



HU000035463T2

(19) **HU****MAGYARORSZÁG****Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala**(11) Lajstromszám: **E 035 463**(13) **T2**

EURÓPAI SZABADALOM SZÖVEGÉNEK FORDÍTÁSA

(21) Magyar ügyszám: **E 12 787111**(22) A bejelentés napja: **2012. 11. 07.**(51) Int. Cl.: **A61K 47/50** (2006.01)

(96) Az európai bejelentés bejelentési száma:

EP 20120787111

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/IB 12/056224

(97) Az európai bejelentés közzétételi adatai:

EP 2780039 A2 **2013. 05. 23.**

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 13072813

(97) Az európai szabadalom megadásának meghirdetési adatai:

EP 2780039 B1 **2017. 11. 29.**

(30) Elsőbbségi adatok:

201161561255 P **2011. 11. 17.** **US****201261676423 P** **2012. 07. 27.** **US**

(73) Jogosult(ak):

Pfizer Inc, New York, NY 10017 (US)

(72) Feltalálók(k):

DOROSKI, Matthew David, Mystic, Connecticut 06355 (US)**MADERNA, Andreas, Stony Point, New York 10980 (US)****O'DONNELL, Christopher John, Mystic, Connecticut 06355 (US)****SUBRAMANYAM, Chakrapani, South Glastonbury, Connecticut 06073 (US)****VETELINO, Beth Cooper, North Stonington, Connecticut 06359 (US)****DUSHIN, Russell George, Old Lyme, Connecticut 06371 (US)****STROP, Pavel, San Mateo, California 94402 (US)****GRAZIANI, Edmund, Idris, Chestnut Ridge, NY 10977 (US)**

(74) Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Jogi Iroda Kft., Budapest

(54)

Citotoxikus peptidek és ezek antitest-hatóanyag konjugátumai

Az európai szabadalom ellen, megadásának az Európai Szabadalmi Közlönyben való meghirdetésétől számított kilenc hónapon belül, felszólalást lehet benyújtani az Európai Szabadalmi Hivatalnál. (Európai Szabadalmi Egyezmény 99. cikk(1))

A fordítást a szabadalmat az 1995. évi XXXIII. törvény 84/H. §-a szerint nyújtotta be. A fordítás tartalmi helyességét a Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala nem vizsgálta.

CITOTOXIKUS PEPTIDEK ÉS EZEK ANTITEST-HATÓANYAG KONJUGÁTUMAI

A TALÁL MÁNY TERÜLETE

A jelen találmány tárgya új peptid-alapú vegyületek, amelyek hasznos teherként (pay-load) alkalmazhatók antitest-hatóanyag konjugátumokban (antibody-drug-conjugate alapján rövidítve ADC), és payload-linker vegyületek, amelyek ADC-kel kapcsolatban alkalmazhatók. A találmány tárgya tovább készítmény, amely tartalmazza a fent említett payload, payload-linker és ADC komponenseket, és eljárás az ilyen payload, payload-linker és ADC komponensek alkalmazására patológiás állapotok, köztük rák kezelésében.

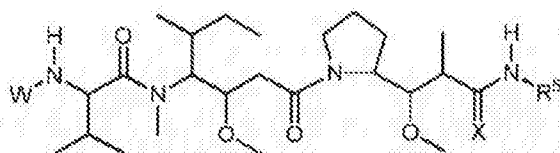
HÁTTÉR

Hatóanyagok és antitestek konjugálása, akár közvetlenül vagy linkerén keresztül, különböző faktorok megfontolását igényli, amelyek közé tartozik a hatóanyag konjugálásra alkalmas kémiai csoportjának minősége és elhelyezkedése, a hatóanyag felszabadulásának mechanizmusa, a hatóanyag felszabadulását befolyásoló szerkezeti elemek, és a felszabadult hatóanyag szerkezeti módosulásai. Emellett, ha a hatóanyagnak az antitest internalizálódása után kell felszabadulni, a hatóanyag felszabadulásának mechanizmusa összhangban kell, hogy legyen a konjugátum intracelluláris mozgásával.

Számos különböző hatóanyagcsoportnál megpróbálták az antitesttel együtt történő adagolást, ennek ellenére csak kevés hatóanyagcsoport bizonyult hasznosnak antitest-hatóanyag konjugátumként, ami megtartja a megfelelő toxicitási profilt. Az egyik ilyen csoport az aurisztatinok csoportja, a dolasztatin 10 nevű természetes termék származékai. Az aurisztatinok egyik képviselője az (N-metilvalin-valin-dolaizoleucin-dolaproin-norefedrin) és (N-metilvalin-valin-dolaizoleucin-dolaproin-fenilalanin). Szükség van azonban javított tulajdonságokkal rendelkező további aurisztatinokra.

ÖSSZEFOGLALÁS

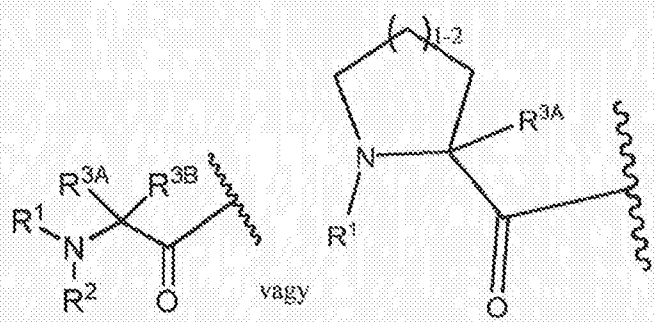
A jelen találmány tárgyat képezik citotoxikus pentapeptidek és ezek antitest-hatóanyag konjugátumai, amelynek képlete:



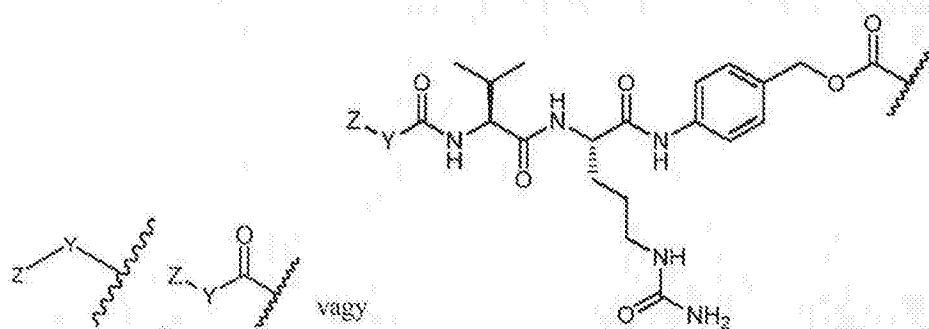
vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, ahol az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül

W jelentése

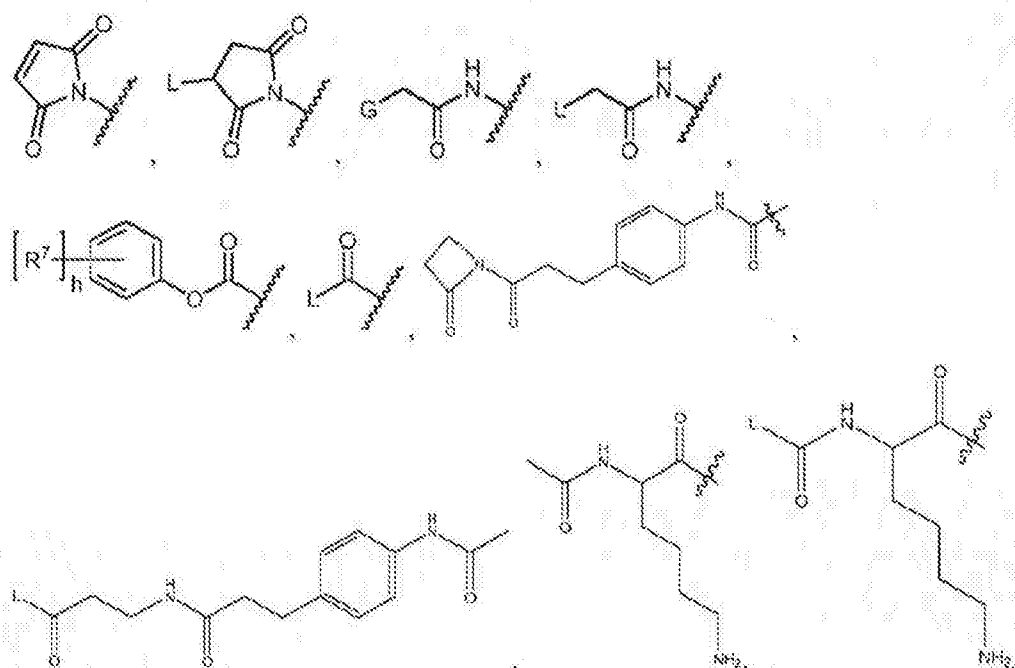




R^1 jelentése hidrogén, C_1 - C_8 alkil vagy C_1 - C_8 halogénalkil vagy R^1 jelentése linker vagy linker-antitest, így



ahol Y jelentése $-C_2$ - C_{20} alkilén-, $-C_2$ - C_{20} heteroalkilén-, C_3 - C_8 karbociklo-, -arilén-, $-C_3$ - C_8 heterociklo-, $-C_1$ - C_{10} alkilén-arilén-, -arilén- $-C_1$ - C_{10} alkilén-, $-C_1$ - C_{10} alkilén- $(C_3$ - C_8 karbociklo)-, $-(C_3$ - C_8 karbociklo)- $-C_1$ - C_{10} alkilén-, $-C_1$ - C_{10} alkilén- $(C_3$ - C_8 heterociklo)- vagy $-(C_3$ - C_8 heterociklo)- $-C_1$ - C_{10} alkilén-; Z jelentése



$-NH_2$ vagy $-NHL$;

G jelentése halogén, $-OH$, $-SH$ vagy $-S-C_1-C_6$ alkil;

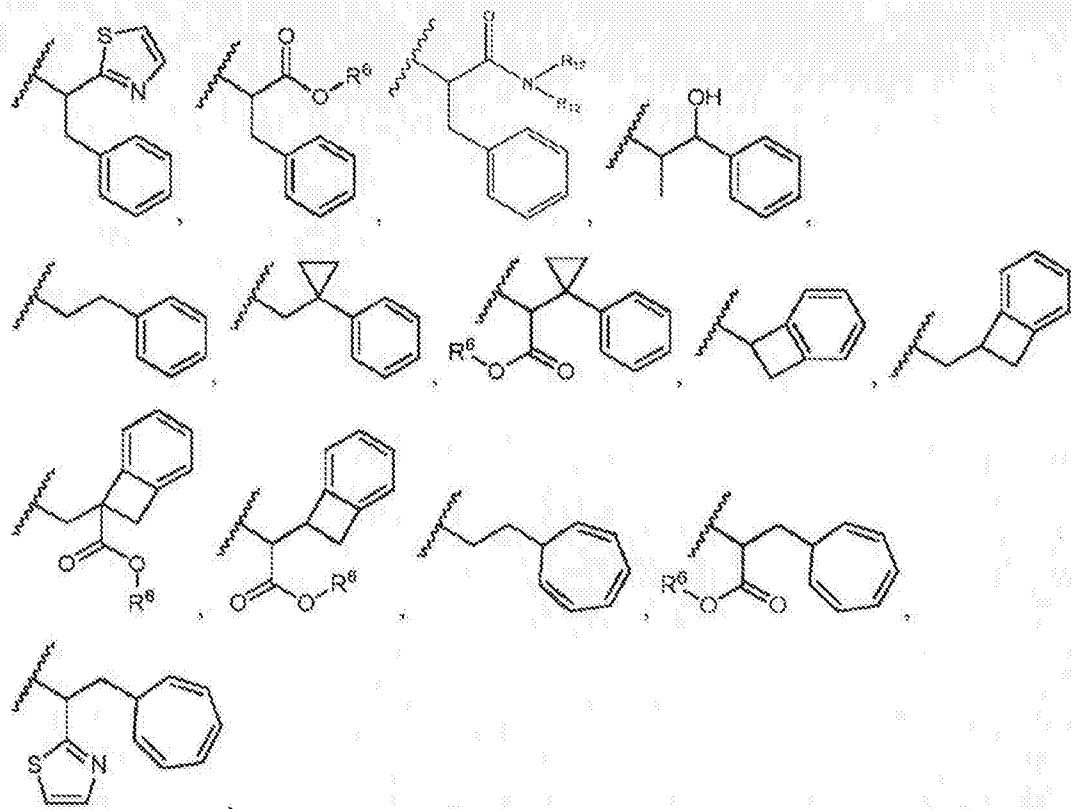
L jelentése antitest;

R^2 jelentése hidrogén, C_1 - C_8 alkil vagy C_1 - C_8 halogénalkil;

R^{3A} és R^{3B} jelentése az alábbiak közül valamelyik:

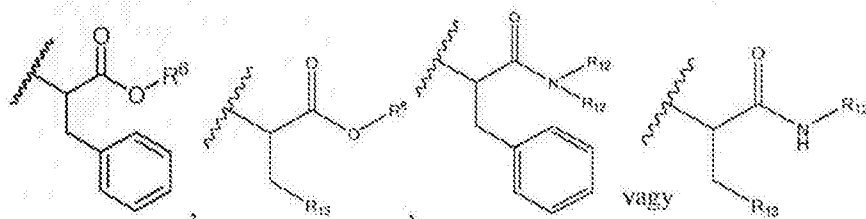
(i) R^{3A} jelentése C_1-C_8 alkil, C_1-C_8 halogénalkil, C_1-C_8 karbociklil vagy halogén; és R^{3B} jelentése C_1-C_8 alkil, C_1-C_8 halogénalkil, C_1-C_8 karbociklil vagy halogén; vagy

(ii) R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt vagy C_2-C_8 alkilén, amely C_2-C_8 alkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített karbociklusos gyűrűt képez; vagy C_1-C_8 heteroalkilén, amely C_1-C_8 heteroalkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített heterociklusos gyűrűt képez; R^5 jelentése



C_1-C_{10} heterociklil, C_1-C_8 karbociklil és C_6-C_{14} aril, amely adott esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituált, amely egymástól függetlenül $-C_1-C_8$ alkil, $-C_1-C_8$ alkil- $N(R')_2$, $-C_1-C_8$ alkil- $-C(O)R'$, $-C_1-C_8$ alkil- $-C(O)R'$, $-O-(C_1-C_8\text{alkil})$, $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, halogén, $-N_3$, $N(R')_2$, $-CN$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCONH_2$, $-S(=O)_2R'$ és $-SR'$ csoportjából megválasztott, ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogén, C_1-C_8 alkil és szubsztituálatlan aril csoportjából megválasztott vagy két R' jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt C_1-C_{10} heterociklil;

vagy R^5 jelentése



adott esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituálva, amely egymástól függetlenül C_1-C_8 alkil, $-C_1-C_8$ alkil- $N(R')_2$, $-C_1-C_8$ alkil- $C(O)R'$, $-C_1-C_8$ alkil- $C(O)OR'$, $-O-(C_1-C_8\text{alkil})$, $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, halogén, $-N_3$, $-N(R')_2$, $-CN$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCONH_2$, $-S(=O)_2R'$, $-SR'$ és arilén- R' csoportjából megválasztott, ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogén, C_1-C_8 alkil, C_1-C_8 heterociklil, C_1-C_{10} alkilén- C_3-C_8 heterociklil és aril csoportjából megválasztott vagy két R' jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt C_1-C_{10} heterociklil;

R^6 jelentése hidrogén, $-C_1-C_8$ alkil, $-C_2-C_8$ alkenil, $-C_2-C_8$ alkinil vagy $-C_1-C_8$ halogénalkil;

R^{12} jelentése hidrogén, C_1-C_4 alkil, C_1-C_{10} heterociklil vagy C_6-C_{14} aril;

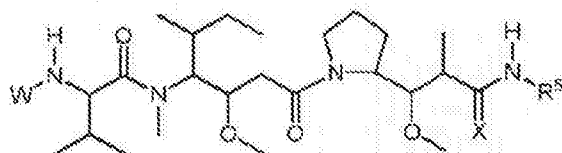
R^{13} jelentése C_1-C_{10} heterociklil; és

R^7 jelentése F, Cl, I, Br, NO_2 , CN és CF_3 ;

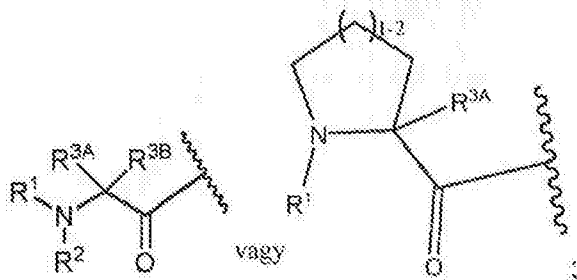
h értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5; és

X jelentése O.

A jelen találmány tárgyát képezik citotoxikus pentapeptidek és ezek antitest-hatóanyag konjugátumai, ahol a képlet:



vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, ahol az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül W jelentése



R^1 jelentése hidrogén, C_1-C_8 alkil vagy C_1-C_8 halogénalkil;

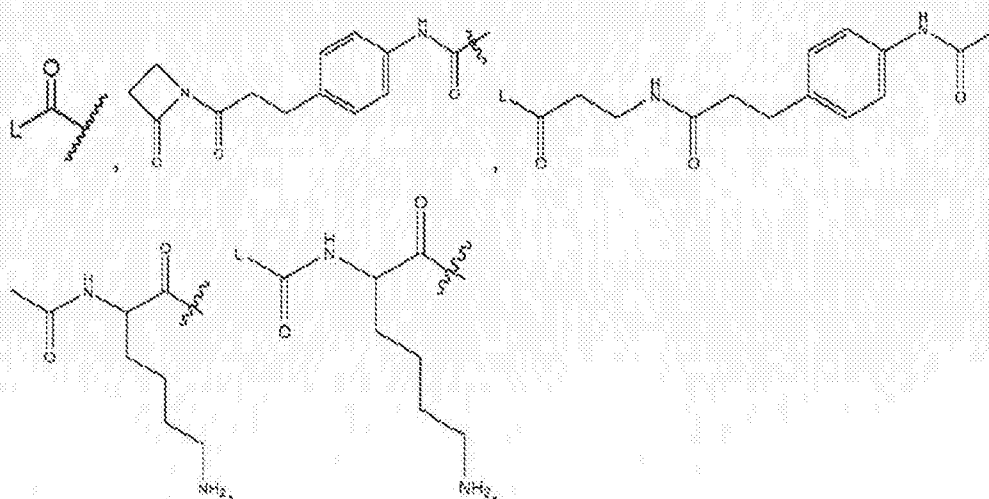
R^2 jelentése hidrogén, C_1-C_8 alkil vagy C_1-C_8 halogénalkil;

R^{3A} és R^{3B} jelentése az alábbiak közül valamelyik:

(i) R^{3A} jelentése C_1-C_8 alkil, C_1-C_8 halogénalkil, C_3-C_8 karbociklil, C_1 vagy halogén; és

R^{3B} jelentése C_1-C_8 alkil, C_1-C_8 halogénalkil, C_3-C_8 karbociklil vagy hidrogén; vagy

(ii) R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt vagy C_2-C_8 alkilén, amely C_2-C_8 alkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített karbociklusos gyűrűt képez; vagy C_1-C_8 heteroalkilén, amely C_1-C_8 heteroalkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített heterociklusos gyűrűt képez;



-NH₂ vagy -NHL;

G jelentése halogén, -OH, -SH vagy -S-C₁-C₆ alkil;

L jelentése antitest;

R⁷ jelentése F, Cl, I, Br, NO₂, CN és CF₃;

h értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5; és

X jelentése O.

A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény, amely hatékony mennyiségben valamely fent említett vegyületet és/vagy valamely fent említett antitest-hatóanyag konjugátumot tartalmaz gyógyszerészetileg alkalmazható hordozóanyag vagy segédanyag mellett.

A találmány tárgya továbbá a fent említett vegyület vagy valamely fent említett antitest-hatóanyag konjugátum rák kezelésében történő alkalmazásra, amelynek során ezt igénylő betegnek hatékony mennyiségben az említett vegyületet vagy konjugátumot adagoljuk.

A találmány tárgya továbbá a fent említett vegyület vagy valamely fent említett antitest-hatóanyag konjugátum rák kezelésében történő alkalmazásra, ahol az említett rák többek között tumor, áttétel vagy más olyan betegség vagy rendellenesség, amelyre szabálytalan sejtnövekedés jellemző, ahol a rák hólyag, mell, méhnyak, vastagbél, glióma, endometrium, vese, tüdő, nyelöcső, petefészek, prosztata, hasnyálmirigy, melanóma, gyomor és here karcinómák közül megválasztott.

AZ ÁBRÁK RÖVID ISMERTETÉSE

Az 1. ábra négy konjugátum antitumor aktivitásának grafikonja (egyenként 1 mg/kg dózisban adagolva, Q4dx4), amely a tumor térfogatát az idő függvényében mutatja.

A 2. ábra hat konjugátum antitumor aktivitásának grafikonja (egyenként 1 mg/kg dózisban adagolva, Q4dx4), amely a hatóanyaggal kezelt tumor térfogata per hordozóval kezelt tumor térfogata arányt az idő függvényében mutatja.

A 3. ábra H(C)-#D54 és H(C)-vcMMAE 1 mg/kg s dózisa vizsgálati eredményeit mutatja.

A 4A., 4B. és 4C. ábra H(C)-#D54 és H(K)-MCC-DM1 vizsgálatának eredményeit mutatja MDA-MB-361-DYT2 egér xenograft in vivo pásztázó modellben [A]; H(C)-vcMMAE és H(C)-mcMMAF vizsgálati eredményeit mutatja MDA-MB-361-DYT2 egér xenograft in vivo pásztázó modellben [B]; és a számolt T/C értékek összehasonlítását mutatja mind a négy konjugátumra [C]. Az egereket q4dx4 dózissal kezeltük az 1. napon indulva.

Az 5A., 5B., 5C., 5D., 5E. és 5F. ábra dózis/válasz eredményeket mutatja az alábbi vizsgálatokra: H(C)-#D54 [A], H(C)-vcMMAE [B], H(C)-mcMMAF [C] és H(K)-MCC-DM1 [D] N87 egér xenograft in vivo modellben; H(C)-#D54 és H(C)-vcMMAE [E] összehasonlítását mutatja; és T/C értékek összehasonlítását [F] mutatja mind a négy konjugátumra. Az egereket q4dx4 dózissal kezeltük az 1. napon indulva.

A 6. ábra dózis/válasz eredményeket mutatja H(C)-#A115 vizsgálatában 1 mpk, 3 mpk és 10 mpk értékeknél, N87 egér xenograft in vivo modellben. Az egereket q4dx4 dózisban kezeltük az 1. napon indítva.

A 7. ábra hu08 humanizált antitest és vc-0101 vagy mc-3377 konjugátumának összehasonlítását mutatja in vivo xenograft modellben PC3MM2 sejtek alkalmazásával, amely IL-13R α 2 receptort expresszáló humán prosztata sejtvonal.

A 8A-E. ábra patkány-humán kiméra anti-Notch ADC-k hatékonyságát mutatja. 5 mg/kg dózisban HCC2429 tüdő xenograft modellben [A]; patkány-humán kiméra anti-Notch ADC-k hatékonyságát mutatja 5 mg/kg dózisban MDA-MB-468 mell xenograft modellben [B és C]; patkány-humán kiméra anti-Notch ADC-k hatékonyságát mutatja 5 mg/kg N87 gyomor xenograft modellben [D és E].

RÉSZLETES LEÍRÁS

A jelen találmány tárgyát képezik citotoxikus pentapeptidek, az említett citotoxikus pentapeptideket tartalmazó antitest-hatóanyag konjugátumok, és ezek alkalmazása rák és más patológias állapotok kezelésében. A találmány kiterjed az ilyen vegyületek és konjugátumok in vitro, in situ és in vivo alkalmazására emlős sejtek vagy ezekkel összefüggő patológiás állapotok kimutatására, diagnosztizálására vagy kezelésére.

Meghatározások és rövidítések

Ellenkező értelmű megjelölés hiányában a következő kifejezések és frázisok jelentése az alább megadott. Kereskedelmi nevek alkalmazása esetén a kereskedelmi név magába foglalja a termék készítményt, a generikus hatóanyagot és a kereskedelmi néven nevezett termék aktív gyógyszerhatóanyagait, hacsak a szövegkörnyezet másképp nem mutatja.

Az „antitest” („Ab”) kifejezést a legszélesebb értelemben használjuk, és különösen kiterjed ép monoklonális antitestekre, poliklonális antitestekre, monospecifikus antitestekre, multispecifikus antitestekre (például bispecifikus antitestekre) és antitest fragmensekre, amelyek rendelkeznek a kívánt

biológiai hatással. Egy ép antitest elsődlegesen két szakaszból áll, egy variábilis régióból és egy konstans régióból. A variábilis régió kötődik és kölcsönhatásba lép a célantigénnel. A variábilis régió tartalmaz egy komplementer meghatározó régiót (CDR), amely felismeri és kapcsolódik az adott antigén specifikus kötődési helyéhez. A konstans régiót képes felismerni az immunrendszer és kölcsönhatásba lép vele (ld. például Janeway és munkatársai, 2001, *Immuno. Biology*, 5. kiadás, Garland Publishing, New York). Egy antitest lehet tetszőleges típusú vagy osztályú (például IgG, IgE, IgM, IgD és IgA) vagy alosztályú (például IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 és IgA2). Az antitest tetszőleges megfelelő fajból származhat. Egyes megvalósítási módoknál az antitest humán vagy egérféle eredetű. Egy antitest lehet például humán, humanizált vagy kíméra.

A „specifikusan kötődik” és „specifikus kötés” kifejezések az antitestnek a meghatározott antigénhez történő kötődésére vonatkoznak. Általában az antitest legalább mintegy $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ affinitással kapcsolódik, és legalább kétszeres affinitással kapcsolódik az előre meghatározott antigénhez, mint valamely nem-specifikus antigénhez történő kötődés affinitása (például BSA, kazein), amely utóbbi antigén nem azonos vagy közeli rokonságú az előre meghatározott antigénnel.

Az alkalmazott "monoklonális antitest" kifejezés lényegében homogén antitestek populációjából nyert antitestre vonatkozik, vagyis a populációt képező egyedi antitestek azonosak az esetleg kis mennyiségben jelenlévő lehetséges természetes eredetű mutációk kivételével. A monoklonális antitestek erősen specifikusak, és egyetlen antigén helyre irányulnak. A "monoklonális" jelző az antitest jellemzője, ami arra utal, hogy antitestek lényegében homogén populációjából nyerhető és nem valamely adott módon kerül előállításra.

A "monoklonális antitestek" kifejezés specifikusan kiterjed a "kíméra" antitestekre, amelyekben a nehéz- és/vagy könnyűlánc egy része azonos vagy homológ egy megadott fajból származó vagy adott antitest osztályba vagy alosztályba tartozó antitestek megfelelő szekvenciájával, míg a lánc(ok) maradék része azonos vagy homológ más fajból származó vagy más antitest osztályba vagy alosztályba tartozó antitestek megfelelő szekvenciájával, valamint az ilyen antitestek fragmenseivel, amennyiben ezek rendelkeznek a kívánt biológiai aktivitással.

Az itt alkalmazott "H(C)-" kifejezés jelentése trasztuzumab (kereskedelmi néven HERCEPTIN®), amely egy monoklonális antitest, amely kapcsolatba lép a HER2/neu receptorral, egyik cisztein maradékan keresztül találmány szerinti vegyülethez kapcsolva. Ahogy itt alkalmazzuk a "H(K)-" jelentése trasztuzumab, amely egy monoklonális antitest, amely kölcsönhatásba lép a HER2/neu receptorral, valamely lizin maradékan keresztül találmány szerinti vegyülethez kapcsolva.

Az "ép antitest" jelentése olyan antitest, amely tartalmaz egy antigén-kötő variábilis régiót, valamint egy könnyűláncú konstans domént (C_L) és nehézláncú konstans doméneket, C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} és C_{H4} , az adott antitest osztálynak megfelelően. A konstans domének lehetnek természetes szekvenciájú konstans domének (például humán természetes szekvenciájú konstans domének) vagy ennek megfelelő aminosav szekvenciák.

Egy ép antitest rendelkezhet egy vagy több "effektor funkcióval", ami az antitest Fc szakaszához (például természetes szekvenciájú Fc szakasz vagy Fc szakasz variáns aminosav szekvenciája) rendelhető biológiai aktivitásra utal. Az antitest effektor funkciókra példaként említhető a komplement függő citotoxicitás, antitest-függő sejt-közvetített citotoxicitás (ADCC) és antitest-függő sejt-közvetített fagocitózis.

Egy "antitest fragmens" tartalmazza egy ép antitest valamely szakaszát, előnyösen annak anti-gén-kötő vagy variábilis régióának megfelelően. Az antitest fragmensekre példaként említhetők a Fab, Fab', F(ab')₂ és Fv fragmensek, kettős, hármas és négyes antitestek, lineáris antitestek, egyetlen láncú antitest molekulák, scFv, scFv-Fc, antitest fragmensekből kialakított multispecifikus antitest fragmens(ek), Fab expressziós könyvtárral előállított fragmens(ek) vagy a fentiek epitóp-kötő fragmensei, amelyek immunspecifikusan cél antigénhez kapcsolódnak (példaként említhető a rákos sejt antigén, vírus antigén vagy mikrobiológiai antigén).

A "változó" kifejezés jelentése egy antitesttel összefüggésben egy antitest változó doménjeinek meghatározott szakaszai, amelyek szekvenciájukban jelentősen eltérnek, és az egyes meghatározott antitestek meghatározott antigénnel szemben mutatott kötődésében és specifikusságában játszanak szerepet. Ez a változékonyság három szegmensben koncentrálódik, amelyeket "hipervariábilis szakaszok" kifejezésen nevezünk, és a változó domének könnyűláncában és nehézláncában fordulnak elő. A változó domének jobban konzervált szakaszait keretrégióknak (framework region alapján FR) nevezzük. A természetes, nehéz- és könnyűláncok változó doménjei négy FR komponenst tartalmaznak, amelyek három hipervariábilis szakasszal vannak összekapcsolva.

A "hipervariábilis szakasz" kifejezés jelentése egy antitest aminosav maradékai, amelyek felelősek az antigénhez történő kötődésért. A hipervariábilis szakasz általában egy "komplementer meghatározó szakaszból" vagy "CDR" szakaszból származó aminosav maradékokat tartalmaz (például 24-34 (L1), 50-56 (L2) és 89-97 (L3) maradékok a könnyűlánc változó doménben és 31-35 (H1), 50-65 (H2) és 95-102 (L3) maradékok a nehézlánc változó doménben; Kabat és munkatársai (Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5. kiadás, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)) és/vagy ilyen maradékokat a "hipervariábilis hurokból" (például 26-32 (L1), 50-52 (L2) és 91-96 (L3) a könnyűlánc változó doménben és 26-32 (H1), 53-55 (H2) és 96-101 (H3) a nehézlánc változó doménben; Chotia és Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917). Az FR maradékok olyan változó domén maradékok, amelyek eltérnek a fent definiált hipervariábilis szakasz maradékoktól.

Az "egyetlen lánc Fv" vagy "scFv" antitest fragmens egy antitest V.szub.H és V.szub.L doménjeit tartalmazza, ahol ezek a domének egyetlen polipeptid láncban vannak jelen. Általában az Fv polipeptid tartalmaz továbbá egy polipeptid linkert a V.szub.H és V.szub.L domének között, amely lehetővé teszi, hogy az scFv az antigén megkötéséhez szükséges szerkezetet vegye fel. Az scFv áttekintését adja Pluckthun: The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994).

A "kettős antitest" kifejezés jelentése két antigén-kötő hellyel rendelkező kis antitest fragmens, amely tartalmaz egy változó nehéz domént (V_H), egy változó könnyű doménhez (V_L) kapcsolódóan ugyanabban a polipeptid láncban. Ha az alkalmazott linker túl rövid ahhoz, hogy lehetővé tegye a két domén párosodását ugyanabban a láncban, akkor a domének rákényszerülnek arra, hogy egy másik lánc komplementer doménjeivel párosodjanak, és így két antigén-kötő helyet alakítanak ki. A kettős antitesteket részletes ismerteti például az EP 0 404 097; WO 93/11161; és Hollinger és munkatársai, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448.

A nem-humán (például egérféle) antitestek "humanizált" formái kiméra antitestek, amelyek minimális szekvenciát tartalmaznak nem-humán immunoglobulinból. A legtöbb humanizált antitest humán immunoglobulin (fogadó antitest), amelyben a fogadó hipervariábilis szakaszának maradványait a kívánt specifikussággal, affinitással és kapacitással rendelkező, nem-humán (donor antitest), így egér, patkány, nyúl vagy nem-humán főemlős hipervariábilis szakaszának maradványai helyettesítik. Egyes esetekben a humán immunoglobulin keret régió (FR) maradványait a megfelelő nem-humán maradványok helyettesítik. Emellett, a humanizált antitestek tartalmazhatnak olyan maradványokat, amelyek nem találhatók meg a fogadó antitestben vagy donor antitestben. Az ilyen módosítások tovább finomítják az antitest teljesítményét. Általában a humanizált antitest lényegében tartalmazza a következő komponensek mindegyikét: legalább egy és általában két változó domén, amelyben valamennyi vagy lényegében valamennyi hipervariábilis hurok megfelel a nem-humán immunoglobulin ilyen komponensének, és valamennyi vagy lényegében valamennyi FR a humán immunoglobulin szekvenciából származik. A humanizált antitest adott esetben tartalmaz továbbá legalább egy szakaszt az immunoglobulin konstans régióból (Fc), jellemzően humán immunoglobulinból. További részleteket ismertet Jones és munkatársai, 1986, Nature 321:522-525; Riechmann és munkatársai, 1988, Nature 332:323-329; és Presta, 1992, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596.

Az alkalmazott "izolált" kifejezés jelentése egy olyan komponens, amely el van választva az (a) természetes eredetű, így növényi vagy állati sejtből vagy sejtenyészetből származó vagy (b) szintetikus szerves kémiai reakcióelegyből származó többi komponensektől. Az alkalmazott „tisztított” kifejezés jelentése, hogy izolálás után az izolátum legalább 95 tömeg%, más szempontból legalább 98 tömeg% mennyiségben tartalmaz egy vegyületet (például egy konjugátumot).

Egy "izolált" antitest olyan antitest, amelyet azonosítottunk és természetes környezetéből elválasztottunk és/vagy feltártunk. Természetes környezetének szennyező komponensei olyan anyagok, amelyek befolyásolnák az antitest diagnosztikai vagy terápiás alkalmazását, és ezek lehetnek enzimek, hormonok vagy más proteines vagy nem-proteines oldatok. Egy előnyös megvalósítási mód értelmében az antitest tisztítását (1) az antitest Lowry módszerrel mért nagyobb mint 95 tömeg%, előnyösen nagyobb mint 99 tömeg% szintjéig, (2) egy forgó csészés szekvenátor (spinning cup sequenator) alkalmazásával az N-terminális vagy belső aminosav szekvenciából legalább 15 maradvány kinyeréséhez szükséges szintig vagy (3) az SDS-PAGE módszerrel redukáló vagy nem-redukáló körülmények között Coomassie blue vagy előnyösen ezüst megfestéssel mért homogenitásig végezzük.

Az izolált antitestek közé tartoznak a rekombináns sejteken belüli in situ antitestek, mivel az antitest természetes környezetéből legalább egy komponens nincs jelen. Az izolált antitestet azonban rendszerint legalább egy tisztítási lépéssel állítjuk elő.

Egy "apoptózist indukáló" antitest olyan antitest, amely programozott sejthalált vált ki, ami meghatározható annexin V kötődéssel, DNS fragmentálással, sejtsugorodással, az endoplazmatikus retikulum kiterjedésével, sejt fragmentálódással és/vagy membrán vezikulumok kialakulásával (úgy nevezett apoptotikus testek). A sejt valamely tumorsejt, például mell, petefészek, gyomor, endometrium, nyálmirigy, tüdő, vese, vastagbél, pajzsmirigy, hasnyálmirigy vagy hólyagsejt. A apoptózissal összefüggő sejtfolyamatok vizsgálatára különböző módszerek alkalmazhatók. Így például foszfatidil-szerin (PS) transzlokáció mérhető annexin kötődéssel; DNS fragmentálódás mérhető DNS létra módszerrel; és DNS fragmentálódással járó nukleáris/kromatin kondenzáció mérhető a hipodiploid sejtek bármely növekedésével.

A "terápiásan hatékony mennyiség" kifejezés jelentése egy hatóanyag azon mennyisége, amely hatásos egy betegség vagy rendellenesség emlősbén történő kezelésében. Rák esetében a hatóanyag terápiás hatékony mennyisége csökkenti a rákos sejtek számát; csökkenti a tumor méretét; gátolja (vagyis bizonyos mértékben lassítja vagy előnyösen megállítja) a rákos sejt beszűrődését a perifériás szövetekbe; gátolja (vagyis bizonyos mértékben lassítja vagy előnyösen megállítja) a tumor áttétét; gátolja (bizonyos mértékben) a tumor növekedését; és/vagy bizonyos mértékben enyhít a rákkal összefüggő egy vagy több tünetet. Attól függően, hogy a hatóanyag mennyire képes gátolni a meglévő rákos sejtek növekedését és/vagy elpusztítja azokat, a hatóanyag lehet citosztatikus és/vagy citotoxikus. A rákterápia hatékonysága mérhető például a betegség előrehaladásához szükséges idő (TTP) alapján és/vagy a válasz arányának (RR) meghatározásával.

A "lényeges mennyiség" kifejezés jelentése valamely többség, vagyis egy populáció, keveréken vagy mintán belüli 50%-nál nagyobb érték.

A "intracelluláris metabolit" kifejezés jelentése egy antitest-hatóanyag konjugátumon (ADC) sejten belül lejátszódó metabolikus folyamat vagy reakció eredményeként keletkező vegyület. A metabolikus folyamat vagy reakció lehet enzimatikus folyamat, így az ADC peptid linkerjének proteolitikus hasítása. Az intracelluláris metabolitokra nem korlátozó példaként említhetők az antitestek vagy szabad hatóanyagok, amelyek egy sejtbe történő belépés, diffúzió, felvétel vagy transzport után intracelluláris hasításon mennek keresztül.

Az "intracellulárisan hasított" és "intracelluláris hasítás" kifejezések jelentése egy ADC-n vagy hasonlóan lejátszódó sejten belüli metabolikus folyamat vagy reakció, amely megtöri a hatóanyag rész és az antitest közötti kovalens kapcsolatot, például linkert, és így szabad hatóanyag vagy a konjugátum más metabolitja keletkezik, amely a sejten belül disszociálódik az antitesttől. Az ADC lehasadt részei tehát intracelluláris metabolitok.

A "biológiai hozzáférhetőség" kifejezés jelentése a betegnek adagolt hatóanyag bizonyos mennyiségének szisztémás hozzáférhetősége (vagyis vér/plazma szintje). A biológiai hozzáférhető-

ség egy abszolút érték, amely egy hatóanyagnál méri az adagolt dózisformának az általános keringés eléréséhez szükséges időt (sebesség) és teljes mennyiséget (terjedelem).

A "citotoxikus aktivitás" kifejezés jelentése egy ADC vagy az említett ADC intracelluláris metabolitja esetén a sejtpusztulás, citosztatikus vagy antiproliferatív hatás. A citotoxikus hatás kifejezhető IC_{50} értékben, amely az a térfogategységre vonatkoztatott koncentráció (mól vagy tömeg), amely felezi a sejtek túlélését.

A "rendellenesség" bármely olyan állapot, amely egy hatóanyaggal vagy antitest-hatóanyag konjugátummal végzett kezelés során javul. Példaként említhetők a krónikus és akut rendellenességek vagy betegségek, többek között az olyan patológiás állapotok, amelyek fogékonyá teszik az emlőst a kérdéses betegségre. Az itt kezelhető rendellenességekre nem korlátozó példaként említhetők a jóindulatú és rosszindulatú rákok; leukémia és rosszindulatú limfoid betegségek, neuronális, gliális, asztrocitális, hipotalamikus és más glanduláris, makrofagális, epitéliális, stromális és balsztokoelikus rendellenességek; és gyulladásos, angiogén és immunológiai rendellenességek.

A "rák" és "rákos" kifejezések jelentése emlősszövegben olyan fiziológiai állapot vagy rendellenesség, amelyre jellemző a szabálytalan sejtnövekedés. A "tumor" egy vagy több rákos sejtet tartalmaz.

A "beteg" lehet, bár nem korlátozóan, humán, patkány, egér, tengerimalac, majom, sertés, kecske, szarvasmarha, ló, kutya, macska, madár és szárnyas. Az egyik megvalósítási mód értelmében például a beteg humán.

A "kezel" vagy "kezelés" kifejezések ellenkező értelmű megjelölés hiányában terápiás kezelést és visszaesést megelőző profilaktikus intézkedéseket jelentenek, amelyek célja nem kívánt fiziológiai változás vagy rendellenesség gátlása vagy lassítása (enyhítése), amelyre példaként említhető rák kifejlődése vagy terjedése. A találmány szempontjából a kedvező vagy kívánt klinikai eredményekre példaként említhető nem korlátozóan a tünetek enyhítése, a betegség mértékének csökkentése, a betegség állapotának stabilizálása (vagyis a romlás elkerülése), a betegség kialakulásának késleltetése vagy lassítása, a beteg állapot enyhítése, és megszüntetése (akár részben vagy teljesen), ami lehet kimutatható vagy nem-kimutatható. A "kezelés" jelentheti továbbá a túlélés meghosszabbítását a kezelés hiánya esetén várható túléléssel összehasonlítva. Ennek megfelelően kezelést igényelnek az olyan betegek, akiknél az állapot vagy rendellenesség kialakult vagy az állapot vagy rendellenesség kialakulása várható.

Rákkal összefüggésben a "kezelés" kifejezés kiterjed bármely vagy valamennyi olyan lépésre, amely gátolja a tumoros sejtek, rákos sejtek vagy a tumor növekedését; gátolja a tumoros sejtek vagy rákos sejtek replikációját, enyhíti az általános tumoros terhelést vagy csökkenti a rákos sejtek számát, és enyhít a betegséggel összefüggő egy vagy több tünetet.

Autoimmun betegséggel összefüggésben a "kezelés" kifejezés kiterjed bármely vagy valamennyi olyan intézkedésre, amely gátolja az autoimmun betegséggel összefüggő sejtek replikációját, amelyekre nem korlátozó példaként említhetők az autoimmun antitestet termelő sejtek, enyhíti az autoimmun-antitest terhelést és enyhít az autoimmun betegséggel összefüggő egy vagy több tünetet.

Fertőző betegséggel összefüggésben a "kezelés" kifejezés kiterjed bármely vagy valamennyi olyan intézkedésre, amely gátolja a fertőző betegséget kiváltó patogén növekedését, szaporodását vagy replikációját, és enyhít a fertőző betegséggel összefüggő egy vagy több tünetet.

A "csomagolási melléklet" kifejezés a terápiás termékek kereskedelmi csomagolásába helyezett leírást jelenti, amely információt tartalmaz az indikációkról, alkalmazásról, adagolásról, használatról, ellenindikációkról és/vagy az adott terápiás termék alkalmazásával összefüggő figyelmeztetésekről.

Az alkalmazott "sejt" "sejtvonal" és "sejtenyészet" kifejezések egymással felcserélhetők, és valamennyi ilyen megjelölés kiterjed az utódokra. A "transzformánsok" és "transzformált sejtek" kifejezések az adott primer sejtet vagy tenyészetet jelentik vagy az ezekből származó utódokat, függetlenül a transzferek számától. Megjegyezzük, hogy előfordulhat, hogy nem valamennyi utód tartalmaz pontosan azonos DNS-t, szándékos vagy véletlen mutáció következtében. Ide tartoznak az olyan mutáns utódok, amelyek az eredeti transzformált sejttel azonos funkcióval vagy biológiai hatással rendelkeznek. A szövetkörnyezetből egyértelműen kiderülnek azok az esetek, ahol megkülönböztető jelzésre van szükség.

Ellenkező értelmű megjelölés hiányában az "alkil" kifejezés jelentése önmagában vagy más kifejezés részeként egyenes láncú vagy elágazó, telített szénhidrogén, amely a megadott számú szénatomot tartalmazza (például "C₁-C₈" alkil jelentése jelentése 1-8 szénatomot tartalmazó alkilcsoport). A szénatomok számának megjelölése nélkül az alkilcsoport 1-8 szénatomot tartalmaz. Az egyenes láncú C₁-C₈ alkilra nem korlátozó példaként említhető metil, etil, n-propil, n-butil, n-pentil, n-hexil, n-heptil és n-oktil; míg elágazó C₁-C₈ alkilra nem korlátozó példaként említhető -izopropil, -szek-butil, -izobutil, -terc-butil, -izopentil, és -2-metilbutil; a telítetlen C₂-C₈ alkilra nem korlátozó példaként említhető vinil, allil, 1-butenil, 2-butenil, izobutilenil, 1-pentenil, 2-pentenil, 3-metil-1-butenil, 2-metil-2-butenil, 2,3-dimetil-2-butenil, 1-hexil, 2-hexil, 3-hexil, acetilenil, propinil, 1-butinil, 2-butinil, 1-pentinil, 2-pentinil és 3-metil-1-butinil.

Ellenkező értelmű megjelölés hiányában "alkilén" jelentése önmagában vagy más kifejezés részeként telített, elágazó vagy egyenes láncú vagy ciklusos szénhidrogén gyök, amely a megadott számú, általában 1-18 szénatomot tartalmazza, és amely két egyértékű gyökcentrummal rendelkezik, amely az eredeti alkán azonos vagy két eltérő szénatomjáról két hidrogénatom eltávolításából keletkezik. A jellemző alkilén-csoportokra nem korlátozó példaként említhető: metilén (-CH₂-), 1,2-etilén (-CH₂CH₂-), 1,3-propilén (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilén (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) és hasonló. A "C₁-C₁₀" egyenes láncú alkilén jelentése egyenes láncú, telített szénhidrogén csoport, amelynek képlete (-CH₂)₁₋₁₀. A C₁-C₁₀ alkilénre példaként említhető a metilén, etilén, propilén, butilén, pentilén, hexilén, heptilén, oktilén, nonilén és dekalén.

Ellenkező értelmű megjelölés hiányában a "heteroalkil" kifejezés jelentése önmagában vagy más kifejezés részeként stabil egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogén vagy ennek kombinációja, amely lehet teljesen telített vagy 1-3 fokú telítetlen, amely a megadott számú szénatomot tartalmazza egy-három heteroatom mellett, amely O, N, Si és S csoportjából megválasztott, és ahol a nitrogén- és

kénatomok adott esetben oxidálva lehetnek és a nitrogén heteroatom adott esetben kvaternerizálva lehet. A O, N és S heteroatom(ok) elhelyezkedhetnek a heteroalkilcsoport bármely belső pozíciójában. Az Si heteroatom elhelyezkedhet heteroalkilcsoport bármely pozíciójában, beleértve azt a pozíciót, amellyel az alkilcsoport a molekula maradék részéhez kapcsolódik. Legfeljebb két heteroatom lehet egymást követő pozícióban.

Ellenkező értelmű megjelölés hiányában a "heteroalkilén" kifejezés jelentése önmagában vagy más szubsztituens részeként heteroalkilből (lásd fent) származó kétértékű csoport. A heteroalkilén-csoportoknál a heteroatom egyike vagy mindkettő képviselője lehet a láncvégi pozícióban.

Ellenkező értelmű megjelölés hiányában az "aril" jelentése önmagában vagy más kifejezés részeként szubsztituált vagy szubsztituálatlan egyértékű karbociklusos aromás szénhidrogén gyök, amely 6-20, előnyösen 6-14 szénatomot tartalmaz, amely gyök az eredeti aromás gyűrűrendszer egyetlen szénatomjának egyik hidrogénatomja eltávolításával keletkezik. A jellemző arilcsoportokra nem korlátozó példaként említhető a benzol, szubsztituált benzol, naftalin, antracén, bifenil és hasonló gyökei. A szubsztituált karbociklusos aromás csoport (például arilcsoport) egy vagy több, előnyösen 1-15 szubsztituens hordozhat az alábbi csoportból: C_1-C_8 alkil, $-O-(C_1-C_8 \text{ alkil})$, $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, halogén, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R')$, $-N(R')_2$ és $-CN$; ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül $-H$, C_1-C_8 alkil és szubsztituálatlan aril. Egyes megvalósítási módoknál a szubsztituált karbociklusos aromás csoport tartalmazhat továbbá egy vagy több csoportot az alábbiak közül $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCONH_2$, $-S(=O)_2R'$ és $-SR'$. "Arién" jelentése megfelelő kétértékű csoport.

A "szubsztituált alkil" jelentése alkil, amelyben, amelyben egy vagy több hidrogénatom helyett egymástól független szubsztituens áll. A szubsztituensekre nem korlátozó példaként említhető $-X$, $-R$, $-O-$, $-OR$, $-SR$, $-S-$, $-NR_2$, $-NR_3$, $=NR$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NRC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-SO_3^-$, $-SO_3H$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NR$, $-S(=O)R$, $-OP(=O)(OR)_2$, $-P(=O)(OR)_2$, $-PO_3^{2-}$, PO_3H_2 , $-AsO_2H_2$, $-C(=O)R$, $-C(=O)X$, $-C(=S)R$, $-CO_2R$, $-CO_2^-$, $-C(=S)OR$, $-C(=O)SR$, $-C(=S)SR$, $-C(=O)NR_2$, $-C(=S)NR_2$ vagy $-C(=NR)NR_2$, ahol X jelentése egymástól függetlenül halogén: $-F$, $-Cl$, $-Br$ vagy $-I$; és R jelentése egyenként egymástól függetlenül $-H$, C_1-C_{20} alkil, C_1-C_{20} heteroalkil, C_6-C_{20} aril, C_1-C_{10} heterociklil, védőcsoport vagy prodrug csoport. A fent ismertetett aril, alkilén és heteroalkilén csoportok hasonló módon szubsztituálva lehetnek.

Ellenkező értelmű megjelölés hiányában "aralkil" jelentése önmagában vagy más kifejezés részeként fent definiált alkilcsoport, amely fent definiált arilcsoporttal van szubsztituálva.

Ellenkező értelmű megjelölés hiányában " C_1-C_{10} heterociklil" jelentése önmagában vagy más kifejezés részeként egyértékű szubsztituált vagy szubsztituálatlan aromás vagy nem-aromás monociklusos, biciklusos vagy triciklusos gyűrűrendszer, amely 1-10, előnyösen 3-8 szénatomot (más néven gyűrűtagot) és egy-négy gyűrűtagot tartalmaz, egymástól függetlenül N, O, P vagy S közül megválasztva, és az eredeti gyűrűrendszer valamely gyűrűatomjának egyik hidrogénatomja eltávolításával alakítható ki. A heterociklilcsoportban egy vagy több N, C vagy S atom oxidálva lehet. A

heteroatomot tartalmazó gyűrű lehet aromás nem-aromás. Ellenkező megjelölés hiányában a heterociklil a függő csoporthoz bármely heteroatomon vagy szénatomon keresztül kapcsolódhat, amely stabil szerkezetet eredményez. A C_1 - C_{10} heterociklilre nem korlátozó jellegű reprezentatív példaként említhető a tetrahydrofuranil, oxetanil, piranil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, benzofuranil, benzotiofén, benzotiazolil, indolil, benzopirazolil, pirrolil, tiofenil (tiofén), furanil, tiazolil, imidazolil, pirazolil, triazolil, kinolinil, beleértve az olyan csoportokat, mint 1,2,3,4-tetrahydro-kinolinil, pirimidinil, piridinil, piridonil, pirazinil, piridazinil, izotiazolil, izoxazolil, tetrazolil, epoxid, oxetán és BODIPY (szubsztituált vagy szubsztituálatlan). A C_1 - C_{10} heterociklil legfeljebb hét csoporttal szubsztituált lehet, amelyre nem korlátozó példaként említhető C_1 - C_8 alkil, C_1 - C_8 heteroalkil, $-OR'$, aril, $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(O)R'$, halogén, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R')$, $-N(R')_2$ és $-CN$; ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül $-H$, C_1 - C_8 alkil, C_1 - C_8 heteroalkil és aril. Egyes megvalósítási módok esetén a szubsztituált heterociklil tartalmazhat továbbá egy vagy több következő csoportot: $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCONH_2$, $-S(=O)_2R'$ és $-SR'$. A "heterociklo" " C_1 - C_{10} heterociklo" kifejezések megfelelő kétértékű csoportot jelentenek.

Ellenkező értelmű megjelölés hiányában "heteroaralkil" jelentése önmagában vagy más kifejezés részeként fent definiált alkilcsoport, amely fent definiált aromás heterociklil csoporttal van szubsztituálva. A heteroaralkilo megfelelő kétértékű csoport.

Ellenkező értelmű megjelölés hiányában " C_3 - C_8 karbociklil" jelentése önmagában vagy más kifejezés részeként 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-tagú egyértékű, szubsztituált vagy szubsztituálatlan, telített vagy telítetlen nem-aromás monociklusos vagy biciklusos karbociklusos gyűrű, amely a megfelelő gyűrűrendszer egyik gyűrűatomjának hidrogénatomja eltávolításával keletkezik. A C_3 - C_8 karbociklilre nem korlátozó példaként említhető a ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, ciklopentadienil, ciklohexil, ciklohexenil, 1,3-ciklohexadienil, 1,4-ciklohexadienil, cikloheptil, 1,3-cikloheptadienil, 1,3,5-cikloheptatrienil, ciklooktil, ciklooktadienil, biciklo(1.1.1)pentán és biciklo(2.2.2)oktán. A C_3 - C_8 karbociklilcsoport lehet szubsztituálatlan vagy szubsztituált legfeljebb hét csoporttal, amelyre nem korlátozó példaként említhető C_1 - C_8 alkil, C_1 - C_8 heteroalkil, $-OR'$, aril, $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)R'$, $-OH$, $-halogén$, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R')$, $-N(R')_2$ és $-CN$; ahol R' jelentése egyenként egymástól függetlenül $-H$, C_1 - C_8 alkil, C_1 - C_8 heteroalkil és aril. " C_3 - C_8 karbociklo" jelentése a megfelelő kétértékű csoport.

A "királis" kifejezés olyan molekulákat jelent, amelyek tükörképi párjai nem helyezhetők egymásra, míg az "akirális" kifejezés jelentése olyan molekula, amelynek tükörképi partnerei egymásra helyezhetők.

A "sztereoizomer" kifejezés olyan vegyületeket jelent, amelyek azonos kémiai szerkezettel rendelkeznek, de az atomok vagy csoportok térbeli elhelyezkedése szempontjából eltérnek egymástól.

A "diasztereoizomer" kifejezés olyan sztereoizomert jelent, amely két vagy több királis centrumot tartalmaz, és amelyek molekulái nem tükörképi partnerek. A diasztereoizomerek eltérő fizikai tulajdon-

ságokkal, például olvadásponttal, forrásponttal, spektroszkópiai adatokkal és reakcióképességgel rendelkeznek. A diasztereomerek keverékei elválaszthatók nagy felbontású analitikai eljárásokkal, így elektroforézissel és kromatográfiával.

A sztereokémiai meghatározások és fogalmak általában S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms, McGraw-Hill Book Company, New York (1984); és Eliel és Wilen, Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York (1994) ismertetéseit követik. Számos szerves vegyület optikailag aktív formában létezik, vagyis képesek a síkban polarizált fény síkjának forgatására. Az optikailag aktív vegyületek leírásánál D és L vagy R és S jelzőket alkalmazunk a molekula királis centrumának abszolút konfigurációjának megjelölésére. A d és l vagy (+) és (-) megjelöléseket a vegyület által a síkban polarizált fény forgatására kifejtett hatás jelzésére használjuk, ahol (-) vagy l jelentése, hogy a vegyület balra forgató. A (+) vagy d jelölésű vegyület jobbra forgató. Egy adott kémiai szerkezet szempontjából ezek a sztereoizomerek azonosak, azzal az eltéréssel, hogy egymás tükörképi partnerei. Egy adott sztereoizomer azonosítható mint enantiomer, és az ilyen izomerek keverékei nevezhetők enantiomer keverékeknek. Az enantiomer 50:50 arányú keverékei racém keverékek vagy racémátok, amelyek nem sztereoszelektív vagy sztereospecifikus kémiai reakciók vagy eljárások alkalmazása esetén keletkeznek. A "racém keverék" és "racémát" kifejezés két enantiomer forma ekvimoláris keverékét jelenti függetlenül az optikai aktivitástól.

Az aminosav "származék" jelentése olyan aminosav, amely az eredeti aminosavhoz kovalens kötéssel szubsztituenszt vagy módosítást hordoz, amelyre példaként említhető az alkilezés, glikozilezés, acetilezés, foszforilezés és hasonló. Emelett a "származék" fogalma kiterjed például egy aminosav egy vagy több analógjára, amely helyettesített kötéseket tartalmaz, valamint más ismert módosítást hordoz.

A "természetes aminosav" jelentése arginin, glutamin, fenilalanin, tirozin, triptofán, lizin, glicin, alanin, hisztidin, szerin, prolin, glutaminsav, aszparaginsav, treonin, cisztein, metionin, leucin, aszparagin, izoleucin és valin, ellenkező értelmű megjelölés hiányában.

A "védőcsoport" jelentése olyan csoport, amely a molekulában jelenlévő reakcióképes csoport-hoz kapcsolódva elfedi, csökkenti vagy megakadályozza annak reakcióképességét. A védőcsoportok megfelelő példái megtalálhatók T. W. Greene és P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3. kiadás, John Wiley & Sons, New York, 1999, valamint Harrison és Harrison és munkatársai, Compendium of Synthetic Organic Methods, 1-8. kötet (John Wiley and Sons, 1971-1996) ismertetésében, amelyre teljes tartalmukban hivatkozunk. A hidroxil védőcsoportokra példaként említhetők az acilcsoportok, benzil és tritil-éterek, tetrahidropiránil-éterek, trialkilszilil-éterek és allil-éterek. Az amino védőcsoportokra reprezentatív példaként említhető a formil, acetil, trifluoracetil, benzil, benziloxikarbonil (CBZ), terc-butoxikarbonil (Boc), trimetil-szilil (TMS), 2-trimetilszilil-etánszulfonil (SES), tritil és szubsztituált tritil csoportok, alliloxikarbonil, 9-fluorenilmetiloxikarbonil (Fmoc), nitro-veratriloxikarbonil (NVOC) és hasonló.

A "hidroxil védőcsoport" kifejezésre nem korlátozó példaként említhető a metoximetil-éter, 2-metoxietoximetil-éter, tetrahidropiránil-éter, benzil-éter, p-metoxibenzil-éter, trimetilszilil-éter, trietilszilil-éter, triizopropil-szilil-éter, t-butildimetil-szilil-éter, trifenilmetil-szilil-éter, acetát-észter, szubsztituált acetát-észterek, pivaloát, benzoát, metánszulfonát és p-toluolszulfonát.

A "lehasadó csoport" jelentése olyan funkcionális csoport, amely más funkcionális csoporttal lehet helyettesítve. Az ilyen lehasadó csoportok általános ismertek, és nem korlátozó példaként említhető a halogenid (például klorid, bromid, jodid), metánszulfonil (mezil), p-toluolszulfonil (tozil), trifluormetilszulfonil (triflát) és trifluormetilszulfonát.

Az alkalmazott "gyógyszerészetileg elfogadható só" kifejezés jelentése egy vegyület gyógyszerészetileg elfogadható szerves vagy szervetlen sója. A vegyület általában legalább egy aminocsoportot tartalmaz, és ennek megfelelően ezzel az aminosocsoporttal savaddíciós sók képezhetők. A sókra nem korlátozó példaként említhető a szulfát, citrát, acetát, oxalát, klorid, bromid, jodid, nitrát, biszulfát, foszfát, savas foszfát, izonikotínát, laktát, szalicilát, savas citrát, tartarát, oleát, tannát, pantotenát, bitartarát, aszkorbát, szukcinát, maleát, malát, gentizínát, fumarát, glükonát, glükuronát, szacharát, formát, benzoát, glutamát, metánszulfonát, etánszulfonát, benzolszulfonát, p-toluolszulfonát és pamoát (vagyis 1,1'-metilén-bisz-(2-hidroxi-3-naftoát)) sók. A gyógyszerészetileg elfogadható só tartalmazhat inklúziós molekulát, így acetát iont, szukcinát iont vagy más elleniont. Az ellenion lehet tetszőleges szerves vagy szervetlen csoport, amely stabilizálja az eredeti vegyület töltését. Emellett a gyógyszerészetileg elfogadható só tartalmazhat egynél több töltött atomot is a szerkezetében. Több töltött atomot tartalmazó gyógyszerészetileg elfogadható sók tartalmazhatnak többszörös elleniont. Ez azt jelenti, hogy a gyógyszerészetileg elfogadható só egy vagy több töltött atomot és egy vagy több elleniont tartalmazhat.

A "gyógyszerészetileg elfogadható szolvát" vagy "szolvát" jelentése találmány szerinti vegyület vagy konjugátum egy vagy több oldószer-molekulához asszociált állapotban. Az oldószerekre példaként említhetők a gyógyszerészetileg elfogadható oldószerek, amelyekre nem korlátozó példaként említhető a víz, izopropanol, etanol, metanol, DMSO, etil-acetát, ecetsav és etanolamin.

A "terhelés" vagy "hatóanyag terhelés" vagy "payload terhelés" jelentése a payload átlagos száma (az alkalmazott „payload” felcserélhető a „hatóanyag” kifejezéssel) az ADC molekulában található antitestekre vonatkoztatva. A hatóanyag terhelés átlagos 1-20 hatóanyag/antitest. Ez jelölhető esetenként DAR kifejezéssel, vagy hatóanyag/antitest aránnyal. Az ismertetett ADC-k összetétele jellemzően 1-20 DAR, egyes megvalósítási formánál 1-8, 2-8, 2-6, 2-5 és 2-4. Jellemző DAR értékek a 2, 4, 6 és 8. A hatóanyag/antitest vagy DAR érték átlagos száma jellemezhető szokásos módszerekkel, így UV/látható spektroszkópiával, tömegspektrometriával, ELISA vizsgálattal és HPLC eljárással. Meghatározható továbbá a kvantitatív DAR érték. Egyes esetekben megadott DAR értékkel rendelkező homogén ADC elválasztása, tisztítása és jellemzése megvalósítható olyan eszközökkel, mint reverz fázisú HPLC vagy elektroforézis. A DAR értéket korlátozza az antitest kapcsolódási helyeinek száma. Így például, ha a kapcsolódási hely ciszteintiol, egy antitest csak egy vagy néhány ciszteintiol csoport-

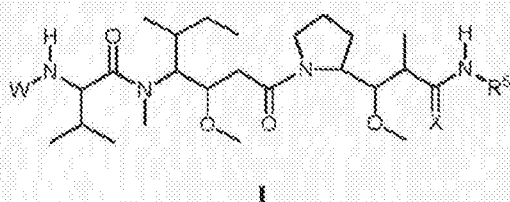
tot tartalmazhat, vagy csak egy vagy néhány megfelelően reakcióképes tiolesoporttal rendelkezhet, amelyek linker egységen keresztül kapcsolódnak. Egyes esetekben a ciszteintiol a cisztein maradék tiolesoportja, amely láncok közötti diszulfid kötést képez. Egyes megvalósítási formák a ciszteintiol a cisztein maradék olyan tiolesoportja, amely nem képez láncok közötti diszulfid kötést. Jellemzően az elméleti maximumnál kevesebb hatóanyag konjugálódik egy antitesthez a konjugációs reakcióban. Egy antitest tartalmazhat például több olyan lizin maradékot, amely nem reagál a linkerrel vagy linker intermedierrel. Csak a legreakcióképesebb lizincsoportok reagálnak a reakcióképes linker reagenssel.

Általában az antitestek nem vagy legfeljebb csak néhány szabad és reakcióképes ciszteintiol csoportot tartalmaznak, amelyek a linkerén keresztül a hatóanyaghoz kapcsolódhatnak. Az antitestben található legtöbb ciszteintiol maradék diszulfid hid formájában van jelen, és ezeket redukálószerrel, így ditiotreitollal (DTT) redukálni kell. Az antitest denaturáló körülményeknek tehető ki a reakcióképes nukleofil csoportok, így lizin vagy cisztein felszabadításához. Egy ADC esetén a terhelés (hatóanyag/antitest arány) különböző módszerekkel szabályozható, amelyekre példaként említhető: (i) a hatóanyag-linker mólófeleslegének korlátozása az antitesthez viszonyítva, (ii) a konjugáció reakcióidejének és hőmérsékletének korlátozása és (iii) a ciszteintiol módosítását szolgáló redukáló körülmények részleges vagy korlátozó alkalmazása. Ha egynél több nukleofil csoport reagál a hatóanyag-linker komponenssel, akkor a kapott termék különböző ADC-k keveréke, amely antitestre vonatkoztatva egy vagy több hatóanyagcsoport eloszlást mutat. A hatóanyag/antitest átlagos száma a keverék alapján számolható például kettős ELISA antitest vizsgálattal, amely antitest specifikus és hatóanyag specifikus. A keveréken belül az egyes ADC komponensek azonosíthatók tömegspektroszkópiával és elválaszthatók HPLC eljárással, például hidrofób kölcsönhatásos kromatográfiával.

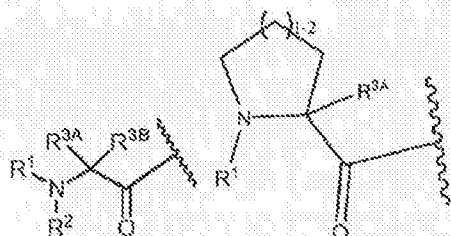
Az alábbiak megadjuk az olyan rövidítések és meghatározások listáját, amelyek a jelen bejelentésben máshol nem kerülnek meghatározásra vagy ismertetésre: DMSO (jelentése dimetil-szulfoxid), HRMS (jelentése nagy felbontású tömegspektrometria), DAD (jelentése diódasoros detektálás), TFA (jelentése 2,2,2-trifluorecetsav vagy trifluorecetsav), TFF (jelentése tangenciális áramlásos szűrés), EtOH (jelentése etanol), MW (jelentése móltömeg), HPLC (jelentése nagyteljesítményű folyadék-kromatográfia), prep HPLC (jelentése preparatív nagyteljesítményű folyadék-kromatográfia), etc. (jelentése és hasonló), tritil (jelentése 1,1',1"-etán-1,1,1-triiltribenzol), THF (jelentése tetrahidrofuran), NHS (jelentése 1-hidroxi-2,5-pirrolidindion), Cbz (jelentése karboxibenzil), ekv. (jelentése ekvivalens), *n*-BuLi (jelentése *n*-butillitium), OAc (jelentése acetát), MeOH (jelentése metanol), *i*-Pr (jelentése izopropil vagy propan-2-il), NMM (jelentése 4-metilmorfolin), és "-" (táblázatokban jelentése nincs adat).

Vegyületek és ezek antitest-hatóanyag konjugátumai

Az egyik szempontból a találmány tárgya (I) képletű vegyület



vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, ahol az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül W jelentése



R^1 jelentése hidrogén, C_1 - C_8 alkil vagy C_1 - C_8 halogénalkil;

R^2 jelentése hidrogén, C_1 - C_8 alkil vagy C_1 - C_8 halogénalkil;

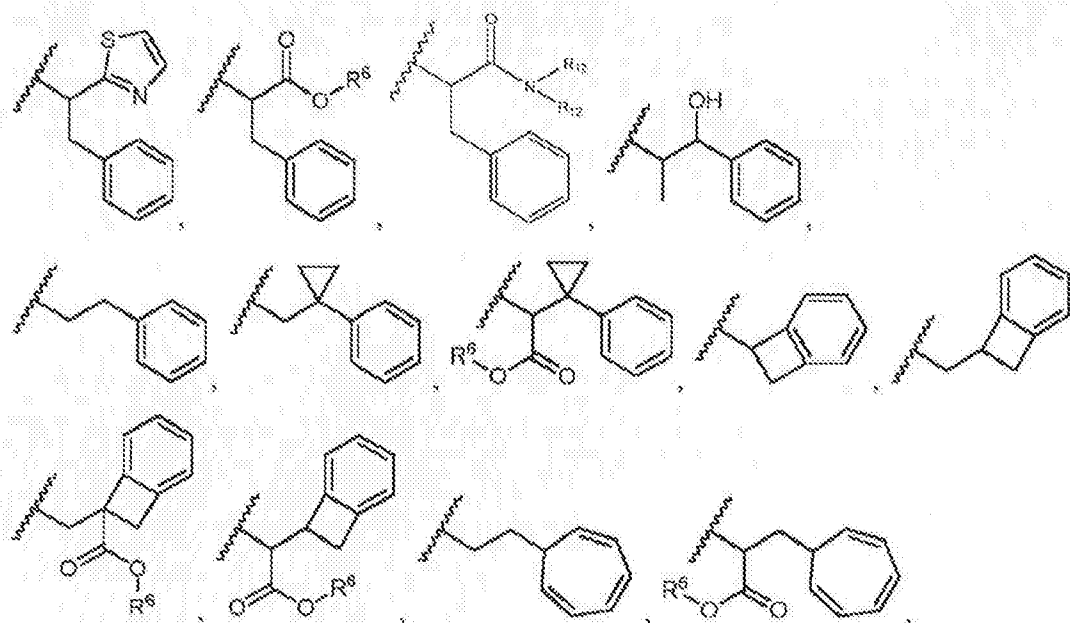
R^{3A} és R^{3B} jelentése az alábbiak közül valamelyik:

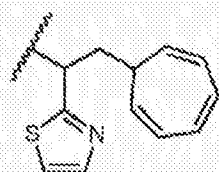
(i) R^{3A} jelentése C_1 - C_8 alkil, C_1 - C_8 halogénalkil, C_3 - C_8 karbociklil vagy halogén; és

R^{3B} jelentése C_1 - C_8 alkil, C_1 - C_8 halogénalkil, C_3 - C_8 karbociklil vagy halogén; vagy

(ii) R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt vagy C_2 - C_8 alkilén, amely C_2 - C_8 alkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített karbociklusos gyűrűt képez; vagy C_1 - C_8 heteroalkilén, amely C_1 - C_8 heteroalkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített heterociklusos gyűrűt képez;

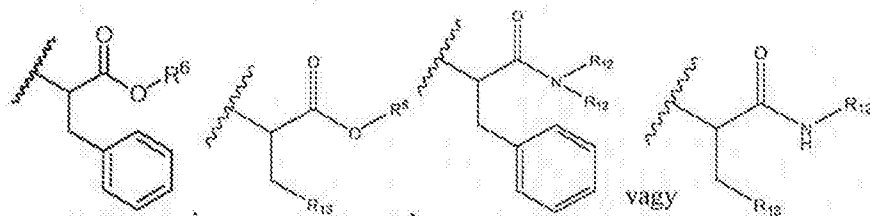
R^5 jelentése





C_1-C_{10} heterociklil, C_3-C_8 karbociklil és C_6-C_{14} aril, amely adott esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituált, amely egymástól függetlenül $-C_1-C_8$ alkil, $-C_1-C_8$ alkil- $N(R')_2$, $-C_1-C_8$ alkil- $C(O)R'$, $-C_1-C_8$ alkil- $C(O)OR'$, $-O-(C_1-C_8$ alkil), $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, halogén, $-N_3$, $-N(R')_2$, $-CN$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCONH_2$, $-S(=O)_2R'$ és $-SR'$ csoportjából megválasztott, ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogén, C_1-C_8 alkil és szubsztituálatlan aril csoportjából megválasztott vagy két R' jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt C_1-C_{10} heterociklil;

vagy R^5 jelentése



adott esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituálva, amely egymástól függetlenül C_1-C_8 alkil, $-C_1-C_8$ alkil- $N(R')_2$, $-C_1-C_8$ alkil- $C(O)R'$, $-C_1-C_8$ alkil- $C(O)OR'$, $-O-(C_1-C_8$ alkil), $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, halogén, $-N_3$, $-N(R')_2$, $-CN$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCONH_2$, $-S(=O)_2R'$, $-SR'$ és arilén- R' csoportjából megválasztott, ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogén, C_1-C_8 alkil, C_1-C_8 heterociklil, C_1-C_{10} alkilén- C_3-C_8 heterociklil és aril csoportjából megválasztott vagy két R' jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt C_1-C_{10} heterociklil;

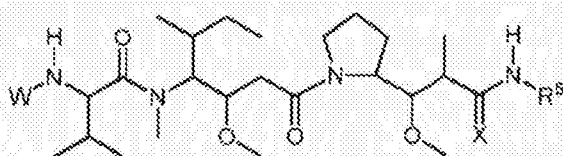
R^6 jelentése hidrogén, $-C_1-C_8$ alkil, $-C_2-C_8$ alkenil, $-C_2-C_8$ alkinil, $-C_2-C_8$ alkinil vagy $-C_1-C_8$ halogénalkil;

R^{12} jelentése hidrogén, C_1-C_4 alkil, C_1-C_{10} heterociklil vagy C_6-C_{14} aril;

R^{13} jelentése C_1-C_{10} heterociklil; és

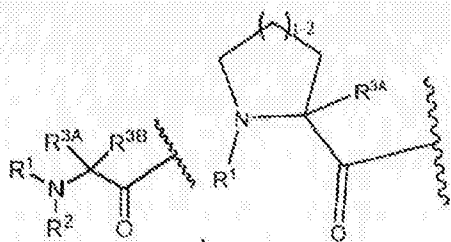
X jelentése O.

