.65 (d), 8.45 (s), 8.17 (d), 7.95 – 7.85 (m), 7.65 – 7.22 (m), 5.04 – 4.97 (m), 4.81 (dd), 4.56 (s), 4.33 (d), 4.07 – 3.94 (m), 3.73 – 3.64 (m), 3.50 (s), 3.55 – 3.09 (m), 2.95 – 2.85 (m), 2.21 (dd), 1.76 (m), 1.62 (m), 1.46 (s), 0.99 (m).

خطوة ٢: يضاف 199 (٥ مجم، ٠,٠٠٤ مللي جزئي جرامي) إلى محلول من

perfluorophenyl 10

1-bromo-2-oxo-6,9,12,15,18,21-hexaoxa-3-azatetracosan-24-oate 200 (٣,٨ مجم، ٠,٠٠٦ مللي جزئي جرامي) في DMF (٠,٥ مليلتر)، يليه DIPEA (٠,٠٠٣ مليلتر، ٠,٠١٦ مللي جزئي جرامي). يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. ينقى الخام بواسطة Gilson HPLC باستخدام /ACN ماء (٠,٠٢ ٪ TFA) لإعطاء المنتج 201 كمادة صلبة بلون أصفر (٣ مجم، ٤٠٪). LC-MS: m/z 1704.0 [M + H]، زمن الاستبقاء = ١,٦١ دقيقة.

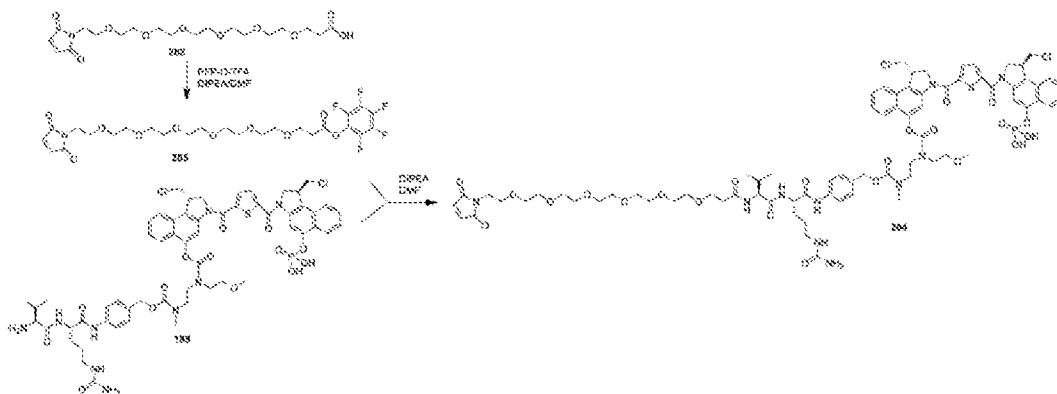
20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 9.88 (s), 8.30 (s), 8.24 (s), 8.06 (m), 7.91 (m), 7.81 (m), 7.54 (m), 7.47 (m), 7.43 – 7.13 (m), 5.91 (s), 4.98 – 4.85 (m), 4.76 (m), 4.43 (m), 4.30 (s), 4.14 (m), 4.00 – 3.90 (m), 3.52 (m), 3.16 (m), 2.92 – 2.86 (m), 2.31 – 2.25 (m), 1.90 (s), 1.52 (s), 1.34 (s), 1.32 (m), 0.78 (m).

مستحضر

4-((23S,26S)-1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-23-isopropyl-21,24-dioxo-26-(3-ureidopropyl)-3,6,9,12,15,18-hexaoxa-22,25-diazah

eptacosanamido)benzyl

(2-((((((S)-1-(chloromethyl)-3-(5-(((S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonoox
y)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-3-carbonyl)thiophene-2-carbonyl)-2,
3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl)oxy)carbonyl)(2-methoxyethyl)amino)et
hyl)(methyl) carbamate [206] 5



خطوة ١: يذاب 202 (٢٢٧ مجم، ٠,٥٢ مللي جزئي جرامي) في CH_2Cl_2 (٢ ملليلتر)

و DMF (٢ ملليلتر)، يضاف PFP-O-TFA (٠,١٩ ملليلتر، ١,٠٥ مللي جزئي جرامي)
و DIPEA (٠,٢٧٥ ملليلتر، ١,٥٧ مللي جزئي جرامي). يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة
لمدة ساعتين. يركز بالشفط، وتنقى المادة المتخلطة بواسطة Gilson HPLC (TFA % ٠,٠٢)
لإعطاء 203 PFP ester المقابل كزيت بلون أصفر (٣٤ مجم، ١١%). LC-MS: m/z 623.4 [M + Na] زمن الاستبقاء = ٠,٩٢ دقيقة.

خطوة ٢: يضاف 203 (٣ مجم، ٠,٠٠٥ مللي جزئي جرامي) إلى محلول من 199 (٧

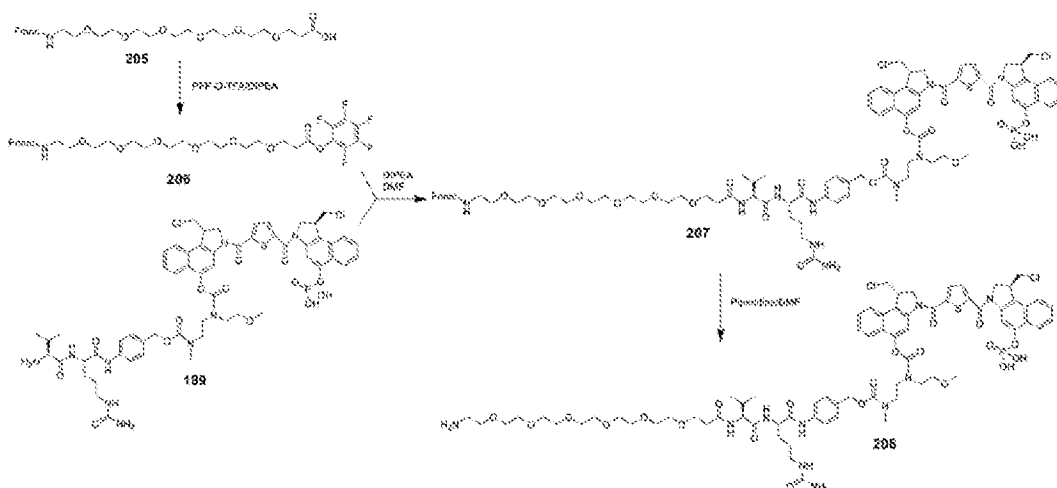
مجم، ٠,٠٠٥ مللي جزئي جرامي) في DMF (٠,٣ ملليلتر)، يليه DIPEA (٠,٠٠٥ ملليلتر،
٠,٠٣ مللي جزئي جرامي). يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يخضع خليط
التفاعل إلى فصل Gilson HPLC (TFA % ٠,٠٢) لإعطاء المنتج 204 كمادة صلبة بلون
أصفر (٤,٦ مجم، ٦٠%). LC-MS: m/z 1664.1 [M + H] زمن الاستبقاء = ١,٦٣ دقيقة.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), δ 8.39 (s), 8.14 (m), 8.10 – 7.99 (m),
7.63 (m), 7.55 – 7.5 (m), 7.48 (s), 7.02 (s), 6.52 (s), 5.99 (s), 5.07 –

4.95 (m), 4.84 (t), 4.52 (t), 4.38 (s), 4.24 (t), 4.08 – 3.99 (m), 3.61 – 3.48 (m), 3.00 – 2.89 (m), 2.68 (s), 2.34 (s), 0.86 (dd).

مستحضر

4-((23S,26S)-1-amino-23-isopropyl-21,24-dioxo-26-(3-ureidopropyl)-
3,6,9,12,15,18-hexaoxa-22,25-diazaheptacosanamido)benzyl(2-((((S)-
1-(chloromethyl)-3-(5-((S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonooxy)-2,3-dih
ydro-1H-benzo[e]indole-3-carbonyl)thiophene-2-carbonyl)-2,3-dihydro-
1H-benzo[e]indol-5-yl)oxy)carbonyl)(2-methoxyethyl)amino)ethyl)(methyl)
carbamate [208]



10

خطوة ١: يذاب 205 (٤٣ مجم، ٠,٠٧ مللي جزئي جرامي) في DMF (٢ ملليلتر)،
يضاف PFP-O-TFA (٠,٢٦ ملليلتر، ٠,١٤ مللي جزئي جرامي)، يليه DIPEA (٠,٣٨ ملليلتر،
٠,٢١ مللي جزئي جرامي). يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. ينقى
الخام بواسطة Gilson HPLC (٠,٠٢ % TFA) لإعطاء المنتج 206 كزيت عديم اللون (٣٩
مجم، ٧٢ %). LC-MS: m/z 742.2 [M + H]، زمن الاستبقاء = ٢,١٧ دقيقة.

15

خطوة ٢: يذاب 199 (٧ مجم، ٠,٠٠٥ مللي جزئي جرامي) في DMF (٠,٦ ملليلتر)،
يضاف محلول من 206 PFP ester أعلاه (٠,٣٧ مجم، ٠,٠٠٥ مللي جزئي جرامي) في
DCM (٠,١ ملليلتر)، يليه DIPEA (٠,٠٠٥ ملليلتر، ٠,٠٣ مللي جزئي جرامي). يقلب الخليط

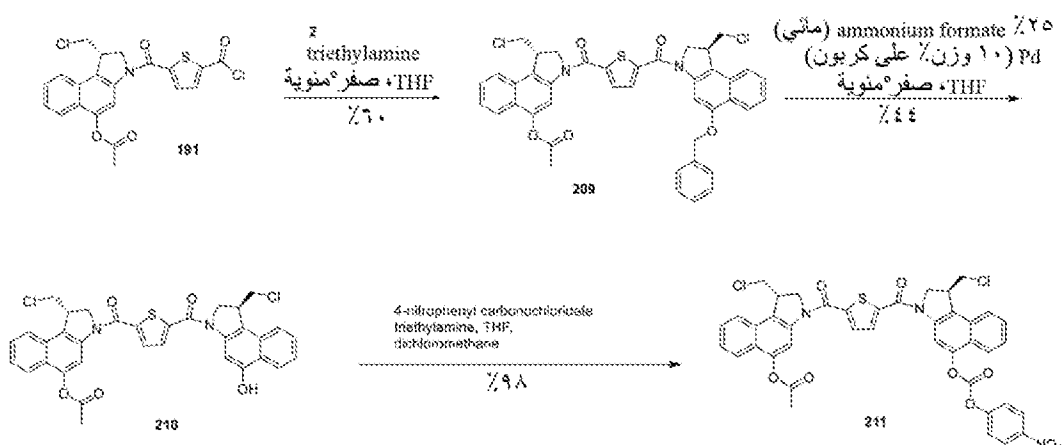
LC-MS: m/z 1805.3 [M + 207: المنتج الخام]. عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. المنتج الخام 207: [M + 1805.3 m/z LC-MS]
[H], زمن الاستبقاء = ١,٩٧ دقيقة.

خطوة ٣: إلى خليط التفاعل أعلاه 207، يضاف piperidine (٠,٠٢ مليلتر، ٠,٢ ملي جزئي جرامي)، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يركز بالشفط، وينقى الخام بواسطة Gilson HPLC (٠,٠٢ % TFA) لإعطاء المنتج 208 كمادة صلبة بلون أصفر (٤,٢ مجم، ملح TFA، ٥٠ %). LC-MS: m/z 1584.0 [M + H]، زمن الاستبقاء = ١,٥٤ دقيقة.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 9.98 (s), 8.38 (s), 8.14 (m), 7.98 (m), 7.88 (m), 7.70 (s), 7.62 (m), 7.54 (m), 7.47 (m), 7.27 (m), 6.01 (s), 5.06 – 5.00 (m), 4.84 (m), 4.51 (m), 4.37 (m), 4.25 (m), 4.08 (m), 4.02 (m), 3.59 (m), 3.25 (m), 2.98 (m), 2.37 (m), 1.97 (s), 1.69 (s), 1.59 9s, 1.39 (m), 0.86 (dd).

مستحضر

(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(5-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-[(4-nitrophenox y)carbonyl]oxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl]thiophen-2-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl acetate (211). 15



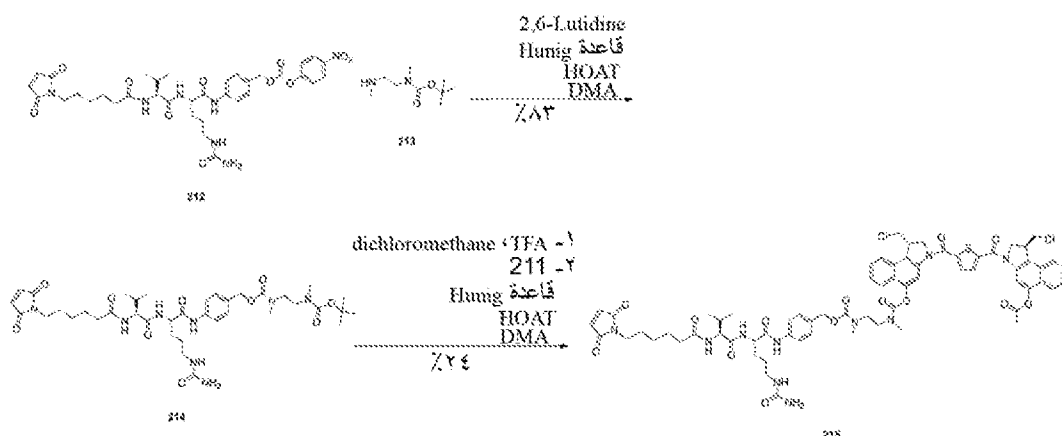
خطوة ١: إلى خليط مقلب من 2 (٤٢٥ مجم، ١,٣١ ملي جزئي جرامي) في ٥ مليلتر من THF تحت نيتروجين عند صفر مئوي، يضاف triethylamine (٠,٣٣٣ مليلتر، ٢,٣٩

- مللي جزئيء جرامي) يليه مباشرة 191 (٥٣٥ مجم، ١,١٩ مللي جزئيء جرامي) مذاب في ٥ ملليلتر THF. يترك التفاعل ليقرب عند صفر° مئوية لمدة ٥ دقائق ثم يترك ليذفأ إلى درجة حرارة الغرفة مع التقلب. يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٣٠ دقيقة. يختزل التفاعل بعدئذ على silica. يُجرى بعدئذ تحليل كروماتوجرافي silica (مستوى متدرج: ٥%-٨٠% acetone في heptanes). تركز أنابيب اختبار ملائمة وتوضع تحت الشفط العالي لإنتاج 209 (٥٣٠ مجم، ٦٠%) كمادة صلبة بلون أصفر. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 735.1 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ٢,٤٨ دقيقة.
- خطوة ٦: يبرد محلول مقلب من 209 (٦١٠ مجم، ٠,٨٢٩ مللي جزئيء جرامي) في ١٥ ملليلتر THF تحت نيتروجين إلى صفر° مئوية باستخدام حمام ثلج. يضاف بعدئذ بلاديوم ١٠ وزن% على كربون نشط (٢٠٣ مجم) يليه إضافة بالتتقيط ببطء لأجل ٢ ملليلتر من ٢٥% ammonium formate في ماء. يترك التفاعل ليقرب عند صفر° مئوية لمدة ١٢-٢٤ ساعة. يخفف التفاعل مع ether يليه إضافة sodium sulfate. يرشح التفاعل خلال celite، ويغسل celite مرتين مع ether. تتحد المواد العضوية ثم تختزل. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ٥% إلى ٨٠% acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢% TFA في كل طور) مع أنابيب الاختبار الملائمة مركزة باستخدام مولد شفط لإنتاج 210 (٢٠٦ مجم، ٤٤%) كمادة صلبة بلون أصفر. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z [M+H]⁺ 645.0، زمن الاستبقاء = ٢,٠٨ دقيقة.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.49 (br s), 8.13-8.18 (d), 8.05-8.10 (d), 7.93-7.97 (d), 7.83-7.91 (m), 7.63-7.69 (t), 7.53-7.58 (m), 7.38-7.43 (m), 4.83-4.92 (m), 4.74-4.82 (m), 4.50-4.55 (d), 4.39-4.47 (m), 4.20-4.27 (m), 4.01-4.15, 3.88-3.96 (m), 3.57-3.68 (m), 1.74-1.80, 1.36-1.39 (m).
- خطوة ٧: إلى محلول مقلب من 210 (١٩٥ مجم، ٠,٣٠٢ مللي جزئيء جرامي) في ١٢ ملليلتر dichloromethane و٨ ملليلتر THF عند صفر° مئوية، يضاف 4-nitrophenyl carbonochloridate (١٢٢ مجم، ٠,٦٠٤ مللي جزئيء جرامي) يليه triethylamine (٠,١٦٨

١,٢١ مللي جزيء جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند صفر مئوية لمدة ٥ دقائق، ثم يترك ليبدأ إلى درجة حرارة الغرفة مع التقليب. يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٣٠ دقيقة. يختزل التفاعل. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ٥٪ إلى ٨٥٪ acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢٪ TFA في كل 5 طور) مع أنابيب اختبار ملائمة مركزة باستخدام مولد شطف لإنتاج 211 (٢٤٠ مجم، ٩٨٪) كمادة صلبة بلون أصفر. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 810.3 [M+H]⁺، زمن استبقاء = ٢,٣٥ دقيقة.

مستحضر

N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexanoyl]-L-valyl-N-[4-({[2-([[(1S)-3-[(5-[(1S)-5-(acetyloxy)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H 10 -benzo[e]indol-3-yl]carbonyl}thiophen-2-yl)carbonyl]-1-(chloromethyl)-2, 3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl]oxy}carbonyl)(methyl)amino]ethyl}{methyl)carbamoyl]oxy}methyl)phenyl]-N~5~-carbamoyl-L-ornithinamide (215)



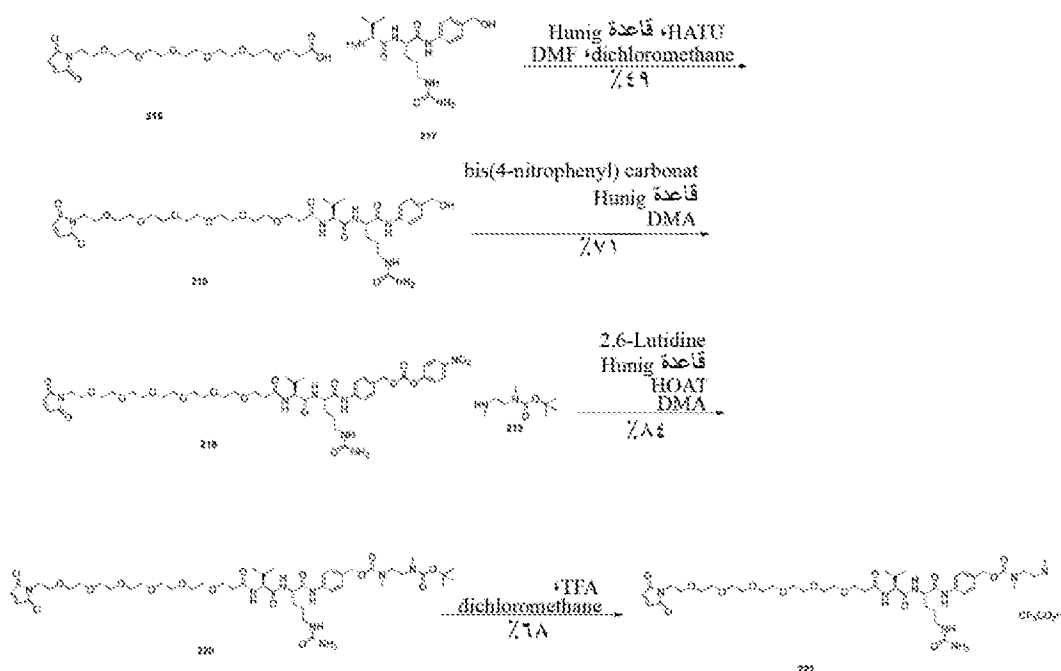
خطوة ١: إلى محلول مقلب من 212 (٧٥٠ مجم، ١,٠٢ مللي جزيء جرامي) و 213 (١٩٢ مجم، ١,٠٢ مللي جزيء جرامي) في ٦ ملليلتر DMA، يضاف 2-6-Lutidine (٠,٢٣٦ ملليلتر، ٢,٠٣ مللي جزيء جرامي) يليه قاعدة Hunig (٠,٣٥٤ ملليلتر، ٢,٠٣ مللي جزيء جرامي) و HOAT (٦٩,١ مجم، ٠,٥ مللي جزيء جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٤٠ دقيقة.

يحقن التفاعل على ٢٥ جم عمود مسبق C18 (الذي يتوازن مسبقا مع acetonitrile ثم ماء، مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور) ثم ينقى بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ٥ % إلى ٤٥ % acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور) مع أنابيب اختبار ملائمة مركزة باستخدام مولد شفط لإنتاج 214 (٦٦٣ مجم، ٨٣ %) كمادة صلبة بلون أبيض. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 787.3 [M+H]⁺، زمن استبقاء = ١,٤٥ دقيقة.

خطوة ٢: إلى خليط مقلب من 214 (٤٠,٩ مجم، ٠,٠٥٢ مللي جزئي جرامي) في ٢ ملليلتر dichloromethane، يضاف TFA (١ ملليلتر، ١٠ مللي جزئي جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٤٠ دقيقة. يختزل التفاعل ثم يوضع تحت الشفط العالي. ترفع المادة الخام في ٢ ملليلتر DMA وتضاف إلى محلول التقلب هذا قاعدة Hunig (٠,٠٣ ملليلتر، ٠,١٧ مللي جزئي جرامي) يليه 2,6-Lutidine (٠,٠٢ ملليلتر، ٠,١٧ مللي جزئي جرامي)، HOAT (٥,٩ مجم، ٠,٠٤٣ مللي جزئي جرامي)، ثم 211 (٣٥ مجم، ٠,٠٤٣ مللي جزئي جرامي) مذاب في ١ ملليلتر DMA. يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٤٠ دقيقة. يحقن التفاعل على ٥ جم عمود مسبق C18 (الذي يتوازن مسبقا مع acetonitrile ثم ماء، مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور) ثم ينقى بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ٥ % إلى ٦٠ % acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور) مع أنابيب اختبار ملائمة مركزة باستخدام مولد شفط لإنتاج 215 (١٤,١ مجم، ٢٤ %) كمادة صلبة بلون أصفر. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 1359.3 [M+3H]⁺، زمن استبقاء = ٢,٠١ دقيقة. HR-MS: m/z 1359.4549 [M+3H]⁺.

مستحضر 20

N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-21-oxo-3,6,9,12,15,18-h exaoxahenicosan-21-yl]-L-valyl-N~5~-carbamoyl-N-{4-[(methyl[2-(methylamino)ethyl]carbamoyl)oxy)methyl]phenyl}-L-ornithinamide (215).



خطوة ١: إلى ورق مستدير القاع يحتوي على

1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenic

osan-21-oic acid، يضاف 216 (٦٢٨ مجم، ١,٤٥ مللي جزيء جرامي)، ٢٠ ملليلتر

5 dichloromethane، ٢ ملليلتر HATU، DMF (١,٣٢ مللي جزيء جرامي)

وقاعدة Hunig (٠,٩٢ ملليلتر، ٥,٣ مللي جزيء جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة

الغرفة لمدة دقيقتين قبل إضافة

L-valyl-N~5~-carbamoyl-N-[4-(hydroxymethyl)phenyl]-L-ornithinamide

217 (٥٠٠ مجم، ١,٣٢ مللي جزيء جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة

10 حوالي ٩٠ دقيقة قبل الإخماد من خلال إضافة TFA. يركز التفاعل إلى حجم أصغر، يخفف مع

ملليمترات قليلة من DMSO ثم يُحقن على ٢٥ جم عمود مسبق C18 (الذي يتوازن مسبقاً مع

acetonitrile ثم ماء، مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور). تنقى المادة بواسطة تحليل كروماتوجرافي

C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ٥٪ إلى ٤٠٪ acetonitrile في ماء مع

٠,٠٢ % TFA في كل طور) مع أنابيب اختبار ملائمة مركزة باستخدام مولد شفط لإنتاج 218

15 (٥١٤ مجم، ٤٩٪) كمادة صلبة صافية. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 795.5 [M+H]⁺،

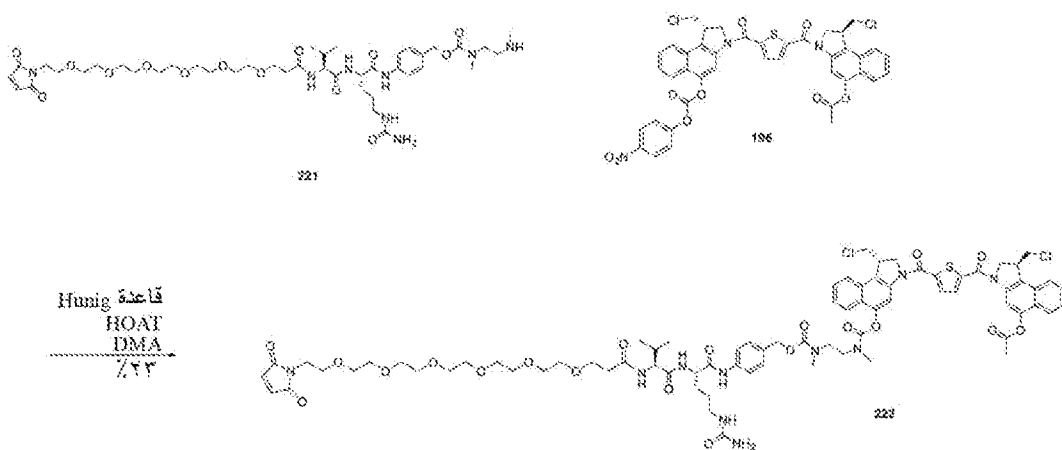
زمن استبقاء = ١,٠١ دقيقة.

- خطوة ٢: إلى محلول مقلب من 218 (٢١٠ مجم، ٠,٢٦٤ مللي جزئيء جرامي) و bis(4-nitrophenyl) carbonate (١٦١ مجم، ٠,٥٢٨ مللي جزئيء جرامي) في ٤ ملليلتر DMF، تضاف قاعدة Hunig (٠,٠٩٦ ملليلتر، ٠,٥٥٤ مللي جزئيء جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ساعتين. يُحقن التفاعل على ٢٥ جم عمود مسبق C18 (الذي يتوازن مسبقا مع acetonitrile ثم ماء، مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور). تنقى المادة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ٥ % إلى ٥٥ % acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور) مع أنابيب اختبار ملائمة مركزة باستخدام مولد شفق لإنتاج 219 (١٨٠ مجم، ٧١ %) كمادة صلبة. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 960.5 [M+H]⁺، زمن استبقاء = ١,٤٨ دقيقة.
- خطوة ٣: إلى محلول مقلب من 219 (٦٤٠ مجم، ٠,٦٦٧ مللي جزئيء جرامي) و 213 [محضر كما هو موصوف في J. Med. Chem. 1992, 33, 559-567 (١٢٧ مجم، ٠,٦٧٤ مللي جزئيء جرامي) في ٦ ملليلتر DMA، يضاف 2,6-Lutidine (٠,١٥٤ ملليلتر، ١,٣٣ مللي جزئيء جرامي) يليه قاعدة Hunig (٠,٢٣٢ ملليلتر، ١,٣٣ مللي جزئيء جرامي) و HOAT (٩,١ مجم، ٠,٦٧ مللي جزئيء جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ١٥ دقيقة. يحقن التفاعل على ٢٥ جم عمود مسبق C18 (الذي يتوازن مسبقا مع acetonitrile ثم ماء، مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور). تنقى المادة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ٥ % إلى ٤٠ % acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور) مع أنابيب اختبار ملائمة مركزة باستخدام مولد شفق لإنتاج 220 (٥٦٤ مجم، ٨٤ %) كمادة صلبة بلون أبيض شبيهة بالشمع. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 1009.7 [M+H]⁺، زمن استبقاء = ١,٤٣ دقيقة.
- خطوة ٤: إلى خليط مقلب من 220 (٤٧٠ مجم، ٠,٤٦٦ مللي جزئيء جرامي) في ٦ ملليلتر dichloromethane، يضاف TFA (٣ ملليلتر، ٤٠ مللي جزئيء جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ١٠ دقائق. يختزل التفاعل. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ٥ % إلى ٣٠ % acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢ % TFA في كل طول) مع أنابيب الاختبار الملائمة باستخدام

مولد شفت لإنتاج 221 (٣٢٦ مجم، ٦٨٪) كخليط صلب/ زيت بلون أبيض. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 909.8 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ٠,٩١ دقيقة.

مستحضر

N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-21-oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicosan-21-yl]-L-valyl-N-[4-({[2-([[(1S)-3-[(5-[(1S)-5-(acetyloxy)-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl]thiophen-2-yl)carbonyl]-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl]oxy}carbonyl)(methylamino)ethyl}(methyl)carbamoyl]oxy)methyl)phenyl]-N~5~-carbamoyl-L-ornithinamide (222).



10

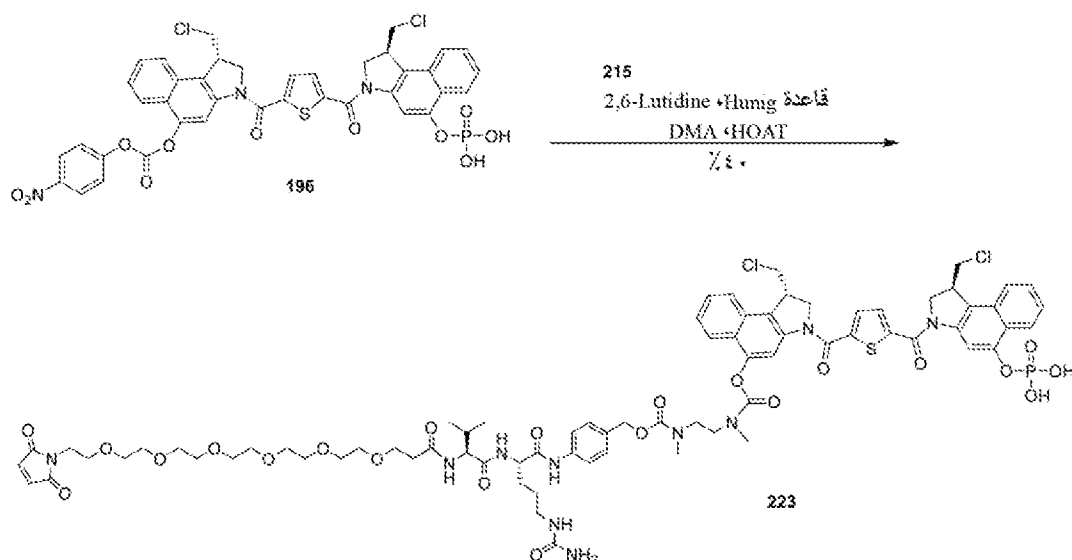
إلى خليط مقلب من 221 (٥٠,١ مجم، ٠,٠٥ مللي جزئي جرامي) في ١ ملليلتر DMA وإلى هذا المحلول المقلب، يضاف قاعدة Hunig (٠,٠٣ ملليلتر، ٠,١٧٢ مللي جزئي جرامي) يليها 2,6-Lutidine (٠,٠٢ ملليلتر، ٠,١٧٢ مللي جزئي جرامي)، HOAT (٥,٩ مجم، ٠,٠٤٣ مللي جزئي جرامي)، و 211 (٣٥ مجم، ٠,٠٤٣ مللي جزئي جرامي) مذاب في ١ ملليلتر DMA. يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٤٠ دقيقة. يحقن التفاعل على ٥ جم عمود مسبق C18 (الذي يتوازن مسبقا مع acetonitrile ثم ماء، مع ٠,٠٢٪ TFA في كل طور). تنقى المادة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ٥٪ إلى ٦٠٪ acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢٪ TFA في كل طور) مع أنابيب اختبار ملائمة مركزة باستخدام مولد شفت لإنتاج 222 (١٥,٤ مجم، ٢٣٪) كمادة صلبة بلون

15

أبيض/ أصفر . LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 1580.4 $[M+2H]^+$ ، زمن استبقاء = ١,٩٥ دقيقة.
 HRMS: m/z 790.7923 $[M+2H]^+$.

مستحضر

N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-21-oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicosan-21-yl]-L-valyl-N-5~carbamoyl-N-[4-({(2-{{(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(5-{{(1S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonooxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl}carbonyl}thiophen-2-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl}oxy)carbonyl}(methyl)amino}ethyl)(methyl)carbamoyl]oxy}methyl)phenyl]-L-ornithinamide (223)



10

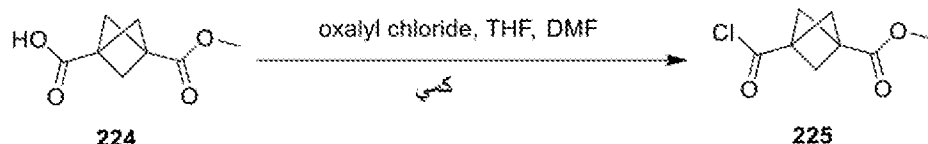
خطوة ١: إلى محلول مقلب من 196 (٢٩,٨ مجم، ٠,٠٣٥ مللي جزئي جرامي) في ٠,٥ ملليلتر DMA، يضاف 221 (١٧,٣ مجم، ٠,٠١٩ مللي جزئي جرامي) كمحلول في ١,٥ ملليلتر DMA يليه إضافة قاعدة Hunig (٠,٠٢٤ ملليلتر، ٠,١٤ مللي جزئي جرامي)، 2,6-Lutidine (٠,٠١٦ ملليلتر، ٠,١٤ مللي جزئي جرامي) و HOAT (٤,٨ مجم، ٠,٠٣٥ مللي جزئي جرامي). يترك التفاعل ليقب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٢٠ دقيقة. يحقن التفاعل على ٥ جم عمود مسبق C18 (الذي يتوازن مسبقا مع acetonitrile ثم ماء، مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور). تنقى المادة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط

15

(مستوى متدرج: ٥٪ إلى ٧٥٪ acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢٪ TFA في كل طور) يليه تنقية HPLC تحضير (الطريقة (ب)) مع أنابيب اختبار ملائمة مركزة باستخدام مولد شفط لإنتاج 222 (٢٢,٦ مجم، ٤٠٪) كمادة صلبة بلون أصفر. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 1619.9 [M+3H]⁺، زمن استبقاء = ١,٦٢ دقيقة. HPLC (البروتوكول (د)): زمن الاستبقاء = ٩,٣٣٩ دقيقة. 5

مستحضر

.methyl 3-(chlorocarbonyl)bicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxylate (225)

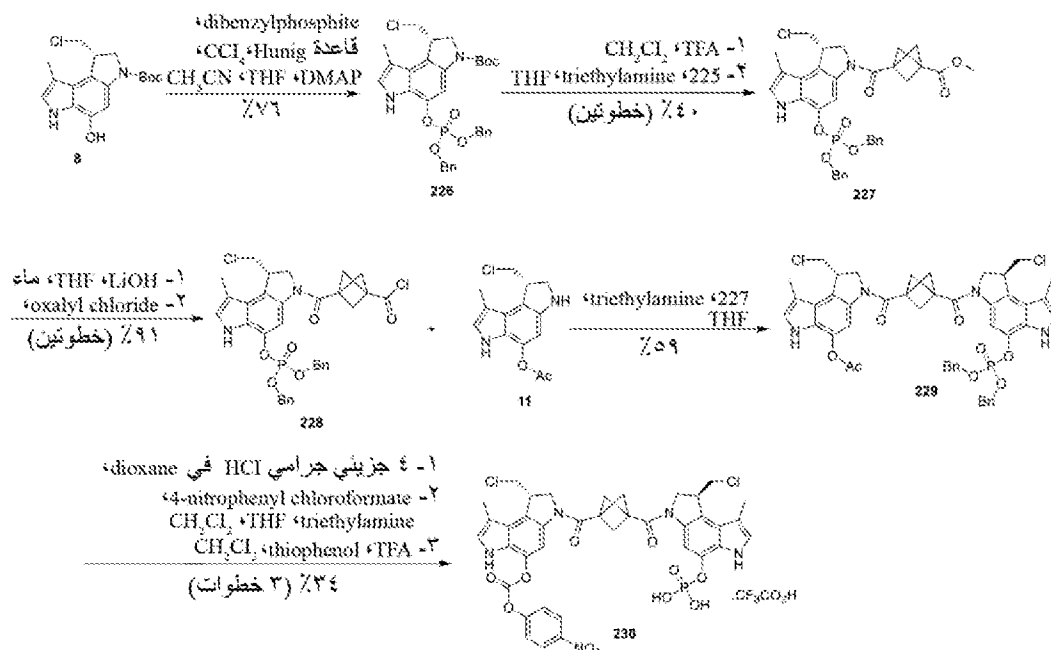


إلى محلول مقلب من 224 في ١٢ مليلتر THF عند صفر° مئوية، يضاف oxalyl

chloride (٠,٣٨١ مليلتر، ٤,٤٤ مللي جزيء جرامي) يليه نقطة واحدة من DMF. يترك 10 التفاعل ليقرب عند صفر° مئوية لمدة دقيقة واحدة ثم يترك ليبدأ إلى درجة حرارة الغرفة مع التقليب. يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٣٠ دقيقة. يختزل التفاعل ثم يوضع تحت الشفط العالي لإنتاج 225 (٧٠١ مجم، كمي) كمادة صلبة بلون أبيض.

مستحضر

(8S)-8-(chloromethyl)-6-[(3-[(1S)-1-(chloromethyl)-8-methyl-5-(phos 15 phonooxy)-1,6-dihydropyrrolo[3,2-e]indol-3(2H)-yl]carbonyl)bicyclo[1.1.1]pent-1-yl]carbonyl]-1-methyl-3,6,7,8-tetrahydropyrrolo[3,2-e]indol-4-yl 4-nitrophenyl carbonate trifluoroacetic acid salt 230.



خطوة ١: إلى محلول مقلب من 8 (٤,٥ جم، ١٣,٤ ملي جزيء جرامي) في ٨٠ ملليلتر جزيء جرامي) يليه قاعدة Hunig (٩,٣١ ملليلتر، ٥٣,٤ ملي جزيء جرامي)،

5 dibenzylphosphite (١٧,٧ ملليلتر، ٨٠,٢ ملي جزيء جرامي)، و DMAP (٣٢٦ مجم، ٢,٦٧ ملي جزيء جرامي). يترك التفاعل ليقبل عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ١٠ دقائق. يختزل التفاعل على silica . يجري بعدئذ تحليل كروماتوجرافي silica (مستوى متدرج: صفر - ٢٠ acetone في heptanes). تُركّز أنابيب اختبار ملائمة وتوضع تحت الشفط العالي لإنتاج 226 (٦,٠٤ جم، ٧٦%) كمادة صلبة بلون أصفر فاتح. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 614.3 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ، زمن استبقاء = ٢,٣٨ دقيقة. 10

خطوة ٢: إلى محلول مقلب من 226 (٢,١٥ جم، ٣,٦٠ ملي جزيء جرامي) في ٢٤ ملليلتر dichloromethane ، يضاف TFA (٢٤ ملليلتر، ٣١٠ ملي جزيء جرامي). يترك التفاعل ليقبل عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٦٠ ثانية، يختزل على الفور، ثم يوضع تحت الشفط العالي (مضخة سير). إلى محلول مقلب من مادة خام (٢,٥٩ جم، ٣,٥٧ ملي جزيء جرامي) في ١٥ ملليلتر من THF عند صفر مئوي، يضاف triethylamine (١,٤٩ ملليلتر، ١٠,٧ ملي جزيء جرامي) يليه على الفور إضافة 225 (٦٧٤ مجم، ٣,٥٧ ملي جزيء جرامي) مذاب في ١٥ ملليلتر THF . يترك التفاعل ليقبل عند صفر مئوي لمدة حوالي ٥ دقائق ثم يترك 15

ليدفاً إلى درجة حرارة الغرفة مع التقليب. يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٢٠ دقيقة. يختزل التفاعل على silica. يُجرى بعدئذ تحليل كروماتوجرافي silica (مستوى متدرج: صفر - ٣٠٪ acetone في heptanes). تُركّز أنابيب اختبار ملائمة وتوضع تحت الشفط العالي لإنتاج 227 (٩٢٠ مجم، ٤٠٪، خطوتين) كمادة صلبة بلون أبيض. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 649.2 [M+H]⁺، زمن استبقاء = ٢,٠٤ دقيقة.

5

خطوة ٣: إلى محلول مقلب من 227 (٨٩٥ مجم، ١,٣٨ مللي جزئ جرامي) في ١٦ ملليلتر THF، يضاف lithium hydroxide (٣٣٠ مجم، ١٣,٨ مللي جزئ جرامي) مذاب في ٤ ملليلتر ماء. يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٩٠ دقيقة. يضاف Dichloromethane يليه HCl مائي ١ عياري. تنقل المادة إلى قمع فصل. تنفصل الطبقة العضوية وتغسل الطبقة المائية مرتين مع dichloromethane. تتحد الطبقات العضوية، تغسل مرة واحدة مع محلول ملحي، ماء، تجفف فوق sodium sulfate، ترشح، ثم تختزل قبل الوضع تحت الشفط العالي. ترفع المادة الخام في ١٥ ملليلتر THF و ٥ ملليلتر dichloromethane ثم تبرّد إلى صفر° مئوية. إلى هذا المحلول القلب عند صفر° مئوية يضاف oxalyl chloride (٠,١٤٠ ملليلتر، ١,٦٣ مللي جزئ جرامي) يليه نقطة واحدة من DMF. يترك التفاعل ليدفاً إلى درجة حرارة الغرفة ثم يقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٦٠ دقيقة. يختزل التفاعل ثم يوضع تحت الشفط العالي 228 (٨٢٠ مجم، ٩١٪، خطوتين) كمادة صلبة بلون بني فاتح. تستخدم المادة الخام كما هي في الخطوة التالية.

10

15

خطوة ٤: إلى محلول مقلب من 11 (٥٢٧ مجم، ١,٥٠ مللي جزئ جرامي) في ١٢ ملليلتر THF عند صفر° مئوية، يضاف triethylamine (٠,٣٤٨ ملليلتر، ٢٥٠ مللي جزئ جرامي) يليه على الفور 228 (٨١٦ مجم، ١,٢٥ مللي جزئ جرامي) مذاب في ١٢ ملليلتر THF. يترك التفاعل ليقرب عند صفر° مئوية لمدة حوالي ٥ دقائق قبل الترك ليدفاً إلى درجة حرارة الغرفة مع التقليب. يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٣٠ دقيقة. يختزل التفاعل على silica. يُجرى بعدئذ تحليل كروماتوجرافي silica (مستوى متدرج: صفر - ٤٥٪ acetone في heptanes). تُركّز أنابيب اختبار ملائمة وتوضع تحت الشفط العالي لإنتاج 229

20

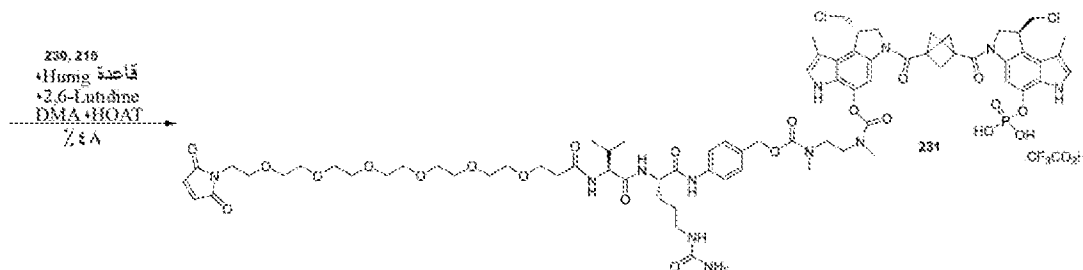
(٦٦٠ مجم، ٥٩%) كمادة صلبة بلون أبيض. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 895.3 [M+H]⁺، زمن استبقاء = ٢,٢١ دقيقة.

- خطوة ٥: إلى محلول مقلب من 229 (٦٥٢ مجم، ٠,٧٢٨ مللي جزئي جرامي) في ٢٠ ملليلتر methanol، يضاف ٤ جزئي جرامي HCl في dioxane (٢٠ ملليلتر، ٨٠ مللي جزئي جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٢٤ دقيقة. يختزل التفاعل ثم يوضع تحت الشفط العالي. إلى محلول مقلب من مادة خام في ١٦ ملليلتر dichloromethane و ١٦ ملليلتر THF عند صفر مئوي، يضاف p-nitrophenyl chloroformate (١٩١ مجم، ٠,٩٤٦ مللي جزئي جرامي) يليه على الفور triethylamine (٠,٥٠٨ ملليلتر، ٣,٦٤ مللي جزئي جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند صفر مئوي لمدة حوالي ٥ دقائق ثم يترك ليبدأ إلى درجة حرارة الغرفة مع التقليب. يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ١٠ دقائق. يختزل التفاعل. إلى محلول مقلب من مادة خام في ١٢ ملليلتر dichloromethane، يضاف محلول من TFA (١٢ ملليلتر، ١٦٠ مللي جزئي جرامي) في ١٢ ملليلتر dichloromethane يليه إضافة thiophenol (٠,٧٤٥ ملليلتر، ٧,٢٨ مللي جزئي جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٦ ساعات. يختزل التفاعل. تخفف المادة الخام مع ملليمترات قليلة من DMSO ثم تُحقن على ٢٥ جم عمود مسبق C18 (الذي يتوازن مسبقا مع acetonitrile وماء، مع ٠,٠٢% TFA في كل طور). تنقى المادة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ١٥% إلى ٦٠% acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢% TFA في كل طور) مع أنابيب اختبار ملائمة مركزة باستخدام مولد شفط لإنتاج 230 (٢٦٧ مجم، ٣,٣٤%)، خطوات) كمادة صلبة بلون أصفر فاتح. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 838.3 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ١,٦٨ دقيقة.

مستحضر

N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-21-oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicosan-21-yl]-L-valyl-N-5-carbamoyl-N-[4-({(2-{{(8S)-8-(chloromethyl)-6-[(3-{{(1S)-1-(chloromethyl)-8-methyl-5-(phosphonooxy)-1,6-dihydropyrrolo[3,2-e]indol-3(2H)-yl]carbonyl}bicyclo[1.1.1]pent-1

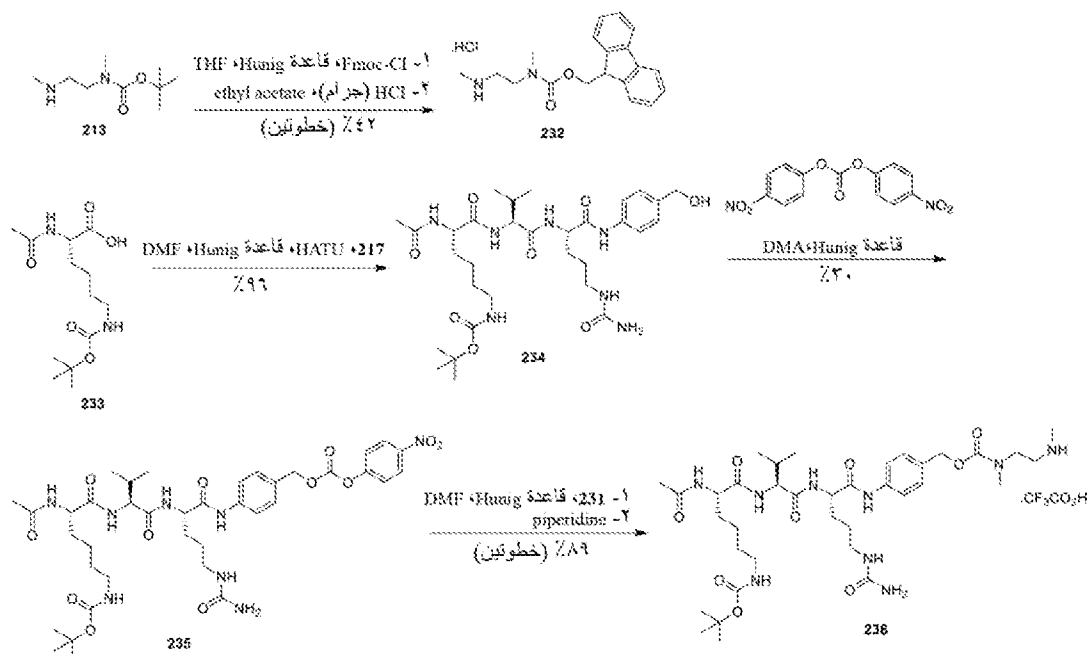
-yl)carbonyl]-1-methyl-3,6,7,8-tetrahydropyrrolo[3,2-e]indol-4-yl}oxy)car
bonyl](methylamino}ethyl)(methyl)carbamoyl]oxy}meth
yl)phenyl]-L-ornithinamide trifluoroacetic acid salt (231).



- خطوة ١: إلى قارورتين على شكل أسطوانة تحتوي على 230 (٩٠ مجم، ٠,١١ مللي 5
- جزئي جرامي) و 215 (١٢١ مجم، ٠,١١٨ مللي جزئي جرامي)، يضاف ٣ ملليلتر DMA يليه
- قاعدة Hunig (٠,٠٧٤٨ ملليلتر، ٠,٤٢٩ مللي جزئي جرامي)، 2,6-Lutidine (٠,٠٤٩٧ ملليلتر، ٠,٤٢٩ مللي جزئي جرامي) و HOAT (١٤,٧ مجم، ٠,١٠٨ مللي جزئي جرامي). يترك
- التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ١٥ دقيقة. يحقن تفاعل خام على ١٢ جم عمود
- مسبق C18 (الذي يتوازن مسبقا مع acetonitrile وماء، مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور). تنقى 10
- المادة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ٥ % إلى
- ٤٥ % acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور) يليه تنقية ثانية بواسطة الطريقة
- (د) مع أنابيب اختبار ملائمة مركزة باستخدام مولد شفق لإنتاج 231 (١١٧ مجم، ٦٠ %) كمادة
- صلبة بلون أبيض. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 1607.8 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء =
- ١,٦٠ دقيقة. 15

مستحضر

N~2~-acetyl-N~6~-(tert-butoxycarbonyl)-L-lysyl-L-valyl-N~5~-carbamo
yl-N-{4-[(methyl[2-(methylamino)ethyl]carbamoyl]oxy)methyl]phenyl}-L-
ornithinamide trifluoroacetic acid salt (236).



خطوة ١: إلى محلول مقلب من المركب ٢١٣ (١٦ جم، ٨٥ مللي جزئي جرامي) وقاعدة Hunig (٢٣ جم، ١٧٨ مللي جزئي جرامي) في ٤٥٠ ملليلتر THF عند صفر° مئوية، يضاف Fmoc-Cl (٢٢ جم، ٨٥ مللي جزئي جرامي) بالتدريج كمحلول في ٤٥٠ ملليلتر THF. يقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ١٠ دقائق. يترك التفاعل ليقلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يخفف التفاعل مع ethyl acetate ثم يغسل مع NH₄Cl (مائي) ومحلول ملحي. تنفصل الطبقة العضوية، تجفف فوق Na₂SO₄ وتختزل. تنقى المادة المتخلطة بواسطة تحليل كروماتوجرافي silica (مستوى متدرج: ٢,٥٪ - ٥٠٪ ethyl acetate في petroleum ether). تتركز أنابيب اختبار ملائمة. تذاب المادة في ١٥٠ ملليلتر ethyl acetate ثم يضاف ١٥٠ ملليلتر HCl في ethyl acetate. يترك التفاعل ليقلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يركز التفاعل ويضاف ٣٠٠ ملليلتر MTBE. تجمع المادة المترسبة الناتجة بالترشيح لتوفير 232 (١٠,٤ جم، ٤٢٪، خطوتين) كمادة صلبة بلون أبيض.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 8.89 (br, 2H), 7.91 (d, 2H), 7.66 (d, 2H) 7.42 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 4.34 (m, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.32 (m, 1H).

خطوة ٢: إلى محلول من 217 (٤٨١ مجم، ١,٢٧ مللي جزئي جرامي) في ١٠ ملليلتر DMF، يضاف 233 (٣٦٦ مجم، ١,٢٧ مللي جزئي جرامي)، HATU (٦٦٠ مجم، ١,٦٥ مللي جزئي جرامي) وقاعدة Hunig (٠,٣٠٢ ملليلتر، ١,٦ مللي جزئي جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٣٠ دقيقة. يخفف التفاعل مع ethyl acetate الذي يسبب تحطم المواد الصلبة. يترك هذا الملاط ليقرب لمدة حوالي ٣٠ دقيقة. تجمع المواد الصلبة بالترشيح، تشطف مع ethyl acetate طازج وتجفف بالشفط العالي للحصول على 234 (٧٩٧ مجم، ٩٧٪) كمادة صلبة بلون بني. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 650.3 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ٠,٦٤ دقيقة.

خطوة ٣: إلى محلول من المركب 234 (١٨,٥ جم، ٢٨,٥ مللي جزئي جرامي) في DMF (٥٠٠ ملليلتر)، يضاف bis(4-nitrophenyl) carbonate (٩,٥٤ جم، ٣١,٤ مللي جزئي جرامي) يليه قاعدة Hunig (٥,٥ جم، ٤٢,٨ مللي جزئي جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ١٢ ساعة. يركز التفاعل. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي silica (مستوى متدرج: ١٪-١٠٪ methanol في dichloromethane لتوفير 235 (٦,٩ جم، ٢٩,٧٪) كمادة صلبة بلون أبيض.

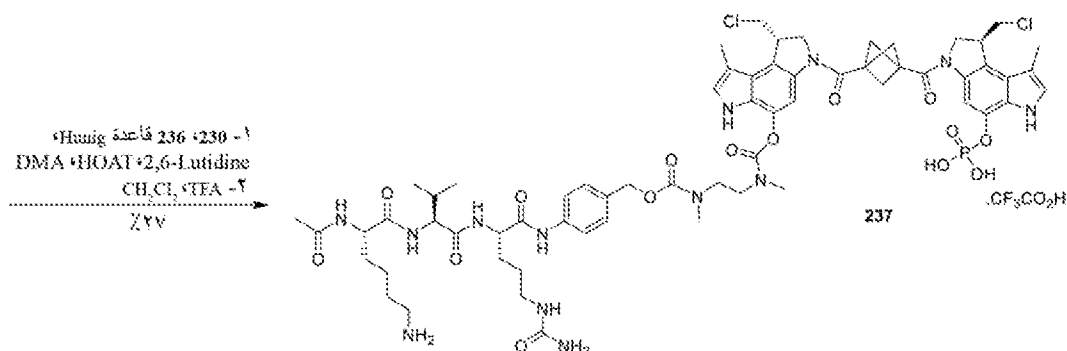
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 8.30 (d, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 6.78 (m, 1H), 5.98 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 2.86 (m, 4H), 1.99 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 1.36 (m, 16H), 0.82 (m, 6H).

خطوة ٤: إلى محلول مقلب من 235 (٥٠٠ مجم، ٠,٦٠٥ مللي جزئي جرامي) و232 (٢١٠ مجم، ٠,٦٠٥ مللي جزئي جرامي) في ٣ ملليلتر DMA، تضاف قاعدة Hunig (٠,٣١٦ ملليلتر، ١,٨٢ مللي جزئي جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٣٠ دقيقة. يضاف بعدئذ Piperidine (٠,٥٩٨ ملليلتر، ٦,٠٥ مللي جزئي جرامي) إلى التفاعل. يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ١٥ دقيقة إضافية. يُحقن التفاعل الخام على ١٢ جم عمود مسبق C18 (الذي يتوازن مسبقا مع acetonitrile وماء، مع ٠,٠٢٪ TFA في كل طور). تنقى المادة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط

(مستوى متدرج: ٥٪ إلى ٣٥٪ acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢٪ TFA في كل طور). تركز أنابيب اختبار ملائمة باستخدام مولد شفق لإنتاج 236 (٤٧٥ مجم، ٨٩٪، خطوتين) كمادة صلبة بلون أبيض صافي. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 764.4 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ١,٠٣ دقيقة.