Egy további szempontból a találmány tárgya (IIa) képletű vegyület

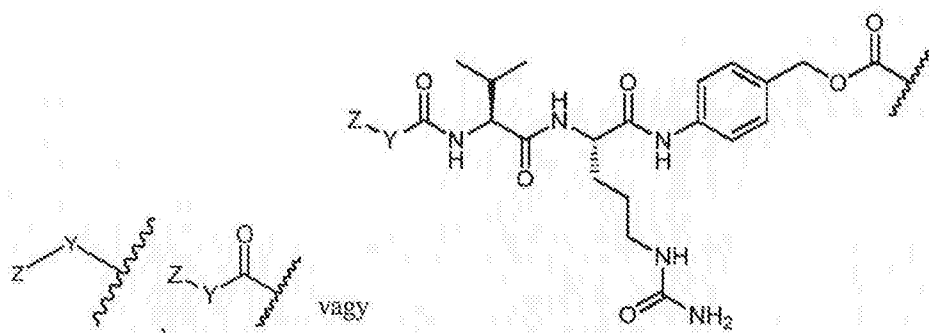


IIa

vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, ahol az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül W jelentése

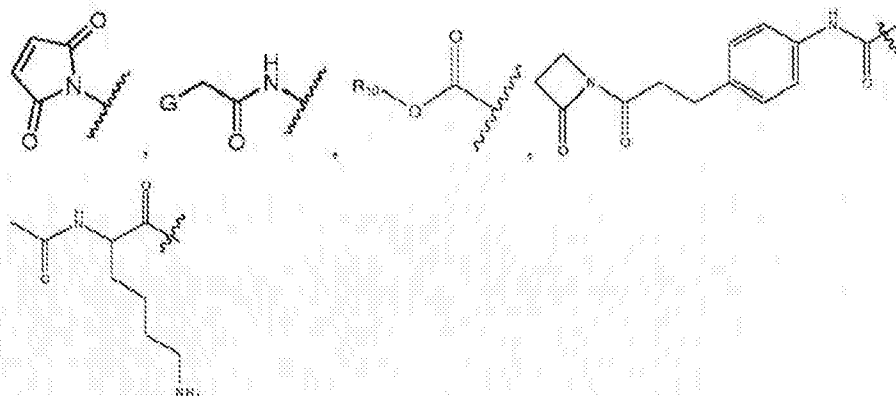


R¹ jelentése



Y jelentése -C₂-C₂₀ alkilén-, -C₂-C₂₀ heteroalkilén-, -C₃-C₈ karbociklo-, -arilén-, -C₃-C₈heterociklo-, -C₁-C₁₀alkilén-arilén-, -arilén-C₁-C₁₀alkilén-, -C₁-C₁₀alkilén-(C₃-C₈karbociklo)-, -(C₃-C₈karbociklo)-C₁-C₁₀alkilén-, -C₁-C₁₀alkilén-(C₃-C₈heterociklo)- vagy -(C₃-C₈ heterociklo)-C₁-C₁₀alkilén-;

Z jelentése



vagy -NH₂;

G jelentése halogén, -OH, -SH vagy -S-C₁-C₆ alkil;

R² jelentése hidrogén, C₁-C₈ alkil vagy C₁-C₈ halogénalkil;

R^{3A} és R^{3B} jelentése az alábbiak közül valamelyik:

adott esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituálva, amely egymástól függetlenül C_1 - C_8 alkil, $-C_1$ - C_8 alkil- $N(R')_2$, $-C_1$ - C_8 alkil- $C(O)R'$, $-C_1$ - C_8 alkil- $C(O)OR'$, $-O-(C_1-C_8\text{alkil})$, $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $C(O)OR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, halogén, $-N_3$, $-N(R')_2$, $-CN$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCONH_2$, $-S(=O)_2R'$, $-SR'$ és arilén- R' csoportjából megválasztott, ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogén, C_1 - C_8 alkil, C_1 - C_8 heterociklil, C_1 - C_{10} alkilén- C_3 - C_8 heterociklil és aril csoportjából megválasztott vagy két R' jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt C_1 - C_{10} heterociklil;

R^6 jelentése hidrogén, $-C_1$ - C_8 alkil, $-C_2$ - C_8 alkenil, $-C_2$ - C_8 alkinil vagy $-C_1$ - C_8 halogénalkil;

R^{12} jelentése hidrogén, C_1 - C_4 alkil, C_1 - C_{10} heterociklil vagy C_6 - C_{14} aril;

R^{13} jelentése C_1 - C_{10} heterociklil; és

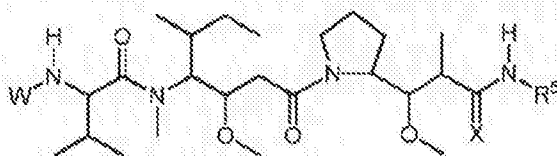
R^7 jelentése egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül F, Cl, I, Br, NO_2 , CN és CF_3 csoportjából megválasztott;

R^{10} jelentése hidrogén, $-C_1$ - C_{10} alkil, $-C_3$ - C_8 karbociklil, -aril, $-C_1$ - C_{10} heteroalkil, $-C_3$ - C_8 heterociklo, $-C_1$ - C_{10} alkilén-aril, -arilén- C_1 - C_{10} alkil, $-C_1$ - C_{10} alkilén- $(C_3$ - C_8 karbociklo), $-(C_3$ - C_8 karbociklo)- C_1 - C_{10} alkil, $-C_1$ - C_{10} alkilén- $(C_3$ - C_8 heterociklo), és $-(C_3$ - C_8 heterociklo)- C_1 - C_{10} alkil, ahol R_{10} helyén álló aril adott esetben szubsztituált $[R_7]_h$ szubsztituenssel;

h értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5; és

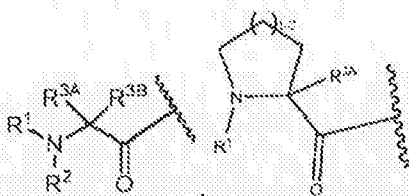
X jelentése O.

Egy további szempontból a találmány tárgya (IIIa) képletű vegyület



IIIa

vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, ahol az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül W jelentése



R^1 jelentése hidrogén, C_1 - C_8 alkil vagy C_1 - C_8 halogénalkil;

R^2 jelentése hidrogén, C_1 - C_8 alkil vagy C_1 - C_8 halogénalkil;

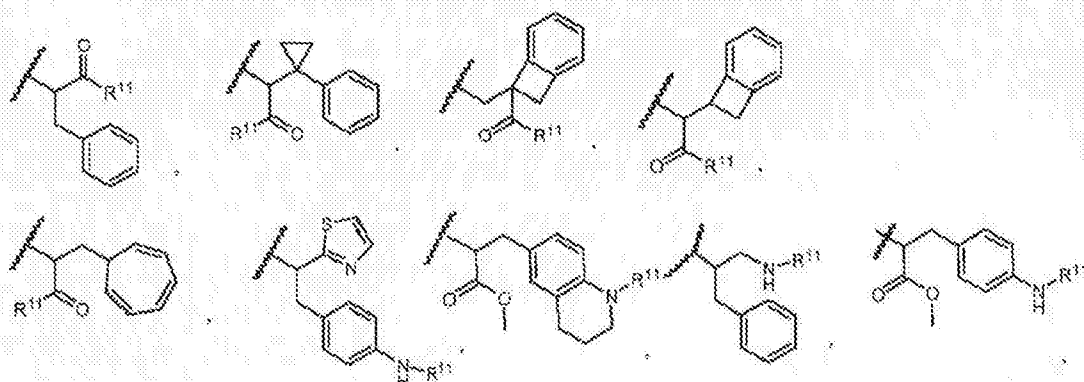
R^{3A} és R^{3B} jelentése az alábbiak közül valamelyik:

(i) R^{3A} jelentése C_1 - C_8 alkil, C_1 - C_8 halogénalkil, C_3 - C_8 karbociklil vagy halogén; és

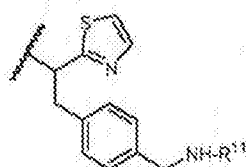
R^{3B} jelentése C_1 - C_8 alkil, C_1 - C_8 halogénalkil, C_3 - C_8 karbociklil vagy halogén; vagy

(ii) R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt vagy C_2-C_8 alkilén, amely C_2-C_8 alkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített karbociklusos gyűrűt képez; vagy C_1-C_8 heteroalkilén, amely C_1-C_8 heteroalkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített heterociklusos gyűrűt képez;

R^5 jelentése

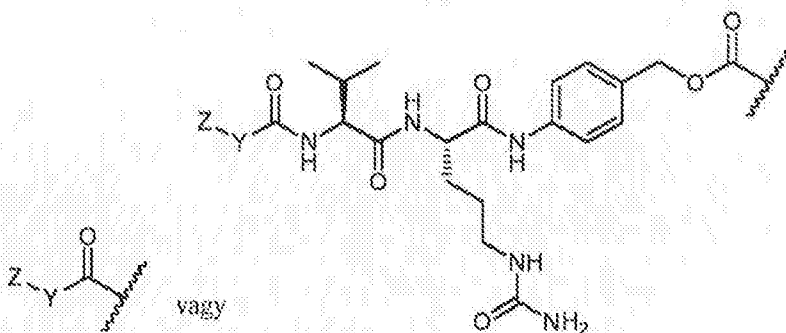


vagy



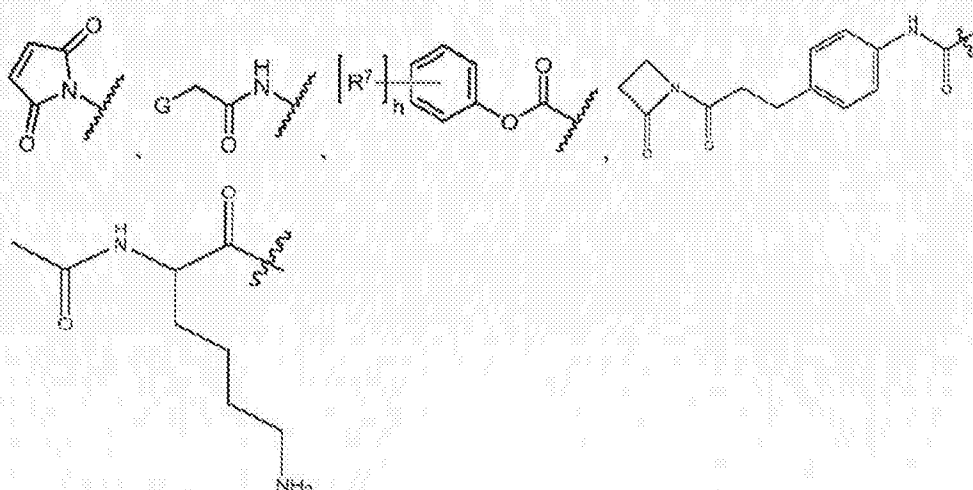
adott esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituálva, amely egymástól függetlenül C_1-C_8 alkil-, -O- (C_1-C_8) alkil-, $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, halogén, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R')$, $-N(R')_2$, $-CN$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCONH_2$, $-S(=O)_2R'$ és $-SR'$ csoportjából megválasztott, ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogén, C_1-C_8 alkil és szubsztituálatlan aril csoportjából megválasztott;

R^{11} jelentése



Y jelentése $-C_2-C_{20}$ alkilén-, $-C_2-C_{20}$ heteroalkilén-, C_3-C_8 karbociklo-, -arilén-, $-C_3-C_8$ heterociklo-, $-C_1-C_{10}$ alkilén-arilén-, -arilén- $-C_1-C_{10}$ alkilén-, $-C_1-C_{10}$ alkilén- (C_3-C_8) karbociklo-, $-(C_3-C_8)$ karbociklo- $-C_1-C_{10}$ alkilén-, $-C_1-C_{10}$ alkilén- (C_3-C_8) heterociklo- vagy $-(C_3-C_8)$ heterociklo- $-C_1-C_{10}$ alkilén-;

Z jelentése



vagy NHL;

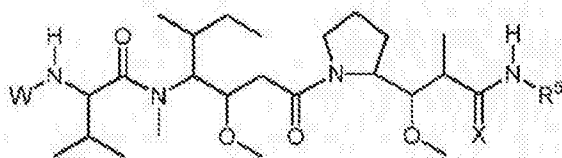
G jelentése halogén, -OH, -SH vagy -S-C₁-C₆alkil;

R⁷ jelentése egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül F, Cl, I, Br, NO₂, CN és CF₃ csoportjából megválasztott;

h értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5; és

X jelentése O.

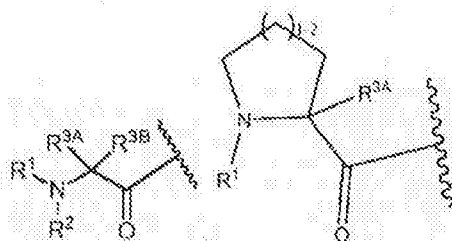
Egy további szempontból a találmány tárgya (IIb) képletű vegyület



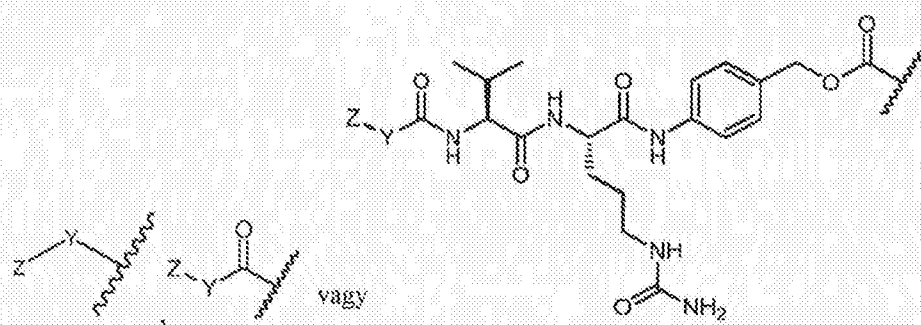
IIb

vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, ahol az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül

W jelentése

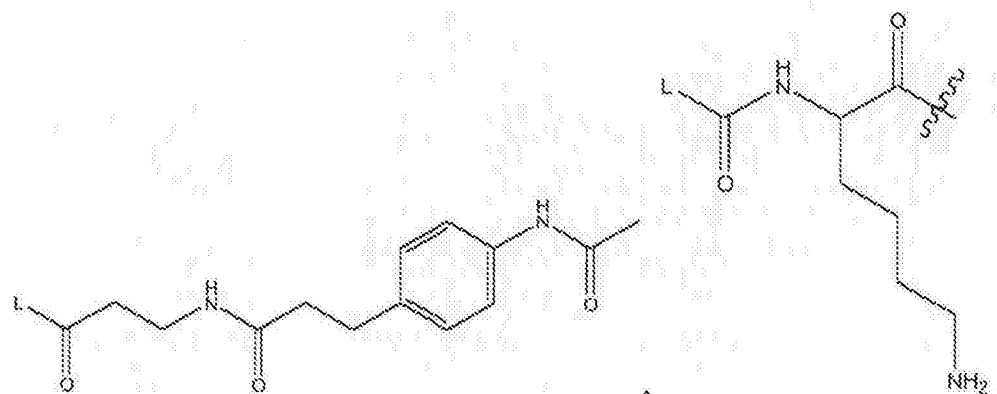
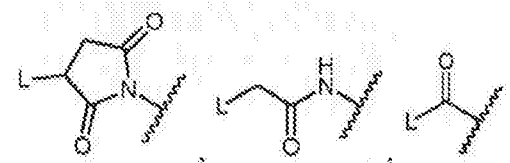


R¹ jelentése



Y jelentése -C₂-C₂₀ alkilén-, -C₂-C₂₀ heteroalkilén-, -C₃-C₈ karbociklo-, -arilén-, -C₃-C₈hetero-
ciklo-, -C₁-C₁₀alkilén-arilén-, -arilén-C₁-C₁₀alkilén-, -C₁-C₁₀alkilén-(C₃-C₈karbociklo)-, -(C₃-
-C₈karbociklo)-C₁-C₁₀alkilén-, -C₁-C₁₀alkilén-(C₃-C₈heterociklo)- vagy -(C₃-C₈ heterociklo)-C₁-
-C₁₀alkilén-;

Z jelentése



vagy NHL;

L jelentése antitest;

R² jelentése hidrogén, C₁-C₈ alkil vagy C₁-C₈ halogénalkil;

R^{3A} és R^{3B} jelentése az alábbiak közül valamelyik:

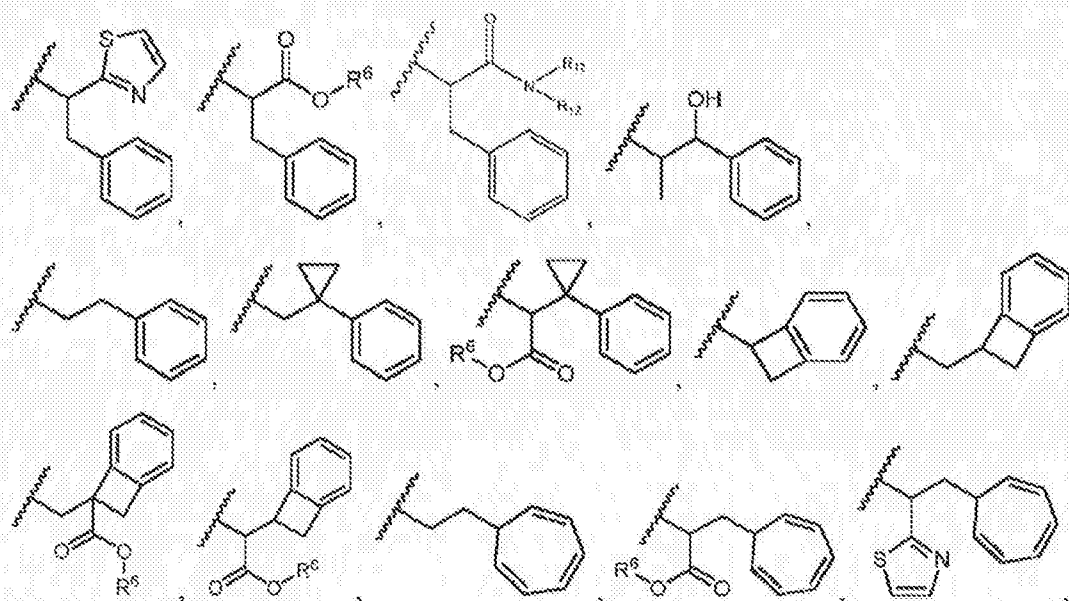
(i) R^{3A} jelentése C₁-C₈ alkil, C₁-C₈ halogénalkil, C₃-C₈ karbociklil vagy halogén; és

R^{3B} jelentése C₁-C₈ alkil, C₁-C₈ halogénalkil, C₃-C₈ karbociklil vagy halogén; vagy

(ii) R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt vagy C₂-C₈ alkilén, amely C₂-C₈ alkilén a kapcsolódó
szénatommal együtt telített karbociklusos gyűrűt képez; vagy C₁-C₈ heteroalkilén, amely
C₁-C₈ heteroalkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített heterociklusos gyűrűt ké-
pez;

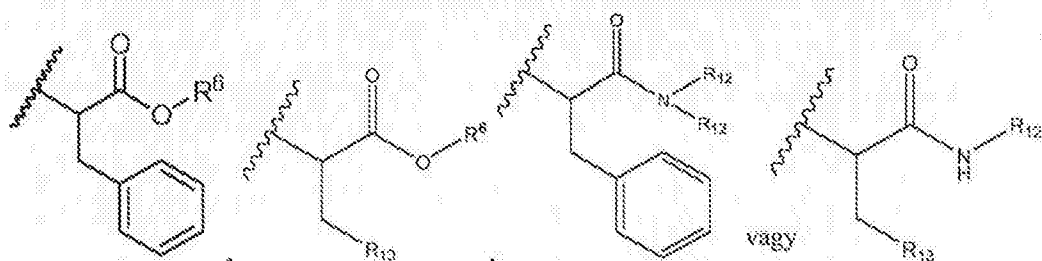
(ii)

R⁵ jelentése



C_1 - C_{10} heterociklil, C_3 - C_8 karbociklil és C_6 - C_{14} aril, amely adott esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituált, amely egymástól függetlenül $-C_1$ - C_8 alkil, $-C_1$ - C_8 alkil- $N(R')_2$, $-C_1$ - C_8 alkil- $-C(O)R'$, $-C_1$ - C_8 alkil- $-C(O)OR'$, $-O-(C_1$ - C_8 alkil), $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, halogén, $-N_3$, $-N(R')_2$, $-CN$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCONH_2$, $-S(=O)_2R'$ és $-SR'$ csoportjából megválasztott, ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogén, C_1 - C_8 alkil és szubsztituálatlan aril csoportjából megválasztott vagy két R' jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt C_1 - C_{10} heterociklil;

vagy R^5 jelentése



adott esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituálva, amely egymástól függetlenül C_1 - C_8 alkil, $-C_1$ - C_8 alkil- $N(R')_2$, $-C_1$ - C_8 alkil- $-C(O)R'$, $-C_1$ - C_8 alkil- $-C(O)OR'$, $-O-(C_1$ - C_8 alkil), $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, halogén, $-N_3$, $-N(R')_2$, $-CN$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCONH_2$, $-S(=O)_2R'$, $-SR'$ és arilén- R' csoportjából megválasztott, ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogén, C_1 - C_8 alkil, C_1 - C_8 heterociklil, C_1 - C_{10} alkilén- C_3 - C_8 heterociklil és aril csoportjából megválasztott vagy két R' jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt C_1 - C_{10} heterociklil;

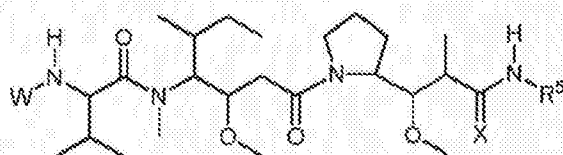
R^6 jelentése hidrogén, $-C_1$ - C_8 alkil, $-C_2$ - C_8 alkenil, $-C_2$ - C_8 alkinil vagy $-C_1$ - C_8 halogénalkil;

R^{12} jelentése hidrogén, C_1 - C_4 alkil, C_1 - C_{10} heterociklil vagy C_6 - C_{14} aril;

R^{13} jelentése C_1 - C_{10} heterociklil; és

X jelentése O.

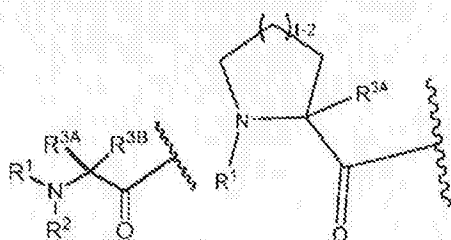
Egy további szempontból a találmány tárgya (IIIb) képletű vegyület



IIIb

vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, ahol az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül

W jelentése



R^1 jelentése hidrogén, C_1 - C_8 alkil vagy C_1 - C_8 halogénalkil;

R^2 jelentése hidrogén, C_1 - C_8 alkil vagy C_1 - C_8 halogénalkil;

R^{3A} és R^{3B} jelentése az alábbiak közül valamelyik:

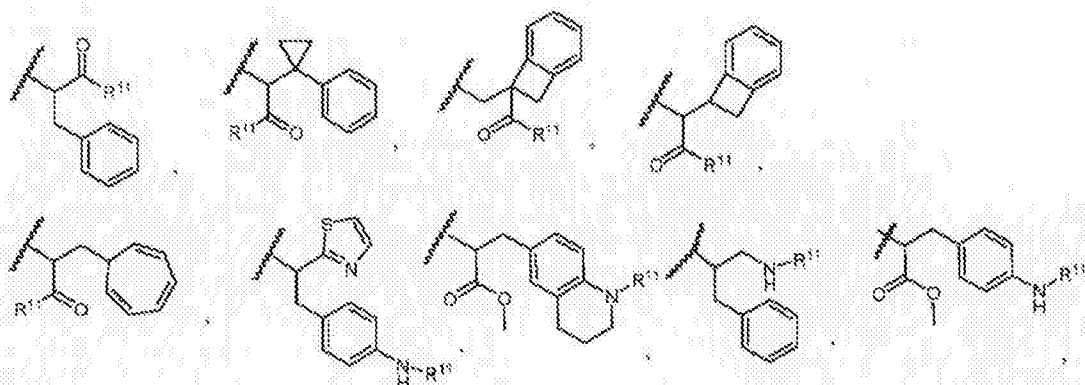
(i) R^{3A} jelentése C_1 - C_8 alkil, C_1 - C_8 halogénalkil, C_3 - C_8 karbociklil vagy halogén; és

R^{3B} jelentése C_1 - C_8 alkil, C_1 - C_8 halogénalkil, C_3 - C_8 karbociklil vagy halogén; vagy

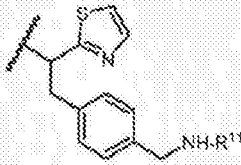
(ii) R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt vagy C_2 - C_8 alkilén, amely C_2 - C_8 alkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített karbociklusos gyűrűt képez; vagy C_1 - C_8 heteroalkilén, amely C_1 - C_8 heteroalkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített heterociklusos gyűrűt képez;

(ii)

R^5 jelentése

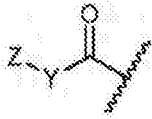
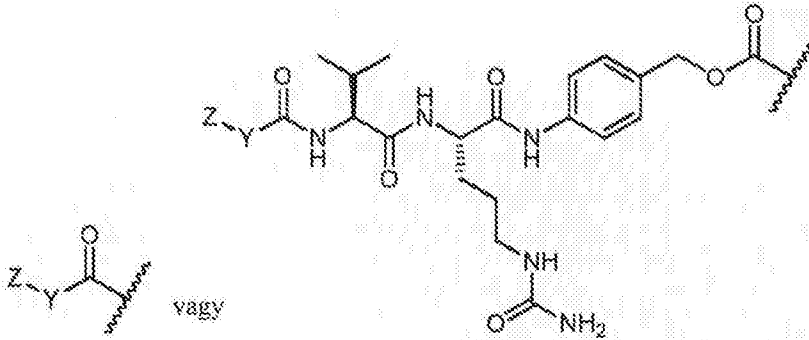


vagy



adott esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituálva, amely egymástól függetlenül C_1-C_8 alkil, $-O-(C_1-C_8 \text{ alkil})$, $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, halogén, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R')$, $-N(R')_2$, $-CN$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCONH_2$, $-S(=O)_2R'$ és $-SR$ csoportjából megválasztott, ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogén, C_1-C_8 alkil és szubsztituálatlan aril csoportjából megválasztott;

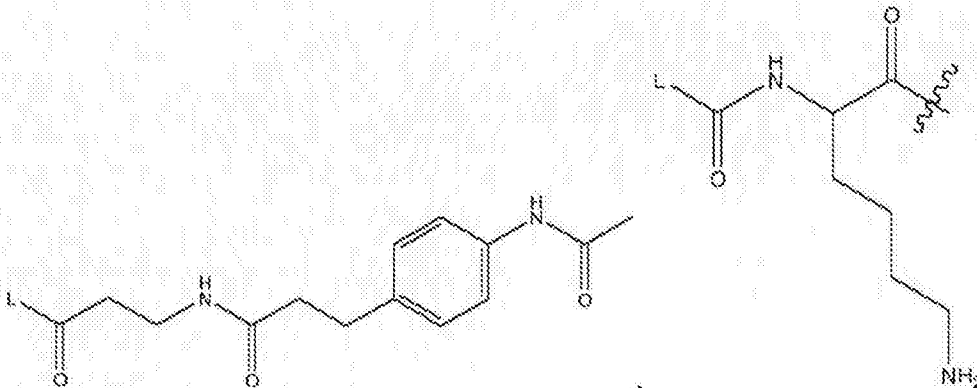
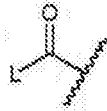
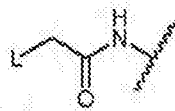
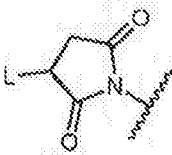
R^{11} jelentése



vagy

Y jelentése $-C_2-C_{20}$ alkilén-, $-C_2-C_{20}$ heteroalkilén-, $-C_3-C_8$ karbociklo-, -arilén-, $-C_3-C_8$ heterociklo-, $-C_1-C_{10}$ alkilén-arilén-, -arilén- $-C_1-C_{10}$ alkilén-, $-C_1-C_{10}$ alkilén- $(C_3-C_8 \text{ karbociklo})$ -, $(C_3-C_8 \text{ karbociklo})$ - $-C_1-C_{10}$ alkilén-, $-C_1-C_{10}$ alkilén- $(C_3-C_8 \text{ heterociklo})$ - vagy $(C_3-C_8 \text{ heterociklo})$ - $-C_1-C_{10}$ alkilén-;

Z jelentése

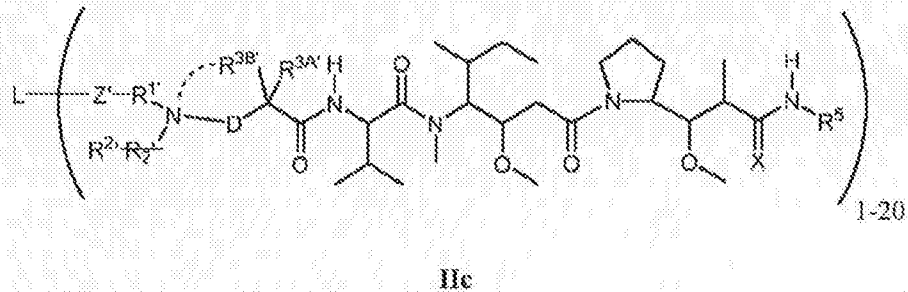


vagy NHL;

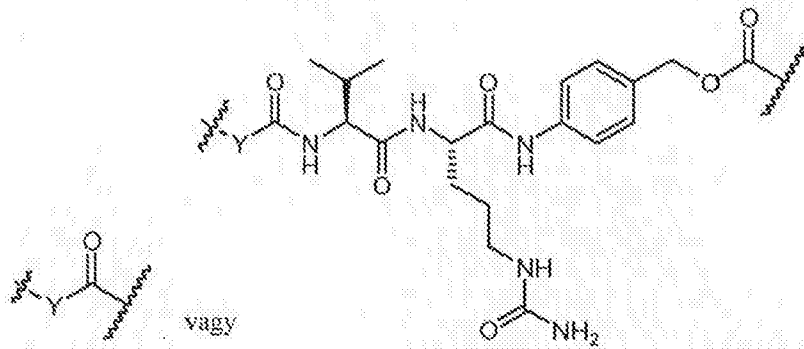
L jelentése antitest;

X jelentése O.

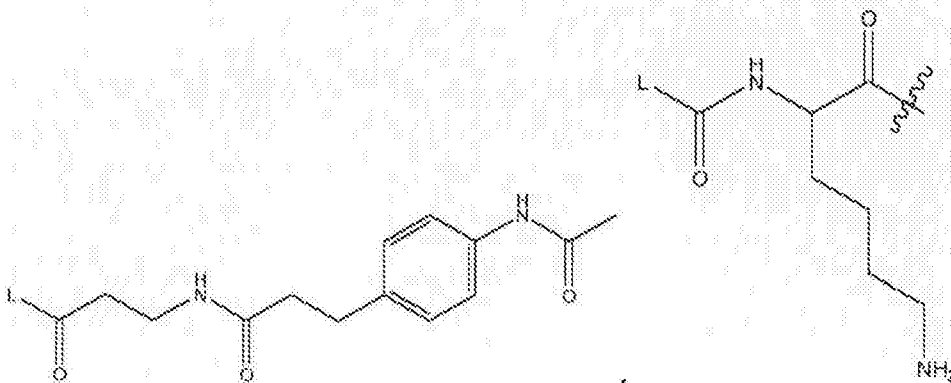
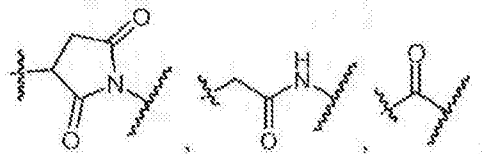
Egy további szempontból a találmány tárgya (IIc) képletű vegyület



vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, ahol az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül R¹¹ jelentése



Y jelentése -C₃-C₂₀ alkilén-, -C₂-C₂₀ heteroalkilén-, -C₃-C₈ karbociklo-, -arilén-, -C₃-C₈heterociklo-, -C₁-C₁₀alkilén-arilén-, -arilén-C₁-C₁₀alkilén-, -C₁-C₁₀alkilén-(C₃-C₈karbociklo)-, -(C₃-C₈karbociklo)-C₁-C₁₀alkilén-, -C₁-C₁₀alkilén-(C₃-C₈heterociklo)- vagy -(C₃-C₈ heterociklo)-C₁-C₁₀alkilén-; Z' jelentése



vagy -NH-;

L jelentése antitest;

D hiányzik;

R^{2i} jelentése hidrogén, C_1 - C_8 alkil, C_1 - C_8 halogénalkil vagy hiányzik, ha



jelen van;

R^{3A} és R^{3B} jelentése az alábbiak közül valamelyik:

(i) R^{3A} jelentése C_1 - C_8 alkil, C_1 - C_8 halogénalkil, C_3 - C_8 karbociklil vagy halogén; és R^{3B} jelentése C_1 - C_8 alkil, C_1 - C_8 halogénalkil, C_3 - C_8 karbociklil vagy halogén vagy R^{3B} jelentése C_2 - C_4 alkilén és telített 5-6 tagú gyűrűt képez, amit

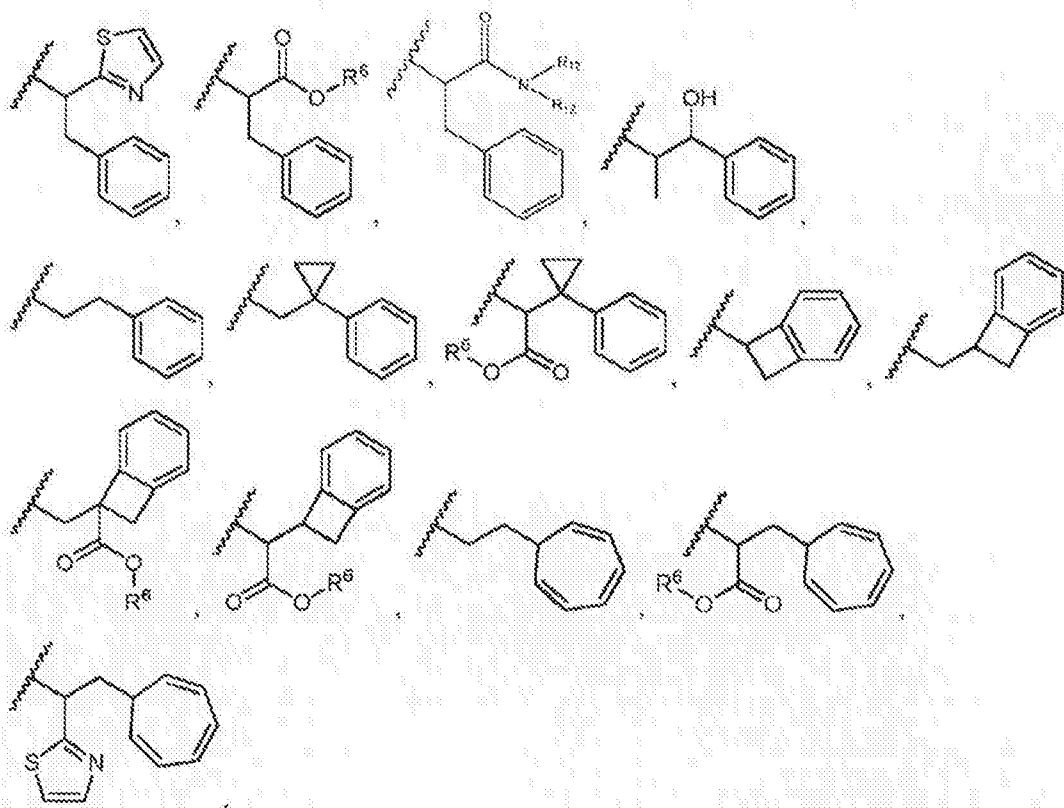


jelez

vagy

(ii) R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt vagy C_2 - C_8 alkilén, amely C_2 - C_8 alkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített karbociklusos gyűrűt képez; vagy C_1 - C_8 heteroalkilén, amely C_1 - C_8 heteroalkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített heterociklusos gyűrűt képez;

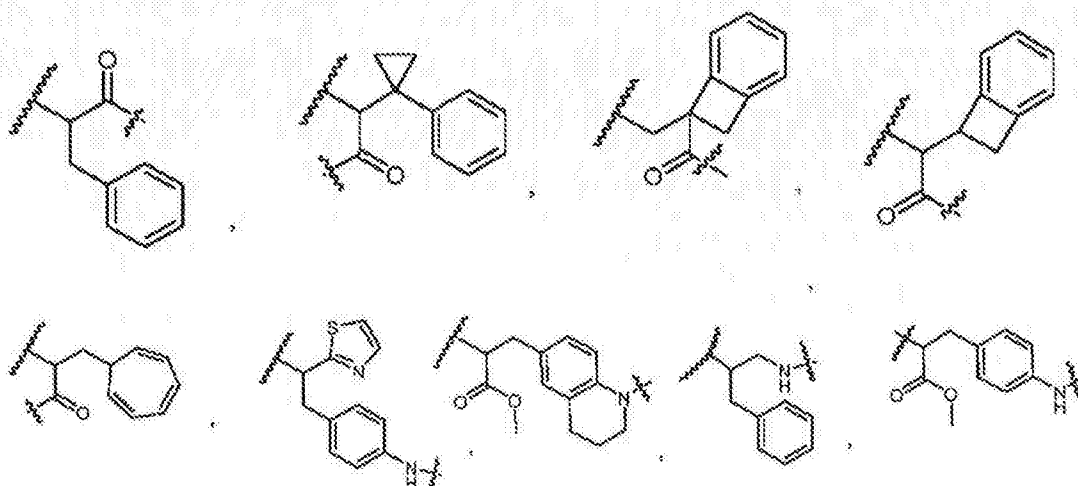
(ii) R^5 jelentése



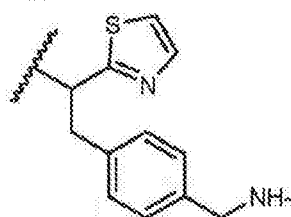
C_1 - C_{10} heterociklil, C_3 - C_8 karbociklil és C_6 - C_{14} aril, amely adott esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituált, amely egymástól függetlenül $-C_1$ - C_8 alkil, $-C_1$ - C_8 alkil- $N(R')_2$, $-C_1$ - C_8 alkil-

(ii) R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt vagy C_2-C_8 alkilén, amely C_2-C_8 alkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített karbociklusos gyűrűt képez; vagy C_1-C_8 heteroalkilén, amely C_1-C_8 heteroalkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített heterociklusos gyűrűt képez;

R^5 jelentése



vagy



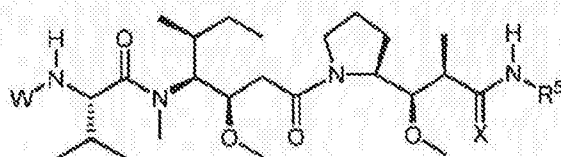
adott esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituálva, amely egymástól függetlenül C_1-C_8 alkil, $-O-(C_1-C_8\text{alkil})$, $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, halogén, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R')$, $-N(R')_2$, $-CN$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCONH_2$, $-S(=O)_2R'$ és $-SR$ csoportjából megválasztott, ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogén, C_1-C_8 alkil és szubsztituálatlan aril csoportjából megválasztott;

[linker] jelentése kétértékű linker;

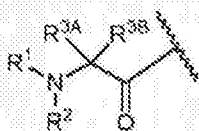
L jelentése antitest;

X jelentése O.

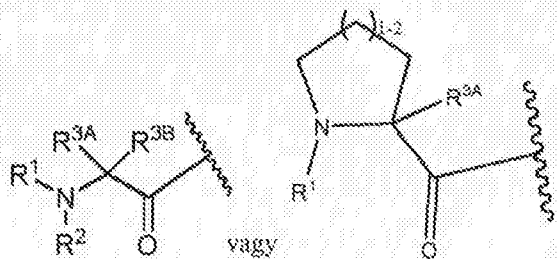
Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol a vegyület képlete



Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol W jelentése



Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol W jelentése



Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R¹ jelentése hidrogén.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R¹ jelentése C₁-C₈ alkil.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R¹ jelentése metil.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R² jelentése hidrogén.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R² jelentése C₁-C₈ alkil.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R² jelentése metil.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R¹ jelentése hidrogén; és R² jelentése metil.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R¹ jelentése metil; és R² jelentése metil.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R³ᴬ jelentése C₁-C₈ alkil, C₁-C₈ halogénalkil vagy C₃-C₈ karbociklil; és R³ᴮ jelentése C₁-C₈ alkil, C₁-C₈ halogénalkil, C₃-C₈ karbociklil vagy halogén.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R³ᴬ jelentése hidrogén, C₁-C₈ alkil, C₁-C₈ halogénalkil, C₃-C₈ karbociklil; és R³ᴮ jelentése C₁-C₈ alkil, C₁-C₈ halogénalkil, C₃-C₈ karbociklil vagy halogén.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R³ᴬ jelentése halogén.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^{3A} jelentése C_1-C_8 alkil.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^{3A} jelentése metil.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^{3B} jelentése C_1-C_8 alkil.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^{3B} jelentése metil.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^{3B} jelentése izopropil.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^{3B} jelentése C_3-C_8 karbociklil.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^{3B} jelentése ciklohexil.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^{3A} jelentése C_1-C_8 alkil; és R^{3B} jelentése C_1-C_8 alkil.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^{3A} jelentése metil; és R^{3B} jelentése metil.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt C_2-C_8 alkilén vagy C_1-C_8 heteroalkilén.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt C_2-C_8 alkilén.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt $-CH_2CH_2-$.

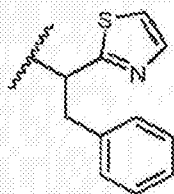
Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt $-CH_2CH_2CH_2-$.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

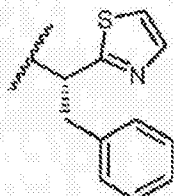
Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt C_1-C_8 heteroalkilén.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt $-CH_2OCH_2-$.

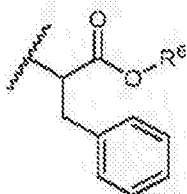
Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^5 jelentése



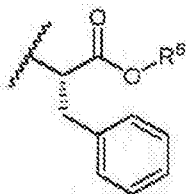
Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^5 jelentése



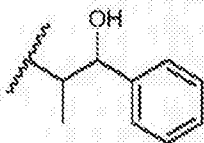
Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^5 jelentése



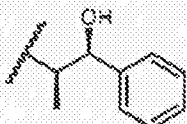
Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^5 jelentése



Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^5 jelentése



Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^5 jelentése



Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^5 jelentése



Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^5 jelentése



Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^5 jelentése



Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^5 jelentése



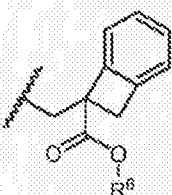
Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^5 jelentése



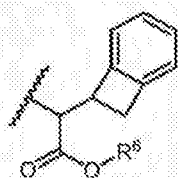
Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^5 jelentése



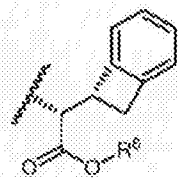
Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^5 jelentése



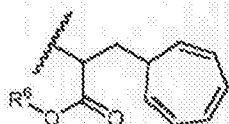
Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^5 jelentése



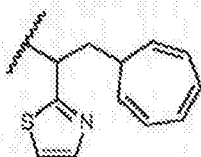
Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^5 jelentése



Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^5 jelentése



Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^5 jelentése



Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^6 jelentése hidrogén.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^6 jelentése C_1-C_8 alkil.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^6 jelentése metil.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol X jelentése O.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, és ehhez tartozó meghatározások, ahol a vegyület az alábbi csoportból megválasztott:

N^2 -[1-Aminociklopentil]karbonil]-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-Metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-Metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletil]amino]-1-metoksi-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-Metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoksi-3-[(2S)-1-metoksi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

N²-[(1-Aminociklopentil)karbonil]-N-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoksi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

N²-[(1-Aminociklopropil)karbonil]-N-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoksi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

1-Amino-N-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoksi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il](metil)amino]-3-metil-1-oxobutan-2-il]ciklohexánkarboxamid;

2-Metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoksi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-Metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoksi-2-metil-3-oxo-3-[(2-feniletil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-Metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoksi-2-metil-3-oxo-3-[(1-fenilciklopropil)metil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-Metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino]-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-Metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletil]amino]-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-Metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoksi-3-[(2S)-1-metoksi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

N²-[(3-Aminooxetan-3-il)karbonil]-N-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoksi-2-metil-3-oxo-3-[(2-feniletil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

N,2-Dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoksi-3-[(2S)-1-metoksi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1S)-1-karboxi-2-feniletil]amino]-1-metoksi-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

N,2-Dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoksi-2-metil-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

N,2-Dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoksi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-Metil-L-prolil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoksi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-Metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[1-(biklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-il)-2-metoksi-2-oxoetil]amino]-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-Metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[biklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-il(karboxi)metil]amino]-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-Metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il]amino]-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1S)-1-karboxi-2-feniletil]amino]-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoksi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid;

2-metil-L-prolil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoksi-3-[[[(2S)-1-metoksi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-metil-L-prolil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1S)-1-karboxi-2-feniletil]amino]-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(2S)-1-terc-butoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(2S)-1-terc-butoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-metil-D-prolil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoksi-3-[(2S)-1-metoksi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino}-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-metil-L-prolil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il]amino}-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-benzil-2-(metilamino)-2-oxoetil]amino}-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoksi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid;

N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-2-amino-1-benzil-2-oxoetil]amino}-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoksi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid;

N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-benzil-2-oxo-2-(propilamino)etil]amino}-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoksi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid;

N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-benzil-2-(dietilamino)-2-oxoetil]amino}-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoksi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid;

N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-benzil-2-(terc-butilamino)-2-oxoetil]amino}-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoksi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid;

N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il]amino}-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

3-metil-D-izovalil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-benzil-2-metoksi-2-oxoetil]amino}-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoksi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid;

3-metil-L-izovalil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-benzil-2-metoksi-2-oxoetil]amino}-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoksi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid;

L-izovalil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-benzil-2-metoksi-2-oxoetil]amino}-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoksi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid;

D-izovalil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-benzil-2-metoksi-2-oxoetil]amino}-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoksi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid;

1,2-dimetil-L-prolil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1S)-1-karboxi-2-feniletil]amino]-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoksi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid;

1,2-dimetil-D-prolil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1S)-1-karboxi-2-feniletil]amino]-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoksi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid;

Metil-N-[(2R,3R)-3-metoksi-3-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-5-metil-4-[metil(N-[(2S)-2-metilpiperidin-2-il]karbonil)-L-valil]amino]heptanoil]pirrolidin-2-il]-2-metilpropanoil]-L-fenilalaninát;

Metil-N-[(2R,3R)-3-metoksi-3-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-5-metil-4-[metil(N-[(2R)-2-metilpiperidin-2-il]karbonil)-L-valil]amino]heptanoil]pirrolidin-2-il]-2-metilpropanoil]-L-fenilalaninát;

N-[(2R,3R)-3-metoksi-3-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-5-metil-4-[metil(N-[(2S)-2-metilpiperidin-2-il]karbonil)-L-valil]amino]heptanoil]pirrolidin-2-il]-2-metilpropanoil]-L-fenilalanin;

N-[(2R,3R)-3-metoksi-3-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-5-metil-4-[metil(N-[(2R)-2-metilpiperidin-2-il]karbonil)-L-valil]amino]heptanoil]pirrolidin-2-il]-2-metilpropanoil]-L-fenilalanin;

(2S)-N-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino]-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il](metil)amino]-3-metil-1-oxobutan-2-il]-2-metilpiperidin-2-karboxamid;

(2R)-N-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino]-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il](metil)amino]-3-metil-1-oxobutan-2-il]-2-metilpiperidin-2-karboxamid;

2-metil-L-prolil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino]-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

(2S)-N-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoksi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il](metil)amino]-3-metil-1-oxobutan-2-il]-2-metilpiperidin-2-karboxamid;

(2R)-N-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoksi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il](metil)amino]-3-metil-1-oxobutan-2-il]-2-metilpiperidin-2-karboxamid;

1,2-dimetil-D-prolil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-3-(4-aminofenil)-1-metoksi-1-oxopropan-2-il]amino]-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

1,2-dimetil-D-prolin-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-3-(4-aminofenil)-1-metoksi-1-oxopropan-2-il]amino)-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

1,2-dimetil-L-prolin-N-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoksi-3-[(2S)-1-metoksi-1-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-il)propan-2-il]amino)-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

1,2-dimetil-L-prolin-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-3-(4-aminofenil)-1-metoksi-1-oxopropan-2-il]amino)-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

1,2-dimetil-L-prolin-N-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoksi-3-[(2S)-1-metoksi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino)-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2R,4S)-4-karboxi-1-fenilpentan-2-il]amino)-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-(biciklo[1.1.1]pent-1-ilamino)-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoksi-3-[(1R)-2-metoksi-2-oxo-1-(1-fenilciklopropil)etil]amino)-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoksi-3-[(1S)-2-metoksi-2-oxo-1-(1-fenilciklopropil)etil]amino)-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1R)-1-[(7R)-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-il]-2-metoksi-2-oxoetil]amino)-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-[(7S)-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-il]-2-metoksi-2-oxoetil]amino)-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoksi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoksi-3-[(2S)-1-metoksi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino)-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-[(7R)-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-il]-2-metoksi-2-oxoetil]amino)-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

N,N,2-trimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

N,N,2-trimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(R)-karboxi(1-fenilciklopropil)metil]amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

difluor-{2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(3R,4R,7S)-7-benzil-15-{2-[(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il-kappaN)metilidén]-2H-pirrol-5-il-kappaN}-4-metil-5,8,13-trioxo-2-oxa-6,9,12-triazapentadekan-3-il]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamidato}bór;

2-metil-D-prolin-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

metil-N-{(2R,3R)-3-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-4-{N-[(3-aminooxetan-3-il)karbonil]-L-valil}(metil)amino)-3-metoxi-5-metilheptanoil]pirrolidin-2-il]-3-metoxi-2-metilpropanoil}-L-fenilalaninát;

2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(3R,4R,7S,12S)-7-benzil-14-[3-klór-4-(propan-2-iloxi)fenil]-4-metil-12-[4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzil]-5,8,14-trioxo-2,9-dioxa-6,13-diazatetradekan-3-il]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-1-[4-(5-fluor-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metilfenil]amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

1,2-dimetil-D-prolin-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-3-(1H-indol-3-il)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il]amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(2S)-1-oxo-3-fenil-1-(prop-2-en-1-iloxi)propan-2-il]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

2-metil-L-prolin-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-1-terc-butoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(2S)-1-oxo-3-fenil-1-[(1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil)amino]propan-2-il]amino)propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(2S)-1-oxo-3-fenil-1-(prop-2-in-1-ilamino)propan-2-il]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-3-(1H-imidazol-4-il)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-3-(4-hidroxifenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1R)-1-karboxi-2-feniletil]amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

1,2-dimetil-L-prolil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(2S)-1-oxo-3-fenil-1-(piperazin-1-il)propan-2-il]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid;

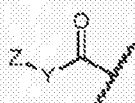
1,2-dimetil-L-prolil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-1-amino-3-fenilpropan-2-il]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid; és

2-metil-D-prolil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid.

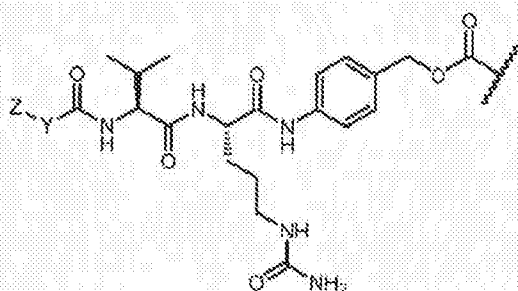
Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R¹ jelentése



Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R¹ jelentése



Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R¹ jelentése



Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol Y jelentése C_2-C_{20} alkilén.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol Y jelentése $-(CH_2)_p-$; és p értéke 1-10.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol p értéke 1. Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol p értéke 2. Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol p értéke 3. Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol p értéke 4. Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol p értéke 5. Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol p értéke 6. Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol p értéke 7. Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol p értéke 8. Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol p értéke 9. Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol p értéke 10.

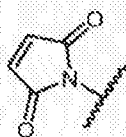
Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol Y jelentése C_2-C_{20} heteroalkilén.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol Y jelentése $-(CH_2CH_2O)_qCH_2CH_2-$; és q értéke 1-10.

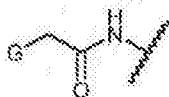
Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol q értéke 1. Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol q értéke 2. Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol q értéke 3. Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol q értéke 4. Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol q értéke 5.

téke 5. Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol q értéke 6. Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol q értéke 7. Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol q értéke 8. Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol q értéke 9. Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol q értéke 10.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol Z jelentése



Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol Z jelentése



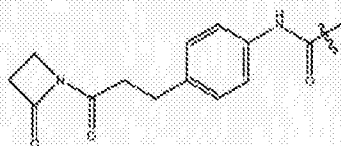
Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol Z jelentése



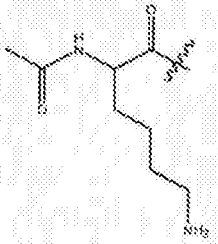
Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol Z jelentése



Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol Z jelentése



Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol Z jelentése



Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^7 jelentése F vagy Cl; és h értéke 4 vagy 5.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^7 jelentése F; és h értéke 3, 4 vagy 5.

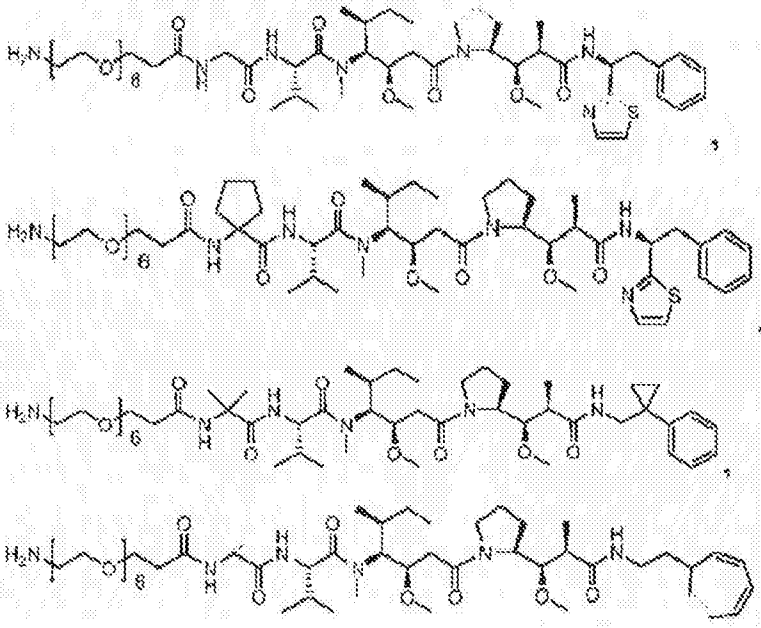
Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol R^7 jelentése F; és h értéke 5.

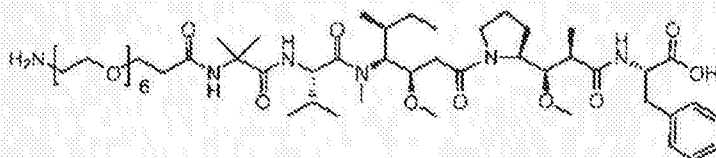
Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol Z jelentése $-NH_2$.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol G jelentése Cl. Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol G jelentése Br. Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol G jelentése I.

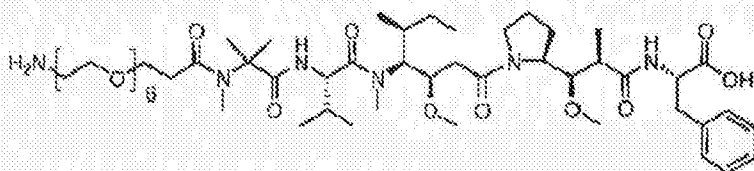
Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol a vegyület a 18B. táblázatban megadott vegyületek csoportjából megválasztott.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol a vegyület az alábbi csoportból megválasztott:

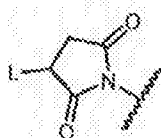




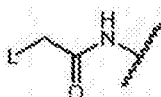
és



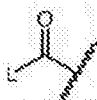
Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol Z jelentése



Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol Z jelentése

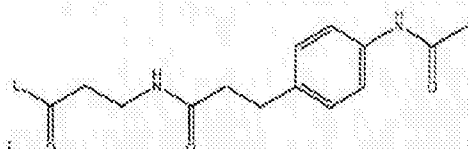


Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol Z jelentése

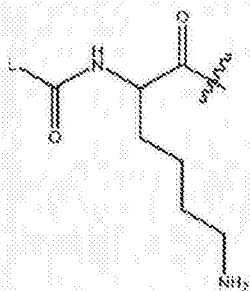


Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol Z jelentése -NHL.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol Z jelentése



Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol Z jelentése



Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol L jelentése H(C)-.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett vegyület és ehhez tartozó értelmezés, ahol L jelentése antitest, amely az alábbi csoportból megválasztott: petefészekrák kezelésére alkalmas egérféle antitest, így oregovomab (OVAREX®); vastagbél-végbélrák kezelésére alkalmas egérféle IgG_{2a} antitest, így edrecolomab (PANOREX®); epidermális növekedési faktor pozitív rák, így fej- és nyakrák kezelésére alkalmas anti-EGFR IgG kiméra antitest, például cetuximab (ERBITUX®); szarkóma kezelésére alkalmas humanizált antitest, így Vitronectin Receptor ($\alpha_v\beta_3$) elleni humanizált monoklonális antitest, így Vitaxin®; krónikus limfocitás leukémia (CLL) kezelésére alkalmas humanizált IgG₁ antitest, így alemtuzumab (CAMPATH 1/H®); SMART ID10, amely humanizált anti-HLA-DR antitest nem-Hodgkin limfóma kezelésére; 131I Lym-1 (ONCOLYM®), amely radiojelölésű egérféle anti-HLA-DrlO antitest nem-Hodgkin limfóma kezelésére; humanizált anti-CD2 mAb Hodgkin betegség vagy nem-Hodgkin limfóma kezelésére, így s ALLOMUNE®; labetuzumab (CEACIDE®), amely humanizált anti-CEA antitest vastagbél-végbélrák kezelésére; bevacizumab (AVASTIN®), amely humanizált anti-VEGF-A mAb agy-, vastagbél-, vese- és tüdőrák kezelésére; Ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®), amely anti-CD20 monoklonális antitest nem-Hodgkin limfóma kezelésére; ofatumumab (ARZERRA®), amely humán anti-CD20 monoklonális antitest krónikus limfocitás leukémia kezelésére; panitumumab (VECTIBIX®), amely humán anti-EGFR monoklonális antitest vastagbélrák kezelésre; rituximab (RITUXAN®), amely anti-CD20 kiméra monoklonális antitest krónikus limfocitás leukémia és nem-Hodgkin limfóma kezelésére; tositumomab (BEXXAR®), amely anti-CD20 monoklonális antitest nem-Hodgkin limfóma kezelésére; trasztuzumab (HERCEPTIN®), amely anti-HER2 receptor monoklonális antitest mell- és gyomorrák kezelésére; ipilimumab (YERVOY®), amely anti-CTLA4 humán monoklonális antitest melanóma kezelésére; gemtuzumab és inotuzumab ozogamicin.

Egy másik specifikus megvalósítási mód értelmében L magában foglalja az anti-I-13 antitesteket, beleértve az anti-I-13 antitesteket rák kezelésére, például anti-IL-13R α_2 antitesteket.

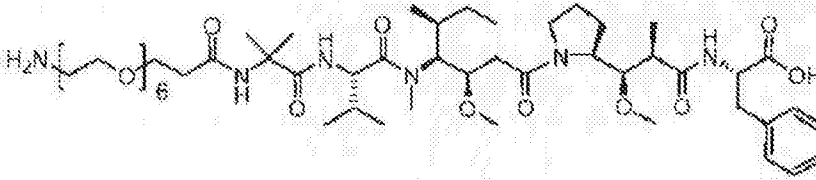
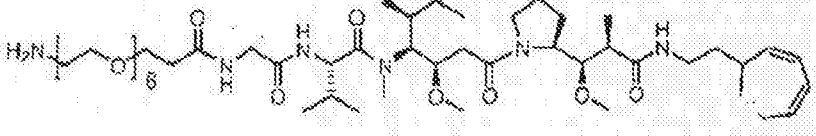
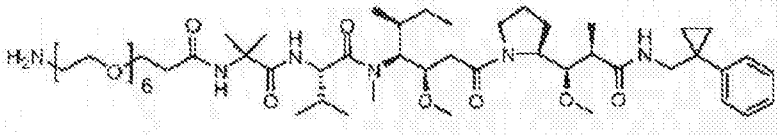
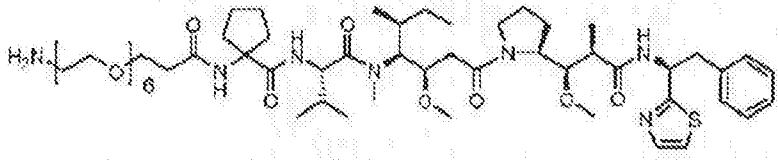
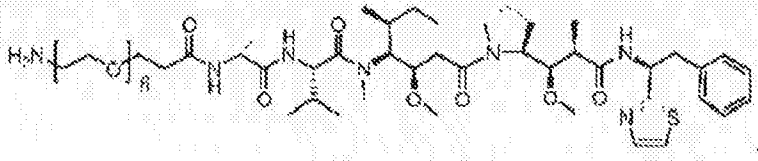
Egy további specifikus megvalósítási mód értelmében L értelmezése kiterjed az anti-Notch antitestekre, beleértve a rák kezelésében alkalmazott anti-Notch antitesteket.

Egy adott megvalósítási mód értelmében az L antitest linkerén keresztül kén kötéssel vagy kén-kén kötéssel kapcsolódik.

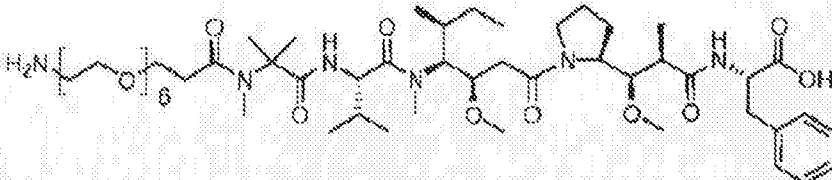
Egy másik megvalósítási mód értelmében a találmány tárgya antitest-hatóanyag konjugátum, amely valamely fent említett vegyületet tartalmaz.

Egyes megvalósítási módok értelmében a találmány tárgya valamely fent említett antitest-hatóanyag konjugátum és kapcsolódó értelmezések, ahol a vegyület kovalens kötással kapcsolódik az antitesthez.

Egyes megvalósítási módok értelmében a találmány tárgya valamely fent említett antitest-hatóanyag konjugátum és kapcsolódó értelmezések, ahol az említett antitest-hatóanyag konjugátumban a vegyülete 18B. táblázat vegyületeinek csoportjából megválasztott,



és



Egyes megvalósítási mód értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett antitest-hatóanyag konjugátum és ehhez tartozó értelmezések, ahol az antitest-hatóanyag konjugátum 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 vagy 10 találmány szerinti vegyületet tartalmaz.

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány tárgya valamely fent említett antitest-hatóanyag konjugátum és ehhez tartozó értelmezések, ahol az antitest-hatóanyag konjugátum 3 vagy 4 találmány szerinti vegyületet tartalmaz.

Az antitest egység (Ab)

Ahogy fent említettük, az "antitest" (vagy "Ab") kifejezést a legszélesebb értelemben alkalmazzuk, és specifikusan kiterjed ép monoklonális antitestekre, poliklonális antitestekre, monospecifikus antitestekre, multispecifikus antitestekre (például bispecifikus antitestek) és olyan antitest fragmensekre, amely hordozzák a kívánt biológiai aktivitást. Emellett, mivel az itt ismertetett találmány tárgyaihoz tartoznak az antitest-hatóanyag konjugátumok, belátható továbbá, hogy a konjugátum antitest része helyettesíthető bármivel, amely specifikusan kötődik vagy reakcióképesen asszociálódik vagy komplexet képez egy receptorral, antigénnel vagy az adott célsejt populációhoz társult fogadó egységgel. Így például antitest helyett a találmány szerinti konjugátum tartalmazhat olyan célba vivő molekulát, amely kapcsolódik, komplexet képez vagy reagál egy receptorral, antigénnel vagy egy sejtpopuláció fogadóképes részével, amelyet terápiásan vagy más módon biológiailag módosítani kívánunk. Az ilyen molekulákra példaként említhetők a kis móltömegű proteinek, polipeptidek vagy peptidek, lektinek, glikoproteinek, nem-peptidek, vitaminok, tápanyagot transzportáló molekulák (nem korlátozó jellegű példaként transferrin) vagy bármely más, sejthez kapcsoló molekula vagy anyag. Egyes esetekben az antitest vagy más célba juttató molekula úgy hat, hogy a hatóanyagot ahhoz az adott célsejt populációhoz szállítja, amellyel az antitest vagy más célba juttató molekula kölcsönhatásba lép.

Az antitest egységben jelenlévő heteroatomokra példaként említhető a kén (az egyik megvalósítási mód értelmében egy antitest szulfhidrilcsoportja), oxigén (az egyik megvalósítási mód értelmében az antitest karbonil-, karboxil- vagy hidroxilcsoportja) és nitrogén (az egyik megvalósítási mód értelmében az antitest primer vagy szekunder aminocsoportja). Ezek a heteroatomok jelen lehetnek az antitest természetes állapotában, például természetben előforduló antitesteknél vagy az antitestbe bevitethetők kémiai módosítással.

Az egyik megvalósítási mód értelmében az antitest egység szulfhidrilcsoportot tartalmaz, és az antitest egység a szulfhidrilcsoport kénatomján keresztül kapcsolódik.

Egy másik megvalósítási mód értelmében az antitest lizin maradékokat tartalmaz, amelyek aktivált észterekkel (nem korlátozó példaként N-hidroxiszukcinimiddel, pentafluorfenillel és p-nitrofenil-észterrel) reagálnak, és így az antitest egység nitrogénatomját és karbonilt tartalmazó amidkötést alakítanak ki.

Egy további megvalósítási mód értelmében az antitest egység egy vagy több lizin maradékot tartalmaz, amely egy vagy több szulfhidrilcsoport bevitelére érdekében kémiaiilag módosítható. A lizin módosítására alkalmazható reagensekre nem korlátozó példaként említhető az N-szukcinimidil-S-acetiltioacetát (SATA) és 2-iminotiolán hidroklorid (Traut reagens).

Egy másik megvalósítási mód értelmében az antitest egység egy vagy több szénhidrátcsoporthoz tartozhat, amelyek egy vagy több szulfhidrilcsoport kialakítása érdekében kémiaiilag módosítható.

Egy másik megvalósítási mód értelmében az antitest egység tartalmazhat egy vagy több szénhidrátesoportot, amelyek aldehidesoport kialakítása érdekében oxidálhatók (ld. például Laguzza és munkatársai, 1989, *J. Med. Chem.* 32(3):548-55). A megfelelő aldehid reakcióképes helyekkel, így például hidrazinnal és hidroxilammal kötést képezhet. Proteinek hatóanyagok megkötése vagy aszociálása érdekében történő módosítására alkalmas további megoldásokat ismertet Coligan és munkatársai, *Current Protocols in Protein Science*, vol. 2, John Wiley & Sons (2002) (melyre teljes terjedelemben hivatkozunk).

Ha a konjugátum nem-immunoreaktív proteint, polipeptidet vagy peptid egységeket tartalmaz antitest helyett, akkor a nem-immunoreaktív proteinre, polipeptidre vagy peptid egységre nem korlátozó példaként említhető a transferrin, epidermális növekedési faktorok ("EGF"), bombezin, gasztrin, gasztrin-felszabadító peptid, vérlemezke-eredetű növekedési faktor, IL-2, IL-6, transzformáló növekedési faktorok ("TGF- α és TGF- β "), vakcinia növekedési faktor ("VGF"), inzulin és inzulin-szerű I és II növekedési faktor, szomatosztatin, lektinek és kis sűrűségű lipoprotein apoprotein formája.

Alkalmazható poliklonális antitestek az immunizált állatok szérumából származó antitest molekulák heterogén populációi. Az alkalmazható monoklonális antitestek egy adott antigén determinánsra (például rákos sejt antigénre, vírus antigénre, mikrobiológiai antigénre, proteinre, peptidre, szénhidrátra, kemikáliára, nukleinsavra vagy ezek fragmenseire vonatkozó) antitestek homogén populációi. Egy érintett antigén elleni monoklonális antitest (mAb) előállítható ismert módszerekkel, amelyek folyamatos sejtvonal tenyésztéssel antitest molekulákat termelnek.

Az alkalmazható monoklonális antitestekre nem korlátozó példaként említhetők a humán monoklonális antitestek, humanizált monoklonális antitestek, antitest fragmensek vagy kimerá monoklonális antitestek. A humán monoklonális antitestek számos ismert módszerrel előállíthatók (például Teng és munkatársai, 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 80:7308-7312; Kozbor és munkatársai, 1983, *Immunology Today* 4:72-79; valamint Olsson és munkatársai, 1982, *Meth. Enzymol.* 92:3-16).

Az antitest lehet továbbá bispecifikus antitest. A bispecifikus antitestek előállítására alkalmas eljárások ismertek és ezeket fent tárgyaltuk.

Az antitest lehet egy antitest funkcionálisan aktív fragmense, származéka vagy analógja, amely immunspecifikusan a célsejtekhez (például rákos sejt antigénekhez, vírus antigénekhez vagy mikrobiológiai antigénekhez) kötődnek, vagy tumorsejtekhez vagy mátrixhoz kötődő más antitestek. Ebben az összefüggésben a "funkcionálisan aktív" jelentése, hogy a fragmens, származék vagy analóg képes olyan anti-anti-idiotípusú antitestek kiváltására, amelyek ugyanazt az antigént ismerik fel, mint az antitest, amelyből a fragmens, származék vagy analóg származik. Közelebbről például az immunoglobulin molekula idiotípusának antiogén jellege fokozható a keret és CDR szekvenciák kiiktatásával, amelyek C-terminálisak az antigént specifikusan felismerő CDR szekvenciával. Ahhoz, hogy meghatározzuk, mely CDR szekvenciák kötődnek az antigénhez, szintetikus peptideket tartal-

mazó CDR szekvenciák alkalmazhatók az antigénnel végzett bármely ismert kötődési vizsgálati módszer alkalmazásával (például BIA mag vizsgálat) (a CDR szekvenciák elhelyezkedése szempontjából, ld. például Kabat és munkatársai, 1991, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md.; Kabat E. és munkatársai, 1980, *J. Immunology* 125(3):961-969).

Alkalmazható antitestek továbbá az antitest fragmensek, melyekre nem korlátozó példaként említhetők az $F(ab')_2$ fragmensek, Fab fragmensek, Fvs, egyetlen láncú antitestek, kettős antitestek, hármas antitestek, négyes antitestek, scFv, scFv-FV vagy az antitesttel azonos specifikussággal rendelkező bármely más molekula.

Alkalmazható antitestek továbbá a rekombináns antitestek, így kiméra és humanizált monoklonális antitestek, amelyek mind humán, mind nem-humán szakaszokat tartalmaznak, és amelyek előállíthatók szokásos rekombináns DNS technikákkal. A kiméra antitestek olyan molekulák, amelyekben különböző szakaszok különböző állatfajokból származnak, így például amelyek egérféle monoklonális antitestekből származó variábilis régiót és humán immunoglobulin konstans régiót tartalmaznak. (Ld. például US 4,816,567; és US 4,816,397, melyekre teljes terjedelmükben hivatkozunk.) A humanizált antitestek olyan antitest molekulák, amelyek nem-humán fajból származnak, és egy vagy több komplementaritást meghatározó régiót (CDR) tartalmaznak nem-humán fajoktól és egy keretrégiót tartalmaznak humán immunoglobulin molekulából. (Ld. például US 5,585,089, amelyre teljes terjedelmében hivatkozunk.) Az ilyen kiméra és humanizált monoklonális antitestek előállíthatók ismert rekombináns DNS technikákkal, például a WO 87/02671; EP 0 184 187; EP 0 171 496; EP 0 173 494; WO 86/01533; US 4,816,567; EP 012 023; Berter és munkatársai, 1988, *Science* 240:1041-1043; Liu és munkatársai, 1987, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:3439-3443; Liu és munkatársai, 1987, *J. Immunol.* 139:3521-3526; Sun és munkatársai, 1987, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:214-218; Nishimura és munkatársai, 1987, *Cancer. Res.* 47:999-1005; Wood és munkatársai, 1985, *Nature* 314:446-449; és Shaw és munkatársai, 1988, *J. Natl. Cancer Inst.* 80:1553-1559; Morrison, 1985, *Science* 229:1202-1207; Oi és munkatársai, 1986, *BioTechniques* 4:214; US 5,225,539; Jones és munkatársai, 1986, *Nature* 321:552-525; Verhoeyan és munkatársai, 1988, *Science* 239:1534; és Beidler és munkatársai, 1988, *J. Immunol.* 141:4053-4060 helyeken ismertetett módszerekkel (amelyekre teljes terjedelmükben hivatkozunk).

Különösen előnyösek a teljesen humán antitestek, amelyek előállíthatók transzgén egerek alkalmazásával, amelyek nem képesek endogén immunoglobulin nehéz- és könnyűlánc gének expresszáására, de humán nehéz- és könnyűlánc géneket expresszálnak. A transzgén egereket szokásos módon immunizáljuk kiválasztott antigénnel, például teljes vagy részleges találmány szerinti polipeptiddel. Az antigénre vonatkozó monoklonális antitestek szokásos hibridóma technológiával előállíthatók. A transzgén egerek által befogadott humán immunoglobulin transzgének átrendeződnek a B sejt differenciálódás során, és ezután osztályváltáson vagy szomatikus mutáción mennek keresztül. Így a technika alkalmazásával terápiásan alkalmazható IgG, IgA, IgM és IgE antitestek állíthatók

elő. A humán antitestek előállítására alkalmas ismertetett eljárást írja le Lonberg és Huszar, 1995, *Int. Rev. Immunol.* 13:65-93. A humán antitestek és humán monoklonális antitestek előállítására alkalmas ilyen technológia részleteit és az előállításuk leírását ismerteti az US 5,625,126; 5,633,425; 5,569,825; 5,661,016; 5,545,806; amelyekre teljes terjedelmükben hivatkozunk. Más humán antitestek beszerezhetők a kereskedelemből például Abgenix, Inc. (most Amgen, Freemont, Kalif.) és Medarex (Princeton, N.J.) cégtől.

Kiválasztott epitópot felismerő teljesen humán antitestek generálhatók az "irányított szelekció" elnevezésű módszerrel. Ennek során kiválasztott nem-humán monoklonális antitestet, például egér antitestet alkalmaznak azonos epitópot felismerő teljes humán antitest szelektálásának irányítására (ld. például Jespers és munkatársai, 1994, *Biotechnology* 12:899-903). Humán antitestek állíthatók elő továbbá különböző ismert módszerrel, így fág display könyvtárakkal (ld. például Hoogenboom és Winter, 1991, *J. Mol. Biol.* 227:381; Marks és munkatársai, 1991, *J. Mol. Biol.* 222:581; Quan és Carter, 2002, *The rise of monoclonal antibodies as therapeutics*, In *Anti-IgE és Allergic Disease*, Jardieu és Fick, eds., Marcel Dekker, New York, N.Y., Chapter 20, pp. 427-469).

További megvalósítási módok értelmében az antitest egy fúziós fehérje, amely egy antitestet vagy ennek funkcionális aktív fragmentjét tartalmazza, például amelyben az antitest kovalens kötással (például peptid kötással) van fuzionálva egy más protein (vagy ennek egy szakasza, előnyösen legalább 10, 20 vagy 50 aminosavat tartalmazó szakasza) N-terminális vagy C-terminális aminosav szekvenciájával, mely utóbbi nem antitestből származik. Előnyösen az antitest vagy ennek fragmentje kovalensen kötődik a másik proteinhez a konstans domén N-terminális végén.

Az antitestek közé tartoznak az olyan analógok és származékok, amelyek módosítva vannak, vagyis kovalens kötással tetszőleges típusú molekulát hordoznak, amennyiben a kovalens kapcsolat lehetővé teszi, hogy az antitest megtartsa antigénkötő immunspecifitását. Nem korlátozó példaként az antitestek származékai vagy analógjai közé tartoznak a módosított változatok, például glikozilálással, acetilezéssel, pegilezéssel, foszforilezéssel, amidálással, ismert védő vagy blokkoló csoporttal történő származék képzéssel, proteolitikus hasítással, celluláris antitest egységhez vagy más proteinhez történő kapcsolással vagy hasonló módon. A számos kémiai módosítás közül bármelyik megvalósítható ismert módszerekkel, melyekre nem korlátozó példaként említhetők a specifikus kémiai hasítások, acetilezés, formilezés, tunikamicin jelenlétében végzett metabolikus szintézisek és hasonlóak. Emellett az analóg vagy származék tartalmazhat egy vagy több nem természetes aminosavat.

Az antitestek tartalmazhatnak módosításokat (például szubsztitúció, deléció vagy addíció) az Fc receptorokkal kölcsönhatásba lépő aminosav maradékokban. Közelebbről, az antitestek módosíthatók az azonosítás szerint az anti-Fc domén és az FcRn receptor közötti kölcsönhatásban résztvevő aminosav maradékokban (ld. például WO 97/34631, amelyre teljes terjedelmében hivatkozunk).

Rákos sejt antigénjére immunspecifikus antitestek beszerezhetők a kereskedelemben vagy szakember számára ismert módszerekkel előállíthatók, például kémiai szintézissel vagy rekombináns expressziós technikákkal. Rákos sejt antigénre immunspecifikus antitesteket kódoló nukleotid szek-

venciák beszerezhetők például a GenBank adatbázisból vagy hasonló adatbázisokból, irodalmi forrásokból vagy más rutin klónozó és szekvenáló módszerekkel.

Egy specifikus megvalósítási mód értelmében alkalmazhatók rák kezelésében felhasználható antitestek. Rákos sejt antigénre immunspecifikus antitestek a kereskedelemben beszerezhetők vagy előállíthatók szakember számára ismert módszerekkel, például rekombináns expressziós technikákkal. Rákos sejt antigénre immunspecifikus antitesteket kódoló nukleotid szekvenciák beszerezhetők például GenBank adatbázisból vagy hasonló adatbázisokból, megismerhetők irodalmi forrásokból vagy előállíthatók rutinszerű klónozási és szekvenáló eljárásokkal. Rák kezelésére alkalmas antitestekre nem korlátozó példaként említhetők az OVAREX®, amely petefészekrák kezelésére alkalmas egérféle antitest; PANOREX® (Glaxo Wellcome, NC), amely vastagbél-végbélrák kezelésére alkalmas egérféle IgG_{2a} antitest; Cetuximab ERBITUX® (Imclone Systems Inc., NY), amely rák, így nyak- és fejrak pozitív epidermális növekedési faktor kezelésére alkalmas anti-EGFR IgG kiméra antitest; Vitaxin® (MedImmune, Inc., MD), amely szarkóma kezelésére alkalmas humanizált antitest; CAMPATH 1/H® (Leukosite, MA), amely krónikus limfocitás leukémia (CLL) kezelésére alkalmas humanizált IgG₁ antitest; SMART ID10 (Protein Design Labs, Inc., CA), amely nem-Hodgkin limfóma kezelésére alkalmas humanizált anti-HLA-DR antitest; ONCOLYM® (Techniclone, Inc., CA), amely nem-Hodgkin limfóma kezelésére alkalmas radiojelölésű egérféle anti-HLA-DrlO antitest; ALLOMUNE® (BioTransplant, CA), amely Hodgkin betegség vagy nem-Hodgkin limfóma kezelésére alkalmas humanizált anti-CD2 mAb; CEACIDE® (Immunomedics, NJ), amely vastagbél-végbélrák kezelésére alkalmas humanizált anti-CEA antitest; AVASTIN® (Genentech/Roche, CA), amely agy-, vastagbél-, vese- és tüdőrák kezelésére alkalmas humanizált anti-VEGF-A mAb; ZEVALIN® (Spectrum Pharmaceuticals, NV), amely nem-Hodgkin limfóma kezelésére alkalmas anti-CD20 monoklonális antitest; ARZERRA® (GSK, UK), amely krónikus limfocitás leukémia kezelésére alkalmas humán anti-CD20 monoklonális antitest; VECTIBIX® (Amgen, CA), amely vastagbélrák kezelésére alkalmas humán anti-EGFR monoklonális antitest; RITUXAN® (Genentech/BioGen, CA), amely krónikus limfocitás leukémia és nem-Hodgkin limfóma kezelésére alkalmas anti-CD20 kiméra monoklonális antitest; BEXXAR® (GSK, UK), amely nem-Hodgkin limfóma kezelésére alkalmas anti-CD20 monoklonális antitest; HERCEPTIN® (Genentech, CA), amely mell- és gyomorrák kezelésére alkalmas anti-HER2 receptor monoklonális antitest; YERVOY® (BMS, NJ), amely melanóma kezelésére alkalmas anti-CTLA4 humán monoklonális antitest; MYLOTARG® (Wyeth/Pfizer, NY), amely akut mielogén leukémia kezelésére alkalmas anti-CD33 humanizált monoklonális antitest calicheamicinnel konjugálva; és inotuzumab ozogamicin (Wyeth/Pfizer, NY), amely akut limfocitás leukémia és nem-Hodgkin limfóma kezelésére alkalmas anti-CD22 humanizált monoklonális antitest calicheamicinnel konjugálva.

Egy másik specifikus megvalósítás értelmében alkalmazhatók anti-IL13 antitestek, többek között rák kezelésére alkalmas anti-IL13 antitestek.

Egy másik specifikus megvalósítási mód értelmében alkalmazhatók anti-Notch antitestek, így rák kezelésére alkalmas anti-Notch antitestek.

Rák diagnosztizálására és kezelésére alkalmas hatékony celluláris célpontok tanulmányozása közben transzmembrán vagy tumorról más módon asszociálódó polipeptideket azonosítottunk, amelyek egy vagy több típusú rákos sejtek felületén specifikusan expresszálódnak, egy vagy több normális, nem rákos sejthez viszonyítva. Az ilyen tumorról asszociált polipeptidek általában nagy feleslegben expresszálódnak a rákos sejtek felületén nem rákos sejtek felületéhez viszonyítva. Az ilyen tumorról asszociált sejtfelületi antigén polipeptidek azonosításával lehetővé válik rákos sejtek specifikus célbavétele és roncsolása antitest alapú terápiával.

Vegyületek és antitest-hatóanyag konjugátumai előállítása

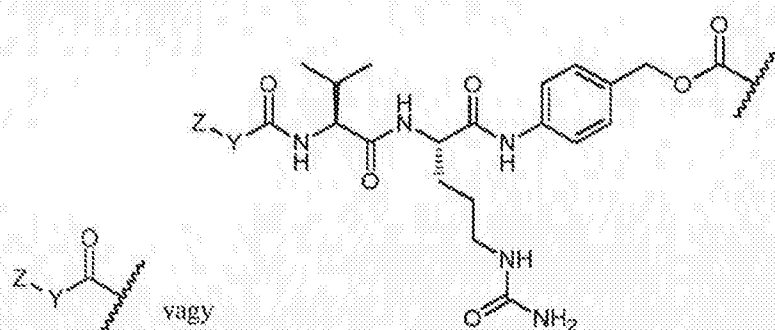
A találmány szerinti vegyületek és konjugátumok előállíthatók a későbbi példákban bemutatott szintetikus eljárásokkal.

Az alábbi részletes ismertetés szerint a találmány szerinti vegyületek és konjugátumok előállíthatók a vegyülethez történő kötődés szempontjából reakcióképes hellyel rendelkező linker egység alkalmazásával.

Linker

A linker (esetenként "[linker]" jelöléssel) egy bifunkcionális vegyület, amely felhasználható a hatóanyag és az antitest közötti kapcsolat kialakítására, így antitest-hatóanyag konjugátum (ADC) előállításához. Az ilyen konjugátumok felhasználhatók például tumorról asszociált antigének elleni immunokonjugátum kialakításához. Az ilyen konjugátumok lehetővé teszik a citotoxikus hatóanyag szelektív szállítását a tumorsejtek.

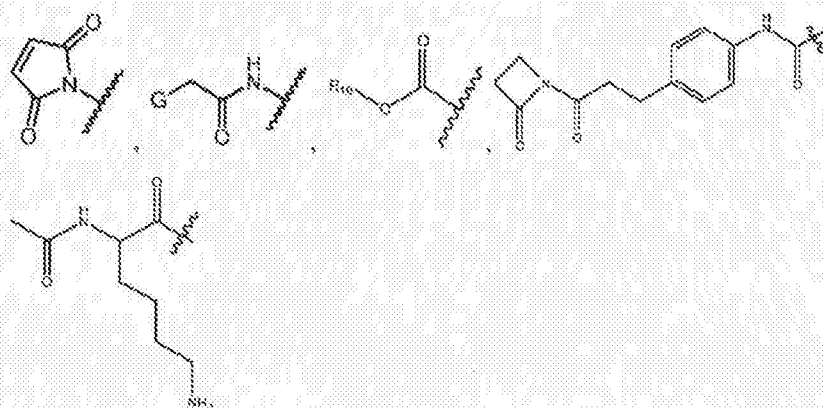
Az egyik megvalósítási mód értelmében a linker képlete



ahol

Y jelentése C₂-C₂₀ alkilén vagy C₂-C₂₀ heteroalkilén; C₃-C₈ karbociklo-, -arilén-, -C₃-C₈heterociklo-, -C₁-C₁₀alkilén-arilén-, -arilén-C₁-C₁₀alkilén-, -C₁-C₁₀alkilén-(C₃-C₈karbociklo)-, -(C₃-C₈karbociklo)-C₁-C₁₀alkilén-, -C₁-C₁₀alkilén-(C₃-C₈heterociklo)- vagy -(C₃-C₈ heterociklo)-C₁-C₁₀alkilén-;

Z jelentése



vagy $-NH_2$;

R^7 jelentése egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül F, Cl, I, Br, NO_2 , CN és CF_3 csoportjából megválasztott;

R^{10} jelentése hidrogén, $-C_1-C_{10}$ alkil, $-C_3-C_8$ karbociklus, aril, $-C_1-C_{10}$ heteroalkil, $-C_3-C_8$ heterociklo, $-C_1-C_{10}$ alkilén-aril, -arilén- $-C_1-C_{10}$ alkil, $-C_1-C_{10}$ alkilén- $(-C_3-C_8$ karbociklo), $-(C_3-C_8$ karbociklo)- $-C_1-C_{10}$ alkil, $-C_1-C_{10}$ alkilén- $(-C_3-C_8$ heterociklo), és $-(C_3-C_8$ heterociklo)- $-C_1-C_{10}$ alkil, ahol az R^{10} jelentésében megadott aril kiterjed az adott esetben $[R_7]_h$ szubsztituenssel szubsztituált arilra; ahol

h értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5.

Az ADC antitestben a linker szerepe, hogy a payload-ot hozzákösse az antitesthez.

Az egyik szempontból a linker egységnél egy második szekció is bevezethető, amely második reakcióképes helyet, például elektrofil csoportot tartalmaz, amely reakcióképes az antitest egységben (például antitestben) található nukleofil csoporttal. Az antitestben alkalmazható nukleofil csoportokra nem korlátozó példaként említhetők a szulfhidril, hidroxil és aminocsoportok. Az antitestben található nukleofil csoport heteroatomja reakcióba lép a linkerben található elektrofil csoporttal, és kovalens kötést képez a linker egységgel. Az alkalmazható elektrofil csoportokra nem korlátozó példaként említhetők a maleinimid és halogénacetamid csoportok. Az elektrofil csoport megfelelő helyet biztosít az antitest kapcsolódásához.

Egy másik megvalósítási mód értelmében a linker egység reakcióképes helyet tartalmaz, amely nukleofil csoportot hordoz és ez reakcióba lép az antitestben található elektrofil csoporttal. Az antitestben alkalmazható elektrofil csoportokra nem korlátozó példaként említhetők az aldehid és ketonkarbonil csoportok. A linker egység nukleofil csoportjának heteroatomja reagál az antitestben lévő elektrofil csoporttal, és kovalens kötést képez az antitesttel. A linker egységen alkalmazható nukleofil csoportokra nem korlátozó példaként említhető a hidrazid, oxím, amino, hidrazin, tioszemikarbazon, hidrazin-karboxilát és arilhidrazid. Az antitestben található elektrofil csoport megfelelő helyet biztosít a linker egységhez történő kapcsolódáshoz.

A linker egység reakcióképes helyeként alkalmazhatók továbbá aminofunkcionális csoportok, mivel ezek reakcióba lépnek a vegyület karbonsav vagy aktív észter csoportjával és amid kötést alakítanak ki. Jellemzően a találmány szerinti peptid alapú vegyületek előállíthatók két vagy több amino-

sav és/vagy peptid fragmens közötti peptidkötés kialakításával. Az ilyen peptidkötések kialakíthatók például folyadékfázisú szintézis módszerrel (ld. például Schroder és Lubke, "The Peptides", volume 1, pp 76-136, 1965, Academic Press), amely a peptid kémia területén általánosan ismert.

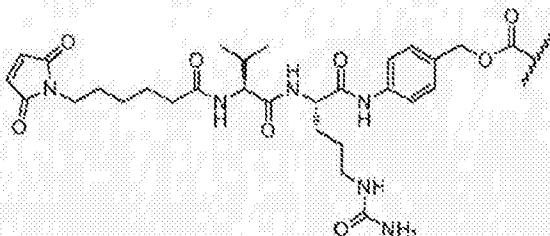
Ahogy később részletesen ismertetjük, a konjugátum előállítható a találmány szerinti vegyület megkötésére alkalmas reakcióképes helyet tartalmazó linker szakasszal és az antitestre nézve reakcióképes hellyel rendelkező linker egység másik szakaszának bevitelével. Az egyik szempontból a linker egység reakcióképes helyet tartalmaz, amely elektrofil csoportot hordoz és amely az antitest egységen, így antitesten található nukleofil csoporttal reagál. Az elektrofil csoport megfelelő helyet biztosít az antitest megkötéséhez. Az antitesten alkalmazható nukleofil csoportokra nem korlátozó példaként említhetők a szulfhidril, hidroxil és aminoscsoportok. Az antitesten található nukleofil csoport heteroatomja reakcióba lép a linker egységen található elektrofil csoporttal és kovalens kötést képez a linker egységgel. Az alkalmazható elektrofil csoportokra nem korlátozó példaként említhetők a maleimid és halogénacetamid csoportok.

Egy másik megvalósítási mód értelmében a linker egység olyan reakcióképes helyet tartalmaz, amely nukleofil csoportot hordoz, és amely az antitest egységen jelenlévő elektrofil csoporttal lép reakcióba. Az antitesten található elektrofil csoport megfelelő helyet biztosít a linker egységhez történő kapcsolódáshoz. Az antitesten alkalmazható elektrofil csoportokra nem korlátozó példaként említhető az aldehid és keton-karbonil csoportok. A linker egységen található nukleofil csoport heteroatomja reakcióba lép az antitesten található elektrofil csoporttal, és kovalens kötést alakít ki az antitesttel. A linker egységen alkalmazható nukleofil csoportokra nem korlátozó példaként említhető a hidrazid, oxim, amino, hidrazin, tioszemikarbazon, hidrazin-karboxilát és arilhidrazid.

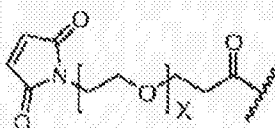
Ahogy itt alkalmazzuk, "mc-", korábban "MalC-" jelentése



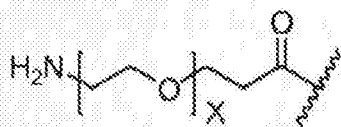
Ahogy itt alkalmazzuk, "mcValCitPABC-", korábban "MalCValCitPABC-" jelentése



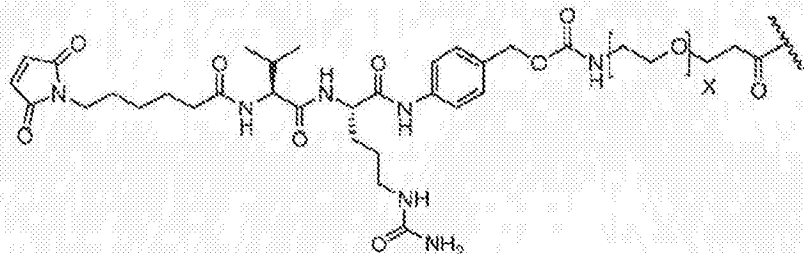
Ahogy itt alkalmazzuk, "MalPegXC2-" jelentése



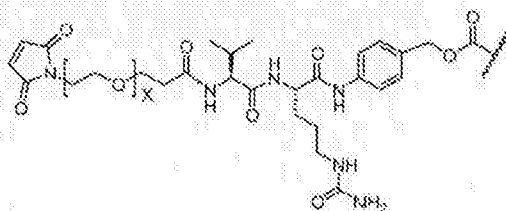
Ahogy itt alkalmazzuk, "AmPegXC2-" jelentése



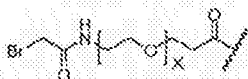
Ahogy itt alkalmazzuk, "mcValCitPABCAmPegXC2-" jelentése



Ahogy itt alkalmazzuk, "MalPegXC2ValCitPABC-" jelentése



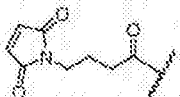
Ahogy itt alkalmazzuk, "2BrAcPegXC2" jelentése



Ahogy itt alkalmazzuk, "mv-" jelentése



Ahogy itt alkalmazzuk, "mb-" jelentése



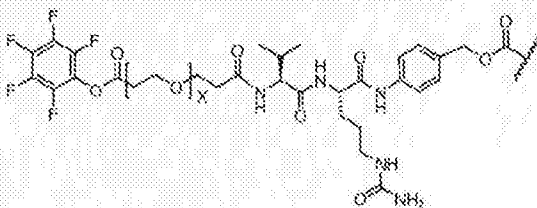
Ahogy itt alkalmazzuk, "me-" jelentése



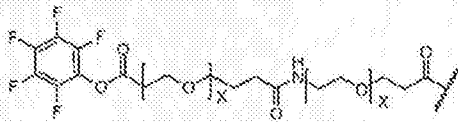
Ahogy itt alkalmazzuk, "MalC6-" jelentése



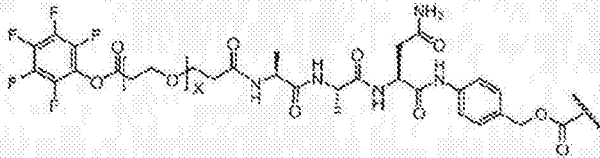
Ahogy itt alkalmazzuk, "PFPCOPegXC2ValCitPABC-" refers



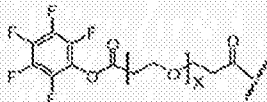
Ahogy itt alkalmazzuk, "PFPCOPegXC2AmPegYC2-" jelentése



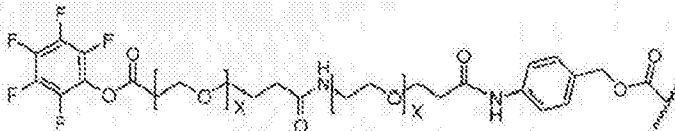
Ahogy itt alkalmazzuk, "PFPCOPegXC2AlaAlaAsnPABC-" jelentése



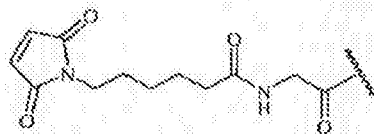
Ahogy itt alkalmazzuk, "PFPCOPegXC2-" jelentése



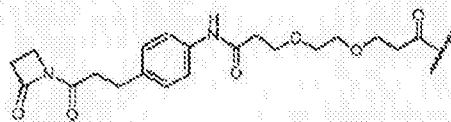
Ahogy itt alkalmazzuk, "PFPCOPegXC2AmPegYC2PABC-" jelentése



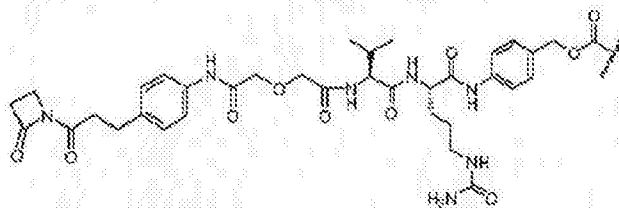
Ahogy itt alkalmazzuk, "mcGly-" jelentése



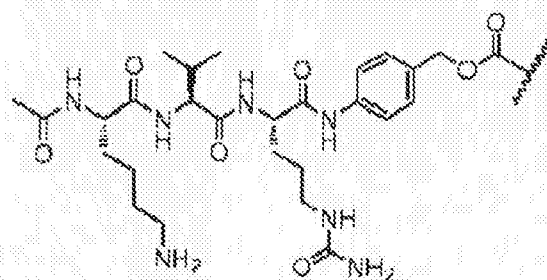
Ahogy itt alkalmazzuk, "AzCOC2Ph4AmCOPeg2C2-" jelentése



Ahogy itt alkalmazzuk, "AzCOC2Ph4AmPeg1C1-" jelentése



Ahogy itt alkalmazzuk, "AcLysValCitPABC-" jelentése



Konjugáció transzglutaminázzal

Egyes megvalósítási módok értelmében a találmány szerinti vegyület kovalens módon keresztbe kapcsolható Fc-tartalmú vagy Fab-tartalmú polipeptiddel, amely módosítva van acil donor glutamin-tartalmú címkével (például Gln-tartalmú peptid címke vagy Q-tag), vagy endogén glutaminnal, amely polipeptid módosítással (például aminosav deléció, inszertálás, helyettesítés, mutáció vagy ezek kombinációja) reakcióképesse van téve (vagyis képes acil donorként kovalens kötést kialakítására amin és transzglutamináz jelenlétében) feltéve, hogy a találmány szerinti vegyület amin donor ágenszt tartalmaz (például kis molekula, amely reakcióképes amint tartalmaz vagy ilyenhez kapcsolódik), és így módosított Fc-tartalmú polipeptid konjugátum stabil és homogén populációja alakul ki az amin donor szerrel, amely hely-specifikusan konjugálódik az Fc-tartalmú vagy Fab-tartalmú polipeptiddel az acil donor glutamin-tartalmú címkén keresztül vagy kitett/hozzáférhető/reakcióképes endogén glutaminon keresztül. Így például a találmány szerinti vegyületek konjugálhatók a PCT/IB2011/054899 sz. nemzetközi közzétételi iratban ismertetett módon, melyre teljes terjedelmében hivatkozunk. Egyes megvalósítási módok értelmében a találmány szerinti vegyület konjugációja Fc-tartalmú vagy Fab-tartalmú polipeptidhez, amely acil donor glutamin-tartalmú címkével módosítva van vagy polipeptid módosítással endogén glutaminnal reakcióképesse van téve transzglutamináz jelenlétében, gyorsítható, ha Z jelentése NH_2 .

Konjugáció humán könnyűlánc kappa domén konstans régióhoz

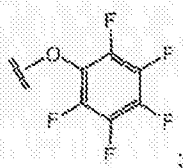
Egyes megvalósítási módok értelmében a találmány szerinti kovalensen kapcsolható humán könnyűlánc kappa domén konstans régió (CL κ) K188 részének oldalláncához (Kabat szerinti teljes könnyűlánc számozás). A K188 nevezhető CL κ K80 néven is, ha csak humán kappa konstans régiót számoljuk, például SEQ ID NOs: 1, 2, 3 és 4).

A találmány szerinti vegyület konjugálható például a 13/180,204 sz US szabadalmi bejelentés vagy WO2012/007896 szerint, melyekre teljes terjedelmükben hivatkozunk. Egyes megvalósítási módok értelmében a K188 CL κ (CL κ -K80) konjugáció gyorsítható, ha Z jelentése



ahol R⁷ jelentése az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül F, Cl, I, Br, NO₂, CN és CF₃ csoportjából megválasztott; és h értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5.

Egyes megvalósítási módok értelmében a K¹⁸⁸ CL κ (CL κ -K80) konjugáció gyorsítható, ha Z jelentése



A jelen találmány tárgya továbbá antitest-hatóanyag konjugátum, amely tartalmaz antitestet vagy ennek antigén kötő szakaszait, amely állandó kappa domént tartalmaz kovalens kötéssel találmány szerinti toxinhoz konjugálva, amelyre jellemző, hogy legalább egy találmány szerinti toxin kovalens kötéssel konjugálódik SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3 vagy SEQ ID NO:4 szerinti K80 komponenshez (1. táblázat). Egyes szempontokból a K80 komponenshez kovalens kötéssel konjugált találmány szerinti toxinok száma olyan tartományon belül változhat, amelynek alsó határa mintegy 1,5, mintegy 1,6, mintegy 1,7, mintegy 1,8, mintegy 1,9 és mintegy 2,0 csoportjából megválasztott, és amelynek felső határa mintegy 2,0, mintegy 2,1, mintegy 2,2, mintegy 2,3, mintegy 2,4, mintegy 2,5 csoportjából megválasztott. Egyes esetekben p értéke mintegy 2.

Különösen előnyös a toxin konjugációja az antitest állandó könnyű doménjével, ami minimalizálja vagy megelőzi az antitest Fc szakaszának az Fc receptorokhoz (így FcγR és FcRn) történő kötődésének befolyásolását vagy az antitestnek megfelelő céljához történő kötődését. Fordítva, a megfelelő toxin konjugációja az antitest Fc szakaszához csökkentheti az antitest *in vivo* felezési idejét és/vagy az immunrendszerrel történő kölcsönhatás mértékét (effektor funkció). A toxint az antitest változó nehézláncával (VH) vagy változó könnyűláncával (VL) történő konjugálás azzal a veszéllyel jár, hogy megszakad a kötés az antitest és rokonja között.

Emellett, mivel a CLx-K80 komponenshez történő konjugálás megbízható és erős, más antitest felületi lizinhez történő konjugáció, amelyek egyenként enyhén eltérő reakcióképességgel és pI értékkel rendelkeznek, a konjugált antitestek heterogén mintáját eredményezheti, amelyből a konjugált molekulák nem megfelelő vagy szabálytalan időközökben szabadulnak fel, így a keringés során vagy az előtt, hogy a hatékony rész az antitest által felismert célponthoz érkezzék.

Emellett, a jelen találmány kiterjed a kappa lánc ismert polimorfizmusára V/A a 45-ös helyen és A/L a 83-as helyen (ami 3 azonosított humán állandó kappa polimorfizmust eredményez Km(1):V45/L83 (SEQ ID NO:2), Km(1,2): A45/L83 (SEQ ID NO:3) és Km(3) A45/V83 (SEQ ID NO:4)). A SEQ ID NO:1 szekvencia 45-ös és 83-as helyein található maradékok variabilitása szelektálható úgy is, hogy a Km(1), Km(1,2) és Km(3) polimorfizmusból csak egy, kettő vagy mindhárom jelentkezik.

1. Táblázat

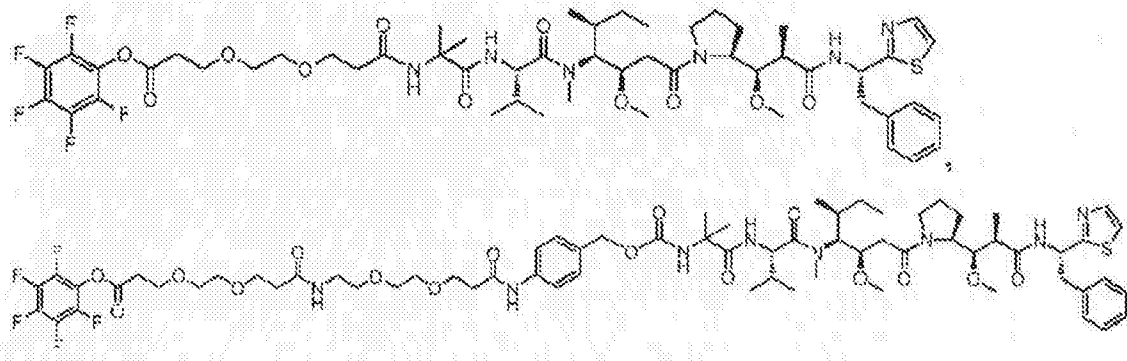
SEQ ID NO	LEÍRÁS	SZEKVENCIA
1	hLC konstans régió GENUS	TVAAPSVEIF PPSDEQLKSG TASVVCILNN FYPREAKVQW KVDNXLQSGN SQESVTEQDS KDSTVSLSSST LTLSKAQYEK HKZYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC

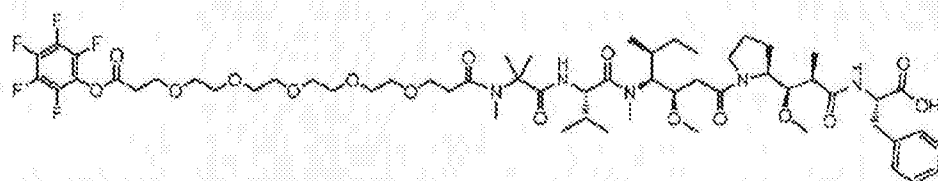
SEQ NO	ID LEÍRÁS	SZEKVENCIA
2	h LC konstans régió Km(1) polimorfizmus (V45/L83)	TVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNVLQSGN SQESVTEQDS KDSTYSLSST LTLSKADYEK HKLYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC
3	h LC konstans régió Km(1,2) polimorfizmus A45/L83	TVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYSLSST LTLSKADYEK HKLYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC
4	h LC konstans régió Km(3) polimorfizmus A45/V83	TVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYSLSST LTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC

Ahol x jelentése 45 helyen A vagy V, és x jelentése 83 helyen L vagy V.

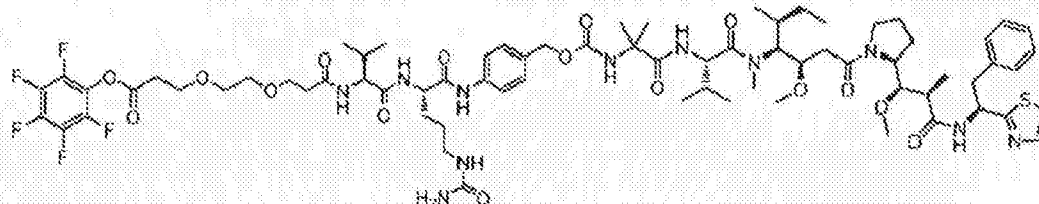
Egyes megvalósítási módok értelmében a találmány kiterjed kovalens kötéssel antitesttel (vagy ennek antigén kötő szakaszával) konjugált találmány szerinti vegyületet tartalmazó készítményre, ahol a készítményben a találmány szerinti vegyület legalább mintegy 50% vagy legalább mintegy 60% vagy legalább mintegy 70% vagy legalább mintegy 80% vagy legalább mintegy 90% része K^{128} CLx antitesttel vagy ennek antigén kötő szakaszával van konjugálva.

Egyes megvalósítási módok értelmében a találmány szerinti vegyületek

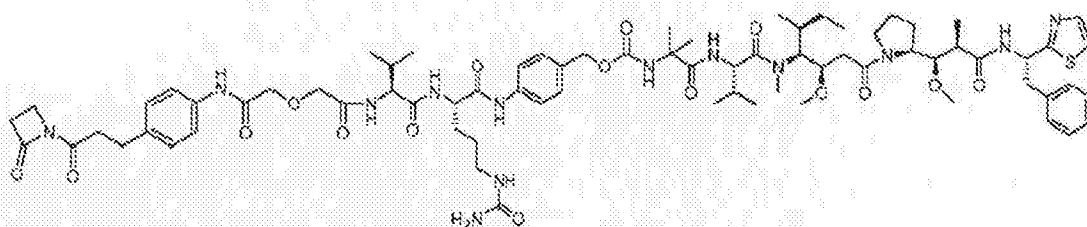
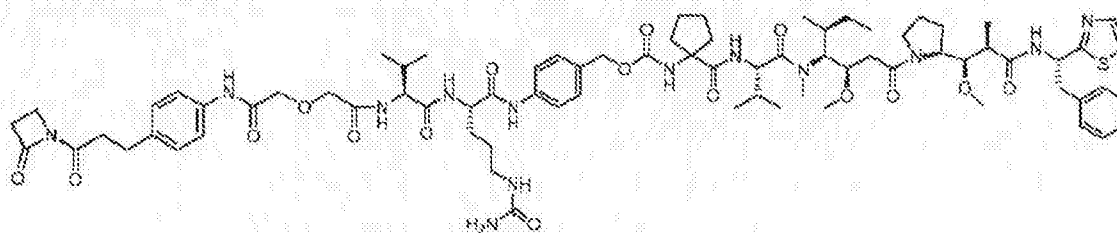
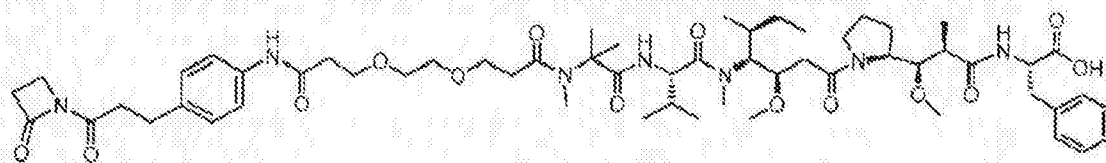




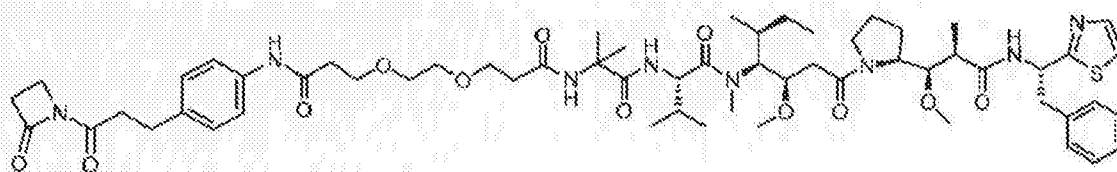
és



konjugálhatók egy katalikus antitest, így aldoláz antitestek vagy ezek antigén kötő szakasza kombinációs helyére. Az aldoláz antitestek kombinációs helyet hordozó szakaszokat tartalmaznak, amelyek tehermentesítés (például konjugáció) esetén aldol addíciós reakciót katalizálnak alifás keton donor és aldehid akceptor között. Itt utalunk az US 2006/205670 sz. közzétételi iratra, amelyre teljes terjedelmében hivatkozunk, különösen a 78-118. oldalakra, amelyek linkereket ismertetnek, és a [0153]-[0233] bekezdésekre, amelyek antitesteket, ezek alkalmazható fragmenseit, variánsait és módosításait, h38C2, kombinációs helyeket és komplementaritást meghatározó szakaszokat (CDRs) és ezzel összefüggő antitest technológiát ismertetnek (2. táblázat és példászerűen az alábbi vegyületek):



és



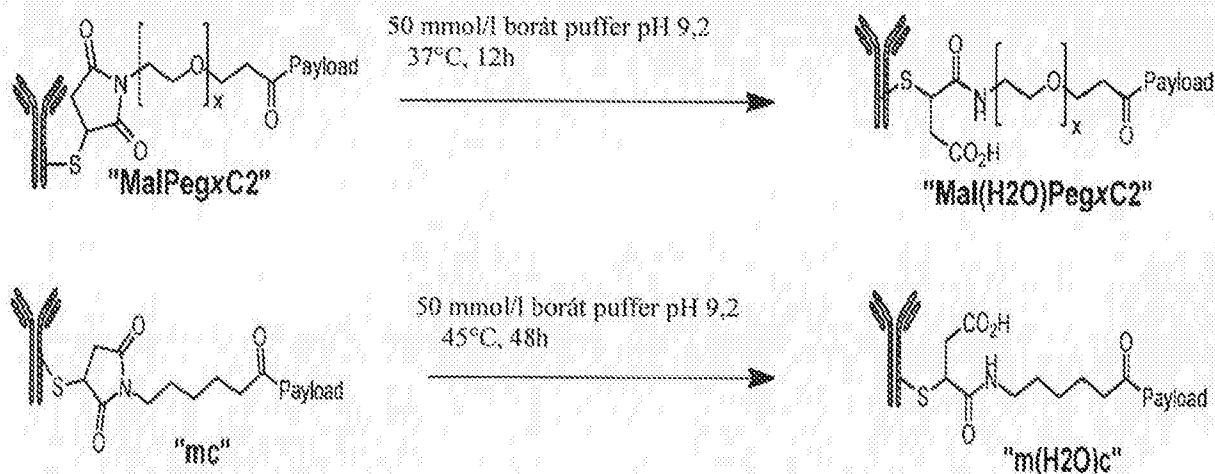
A "kombinációs hely" kifejezés magában foglal olyan CDR szakaszokat és ezzel szomszédos keret maradékokat, amelyek közreműködnek az antigén megkötésében.

2. Táblázat

SEQ ID NO	LEÍRÁS	SZEKVENCIA
5	<u>h38C2 VL</u>	ELQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSLL HTYGSPYLNW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAV YFCSSQTHLP YTFGGGTKVE IK
6	<u>h38C2 VH</u>	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYWMSWVRQS PEKGLEWVSE IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTGIYYCKT YFYSPSYWGQ GTLVTVSS
7	<u>h38C2 LC</u>	ELQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSLL HTYGSPYLNW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAV YFCSSQTHLP YTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIIPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKEDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
8	<u>h38C2 HC</u>	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYWMSWVRQS PEKGLEWVSE IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTGIYYCKT YFYSPSYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSCVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNRKPSNT KVDKRVFKS CDKTHCTPPC PAFELLGGPS VFLFPEKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSTIAV EWESNQOPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVME EALNNHYTQR SLSLSPGK

Konjugáció linkerekkel, amelyek szukcinimideket tartalmaznak, beleértve a gyűrű-felnyitós verziókat

Egyes megvalósítási módok értelmében a jelen találmány kiterjed szukcinimid-alapú linkerrel vagy nyitott gyűrűs szukcinimid-alapú linkerrel konjugált találmány szerinti vegyületekre. A szukcinimid-cisztein kötés stabilitását az utóbbi időben egyre jobban vizsgálják. A szukcinimidek mind *in vitro* és *in vivo* exogén tiol nukleofilekhez kapcsolhatók, főként a retro-Michael reakció alkalmazásával, ami maleinimidet eredményez, és ez tiollal támadható. Feltételezzük, hogy a gyűrű hidrolízise olyan terméket eredményez, amely rezisztens a retro-Michael reakcióval szemben. Ez a kapott konjugátumot még stabilabbá és potenciálisan még hatékonyabbá teszi. A körülmények optimalizálásával kikényszeríthető a konjugátum szukcinimid gyűrűjének felnyitása. Lúgos körülmények között a gyűrű gyorsan hidrolizál. Így például polietilén-glikol (PEG) láncot tartalmazó linkerek pH 9,2 értéken 37°C-on mintegy 12 óra alatt hidrolizálhatók, és alkilláncot tartalmazó linkerek, így "mc" magasabb hőmérsékletet és hosszabb reakcióidőt igényelnek a gyűrű felnyitás teljessé tételéhez.



Példa maleinimid-alapú konjugátumok kikényszerített hidrolizására

Az ilyen konjugátumok stabilitásának vizsgálatához és *in vivo* vizsgálatokhoz alkalmas minták kiválasztásához kifejlesztettünk egy olyan vizsgálati módszert, amelyben a maleinimid-kapcsolatú konjugátumot feleslegben alkalmazott vízes glutationnal (GSH) vagy plazmával kezeljük. A reakcióelegy alikvot részeit különböző időpontokban analizálva meghatározzuk a konjugátum terhelését, a fent ismertetett módszer alkalmazásával. Az eredmények (24. táblázat) azt mutatják, hogy a hatóanyag-antitest kötés lassan szakad GSH-függő módon. A várakozásoknak megfelelően, a hasítási sebesség nagymértékben függ a szukcinimid gyűrű hidrolizisától. Fontos, hogy ezek az eredmények feltehetően javított PK expozícióra utalnak, ahogy ez mérhető a konjugátum görbe alatti területe (AUC) növekedésével és a konjugátum/Ab expozíciós arány növekedésével.

Az ADC-k stabilitásának mérése

ADC mintát (30 µg) PBS-ben glutation (GSH) oldattal keverve 0,5 mmol/l GSH és 3 mg/ml protein koncentrációt állítunk be. Hasonló módon kontroll mintát (GSH nélkül) állítunk elő 30 µg ADC 3 mg/ml értékre történő hígításával PBS alkalmazásával. A GSH-kezelt ADC mintát és a kontroll ADC mintát 37°C hőmérsékleten inkubáljuk, és a 0., 3. és 6. napon mintát veszünk. Az alikvot részeket feleslegben alkalmazott TCEP reagenssel redukáljuk, 10% acetonitrilt tartalmazó 0,1% hangyasav-oldat hozzáadásával savanyítjuk és a terhelést LC/MS módszerrel analizáljuk a lent ismertetett módon.

Minta analízis: az analízist Aglient 1100 kapilláris HPLC berendezéssel végezzük, amelyhez Waters Xevo G2 Q-TOF tömegspektrométer kapcsolódik. Az analizálandó mintákat Zorbax Poroshell 300SB C8 oszlopra (0,5 mm x 75 mm, hőmérséklet 80°C) visszük fel 0,1% hangyasavval és 20-40% B puffer (80% acetonitril, 18% 1-propanol, 2% víz és 0,1% hangyasav) gradienssel eluáljuk 20 (µl/perc áramlási sebességgel 5,5 percen keresztül. A tömegspektrometriás detektálást pozitív szenzitivitás módon végezzük 3,3 kV kapilláris feszültséggel. Az adatok elemzését MaxEnt 1 funkcióval végezzük MassLynx alkalmazásával, és az intenzitások alapján a korábban megadott képlettel számoljuk a terhelést.

Készítmények és adagolási módszerek

Más megvalósítási módok értelmében a találmány további tárgya gyógyszerkészítmény, amely hatékony mennyiségben találmány szerinti vegyületet vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátumát tartalmazza gyógyszerészetileg alkalmazható hordozóanyag vagy segédanyag mellett. Egyes megvalósítási módok értelmében a készítmények felhasználhatók állatgyógyászati és humán adagolásra.

A jelen találmány szerinti készítmények tetszőleges formában lehetségesek, amelyek megengedik a készítmény adagolását a betegnek. Így például a készítmény lehet szilárd vagy folyékony. Jellemző adagolási módokra példaként említhetők korlátozás nélkül a parenterális, okuláris és intratumorális adagolás. A parenterális adagolás lehet szubkután injekció, intravénás, intramuszkuláris vagy intraszternális injekció vagy infúzió. Az egyik szempontból a készítményeket parenterálisan adagoljuk. Egy adott megvalósítási mód értelmében a készítményeket intravénásan adagoljuk.

A gyógyszerkészítmények kiszerezésével biztosítjuk a találmány szerinti vegyület és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátumának biológiai hozzáférhetőségét a készítmény betegnek történő adagolása után. A készítmény lehet egy vagy több dózisegység formájában, ahol például a tablettá lehet egyetlen dózisegység, és a találmány szerinti vegyületet és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátumát folyékony formában tároló tartály tartalmazhat több dózisegységet.

A gyógyszerkészítmények előállításához alkalmazhatók a felhasználási mennyiségében nem toxikus anyagok. Területen jártas szakember számára nyilvánvaló, hogy a gyógyszerkészítményben az egy vagy több hatóanyag optimális dózisa különböző faktoroktól függ. A releváns faktorok közé

tartoznak korlátozás nélkül az állat típusa (humán), a találmány szerinti vegyület és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátuma adott formája, az adagolás módja és az adagolt készítmény összetétele.

A gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyag vagy segédanyag lehet szilárd vagy szemcsés, így a készítmény lehet például tabletta vagy por formában. Egy vagy több hatóanyag lehet például folyékony. Emellett, az egy vagy több hatóanyag lehet szemcsés.

A készítmény lehet folyadék formájában, például oldat, emulzió vagy szuszpenzió. Az injekciós úton adagolt készítményben alkalmazunk egy vagy több felületaktív anyagot, tartósítószer, nedvesítőszer, diszpergálószer, szuszpendálószer, puffert, stabilizátort és izotonizálószer.

A folyékony készítmények, akár oldat, szuszpenzió vagy hasonló formájában, tartalmazhat továbbá egy vagy több következő komponenst: steril hígítószer, így injekciós célra alkalmas víz, sóoldat, előnyösen fiziológiás sóoldat, Ringer oldat, izotonikus nátrium-klorid, fixált olaj, így szintetikus mono- vagy diglicerid, amely oldószerként vagy szuszpendáló közegként szolgál, polietilén-glikol, glicerín, ciklodextrin, propilén-glikol és más oldószerek; antibakteriális szerek, így benzil-alkohol vagy metil-parabén; antioxidánsok, így aszkorbinsav vagy nátrium-biszulfit; kelátképző szerek, így etiléndiamintetraecetsav; pufferek, így acetátok, citrátok, foszfátok vagy aminosavak, és a tonikus jelleget beállító szerek, így nátrium-klorid vagy dextróz. A parenterális készítmény készírelhető ampulla, eldobható feeskendő vagy üveg, műanyag vagy más anyag alapú többszörös dózist tartalmazó fiola formájában. A segédanyagra példaként említhető a fiziológiás sóoldat. Az injektálható készítmény előnyösen steril.

A találmány szerinti vegyület és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátuma azon mennyisége, amely az adott rendellenesség vagy állapot kezelésében hatásos, függ a rendellenesség vagy állapot természetétől és szokásos klinikai módszerekkel meghatározható. Emellette in vitro vagy in vivo vizsgálatok adott esetben segíthetik az optimális dózistartomány meghatározását. A készítmény adagolandó pontos dózisa függ továbbá az adagolás módjától és a betegség vagy rendellenesség súlyosságától, és ennek értékét az egyes betegek állapotától függően a kezelő orvosnak kell megállapítani.

A készítmény a találmány szerinti vegyület és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátuma hatékony mennyiségét tartalmazza, amellyel megfelelő dózis érhető el. Jellemzően ez a mennyiség legalább mintegy 0,01% találmány szerinti vegyület és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátuma a készítmény tömegében kifejezve. Így például a gyógyszerkészítményt parenterális adagolásra úgy állítjuk össze, hogy mintegy 0,01% - mintegy 2 tömeg% találmány szerinti vegyületet és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátumát tartalmazza.

Intravénás adagoláshoz a készítmény mintegy 0,01 - mintegy 100 mg találmány szerinti vegyületet és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátumát tartalmazza 1 kg testtömegre vonatkoztatva. Egyik szempontból a készítmény tartalmazhat mintegy 1 - mintegy 100 mg találmány szerinti vegyületet és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátumát 1 kg testtömegre vonatkoztatva. Egy másik szempontból az adagolt mennyiség mintegy 0,1 - mintegy 25 mg/kg testtömegtartományba esik a találmány szerinti vegyületre és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátumára vonatkoztatva.

Általában a találmány szerinti vegyület és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátuma dózisa jellemzően mintegy 0,01 mg/kg - mintegy 20 mg/kg testtömeg. Az egyik szempontból a betegnek adagolt dózis mintegy 0,01 mg/kg - mintegy 10 mg/kg testtömeg. Egy másik szempontból a betegnek adagolt dózis mintegy 0,1 mg/kg - mintegy 10 mg/kg testtömeg. Egy további szempontból a betegnek adagolt dózis mintegy 0,1 mg/kg - mintegy 5 mg/kg testtömeg. Egy további szempontból az adagolt dózis mintegy 0,1 mg/kg - mintegy 3 mg/kg testtömeg. Egy még további szempontból az adagolt dózis mintegy 1 mg/kg - mintegy 3 mg/kg testtömeg.

A találmány szerinti vegyület és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátuma adagolható hár-mely szokásos módon, például infúzió vagy bolus injekció formájában. Az adagolás lehet szisztémás vagy lokális. Ismertek különböző adagolórendszerek, például liposzómákba történő kapszulázás, mikroszemcsék, mikrokapszulák, kapszulák és hasonlóak, és alkalmazható találmány szerinti vegyület és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátuma adagolására. Egyes megvalósítási módok értelmében a betegnek adagolható egynél több találmány szerinti vegyület és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátuma.

Specifikus megvalósítási módok értelmében előnyös lehet egy vagy több találmány szerinti ve-gyület és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátuma lokális adagolása a kezelést igénylő területen. Megvalósítható nem korlátozó jellegű példaként műtét közbeni lokális infúzióval; topikális adagolás-sal, például műtét utáni sebkötözéssel összefüggésben; injekcióval; katéter alkalmazásával; vagy im-plantátum alkalmazásával, amely implantátum lehet porózus, nem porózus vagy géles anyag, amely tartalmazhat membránokat, így szilasztikus membránokat vagy rostokat. Az egyik megvalósítási mód értelmében az adagolás lehet közvetlen injekció a rák, tumor vagy neoplasztikus vagy pre-neoplasztikus szövet helyére (vagy korábbi helyére). Egy másik megvalósítási mód értelmében az adagolás lehet közvetlen injekció az autoimmunbetegség megjelenésének helyén (vagy korábbi he-lyén).

Egy további megvalósítási mód értelmében a találmány szerinti vegyület és/vagy ennek anti-test-hatóanyag konjugátuma adagolható szabályozott hatóanyagleadású rendszerben, amelyre nem korlátozó példaként említhető a szivattyú vagy más polimer anyag. Egy további megvalósítási mód értelmében a szabályozott hatóanyagleadású rendszer elhelyezhető találmány szerinti vegyület és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátuma célpontja közelében, így a májnál, amikor is a szisztémás dózis egy részletére van szükség (ld. például Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). További szabályozott hatóanyagleadású rend-szereket ismertet áttekintő módon Langer (*Science* 249:1527-1533 (1990)).

A "hordozóanyag" kifejezés jelentése hígítóanyag, adjuváns vagy segédanyag, amellyel a ve-gyület vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátuma adagolható. Az ilyen gyógyszerészeti hatóanyag lehet folyadék, így víz és olaj, többek között petróleum, valamint állati, növényi vagy szintetikus olaj. Hordozóanyag lehet például sóoldat és hasonlóak. Emellett alkalmazhatók segédanyagok, stabilizálószer-ek és más komponensek. Az egyik megvalósítási mód értelmében a betegnek adagolt

vegyület vagy konjugátum és gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyag steril. A vegyület vagy konjugátum intravénás alkalmazásánál hordozóanyagként alkalmazható például víz. Folyékony hordozóanyagként alkalmazható továbbá sóoldat és vizes dextróz és glicerín oldat, különösen injektálható oldatok esetén. A jelen készítmények kívánt esetben tartalmazhatnak továbbá kis mennyiségű nedvesítőszer vagy emulgeálószer vagy pH beállító anyagot.

A jelen készítmények kiszerezhetők oldat, pellet, por, nyújtott hatóanyag leadású készítmény vagy más megfelelő formában. A megfelelő gyógyszerészeti hordozóanyagokra további példákat ismert "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E. W. Martin.

Az egyik megvalósítási mód értelmében a találmány szerinti vegyületet és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátumát rutin eljárásokkal gyógyszerészeti készítmény formájában szereljük ki állatnak, különösen humán betegnek intravénásan adagolható formában. Az intravénás adagoláshoz alkalmas hordozóanyag jellemzően steril izotóniás vizes puffer oldat. Ahol szükséges, a készítmény tartalmazhat továbbá szolubilizálószer. Az intravénás adagolásra alkalmas készítmények adott esetben tartalmaznak továbbá helyi érzéstelenítőt, így lignokaint, az injekció helyén keletkező fájdalom enyhítésére. Általában a komponenseket elkülönítve vagy dóziségség formájában együtt összekeverve szereljük ki, például száraz liofilizált por vagy vízmentes koncentrátum formájában, tartályban, így ampullában vagy zacskóban hermetikusan lezárva, amelyen feltüntetjük a hatóanyag mennyiségét. A találmány szerinti vegyület és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátuma infúzió formájában történő adagoláshoz kiszerezhető például steril, gyógyszerészeti fokozatú vizet vagy sóoldatot tartalmazó infúziós palack formájában. A találmány szerinti vegyület és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátuma injekció formájában történő adagoláshoz kiszerezhető injekció célra alkalmas steril vizet vagy sóoldatot tartalmazó ampullában, amikor is a komponenseket közvetlenül az adagolás előtt keverjük össze.

A készítmény tartalmazhat továbbá különböző olyan anyagokat, amelyek módosítják a szilárd vagy folyékony dóziségség fizikai formáját. Így például a készítmény tartalmazhat a hatóanyagok közül bevonóhéjat kialakító anyagokat. A bevonóhéjat kialakító anyagokra tipikus példaként említhetők az inert anyagok, például cukor, shellak és más enterális bevonószerek. Alternatív módon, a hatóanyag bezárható zselatin kapszulába.

A jelen készítmények szilárd vagy folyadék formában tartalmazhatnak továbbá rák kezelésére alkalmas gyógyszerészeti hatóanyagokat.

Vegyület és ezek antitest-konjugátumai terápiás alkalmazása

A találmány tárgya továbbá találmány szerinti vegyület vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátuma rák kezelésében történő alkalmazásra.

A találmány szerinti vegyületek és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátumai felhasználhatók tumoros sejtek vagy rákos sejtek szaporodásának gátlására, tumoros vagy rákos sejtekben apoptózis kiváltására vagy egy betegben rák kezelésére. A találmány szerinti vegyületek és/vagy en-

nek antitest-hatóanyag konjugátumai felhasználhatók ezért különböző formákban állati rák kezelésére. Az említett konjugátumok felhasználhatók találmány szerinti vegyületnek a tumoros sejthez vagy rákos sejthez történő szállítására. Anélkül, hogy egy adott elmélethez kívánnánk kötni magunkat, az egyik megvalósítási mód értelmében a konjugátum antitestje kötődik vagy asszociálódik a rákos sejthez vagy tumoros sejthez asszociálódott antigénhez, és a konjugátum bejuthat a tumoros sejt vagy rákos sejt belső részébe a receptor által közvetített endocitózis vagy más mechanizmus segítségével. Az antigén kapcsolódhat a tumoros sejthez vagy rákos sejthez vagy lehet extracelluláris mátrix protein, amely tumoros sejthez vagy rákos sejthez asszociálódik. Egyes megvalósítási módok értelmében sejt belsejébe való bejutás után egy vagy több specifikus peptid szekvencia lehasad enzimatikusan vagy hidrolitikusan egy vagy több tumoros sejthez vagy rákos sejthez asszociált proteáz hatására, amelynek eredményeként a találmány szerinti vegyület felszabadul a konjugátumból. A felszabadult találmány szerinti vegyület ezután szabadon közlekedik a sejtben belül, és kiváltja a citoxikus vagy citosztatikus hatását. A konjugátumot hasíthatja továbbá intracelluláris proteáz, és így felszabadul a találmány szerinti vegyület. Egy másik megvalósítási mód értelmében találmány szerinti vegyület a konjugátumból a tumoros sejtben vagy rákos sejtben kívül szabadul fel, és a találmány szerinti vegyület ezután hatol be a sejtbe.

Egyes megvalósítási módok értelmében a konjugátum biztosítja a hatóanyagnak a konjugátum-specifikus tumor vagy rákos célbajuttatását, és így csökkenti a találmány szerinti vegyület általános toxicitását.

Egy másik megvalósítási mód értelmében az antitest egység a tumoros sejthez vagy rákos sejthez kötődik.

Egy másik megvalósítási mód értelmében az antitest egység a tumoros sejt vagy a rákos sejt felületén található tumoros sejt vagy rákos sejt antigénhez kapcsolódik.

Egy további megvalósítási mód értelmében az antitest egység olyan tumoros sejt vagy rákos sejt antigénhez kapcsolódik, amely tumoros sejthez vagy rákos sejthez asszociálódott extracelluláris mátrix protein.

Az antitest egységnek adott tumoros sejtre vagy rákos sejtre vonatkozó specifikussága fontos lehet a leghatékonyabban kezelhető tumorok vagy rákok azonosítása szempontjából.

A találmány szerinti vegyületekkel és/vagy antitest-hatóanyag konjugátumokkal kezelhető rák típusokkal nem korlátozó példaként említhetők a hólyag, mell, méhnyak, vastagbél, endometrium, vesese, tüdő, nyelöcső, petefészek, prosztata, hasnyálmirigy, bőr, gyomor és here karcinómák; és a vér által hordozott rákok, amelyekre nem korlátozó példaként említhető a leukémiák és limfómák.

Rák multimodális terápiája. A rákos betegségek, így nem korlátozó példaként a tumor, áttétel vagy más, szabálytalan sejtnövekedéssel jellemzett betegségek vagy rendellenességek kezelhetők vagy gátolhatók találmány szerinti vegyület és/vagy ezek antitest-hatóanyag konjugátumai adagolásával.

További megvalósítási módok értelmében a találmány kiterjed rák kezelésére alkalmas módszerre, amelynek során ezt igénylő betegnek hatékony mennyiségben találmány szerinti vegyületet és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátumát adagoljuk, kemoterápiás szer mellett. Egyik megvalósítási mód értelmében alkalmazható olyan kemoterápiás szer, amellyel a rák kezelése nem tűnt hatékonynak. Egy másik megvalósítási mód értelmében alkalmazható olyan kemoterápiás szer, amellyel a rák kezelése hatásosnak bizonyult. A találmány szerinti vegyületek és/vagy ezek antitest-hatóanyag konjugátumai adagolhatók a rák kezelése érdekében műtétek alá vont betegeknek is.

Egyes megvalósítási módok értelmében a betegnek további kezelést nyújtunk, amelyre példaként említhető a sugárterápia. Egy specifikus megvalósítási mód értelmében a találmány szerinti vegyületet és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátumát a kemoterápiás szer vagy sugárterápia alkalmazásával egyidejűleg adagoljuk. Egy másik specifikus megvalósítási mód értelmében a kemoterápiás szert vagy sugárterápiát a találmány szerinti vegyületet és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátuma adagolása előtt vagy után alkalmazzuk.

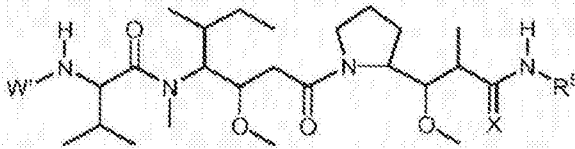
A kemoterápiás szer sorozatban adagolható. Adagolható bármely kemoterápiás szer vagy ezek kombinációi, a kemoterápiás szereknél szokásos módon.

Emellett a találmány szerinti vegyülettel és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátumával végzett rák kezelési módszerek alkalmazhatók a kemoterápia vagy sugárterápia alternatívájaként, ahol a kemoterápia vagy sugárterápia túl toxikusnak bizonyult vagy bizonyulhat, például nem elfogadható mellékhatások miatt, a kezelt beteg számára. A kezelt beteg adott esetben kezelhető más rákos kezeléssel, így műtéttel, sugárterápiával vagy kemoterápiával, attól függően, hogy mely kezelés bizonyult elfogadhatónak.

A találmány szerinti vegyületek és/vagy ezek antitest-hatóanyag konjugátumai alkalmazhatók továbbá in vitro vagy ex vivo módon, így meghatározott rákok kezelésénél, amelyekre nem korlátozó példaként említhetők a leukémiák és limfómák, mely kezelés autológ összejt transzplantátumot foglal magában. Ez jelenthet egy többlépéses eljárást, melynek során az állat autológias hematopoietikus sejtjeit begyűjtjük, valamennyi rákos sejtet eltávolítjuk az állat visszamaradt csontvelő populációját találmány szerinti vegyület és/vagy ennek antitest-hatóanyag konjugátuma nagy dózisának adagolásával kezeljük nagy dózisú sugárterápia mellett vagy nélkül, és az összejt graftot infúzióval visszavisszük az állatba. Ezután támogató gondoskodást biztosítunk a csontvelő funkciójának helyreállításáig és a beteg felépüléséig.