5 مستحضر

N~2~-acetyl-L-lysyl-L-valyl-N~5~-carbamoyl-N-[4-({[(2-{{[(8S)-8-(chloromethyl)-6-[(3-{{[(1S)-1-(chloromethyl)-8-methyl-5-(phosphonooxy)-1,6-dihydropyrrolo[3,2-e]indol-3(2H)-yl]carbonyl}bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-1-methyl-3,6,7,8-tetrahydropyrrolo[3,2-e]indol-4-yl}oxy)carbonyl](methyl)amino}ethyl)(methyl)carbamoyl[oxy)methyl]phenyl]-L-ornithinamide trifluoroacetic acid salt (237).



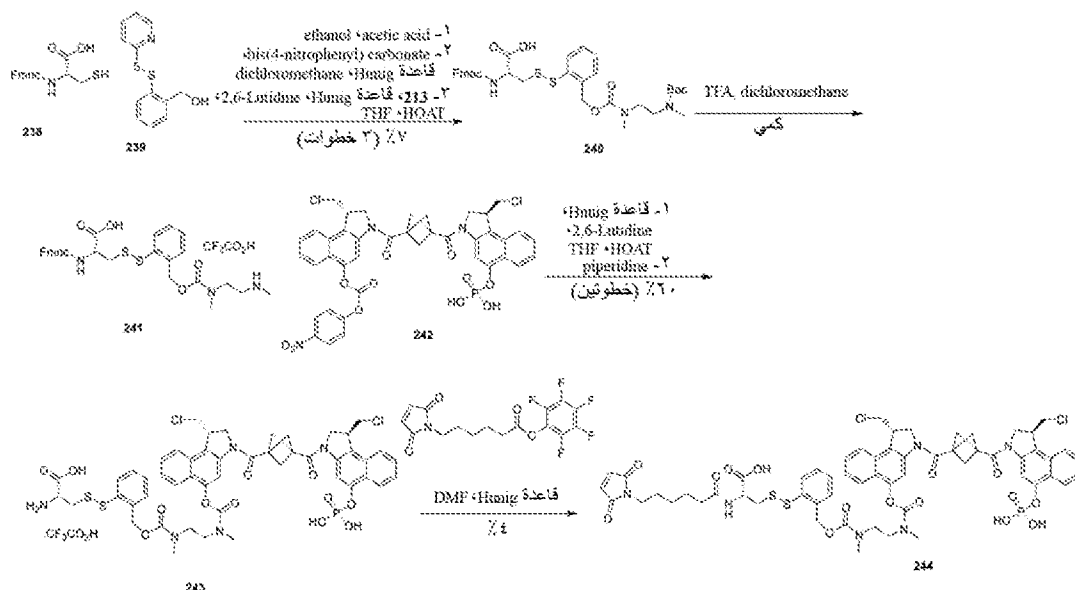
إلى قارورتين على شكل أسطوانة تحتوي على 230 (١٠٠ مجم، ١١٩، ملي جزيء جزيء) و236 (١١٥ مجم، ١٣١، ملي جزيء جزيء)، يضاف DMF (٢ مليلتر) يليه قاعدة Hunig (٠,٠٨٣١ مليلتر، ٤٧٧، ملي جزيء جزيء)، 2,6-Lutidine (٠,٠٥٥٢ مليلتر، ٤٧٧، ملي جزيء جزيء) وhoat (١٦,٢ مجم، ١١٩، ملي جزيء جزيء). يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ١٠ دقائق. يختزل التفاعل. يضاف Dichloromethane (٢ مليلتر) إلى العينة الخام. إلى هذا الخليط المقلب يضاف TFA (١ مليلتر، ١٣، ملي جزيء جزيء). يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٣٠ دقيقة. يختزل التفاعل. تذاب المادة الخام في DMSO وتُحقن على ١٢ جم عمود مسبق C18

(الذي يتوازن مسبقا مع acetonitrile وماء، مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور). تنقى المادة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ١٠ % إلى ٥٠ % acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور) يليه تنقية ثانية بواسطة الطريقة (ز) مع أنابيب اختبار ملائمة مركزة باستخدام مولد شفط لإنتاج 237 (٥٥,٨ مجم، ٢٧ %) كمادة صلبة بلون أبيض. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 1362.8 [M+H]⁺, زمن الاستبقاء = ١,٤٤ دقيقة.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.96-10.83 (m), 10.06-9.97 (m), 8.16-7.97 (m), 7.87-7.66 (m), 7.59-7.47 (m), 7.37-6.97 (m), 6.54 (s), 6.05 (s), 5.47 (s), 5.12-4.96 (m), 4.45-3.91 (m), 3.74-2.83 (m), 2.76-2.68 (m), 2.59-2.52 (m), 2.39-2.32 (m), 2.02-1.93 (m), 1.83 (s), 1.71-1.21 (m), 0.88-0.77 (m).

المستحضر

3-{[2-({[(2-({[(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(3-({[(1S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonoxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl}bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl}oxy)carbonyl](methyl)amino}ethyl)(methyl)carbamoyl]oxy}methyl)phenyl]disulfanyl}-N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexanoyl]-L-alanine (244)



- خطوة ١: إلى خليط مقلب من N-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L- cysteine 238 (١٧,٩ جم، ٥٢,١ مللي جزئ جرامي) في ethanol جاف (٣٦٠ مليلتر) عند صفر° مئوية يضاف acetic acid (٢,٤١ جم، ٤٠,١ مللي جزئ جرامي). بعدئذ يضاف محلول من 239 [2-(pyridin-2-yl)disulfanyl]phenyl]methanol (١٠ جم، ٤٠,١٠٤ مللي جزئ جرامي) في ethanol جاف (٢٠٠ مليلتر) إلى خليط التفاعل عند صفر° مئوية. يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة. يركز خليط التفاعل بالشفط لإنتاج زيت بلون أصفر. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل HPLC تحضير (الطريقة (م)) لإنتاج صمغ بلون أصفر (٣,٥ جم). إلى محلول مقلب من هذه المادة الخام (٢,٥ جم، ٥,١٩١ مللي جزئ جرامي) في dichloromethane جاف (١٠٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، يضاف bis(4-nitrophenyl) carbonate (١,٩ جم، ٦,٢٣ مللي جزئ جرامي) يليه قاعدة Hunig (٨٠٥ مجم، ٦,٢٣ مللي جزئ جرامي). يقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة نصف ساعة ثم يترك ليبدأ إلى درجة حرارة الغرفة. يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٢٣ ساعة. يبدأ خليط التفاعل إلى ٣٠° مئوية ويترك ليقرب عند ٣٠° مئوية لمدة حوالي ١٨ ساعة. يبدأ التفاعل إلى ٤٠° مئوية ويترك ليقرب عند ٤٠° مئوية لمدة حوالي ٦ ساعات. يغسل خليط التفاعل مع ١ جزئي جرامي HCl (٢٠ مليلتر × ٢)، محلول ملحي، يجفف فوق sodium sulfate ويركز بالشفط لإعطاء المادة المتخلفة (٣,٨٩ جم) كزيت بلون أصفر. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي هلام silica (مستوى متدرج: صفر٪ إلى ٤٪ methanol في dichloromethane) لإنتاج مادة

- صلبة بلون أصفر (٢,٤٨ جم). إلى محلول مقلب من هذه المادة الخام في THF (٣٥ مليلتر) عند صفر° مئوية، يضاف 213 (٦٣٥ مجم، ٣,٣٧ مللي جزئي جرامي) يليه قاعدة Hunig (٧٩٣ مجم، ٦,١٤ مللي جزئي جرامي)، 2,6-lutidine (٦٥٧ مجم، ٦,١٤ مللي جزئي جرامي) و HOAT (٤١,٨ مجم، ٠,٣٠٧ مللي جزئي جرامي). يترك خليط التفاعل ليهدأ إلى درجة حرارة الغرفة ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٠ دقيقة. يخفف خليط التفاعل مع ethyl acetate (٢٠٠ مليلتر)، يغسل مع ١ جزئي جرامي HCl (٣٠ مليلتر، مرتين)، ومحلول ملحي. تجفف المواد العضوية فوق sodium sulfate وتركز بالشفط لإعطاء المنتج الخام (٣,٦ جم) كزيت بلون أصفر. ينقى المنتج الخام بواسطة تحليل كروماتوجرافي هلام silica (مستوى متدرج: صفر٪ إلى ٤٪ methanol في dichloromethane لإعطاء المنتج (٢,٣٥ جم) كصمغ بلون أصفر. ينقى المنتج بعدئذ بواسطة تحليل HPLC تحضير (الطريقة م)، باستخدام مستوى متدرج ٥٠٪ (ب) إلى ٨٠٪ (ب) خلال ٣٠ دقيقة، ثم ٩٥٪ خلال ٥ دقائق). يركز الخليط بالشفط ويستخلص مع ethyl acetate (١٠٠ مليلتر، ٣ مرات). تتحد الطبقات العضوية، تغسل مع محلول ملحي، تجفف فوق صوديوم وتركز بالشفط لإعطاء 240 (١,٤٥ جم، ٧٪، ٣ خطوات) كصمغ بلون أصفر.
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.91–7.89 (m, 3H), 7.74–7.72 (m, 3H), 7.44–7.31 (m, 7H), 5.14 (s, 2H), 4.34–4.24 (m, 4H), 3.31–3.29 (m, 3H), 3.10–3.09 (m, 1H), 3.04–3.02 (m, 1H), 2.86–2.82 (d, 3H), 2.75–2.73 (m, 2H), 2.67–2.50 (m, 2H), 1.38–1.31 (m, 9H).
- خطوة ٢: إلى محلول مقلب من 240 (٣٥ مجم، ٠,٠٥٠ مللي جزئي جرامي) في ٤ مليلتر dichloromethane، يضاف TFA (٢ مليلتر، ٣٠ مللي جزئي جرامي). يترك التفاعل ليقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ١٠ دقائق. يركز التفاعل بالشفط ويوضع تحت الشفط العالي لإنتاج 241 كمادة صلبة بلون أبيض (٤٠ مجم، كمي). LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 596.5 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ١,٣٨ دقيقة.
- خطوة ٣: إلى قارورة تحتوي على 241 (٢٩,٨ مجم، ٠,٠٤٢ مللي جزئي جرامي) و 242 (1S)-1-(chloromethyl)-3-[(3-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-

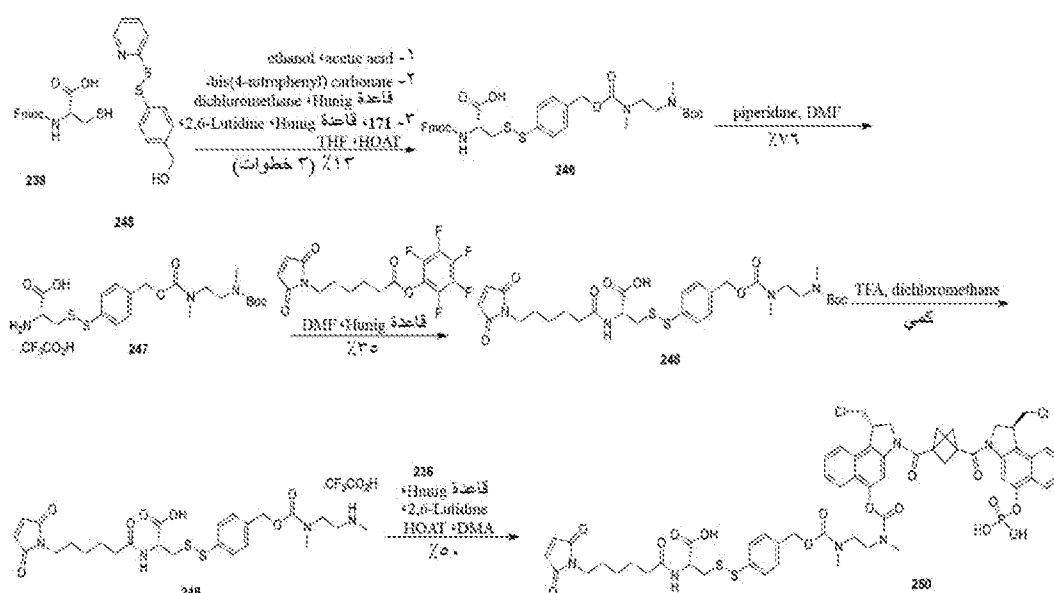
- (phosphonooxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl}bicycle
[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl 4-nitrophenyl carbonate [مُحضر باستخدام الكيمياء الموصوفة في المستحضر 229]، (٣٥ مجم، ٠,٠٤٢ مللي جزيء جرامي)، يضاف ٢ ملليلتر DMA يليه على الفور قاعدة Hunig (٠,٢٩٣ ملليلتر، ٠,١٦٨ مللي جزيء جرامي)، 2,6-Lutidine (٠,٠١٩٥ ملليلتر، ٠,١٦٨ مللي جزيء جرامي)، و HOAT (٥,٧٢ مجم، ٠,٠٤٢ مللي جزيء جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ١٠ دقائق. يضاف بعدئذ Piperidine (٠,٣٠ ملليلتر، ٣ مللي جزيء جرامي) إلى التفاعل ويترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ١٠ دقائق. يُحقن التفاعل الخام على ١٢ جم عمود مسبق C18 (الذي يتوازن مسبقاً مع acetonitrile وماء، مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور). تنقى المادة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ٥٪ إلى ٦٥٪ acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور) مع أنابيب اختبار ملائمة مركزة باستخدام مولد شفت لإنتاج 243 (٣٠ مجم، ٦٠٪) كمادة صلبة بلون رمادي. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 838.3 [M+2H]⁺، زمن الاستبقاء = ١,٥٥ دقيقة.
- 15 خطوة ٤: إلى محلول مقلب من 243 (٢٠ مجم، ٠,٠١٧ مللي جزيء جرامي) و pentafluorophenyl 6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexanoate (٧,٠٣ مجم، ٠,٠١٨٦ مللي جزيء جرامي) في ١,٥ ملليلتر DMF، تضاف قاعدة Hunig (٠,٠١١٨ ملليلتر، ٠,٠٦٧٧ مللي جزيء جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ١٥ دقيقة. يحقن التفاعل الخام على ٥ جم عمود مسبق C18 (الذي يتوازن مسبقاً مع acetonitrile وماء، مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور). تنقى المادة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ٢٠٪ إلى ٧٠٪ acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور) يليه تنقية HPLC تحضيرية (الطريقة (ط)) مع أنابيب اختبار ملائمة مركزة باستخدام مولد شفت لإنتاج 244 (٠,٨ مجم، ٤٪) كمادة صلبة بلون رمادي. LC-MS (البروتوكول (د)): m/z 630.8 [1/2 M+1H]⁺، زمن الاستبقاء = ١٠,٧٨٦ دقيقة.
- 25 مستحضر

3-[[4-({[(2-{{[(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(3-{{[(1S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonoxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl}bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl}oxy)carbonyl](methylamino)ethyl)(methylcarbamoyl]oxy)methyl)phenyl]disulfan

5

yl]-N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexanoyl]-L-alanine

250



خطوة ١: إلى خليط مقلب من N-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-

cysteine 238 (١١,٦ جم، ٣٣,٧ ملي جزئ جرامي) في ethanol جاف (٢٣٠ مليلتر) عند 10

صفر مئوية يضاف acetic acid (١,٩٣ جم، ٣٢,١ ملي جزئ جرامي). بعدئذ يضاف محلول

من 245 [4-(pyridin-2-yl)disulfanyl]phenyl]methanol (١٠ جم، ٤٠,١٠٤ ملي

جزئ جرامي) في ethanol جاف (١٦٠ مليلتر) إلى خليط التفاعل عند صفر مئوية. يترك

الخليط ليبدأ إلى درجة حرارة الغرفة ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات. يركز خليط

التفاعل بالشفط لإنتاج زيت بلون أصفر. تنقى المادة المتخلطة بواسطة HPLC تحضير (الطريقة 15

(م)، باستخدام مستوى متدرج ٤٥٪ (ب) إلى ٧٥٪ (ب) خلال ٣٠ دقيقة، ثم ٩٥٪ خلال ٥

دقائق) لإنتاج صمغ بلون أصفر (٨,٥ جم). إلى محلول مقلب من هذه المادة الخام (٨ جم،

١٦,٦١ ملي جزئ جرامي) في dichloromethane جاف (٣٢٠ مليلتر) عند صفر مئوية،

يضاف bis(4-nitrophenyl) carbonate (٦,٠٦ جم، ١٩,٩ مللي جزئي جرامي) يليه قاعدة Hunig (٢,٥٨ جم، ١٩,٩ مللي جزئي جرامي). يقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ١٠ دقائق ثم يترك ليبدأ إلى درجة حرارة الغرفة. يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ١٥ ساعة. يضاف بعدئذ Bis(4-nitrophenyl) carbonate إضافي (١,٥٢ جم، ٤,٩٨ مللي

- 5 جزئي جرامي) وقاعدة Hunig (٦٤٤ مجم، ٤,٩٨ مللي جزئي جرامي، ٠,٣ مكافئ) إلى خليط التفاعل. يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين إضافيتين. يغسل خليط التفاعل مع ١ جزئي جرامي HCl (٥٠ ملليلتر × ٢)، محلول ملحي، يجفف فوق sodium sulfate ويركز بالشفط لإعطاء المادة المتخلقة (١٧,١ جم) كزيت بلون أصفر. تنقى المادة المتخلقة بواسطة تحليل كروماتوجرافي هلام silica (مستوى متدرج: صفر % إلى ٧ % methanol في dichloromethane) لإنتاج زيت بلون أصفر. إلى محلول مقلب من هذه المادة الخام في THF (١٠٣ ملليلتر) عند صفر° مئوية، يضاف 171 (١,٨٩ جم، ١٠ مللي جزئي جرامي) يليه قاعدة Hunig (٢,٣٦ جم، ١٨,٢ مللي جزئي جرامي)، 2,6-lutidine (١,٩٦ جم، ١٨,٢ مللي جزئي جرامي) و HOAT (١٢٤ مجم، ٠,٩١٢ مللي جزئي جرامي). يترك خليط التفاعل ليبدأ إلى درجة حرارة الغرفة ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٦٠ دقيقة. يخفف خليط التفاعل مع ethyl acetate (٢٠٠ ملليلتر)، يغسل مع ١ جزئي جرامي HCl (٣٠ ملليلتر، مرتين)، ومحلول ملحي. تجفف المواد العضوية فوق sodium sulfate وتركز بالشفط لإعطاء المنتج الخام (٧,٥ جم) كزيت بلون أصفر. ينقى المنتج الخام بواسطة تحليل كروماتوجرافي هلام silica (مستوى متدرج: صفر % إلى ٤ % methanol في dichloromethane) لإعطاء المنتج (٤ جم) كصمغ بلون أصفر. ينقى المنتج بعدئذ بواسطة (الطريقة م)، باستخدام مستوى متدرج ٥٠ % (ب) إلى ٨٠ % (ب) خلال ٣٠ دقيقة، ثم ٩٥ % خلال ٥ دقائق). يركز الخليط بالشفط ويستخلص مع ethyl acetate (١٠٠ ملليلتر، ٣ مرات). تتحد الطبقات العضوية، تغسل مع محلول ملحي، تجفف فوق صوديوم وتركز بالشفط لإعطاء 246 (٣ جم، ١٣ %، ٣ خطوات) كمادة صلبة بلون أبيض.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.89–7.87 (d, 2H), 7.71–7.70 (d, 2H), 7.55–7.52 (m, 2H), 7.50–7.41 (m, 2H), 7.39–7.30 (m, 4H), 4.97 (s, 2H)

, 4.30-4.22 (m, 4H), 3.29 (br, 4H), 3.10-3.01 (m, 2H), 2.82-2.80 (d, 3H), 2.73 (s, 1H) , 2.66 (s, 2H) , 1.32-1.30 (d, 9H).

- خطوة ٢: إلى محلول مقلب من 246 (٤٩٩ مجم، ٠,٧١٧ مللي جزئيء جرامي) في ٤ DMF، يضاف piperidine (١,١٣ ملليلتر، ١١,٥ مللي جزئيء جرامي). يترك التفاعل ليقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٥ دقائق. يُحقن التفاعل الخام على ١٢ جم عمود مسبق C18 (الذي يتوازن مسبقا مع acetonitrile وماء، مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور). تنقى المادة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ٥ % إلى ٥٠ % acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور) مع أنابيب اختبار ملائمة مركزة باستخدام مولد شفت لإنتاج 3-{[4-(4,7,10,10-tetramethyl-3,8-dioxo-2,9-dioxa-4,7-diazaundec-1-yl)phenyl]disulfanyl}-L-alanine 247 10 صلبة بلون رمادي. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 474.5 [M+H]⁺, زمن الاستبقاء = ١,١٩ دقيقة.

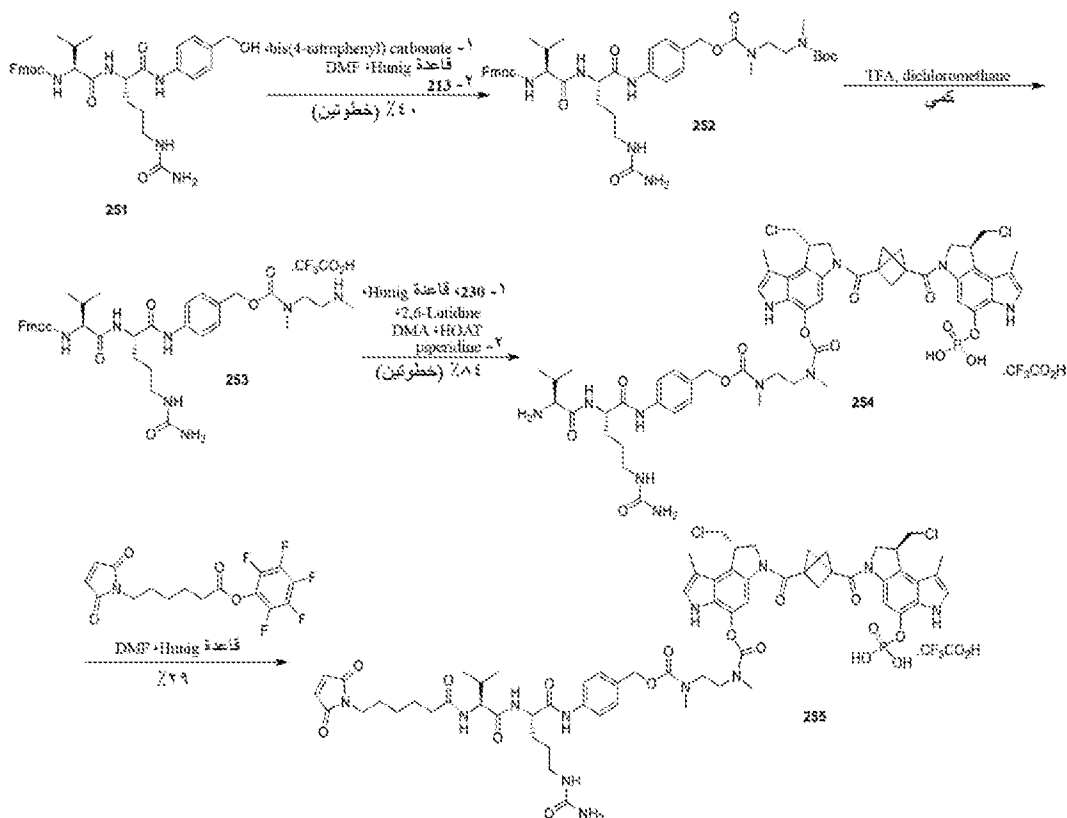
- خطوة ٣: إلى محلول مقلب من 247 (١٤٠ مجم، ٠,٢٣٨ مللي جزئيء جرامي) و pentafluorophenyl 6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexanoate 15 (٩٨,٩ مجم، ٠,٢٦٢ مللي جزئيء جرامي)، يضاف ٢ ملليلتر DMF يليه على الفور قاعدة Hunig (٠,١٢٤ ملليلتر، ٠,٧١٥ مللي جزئيء جرامي). يترك التفاعل ليقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٥ دقائق. يُحقن التفاعل الخام على ١٢ جم عمود مسبق C18 (الذي يتوازن مسبقا مع acetonitrile وماء، مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور). تنقى المادة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ١٠ % إلى ٧٠ % acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور) مع أنابيب اختبار ملائمة مركزة باستخدام مولد شفت لإنتاج N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexanoyl]-3-{[4-(4,7,10,10-tetramethyl-3,8-dioxo-2,9-dioxa-4,7-diazaundec-1-yl)phenyl]disulfanyl}-L-alanine 248 20 (البروتوكول (ب)): m/z 667.3 [M+H]⁺, زمن الاستبقاء = ١,٧١ دقيقة.

خطوة ٤: إلى محلول مقلب من 248 (٣٥ مجم، ٠,٠٥٠ مللي جزئي جرامي) في ٤ ملليلتر dichloromethane، يضاف TFA (٢ ملليلتر، ٣٠ مللي جزئي جرامي). يترك التفاعل ليقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ١٠ دقائق. يركز التفاعل بالشفط ويوضع تحت الشفط العالي لإنتاج 249 كمادة صلبة بلون أبيض (٤٠ مجم، كمي).

- 5 خطوة ٤: إلى قارورة تحتوي على 249 (١٨ مجم، ٠,٠٢٦٤ مللي جزئي جرامي) و242 (٢٢ مجم، ٠,٠٢٦٤ مللي جزئي جرامي)، يضاف ١,٦ ملليلتر DMA يليه على الفور قاعدة Hunig (٠,٠١٨٤ ملليلتر، ٠,١٠٦ مللي جزئي جرامي)، 2,6-Lutidine (٠,٠١٢٣ ملليلتر، ٠,١٠٦ مللي جزئي جرامي)، و HOAT (٣,٦٠ مجم، ٠,٠٢٦٤ مللي جزئي جرامي). يترك التفاعل ليقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ١٠ دقائق. يحقن التفاعل الخام على ١٢ جم عمود مسبق C18 (الذي يتوازن مسبقاً مع acetonitrile وماء، مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور). تنقى المادة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ١٠ % إلى ٦٠ % acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور) يليه تنقية HPLC تحضيرية (الطريقة (ط٢)) مع أنابيب اختبار ملائمة مركزة باستخدام مولد شفط لإنتاج 250 (١٦,٧ مجم، ٥٠ %) كمادة صلبة بلون أبيض. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 1261.4
- 15 [M+3H]⁺، زمن الاستبقاء = ١,٧١ دقيقة.

مستحضر

N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexanoyl]-L-valyl-N~5~-carbamoyl-N-[4-({(2-{{(8S)-8-(chloromethyl)-6-[(3-{{(1S)-1-(chloromethyl)-8-methyl-5-(phosphonooxy)-1,6-dihydropyrrolo[3,2-e]indol-3(2H)-yl]carbonyl}bicycle [1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-1-methyl-3,6,7,8-tetrahydropyrrolo[3,2-e]indol-4-yl}oxy)carbonyl}(methyl)amino}ethyl)(methyl)carbamoyl}oxy)methyl)phenyl]-L-ornithinamide 255.



خطوة ١: يذاب N-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-valyl-N~5~-

carbamoyl-N-[4-(hydroxymethyl)phenyl]-L-ornithinamide 251 (٧٢٥ مجم،

١,٢ ملي جزئ جرمي) في ٦ ملليلتر DMF يليه تعرض للموجات الصوتية لمدة حوالي ١٠

دقائق. يُضاف بعدئذ قضيب تقليب ويترك هذا المحلول ليقرب عند درجة حرارة الغرفة. يضاف

بعدئذ

Bis(4-nitrophenyl)carbonate (٤٠٣ مجم، ١,٣٣ ملي جزئ جرمي) يليه قاعدة Hunig

(٠,٤٤ ملليلتر، ٢,٥ ملي جزئ جرمي). يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي

٥ ساعات. يضاف 213 (٢٢٧ مجم، ١,٢ ملي جزئ جرمي) مذاب في ١ ملليلتر DMF.

يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي دقيقة واحدة. يحقن التفاعل الخام على ٢٤

جم عمود مسبق C18 (الذي يتوازن مسبقا مع acetonitrile وماء، مع ٠,٠٢ % TFA في كل

طور). تتقى المادة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى

متدرج: ٥ % إلى ٦٠ % acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور) مع أنابيب اختبار

ملائمة مركزة باستخدام مولد شفق لإنتاج N-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy) carbonyl]-L-

valyl-N~5~-carbamoyl -N-[4-(4,7,10,10-tetramethyl -3,8-dioxo-2,9-

252 dioxo-4,7-diazaundec-1-yl)phenyl]-L-ornithinamide (٣٩٥ مجم، ٤٠٪،
خطوتين) كمادة صلبة بلون بني. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 816.7 [M+H]⁺، زمن
الاستبقاء = ١,٨٨ دقيقة.

خطوة ٢: إلى خليط مقلب من 252 (١٩٧ مجم، ٠,٢٤١ مللي جزئي جرامي)

- 5 في ٦ ملليلتر dichloromethane، يضاف TFA (٢ ملليلتر، ٣٠ مللي جزئي جرامي).
يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٢٠ دقيقة. يركز التفاعل بالشفط ويوضع
تحت الشفط العالي لإنتاج N-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-valyl-
N~5~-carbamoyl-N-[4-(4,7,10,10-tetramethyl-3,8-dioxo-2,9-dioxo-
253 4,7-diazaundec-1-yl)phenyl]-L-ornithinamide (٢١٠ مجم، كمي) كمادة
صلبة بلون بني فاتح وأبيض. 10
LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 716.7 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ١,٢٧ دقيقة.

خطوة ٣: إلى قارورة تحتوي على 230 (٤٨ مجم، ٠,٠٥٣ مللي جزئي جرامي) و253

- (٥٢,٤ مجم، ٠,٠٦٣ مللي جزئي جرامي)، يضاف ٢ ملليلتر DMA يليه على الفور قاعدة
Hunig (٠,٠٣٦ ملليلتر، ٠,٢١١ مللي جزئي جرامي)، 2,6-Lutidine (٠,٠٢٤ ملليلتر،
15 ٠,٢١١ مللي جزئي جرامي)، و HOAT (٧,١ مجم، ٠,٠٥٢٥ مللي جزئي جرامي). يترك
التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ١٠ دقائق. يضاف بعدئذ Piperidine (٠,٣٠
ملليلتر، ٣ مللي جزئي جرامي) ويترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ١٠
دقائق. يُحقن النفاخ الخام على ١٢ جم عمود مسبق C18 (الذي يتوازن مسبقاً مع acetonitrile
وماء، مع ٠,٠٢٪ TFA في كل طور). تنقى المادة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور
20 معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ١٠٪ إلى ٥٠٪ acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢٪ TFA
في كل طور) مع أنابيب اختبار ملائمة مركزة باستخدام مولد شفق لإنتاج 254 (٦٨ مجم، ٨٤٪،
خطوتين) كمادة صلبة بلون رمادي فاتح. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 1193.5
[M+2H]⁺، زمن الاستبقاء = ١,٤٦ دقيقة.

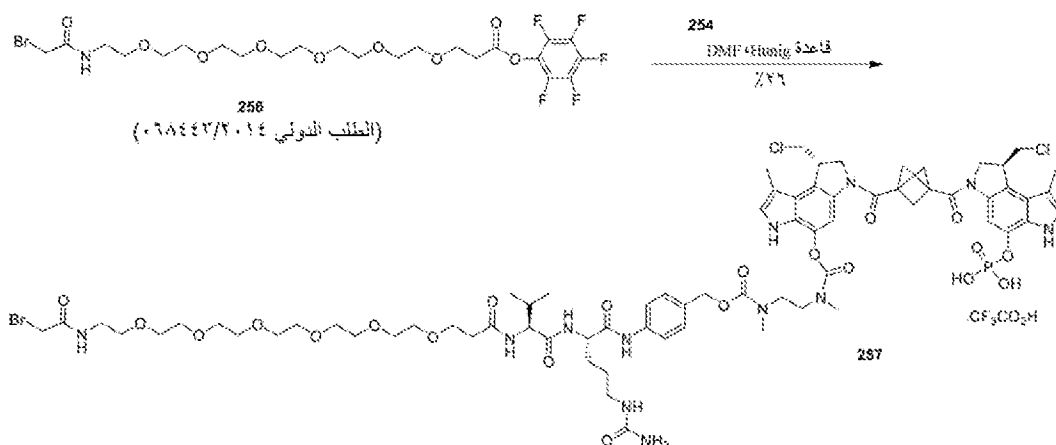
خطوة ٤: إلى محلول مقلب من 254 (٣٠ مجم، ٠,٠٢٠ مللي جزئي جرامي)

- و pentafluorophenyl 6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexanoate 25

(٨,١١ مجم، ٠,٠٢١٥ مللي جزئي جرامي) في ٢ مليلتر DMF، تضاف قاعدة Hunig (٠,٠١٣٦ مليلتر، ٠,٠٧٨٢ مللي جزئي جرامي). يترك التفاعل ليقرب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ١٠ دقائق. يُحقن التفاعل الخام على ٥ جم عمود مسبق C18 (الذي يتوازن مسبقاً مع acetonitrile وماء، مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور). تنقى المادة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 5 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ٥٠ % إلى ٥٠ % acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور) يليه تنقية HPLC تحضيرية ثنائية (الطريقة (ي ١)). تركز أنابيب اختبار ملائمة باستخدام مولد شفت لإنتاج 255 (٩,١ مجم، ٢٩ %) كمادة صلبة بلون بني فاتح. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 1386.9 $[M+2H]^+$ ، زمن الاستبقاء = ١,٦٠ دقيقة.

مستحضر

N-(24-bromo-23-oxo-4,7,10,13,16,19-hexaoxa-22-azatetracosan-1-oyl)-L-valyl-N~5~-carbamoyl-N-[4-({[(2-{{[(8S)-8-(chloromethyl)-6-[(3-{{[(1S)-1-(chloromethyl)-8-methyl-5-(phosphonooxy)-1,6-dihydropyrrol o[3,2-e]indol-3(2H)-yl]carbonyl}bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-1-methyl-3,6,7,8-tetrahydropyrrolo[3,2-e]indol-4-yl}oxy)carbonyl](methyl)amino}ethyl)(methyl)carbamoyl]oxy}methyl)phenyl]-L-ornithinamide 257.

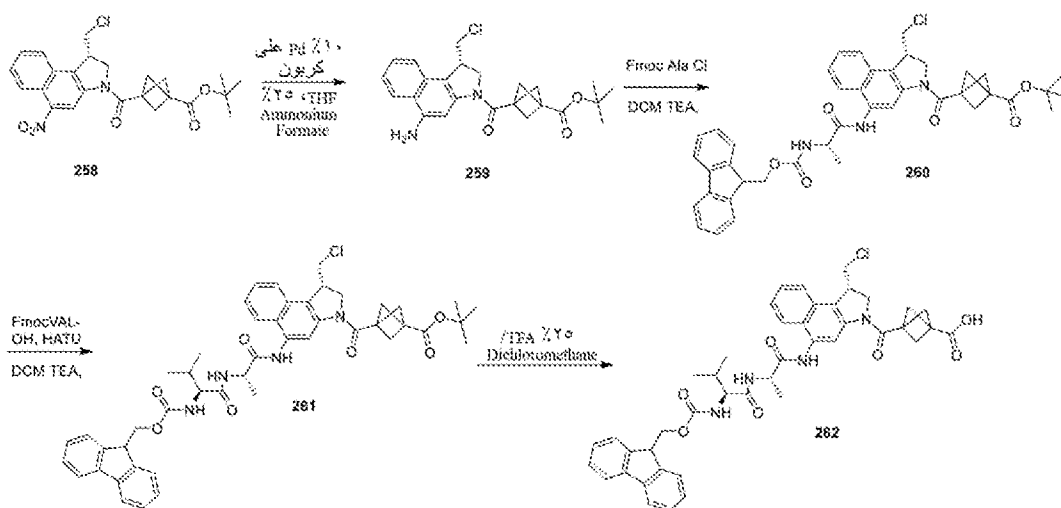


إلى محلول مقلب من 254 (٣٠ مجم، ٠,٠٢٠ مللي جزئي جرامي) و pentafluorophenyl 1-bromo-2-oxo-6,9,12,15,18,21-hexaoxa-3-

azatetracosan-24-oate 2556 (١٣,٨ مجم، ٠,٠٢١٥ مللي جزيء جرامي) [مُحضر كما هو موصوف في الطلب الدولي ٢٠١٤/٠٦٨٤٤٣] في ٢ ملليلتر DMF، تضاف قاعدة Hunig (٠,٠١٣٦ ملليلتر، ٠,٠٧٨٢ مللي جزيء جرامي). يترك التفاعل ليقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي ٤٠ دقيقة. يُحقن التفاعل الخام على ٥ جم عمود مسبق C18 (الذي يتوازن مسبقاً مع acetonitrile وماء، مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور). تنقى المادة بواسطة تحليل كروماتوجرافي C18 طور معكوس ضغط متوسط (مستوى متدرج: ٥٪ إلى ٥٠٪ acetonitrile في ماء مع ٠,٠٢ % TFA في كل طور) يليه تنقية HPLC تحضيرية ثانية (الطريقة (ك)). تركيز أنابيب اختبار ملائمة باستخدام مولد شفت لإنتاج 257 (١٠,٨ مجم، ٢٦٪) كمادة صلبة بلون أبيض. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 1649.7 $[M+3H]^+$ ، زمن الاستبقاء = ١,٥٣ دقيقة.

10 مستحضر

N-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-valyl-N-[(1S)-3-[(3-carboxybicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl]-L-alaninamide 261



خطوة ١: بيرد محلول مقلب من tert-butyl 3-[[[(1S)-1-(chloromethyl)-5-nitro-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl]bicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxylate 258 (محضر بالتماثل مع 189) (٩٨٠ مجم، ٢,١٤ مللي جزيء جرامي) في ٧ ملليلتر THF تحت نيتروجين إلى صفر مئوية باستخدام حمام ثلج. يُضاف بلاديوم ١٠ وزن٪

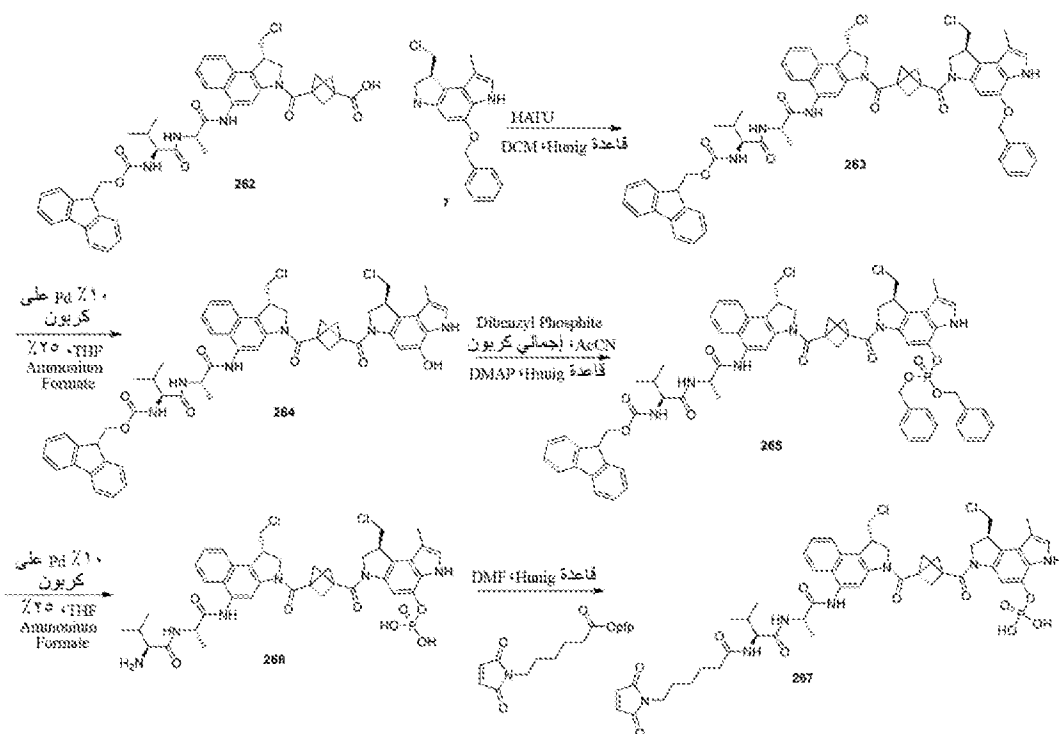
15

على كربون منشط (٣٠ مجم) يليه إضافة بالتنقيط ببطء لأجل ٢ مليلتر من ٢٥٪ ammonium formate في ماء. يترك التفاعل ليقرب عند صفر مئوي لمدة ٣ ساعات. عند الاكتمال يرشح خليط التفاعل خلال حشوة من celite وتركز المادة المرشحة بالشفط. تنقى المنتجات الخام بواسطة تحليل كروماتوجرافي هلام silica (مستوى متدرج: صفر٪ إلى ١٠٪ MeOH في DCM) لإعطاء 5 tert-butyl 3-[[[(1S)-5-amino-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl]bicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxylate 259 كمادة صلبة بلون أصفر (٩٠٥ مجم، ٩٨٪). LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 427 [M+H]⁺, زمن الاستبقاء = ١,٩٢ دقيقة.

خطوة ٢: إلى محلول مقلب من 259 (٩٠٠ مجم، ٢,١١ مللي جزئي جرامي) في ٥ مليلتر DCM لامائي، يضاف (S)-(1-chloro-1-(9H-fluoren-9-yl)methyl oxopropan-2-yl)carbamate (٦٩٥ مجم، ٢,١١ مللي جزئي جرامي) يليه إضافة بالتنقيط لأجل TEA (٠,٥ مليلتر). يترك التفاعل ليقرب لمدة ساعتين. عند الاكتمال يركز خليط التفاعل بالشفط. تنقى المنتجات الخام بواسطة تحليل كروماتوجرافي هلام silica (مستوى متدرج: صفر٪ إلى ١٠٠٪ Ethyl Acetate في Heptane) لإعطاء tert-butyl 3-[[[(1S)-1-(chloromethyl)-5-({N-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-alanyl}amino)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl]bicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxylate 260 كمادة صلبة بلون أبيض (١,١٠٢ جم، ٧٣٪). LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 720 [M+H]⁺, زمن الاستبقاء = ٢,٣٢ دقيقة.

خطوة ٣: في ورق مستدير القاع مزود بقضيب تقليب يحتوي على 260 (١٠٠٠ مجم، ١,٣٨٨ مللي جزئي جرامي) يضاف ١٥ مليلتر من ١:١ DCM في DEA. يقرب المحلول لمدة ٣ ساعات. يركز خليط التفاعل بالشفط ويرفع في ٥٠٪ DCM في Heptane ويركز بالشفط مرة أخرى. يُكرر هذا ٣ مرات (لإزالة DEA الفائض) لإعطاء مادة صلبة بلون أبيض خام عند التركيز. تضاف هذه المادة الصلبة ذات اللون الأبيض الخام إلى ورق مستدير القاع يحتوي على tert-butyl 3-[[[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-valine 25 ((9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl)-L-valine (٤٧١ مجم، ١,٣٨ مللي جزئي

- جرامي)، و HATU (٣٥٠ مجم، ١,٣٨ مللي جزئي جرامي) في ١٠ ملليلتر DCM لامائي. يضاف بعدئذ TEA (٠,٥ ملليلتر) ويقلب التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. عند الاكتمال يركز خليط التفاعل بالشفط. تتقى المنتجات الخام بواسطة تحليل كروماتوجرافي هلام silica (مستوى متدرج: صفر٪ إلى ١٠٠٪ Ethyl Acetate في Heptane) لإعطاء N- 5
- [(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-valyl-N-[(1S)-3-{[3-(tert-butoxycarbonyl) bicyclo[1.1.1]pent-1-yl]carbonyl}-1-(chloromethyl) -2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl]-L-alaninamide 261 (١,٠٠٥ جم، ٨٨٪). LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 819 [M+H]⁺, زمن الاستبقاء = ٢,٣١ دقيقة.
- خطوة ٤: يضاف ١٠ ملليلتر من ٢٥٪ TFA في DCM إلى دورق مستدير القاع يحتوي على 261 (١٠٠٠ مجم، ١,٢٢ مللي جزئي جرامي). يقلب التفاعل لمدة ٣ ساعات. يقلب المحلول لمدة ٣ ساعات. يركز خليط التفاعل بالشفط ويرفع في ٥٠٪ DCM و Heptane ويركز بالشفط. يتكرر هذا ٣ مرات (لإزالة TFA الفائض) لإعطاء 262 كمادة صلبة بلون أبيض عند التركيز (٩٢٠ مجم، ٩٨٪). LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 763 [M+H]⁺, زمن الاستبقاء = ١,٨٨ دقيقة. 15
- مستحضر
- N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexanoyl]-L-valyl-N-[(1S)-1-(chloromethyl)-3-{[3-(tert-butoxycarbonyl) bicyclo[1.1.1]pent-1-yl]carbonyl}-1-(chloromethyl)-8-methyl-5-(phosphonooxy)-1,6-dihydropyrrolo[3,2-e]indol-3(2H)-yl]carbonyl]bicyclo[1.1.1]pent-1-yl]carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl]-L-alaninamide 266. 20



خطوة ١: في دورق مستدير القاع يحتوي على N-[(9H-fluoren-9-

ylmethoxy)carbonyl]-L-valyl-N-[(1S)-3-[(3-carboxybicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl]-L-

alaninamide 262 (٥٨٠ مجم، ٠,٧٦ ملي جزيء جرامي) في ٥ ملليلتر THF يضاف 5

HATU (٢٩٨ مجم، ٠,٧٦ ملي جزيء جرامي). يقلب خليط المحلول عند درجة حرارة الغرفة

لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف بعدئذ 1-(chloromethyl)-8-methyl-5-(benzyloxy)-(1S)-

1,2,3,6-tetrahydropyrrolo[3,2-e]indole 7 يليه ٠,٣ ملليلتر قاعدة Hunig. يقلب

التفاعل لمدة ساعة واحدة ويركز إلى زجاج خام. يبقى خليط التفاعل الخام بواسطة تحليل

كروماتوجرافي هلام silica (مستوى متدرج: صفر % إلى ١٠ % MeOH في DCM) لإعطاء مخلق 10

من N-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-valyl-N-[(1S)-3-[(3-[(1S)-

5-[[bis(benzyloxy) phosphoryl]oxy]-1-(chloromethyl)-8-methyl-1,6-dihydropyrrolo[3,2-e]indol-3(2H)-yl]carbonyl]bicyclo[1.1.1]pent-1-

yl)carbonyl]-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl]-L-

alaninamide 263 (٧٢٣ مجم، ٩٨ %). LC-MS (البروتوكول 15

((ب): m/z 1071 [M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ٢,٤٥ دقيقة.

- خطوة ٢: يبرد محلول مقلب من 263 (١٠٠ مجم، ٠,٩٣٢ مللي جزئيء جرامي) في ٧ ملليلتر THF تحت نيتروجين إلى صفر° مئوية باستخدام حمام ثلج. يضاف بعدئذ بلاديوم ١٠ وزن% على كربون نشط (١٠ مجم) يليه إضافة بالتقطيط ببطء لأجل ٠,٥ ملليلتر من ٢٥% ammonium formate في ماء. يترك التفاعل ليقلب عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة. عند
- 5 الاكتمال يرشح خليط التفاعل خلال حشوة من celite وتركز المادة المرشحة بالشفط. تنقى المنتجات الخام بواسطة تحليل كروماتوجرافي هلام silica (مستوى متدرج: صفر% إلى ١٠٠% MeOH في DCM) لإعطاء مخلوق من N-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-valyl-N-[(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(3-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-8-methyl-1,6-dihydropyrrolo [3,2-e]indol-3(2H)-yl]carbonyl)bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-
- 10 benzo[e]indol-5-yl}-L-alaninamide 264 كمادة صلبة بلون أصفر (٨٢١ مجم، ٩٨%). LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 981 [M+H]⁺, زمن الاستبقاء = ٢,١٦ دقيقة.
- خطوة ٣: إلى محلول مقلب من 264 (٦٥٠ مجم، ٠,٦٦ مللي جزئيء جرامي) في ١٠ ملليلتر THF و ١٠ ملليلتر AcCN، يضاف carbon tetrachloride (٢,٠٤ ملليلتر، ٢١ مللي جزئيء جرامي) يليه قاعدة Hunig (١,١٢ ملليلتر، ٦,٤٥ مللي جزئيء جرامي)،
- 15 dibenzylphosphite (٦٩٤ مجم، ٢,٦٥ مللي جزئيء جرامي) و DMAP (حفزي). يترك التفاعل ليقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة. يركز التفاعل إلى زجاج خام. ينقى خليط التفاعل الخام بواسطة تحليل كروماتوجرافي هلام silica (مستوى متدرج: صفر% إلى ١٠% MeOH في DCM) لإعطاء N-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-valyl-N-[(1S)-3-[(3-[(1S)-5-[[bis(benzyloxy) phosphoryl]oxy}-1-(chloromethyl)-8-methyl-1,6-dihydropyrrolo[3,2-e]indol-3(2H)-yl]carbonyl)bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-1-(chloromethyl)-2,3-
- 20 dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl]-L-alaninamide 265 كزجاج بلون أبيض (٥٠٢ مجم، ٦٦%). LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 1243 [M+H]⁺, زمن الاستبقاء = ٢,٤٦ دقيقة.
- 25

خطوة ٤: يبرد محلول مقلب من 264 (١٠٠ مجم، ٠,٩٣٢ مللي جزئي جرامي) في ٧ ملليلتر THF تحت نيتروجين إلى صفر مئوية باستخدام حمام ثلج. يضاف بعدئذ بلاديوم ١٠ وزن % على كربون نشط (١٠ مجم) يليه إضافة بالتقطيع ببطء لأجل ٠,٥ ملليلتر من ٢٥ % ammonium formate في ماء. يترك التفاعل ليقلب عند صفر مئوية لمدة ساعة واحدة. عند

5 الاكتمال يرشح خليط التفاعل خلال حشوة من celite وتركز المادة المرشحة بالشفط. تنقى المنتجات الخام بواسطة تحليل كروماتوجرافي هلام silica (مستوى متدرج: صفر % إلى ١٠ % MeOH في DCM) لإعطاء (L-valyl-N-((1S)-1-(chloromethyl)-3-[(3-((1S)-1-(chloromethyl)-8-methyl-5-(phosphonooxy)-1,6-dihydropyrrolo[3,2-e]indol-3(2H)-yl)carbonyl)bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl)-L-alaninamide 265 (٢٥ مجم، ١٨ %). LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 839 [M+H]⁺, زمن الاستبقاء = ١,٥٤ دقيقة.

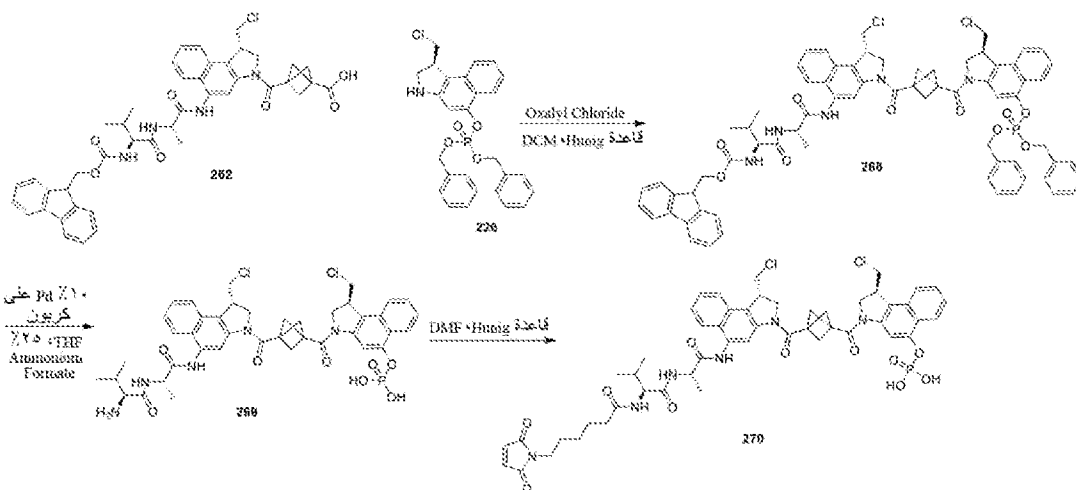
خطوة ٥: في ورق مستدير القاع مزود بقضيب تقليب و-6 pentafluorophenyl (2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexanoate (١٨ مجم، ٠,٠٤٦ مللي جزئي جرامي) يضاف ٥ ملليلتر DCM لامائي ويظهر النظام مع N₂. إلى هذا المحلول يضاف 265 (٤٠ مجم، ٠,٠٤٦ مللي جزئي جرامي) و TEA (٠,٠٥ ملليلتر). يترك النظام ليقلب لمدة ساعة واحدة. يركز التفاعل بالشفط وينقى لتوفير 267 (٢٠ %، ٩ مجم الطريقة (ن))، زمن الاستبقاء = ١٥,٤٦٢ دقيقة. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 1032 [M+H]⁺, زمن الاستبقاء = ١,٥٥ دقيقة.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.34 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.91 (dd, J = 14.4, 8.4 Hz, 3H), 7.85 – 7.74 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 25.4 Hz, 4H), 4.52 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.37 (dq, J = 22.0, 10.7 Hz, 4H), 4.18 (dt, J = 19.7, 8.5 Hz, 2H), 4.07 – 3.85 (m, 4H), 3.58 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.43 – 3.12 (m, 34H), 2.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.62 – 2.37 (m, 49H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (qt, J = 14.0, 7.1 Hz, 3H), 1.98 – 1.86 20 25

(m, 1H), 1.39 (dt, J = 22.2, 7.2 Hz, 11H), 1.22 – 1.05 (m, 6H), 0.78 (dd, J = 9.7, 6.7 Hz, 10H).

مستحضر

N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexanoyl]-L-valyl-N-
 {(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(3-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-
 (phosphonooxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-
 yl]carbonyl)bicyclo[1.1.1]pent-1-yl]carbonyl]-2,3-dihydro-1H-
 benzo[e]indol-5-yl}-L-alaninamide 270



خطوة ١: يرفع 226 (٢١٤ مجم، ٠,٣٦ ملي جزيء جرامي) في CH₂Cl₂ (٢ مليلتر) 10

ويضاف TFA (٠,٥ مليلتر) وبعد اكتمال إزالة الحماية يزال المذيب. في ورق مستدير القاع مطهر مع N₂، يحتوي على 262 (٢٠٠ مجم، ٠,٢٦ ملي جزيء جرامي) في ٥ مليلتر DCM لامائي يضاف oxalyl chloride (٠,٠٢٤ مليلتر، ٠,٢٦ ملي جزيء جرامي). إلى هذا

المحلول يضاف نقطة واحدة من DMF ويقلب النظام لمدة ٣ ساعات. يركز التفاعل بالشفط. ترفع

المادة المتخلقة في DCM ويضاف إلى ورق مستدير القاع يحتوي على 226 مزال الحماية في 15

١٥ مليلتر DCM و TEA (٠,١٤٤ مليلتر). يقلب التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين.

يركز خليط التفاعل الخام ويركز بالشفط ويرفع في ٢٥ مليلتر DCM وينقل إلى قمع فصل. تغسل

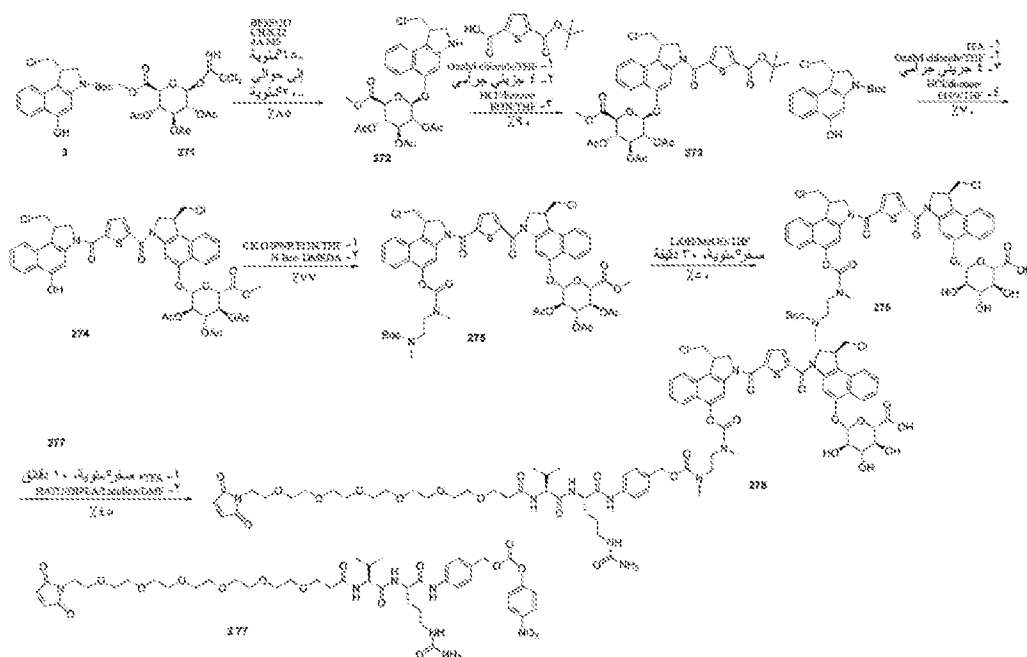
الطبقة العضوية مع ١ جزيئي جرامي HCl (٣ مرات)، ماء (٣ مرات)، ومحلول ملحي (مرتين).