Felszabaduló molekulák

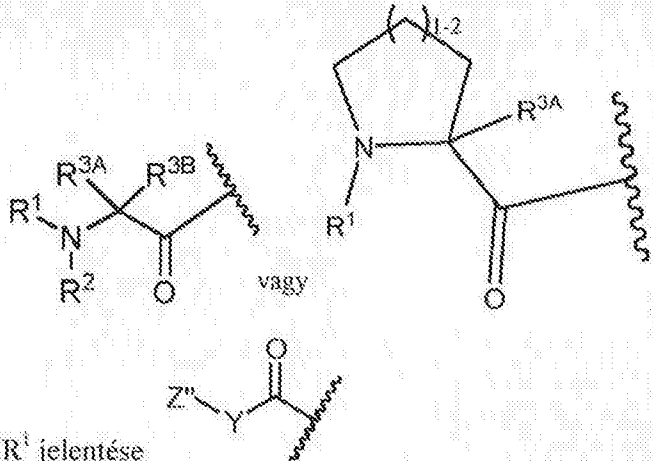
A találmány további megvalósítási módjait jelentik az olyan kémiai molekulák, amelyek a rákos sejt vagy tumoros sejt belsejében vagy környékén szabadulnak fel, feltéhetően egy vagy több rákos sejtrel vagy tumoros sejtrel asszociált proteáz által végrehajtott enzimatis és/vagy hidrolitikus hasítással. Az ilyen vegyületek közé tartoznak az ismertetett molekulák, valamint az alábbi szerkezettel leírható vegyületek:



IV

vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, ahol az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül

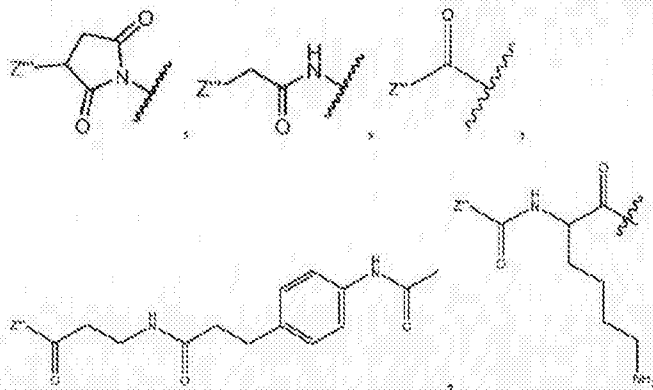
W jelentése



R¹ jelentése

Y jelentése C₂-C₂₀ alkilén vagy C₂-C₂₀ heteroalkilén; C₃-C₈ karbociklo-, -arilén-, -C₃-C₈heterociklo-, -C₁-C₁₀alkilén-arilén-, -arilén-C₁-C₁₀alkilén-, -C₁-C₁₀alkilén-(C₃-C₈karbociklo)-, -(C₃-C₈karbociklo)-C₁-C₁₀alkilén-, -C₁-C₁₀alkilén-(C₃-C₈heterociklo)- vagy -(C₃-C₈ heterociklo)-C₁-C₁₀alkilén-;

Z'' jelentése



vagy -NHZ''';

Z''' jelentése



G jelentése halogén, -OH, -SH vagy -S-C₁-C₆ alkil;

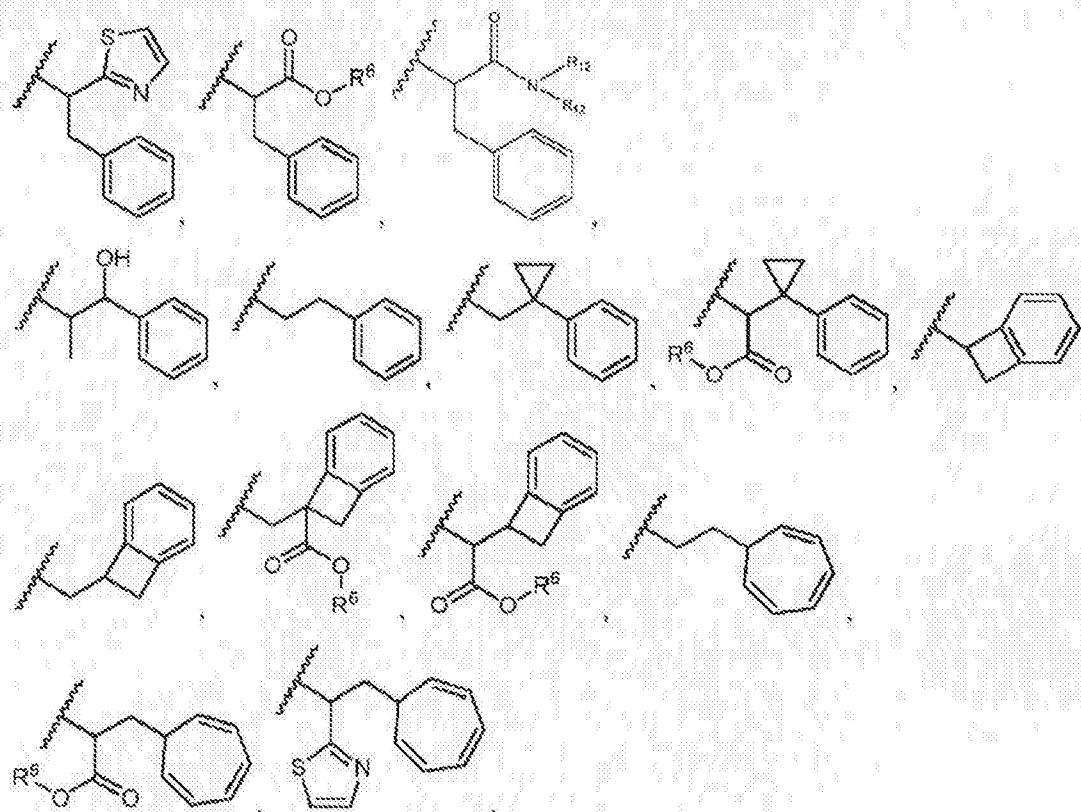
R² jelentése hidrogén, C₁-C₈ alkil vagy C₁-C₈ halogénalkil;

R^{3A} és R^{3B} jelentése az alábbiak közül valamelyik:

(i) R^{3A} jelentése C₁-C₈ alkil, C₁-C₈ halogénalkil, C₃-C₈ karbociklil vagy halogén; és

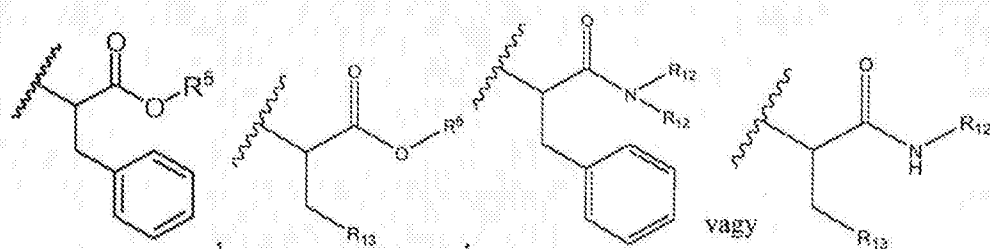
R^{3B} jelentése C₁-C₈ alkil, C₁-C₈ halogénalkil, C₃-C₈ karbociklil vagy halogén; vagy

(ii) R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt vagy C₂-C₈ alkilén, amely C₂-C₈ alkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített karbociklusos gyűrűt képez; vagy C₁-C₈ heteroalkilén, amely C₁-C₈ heteroalkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített heterociklusos gyűrűt képez; R⁵ jelentése



C₁-C₁₀ heterociklil, C₃-C₈ karbociklil és C₆-C₁₄ aril, amely adott esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituált, amely egymástól függetlenül -C₁-C₈ alkil, -C₁-C₈ alkil-N(R')₂, -C₁-C₈ alkil-C(O)R', -C₁-C₈ alkil-C(O)OR', -O-(C₁-C₈alkil), -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', -C(O)N(R')₂, -NHC(O)R', -S(O)₂R', -S(O)R', -OH, halogén, -N₃, -N(R')₂, -CN, -NHC(=NH)NH₂, -NHCONH₂, -S(=O)₂R' és -SR' csoportjából megválasztott, ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogén, C₁-C₈ alkil és szubsztituálatlan aril csoportjából megválasztott vagy két R' jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt C₁-C₁₀ heterociklil;

vagy R⁵ jelentése



adott esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituálva, amely egymástól függetlenül C_1-C_8 alkil, $-C_1-C_8$ alkil- $N(R')_2$, $-C_1-C_8$ alkil- $C(O)R'$, $-C_1-C_8$ alkil- $C(O)OR'$, $-O-(C_1-C_8$ alkil), $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, halogén, $-N_3$, $-N(R')_2$, $-CN$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCONH_2$, $-S(=O)_2R'$, $-SR'$ és arilén- R' csoportjából megválasztott, ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogén, C_1-C_8 alkil, C_1-C_8 heterociklil, C_1-C_{10} alkilén- C_3-C_5 heterociklil és aril csoportjából megválasztott vagy két R' jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt C_1-C_{10} heterociklil;

R^6 jelentése hidrogén, $-C_1-C_8$ alkil, $-C_2-C_8$ alkenil, $-C_2-C_8$ alkinil vagy $-C_1-C_8$ halogénalkil;

R^{12} jelentése hidrogén, C_1-C_4 alkil, C_1-C_{10} heterociklil vagy C_6-C_{14} aril;

R^{13} jelentése C_1-C_{10} heterociklil; és

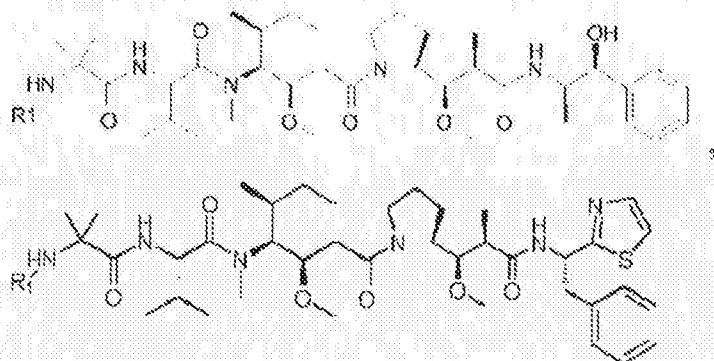
R^7 jelentése egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül F, Cl, I, Br, NO_2 , CN és CF_3 csoportjából megválasztott;

R^{10} jelentése hidrogén, $-C_1-C_{10}$ alkil, $-C_3-C_8$ karbociklus, aril, $-C_1-C_{10}$ heteroalkil, $-C_3-C_8$ heterociklo, $-C_1-C_{10}$ alkilén-aril, -arilén- C_1-C_{10} alkil, $-C_1-C_{10}$ alkilén- $(C_3-C_8$ karbociklo), $-(C_3-C_8$ karbociklo)- $-C_1-C_{10}$ alkil, $-C_1-C_{10}$ alkilén- $(C_3-C_8$ heterociklo) és $-(C_3-C_8$ heterociklo)- C_1-C_{10} alkil, ahol R_{10} arilcsoportja lehet adott esetben $[R_7]_h$ szubsztituált szubsztituenssel;

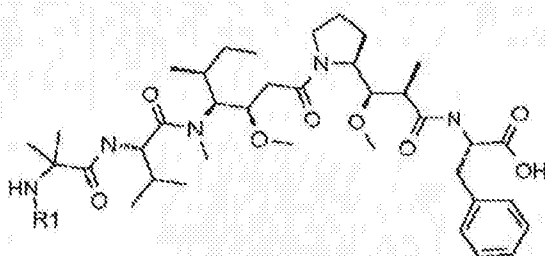
h értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5; és

X jelentése O.

Különösen előnyösen a (IV) képletű vegyületek:



és



A találmányt közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy az oltalmi kör ezekre korlátozódna.

PÉLDÁK

A kísérleteket általában inert atmoszférában (nitrogén vagy argon) végezzük, különösen oxigénre vagy nedvességre érzékeny reagensek vagy intermedierek esetén. A kereskedelmi oldószereket és reagenseket általában további tisztítás nélkül alkalmazzuk, beleértve a vízmentes oldószereket (általában Sure-Seal™ termékek az Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin cégtől). A termékeket általában vákuumban szárítjuk további reakciók vagy biológiai vizsgálat előtt. Tömegspektrometriás adatokat folyadék kromatográfiás-tömegspektrometriás (LCMS), atmoszférikus nyomáson kémiai ionizálás (APCI) vagy gázkromatográfia-tömegspektrometria (GCMS) készülékekkel vesszük fel. A mágneses magrezonancia (NMR) méréseknél a kémiai eltolást rész per millió (ppm, δ) értékekben adjuk meg a deuterizált oldószer maradék csúcsára vonatkoztatva.

A példákban vagy megadott módszereknél alkalmazott szintéziseknél a reakció protokollja (reakció hossza és a hőmérséklet) változhat. A reakciókat általában vékonyrétegekromatográfiás (TLC) vagy tömegspektrometriás méréssel követjük és ahol lehetséges feldolgozást végzünk. A kísérleteknél alkalmazott tisztítási folyamatok változhatnak: általában megfelelő R_f érték vagy retentiós idő eléréséhez eluensként/gradiensként megfelelő oldószereket vagy oldószearányokat választunk.

Az optikai forgatóképességet Perkin-Elmer polariméter 343 (sorozatszám 9506) műszerrel mértjük.

A HRMS vizsgálatot Agilent 6220 TOF LC/MS készülékkel végezzük.

A vegyület neveket ACD Labs szofverrel generáljuk.

HPLC és LC-MS analitikai körülmények

A protokoll: Oszlop: Phenomenex Luna C18 (2), 150 x 3,0 mm, 5 μ m; A mozgó fázis: 0,1% hangyasav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1% hangyasav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 5% B 1,5 percen keresztül, 5% - 100% B 8,5 percen keresztül, majd 100% B 1 percen keresztül; Áramlási sebesség: 0,75 ml/perc. Hőmérséklet: 25°C; Detektálás: DAD 215 nm, 254 nm; MS (+) tartomány 150-2000 dalton; Befecskendezett térfogat: 10 μ l; Készülék: Agilent 1200 LCMS.

B protokoll: Oszlop: Phenomenex Luna C18 (2), 150 x 3,0 mm, 5 μ m; A mozgó fázis: 0,1% hangyasav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1% hangyasav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 50% B 1,5

percen keresztül, 50% - 100% B 6,5 percen keresztül, majd 100% B 3 percen keresztül; Áramlási sebesség: 0,75 ml/perc. Hőmérséklet: 25°C; Detektálás: DAD 215 nm; MS (+) tartomány 150-2000 dalton; Befecskendezett térfogat: 10 µl; Készülék: Agilent 1200 LCMS.

C protokoll: Oszlop: Phenomenex Luna C18 (2), 150 x 3,0 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,02% trifluorecetsav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,02% trifluorecetsav metanolban (tf/tf); Gradiens: 50% - 100% B 10 percen keresztül; Áramlási sebesség: 0,75 ml/perc. Hőmérséklet: nem ellenőrzött; Detektálás: DAD 215 nm, 254 nm; Befecskendezett térfogat: 10 µl; Készülék: Agilent 1100 HPLC.

D protokoll: Oszlop: Phenomenex Luna C18 (2), 150 x 3,0 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,02% trifluorecetsav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,02% trifluorecetsav metanolban (tf/tf); Gradiens: 5% - 100% B 8 percen keresztül; Áramlási sebesség: 0,75 ml/perc. Hőmérséklet: nem ellenőrzött; Detektálás: DAD 215 nm, 254 nm; Befecskendezett térfogat: 10 µl; Készülék: Agilent 1100 HPLC.

E protokoll: Oszlop: Phenomenex Lux Amylose-2, 250 x 4,6 mm, 5 µm; A mozgó fázis: heptán; B mozgó fázis: etanol (denaturált); Gradiens: 5% - 100% B 10 percen keresztül; Áramlási sebesség: 1,5 ml/perc. Hőmérséklet: nem ellenőrzött; Detektálás: DAD 215 nm, 254 nm; MS (+) tartomány 150-1500 dalton; Befecskendezett térfogat: 10 µl; Készülék: Agilent 1100 LCMS.

F Protokoll: Oszlop: Waters Acquity UPLC BEH, C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm; A mozgó fázis: 0,1% hangyasav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1% hangyasav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 5% B 0,1 percen keresztül, 5% - 95% B 0,7 percen keresztül, 95% B 0,1 percen keresztül; Áramlási sebesség: 1,25 ml/perc. Hőmérséklet: 60°C; Detektálás: 200-450 nm; MS (+) tartomány 100-1200 dalton; Befecskendezett térfogat: 5 µl; Készülék: Waters Acquity.

G Protokoll: Oszlop: Phenomenex Luna C18 (2), 150 x 3,0 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,02% trifluorecetsav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,02% trifluorecetsav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 0% - 100% B 8,5 percen keresztül; Áramlási sebesség: 1,5 ml/perc. Hőmérséklet: nem ellenőrzött; Detektálás: DAD 210 nm; Befecskendezett térfogat: 10 µl; Készülék: Agilent 1100 HPLC.

H Protokoll: Oszlop: Phenomenex Gemini-NX, C18, 4,6 x 50 mm, 3µm, 110 Å; A mozgó fázis: 0,1% hangyasav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1% hangyasav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 0% - 100% B 4,10 percen keresztül, lineáris, majd 100% B 0,4 percen keresztül; Áramlási sebesség: 1,5 ml/perc. Hőmérséklet: 60°C; Detektálás: DAD 200-450 nm; MS (+) tartomány 100-2000 dalton; Befecskendezett térfogat: 5 µl; Készülék: Agilent.

I Protokoll: Oszlop: Atlantis T3, 75 x 3,0 mm, 3 µm; A mozgó fázis: 0,05% trifluorecetsav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: acetonitril; Gradiens: 5% - 95% B 5,75 percen keresztül; Áramlási sebesség: 1,2 ml/perc. Hőmérséklet: 45°C; Detektálás: DAD 215 nm, 230 nm, 254 nm; MS (+) tartomány: 150-1200 dalton; Befecskendezett térfogat: 5 µl; Készülék: Agilent 1100 LCMS.

J Protokoll: Oszlop: Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl, 150 x 3,0 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,1% hangyasav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1% hangyasav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 5% B 1,5 percen keresztül, 5% - 100% B 8,5 percen keresztül, majd 100% B 1 percen keresztül; Áramlási

sebesség: 0,75 ml/perc. Hőmérséklet: 25°C; Detektálás: DAD 215 nm, 254 nm; MS (+) tartomány 150-2000 dalton; Befecskendezett térfogat: 10 µl; Készülék: Agilent 1200 LCMS.

K Protokoll: Oszlop: Symmetry-C18, 50 x 2,1 mm, 3,5 µm; A mozgó fázis: 0,1% hangyasav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1% hangyasav metanolban (tf/tf); Gradiens: 10% - 90% B 6,5 percen keresztül; Áramlási sebesség: 0,7 ml/perc. Hőmérséklet: szobahőmérséklet; Detektálás: DAD 215 nm; MS (+) tartomány 100-1500 dalton; Befecskendezett térfogat: 3 µl; Készülék: Waters 996 PDA.

L Protokoll: Oszlop: XBridge C-18, 150 x 4,6 mm, 3,5 µm; A mozgó fázis: 5 mmol/l vizes ammónium-acetát oldat; B mozgó fázis: acetonitril; Gradiens: 10% B 3 percen keresztül, majd 10% - 80% B 14 percen keresztül; Áramlási sebesség: 0,7 ml/perc. Hőmérséklet: szobahőmérséklet; Detektálás: DAD 215 nm; MS (+) tartomány 100-1500 dalton; Befecskendezett térfogat: 3 µl; Készülék: Waters 996 PDA.

M Protokoll: Oszlop: Phenomenex Luna, 150 x 3,0 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,1% hangyasav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1% hangyasav metanolban (tf/tf); Gradiens: 50% B 1,5 percen keresztül, 50% - 80% B 8,5 percen keresztül, majd 80% B 10 percen keresztül; Áramlási sebesség: 0,75 ml/perc. Hőmérséklet: 45°C; Detektálás: DAD 215 nm, 254 nm; MS (+) tartomány 90-2000 dalton; Befecskendezett térfogat: 10 µl; Készülék: Agilent 1200 LCMS.

N Protokoll: Oszlop: Phenomenex Luna C18 (2), 150 x 3,0 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,02% trifluorecetsav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,02% trifluorecetsav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 0% - 100% B 23,5 percen keresztül; Áramlási sebesség: 1,5 ml/perc. Hőmérséklet: nem ellenőrzött; Detektálás: DAD 210 nm; Befecskendezett térfogat: 10 µl; Készülék: Agilent 1100 HPLC

O Protokoll: Oszlop: Agilent Poroshell 300SB-C8, 75 x 2,1 mm, 2,6 µm; A mozgó fázis: 0,1% hangyasav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1% hangyasav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 20% B - 45% B 4 percen keresztül; Áramlási sebesség: 1,0 ml/perc. Hőmérséklet: 60°C; Detektálás: 220 nm; MS (+) tartomány 400-2000 Da; Befecskendezett térfogat: 10 µl; Készülék: Agilent 1100 LC, Waters MicromassZQ MS. Dekonvolúciót végeztünk MaxEnt1 alkalmazásával.

P Protokoll: Oszlop: TSK-gel G3000SWxl, 300 x 7,8 mm, 10 µm; Mozgó fázis: Foszfát puffer sóoldat (PBS, IX), pH 7,4 2% acetonitrillel; izokratikus; Áramlási sebesség: 1 ml/perc. Hőmérséklet: szobahőmérséklet; Befecskendezett térfogat: 5 µl; Készülék: Agilent 1100 HPLC.

Q Protokoll: Oszlop: Waters Acquity UPLC HSS T3, C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm; A mozgó fázis: 0,1% hangyasav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1% hangyasav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 5% B 0,1 percen keresztül, 5% - 95% B 2,5 percen keresztül, 95% B 0,35 percen keresztül; Áramlási sebesség: 1,25 ml/perc. Hőmérséklet: 60 °C; Detektálás: 200-450nm; MS (+) tartomány 100-2000 dalton; Befecskendezett térfogat: 5 µl; Készülék: Waters Acquity.

Q1 Protokoll: Oszlop: Waters Acquity UPLC HSS T3, C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm; A mozgó fázis: 0,1% hangyasav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1% hangyasav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 5% B 0,1 percen keresztül, 5% - 95% B 1,5 percen keresztül, 95% B 0,35 percen keresztül; Áramlási

sebesség: 1,25 ml/perc. Hőmérséklet: 60 °C; Detektálás: 200-450nm; MS (+) tartomány 100-2000 dalton; Befecskendezett térfogat: 5 µl; Készülék: Waters Acquity.

Q2 Protokoll: Oszlop: Xtimate C18, 2,1 x 30 mm, 3 µm; A mozgó fázis: 0,1% trifluorecetsav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1% trifluorecetsav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 10% - 80% B 0,9 percen keresztül, 80% B 0,6 percen keresztül; 100 % B 0,5 percen keresztül; Áramlási sebesség: 1,2 ml/perc. Detektálás: DAD 220 nm; Hőmérséklet: 25°C; Befecskendezett térfogat: 1 µl; Készülék: Agilent.

Q3 Protokoll: Oszlop: Xtimate C18, 2,1 x 30 mm, 3 µm; A mozgó fázis: 0,1% trifluorecetsav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1% trifluorecetsav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens 0% - 60% B 0,9 percen keresztül, 60% B 0,6 percen keresztül; 100% B 0,5 percen keresztül; Áramlási sebesség: 1,2 ml/perc. Detektálás: DAD 220 nm; Hőmérséklet: 25°C; Befecskendezett térfogat: 1 µl; Készülék: Agilent.

R Protokoll: Oszlop: Phenomenex Luna, 150 x 3,0 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,1% hangyasav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1% hangyasav metanolban (tf/tf); Gradiens: 5% B 1,5 percen keresztül, 5% - 100% B 8,5 percen keresztül, majd 100% B 1 percen keresztül; Áramlási sebesség: 0,75 ml/perc. Hőmérséklet: 45 °C; Detektálás: DAD 215 nm, 254 nm; MS (+) tartomány 150-2000 dalton; Befecskendezett térfogat: 10 µl; Készülék: 305 RP Agilent 1200 LCMS.

S Protokoll: Oszlop: Phenomenex Luna, 150 x 3,0 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,1% trifluorecetsav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1% trifluorecetsav/acetonitril (tf/tf); Gradiens: 5% B 1,5 percen keresztül, 5% - 95% B 8,5 percen keresztül, majd 100% B 1 percen keresztül; Áramlási sebesség: 1,0 ml/perc. Hőmérséklet: nem ellenőrzött; Detektálás: DAD 210 nm; MS (+) tartomány 150-2000 dalton; Befecskendezett térfogat: 10 µl; Készülék: 305 RP Agilent 1100 HPLC.

T Protokoll: Oszlop: Atlantis dC18, 50 x 4,6 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,05% trifluorecetsav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,05% trifluorecetsav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 5% - 95% B 4,0 percen keresztül; majd tartjuk 95% B 1 percen keresztül; Áramlási sebesség: 2 ml/perc. Hőmérséklet: szobahőmérséklet; Detektálás: DAD 215 nm; MS (+) tartomány 160 -1000 dalton; Befecskendezett térfogat: 3 µl; Készülék: Waters 996 PDA.

U Protokoll: Oszlop: Phenomenex Luna C18 (2), 150 x 3,0 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,1% hangyasav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1% hangyasav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 5% B 1,5 percen keresztül, 5% - 100% B 8,5 percen keresztül, majd 100% B 1 percen keresztül; Áramlási sebesség: 0,75 ml/perc. Hőmérséklet: 45 °C; Detektálás: DAD 215 nm, 254 nm; MS (+) tartomány 150-2000 dalton; Befecskendezett térfogat: 10 µl; Készülék: Agilent 1200 LCMS.

V Protokoll: Oszlop: HPLC-V Ultimate XB- C18, 50 x 3,0 mm, 3 µm; A mozgó fázis: 0,225 % trifluorecetsav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,225 % trifluorecetsav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 30% - 90% B 6 percen keresztül; Áramlási sebesség: 1,2 ml/perc. Hőmérséklet: 40 °C; Detektálás: DAD 220 nm; Befecskendezett térfogat: 1 µl; Készülék: SHIMADZU.

W Protokoll: Oszlop: HPLC-V Ultimate XB- C18, 50 x 3,0 mm, 3 µm; A mozgó fázis: 0,1 % trifluorecetsav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1 % trifluorecetsav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 10% - 80% B 6 percen keresztül; Áramlási sebesség: 1,2 ml/perc. Hőmérséklet: 40°C; Detektálás: DAD 220 nm; Befecskendezett térfogat: 3 µl; Készülék: SHIMADZU.

X Protokoll: Oszlop: YMC-pack ODS-A, 150 x 4,6 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,1 % trifluorecetsav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1 % trifluorecetsav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 10% - 80% B 6 percen keresztül; Áramlási sebesség: 1,2 ml/perc. Detektálás: DAD 220 nm. Hőmérséklet: 40°C; Befecskendezett térfogat: 3 µl; Készülék: SHIMADZU.

Y Protokoll: Oszlop: YMC-pack ODS-A, 150 x 4,6 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,1% trifluorecetsav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1% trifluorecetsav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 0% - 95% B 10 percen keresztül, majd 95% B 5 percen keresztül; Áramlási sebesség: 1,5 ml/perc; Detektálás: DAD 220 nm; Készülék: Agilent 1100.

Z Protokoll: Oszlop: Xtimate C18, 2,1 x 30 µm, 3 µm; A mozgó fázis: 0,1% trifluorecetsav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1% trifluorecetsav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 0% - 60% B 2 percen keresztül; Áramlási sebesség: 1,2 ml/perc. Hőmérséklet: 50°C; Detektálás: 220 nm, MS (+) tartomány 100 -1000 dalton; Befecskendezett térfogat: 1 µl; Készülék: SHIMADZU.

AB Protokoll: Oszlop: Phenomenex Luna C18 (2), 150 x 2,0 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,1% hangyasav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1% hangyasav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 5% - 100% B 10 percen keresztül, majd 100% B 2 percen keresztül; Áramlási sebesség: 0,5 ml/perc. Hőmérséklet: 25°C; Detektálás: DAD 210 nm, 254 nm; MS (+) tartomány 150-2000 dalton; Befecskendezett térfogat: 5 µl; Készülék: Agilent 1100 LCMS.

BB protokoll: Oszlop: Phenomenex Luna C18 (2), 150 x 2,0 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,1% hangyasav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1% hangyasav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 5% B 2,0 percen keresztül, 5% - 100% B 12 percen keresztül, és 100% B 2 percen keresztül, majd 100% - 5% B 1,5 percen keresztül; Áramlási sebesség: 0,75 ml/perc. Hőmérséklet: 25°C; Detektálás: DAD 215 nm, 254 nm; MS (+) tartomány 150-2000 dalton; Befecskendezett térfogat: 5 µl; Készülék: Agilent.

CB protokoll: Oszlop: Waters XBridge C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,03% ammónium-hidroxid vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,03% ammónium-hidroxid acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 5% - 95 % B 4,0 percen keresztül, majd 95% B 1 percen keresztül; Áramlási sebesség: 2 ml/perc. Hőmérséklet: 25°C; Detektálás: DAD 215 nm, MS (+) tartomány 160-1000 dalton; Befecskendezett térfogat: 4 µl; Készülék: Waters ZQ/Alliance 2795 HPLC.

DB protokoll: Oszlop: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,05% trifluorecetsav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,05% trifluorecetsav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 5,0% - 95% B 4,0 percen keresztül, majd 95% B 1 percen keresztül. Áramlási sebesség: 2 ml/perc. Hőmérséklet: 25 °C; Detektálás: DAD 215 nm, MS (+) tartomány 160-1000 dalton; Befecskendezett térfogat: 4 µl; Készülék: Waters ZQ/Alliance 2795 HPLC.

EB protokoll: Oszlop: XBridge RP18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,02% ammónium-hidroxid vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,02% ammónium-hidroxid acetonitrilben (tf/tf); Gradiens 10% - 80% B 6 percen keresztül, majd 80% 2 percen keresztül; Áramlási sebesség: 1,2 ml/perc. Detektálás: DAD 220 nm.; Hőmérséklet: 50 °C.

FB Protokoll: Oszlop: Phenomenex Luna C18 (2), 150 x 2,0 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,1% hangyasav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1% hangyasav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 5% B 2,0 percen keresztül, 5% - 100% B 10 percen keresztül, és 100% B 2 percen keresztül; Áramlási sebesség: 0,50 ml/perc. Hőmérséklet: 25 °C; Detektálás: DAD 215 nm, 254 nm; MS (+) tartomány 150-2000 dalton; Befecskendezett térfogat: 5 µl; Készülék: Agilent 1200 LCMS.

Egyes esetekben kis változtatásokat végzünk az LC-MS és HPLC analízisek körülményei, amelyekre nem korlátozó példaként említhető a gradiens vagy áramlási sebesség, amelyeket * jellel jelölünk.

Tisztításhoz alkalmazott HPLC körülmények

A Módszer: Oszlop: Phenomenex Lux Amylose-2, 250 x 21,2 mm, 5 µm; A mozgó fázis: heptán; B mozgó fázis: etanol (denaturált); Gradiens: 5% - 100% B 6 percen keresztül; Áramlási sebesség: 27 ml/perc; Detektálás: DAD 210-360 nm; MS (+) tartomány 150-2000 dalton; Készülék: Waters FractionLynx.

B Módszer: Oszlop: Phenomenex Luna C18(2), 150 x 21,2 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,02% ecetsav vízben; B mozgó fázis: 0,02% ecetsav acetonitrilben; Gradiens: 5% B 1,5 percen keresztül, 5% - 45% B 8,5 percen keresztül; Áramlási sebesség: 27 ml/perc; Detektálás: DAD 215 nm, 254 nm; MS (+) tartomány 150-2000 dalton; Készülék: Waters FractionLynx.

C Módszer: Oszlop: Phenomenex Luna C18, 100 x 30 mm, 10 µm; A mozgó fázis: 0,02% trifluorecetsav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,02% trifluorecetsav metanolban (tf/tf); Gradiens: 10% - 90% B 20 percen keresztül; Áramlási sebesség: 20 ml/perc. Hőmérséklet: nem ellenőrzött; Detektálás: DAD 210 nm, 254 nm; Befecskendezett térfogat: változó; Készülék: Gilson.

D Módszer: Oszlop: Phenomenex Synergi Max-RP, 150 x 21,2 mm, 4 µm; A mozgó fázis: 0,1% hangyasav vízben; B mozgó fázis: 0,1% hangyasav acetonitrilben; Gradiens: 30% B 1,5 percen keresztül, 30% - 60% B 8,5 percen keresztül, 60 - 100% B 0,5 percen keresztül, majd 100% B 2 percen keresztül; Áramlási sebesség: 27 ml/perc; Detektálás: DAD 210-360 nm; MS (+) tartomány 150-2000 dalton; Készülék: Waters FractionLynx.

E1 Módszer: Oszlop: Phenomenex Luna C18(2), 150 x 21,2 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,1% hangyasav vízben; B mozgó fázis: 0,1% hangyasav acetonitrilben; Gradiens: 40% B 1,5 percen keresztül, 40% - 80% B 8,5 percen keresztül, 80 - 100% B 0,5 percen keresztül, majd 100% B 2 percen keresztül; Áramlási sebesség: 27 ml/perc; Detektálás: DAD 210-360 nm; MS (+) tartomány 150-2000 dalton; Készülék: Waters FractionLynx LCMS.

E2 Módszer: Oszlop: Phenomenex Luna Fenil-hexil, 150 x 21,2 mm, 5 µm. A protokoll maradék része azonos az E1 módszerrel leírtakkal.

F Módszer: Oszlop: Phenomenex Synergi Max-RP, 150 x 21,2 mm, 4 µm; A mozgó fázis: 0,1% hangyasav vízben; B mozgó fázis: 0,1% hangyasav metanolban; Gradiens: 44% B 1,5 percen keresztül, 44% - 77% B 8,5 percen keresztül, majd 77% B 10 percen keresztül; Áramlási sebesség: 27 ml/perc; Detektálás: DAD 210-360 nm; MS (+) tartomány 150-2000 dalton; Készülék: Waters FractionLynx LCMS.

G Módszer: Oszlop: PrincetonSFC 2-etilpiridin, 250 x 21,2 mm, 5 µm; A mozgó fázis: heptán; B mozgó fázis: etanol (denaturált); Gradiens: 1% B 1,5 percen keresztül, 1% - 50% B 8,5 percen keresztül; Áramlási sebesség: 27 ml/perc; Detektálás: DAD 210-360 nm; MS (+) tartomány 150-2000 dalton; Készülék: Waters FractionLynx LCMS.

H Módszer: Oszlop: Phenomenex Luna C18(2), 150 x 21,2 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,02% ecetsav vízben; B mozgó fázis: 0,02% ecetsav acetonitrilben; Gradiens: 20% B 1,5 percen keresztül, 20% - 60% B 10,5 percen keresztül; Áramlási sebesség: 27 ml/perc; Detektálás: DAD 210-360 nm; MS (+) tartomány 150-2000 dalton; Készülék: Waters FractionLynx LCMS.

I Módszer: Oszlop: Phenomenex Luna C18(2), 150 x 21,2 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,1% hangyasav vízben; B mozgó fázis: 0,1% hangyasav metanolban; Gradiens: 40% B 1,5 percen keresztül, 40% - 70% B 8,5 percen keresztül, majd 70% B 10 percen keresztül; Áramlási sebesség: 27 ml/perc; Detektálás: DAD 210-360 nm; MS (+) tartomány 150-2000 dalton; Készülék: Waters FractionLynx LCMS.

J Módszer: Oszlop: Phenomenex Luna C18, 100 x 30 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,02% trifluorecetsav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,02% trifluorecetsav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 10% - 90% B 20 percen keresztül; Áramlási sebesség: 20 ml/perc. Hőmérséklet: nem ellenőrzött; Detektálás: DAD 210 nm, 254 nm; Befecskendezett térfogat: változó; Készülék: Gilson.

K Módszer: Oszlop: Phenomenex Luna C18(2), 150 x 21,2 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,1% hangyasav vízben; B mozgó fázis: 0,1% hangyasav acetonitrilben; Gradiens: 20% B 1,5 percen keresztül, 20% - 50% B 8,5 percen keresztül, 50 - 100% B 0,5 percen keresztül, majd 100% B 2 percen keresztül; Áramlási sebesség: 27 ml/perc; Detektálás: Detektálás: DAD 210-360 nm; MS (+) tartomány 150-2000 dalton; Készülék: Waters Fraction Lynx LCMS.

L Módszer: Oszlop: Phenomenex Luna C18(2), 150 x 21,2 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,1% hangyasav vízben; B mozgó fázis: 0,1% hangyasav acetonitrilben; Gradiens: 30% B 1,5 percen keresztül, 30% - 50% B 8,5 percen keresztül, 50 - 100% B 0,5 percen keresztül, majd 100% B 2 percen keresztül; Áramlási sebesség: 27 ml/perc; Detektálás: Detektálás: DAD 210-360 nm; MS (+) tartomány 150-2000 dalton; Készülék: Waters Fraction Lynx LCMS.

M Módszer: Oszlop: Waters Sunfire, C18, 19x100 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,05% trifluorecetsav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,05% trifluorecetsav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 0 -

100% 8,5 percen keresztül. Áramlási sebesség 25 ml/perc. Detektálás: DAD 215 nm MS (+) tartomány 160-1000 dalton; Készülék: Waters FractionLynx.

N Módszer: Oszlop: Waters Sunfire, C18, 19x100 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,05% hangyasav vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,05% hangyasav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 0 - 100% 8,5 percen keresztül. Áramlási sebesség 25 ml/perc. Detektálás: DAD 215 nm MS (+) tartomány 160-1000 dalton; Készülék: Waters FractionLynx.

O Módszer: Oszlop: Phenomenex Luna C18, 21,2 x150 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,1% hangyasav vízben (tf/tf) acid vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1% hangyasav acetonitrilben (tf/tf); Gradiens 20% B 1,5 percen keresztül, 20% - 40% B 8,5 percen keresztül, 40 - 100% B 0,5 percen keresztül, majd 100% B-t tartjuk 1,5 percen keresztül. Áramlási sebesség: 27 ml/perc. Detektálás: DAD 210-360 nm; MS (+) tartomány 150-2000 dalton; Készülék: Waters FractionLynx.

P Módszer: Oszlop: Phenomenex Gemini C18, 21,2x250mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,225 % ammónium-hidroxid vízben (pH 10) (tf/tf); B mozgó fázis: 0,225% ammónium-hidroxid acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 45% - 85% B 10 percen keresztül. Áramlási sebesség 35 ml/perc. Detektálás: DAD 220 nm MS (+) tartomány 100-1200 dalton; Készülék: Shimadzu MS Trigger.

Q Módszer: Oszlop: Phenomenex Synergi C18, 50x250 mm, 10 µm; A mozgó fázis: 0,1% trifluorecetsav vízben (tf/tf) B mozgó fázis: acetonitril; Gradiens 10% - 40% B 25 percen keresztül. Áramlási sebesség 100 ml/ percen keresztül. Detektálás: UV/Vis 220 nm; Készülék: Shimadzu LC-8A.

R Módszer: Oszlop: Phenomenex Luna C18 (2), 250 x 21,2 mm, 5 µm; A mozgó fázis: 0,1% TFA vízben (tf/tf); B mozgó fázis: 0,1% TFA acetonitrilben (tf/tf); Gradiens: 10% - 100% 30 percen keresztül; Áramlási sebesség változó. Hőmérséklet: 25°C; Detektálás: DAD 215 nm, 254 nm; MS (+) tartomány 150 - 2000 dalton; Befecskendezett térfogat: 1,8 ml; Készülék: Agilent 1100 Prep HPLC.

Egyes esetekben kismértékű változtatásokat végzünk a tisztítási körülmények között, amelyekre nem korlátozó példaként említhető a gradiens vagy áramlási sebesség változása, ezeket * jellel jelöljük

Általános eljárások

A Általános eljárás: Fmoc eltávolítás dietilamin vagy piperidin alkalmazásával. Fmoc csoportot tartalmazó vegyület diklórmetánban vagy *N,N*-dimetilformamidban (más néven DMF) felvett oldatához azonos térfogatú dietilamint vagy piperidint adagolunk. A reakció lefolyását LC-MS (vagy HPLC vagy TLC) módszerrel követjük. Az oldószereket vákuumban eltávolítjuk, és egyes esetekben a maradékot egy-négy alkalommal heptánnal azeotropikusan desztilláljuk. A maradékot általában diklórmetánnal hígítjuk, és kis mennyiségű metanolt adunk hozzá, majd szilícium-dioxidon bepároljuk és szilikagélen metanol/diklórmetán eleggyel (vagy más megfelelő oldószereleggyel) eluálva kromatográfiásan tisztítva a kívánt terméket (vagy nyerste-terméket, amely önmagában alkalmazható) kapunk.

B Általános eljárás: Boc eltávolítás vagy *t*-Bu-észter hasítás trifluorecetsav alkalmazásával. Boc csoportot tartalmazó vegyület vagy *tert*-butil-észter csoportot tartalmazó vegyület diklórmetánban felvett oldatához 0°C hőmérsékleten (vagy szobahőmérsékleten) trifluorecetsavat adagolunk, trifluorecetsav:diklórmetán 1:4 arány beállításához. A reakció lefolyását LC-MS (vagy HPLC vagy TLC) módszerrel követjük. Az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot háromszor heptánnal azeotropikusan desztillálva a kívánt terméket kapjuk.

C Általános eljárás: Boc eltávolítás vagy *tert*-butil-észter (más néven *t*-Bu-észter) hasítás dioxános sósav alkalmazásával. Vagy a Boc csoportot tartalmazó vegyület vagy a *tert*-butil-észtert tartalmazó vegyület dioxánban (vagy egyes esetekben oldószer nélkül vagy más megfelelő oldószerben) felvett oldatához 4 mol/l dioxános sósav oldatot adagolunk. A reakció lefolyását LC-MS (vagy HPLC vagy TLC) módszerrel követjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és egyes esetekben egy-négy alkalommal heptánnal azeotróp desztilláljuk.

D Általános eljárás: kapcsolás *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronium-hexafluorofoszfát (HATU) alkalmazásával. Az amin (1,0 ekv.) és sav (1,0-2,0 ekv.) diklórmetánban felvett oldatához kevertetés közben *N,N*-dimetilformamidot (más néven DMF) vagy kettő keverékét, HATU komponenst (1,0-2,0 ekv.) adagolunk, majd trietilamint (2,0-4,0 ekv.) vagy diizopropiletilamint (2,0-4,0 ekv., más néven Hunig bázis) adunk hozzá. A reakció lefolyását LC-MS (vagy HPLC vagy TLC) módszerrel követjük; a reakció általában három órán belül teljes. Az oldószerket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen vagy reverz fázisú kromatográfiásan tisztítjuk vagy egyes esetekben háromszor heptánnal azeotróp desztilláljuk, kevés mennyiségű etil-acetáttal hígítjuk, majd szilícium-dioxidon vagy C18 kötött szilícium-dioxidon bepároljuk, és szilikagélen vagy reverz fázisú kromatográfiásan tisztítjuk.

E Általános eljárás: kapcsolás *N*-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]-*L*-valil-*N'*-karbamoil-*N*-[4-({[(4-nitrofenoxi)karbonil]oxi}metil)fenil]-*L*-ornitínamid (MalcValCitPABC-PNP) vegyülettel. A felvitt amin (1 ekv.) és *N*-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]-*L*-valil-*N'*-karbamoil-*N*-[4-({[(4-nitrofenoxi)karbonil]oxi}metil)fenil]-*L*-ornitínamid (MalcValCitPABC-PNP, (1994), EP624377 sz. szabadalmi bejelentés, 1,0-2,0 ekv.) *N,N*-dimetilformamidban vagy dimetilacetamidban (más néven DMA) felvett elegyéhez piridint (0,0-4,0 ekv.), diizopropiletilamint (0,0-4,0 ekv.), 2,6-dimetilpiridint (0,0-4,0 ekv., más néven 2,6-luditin) és 1-hidroxibenzotriazol-hidráttal (0,01-1,1 ekv. más néven HOBT) vagy 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-olt (0,01-1,1 ekv., más néven HOAT) adagolunk. Az elegyet 1-48 órán át 40°C-50°C hőmérsékleten keveretjük, majd vákuumban bepároljuk, és háromszor heptánnal azeotróp desztilláljuk. A nyersterméket reverz fázisú kromatográfiásan tisztítjuk az adott anyag előállításához hozzáigazított módszerrel.

F Általános eljárás: konjugáció kereskedelmi HERCEPTIN® antitesttel belső diszulfidokkal kiegészített linker-payload módszerrel. Kereskedelmileg beszerezhető HERCEPTIN® antitestet (Genentech Inc) Dulbecco-féle foszfát pufferolt sóoldatban (DPBS, Lonza) dializálunk. A dializált antitestet *x* ekvivalens trisz(2-karboxietil)foszfín-hidroklorid (TCEP, 5 mmol/l desztillált vízben) hoz-

záadásával redukáljuk, és 15 mg/ml végső antitest koncentrációra hígítjuk DPBS, 5 mmol/l 2,2',2'',2'''-(etan-1,2-diildinitrilo)tetracetsav (EDTA) alkalmazásával, pH 7,0-7,4 (A puffer). A reakcióelegyet 1-2 órán át 37 °C hőmérsékleten inkubáljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A konjugáció elvégzéséhez y ekvivalens linker-payload (5-10 mmol/l dimetilacetamidban (DMA)) komponenst adagolunk. Ezután DMA komponenst adagolunk a végső reakcióelegyen 10-20% (tf/tf) teljes szerves oldószertartalom eléréséig és A puffert adagolunk 10 mg/ml végső antitest koncentráció eléréséig. A reakcióelegyet 1-2 órán keresztül szobahőmérsékleten inkubáljuk. A reakcióelegyen ezután puffer cserét végzünk DPBS-be (pH 7,4) alkalmazásával GE Healthcare Sephadex G-25 mol/l puffer cserélő oszlop alkalmazásával a gyártó előírásai szerint. A nyersterméket méretkizárásos kromatográfián tisztítjuk (SEC) GE AKTA Explorer rendszer alkalmazásával GE Superdex oszlopon és PBS (pH 7,4) eluenssel.

G Általános eljárás: A konjugációs reakciókat centrifugális ultraszűrő berendezés, így Amicon Ultra 50k Ultracel szűrő (#UFC805096 rész, GE) felső részében végezzük. 132 mmol/l L-cisztein törzsoldatot állítunk elő 50 mmol/l EDTA komponenst tartalmazó PBS oldószemben. Az oldatot (50 µl) a megfelelő mutáns antitest (5 mg) 950 µl 50 mmol/l EDTA komponenst tartalmazó PBS oldatban felvett elegyéhez adagoljuk. A végső cisztein koncentráció a reakcióelegyen 6,6 mmol/l. A reakcióelegyet 1,5 órán keresztül hagyjuk szobahőmérsékleten (mintegy 23°C) állni, majd a reakciócsöveket centrifugálva az anyagot mintegy 100 µl térfogatra koncentrálnak. Az elegyet 1 ml, 50 mmol/l EDTA komponenst tartalmazó PBS oldattal hígítjuk. Ezt az eljárást 4-szer ismételve az összes cisztein redukánst eltávolítjuk. A kapott anyagot 1 ml térfogattal hígítjuk 50 mmol/l EDTA komponenst tartalmazó PBS oldattal, és 16 µl 5 mmol/l maleinimid linker-payload oldattal (18A. táblázat dimetilacetamidban (DMA) (mintegy 5 ekvivalens) kezeljük. 1,5 órán keresztül szobahőmérsékleten (mintegy 23°C) állni hagyjuk, majd a reakciócsöveket centrifugálva az anyagot mintegy 100 µl térfogatra koncentrálnak. Az elegyet 1 ml térfogatra hígítjuk PBS oldattal. A folyamatot 2-szer ismételve eltávolítjuk a felesleg maleinimid reagenst. Az antitest konjugátumot általában méretkizárásos kromatográfiával (SEC) tisztítjuk GE AKTA Explorer rendszer alkalmazásával GE Superdex200 oszloppal és PBS (pH7,4) eluenssel. A hatóanyag felvitelét a konjugáció kívánt helyére különböző módszerekkel határozzuk meg, melyekre példaként említhető a tömegspektrometria (MS), reverz fázisú HPLC és hidrofób kölcsönhatásos kromatográfia (HIC), melyeket máshol ismeretünk. A bemutatott értékeket (19A és 19B táblázat) általában LC-MS módszerrel mérjük redukáló körülmények között.

H Általános eljárás: 20 mmol/l TCEP oldatot (általában 50 - 100 mol ekvivalens) adagolunk az antitesthez (általában 5 mg), ahol a végső antitest koncentráció 5 mg/ml 50 mmol/l EDTA komponenst tartalmazó PBS oldatban. A reakciót 1,5 órán keresztül 37°C hőmérsékleten állni hagyjuk, majd az antitesten puffer cserét végzünk 50 mmol/l EDTA-t tartalmazó PBS oldatba 50 kD móltömeg értéknél kizáró spin koncentrációs eszköz alkalmazásával (3 x 3 ml mosás, 10x koncentráció ciklusonként). Adott körülmények esetén alkalmazható alternatív módszer is, így TFF vagy dialízis. A kapott antitestet 1 ml 50 mmol/l EDTA-t tartalmazó PBS oldatban újra szuszpendáljuk, és frissen előállított

50 mmol/l PBS/EtOH 1:1 elegyben felvett DHA (dehidroaszorbát) oldattal kezeljük (végső DHA koncentráció általában 1 mmol/l) és 1 éjszakán át 4°C hőmérsékleten állni hagyjuk. Az antitest/DHA elegyen puffer cserét végzünk 50 mmol/l EDTA-t tartalmazó PBS oldatba 50 kD mólómeignél kizáró spin koncentrációs eszköz alkalmazásával (3 x 3 ml mosás, 10x koncentráció ciklusonként). A kapott antitestet 1 ml 50 mmol/l EDTA-t tartalmazó PBS oldatba újra szuszpendáljuk, és 10 mmol/l DMA-ban felvett maleinimid linker-payload komponenssel (általában 5-10 ekvivalens) kezeljük. Az elegyet 1,5 órán keresztül állni hagyjuk, majd puffer cserét végzünk (lásd fent) 1 ml PBS oldószerbe (3 x 3 ml mosás, 10x koncentráció ciklusonként). A hozzátapadt anyagok eltávolításához az antitestet SEC módszerrel (lásd fent) tisztítjuk.

I Általános eljárás: A linker-payload kezdeti konjugálását korábban leírt módon (F Általános eljárás) végezzük. A kapott antitest-hatóanyag-konjugátumon puffer cserét végzünk 50 mmol/l borát pufferbe (pH 9,2) ultraszűrő eszköz (50 kD mólómeignél kizárás) alkalmazásával. A kapott oldatot vagy 24 órán keresztül 37°C hőmérsékleten (maleinimid-Peg linker) vagy 48 órán keresztül 45°C hőmérsékleten (maleinimid-kaprol linker) melegítjük. A kapott oldatot lehűtjük, puffer-cserét végzünk PBS oldószerbe, és a hozzátapadt anyag eltávolításához SEC módszerrel (lásd fent) tisztítjuk. Az anyag LCMS analízise szerint a szukcinimid gyűrű teljesen felnyílt (90% vagy ennél több). Megjegyezzük, hogy azoknál a példákban, ahol metil-észter csoport van jelen a payload komponensben, az észter karbonsavvá hidrolizálódik az ismertetett körülmények között.

J Általános eljárás: Pentafluorfenil-észtert konjugálunk megadott antitesthez a WO2012007896 A1 iratban ismertetett módon.

K Általános eljárás: Amino-alkil linkert konjugálunk enzim-által közvetített ligálással a WO2012059882 A2 iratban ismertetett módon.

L Általános eljárás. N-[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-2-karboxi-1-metoxipropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamidot (előállítható a #136 esetén ismertetett módon) kapcsolunk megfelelő aminosavhoz vagy aminesoporthoz HATU (1,0-2,0 ekv.) alkalmazásával Hunig bázis (1-5,0 ekv.) jelenlétében DMF, diklórmétán vagy egyes esetekben mindkettő oldószerben felvett oldatban (vagy egy vagy több oldószerben felvett oldatban). A reakció lefutását LC-MS (vagy TLC vagy HPLC) módszerrel követjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és szilikagél kromatográfián vagy preparatív HPLC eljárással tisztítjuk. Fmoc védőcsoportot az A általános eljárásnál ismertetett módon eltávolítjuk, majd az elegyet vákuumban bepároljuk, és szilikagél kromatográfián vagy preparatív HPLC eljárással tisztítjuk.

M Általános eljárás. #151 vegyületet kapcsolunk a megfelelő aminhoz HATU (1,0-2,0 ekv. vagy más megfelelő kapcsolószer) alkalmazásával Hunig bázis (1,0-5,0 ekv.) jelenlétében DMF, diklórmétán vagy egyes esetekben mindkettő (vagy egynél több oldószer oldatában). A reakció lefutását LC-MS (vagy TLC vagy HPLC) módszerrel követjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A Boc védőcsoportot a B általános eljárásban ismertetett módon eltávolítjuk, majd a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és szilikagél kromatográfián vagy preparatív HPLC eljárással tisztítjuk.

N Általános eljárás. 1-(9H-fluorén-9-yl)-3-oxo-2,7,10,13,16,19,22-hepta-oxa-4-azapentakozán-25oinsavat (vagy más megfelelő Fmoc-AmPegXC2-COOH vegyületet) megfelelő citotoxikus pentapeptidhez (vagy az N-terminálistól eltérő reakcióképes helyen védőcsoportot tartalmazó citotoxikus pentapeptidhez) kapcsolunk HATU (1,0-2,0 ekv., vagy más megfelelő kapcsolószer) alkalmazásával Hunig bázis (1,0-5,0 ekv., vagy más megfelelő bázis) jelenlétében DMF, diklórometán vagy egyes esetekben mindkettő (vagy egy vagy több oldószer) oldatában. A reakció lefutását LC-MS (vagy TLC vagy HPLC) módszerrel követjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. Az Fmoc védőcsoportot az A általános eljárásnál ismertetett módszerrel eltávolítjuk. Egyes esetekben a második védőcsoportot is eltávolítjuk a citotoxikus pentapeptid reakcióképes csoportjáról a B általános eljárásban ismertetett módon (vagy védőcsoport eltávolítására alkalmas irodalomban ismertetett más megfelelő módon). A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és szilikagélen kromatográfiásan vagy preparatív HPLC eljárással tisztítjuk.

O Általános eljárás. A megfelelő Fmoc-AmPegXC2-COOH vegyületet megfelelő citotoxikus pentapeptidhez (vagy az N-terminálistól eltérő reakcióképes csoportján védőcsoportot hordozó citotoxikus pentapeptidhez) kapcsoljuk, és az Fmoc védőcsoportot eltávolítjuk N általános eljárás szerint. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, majd szilikagélen kromatográfiásan vagy preparatív HPLC eljárással tisztítjuk (vagy a nyers termék önmagában felhasználható). Megfelelő PABC szekvenciát (így mcValCitPABC vagy származéka) állítunk elő az E általános eljárás szerint. Egyes esetekben, amikor a citotoxikus pentapeptid részén védőcsoport van, ezt az A általános eljárás vagy B általános eljárás szerint (vagy más megfelelő, védőcsoport eltávolítására irodalomból ismertetett eljárással) eltávolítjuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és szilikagélen kromatográfiásan vagy preparatív HPLC eljárással tisztítjuk.

P Általános eljárás. Az E eljárás szerint járunk el azzal az eltéréssel, hogy mcValCitPABC-PNP helyett MalPeg3C2ValCitPABC-PNP vegyületet alkalmazunk (előállítható az mcValCitPABC-PNP vegyülethez hasonlóan).

Q Általános eljárás. A megfelelő Fmoc-AmPegXC2-COOH vegyületet megfelelő citotoxikus pentapeptidhez (vagy az N-terminálistól eltérő reakcióképes csoportján védőcsoportot tartalmazó citotoxikus pentapeptidhez) kapcsoljuk, és az Fmoc védőcsoportot eltávolítjuk az N általános eljárás szerint. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, majd szilikagélen kromatográfiásan vagy preparatív HPLC eljárással tisztítjuk (vagy a nyers termék önmagában felhasználható). A kapott termék DMF oldószerben felvett oldatához kevertetés közben 0°C hőmérsékleten (vagy esetenként enyhén megemelt hőmérsékleten) brómecetsavat (1,0-2,0 ekv.), Hunig bázist (1,0-5,0 ekv.) és HATU reagenst (1,0-2,0 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és ezen a hőmérsékleten kevertetjük, miközben a reakció lefutását LC-MS (vagy TLC vagy HPLC) módszerrel követjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és preparatív HPLC eljárással tisztítjuk.

R Általános eljárás. Az E általános eljárás szerint járunk el azzal az eltéréssel, hogy mcValCitPABC-PNP helyett N-(6-[(9H-fluorén-9-ylmetoxi)karbonil]amino}hexanoil)-L-valil-

-N~5~-karbamoil-N-[4-({[(4-nitrofenoxi)karbonil]oxi}metil)fenil]-L-ornitínamidot alkalmazunk (előállítható McValCitPABC-PNP előállításához hasonló módon). Az Fmoc védőcsoportot eltávolítjuk (B általános eljárás), majd a terméket preparatív HPLC eljárással tisztítjuk.

S Általános eljárás. 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanál (1,0-3,0 ekv.) metanolban felvett oldatához kevertetés közben megfelelő citotoxikus pentapeptidet (1,0 eq) adagolunk, majd hangyasavat adunk hozzá. A reakcióelegyet 1-40 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd nátrium-(ciano-kappaC)(trihidrido)borát(1-) komponenst (3,0-6,0 ekv., más néven nátrium-cianbórhidrid) adunk hozzá. A reakció lefutását LC-MS (vagy TLC vagy HPLC) módszerrel követjük. Egyes esetekben további 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanált (1,0-3,0 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, majd preparatív HPLC eljárással tisztítjuk.

T Általános eljárás. 4-[3-oxo-3-(2-oxoazetidin-1-il)propil]anilíniumot állítunk elő az irodalomban ismert módon (Bioorganic és Medicinal Chemistry Letters, 2012, vol. 22, #13, 4249 - 4253), és bisz(pentafluorfenil)-3,3'-[etán-1,2-diilbisz(oxi)]dipropanoáthoz kapcsoljuk HATU alkalmazásával diklórmétánban, majd a kívánt citotoxikus pentapeptidhez kapcsoljuk. A terméket preparatív HPLC eljárással tisztítjuk.

U Általános eljárás. Fmoc-ValCitPABC-PNP-t kapcsolunk a kívánt citotoxikus pentapeptidhez E általános eljárás szerint, majd az Fmoc védőcsoportot eltávolítjuk az A általános eljárást követve. A maradékot [2-oxo-2-({4-[3-oxo-3-(2-oxoazetidin-1-il)propil]fenil}amino)etoxi]ecetsavhoz kapcsoljuk (előállítható 4-[3-oxo-3-(2-oxoazetidin-1-il)propil]anilínium és 1,4-dioxán-2,6-dion kapcsolásával a D általános eljárást követve). A terméket preparatív HPLC eljárással tisztítjuk.

V Általános eljárás. Bisz(pentafluorfenil) 3,3'-[etán-1,2-diilbisz(oxi)]dipropanoát vagy bisz(pentafluorfenil) 4,7,10,13,16-pentaosanonadekán-1,19-dioátot kapcsolunk a kívánt citotoxikus pentapeptidhez (vagy egyes esetekben N-terminálistól eltérő reakcióképes csoportján védőcsoportot tartalmazó kívánt citotoxikus pentapeptidhez) a D általános eljárás szerint. Amennyiben védőcsoport jelen van, azt eltávolítjuk (megfelelő, irodalomból ismert módszerrel). A terméket preparatív HPLC eljárással tisztítjuk.

W Általános eljárás. 4-({[(4-nitrofenoxi)karbonil]oxi}metil)fenil-1-(9H-fluorén-9-il)-3-oxo-2,7,10-trioxa-4-azatridekan-13-oátot kapcsolunk a kívánt citotoxikus pentapeptidhez az E általános eljárást követve. Az Fmoc védőcsoportot az A általános eljárást követve eltávolítjuk. A maradékot bisz(pentafluorfenil) 3,3'-[etán-1,2-diilbisz(oxi)]dipropanoátot kapunk a D általános eljárást követve. A terméket preparatív HPLC eljárással tisztítjuk.

XI Általános eljárás. N-[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-L-alanil-L-alanil-N~1~-[4-({[(4-nitrofenoxi)karbonil]oxi}metil)fenil]-N~4~tritol-L-aszpartamidot kapcsolunk a kívánt citotoxikus pentapeptidhez az E általános eljárást követve. Az Fmoc védőcsoportot eltávolítjuk az A általános eljárást követve és a tritol védőcsoportot eltávolítjuk a B általános eljárást követve. A maradékhoz

bisz(pentafluorfenil) 3,3'-[etán-1,2-diilbisz(oxi)]dipropanoátot kapcsolunk a D általános eljárást követve. A terméket preparatív HPLC eljárással tisztítjuk.

X2 Általános eljárás. N-{3-[2-(3-etoxi-3-oxopropoxi)etoxi]propanoil}-L-valil-N~5~-karbamoil-N-[4-({[(4-nitrofenoxi)karbonil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamidot kapcsolunk a kívánt citotoxikus pentapeptidhez az E általános eljárást követve. Az etil-észter alkalmazásával lítium-hidroxid alkalmazásával THF és víz elegyben eltávolítjuk. Az NHS-észtert ezután kapcsoló reagenssel 1-hidroxipirrolidin-2,5-dionnal kapcsoljuk N,N'-diciklohexilkarbodiimid alkalmazásával THF oldószerben. A terméket preparatív HPLC eljárással tisztítjuk.

X3 Általános eljárás. N-[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-D-valil-N~5~-karbamoil-N-[4-({[(2-karboxipropan-2-il)karbamoil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamidot kapcsolunk #50 vegyülethez a D általános eljárást követve DMSO és acetonitril elegyben. A Fmoc védőcsoportot eltávolítjuk az A általános eljárást követve, majd bisz(pentafluorfenil) 3,3'-[etán-1,2-diilbisz(oxi)]dipropanoáttal kapcsoljuk Hunig bázis alkalmazásával acetonitrilben. A terméket preparatív HPLC eljárással tisztítjuk.

X4 Általános eljárás. N-[1-(9H-fluorén-9-il)-3,5,12-trioxo-2,7,10-trioxa-4-azadodekan-12-il]-2-metilalanint kapcsolunk #250 vegyülethez a D általános eljárást követve acetonitrilben. A Fmoc védőcsoportot eltávolítjuk az A általános eljárást követve, majd bisz(pentafluorfenil) 3,3'-[etán-1,2-diilbisz(oxi)]dipropanoáttal kapcsoljuk Hunig bázis alkalmazásával acetonitrilben. A terméket preparatív HPLC eljárással tisztítjuk.

X5 Általános eljárás. L-valil-N~5~-karbamoil-N-[4-(hidroximetil)fenil]-L-ornitinamidot kapcsolunk N~2~-acetyl-N~6~-(terc-butoxikarbonil)-L-lizinhez a D általános eljárást követve. A kapott maradékot bisz(4-nitrofenil)karbonáttal kapcsoljuk Hunig bázis alkalmazásával DMF oldószerben, majd a kívánt citotoxikus pentapeptidhez kapcsoljuk az E általános eljárást követve. A Boc védőcsoportot eltávolítjuk a B általános eljárást követve acetonitrilben. A terméket preparatív HPLC eljárással tisztítjuk.

Bizonyos esetekben kis változtatások lehetségesek a reakciókörülményekben, amelyekre nem korlátozó példaként említhető a reagensek sorrendje, az adagolt reagensek és/vagy a reagensek mennyisége, amit * jellel jelölünk. Emellett a megadott általános eljárások csak példaszerű bemutatást jelentenek, és nem korlátozóak.

A fent megadott általános eljárások mellett megfelelő dolasztatin és aurisztatin referenciák a következők: Petit és munkatársai J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 5463; Petit és munkatársai AntiCancer Drug Design 1998, 13, 243 és references cited therein; Petit és munkatársai J. Nat. Prod. 2011, 74, 962; WO 96/33212; WO 95/09864; EP 0695758; WO 07/8848; WO 01/18032; WO 09/48967; WO 09/48967; WO 09/117531; WO 08/8603; US 7,750,116; US 5,985,837; és US 2005/9751.

MS analízis és minta előkészítés

LC-MS analízisre alkalmas minták előállításához mintegy 20 µl mintát (mintegy 1 mg/ml ADC PBS oldószerben) 20 µl 20 mmol/l ditiotreitollal (DTT) kombinálunk. Az elegyet 5 percen keresztül hagyjuk szobahőmérsékleten állni, majd a mintát az O protokoll szerint analizáljuk.

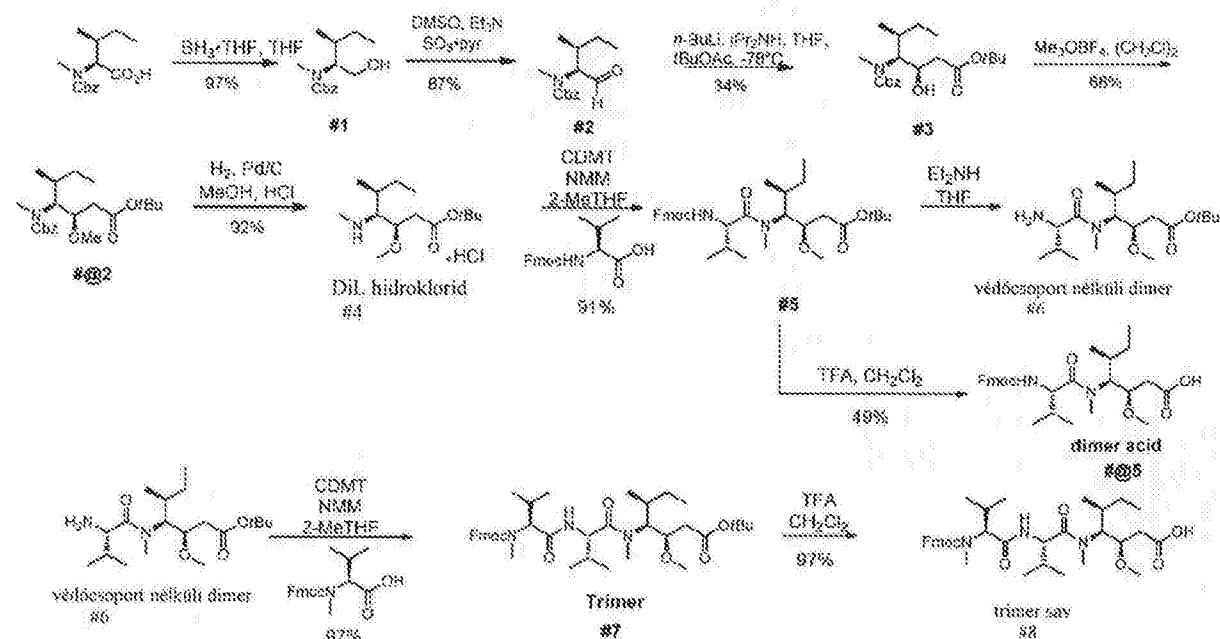
A konjugátum teljes terhelésének (DAR) megbecsüléséhez a következő számítást végezzük:

$$\text{Loading} = 2 \cdot [\text{LC1}/(\text{LC1} + \text{LC0})] + 2 \cdot [\text{HC1}/(\text{HC0} + \text{HC1} + \text{HC2} + \text{HC3})] + 4 \cdot [\text{HC2}/(\text{HC0} + \text{HC1} + \text{HC2} + \text{HC3})] + 6 \cdot [\text{HC3}/(\text{HC0} + \text{HC1} + \text{HC2} + \text{HC3})]$$

A megadott változók a relatív felesleget jelentik az alábbiak szerint: LC0 = terhelés nélküli könnyűlánc, LC1 = egyszeresen terhelt könnyűlánc, HC0 = terhelés nélküli nehézlánc, HC1 = egyszeresen terhelt nehézlánc, HC2 = kettős terhelésű nehézlánc és HC3 = hármas terhelésű nehézlánc.

Az LC-MS körülmények megfelelnek az F protokollnak az 1 perc alatti retenciós időknél, és a H protokollnak, a többi kísérletnél ellenkező értelmű megjelölés hiányában.

N-[(9H-Fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-N-metil-L-valil-N-[(2R,3S,4S)-1-karboxi-2-metoxi-4-metilhexán-3-il]-N-metil-L-valinamid (#8) előállítása



1. Lépés. benzil-[(2S,3S)-1-hidroxi-3-metilpentán-2-il]metilkarbamát (**#1**) előállítása. N-[(benziloxi)karbonil]-N-metil-L-izoleucin (52,37 g, 187,5 mmol, 1 ekv.) tetrahidrofuránban (524 ml, 0,35 mol/l) felvett oldatához borán-tetrahidrofurán komplexet (1 mol/l tetrahidrofuránban, 375 ml, 375 mmol, 2 ekv.) adagolunk lassan 1 óra alatt és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 óra keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet 0°C hőmérsékletre hűtjük és 30 perc alatt vizet (30 ml) adagolunk hozzá. A reakcióelegyet 1 mol/l vizes nátrium-karbonát-oldattal (100 ml) és *tert*-butil-metil-éterrel (250 ml) hígítjuk. A vizes fázist *tert*-butil metil-éterrel (100 ml) visszaextraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 1 mol/l vizes nátrium-karbonát-oldattal (100 ml) mossuk, sóoldattal (200 ml)

mossuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk, így #1 terméket kapunk (48,44 g, 97% kitermelés) halványárga olaj formájában, amely a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználható. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), feltételezhetően rotamerek keveréke: δ 7,26-7,41 (m, 5H), [5,06 (AB kvartett, *J*_{AB}=12,9 Hz, Δ*v*_{AB}=22,8 Hz) és 5,06 (AB kvartett, *J*_{AB}=9,0 Hz, Δ*v*_{AB}=9,0 Hz), összes 2H], [4,65 (t, *J*=5,3 Hz) és 4,59 (t, *J*=5,4 Hz), összes 1H], 3,67-3,80 (m, 1H), 3,51-3,60 (m, 1H), 3,41-3,51 (m, 1H), 2,75 és 2,71 (2 s, összes 3H), 1,49-1,64 (br m, 1H), 1,24-1,37 (br m, 1H), 0,90-1,02 (br m, 1H), 0,74-0,87 (m, 6H).

2. Lépés. benzil-metil[(2*S*,3*S*)-3-metil-1-oxopentán-2-il]karbamát (#2) előállítása. #1 vegyület (8,27 g, 31,2 mmol, 1 ekv.) dimetil-szulfoxidban (41,35 ml, 0,75 mol/l) felvett oldatához trietilamint (8,70 ml, 64,0 mmol, 2,05 ekv.) adagolunk, és az elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük. Kén-trioxid-piridin komplexet (10,18 g, 63,96 mmol, 2,05 ekv.) adagolunk hozzá részletekben, amelynek során a belső hőmérsékletet 8 °C alatt tartjuk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 18 órán keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet vízre (100 ml) és *tert*-butil metil-éterre (100 ml) öntjük. A vizes réteget *tert*-butil metil-éterrel (50 ml) visszaextraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat sóoldattal (100 ml) mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, vákuumban bepároljuk és szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 10% - 60% etil-acetát/heptán) tisztítjuk, így #2 vegyületet (7,14 g, 87%) kapunk színtelen olaj formájában. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ 9,61 (s, 1H), 7,26-7,42 (m, 5H), 5,01-5,13 (m, 2H), 4,04-4,12 (m, 1H), 2,86 és 2,82 (2 s, összes 3H), 1,94-2,11 (br m, 1H), 1,26-1,42 (br m, 1H).

3. Lépés. *tert*-butil-(3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[benziloxi]karbonil](metil)amino}-3-hidroxi-5-metilheptanoát (#3) előállítása. Litium-diizopropilamint állítunk elő, amelyhez *n*-butillítiumot (2,5 mol/l oldat tetrahydrofuranban, 35,9 ml, 89,8 mmol, 1,4 ekv.) adagolunk diizopropilamin (13,8 ml, 96,3 mmol, 1,5 ekv.) tetrahydrofuranban (50 ml, 1,3 mol/l) felvett oldatához -78 °C hőmérsékleten. 1 óra elteltével *tert*-butil-acetátot (15,7 ml, 116 mmol, 1,8 ekv.) csepegtetünk hozzá, és a reakcióelegyet további 1,5 órán keresztül kevertetjük, melynek során lassan hagyjuk -20 °C hőmérsékletre melegedni. A reakcióelegyet -78 °C hőmérsékletre visszahűtjük és #2 aldehid (16,9 g, 64,2 mmol, 1 ekv.) tetrahydrofuranban (10 ml) felvett oldatát adagoljuk hozzá. A reakcióelegyet 1,5 órán keresztül kevertetjük, majd víz hozzáadásával (100 ml) a reakciót megállítjuk. Dietil-éterrel (2 x 100 ml) extra-háljuk, majd az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, vákuumban bepároljuk és szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 20% aceton/heptán) tisztítjuk, így #3 vegyületet (8,4 g, 34%) kapunk színtelen olaj formájában. LC-MS: *m/z* 402,4 [*M*+Na⁺], retenciós idő = 3,91 perc; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), feltételezhetően rotamerek keveréke: δ 7,27-7,39 (m, 5H), 5,01-5,12 (m, 2H), [4,93 (d, *J*=7,2 Hz) és 4,98 (br d, *J*=7,2 Hz), összes 1H], 4,03-4,15 (br m, 1H), 3,68-3,85 (br m, 1H), 2,65 és 2,72 (2 br s, összes 3H), 2,28-2,37 (m, 1H), 2,09-2,17 (m, 1H), 1,74-1,90 (br m, 1H), 1,41-1,51 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,92-1,01 (m, 1H), 0,77-0,92 (m, 6H).

4. Lépés. *tert*-butil-(3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[benziloxi]karbonil](metil)amino}-3-metoxi-5-metilheptanoát (#@2) előállítása. #3 vegyület (8,4 g, 22 mmol, 1 ekv.) 1,2-diklóretánban (25 ml,

0,88 mol/l) felvett oldatához molekulárszűrőt (4 Å, 0,7 g) és proton szivacsot (1,8-bisz(dimetilamino)naftalin) (13,4 g, 59,2 mmol, 2,7 ekv.), majd trimetiloxónium-tetrafluorborátot (9,10 g, 61,6 mmol, 2,8 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertetjük, majd celit rétegen szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 40% 1:1 aceton/etil-acetát heptánban) tisztítjuk, így #2 vegyületet kapunk (8,7 g, 68%) színtelen olaj formájában. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke: δ 7,28-7,40 (m, 5H), 5,01-5,13 (m, 2H), 3,89-4,08 (br m, 1H), 3,70-3,82 (m, 1H), 3,18 és 3,26 (2 s, összes 3H), 2,66 és 2,71 (2 br s, összes 3H), 2,44-2,53 (m, 1H, feltételezett; részben elrejtí az oldószer csúcs), 2,17-2,24 (m, 1H), 1,71-1,86 (br m, 1H), 1,39 és 1,39 (2 s, összes 9H), 1,31-1,40 (m, 1H), 0,94-1,08 (m, 1H), 0,76-0,91 (m, 6H).

5. Lépés. *terc*-butil-(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-5-metil-4-(metilamino)heptanoát, hidrokloridsó (#4) előállítása. #2 vegyület (13,37 g, 33,98 mmol, 1 ekv.) metanolban (134 ml, 0,1 mol/l) és koncentrált sósavban (3,1 ml, 37,4 mmol, 1,1 ekv.) felvett oldatához 10% palládium/szén (50% nedves tömeg) (0,1 tömeg%; 1,34 g, 3,40 mmol) katalizátort adagolunk. A reakcióelegyet 45 psi nyomáson 3 órán keresztül hidrogénezzük, majd nitrogénnel átöblítjük, celit rétegen szűrjük, és vákuumban bepároljuk, így #4 vegyületet kapunk (9,20 g, 92%) fehér szilárd anyag formájában. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,65 (br s, 1H), 8,97 (br s, 1H), 3,98-4,04 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,06-3,13 (br m, 1H), 2,82 (br dd, $J=6,5$ Hz, 3H), 2,74-2,80 (m, 1H), 2,68 (dd, fél ABX minta, $J=16,3, 4,2$ Hz, 1H), 2,00-2,10 (br m, 1H), 1,73-1,84 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,38-1,45 (m, 1H), 1,13 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,99 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).

6. Lépés *terc*-butil-(3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[*N*-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-*L*-valil](metil)amino]-3-metoxi-5-metilheptanoát (#5) előállítása. *N*-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-*L*-valin (18,53 g, 54,60 mmol, 1,3 ekv.) és 2-klór-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin (CDMT) (9,58 g, 54,6 mmol, 1,3 ekv.) 2-metiltetrahydrofuran (118,00 ml, 0,34 mol/l) felvett oldatához *N*-metilmorfolint (6,52 ml, 59,1 mmol, 1,5 ekv.), majd a #4 vegyületet (11,80 g, 39,9 mmol, 1 ekv.) adagolunk. 3 óra elteltével a reakciót vízzel megállítjuk (50 ml) és az elegyet 15 percen keresztül kevertetjük. A vizes fázist elválasztjuk, és 2-metiltetrahydrofuránnal (50 ml) visszaextraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített vizes nátrium-bikarbonát-oldattal (50 ml) mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A kapott színtelen olajat szilikagélen kromatográfiásan (Gradiens: 5% - 40% etil-acetát/heptán) tisztítjuk, így #5 vegyületet (26,2 g, 91%) kapunk színtelen hab formájában. LC-MS (I Protokoll) m/z 581,3 [$\text{M}+\text{H}^+$] 604,3 [$\text{M}+\text{Na}^+$], retenciós idő = 4,993 perc; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ 7,88 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J=7,4, 7,4$ Hz, 2H), 7,27-7,34 (m, 2H), 4,13-4,32 (m, 4H), 3,70-3,82 (br m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,92 (br s, 3H), 2,54 (dd, $J=15,7, 2,4$ Hz, 1H), 2,17 (dd, $J=15,4, 9,4$ Hz, 1H), 1,95-2,07 (m, 1H), 1,70-1,83 (br m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,83-0,94 (m, 9H), 0,69 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

7A Lépés. *tert*-butil-(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-5-metil-4-[metil(L-valil)amino]heptanoát (#6) előállítása. #5 vegyület (26 g, 42 mmol, 1 ekv.) tetrahydrofuranban (260 ml, 0,16 mol/l) felvett oldatához dietilamint (22 ml) adagolunk 30 perc alatt. A reakcióelegyet mintegy 6 órán keresztül kevertetjük, és a szuszpenziót celit rétegen szűrjük, és további tetrahydrofuranal mossuk (25 ml). A szűrletet vákuumban bepárolva halványsárga olajat kapunk, amit 2-metiltetrahydrofuranban (50 ml) újból feloldunk, és ismét bepárolunk, így a dietilamint teljesen eltávolítjuk. A nyers olaj formájában kapott #6 vegyület (>15,25 g) a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználható.

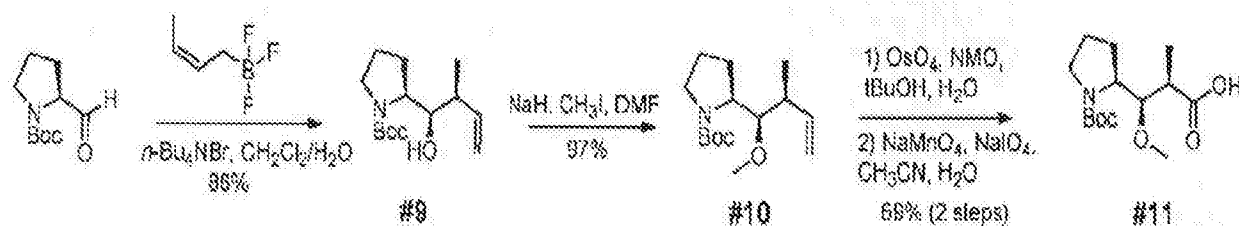
7B. Lépés. (3*R*,4*S*,5*S*)-4-[*N*-(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-L-valil (metil) amino]-3-metoxi-5-metilheptánsav (#@5) előállítása. A B általános eljárás szerint #5 vegyülethől (1,62 g, 2,79 mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (10 ml, 0,3 mol/l) és trifluorecetsavból (3 ml) #@5 vegyületet (1,42 g, 97%) állítunk elő szilárd anyag formájában, amely további tisztítás nélkül felhasználható. LC-MS *m/z* 525,3 [*M*+*H*⁺] 547,3 [*M*+*Na*⁺] retenció idő = 0,95 perc; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), jellemző szignálok: δ 7,89 (d, *J*=7,6 Hz, 2H), 7,71 (d, *J*=7,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J*=7,6, 7,4 Hz, 2H), 7,28-7,34 (m, 2H), 4,14-4,32 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,92 (br s, 3H), 2,51-2,57 (m, 1H, feltételezett; részben elrejtí az oldószer csúcs), 2,20 (dd, *J*=15,9, 9,5 Hz, 1H), 1,95-2,06 (m, 1H), 1,70-1,83 (br m, 1H), 1,22-1,36 (br m, 1H), 0,84-0,93 (m, 9H), 0,70 (t, *J*=7,3 Hz, 3H).

8. Lépés. *N*-(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-*N*-metil-L-valil-*N*-(3*R*,4*S*,5*S*)-1-*tert*-butoxi-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#7) előállítása. *N*-(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-*N*-metil-L-valin (19,54 g, 55,29 mmol, 1,3 ekv.) és #6 vegyület (15,25 g, 42,54 mmol, 1 ekv.) 2-metiltetrahydrofuranban (152 ml, 0,28 mol/l) felvett elegyéhez 2-klór-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazint (CDMT) (9,71 g, 55,3 mmol, 1,3 ekv.) adagolunk. 10 perc elteltével lassan *N*-metilmorfolint (6,6 ml, 60 mmol, 1,4 ekv.) adagolunk hozzá, melynek során a belső hőmérsékletet 25 °C alatt tartjuk. A reakcióelegyet 4 órán keresztül kevertetjük, majd a reakciót víz (50 ml) hozzáadásával megállítjuk. Az elegyet 15 perc keresztül kevertetjük, a vizes fázist elválasztjuk és 2-metiltetrahydrofuranal (50 ml) visszaextraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített vizes nátrium-bikarbonát-oldattal (100 ml) mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A kapott sárga habot szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 5% - 35% etil-acetát/heptán) tisztítjuk, így #7 vegyületet (32 g, 97%) kapunk. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ 7,89 (d, *J*=7,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J*=7,4 Hz, 2H), 7,41 (br dd, *J*=7,4, 7,4 Hz, 2H), 7,29-7,34 (m, 2H), 4,52-4,69 (br m, 1H), 3,70-3,82 (br m, 1H), 3,22 és 3,25 (2 br s, összes 3H), 2,94 és 2,96 (2 br s, összes 3H), 2,78 és 2,81 (2 br s, összes 3H), 2,11-2,23 (m, 1H), 1,90-2,10 (m, 2H), 1,68-1,83 (br m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,21-1,33 (br m, 1H).

9. Lépés. *N*-(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-*N*-metil-L-valil-*N*-(2*R*,3*S*,4*S*)-1-karboxi-2-metoxi-4-metilhexán-3-il]-*N*-metil-L-valinamid (#8) előállítása. #7 vegyülethez (32 g, 46 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (160 ml, 0,29 mol/l) 10 percen keresztül trifluorecetsavat (17,4 ml, 231 mmol, 5 ekv.) csepegtetünk. 6 óra elteltével azonos mennyiségű trifluorecetsavat adagolunk, és a reakciót 18 órán át folytatjuk. A reakcióelegyet toluollal (320 ml) hígítjuk, és vákuumban bepároljuk. Így #8 ve-

gyületet (35,8 g, 97%) kapunk rózsaszínes olaj formájában, amely a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználható. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ 7,90 (d, $J=7,0$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,41 (br dd, $J=7,4, 7,0$ Hz, 2H), 7,29-7,35 (m, 2H), 4,54-4,68 (br m, 1H), [4,09 (d, $J=11$ Hz) és 4,22 (d, $J=10,9$ Hz), összes 1H], 3,74-3,84 (br m, 1H), 3,22 és 3,24 (2 br s, összes 3H), 2,94 és 2,96 (2 br s, összes 3H), 2,78 és 2,80 (2 br s, összes 3H), 2,13-2,24 (m, 1H), 1,89-2,10 (br m, 2H), 1,70-1,81 (br m, 1H).

(2R,3R)-3-[(2S)-1-(*tert*-Butoxikarbonil)pirrolidin-2-ül]-3-metoxi-2-metilpropánsav (#11; "Boc-Dap-sav") előállítása



1. Lépés. *tert*-butil-(2S)-2-[(1R,2S)-1-hidroxi-2-metilbut-3-en-1-ül]pirrolidin-1-karboxilát (#9) előállítása. *tert*-butil-(2S)-2-formilpirrolidin-1-karboxilát (10 g, 50 mmol, 1 ekv.) diklórometánban (120 ml, 0,42 mol/l) felvett oldatához kálium-(2Z)-2-butén-1-iltrifluoroborátot (9,76 g, 60,2 mmol, 1,2 ekv.), majd tetra-*n*-butilammónium-bromidot (3,24 g, 5,02 mmol, 0,1 ekv.) és vizet (60 ml) adagolunk. 13 óra elteltével a reakcióelegyet diklórometánnal (150 ml) és vízzel (150 ml) hígítjuk. A vizes fázist elválasztjuk, és diklórometánnal (100 ml) visszaextraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vizes nátrium-klorid-oldattal (5% tömeg%, 200 ml) mossuk, vízzel (200 ml) mossuk, és vákuumban bepároljuk. Így #9 vegyületet (~13 g) kapunk narancssárga olaj formájában, amely további tisztítás nélkül felhasználható. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,61-5,86 (br m, 1H), 4,97-5,09 (m, 2H), 3,80-3,98 (br m, 2H), 3,45-3,67 (br m, 1H), 3,21-3,29 (m, 1H), 2,14-2,26 (m, 1H), 1,80-2,04 (m, 3H), 1,65-1,76 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,12 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

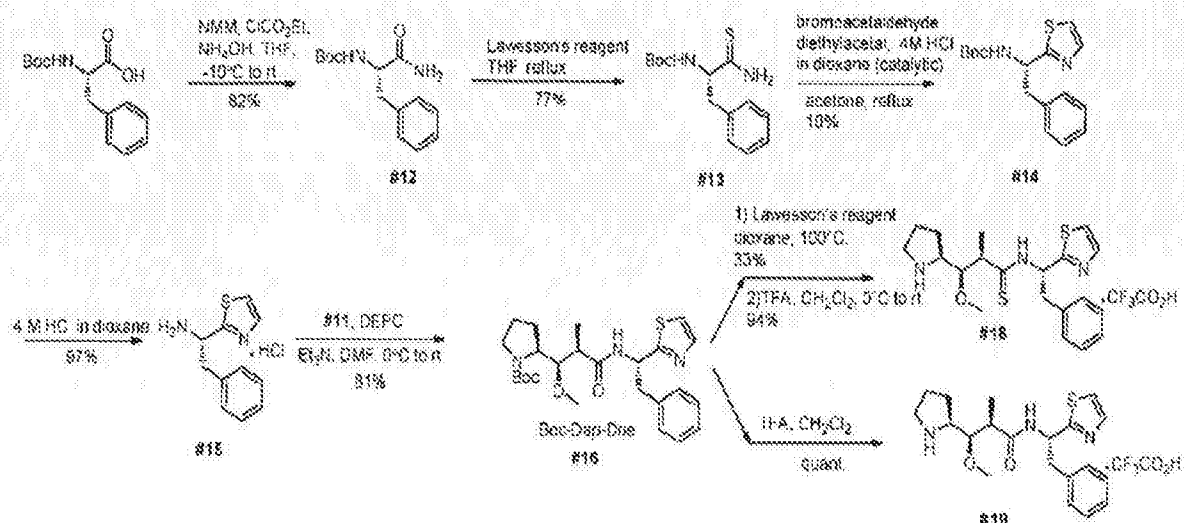
2. Lépés. *tert*-butil-(2S)-2-[(1R,2S)-1-metoxi-2-metilbut-3-en-1-ül]pirrolidin-1-karboxilát (#10) előállítása. Nátrium-hidridet (60% ásványi olaj, 3,38 g, 84,4 mmol, 1,1 ekv.) hexánnal (40 ml) kombinálunk, és az elegyet 5 percen keresztül gyors mechanikai kevertetésnek tesszük ki. A szilárd részecskéket hagyjuk kiülepedni és a hexánt eltávolítjuk. Ezt az eljárást kétszer megismételve eltávolítjuk az ásványi olajat. Ezután *N,N*-dimetilformamidot (59 ml, 1,3 mol/l) adunk hozzá és az elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük; metil-jodidot (5 ml; 81 mmol, 1,05 ekv.) csepegtetünk hozzá, majd #9 vegyület (19,6 g, 76,8 mmol, 1 ekv.) *N,N*-dimetilformamidban (59 ml) felvett oldatát csepegtetjük hozzá 5 perc alatt, amelynek során a hőmérsékletet 0 °C és 5 °C között tartjuk. A reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten 2 órán át kevertetjük. A reakciót telített vizes ammónium-klorid-oldat (150 ml) hozzáadásával megállítjuk, vizes nátrium-klorid oldatra (5% tömeg%, 300 ml) öntjük, és etil-acetáttal (3 x 50 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 10% vizes nátrium-klorid oldattal (2 x 300 ml) mossuk, vízzel (200 ml) mossuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott víz-nedves olajat etil-acetátból bepárol-

juk (150 ml) és szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 2% - 10% etil-acetát/heptán) tisztítjuk. Így #10 vegyületet (15,0 g, 73%) kapunk színtelen olaj formájában. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), feltételezhetően rotamerek keveréke: δ 5,60-5,83 (m, 1H), 4,91-5,06 (m, 2H), 3,81-3,95 (br m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,36-3,61 (m, 2H), 3,19-3,31 (m, 1H), 2,09-2,21 (m, 1H), 1,86-2,02 (br m, 2H), 1,62-1,85 (br m, 2H), 1,47 és 1,49 (2 s, összes 9H), 1,09 (d, J=6,6 Hz, 3H).

3. Lépés. (2R,3R)-3-[(2S)-1-(*tert*-butoxikarbonil)pirrolidin-2-il]-3-metoxi-2-metilpropánsav (#11) előállítása. #10 vegyülethez (25,0 g, 92,8 mmol, 1 ekv.) *tert*-butanolban (100 ml, 0,93 mol/l) azonnal vizet (30,00 ml), majd *N*-metilmorfolin-*N*-oxidot (25,97 g, 192,1 mmol, 2,07 ekv.) és ozmium-tetroxidot (235,93 mg, 928,04 μmol, 0,01 ekv.) adagolunk. 12 óra elteltével az elegyet vákuumban bepároljuk víz (20 ml) alkalmazásával a maradék *tert*-butanol azeotróp eltávolításához. A maradékot etil-acetát (500 ml) és víz (500 ml) plusz sóoldat (150 ml) között megosztjuk. A vizes fázist etil-acetáttal (250 ml) visszaextraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vizes nátrium-klorid-oldattal (10 tömeg%, 200 ml) mossuk, vízzel (150 ml) mossuk és vákuumban bepároljuk. A kapott víz-nedves halványbarna olajat etil-acetátból (100 ml) bepároljuk a maradék víz eltávolításához. A kapott nyers diol (34,76 g) további tisztítás nélkül felhasználható.

A nyers diolhoz (34,76 g, ≤92,8 mmol, 1 ekv.) acetonitrilben (347 ml, 0,1 mol/l) és vízben (174 ml) nátrium-permanganátot (2,03 g, 5,73 mmol, 0,05 ekv.) adagolunk. Az elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük és részletekben nátrium-perjodátot (51,46 g, 240,6 mmol, 2,1 ekv.) adagolunk hozzá 30 perc alatt, amelynek során a belső hőmérsékletet 5 °C alatt tartjuk. A reakcióelegyet 4 órán keresztül 0 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd nátrium-tiosulfát-pentahidrát (65,40 g, 263,5 mmol, 2,3 ekv.) vízben (100 ml) felvett oldatára öntjük. Az elegyet celit rétegen szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetát (200 ml) és víz (200 ml) között megosztjuk. A vizes fázist etil-acetáttal (250 ml) visszaextraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat 10% vizes citromsav-oldattal mossuk. A kívánt termék vízben nagyon jól oldódik, ezért a vizes fázisokat egyesítjük, celit szűrőanyaggal (100 g) kezeljük, és vákuumban bepároljuk. A kapott fehér pasztához etil-acetátot (150 ml) adagolunk, és az elegyet bepárolva a maradék vizet eltávolítjuk. Ezt a műveletet még egyszer ismételtük. A pasztát etil-acetáttal (150 ml) kezeljük, 10 percen keresztül 50 °C-on vákuum alatt tartjuk és szűrjük (kétszer ismételtük). Ezeket a szűrleteket a korábban kapott szerves fázissal (citromsavas mosásból) egyesítjük, bepároljuk, etil-acetáttal (200 ml) hígítjuk, és celit rétegen szűrve a szilárd részeket eltávolítjuk. Végül a szűrletet bepárolva #11 vegyületet (22,9 g, 69% két lépésben) kapunk sárgás/barnás hab formájában. LCMS (I Protokoll): *m/z* 310,1 [M+Na⁺], 232,1 [(M - 2-metilprop-1-én)+H⁺], 188,1 [(M - Boc)+H⁺], retenciós idő = 3,268 perc; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), jellemző szignálok: δ 3,61-3,85 (br m, 2H), 3,20-3,45 (br m, 4H), 3,03-3,17 (br m, 1H), 1,59-1,93 (br m, 4H), 1,40 (br s, 9H), 1,02-1,18 (br m, 3H).

(2R,3R)-3-Metoxi-2-metil-N-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]-3-[(2S)-pirrolidin-2-il]propanamid, trifluorecetsav-só (#19) és (2R,3R)-3-metoxi-2-metil-N-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]-3-[(2S)-pirrolidin-2-il]propanetioamid, trifluorecetsav-só (#18) előállítása



1. *Lépés.* Na-(*terc*-butoxikarbonil)-L-fenilalaninamid (#12) előállítása. Boc-Phe-OH (30,1 g, 113 mmol, 1 ekv.) tetrahydrofuranban (378 ml, 0,3 mol/l) felvett oldatához -10 °C hőmérsékleten *N*-metilmorfolint (13,6 ml, 124 mmol, 1,09 ekv.) és etil-klórformiátot (11,8 ml, 124 mmol, 1,09 ekv.) adagolunk. 20 perc elteltével 30% vízes ammónium-hidroxid-oldatot (45 ml, 350 mmol, 3,1 ekv.) adagolunk hozzá. Az elegyet 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetáttal hígítjuk és egymás után 1 N vízes kálium-biszulfát-oldattal, vízzel és sóoldattal mossuk. A szerves fázist majd nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A fehér szilárd anyagot etil-acetátban oldjuk (mintegy 400 ml) (ez melegítést és kevertetést igényel); az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni; és hexánt (~1000 ml) adagolunk hozzá. Néhány perc elteltével fehér anyag kezd kicsapódni a reakcióelegyből. A szilárd anyagot szűrjük, heptánnal (2 x ~150 ml) mossuk, és vákuumban 18 órán keresztül szárítjuk, így #12 vegyületet (24,50 g, 82%) kapunk szilárd anyag formájában. LC-MS: *m/z* 263,2 [M-H⁺], 309,2 [M+HCO₂⁻], retenciós idő = 1,85 perc; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), feltételezhetően rotamerek keveréke, fő rotamer: δ 7,35 (br s, 1H), 7,22-7,30 (m, 5H), 7,00 (br s, 1H), 6,78 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 4,09 (ddd, *J*=10, 9, 4,5 Hz, 1H), 2,95 (dd, *J*=13,8, 4,4 Hz, 1H), 2,72 (dd, *J*=13,7, 10,1 Hz, 1H), 1,30 (s, 9H).

2. *Lépés.* *tert*-butil [(2*S*)-1-amino-3-fenil-1-tioxopropan-2-il]karbamát (#13) előállítása. #12 vegyület (14,060 g, 53,192 mmol, 1 ekv.) tetrahydrofuranban (180 ml, 0,296 mol/l) felvett oldatához 2,4-bisz(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifoszfetán-2,4-ditiont (Lawesson reagens) (12,70 g, 31,40 mmol, 0,59 ekv.) adagolunk, és az elegyet 90 percen keresztül refluxáljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és a reakciót telített vizes nátrium-bikarbonát-oldat hozzáadásával megállítjuk. Az elegyet etil-acetáttal kétszer extraháljuk és az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk, vákuumban bepároljuk, és szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 100% etil-acetát/heptán) tisztítjuk. Így #13 vegyületet (11,50 g, 77%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS: *m/z* 279,4 [M-H]⁺, 225,2 [(M - 2-metilprop-1-

én)+H⁺], 181,2 [(M - Boc)+H⁺]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), feltételezhetően rotamerek keveréke, fő rotamer: δ 9,60 (br s, 1H), 9,19 (br s, 1H), 7,23-7,32 (m, 5H), 6,82 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,44 (ddd, *J*=9,4, 9,1, 4,4 Hz, 1H), 3,00 (dd, *J*=13,7, 4,5 Hz, 1H), 2,79 (dd, *J*=13,6, 9,9 Hz, 1H), 1,29 (s, 9H).

3. Lépés. *tert*-butil [(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]karbamát (#14) előállítása. #13 vegyület (5,65 g, 20,2 mmol, 1 ekv.) acetonban (101 ml, 0,2 mol/l) felvett elegyéhez brómacetaldehid-dietyl-acetált (8,76 ml, 58,2 mmol, 2,89 ekv.) és 2 csepp 4 mol/l sósav/dioxán elegyet adagolunk. Az elegyet nitrogénnel háromszor gázmentesítjük, majd 2 órán keresztül refluxáljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk, telített vizes nátrium-bikarbonát-oldattal mossuk és sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A kapott nyers narancssárga olajat etil-acetáttal hígítjuk, majd szilícium-dioxidra vákuumban bepároljuk és szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 35% etil-acetát/heptán) tisztítjuk, majd reverz fázisú kromatográfiásan (A Módszer) tovább tisztítjuk, így #14 vegyületet (625 mg, 10%) kapunk; HPLC (E protokoll): *m/z* 304,5 [M+H⁺], 248,9 [(M - 2-metilprop-1-én)+H⁺], retenciós idő = 7,416 perc; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), feltételezhetően rotamerek keveréke, fő rotamer: δ 7,75 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 7,75 (br d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,61 (br d, *J*=3,1 Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 5H), 4,99 (ddd, *J*=10,5, 8,9, 4,5 Hz, 1H), 3,29-3,36 (m, 1H, feltételezett; részben elfedi a víz jele), 2,98 (dd, *J*=13,8, 10,6 Hz, 1H), 1,31 (s, 9H).

4. Lépés. (1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etanamin, hidrokloridsó (#15) előállítása. A C általános eljárás szerint #14 vegyületből (1,010 g, 3,318 mmol, 1 ekv.), dioxánból (10 ml, 0,33 mol/l) és 4 mol/l sósav/dioxán oldatból (20 ml, 80 mmol, 20 ekv.) #15 vegyületet (775 mg, 97%) kapunk. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,95-9,07 (br m, 3H), 7,86 (d, *J*=3,2 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=3,2 Hz, 1H), 7,18-7,28 (m, 3H), 7,10-7,15 (m, 2H), 4,98-5,07 (m, 1H), 3,49 (dd, *J*=13,3, 4,9 Hz, 1H), 3,18 (dd, *J*=13,4, 10,2 Hz, 1H).

5. Lépés. *tert*-butil-(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-karboxilát (#16) előállítása. #11 vegyület (280 mg, 0,974 mmol, 1 ekv.) és #15 vegyület (460 mg, 1,44 mmol, 1,48 ekv.) *N,N*-dimetilformamidban (3 ml, 0,32 mol/l) felvett oldatához 0°C hőmérsékleten dietilfoszforil-cianidot (DEPC) (93% tisztaság, 212 µl, 1,30 mmol, 1,34 ekv.), majd trietilamint (367 µl, 2,63 mmol, 2,7 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül 0°C-on tartjuk, majd 18 óra alatt szobahőmérsékletre melegítjük. A reakcióelegyet ezután etil-acetát:toluol eleggyel (2:1, 30 ml) hígítjuk, és egymás után 1 mol/l vizes nátrium-biszulfát-oldattal (35 ml) és 50% telített vizes nátrium-bikarbonát-oldattal (4 x 25 ml) mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, vákuumban bepároljuk, és szilikagélén kromatográfiásan (12% - 100% etil-acetát/heptán) tisztítjuk, így #16 vegyületet kapunk halványsárgás barna olaj formájában (374 mg, 81%). LC-MS: *m/z* 474,4 [M+H⁺], 374,4 [(M - 2-metilprop-1-én)+H⁺] retenciós idő = 3,63 perc; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), jellemző szignálok: δ 8,66 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*=3,3

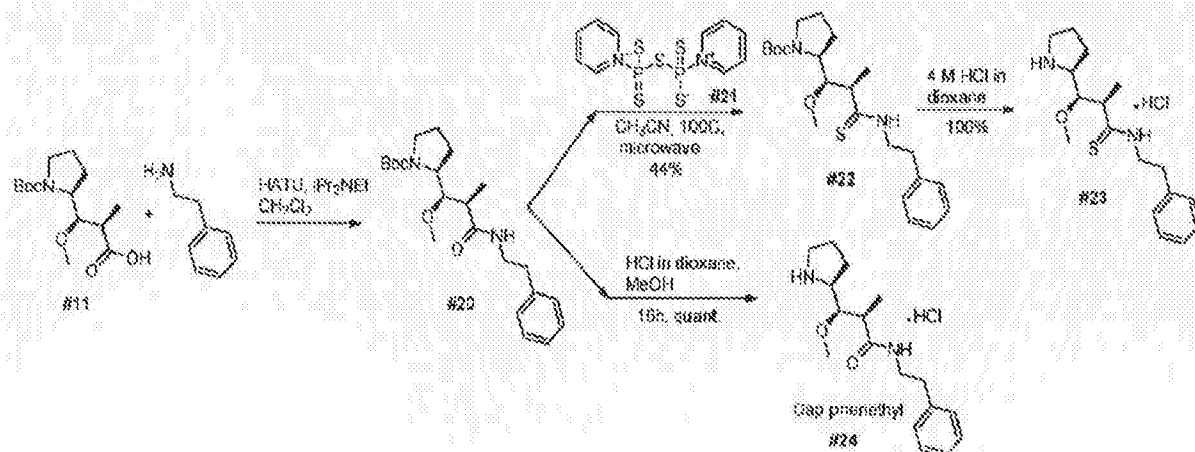
Hz, 1H), 7,64 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 7,21-7,31 (m, 4H), 7,14-7,20 (m, 1H), 5,40 (ddd, $J=11,4, 8,5, 4,0$ Hz, 1H), 3,23 (br s, 3H), 2,18 (dq, $J=9,7, 6,7$ Hz, 1H), 1,06 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

6A. Lépés. *terc*-butil-(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-[[[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]-3-tioxopropil]pirrolidin-1-karboxilát (#17) előállítása. #16 vegyület (350 mg, 0,739 mmol, 1 ekv.) és 2,4-bisz(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifoszfetán-2,4-dition (Lawesson reagens) (324 mg, 0,776 mmol, 1,05 ekv.) toluolban (6 ml, 0,1 mol/l) felvett elegyét 100°C hőmérsékleten melegítjük. 10 perc elteltével az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük. Az oldhatatlan részeket kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 12% - 80% etil-acetát/heptán), majd reverz fázisú kromatográfiásan (E2 Módszer) tisztítjuk, így #17 vegyületet (120 mg, 33%) kapunk; HPLC (Protokoll J): m/z 490,2 $[M+H]^+$, retenciós idő = 10,069 perc; $[\alpha]_D^{20} - 110$ (c 0,24, MeOH); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD), jellemző szignálok: δ 7,78 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,17-7,23 (m, 1H), 6,52-6,61 (br m, 1H), 3,62 (br dd, $J=15, 4$ Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,98-3,09 (br m, 1H), 2,53-2,64 (br m, 1H), 1,60-1,78 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,27 (d, $J=6,5$ Hz, 3H).

6B. Lépés (2*R*,3*R*)-3-metoxi-2-metil-*N*-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]-3-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]propanetioamid, trifluorecetsav-só (#18) előállítása. A B általános eljárás szerint #17 vegyületből (198 mg, 0,404 mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (6 ml, 0,07 mol/l) és trifluorecetsavból (2 ml) #18 vegyületet (185 mg, 91%) kapunk, amely további tisztítás nélkül felhasználható. LC-MS: m/z 390,1 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,57 perc; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,91 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 9,07-9,20 (br m, 1H), 7,86-8,00 (br m, 1H), 7,83 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 7,27-7,36 (m, 4H), 7,21-7,26 (m, 1H), 6,33 (ddd, $J=11,3, 8,3, 4,4$ Hz, 1H), 3,76-3,82 (m, 1H), 3,56 (dd, $J=14,6, 4,3$ Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,28 (dd, $J=14,6, 11,3$ Hz, 1H), 3,02-3,12 (br m, 1H), 2,89-3,00 (br m, 1H), 2,72-2,89 (m, 2H), 1,69-1,83 (br m, 1H), 1,43-1,58 (m, 2H), 1,20-1,33 (m, 1H), 1,22 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

7. Lépés (2*R*,3*R*)-3-metoxi-2-metil-*N*-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]-3-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]propanamid, trifluorecetsav-só (#19) előállítása. A B általános eljárás szerint #16 vegyületből (607 mg, 1,28 mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (10 ml, 0,13 mol/l) és trifluorecetsavból (2 ml) #19 vegyületet (640 mg, kvantitatív) kapunk, amely a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználható. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,96-9,07 (br m, 1H), 8,89 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,87-8,00 (br m, 1H), 7,80 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 4H), 7,20-7,27 (m, 1H), 5,43 (ddd, $J=11,3, 8,6, 4,2$ Hz, 1H), 3,42-3,50 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,04-3,14 (br m, 1H), 2,99 (dd, $J=14,2, 11,5$ Hz, 1H), 2,92-3,02 (m, 1H), 2,78-2,88 (br m, 1H), 2,34-2,42 (m, 1H), 1,73-1,84 (br m, 1H), 1,55-1,68 (m, 1H), 1,38-1,53 (m, 2H), 1,15 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).

(2*R*,3*R*)-3-Metoxi-2-metil-*N*-(2-feniletíl)-3-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]propanetioamid-hidrokloridsó (#23) és (2*R*,3*R*)-3-metoxi-2-metil-*N*-(2-feniletíl)-3-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]propanamid-hidrokloridsó (#24) előállítása



1A. *Lépés.* *tert*-butil-(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(2-feniletil) amino]propil]-pirrolidin-1-karboxilát (#20) előállítása. #11 vegyülethez (22 g, 77 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (383 ml, 0,2 mol/l) és *N,N*-dimetilformamidban (30 ml) diizopropiletilamint (26,9 ml, 153 mmol, 2 ekv.), 2-feniletilamint (11,6 ml, 91,9 mmol, 1,2 ekv.) és HATU reagenst (39,0 g, 99,5 mmol, 1,3 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 18 órán keresztül kevertetjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban (700 ml) felvesszük és egymás után 1 mol/l vízes sósavoldattal (2 x 200 ml) és sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket diklórmétánban felvesszük és szűrjük. A szűrletet szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 100% etil-acetát/heptán) tisztítjuk, így #20 vegyületet (24 g, 80%) kapunk fehéres szilárd anyag formájában. LC-MS: *m/z* 392,2 [*M*+2*H*⁺], 291,1 [(*M* - Boc)+*H*⁺], retenciós idő = 0,88 perc; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), feltételezhetően rotamerek keveréke: δ 7,80-7,89 (br m, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,15-7,23 (m, 3H), 3,72-3,82 és 3,55-3,62 (2 br m, összes 1H), 3,45-3,55 (br m, 1H), 3,31-3,44 (br m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,12-3,25 (br m, 1H), 2,98-3,12 (br m, 1H), 2,71 (t, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,09-2,19 (m, 1H), 1,71-1,83 (br m, 2H), 1,60-1,70 (br m, 1H), 1,49-1,60 (br m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,03 (d, *J*=6,8 Hz, 3H).

1B. *Lépés.* dipiridinium-1-ilpentatiodifoszfónát (#21) előállítása. Foszforos pentaszulfidot (4,45 g, 2,19 ml, 20 mmol, 1 ekv.) adagolunk piridinhez (56 ml, 0,36 mol/l) 80 °C hőmérsékleten, és az elegyet (115 °C) 1 órán keresztül refluxáljuk. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük, és a terméket szűrjük, így #21 vegyületet kapunk sárga szilárd anyag formájában (4,57 g, 60%); op.: 165-167 °C (bomlik); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,78-8,84 (m, 4H), 8,22-8,30 (m, 2H), 7,76-7,83 (m, 4H).

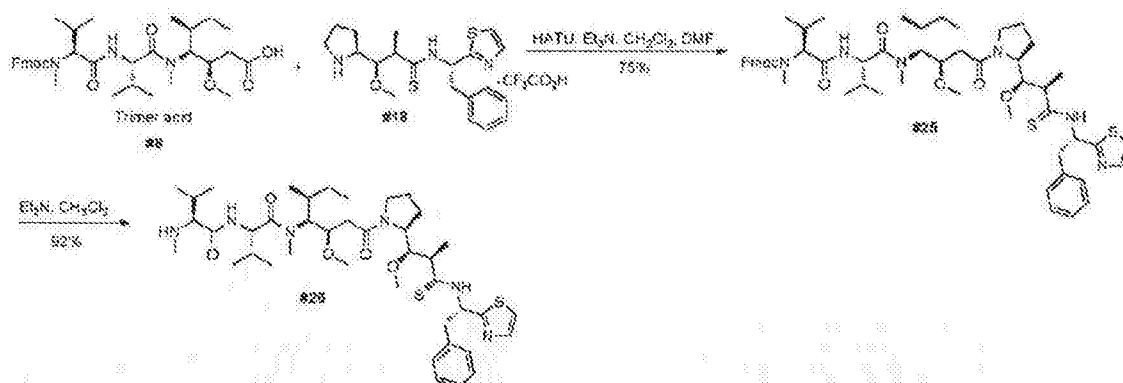
2A. *Lépés.* *tert*-butil-(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-[(2-feniletil)amino]-3-tioxopropil]-pirrolidin-1-karboxilát (#22) előállítása. #20 vegyület (1,200 g, 3,073 mmol, 1 ekv.) és #21 vegyület (1,40 g, 3,69 mmol, 1,2 ekv.) acetonitrilben (15 ml, 0,20 mol/l) felvett elegyét mikrohullám sugárzásnak tesszük ki 30 percen keresztül 100 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, etil-acetáttal (150 ml) hígítjuk, és egymás után 0,5 mol/l vízes sósavoldattal (100 ml) és sóoldat-

tal (2 x 50 ml) mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 20% - 80% etil-acetát/heptán) tisztítjuk, így **#22** vegyületet (670 mg, 54%) kapunk fehér viaszos szilárd anyag formájában; op.: 107-109 °C; LC-MS: m/z 407,4 $[M+H]^+$, 351,3 $[(M - 2\text{-metilprop-1-én})+H]^+$, 307,3 $[(M - \text{Boc})+H]^+$, retenciós idő = 0,99 perc; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN), feltételezhetően rotamerek keveréke: δ 8,28 (br s, 1H), 7,19-7,33 (m, 5H), 3,81-4,05 (br m, 2H), 3,60-3,81 (br m, 2H), 3,38-3,51 (br m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,02-3,17 (br m, 1H), 2,89-3,02 (m, 2H), 2,50-2,62 (br m, 1H), 1,71-1,85 (br m, 2H), 1,53-1,66 (br m, 2H), 1,45 (br s, 9H), 1,23 (d, $J=6,7$ Hz, 3H).

3. Lépés (2*R*,3*R*)-3-metoxi-2-metil-*N*-(2-feniletil)-3-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]propántioamid-hidrokloridsó (**#23**) előállítása. A C módszer szerint **#22** vegyületből (325 mg, 0,799 mmol, 1 ekv.), dioxánból (5 ml, 0,2 mol/l) és a 4 mol/l sósav/dioxán elegyből (4 ml, 16 mmol, 20 ekv.) **#23** vegyületet (274 mg, kvantitativ) kapunk fehér hab formájában; LC-MS: 308,2 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,55 perc.

2B. Lépés. (2*R*,3*R*)-3-metoxi-2-metil-*N*-(2-feniletil)-3-[(2*S*)-pirrolidin-2-il] propanamid-hidrokloridsó (**#24**) előállítása. **#20** vegyülethez (7,00 g, 17,9 mmol, 1 ekv.) dioxánban (50 ml, 0,36 mol/l) és metanolban (2 ml) 4 mol/l sósav/dioxán elegyet (20 ml, 80 mmol, 4,4 ekv.) adagolunk. Az elegyet 18 órán keresztül kevertetjük, majd bepároljuk. Így **#24** vegyületet (5,86 g, kvantitativ) kapunk gumi formájában, amely további tisztítás nélkül felhasználható; LC-MS: 292,2 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,47 perc.

Referenciapélda *N*-Metil-L-valil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (**#26**) előállítása



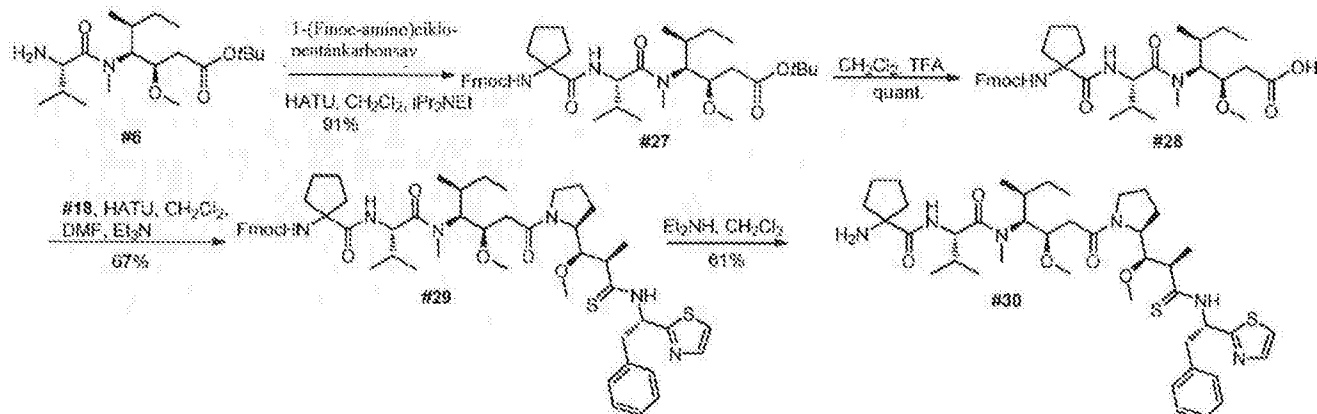
1. Lépés *N*-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-*N*-metil-L-valil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (**#25**) előállítása

A D általános eljárás szerint **#8** vegyületből (480 mg, 0,753 mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (10 ml, 0,07 mol/l), *N,N*-dimetilformamidból (2 ml), **#18** aminből (401 mg, 0,941 mmol, 1,25 ekv.), HATU reagensből (372 mg, 0,979 mmol, 1,3 ekv.) és trietilaminből (367 μl , 2,64 mmol, 3,5 ekv.) ki-

vánt nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 30% acetone/heptán) tisztítunk, így #25 vegyületet (711 mg, 75%) kapunk szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 1009,7 $[M+H]^+$, retenciós idő = 1,15 perc; HPLC (B protokoll): m/z 505,3 $[M+2H]^+/2$, retenciós idő = 10,138 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [10,54 (br d, $J=8$ Hz) és 10,81 (br d, $J=8$ Hz), összes 1H], 7,89 (br d, $J=7$ Hz, 2H), [7,80 (d, $J=3,3$ Hz) és 7,83 (d, $J=3,2$ Hz), összes 1H], [7,64 (d, $J=3,2$ Hz) és 7,69 (d, $J=3,2$ Hz), összes 1H], 7,62 (br d, $J=7$ Hz, 2H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 4H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,12-7,18 (m, 1H), 6,27-6,35 és 6,40-6,48 (2 m, összes 1H), [1,14 (d, $J=6,4$ Hz) és 1,17 (d, $J=6,3$ Hz), összes 3H].

2. Lépés *N*-metil-L-valil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#26) előállítása. Az A általános eljárás szerint #25 vegyületből (701 mg, 0,694 mmol) diklórmétánban (10 ml, 0,07 mol/l) és dietilaminból (10 ml) kivánt nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 10% metanol/diklórmétán) tisztítunk, így üvegszerű szilárd anyagot kapunk. Ehhez dietil-étert és heptánt adagolunk és az elegyet vákuumban bepároljuk, így #26 vegyületet (501 mg, 92%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. HPLC (A protokoll): m/z 787,4 $[M+H]^+$, retenciós idő = 7,229 perc, (tisztaság > 97%); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [10,54 (br d, $J=8$ Hz) és 10,81 (br d, $J=8$ Hz), összes 1H], [7,99 (br d, $J=9$ Hz) és 8,00 (br d, $J=9$ Hz), összes 1H], [7,80 (d, $J=3,3$ Hz) és 7,83 (d, $J=3,3$ Hz), összes 1H], [7,65 (d, $J=3,2$ Hz) és 7,69 (d, $J=3,3$ Hz), összes 1H], 7,29-7,34 (m, 2H), 7,19-7,28 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 1H), [6,31 (ddd, $J=11, 8, 4,5$ Hz) és 6,45 (ddd, $J=11,5, 8, 4,5$ Hz), összes 1H], [4,57 (dd, $J=8,9, 8,7$ Hz) és 4,63 (dd, $J=8,7, 8,7$ Hz), összes 1H], 3,16, 3,21, 3,24 és 3,25 (4 s, összes 6H), 2,96 és 3,03 (2 br s, összes 3H), [1,14 (d, $J=6,6$ Hz) és 1,17 (d, $J=6,4$ Hz), összes 3H].

N^2 -[(1-Aminociklopentil)karbonil]-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#30) előállítása



1. *Lépés* *tert*-butil-(3*R*,4*S*,5*S*)-4-[(*N*-[(1-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]amino}ciklopentil)karbonil]-*L*-valil)(metil)amino]-3-metoxi-5-metilheptanoát (#27) előállítás. #6 vegyület-hez (287 mg, 0,801 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (4 ml, 0,2 mol/l) 1-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]amino}ciklopentánkarbonsavat (309 mg, 0,879 mmol, 1,1 ekv.), diizopropiletilamint (281 µl, 1,60 mmol, 2 ekv.) és HATU reagenst (376 mg, 0,960 mmol, 1,2 ekv.) adagolunk. Az elegyet 18 órán keresztül kevertetjük, és etil-acetáttal (15 ml) hígítjuk. A reakcióelegyet 1 mol/l vizes sósavoldattal (2 x 5 ml) és sóoldattal (5 ml) mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket szilikagélen kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 60% etil-acetát/heptán) tisztítjuk, így kapunk #27 vegyületet (502 mg, 91%) kapunk fehér hab formájában. LC-MS: *m/z* 692,3 [*M*+*H*⁺], 714,3 [*M*+*Na*⁺], 636,3 [(*M* - 2-metilprop-1-én)+*H*⁺], retenciós idő = 1,13 perc; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), jellemző szignálok: δ 7,89 (br d, *J*=7,4 Hz, 2H), 7,67-7,75 (m, 2H), 7,60 (br s, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,21 (br d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,44-4,59 (m, 2H), 4,17-4,27 (m, 3H), 3,68-3,78 (br m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,88 (br s, 3H), 2,09-2,20 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

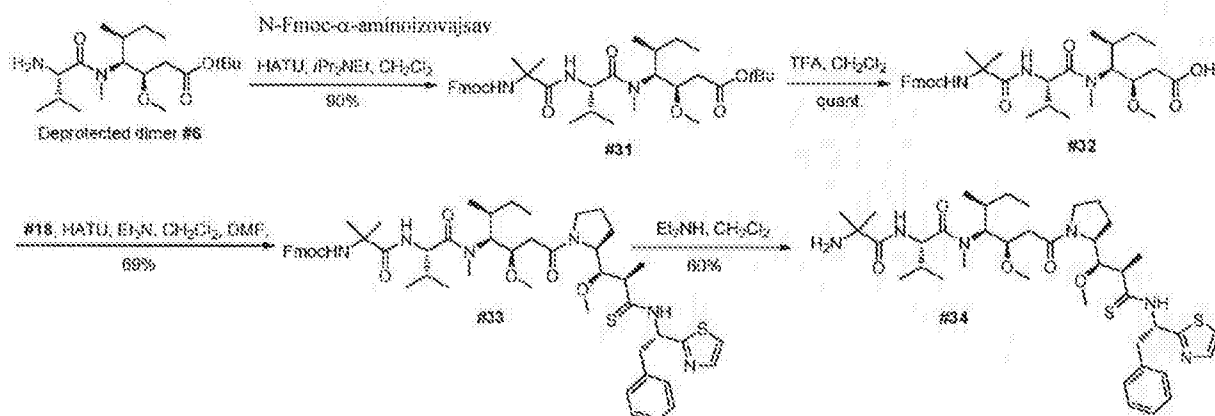
2. *Lépés* (3*R*,4*S*,5*S*)-4-[(*N*-[(1-[(977-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]amino}ciklopentil)karbonil]-*L*-valil)(metil)amino]-3-metoxi-5-metilheptánsav (#28) előállítás. #27 vegyület (500 mg, 0,723 mmol) diklórmétánban (7 ml, 0,1 mol/l) felvett oldatához trifluorecetsavat (3 ml) adagolunk. A reakcióelegy kezdetben narancsszínűvé változik, majd idővel elsötétedik. Az elegyet 18 órán keresztül kevertetjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így #28 vegyületet (460 mg, kvantitatív) kapunk sötétbarna üveg formájában, amely további tisztítás nélkül felhasználható. LC-MS: *m/z* 636,3 [*M*+*H*⁺].

3. *Lépés* *N*²-[(1-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]amino}ciklopentil)karbonil]-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-*L*-valinamid (#29) előállítás. A D általános eljárás szerint #28 vegyületből (50 mg, 0,079 mmol, 1 ekv.) diklórmétánból (3 ml, 0,03 mol/l), *N,N*-dimetilformamidból (0,5 ml), #18 aminból (44 mg, 0,087 mmol, 1,1 ekv.), trietilaminből (33,0 µl, 0,237 mmol, 3 ekv.) és HATU reagensből (36 mg, 0,95 mmol, 1,2 ekv.) kívánt nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélen kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 30% aceton/heptán) tisztítunk, így #29 vegyületet (59 mg, 67%) kapunk szilárd anyag formájában. LC-MS: *m/z* 1007,5 [*M*+*H*⁺], retenciós idő = 1,11 perc; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [10,54 (br d, *J*=8 Hz) és 10,80 (br d, *J*=8 Hz), összes 1H], 7,89 (br d, *J*=7 Hz, 2H), [7,80 (d, *J*=3,3 Hz) és 7,82 (d, *J*=3,1 Hz), összes 1H], 7,68-7,75 (m, 2H), [7,64 (d, *J*=3,2 Hz) és 7,68 (d, *J*=3,2 Hz), összes 1H], 7,38-7,44 (m, 2H), 7,27-7,36 (m, 4H), 7,12-7,25 (m, 4H), [6,30 (ddd, *J*=11, 8, 4,5 Hz) és 6,39-6,48 (m), összes 1H], [4,50 (br dd, *J*=8, 8 Hz) és 4,54-4,59 (m), összes 1H], 4,17-4,29 (m, 3H), 2,89 és 2,96 (2 br s, összes 3H), [1,13 (d, *J*=6,5 Hz) és 1,16 (d, *J*=6,4 Hz), összes 3H].

4. *Lépés* *N*²-[(1-aminociklopentil)karbonil]-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-

-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#30) előállítása. Az A általános eljárás szerint #29 vegyületből (54 mg, 0,054 mmol) diklórmétánból (6 ml, 0,9 mmol/l) és dietilaminból (4 ml) kívánt nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 10% metanol/diklórmétán) tisztítunk, így #30 vegyületet (26 mg, 61%) szilárd anyag formájában kapunk. HPLC (A Protokoll): retenciósi idő = 7,233 perc, m/z 785,4 $[M+H]^+$, (tisztaság > 72%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [10,54 (br d, $J=8$ Hz) és 10,82 (br d, $J=8$ Hz), összes 1H], 8,19-8,27 (m, 1H), [7,80 (d, $J=3,2$ Hz) és 7,83 (d, $J=3,2$ Hz), összes 1H], [7,65 (d, $J=3,3$ Hz) és 7,69 (d, $J=3,3$ Hz), összes 1H], 7,28-7,33 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 1H), [6,31 (ddd, $J=11, 8, 4,5$ Hz) és 6,44 (ddd, $J=11, 8, 4$ Hz), összes 1H], [4,53 (dd, $J=9, 8$ Hz) és 4,60 (dd, $J=9, 7,5$ Hz), összes 1H], 3,24 és 3,25 (2 s, összes 3H), 3,17 és 3,21 (2 s, összes 3H), 2,93 és 3,00 (2 br s, összes 3H), [1,14 (d, $J=6,5$ Hz) és 1,17 (d, $J=6,5$ Hz), összes 3H].

2-Metilalanil-N-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#34) előállítása



1. Lépés *N*[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-2-metilalanil-*N*[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-*tert*-butoxi-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#31) előállítása. #6 vegyület (70% tisztaság, 3,13 g, 6,1 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (40 ml, 0,15 mol/l) felvett oldatához *N*[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-2-metilalanint (1,99 g, 6,12 mmol, 1 ekv.), diizopropiletilamint (2,67 ml, 15,3 mmol, 2,5 ekv.) és HATU reagenst (2,79 g, 7,35 mmol, 1,2 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 18 órán keresztül kevertetjük, etil-acetáttal hígítjuk, 1 mol/l vizes sósavoldattal mossuk és sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk, majd szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 45% etil-acetát/heptán) tisztítjuk, így #31 vegyületet (3,65 g, 90%) kapunk szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 665,5 $[M+H]^+$, 688,5 $[M+Na]^+$, 610,5 $[(M - 2\text{-metilprop-1-én})+H]^+$; HPLC (C protokoll): retenciósi idő = 9,455 (tisztaság > 94%); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), jellemző szignálok: δ 7,89 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,67-7,74 (m, 2H), 7,39-7,48 (m, 3H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,29 (br d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,47-4,60 (br m, 1H), 4,47 (dd, $J=8,6, 8,0$ Hz, 1H), 4,18-4,28 (m, 3H), 3,69-3,79 (br m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,88 (br s, 3H), 2,15 (dd, $J=15,5, 9,3$ Hz,

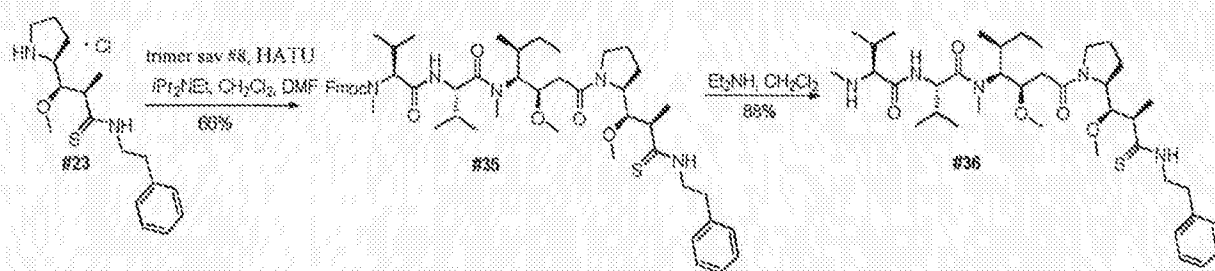
1H), 1,91-2,01 (m, 1H), 1,67-1,81 (br m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,36 (br s, 3H), 1,30 (s, 3H), 0,75 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,66-0,73 (br m, 3H).

2. *Lépés* *N*-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-2-metilalanil-*N*-[(2*R*,3*S*,4*S*)-1-karboxi-2-metoxi-4-metilhexán-3-il]-*N*-metil-L-valinamid (#32) előállítása. A B általános eljárás szerint #31 vegyületből (500 mg, 0,751 mmol) diklórmétánban (7 ml, 0,1 mol/l) és trifluorecetsavban (3 ml) #32 vegyületet kapunk üveg formájában (458 mg, kvantitatív), amely a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználható. LC-MS: m/z 611,4 [$M+2H^+$], 632,2 [$M+Na^+$], retenciós idő = 0,94 perc.

3. *Lépés* *N*-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-{[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il}-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#33) előállítása. A D általános eljárás szerint #32 vegyületből (53,0 mg, $\leq 0,083$ mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (4 ml, 0,02 mol/l), *N,N*-dimetilformamidból (1 ml), #18 aminosóból (43,8 mg, 0,0870 mmol, 1 ekv.), trietilaminből (36 μ l, 0,26 mmol, 3 ekv.) és HATU reagensből (39,5 mg, 0,104 mmol, 1,2 ekv.) kívánt nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 30% aceton/heptán) tisztítunk, így #33 vegyületet (60 mg, 69% két lépésben) kapunk. LC-MS: m/z 981,4 [$M+H^+$], retenciós idő = 1,090 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [10,54 (br d, $J=8$ Hz) és 10,80 (br d, $J=8$ Hz), összes 1H], 7,86-7,91 (m, 2H), [7,80 (d, $J=3,3$ Hz) és 7,82 (d, $J=3,3$ Hz), összes 1H], 7,68-7,74 (m, 2H), [7,64 (d, $J=3,2$ Hz) és 7,68 (d, $J=3,3$ Hz), összes 1H], 7,38-7,44 (m, 2H), 7,20-7,36 (m, 6H), 7,12-7,17 (m, 1H), 6,27-6,34 és 6,40-6,47 (2 m, összes 1H), 3,22 és 3,24 (2 s, összes 3H), 3,14 és 3,18 (2 s, összes 3H), 2,90 és 2,97 (2 br s, összes 3H), 1,37 (br s, 3H), 1,31 (2 br s, összes 3H), [1,13 (d, $J=6,6$ Hz) és 1,16 (d, $J=6,5$ Hz), összes 3H].

4. *Lépés* 2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-{[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il}-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#34) előállítása. Az A általános eljárás szerint #33 vegyületből (55 mg, 0,055 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (6 ml, 0,009 mol/l) és dietilaminban (4 ml) kívánt nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 5% metanol/diklórmétán) tisztítunk, így #34 vegyületet (25 mg, 60%) kapunk szilárd anyag formájában. HPLC (A protokoll): m/z 759,4 [$M+H^+$], retenciós idő = 7,088 perc, (tisztaság > 75%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [10,54 (br d, $J=8$ Hz) és 10,81 (br d, $J=8$ Hz), összes 1H], 8,01-8,08 (m, 1H), [7,80 (d, $J=3,1$ Hz) és 7,83 (d, $J=3,3$ Hz), összes 1H], [7,65 (d, $J=3,2$ Hz) és 7,69 (d, $J=3,2$ Hz), összes 1H], 7,29-7,33 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 1H), 6,27-6,35 és 6,40-6,48 (2 m, összes 1H), [4,49 (dd, $J=9, 8$ Hz) és 4,56 (dd, $J=9, 8$ Hz), összes 1H], 3,24 és 3,25 (2 s, összes 3H), 3,17 és 3,21 (2 s, összes 3H), 2,92 és 2,99 (2 br s, összes 3H), 1,20 és 1,21 (2 s, összes 3H), 1,12 és 1,13 (2 s, összes 3H), 0,75-0,81 (m, 3H).

Referenciapélda *N*-metil-L-valil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-{(2-fenilet)amino}-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il}-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#36) előállítása

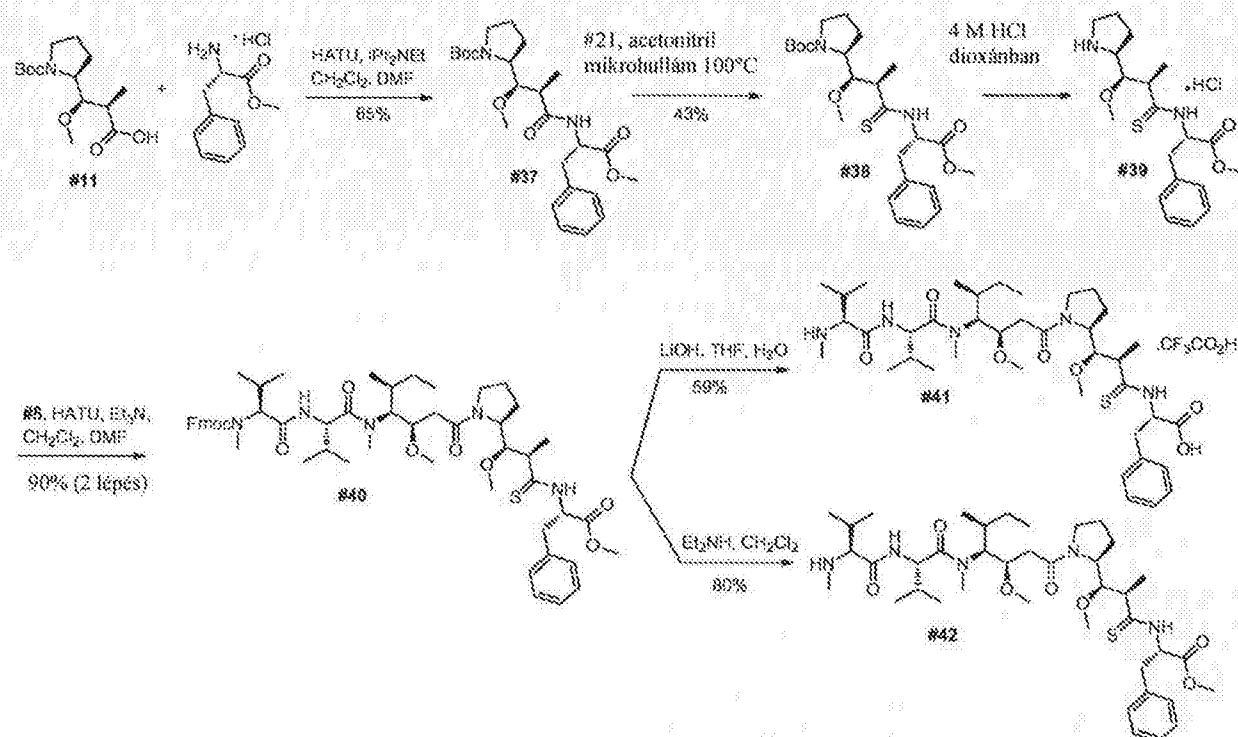


1. Lépés *N*-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-*N*-metil-L-valil-*N*-{(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-[(2-feniletil)amino]-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il}-*N*-metil-L-valinamid (#35) előállítása. #23 vegyület (337 mg, 0,983 mmol, 1 ekv.) diklórmetánban (8 ml, 0,1 mol/l) és *N,N*-dimetilformamidban (1 ml) felvett elegyéhez #8 vegyületet (564 mg, 0,885 mmol, 0,9 ekv.), diizopropiletilamint (383 mg, 2,95 mmol, 3 ekv.) és HATU reagenst (472 mg, 1,18 mmol, 1,2 ekv.) adagolunk. 2 óra elteltével a reakcióelegyet diklórmetánnal hígítjuk, egymás után 0,1 mol/l vizes sósavval és sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot reverz fázisú kromatográfiásan (Eljárás G) tisztítjuk, így #35 vegyületet (600 mg, 66%) kapunk; LC-MS: m/z 926,6 $[M+H]^+$, retenciós idő = 1,16 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [9,94 (br t, $J=5$ Hz) és 10,16-10,23 (br m), összes 1H], 7,90 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), [7,71 (br d, $J=7$ Hz) és 8,06 (br d, $J=8$ Hz), összes 1H], 7,60-7,65 (m, 2H), 7,41 (br dd, $J=7, 7$ Hz, 2H), 7,15-7,36 (m, 7H), 3,29 (s, 3H), 1,16-1,22 (m, 3H).

2. Lépés *N*-metil-L-valil-*N*-{(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-[(2-feniletil)amino]-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il}-*N*-metil-L-valinamid (#36) előállítása. Az A általános eljárás szerint #35 vegyületből (465 mg, 0,502 mmol, 1 ekv.) diklórmetánban (5 ml, 0,1 mol/l) és dietilaminban (5 ml) kívánt nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 10% metanol/diklórmetán) tisztítunk, így #36 vegyületet (310 mg, 88%) kapunk szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 704,6 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,74 perc; HRMS: m/z calculated for $C_{38}H_{66}N_5O_5S$: 704,4779, found: 704,477 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ 7,23-7,30 (m, 4H), 7,15-7,22 (m, 1H), [4,68 (d, $J=8,6$ Hz) és 4,74 (d, $J=8,0$ Hz), összes 1H], 3,39 és 3,40 (2 s, összes 3H), 3,12 és 3,22 (2 br s, összes 3H), [2,82 (d, $J=6,0$ Hz) és 2,84 (d, $J=6,0$ Hz), összes 1H], 2,29 és 2,30 (2 s, összes 3H), [1,27 (d, $J=6,8$ Hz) és 1,29 (d, $J=6,6$ Hz), összes 3H], [0,84 (t, $J=7,4$ Hz) és 0,87 (t, $J=7,4$ Hz), összes 3H].

Referenciapélda *N*-metil-L-valil-*N*-{(3*R*,4*S*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-[(1*S*)-1-karboxi-2-feniletil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il}-*N*-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#41) és Referenciapélda *N*-Metil-L-valil-*N*-{(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-3-[(2*S*)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-

**-il]amino]-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
(#42) előállítása**



1. Lépés metil-N-((2*R*,3*R*)-3-[(2*S*)-1-(*tert*-butoxikarbonil)pirrolidin-2-il]-3-metoxi-2-metilpropánóil)-L-fenilalaninát (#37) előállítása. #11 vegyület (2,7 g, 9,4 mmol, 1 ekv.) diklórmetánban (30 ml, 0,3 mol/l) és *N,N*-dimetilformamidban (3 ml) felvett elegyéhez diizopropiletilamint (3,30 ml, 18,8 mmol, 2 ekv.), L-fenilalanin-metil-észter-hidrokloridot (2,03 g, 9,40 mmol, 1,2 ekv.) és HATU reagenst (4,79 g, 12,2 mmol, 1,3 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 18 órán keresztül kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban (100 ml) felvesszük és egymás után 1 mol/l sósavval (2 x 50 ml) és sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket diklórmetánban felvesszük és szűrjük. A szűrletet szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 100% etil-acetát/heptán) tisztítjuk, így #37 vegyületet (2,76 g, 65%) kapunk fehéres szilárd anyag formájában. LC-MS: *m/z* 449,3 [*M*+*H*⁺], 349,2 [(*M* - Boc)+*H*⁺] retenció idő = 0,88 perc; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ 8,28 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,14-7,29 (m, 5H), 4,50 (ddd, *J*=10,9, 8,1, 4,4 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,15-2,24 (m, 1H), 1,56-1,76 (m, 2H), 1,31-1,55 (m, 11H), 1,02 (d, *J*=6,6 Hz, 3H).

2. Lépés metil-N-((2*R*,3*R*)-3-[(2*S*)-1-(*tert*-butoxikarbonil)pirrolidin-2-il]-3-metoxi-2-metilpropánóil)-L-fenilalaninát (#38) előállítása. #37 vegyület (1,52 g, 3,39 mmol, 1 ekv.) és a #21 vegyület (1,68 g, 4,41 mmol, 1,3 ekv.) acetonitrilben (12 ml, 0,28 mol/l) felvett elegyét mikrohullámú sugárzásnak tesszük ki 100 °C hőmérsékleten 1 órán keresztül. A reakcióelegyet víz és etil-acetát között megosztjuk. A vizes réteget etil-acetáttal visszaextraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 10%

vizes citromsav-oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A terméket kevés etil-acetátban oldjuk és szilíciumdioxidon vákuumban bepároljuk. Szilikagélen kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 30% etil-acetát/heptán) tisztítjuk, így **#38** vegyületet (680 mg, 43%) kapunk; LC-MS: m/z 465,2 $[M+H]^+$, 487,3 $[M+Na]^+$, 365,2 $[(M - Boc)+H]^+$, retenciós idő = 0,97 perc; HPLC (B protokoll): 465,2 $[M+H]^+$, 487,2 $[M+Na]^+$, 365,2 $[(M - Boc)+H]^+$, retenciós idő = 7,444 perc (tisztaság > 98%); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ 10,23 (br d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,17-7,28 (m, 5H), 5,24 (ddd, $J=11, 7,5, 4,5$ Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,21 (dd, $J=14,3, 4,4$ Hz, 1H), 3,07 (dd, $J=14,2, 11,2$ Hz, 1H), 2,65-2,74 (m, 1H), 1,54-1,71 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,17 (d, $J=6,4$ Hz, 3H).