- تجفف الطبقة العضوية فوق Na_2SO_4 وترشح وتركز المادة المرشحة إلى مادة صلبة خام. تنقى المنتجات الخام بواسطة تحليل كروماتوجرافي هلام silica (مستوى متدرج: صفر % إلى ١٠ %).
- MeOH في DCM) لإعطاء N-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy) carbonyl]-L-valyl-
N-[(1S)-3-[(3-[(1S)-5-[[bis(benzyloxy)phosphoryl] oxy}-1-(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl)bicyclo[1.1.1] 5
pent-1-yl)carbonyl]-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl]-L-alaninamide 268 كمادة صلبة بلون أصفر (٧٥ مجم، ٢٣ %). LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 1238 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ، زمن الاستبقاء = ٢,٥٣ دقيقة.
- خطوة ٢: يبرد محلول مقلب من 268 (٧٥ مجم، ٠,٠٦١ مللي جزئي جرامي) في ٥ ملليلتر THF تحت نيتروجين إلى صفر مئوية باستخدام حمام ثلج. يضاف بعدئذ بلاديوم ١٠ وزن % على كربون نشط (٥ مجم) يليه إضافة بالتنقيط ببطء لأجل ٠,٥ ملليلتر من ٢٥ % ammonium formate في ماء. يترك التفاعل ليقرب عند صفر مئوية لمدة ٣ ساعات. عند الاكتمال يرشح خليط التفاعل خلال حشوة من celite وتركز المادة المرشحة بالشفط. يرفع المنتج الخام في Ethyl Acetate وترشح المواد الصلبة لإعطاء L-valyl-N-{(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(3-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonooxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl] carbonyl)bicyclo[1.1.1] pent-1-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl}-L-alanin 269 كمادة صلبة بلون أصفر فاتح (٢٠ مجم، ٣٠ %).
- LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 838 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ، زمن الاستبقاء = ١,٢٧ دقيقة.
- خطوة ٣: في دورق مستدير القاع مزود مع قضيب تقليب و-6 pentafluorophenyl (٩ مجم، ٠,٠٢٤ مللي جزئي جرامي) يضاف ٥ ملليلتر DCM لامائي ويظهر النظام مع N_2 . إلى هذا المحلول يضاف 269 (٢٠ مجم، ٠,٠٢٤ مللي جزئي جرامي) و TEA (٠,٠٥ ملليلتر). يترك النظام ليقرب لمدة ساعة واحدة. يركز التفاعل بالشفط وينقى بواسطة تحليل HPLC الطريقة (ن) لتوفير 270 (٥

مجم، ٢٠٪) زمن الاستبقاء = ١٠,٧٣٤ دقيقة. LC-MS (البروتوكول (ب)): m/z 1031
[M+H]⁺، زمن الاستبقاء = ١,٥٤ دقيقة.

مستحضر

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-((((S)-1-(chloromethyl)-3-(5-((S)-1-(chloromethyl)-5-(((2-(((4-((23S,26S)-1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-23-isopropyl-21,24-dioxo-26-(3-ureidopropyl)-3,6,9,12,15,18-hexaoxa-22,25-diazaheptacosan-27-amido)benzyl)oxy)carbonyl)(methyl)amino)ethyl)(methyl)carbamoyl)oxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-3-carbonyl)thiophene-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-carboxylic acid 278.



خطوة ١: يذاب tert-Butyl (1S)-1-(chloromethyl)-5-hydroxy-1,2-

3 dihydro-3H-benzo[e]indole-3-carboxylate (مجم، ٢,٠٥ ملي جزيء ٦٨٣) في DCM (٧٠ مليلتر)، يضاف ٤ أنجستروم MS (٣,٨ جم، مسحوق، >٥ ميكرو، نشط)، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. إلى خليط التفاعل، يضاف alpha-

- D-glucuronide methyl ester 2,3,4-triacetate 1-2,2,2-trichloroethanimidate
- 271 (١١٧٨ مجم، ٢,٤٥ مللي جزئ جرامي)، ويبرد إلى -١٥° مئوية. يضاف ببطء محلول من BF₃·Et₂O (٠,١٣ ملليتر، ١,٠٢ مللي جزئ جرامي) في DCM (١٠ ملليتر)، ويقلب الخليط التفاعل عند أقل من -٢٠° مئوية لمدة ساعة واحدة. إلى الخليط، يضاف محلول من BF₃·Et₂O (٠,٧٦ ملليتر، ٦ مللي جزئ جرامي) في DCM (١٠ ملليتر) لإزالة المجموعة Boc، ويترك خليط التفاعل ليُدْفَأ إلى درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يرشح الخليط خلال حشوة من Celite، وتركز المادة المرشحة لإعطاء رغوة بلون أخضر (لزجة). يضاف ٤ جزئي جرامي HCl (٢ ملليتر)، ويركز مرة أخرى لإعطاء رغوة بلون أخضر كمنتج خام 272، ١١٣٠ مجم (٩٤٪)، الذي يستخدم في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية.
- 10 خطوة ٢: يذاب Mono-tBu ester من thiophene diacid 187 (١٨٩ مجم، ٠,٨٣ مللي جزئ جرامي) في THF (١٠ ملليتر)، يبرد إلى صفر° مئوية، ويضاف oxalyl chloride (٢ جزئي جرامي في DCM، ٠,٨ ملليتر، ١,٦ مللي جزئ جرامي)، يليه DMF (نقطتين). يقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ٥ دقائق، ثم عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يركز بالشفط لإعطاء acid chloride المقابل كمادة صلبة بلون أبيض مائل للصفرة. تخلط المواد الصلبة أعلاه مع 272 (٢٤٦ مجم، ٠,٤٢ مللي جزئ جرامي) وتعالج مع THF (١٠ ملليتر) عند صفر° مئوية، يليه Et₃N (٠,٢٩ ملليتر، ٢ مللي جزئ جرامي). يقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ٥ دقائق، ودرجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يركز الخليط، وتنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود في هلام silica باستخدام Hep /EA (٥٠/٥٠) لإعطاء المنتج كمادة صلبة بلون أصفر 273 (٣٠٢ مجم، ٩٠٪): LC-MS: ٧٦٠,١.
- 20 خطوة ٣: يعالج 273 (٧٩٠ مجم، ١,٠٤ مللي جزئ جرامي) مع TFA (٢ ملليتر) و DCM (٤ ملليتر) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يركز لإعطاء مادة صلبة بلون أصفر. تذاب المادة الصلبة في THF (١٠ ملليتر)، تبرد إلى صفر° مئوية، يضاف oxalyl chloride (٢ جزئي جرامي في DCM، ١ ملليتر، ٢ مللي جزئ جرامي)، يليه DMF (نقطة واحدة). يقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ٥ دقائق، ثم درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يركز لإعطاء acid chloride كمادة صلبة بلون أصفر. يعالج 3 (١١٨ مجم، ١,٥٦ مللي
- 25

- جزئي جرامي) مع ٤ جزئي جرامي HCl (٤ مليلتر) لمدة ساعة واحدة. يركز بالشفط لإعطاء المركب deBoc كمادة صلبة بلون أخضر. يذاب هذا في THF (١٠ مليلتر)، يضاف محلول من acid chloride أعلاه في THF (١٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، يليه إضافة Et3N (٠,٥٨ مليلتر، ٤,١٦ ملي جزئي جرامي)، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يخفف الخليط مع EA، يغسل مع ماء ومحلول ملحي، يجفف فوق MgSO4. يركز بالشفط، وتعالج المادة المتخلفة مع MeOH، تجمع المادة الصلبة الناتجة بالترشيح لإعطاء المنتج كمادة صلبة بلون أصفر 274 (٦٦٨ مجم، ٧٠٪). LC-MS: ٩١٩,١ خطوة ٤. يذاب 274 (٥٧٦ مجم، ٠,٦٣ ملي جزئي جرامي) في THF (٢٠ مليلتر)، يبرد إلى صفر° مئوية، يضاف محلول من paranitrophenyl chloroformate (٢٦٣ مجم، ١,٢٦ ملي جزئي جرامي) في DCM (٢ مليلتر)، يليه Et3N (٠,٥٢ مليلتر، ٣,٧٦ ملي جزئي جرامي). يقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ٥ دقائق، ثم عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يُشير LC-MS إلى اكتمال تشكيل carbonate. يضاف 213 (٣٥٤ مجم، ١,٨٨ ملي جزئي جرامي) في THF (٢ مليلتر) إلى الخليط أعلاه، ويقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يخفف الخليط مع EtOAc، يغسل مع ماء ومحلول ملحي، ويجفف فوق MgSO4. يركز بالشفط لإعطاء مادة متخلفة صلبة، التي تعالج مع MeOH لتشكيل مواد مترسبة. تجمع المادة الصلبة الناتجة بالترشيح لإعطاء المنتج كمادة صلبة بلون أصفر 275 (٥٥٠ مجم، ٧٧٪).
- خطوة ٥: يذاب 275 (٥٥٠ مجم، ٠,٤٨ ملي جزئي جرامي) في MeOH / THF (١/١، ١٠ مليلتر)، يبرد إلى صفر° مئوية، يضاف محلول من LiOH.H2O (٢٠٦ مجم، ٤,٨ ملي جزئي جرامي) في ماء (٣ مليلتر)، ويقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة.
- يضاف HOAc (٣٠٠ مجم) ليتوازن المحلول أعلاه، يركز بالشفط. تنقى المادة المتخلفة بواسطة Gilson HPLC (٠,٠٢٪ TFA) لإعطاء المنتج كمادة صلبة بلون أصفر 276 (٢٤٣ مجم، ٥٠٪).
- خطوة ٦: يعالج 276 (٥٠ مجم، ٠,٠٥ ملي جزئي جرامي) مع TFA مبرد مسبقا (٢ مليلتر) عند صفر° مئوية لمدة ٥ دقائق، ويركز بالشفط لإعطاء مركب deBoc كمادة صلبة بلون أصفر. تذاب المادة الصلبة أعلاه في DMF (٢ مليلتر)، يضاف 277 (٤٨ مجم، ٠,٠٥ ملي

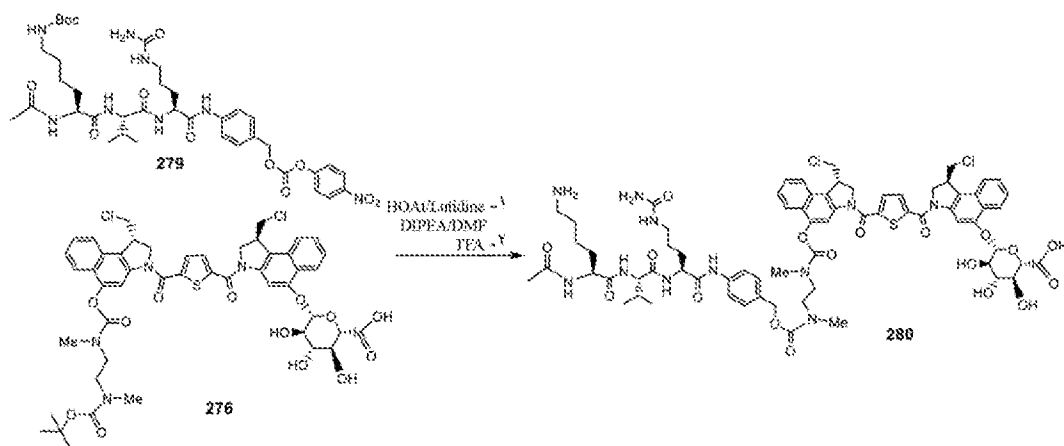
جزيء جرامي)، يليه lutidine (٠,٠٣٥ مليلتر، ٠,٣ ملي جزيء جرامي)، DIPEA (٠,٠٥٢ مليلتر، ٠,٣ ملي جزيء جرامي)، و HOAt (٧ مجم، ٠,٠٥ ملي جزيء جرامي). يقبل الخليط عند ٣٠° مئوية لمدة ٧ ساعات. يخضع الخام إلى Gislson HPLC (٠,٠٢ % TFA) لإعطاء المنتج 278 كمادة صلبة بلون أصفر ٣٩ مجم (٤٥ %). LC-MS: ١٧١٥,٨ / ١٧٣٧,٨ (١,٧١ دقيقة عند Larry)؛ ١٧١٣,٧ (-).

5

مستحضر

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-(((S)-3-(5-(((S)-5-(((2-(((4-((S)-2-((S)-2-((S)-2-acetamido-6-aminohexanamido)-3-methylbutanamido)-5-ureidopentanamido) benzyl)oxy)carbonyl)(methyl)amino)ethyl) (methyl) carbamoyl)oxy)-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-3-carbonyl)thiophene-2-carbonyl)-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-carboxylic acid 280

10



يعالج 276 مع TFA (٢ مليلتر) عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة. يركز بالشفط

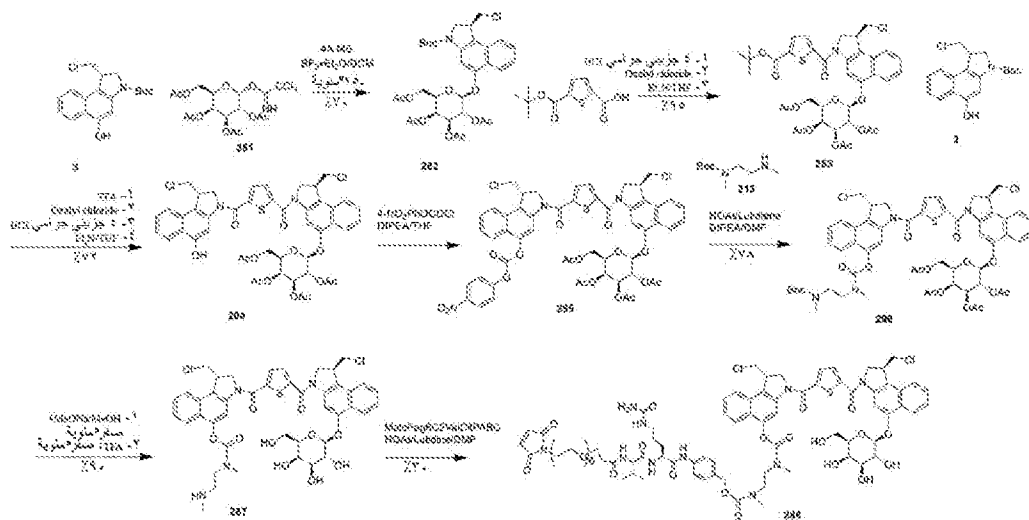
15

لإعطاء الناتج. يذاب في DMF (٢ مليلتر)، يضاف 279 (٥٩ مجم، ٠,٠٧ ملي جزيء جرامي)، يليه lutidine (٠,٠٣٣ مليلتر، ٠,٢٩ ملي جزيء جرامي)، DIPEA (٠,٠٥١ مليلتر، ٠,٢٩ ملي جزيء جرامي)، و HOAt (٧ مجم، ٠,٠٥ ملي جزيء جرامي). يقبل الخليط عند ٣٠° مئوية لمدة ٤ ساعات. يركز، وتنقى المادة المتخلفة بواسطة Gilson HPLC (٠,٠٢ %

(TFA لإعطاء المنتج كمادة صلبة بلون أصفر ٤٨ مجم (٦٢٪). يعالج مع TFA مبرد مسبقا (١,٥ مليلتر) لمدة ٥ دقائق، ثم يركز بالشفط لإعطاء الخام كمادة صلبة بلون أصفر. ينقى الخام بواسطة Gilson HPLC (٠,٠٢٪ TFA) لإعطاء المنتج 280 كمسحوق بلون أصفر بعد التجفيف بالتبريد (٢١ مجم، ٤٣٪). LC-MS: ١٤٧٠,٦.

5 مستحضر

(S)-1-(chloromethyl)-3-(5-((S)-1-(chloromethyl)-5-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-3-carbonyl)thiophene-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl (4-((23S,26S)-1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-23-isopropyl-21,24-dioxo-26-(3-ureidopropyl)-3,6,9,12,15,18-hexaoxa-22,25-diazaheptacosan-27-amido)benzyl) ethane-1,2-diylbis(methylcarbamate)



خطوة ١: يذاب 3 (٧٧٥ مجم، ٢,٣ مللي جزئي جرامي) في DCM (٨٠ مليلتر)،
 15 يضاف ٤ أنجستروم MS (٦,٢ جم، مسحوق، > ٥ ميكرو، نشط)، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. إلى خليط التفاعل، يضاف 2,3,4,6- α -D-galactopanose 281 (١٢٦٠ مجم، ٢,٣ مللي جزئي جرامي)، ويبرد إلى -١٥° مئوية. يضاف ببطء محلول من $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (٠,١٤٤ مليلتر، ١,٢

مللي جزئي جرامي) في DCM (١٠ مليلتر)، ويقلب خليط التفاعل عند -١٥° مئوية إلى -٢٠° مئوية لمدة ساعة واحدة. يرشح خليط التفاعل خلال حشوة من Celite، وتركز المادة المرشحة. ينقى الخام بواسطة ISCO باستخدام DCM / MeOH (صفر - ٢٠٪) لإعطاء المنتج كمادة صلبة بلون أخضر 282 (١٤٠٠ مجم، ٩١٪).

- 5 خطوة ٢: يذاب Mono-tBu ester من 187 thiophene diacid (٣٠٠ مجم، ١,٣ مللي جزئي جرامي) في THF (١٠ مليلتر)، يبرد إلى صفر° مئوية، ويضاف oxalyl chloride (٢ جزئي جرامي في DCM، ١ مليلتر، ٢ مللي جزئي جرامي)، يليه DMF (نقطتين). يقرب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ٥ دقائق، ثم عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يركز بالشفط لإعطاء acid chloride المقابل كمادة صلبة بلون أبيض. يعالج 282 (٦٦٤ مجم، ١ مللي جزئي جرامي) مع ٤ جزئي جرامي HCl (٤ مليلتر) لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة. يركز بالشفط لإعطاء مادة صلبة بلون أخضر deBoc amine. تخلط المواد الصلبة أعلاه مع THF (١٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، يضاف Et3N (٠,٨٣ مليلتر، ٦ مللي جزئي جرامي). يقرب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ٥ دقائق، ودرجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يخفف الخليط مع EtOAc، يغسل مع ماء ومحول ملحي، يجفف فوق MgSO4. يركز بالشفط، وتعالج المادة المتخلفة مع MeOH، ويركز مرة أخرى لإعطاء مادة متخلفة صلبة، التي يعاد تبلورها من MeOH. تجمع المادة الصلبة ذات اللون الأصفر الناتجة بالترشيح لإعطاء المنتج كمادة صلبة بلون أصفر 283 (٥٠٠ مجم، ٦٥٪).
- 10 خطوة ٣: يذاب 283 (٢٠٠ مجم، ٠,٢٦ مللي جزئي جرامي) في THF (٦ مليلتر)، يضاف oxalyl chloride (٠,٦٤ مليلتر، ٢ جزئي جرامي في DCM) عند صفر° مئوية، يليه DMF (نقطتين). يقرب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ٥ دقائق، ثم درجة حرارة الغرفة لمدة ٠,٥ ساعة. يركز بالشفط لإعطاء acid chloride المقابل كمادة صلبة بلون أصفر. يعالج 3 (١٣٨ مجم، ٠,٤١ مللي جزئي جرامي) مع ٤ جزئي جرامي HCl (١ مليلتر في dioxane) لمدة ساعتين. يركز بالشفط لإعطاء deBoc amine كزغوة بلون أخضر. يذاب هذا في THF (٥ مليلتر)، يضاف acid chloride أعلاه في THF (٥ مليلتر) عند صفر° مئوية، يليه Et3N (٠,٢٣ مليلتر، ١,٥٥ مللي جزئي جرامي). يقرب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ٥ دقائق، ثم
- 15
- 20
- 25

درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يخفف الخليط مع EtOAc، يغسل مع ماء ومحلول ملحي، يجفف فوق $MgSO_4$. يركز بالشفط لإعطاء مادة متخلطة صلبة، التي تُعالج مع MeOH، وتجمع المادة الصلبة الناتجة بالرشح وتغسل مع ether لإعطاء المنتج كمادة صلبة بلون أصفر. تركز المادة المرشحة، وتنقى بواسطة فصل Gilson HPLC باستخدام ACN / ماء (٠,٠٢ % TFA) لإعطاء المنتج كمادة صلبة بلون أصفر 284 (٢٠٠ مجم، ٨٣ %).

خطوة ٤: يذاب 284 (٦٨ مجم، ٠,٠٧٣ مللي جزئي جرامي) في THF (٣ مليلتر)، يبرد إلى صفر° مئوية، يضاف محلول من 4-nitrophenyl chloroformate (٤٦ مجم، ٠,٢٢ مللي جزئي جرامي) في DCM (٠,٦ مليلتر)، يليه Et3N (٠,٠٦١ مليلتر، ٠,٤٤ مللي جزئي جرامي). يقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ٥ دقائق، ودرجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة لتوفير 285. إلى خليط التفاعل أعلاه يضاف N-Boc DMEDA (٥٥ مجم، ٠,٢٩ مللي جزئي جرامي)، ويقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة إضافية. يركز بالشفط، وتنقى المادة المتخلطة بواسطة Gilson HPLC لإعطاء المنتج كمادة صلبة بلون أصفر 286 (٦٥ مجم، ٧٨ %).

خطوة ٥: يذاب 286 (١٠ مجم، ٠,٠٠٩ مللي جزئي جرامي) في MeOH (١ مليلتر) عند صفر° مئوية، يضاف MeONa (٠,٠٥٤ مليلتر، ٠,٥ جزئي جرامي في MeOH، ٠,٠٢٧ مللي جزئي جرامي)، ويقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ٥ دقائق. يتعادل الخليط مع HOAc (٠,٤ مليلتر، ٠,١ جزئي جرامي في MeOH)، ويركز بالشفط لإعطاء المنتج كمادة صلبة بلون أصفر. تعالج مع TFA مبرد مسبقا (٠,٨ مليلتر) لمدة دقيقتين، وتركز بالشفط لإعطاء المركب deBoc كمادة صلبة بلون أصفر 287 (٨,٣ مجم، ٩٠ %).

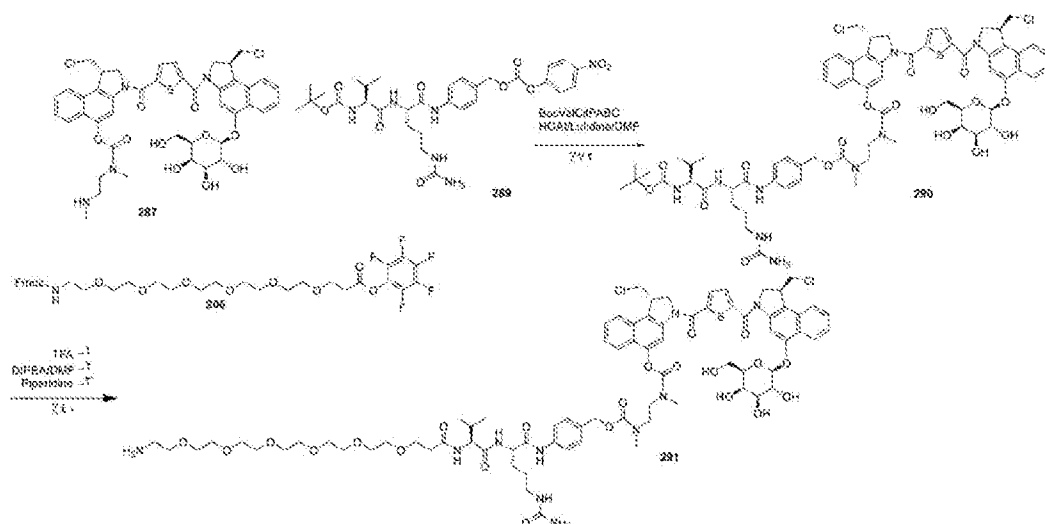
خطوة ٦: يذاب 287 (٨,٣ مجم، ٠,٠٠٨ مللي جزئي جرامي) في DMF (١ مليلتر)، يضاف Malc-Peg6C2ValCitPABC (٩,٦ مجم، ٠,٠١ مللي جزئي جرامي)، يليه Lutidine (٠,٠٠٤ مليلتر)، DIPEA (٠,٠٠٦ مليلتر) و HOAt (١,١ مجم، ٠,٠٠٨ مللي جزئي جرامي). يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات. ينقى الخام بواسطة Gilson HPLC (٠,٠٢ % TFA) لإعطاء المنتج 288 كمادة صلبة بلون أصفر (٤ مجم، ٣٠ %).

¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.42 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.80 – 7.66 (m, 2H), 7.63 – 7.48 (m, 4H), 7.43 (br. s., 3H), 7.23 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 5.26 – 5.12 (m, 2H), 5.09 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.71 – 4.54 (m, 4H), 4.49 (br. s., 1H), 4.33 – 4.15 (m, 3H), 4.10 – 3.95 (m, 4H), 3.93 – 3.77 (m, 6H), 3.77 – 3.64 (m, 8H), 3.64 – 3.54 (m, 24H), 3.51 (br. s., 1H), 3.23 – 3.03 (m, 5H), 3.03 – 2.95 (m, 2H), 2.60 – 2.51 (m, 2H), 2.13 (d, J=7.0 Hz, 1H), 1.90 (br. s., 1H), 1.72 (br. s., 1H), 1.57 (br. s., 2H), 0.99 (t, J=6.4 Hz, 6H). LC-MS: 1702.3/829.9/748.7 10

مستحضر

4-((23S,26S)-1-amino-23-isopropyl-21,24-dioxo-26-(3-ureidopropyl)-3,6,9,12,15,18-hexaoxa-22,25-diazaheptacosan-27-amido)benzyl ((S)-1-(chloromethyl)-3-(5-((S)-1-(chloromethyl)-5-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-3-carbonyl)thiophene-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl) ethane-1,2-diylbis(methylcarbamate) 15

289

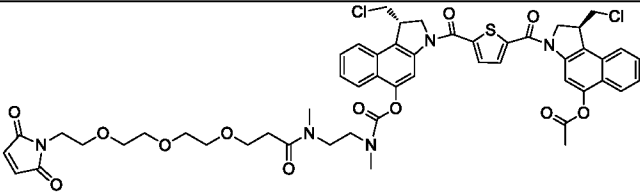
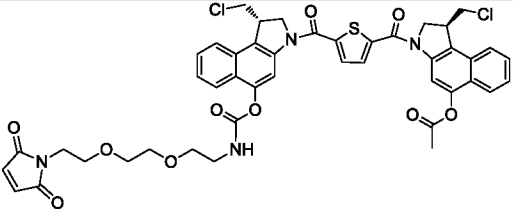


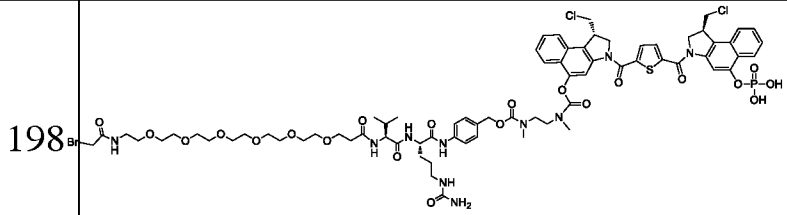
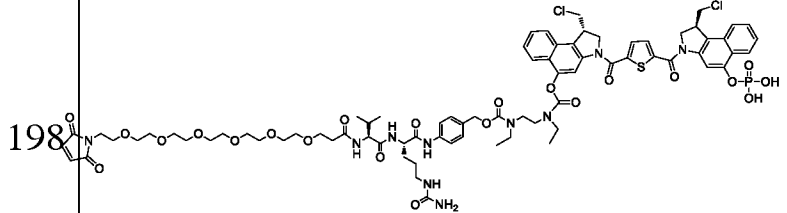
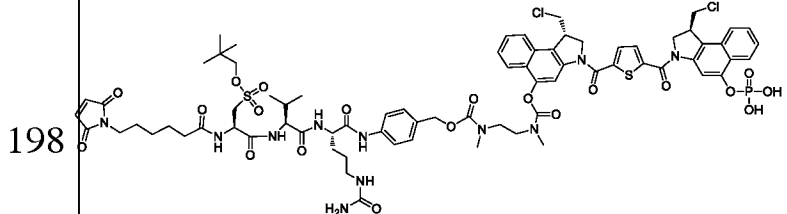
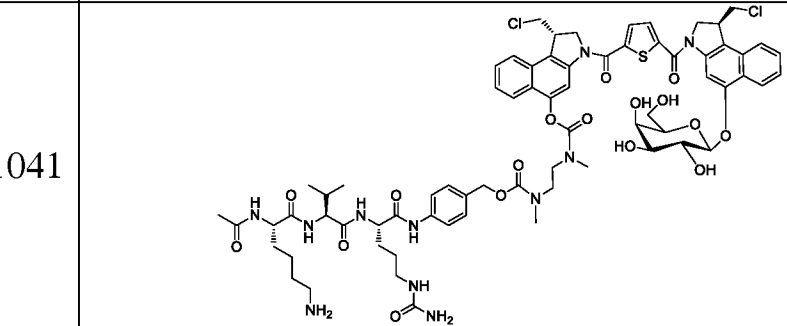
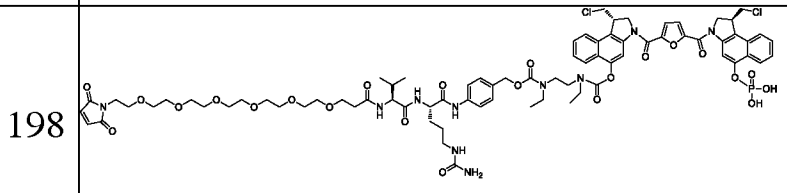
خطوة ١. يضاف BocValCitPABC 287 (٣٠,٩ مجم، ٠,٠٤٨ مللي جزيء جرامي) إلى محلول من المركب 286 (٣٢ مجم، ٠,٠٣٢ مللي جزيء جرامي) في DMF (٢ مليلتر)، ثم lutidine (٠,٠١٥ مليلتر)، DIPEA (٠,٠٢٢ مليلتر) و HOAt (٤,٤ مجم). يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات. يخضع الخام إلى فصل Gilson HPLC (TFA % ٠,٠٢) لإعطاء المنتج كمادة صلبة بلون أصفر 288 (٣٢ مجم، ٧٢%).

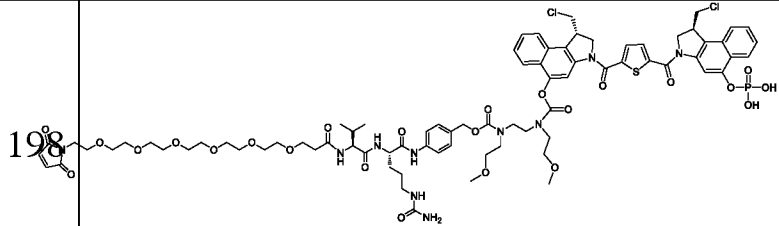
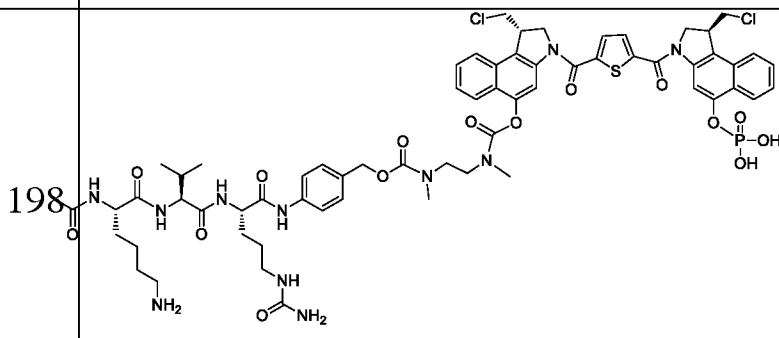
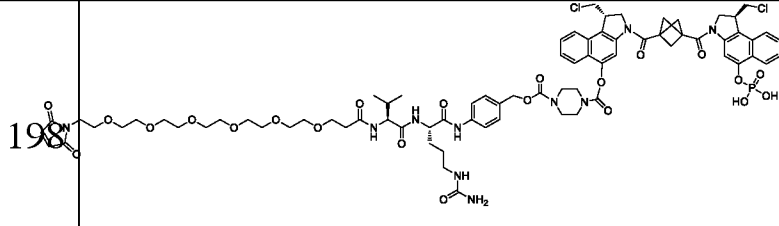
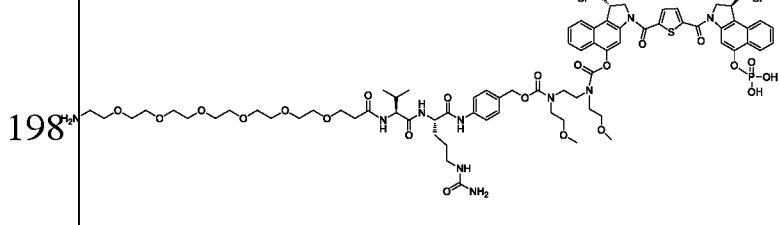
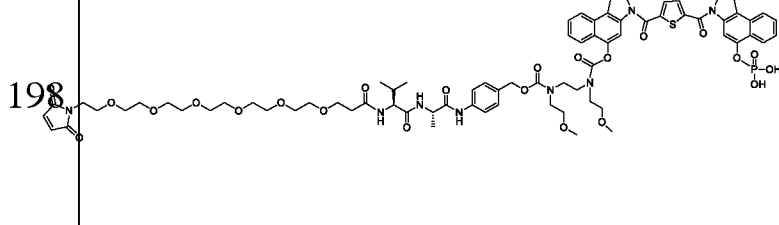
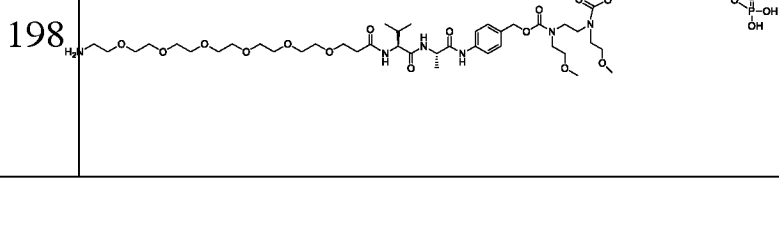
خطوة ٢: يعالج المركب 288 (١٦ مجم، ٠,٠١٢ مللي جزيء جرامي) مع TFA مبرد مسبقا (١ مليلتر) لمدة ٥ دقائق، ويركز بالشفط لإعطاء مركب deBoc كمادة صلبة بلون أصفر. تذاب المادة الصلبة أعلاه في DMF (٠,٥ مليلتر)، يضاف DIPEA (٠,٠١٣ مليلتر)، ثم محلول من المركب 206 (١٢ مجم، ٠,٠١٦ مللي جزيء جرامي) في DCM (٠,١ مليلتر). يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. إلى المحلول أعلاه يضاف piperidine (٠,٢ مليلتر)، ويقلب لمدة ٣٠ دقيقة. يركز بالشفط، تنقى المادة المتخلطة بواسطة Gilson HPLC باستخدام ACN/ماء (TFA % ٠,٠٢) لإعطاء المنتج 289 كمادة صلبة بلون أصفر (٨ مجم، ٤٠%).

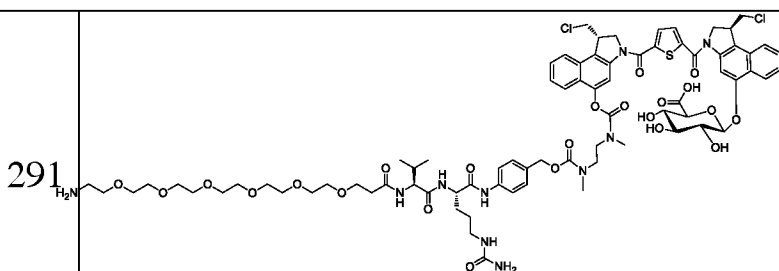
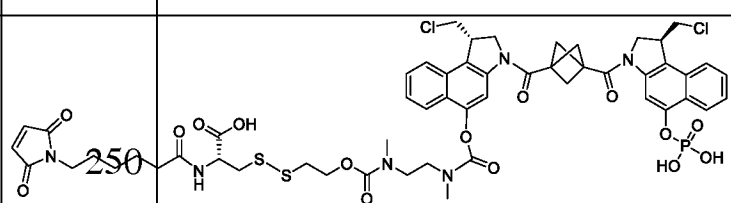
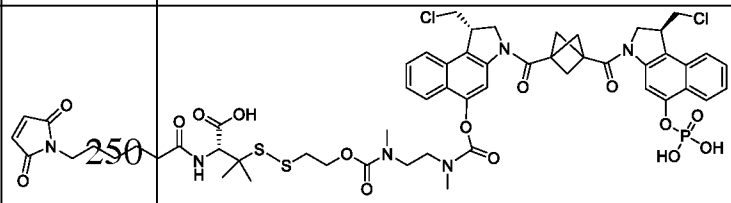
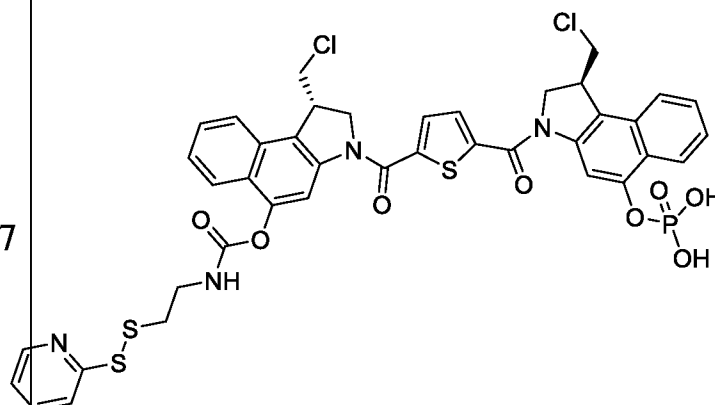
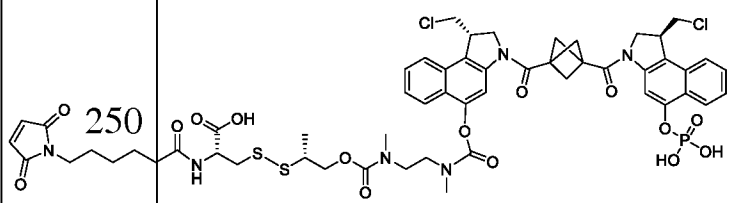
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.89 (br. s., 1H), 8.35 – 8.21 (m, 1H), 8.15 – 8.00 (m, 2H), 7.96 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 1H), 7.84 – 7.72 (m, 4H), 7.63 (br. s., 2H), 7.58 – 7.50 (m, 3H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.40 (d, J=6.2 Hz, 2H), 7.18 (br. s., 2H), 5.90 (br. s., 1H), 5.06

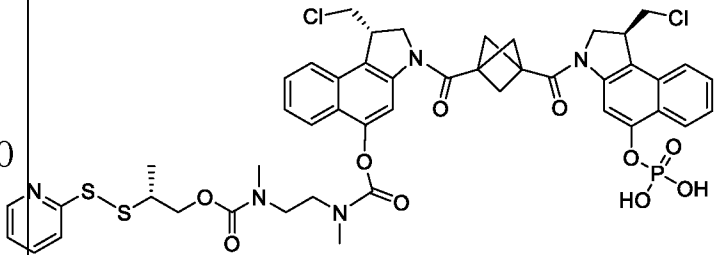
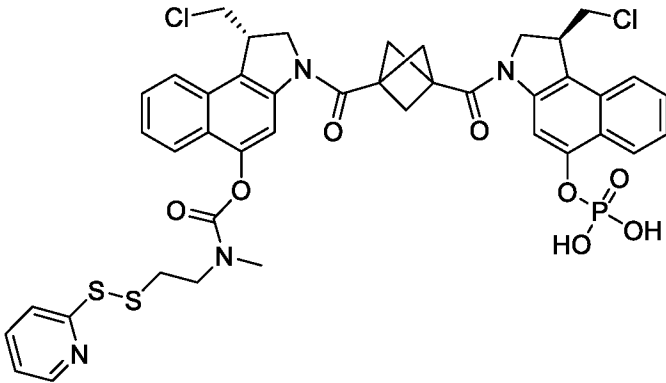
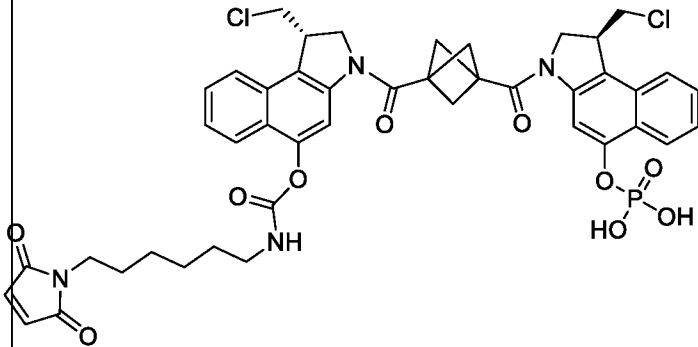
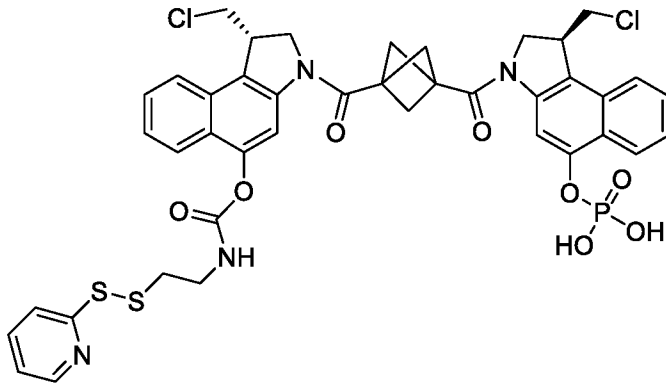
- 4.90 (m, 2H), 4.87 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.83 - 4.68 (m, 2H), 4.42 (t, J=12.3 Hz, 2H), 4.32 (br. s., 2H), 4.23 (br. s., 1H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 4.10 - 3.95 (m, 3H), 3.95 - 3.80 (m, 2H), 3.77 - 3.62 (m, 3H), 3.60 - 3.46 (m, 15H), 3.15 (br. s., 2H), 3.06 (br. s., 1H), 2.89 (d, J=5.1 Hz, 3H), 2.92 (d, J=5.1 Hz, 3H), 2.86 - 2.74 (m, 3H), 2.35 - 2.21 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.52 (br. s., 1H), 1.43 - 1.21 (m, 2H), 0.76 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.79 (d, J=6.2 Hz, 3H); 1622.2 [M+H]⁺;

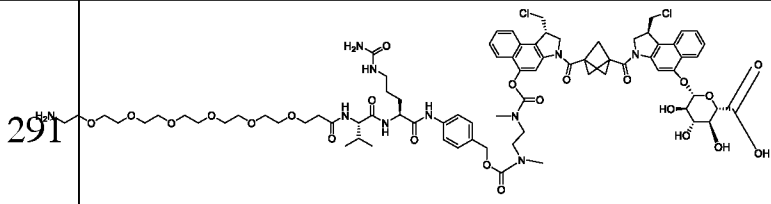
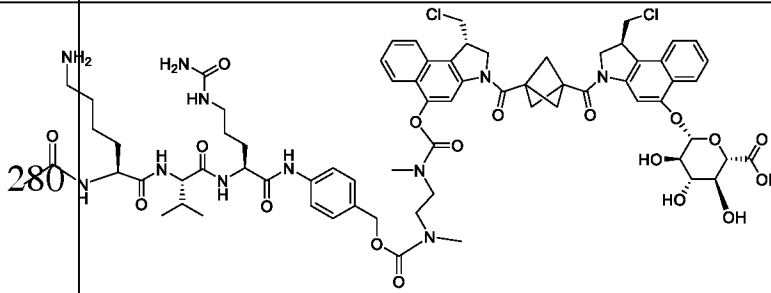
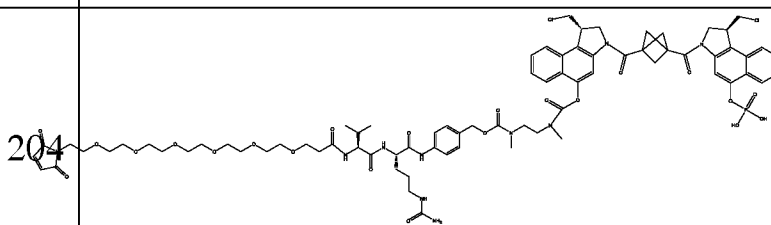
جدول ٣ - حمولات وصلة إضافية			
التعيين	البناء	محضر باستخدام طريقة مماثلة لتعيين المركب	MS: m/z
292		198	1042.2 [M+H] ⁺
293		198	921.1 [M+Na]

1659.7 0 [M+3H] +	198		294
1647.1 [M+3H] +	198		295
1614.6 [M-H]	198		296
1454.5 [M+H] ⁺	1041		297
1629.6 [M+H] ⁺	198		298

1705.6 [M+H] ⁺	198		299
1372.4 [M+H] ⁺	198		300
1599.6 [M+H] ⁺	198		301
1625.6 [M+H] ⁺	198		302
1619.5 [M+H] ⁺	198		303
1539.5 [M+H] ⁺	198		304

1633.6 [M+H] ⁺	291		305
1199.3 [M+H] ⁺	250		306
1227.1 [M+H] ⁺	250		307
895.7 [M+H] ⁺	267		308
1213.1 [M+H] ⁺	250		309

1009.9 [M+H] ⁺	250		310
892.9 [M+H] ⁺	267		311
889.2 [M+H] ⁺	267		312
880.9 [M+H] ⁺	267		313

1618.6 [M+H] ⁺	291		314
1453.9 [M+H] ⁺	280		315
1604.2 [M+H] ⁺	204		316

جدول ٤ - حمولات وصلة إضافية، أسماء IUPAC	
التعيين	الاسم الكيميائي
292	(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(5-[[[(1S)-1-(chloromethyl)-5-([1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-13-methyl-12-oxo-3,6,9-trioxa-13-azapentadecan-15-yl](methyl)carbamoyl]oxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl]thiophen-2-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl acetate

(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(5-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-[(2- {2-[2-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1- yl)ethoxy]ethoxy}ethyl)carbamoyl]oxy}-1,2-dihydro-3H- benzo[e]indol-3-yl]carbonyl]thiophen-2-yl)carbo nyl]-2,3- dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl acetate	293
N-(24-bromo-23-oxo-4,7,10,13,16,19-hexaoxa-22- azatetracosan-1-oyl)-L-valyl-N~5~-carbamoyl-N-[4-({[(2- {[(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(5-[(1S)-1-(chloromethyl)-5- (phosphonooxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]ind ol-3- yl]carbonyl]thiophen-2-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H- benzo[e]indol-5- yl}oxy)carbonyl](methyl)amino}ethyl)(methyl)carbamoyl]oxy}methyl)phenyl]-L-ornithinamide	294
N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-21-oxo- 3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicosan-21-yl]-L-valyl-N~5~- carbamoyl-N-[4-({[(2-({[(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(5-[(1S)-1- (chloromethyl)-5-(phosphonooxy)-1,2 -dihydro-3H- benzo[e]indol-3-yl]carbonyl]thiophen-2-yl)carbonyl]-2,3- dihydro-1H-benzo[e]indol-5- yl}oxy)carbonyl](ethyl)amino}ethyl)(ethyl)carbamoyl]oxy}methyl)ph enyl]-L-ornithinamide	295

3-[(2,2-dimethylpropoxy)sulfonyl]-N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexanoyl]-L-alanyl-L-valyl-N~5~-carbamoyl-N-[4-({[(2-{{[(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(5-{{[(1S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonoox y)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl}thiophen-2-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl}oxy)carbonyl](methyl)amino}ethyl)(methyl)carbamoyl]oxy}methyl)phenyl]-L-ornithinamide	296
4-((S)-2-((S)-2-((S)-2-acetamido-6-aminohexanamido)-3-methylbutanamido)-5-ureidopentanamido)benzyl ((S)-1-(chloromethyl)-3-(5-((S)-1-(chloromethyl)-5-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-3-carbonyl)thiophene-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl) ethane-1,2-diylbis(methylcarbamate)	297
N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-21-oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicosan-21-yl]-L-valyl-N~5~-carbamoyl-N-[4-({[(2-{{[(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(5-{{[(1S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonooxy)-1,2 -dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl}furan-2-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl}oxy)carbonyl](ethyl)amino}ethyl)(ethyl)carbamoyl]oxy}methyl)phenyl]-L-ornithinamide	298

N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-21-oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicosan-21-yl]-L-valyl-N~5~-carbamoyl-N-(4-{7-[(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(5-{[(1S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonooxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl}thiophen-2-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl}oxy)carbonyl]-4-(2-methoxyethyl)-3-oxo-2,10-dioxa-4,7-diazaundec-1-yl}phenyl)-L-ornithinamide	299
N~2~-acetyl-L-lysyl-L-valyl-N~5~-carbamoyl-N-[4-({[(2-{[(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(5-{[(1S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonooxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl}thiophen-2-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl}oxy)carbonyl](methylamino)ethyl)(methyl)carbamoyl]oxy)methyl}phenyl)-L-ornithinamide	300
N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-21-oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicosan-21-yl]-L-valyl-N~5~-carbamoyl-N-(4-{[(4-{[(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(3-{[(1S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonooxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl}bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl}oxy)carbonyl]piperazin-1-yl}carbonyl]oxy)methyl}phenyl)-L-ornithinamide	301

N-(21-amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenicosan-1-oyl)-L-valyl-N~5~-carbamoyl-N-(4-{7-[({(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(5-[({(1S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonooxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl}th iophen-2-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl}oxy)carbonyl]-4-(2-methoxyethyl)-3-oxo-2,10-dioxa-4,7-diazaundec-1-yl}phenyl)-L-ornithinamide	302
N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-21-oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicosan-21-yl]-L-valyl-N-(4-{7-[({(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(5-[({(1S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonooxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl}thiophen-2-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl}oxy)carbonyl]-4-(2-methoxyethyl)-3-oxo-2,10-dioxa-4,7-diazaundec-1-yl}phenyl)-L-alaninamide	303
N-(21-amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenicosan-1-oyl)-L-valyl-N-(4-{7-[({(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(5-[({(1S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonooxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl}thiophen-2-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl}oxy)carbonyl]-4-(2-methoxyethyl)-3-oxo-2,10-dioxa-4,7-diazaundec-1-yl}phenyl)-L-alaninamide	304

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-(((S)-3-(5-((S)-5-(((2-(((4-((23S,26S)-1-amino-23-isopropyl-21,24-dioxo-26-(3-ureidopropyl)-3,6,9,12,15,18-hexaoxa-22,25-diazaheptacosan-27-amido)benzyl)oxy)carbonyl)(methyl)amino)ethyl)(methyl)carbamoyl)oxy)-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-3-carbonyl)thiophene-2-carbonyl)-1-(chloromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-carboxylic acid	305
3-[(2-[(2-[(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(3-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonooxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl)bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl)oxy)carbonyl](methyl)amino)ethyl)(methyl)carbamoyl]oxy}ethyl)disulfanyl]-N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexanoyl]-L-alanine	306
3-[(2-[(2-[(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(3-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonooxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl)bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl)oxy)carbonyl](methyl)amino)ethyl)(methyl)carbamoyl]oxy}ethyl)disulfanyl]-N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexanoyl]-L-valine	307
(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(5-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonooxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl}thiophen-2-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl [2-(pyridin-2-yl)disulfanyl]ethyl]carbamate	308

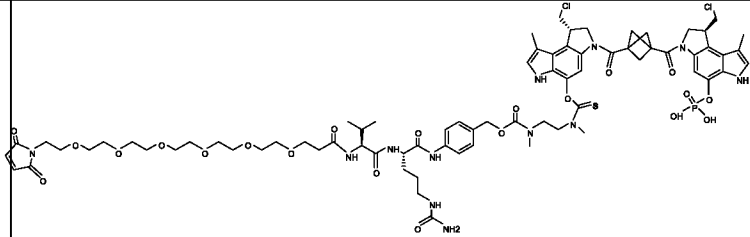
3-[(2R)-1-[(2-[(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(3-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonooxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl)carbonyl]bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl]oxy)carbonyl](methyl)amino}ethyl)(methyl)carbamoxy]propan-2-yl]disulfanyl]-N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexanoyl]-L-alanine	309
(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(3-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonooxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl]bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl (2R)-2-(pyridin-2-yl disulfanyl)propyl ethane-1,2-diylbis(methylcarbamate)	310
(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(3-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonooxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl]bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl methyl[2-(pyridin-2-yl)disulfanyl]ethyl]carbamate	311
(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(3-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonooxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl]bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl [6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexyl]carbamate	312

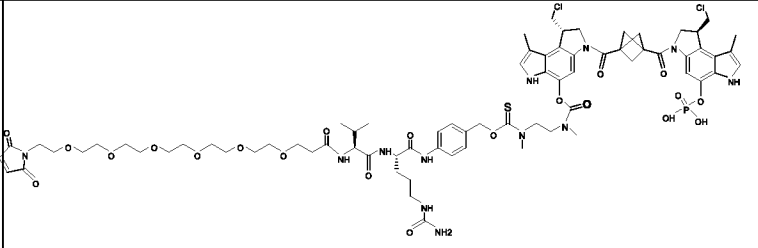
(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(3-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonoxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl}bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl [2-(pyridin-2-yl)disubstituted ethyl]carbamate	313
N-(21-amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenicosan-1-oyl)-L-valyl-N~5~-carbamoyl-N-[4-({[(2-({[(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(3-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-(beta-D-glucopyranuronosyloxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl}bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl}oxy)carbonyl](methyl)amino}ethyl)(methyl)carbamoyl]oxy}methyl)phenyl]-L-ornithinamide	314
N~2~-acetyl-L-lysyl-L-valyl-N~5~-carbamoyl-N-[4-({[(2-({[(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(3-[(1S)-1-(chloromethyl)-5-(beta-D-glucopyranuronosyloxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]carbonyl}bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl}oxy)carbonyl](methyl)amino}ethyl)(methyl)carbamoyl]oxy}methyl)phenyl]-L-ornithinamide	315

N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-21-oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicosan-21-yl]-L-valyl-N~5~-carbamoyl-N-[4-({(2-{{(1S)-1-(chloromethyl)-3-[(3-{{(1S)-1-(chloromethyl)-5-(phosphonooxy)-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl}carbonyl}bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl}oxy)carbonyl}(methyl)amino}ethyl)(methyl)carbamoyl}oxy}methyl)phenyl]-L-ornithinamide	316

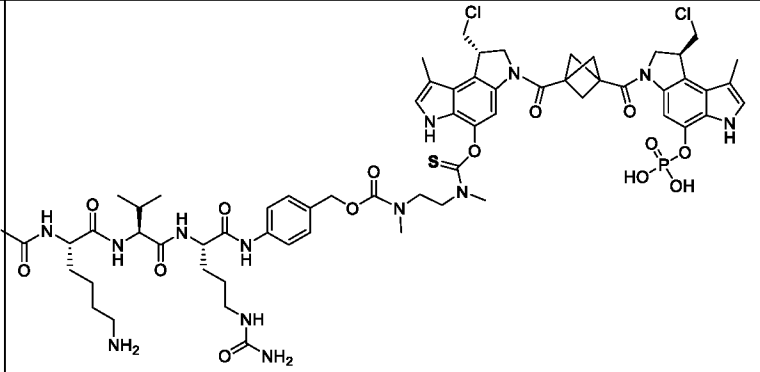
يوفر الاختراع إضافيا المركبات الموصوفة في الجداول هـ (أ) وهـ (ب)