3. *Lépés* metil-N-[(2*R*,3*R*)-3-metoxi-2-metil-3-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]propántioil]-L-fenilalaninát, hidroklorid-só (**#39**) előállítása. A C általános eljárás szerint 0°C hőmérsékleten **#38** vegyületből (660 mg, 1,42 mmol, 1 ekv.), dioxánból (10 ml, 0,14 mol/l) és 4 mol/l sósav/dioxán elegyből (20 ml, 80 mmol, 60 ekv.) **#39** vegyületet (590 mg) kapunk fehéres szilárd anyag formájában, amely a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználható. LC-MS: m/z 365,2 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,58 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 9,42-9,54 (br m, 1H), 8,21-8,33 (br m, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 5,25 (ddd, $J=11,1, 7,6, 4,4$ Hz, 1H), 3,76 (dd, $J=8,9, 3,0$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,24 (dd, $J=14,2, 4,5$ Hz, 1H), 3,13 (dd, $J=14,3, 11,0$ Hz, 1H), 2,93-3,09 (m, 3H), 2,85-2,93 (m, 1H), 1,72-1,84 (m, 1H), 1,36-1,60 (m, 3H), 1,22 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

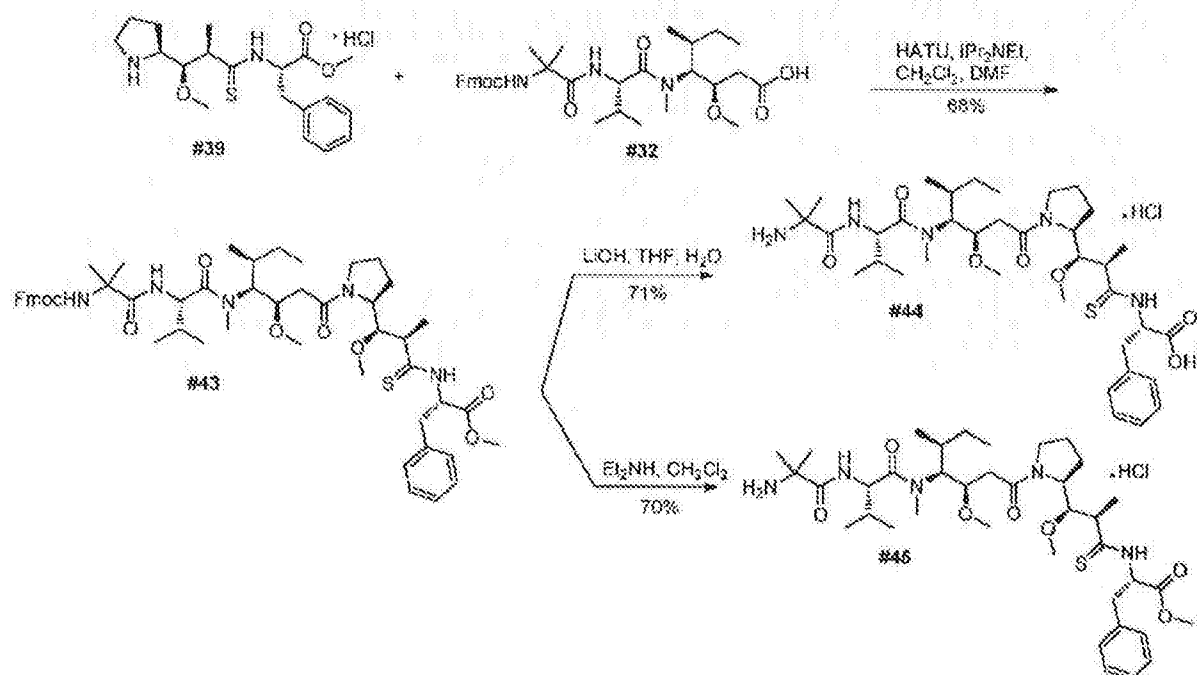
4. *Lépés* N-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-N-metil-L-valil-N-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-3-[(2*S*)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (**#40**) előállítása. A D általános eljárás szerint **#8** vegyületből (247 mg, 0,387 mmol, 1 ekv.), **#39** vegyületből (186 mg, $\leq 0,450$ mmol, 1,2 ekv.), diklórmétánból (10 ml, 0,04 mol/l), *N,N*-dimetilformamidből (2 ml), HATU reagensből (176 mg, 0,464 mmol, 1,2 ekv.) és trietilaminből (189 μ l, 1,35 mmol, 3,5 ekv.) kívánt nyers-terméket kapunk, amelyet szilikagélen kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 25% aceton/heptán) tisztítunk, így **#40** vegyületet (410 mg, 90% két lépésben) kapunk fehéres szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 984,7 $[M+H]^+$, 1006,7 $[M+Na]^+$, retenciós idő = 1,15 perc; HPLC (C protokoll): retenciós idő = 9,683 perc (tisztaság > 99%); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [10,19 (br d, $J=7$ Hz) és 10,49 (br d, $J=8$ Hz), összes 1H], 7,90 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,14-7,28 (m, 5H), [5,20 (ddd, $J=11, 7, 4$ Hz) és 5,35-5,43 (m), összes 1H], 3,65 és 3,69 (2 s, összes 3H), [1,15 (d, $J=6,5$ Hz) és 1,18 (d, $J=6,4$ Hz), összes 3H].

5A. *Lépés* N-metil-L-valil-N-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-[(1*S*)-1-karboxi-2-feniletil]-amino]-1-metoxi-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (**#41**) előállítása. A **#40** vegyület (401 mg, 0,407 mmol, 1 ekv.) tetrahydrofuranban (10 ml, 0,03 mol/l) felvett oldatához lítium-hidroxid (24,4 mg, 1,02 mmol, 2,5 ekv.) vízben (5 ml) felvett oldatát adagoljuk, 4 óra elteltével a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk,

és heptánnal háromszor azeotróp desztilláljuk. A nyersterméket dimetil-szulfoxidban (7 ml) oldjuk, és reverz fázisú kromatográfiásan (C módszer, 7-szer 1 ml befecskendezés) tisztítjuk. A megfelelő frakciókat bepároljuk (Genevac), majd kevés diklórmétán eleggyel hígítjuk. Az elegyet vákuumban bepároljuk. A kapott üvegszerű szilárd anyagot dietil-éterben felvesszük, majd heptánt adagolunk hozzá, és az elegyet vákuumban bepároljuk. Így **#41** vegyületet (180 mg, 59%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 748,6 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,68 perc; HPLC (A protokoll): 748,4 $[M+H]^+$, retenciós idő = 6,922 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ 12,9 és 13,1 (2 v br s, összes 1H), [10,12 (br d, $J=8$ Hz) és 10,45 (br d, $J=8$ Hz), összes 1H], 8,75-8,90 (m, 2H), 8,62-8,73 (br m, 1H), 7,13-7,29 (m, 5H), [5,20 (ddd, $J=11$, 7,5, 4 Hz) és 5,40 (ddd, $J=11$, 5, 8, 4 Hz), összes 1H], 4,55-4,73 (m, 2H), 3,23 és 3,25 (2 s, összes 3H), 3,16 és 3,18 (2 s, összes 3H), 2,97 és 3,01 (2 br s, összes 3H), 1,13-1,20 (m, 3H), 0,73-0,81 (m, 3H).

5B. Lépés *N*-metil-L-valil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-3-[(2*S*)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (**#42**) előállítása. Az A általános eljárás szerint **#40** vegyületből (561 mg, 0,570 mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (10 ml, 0,057 mol/l) és dietilaminből (10 ml) **#42** vegyületet (348 mg, 80%) kapunk fehér szilárd anyag formájában szilikagélen kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 10% metanol/diklórmétán) tisztítva. LC-MS: m/z 762,7 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,74 perc; HPLC (A protokoll): 762,4 $[M+H]^+$, retenciós idő = 7,315 perc (tisztaság > 95%); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [10,20 (br d, $J=7,5$ Hz) és 10,50 (br d, $J=8$ Hz), összes 1H], 7,95-8,03 (m, 1H), 7,15-7,29 (m, 5H), [5,20 (ddd, $J=11$, 7,5, 5 Hz) és 5,39 (ddd, $J=11$, 7,5, 4 Hz, összes 1H)], [4,57 (dd, $J=8,8$, 8,7 Hz) és 4,61 (dd, $J=8,7$, 8,6 Hz), összes 1H], 3,65 és 3,69 (2 s, összes 3H), 3,24 és 3,25 (2 s, összes 3H), 3,16 és 3,17 (2 s, összes 3H), 2,96 és 2,99 (2 br s, összes 3H), 2,69-2,79 (m, 1H), 2,62-2,68 (m, 1H), 2,14 és 2,15 (2 br s, összes 3H), [1,15 (d, $J=6,6$ Hz) és 1,18 (d, $J=6,5$ Hz), összes 3H], [0,75 (t, $J=7,4$ Hz) és 0,76 (t, $J=7,3$ Hz), összes 3H].

2-Metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-[(1*S*)-1-karboxi-2-feniletill]amino]-1-metoxi-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid-hidrokloridsó (#44**) és 2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-3-[(2*S*)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid-hidrokloridsó (**#45**) előállítása**



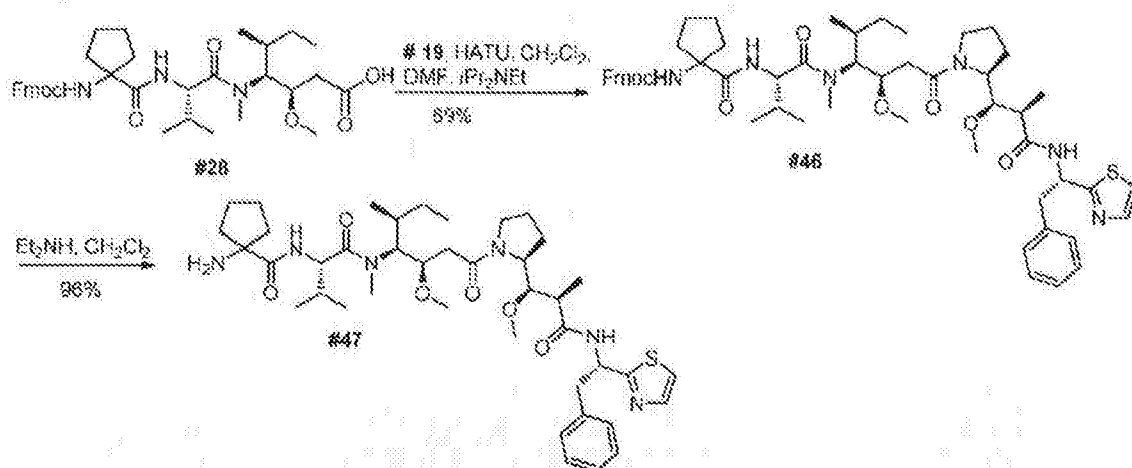
1. Lépés *N*-[(9*H*-fluorén-9-ylmetoxi)karbonil]-2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-3-[(2*S*)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino}-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (**#43**) előállítása. **#32** vegyület (321 mg, 0,881 mmol, 1 ekv.) diklórmetánban (5 ml, 0,1 mol/l) és *N,N*-dimetilformamidban (1 ml) felvett oldatához **#39** vegyületet (484 mg, <0,769 mmol, 0,9 ekv.), HATU reagenst (353 mg, 0,881 mmol, 1 ekv.) és diizopropiletilamint (463 µl, 2,64 mmol, 3 ekv.) adagolunk. Az elegyet 18 órán keresztül kevertetjük, majd diklórmetánnal hígítjuk, vízzel és sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban szilíciumdioxidon bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 30% aceton/heptán) tisztítjuk, így **#43** vegyületet (574 mg, 68% két lépésben) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS: *m/z* 956,6 [M+H]⁺, retenciós idő = 4,49 perc; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ 7,80 (d, *J*=7,5 Hz, 2H), 7,64-7,72 (m, 2H), 7,16-7,35 (m, 7H), [5,43 (dd, *J*=11, 4,5 Hz) és 5,58 (dd, *J*=11,5, 4 Hz), összes 1H], 3,72 és 3,75 (2 s, összes 3H), 3,34 és 3,35 (2 s, összes 3H), 3,26 és 3,29 (2 s, összes 3H), 3,05 és 3,11 (2 br s, összes 3H), 1,39 és 1,40 (2 s, összes 3H), [1,24 (d, *J*=6,7 Hz) és 1,29 (d, *J*=6,4 Hz), összes 3H].

2A. Lépés 2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-[(1*S*)-1-karboxi-2-fenil-etil]amino}-1-metoxi-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid-hidrokloridó (**#44**) előállítása. **#43** vegyület (100 mg, 0,105 mmol, 1 ekv.) tetrahidrofuránban (5 ml, 0,02 mol/l) felvett oldatához lítium-hidroxid (10 mg, 0,417 mmol, 3 ekv.) vízben (3 ml) felvett oldatát adagoljuk. 3 óra elteltével a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és reverz fázisú kromatográfiásan (C módszer) tisztítjuk. A kapott trifluoecetsav-sót metanolban oldjuk 4 mol/l sósav/dioxán eleggy kezeljük, és vákuumban bepároljuk, így **#44** vegyületet (56 mg, 71%)

kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 720,6 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,67 perc; HPLC (D protokoll): retenciós idő = 8,851 perc; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ 7,17-7,31 (m, 5H), 3,34 és 3,35 (2 s, összes 3H), 3,10 és 3,16 (2 br s, összes 3H), 1,62 és 1,64 (2 s, összes 3H), 1,53 és 1,55 (2 s, összes 3H), [1,26 (d, $J=6,5$ Hz) és 1,30 (d, $J=6,5$ Hz), összes 3H], 0,84-0,91 (m, 3H).

2B. Lépés 2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-3-[(2*S*)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid-hidrokloridsó (#45) előállítása. Az A általános eljárás szerint #43 vegyületből (176 mg, 0,184 mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (4 ml, 0,05 mol/l) és dietilaminból (4 ml) kívánt nyersterméket kapunk, amit reverz fázisú kromatográfián (C módszer) tisztítunk. A kapott trifluorecetsav-sót metanolban oldjuk, 4 mol/l dioxán/sósav eleggyel kezeljük, és vákuumban bepároljuk. Így #45 vegyületet (100 mg, 70%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 734,6 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,72 perc; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ 7,18-7,31 (m, 5H), 5,41-5,47 és 5,55-5,62 (2 m, összes 1H), 3,73 és 3,76 (2 s, összes 3H), 3,35 és 3,36 (2 s, összes 3H), 3,10 és 3,15 (2 br s, összes 3H), 1,62 és 1,64 (2 s, összes 3H), 1,53 és 1,55 (2 s, összes 3H), [1,25 (d, $J=6,6$ Hz) és 1,29 (d, $J=6,5$ Hz), összes 3H], 0,84-0,91 (m, 3H).

N^2 -[(1-Aminociklopentil)karbonil]-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#47) előállítása

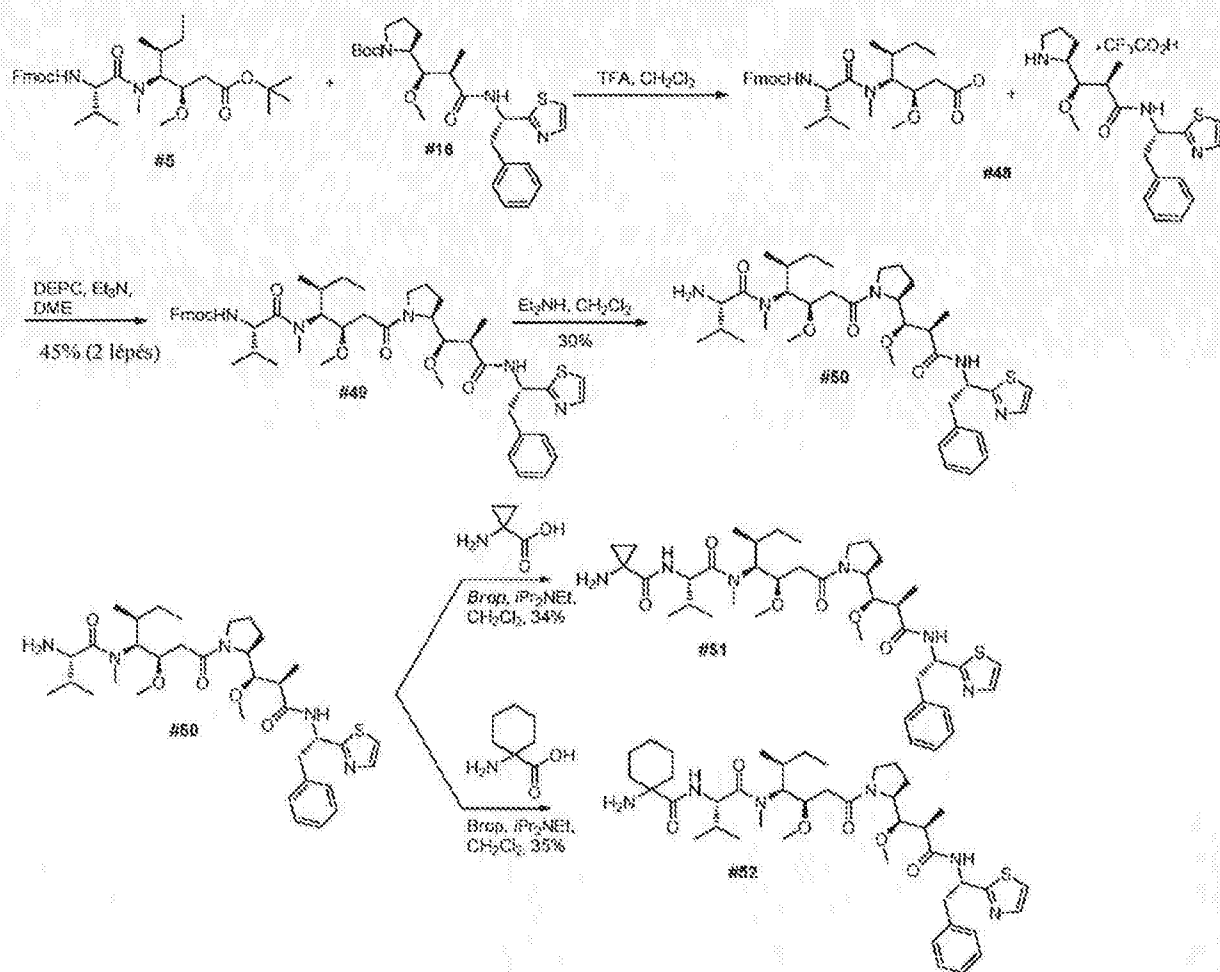


1. Lépés N^2 -[(1-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]amino)ciklopentil-karbonil]-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#46) előállítása. A #19 vegyület (353 mg, 0,944 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (10 ml, 0,094 mol/l) felvett oldatához #28 vegyületet (600 mg, 0,944 mmol, 0,9 ekv.), diizopropiletilamint (498 μ l, 2,83 mmol, 3 ekv.) és HATU reagenst (444 mg, 1,13 mmol, 1,2 ekv.) adagolunk. Az elegyet két napon keresztül kevertet-

jük, majd vákuumban bepároljuk és a maradékot etil-acetáttal (60 ml) hígítjuk, 1 mol/l vizes sósavoldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot diklórmétánnal hígítjuk és szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson szilícium-dioxidon bepároljuk, és szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 40% - 100% etil-acetát/heptán) tisztítjuk, így #46 vegyületet (644 mg, 69%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 991,8 $[M+H]^+$, retenciósi idő = 1,07 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ 7,89 (br d, $J=7,4$ Hz, 2H), [7,77 (d, $J=3,3$ Hz) és 7,79 (d, $J=3,3$ Hz), összes 1H], 7,66-7,76 (m, 2H), [7,62 (d, $J=3,3$ Hz) és 7,65 (d, $J=3,3$ Hz), összes 1H], 7,37-7,44 (m, 2H), 7,11-7,36 (m, 7H), [5,38 (ddd, $J=11, 8, 4$ Hz) és 5,48-5,57 (m), összes 1H], 3,13, 3,17, 3,18 és 3,24 (4 s, összes 6H), 2,90 és 3,00 (2 br s, összes 3H), [1,05 (d, $J=6,6$ Hz) és 1,09 (d, $J=6,8$ Hz), összes 3H].

2. *Lépés* N^2 -[(1-aminociklopentil)karbonil]- N -[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]- N -metil-L-valinamid (#47) előállítása. A #46 vegyület (500 mg, 0,504 mmol, 1 ekv.) tetrahidrofuranban (8 ml, 0,06 mol/l) elegyéhez dietilamint (4 ml) adagolunk. A reakcióelegyet 18 órán keresztül kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk és a maradékot szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 10% metanol/diklórmétán) tisztítjuk, így #47 vegyületet (374 mg, 96%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 769,6 $[M+H]^+$, retenciósi idő = 0,70 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [8,64 (br d, $J=8,4$ Hz) és 8,87 (br d, $J=8,6$ Hz), összes 1H], [8,22 (br d, $J=9,4$ Hz) és 8,26 (br d, $J=9,4$ Hz), összes 1H], [7,77 (d, $J=3,3$ Hz) és 7,80 (d, $J=3,3$ Hz), összes 1H], [7,63 (d, $J=3,1$ Hz) és 7,66 (d, $J=3,3$ Hz), összes 1H], 7,13-7,31 (m, 5H), [5,39 (ddd, $J=11,1, 8,5, 4,2$ Hz) és 5,54 (ddd, $J=11,7, 8,8, 4,1$ Hz), összes 1H], [4,53 (dd, $J=9,2, 7,6$ Hz) és 4,64 (dd, $J=9,2, 6,6$ Hz), összes 1H], 3,16, 3,20, 3,21 és 3,25 (4 s, összes 6H), 2,93 és 3,03 (2 br s, összes 3H), [1,05 (d, $J=6,8$ Hz) és 1,10 (d, $J=6,6$ Hz), összes 3H], 0,73-0,80 (m, 3H).

N^2 -[(1-Aminociklopropil)karbonil]- N -[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]- N -metil-L-valinamid (#51) és 1-amino- N -[(2*S*)-1-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]amino]-3-metil-1-oxobutan-2-il]ciklohexánkarboxamid (#52) előállítása



1. Lépés (2*R*,3*R*)-3-metoxi-2-metil-*N*-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]-3-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]propanamid-trifluorecetsav-só és (3*R*,4*S*,5*S*)-4-[(*N*-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-*L*-valil](metil)amino]-3-metoxi-5-metilheptánsav (**#48**) előállítása. A **#16** vegyület (1,0 g, 2,11 mmol, 1 ekv.) és az **#5** vegyület (1,22 g, 2,11 mmol, 1 ekv.) diklórmetánban (20 ml, 0,1 mol/l) felvett oldathoz 0°C hőmérsékleten trifluorecetsavat (6 ml) adagolunk. Az elegyet 3 órán keresztül reagáltatjuk, majd vákuumban bepároljuk, így **#48** keveréket (1,8 g) kapunk, amely a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználható; LC-MS (Protokoll K): *m/z* 374,2 [M+H⁺], retenciós idő = 2,093 perc, 525,2 [M+H⁺], retenciós idő = 4,875 perc.

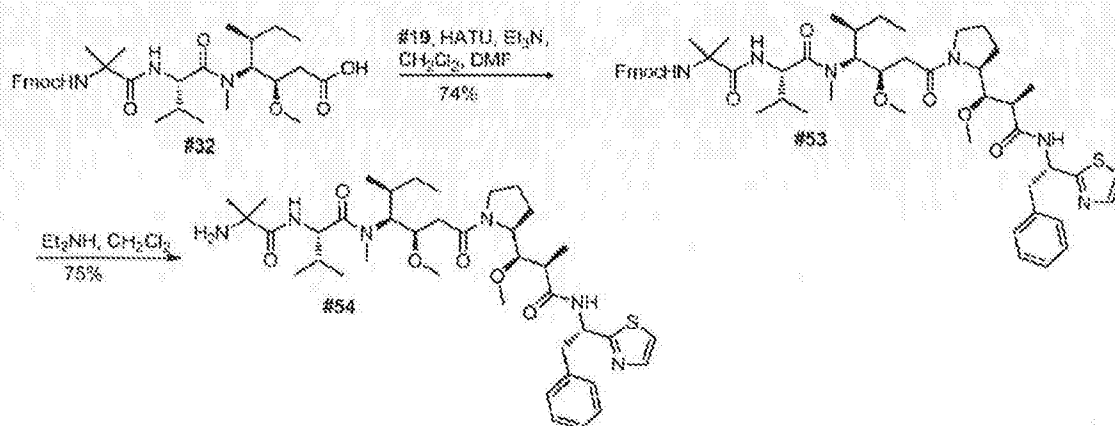
2. Lépés *N*²-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-*L*-valinamid (**#49**) előállítása. A **#48** keverék (1,8 g, ≤2,1 mmol, 1 ekv.) és dietil-ciánofoszfónát (DEPC) (0,51 g, 3,2 mmol, 1,5 ekv.) 1,2-dimetoxietánban (30 ml, 0,07 mol/l) felvett oldathoz 0°C hőmérsékleten trietilamint (1,47 ml, 10,6 mmol, 5 ekv.) adagolunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk és a maradékot szilikagélén kromatográfiásan (10% - 50% etil-acetát/ petroléter) tisztítjuk, így **#49** vegyületet (0,8 g, 45%) kapunk. R_f0,6 (10% metanol/diklórmetán); LC-MS (Protokoll K): *m/z* 881,3 [M+H⁺], 903,3 [M+Na⁺], retenciós idő = 4,837 perc.

3. *Lépés* *N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#50) előállítása. Az A általános eljárás szerint #49 vegyületből (0,70 g, 0,79 mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (15 ml, 0,05 mol/l) és dietilaminból (10 ml) #50 vegyületet (160 mg, 30%) kapunk szilikagélén kromatográfián (Gradiens: 0% - 5% metanol/diklórmétán) tisztítva. *R_f* 0,4 (10% metanol/diklórmétán); LC-MS (K Protokoll): *m/z* 658,3 [M+H⁺], 680,3 [M+Na⁺], retenciós idő = 2,760 perc.

4.4. *Lépés* *N*²-[(1-aminociklopropil)karbonil]-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#51) előállítása. Az #50 vegyület (100 mg, 0,15 mmol, 1 ekv.), brómtrisz(dimetilamino)foszfónium-hexafluorfoszfát (Brop, 70 mg, 0,18 mmol, 1,2 ekv.) és diizopropiletilamin (0,08 ml, 0,45 mmol, 3 ekv.) diklórmétánban (15 ml, 0,01 mol/l) felvett oldatához 0°C hőmérsékleten 1-aminociklopropánkarbonsavat (18 mg, 0,18 mmol, 1,2 ekv.) adagolunk. 2 óra elteltével a reakciót vízzel megállítjuk, és kétszer etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatográfián (Gradiens: 0% - 5% metanol/diklórmétán) tisztítjuk, így #51 vegyületet (45 mg, 34%) kapunk. *R_f* 0,5 (10% metanol/diklórmétán). LC-MS (L Protokoll): *m/z* 741,44 [M+H⁺]; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [8,64 (br d, *J*=8 Hz) és 8,88 (br d, *J*=8 Hz), összes 1H], [8,16 (br d, *J*=9 Hz) és 8,22 (br d, *J*=10 Hz), összes 1H], [7,77 (d, *J*=3,5 Hz) és 7,79 (d, *J*=3,5 Hz), összes 1H], [7,63 (d, *J*=3,5 Hz) és 7,65 (d, *J*=3 Hz), összes 1H], 7,10-7,32 (m, 5H), 5,33-5,60 (m, 1H), 3,16, 3,20, 3,21 és 3,26 (4 s, összes 6H), 2,93 és 3,02 (2 br s, összes 3H), [1,05 (d, *J*=6,3 Hz) és 1,10 (d, *J*=6,3 Hz), összes 3H].

4B. *Lépés* 1-amino-*N*-[(2*S*)-1-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il](metil)amino}-3-metil-1-oxobutan-2-il]ciklohexánkarboxamid (#52) előállítása. Az #50 vegyület (120 mg, 0,18 mmol, 1 ekv.), Brop (84 mg, 0,21 mmol, 1,2 ekv.) és diizopropiletilamin (0,1 ml, 0,54 mmol, 3 ekv.) diklórmétánban (15 ml, 0,009 mol/l) felvett oldatához 0°C hőmérsékleten 1-aminociklohexánkarbonsavat (31 mg, 0,21 mmol, 1,2 ekv.) adagolunk. 2 óra elteltével a reakciót vízzel megállítjuk, és az elegyet kétszer etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatográfián (Gradiens: 0% - 5% metanol/diklórmétán) tisztítjuk, így #52 vegyületet (50 mg, 35%) kapunk. *R_f* 0,6 (10% metanol/diklórmétán). LC-MS (K Protokoll): *m/z* 783,79 [M+H⁺]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [8,64 (br d, *J*=8 Hz) és 8,87 (br d, *J*=9 Hz), összes 1H], 8,18-8,28 (m, 1H), [7,77 (d, *J*=3,5 Hz) és 7,80 (d, *J*=3,3 Hz), összes 1H], [7,63 (d, *J*=3,3 Hz) és 7,66 (d, *J*=3,3 Hz), összes 1H], 7,12-7,31 (m, 5H), 5,35-5,43 és 5,49-5,57 (2 m, összes 1H), [4,51 (dd, *J*=9, 8 Hz), és 4,61 (dd, *J*=9, 7 Hz), összes 1H], 3,16, 3,19, 3,21 és 3,25 (4 s, összes 6H), 2,93 és 3,02 (2 br s, összes 3H), [1,05 (d, *J*=6,8 Hz) és 1,10 (d, *J*=6,8 Hz), összes 3H].

2-Metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#54) előállítása

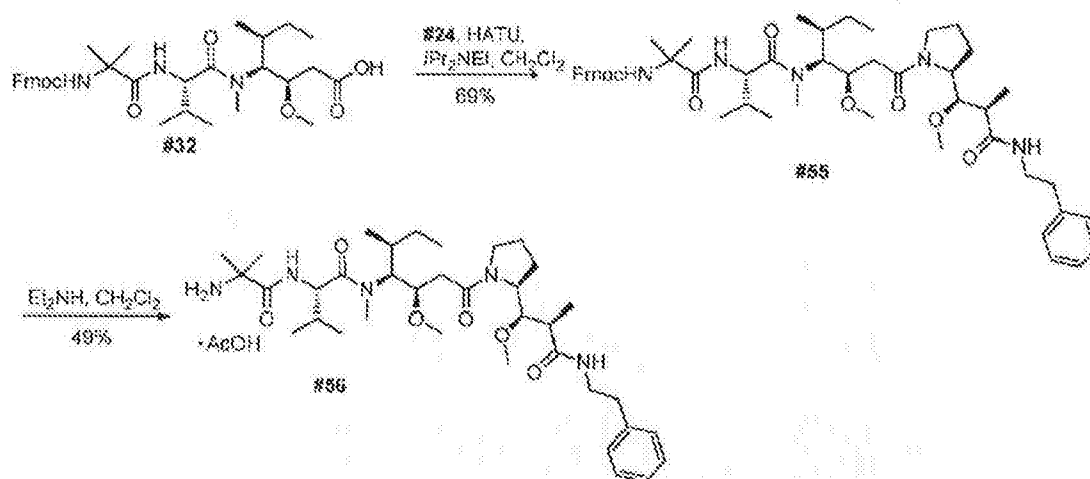


1. Lépés *N*-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#53) előállítása. A D általános eljárás szerint #32 vegyületből (2,05 g, 2,83 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (20 ml, 0,1 mol/l) és *N,N*-dimetilformamidban (3 ml), #19 aminből (2,5 g, 3,4 mmol, 1,2 ekv.), HATU reagensből (1,29 g, 3,38 mmol, 1,2 ekv.) és trietilaminből (1,57 ml, 11,3 mmol, 4 ekv.) kívánt nyerterméket állítunk elő, amelyet szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 55% aceton/heptán) tisztítunk, így #53 vegyületet (2,42 g, 74%) kapunk szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 965,7 [$M+H^+$], 987,6 [$M+Na^+$], retenciós idő = 1,04 perc; HPLC (A Protokoll): m/z 965,4 [$M+H^+$], retenciós idő = 11,344 perc (tisztaság > 97%); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ 7,86-7,91 (m, 2H), [7,77 (d, $J=3,3$ Hz) és 7,79 (d, $J=3,2$ Hz), összes 1H], 7,67-7,74 (m, 2H), [7,63 (d, $J=3,2$ Hz) és 7,65 (d, $J=3,2$ Hz), összes 1H], 7,38-7,44 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,11-7,30 (m, 5H), [5,39 (ddd, $J=11,4, 8,4, 4,1$ Hz) és 5,52 (ddd, $J=11,7, 8,8, 4,2$ Hz), összes 1H], [4,49 (dd, $J=8,6, 7,6$ Hz) és 4,59 (dd, $J=8,6, 6,8$ Hz), összes 1H], 3,13, 3,17, 3,18 és 3,24 (4 s, összes 6H), 2,90 és 3,00 (2 br s, összes 3H), 1,31 és 1,36 (2 br s, összes 6H), [1,05 (d, $J=6,7$ Hz) és 1,09 (d, $J=6,7$ Hz), összes 3H].

2. Lépés 2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#54) előállítása. Az A általános eljárás szerint #53 vegyületből (701 mg, 0,726 mmol) diklórmétánban (10 ml, 0,07 mol/l) kívánt nyerterméket kapunk, amelyet szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 10% metanol/diklórmétán) tisztítunk. A maradékot dietil-éterrel és heptánnal hígítjuk és vákuumban bepároljuk. Így #54 vegyületet (406 mg, 75%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 743,6 [$M+H^+$], retenciós idő = 0,70 perc; HPLC (A protokoll): m/z 743,4 [$M+H^+$], retenciós idő = 6,903 perc, (tisztaság > 97%); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhe-

tően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [8,64 (br d, $J=8,5$ Hz) és 8,86 (br d, $J=8,7$ Hz), összes 1H], [8,04 (br d, $J=9,3$ Hz) és 8,08 (br d, $J=9,3$ Hz), összes 1H], [7,77 (d, $J=3,3$ Hz) és 7,80 (d, $J=3,2$ Hz), összes 1H], [7,63 (d, $J=3,3$ Hz) és 7,66 (d, $J=3,2$ Hz), összes 1H], 7,13-7,31 (m, 5H), [5,39 (ddd, $J=11, 8,5, 4$ Hz) és 5,53 (ddd, $J=12, 9, 4$ Hz), összes 1H], [4,49 (dd, $J=9, 8$ Hz) és 4,60 (dd, $J=9, 7$ Hz), összes 1H], 3,16, 3,20, 3,21 és 3,25 (4 s, összes 6H), 2,93 és 3,02 (2 br s, összes 3H), 1,21 (s, 3H), 1,13 és 1,13 (2 s, összes 3H), [1,05 (d, $J=6,7$ Hz) és 1,10 (d, $J=6,7$ Hz), összes 3H], 0,73-0,80 (m, 3H).

2-Metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(2-feniletí)amino]propil]pirrolidin-1-í]-5-metil-1-oxoheptán-4-í]-N-metil-L-valinamid, ecetsav-só (#56) előállítása

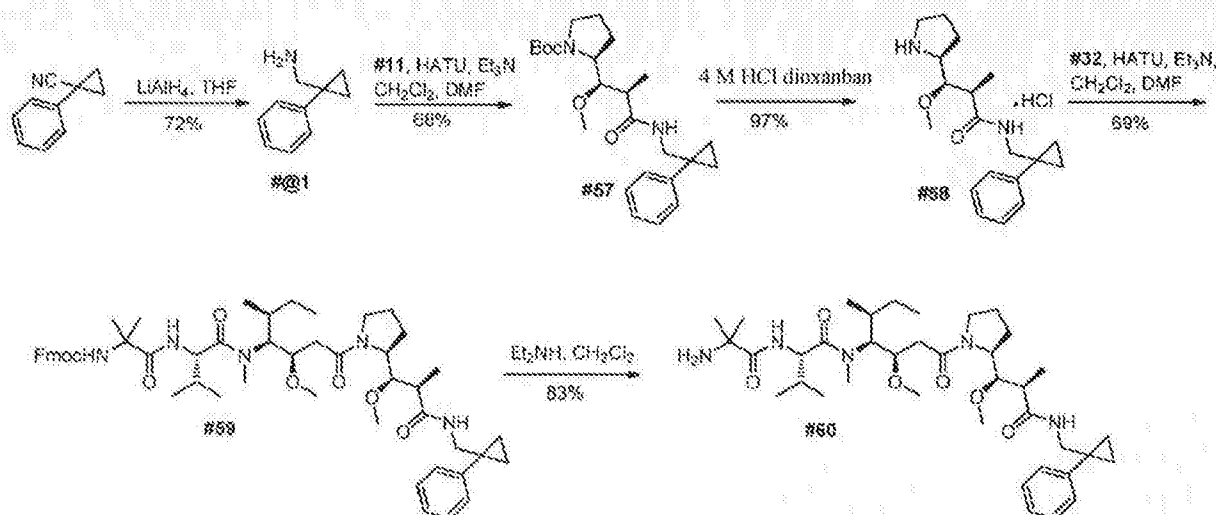


1. Lépés N-[(9H-fluorén-9-í)metoxi]karbonil]-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(2-feniletí)amino]propil]pirrolidin-1-í]-5-metil-1-oxoheptán-4-í]-N-metil-L-valinamid (#55) előállítása. A #24 vegyület (104 mg, 0,256 mmol, 1 ekv.) diklórmetánban (10 ml, 0,094 mol/l) felvett oldatához #32 vegyületet (156 mg, 0,256 mmol, 0,9 ekv.), diizopropiletilamint (135 μ l, 0,768 mmol, 3 ekv.) és HATU reagenst (120 mg, 0,307 mmol, 1,2 ekv.) adagolunk. Az elegyet 18 órán keresztül kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk és a maradékot etil-acetáttal (10 ml) hígítjuk, 1 mol/l vizes sósav-oldattal (2 x 5 ml) és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot diklórmetánnal hígítjuk és szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson szilíciumdioxidon bepároljuk, és szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 100% etil-acetát/heptán) tisztítjuk, így #55 vegyületet (44 mg, 19%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 884,5 $[M+2H]^+$, retenciós idő = 1,04 perc.

2. Lépés 2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(2-feniletí)amino]propil]pirrolidin-1-í]-5-metil-1-oxoheptán-4-í]-N-metil-L-valinamid, ecetsav-só (#56) előállítása. A #55 vegyület (44 mg, 0,050 mmol, 1 ekv.) tetrahidrofuránban (1 ml, 0,05 mol/l) felvett elegyéhez dietilamint (0,5 ml) adagolunk. Az elegyet 18 órán keresztül kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk és a maradékot reverz fázisú kromatográfiásan (B módszer) tisztítjuk, így #56

vegyületet (16,2 mg, 49%) kapunk szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 660,8 $[M+H]^+$, retenciósidő = 2,23 perc; HPLC (A protokoll): m/z 660,5 $[M+H]^+$, 682,4 $[M+Na]^+$, retenciósidő = 6,865 perc.

2-Metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1-fenilciklopropil)metil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#60) előállítása



1. Lépés 1-(1-fenilciklopropil)metánamin #@1 előállítása. 1-Fenilciklopropánkarbonitril (50 g, 0,34 mol, 1 ekv.) tetrahydrofuranban (500 ml, 0,7 mol/l) felvett oldatához 0°C hőmérsékleten lítium-alumínium-hidridet (23 g, 0,35 mol, 1,03 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 0°C hőmérsékleten egy órán keresztül kevertetjük, majd egy órán keresztül refluxáljuk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, és a reakciót vízzel (23 ml) megállítjuk, és 15% vizes nátrium-hidroxid-oldatot (69 ml) adagolunk hozzá. Az elegyet szűrjük és vákuumban bepároljuk. Így #@1 vegyületet (36 g, 72%) kapunk. LC-MS: m/z 148,1 $[M+H]^+$, retenciósidő = 0,86 perc; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,2-7,4 (m, 5H), 2,78 (s, 2H), 1,19 (br s, 2H), 0,72-0,84 (m, 4H).

2. Lépés *tert*-butil-(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1-fenilciklo}propil)metil]-amino}propil]pirrolidin-1-karboxilát (#57) előállítása. A D általános eljárás szerint vegyületből #11 vegyületből (2,15 g, 7,48 mmol, 1,1 ekv.) diklórmétánban (20 ml, 0,3 mol/l) és *N,N*-dimetilformamidban (4 ml), 1-(1-fenilciklopropil)metánaminból, #@1 vegyületből (1,001 g, 6,799 mmol, 1 ekv.), HATU reagensből (3,10 g, 8,16 mmol, 1,2 ekv.) és trietilaminből (2,84 ml, 20,4 mmol, 3 ekv.) a kívánt nyersterméket kapjuk, amelyet szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 100% etil-acetát/heptán) tisztítunk. Így #57 vegyületet (1,93 g, 68%) kapunk szilárd anyag formájában. HPLC (A protokoll 45 °C): m/z 417,3 $[M+H]^+$, retenciósidő = 10,575 perc; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$), feltételezhetően rotamerek keveréke: δ 7,75-7,81 (m, 1H), 7,20-7,27 (m, 4H), 7,12-7,19 (m, 1H), 3,33-3,62 és 3,71-3,80 (br multiplet, összes 4H), 3,28 (s, 3H), 2,97-3,17 (br m, 2H), 2,14-

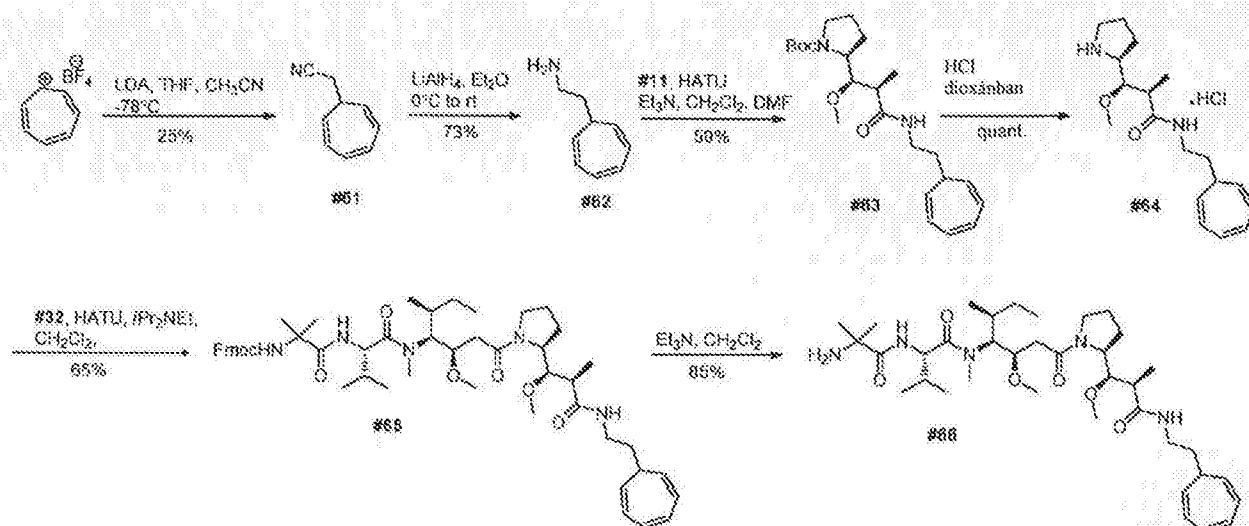
-2,24 (m, 1H), 1,67-1,80 (br m, 2H), 1,45-1,65 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,00 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,67-0,93 (m, 4H).

3. *Lépés* (2*R*,3*R*)-3-metoxi-2-metil-*N*-[(1-fenilciklopropil)metil]-3-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]propanamid-hidrokloridsó (#58) előállítása. A C általános eljárás szerint #57 vegyületből (566 mg, 1,36 mmol, 1 ekv.) dioxánban (4 ml, 0,3 mol/l) és 4 mol/l sósav/dioxán elegyből (4 ml, 16 mmol, 11,7 ekv.) #58 vegyületet (466 mg, 97%) kapunk; LC-MS: m/z 318,2 [$M+H^+$], 339,2 [$M+Na^+$], retenciós idő = 0,56 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,53 (br s, 1H), 8,48 (br s, 1H), 8,11 (br dd, $J=5,7$, 5,6 Hz, 1H), 7,23-7,30 (m, 4H), 7,14-7,21 (m, 1H), 3,58 (dd, $J=7,5$, 3,9 Hz, 1H), 3,50 (dd, $J=13,7$, 6,3 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,21-3,29 (br m, 1H), 3,18 (dd, $J=13,8$, 5,0 Hz, 1H), 3,04-3,13 (br m, 2H), 2,42-2,50 (m, 1H), 1,56-1,89 (m, 4H), 1,04 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 0,71-0,91 (m, 4H).

4. *Lépés* *N*-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1-fenilciklopropil)metil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#59) előállítása. A D általános eljárás szerint #32 vegyületből (550 mg, 0,902 mmol, 1 ekv.), #58 vegyületből (350 mg, 0,992 mmol, 1,1 ekv.) diklórmétánból (10 ml, 0,08 mol/l) és *N,N*-dimetilformamidból (2 ml), HATU reagensből (446 mg, 1,17 mmol, 1,3 ekv.) és trietilaminből (0,503 ml, 3,61 mmol, 4 ekv.) kívánt nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 30% acetón/heptán) tisztítunk, így #59 vegyületet (618 mg, 69%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 908,7 [$M+H^+$], 930,7 [$M+Na^+$], retenciós idő = 1,07 perc; HPLC (B protokoll 45 °C): m/z 908,5 [$M+H^+$], retenciós idő = 8,721 perc (tisztaság > 97%); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ 7,89 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 2H), [4,49 (dd, $J=8,5$, 7,8 Hz) és 4,59 (dd, $J=8,7$, 6,9 Hz), összes 1H], 4,18-4,26 (m, 3H), 3,93-4,01 (br m, 1H), 3,23 és 3,26 (2 s, összes 3H), 3,16 és 3,16 (2 s, összes 3H), 2,91 és 3,05 (2 br s, összes 3H), 1,36 és 1,37 (2 br s, összes 3H), 1,30 és 1,32 (2 br s, összes 3H), [1,00 (d, $J=6,7$ Hz) és 1,02 (d, $J=6,6$ Hz), összes 3H], 0,67-0,78 (m, 7H).

5. *Lépés* 2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1-fenilciklopropil)metil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#60) előállítása. Az A általános eljárás szerint #59 vegyületből (605 mg, 0,666 mmol, 1 ekv.) diklórmétánból (10 ml, 0,067 mol/l) és dietilaminből (10 ml) #60 vegyületet (379 mg, 83%) kapunk; HPLC (A protokoll 45 °C) m/z 685,5 [$M+H^+$], retenciós idő = 7,072 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [8,03 (br d, $J=9,6$ Hz) és 8,07 (br d, $J=9,4$ Hz), összes 1H], [7,74 (br dd, $J=7$, 4 Hz) és 7,99 (br dd, $J=5,9$, 5,7 Hz), összes 1H], 7,20-7,27 (m, 4H), 7,11-7,17 (m, 1H), [4,49 (dd, $J=9$, 7 Hz) és 4,58 (dd, $J=9$, 7,5 Hz), összes 1H], 3,96-4,04 (br m, 1H), 3,24 és 3,27 (2 s, összes 3H), 3,18 és 3,19 (2 s, összes 3H), 2,93 és 3,07 (2 br s, összes 3H), 1,20 és 1,21 (2 s, összes 3H), 1,12 és 1,14 (2 s, összes 3H), [1,00 (d, $J=6,7$ Hz) és 1,03 (d, $J=6,7$ Hz), összes 3H].

2-Metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#66) előállítása



1. *Lépés* ciklohepta-2,4,6-trien-1-ilacetonitril (#61) előállítása. Vízmentes acetonitril (3,12 ml, 56,2 mmol, 1 ekv.) tetrahidrofuranban (281 ml, 0,2 mol/l) felvett oldatához litium-diizopropilamint (1,8 mol/l heptán/etilbenzol/tetrahidrofuran elegyben, 31,2 ml, 56,2 mmol, 1 ekv.) adagolunk -78 °C hőmérsékleten. Az elegyet 20 perc keresztül -78 °C hőmérsékleten tartjuk, majd tropilium-tetrafluorborátot (10 g, 56 mmol, 1 ekv.) adagolunk hozzá. 10 perc elteltével a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot etil-acetáttal hígítjuk és vízzel mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A kapott barna olajat szilikagélen kromatográfián (Gradiens: 0% - 10% etil-acetát/heptán) tisztítjuk, így #61 vegyületet (1,88 g, 25%) kapunk sárga olaj formájában. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,69-6,71 (m, 2H), 6,27-6,32 (m, 2H), 5,28-5,33 (m, 2H), 2,61 (d, J=7,2 Hz, 2H), 2,26-2,34 (m, 1H).

2. *Lépés* 2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etanamin (#62) előállítása. Litium-alumínium-hidrid (911 mg, 24,0 mmol, 1,4 ekv.) vízmentes dietil-éterben (75 ml, 0,23 mol/l) felvett szuszpenziójához 0 °C hőmérsékleten lassan 15 perc alatt #61 vegyület (2,25 g, 17,2 mmol, 1 ekv.) dietil-éterben (15 ml) felvett oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. 5 óra elteltével a reakcióelegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és a reakciót víz hozzáadásával (1 ml) megállítjuk, majd az elegyet kevés celit rétegen szűrjük és metanollal mossuk. A szűrletet nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk, így #62 vegyületet (1,683 g, 73%) kapunk arany színű olaj formájában. LC-MS: *m/z* 136,1 [M+H⁺], retenciós idő = 0,23 perc; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,64-6,67 (m, 2H), 6,16-6,21 (m, 2H), 5,16-5,21 (m, 2H), 2,84-2,89 (m, 2H), 1,86-1,92 (m, 2H), 1,62-1,70 (m, 1H).

3. *Lépés* terc-butil-(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-karboxilát (#63) előállítása. A #11 vegyület (3,57 g, 12,4 mmol, 1

ekv.) diklórmétánban (100 ml, 0,1 mol/l) és *N,N*-dimetilformamidban (4 ml) felvett oldatához HATU reagenst (5,36 g, 13,7 mmol, 1,1 ekv.) adagolunk. 20 perc elteltével trietilamint (5,20 ml, 37,3 mmol, 3 ekv.) adagolunk, majd #62 vegyületet (1,68 g, 12,4 mmol, 1 ekv.) adagolunk hozzá, és az elegyet 18 órán keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és a maradékot etil-acetátban felvesszük és vízzel (50 ml) mossuk. A vizes fázist etil-acetáttal (3-szor) visszaextraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A kapott barna olajat szilikagélen kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 100% etil-acetát/heptán) tisztítjuk, így #63 vegyületet (2,95 g, 59% kitermelés) kapunk viszkózus olaj formájában. LC-MS: m/z 405,4 $[M+H]^+$, 427,4 $[M+Na]^+$, retenciós idő = 0,75 perc; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), feltételezhetően rotamerek keveréke: δ 6,63-6,68 (m, 2H), 6,16-6,23 (m, 2H), 5,19 (br dd, $J=9,0, 5,8$ Hz, 2H), 3,51-3,63 és 3,71-3,90 (2 br multiplet, összes 3H), 3,42 (s, 3H), 3,18-3,29 és 3,34-3,47 (2 br multiplet, összes 3H), 2,27-2,45 (br m, 1H), 1,6-2,00 (m, 7H), 1,47 és 1,50 (2 br s, összes 9H), 1,16-1,29 (br m, 3H).

4. Lépés (2*R*,3*R*)-*N*-[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]-3-metoxi-2-metil-3-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]propanamid-hidrokloridsó (#64) előállítása

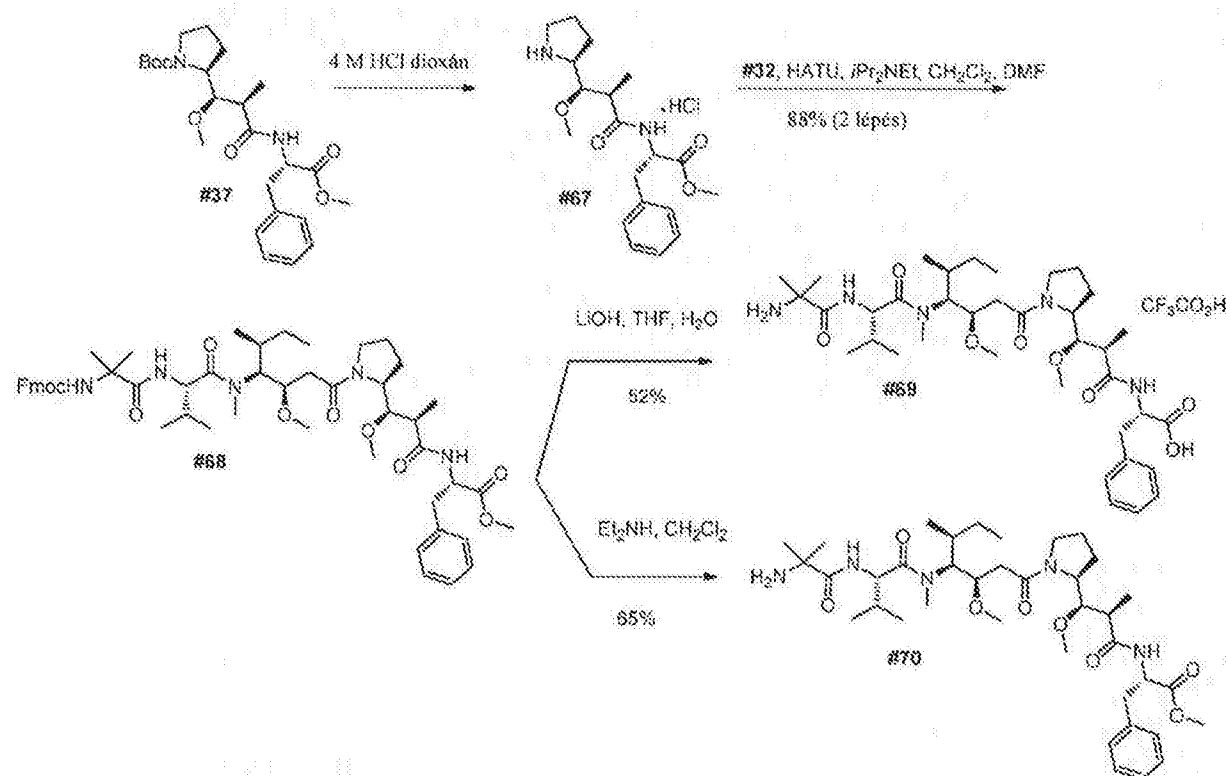
A #63 intermediert (400 mg, 0,989 mmol, 1 ekv.) 4 mol/l sósav/dioxán eleggyel (10 ml, 40 mmol, 40 ekv.) kezeljük. Egy óra elteltével a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot diklórmétánban felvesszük, és 1 mol/l nátrium-hidroxid-oldattal mossuk. A vizes fázist diklórmétánnal visszaextraháljuk, és az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. Így #64 vegyületet (301 mg, kvantitatív) kapunk barna olaj formájában, ami állás közben lassan megszilárdul. LC-MS: m/z 305,3 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,54 perc; HPLC (Protokoll G): retenciós idő = 4,848 perc; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), jellemző szignálok: δ 6,64-6,67 (m, 2H), 6,16-6,22 (m, 2H), 6,08-6,14 (br m, 1H), 5,16-5,22 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,31 (dd, $J=6,3, 4,5$ Hz, 1H), 2,98-3,04 (m, 1H), 2,94 (ddd, $J=10,5, 7,2, 5,6$ Hz, 1H), 2,81 (ddd, $J=10,5, 7,7, 6,7$ Hz, 1H), 2,57 (qd, $J=7,1, 4,5$ Hz, 1H), 1,90-1,97 (m, 2H), 1,49-1,55 (m, 1H), 1,18 (d, $J=7,1$ Hz, 3H).

5. Lépés *N*-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#65) előállítása. A D általános eljárás szerint #32 vegyületből (678 mg, 0,937 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (9,37 ml, 0,1 mol/l), #64 aminből (300 mg, 0,985 mmol, 1,1 ekv.), HATU reagensből (427 mg, 1,12 mmol, 1,2 ekv.) és diizopropiletilaminből (494 μ l, 2,81 mmol, 3 ekv.) kívánt nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélen kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 50% aceton/heptán) tisztítunk, így #65 vegyületet (546 mg, 65%) kapunk szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 896,7 $[M+H]^+$, 918,7 $[M+Na]^+$, retenciós idő = 1,06 perc.

6. Lépés 2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#66) előállítása. A #65 vegyület (540 mg, 0,603 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (10 ml, 0,06 mol/l) felvett oldatához trietilamint (10 ml) adagolunk, és a reakcióelegyet 2 órán keresz-

től kevertetjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 10% metanol/diklórometán) tisztítjuk, így **#66** vegyületet (347 mg, 85%) kapunk szintelen szilárd anyag formájában. HPLC (A protokoll 45 °C): m/z 674,5 $[M+H]^+$, retenciós idő = 7,015 perc. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [8,03 (br d, $J=9$ Hz) és 8,05 (br d, $J=9$ Hz), összes 1H], [7,77 (br dd, $J=5,5, 5,5$ Hz) és 7,98 (br dd, $J=5,5, 5,5$ Hz), összes 1H], 6,54-6,65 (m, 2H), 6,10-6,19 (m, 2H), 5,11-5,19 (m, 2H), [4,48 (dd, $J=9, 8$ Hz) és 4,54 (dd, $J=9, 7,5$ Hz), összes 1H], 3,94-4,04 (br m, 1H), 3,26 és 3,29 (2 s, összes 3H), 3,17 és 3,19 (2 s, összes 3H), 2,93 és 3,06 (2 br s, összes 3H), 1,20 és 1,21 (2 s, összes 3H), 1,12 és 1,13 (2 s, összes 3H), [1,04 (d, $J=6,8$ Hz) és 1,07 (d, $J=6,7$ Hz), összes 3H].

2-Metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#69) és 2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#70) előállítása



1. Lépés metil-N-[(2R,3R)-3-metoxi-2-metil-3-[(2S)-pirrolidin-2-il]propanoil]-L-fenilalaninát, hidrokloridsó (**#67**) előállítása. A C általános eljárás szerint **#37** vegyületből (2,39 g, 5,33 mmol, 1 ekv.), dioxánból (10 ml, 0,53 mol/l) és 4 mol/l sósav/dioxán elegyből (10 ml, 40 mmol, 7,5 ekv.) **#67** vegyületet (2,21 g) kapunk fehér szilárd anyag formájában, amely a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználható. LC-MS: m/z 349,2 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,53 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,45-9,58 (br m, 1H), 8,63 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,51-8,62 (br m, 1H), 7,25-7,33 (m,

4H), 7,18-7,25 (m, 1H), 4,50 (ddd, $J=10,8, 8,1, 4,5$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,54 (dd, $J=6,8, 4,5$ Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,11 (dd, $J=13,8, 4,5$ Hz, 1H), 2,99-3,14 (br m, 3H), 2,89 (dd, $J=13,8, 10,9$ Hz, 1H), 2,44-2,50 (m, 1H, feltételezett; részben elfedi az oldószer csúcsa), 1,77-1,89 (m, 1H), 1,60-1,73 (m, 2H), 1,46-1,57 (m, 1H), 1,05 (d, $J=6,8$ Hz, 3H).

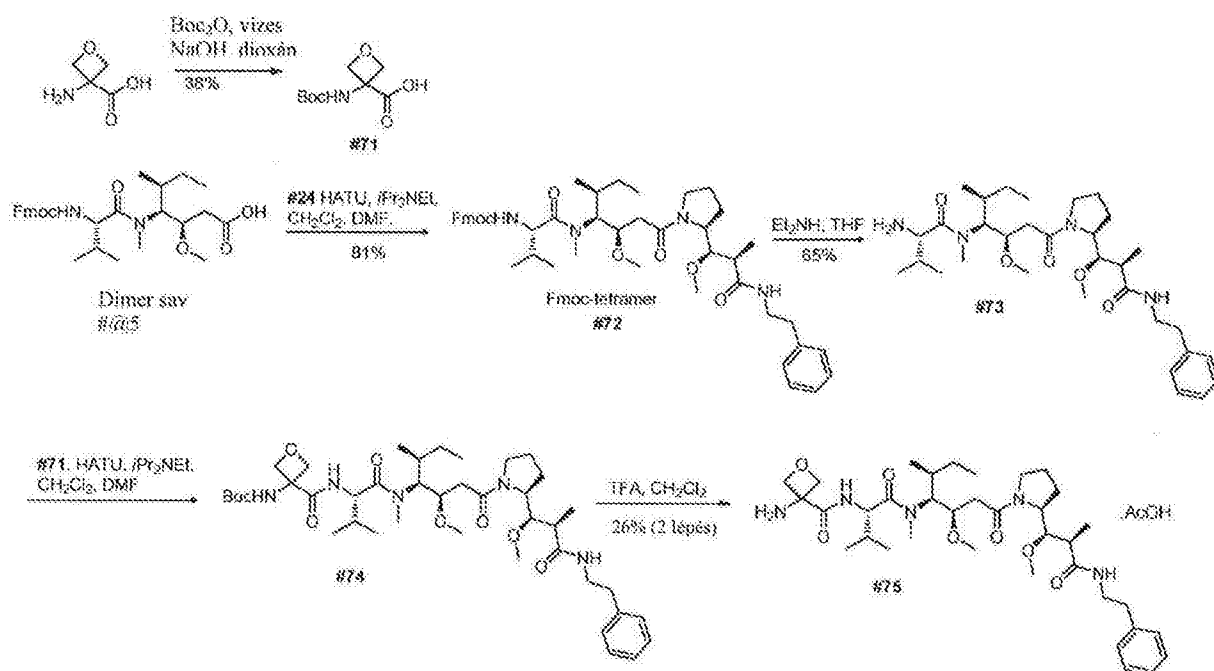
2. Lépés *N*-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-3-[(2*S*)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino}-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#68) előállítása. A D általános eljárás szerint #32 vegyületből (353 mg, 0,488 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (10 ml, 0,04 mol/l), #67 aminból (271 mg, <0,588 mmol, 1,3 ekv.), HATU reagensből (223 mg, 0,586 mmol, 1,2 ekv.) és diizopropiletilaminból (238 μ l, 1,71 mmol, 3,5 ekv.) kívánt nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélén kromatográfián (Gradiens: 0% - 40% aceton/heptán) tisztítunk. Így vegyületet #68 vegyületet (404 mg, 88% két lépésben) kapunk szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 940,7 [$M+H^+$], 962,7 [$M+Na^+$], retenciós idő = 1,04 perc; HPLC (C protokoll): retenciós idő = 9,022 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [8,25 (br d, $J=8$ Hz) és 8,48 (br d, $J=8$ Hz), összes 1H], 7,89 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,67-7,75 (m, 2H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,14-7,24 (m, 5H), 4,43-4,69 (m, 3H), 4,17-4,26 (m, 3H), 3,91-3,99 (br m, 1H), 3,63 és 3,65 (2 s, összes 3H), 3,19 és 3,24 (2 s, összes 3H), 3,14 és 3,15 (2 s, összes 3H), 2,90 és 2,99 (2 br s, összes 3H), 1,36 és 1,37 (2 br s, összes 3H), 1,30 és 1,32 (2 s, összes 3H), [1,02 (d, $J=6,8$ Hz) és 1,06 (d, $J=6,6$ Hz), összes 3H].

3A. Lépés 2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-[(1*S*)-1-karboxi-2-feniletil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid-trifluoecetsav-só (#69) előállítása. A #68 vegyület (143 mg, 0,152 mmol, 1 ekv.) tetrahydrofuránban (5 ml, 0,02 mol/l) felvett oldatához lítium-hidroxid (9,10 mg, 0,378 mmol, 2,5 ekv.) vízben (3 ml) felvett oldatát adagoljuk. 5 óra elteltével a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, háromszor heptánnal azeotróp desztilláljuk, majd dimetil-szulfoxidban (2,2 ml) oldjuk és reverz fázisú kromatográfián (C módszer) tisztítjuk, így #69 vegyületet (56 mg, 52%) kapunk. HPLC (A protokoll 45 °C): 704,4 [$M+H^+$], retenciós idő = 6,623 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ 8,08-8,22 és 8,37-8,49 (2 m, összes 5H), 7,12-7,28 (m, 5H), 3,18, 3,20 és 3,24 (3 s, összes 6H), 2,95 és 3,04 (2 br s, összes 3H), 1,52 és 1,53 (2 s, összes 3H), 1,39 és 1,41 (2 s, összes 3H), [1,02 (d, $J=6,8$ Hz) és 1,05 (d, $J=6,6$ Hz), összes 3H], 0,74-0,81 (m, 3H).

3B. Lépés 2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-3-[(2*S*)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino}-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#70) előállítása. Az A általános eljárás szerint #68 vegyületből (240 mg, 0,255 mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (10 ml, 0,026 mol/l) és dietilaminból (10 ml) #70 vegyületet (120 mg, 65%) fehér szilárd anyag/íveg keverékét kapjuk szilikagélén kromatográfián (Gradiens: 0% - 10% metanol/diklórmétán) tisztítva. HPLC (A protokoll 45 °C): m/z 762,7 [$M+H^+$], 740,4

[M+Na⁺], retenciós idő = 6,903 perc; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [8,26 (d, *J*=8,1 Hz) és 8,49 (d, *J*=8,3 Hz), összes 1H], [8,03 (d, *J*=9,5 Hz) és 8,07 (d, *J*=9,5 Hz), összes 1H], 7,14-7,27 (m, 5H), 3,63 és 3,67 (2 s, összes 3H), 3,16, 3,18, 3,20 és 3,25 (4 s, összes 6H), 2,92 és 3,01 (2 br s, összes 3H), 1,20 és 1,22 (2 s, összes 3H), 1,12 és 1,13 (2 s, összes 3H), [1,02 (d, *J*=6,8 Hz) és 1,06 (d, *J*=6,7 Hz), összes 3H], 0,74-0,80 (m, 3H).

N²-[(3-Aminooxetan-3-il)karbonil]-N-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(2-feniletil)amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid, ecetsav-só (#75) előállítása



1. Lépés 3-[(*tert*-butoxikarbonil)amino]oxetán-3-karbonsav (#71) előállítása. 1-Aminooxetán-3-karbonsav (1,00 g, 8,54 mmol, 1 ekv.) dioxánban (15 ml, 0,5 mol/l) felvett elegyéhez nátrium-hidroxid (1,55 g, 38,7 mmol, 4,5 ekv.) vízben (15 ml) felvett oldatát, majd di-*tert*-butil-dikarbonátot (2,09 g, 9,29 mmol, 1,1 ekv.) adagolunk. Fehér szilárd anyag képződik. A reakcióelegyet 18 órán keresztül kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban felvesszük, 1 mol/l vizes sósavoldattal és sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk, így #71 vegyületet (633 mg, 38%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), feltételezhetően rotamerek keveréke: δ 12,93 (br s, 1H), 7,59 és 7,93 (2 br s, összes 1H), 4,71-4,78 (m, 2H), 4,47 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 1,30 és 1,38 (2 s, összes 9H).

2. Lépés N²-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-N-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(2-feniletil)amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#72) előállítása. Az #24 vegyülethez (9,47 g, 18,0 mmol, 1 ekv.) és #71 vegyülethez (5,90 g, 18,0 mmol, 1 ekv.) diklórmetánban (250 ml, 0,072 mol/l) diizopropiletilamint (9,52

ml, 54,2 mmol, 3 ekv.) és HATU reagenst (8,49 g, 21,7 mmol, 1,2 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 18 órán keresztül kevertetjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban (300 ml) felvesszük és 1 mol/l vizes sósavoldattal (2 x 100 ml) és sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot diklórmetánban (250 ml) felvesszük és szűrjük. A szűrletet vákuumban szilíciumdioxidon bepároljuk és szilikagélen kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 50% aceton/heptán) tisztítjuk, így #72 vegyet (11,61 g, 81%) kapunk halványsárga szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 797,6 $[M+H]^+$, 819,6 $[M+Na]^+$, retenciós idő = 1,06 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ 3,26 és 3,28 (2 s, összes 3H), 3,18 és 3,20 (2 s, összes 3H), 2,95 és 3,10 (2 br s, összes 3H), 1,01-1,09 (m, 3H), 0,67-0,78 (m, 3H).

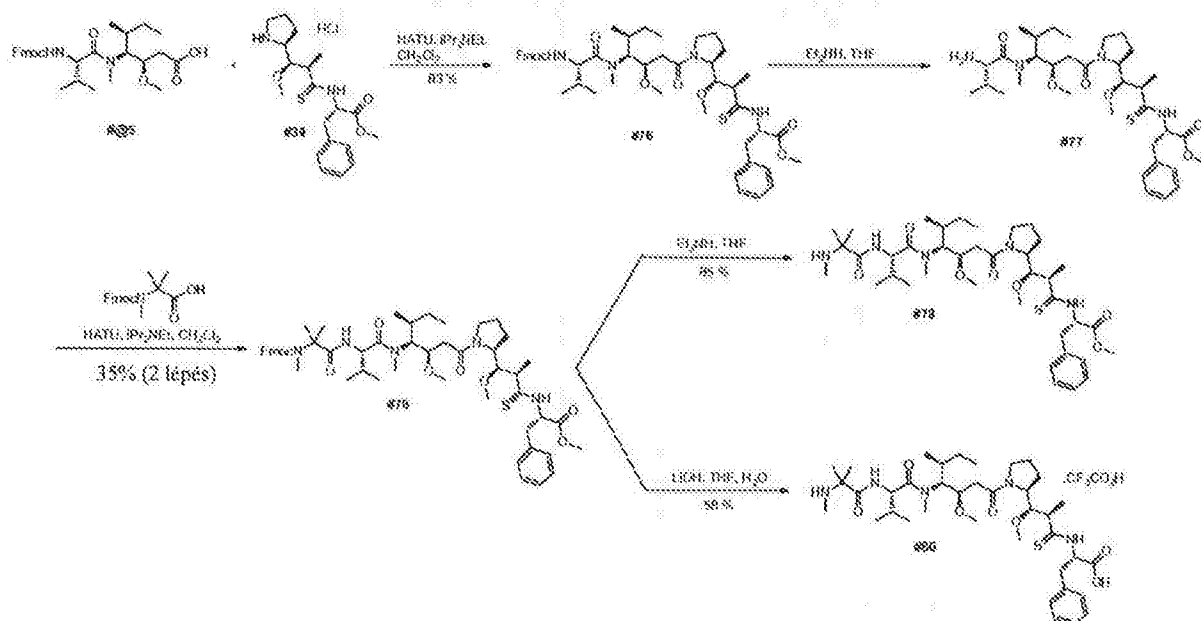
3. *Lépés* N -{[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(2-feniletil)amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]- N -metil-L-valinamid (#73) előállítása. A #72 vegyülethez (5,16 g, 6,47 mmol, 1 ekv.) tetrahydrofuranban (10 ml, 0,65 mol/l) dietilamint (10 ml) adagolunk. 2 óra elteltével a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 10% metanol/diklórmetán) tisztítjuk, így #73 vegyületet (2414 mg, 65%) kapunk. LC-MS: m/z 576,5 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,64 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ 7,80-7,88 és 7,99-8,10 (2 m, összes 1H), 7,14-7,31 (m, 5H), 3,17 és 3,18 (2 s, összes 3H), 2,87 és 3,03 (2 br s, összes 3H), 1,02-1,08 (m, 3H).

4. *Lépés* N^2 -{[(3-[(*tert*-butoxikarbonil)amino]oxetan-3-il)karbonil]- N -{[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(2-feniletil)amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]- N -metil-L-valinamid (#74) előállítása. A #73 vegyülethez (100 mg, 0,174 mmol, 1 ekv.) diklórmetánban (4 ml, 0,04) és N,N -dimetilformamidban (0,5 ml) #71 vegyületet (45,2 mg, 0,208 mmol, 1,2 ekv.), majd diizopropiletilamint (92 μ l, 0,521 mmol, 3 ekv.) és HATU reagenst (102 mg, 0,260 mmol, 1,5 ekv.) adagolunk. 16 óra elteltével a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot etil-acetátban (6 ml) felvesszük, és 1 mol/l vizes sósavoldattal (2 x 2 ml) és sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket reverz fázisú kromatográfiásan (C módszer) tisztítjuk, így #74 vegyületet (140 mg) kapunk, amely a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználható. LC-MS: m/z 774,7 $[M+H]^+$, 796,6 $[M+Na]^+$, retenciós idő = 0,91 perc.

5. *Lépés* N^2 -[(3-aminooxetan-3-il)karbonil]- N -{[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(2-feniletil)amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]- N -metil-L-valinamid, ecetsav-só (#75) előállítása. A #74 vegyülethez (140 mg, $\leq$ 0,181 mmol, 1 ekv.) diklórmetánban (3 ml, 0,06 mol/l) trifluoecetsavat (1 ml) adagolunk. Egy óra elteltével a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot etil-acetátban (6 ml) felvesszük, és telített vizes nátrium-bikarbonát-oldattal (2 ml) és sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A nyerstermék felét reverz fázisú kromatográfiásan (B módszer) tisztítjuk, így #75 vegyületet (16 mg, 26%, két lépésben) kapunk. LC-MS: m/z 674,6 $[M+H]^+$, retenciós idő =

0,68 perc; HPLC (A protokoll 45 °C): m/z 674,5 $[M+H]^+$, retenciós idő = 7,128 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálak: δ 7,80-7,87 és 8,02-8,07 (2 m, összes 2H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,14-7,22 (m, 3H), 4,28-4,33 (m, 2H), 3,96-4,04 (br m, 1H), 3,17 és 3,19 (2 s, összes 3H), 2,96 és 3,10 (2 br s, összes 3H), [1,04 (d, $J=7,0$ Hz) és 1,07 (d, $J=6,6$ Hz), összes 3H].

N,2-Dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#79) és N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino]-1-metoxi-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#80) előállítása



1. Lépés metil-N-[(2R,3R)-3-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-4-[[N-[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-L-valil](metil)amino]-3-metoxi-5-metilheptanoil]pirrolidin-2-il]-3-metoxi-2-metilpropantioil]-L-fenilalaninát (#76) előállítása. A D általános eljárás szerint #75 vegyületből (260 mg, 0,648 mmol, 1 ekv.), #39 vegyületből (340 mg, <0,629 mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (10 ml, 0,065 mol/l), HATU reagensből (296 mg, 0,778 mmol, 1,2 ekv.) és diizopropiletilaminból (339 μ l, 1,94 mmol, 3 ekv.) kívánt nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 40% acetone/heptán) tisztítjuk, így #76 vegyületet (466 mg, 83% két lépésben) kapunk szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 871,5 $[M+H]^+$, 893,5 $[M+Na]^+$, retenciós idő = 1,10 perc; HPLC (C protokoll): retenciós idő = 9,249 perc (tisztaság > 99%); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálak: δ [10,19 (br d, $J=7,4$ Hz) és 10,49 (br d, $J=7,8$ Hz), összes 1H], 7,89 (br d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,68-7,75 (m, 2H), 7,54-7,60 (m, 1H), 7,41 (br dd, $J=7,4, 7,4$ Hz, 2H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,15-7,28 (m, 5H), [5,20 (ddd, $J=10,9, 7,3, 4,4$ Hz) és 5,34-5,43 (m), összes 1H], 3,65 és 3,69 (2 s, összes 3H), 3,24 és 3,25 (2 s, összes 3H), 3,17 (br s, 3H), 2,93 és 2,98 (2 br s, összes 3H), [1,15 (d, $J=6,6$ Hz) és 1,18 (d, $J=6,6$ Hz), összes 3H].

2. *Lépés* metil-*N*-[(2*R*,3*R*)-3-metoxi-3-[(2*S*)-1-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-5-metil-4-[metil(L-valil)amino]heptanoil]pirrolidin-2-il]-2-metilpropántioil]-*L*-fenilalaninát (#77) előállítás. Az A általános eljárás szerint #76 vegyületből (460 mg, 0,528 mmol, 1 ekv.) tetrahydrofuranból (8 ml, 0,07 mol/l) és dietilaminből (8 ml) #77 vegyületet (399 mg) kapunk, amely a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználható; LC-MS m/z 649,5 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,73 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [10,20 (d, $J=7,4$ Hz) és 10,49 (d, $J=7,4$ Hz), összes 1H], 7,15-7,28 (m, 5H), [5,20 (ddd, $J=10,9, 7,2, 4,5$ Hz) és 5,34-5,42 (m), összes 1H], 3,65 és 3,68 (2 s, összes 3H), 3,24 és 3,25 (2 s, összes 3H), 3,15 és 3,15 (2 s, összes 3H), 2,83 és 2,88 (2 br s, összes 3H), [1,15 (d, $J=6,6$ Hz) és 1,18 (d, $J=6,6$ Hz), összes 3H].

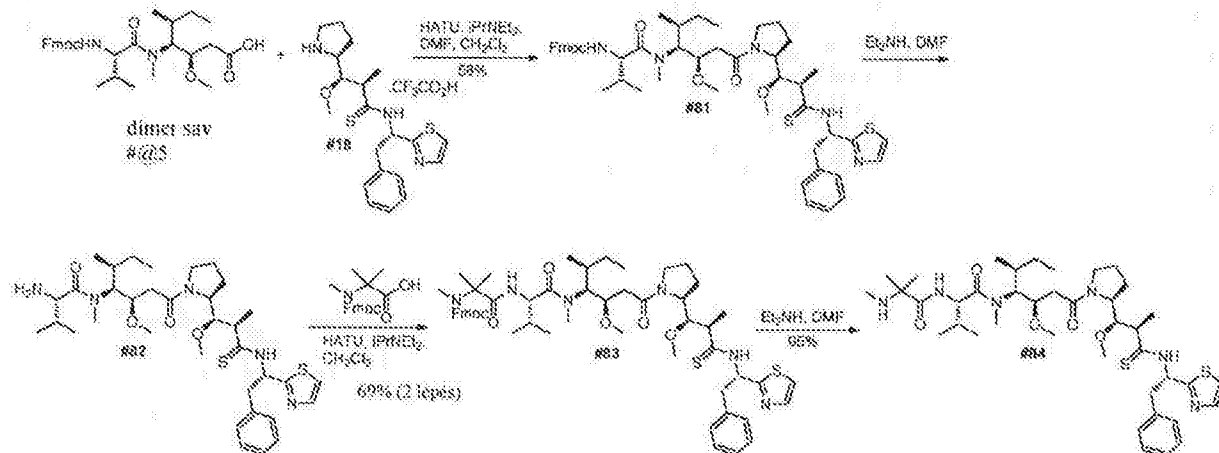
3. *Lépés* *N*-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-*N*,2-dimetilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-3-[(2*S*)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-*L*-valinamid (#78) előállítás. A D általános eljárás szerint #77 vegyületből (399 mg, <0,52 mmol, 1 ekv.), *N*-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-*N*,2-dimetilalaninból (213 mg, 0,628 mmol, 1,2 ekv.), diklórmétánból (5 ml, 0,1 mol/l), HATU reagensből (239 mg, 0,628 mmol, 1,2 ekv.) és diizopropiletilaminből (282 μ l, 1,62 mmol, 3,1 ekv.) kívánt nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélen kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 50% aceton/heptán) tisztítunk, így #78 vegyületet (231 mg, 46% két lépésben) kapunk. LC-MS: m/z 970,7 $[M+H]^+$, 992,6 $[M+Na]^+$, retenciós idő = 1,11 perc; HPLC (C protokoll): retenciós idő = 9,260 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [10,19 (d, $J=7,4$ Hz) és 10,47 (d, $J=7,8$ Hz), összes 1H], 7,89 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,61-7,67 (m, 2H), 7,41 (br dd, $J=7,4, 7,4$ Hz, 2H), 7,14-7,36 (m, 8H), [5,20 (ddd, $J=11, 7, 5$ Hz) és 5,38 (ddd, $J=11, 8, 4$ Hz), összes 1H], [4,41 (dd, $J=8,6, 8,4$ Hz) és 4,46 (dd, $J=8,2, 8,2$ Hz), összes 1H], 3,65 és 3,68 (2 s, összes 3H), 3,23 és 3,24 (2 s, összes 3H), 3,13 (br s, 3H), 2,88 és 2,93 (2 br s, összes 3H), 2,84 és 2,85 (2 s, összes 3H), 1,31 és 1,32 (2 s, összes 3H), [1,15 (d, $J=6,6$ Hz) és 1,18 (d, $J=6,4$ Hz), összes 3H].

4A *Lépés* *N*,2-dimetilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-3-[(2*S*)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-*L*-valinamid (#79) előállítás. Az A általános eljárás szerint #78 vegyületből (223 mg, 0,230 mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (6 ml, 0,04 mol/l) és dietilaminből (6 ml) #79 vegyületet (146 mg, 85%) kapunk fehér szilárd anyag formájában szilikagélen kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 5% metanol/heptán, majd 0% - 10% metanol/diklórmétán) tisztítva. HPLC (A protokoll 45 °C): 749,4 $[M+H]^+$, retenciós idő = 7,315 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [10,20 (d, $J=7,6$ Hz) és 10,50 (d, $J=8,0$ Hz), összes 1H], 7,79-7,88 (m, 1H), 7,15-7,29 (m, 5H), [5,20 (ddd, $J=11, 7, 4$ Hz) és 5,38 (ddd, $J=11, 8, 4$ Hz), összes 1H], [4,50 (dd, $J=8,8, 8,6$ Hz) és 4,56 (dd, $J=9, 8$ Hz), összes 1H], 3,65 és 3,69 (2 s, összes 3H), 3,24 és 3,25 (2 s, összes 3H), 3,16 (br s, 3H), 2,93 és 2,97 (2 br s, összes 3H), 2,10 és 2,11 (2 s, összes 3H).

4B *Lépés* *N*,2-dimetilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-[(1*S*)-1-karboxi-2-fenil-etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-

-metil-L-valinamid-trifluoecetsav-só (#80) előállítása. A #78 vegyület (170 mg, 0,175 mmol, 1 ekv.) tetrahydrofuranban (3 ml, 0,04 mol/l) felvett oldatához lítium-hidroxid (12,6 mg, 0,525 mmol, 3 ekv.) vízben (1,5 ml) felvett oldatát adagolunk. Egy éjszakán keresztül kevertetjük, majd az oldószeret vákuumban eltávolítjuk. A maradékot háromszor heptánnal azeotróp desztilláljuk. A maradékot ezután dimetil-szulfoxiddal (2,2 ml) hígítjuk, és reverz fázisú kromatográfiásan (C módszer) tisztítjuk, így #80 vegyületet (74 mg, 58%) kapunk szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 734,6 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,69 perc; HPLC (A protokoll 45 °C): 734,4 $[M+H]^+$, retenciós idő = 6,903 perc (tisztaság > 96%); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ 12,9 és 13,1 (2 v br s, összes 1H), [10,12 (d, $J=7,4$ Hz) és 10,46 (d, $J=7,8$ Hz), összes 1H], 8,77-8,89 (br m, 2H), [8,47 (d, $J=8,6$ Hz) és 8,51 (d, $J=8,6$ Hz), összes 1H], 7,21-7,29 (m, 4H), 7,14-7,21 (m, 1H), [5,16-5,23 (m) és 5,38 (ddd, $J=11,3, 8,2, 3,9$ Hz), összes 1H], [4,51 (dd, $J=9,0, 9,0$ Hz) és 4,57 (dd, $J=9,4, 8,6$ Hz), összes 1H], 3,24 és 3,24 (2 s, összes 3H), 3,18 és 3,19 (2 s, összes 3H), 2,96 és 3,00 (2 br s, összes 3H), 1,51 és 1,53 (2 s, összes 3H), 1,40 és 1,42 (2 s, összes 3H), 1,14-1,19 (m, 3H), 0,74-0,81 (m, 3H).

N,2-Dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#84) előállítása



1. Lépés N^2 -[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#81) előállítása. A D általános eljárás szerint #65 vegyületből (620 mg, 1,18 mmol, 1 ekv.) diklórmétánból (10 ml, 0,1 mol/l), #18 aminből (604 mg, 1,42 mmol, 1,2 ekv.), diizopropiletilaminból (618 μ l, 3,54 mmol, 3 ekv.) és HATU reagensből (539 mg, 1,42 mmol, 1,2 ekv.) kívánt nyersteget kapunk, amelyet szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 30% aceton/heptán) tisztítunk, így #81 vegyületet (737 mg, 58%) kapunk. HPLC (C protokoll): retenciós idő = 9,235 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [10,54 (br d, $J=8$ Hz) és 10,81 (br d, $J=8$ Hz), összes 1H], 7,89 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), [7,80

(d, $J=3,3$ Hz) és 7,83 (d, $J=3,1$ Hz), összes 1H], 7,70-7,75 (m, 2H), [7,64 (d, $J=3,1$ Hz) és 7,68 (d, $J=3,3$ Hz), összes 1H], 7,55-7,60 (m, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,13-7,35 (m, 7H), [6,31 (ddd, $J=11, 8, 4,5$ Hz) és 6,40-6,48 (m), összes 1H], 3,23 és 3,24 (2 s, összes 3H), 3,17 és 3,22 (2 s, összes 3H), 2,94 és 3,01 (2 br s, összes 3H), [1,14 (d, $J=6,4$ Hz) és 1,17 (d, $J=6,2$ Hz), összes 3H].

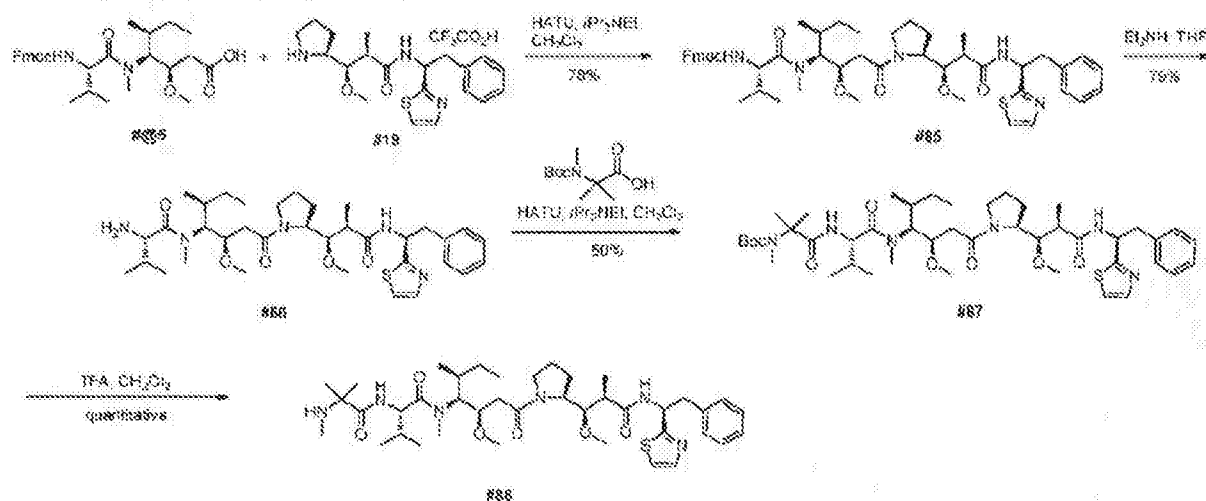
2. *Lépés* *N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#82) előállítása. Az A általános eljárás szerint #81 vegyületből (733 mg, 0,818 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (7 ml, 0,1 mol/l) és dietilaminban (7 ml) #82 vegyületet (670 mg) kapunk, amely a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználható. LC-MS: m/z 674,5 [$M+H^+$], retenciós idő = 1,29 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignállok: δ [10,55 (br d, $J=8$ Hz) és 10,84 (br d, $J=8$ Hz), összes 1H], [7,64 (d, $J=3,1$ Hz) és 7,69 (d, $J=3,3$ Hz), összes 1H], 7,13-7,33 (m, 5H), 6,27-6,35 és 6,38-6,47 (2 m, összes 1H), 3,23 és 3,25 (2 s, összes 3H), 3,15 és 3,19 (2 s, összes 3H), 2,84 és 2,91 (2 br s, összes 3H).

3. *Lépés* *N*-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-*N*,2-dimetilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#83) előállítása. A D általános eljárás szerint #82 vegyületből (670 mg, $\leq 0,818$ mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (5 ml, 0,16 mol/l), *N*-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-*N*,2-dimetilalaninból (304 mg, 0,896 mmol, 1,1 ekv.), HATU reagensből (372 mg, 0,978 mmol, 1,2 ekv.) és diizopropiletilaminból (440 μ l, 2,53 mmol, 3,1 ekv.) kívánt nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 30% acetone/heptán) tisztítunk, így #83 vegyületet (556 mg, 69% két lépésben) kapunk. LC-MS: m/z 994,7 [$M+H^+$], retenciós idő = 0,69 perc; HPLC (C protokoll): retenciós idő = 9,333 perc (tisztaság > 98%); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignállok: δ [10,53 (br d, $J=8$ Hz) és 10,80 (br d, $J=8$ Hz), összes 1H], 7,86-7,91 (m, 2H), [7,80 (d, $J=3,3$ Hz) és 7,82 (d, $J=3,2$ Hz), összes 1H], [7,64 (d, $J=3,2$ Hz) és 7,68 (d, $J=3,2$ Hz), összes 1H], 7,62-7,66 (m, 2H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 5H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), [6,31 (ddd, $J=11, 8, 4,5$ Hz) és 6,44 (ddd, $J=11, 8,5, 4,5$ Hz), összes 1H], [4,42 (dd, $J=9, 8$ Hz) és 4,48 (dd, $J=8, 8$ Hz), összes 1H], 3,22 és 3,24 (2 s, összes 3H), 3,13 és 3,17 (2 s, összes 3H), 2,89 és 2,97 (2 br s, összes 3H), 2,84 és 2,85 (2 s, összes 3H), [1,13 (d, $J=6,4$ Hz) és 1,16 (d, $J=6,4$ Hz), összes 3H].

4. *Lépés* *N*,2-dimetilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#84) előállítása. Az A általános eljárás szerint #83 vegyületből (552 mg, 0,555 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (10 ml, 0,05 mol/l) és dietilaminban (10 ml) kívánt nyersterméket kapunk, amit metanolla hígítunk, vákuumban szilíciumdioxidon bepárolunk, és szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 10% metanol/diklórmétán) tisztítunk, így #84 vegyületet (406 mg, 95%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 772,8 [$M+H^+$], retenciós idő = 1,35 perc; HPLC (A protokoll): 774,4 [$M+H^+$], retenciós idő = 7,390 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételez-

hetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [10,54 (br d, $J=8$ Hz) és 10,81 (br d, $J=8$ Hz), összes 1H], 7,78-7,84 (m, 2H), [7,65 (d, $J=3,1$ Hz) és 7,69 (d, $J=3,3$ Hz), összes 1H], 7,29-7,34 (m, 2H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 1H), 6,27-6,35 és 6,40-6,48 (2 m, összes 1H), [4,51 (dd, $J=9, 8$ Hz) és 4,57 (dd, $J=9, 8$ Hz), összes 1H], 3,24 és 3,25 (2 s, összes 3H), 3,16 és 3,21 (2 s, összes 3H), 2,94 és 3,00 (2 br s, összes 3H), 2,09 és 2,10 (2 s, összes 3H), 1,08 és 1,09 (2 s, összes 3H), 0,73-0,80 (m, 3H).

N,2-Dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#88)



1. Lépés N^2 -[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#85) előállítás. Az #85 vegyület (5,48 g, 10,4 mmol, 1 ekv.) és #19 vegyület (3,90 g, 10,4 mmol, 1 ekv.) diklórmetánban (50 ml, 0,2 mol/l) felvett elegyéhez diizopropiletilamint (5,51 ml, 31,3 mmol, 3 ekv.), majd HATU reagenst (4,91 g, 12,5 mmol, 1,2 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban (100 ml) felvesszük, és 1 mol/l vizes sósavoldattal (2 x 30 ml) és sóoldattal (30 ml) mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot diklórmetánban felvesszük, és szűrjük; a szűrletet szilikagélén kromatográfián (Gradiens; 0% - 50% acetone/heptán) tisztítjuk, így #85 vegyületet (7,20 g, 78%) kapunk szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 880,6 $[M+H]^+$, retenciós idő = 1,07 perc.

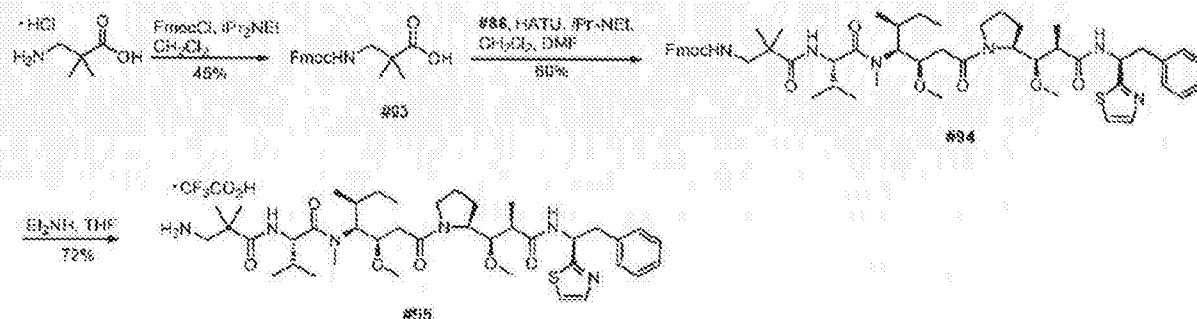
2. Lépés N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#86) előállítás. Az A általános eljárás szerint #85 vegyületből (5,00 g, 5,68 mmol, 1 ekv.) tetrahydrofuranban (10 ml, 0,56 mol/l) és dietilaminban (3 ml) kívánt nyersteget kapunk, amelyet szilikagélén kromatográfián (Gradiens; 0% - 10% metanol/diklórmetán) tisztítunk, így #86 vegyüle-

tet (2,952 g, 79%) kapunk szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 658,5 $[M+H]^+$, 680,5 $[M+Na]^+$ retenciós idő = 0,66 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignállok: δ [8,64 (br d, $J=8,4$ Hz) és 8,90 (br d, $J=8,8$ Hz), összes 1H], [7,77 (d, $J=3,3$ Hz) és 7,80 (d, $J=3,3$ Hz), összes 1H], [7,63 (d, $J=3,3$ Hz) és 7,66 (d, $J=3,3$ Hz), összes 1H], 7,12-7,31 (m, 5H), [5,39 (ddd, $J=11,2, 8,4, 4,2$ Hz) és 5,54 (ddd, $J=11,9, 8,9, 4,0$ Hz), összes 1H], 3,15, 3,19, 3,20 és 3,26 (4 s, összes 6H), 2,86 és 2,98 (2 br s, összes 3H), [1,06 (d, $J=6,6$ Hz) és 1,11 (d, $J=6,6$ Hz), összes 3H].

3. Lépés *N*-(*tert*-butoxikarbonil)-*N*,2-dimetilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#87) előállítása. A #86 vegyület (80,3 mg, 0,122 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (4 ml, 0,03 mol/l) felvett elegyéhez *N*-(*tert*-butoxikarbonil)-*N*,2-dimetilalanint (29,1 mg, 0,134 mmol, 1,1 ekv.), majd diizopropiletilamint (64 μ l, 0,365 mmol, 3 ekv.) és HATU reagenst (71,7 mg, 0,183 mmol, 1,5 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban (6 ml) felvesszük, és 1 mol/l vizes sósavoldattal (2 x 2 ml) és sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot diklórmétánban felvesszük és szűrjük; a szűrletet vákuumban szilíciumdioxidon bepároljuk, és szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 50% acetón/heptán) tisztítjuk, így #87 vegyületet (58 mg, 50%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 857,7 $[M+H]^+$, 879,7 $[M+Na]^+$, retenciós idő = 0,99 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignállok: δ [8,64 (br d, $J=8$ Hz) és 8,87 (br d, $J=9$ Hz), összes 1H], [7,77 (d, $J=3,3$ Hz) és 7,80 (d, $J=3,3$ Hz), összes 1H], [7,63 (d, $J=3,2$ Hz) és 7,66 (d, $J=3,2$ Hz), összes 1H], 7,13-7,31 (m, 5H), [6,95 (br d, $J=8$ Hz) és 7,06 (br d, $J=8$ Hz), összes 1H], 5,35-5,42 és 5,51-5,58 (2 m, összes 1H), 3,15, 3,19, 3,20 és 3,26 (4 s, összes 6H), 2,94 és 3,03 (2 br s, összes 3H), 2,83 és 2,84 (2 s, összes 3H), [1,05 (d, $J=6,7$ Hz) és 1,11 (d, $J=6,7$ Hz), összes 3H].

4. Lépés *N*,2-dimetilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#88) előállítása. A #87 vegyület (58 mg, 0,068 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (8 ml) felvett elegyéhez trifluorecetsavat (2 ml) adagolunk. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban (10 ml) felvesszük, telített vizes nátrium-bikarbonát-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk, így #88 vegyületet (52 mg, kvantitatív) kapunk. LC-MS 757,6 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,69 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignállok: δ [8,64 (br d, $J=8,6$ Hz) és 8,87 (br d, $J=8,6$ Hz), összes 1H], 7,80-7,85 (m, 1H), [7,77 (d, $J=3,3$ Hz) és 7,80 (d, $J=3,1$ Hz), összes 1H], [7,63 (d, $J=3,1$ Hz) és 7,66 (d, $J=3,3$ Hz), összes 1H], 7,20-7,31 (m, 4H), 7,13-7,19 (m, 1H), [5,39 (ddd, $J=11, 8,5, 4$ Hz) és 5,49-5,56 (m), összes 1H], [4,51 (dd, $J=9, 8$ Hz) és 4,61 (dd, $J=9, 8$ Hz), összes 1H], 3,16, 3,20, 3,21 és 3,25 (4 s, összes 6H), 2,94 és 3,03 (2 br s, összes 3H), 2,10 és 2,10 (2 s, összes 3H), 1,16 (br s, 3H), 1,04-1,12 (m, 6H), 0,72-0,80 (m, 3H).

Referenciapélda N^1 -(3-Amino-2,2-dimetilpropanoil)- N -[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]- N -metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#95) előállítása



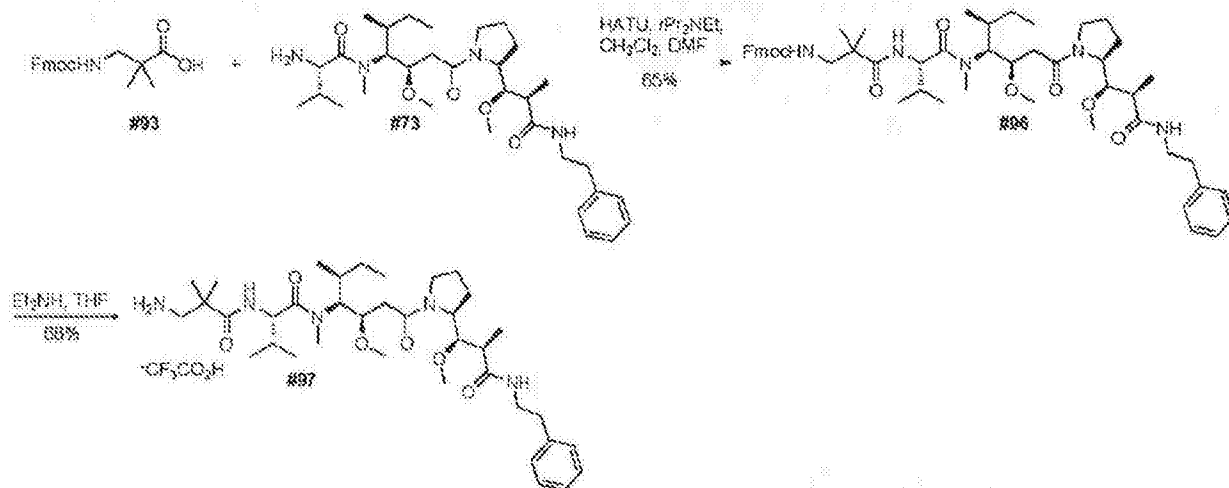
1. Lépés 3-[[[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]amino]-2,2-dimetilpropánsav (#93) előállítása. 3-Amino-2,2-dimetilpropánsav-hidrokloridsó (250 mg, 1,63 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (4 ml, 0,4 mol/l) felvett elegyéhez diizopropiletilamint (859 μ l, 4,88 mmol, 3 ekv.), majd (9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil-kloridot (473 mg, 1,79 mmol, 1,1 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 18 órán keresztül kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban (3 ml) felvesszük, és 1 mol/l vizes sósavoldattal (2 x 1 ml) és sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 100% etil-acetát/heptán) tisztítjuk, így #93 vegyületet (250 mg, 45%) kapunk olaj formájában. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,22 (s, 1H), 7,89 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 3H), 4,18-4,30 (m, 3H), 3,16 (d, $J=6,2$ Hz, 2H), 1,05 (s, 6H).

2. Lépés N^1 -(3-[[[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]amino]-2,2-dimetilpropanoil)- N -[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]- N -metil-L-valinamid (#94) előállítása. A #86 vegyület (100 mg, 0,152 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (4 ml, 0,038 mol/l) és N,N -dimetilformamidban (0,5 ml) felvett elegyéhez #93 vegyületet (51,6 mg, 0,152 mmol, 1 ekv.), majd diizopropiletilamint (80,0 μ l, 0,457 mmol, 3 ekv.) és HATU reagenst (89,8 mg, 0,229 mmol, 1,5 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 18 órán keresztül kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban (6 ml) felvesszük, és 1 mol/l vizes sósavoldattal (2 x 2 ml) és sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot diklórmétánban (250 ml) felvesszük és szűrjük; a szűrletet vákuumban szilíciumdioxidon bepároljuk, és szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 50% aceton/heptán) tisztítjuk, így #94 vegyületet (90 mg, 60%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 979,8 [$\text{M}+\text{H}^+$], 1002,7 [$\text{M}+\text{Na}^+$], retenciós idő = 1,15 perc; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [8,64 (br d, $J=8,6$ Hz) és 8,86 (br d, $J=8,6$ Hz), összes 1H], 7,86-7,91 (m, 2H), [7,77 (d, $J=3,3$ Hz) és 7,79 (d, $J=3,3$ Hz), összes 1H], 7,67-7,73 (m, 2H), [7,63 (d, $J=3,3$ Hz) és 7,65 (d, $J=3,3$ Hz), összes 1H], 6,87-6,95 (m, 1H), [5,39 (ddd, $J=11, 8, 4$ Hz) és 5,52 (ddd, $J=11,5, 9, 4$

Hz), összes 1H], [4,44 (dd, $J=8,4, 8,4$ Hz) és 4,55 (dd, $J=8,4, 8,4$ Hz), összes 1H], 3,16, 3,20, 3,21 és 3,25 (4 s, összes 6H), 2,96 és 3,06 (2 br s, összes 3H), 0,69-0,77 (m, 3H).

3. Lépés N^2 -(3-amino-2,2-dimetilpropanoil)- N -[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]- N -metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#95) előállítása. A #94 vegyület (86 mg, 0,088 mmol, 1 ekv.) tetrahidrofuránban (2 ml, 0,04 mol/l) felvett elegyéhez dietilamint (10 ml) adagolunk. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül kevertetjük, vákuumban bepároljuk és a maradékot reverz fázisú kromatográfián (C módszer) tisztítjuk, így #95 vegyületet (55 mg, 72%) kapunk. LC-MS: m/z 757,5 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,74 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [8,66 (br d, $J=8$ Hz) és 8,92 (br d, $J=9$ Hz), összes 1H], [7,91 (br d, $J=8$ Hz) és 7,97 (br d, $J=9$ Hz), összes 1H], [7,78 (d, $J=3,3$ Hz) és 7,81 (d, $J=3,1$ Hz), összes 1H], 7,65-7,74 (br m, 3H), [7,63 (d, $J=3,3$ Hz) és 7,67 (d, $J=3,3$ Hz), összes 1H], 7,12-7,31 (m, 5H), [5,35-5,42 (m) és 5,45-5,52 (m), összes 1H], [4,44 (dd, $J=9, 9$ Hz) és 4,55 (dd, $J=9, 9$ Hz), összes 1H], 3,17, 3,20, 3,22 és 3,25 (4 s, összes 6H), 2,96 és 3,05 (2 br s, összes 3H), 1,25 és 1,25 (2 s, összes 3H), 1,14 és 1,15 (2 s, összes 3H), [1,06 (d, $J=6,6$ Hz) és 1,10 (d, $J=6,4$ Hz), összes 3H], 0,72-0,80 (m, 3H).

Referenciapélda N^2 -(3-Amino-2,2-dimetilpropanoil)- N -[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(2-fenilet)amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]- N -metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#97) előállítása

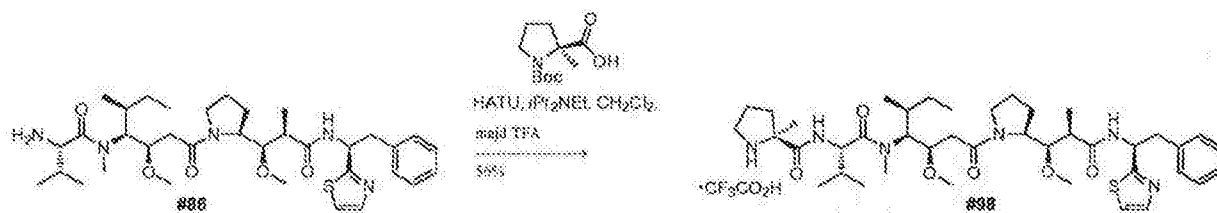


1. Lépés N^2 -(3-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]amino)-2,2-dimetilpropanoil)- N -[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(2-fenilet)amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]- N -metil-L-valinamid (#96) előállítása. A #73 vegyület (100 mg, 0,174 mmol, 1 ekv.) diklórmetánban (4 ml, 0,04 mol/l) és N,N -dimetilformamidban (0,5 ml) felvett elegyéhez #93 vegyületet (59,1 mg, 0,174 mmol, 1 ekv.), majd diizopropiletilamint (92 μ l, 0,52 mmol, 3 ekv.) és HATU reagenst (102 mg, 0,260 mmol, 1,5 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 18 órán keresztül kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban (6 ml) felvesszük és 1 mol/l vizes sósavoldattal (2 x 2 ml) és sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-

szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. Szilikagélen kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 50% aceton/heptán) tisztítjuk, így **#96** vegyületet (102 mg, 65%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 896,7 $[M+H]^+$, 918,8 $[M+Na]^+$, retenciós idő = 1,14 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ 7,88 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), [7,83 (br dd, $J=6, 5$ Hz) és 8,03 (br dd, $J=6, 5$ Hz), összes 1H], 7,67-7,73 (m, 2H), 7,36-7,48 (m, 3H), 7,22-7,35 (m, 4H), 7,13-7,21 (m, 3H), 6,86-6,96 (m, 1H), [4,44 (dd, $J=8,6, 8,6$ Hz) és 4,50 (dd, $J=8,6, 8,6$ Hz), összes 1H], 3,18, 3,19, 3,26 és 3,29 (4 s, összes 6H), 2,96 és 3,11 (2 br s, összes 3H), 0,70-0,77 (m, 3H).

2. *Lépés* N^2 -(3-amino-2,2-dimetilpropanoil)- N -[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(2-feniletil)amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]- N -metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (**#97**) előállítása. A **#96** vegyület (98 mg, 0,11 mmol, 1 ekv.) tetrahidrofuranban (2 ml, 0,04 mol/l) felvett elegyéhez dietilamint (0,5 ml) adagolunk. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk és a maradékot reverz fázisú kromatográfiásan (C módszer) tisztítjuk, így **#97** vegyületet (58 mg, 68%) kapunk. LC-MS: m/z 674,4 $[M+H]^+$, 696,4 $[M+Na]^+$, retenciós idő = 0,74 perc; HPLC (A protokoll): 674,5 $[M+H]^+$, retenciós idő = 7,072 perc; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [7,92 (br d, $J=8$ Hz) és 7,97 (br d, $J=8$ Hz), összes 1H], [7,86 (br dd, $J=6, 5$ Hz) és 8,07 (br dd, $J=6, 5$ Hz), összes 1H], 7,64-7,74 (br m, 3H), 7,15-7,29 (m, 5H), [4,44 (dd, $J=9, 9$ Hz) és 4,50 (dd, $J=9, 9$ Hz), összes 1H], 3,26 és 3,29 (2 s, összes 3H), 3,18 és 3,20 (2 s, összes 3H), 2,96 és 3,10 (2 br s, összes 3H), 1,24 és 1,25 (2 s, összes 3H), 1,14 és 1,16 (2 s, összes 3H), 1,02-1,07 (m, 3H), 0,73-0,80 (m, 3H).

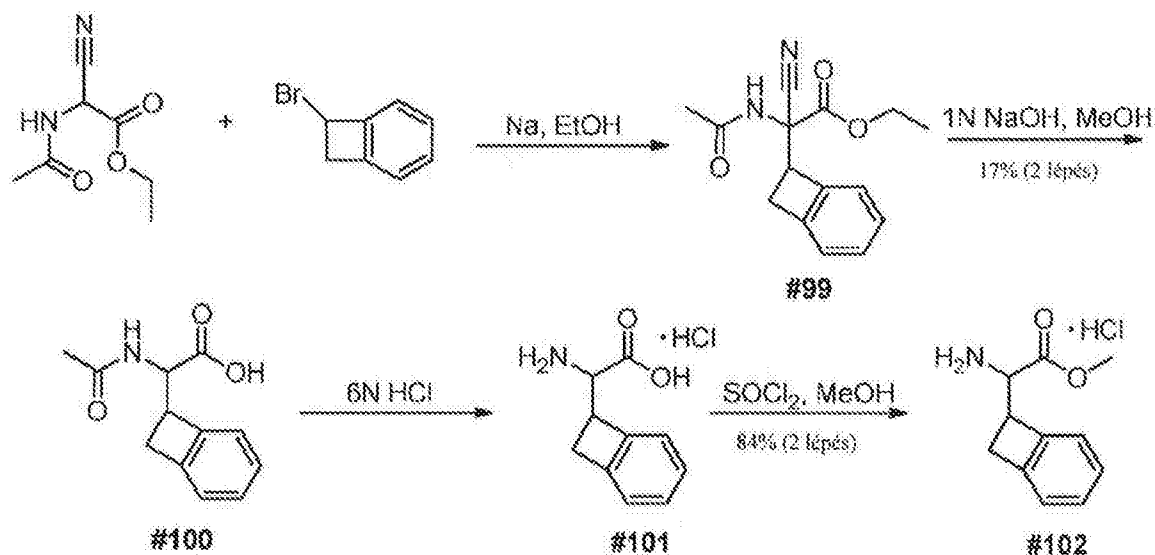
2-metil-L-prolin- N -[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]- N -metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (**#98**) előállítása



1-(Terc-butoxikarbonil)-2-metil-L-prolin (65,1 mg, 0,284 mmol, 1,1 ekv.) és **#86** vegyület (170 mg, 0,258 mmol, 1 ekv.) diklórmetánban (5 ml, 0,03 mol/l) felvett elegyéhez HATU reagenst (0,108 mg, 0,284 mmol, 1,1 ekv.), majd diizopropiletilamint (139 μ l, 0,800 mmol, 3,1 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertetjük, majd 0 °C hőmérsékletre hűtjük, diklórmetánt (3 ml) adagolunk hozzá, majd lassan trifluorecetsavval (2 ml) elegyítjük. A reakcióelegyet 5 percen keresztül 0 °C hőmérsékleten kevertetjük, hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, szobahőmérsékleten 30 percen keresztül kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot kétszer heptánnal azeotróp desz-

tilláljuk, kevés diklórmétánnal és metanollal hígítjuk, majd vákuumban szilíciumdioxidon bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 10% metanol/diklórmétán) tisztítjuk, majd reverz fázisú kromatográfiásan (C módszer) tisztítjuk, így **#98** vegyületet (128 mg, 56%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 769,4 $[M+H]^+$, retenciósidő = 1,28 perc; HPLC (A protokoll 45 °C) m/z 769,4 $[M+H]^+$, retenciósidő = 7,146 perc (tisztaság > 98%); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ 9,03-9,15 (br m, 1H), 8,77-8,86 (br m, 1H), 8,69-8,76 (m, 1H), [8,66 (d, $J=8,2$ Hz) és 8,92 (d, $J=8,6$ Hz), összes 1H], [7,78 (d, $J=3,1$ Hz) és 7,80 (d, $J=3,5$ Hz), összes 1H], [7,63 (d, $J=3,1$ Hz) és 7,67 (d, $J=3,1$ Hz), összes 1H], 7,12-7,31 (m, 5H), [5,38 (ddd, $J=11, 8, 4$ Hz) és 5,47 (ddd, $J=11, 9, 4$ Hz), összes 1H], [4,46 (dd, $J=9,4, 9,0$ Hz) és 4,55 (dd, $J=9,0, 8,6$ Hz), összes 1H], 3,17, 3,20, 3,22 és 3,25 (4 s, összes 6H), 2,98 és 3,04 (2 br s, összes 3H), [1,06 (d, $J=7,0$ Hz) és 1,09 (d, $J=6,6$ Hz), összes 3H], 0,73-0,80 (m, 3H).

metil-amino(biciklo[4,2,0]okta-1,3,5-trien-7-il)acetát, hidrokloridsó (#102) előállítása



1. Lépés etil-(acetilamino)(biciklo[4,2,0]okta-1,3,5-trien-7-il)cianoacetát (**#99**) előállítása. Nátriumot (464 mg, 20,2 mmol, 1,2 ekv.) reagáltatunk abszolút etanollal (40 ml, 0,42 mol/l); és a kapott elegyhez etil-2-(acetilamino)-2-cianoacetátot (3,44 g, 20,2 mmol, 1,2 ekv.) adagolunk. Az elegyet 20 percen keresztül 60 °C hőmérsékleten reagáltatjuk, majd 7-brómbiciklo[4,2,0]okta-1,3,5-triént (3,092 g, 16,89 mmol, 1 ekv.) adagolunk hozzá, és a reakcióelegyet egy éjszakán keresztül refluxáljuk, majd szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist sóoldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk, így sötét olajat kapunk, amelyet szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 50% etil-acetát/heptán) tisztítunk, így **#99** vegyületet (4,38 g) kapunk sárga gumi formájában. LC-MS: m/z 273,2 $[M+H]^+$, retenciósidő = 2,36 perc.

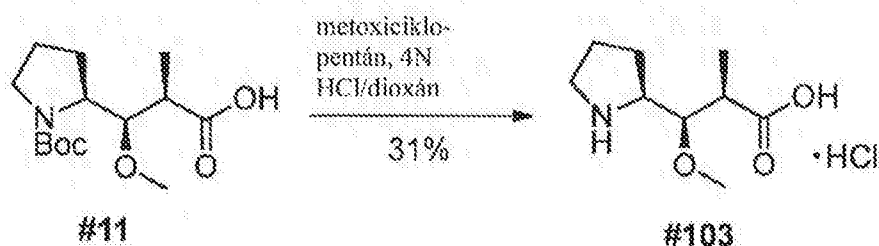
2. Lépés (acetilamino)(biciklo[4,2,0]okta-1,3,5-trien-7-il)ecetsav (**#100**) előállítása. A **#99** vegyület (4,38 mg, <16,1 mmol, 1 ekv.) metanolban (30 ml, 0,53 mol/l) felvett elegyéhez 1 N vizes ná-

rium-hidroxid-oldatot (38 ml, 38 mmol, 2,4 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül refluxáljuk, majd vákuumban bepároljuk, vízzel (40 ml) hígítjuk, és 1 N vizes sósavoldattal (40 ml) megsavanyítjuk. A vizes fázist diklórmetánnal (3 x 30 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott olajat szilikagélen kromatográfián (A oldószer: diklórmetán; B oldószer: 20% metanol/diklórmetán + 0,02% trifluorecetsav; Gradiens: 0% - 40% B) tisztítjuk, majd szuperkritikus folyadék kromatográfián (Oszlop: Chiralpak AD-H, 250 x 21 mm; eluens: 85:15 széndioxid/metanol; áramlási sebesség: 65 g/perc; detektálás: 210 nm; készülék: Berger minigram preparatív SFC rendszer.) tovább tisztítjuk. A másodikként eluálódó csúcsot izolálva **#100** vegyületet (600 mg, 17% két lépésben) kapunk, egyetlen enantiomer (retenciós idő = 3,37 perc, tisztaság >99%) formájában. LC-MS: m/z 220,3 $[M+H]^+$, retenciós idő = 2,10 perc; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,14-7,24 (m, 2H), 7,03-7,09 (m, 2H), 4,59 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,87 (ddd, $J=8,5, 5,3, 2,4$ Hz, 1H), 3,35 (dd, $J=14,5, 5,4$ Hz, 1H, feltételezett; részben elfedi az oldószer csúcsa), 3,10 (dd, $J=14,4, 2,4$ Hz, 1H), 2,00 (s, 3H). Optikai forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} +70,9^\circ$ (c 0,67, metanol).

3. Lépés aminos(biciklo[4,2,0]okta-1,3,5-trien-7-il)ecetsav, hidrokloridsó (**#101**) előállítása. A **#100** vegyület (200 mg, 0,912 mmol, 1 ekv.) és 6 N vizes sósav (12,3 ml, 73,8 mmol, 81 ekv.) elegyét egy éjszakán keresztül refluxáljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, így **#101** vegyületet (195 mg) kapunk egyetlen enantiomerként sárgás szilárd anyag formájában, amely a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználható.

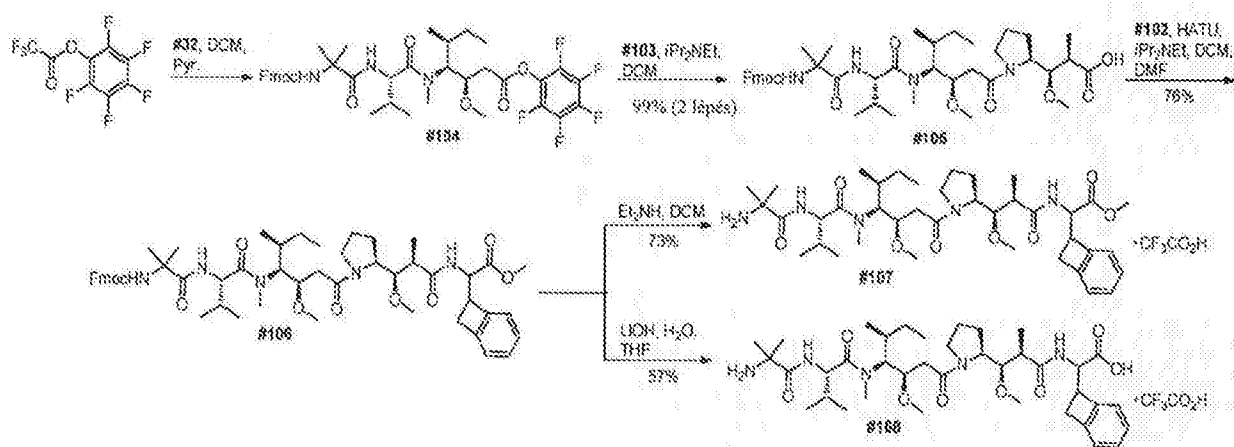
4. Lépés metil aminos(biciklo[4,2,0]okta-1,3,5-trien-7-il)acetát, hidrokloridsó (**#102**) előállítása. A **#101** vegyület (195 mg, <0,913 mmol, 1 ekv.) metanolban (20 ml, 0,04 mol/l) felvett elegyéhez tionil-kloridot (0,666 ml, 9,13 mmol, 10 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet két órán keresztül refluxáljuk, majd vákuumban bepároljuk, így **#102** vegyületet (175 mg, 84% két lépésben) kapunk egyetlen enantiomerként halvány szívnű szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 192,3 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,80 perc; GC-MS: m/z 192 $[M+H]^+$, retenciós idő = 3,206 perc; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,24-7,33 (m, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H), 4,40 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 3,99-4,05 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,46 (dd, $J=14,8, 5,4$ Hz, 1H), 3,23 (dd, $J=14,8, 2,5$ Hz, 1H).

(2R,3R)-3-Metoxi-2-metil-3-[(2S)-pírrolidin-2-il]propánsav, hidrokloridsó (**#103**) előállítása



A #11 vegyület (4,09 g, 14,2 mmol, 1 ekv.) ciklopentil-metil-éterben (10 ml, 0,14 mol/l) felvett elegyéhez 4 N hidrogén-klorid/dioxán oldatot (37 ml, 100 mmol, 7 ekv.) adagolunk. Három óra elteltével a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és heptánnal háromszor azeotróp desztilláljuk, így #103 vegyületet (1000 mg, 31%) kapunk gumi formájában, amely a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználható. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,92-10,06 (br s, 1H), 8,66-8,80 (br s, 1H), 3,89 (dd, $J=5,2, 4,9$ Hz, 1H), 3,43-3,53 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,06-3,17 (m, 2H), 2,66 (qd, $J=7,1, 4,6$ Hz, 1H), 1,71-2,03 (m, 4H), 1,11 (d, $J=7,1$ Hz, 3H).

2-Metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-[[1-(biciklo[4,2,0]okta-1,3,5-trien-7-il)-2-metoxi-2-oxoetil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#107) és 2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-[[biciklo[4,2,0]okta-1,3,5-trien-7-il(karboxi)metil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#108) előállítása



1. Lépés *N*-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-5-metil-1-oxo-1-(pentafluorofenoxi)heptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#104) előállítása. A #32 vegyülethez (4,00 g, 6,56 mmol, 1 ekv.) diklórmetánban (20 ml, 0,33 mol/l) és piridinben (1,06 ml, 13,1 mmol, 2 ekv.) pentafluorfenil-trifluoracetátot (2,25 ml, 13,1 mmol, 2 ekv.) csepegtetünk. A reakcióelegyet egy órán keresztül kevertetjük.

Egy második lombikban #32 vegyület (360 mg, 0,59 mmol) diklórmetánban (0,6 ml, 1 mol/l) és piridinben (0,095 ml, 1,2 mmol, 2 ekv.) felvett elegyéhez pentafluorfenil-trifluoracetátot (0,203 ml, 1,18 mmol) csepegtetünk. Ezt a reakcióelegyet 15 percen keresztül kevertetjük.

A két reakcióelegyet egyesítjük, kétszer 1 N vizes sósavval mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott sárga olajat etil-acetátban oldjuk, szilikagélén adszorbeáljuk, és szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 40% etil-acetát/heptán) tisztítjuk, így #104 vegyületet (4,6 g, 83%) kapunk fehér hab formájában, amely némi szennyeződést tartalmaz. LC-MS: m/z 798,3 [$M+Na^+$], retenciós idő = 1,23 perc.

2. *Lépés* *N*-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-karboxi-1-metoxipropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#105) előállítása. A #104 vegyület (2,00 g, <2,58 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (6 ml, 0,4 mol/l) felvett elegyéhez #103 vegyület (483 mg, 2,16 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (2 ml) felvett oldatát, majd diizopropiletilamint (1,35 ml, 7,73 mmol, 3 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 16 órán keresztül kevertetjük, majd szilícium-dioxidon adszorbeáljuk, és szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 20% metanol/diklórmétán) tisztítjuk, így #105 vegyületet (1,67 g, 83%) kapunk fehér hab formájában. A kívánt terméket szennyeződések mellett tartalmazó frakciókat (0,571 g) külön gyűjtjük össze.

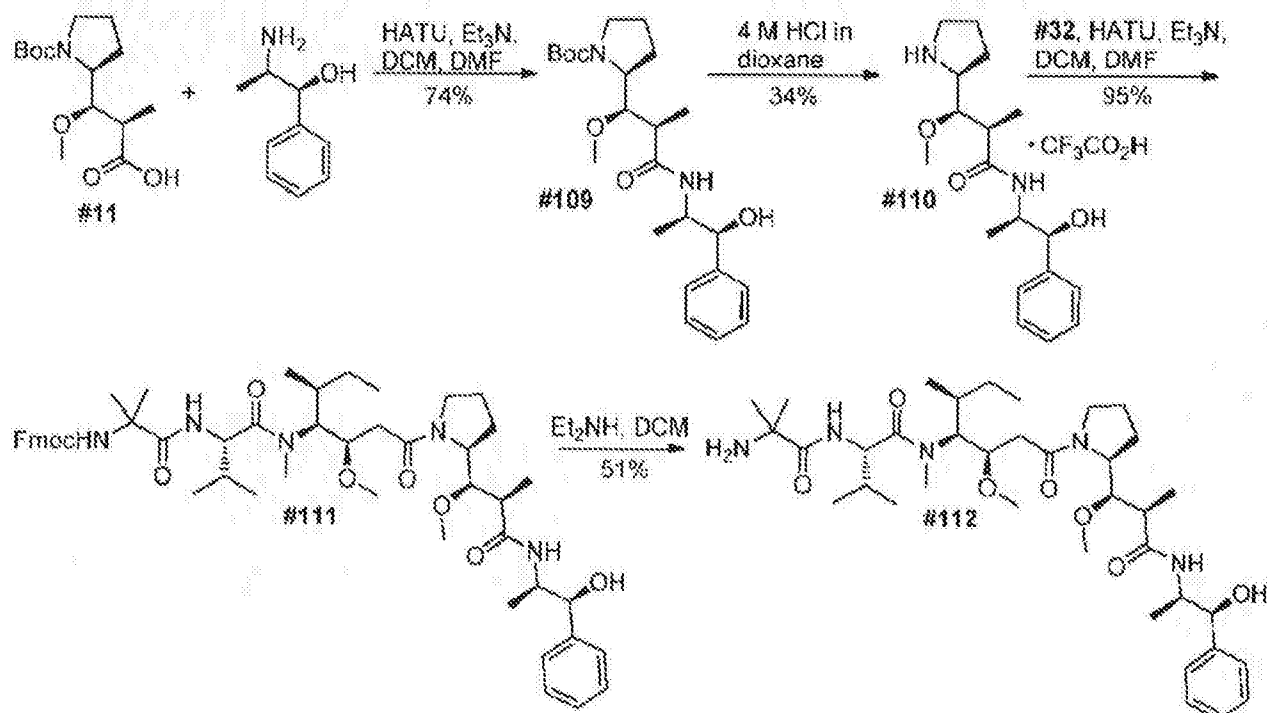
A fenti reakciót és tisztítást hasonló módon megismételjük #104 vegyület (2,60 g, <3,35 mmol, 1 ekv.), #103 vegyület (750 mg, 3,35 mmol, 1 ekv.), diklórmétán (10 ml, 0,3 mol/l) és diizopropiletilamin (1,35 ml, 7,73 mmol, 2,3 ekv.) alkalmazásával, így #105 vegyületet (2,4 g, 92%) kapunk sárgásbarna hab formájában. A szennyezett terméket tartalmazó frakciókat (1,7 g) egyesítjük az előbbi szennyezett frakciókkal, és a fent ismertetett módon tisztítjuk. Így további #105 vegyület (1,30 g, a két lépésben mindkét reakciójára számolva kvantitatív kitermelés) kapunk. LC-MS: *m/z* 779,3 [*M*+*H*⁺], 802,3 [*M*+*Na*⁺], retenciós idő = 1,05 perc.

3. *Lépés* *N*-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-[[1-(biciklo[4,2,0]okta-1,3,5-trien-7-il)-2-metoxi-2-oxoetil]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#106) előállítása. A #105 vegyület (225 mg, 0,289 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (15 ml, 0,02 mol/l) és *N,N*-dimetilformamidban (1 ml) felvett elegyéhez HATU reagenst (136 mg, 0,347 mmol, 1,2 ekv.) adagolunk. Öt perc elteltével #102 amint (72,4 mg, 0,318 mmol, 1 ekv.) és diizopropilamint (203 µl, 1,16 mmol, 3 ekv.) adagolunk diklórmétánban (5 ml). 24 óra elteltével a reakcióelegyet sóoldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, vákuumban szilíciumdioxidon bepároljuk, és szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 50% aceton/heptán) tisztítjuk, így #106 vegyületet (210 mg, 76%) kapunk egyetlen enantiomerként tiszta olaj formájában. LC-MS: *m/z* 953,1 [*M*+*H*⁺], retenciós idő = 3,99 perc; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: 7,76 (d, *J*=7,5 Hz, 2H), 7,57-7,64 (m, 2H), 7,40 (dd, *J*=7,5, 7,4 Hz, 2H), 7,28-7,34 (m, 2H), 4,82-4,88 (m, 1H), 3,95-4,01 (m, 1H), 3,76 és 3,82 (2 s, összes 3H), 3,30, 3,31, 3,34 és 3,35 (4 s, összes 6H), [1,20 (d, *J*=7,0 Hz) és 1,20 (d, *J*=7,0 Hz), összes 3H].

4A *Lépés* 2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-[[1-(biciklo[4,2,0]okta-1,3,5-trien-7-il)-2-metoxi-2-oxoetil]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#107) előállítása. Az A általános eljárás szerint #106 vegyületből (25 mg, 0,026 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (10 ml, 0,003 mol/l) és dietilaminban (4 ml) kívánt nyerterméket kapunk, amit reverz fázisú kromatográfiásan (C módszer) tisztítunk, így #107 vegyületet (16 mg, 73%) kapunk egyetlen enantiomerként szilárd anyag formájában. LC-MS: *m/z* 730,8 [*M*+*H*⁺], retenciós idő = 2,13 perc; HPLC (Protokoll N): retenciós idő = 9,889 perc.

4B Lépés. 2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-[[bicyclo[4,2,0]okta-1,3,5-trien-7-il(karboxi)metil]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (**#108**) előállítása. A **#108** vegyületet (94,5 mg, 57%) egyetlen enantiomerként **#106** vegyületből (190 mg, 0,200 mmol) állítjuk elő a **#41** vegyület **#40** vegyületből történő előállításánál ismertetett módon. LC-MS: m/z 716,8 $[M+H]^+$, retenciós idő = 2,06 perc; HPLC (Protokoll N): retenciós idő = 9,137 perc.

2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-[(1*S*,2*R*)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#112**) előállítása**



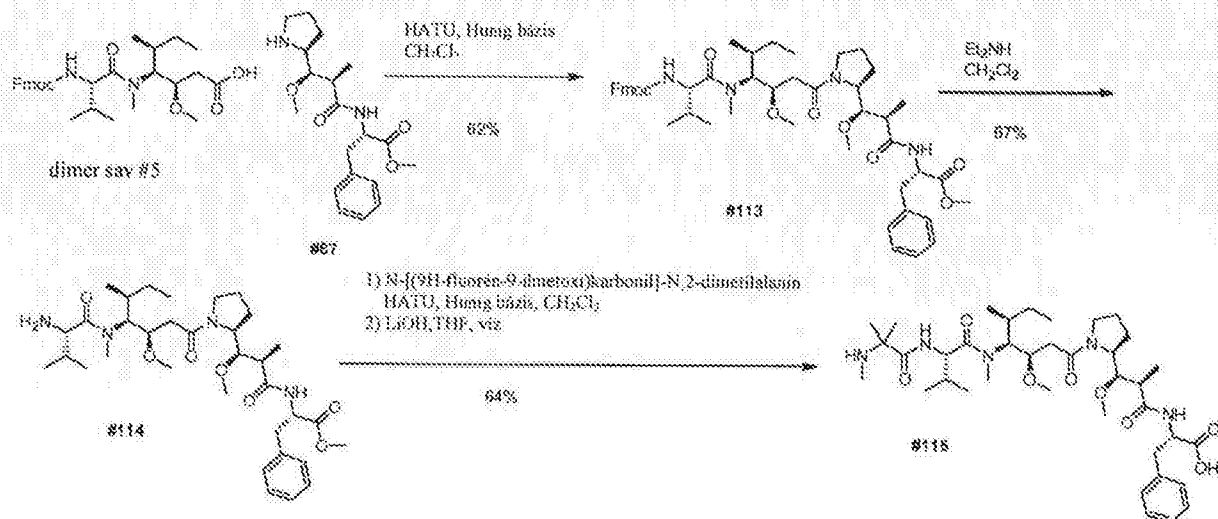
1. Lépés *tert*-butil-(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-[(1*S*,2*R*)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-karboxilát (**#109**) előállítása. A **#11** vegyület (2,00 g, 6,96 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (21 ml, 0,3 mol/l) és *N,N*-dimetilformamidban (3 ml) felvett oldatához HATU reagenst (3270 mg, 8,35 mmol, 1,2 ekv.) adagolunk. Két perc elteltével amin-(1*R*,2*S*)-(+)-norefedrint (1,07 mg, 6,96 mmol, 1 ekv.) és trietilamint (1,94 ml, 13,9 mmol, 2 ekv.) adagolunk hozzá. Két óra elteltével a reakcióelegyet etil-acetáttal (100 ml) hígítjuk, a 1 mol/l vizes sósavoldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, vákuumban bepároljuk, és szilikagélén kromatográfián (Gradiens: 0% - 60% etil-acetát/heptán) tisztítjuk, így **#109** vegyületet (2,18 g, 74%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS: m/z 321,3 $[(M - Boc)+H]^+$, retenciós idő = 3,14 perc; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ 7,64 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,24-7,33 (m, 4H), 7,15-7,21 (m, 1H), 5,35 (br d, $J=5$ Hz, 1H), 4,45 (br dd, $J=5, 5$ Hz, 1H), 3,91-4,00 (m, 1H), 3,30-3,39 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,94-3,07 (m, 1H), 2,04-2,14 (m, 1H), 1,46-1,78 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 0,97-1,04 (m, 6H).

2. *Lépés* (2*R*,3*R*)-*N*-[(1*S*,2*R*)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il]-3-metoxi-2-metil-3-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]propanamid-trifluorecetsav-só (#110) előállítása. A C általános eljárás szerint 0°C hőmérsékleten #109 vegyületből (414 mg, 0,984 mmol, 1 ekv.), dioxánból (5 ml, 0,2 mol/l) és 4 mol/l hidrogén-klorid/dioxán oldatból (15 ml, 60 mmol, 60 ekv.) kívánt nyersterméket kapunk, amit reverz fázisú kromatográfián (C módszer) tisztítunk, így #110 vegyületet (120 mg, 34%) kapunk viszkózus folyadék formájában. LC-MS: *m/z* 321,1 [M+H⁺], retenciós idő = 0,55 perc; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), jellemző szignálok: δ 7,90 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 4H), 7,20-7,27 (m, 1H), 4,46 (d, *J*=6,2 Hz, 1H), 3,48 (dd, *J*=8,6, 2,3 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,92-3,16 (m, 3H), 2,24-2,35 (m, 1H), 1,49-1,88 (m, 4H), 1,09 (d, *J*=6,6 Hz, 3H), 1,01 (d, *J*=6,6 Hz, 3H).

3. *Lépés* *N*-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-[[[(1*S*,2*R*)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il}-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#111) előállítása. A D általános eljárás szerint #32 vegyületből (140 mg, 0,230 mmol, 1 ekv.), #110 vegyületből (110 mg, 0,253 mmol, 1,1 ekv.), diklórmétánból (3 ml, 0,08 mol/l), *N,N*-dimetilformamidból (0,5 ml), HATU reagensből (96,2 mg, 0,253 mmol, 1,1 ekv.) és trietilaminből (96 µl, 0,69 mmol, 3 ekv.) kívánt nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélén kromatográfián (Gradiens: 0% - 40% aceton/heptán tisztítunk), így #111 vegyületet (220 mg, 95%) kapunk. LC-MS: *m/z* 912,4 [M+H⁺], 935,4 [M+Na⁺], retenciós idő = 2,15 perc; HPLC (B protokoll): *m/z* 912,5 [M+H⁺], 934,5 [M+Na⁺], retenciós idő = 10,138 perc (tisztaság >94%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ 7,89 (d, *J*=7,8 Hz, 2H), 7,66-7,75 (m, 2H), 7,41 (dd, *J*=7,4, 7,4 Hz, 2H), 7,12-7,20 (m, 1H), [5,33 (d, *J*=4,7 Hz) és 5,38 (d, *J*=4,7 Hz), összes 1H], 3,15, 3,18, 3,22 és 3,23 (4 s, összes 6H), 1,30, 1,33, 1,36 és 1,39 (4 s, összes 6H), 0,95-1,06 (m, 6H).

4. *Lépés* 2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-[[[(1*S*,2*R*)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il}-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-*N*-metil-L-valinamid (#112) előállítása. Az A általános eljárás szerint #111 vegyületből (210 mg, 0,230 mmol) diklórmétánban (5 ml, 0,05 mol/l) és dietilaminban (5 ml) kívánt nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélén kromatográfián (Gradiens: 0% - 10% metanol/diklórmétán) tisztítunk, így olaj és szilárd anyag keverékét kapjuk. Dietil-étert és heptánt adagolunk hozzá, és az elegyet vákuumban bepárologjuk, így #112 vegyületet (81 mg, 51%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS: *m/z* 690,4 [M+H⁺], retenciós idő = 1,10 perc; HPLC (A protokoll): *m/z* 690,5 [M+H⁺], 712,4 [M+Na⁺], retenciós idő = 7,229 perc (tisztaság > 90%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), feltételezhetően rotamerek keveréke, jellemző szignálok: δ [7,62 (br d, *J*=8 Hz), 7,88 (br d, *J*=8 Hz), 8,07 (br d, *J*=9 Hz) és 8,11 (br d, *J*=9 Hz), összes 2H], 7,15-7,34 (m, 5H), [5,34 (d, *J*=4 Hz) és 5,41 (d, *J*=5 Hz), összes 1H], 3,18, 3,21, 3,23 és 3,25 (4 s, összes 6H), 2,93 és 3,08 (2 br s, összes 3H), 1,15, 1,18, 1,21 és 1,25 (4 s, összes 6H).

N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#115), előállítása



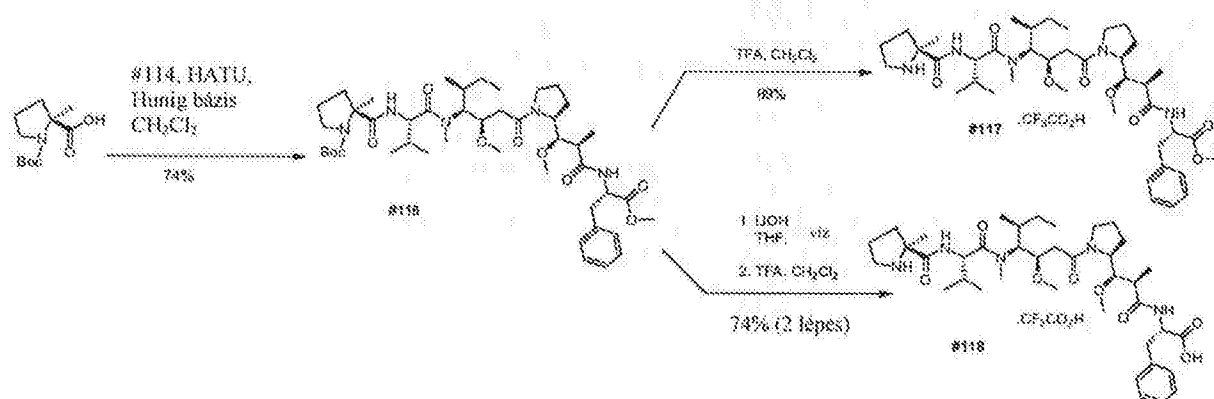
1. Lépés metil-N-[(2R,3R)-3-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-4-[(N-[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-L-valil](metil)amino)-3-metoxi-5-metilheptanoil]pirrolidin-2-il]-3-metoxi-2-metilpropanoil]-L-fenilalaninát (#113) előállítása. Az #5 dimer sav (12,1 g, 23,0 mmol/l) és #67 vegyület (11,5 g, 23,0 mmol/l) 75 ml diklórmetánban felvett elegyéhez kevertetés közben és nitrogén atmoszférában HATU reagenst (10,8 g, 27,6 mmol/l) majd Hunig bázist (12,1 ml, 69,0 mmol/l) adagolunk. A reakcióelegyet 15 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az elegyet ezután kisebb térfogatra bepároljuk, etil-acetátban felvesszük és 1 N HCl-lel kétszer mossuk. A szerves fázist sóoldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 70% aceton/heptán) tisztítjuk, így #113 vegyületet (12,3 g, 62%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Protokoll Q): m/z 855,3 [$M+H^+$], 877,2 [$M+Na^+$], retenciós idő = 2,32 perc; HPLC (Protokoll R): m/z 855,5 [$M+H^+$], retenciós idő = 9,596 perc (tisztaság > 97%).

2. Lépés metil-N-[(2R,3R)-3-metoxi-3-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-5-metil-4-[metil(L-valil)amino]heptanoil]pirrolidin-2-il]-2-metilpropanoil]-L-fenilalaninát (#114) előállítása. Az A általános eljárás szerint #113 vegyületből (12 g, 14 mmol, 1 ekv.), diklórmetánból (60 ml, 0,24 mol/l) és dietilaminból (40 ml, 390 mmol/l) #114 vegyületet (5,9 g, 67%) állítunk elő fehér/halványsárga szilárd anyag formájában, szilikagélén kromatográfiásan (Gradiens: 0% - 25% metanol/diklórmetán) tisztítva. LC-MS (Q Protokoll): m/z 633,0 [$M+H^+$], retenciós idő = 1,19 perc. HPLC (A protokoll): m/z 633,5 [$M+H^+$], retenciós idő = 7,142 perc (tisztaság > 98%).