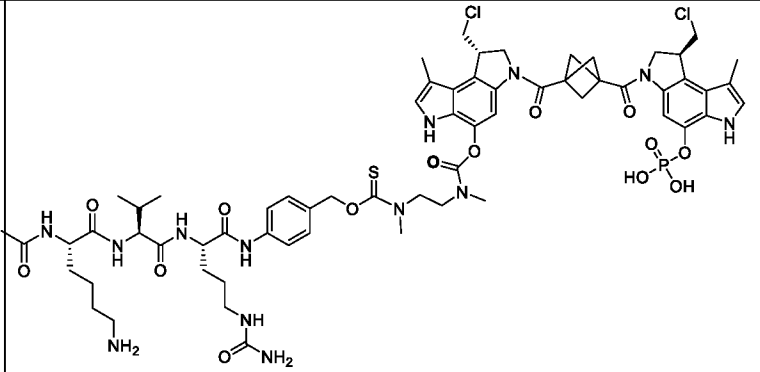
جدول هـ (أ) حمولات وصلة Thiocarbamate تمثيلية			
التعيين	البناء	طريقة	تحليل
		مقترحة	M/S
		للتخليق	(متوقع)

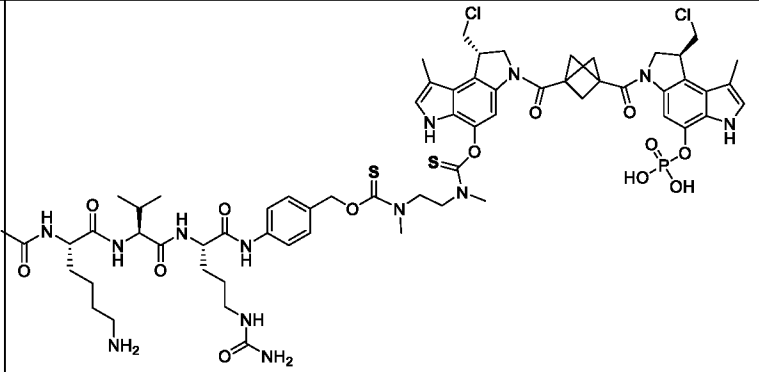
۱۶۲۲, ۵۷	۲۳۱	 4-((23S,26S)-1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-23-isopropyl-21,24-dioxo-26-(3-ureidopropyl)-3,6,9,12,15,18-hexaoxa-22,25-diazaheptacosan-27-amido)benzyl (2-((((S)-8-(chloromethyl)-6-(3-((S)-1-(chloromethyl)-8-methyl-5-(phosphonooxy)-1,2,3,6-tetrahydropyrrolo[3,2-e]indole-3-carbonyl)bicyclo[1.1.1]pentane-1-carbonyl)-1-methyl-3,6,7,8-tetrahydropyrrolo[3,2-e]indol-4-yl)oxy)carbonothioyl)(methyl)amino)ethyl)(methyl)carbamate	317

١٦٢٢، ٥٧	٢٣١	 (S)-8-(chloromethyl)-6-(3-((S)-1-(chloromethyl)-8-methyl-5-(phosphonooxy)-1,2,3,6-tetrahydropyrrolo[3,2-e]indole-3-carbonyl)bicyclo[1.1.1]pentane-1-carbonyl)-1-methyl-3,6,7,8-tetrahydropyrrolo[3,2-e]indol-4-yl (2-(((4-((23S,26S)-1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-23-isopropyl-21,24-dioxo-26-(3-ureidopropyl)-3,6,9,12,15,18-hexaoxa-22,25-diazaheptacosan-27-amido)benzyl)oxy)carbonothioyl)(methyl)amino)ethyl)(methyl)carbamate	318

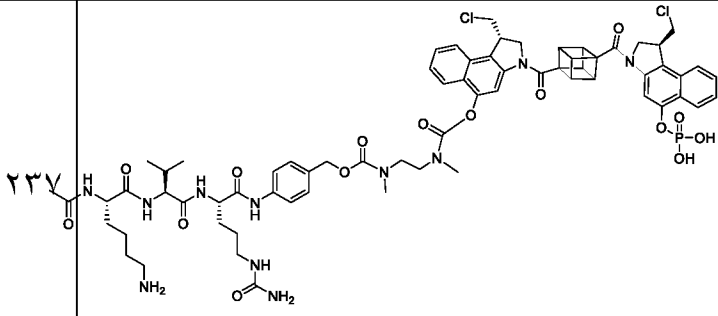
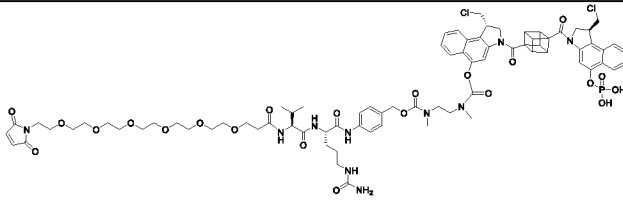
١٦٤١, ٦٥	٢٣١	O'-((S)-8-(chloromethyl)-6-(3-((S)-1-(chloromethyl)-8-methyl-5-(phosphonooxy)-1,2,3,6-tetrahydropyrrolo[3,2-e]indole-3-carbonyl)bicyclo[1.1.1]pentane-1-carbonyl)-1-methyl-3,6,7,8-tetrahydropyrrolo[3,2-e]indol-4-yl) O-(4-((23S,26S)-1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-23-isopropyl-21,24-dioxo-26-(3-ureidopropyl)-3,6,9,12,15,18-hexaoxa-22,25-diazaheptacosan-27-amido)benzyl) ethane-1,2-diylbis(methylcarbamothioate)	319

١٣٧٧، ٤٩	٢٣٧	 4-(((S)-2-(((S)-2-(((S)-2-acetamido-6-aminohexanamido)-3-methylbutanamido)-5-ureidopentanamido)benzyl (2-((((S)-8-(chloromethyl)-6-(3-(((S)-1-(chloromethyl)-8-methyl-5-(phosphonooxy)-1,2,3,6-tetrahydropyrrolo[3,2-e]indole-3-carbonyl)bicyclo[1.1.1]pentane-1-carbonyl)-1-methyl-3,6,7,8-tetrahydropyrrolo[3,2-e]indol-4-yl)oxy)carbonothioyl)(methyl)amino)ethyl)(methyl)carbamate	320

۱۳۷۷، ۴۹	۲۳۷	 (S)-8-(chloromethyl)-6-(3-((S)-1-(chloromethyl)-8-methyl-5-(phosphonooxy)-1,2,3,6-tetrahydropyrrolo[3,2-e]indole-3-carbonyl)bicyclo[1.1.1]pentane-1-carbonyl)-1-methyl-3,6,7,8-tetrahydropyrrolo[3,2-e]indol-4-yl (2-(((4-((S)-2-((S)-2-((S)-2-acetamido-6-aminohexanamido)-3-methylbutanamido)-5-ureidopentanamido)benzyl)oxy)carbonothioyl)(methyl)amino)ethyl)(methyl)carbamate	321

١٣٩٣، ٤٧	٢٣٧	 O-(4-((S)-2-((S)-2-((S)-2-acetamido-6-aminohexanamido)-3-methylbutanamido)-5-ureidopentanamido)benzyl) O'-((S)-8-(chloromethyl)-6-(3-((S)-1-(chloromethyl)-8-methyl-5-(phosphonooxy)-1,2,3,6-tetrahydropyrrolo[3,2-e]indole-3-carbonyl)bicyclo[1.1.1]pentane-1-carbonyl)-1-methyl-3,6,7,8-tetrahydropyrrolo[3,2-e]indol-4-yl) ethane-1,2-diylbis(methylcarbamothioate)	322

		جدول ٥ (ب) حمولات وصلة مكعب تمثيلية	
التعيين	البناء	طريقة مقترحة للتخليق	تحليل M/S (متوقع)

1392.5 [M+H] ⁺			323
1636.1 [M+H] ⁺	٢٣١		324

شروط تحليل HPLC و LC-MS المستخدمة من أجل التحليل

- البروتوكول (أ): العمود: Waters Acquity UPLC HSS T3، ٢,١ ملليمتر × ٥٠
ملليمتر، C18، ١,٧ ميكرومتر؛ طور متحرك (أ): ٠,١ % formic acid في ماء (حجم/ حجم)؛
طور متحرك (ب): ٠,١ % formic acid في acetonitrile (حجم/ حجم)؛ مستوى متدرج: ٥ %
5 (ب) خلال ٠,١ دقيقة، ٥ % إلى ٩٥ % (ب) خلال ٠,٩ دقيقة، ٩٥ % (ب) خلال ٠,١ دقيقة؛ معدل
تدفق: ١,٢٥ ملليلتر/ الدقيقة. درجة الحرارة: ٦٠ °مئوية؛ الكشف: ٢٠٠-٤٥٠ نانومتر؛ نطاق MS
(+) ١٠٠-٢٠٠٠ دالتون؛ حجم الحقن: ٥ ميكرو لتر؛ الأداة: Waters Acquity.
- البروتوكول (ب): العمود: Waters Acquity UPLC HSS T3، ٢,١ ملليمتر × ٥٠
ملليمتر، C18، ١,٧ ميكرومتر؛ طور متحرك (أ): ٠,١ % formic acid في ماء (حجم/ حجم)؛
10 طور متحرك (ب): ٠,١ % formic acid في acetonitrile (حجم/ حجم)؛ مستوى متدرج: ٥ %
(ب) خلال ٠,١ دقيقة، ٥ % إلى ٩٥ % (ب) خلال ٢,٥ دقيقة، ٩٥ % (ب) خلال ٠,٣٥ دقيقة؛
معدل تدفق: ١,٢٥ ملليلتر/ الدقيقة. درجة الحرارة: ٦٠ °مئوية؛ الكشف: ٢٠٠-٤٥٠ نانومتر؛
نطاق MS (+) ١٠٠-٢٠٠٠ دالتون؛ حجم الحقن: ٥ ميكرو لتر؛ الأداة: Waters Acquity.
- البروتوكول (ج): العمود: Phenomenex Luna C18 (2)، ١٥٠ × ٣ ملليمتر، ٥
15 ميكرومتر؛ طور متحرك (أ): ٠,١ % formic acid في ماء (حجم/ حجم)؛ طور متحرك (ب):
٠,١ % formic acid في acetonitrile (حجم/ حجم)؛ مستوى متدرج: ٥٠ % (ب) خلال ١,٥

دقيقة، ٥٠٪ إلى ١٠٠٪ (ب) خلال ٦,٥ دقيقة، ثم ١٠٠٪ (ب) خلال ٣ دقائق؛ معدل التدفق: ٠,٧٥ ملليلتر/ دقيقة. درجة الحرارة: ٤٥° مئوية؛ الكشف: DAD ٢١٥ نانومتر، ٢٥٤ نانومتر؛ نطاق MS (+) ١٥٠-٢٠٠٠ دالتون؛ حجم الحقن: ١٠ ميكرو لتر؛ الأداة: Agilent 1200 LCMS.

- 5 البروتوكول (د): العمود: Phenomenex Luna C18 PFP (2)، ١٥٠ × ٣ ملليمتر، ٥ ميكرومتر؛ طور متحرك (أ): ٠,١٪ formic acid في ماء (حجم/ حجم)؛ طور متحرك (ب): ٠,١٪ formic acid في acetonitrile (حجم/ حجم)؛ مستوى متدرج: صفر٪ - ٥٪ (ب) خلال ١,٥ دقيقة، ٥٪ إلى ١٠٠٪ (ب) خلال ٨,٥ دقيقة، ثم ١٠٠٪ (ب) خلال دقيقتين؛ معدل التدفق: ٠,٧٥ ملليلتر/ دقيقة. درجة الحرارة: غير متحكم فيها؛ الكشف: DAD ٢١٥ نانومتر، ٢٥٤ نانومتر؛ نطاق MS (+) ١٥٠-٢٠٠٠ دالتون؛ حجم الحقن: ١٠ ميكرو لتر؛ الأداة: Agilent 1200 LCMS.

- البروتوكول (هـ): العمود: Phenomenex Luna C18 PFP (2)، ١٥٠ × ٣ ملليمتر، ٥ ميكرومتر؛ طور متحرك (أ): ٠,١٪ formic acid في ماء (حجم/ حجم)؛ طور متحرك (ب): ٠,١٪ formic acid في acetonitrile (حجم/ حجم)؛ مستوى متدرج: ٥٪ (ب) خلال ١,٥ دقيقة، ٥٪ إلى ١٠٠٪ (ب) خلال ٨,٥ دقيقة، ثم ١٠٠٪ (ب) خلال دقيقتين؛ معدل التدفق: ٠,٧٥ ملليلتر/ دقيقة. درجة الحرارة: غير متحكم فيها؛ الكشف: DAD ٢١٥ نانومتر، ٢٥٤ نانومتر؛ نطاق MS (+) ١٥٠-٢٠٠٠ دالتون؛ حجم الحقن: ١٠ ميكرو لتر؛ الأداة: Agilent 1200 LCMS.

- البروتوكول (و): العمود: Xtimate C18، ٣٠ ملليمتر × ٢,١ ملليمتر، ٣ ميكرومتر؛ طور متحرك (أ): ٠,٣٧٪ TFA في ماء (حجم/ حجم)؛ طور متحرك (ب): ٠,٣٧٪ TFA في acetonitrile (حجم/ حجم)؛ مستوى متدرج: ١٠٪ (ب) خلال ٠,١ دقيقة، ١٠٪ إلى ٨٠٪ (ب) خلال ٣ دقائق، ثم ٨٠٪ (ب) خلال ٠,١ دقيقة؛ معدل التدفق: ١,٥ ملليلتر/ الدقيقة. درجة الحرارة: ٤٠° مئوية؛ الكشف: DAD ٢٢٠ نانومتر؛ نطاق MS (+) ١٠٠-١٠٠٠ دالتون؛ حجم الحقن: ٣ ميكرو لتر؛ الأداة: Shimadzu.

البروتوكول (ز): العمود: Xtimate C18، ٣٠ ملليمتر × ٢,١ ملليمتر، ٣ ميكرومتر؛
 طور متحرك (أ): ٠,٠٣٧٪ TFA في ماء (حجم/حجم)؛ طور متحرك (ب): ٠,٠٣٧٪ TFA في
 acetonitrile (حجم/حجم)؛ مستوى متدرج: ١٠٪ (ب) خلال ٠,١ دقيقة، ١٠٪ إلى ٨٠٪ (ب)
 خلال ٣ دقائق، ثم ٨٠٪ (ب) خلال ٠,١ دقيقة؛ معدل التدفق: ١,٥ ملليلتر/الدقيقة. درجة
 الحرارة: ٤٠° مئوية؛ الكشف: DAD ٢٢٠ نانومتر؛ نطاق (+) MS ١٠٠-١٠٠٠ دالتون؛ حجم
 الحقن: ٣ ميكرو لتر؛ الأداة: Shimadzu.

البروتوكول (ح): العمود: Xtimate C18، ٣٠ ملليمتر × ٢,١ ملليمتر، ٣ ميكرومتر؛
 طور متحرك (أ): ٠,٠٣٧٪ TFA في ماء (حجم/حجم)؛ طور متحرك (ب): ٠,٠٣٧٪ TFA في
 acetonitrile (حجم/حجم)؛ مستوى متدرج: صفر٪ (ب) خلال ٠,١ دقيقة، صفر٪ إلى ٦٠٪
 (ب) خلال دقيقتين، ثم ٦٠٪ (ب) خلال ٠,١ دقيقة؛ معدل التدفق: ١,٥ ملليلتر/الدقيقة. درجة
 الحرارة: ٤٠° مئوية؛ الكشف: DAD ٢٢٠ نانومتر؛ نطاق (+) MS ١٠٠-١٠٠٠ دالتون؛ حجم
 الحقن: ٢ ميكرو لتر؛ الأداة: Shimadzu.

شروط تحليل HPLC المستخدمة من أجل التنقية

الطريقة (أ): العمود: Phenomenex Luna C18 (2)، ١٥٠ × ٢١,٢ ملليمتر، ٥
 ميكرومتر؛ طور متحرك (أ): ٠,٠٢٪ formic acid في ماء؛ طور متحرك (ب): ٠,٠٢٪
 formic acid في acetonitrile؛ مستوى متدرج: ٤٠٪ (ب) خلال ١,٥ دقيقة، ٤٠٪ إلى ١٠٠٪
 (ب) خلال ٨,٥ دقيقة، ١٠٠٪ (ب) خلال ٠,٥ دقيقة؛ معدل التدفق: ٢٧ ملليلتر/دقيقة؛ الكشف:
 DAD ٢١٥ نانومتر، ٢٥٤ نانومتر؛ نطاق (+) MS ١٥٠-٢٠٠٠ دالتون؛ الأداة: Waters
 FractionLynx.

الطريقة (ب): العمود: Phenomenex Luna C18 PFP (2)، ١٥٠ × ٢١,٢ ملليمتر، ٥
 ميكرومتر؛ طور متحرك (أ): ٠,٠٢٪ formic acid في ماء؛ طور متحرك (ب):
 ٠,٠٢٪ formic acid في acetonitrile؛ مستوى متدرج: ٣٠٪ (ب) خلال ١,٥ دقيقة، ٣٠٪
 إلى ٦٠٪ (ب) خلال ٨,٥ دقيقة، ٦٠٪ (ب) إلى ١٠٠٪ (ب) خلال ٠,٥ دقيقة، ١٠٠٪ (ب)

خلال دقيقتين؛ معدل التدفق: ٢٧ ملليلتر/ دقيقة؛ الكشف: DAD ٢١٥ نانومتر، ٢٥٤ نانومتر؛ نطاق (+) MS ١٥٠-٢٠٠٠ دالتون؛ الأداة: Waters FractionLynx.

الطريقة (ج): العمود: Phenomenex Synergi Polar RP، ١٥٠ × ٢١,٢ ملليمتر، ٤ ميكرومتر؛ طور متحرك (أ): ٠,٢٪ formic acid في ماء؛ طور متحرك (ب): ٠,٢٪ formic acid في acetonitrile؛ مستوى متدرج: ٢٠٪ (ب) خلال ١,٥ دقيقة، ٢٠٪ إلى ٥٠٪ (ب) خلال ٨,٥ دقيقة، ٥٠٪ (ب) إلى ١٠٠٪ (ب) خلال ٠,٥ دقيقة، ١٠٠٪ (ب) خلال دقيقتين؛ معدل التدفق: ٢٧ ملليلتر/ دقيقة؛ الكشف: DAD ٢١٠ - ٣٦٠ نانومتر؛ نطاق MS (+) ١٥٠-٢٠٠٠ دالتون؛ الأداة: Waters FractionLynx.

الطريقة (د): العمود: Xtimate C18، ٣٠ × ٢,١ ملليمتر، ٣ ميكرومتر؛ طور متحرك (أ): ٠,٢٪ TFA في ماء (حجم/ حجم)؛ طور متحرك (ب): ٠,٢٪ TFA في acetonitrile (حجم/ حجم)؛ مستوى متدرج: ٢٥٪ (ب) خلال ١,٥ دقيقة، ٢٥٪ إلى ٥٠٪ (ب) خلال ٢٥ دقيقة، ثم ١٠٠٪ (ب) خلال ٥ دقائق؛ معدل التدفق: ٩٠ ملليلتر/ الدقيقة. درجة الحرارة: غير متحكم فيها؛ الكشف: DAD ٢٢٠ نانومتر؛ نطاق (+) MS ١٠٠-١٠٠٠ دالتون؛ الأداة: Shimadzu.

الطريقة (هـ): العمود: LUNA C18، ٢٥٠ × ٥٠ ملليمتر، ١٠ ميكرومتر؛ طور متحرك (أ): ٠,٢٪ TFA في ماء (حجم/ حجم)؛ طور متحرك (ب): ٠,٢٪ TFA في acetonitrile (حجم/ حجم)؛ مستوى متدرج: ٢٥٪ (ب) خلال ١,٥ دقيقة، ٢٥٪ إلى ٥٥٪ (ب) خلال ٢٥ دقيقة، ثم ١٠٠٪ (ب) خلال ٥ دقائق؛ معدل التدفق: ٩٠ ملليلتر/ الدقيقة. درجة الحرارة: غير متحكم فيها؛ الكشف: DAD ٢٢٠ نانومتر؛ نطاق (+) MS ١٠٠-١٠٠٠ دالتون؛ الأداة: Shimadzu.

الطريقة (و): العمود: Phenomenex Luna C18(2)، ٢٥٠ × ٥٠ ملليمتر، ١٠ ميكرومتر؛ طور متحرك (أ): ٠,٢٪ TFA في ماء (حجم/ حجم)؛ طور متحرك (ب): ٠,٢٪ TFA في acetonitrile (حجم/ حجم)؛ مستوى متدرج: ٣٥٪ إلى ٦٥٪ (ب) خلال ٣٠ دقيقة، ثم

١٠٠٪ (ب) خلال ٥ دقائق؛ معدل التدفق: ٩٠ ملليلتر / الدقيقة. درجة الحرارة: غير متحكم فيها؛ الكشف: DAD ٢٢٠ نانومتر؛ نطاق (+) MS ١٠٠-١٠٠٠ دالتون؛ الأداة: Shimadzu.

الطريقة (ز): العمود: Phenomenex Luna C18(2)، ٢٥٠ × ٥٠ ملليمتر، ١٠ ميكرومتر؛ طور متحرك (أ): ٠,٢٪ TFA في ماء (حجم/حجم)؛ طور متحرك (ب): ٠,٢٪ TFA في acetonitrile (حجم/حجم)؛ مستوى متدرج: ١٠٪ (ب) خلال ١,٥ دقيقة، ١٠٪ (ب) إلى ٥٥٪ (ب) خلال ٨,٥ دقيقة، ٥٥٪ (ب) إلى ١٠٠٪ (ب) خلال ٠,٥ دقيقة، ثم يستبقى عند ١٠٠٪ (ب) لمدة ١,٥ دقيقة؛ معدل التدفق: ٢٧ ملليلتر / الدقيقة. درجة الحرارة: غير متحكم فيها؛ الكشف: DAD ٢١٠-٣٦٠ نانومتر؛ نطاق (+) MS ١٥٠-٢٠٠٠ دالتون؛ الأداة: 305 RP Waters Fractional Lynx LCMS.

الطريقة (ح): العمود: Phenomenex Luna C18(2)، ٢١,٢ × ١٥٠ ملليمتر، ٥ ميكرومتر؛ طور متحرك (أ): ٠,٢٪ TFA في ماء (حجم/حجم)؛ طور متحرك (ب): ٠,٢٪ TFA في acetonitrile (حجم/حجم)؛ مستوى متدرج: ١٠٪ (ب) خلال ١,٥ دقيقة، ١٠٪ (ب) إلى ٧٥٪ (ب) خلال ٨,٥ دقيقة، ثم ٧٥٪ (ب) إلى ١٠٠٪ (ب) خلال دقيقتين؛ معدل التدفق: ٢٧ ملليلتر / الدقيقة. درجة الحرارة: غير متحكم فيها؛ الكشف: DAD ٢١٠-٣٦٠ نانومتر؛ نطاق (+) MS ١٥٠-٢٠٠٠ دالتون؛ الأداة: 305 RP Waters Fractional Lynx LCMS.

الطريقة (ح١): العمود: Phenomenex Luna C18(2)، ٢١,٢ × ١٥٠ ملليمتر، ٥ ميكرومتر؛ طور متحرك (أ): ٠,٢٪ TFA في ماء (حجم/حجم)؛ طور متحرك (ب): ٠,٢٪ TFA في acetonitrile (حجم/حجم)؛ مستوى متدرج: ١٠٪ (ب) خلال ١,٥ دقيقة، ١٠٪ (ب) إلى ١٠٠٪ (ب) خلال ٨,٥ دقيقة، ثم ١٠٠٪ (ب) خلال دقيقتين؛ معدل التدفق: ٢٧ ملليلتر / الدقيقة. درجة الحرارة: غير متحكم فيها؛ الكشف: DAD ٢١٠-٣٦٠ نانومتر؛ نطاق (+) MS ١٥٠-٢٠٠٠ دالتون؛ الأداة: 305 RP Waters Fractional Lynx LCMS.

الطريقة (ط١): العمود: Phenomenex Luna PFP (2)، ٢١,٢ × ١٥٠ ملليمتر، ٥ ميكرومتر؛ طور متحرك (أ): ٠,٢٪ TFA في ماء؛ طور متحرك (ب): ٠,٢٪ TFA في acetonitrile؛ مستوى متدرج: ٤٠٪ (ب) خلال ١,٥ دقيقة، ٤٠٪ إلى ١٠٠٪ (ب) خلال ٨,٥

دقيقة، ١٠٠٪ (ب) خلال دقيقتين؛ معدل التدفق: ٢٧ ملليلتر / الدقيقة؛ الكشف: DAD ٢١٥ نانومتر، ٢٥٤ نانومتر؛ نطاق (+) MS ١٥٠-٢٠٠٠ دالتون؛ الأداة: 305 Waters FractionLynx LCMS.

الطريقة (ط٢): العمود: Phenomenex Luna PFP (2)، ١٥٠ × ٢١,٢ ملليمتر، ٥ ميكرومتر؛ طور متحرك (أ): ٠,٢٪ TFA في ماء؛ طور متحرك (ب): ٠,٢٪ TFA في acetonitrile؛ مستوى متدرج: ١٪ (ب) خلال ١,٥ دقيقة، ١٠٪ إلى ١٠٠٪ (ب) خلال ٨,٥ دقيقة، ١٠٠٪ (ب) خلال دقيقتين؛ معدل التدفق: ٢٧ ملليلتر / الدقيقة؛ الكشف: DAD ٢١٥ نانومتر، ٢٥٤ نانومتر؛ نطاق (+) MS ١٥٠-٢٠٠٠ دالتون؛ الأداة: 305 Waters FractionLynx LCMS.

الطريقة (ى١): العمود: Phenomenex Synergi Polar RP، ١٥٠ × ٢١,٢ ملليمتر، ٤ ميكرومتر؛ طور متحرك (أ): ٠,٢٪ TFA في ماء؛ طور متحرك (ب): ٠,٢٪ TFA في acetonitrile؛ مستوى متدرج: ١٠٪ (ب) خلال ١,٥ دقيقة، ١٠٪ إلى ٧٥٪ (ب) خلال ٨,٥ دقيقة، ٧٥٪ (ب) إلى ١٠٠٪ (ب) خلال ٠,٥ دقيقة، ١٠٠٪ (ب) خلال دقيقتين؛ معدل التدفق: ٢٧ ملليلتر / الدقيقة؛ الكشف: DAD ٢١٠ - ٣٦٠ نانومتر؛ نطاق (+) MS ١٥٠-٢٠٠٠ دالتون؛ الأداة: Waters FractionLynx.

الطريقة (ك١): العمود: Phenomenex Luna C18(2)، ٢٥٠ × ٥٠ ملليمتر، ١٠ ميكرومتر؛ طور متحرك (أ): ٠,٢٪ TFA في ماء (حجم/حجم)؛ طور متحرك (ب): ٠,٢٪ TFA في acetonitrile (حجم/حجم)؛ مستوى متدرج: ١٪ (ب) خلال ١,٥ دقيقة، ١٪ (ب) إلى ٧٥٪ (ب) خلال ٨,٥ دقيقة، ٧٥٪ (ب) إلى ١٠٠٪ (ب) خلال ٠,٥ دقيقة، ثم يستبقى عند ١٠٠٪ (ب) لمدة ١,٥ دقيقة؛ معدل التدفق: ٢٧ ملليلتر / الدقيقة. درجة الحرارة: غير متحكم فيها؛ الكشف: DAD ٢١٠-٣٦٠ نانومتر؛ نطاق (+) MS ١٥٠-٢٠٠٠ دالتون؛ الأداة: 305 RP Waters Fractional Lynx LCMS.

الطريقة (ل١): العمود: ChiralTech AD-H، ٥٠٠ × ٢١,٥ ملليمتر، ٥ ميكرومتر؛ طور متحرك (أ): CO₂ (حجم/حجم)؛ طور متحرك (ب): methanol (حجم/حجم)؛ مستوى

متدرج: شروط التصفية المماثلة ٦٠ % CO₂، ٤٠ % methanol؛ معدل تدفق: ٣٦ مليلتر/ الدقيقة CO₂، ٢٤ مليلتر/ دقيقة methanol. الضغط المرتد ١٠٠ بار؛ الكشف: DAD ٢١٠؛ الأداة: Thar 80 (Waters).

الطريقة (م): العمود: Phenomenex Synergi، ٢٥٠ × ٥٠ مليلتر، ١٠ ميكرومتر؛
5 طور متحرك (أ): ١٠ % TFA في ماء؛ طور متحرك (ب): ١٠ % TFA في acetonitrile؛
مستوى متدرج: ٤٠ % إلى ٧٠ % (ب) خلال ٣٠ دقيقة، ثم ٩٥ % (ب) خلال ٥ دقائق؛ معدل التدفق: ٨٠ مليلتر/ الدقيقة؛ الكشف: DAD ٢٢٠، ٢٥٤ نانومتر؛ نطاق (+) MS ١٠٠-١٠٠٠ دالتون؛ الأداة: Shimadzu LC-20AP.

الطريقة (ن): العمود: Phenomenex Luna Phenylhexyl، ١٥٠ × ٢١,٢ مليلتر،
10 ٥ ميكرومتر؛ طور متحرك (أ): ٢٠ % TFA في ماء (حجم/ حجم)؛ طور متحرك (ب): ٢٠ %
TFA في acetonitrile (حجم/ حجم)؛ مستوى متدرج: ٣٥ % (ب) خلال ١,٥ دقيقة، ٣٥ % (ب) إلى ١٠٠ % (ب) خلال ١٨,٥ دقيقة، ثم ١٠٠ % (ب) خلال دقيقتين؛ معدل التدفق: ٢٧ مليلتر/ دقيقة. درجة الحرارة: غير متحكم فيها؛ الكشف: DAD ٢١٠-٣٦٠ نانومتر؛ نطاق (+) MS ١٥٠-٢٠٠٠ دالتون؛ الأداة: 305 RP Waters Fractional Lynx LCMS.

15 تمثيل مقارنات عقار جسم مضاد

بروتوكول (أ): إجراء عام من أجل تقارن جسم مضاد مع وصلة - حمولة من خلال disulfides داخلية

يخفض جسم مضاد IgG1 آدمي IL13Rα2-AB08-v1.0/1.0، محلول
١٢-١٣ مجم/ مليلتر في محلول ملحي لمثبت أس هيدروجيني فوسفات Dulbecco
20 [(٧,٤) (Dulbecco's Phosphate Buffered Saline) (DPBS، Lonza، أس هيدروجيني ٧,٤)]
أو جسم مضاد IgG1 آدمي VEGFR-1121B، محلول ١٩,٣ مجم/ مليلتر في
محلول ملحي لمثبت أس هيدروجيني فوسفات Dulbecco (DPBS، Lonza، أس هيدروجيني
[(٧,٤) مع إضافة ٢,٩-٣ مكافئ من tris(2-carboxyethyl)phosphine hydrochloride
(TCEP، ٥ مللي جزيئي جرامي محلول في DPBS). يحضن التفاعل عند ٣٧° مئوية لمدة ١-١

- ١,٢٥ ساعة وبعدئذ يترك ليبرد عند درجة الحرارة المحيطة. يجرى التقارن عن طريق إضافة ٧ مكافئ من وصلة - حمولة [١٠ مللي جزيئي جرامي محلول في N,N-dimethylacetamide (DMA)]. يضاف DMA إضافي إلى خليط التفاعل لتحقيق إجمالي ١٠-١٥٪ (حجم/حجم) مكون مذيب عضوي في خليط التفاعل النهائي. يحضن التفاعل لمدة ساعة واحدة عند درجة الحرارة المحيطة. من أجل ADCs 1-5، بعد ساعة واحدة عند درجة الحرارة المحيطة، يخمد الزائد من وصلة - حمولة من خلال إضافة ١٠ مكافئ من cysteine (٢٠ مللي جزيئي جرامي محلول في DPBS). يعتق خليط التفاعل المخمد عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ١٥ دقيقة، وبعدئذ يخزن عند ٤° مئوية حتى ينقى. من أجل ADCs 6-14، بعد ساعة واحدة عند درجة الحرارة المحيطة، يزال غاز خليط التفاعل من خلال أعمدة إزالة غاز هلام GE Sephadex ومادة تصفية DPBS (أس هيدروجيني ٧,٤)، ثم يخزن عند ٤° مئوية حتى ينقى. تنقى المادة الخام بواسطة تحليل كروماتوجرافي باستثناء المقاس (size exclusion chromatography) (SEC) باستخدام نظام GE AKTA Explorer مع عمود GE Superdex 200 (10/300 GL) ومادة تصفية DPBS (أس هيدروجيني ٧,٤).
- البروتوكول (ب): العمود: Agilent Poroshell 300SB-C8، ٧٥ × ٢,١ ملليمتر، ٢,٦ ميكرومتر؛ طور متحرك (أ): ٠,١٪ formic acid في ماء (حجم/حجم)؛ طور متحرك (ب): ٠,١٪ formic acid في acetonitrile (حجم/حجم)؛ مستوى متدرج: الشروط المبدئية: ٢٠٪ (ب) إلى ٤٥٪ (ب) خلال ٤ دقائق؛ معدل تدفق: ١ ملليلتر/دقيقة. درجة الحرارة: ٦٠° مئوية؛ الكشف: ٢٢٠ نانومتر؛ نطاق (+) MS ٤٠٠-٢٠٠٠ دالتون؛ حجم الحقن: ١٠ ميكرو لتر؛ الأداة: Agilent 1100 LC, Waters MicromassZQ MS. تجرى إزالة اللغات باستخدام MaxEnt1.
- البروتوكول (ج): العمود: GE Superdex 200 (5/150 GL)؛ طور متحرك: محلول ملحي لمثبت أس هيدروجيني فوسفات (PBS، مرة واحدة، أس هيدروجيني ٧,٤) مع ٢٪ acetonitrile؛ التصفية المماثلة؛ معدل تدفق: ٠,٢٥ ملليلتر/دقيقة. درجة الحرارة: درجة حرارة الغرفة؛ حجم الحقن: ١٠ ميكرو لتر؛ الأداة: Agilent 1100 HPLC.

البروتوكول (د): تحضير transglutaminase ADC، متمثل من أجل AcLys-vc- MMAD حمولة الوصلة

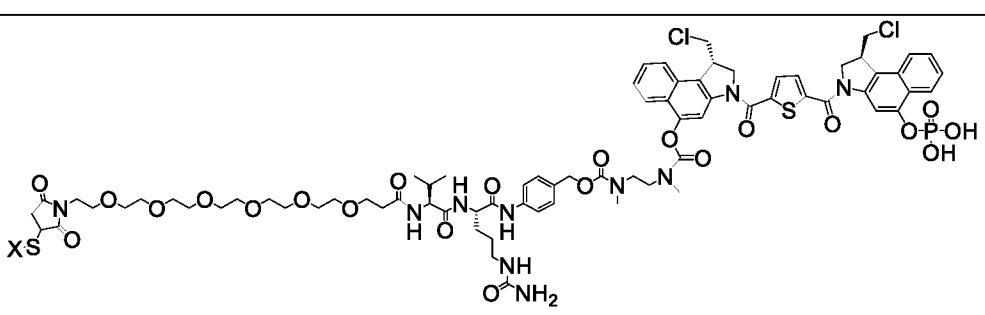
(“Location matters: site of conjugation modulates stability and pharmacokinetics of antibody drug conjugates”, Chem Biol. 2013, 20, 161-7). 5

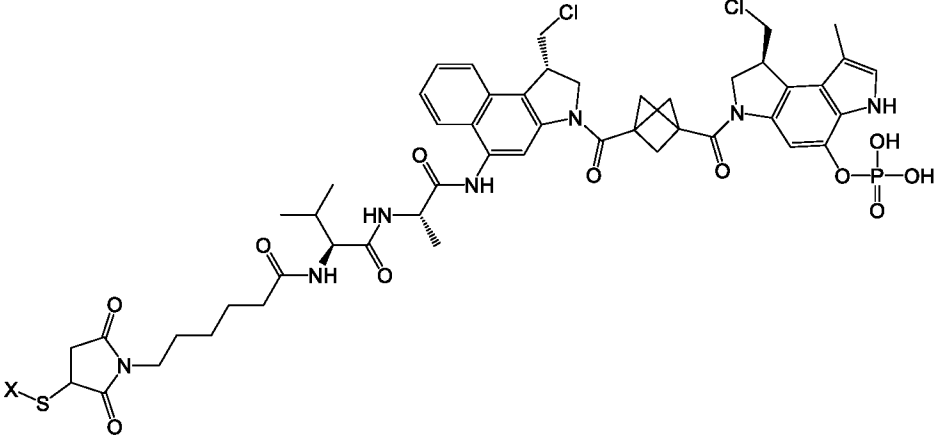
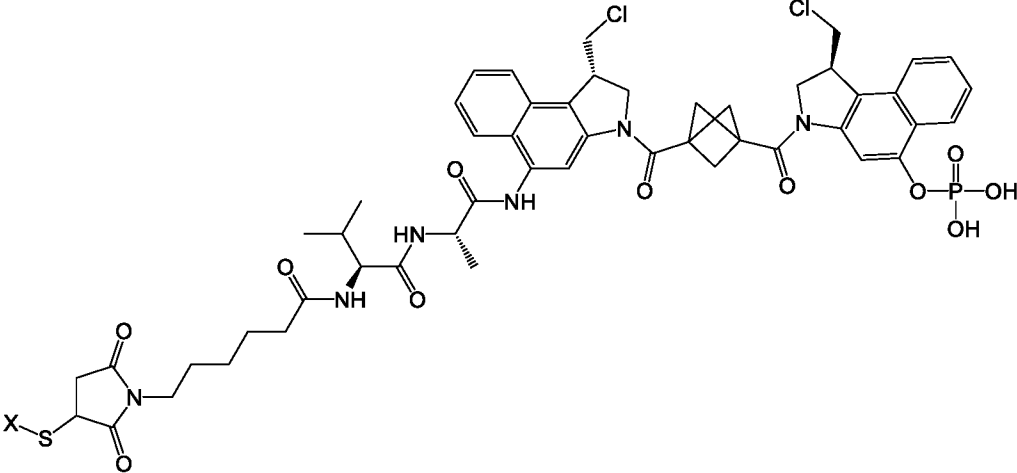
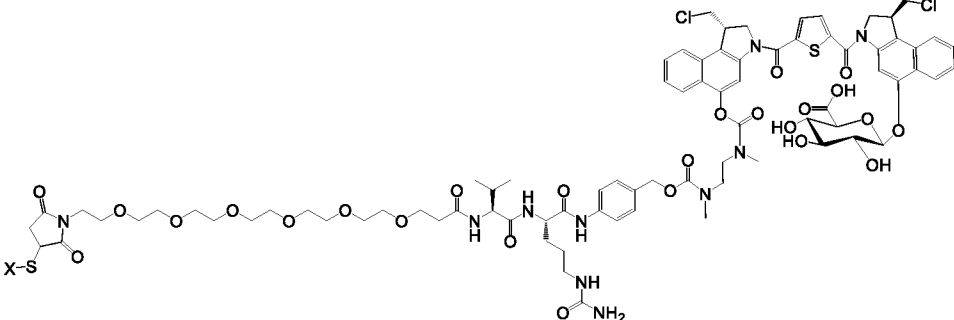
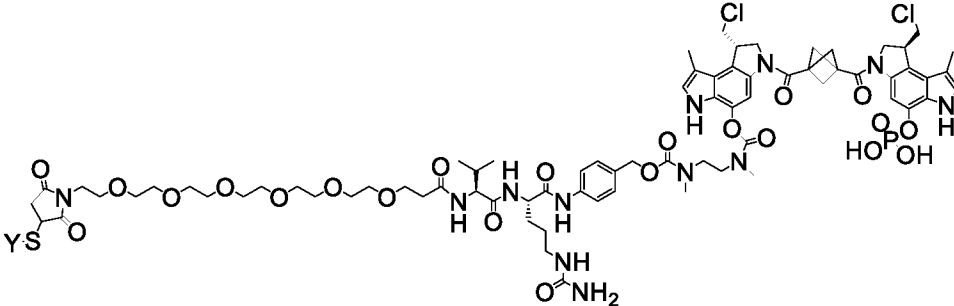
من أجل التقارن C16-HC و C16-LC مع AcLys-vcMMAD، يضبط الجسم المضاد إلى ٥ مجم/ مليلتر في مثبت أس هيدروجيني يحتوي على ٢٥ مللي جزيئي جرامي Tris-HCl عند أس هيدروجيني ٨، و ١٥٠ مللي جزيئي جرامي NaCl،

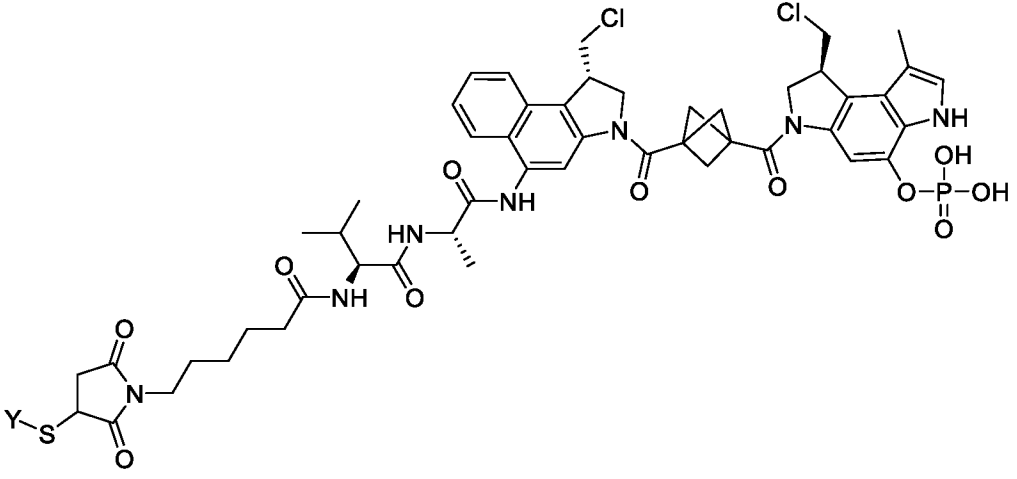
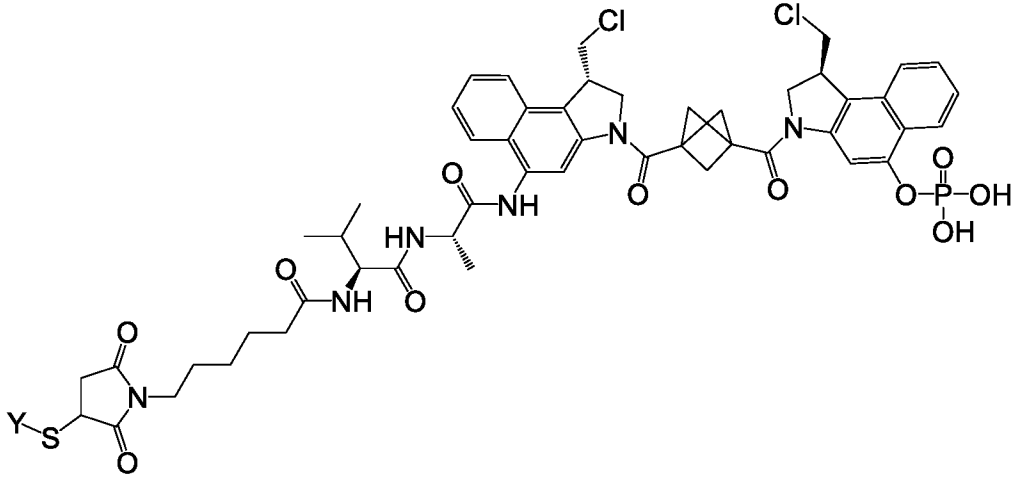
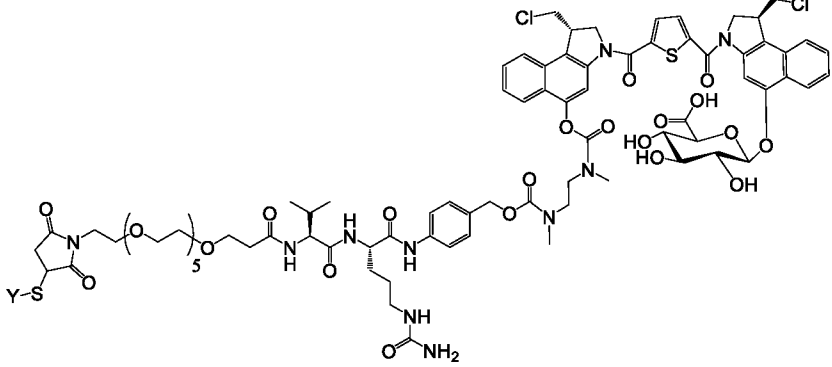
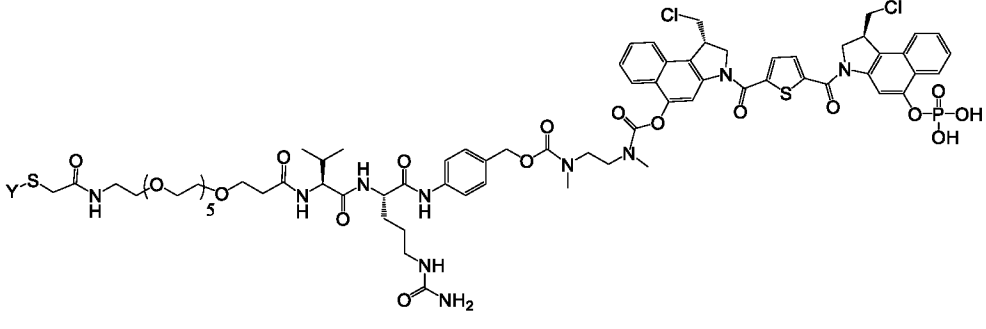
يضاف AcLys-vc-MMAD بفائض نسبة جزيئية جرامية سواء ٥ أضعاف (C16-HC) أو ١٠ أضعاف (C16-LC) على جسم مضاد ويبدأ التفاعل الإنزيمي بإضافة ١٪ (وزن/ حجم) transglutaminase بكتيري (C16-HC) أو ٢٪ (وزن/ حجم) (C16-LC) (Ajinomoto Co., Inc., Activa TI, Japan).

بعد التحضين مع رج لطيف عند ٢٢°مئوية (C16-HC) أو ٣٧°مئوية (C16-LC) لمدة ١٦ ساعة، ينقى ADC باستخدام MabSelect SuRe (GE Healthcare, Inc) باستخدام الإجراءات القياسية. 15

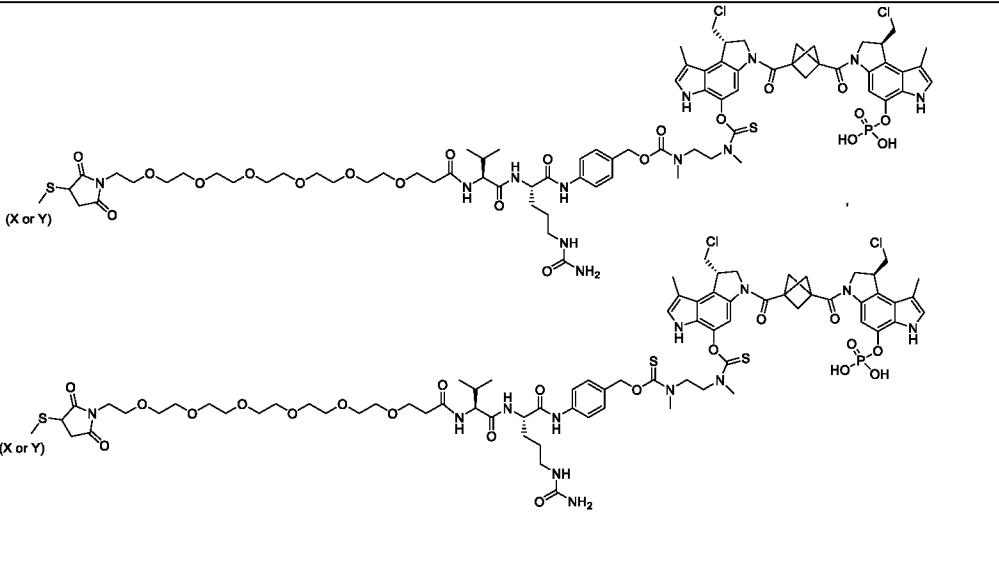
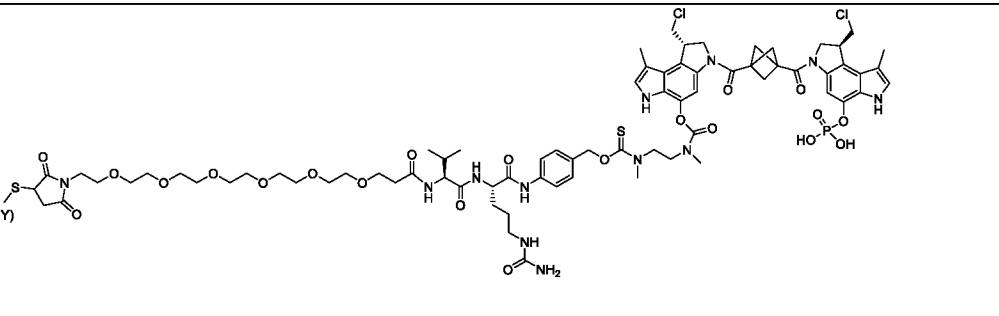
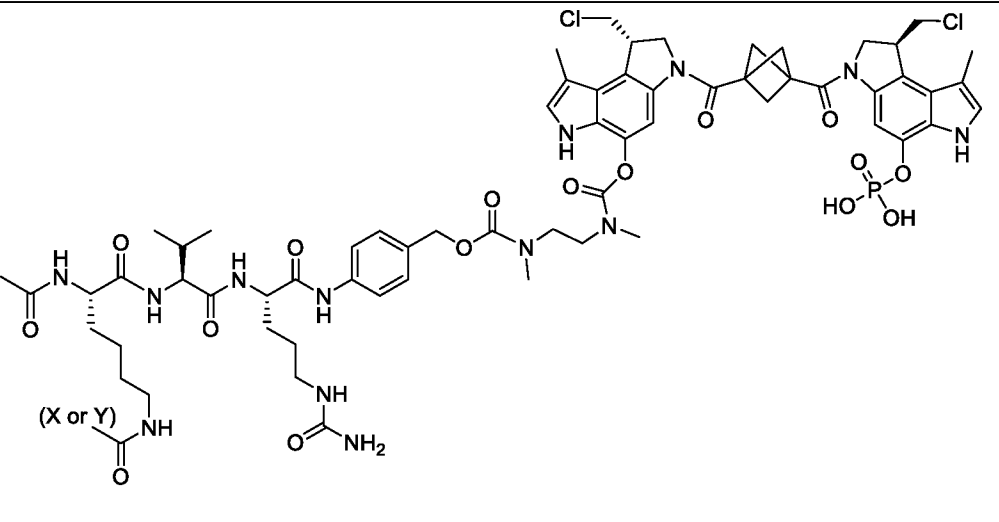
يوفر الاختراع أيضا المركبات الموصوفة في الجداول ٦ (أ) و ٦ (ب)

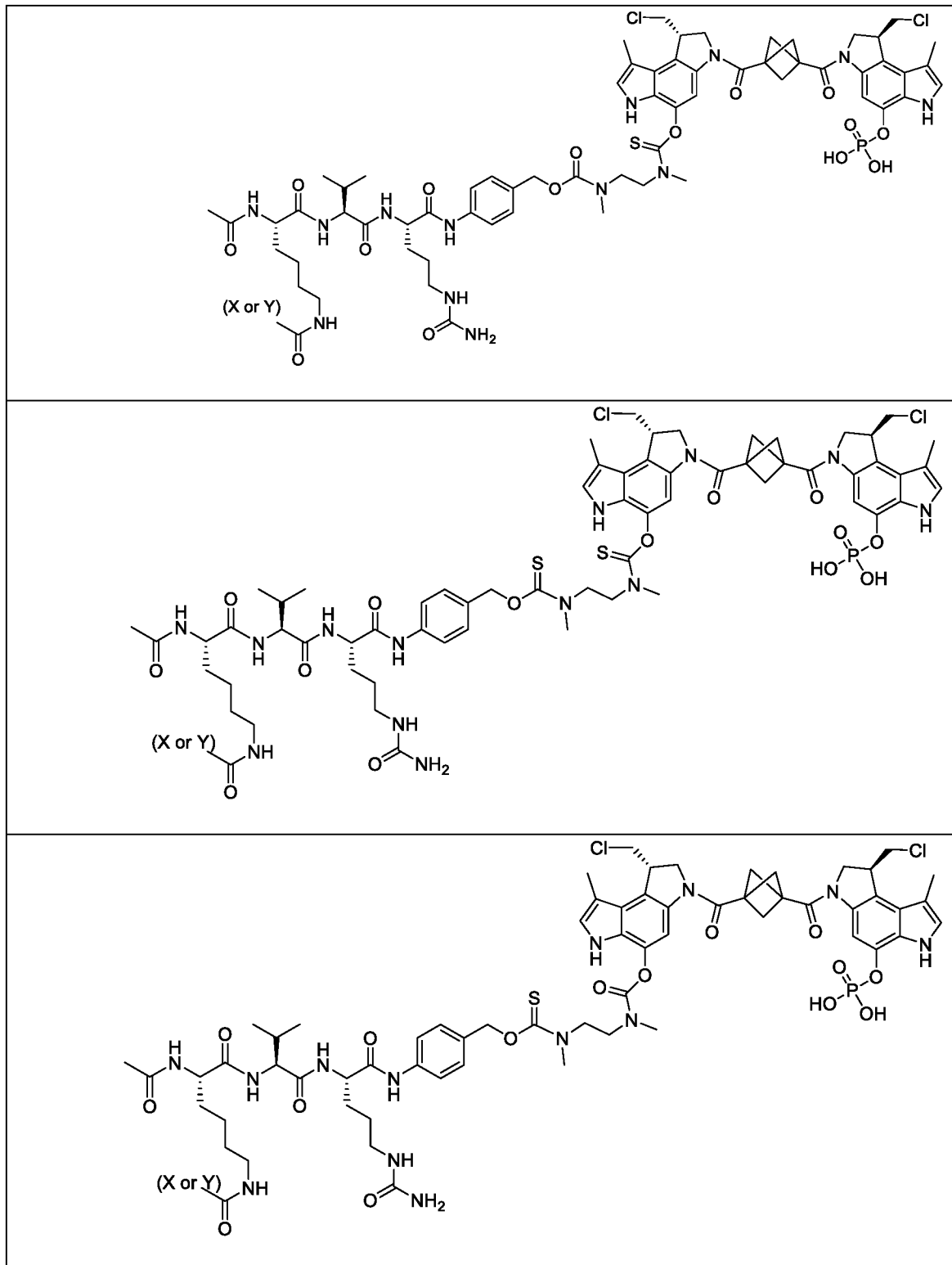
جدول ٦ (أ) مقارنات عقار جسم مضاد	
التعيين	البناء
ADC1	

	ADC7
	ADC8
	ADC9
	ADC10

	ADC1 1
	ADC1 2
	ADC1 3
	ADC1 4

في الجدول أعلاه، يشير "X و Y" إلى جسم مضاد. تقتزن ADCs التمثيلية مع جسم مضاد IL13 (جسم مضاد IL13Rα2-AB08-v1.0/1.0 IgG1 - آدمي) يرمز إليها أيضا بواسطة X و Y و VEGFR-1121B-hG1 جسم مضاد VEGF يرمز إليها أيضا بواسطة Y.

جدول ٦ (ب) مقارنات عقار جسم مضاد إضافية






في الجدول أعلاه، يشير "X و Y" إلى جسم مضاد. تقتزن ADCs التمثيلية مع جسم مضاد IL13 (جسم مضاد IL13Rα2-AB08-v1.0/1.0 IgG1 - آدمي) يرمز إليها أيضا بواسطة X و VEGFR-1121B-hG1 جسم مضاد VEGF يرمز إليها أيضا بواسطة Y.

بيانات تحليلية من أجل ADCs متمثلة

جدول ٧- بيانات تحليلية ADC				
تعيين ADC	تعيين وصلة/ حمولة	كتلة Δ نظريا وزن جزيئي وصلة - حمولة	طيف كتلة: زمن استبقاء SEC-HPLC وكتلة Δ HPLC من أجل بروتين سلسلة خفيفة (LC)	تحميل أو نسبة عقار لكل جسم مضاد (Drug per Antibody Ratio) (DAR)
ADC1	٢٢٣	١٦١٨	SEC (بروتوكول (ج): ٦,٣٥٢ دقيقة؛ HPLC (بروتوكول (ب): كتلة Δ LC = ١٦١٩	٤
ADC2	١٨٩	١٥٤٥	SEC (بروتوكول (ج): ٦,٣٨٨ دقيقة؛ HPLC (بروتوكول (ب): كتلة Δ LC = ١٥٤٥	٢,٧
ADC3	٢٩٨	١٦٣٠	SEC (بروتوكول (ج): ٦,٢٧٦ دقيقة؛ HPLC (بروتوكول (ب): كتلة Δ LC = ١٦٣١	٥,٢

٣,٥	SEC (بروتوكول (ج): ٦,٣٣١ دقيقة؛ HPLC (بروتوكول (ب): كتلة Δ LC = ١٧٠٧	١٧٠٦	٢٩٩	ADC4
٣,٣	SEC (بروتوكول (ج): ٦,٣٢٣ دقيقة؛ HPLC (بروتوكول (ب): كتلة Δ LC = ١٦٢١	١٦٢٠	٣٠٣	ADC5
٣,٢	SEC (بروتوكول (ج): ٦,٦٠٦ دقيقة؛ HPLC (بروتوكول (ب): كتلة Δ LC = ١٦٠٩	١٦٠٧	٢٣١	ADC6
٣,٩	SEC (بروتوكول (ج): ٦,٦٣٧ دقيقة؛ HPLC (بروتوكول (ب): كتلة Δ LC = ١٠٣٢	١٠٣٢	٢٦٦	ADC7
٤,١	SEC (بروتوكول (ج): ٦,٦٣٩ دقيقة؛ HPLC (بروتوكول (ب): كتلة Δ LC =	١٠٢٩	٢٧٩	ADC8

	١٠٣٠			
٥,١	SEC (بروتوكول ((ج): ٥,٧٧٩ دقيقة؛ HPLC (بروتوكول ((ب): كتلة Δ LC = ١٧١٦	١٧١٣	٢٧٨	ADC9
٣,٣	SEC (بروتوكول ((ج): ٦,٥٦٧ دقيقة؛ HPLC (بروتوكول ((ب): كتلة Δ LC = ١٦٠٩	١٦٠٧	٢٣١	ADC10
٤,٦	SEC (بروتوكول ((ج): ٦,٥٩٠ دقيقة؛ HPLC (بروتوكول ((ب): كتلة Δ LC = ١٠٣٢	١٠٣٢	٢٦٦	ADC11
٤,٥	SEC (بروتوكول ((ج): ٦,٥٨٢ دقيقة؛ HPLC (بروتوكول ((ب): كتلة Δ LC = ١٠٣٠	١٠٢٩	٢٧٩	ADC12
٤	SEC (بروتوكول ((ج): ٥,٥٧٧ دقيقة؛ HPLC (بروتوكول	١٧١٣	٢٧٨	ADC13

	(ب): كتلة Δ LC = ١٧١٨			
٣,١	SEC (بروتوكول (ج): ٦,٤٩١ دقيقة؛ HPLC (بروتوكول (ب): كتلة Δ LC = ١٥٧٨	١٥٧٨	٢٩٤	ADC14

إجراءات تجريبية من أجل تقييم حمولات حيوية ومتقاربات عقار جسم مضاد

خطوط خلية

يمكن الحصول على خطوط خلية سرطان من (ATCC (Manassas, VA). ينمو N87

(كارسينوما معدية آدمية مشتقة من موقع كبد انبثاثي). HL60 (سرطان الدم)، A375 (سرطان

5 الجلد) و HUVEC (خلايا بطانية وريدية شريّة آدمية human umbilical vein endothelial

(cells) في أوساط RPMI 1640. تستكمل جميع الأوساط مع ١٠٪ مصل جنين بقرى، ١٪

sodium pyruvate، و ١٪ L-glutamine (Invitrogen, Grand Island, NY). يمكن

الحصول على خلايا بطانية وريدية شريّة آدمية (HUVEC) من (Lonza (Allendale, NJ ويتم

الحفاظ عليها في أوساط EGM2 مكمل مع EGM-2 SingleQuots (Lonza #

10 CC-4176). يتم الحفاظ على جميع الخلايا في جهاز تحضين رطب (٣٧°مئوية، ٥٪ CO₂).

إجراء اختبار سام للخلايا للحمولات

تزرع الخلايا في وسط ١٠٠ ميكرو لتر في طبق به ٩٦ عين. تعالج خطوط خلية سرطان

مع المركبات المبينة عن طريق إضافة ٥٠ ميكرو لتر من ٣ مرات مخزونات في نسخ طبق الأصل

عند ١٠ تركيزات. تحضن الخلايا مع مركبات لمدة ٤ أيام، ثم يضاف ٣٠ ميكرو لتر من

15 CellTiter® 96 AQueous One MTS Solution (Promega Cat # G3582) إلى

الخلايا، يحضن ١,٥ ساعة عند ٣٧°مئوية، ثم يقاس الامتصاص عند ٤٩٠ نانومتر على قارئ

طبق Victor (Perkin Elmer, Waltham, MA). يمكن تحديد حيوية الخلية النسبية كنسبة

مئوية للعيون المقارنة غير المعالجة. تحسب قيم IC50 باستخدام نماذج لوجستية من أربع معايير رقم ٢٠٣ مع XLfit v4.2 (IDBS, Guildford, Surrey, UK).

إجراء اختبار سام للخلايا من أجل ADCs

اليوم صفر: تبذر الخلايا في ١٠٠ ميكرو لتر أوساط كاملة في طبق أسود قاع صافي

- 5 مسطح به ٩٦ عين ويزرع O/N. اليوم ١: يضاف ٥٠ ميكرو لتر من مركبات اختبار معايرة ٣ مرات لعمل حجم نهائي ١٥٠ ميكرو لتر، ويزرع لمدة ٧٢ ساعة عند ٣٧٠° مئوية. اليوم ٤: يضاف ٥٠ ميكرو لتر Cell TiterGlo في جميع العيون، ويؤم لمدة ٢٠-٣٠ دقيقة، يقرأ مع Victor 3 بموجب برنامج لامع. تحليل البيانات: تحسب النسبة المئوية للبقاء على قيد الحياة على أنها ١٠٠ × (قراءات لكل نقطة بيانات - تخطيط القلب الكهربائي للصمام aortic valve)
- 10 (ave) electrocardiogram (ave) من BKG) ave للخلية المقارنة فقط - ave من BKG.

يوفر الجدول أدناه بيانات IC50 من أجل حمولات منتقاة من الاختراع الحالي.

جدول ٨ - بيانات IC50 للحمولة		
رقم المركب	N87 IC50 (نانو جزيئي جرامي)	HL-60 IC50 (نانو جزيئي جرامي)
13	٠,١٣٨	٠,٠١٤
16	١,٧٦١	٠,١٦٣
18	١٧٣,٧٤	٢,١٨٨
20	٢٩٦,٦١٢	١,٦٢٤
23	٠,٢٥٢	٠,٠٧٢
26	١٠	-

۰,۰۰۱>	۰,۰۰۹	29
۰,۰۰۵	۰,۰۰۲	32
-	۱,۲۱	35
-	۱۰	38
۰,۱۷۷	۱,۸۸۲	40
۵,۲۹۲	۱۰	44
۱,۷۵۴	۱۲,۱۶۳	48
۰,۰۱۲	-	53
۶,۹۳۴	۱۰۰	56
-	۱۰	60
۰,۰۰۴	۰,۰۰۴	65
-	۰,۰۳۳	68
-	۰,۰۸۵	71
۷,۴۸۸	۷۶,۴۹۴	74
۰,۴۹۶	۷,۹۶۲	79
۰,۳۵۹	۳,۲۴۲	82
۰,۰۰۵	۰,۰۰۳	85
۰,۰۲۲	۰,۰۰۲	88

۰,۰۰۴	۰,۰۵۷	91
۰,۰۰۹	۰,۲۲۲	97
۰,۴۳۱	۳,۹۸۱	108
۰,۰۹۵	۲,۲۹۶	109
۰,۰۱۵	۱,۴۳۹	115
—	۰,۰۰۴	117
—	۰,۰۰۴	119
—	۰,۰۰۳	123
—	۰,۰۰۴	126
۰,۲۲۷	۱,۸۰۴	130
۰,۰۹۹	—	134
۰,۰۰۵	۰,۰۱۹	135
۰,۰۰۵	۰,۰۰۳	136
۰,۳۶۱	۱۲,۶۸۹	141
۱۰	۱۰۰	142
۱۰	۱۰۰	143
۳,۰۰۴	۱۰,۰۰۰<	144
۰,۰۵۱	۰,۱۳	145

–	۳,۱۰۲	146
۰,۰۰۳	۰,۰۱۷	147
۰,۰۰۷	۰,۱۳۲	149
۰,۰۰۸	۰,۲۷۸	152
	۴,۴۷۴	153
۰,۰۰۳	۰,۰۲۶	154
۶۱,۰۷۹	۱۰	156
۷۷,۴۰۶	۱۰	157
۴,۹۱۱	۱۴,۳۳۴	158
۰,۰۴۰	۲,۳۸۹	159
–	۱۲,۶۹۲	160
۲۷,۲۰	۱۰	161
۰,۰۲	۰,۷۴۹	162
۰,۱۷۹	۶,۸۹۰	163
۰,۰۰۷	–	164
۰,۱۰۷	۸,۲۰۹	165
۰,۶۰۹	۵,۶۸۹	166
۱,۴۰۱	۱۰	167

٠,٠٩٧	-	168
٠,٣٨٨	٩,٨٢١	169
-	٠,٠٠٥	170
٠,١٣١	١,٥٥٤	171
٠,٤٧٤	١٣,٨	172
٠,١٦٩	١٣,٠٩٧	173
١,٩٧١	٨٧,٩١٨	174
١١,٨٤٣	-	175
٠,١٩٩	٢٦,٤١٣	176
٠,١٩٦	٢,١٢٥	177
٠,٠٣٦	٠,٤٨٤	178
١٤,٣٢٢	١٧٢,٥٥٣	179
٠,٠٤٨	٠,٤٢٥	180
-	٠,٠٠٥	181

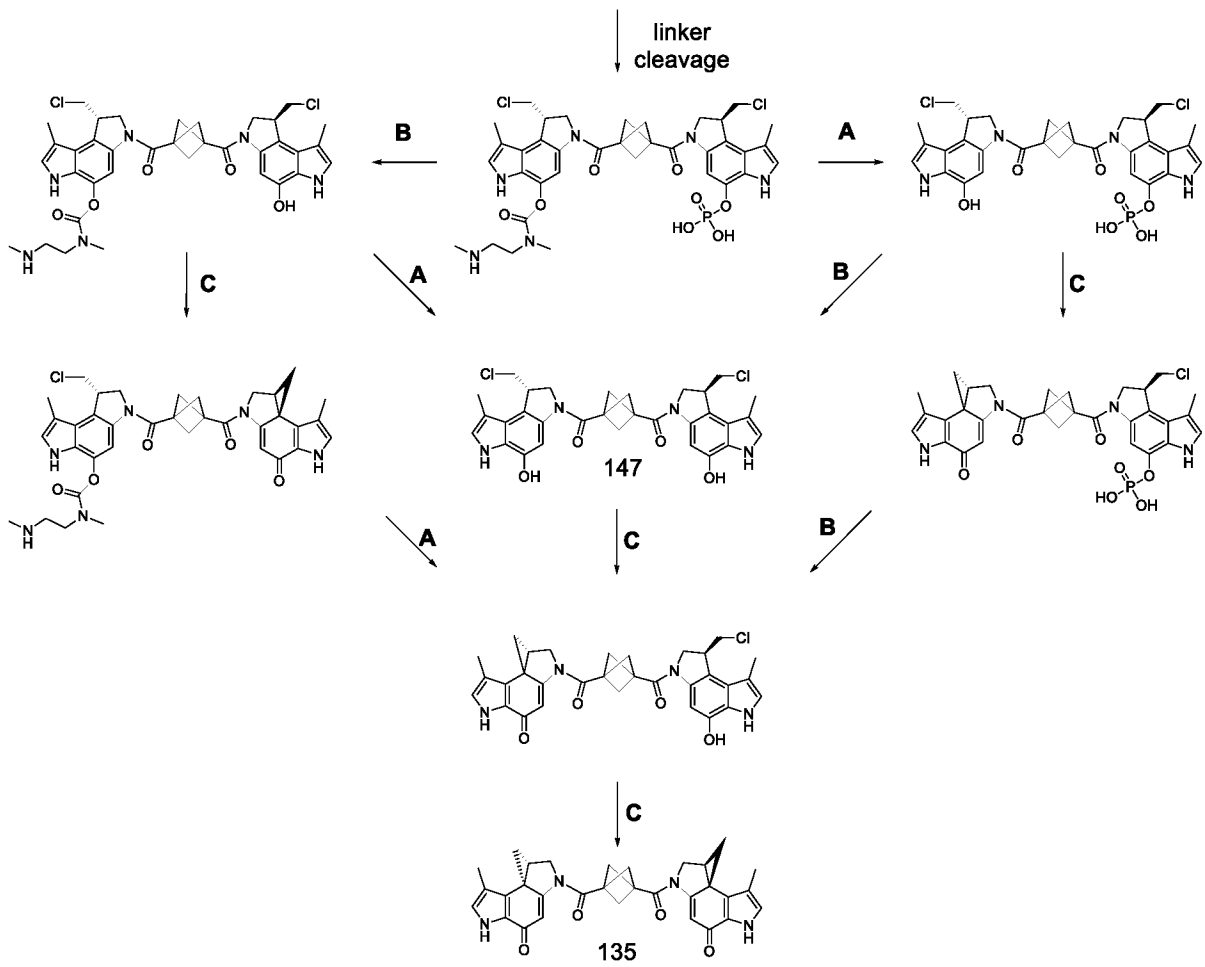
يوفر الجدول أدناه بيانات IC50 من أجل ADCs المنتقاة من الاختراع الحالي.

جدول ٩ - بيانات ADC IC50		
التعيين	A375	HUVEC IC50
	IC50	نانوجرام/ مليلتر

	نانوجرام/ مليلتر	
ADC1	٠,١٥	-
ADC2	٦,٣٦	-
ADC3	٢,٦٤	-
ADC4	٠,١٤	-
ADC5	٠,١٤	-
ADC6	٠,٨	-
ADC7	٢	-
ADC8	١,٨	-
ADC9	٠,٢	-
ADC10	-	٩,٤
ADC11	-	١٣٧
ADC12	-	٧٦٥٥
ADC13	-	٥,٩٢
ADC14	-	٠,٨٨

يوضح الرسم أدناه كيف تتحرر الحمولة عند إعطاء المريض وبعد انشقاق الوصلة من ADC، متمثل مع نوع وصلة واحدة. تتشكل الأنواع المتنوعة بعد إطلاق وصلة التي تتحول بينيا في الوسط الحيوي. تتحدد جميع الأنواع المتشكلة كجزء من هذا الاختراع وتتعلق بالصيغة العامة F1-L1-T-L2-F2.

AB-(L-P)



A = self immolation of the diamino ethane

B = hydrolysis of phosphate

C = cyclopropane formation

انشقاق وصلة = linker cleavage

تلاشي ذاتي من diamino ethane = A

تحلل فوسفات مائيا = B 5

تشكيل cyclopropane = C

عناصر الحماية

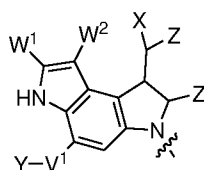
١- مركب من الصيغة (I):



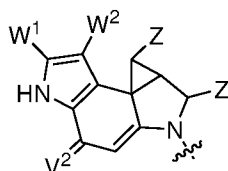
(I)

أو ملح مقبول دوائيا من ذلك، حيث:

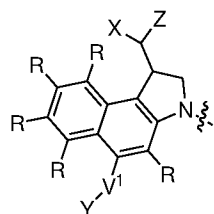
5 ينتقى F1 و F2 كل على حدة من أنظمة الحلقة (أ)، (ب)، (ج) و (د):



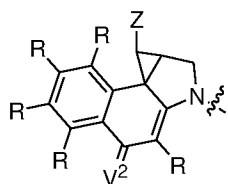
(نظام حلقة (أ))



(نظام حلقة (ب))



(نظام حلقة (ج))



(نظام حلقة (د))؛

ينتقى كل R على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C20 alkyl، -C2-C6

15 -NH(C1-C8، -NH2، alkoxy، hydroxyl، halo، -C2-C6 alkynyl، alkenyl

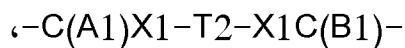
، -C6-C14 heteroaryl و -C6-C14 aryl، -NO2، -N(C1-C8 alkyl)2، alkyl)

حيث يرتبط اختياريًا اثنين أو أكثر من R لتشكيل حلقة أو حلقات، وحيث يستبدل

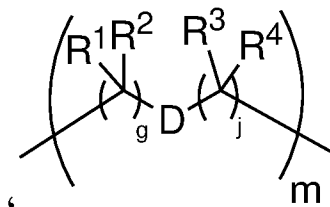
اختياريًا -C6-C14 aryl و -C6-C14 heteroaryl المذكورين مع ١ إلى ٥ بدائل تنتقى كل

- على حدة من -C1-C10 alkyl، -C1-C10 alkoxy، -halo، -C1-C10
 -N(C1-C8 alkyl)، -NH2، -trifluoromethyl، alkylthio
 -NO2، -C1-C3 alkylthio، -C1-C10 alkyl-N(C1-C8 alkyl)2، alkyl)2
 أو -C1-C10 heterocyclyl، لكل نظام حلقة يظهر فيه R؛
- 5 كل V1 هو على حدة رابطة، O، N(R) أو S، لكل نظام حلقة يظهر فيه V1؛
 كل V2 هو على حدة O، N(R) أو S، لكل نظام حلقة يظهر فيه V2؛
 يكون كل من W1 و W2 على حدة هو H، أو -C1-C5 alkyl، لكل نظام حلقة يظهر
 فيه W1 و W2؛
- كل X هو على حدة -OH، -O-acyl، -azido، halo، thiocyanate، cyanate،
 10 أو thioisocyanate، isocyanate، أو
- $$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---O---S---R} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$$
- ، لكل نظام حلقة يظهر فيه X؛
- كل Y ينتقى على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C6
 -C(O)N(RA)2، -S(O)2ORA، -C(O)ORA، -C(S)RA، -C(O)RA، alkyl-RA
 15 -C(S)N(RA)2، glycosyl، -NO2، -PO(ORA)2، لكل نظام حلقة يظهر فيه Y، حيث
 ينتقى كل RA على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C20 alkyl، -C1-C8
 -C3-C8، -C1-C10 heterocyclyl، aralkyl، -C6-C14 aryl، heteroalkyl
 carbocyclyl و -C1-C20 alkylN(R)2، حيث يستبدل اختياريًا -C1-C20
 alkyl، -C1-C8 heteroalkyl، -C6-C14 aryl، aralkyl، -C1-C10
 20 -C3-C8 carbocyclyl، heterocyclyl و -C1-C20 alkylN(R)2 المذكورين مع ١ إلى ٣
 بدائل تنتقى على حدة من R؛
- ينتقى كل Z على حدة من المجموعة المتكونة من H، و -C1-C8 alkyl وحيث يستبدل
 اختياريًا كل C1-C8 alkyl المذكور مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة من R، لكل نظام حلقة
 يظهر فيه Z؛
- كل L1 و L2 هما على حدة رابطة مباشرة؛ 25

ينتقى T من:



حيث T2 هو:

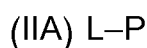


5 حيث يكون كل X1 على حدة هو رابطة، حيث يكون A1 و B1 كل منهم على حدة هو =O،

حيث يكون كل من g و j على حدة هما صفر و m هو ١، وحيث يكون D عبارة عن bicyclo(1.1.1)pentane أو cubane، حيث يستبدل اختياريًا bicyclo(1.1.1)pentane أو cubane المذكور مع -RE، -C(O)RE، -C(O)ORE، -N(RE)2، -N(R)C(O)RE،

10 أو -N(R)C(O)ORE، ويستبدل D بصورة اختيارية إضافية مع ١ إلى ٢ R؛ و حيث ينتقى RE كل على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C8 alkyl، -C1-C8، -C3-C8، -C1-C10 heterocyclyl، -aralkyl، -C6-C14 aryl، heteroalkyl، carbocyclyl، -C(O)OC1-C8 alkyl، -C(O)N(C1-C8 alkyl)2، و -C(O)-halo، وحيث يستبدل اختياريًا RE كل على حدة مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة من R.

15 ٢- مركب من الصيغة (IIA):



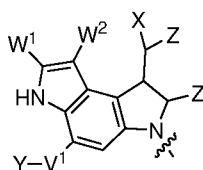
أو ملح مقبول دوائيا من ذلك، حيث:

P هو:

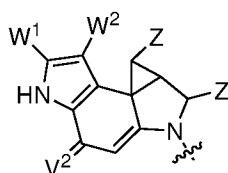


20 حيث:

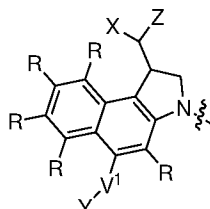
ينتقى F1 و F2 كل على حدة من أنظمة الحلقة (أ)، (ب)، (ج) و (د):



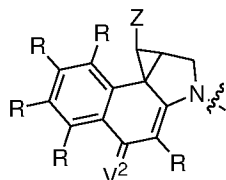
(نظام حلقة (أ))



(نظام حلقة (ب))



(نظام حلقة (ج))



(نظام حلقة (د))؛

5

ينتقى كل R على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C20 alkyl، -C2-C6

-NH(C1-C8، -NH2، alkoxy، hydroxyl، halo، -C2-C6 alkynyl، alkenyl

، -C6-C14 heteroaryl و -C6-C14 aryl، -NO2، -N(C1-C8 alkyl)2، alkyl) 10

حيث يرتبط اختياريًا اثنين أو أكثر من R لتشكيل حلقة أو حلقات، وحيث يستبدل

اختياريًا -C6-C14 aryl و -C6-C14 heteroaryl المذكورين مع ١ إلى ٥ بدائل تنتقى كل

على حدة من -C1-C10 alkyl، -C1-C10 alkoxy، -halo، -C1-C10

-N(C1-C8، -NH(C1-C8 alkyl)، -NH2، -trifluoromethyl، alkylthio

-NO2، -C1-C3 alkylthio، -C1-C10 alkyl-N(C1-C8 alkyl)2، alkyl)2 15

أو -C1-C10 heterocyclyl، لكل نظام حلقة يظهر فيه R؛

كل V1 هو على حدة رابطة، O، N(R) أو S، لكل نظام حلقة يظهر فيه V1؛

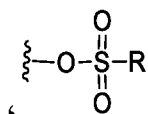
كل V2 هو على حدة O، N(R) أو S، لكل نظام حلقة يظهر فيه V2؛

يكون كل من W1 و W2 على حدة هو H، أو -C1-C5 alkyl، لكل نظام حلقة يظهر

20 فيه W1 و W2؛

ينتقى كل X على حدة من -OH، -O-acyl، azido، halo، cyanate،

أو thioisocyanate، isocyanate، thiocyanate،



لكل نظام حلقة يظهر فيه X؛

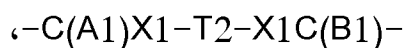
- 5 كل Y ينتقى على حدة من رابطة، H، -C(O)ORA، -C(S)RA، -C(O)RA،
-S(O)₂ORA، -C(O)N(RA)₂، -C(S)N(RA)₂، glycosyl، -NO₂ و -PO(ORA)₂،
لكل نظام حلقة يظهر فيه Y، حيث ينتقى كل RA على حدة من المجموعة المتكونة من
H، -C₁-C₂₀ alkyl، -C₁-C₈ heteroalkyl، -C₆-C₁₄ aryl،
aralkyl، -C₁-C₁₀ heterocyclyl، -C₃-C₈ carbocyclyl، -C₁-C₂₀،
10 alkylN(R)₂، -C₁-C₂₀ alkylene، -C₁-C₈ heteroalkylene، -C₆-C₁₄،
arylene، aralkylene، -C₁-C₁₀ heterocyclo، -C₃-C₈ carbocyclo،
و -C₁-C₂₀ alkylN(R) و RF حيث يستبدل اختياريًا RA المذكور مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى
على حدة من R، وحيث يكون واحد من Y هو ثنائي التكافؤ ويرتبط مع L،
RF هو -N(R₆)QN(R₅)C(O)- ويرتبط مع L عند متجاور N(R₅) carbonyl،
15 حيث ينتقى R₅ و R₆ كل منهم على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C₁-C₈،
alkyl، -C₁-C₈ heteroalkyl، -C₆-C₁₄ aryl، -aralkyl، -C₁-C₁₀ heterocyclyl،
و -C₃-C₈ carbocyclyl، أو يرتبط R₅ أو R₆ مع كربون مستبدل على Q لتشكيل
حلقة -C₁-C₁₀ heterocyclic أو -C₆-C₁₄ heteroaryl، أو يرتبط R₅ و R₆ معا
لتشكيل نظام حلقة -C₁-C₁₀ heterocyclic أو -C₆-C₁₄ heteroaryl، وحيث Q
20 هو -C₁-C₈ alkylene، -C₁-C₈ heteroalkylene، -C₆-C₁₄،
-arylene، -aralkylene، -C₁-C₁₀ heterocyclo، أو -C₃-C₈ carbocyclo،
حيث يستبدل اختياريًا Q، R₅ و R₆ كل منهم على حدة مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة من
؛R

ينتقى كل Z على حدة من المجموعة المتكونة من H، و C1-C8 alkyl -، وحيث يستبدل اختياريًا كل C1-C8 alkyl المذكور مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة من R، لكل نظام حلقة يظهر فيه Z؛

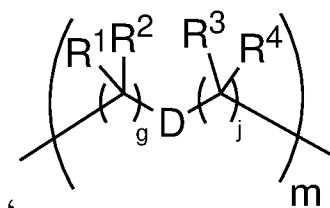
كل L1 و L2 هما على حدة رابطة مباشرة؛

ينتقى T من:

5



حيث T2 هو:



حيث يكون كل X1 على حدة هو رابطة، حيث يكون A1 و B1 كل منهم على حدة هو

10 =O، حيث يكون كل من g و j على حدة هما صفر و m هو ١، وحيث يكون D عبارة عن

bicyclo(1.1.1)pentane أو cubane، حيث يستبدل اختياريًا bicyclo(1.1.1)pentane أو

cubane المذكور مع -RE، -C(O)RE، -C(O)ORE، -N(RE)2، -N(R)C(O)RE

أو -N(R)C(O)ORE، ويستبدل D بصورة اختيارية إضافية مع ١ إلى ٢ R؛ و

حيث ينتقى RE كل على حدة من المجموعة المتكونة من H، و C1-C8 alkyl -، و C1-C8 -

15 heteroalkyl، -aryl، -aralkyl، -C1-C10 heterocyclyl، -C3-C8

carbocyclyl، -C(O)OC1-C8 alkyl، -C(O)N(C1-C8 alkyl)2، و -C(O)-halo،

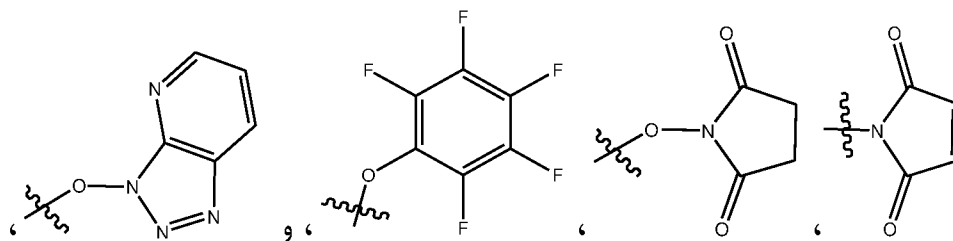
وحيث يستبدل اختياريًا RE كل على حدة مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة من R؛

L هو 1-3-LA-LB-(LC)، حيث ينتقى LA من المجموعة المتكونة

من -halo، -N(R)2، -CON(R)2، -S-aryl، مستبدل اختياريًا مع -NO2 أو -

20 CON(R)2، -S-heteroaryl، مستبدل اختياريًا مع -NO2، -alkyl-SO2-heteroaryl،

-arylSO2-heteroaryl-



LB هو LB1-LB2-LB3 حيث يكون LB1 غائبا أو يكون واحد أو أكثر من المكونات

المنقاة من المجموعة المتكونة من $-C(O)NR-$ ، $-C(S)-$ ، $-C(O)-$

$-C1-C6alkyl(OCH_2CH_2)1-6-$ ، $-C(O)NRC1-C6alkyl-$ ، $-C(O)C1-C6alkyl-$

$-C1-C$ ، $-C(O)C1-C6alkyl(OCH_2CH_2)1-6-$ ، $-C(O)C1-C6alkylNRC(O)-$ ، 5

$-C1-C6alkyl-S-S-C1-C6alkylNRC(O)CH_2$ ، $6alkyl(OCH_2CH_2)1-6-C(O)-$

$-C(O)C1-C6alkyl-NRC(O)$ ، $-C1-C6alkyl(OCH_2CH_2)1-6NRC(O)CH_2-$ ،

$-N=CR-phenyl-O-C1-C6$ ، $-N=CR-phenyl-O-C1-C6alkyl-$ ، $C1-6alkyl-$

$-C(O)C1-C6al$ ، $-C(O)-C1-C6alkyl(OCH_2CH_2)1-6NRC(O)-$ ، $alkyl-C(O)-$

$-C(O)C1-C6alkyl(OCH_2CH_2)1-6$ ، $kyl-phenyl(NR-C(O)C1-C6alkyl)1-4-$ 10

$-C(O)-CH(NR-C(O)C1-$ ، $-S-$ ، $-C1-C6alkyl-$ ، $-NRC(O)C1-C6alkyl-$

، $(-CH_2-CH_2-O-)1-20$ و $C6alkyl)-C1-C6alkyl-$

حيث LB2 هو AA0-12، حيث AA هو حمض أميني طبيعي، حمض أميني غير

طبيعي أو $-(CR15)_o-S-S-(CR15)_p-$ حيث o و p كل منهم على حدة عدد صحيح من ١

إلى ٢٠، 15

LB3 هو $-PABA-$ ، $-PABC-$ أو غائب؛

LC يكون غائب أو ينتقى على حدة من المجموعة المتكونة من $-C1-C6alkylene-$ ،

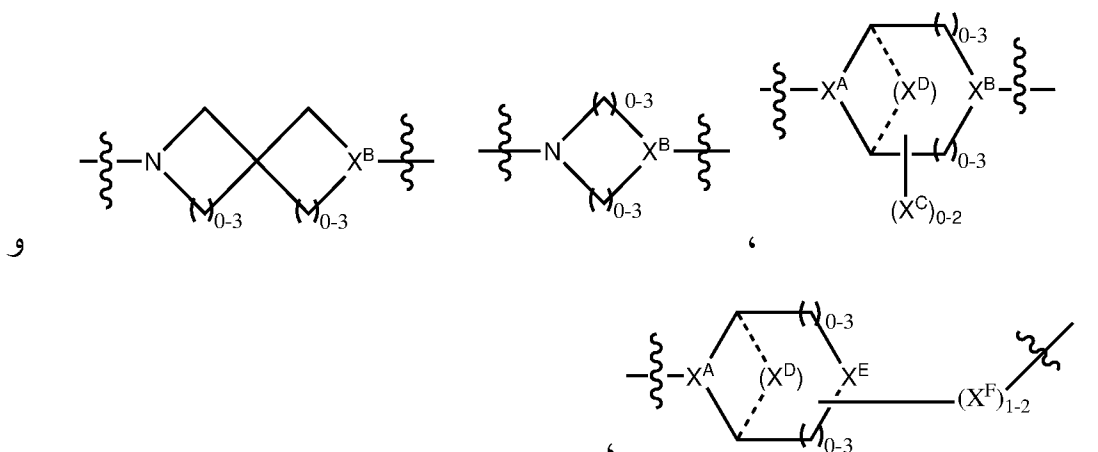
$-NRC1-C6al$ ، $-NRC3-C8-carbocyclylNR-$ ، $-NRC3-C8-heterocyclylNR-$

$-O(CR2)1-4S-S(C$ ، $-NRNR-$ ، $-NR-$ ، $-S-$ ، $-NRC1-C6alkylene-$ ، $kylNR-$

$-NRC1-C6alkyleneph$ ، $-NRC1-C6-alkylenephényleneNR-$ ، $(R2)1-4N(R)-$ 20

$-NRC(CO$ ، $-OC1-C6alkylS-SC1-C6alkylC(COOR)NR-$ ، $enyleneSO_2NR-$

، $(OR)C1-C6alkylS-SC1-C6alkylO-$



XA هو CR أو N،

XB هو CH، CR(C(R)2)1-3NR، CR(C(R)2)1-3O، 5

،CR-(C(R)2)1-3C(O)NRNR، CR(C(R)2)1-3C(O)NR

أو CR(C(R)2)1-3NRC(O)، CR(C(R)2)1-3NRNR، CR(C(R)2)1-3SO2NR

،N

كل XC هو R،

كل XD هو -(CH2)1-5-، أو يكون غائبا؛ 10

XE هو O، S، C(R)2، C(R)(C(R)2)1-3-NR2 أو NR و

كل XF هو (C(R)2)1-3-NR أو (C(R)2)1-3-O .C(R)2-(C(R)2)1-3-O

٣- مركب من الصيغة (IIIA):

(IIIA) AB-(L-P)1-20

أو ملح مقبول دوائيا من ذلك، حيث: 15

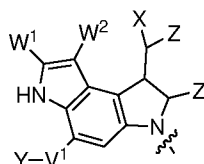
AB هو جسم مضاد؛

P هو:

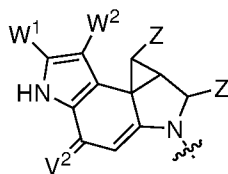
F1 - L1 - T - L2 - F2

حيث:

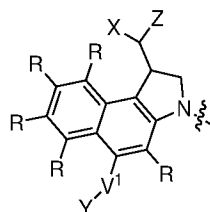
ينتقى F1 و F2 كل على حدة من أنظمة الحلقة (أ)، (ب)، (ج) و (د): 20



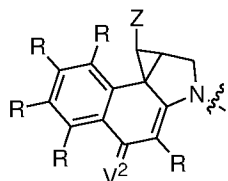
((أ)) نظام حلقة



((ب)) نظام حلقة



((ج)) نظام حلقة



((د)) نظام حلقة

5

ينتقى كل R على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C20 alkyl، -C2-C6

10 -NH(C1-C8، -NH2، alkoxy، hydroxyl، halo، -C2-C6 alkynyl، alkenyl

، -C6-C14 heteroaryl و -C6-C14 aryl، -NO2، -N(C1-C8 alkyl)2، alkyl)

حيث يرتبط اختياريًا اثنين أو أكثر من R لتشكيل حلقة أو حلقات، وحيث يستبدل

اختياريًا -C6-C14 aryl و -C6-C14 heteroaryl المذكورين مع ١ إلى ٥ بدائل تنتقى كل

على حدة من -C1-C10 alkyl، -C1-C10 alkoxy، -halo، -C1-C10

15 -N(C1-C8، -NH(C1-C8 alkyl)، -NH2، -trifluoromethyl، alkylthio

-NO2، -C1-C3 alkylthio، -C1-C10 alkyl-N(C1-C8 alkyl)2، alkyl)2

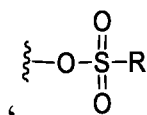
أو -C1-C10 heterocyclyl، لكل نظام حلقة يظهر فيه R؛

كل V1 هو على حدة رابطة، O، N(R) أو S، لكل نظام حلقة يظهر فيه V1؛

كل V2 هو على حدة O، N(R) أو S، لكل نظام حلقة يظهر فيه V2؛

يكون كل من W1 و W2 على حدة هو H، أو C1-C5 alkyl - لكل نظام حلقة حيث يظهر فيه W1 و W2؛

كل X هو على حدة ينتقى من -OH، -O-acyl، -azido، halo، cyanate، thiocyanate، isocyanate، thioisocyanate، أو



5

لكل نظام حلقة يظهر فيه X؛

كل Y ينتقى على حدة من رابطة، H، -C(O)RA، -C(S)RA، -C(O)ORA، -S(O)₂ORA، -C(O)N(RA)₂، -C(S)N(RA)₂، glycosyl، -NO₂ و -PO(ORA)₂، لكل نظام حلقة يظهر فيه Y، حيث ينتقى كل RA على حدة من H، C1-C20

alkyl، C1-C8 heteroalkyl، -C6-C14 aryl، aralkyl، C1-C10 10

heterocyclyl، C3-C8 carbocyclyl، -C1-C20 alkylN(R)₂، C1-C20

alkylene، C1-C8 heteroalkylene، -C6-C14 arylene،

aralkylene، C1-C10 heterocyclo، C3-C8 carbocyclo و C1-C20

-alkylN(R)، و RF حيث يستبدل اختياريًا RA المذكور مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة من

15 R، وحيث يكون واحد من Y هو ثنائي التكافؤ ويرتبط مع L،

RF هو -N(R6)QN(R5)C(O)- ويرتبط مع L عند متجاور N(R5) carbonyl،

حيث ينتقى R5 و R6 كل منهم على حدة من المجموعة المتكونة من H، C1-C8

alkyl، C1-C8 heteroalkyl، -C6-C14 aryl، aralkyl، C1-C10 heterocyclyl

و C3-C8 carbocyclyl، أو يرتبط R5 أو R6 مع كربون مستبدل على Q لتشكيل

20 حلقة C1-C10 heterocyclic أو -C6-C14 heteroaryl، أو يرتبط R5 و R6 معا

لتشكيل نظام حلقة C1-C10 heterocyclic أو -C6-C14 heteroaryl، وحيث Q

هو -C1-C8 alkylene، -C1-C8 heteroalkylene، -C6-C14

arylene، -aralkylene، -C1-C10 heterocyclo، أو -C3-C8 carbocyclo،

حيث يستبدل اختياريًا Q، R5 و R6 كل منهم على حدة مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة من

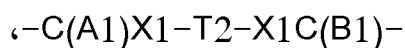
25 R؛

ينتقى كل Z على حدة من المجموعة المتكونة من H، و C1-C8 alkyl - وحيث يستبدل اختياريًا كل C1-C8 alkyl المذكور مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة من R، لكل نظام حلقة يظهر فيه Z؛

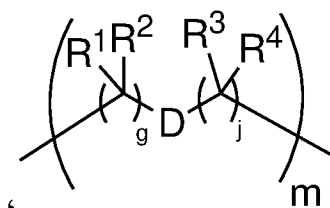
كل L1 و L2 هما على حدة رابطة مباشرة؛

ينتقى T من:

5



حيث T2 هو:



حيث يكون كل X1 على حدة هو رابطة، حيث يكون A1 و B1 كل منهم على حدة هو

10 =O، حيث يكون كل من g و j على حدة هما صفر و m هو ١، وحيث يكون D عبارة عن

bicyclo(1.1.1)pentane أو cubane، حيث يستبدل اختياريًا bicyclo(1.1.1)pentane أو

cubane المذكور مع -RE، -C(O)RE، -C(O)ORE، -N(RE)2، -N(R)C(O)RE

أو -N(R)C(O)ORE، ويستبدل D بصورة اختيارية إضافية مع ١ إلى ٢ R؛ و

حيث ينتقى RE كل على حدة من المجموعة المتكونة من H، C1-C8 alkyl، -C1-C8

15 heteroalkyl، -aryl، -aralkyl، -C1-C10 heterocyclyl، -C3-C8

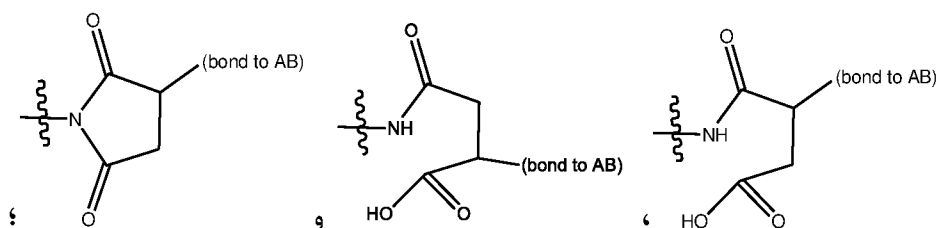
carbocyclyl، -C(O)OC1-C8 alkyl، -C(O)N(C1-C8 alkyl)2، و -C(O)-halo،

وحيث يستبدل اختياريًا RE كل على حدة مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة من R؛

L هو 1-3-LA-LB-(LC)؛

ينتقى LA من: رابطة مع AB، -NR- (رابطة مع AB)، alkyl-SO2-heteroaryl،

20 -arylSO2-heteroaryl،



AB = Bond to AB، رابطة مع AB،

LB هو LB1-LB2-LB3

حيث يكون LB1 غائبا أو يكون مكون واحد أو أكثر ينتقى من المجموعة المتكونة من -C(O)-،

-C(S)-، -C(O)NR-، -C(O)C1-C6alkyl-، -C(O)NRC1-C6alkyl-،

5 -C(O)C1-C6، -C(O)C1-C6alkylNRC(O)-، -C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-

-C1-C6alkyl، -C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-C(O)-، alkyl(OCH2CH2)1-6-

-C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6NRC(O)CH، -S-S-C1-C6alkylNRC(O)CH2-

-N=CR-phenyl-O-C1-C6، -C(O)C1-C6alkyl-NRC(O)C1-6alkyl-، 2-

-C(O)-C1-C6alkyl(OCH2، -N=CR-phenyl-O-C1-C6alkyl-C(O)-، alkyl-

10 -C(O)C1-C6alkyl-phenyl(NR-C(O)C1-C6alkyl)1-4-، CH2)1-6NRC(O)-

-، -C1-C6alkyl-، -C(O)C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-NRC(O)C1-C6alkyl-

-C(O)-CH(NR-C(O)C1-C6alkyl)-C1-C6alkyl-، S-

و 20-1(-CH2-CH2-O-)؛

LB2 هو AA0-12، حيث AA هو حمض أميني طبيعي، وحمض أميني غير طبيعي

15 أو (CR15)o-S-S-(CR15)p- حيث o و p كل منهم على حدة عدد صحيح من ١ إلى ٢٠،

LB3 هو -PABA-، -PABC- أو يكون غائبا؛

LC يكون غائبا أو ينتقى على حدة من المجموعة المتكونة

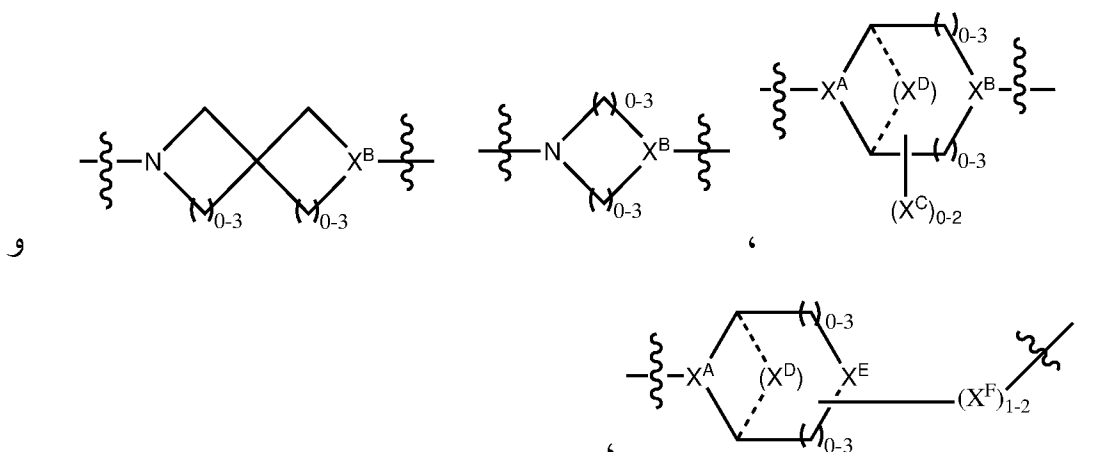
من -NRC3-C8-carbocy، -NRC3-C8-heterocyclylNR-، -C1-C6alkylene-

-NRNR، -NR-، -S-، -NRC1-C6alkylene-، -NRC1-C6alkylNR-، clylNR-

20 -، -NRC1-C6-alkylenephenyleneNR-، -O(CR2)1-4S-S(CR2)1-4N(R)-، -

-OC1-C6alkylS-SC1-C6alkylC(C، -NRC1-C6alkylenephenyleneSO2NR-

، -NRC(COOR)C1-C6alkylS-SC1-C6alkylO-، OOR)NR-



XA هو CR أو N،

XB هو CH، CR(C(R)2)1-3O، CR(C(R)2)1-3NR 5

،CR-(C(R)2)1-3C(O)NRNR، CR(C(R)2)1-3C(O)NR

أو CR(C(R)2)1-3NRC(O)، CR(C(R)2)1-3NRNR، CR(C(R)2)1-3SO2NR

،N

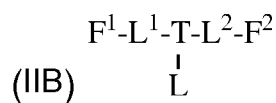
كل XC هو R،

كل XD هو -(CH2)1-5-، أو يكون غائبا؛ 10

XE هو O، S، C(R)2، C(R)(C(R)2)1-3-NR2، أو NR و

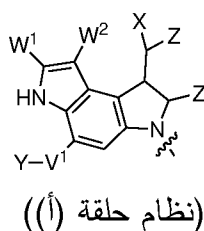
كل XF هو (C(R)2)1-3-NR أو (C(R)2)1-3-O

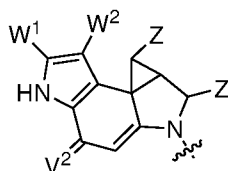
٤- مركب الصيغة (IIB):



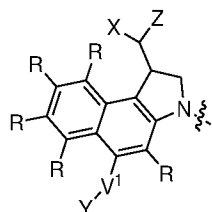
15 أو ملح مقبول دوائيا من ذلك، حيث:

ينتقى F1 و F2 كل على حدة من أنظمة الحلقة (أ)، (ب)، (ج) و (د):

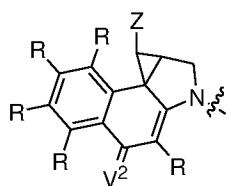




(نظام حلقة (ب))



(نظام حلقة (ج))



(نظام حلقة (د))؛

5

ينتقى كل R على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C20 alkyl، -C2-C6

-NH(C1-C8، -NH2، alkoxy، hydroxyl، halo، -C2-C6 alkynyl، alkenyl

، -C6-C14 heteroaryl، -C6-C14 aryl، -NO2، -N(C1-C8 alkyl)2، alkyl)

10 حيث يرتبط اختياريًا اثنين أو أكثر من R لتشكيل حلقة أو حلقات، وحيث يستبدل

اختياريًا -C6-C14 aryl و -C6-C14 heteroaryl المذكورين مع ١ إلى ٥ بدائل تنتقى كل

على حدة من -C1-C10 alkyl، -C1-C10 alkoxy، -halo، -C1-C10

-N(C1-C8، -NH(C1-C8 alkyl)، -NH2، -trifluoromethyl، alkylthio

-NO2، -C1-C3 alkylthio، -C1-C10 alkyl-N(C1-C8 alkyl)2، alkyl)2

15 أو -C1-C10 heterocyclyl؛ لكل نظام حلقة يظهر فيه R؛

كل V1 هو على حدة رابطة، O، N(R) أو S، لكل نظام حلقة يظهر فيه V1؛

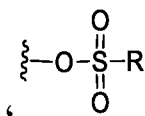
كل V2 هو على حدة O، N(R) أو S، لكل نظام حلقة يظهر فيه V2؛

يكون كل من W1 و W2 على حدة هو H، أو -C1-C5 alkyl، لكل نظام حلقة يظهر

فيه W1 و W2؛

20 كل X هو على حدة -OH، -O-acyl، azido، halo، cyanate، thiocyanate،

أو thioisocyanate، isocyanate



لكل نظام حلقة يظهر فيه X؛

كل Y ينتقى على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C6

-C(O)N(RA)2، -S(O)2ORA، -C(O)ORA، -C(S)RA، -C(O)RA، alkyl-RA

5 -C(S)N(RA)2، glycosyl، -NO2، -PO(ORA)2، لكل نظام حلقة يظهر فيه Y، حيث

ينتقى كل RA على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C20 alkyl، -C1-C8

-C3-C8، -C1-C10 heterocyclyl، aralkyl، -C6-C14 aryl، heteroalkyl

carbocyclyl و -C1-C20 alkylN(R)2، حيث يستبدل اختياريًا -C1-C20

alkyl، -C1-C8 heteroalkyl، -C6-C14 aryl، aralkyl، -C1-C10

10 -C3-C8 carbocyclyl، heterocyclyl و -C1-C20 alkylN(R)2 المذكورين مع ١ إلى ٣

بدائل تنتقى على حدة من R؛

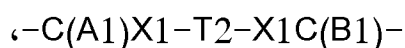
ينتقى كل Z على حدة من المجموعة المتكونة من H، و -C1-C8 alkyl وحيث يستبدل

اختياريًا كل C1-C8 alkyl المذكور مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة من R، لكل نظام حلقة

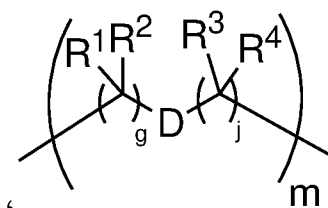
يظهر فيه Z؛

15 كل L1 و L2 هما على حدة رابطة مباشرة؛

ينتقى T من:



حيث T2 هو:



20 حيث يكون كل X1 على حدة هو رابطة، حيث يكون A1 و B1 كل منهم على حدة هو

=O، حيث يكون كل من g و j على حدة هما صفر و m هو ١، وحيث يكون D عبارة عن

bicyclo(1.1.1)pentane أو cubane، حيث يستبدل اختياريًا bicyclo(1.1.1)pentane أو

cubane المذكور مع عضو واحد من المجموعة المنتقاة من -N(RE)C(O) حيث يرتبط

carbonyl مع L، و-C(O)- حيث يرتبط carbonyl مع L، ويستبدل بصورة اختيارية إضافية مع ١ إلى ٢ R؛

حيث ينتقى كل RE على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C8

alkyl، -C1-C8 heteroalkyl، -aryl، -aralkyl، -C1-C10

5 heterocyclyl، -C3-C8 carbocyclyl، -C(O)OC1-C8 alkyl، -C(O)N(C1-C8

2 alkyl)، و-C(O)-halo، وحيث يستبدل كل RE اختياريًا مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة

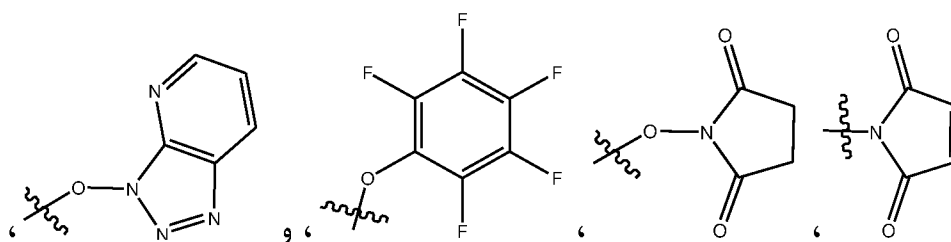
من R؛

L هو 1-3-LA-LB-(LC)؛

حيث ينتقى LA من halo، -N(R)2، -CON(R)2، -S-aryl، مستبدل اختياريًا مع -NO2

10 أو 2-CON(R)، -S-heteroaryl، مستبدل اختياريًا مع -NO2، -alkyl-SO2-heteroaryl،

-arylSO2-heteroaryl-



LB هو LB1-LB2-LB3

حيث يكون LB1 غائبًا أو يكون واحد أو أكثر من المكونات المنتقاة من المجموعة المتكونة

15 من -C(O)-، -C(S)-، -C(O)NR-، -C(O)C1-C6alkyl-

-C(O)C1-C6alkyl، -C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-، -C(O)NRC1-C6alkyl-

-C1-C6alkyl(OCH2CH2)1، -C(O)C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-، NRC(O)-

-C1-C6alkyl(O، -C1-C6alkyl-S-S-C1-C6alkylNRC(O)CH2-، -6-C(O)-

-N=C، -C(O)C1-C6alkyl-NRC(O)C1-6alkyl-، CH2CH2)1-6NRC(O)CH2-

-C(O، -N=CR-phenyl-O-C1-C6alkyl-C(O)-، R-phenyl-O-C1-C6alkyl- 20

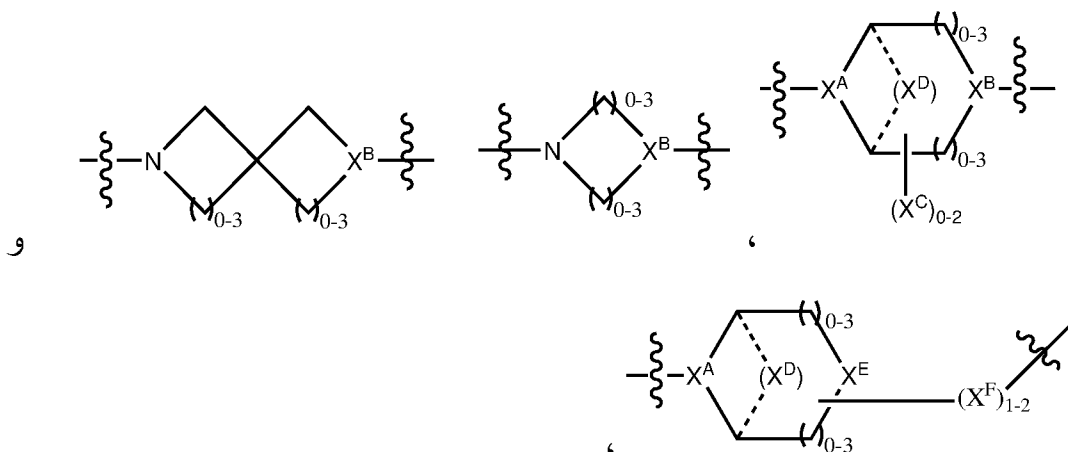
-C(O)C1-C6alkyl-phenyl(NR-C(،)-C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6NRC(O)-

-C(O)C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-NRC(O)C1-C6alk، O)C1-C6alkyl)1-4-

-C(O)-CH(NR-C(O)C1-C6alkyl)-C1-C6alkyl-، -S-، -C1-C6alkyl-، yl-
و 20-1(-CH2-CH2-O-)؛

LB2 هو AA0-12، حيث AA هو حمض أميني طبيعي، حمض أميني غير طبيعي
أو p-(CR15)S-S-(CR15)o حيث o و p كل منهم على حدة عدد صحيح من ١ إلى ٢٠،
LB3 هو -PABA-، -PABC- أو يكون غائبا؛ 5

LC يكون غائبا أو ينتقى على حدة من المجموعة المتكونة من -C1-C6alkylene-،
-NRC1-C6al، -NRC3-C8-carbocyclylNR-، -NRC3-C8-heterocyclylNR-
-O(CR2)1-4S-S(C، -NRNR-، -NR-، -S-، -NRC1-C6alkylene-، kylNR-
-NRC1-C6alkyleneph، -NRC1-C6-alkylenephényleneNR-، R2)1-4N(R)-
-NRC(CO، -OC1-C6alkylS-SC1-C6alkylC(COOR)NR-، enyleneSO2NR- 10
،(OR)C1-C6alkylS-SC1-C6alkylO-



حيث

XA هو CR أو N، 15

XB هو CH، CR(C(R)2)1-3NR، CR(C(R)2)1-3O،

CR-(C(R)2)1-3C(O)NRNR، CR(C(R)2)1-3C(O)NR

أو CR(C(R)2)1-3NRC(O)، CR(C(R)2)1-3NRNR، CR(C(R)2)1-3SO2NR

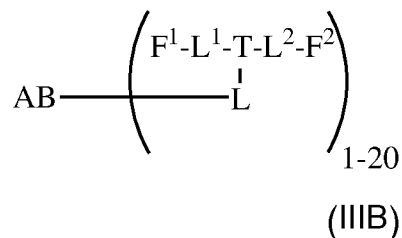
؛N

كل XC هو R؛ 20

كل XD هو -(CH2)1-5-، أو يكون غائبا؛

XE هو O ، S ، C(R)₂ ، C(R)(C(R)₂)₁₋₃-NR₂ أو NR ، و
كل XF هو (C(R)₂)₁₋₃-NR أو (C(R)₂)₁₋₃-O .

٥- مركب من الصيغة IIIB:

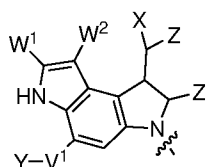


5

أو ملح مقبول دوائيا من ذلك، حيث:

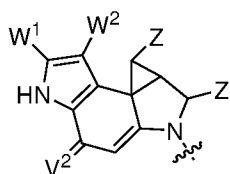
AB هو جسم مضاد؛

ينتقى F1 و F2 كل منهم على حدة من أنظمة الحلقة (أ)، (ب)، (ج) و (د):

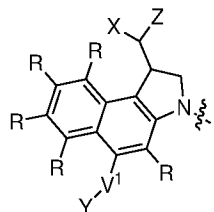


(نظام حلقة (أ))

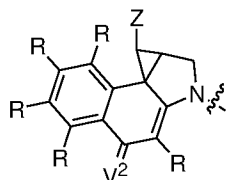
10



(نظام حلقة (ب))



(نظام حلقة (ج))



(نظام حلقة (د))؛

15

ينتقى R كل على حدة من المجموعة المتكونة من H ، alkyl -C1-C20 ، -C2-C6

-NH(C1-C8 ، -NH₂ ، alkoxy ، hydroxyl ، halo ، -C2-C6 alkynyl ، alkenyl

(alkyl)², -N(C1-C8 alkyl)², -NO₂, -C6-C14 aryl و -C6-C14 heteroaryl،

حيث يرتبط اختياريًا اثنين أو أكثر من R لتشكيل حلقة أو حلقات، وحيث يستبدل

اختياريًا -C6-C14 aryl و -C6-C14 heteroaryl المذكورين مع ١ إلى ٥ بدائل تنتقى كل

على حدة من -C1-C10 alkyl، -C1-C10 alkoxy، -halo، -C1-C10

5 alkylthio، -trifluoromethyl، -NH₂، -NH(C1-C8 alkyl)، -N(C1-C8

2، -C1-C3 alkylthio، -C1-C10 alkyl-N(C1-C8 alkyl)²، -NO₂

أو -C1-C10 heterocyclyl، لكل نظام حلقة يظهر فيه R؛

كل V1 هو على حدة رابطة، O، N(R) أو S، لكل نظام حلقة يظهر فيه V1؛

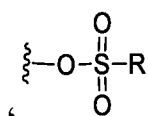
كل V2 هو على حدة O، N(R) أو S، لكل نظام حلقة يظهر فيه V2؛

10 يكون كل من W1 و W2 على حدة هو H، أو -C1-C5 alkyl، لكل نظام حلقة يظهر

فيه W1 و W2؛

كل X هو على حدة -OH، -O-acyl، -azido، halo، cyanate، thiocyanate،

أو isocyanate، thioisocyanate



15 لكل نظام حلقة يظهر فيه X؛

كل Y ينتقى على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C6

-C(O)N(RA)²، -S(O)₂ORA، -C(O)ORA، -C(S)RA، -C(O)RA، alkyl-RA

2، -C(S)N(RA)²، glycosyl، -NO₂ و -PO(ORA)₂، لكل نظام حلقة يظهر فيه Y، حيث

ينتقى كل RA على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C20 alkyl، -C1-C8

20 heteroalkyl، -C6-C14 aryl، aralkyl، -C1-C10 heterocyclyl، -C3-C8

carbocyclyl و -C1-C20 alkylN(R)²، حيث يستبدل اختياريًا -C1-C20

alkyl، -C1-C8 heteroalkyl، -C6-C14 aryl، aralkyl، -C1-C10

heterocyclyl، -C3-C8 carbocyclyl و -C1-C20 alkylN(R)² المذكورين مع ١ إلى ٣

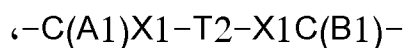
بدائل تنتقى على حدة من R؛

ينتقى كل Z على حدة من المجموعة المتكونة من H، و C1-C8 alkyl - وحيث يستبدل اختياريًا كل C1-C8 alkyl المذكور مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة من R، لكل نظام حلقة يظهر فيه Z؛

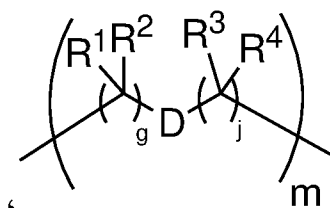
كل L1 و L2 هما على حدة رابطة مباشرة؛

ينتقى T من:

5



حيث T2 هو:



حيث يكون كل X1 على حدة هو رابطة، حيث يكون A1 و B1 كل منهم على حدة هو

=O، حيث يكون كل من g و j على حدة هما صفر و m هو ١، وحيث يكون D عبارة عن

bicyclo(1.1.1)pentane أو cubane، حيث يستبدل اختياريًا bicyclo(1.1.1)pentane أو

cubane المذكور مع عضو واحد من المجموعة المنتقاة من -N(RE)C(O) حيث يرتبط

carbonyl مع L، و -C(O)- حيث يرتبط carbonyl مع L، ويستبدل بصورة اختيارية إضافية

مع ١ إلى ٢ R؛

حيث ينتقى كل RE على حدة من المجموعة المتكونة من H، C1-C8 - 15

alkyl، -C1-C8 heteroalkyl، -aryl، -aralkyl، -C1-C10

heterocyclyl، -C3-C8 carbocyclyl، -C(O)OC1-C8 alkyl، -C(O)N(C1-C8

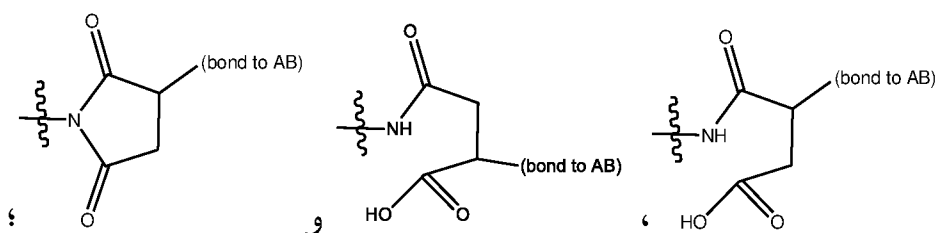
2) alkyl، و -C(O)-halo، وحيث يستبدل كل RE اختياريًا مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة

من R؛

L هو 1-3 LA-LB-(LC)؛ 20

ينتقى LA من: رابطة مع AB، -NR- (رابطة مع AB)، alkyl-SO2-heteroaryl،

-arylSO2-heteroaryl-



AB = Bond to AB

LB هو LB1-LB2-LB3

حيث يكون LB1 غائبا أو يكون واحد أو أكثر من المكونات المنتقاة من المجموعة

5 المتكونة من -C(O)C1-C6alkyl-، -C(O)NR-، -C(S)-، -C(O)-

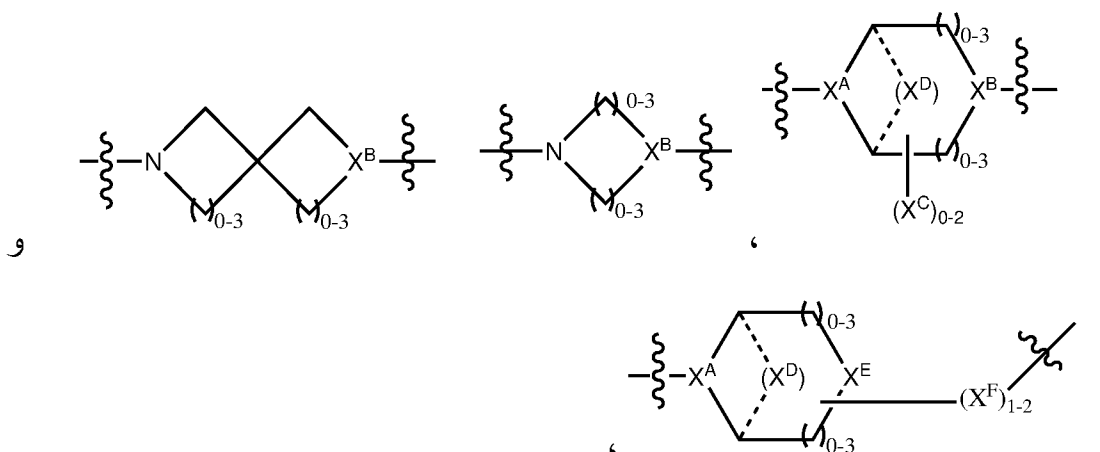
-C(O)C1-C6alkyl، -C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-، -C(O)NRC1-C6alkyl-
-C1-C6alkyl(OCH2CH2)1، -C(O)C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-، NRC(O)-
-C1-C6alkyl(O، -C1-C6alkyl-S-S-C1-C6alkylNRC(O)CH2-، -6-C(O)-
-N=C، -C(O)C1-C6alkyl-NRC(O)C1-6alkyl-، CH2CH2)1-6NRC(O)CH2-
-C(O، -N=CR-phenyl-O-C1-C6alkyl-C(O)-، R-phenyl-O-C1-C6alkyl- 10
-C(O)C1-C6alkyl-phenyl(NR-C(، -C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6NRC(O)-
-C(O)C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-NRC(O)C1-C6alk، O)C1-C6alkyl)1-4-
-C(O)-CH(NR-C(O)C1-C6alkyl)-C1-C6alkyl-، -S-، -C1-C6alkyl-، yl-
و(-CH2-CH2-O-)1-20؛

15 LB2 هو AA0-12، حيث AA هو حمض أميني طبيعي، حمض أميني غير طبيعي

أو (CR15)o-S-S-(CR15)p- حيث o و p كل منهم على حدة عدد صحيح من ١ إلى ٢٠،
LB3 هو -PABA-، -PABC- أو يكون غائبا؛

LC يكون غائبا أو ينتقى على حدة من المجموعة المتكونة من -C1-C6alkylene-

-NRC3-C8-carbocyclyl-NR-، -NRC3-C8-heterocyclylNR-
-O(C، -NRNR-، -NR-، -S-، -NRC1-C6alkylene-، -NRC1-C6alkylNR- 20
-NRC1، -NRC1-C6-alkylenephenyleneNR-، R2)1-4S-S(CR2)1-4N(R)-
-OC1-C6alkylS-SC1-C6alkylC(COOR)، -C6alkylenephenyleneSO2NR-
، -NRC(COOR)C1-C6alkylS-SC1-C6alkylO-، NR-



حيث

X^A هو CR أو N،

X^B هو CH، $CR(C(R)2)1-3O$ ، $CR(C(R)2)1-3NR$ ، $CR(C(R)2)1-3C(O)NRNR$ ، $CR(C(R)2)1-3C(O)NR$ ، $CR(C(R)2)1-3NRC(O)$ ، $CR(C(R)2)1-3NRNR$ ، $CR(C(R)2)1-3SO2NR$ أو $CR(C(R)2)1-3NR$ ؛

كل X^C هو R؛

كل X^D هو $-(CH2)1-5-$ ، أو يكون غائباً؛

X^E هو O، S، $C(R)2$ ، $C(R)(C(R)2)1-3-NR2$ أو NR، و

كل X^F هو $(C(R)2)1-3-NR$ أو $(C(R)2)1-3-O$ ؛

٦- المركب من عنصر الحماية ١، حيث:

ينتقى كل R على حدة من المجموعة المتكونة من H، $C1-C20$ alkyl و $-NH2$ ؛

كل $V1$ هو على حدة O أو $N(R)$ لكل نظام حلقة يظهر فيه $V1$ ؛

كل $V2$ هو على حدة O أو $N(R)$ لكل نظام حلقة يظهر فيه $V2$ ؛

يكون كل من $W1$ و $W2$ على حدة هو H، أو $C1-C5$ alkyl، لكل نظام حلقة يظهر

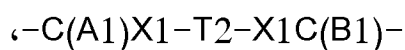
فيه $W1$ و $W2$ ؛

كل X هو على حدة halo، لكل نظام حلقة يظهر فيه X؛

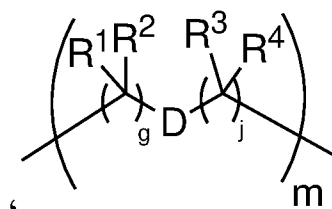
ينتقى Y كل منهم على حدة من المجموعة المتكونة من

H، $-C(O)RA$ ، $-C(O)N(RA)2$ ، glycosyl، $-NO2$ و $-PO(ORA)2$ ، لكل نظام حلقة

يظهر فيه Y، حيث ينتقى RA كل منهم على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C20-alkyl، -C1-C8 heteroalkyl، -C3-C8 carbocyclyl و -C1-C20 alkylN(R)2، حيث يستبدل اختياريًا -C1-C20 alkyl، -C1-C8 heteroalkyl، -C3-C8 carbocyclyl و -C1-C20 alkylN(R)2 المذكورين مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة من R؛
5 كل L1 و L2 هما على حدة رابطة مباشرة؛ و
ينتقى T من:

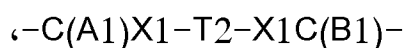


حيث T2 هو:

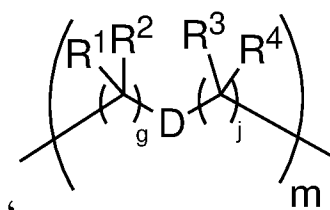


10 حيث يكون كل X1 هو رابطة، حيث يكون A1 و B1 كل منهم على حدة هو =O، حيث يكون كل من g و j على حدة هما صفر و m هو ١، وحيث يكون D عبارة عن bicyclo(1.1.1)pentane أو cubane، حيث يستبدل اختياريًا bicyclo(1.1.1)pentane أو cubane المذكور مع -NH2، -N(R)C(O)H أو -N(R)C(O)OH.
15 ٧- المركب من أي من عناصر الحماية ٢-٣، حيث:
ينتقى R كل منهم على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C20 alkyl و -NH2؛
كل V1 هو على حدة O أو N(R) لكل نظام حلقة يظهر فيه V1؛
كل V2 هو على حدة O أو N(R) لكل نظام حلقة يظهر فيه V2؛
20 يكون كل من W1 و W2 على حدة هو H، أو -C1-C5 alkyl لكل نظام حلقة يظهر فيه W1 و W2؛
كل X هو على حدة halo، لكل نظام حلقة يظهر فيه X؛
كل Y ينتقى على حدة من المجموعة المتكونة من رابطة، H، -C(S)RA، -C(O)RA، -NO2، glycosyl، -C(S)N(RA)2، -C(O)N(RA)2، -S(O)2ORA، -C(O)ORA

- و $2PO(ORA)-$ ، لكل نظام حلقة يظهر فيه Y، حيث ينتقى كل RA على حدة من
H، $-C_1-C_{20}$ alkyl، $-C_1-C_8$ heteroalkyl، $-C_6-C_{14}$ aryl،
 $-C_1-C_{20}$ aralkyl، $-C_1-C_{10}$ heterocyclyl، $-C_3-C_8$ carbocyclyl،
 $-C_6-C_{14}$ alkylN(R) $_2$ ، $-C_1-C_8$ heteroalkylene، $-C_1-C_{20}$ alkylene،
5 aralkylene، $-C_1-C_{10}$ heterocyclo، $-C_3-C_8$ carbocyclo،
و $2-C_1-C_{20}$ alkylN(R)، و RF حيث يستبدل اختياريًا RA المذكور مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى
على حدة من R، وحيث يكون واحد من Y هو ثنائي التكافؤ ويرتبط مع L،
RF هو $-N(R_6)QN(R_5)C(O)-$ ويرتبط مع L عند متجاور $N(R_5)$ carbonyl،
حيث ينتقى R_5 و R_6 كل منهم على حدة من المجموعة المتكونة من H، $-C_1-C_8$ alkyl،
10 و $-C_1-C_8$ heteroalkyl، أو يرتبط R_5 أو R_6 مع كربون مستبدل مع Q لتشكيل
حلقة $-C_1-C_{10}$ heterocyclic أو $-C_6-C_{14}$ heteroaryl، أو يرتبط R_5 و R_6 معا
لتشكيل نظام حلقة $-C_1-C_{10}$ heterocyclic أو $-C_6-C_{14}$ heteroaryl، وحيث Q
هو $-C_1-C_8$ alkylene، $-C_6-C_{14}$ arylene، أو $-C_3-C_8$ carbocyclo، حيث
يستبدل Q، R_5 و R_6 كل منهم على حدة مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة من R؛
15 ينتقى كل L_1 و L_2 على حدة من رابطة مباشرة؛ و
ينتقى T من:



حيث T_2 هو:

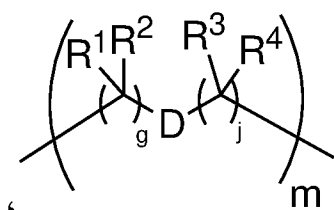


- 20 حيث يكون كل X_1 هو رابطة، حيث يكون A_1 و B_1 كل منهم على حدة هو $=O$ ، حيث
يكون كل من g و j على حدة هما صفر و m هو ١، وحيث يكون D عبارة عن
bicyclo(1.1.1)pentane أو cubane، حيث يستبدل اختياريًا bicyclo(1.1.1)pentane أو
cubane المذكور مع $-NH_2$ ، $-N(R)C(O)H$ أو $-N(R)C(O)OH$.
٨- المركب من أي من عناصر الحماية ٤-٥، حيث:

ينتقى R كل على حدة من المجموعة المتكونة من H، C1-C20 alkyl و-NH2؛
كل V1 هو على حدة O أو N(R) لكل نظام حلقة يظهر فيه V1؛
كل V2 هو على حدة O أو N(R) لكل نظام حلقة يظهر فيه V2؛
يكون كل من W1 وW2 على حدة هو H، أو C1-C8 alkyl، لكل نظام حلقة يظهر
5 فيه W1 وW2؛

كل X هو على حدة halo، لكل نظام حلقة يظهر فيه X؛
ينتقى Y كل منهم على حدة من المجموعة المتكونة من
H، C(O)RA، -C(O)N(RA)2، glycosyl، -NO2 و-PO(ORA)2، لكل نظام حلقة
يظهر فيه Y، حيث ينتقى RA كل منهم على حدة من المجموعة المتكونة من H، C1-C20
10 alkyl، C1-C8 heteroalkyl، -C3-C8 carbocyclyl و-C1-C20 alkylN(R)2،
حيث يستبدل اختياريًا C1-C20 alkyl، -C1-C8 heteroalkyl، -C3-C8 carbocyclyl
و-C1-C20 alkylN(R)2 المذكورين مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة من R؛
كل L1 وL2 هما على حدة رابطة مباشرة؛ و

T هو -C(A1)X1-T2-X1C(B1)-، حيث T2 هو:

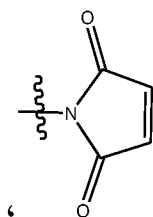


15

حيث يكون كل X1 عبارة عن رابطة، حيث يكون A1 وB1 كل منهم على حدة هو =O،
حيث يكون كل من g وj على حدة هما صفر و m هو ١، وحيث يكون D عبارة عن
bicyclo(1.1.1)pentane أو cubane، حيث يستبدل اختياريًا bicyclo(1.1.1)pentane أو
cubane المذكور مع -NH2، -N(R)C(O)H أو -N(R)C(O)OH.

20 ٩- المركب من أي من عناصر الحماية ٢ و ٤، حيث:

ينتقى LA من المجموعة المتكونة من halo، -N(R)2، -CON(R)2، -S-aryl،
مستبدل اختياريًا مع -NO2 أو -CON(R)2، -S-heteroaryl، مستبدل اختياريًا مع -NO2،
و arylSO2-heteroaryl-، alkyl-SO2-heteroaryl



LB هو LB1-LB2-LB3 حيث يكون LB1 غائباً أو يكون مكون واحد أو أكثر منتقى

من المجموعة المتكونة من -C(O)C1-C6alkyl-، -C(O)NR-، -C(S)-، -C(O)-، -C(O)C1-C6alkyl، -C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-، -C(O)NRC1-C6alkyl-، -C1-C6alkyl(OCH2CH2)1، -C(O)C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-، NRC(O)-، -C1-C6alkyl(O، -C1-C6alkyl-S-S-C1-C6alkylNRC(O)CH2-، -6-C(O)-، -C(O، -C(O)C1-C6alkyl-NRC(O)C1-6alkyl-، CH2CH2)1-6NRC(O)CH2-، -C(O)C1-C6alkyl-phenyl(NR-C(،)-C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6NRC(O)-، -C(O)C1-C6alkyl(OCH2CH2)1-6-NRC(O)C1-C6alk، O)C1-C6alkyl)1-4-، -C(O)-CH(NR-C(O)C1-C6alkyl)-C1-C6alkyl-، -S-، -C1-C6alkyl-، yl- 10

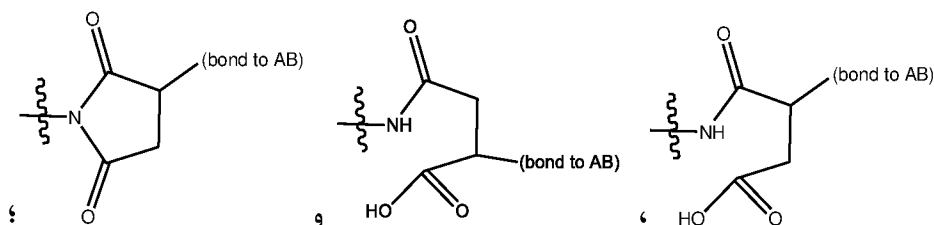
و 20-1(-CH2-CH2-O-)، حيث LB2 هو AA0-12، حيث AA هو حمض أميني طبيعي، حمض أميني غير طبيعي أو (CR15)o-S-S-(CR15)p- حيث يكون o و p كل منهم على حدة عدد صحيح من ١ إلى ٢٠، و LB3 هو -PABA-، -PABC- أو يكون غائباً؛

و

15 يكون LC غائباً.

١٠- المركب من أي من عناصر الحماية ٣ و ٥، حيث:

ينتقى LA من: رابطة مع AB، -NR- (رابطة مع AB)، alkyl-SO2-heteroaryl، arylSO2-heteroaryl-

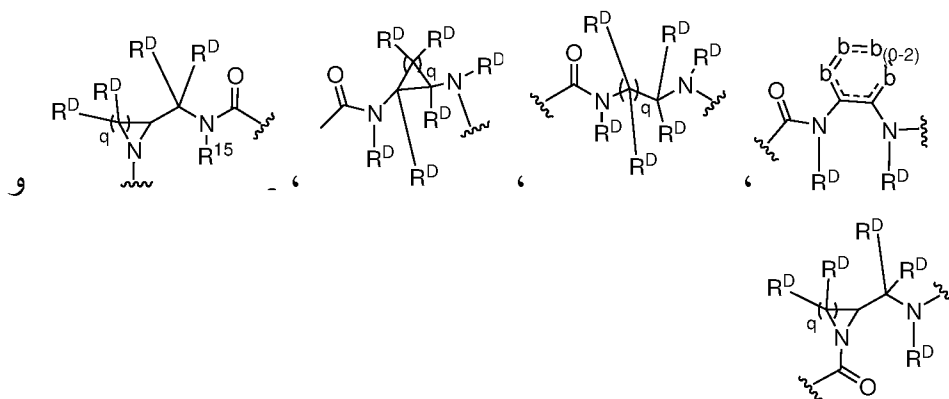


20 LB هو LB1-LB2-LB3 حيث يكون LB1 غائباً أو يكون مكون واحد أو أكثر ينتقى

من المجموعة المتكونة من -C(O)C1-C6alkyl-، -C(O)NR-، -C(S)-، -C(O)-،

$-C(O)C1-C6alkyl$ ، $-C1-C6alkyl(OCH_2CH_2)_1-6-$ ، $-C(O)NRC1-C6alkyl-$
 $-C1-C6alkyl(OCH_2CH_2)_1$ ، $-C(O)C1-C6alkyl(OCH_2CH_2)_1-6-$ ، $NRC(O)-$
 $-C1-C6alkyl(O$ ، $-C1-C6alkyl-S-S-C1-C6alkylNRC(O)CH_2-$ ، $-6-C(O)-$
 $-C(O$ ، $-C(O)C1-C6alkyl-NRC(O)C1-6alkyl-$ ، $CH_2CH_2)_1-6NRC(O)CH_2-$
 $-C(O)C1-C6alkyl-phenyl(NR-C($ ، $-C1-C6alkyl(OCH_2CH_2)_1-6NRC(O)-$ 5
 $-C(O)C1-C6alkyl(OCH_2CH_2)_1-6-NRC(O)C1-C6alk$ ، $O)C1-C6alkyl)_1-4-$
 $-C(O)-CH(NR-C(O)C1-C6alkyl)-C1-C6alkyl-$ ، $-S-$ ، $-C1-C6alkyl-$ ، $yl-$
 و 20-1 ($-CH_2-CH_2-O-$) ، حيث LB2 هو AA0-12 ، حيث AA هو حمض أميني
 طبيعي ، حمض أميني غير طبيعي أو $(CR_{15})_o-S-S-(CR_{15})_p-$ حيث o و p كل منهم
 10 على حدة عدد صحيح من 1 إلى 20 ، و LB3 هو $-PABA-$ ، $-PABC-$ أو يكون غائبا؛ و
 LC يكون غائبا.

١١- المركب طبقا لعنصر الحماية ٢ أو ٣، حيث ينتقى RF من:



حيث q هو ١-١٠، وكل b هو على حدة N، CRD، NRD، O أو S؛ و
حيث ينتقى كل RD على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C8
alkyl، -C(O)-C1-C8 alkyl، -C1-C8 heteroalkyl، -C6-C14
-aralkyl، aryl، -C1-C10 heterocycllyl، -C3-C8
carbocycllyl، -C(O)OC1-C8 alkyl، -C(O)N(C1-C8 alkyl)2، و halo-
يستبدل اختياريًا مع RE.

١٢- المركب من عنصر الحماية ١، حيث كل V1 هو O، لكل نظام حلقة يظهر فيه V1؛ وينتقي كل Y على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C(O)N(RA)2، -C(S)N(RA)2،

2-PO(ORA)- glycosyl لكل نظام حلقة يظهر فيه Y، حيث ينتقى كل RA على حدة من المجموعة المتكونة من H، -C1-C20 alkyl، و-C1-C20 alkylN(R)2، وحيث يستبدل اختياريًا -C1-C20 alkyl، و-C1-C20 alkylN(R)2 المذكوران مع ١ إلى ٣ بدائل تنتقى على حدة من R.

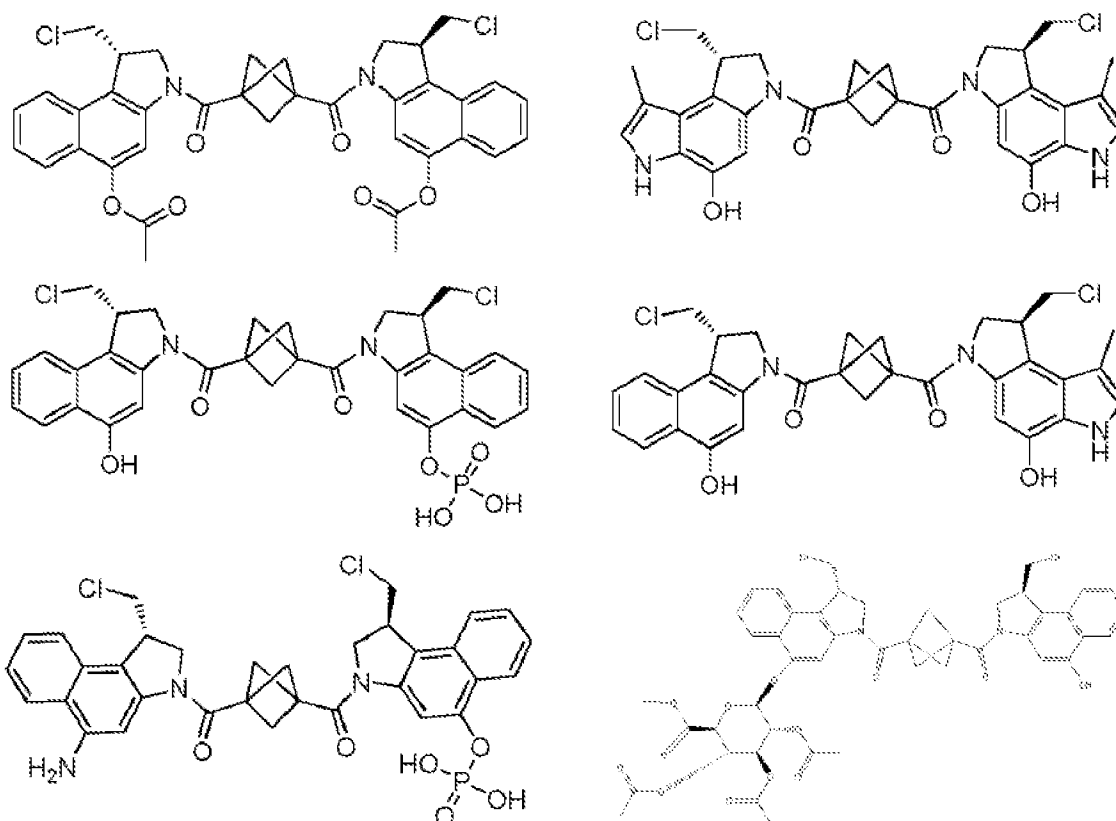
5 ١٣- المركب طبقا لأي واحد من عناصر الحماية ١-٥، حيث يكون واحد أو أكثر من W هو C1-C3 alkyl.

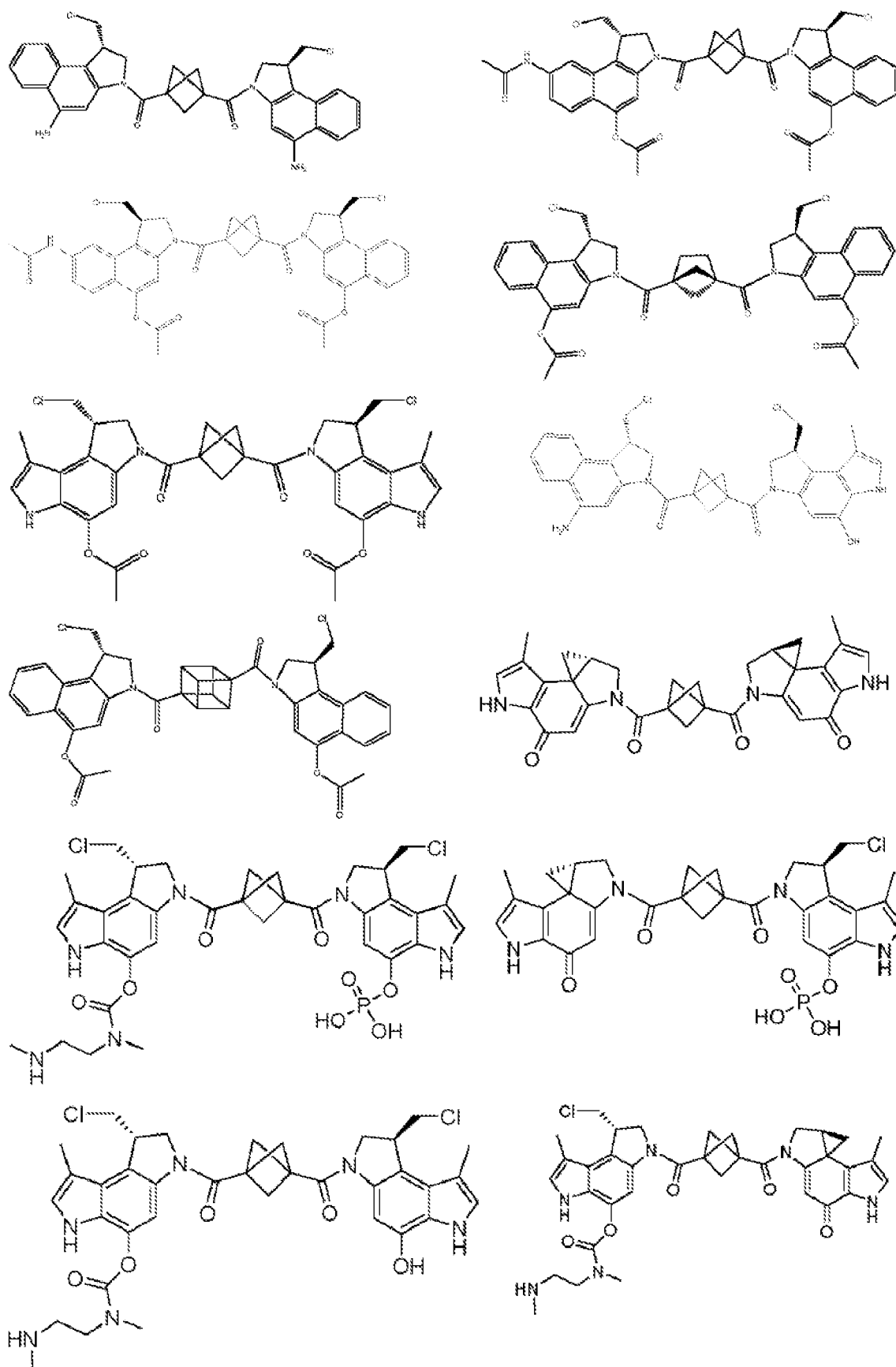
١٤- المركب طبقا لأي واحد من عناصر الحماية ١-٥، حيث يكون واحد أو أكثر من X عبارة عن chloro.

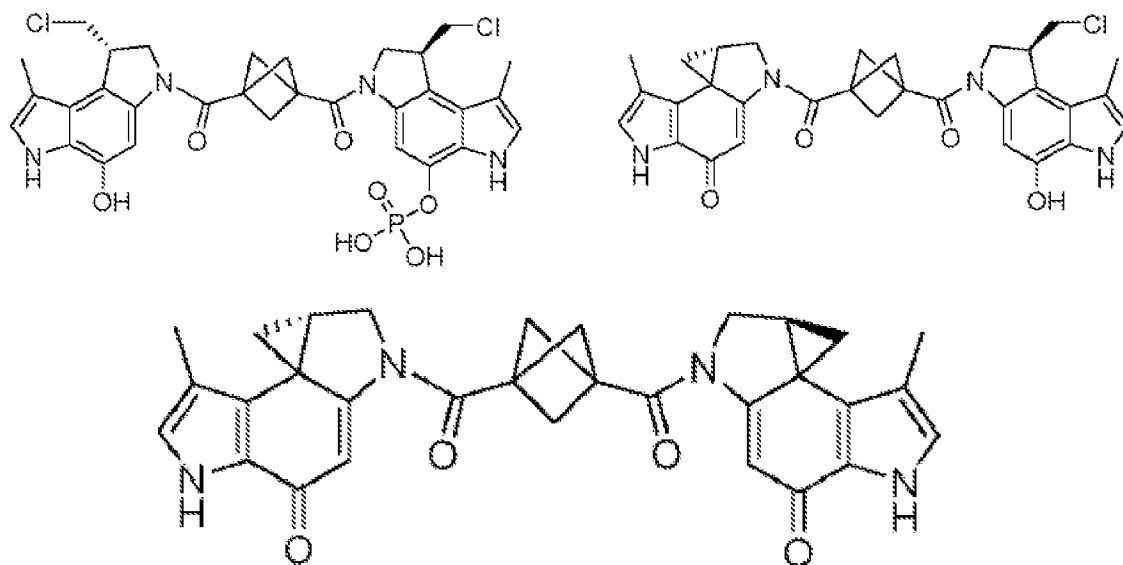
١٥- المركب طبقا لأي واحد من عناصر الحماية ١-٥، حيث يكون واحد من Y هو H أو - C(O)C1-C10alkyl 10

١٦- المركب طبقا لأي واحد من عناصر الحماية ١-٥، حيث يكون واحد أو أكثر من Z هو H.

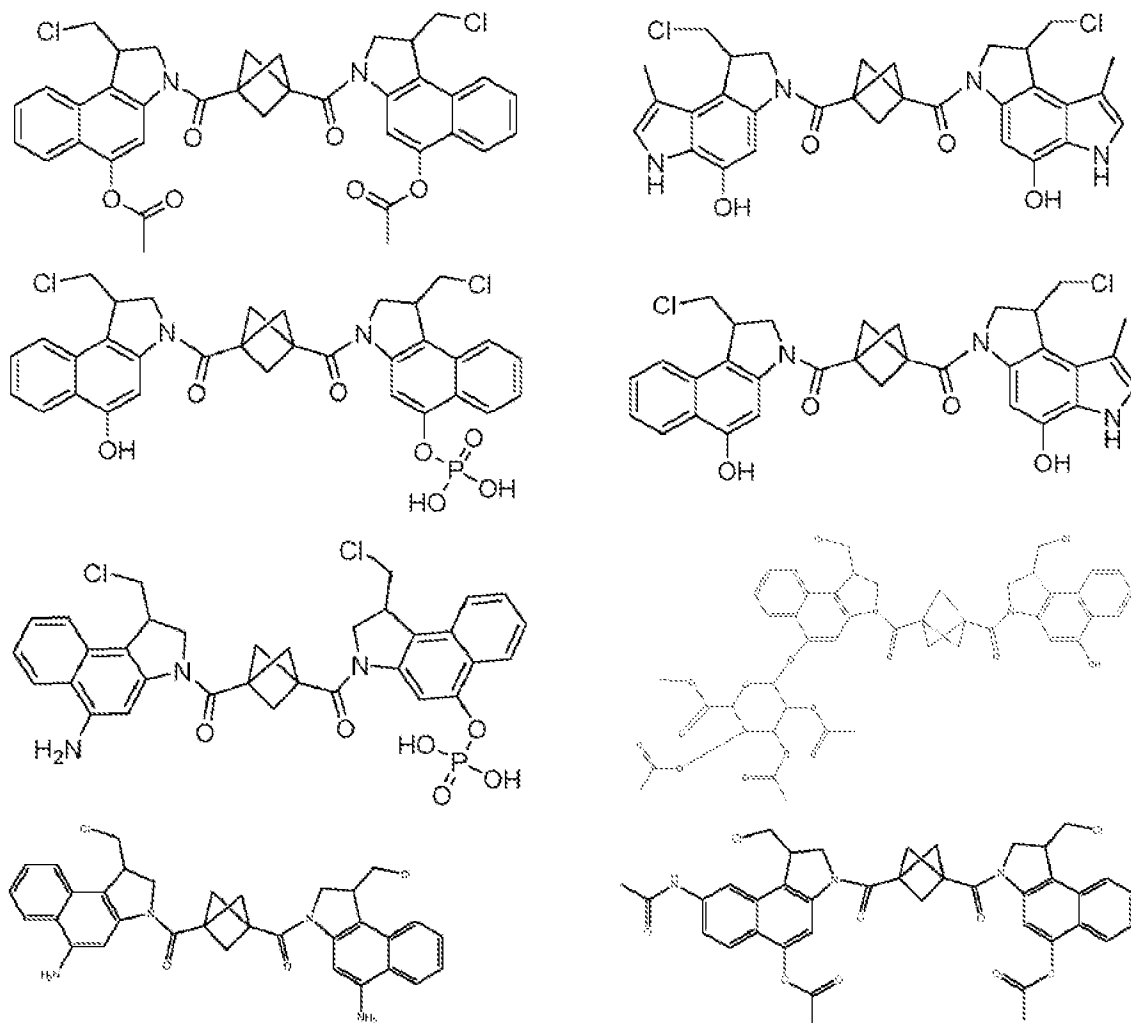
١٧- مركب، طبقا لعنصر الحماية ١، أو ملح مقبول دوائيا من ذلك، منتقى من:

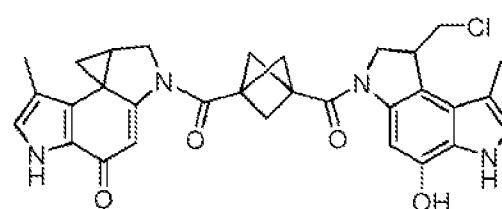
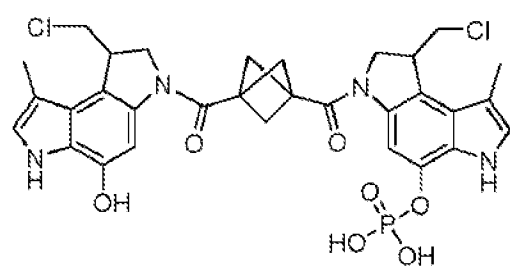
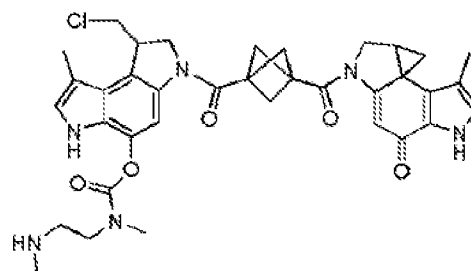
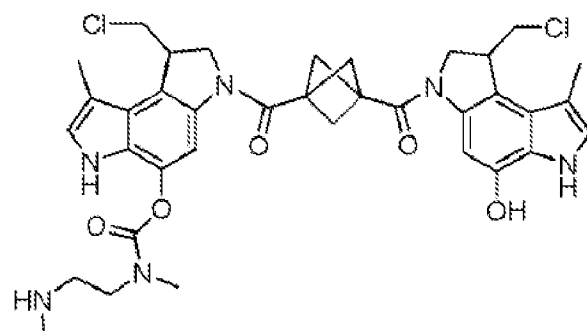
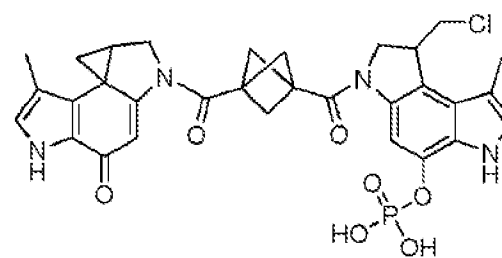
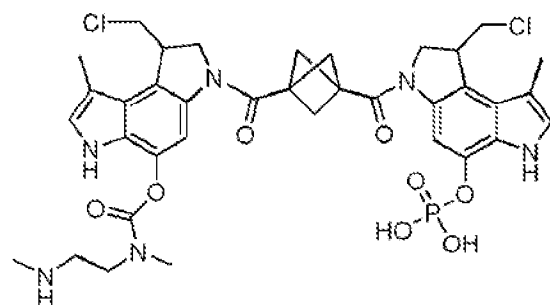
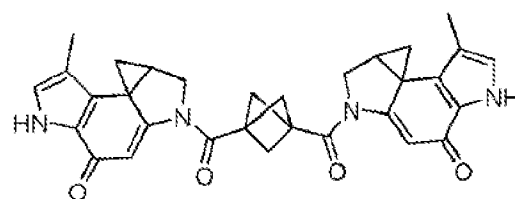
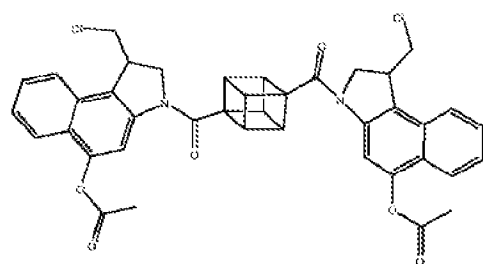
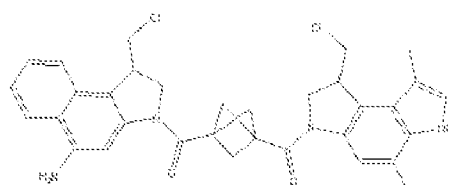
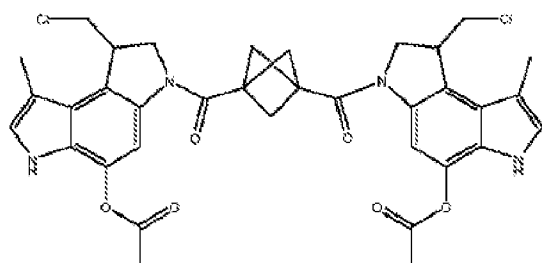
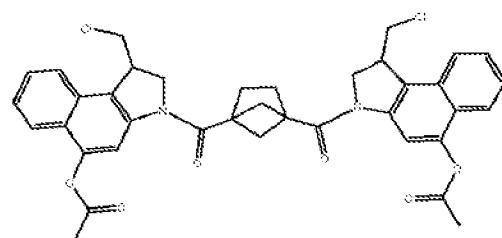
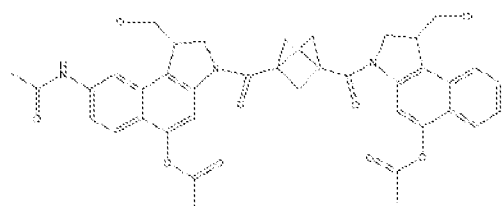




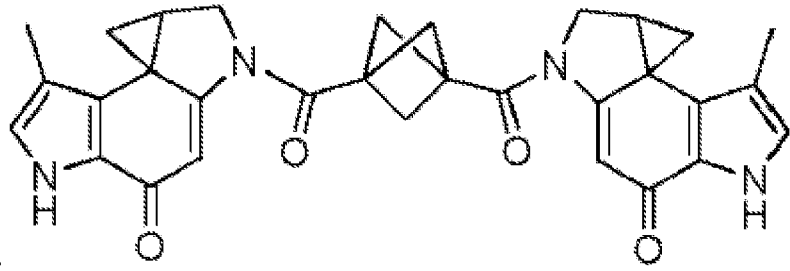


١٨- مركب، طبقاً لعنصر الحماية ١، أو ملح مقبول دوائياً من ذلك، منتقى من:



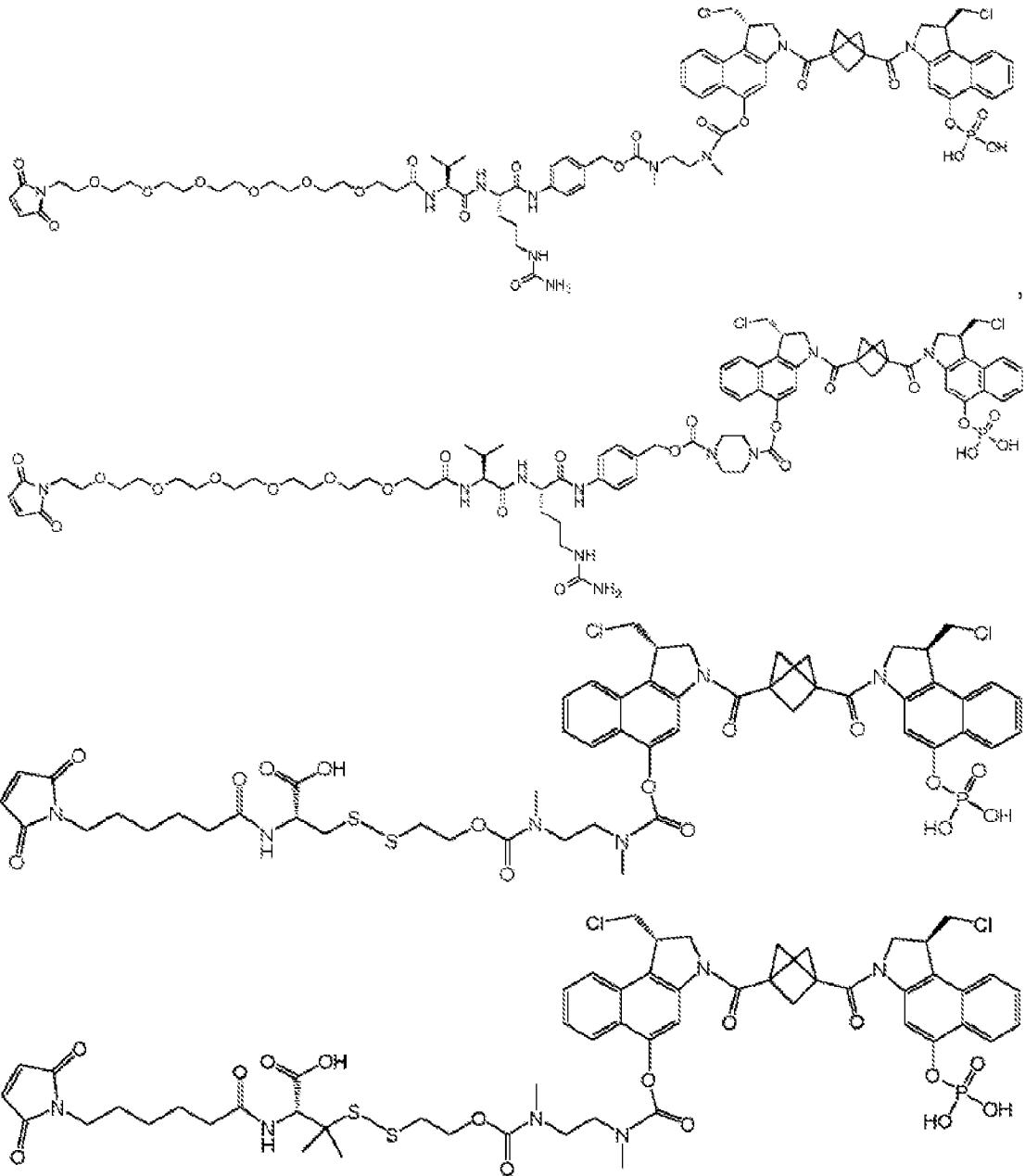


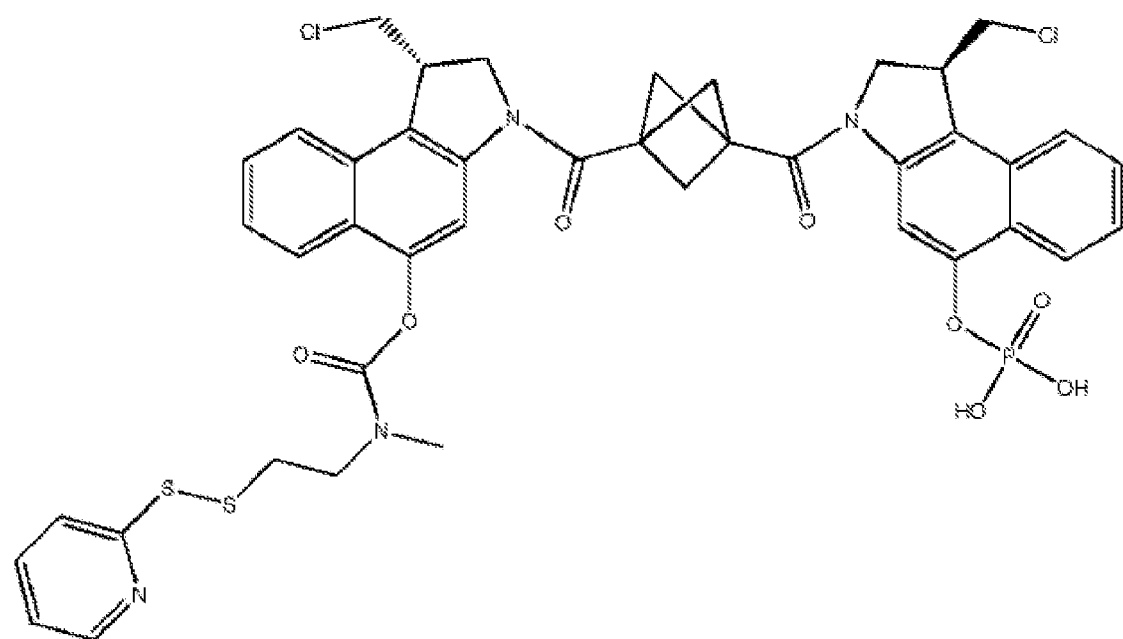
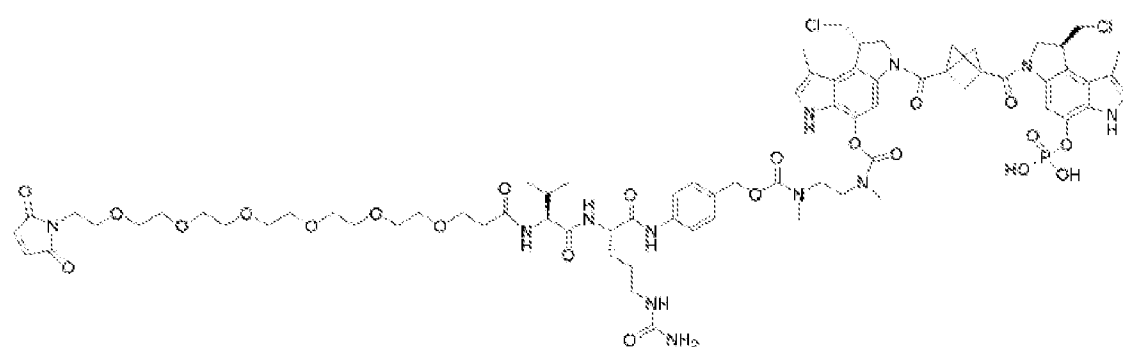
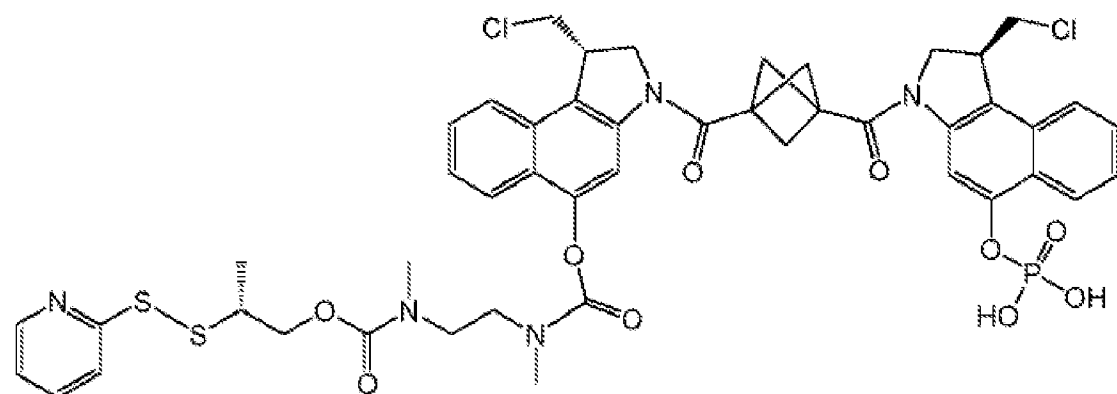
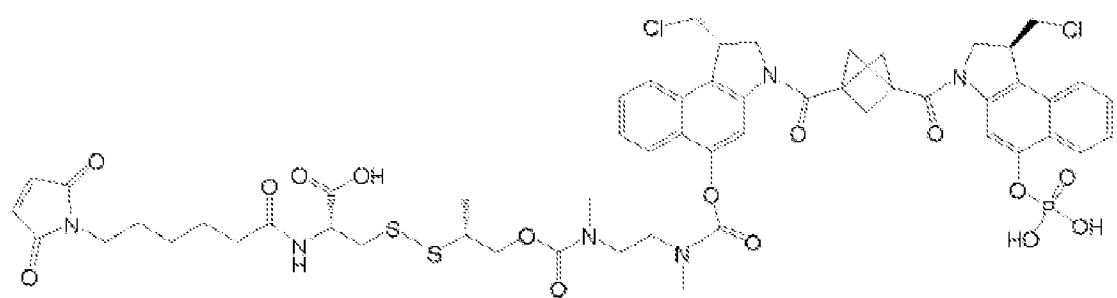
5

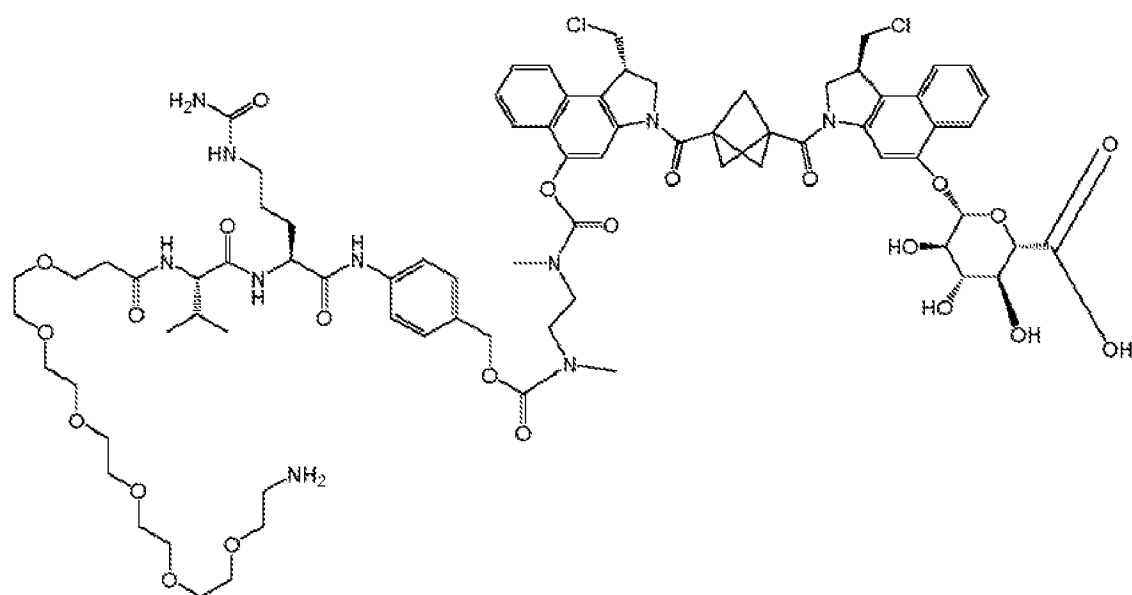
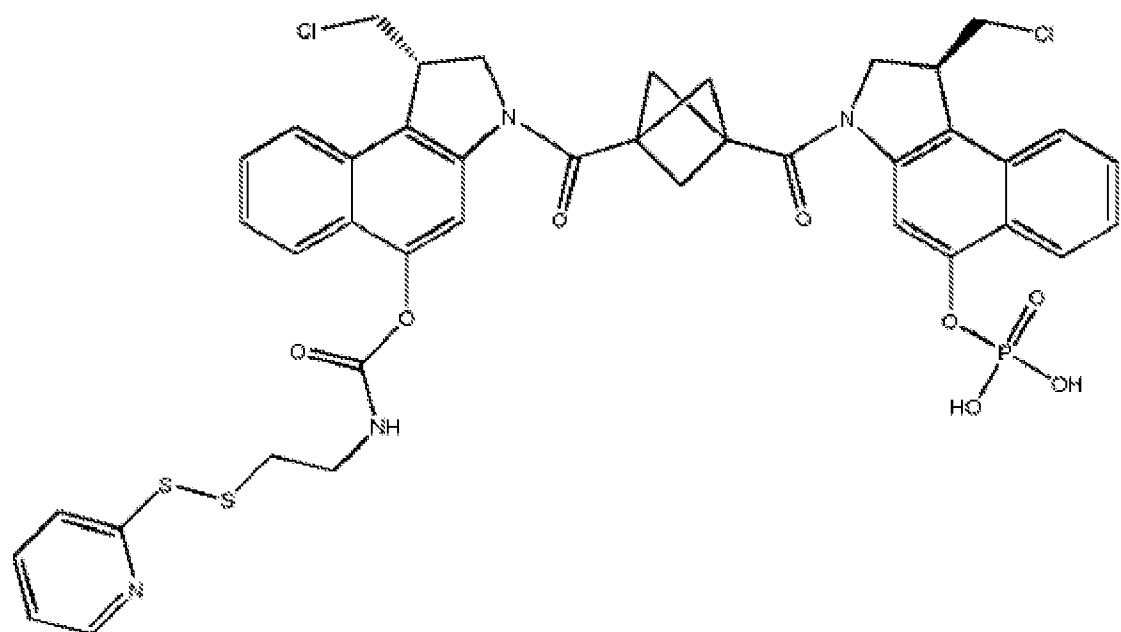
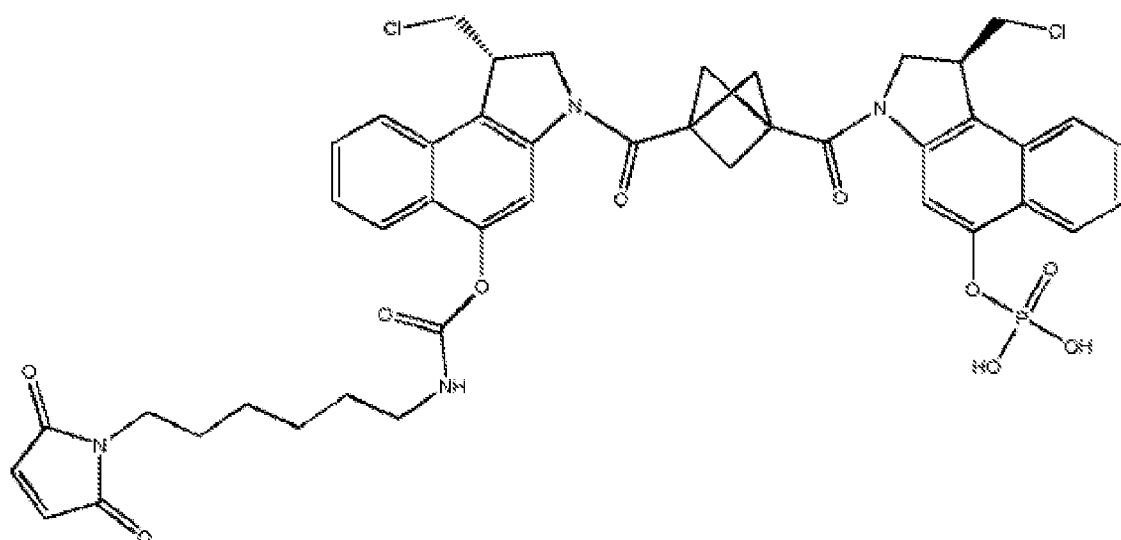


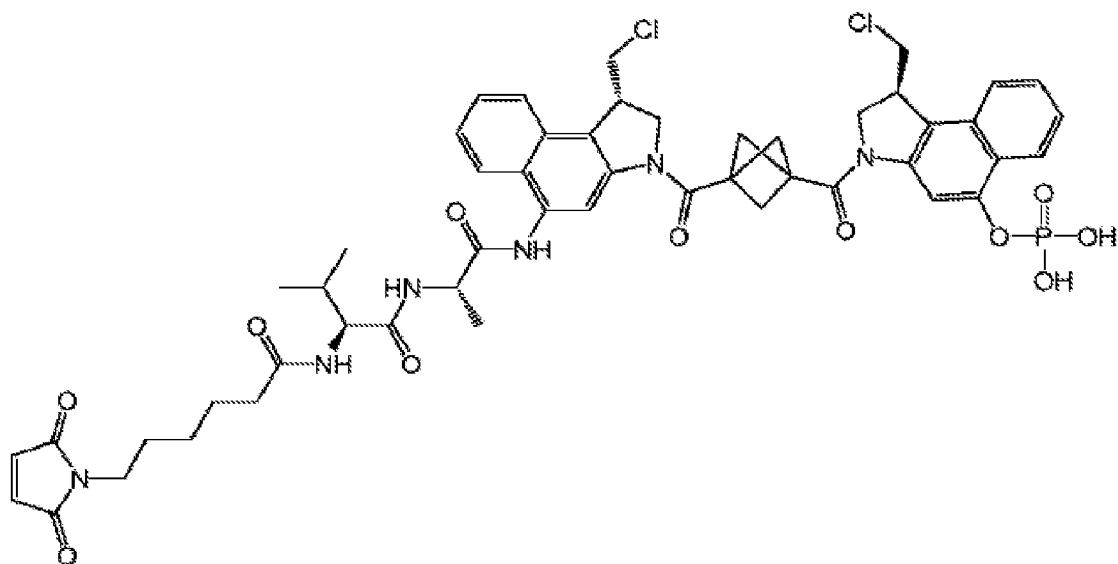
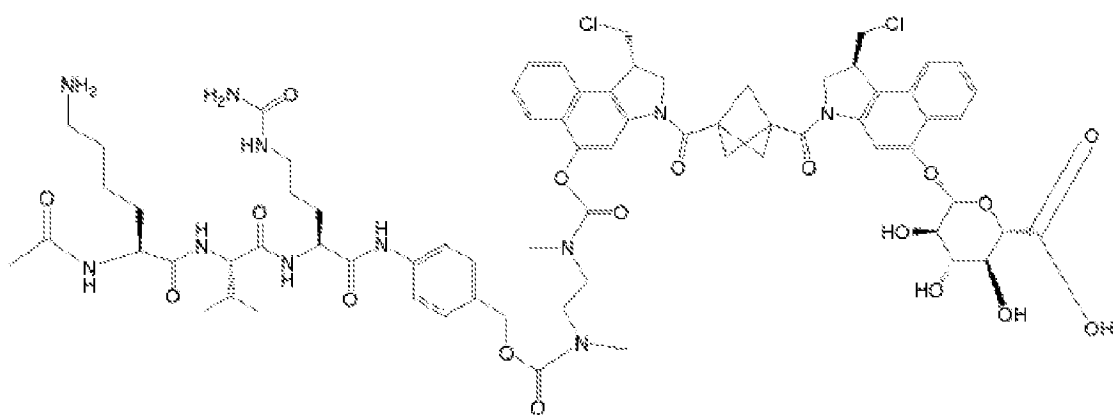
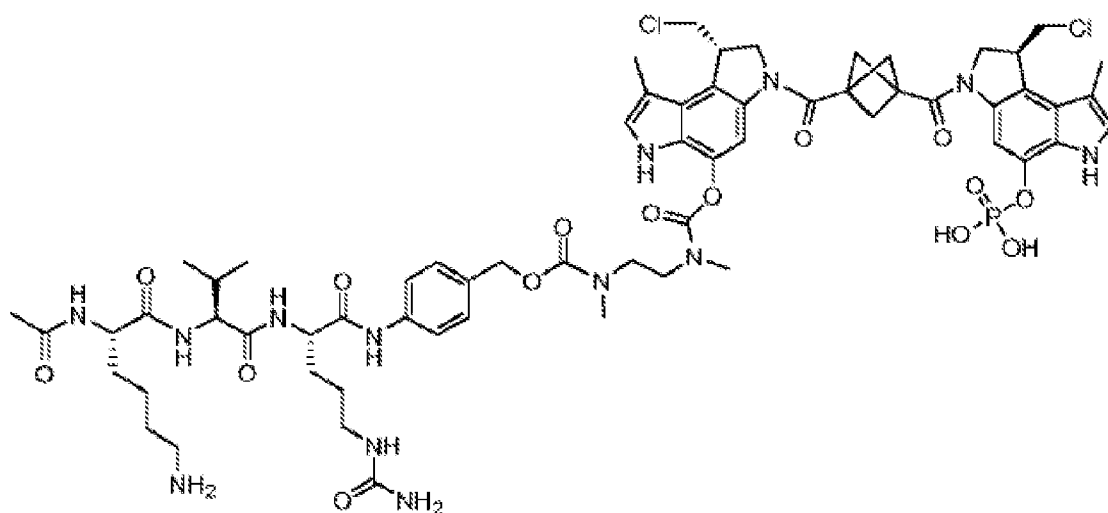
١٩- وصلة - حمولة أو جسم مضاد - عقار - متقارن، أو ملح مقبول دوائيا من ذلك، يشمل شق مركب من عنصر الحماية ١٧.

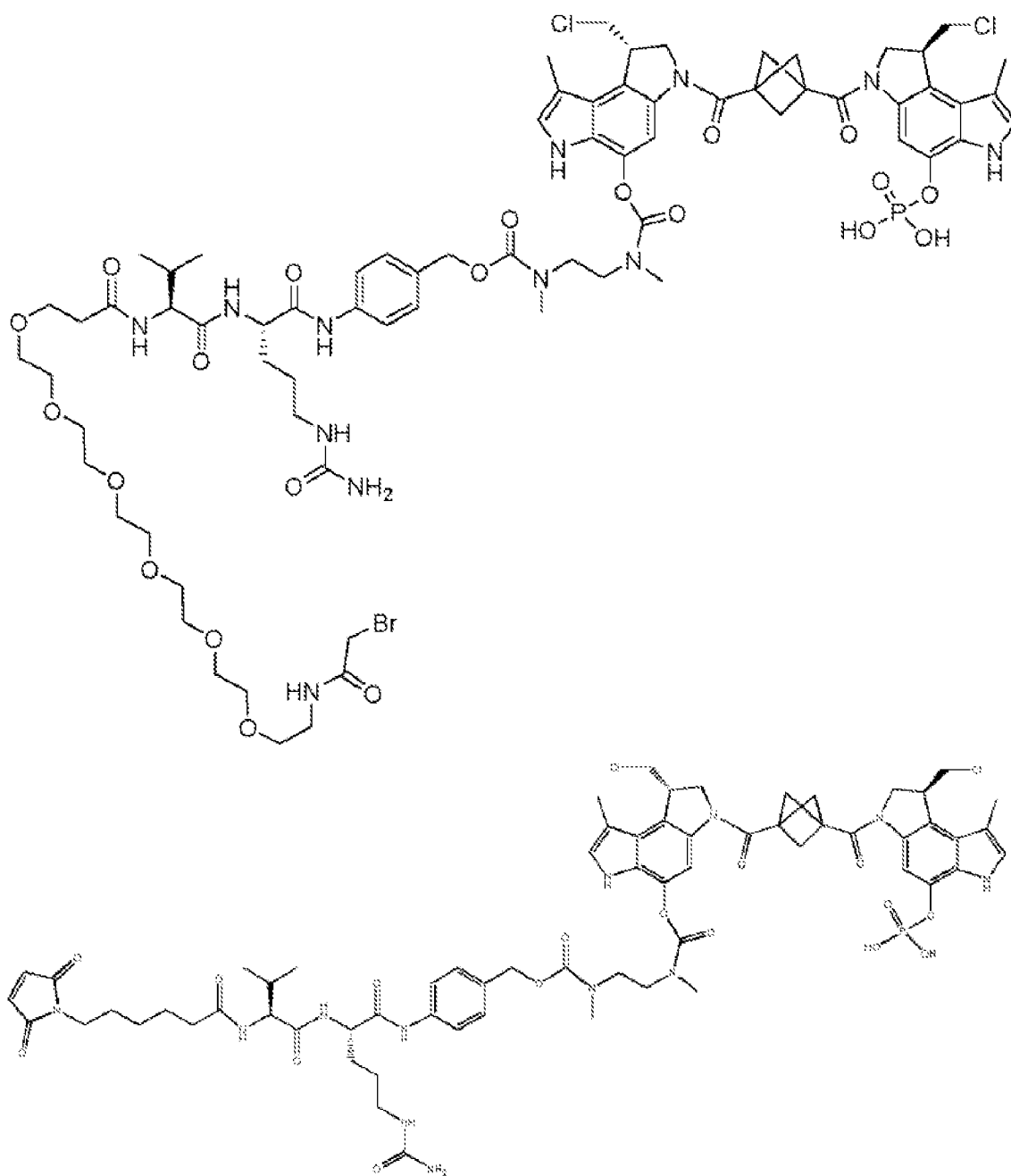
٢٠- مركب، طبقا لعنصر الحماية ٢، أو ملح مقبول دوائيا من ذلك، منتقى من:

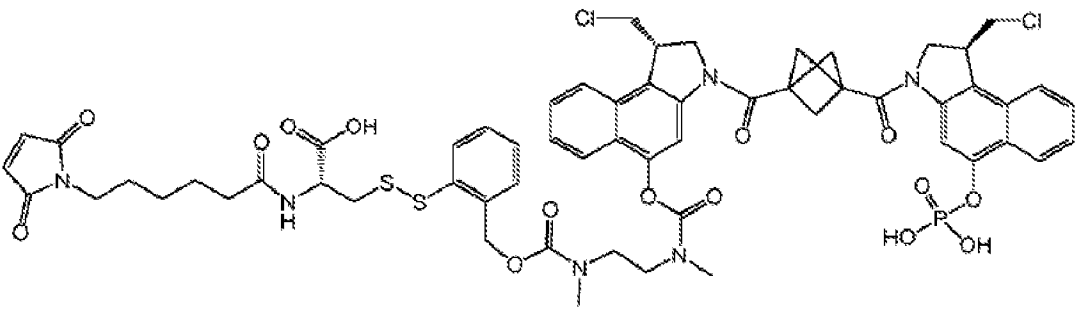
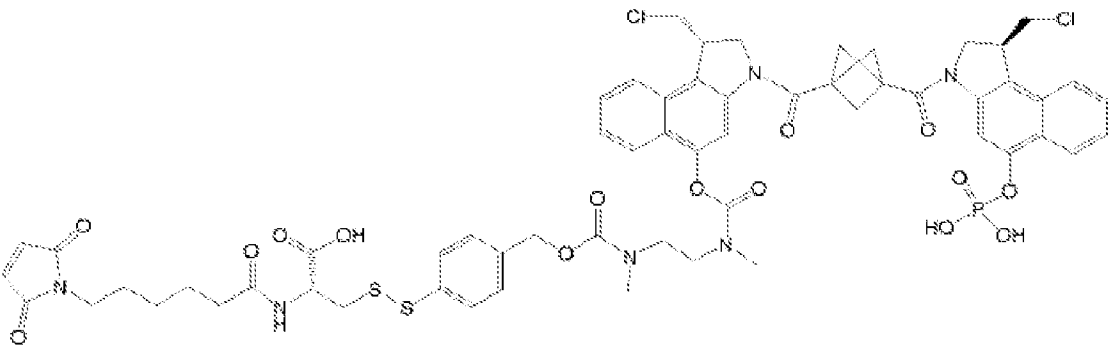
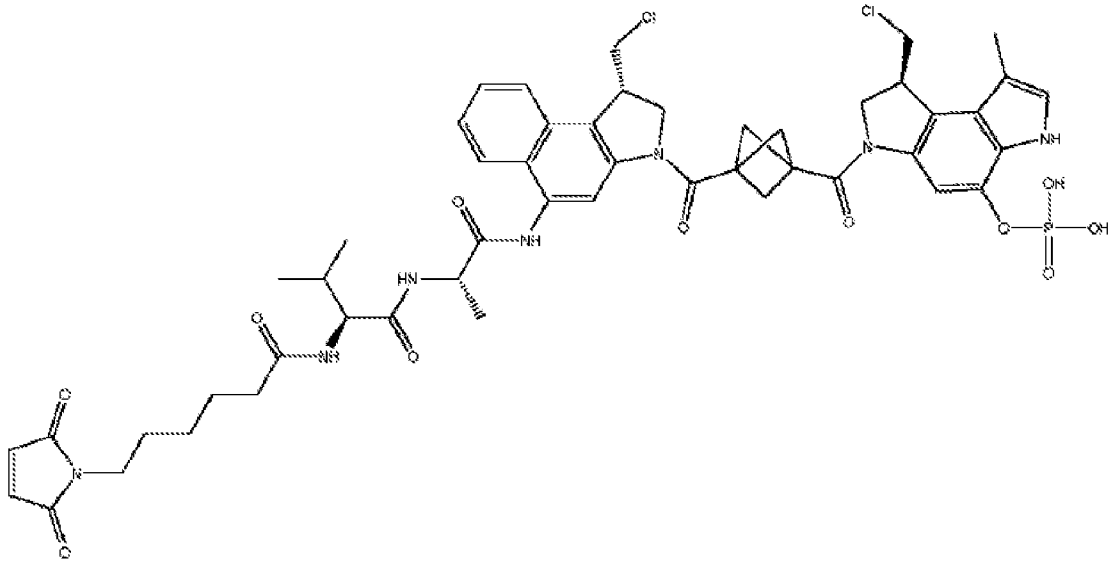




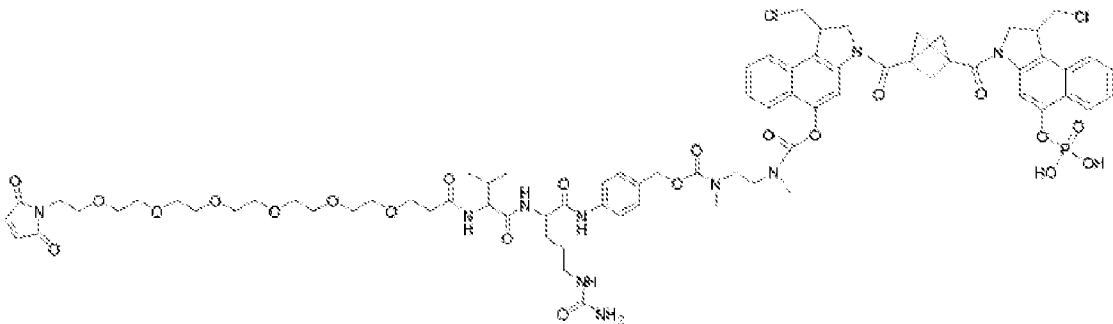


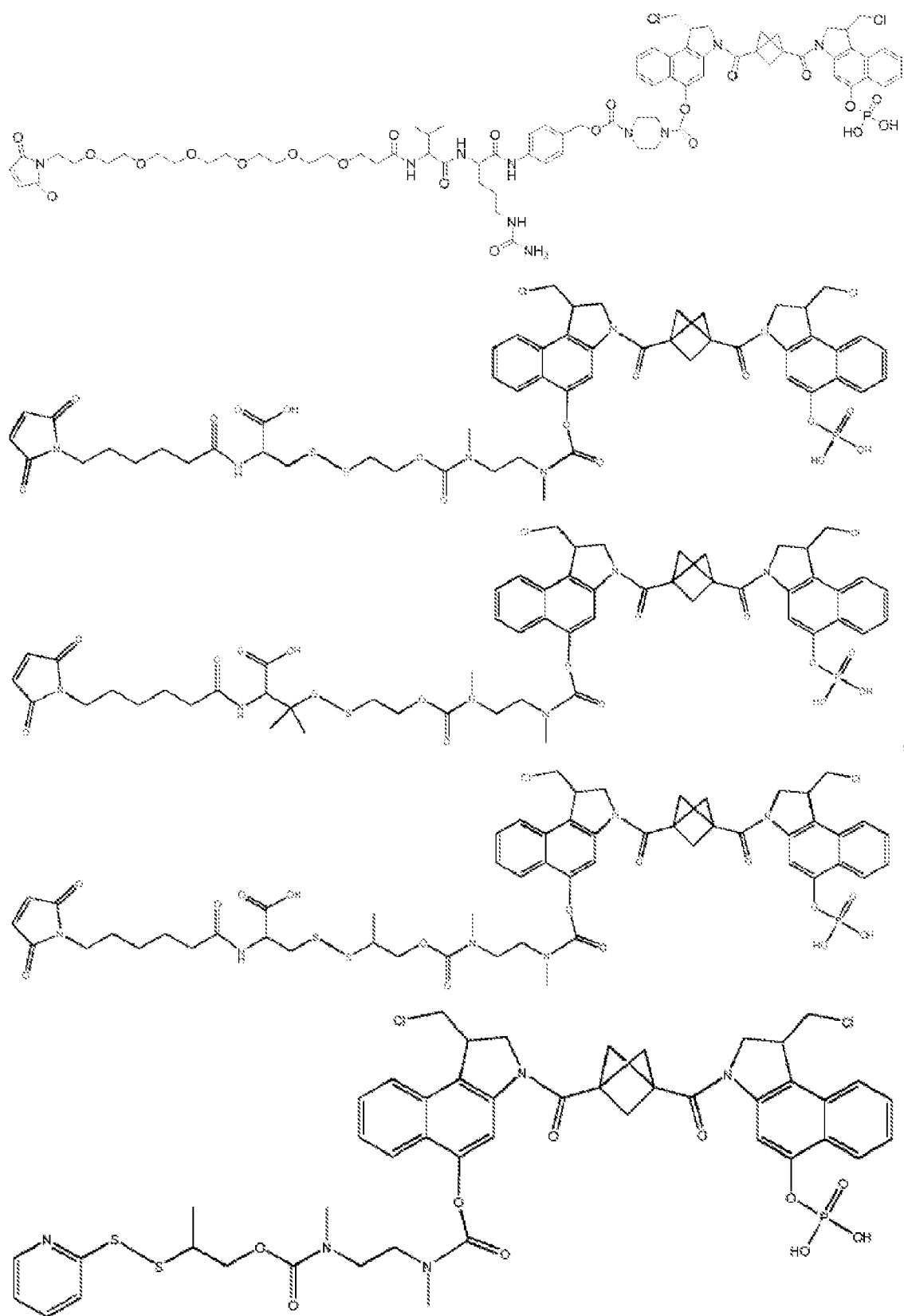


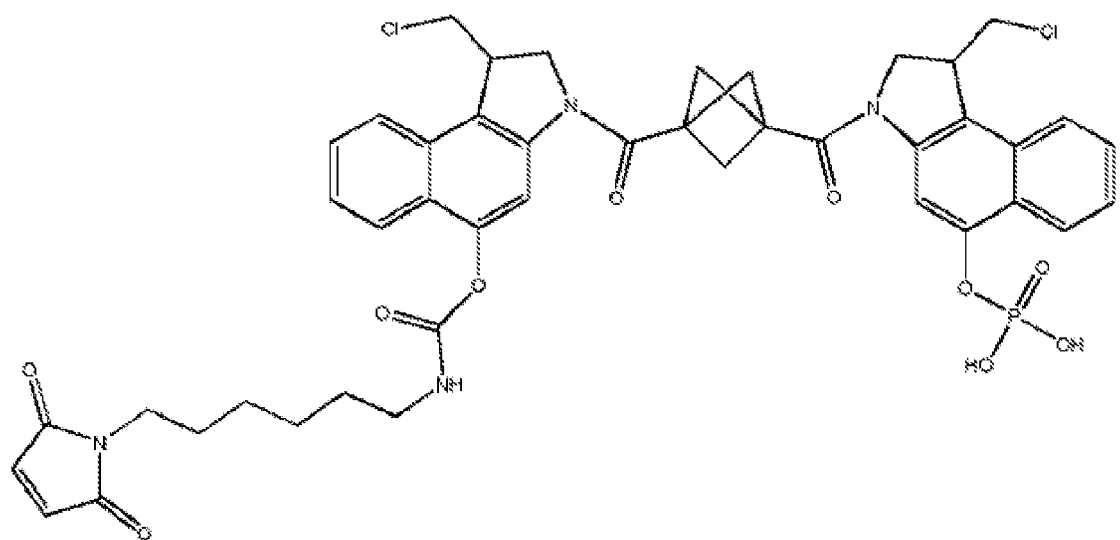
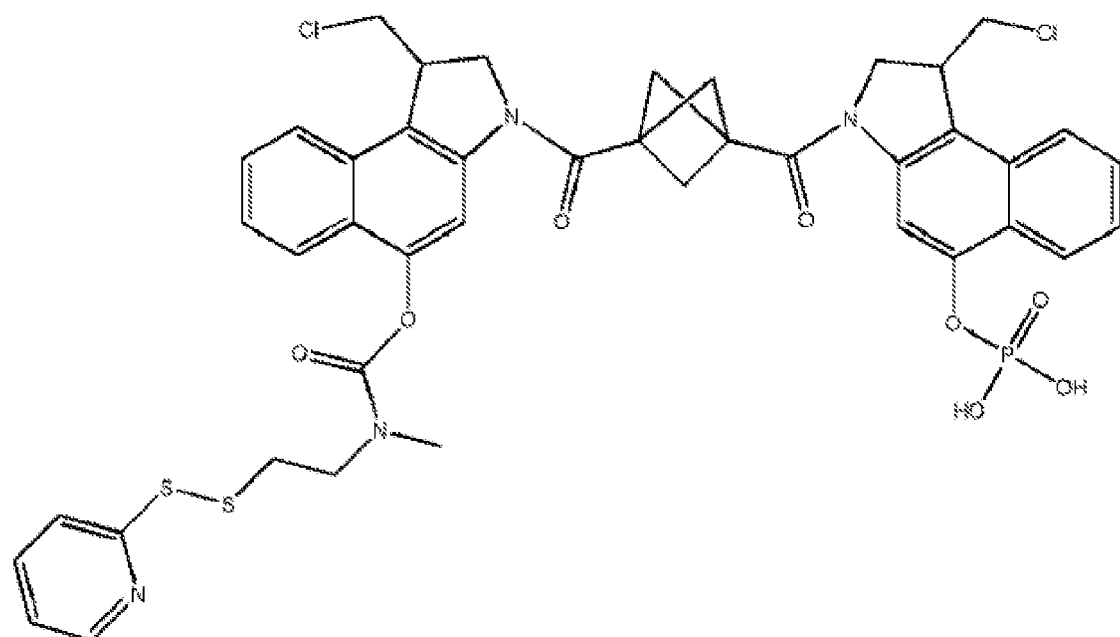
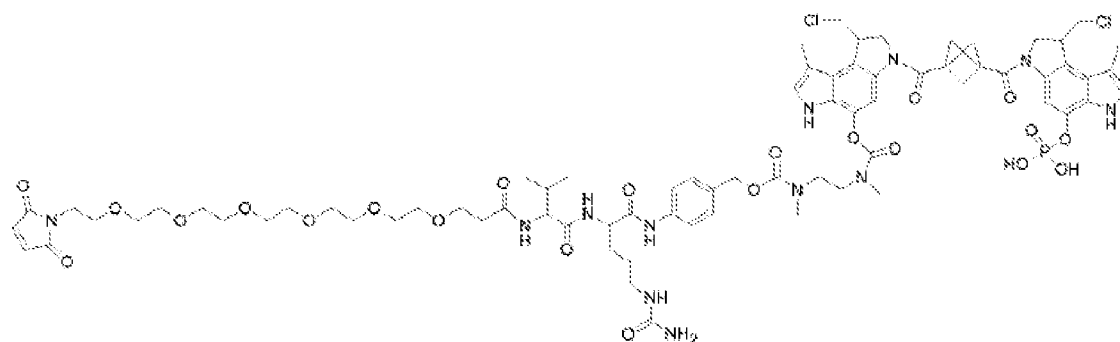


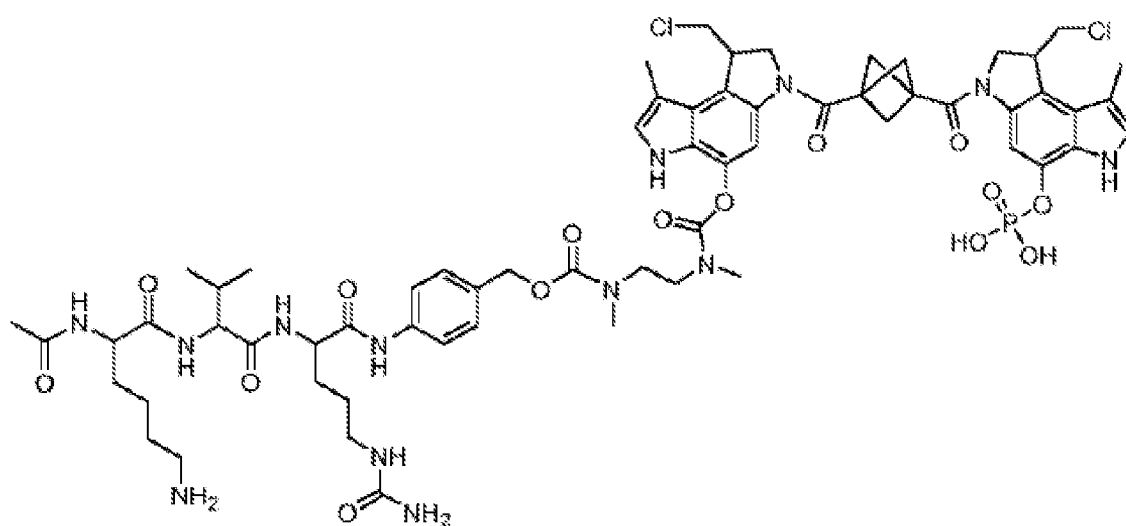
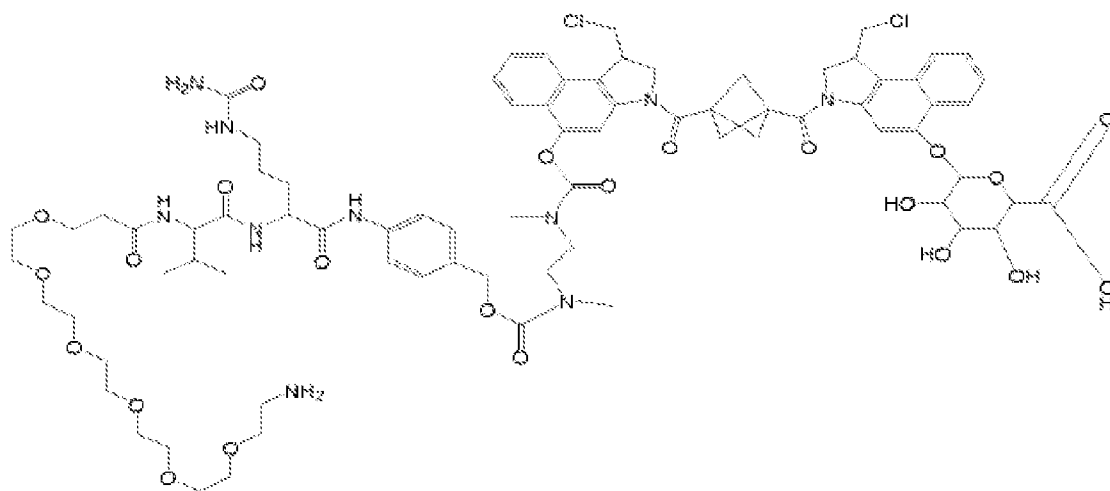
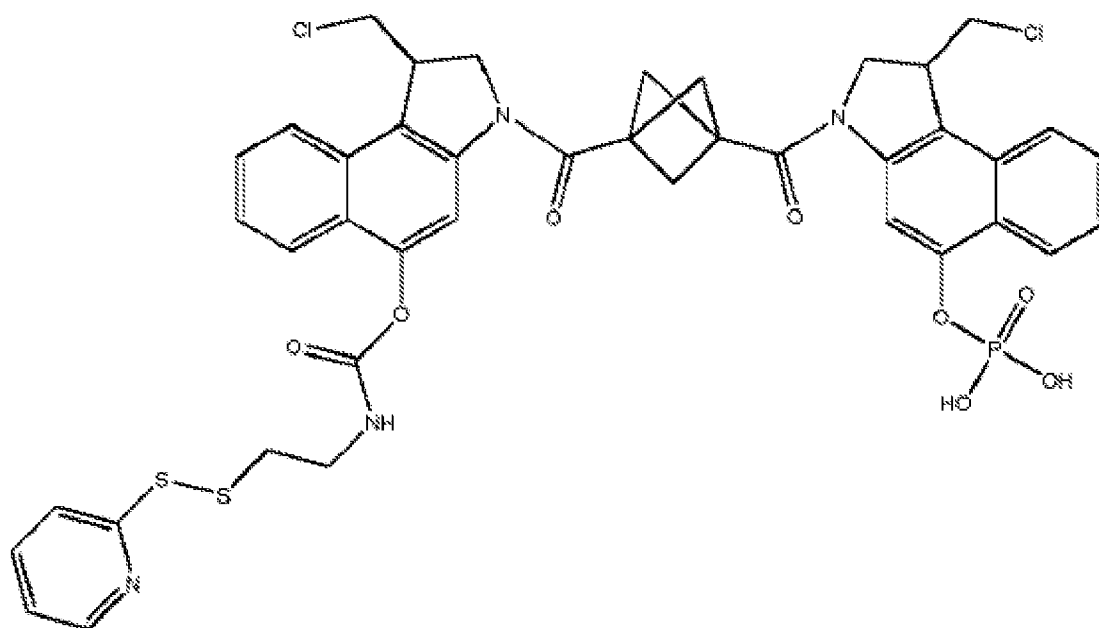


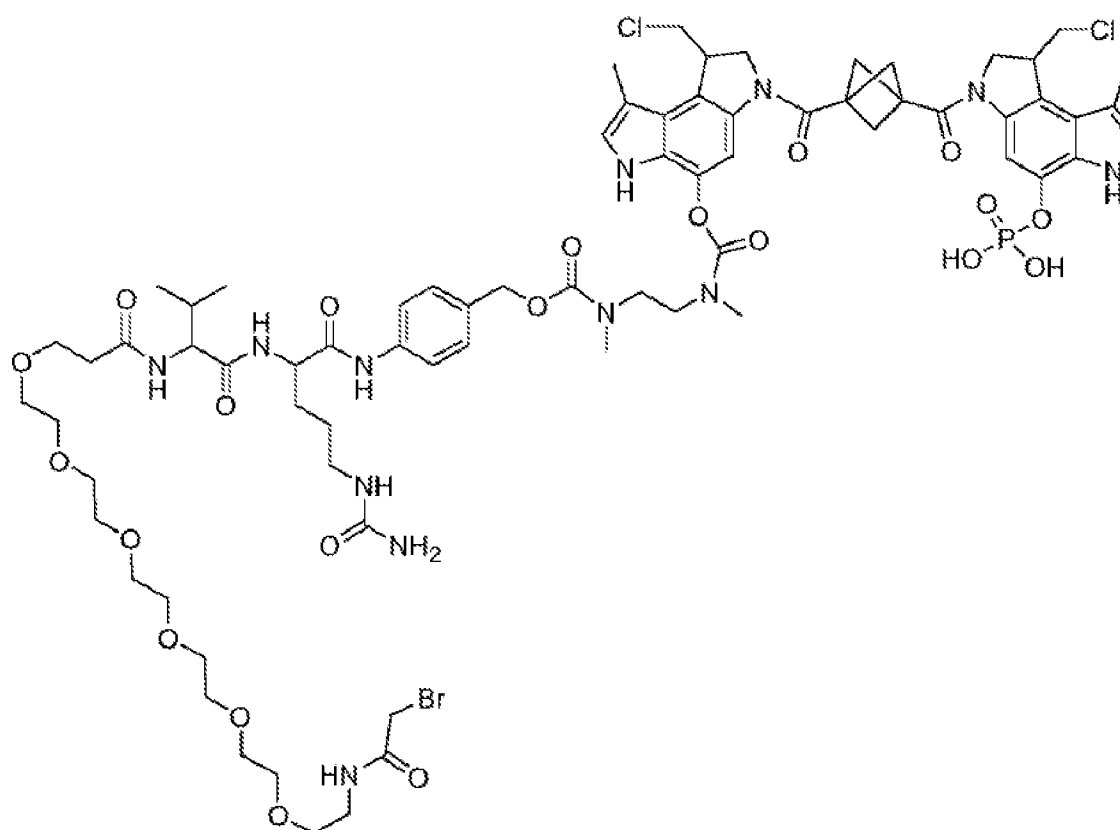
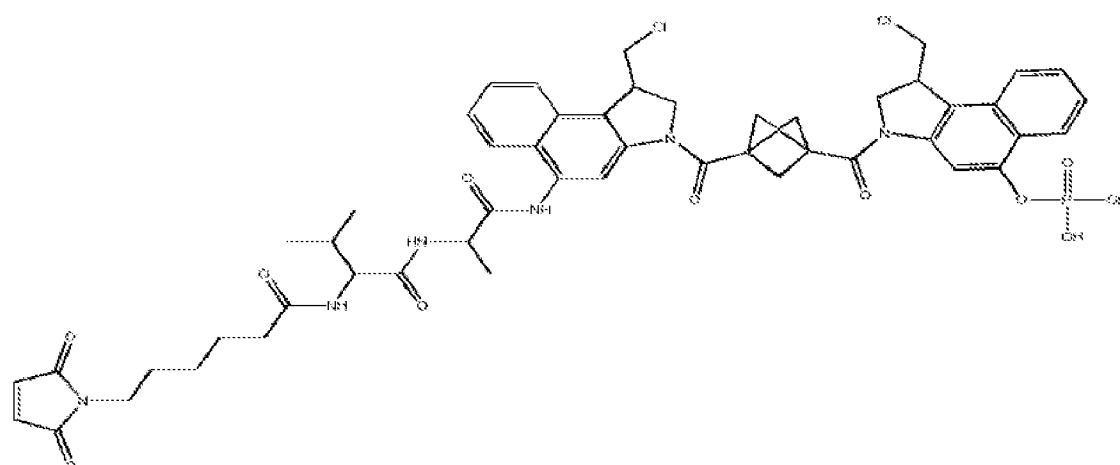
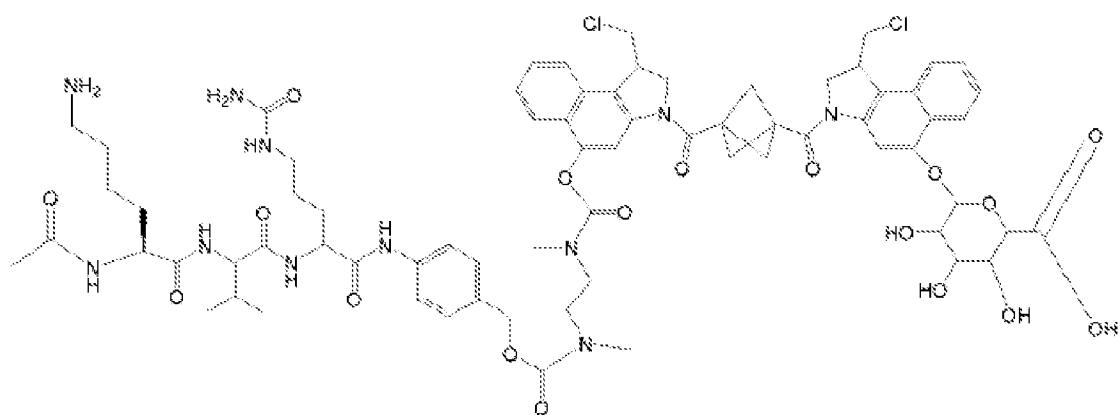
٥ ٢١- مركب، طبقا لعنصر الحماية ٢، أو ملح مقبول دوائيا من ذلك، منتقى من:

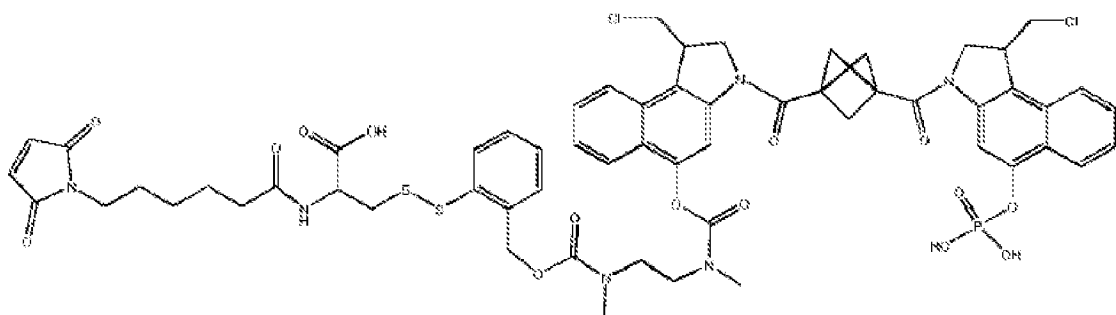
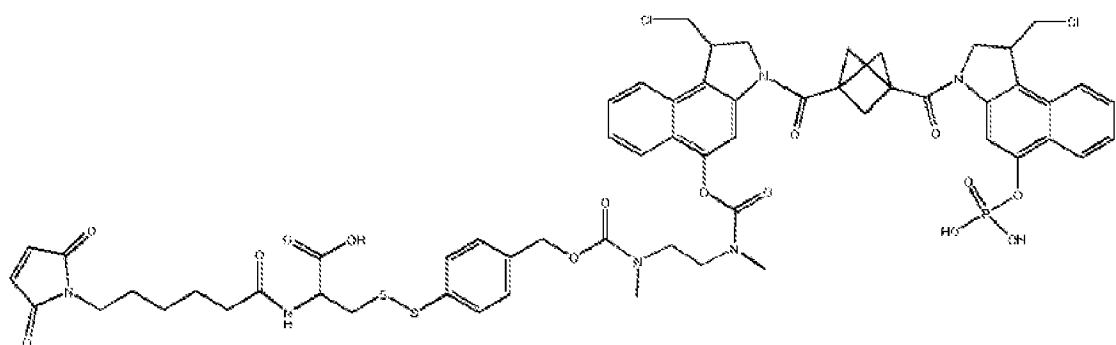
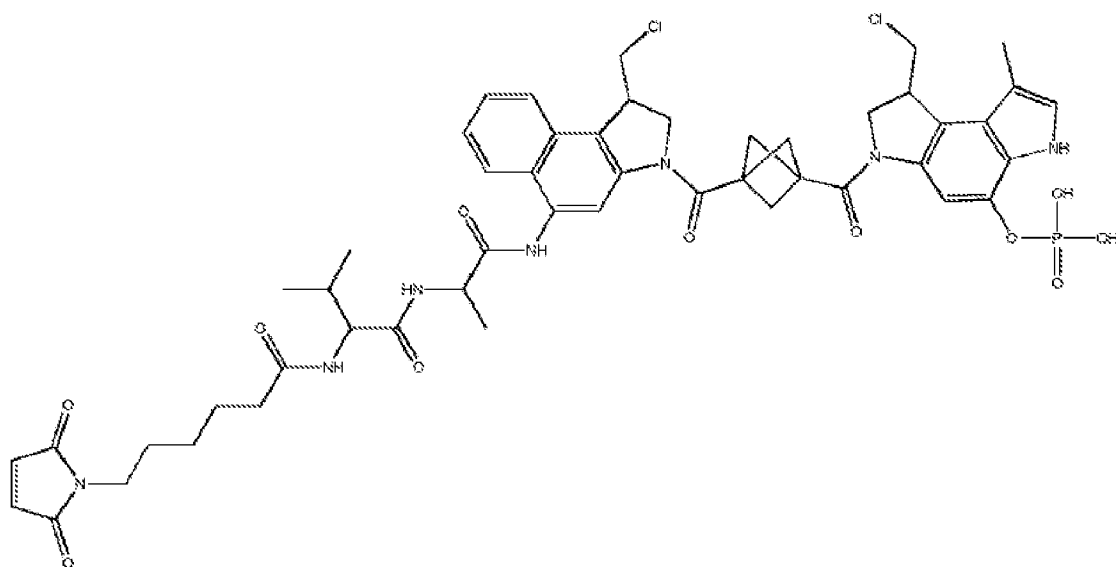
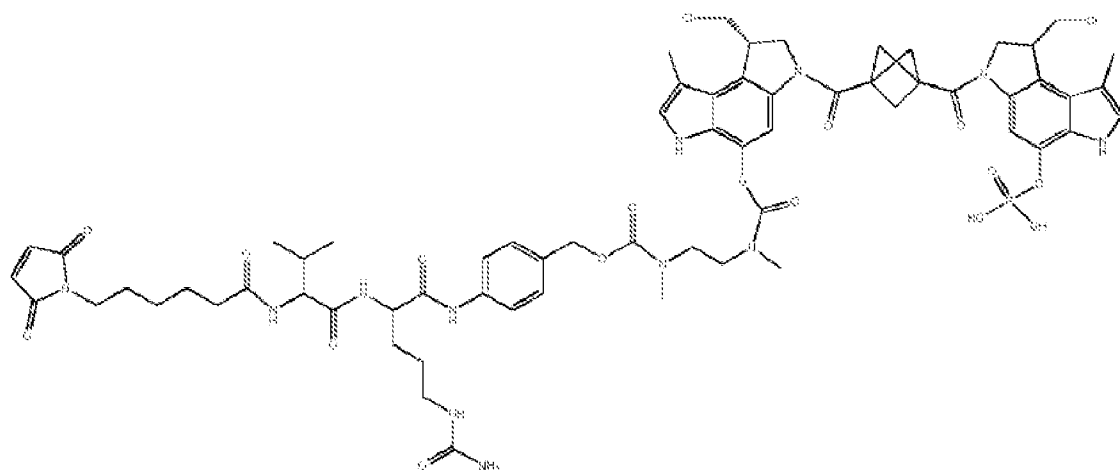




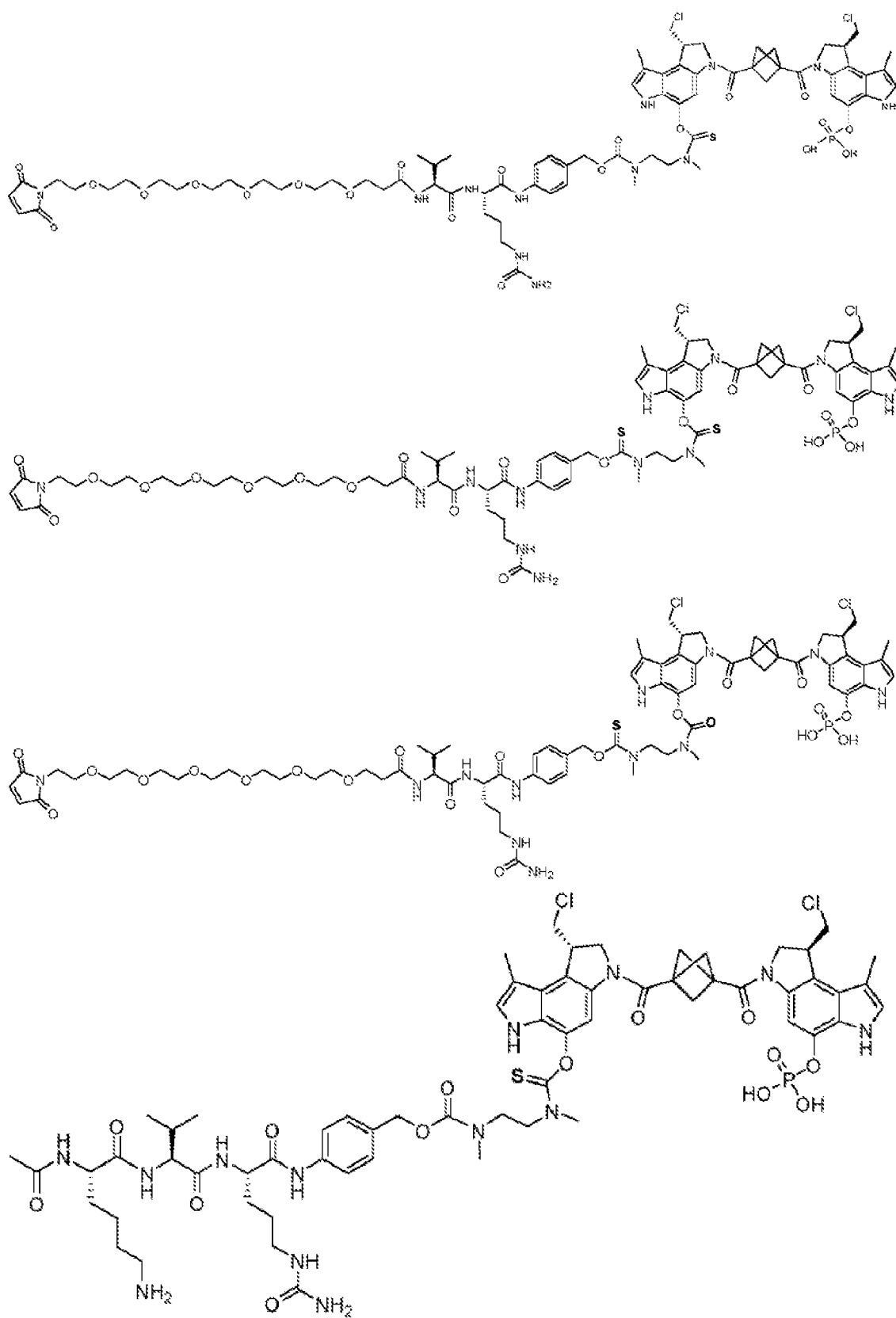


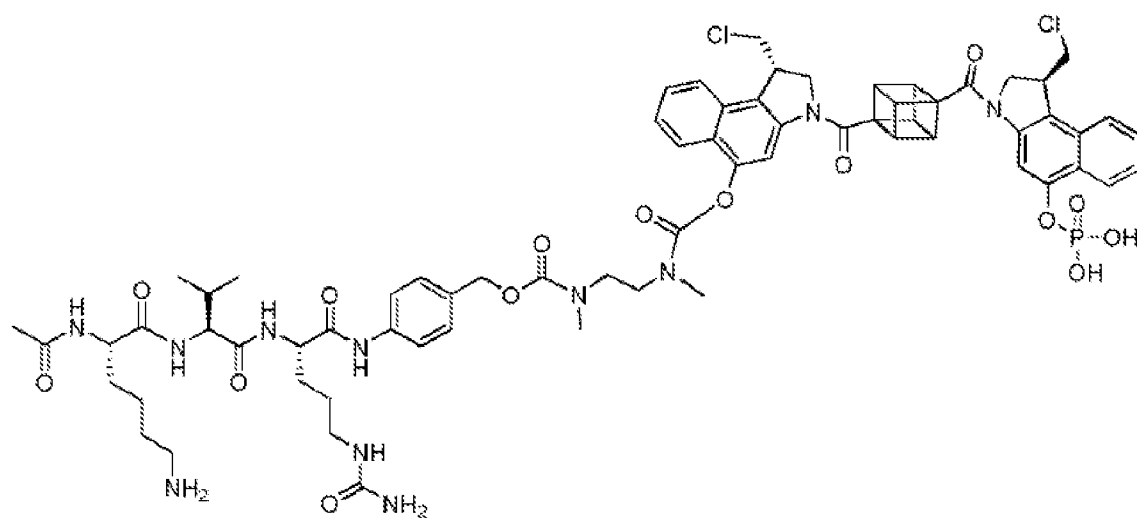
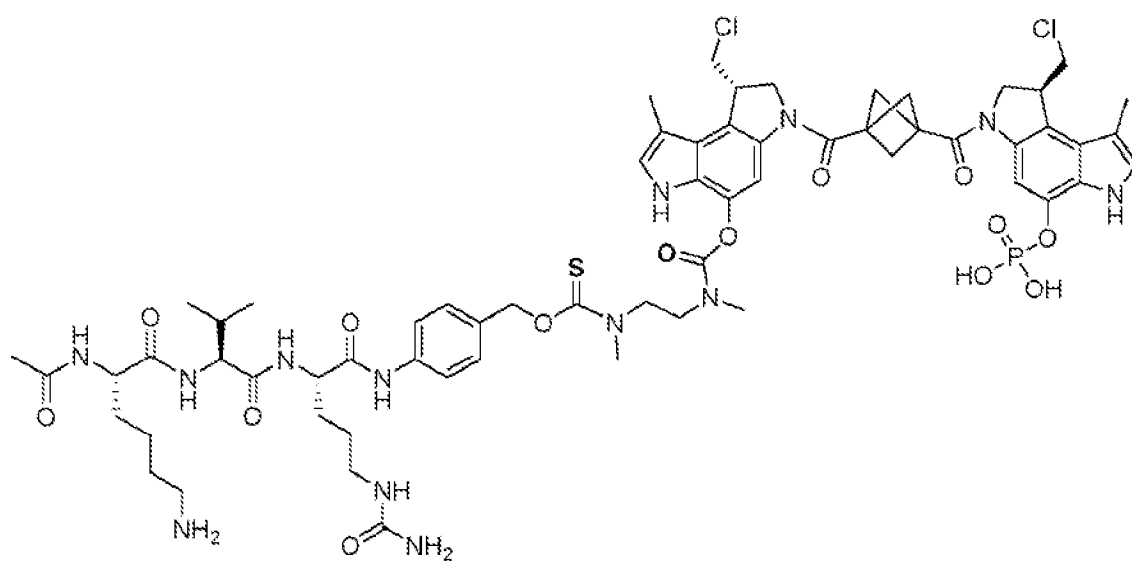
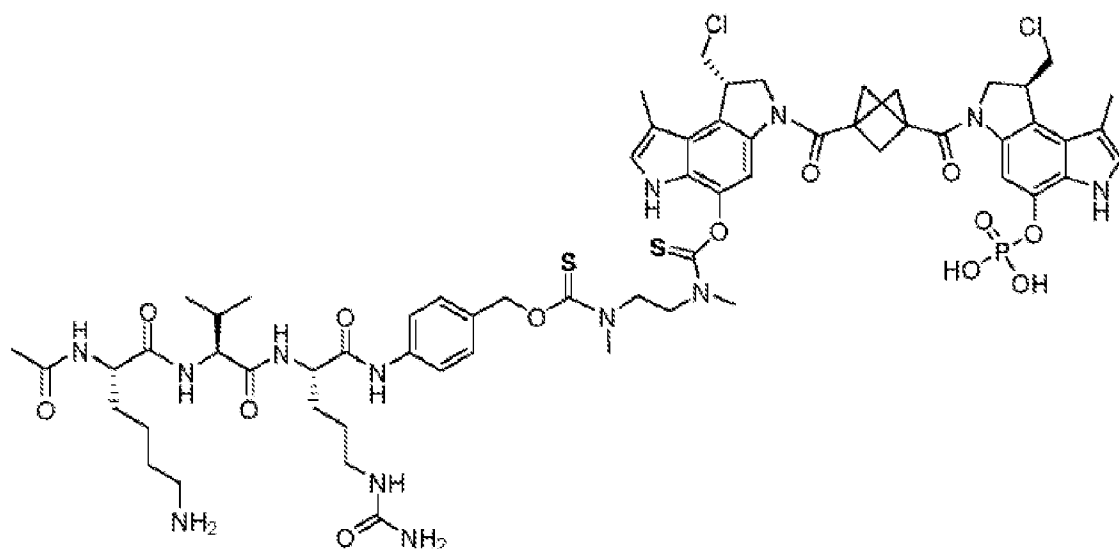


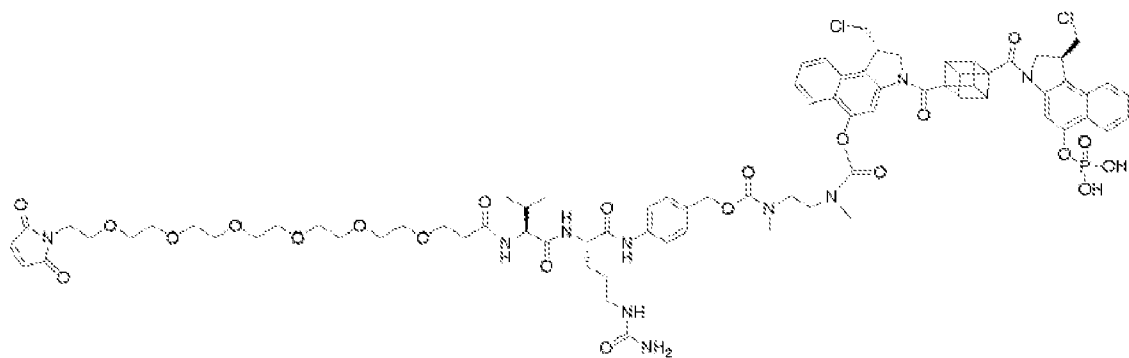




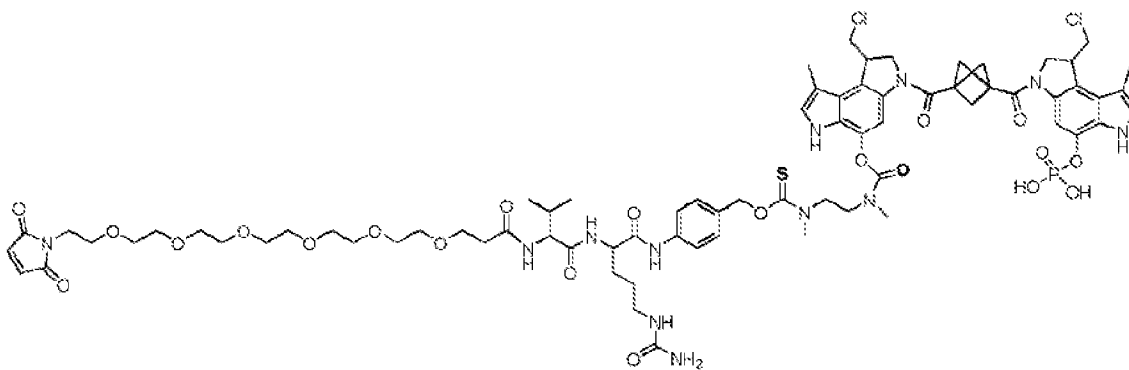
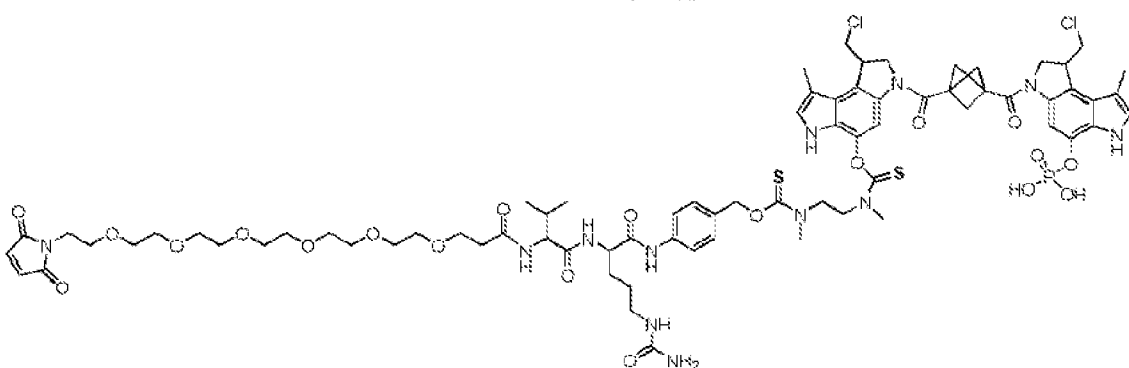
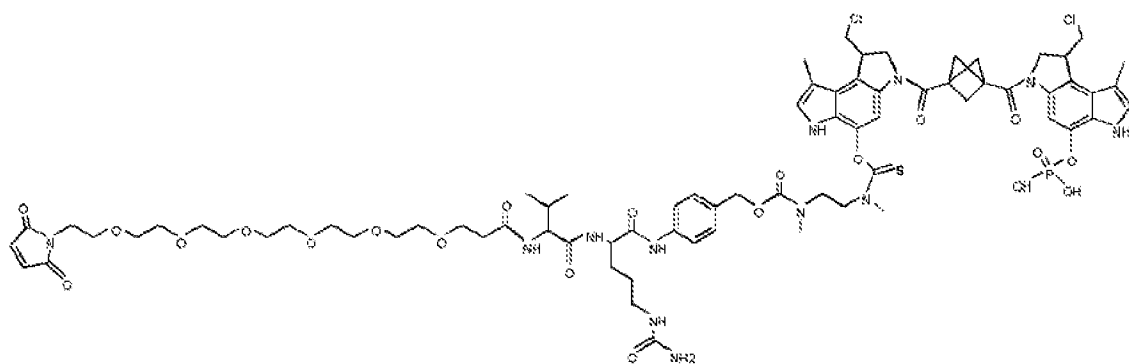
٢٢- مركب، طبقا لعنصر الحماية ٢، أو ملح مقبول دوائيا من ذلك، منتقى من:

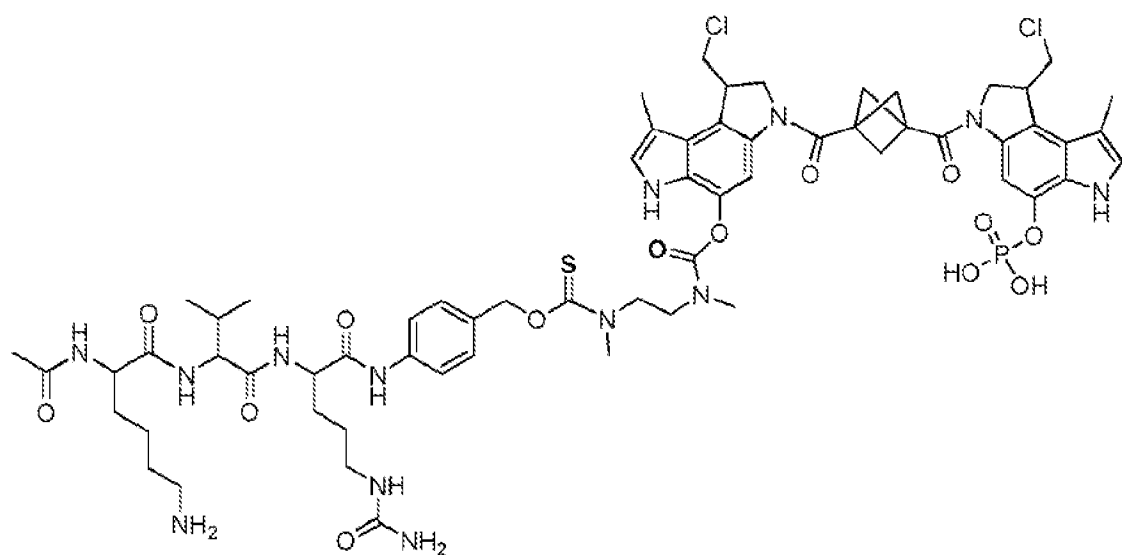
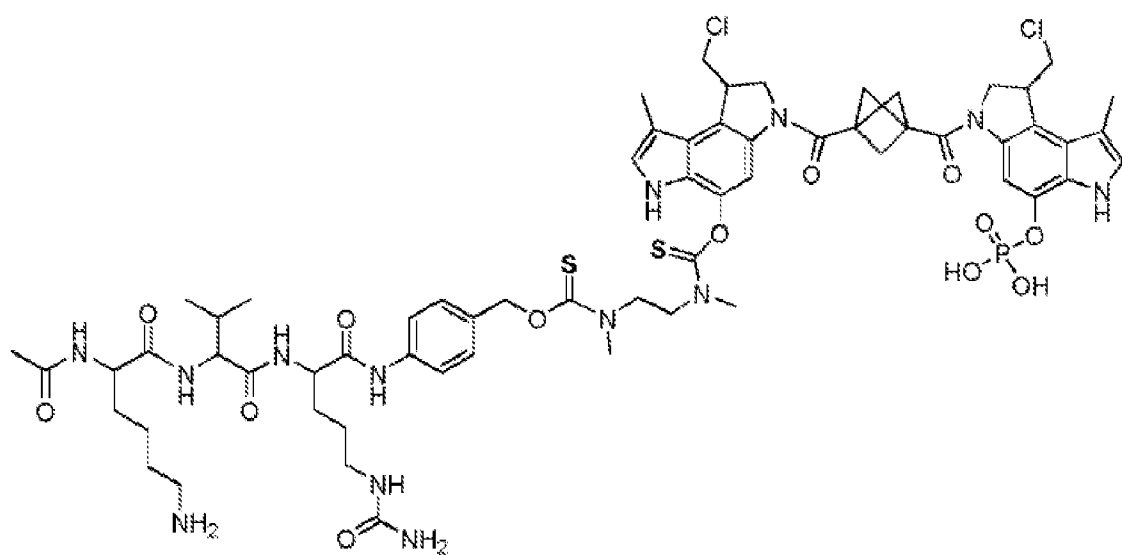
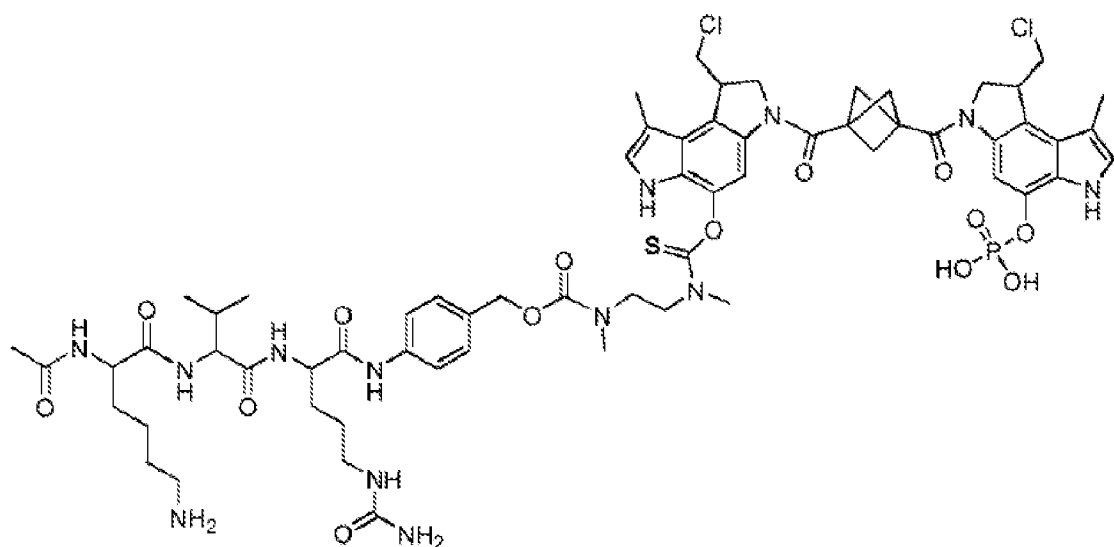


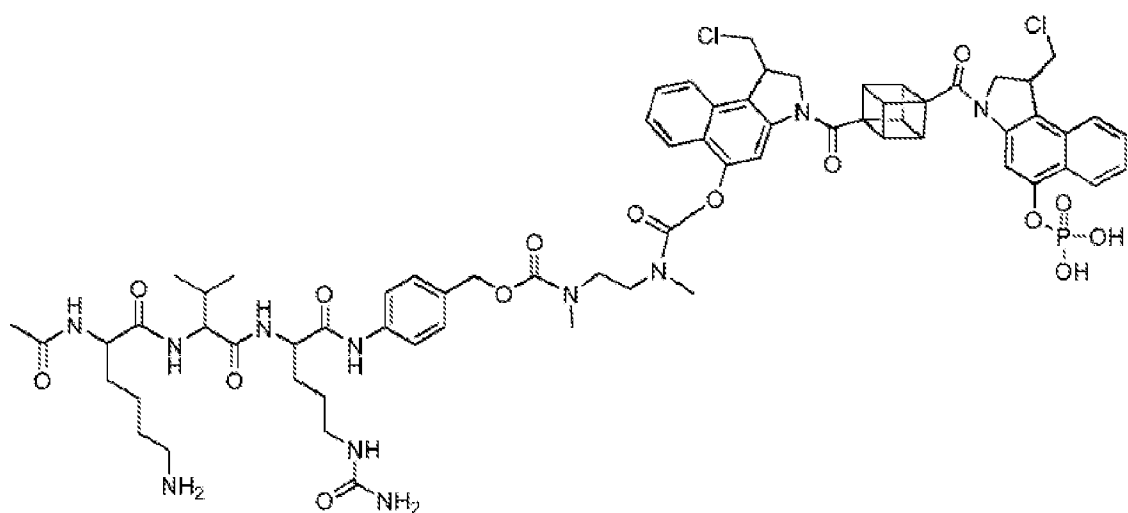




٢٢- مركب، طبقا لعنصر الحماية ٢، أو ملح مقبول دوائيا من ذلك، منتقى من:

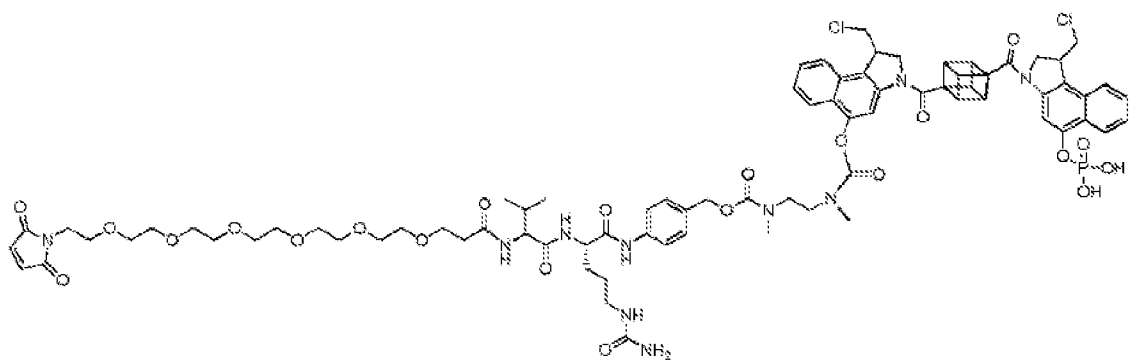






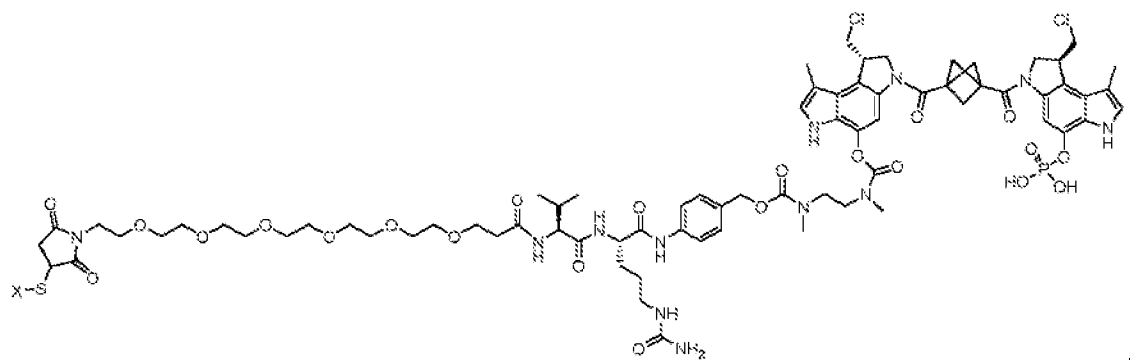
٤

٥



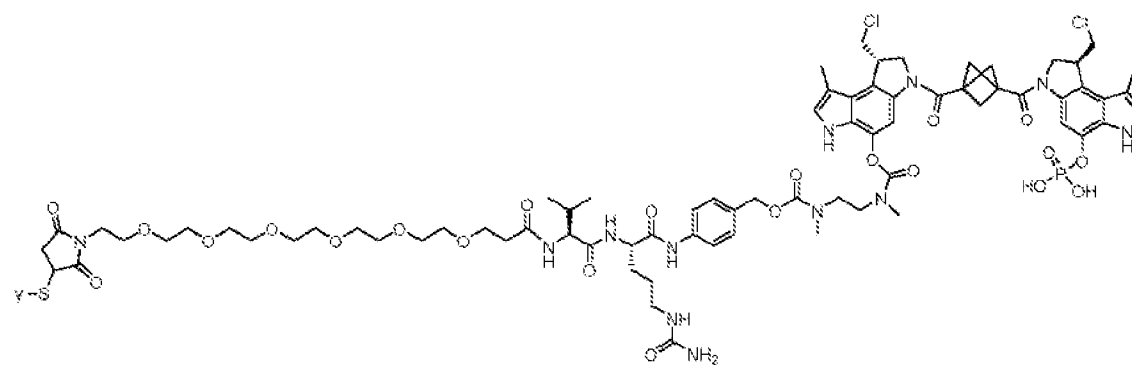
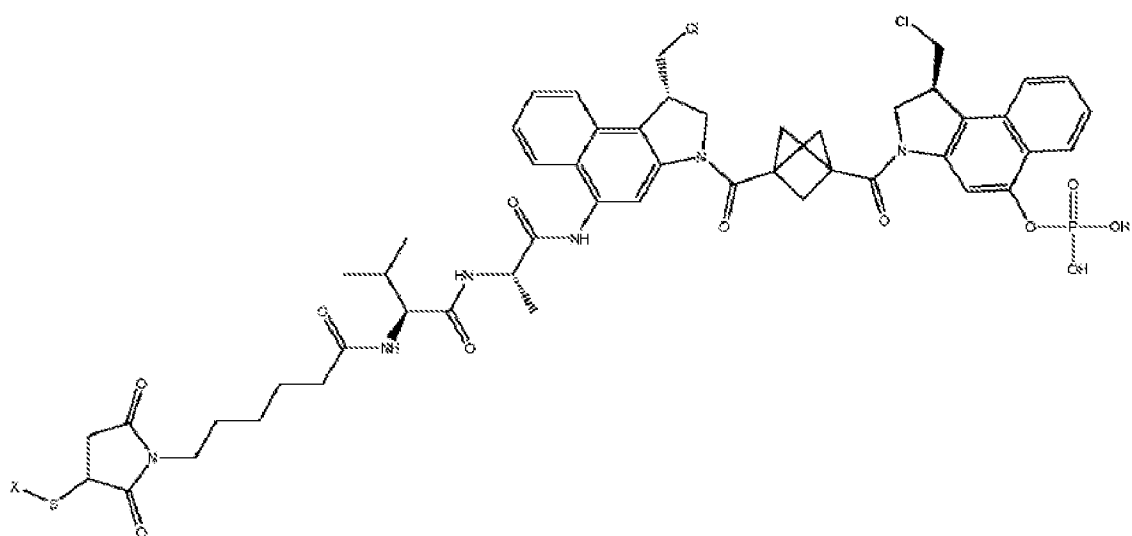
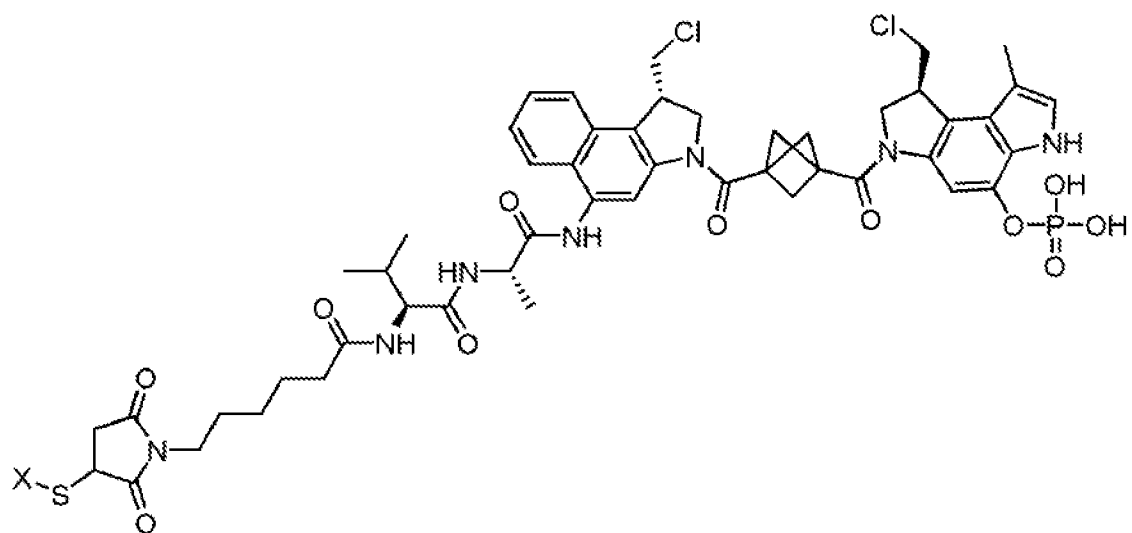
٥

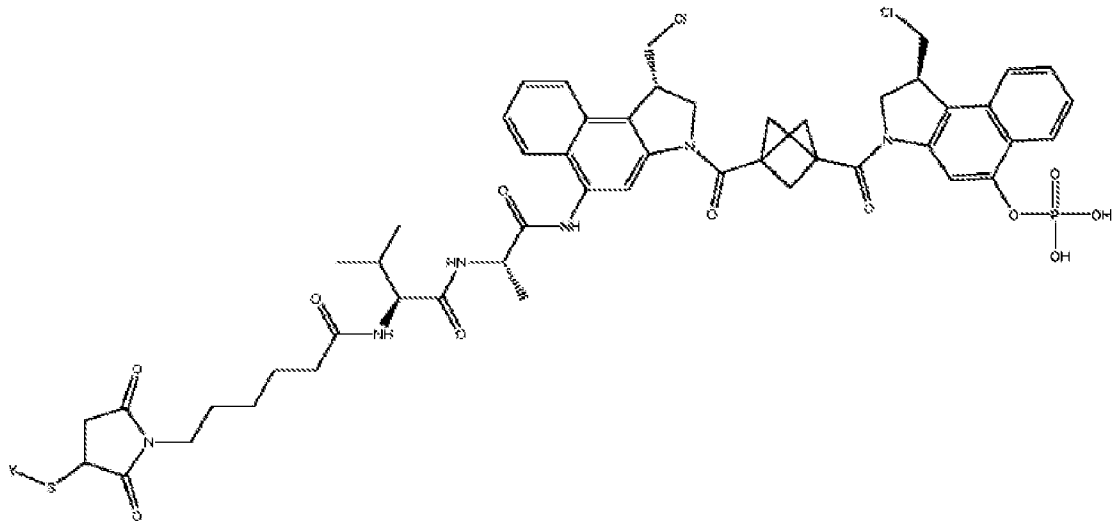
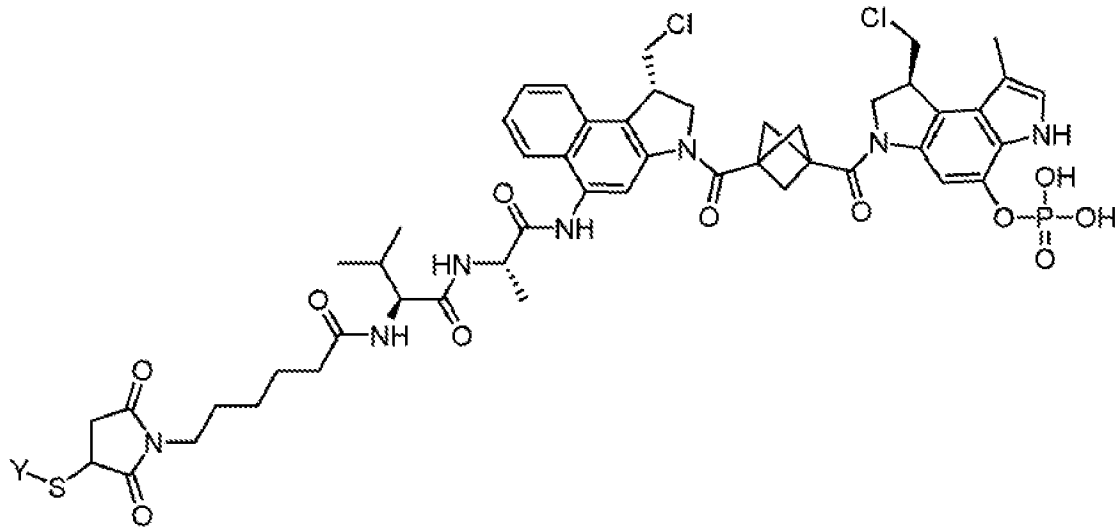
٢٤- مركب، طبقاً لعنصر الحماية ٣، أو ملح مقبول دوائياً من ذلك، منتقى من:



٥

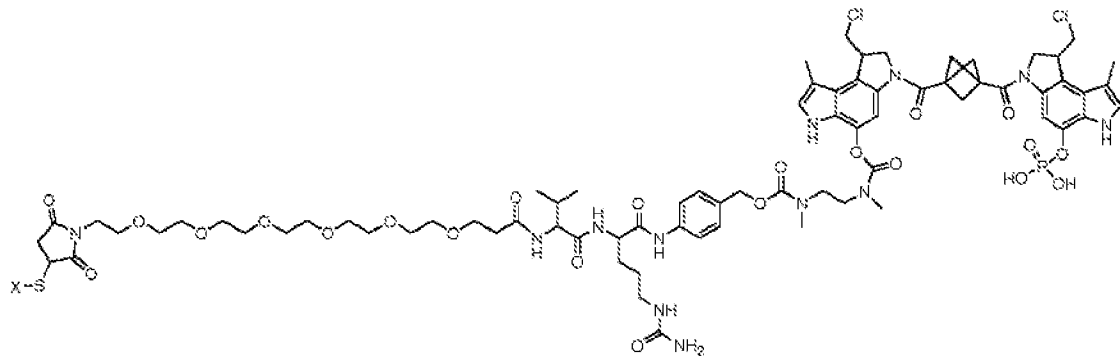
5

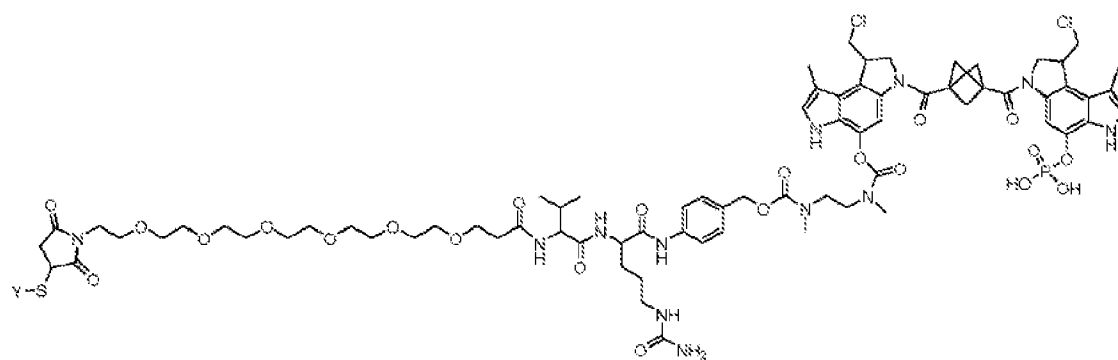
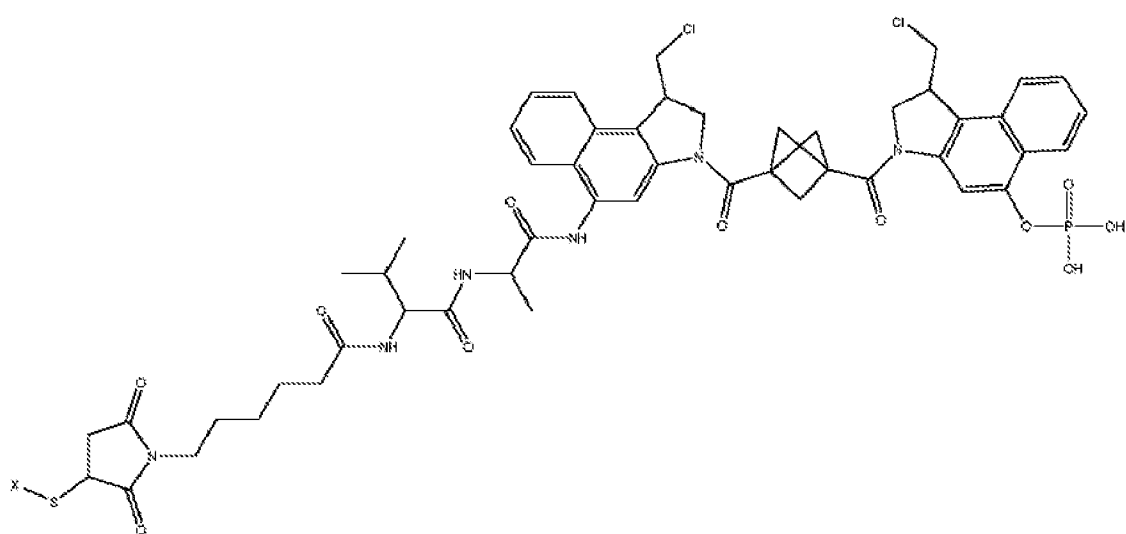
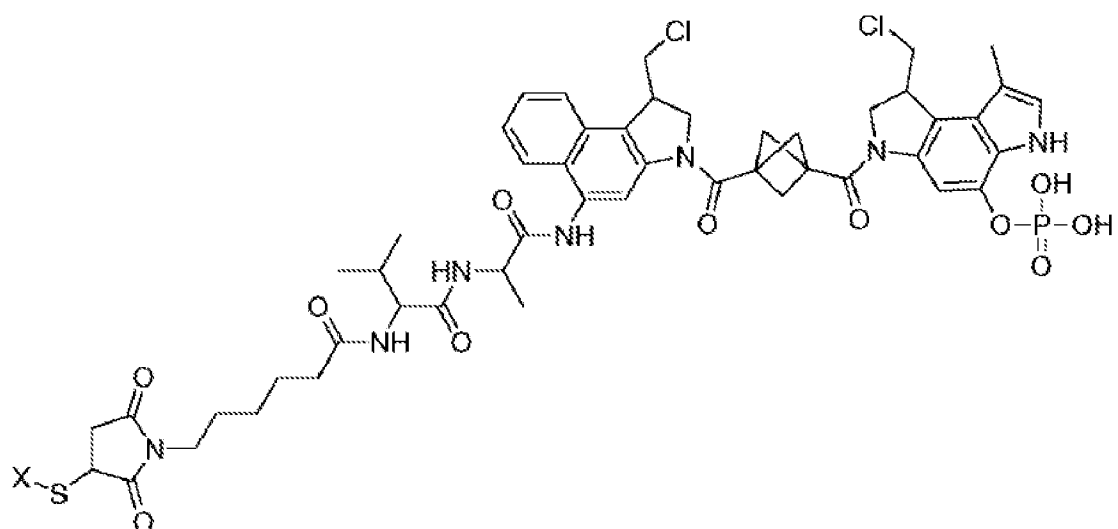


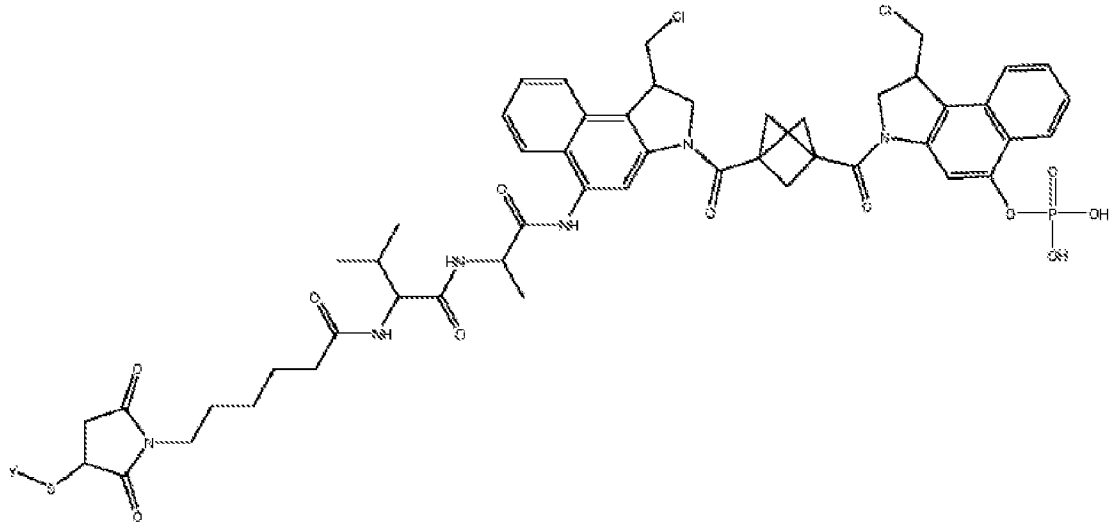
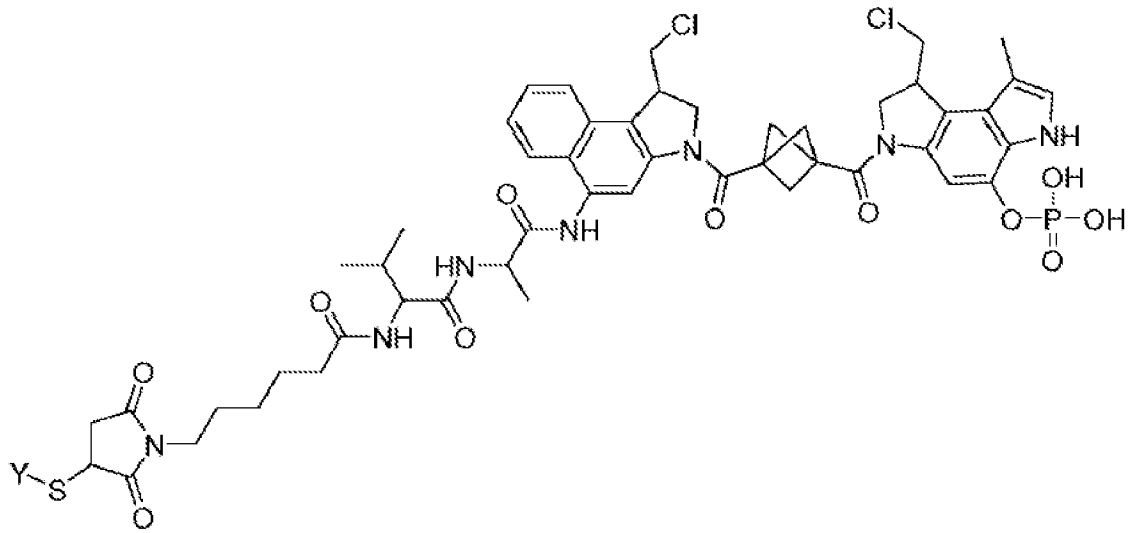


حيث X هو جسم مضاد IL13 أو Y هو جسم مضاد VEGF.

٥ ٢٥- مركب، طبقاً لعنصر الحماية ٣، أو ملح مقبول دوائياً من ذلك، منتقى من:

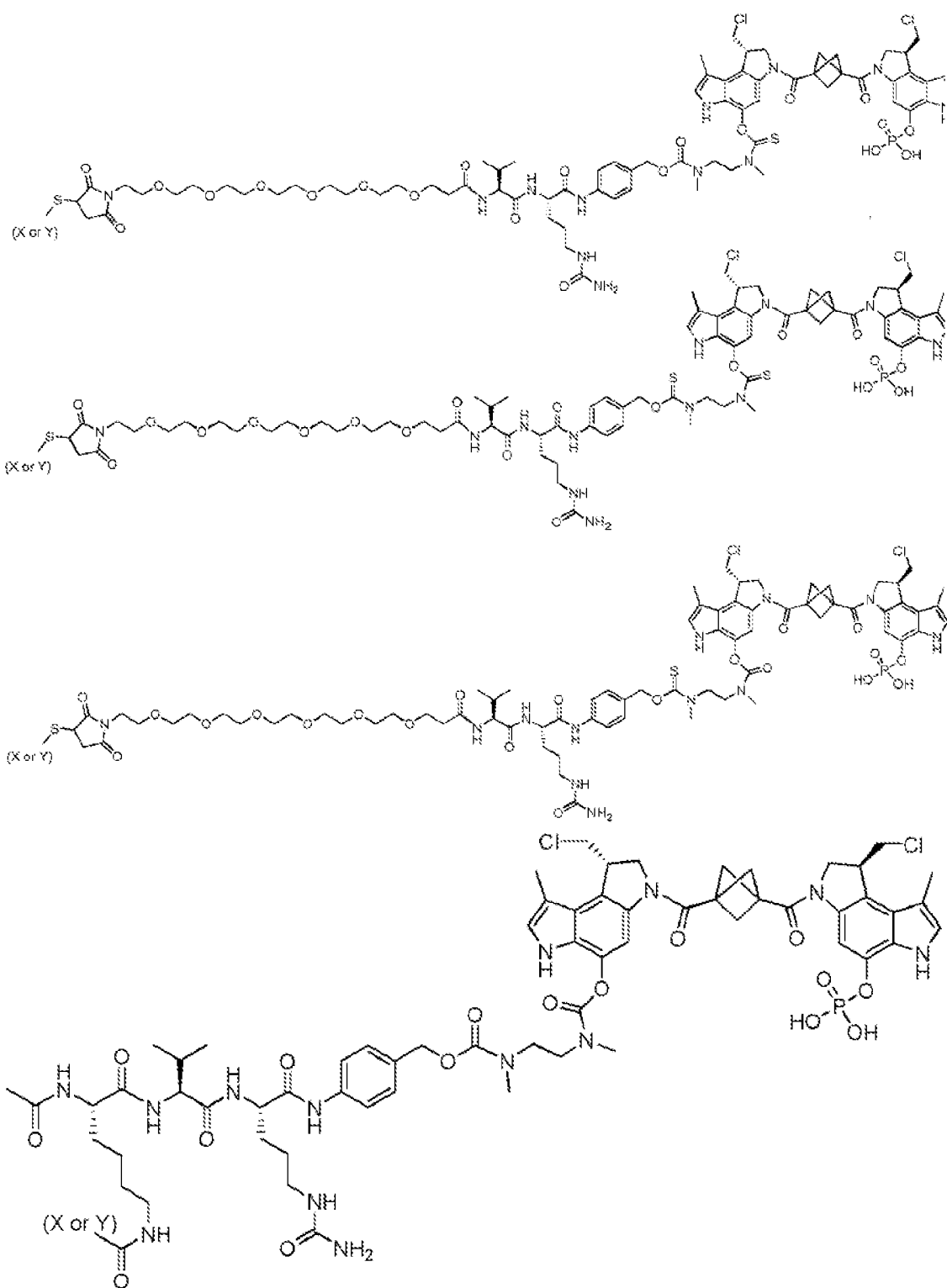


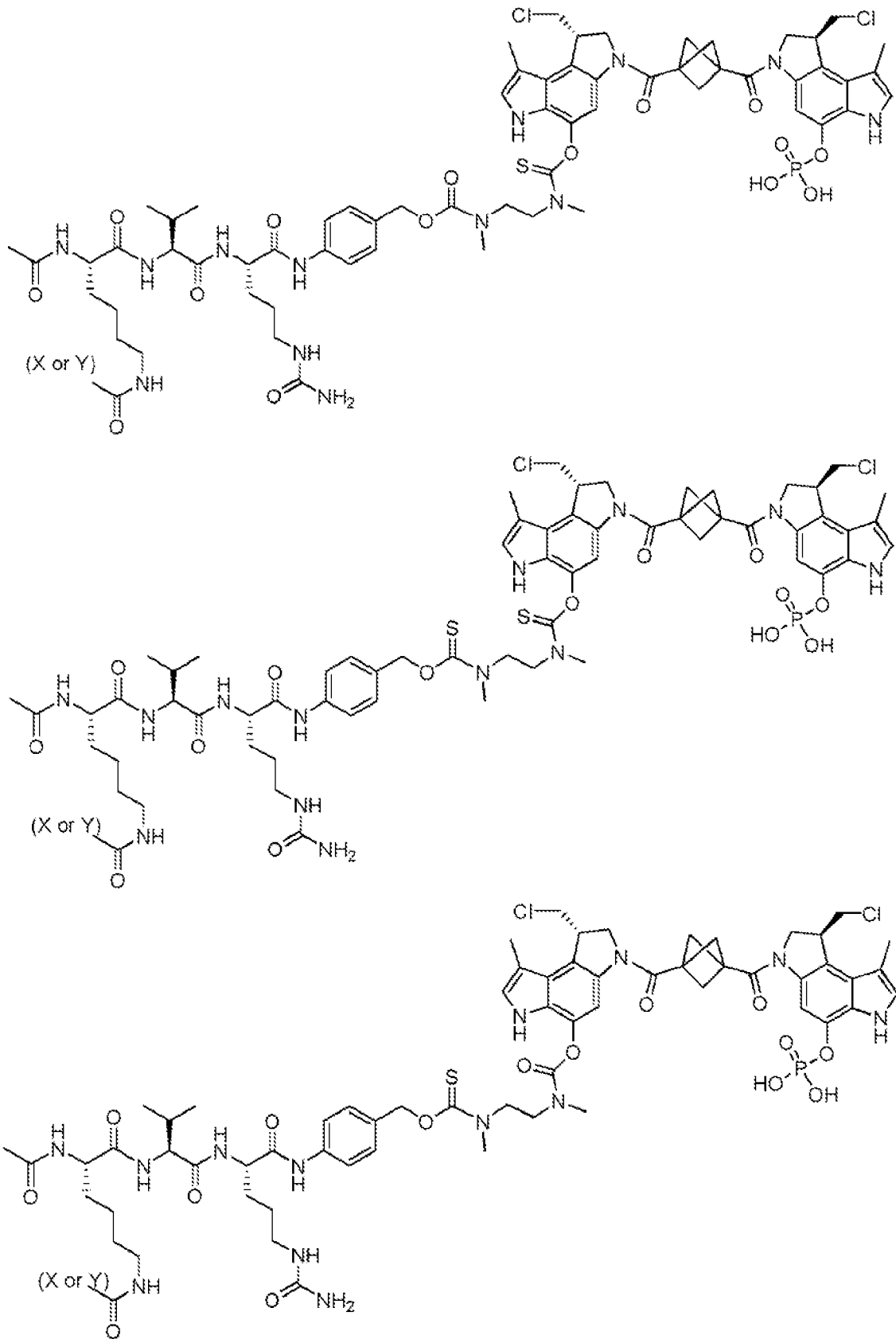




حيث X هو جسم مضاد IL13 أو Y هو جسم مضاد VEGF.

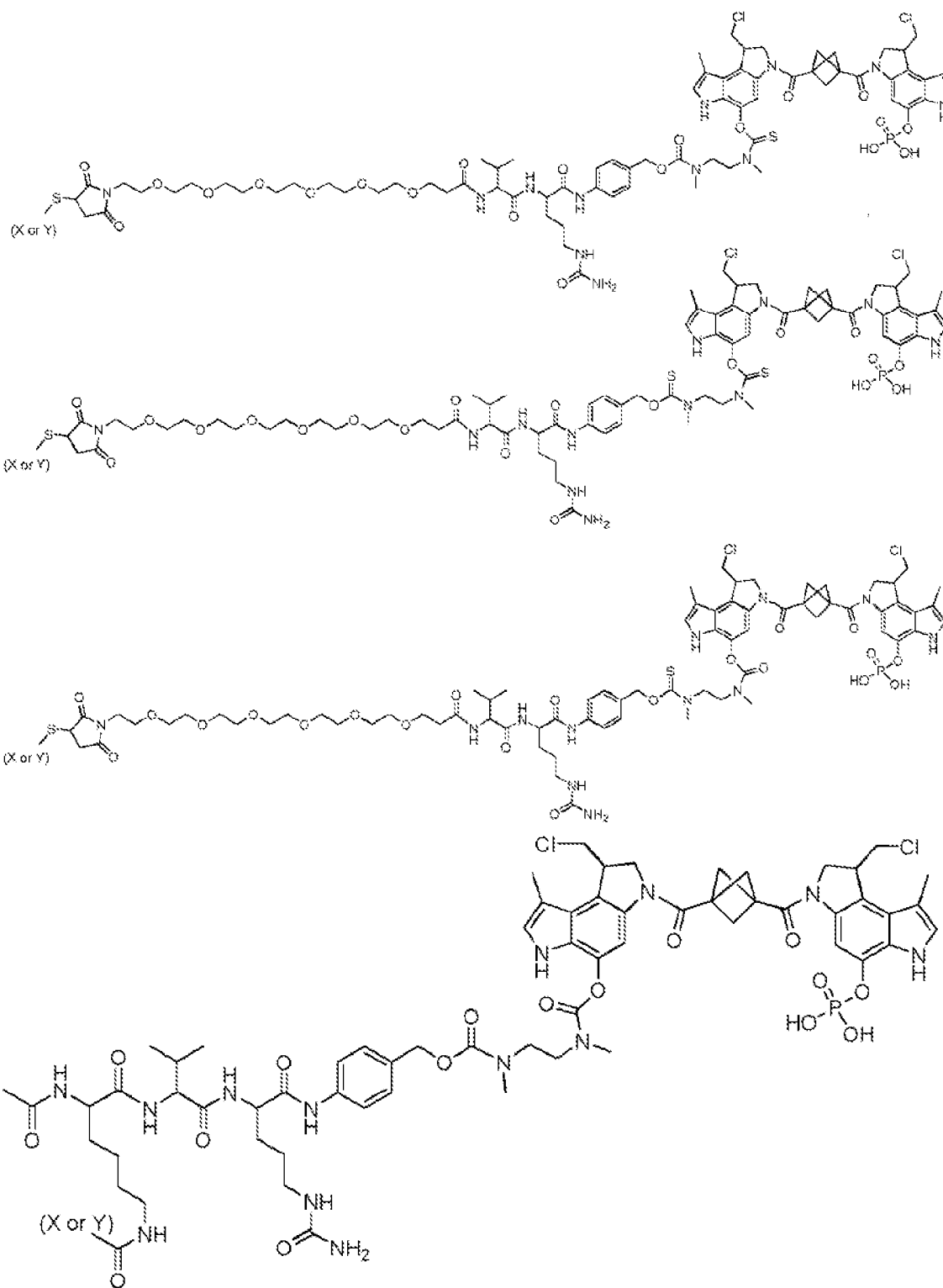
٥ ٢٦- مركب، طبقاً لعنصر الحماية ٣، أو ملح مقبول دوائياً من ذلك، منتقى من:

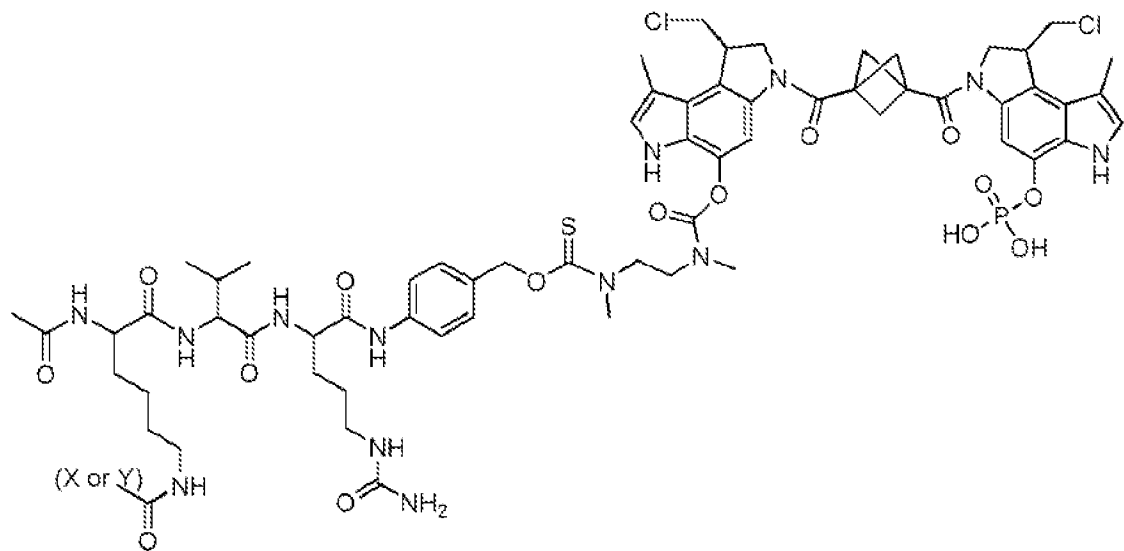
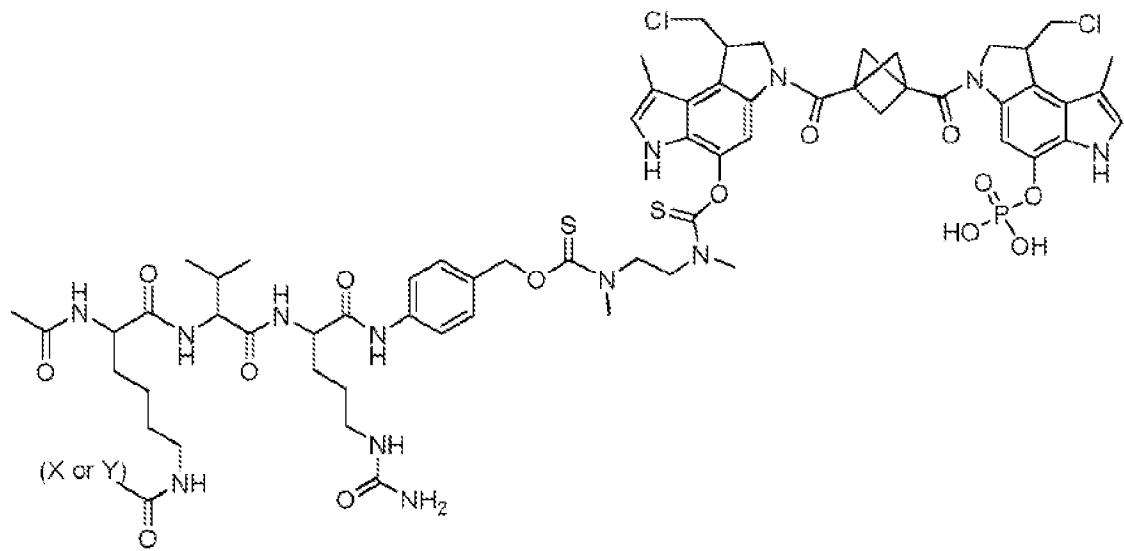
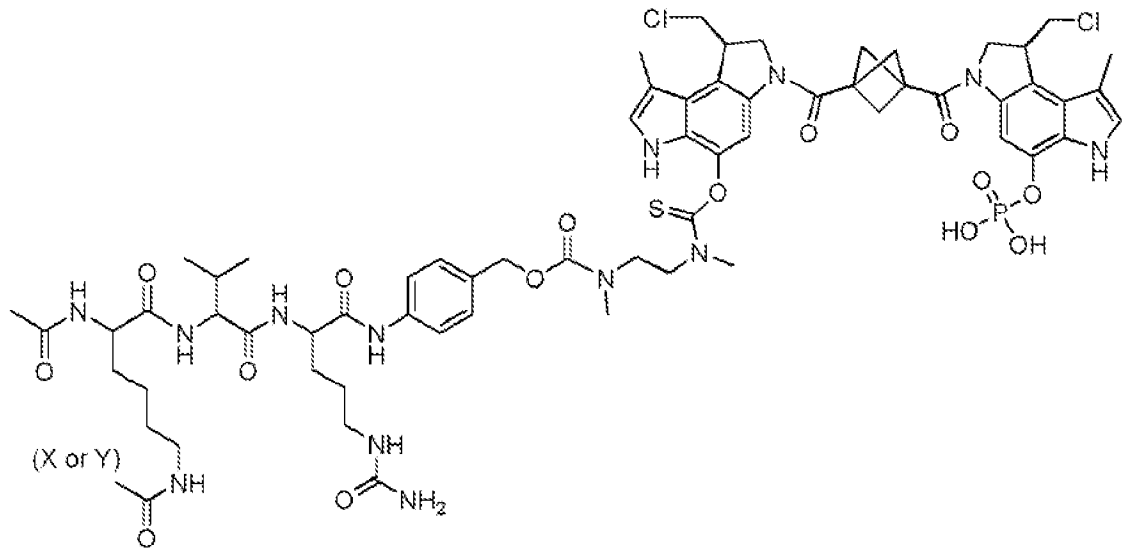




حيث X هو جسم مضاد IL13 أو Y هو جسم مضاد VEGF.

5 ٢٧- مركب، طبقاً لعنصر الحماية ٣، أو ملح مقبول دوائياً من ذلك، منتقى من:





حيث X هو جسم مضاد IL13 أو Y هو جسم مضاد VEGF.

٢٨- تركيبة دوائية تشمل مركب من أي واحد من عناصر الحماية ١ إلى ٢٧، أو ملح مقبول دوائيا من ذلك، ومادة مسوغة مقبولة دوائيا.

٢٩- مركب طبقا لأي واحد من عناصر الحماية ١ إلى ٢٧، أو ملح مقبول دوائيا من ذلك، أو تركيبة دوائية من عنصر الحماية ٢٨، للاستخدام في علاج سرطان.

5 ٣٠- مركب، أو ملح مقبول دوائيا منه، أو تركيبة دوائية للاستخدام طبقا لعنصر الحماية ٢٩، حيث السرطان المذكور هو سرطان المثانة، سرطان الثدي، سرطان عنق الرحم، سرطان القولون، سرطان بطانة الرحم، سرطان الكلى، سرطان الرئة، سرطان المريء، سرطان المبيض، سرطان البروستاتا، سرطان البنكرياس، سرطان الجلد، سرطان المعدة (معدى)، سرطان الخصيتين؛ سرطانات الدم والأورام الليمفاوية.

مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشرط تسديد المقابل المالي السنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سقوطها لمخالفتها
لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدوائر المتكاملة والأصناف النباتية
والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية

صادرة عن

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية ، مكتب البراءات السعودي

ص ب ٦٠٨٦ ، الرياض ١١٤٤٢ ، المملكة العربية السعودية

بريد الكتروني: patents@kacst.edu.sa