3. Lépés N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#115) előállítása. N-[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-N,2-dimetilalanin (167 mg, 0,493 mmol/l), #114 vegyület (260 mg, 0,411 mmol/l) és HATU reagens (188 mg, 0,493 mmol/l) 10 ml diklórmetánban felvett elegyéhez kevertetés közben Hunig bázist (0,14 ml,

0,82 mmol/l) adagolunk. A reakcióelegyet 1 óra 20 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciót megállítjuk. THF oldószert (9 ml) adunk a nyerstermékhez, és kevertetés közben lítium-hidroxid (49,2 mg, 2,06 mmol/l) 3 ml vízben felvett oldatát adagoljuk hozzá. A reakcióelegyet 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd bepároljuk és közepes nyomású reverz fázisú C18 kromatográfiásan (Gradiens: 5% - 45% víz/acetonitril 0,02% TFA minden fázisban) tisztítjuk. Így #115 vegyületet (218 mg, 64%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q Protokoll): m/z 718,7 $[M+H]^+$, 740,6 $[M+Na]^+$, retenciós idő = 1,21 perc. HPLC (A protokoll 45 °C): m/z 718,4 $[M+H]^+$, retenciós idő = 6,903 perc. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 8,81-8,95 (m), 8,44-8,50 (m), 8,42 (d), 8,15 (d), 7,14-7,28 (m), 4,71-4,78 (m), 4,57-4,66 (m), 4,49-4,56 (m), 4,41-4,48 (m), 3,94-4,05 (m), 3,72-3,79 (m), 3,39-3,60 (m), 2,95-3,33 (m), 2,78-2,89 (m), 2,69 (s), 2,43-2,50 (m), 2,08-2,42 (m), 1,60-1,92 (m), 1,20-1,57 (m), 0,84-1,11 (m), 0,74-0,83 (m).

2-metil-L-prolin-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#117) és 2-metil-L-prolin-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#118) előállítása



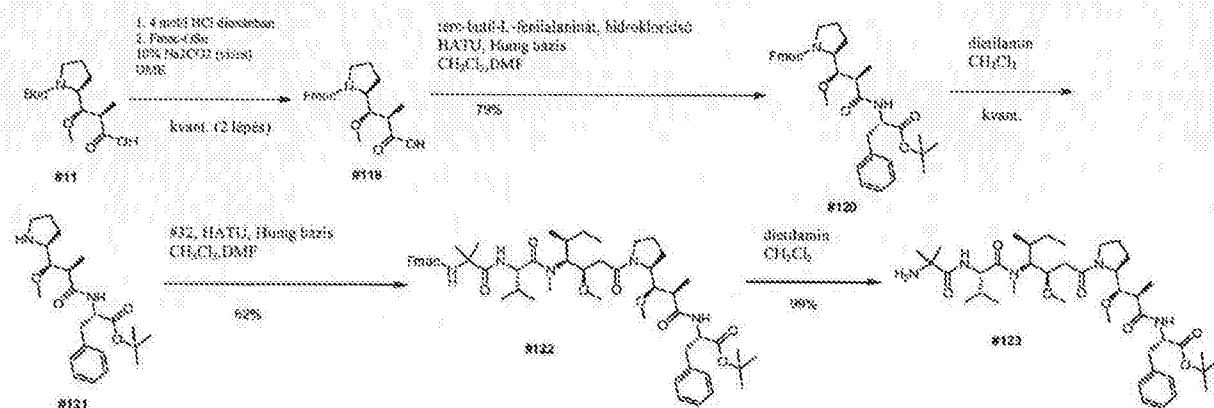
1. Lépés 1-(terc-butoxikarbonil)-2-metil-L-prolin-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-benzil-2-metoxi-2-oxoetil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoxi-1-[(1S)-1-metilpropil]4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid (#116) előállítása. A #114 vegyület (1,02 g, 1,61 mmol, 1,0 ekv.) és 1-(terc-butoxikarbonil)-2-metil-L-prolin (443 mg, 1,93 mmol, 1,2 ekv.) 12 ml diklórmetánban felvett oldatához kevertetés közben HATU reagenst (735 mg, 1,93 mmol, 1,2 ekv.), majd Hunig bázis (1,12 ml, 6,45 mmol, 4,0 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet bepároljuk, etil-acetáttal hígítjuk és 0,5 N sósavval és sóoldattal mossuk. A szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, kis térfogatra bepároljuk, és szili-

ciumdioxidon bepároljuk. Szilikagélen kromatográfiásan (gradiens: 0%-45% aceton/heptán) tisztítjuk. Így #116 vegyületet (1,02 g, 74%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 844,3 $[M+H]^+$, 867,2 $[M+Na]^+$, retenciós idő = 2,15 perc.

2A. Lépés 2-metil-L-prolil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-benzil-2-metoxi-2-oxoetil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#117) előállítása. A #116 vegyület (450 mg, 0,533 mmol, 1,0 ekv.) 7 ml diklórmetánban felvett oldatához kevertetés közben és 0°C hőmérsékleten TFA oldószert (3 ml, 40 mmol, 70 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 5 percen keresztül 0°C hőmérsékleten kevertetjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, 20 percen keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet bepároljuk, diklórmetánnal és kis mennyiségű metanollal hígítjuk, majd szilíciumdioxidon bepároljuk. Szilikagélen kromatográfiásan (gradiens: 0%-20% metanol/etil-acetát) tisztítjuk, így #117 vegyületet (396 mg, 89%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q Protokoll): m/z 744,5 $[M+H]^+$, 767,2 $[M+Na]^+$, retenciós idő = 1,40 perc; HPLC (A protokoll 45 °C): m/z 744,5 $[M+H]^+$, retenciós idő = 7,149 perc (tisztaság > 91%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 8,73-9,14 (m), 8,66 (br d), 8,50 (d), 8,22 (d), 7,12-7,25 (m), 4,67-4,74 (m), 4,41-4,63 (m), 3,93-4,00 (m), 3,73 (dd), 3,63 (d), 3,46-3,57 (m), 3,38-3,45 (m), 3,26-3,23 (m), 3,22-3,25 (m), 3,06-3,22 (m), 2,99-3,05 (m), 2,93-2,97 (m), 2,80-2,89 (m), 2,75-2,78 (m), 2,64-2,67 (m), 2,46-2,50 (m), 2,27-2,43 (m), 2,00-2,26 (m), 1,85-1,99 (m), 1,70-1,83 (m), 1,52-1,69 (m), 1,33-1,51 (m), 1,18-1,31 (m), 0,98-1,07 (m), 0,93-0,97 (m), 0,82-0,92 (m), 0,71-0,78 (m).

2B. Lépés 2-metil-L-prolil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#118) előállítása. A #116 vegyület (435 mg, 0,515 mmol), 4 ml THF oldószertben felvett oldatához nitrogén atmoszférában és kevertetés közben LiOH (24,7 mg, 1,03 mmol, 2,0 ekv.) 2 ml vízben felvett oldatát adagoljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük a metil-észter elszappanosításáig, amit LC-MS vizsgálattal követünk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és vákuum alatt tartjuk. A reakcióelegyet diklórmetánnal hígítjuk és nitrogén atmoszférában tartjuk. Kevertetés közben TFA oldószert (3ml, 40,5 mmol, 80 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd bepároljuk. A maradékot csökkentett nyomású reverz fázisú C18 kromatográfiásan (gradiens: 5% - 60% acetonitril/víz + 0,02% TFA minden fázisban) tisztítjuk. Így #118 vegyületet (396 mg, 89%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 730,2 $[M+H]^+$, retenciós idő = 1,18 perc; HPLC (A protokoll 45 °C): m/z 730,5 $[M+H]^+$, retenciós idő = 7,088 perc (tisztaság > 98%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 9,04-9,13 (m), 8,75-8,87 (m), 8,70 (d), 8,38 (d), 8,11 (d), 7,10-7,24 (m), 4,66-4,74 (m), 4,48-4,64 (m), 4,37-4,47 (m), 3,91-3,99 (m), 3,77 (m), 3,47-3,56 (m), 3,33-3,47 (m), 3,08-3,30 (m), 2,93-3,07 (m), 2,75-2,86 (m), 2,63-2,69 (m), 2,45-2,50 (m), 2,28-2,44 (m), 2,03-2,27 (m), 1,88-2,02 (m), 1,68-1,86 (m), 1,55-1,67 (m), 1,30-1,47 (m), 1,17-1,29 (m), 0,98-1,05 (m), 0,93-0,97 (m), 0,83-0,92 (m), 0,71-0,79 (m).

2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-1-terc-butoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#123) előállítása



1. *Lépés* (2R,3R)-3-[(2S)-1-[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]pirrolidin-2-il]-3-metoxi-2-metilpropánsav (#119) előállítása. A #11 vegyület (2,4 g, 8,4 mmol, 1,0 ekv.) 10 ml dioxánban felvett oldatához nitrogén atmoszférában és kevertetés közben 4 mol/l HCl/dioxán elegyet (20 ml, 80 mmol/l, 10 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk és nagyvákuum alatt tartjuk. A nyersterméket 30 ml 10% Na₂CO₃ oldatban oldjuk. Az oldathoz kevertetés közben 1-[[[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]oxi]pirrolidin-2,5-diont (2,96 g, 8,77 mmol, 1,05 ekv.) adagolunk 30 ml DME oldószerben. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük a Boc csoport nélküli kiindulási anyag elfogyásáig, amit TLC eljárással (20% metanol/40% etil-acetát/40% heptán) követünk. A reakcióelegyet vákuumban kis térfogatra bepároljuk, éterrel kétszer mossuk, koncentrált HCl alkalmazásával pH 2 értékre savanyítjuk, és háromszor 90% diklórmetán 10% metanol eleggyel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-bikarbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. Így #119 vegyületet (3,4 g, kvant.) kapunk barna szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 410,0 [M+H⁺], retenciós idő = 1,81 perc.

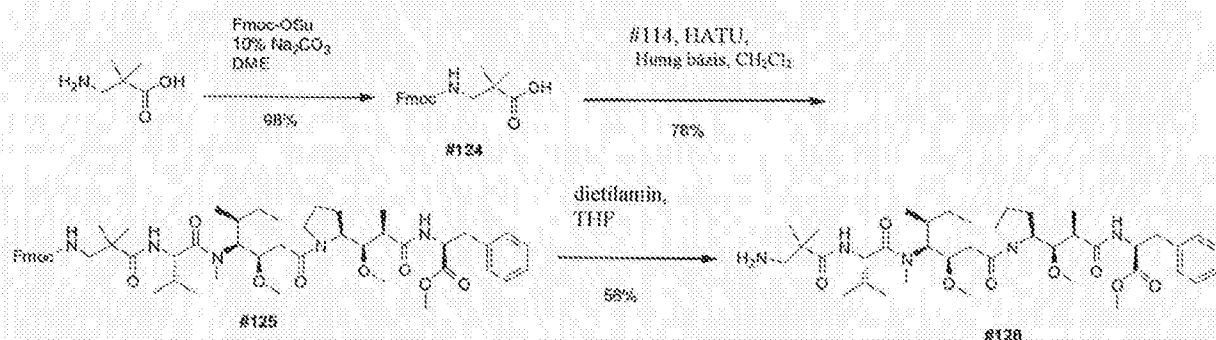
2. *Lépés* terc-butyl-N-[(2R,3R)-3-[(2S)-1-[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]pirrolidin-2-il]-3-metoxi-2-metilpropanoil]-L-fenilalaninát (#120) előállítása. Terc-butyl-L-fenilalaninát-hidrokloridsó (1,67 g, 6,5 mmol, 1,0 ekv.) és #119 vegyület (5,9 g, 6,5 mmol, 1,0 ekv.) 50 ml diklórmetánban és 5 ml DMF oldószerben felvett oldatához kevertetés közben HATU reagenst (2,9g, 7,9 mmol, 1,2 ekv.), majd Hunig bázist (5,6 ml, 32 mmol, 5,0 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 45 percen keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet bepároljuk, etil-acetáttal hígítjuk, 0,5 N HCl oldattal és sóoldattal mossuk, és szilikagélen kromatográfiásan (gradiens: 0%-25% aceton/heptán) tisztítjuk, így #120 vegyületet (3,14 g, 79%) kapunk fehéres sárga szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 613,1 [M+H⁺] retenciós idő = 2,37 perc.

3. *Lépés* terc-butil-N-[(2R,3R)-3-metoxi-2-metil-3-[(2S)-pirrolidin-2-il]propanoil]-L-fenilalaninát (#121) előállítása. A #120 vegyület (2,87 g, 4,68 mmol, 1,00 ekv.) 20 ml diklórmétánban felvett oldatához kevertetés közben dietilamint (10 ml, 95 mmol/l, 20,5 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül kevertetjük. További dietilamint (10 ml, 95 mmol, 20,5 ekv.) adagolunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten további 3 órán keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és nagyvákuum alá helyezzük. Így #121 vegyületet (1,8 g, kvant.) kapunk sárga/fehér olajos szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 391,1 $[M+H]^+$ retenciós idő = 1,05 perc.

4. *Lépés* N-[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(2S)-1-terc-butoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#122) előállítása. A #121 vegyület (0,55 g, 1,0 mmol, 1,0 ekv.) 10 ml diklórmétánban és 1 ml DMF oldószerben felvett oldatához kevertetés közben #32 vegyületet (0,62 g, 1,0 mmol, 1,0 ekv.), majd HATU reagenst (0,42 g, 1,1 mmol, 1,1 ekv.) és Hunig bázist (0,72 ml, 4,1 mmol, 4,0 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet mintegy 21 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet bepároljuk, etil-acetáttal hígítjuk, és 0,5 N HCl-oldattal és sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és kis térfogra bepároljuk, majd szilícium-dioxidon bepároljuk. Szilíciumdioxidon kromatográfiásan (gradiens: 0%-40% acetone/heptán) tisztítjuk, így #122 vegyületet (0,62 g, 62%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 982,3 $[M+H]^+$ retenciós idő = 2,44 perc.

5. *Lépés* 2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(2S)-1-terc-butoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#123) előállítása. A #122 vegyület (600 mg, 0,611 mmol, 1,00 ekv.) 15 ml diklórmétánban felvett oldatához dietilamint (5 ml, 50 mmol, 80 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és a maradékot szilikagélén kromatográfiásan (gradiens: 0%-40% metanol/diklórmétán) tisztítjuk, így #123 vegyületet (0,46 g, 99%) kapunk szilárd anyag formájában. LC-MS (Q1 protokoll): m/z 760,3 $[M+H]^+$ retenciós idő = 0,83 perc. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ 7,14-7,30 (m), 4,70-4,78 (m), 4,56-4,64 (m), 4,05-4,19 (m), 3,87 (dd), 3,79-3,84 (m), 3,72-3,77 (m), 3,62-3,70 (m), 3,46-3,56 (m), 3,37-3,45 (m), 3,33-3,36 (m), 3,16-3,24 (m), 3,09-3,11 (m), 2,98-3,05 (m), 2,95 (d), 2,91 (d), 2,87 (d), 2,83 (d), 2,73-2,79 (m), 2,40-2,51 (m), 2,29-2,39 (m), 2,16-2,28 (m), 2,04-2,15 (m), 2,01 (s), 1,73-1,96 (m), 1,50-1,68 (m), 1,47-1,49 (m), 1,46 (s), 1,43 (s), 1,38 (s), 1,35 (d), 1,23-1,32 (m), 1,17-1,22 (m), 1,15 (d), 1,04-1,11 (m), 0,94-1,03 (m), 0,82-0,91 (m).

Referenciapélda metil-N-[(2R,3R)-3-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-4-[[N-(3-amino-2,2-dimetilpropanoil)-L-valil]-(metil)amino]-3-metoxi-5-metilheptanoil]pirrolidin-2-il]-3-metoxi-2-metilpropanoil]-L-fenilalaninát (#126) előállítása



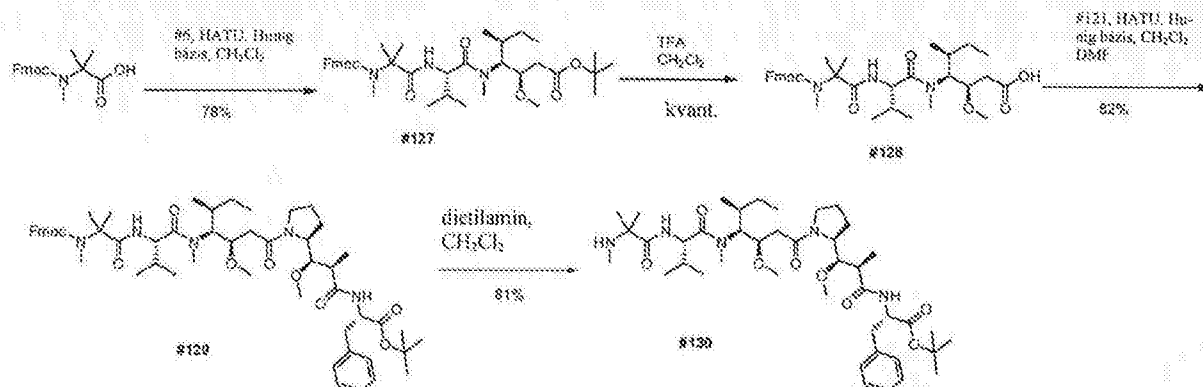
1. Lépés 3-[[[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]amino]-2,2-dimetilpropánsav (**#124**) előállítása. 3-amino-2,2-dimetilpropánsav-hidroklorid (1,0 g, 6,5 mmol, 1,0 ekv.) 10 ml 10%-os Na₂CO₃ oldatban felvett oldatához 1-[[[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]oxi]pirrolidin-2,5-dion (2,3 g, 6,5 mmol, 1,0 ekv.) 10 ml DME oldószerben felvett oldatát adagoljuk. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az elegyet ezután kisebb térfogatra bepároljuk, és kétszer éterrel mosunk. A vizes fázist koncentrált HCl alkalmazásával pH <2 értékre savanyítjuk, majd háromszor 10% metanol és 90% diklórmetán eleggyel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, mossuk 1 mol/l HCl oldattal és sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így **#124** vegyületet (2,2 g, 98%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q1 protokoll): *m/z* 362,0 [M+Na⁺] retenciós idő = 0,89 perc.

2. Lépés metil-N-[(2R,3R)-3-{(2S)-1-[(3R,4S,5S)-4-{[N-(3-[[[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]amino]-2,2-dimetilpropanoil]-L-valil](metil)amino)-3-metoxi-5-metilheptanoil]pirrolidin-2-il}-3-metoxi-2-metilpropanoil]-L-fenilalaninát (**#125**) előállítása. A **#114** vegyület (200 mg, 0,316 mmol, 1,00 ekv.) 2 ml diklórmetánban felvett oldatához kevertetés közben **#124** vegyületet (107 mg, 0,316 mmol, 1,00 ekv.), majd Hunig bázist (0,167 ml, 0,948 mmol, 3,00 ekv.) és HATU reagenst (149 mg, 0,379 mmol, 1,20 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet ~12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd kis térfogatra bepároljuk, 10 ml etil-acetátban felvesszük, és kétszer 5 ml 1 mol/l HCl oldattal, és egyszer 5 ml sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és dekantáljuk. A szerves fázist vákuumban bepároljuk, és a nyersterméket diklórmetánban felvesszük. A csapadékot szűrjük. A szerves fázist vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan (gradiens: 0%-50% aceton/heptán) tisztítjuk, így **#125** vegyületet (235 mg, 78%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): *m/z* 954,2 [M+H⁺] retenciós idő = 2,28 perc.

3. Lépés metil-N-[(2R,3R)-3-{(2S)-1-[(3R,4S,5S)-4-{[N-(3-amino-2,2-dimetilpropanoil)-L-valil](metil)amino)-3-metoxi-5-metilheptanoil]pirrolidin-2-il}-3-metoxi-2-metilpropanoil]-L-fenilalaninát (**#126**) előállítása. A **#125** vegyület (235 mg, 0,246 mmol, 1,00 ekv.) 2 ml THF oldószerben, (1 ml, 10 mmol/l, 40,6 ekv.) felvett oldatához kevertetés közben dietilamint adagolunk. A reakcióelegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután vákuumban bepároljuk és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan (gradiens: 0%-30% metanol/etil-acetát) tisztítjuk, így **#126** vegyületet (101 mg, 56%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): *m/z* 732,2

[M+H⁺] retenciós idő = 1,32 perc. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ 8,51 (dd), 8,28 (d), 7,15-7,29 (m), 5,77 (s), 4,55-4,77 (m), 4,44-4,54 (m), 3,94-4,10 (m), 3,73-3,79 (m), 3,66 (d), 3,49-3,60 (m), 3,40-3,48 (m), 3,10-3,36 (m), 3,00-3,09 (m), 2,83-2,98 (m), 2,57-2,77 (m), 2,19-2,46 (m), 1,87- 2,14 (m), 1,61- 1,86 (m), 1,36-1,55 (m), 1,23-1,36 (m), 1,12-1,22 (m), 0,97-1,11 (m), 0,82-0,96 (m), 0,73-0,81 (m).

N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-1-terc-butoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#130) előállítása



1. *Lépés* N-[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-terc-butoxi-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#127) előállítása. A gömblombikba #6 vegyületet (4,7 g, 7,9 mmol, 1,0 ekv.) és N-[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-N,2-dimetilalanint (3,2 g, 9,4 mmol, 1,2 ekv.) töltünk és keverőpálcát adunk hozzá, majd nitrogén atmoszféra alá helyezzük. Ezután 50 ml diklórmétánt, majd HATU reagenst (3,6 g, 9,4 mmol, 1,2 ekv.) és Hunig bázist (5,5 ml, 32 mmol, 4,0 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet ~12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután kis térfogatra bepároljuk, etil-acetátban felvesszük, 1 N HCl-oldattal és sóoldattal mossuk. A szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és szilíciumdioxidon bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatográfiásan (gradiens: 0%-30% aceton/heptán) tisztítjuk, így #127 vegyületet (4,2 g, 78%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): *m/z* 680,2 [M+H⁺] retenciós idő = 2,52 perc.

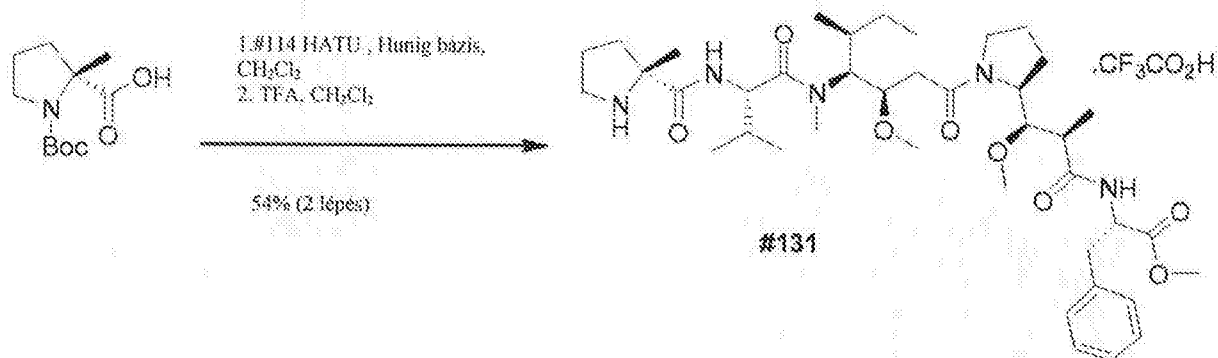
2. *Lépés* N-[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-N,2-dimetilalanil-N-[(2R,3S,4S)-1-karboxi-2-metoxi-4-metilhexán-3-il]-N-metil-L-valinamid (#128) előállítása. A #127 vegyület (4,2 g, 6,1 mmol, 1,0 ekv.) 21 ml diklórmétánban felvett oldatához kevertetés közben nitrogén atmoszférában TFA oldószer (7 ml, 90 mmol, 10 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet ~4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, egyszer heptánnal azeotróp desztilláljuk, és nagyvákuum alá helyezzük. Így #128 vegyület kapunk fehér/halványsárga szilárd anyag formájában (3,8 g, kvant.). LC-MS (Q protokoll): *m/z* 624,2 [M+H⁺] retenciós idő = 2,01 perc.

3. *Lépés* N-[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-1-terc-butoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#129) előállítása

sa. A #128 vegyület (1,67 g, 3,1 mmol, 1,0 ekv.) 20 ml diklórmétánban és 2 ml DMF oldószerben felvett oldatához kevertetés közben #121 vegyületet (2,4 g, 3,1 mmol, 1,0 ekv.), majd HATU reagenst (1,29 g, 3,39 mmol, 1,1 ekv.) és Hunig bázist (2,2 ml, 12,3 mmol, 4,0 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet ~2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután bepároljuk, etil-acetáttal hígítjuk és 0,5 N HCl oldattal és sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és szilíciumdioxidon bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiásan (gradiens: 0%-50% aceton/heptán) tisztítjuk, így #129 vegyületet (1,9 g, 62%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 996,3 $[M+H]^+$ retenciós idő = 2,53 perc.

4. Lépés N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-1-terc-butoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#130) előállítása. A #129 vegyület (823 mg, 0,826 mmol, 1,00 ekv.) 15 ml diklórmétánban felvett oldatához kevertetés közben dietilamint (4 ml, 40 mmol, 50 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet ~14 ½ órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és egyszer heptánnal azeotróp desztilláljuk. A maradékot diklórmétánnal és kis mennyiségű metanollal hígítjuk, majd szilícium-dioxidon bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiásan (gradiens: 0%-20% metanol/etil-acetát) tisztítjuk, így #130 vegyületet (518 mg, 81%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 774,3 $[M+H]^+$ retenciós idő = 1,48 perc. HPLC (A protokoll 25 °C): m/z 774,5 $[M+H]^+$, retenciós idő = 7,733 perc (tisztaság > 98%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 8,36 (d), 8,14(d), 7,81 (t), 7,14-7,25 (m), 7,01-7,07 (m), 4,87-4,94 (m), 4,78-4,85 (m), 4,67-4,76 (m), 4,46-4,65 (m), 4,29-4,40 (m), 3,93-4,03 (m), 3,70-3,81(m), 3,49- 3,60 (m), 3,38-3,47 (m), 3,29- 3,36 (m), 3,15-3,28 (m), 2,98-3,13 (m), 2,94 (br s), 2,74-2,89 (m), 2,64-2,69 (m), 2,18-2,45 (m), 2,02-2,14 (m), 1,90-2,01 (m), 1,62-1,87 (m), 1,40-1,55 (m), 1,37 (d), 1,20-1,33 (m), 1,16(d), 1,01-1,10(m), 0,90-0,98 (m), 0,82 -0,89 (m), 0,69-0,79 (m).

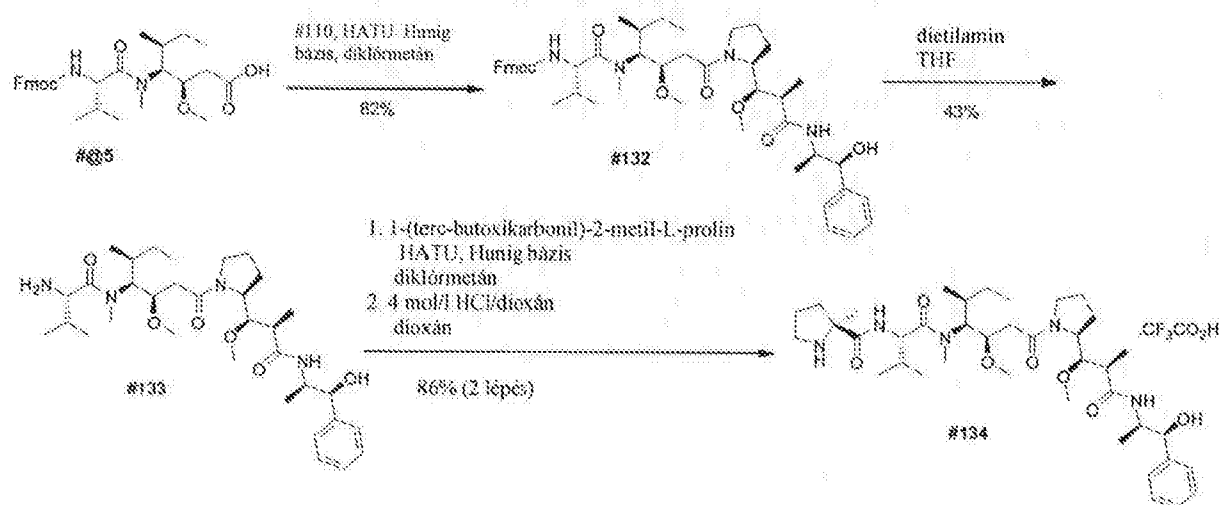
2-metil-D-prolin-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino)-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#131) előállítása



1. Lépés 2-metil-D-prolin-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino)-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#131) előállítása. A #114 vegyület (164 mg, 0,259 mmol,

1,0 ekv.) és 1-(terc-butoxikarbonil)-2-metil-D-prolin (71,3 mg, 0,311 mmol, 1,2 ekv.) 4 ml diklórmetánban felvett oldatához kevertetés közben HATU reagenst (118 mg, 0,311 mmol, 1,2 ekv.), majd Hunig bázist (0,180 ml, 1,04 mmol, 4 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet ~30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd bepároljuk. A maradékot 3,5 ml diklórmetánban felvesszük, és nitrogén atmoszféra alatt és kevertetés közben TFA oldószert (1,5 ml, 20 mmol, 76 ekv.) adagolunk hozzá. A reakcióelegyet ~1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd bepároljuk és nagyvákum alá helyezzük. Tisztítás (J * módszerrel) után **#131** vegyületet (119 mg, 54%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. HPLC (A protokoll 45 °C): m/z 744,5 $[M+H]^+$, retenciós idő = 7,342 perc (tisztaság > 98%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 9,08-9,18 (m), 8,79-8,89 (m), 8,76 (t), 8,54 (d), 8,29 (d), 7,14-7,31 (m), 4,70-4,79 (m), 4,57- 4,66 (m), 4,45-4,55 (m), 3,96- 4,04 (m), 3,74-3,80, 3,66 (d), 3,48-3,61 (m), 3,40-3,48 (m), 3,09- 3,34 (m), 3,00-3,09 (m), 2,95-3,00 (m), 2,83-2,93 (m), 2,36-2,53 (m), 2,21-2,35 (m), 2,10-2,19 (m), 1,99-2,10 (m), 1,61-1,09 (m), 1,36-1,53(m), 1,21-1,35 (m), 1,02- 1,10 (m), 0,94- 1,0 (m), 0,86- 0,93 (m), 0,73- 0,82 (m).

2-metil-L-prolin-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#134) előállítása



1. Lépés N~2~-[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (**#132**) előállítása. Egy lombikba **#5** vegyületet (1,14 g, 2,17 mmol, 1,0 ekv.), 10 ml diklórmetánt töltünk, majd Hunig bázist (1,15 ml, 6,52 mmol, 3,0 ekv.), HATU reagenst (1,02 g, 2,61 mmol, 1,2 ekv.) és **#110** vegyületet (0,776 g, 2,17 mmol, 1,0 ekv.) adagolunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A nyersterméket 50 ml etil-acetátban felvesszük, kétszer 25 ml 1 mol/l HCl oldattal és egyszer 25 ml sóoldattal mossuk. A szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk és dekantáljuk. A szerves fázisokat vákuumban bepároljuk, a maradékot 30 ml diklórmetánban felvesszük, és a kapott csapadékot kiszűrjük. A szerves fázisokat vákuumban bepároljuk és a maradék-

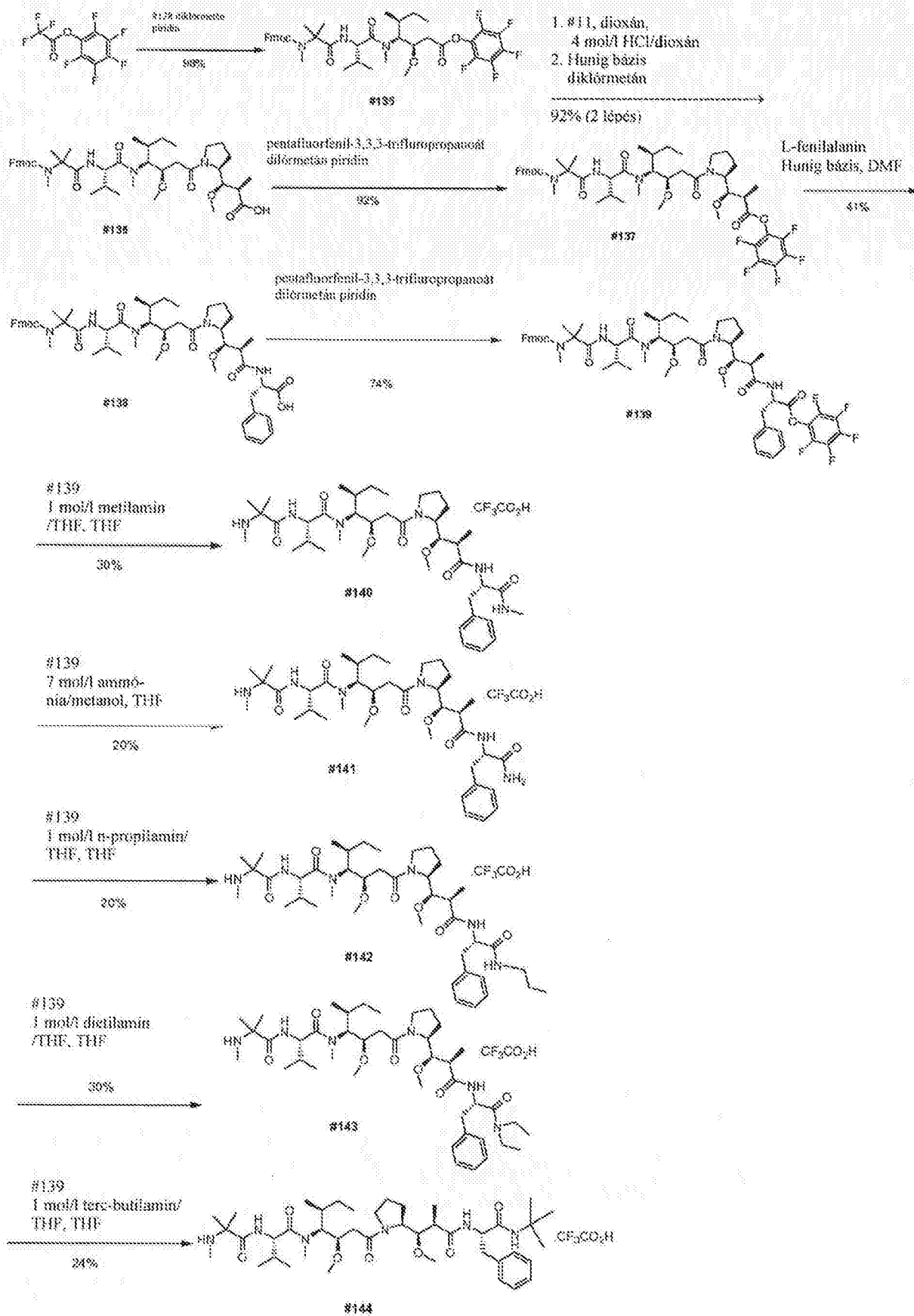
ket szilikagélén kromatográfiásan (gradiens: 0%-50% aceton/heptán) tisztítjuk, így **#132** vegyületet (1,33 g, 81%) kapunk szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 849,2 [$M+Na^+$] retenciós idő = 2,19 perc.

2. *Lépés* N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (**#133**) előállítása. A **#132** vegyület (1,33 g, 1,60 mmol, 1,0 ekv.) 10 ml THF oldószerben felvett oldatához kevertetés közben dietilamint (5 ml, 50 mmol/l, 31,3 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és a maradékot szilikagélén kromatográfiásan (gradiens: 0%-30% metanol/etil-acetát) tisztítjuk, így **#133** vegyületet (418 mg, 43%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q1 protokoll): m/z 605,2 [$M+H^+$] retenciós idő = 1,48 perc

3. *Lépés* 2-metil-L-prolin-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (**#134**) előállítása. HATU reagenst (151 mg, 0,398 mmol, 1,2 ekv.), **#133** vegyületet (201 mg, 0,332 mmol, 1,0 ekv.) és 1-(terc-butoxikarbonil)-2-metil-L-prolint (91,3 mg, 0,398 mmol/l, 1,2 ekv.) adagolunk egy gömblombikba, amely keverőpálcát tartalmaz, nitrogén atmoszféra alatt. 5 ml diklórmetánt, majd Hunig bázist (0,231 ml, 1,33 mmol, 4,0 ekv.) adagolunk hozzá. A reakcióelegyet ~15 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk, és nagyvákuum alá helyezzük. Ezután 4 ml dioxánt adunk a maradékhoz, majd 4 mol/l HCl/dioxán elegyet (4 ml, 20 mmol, 50 ekv.) adunk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot közepes nyomású reverz fázisú C18 kromatográfiásan (gradiens: 5% - 90% acetonitril/víz + 0,02% TFA minden fázisban) tisztítjuk. Így **#134** vegyületet (237 mg, 86%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 716,3 [$M+H^+$], retenciós idő = 1,16 perc; HPLC (A protokoll 45 °C): t_r 716,5 [$M+H^+$], retenciós idő = 6,930 perc (tisztaság > 98%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), 9,12-9,21(m), 8,79-8,90 (m), 8,70-8,78 (m), 7,95 (d), 7,64 (d), 7,25-7,36 (m), 7,16- 7,23 (m), 4,74- 4,80 (m), 4,61- 4,69 (m), 4,41- 4,59 (m), 3,91- 4,06 (m), 3,78 (dd), 3,54- 3,64 (m), 3,45- 3,51 (m), 3,17- 3,36 (m), 3,02- 3,15 (m), 3,00 (br s), 2,40-2,48 (m), 2,24- 2,35 (m), 1,91- 2,21 (m), 1,68- 1,90 (m), 1,61-1,68 (m), 1,48- 1,59 (m), 1,22- 1,35 (m), 0,97- 1,09 (m), 0,84- 0,97 (m), 0,74-0,83 (m).

N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-benzil-2-(metilamino)-2-oxoetil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (**#140**), N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-2-amino-1-benzil-2-oxoetil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (**#141**), N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-benzil-2-oxo-2-(propilamino)-etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (**#142**), N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-

-2-[(1R,2R)-3-[[{(1S)-1-benzil-2-(diethylamino)-2-oxoetil]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#143), és N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[{(1S)-1-benzil-2-(tert-butylamino)-2-oxoetil]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#144) előállítása



1. *Lépés* N-[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-5-metil-1-oxo-1-(pentafluorfenoxi)heptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#135) előállítása. Pentafluorfenil-3,3,3-trifluorpropanoátot (2,44 ml, 13,4 mmol, 2,0 ekv.) adagolunk #128 vegyület (4,18 g, 6,70 mmol, 1,0 ekv.) 50 ml diklórmétánban felvett oldatához, majd piridint (1,61 ml, 20,1 mmol, 3,0 ekv.) adagolunk hozzá. A reakcióelegyet ~12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélén kromatográfiásan (gradiens: 0%-70% acetón/heptán) tisztítjuk, így #135 vegyületet (5,2 g, 98%) kapunk fehér hab formájában. LC-MS (Q1 protokoll): m/z 812,1 $[M+Na]^+$ retenciós idő = 1,24 perc.

2. *Lépés* N-[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-2-karboxi-1-metoxipropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#136) előállítása. A 4 mol/l HCl/dioxán elegy (10 ml, 25 mmol, 3,7 ekv.) 10 ml dioxánban felvett oldatához kevertetés közben #11 vegyületet (2,31 g, 8,05 mmol, 1,2 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 6 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk, így sárga gumit kapunk. A #135 vegyület (5,3 g, 6,7 mmol, 1,0 ekv.) 30 ml diklórmétánban felvett oldatát adagoljuk az előző maradékhoz, majd Hunig bázist (3,5 ml, 20 mmol, 3 ekv.) adunk hozzá. A reakcióelegyet 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután diklórmétánnal hígítjuk, a 1% HCl vizes oldattal és sóoldattal mossuk. A szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélén kromatográfiásan (gradiens: 20%-50% etil-acetát/heptán, majd 93% etil-acetát, 6,6% metanol és 0,4% ecetsav) tisztítjuk, így #136 vegyületet (4,87 g, 92%) kapunk fehéres szilárd anyag formájában. LC-MS (Q1 protokoll): m/z 793,3 $[M+H]^+$ retenciós idő = 1,07 perc.

3. *Lépés* N-[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(pentafluorfenoxi)propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#137) előállítása. Pentafluorfenil-3,3,3-trifluorpropanoátot (1,3 ml, 7,1 mmol, 2,0 ekv.) adagolunk #136 vegyület (2,8 g, 3,5 mmol, 1,0 ekv.) 30 ml diklórmétánban felvett oldatához, majd piridint (0,85 ml, 10,6 mmol/l) adunk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélén kromatográfiásan (gradiens: 0%-70% acetón/heptán) tisztítjuk, így #137 vegyületet (3,1 g, 92%) kapunk fehér por formájában. LC-MS (Q1 protokoll): m/z 959,2 $[M+H]^+$ retenciós idő = 1,28 perc.

4. *Lépés* N-[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#138) előállítása. A #137 vegyület (493 mg, 0,514 mmol, 1,0 ekv.) 4 ml DMF oldószerben felvett oldatához kevertetés közben L-fenilalanint (84,9 mg, 0,514 mmol, 1,0 ekv.), majd Hunig bázist (0,27 ml, 1,54 mmol, 3,0 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet ~12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk

és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan (gradiens: 0%-100% etil-acetát/heptán) tisztítjuk, így **#138** vegyületet (200 mg, 41%) kapunk fehér hab formájában. LC-MS (Q1 protokoll): m/z 940,3 $[M+H]^+$ retenciós idő = 1,08 perc.

5. *Lépés* N-[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(2S)-1-oxo-1-(pentafluorfenoxi)-3-fenilpropan-2-il]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (**#139**) előállítása. A **#138** vegyület (200 mg, 0,213 mmol, 1,0 ekv.) 5 ml diklórmetánban felvett oldatához kevertetés közben pentafluorfenil-3,3,3-trifluorpropanoátot (126 mg, 0,426 mmol/l, 2,0 ekv.), majd piridint (0,051 ml, 0,64 mmol, 3,0 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet ~12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan (gradiens: 0%-100% etil-acetát/heptán) tisztítjuk, így **#139** vegyületet (174 mg, 74%) kapunk sárga olaj formájában. LC-MS (Q1 protokoll): m/z 1128 $[M+Na]^+$ retenciós idő = 1,23 perc.

6A. *Lépés* N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-benzil-2-(metilamino)-2-oxoetil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (**#140**) előállítása. A **#139** vegyület (20 mg, 0,018 mmol, 1,0 ekv.) 1 ml THF oldószerben felvett oldatához kevertetés közben metilamint (1 mol/l, THF oldószerben, 0,18 ml, 0,18 mmol, 10 ekv.) adagolunk, és az elegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután bepároljuk, DMSO oldószerrel hígítjuk, és tisztítjuk (J* módszer). A frakciókat összegyűjtjük, és vákuumban bepároljuk. Így **#140** vegyületet (4,0 mg, 30%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q1 protokoll): m/z 731,2 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,70 perc. 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4), 7,30-7,41 (m), 4,71-4,78 (m), 4,58-4,69 (m), 4,04-4,15 (m), 3,86-3,98 (m), 3,73-3,78 (m), 3,61-3,70 (m), 3,50-3,58 (m), 3,32-3,47 (m), 3,23-3,26 (m), 3,17-3,22 (m), 3,07-3,15 (m), 2,95-2,98 (m), 2,76-2,91 (m), 2,68-2,75 (m), 2,63-2,66 (m), 2,43-2,51 (m), 2,22-2,28 (m), 1,99-2,11 (m), 1,74-1,96 (m), 1,21-1,31 (m), 1,17-1,20 (m), 0,92-1,10 (m), 0,79-0,89 (m).

6B. *Lépés* N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-2-amino-1-benzil-2-oxoetil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (**#141**) előállítása. A **#140** vegyület előállításánál leírt módon **#139** vegyület (20 mg, 0,018 mmol, 1,0 ekv.), ammónia-oldat (7 mol/l metanolban, 0,026 ml, 0,18 mmol, 10 ekv.) alkalmazásával, és tisztítás (J* módszer) után **#141** vegyületet (3,0 mg, 20%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 717,2 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,79 perc. 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4), 7,22-7,30 (m), 7,14-7,21 (m), 4,57-4,4,80 (m), 4,02-4,17 (m), 3,92-3,98 (m), 3,84-3,91 (m), 3,32-3,74 (m), 3,17-3,27 (m), 3,06-3,14 (m), 2,77-3,05 (m), 2,65 (s), 2,43-2,51 (m), 2,21-2,26 (m), 1,98-2,13 (m), 1,70-1,94 (m), 1,32-1,69 (m), 1,16-1,31 (m), 0,89-1,13 (m), 0,80-0,88 (m).

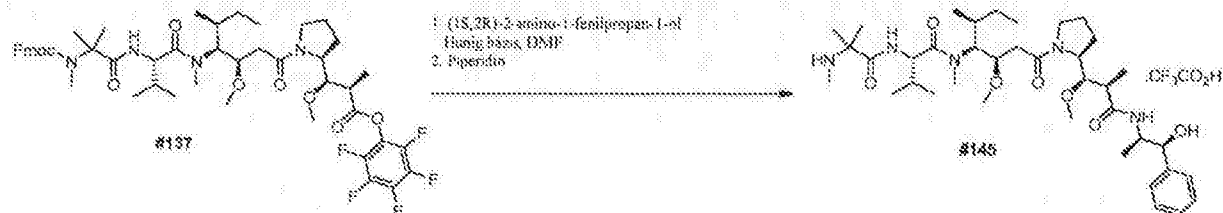
6C. *Lépés* N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-benzil-2-oxo-2-(propilamino)etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (**#142**) előállítása. A **#140** vegyület

előállításánál ismertetett módon **#139** vegyület (20 mg, 0,018 mmol, 1,0 ekv.) és n-propilamin (1 mol/l, THF oldószerben, 0,18 ml, 0,18 mmol, 10. ekv.) alkalmazásával és tisztítás (J* módszer) után **#142** vegyületet (3,0 mg, 20%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 759,2 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,74 perc. 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4), 7,15-7,29 (m), 4,71-4,79 (m), 4,52-4,68 (m), 4,04-4,17 (m), 3,87-3,99 (m), 3,73-3,99 (m), 3,73-3,79 (m), 3,50-3,70 (m), 3,34-3,49 (m), 3,06-3,23 (m), 2,79-2,99 (m), 2,44-2,50 (m), 2,28-2,43 (m), 2,22-2,27 (m), 1,75-2,10 (m), 1,34-1,61 (m), 1,16-1,29 (m), 0,92-1,10 (m), 0,77-0,89 (m).

6D. Lépés N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-benzil-2-(diethylamino)-2-oxoetil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (**#143**) előállítása. A **#140** vegyület előállításánál ismertetett módon **#139** vegyület (20 mg, 0,018 mmol, 1,0 ekv.) és dietilamin (1 mol/l, THF oldószerben, 0,18 ml, 0,18 mmol, 10 ekv.) alkalmazásával és tisztítás (J* módszer) után **#143** vegyületet (4,0 mg, 30%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 773,3 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,77 perc. 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4), 7,16-7,33 (m), 5,10-5,17 (m), 4,96-5,07 (m), 4,68-4,75 (m), 4,60-4,65 (m), 3,61-4,23 (m), 3,35-3,67 (m), 3,16-3,26 (m), 2,99-3,15 (m), 2,78-2,94 (m), 2,30-2,52 (m), 2,19-2,28 (m), 1,73-2,13 (m), 1,83-1,45 (m), 1,19-1,31 (m), 0,92-1,18 (m), 0,80-0,89 (m).

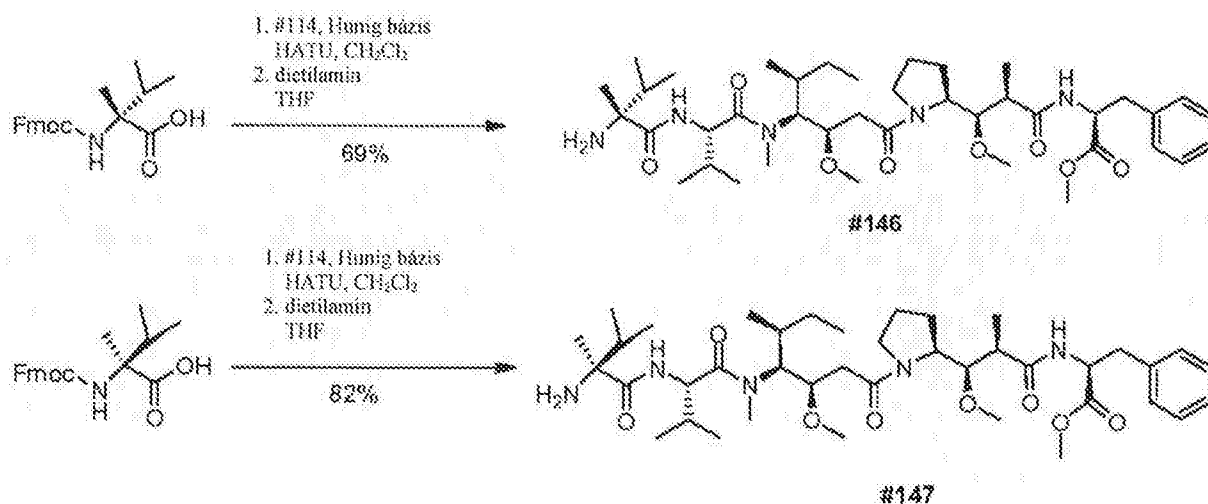
6E. Lépés N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-benzil-2-(terc-butylamino)-2-oxoetil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só **#144** előállítása. A **#140** vegyület előállításánál ismertetett módon **#139** vegyület (20 mg, 0,018 mmol, 1,0 ekv.) és terc-butilamin (1 mol/l, THF oldószerben, 0,18 ml, 0,18 mmol, 10 ekv.) alkalmazásával és tisztítás (J* módszer) után **#144** vegyületet (3,4 mg, 24%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q1 protokoll): m/z 773,3 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,74 perc. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 8,21 (d), 8,03-7,98 (m), 7,92 (d), 7,81-7,62 (m), 7,46-7,16 (m), 4,83-4,69 (m), 4,68-4,56 (m), 4,21-4,07 (m), 3,92-3,86 (m), 3,83-3,80 (m), 3,74-3,65 (m), 3,60-3,48 (m), 3,47-3,36 (m), 3,28-3,13 (m), 3,11-3,01 (m), 2,96-2,82 (m), 2,69-2,62 (m), 2,54-2,43 (m), 2,38-2,12 (m), 2,00-1,76 (m), 1,69-1,161 (m), 1,60-1,53 (m), 1,52-0,98 (m), 0,94-0,86 (m).

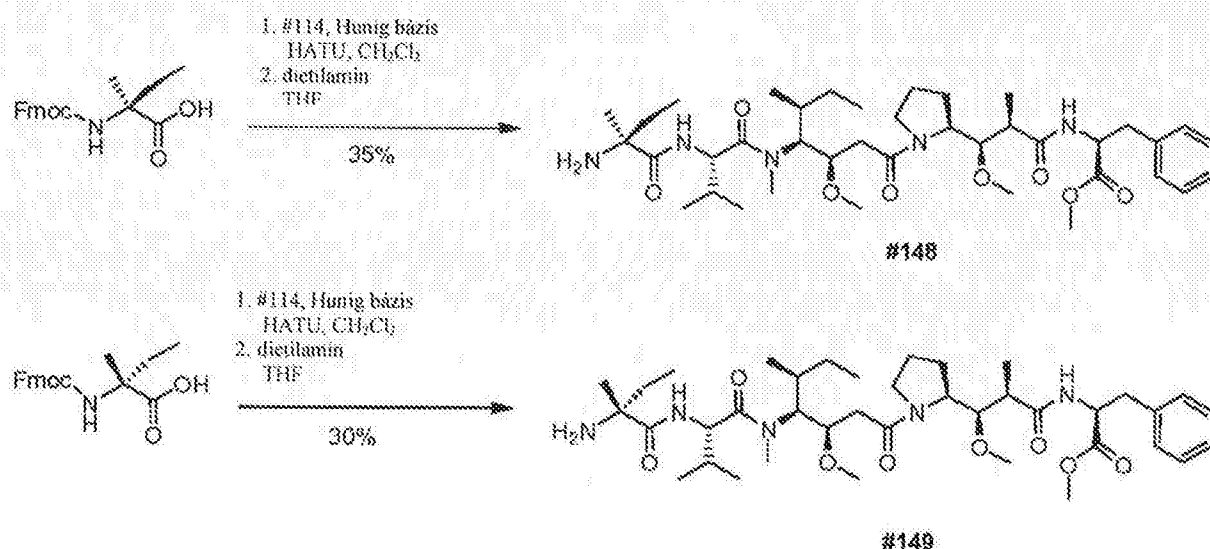
N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#145**) előállítása**



1. *Lépés* N,2-dimetilalanil-N-((1S,2R)-4-((2S)-2-((1R,2R)-3-(((1R,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletill)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-2-metoxi-1-((1S)-1-metilpropil)-4-oxobutil)-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#145) előállítása. A #137 vegyület (300 mg, 0,313 mmol, 1,0 ekv.) 3 ml DMF oldószerben felvett oldatához kevertetés közben (1S,2R)-2-amino-1-fenilpropan-1-olt (54,8 mg, 0,344 mmol, 1,1 ekv.), majd Hunig bázist (0,164 ml, 0,939 mmol, 3,0 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet ~12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután 20%-os DMF oldószerben felvett piperidin oldatot (1 ml, 2,2 mmol, 7,0 ekv.) adagolunk hozzá, és 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Tisztítás (J* módszer) után megfelelő vizsgálati csövekben bepároljuk. Így #145 vegyületet (190 mg, 74%) kapunk fehér por formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 704,3 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,67 perc. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ 7,97 (d), 7,73 (d), 7,37-7,41 (m), 7,27-7,36 (m), 7,19-7,25 (m), 4,70-4,75 (m), 4,58-4,63 (m), 4,49-4,54 (m), 4,14-4,30 (m), 4,04-4,11 (m), 3,87 (dd), 3,63-3,77 (m), 3,51-3,58 (m), 3,46-3,49 (m), 3,38-3,43 (m), 3,25-3,37 (m), 3,15-3,23 (m), 3,11-3,14 (m), 3,01-3,02 (m), 2,59-2,64 (m), 2,52-2,55 (m), 2,44-2,52 (m), 2,41-2,43 (m), 2,07-2,26 (m), 1,73-2,0 (m), 1,65-1,73 (m), 1,59-1,65 (m), 1,51-1,59 (m), 1,32-1,46 (m), 1,23-1,26 (m), 1,08-1,21 (m), 0,94-1,07 (m), 0,83-0,92 (m).

3-metil-D-izovalil-N-((1S,2R)-4-((2S)-2-((1R,2R)-3-(((1S)-1-benzil-2-metoxi-2-oxoetil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-2-metoxi-1-((1S)-1-metilpropil)-4-oxobutil)-N-metil-L-valinamid (#146), 3-metil-L-izovalil-N-((1S,2R)-4-((2S)-2-((1R,2R)-3-(((1S)-1-benzil-2-metoxi-2-oxoetil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-2-metoxi-1-((1S)-1-metilpropil)-4-oxobutil)-N-metil-L-valinamid (#147), L-izovalil-N-((1S,2R)-4-((2S)-2-((1R,2R)-3-(((1S)-1-benzil-2-metoxi-2-oxoetil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-2-metoxi-1-((1S)-1-metilpropil)-4-oxobutil)-N-metil-L-valinamid (#148) és D-izovalil-N-((1S,2R)-4-((2S)-2-((1R,2R)-3-(((1S)-1-benzil-2-metoxi-2-oxoetil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-2-metoxi-1-((1S)-1-metilpropil)-4-oxobutil)-N-metil-L-valinamid (#149) előállítása





1A. Lépés 3-metil-D-izovalil-N-((1S,2R)-4-((2S)-2-((1R,2R)-3-(((1S)-1-benzil-2-metoxi-2-oxoetil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-2-metoxi-1-((1S)-1-metilpropil)-4-oxobutil)-N-metil-L-valinamid (#146) előállítás. A #114 vegyület (225 mg, 0,356 mmol, 1,0 ekv.) 2 ml diklórometánban felvett oldatát N-((9H-fluorén-9-ylmetoxi)karbonil)-3-metil-D-izovalin (126 mg, 0,356 mmol, 1,0 ekv.) 4 ml diklórometánban felvett oldatához adagoljuk. Az elegyhez Hunig bázist (0,188 ml, 1,07 mmol, 3,0 ekv.), majd HATU reagenst (167 mg, 0,427 mmol, 1,2 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután vákuumban bepároljuk, etil-acetátban felvesszük, és kétszer 1 mol/l HCl oldattal és egyszer sóoldattal mosuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és dekantáljuk. A szerves oldószert genevac berendezésben eltávolítjuk. A maradékhoz THF oldószert (4 ml), majd dietilamint (2 ml, 19 mmol, 53,4 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet ~12 órán keresztül kevertetjük. Ezután genevac berendezésben bepároljuk majd szilikagélén kromatográfiásan (gradiens: 0%-30% metanol/etil-acetát) tisztítjuk, így #146 vegyületet (183 mg, 69%) kapunk szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 746,4 [M+H]⁺ retenció idő = 1,37 perc. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ 8,55 (d), 8,26- 8,36 (m), 7,88-8,03 (m), 7,81 (d), 7,41-7,53 (m), 7,13-7,30 (m), 7,01 (s), 4,71-4,79 (m), 4,44-4,70 (m), 3,96-4,04 (m), 3,70-3,80 (m), 3,62-3,69 (m), 3,40-3,61 (m), 2,76-3,35 (m), 2,67-2,71 (m), 2,56-2,58 (m), 2,06-2,46 (m), 1,61-1,90 (m), 1,14-1,54 (m), 0,72-1,12 (m).

1B. Lépés 3-metil-L-izovalil-N-((1S,2R)-4-((2S)-2-((1R,2R)-3-(((1S)-1-benzil-2-metoxi-2-oxoetil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-2-metoxi-1-((1S)-1-metilpropil)-4-oxobutil)-N-metil-L-valinamid (#147) előállítás. A #114 vegyület (224 mg, 0,354 mmol, 1,0 ekv.) 2 ml diklórometánban felvett oldatát N-((9H-fluorén-9-ylmetoxi)karbonil)-3-metil-L-izovalin (125 mg, 0,354 mmol, 1,0 ekv.) 4 ml diklórometánban felvett oldatát adagoljuk. Az elegyhez Hunig bázist (0,187 ml, 1,06 mmol, 3,0 ekv.), majd HATU reagenst (167 mg, 0,425 mmol, 1,2 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután vákuumban bepároljuk, és a

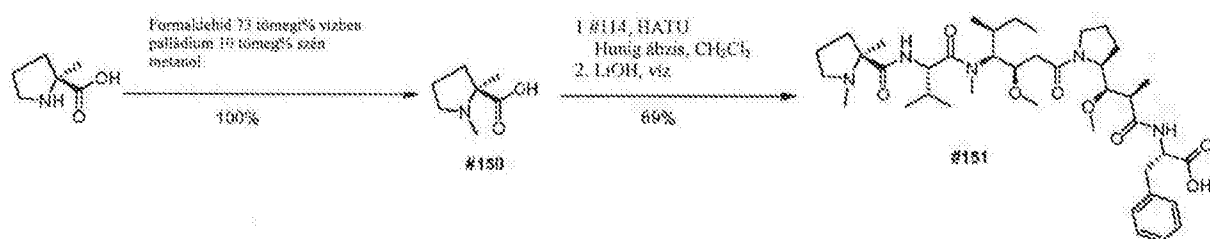
maradékot etil-acetátban felvesszük, majd kétszer 1 mol/l HCl oldatban és egyszer sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és dekantáljuk. A szerves oldószert genevac berendezésben eltávolítjuk. A maradékhoz THF oldószert (4 ml) adagolunk, majd dietilamint (2 ml, 19 mmol, 53,7 ekv.) adunk hozzá. A reakcióelegyet ~12 órán keresztül kevertetjük, majd genevac berendezésben bepároljuk, és szilikagélén kromatográfiásan (gradiens: 0%-30% metanol/etil-acetát) tisztítjuk, így **#147** vegyületet (216 mg, 82%) kapunk szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 746,6 $[M+H]^+$ retenciós idő = 1,29 perc. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 8,56 (m), 8,31-8,39 (m), 8,50 (d), 8,30 (br d), 7,87-8,01 (m), 7,80 (d), 7,40-7,53 (m), 7,14-7,30 (m), 4,45-4,78 (m), 3,94-4,04 (m), 3,70-3,79 (m), 3,61-3,69 (m), 3,42-3,59 (m), 2,97-3,37 (m), 2,80-2,92 (m), 2,32-2,49 (m), 2,05-2,30 (m), 1,61-1,89 (m), 1,37-1,56 (m), 1,14-1,135 (m), 0,70-1,11 (m).

IC. Lépés L-izovalil-N-((1S,2R)-4-((2S)-2-((1R,2R)-3-(((1S)-1-benzil-2-metoxi-2-oxoetil)-amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-2-metoxi-1-((1S)-1-metilpropil)-4-oxobutil)-N-metil-L-valinamid (**#148**) előállítása. A **#114** vegyület (447 mg, 0,707 mmol, 1,0 ekv.) 2 ml diklórmétánban felvett oldatát N-((9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil)-L-izovalin (240 mg, 0,707 mmol, 1,0ekv.) 4 ml diklórmétánban felvett oldatához adagoljuk. Az elegyhez Hunig bázist (0,373 ml, 2,12 mmol, 3,0 ekv.), majd HATU reagenst (332 mg, 0,425 mmol, 1,2 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetátban felvesszük, kétszer 1 mol/l HCl oldattal és egyszer sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és dekantáljuk. A szerves oldószert genevac berendezésben eltávolítjuk. A maradékhoz THF oldószert (4 ml), majd dietilamint (2 ml, 19 mmol, 26,9 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet ~12 órán keresztül kevertetjük. Ezután genevac berendezésben bepároljuk, majd szilikagélén kromatográfiásan (gradiens: 0%-30% metanol/etil-acetát) tisztítjuk, így **#148** vegyületet (182 mg, 35%) kapunk szilárd anyag formájában. LC-MS (Q1 protokoll): m/z 732,3 $[M+H]^+$ retenciós idő = 0,71 perc. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 8,56 (d), 8,46-8,52 (m), 8,30 (d), 8,02-8,15 (m), 7,98 (d), 7,80 (d), 7,40-7,53 (m), 7,15-7,30 (m), 4,70-4,80 (m), 4,44-4,69 (m), 3,96-4,05 (m), 3,70-3,79 (m), 3,62-3,69 (m), 3,41-3,59 (m), 2,99-3,35 (m), 2,31-2,95 (m), 2,67-2,71 (m), 2,55-2,59 (m), 2,32-2,48 (m), 2,20-2,31 (m), 1,97-2,19 (m), 1,61-1,88 (m), 1,37-1,56 (m), 1,20-1,34 (m), 1,14-1,19 (m), 1,02-1,11 (m), 0,97-1,01 (m), 0,86-0,96 (m), 0,71-0,83 (m).

1D. Lépés D-izovalil-N-((1S,2R)-4-((2S)-2-((1R,2R)-3-(((1S)-1-benzil-2-metoxi-2-oxoetil)-amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-2-metoxi-1-((1S)-1-metilpropil)-4-oxobutil)-N-metil-L-valinamid (**#149**) előállítása. A **#114** vegyület (447 mg, 0,707 mmol, 1,0 ekv.) 2 ml diklórmétánban felvett oldatát N-((9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil)-D-izovalin (240 mg, 0,707 mmol, 1,0 ekv.) 4 ml diklórmétánban felvett oldatához adagoljuk. Az elegyhez Hunig bázist (0,373 ml, 2,12 mmol, 3 ekv.), majd HATU reagenst (332 mg, 0,425 mmol, 1,2 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot etil-acetátban felvesszük, kétszer 1 mol/l HCl oldattal és egyszer sóoldattal mossuk. A szerves fázist ná-

rium-szulfáton szárítjuk és dekantáljuk. A szerves oldószert genevac berendezésben eltávolítjuk. A maradékhoz THF oldószert (4 ml), majd dietilamint (2 ml, 19 mmol, 26,9 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet ~12 órán keresztül kevertetjük. Ezután genevac berendezésben bepároljuk, és a maradékot szilikagélén kromatográfiásan (gradiens: 0%-30% metanol/etil-acetát) tisztítjuk, így **#149** vegyületet (154 mg, 30%) kapunk szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 732,0 $[M+H]^+$ retenciós idő = 1,24 perc. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 8,55 (d), 8,38-8,46 (m), 8,29 (d), 8,03-8,14 (m), 7,97 (d), 7,81 (d), 7,40-7,53 (m), 7,14-7,28 (m), 7,02 (s), 4,71-4,79 (m), 4,43-4,69 (m), 3,96-4,05 (m), 3,71-3,80 (m), 3,62-3,70 (m), 3,49-3,60 (m), 3,40-3,48 (m), 3,15-3,34 (m), 3,10-3,14 (m), 3,01-3,09 (m), 2,94-3,00 (m), 2,83-2,93 (m), 2,65-2,71 (m), 2,55-2,59 (m), 2,32-2,48 (m), 2,04-2,31 (m), 1,61-1,89 (m), 1,37-1,52 (m), 1,21-1,35 (m), 1,15-1,20 (m), 1,02-1,10 (m), 0,75-1,01 (m).

1,2-dimetil-L-prolin-N-((1S,2R)-4-((2S)-2-((1R,2R)-3-(((1S)-1-karboxi-2-feniletil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-2-metoxi-1-((1S)-1-metilpropil)-4-oxobutil)-N-metil-L-valinamid (#151) előállítása

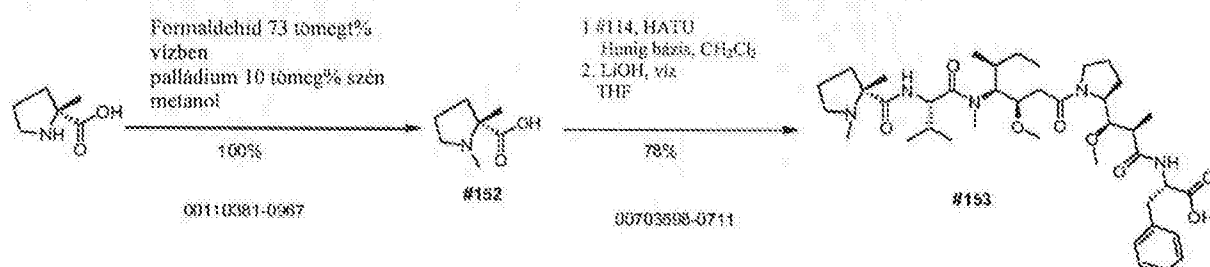


1. Lépés 1,2-dimetil-L-prolin (**#150**) előállítása. Egy parr lombikba 2-metil-L-prolint (1,0 g, 7,7 mmol, 1,0 ekv.), 40 ml metanolt, 37 tömeg% vizes formaldehidet (2,1 ml, 77 mmol, 10 ekv.) és palládium/10 tömeg% szén katalizátort (313 mg, 2,94 mmol, 0,38 ekv.) töltünk és parr rázóberendezésen 40 psi hidrogén nyomáson ~12 órán keresztül rázzuk. A hidrogént eltávolítjuk és a reakcióelegyet celit rétegen szűrjük és 50% metanol és 50% diklórmétán eleggyel öblítjük. A maradékot vákuumban bepároljuk, így **#150** vegyületet (1,1 g, 100%) kapunk fehér, enyhén fekete színű szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 144,0 $[M+H]^+$ retenciós idő = 0,17 perc.

2. Lépés 1,2-dimetil-L-prolin-N-((1S,2R)-4-((2S)-2-((1R,2R)-3-(((1S)-1-karboxi-2-feniletil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-2-metoxi-1-((1S)-1-metilpropil)-4-oxobutil)-N-metil-L-valinamid (**#151**) előállítása. A **#114** vegyület (125 mg, 0,198 mmol, 1,0 ekv.), a **#150** vegyület (37 mg, 0,26 mmol, 1,3 ekv.) és HATU reagens (98 mg, 0,26 mmol, 1,3 ekv.) 5 ml diklórmétánban felvett elegyéhez kevertetés közben Hunig bázist (0,14 ml, 0,80 mmol, 4,1 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, ezután vákuumban bepároljuk. A nyerstermékhez THF oldószert (6 ml) adunk, és az elegyhez kevertetés közben LiOH (14 mg, 0,59 mmol, 3,0 ekv.) 2 ml vízben felvett oldatát adagoljuk. A reakcióelegyet 90 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk, és a maradékot csökkentett nyomású reverz fázisú C18 kromatográfiásan (gradiens: 5% - 40% acetonitril/víz + 0,02% TFA minden fázis-

ban) tisztítjuk, így **#151** vegyületet (147 mg, 69%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 744,3 $[M+H]^+$, retenciós idő = 1,19 perc; HPLC (A protokoll 45 °C): m/z 744,4 $[M+H]^+$, retenciós idő = 6,631 perc (tisztaság > 98%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 9,57-9,71 (m), 8,75 (d), 8,42 (d), 8,15 (d), 7,14-7,29 (m), 4,70-4,79 (m), 4,40-4,68 (m), 3,95-4,03 (m), 3,73-3,80 (m), 3,37-3,61 (m), 2,97-3,31 (m), 2,79-2,88 (m), 2,66-2,76 (m), 2,54-2,58 (m), 2,31-2,43 (m), 1,94-2,29 (m), 1,57-1,91 (m), 1,21-1,52 (m), 0,85-1,10 (m), 0,74-0,82 (m)

1,2-dimetil-D-prolin-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid (#153) előállítása

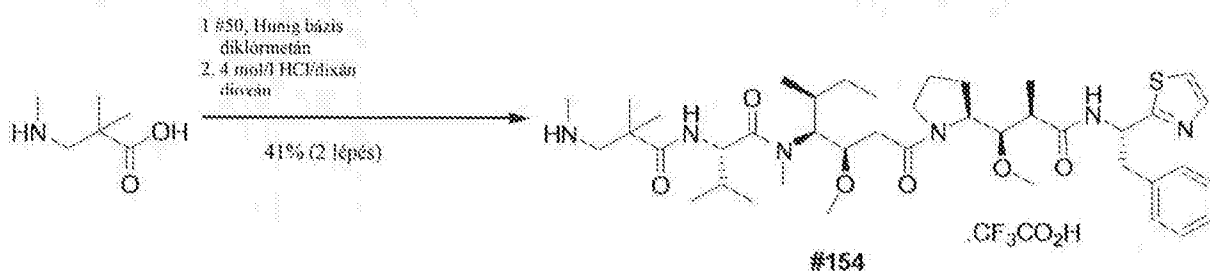


1. Lépés 1,2-dimetil-D-prolin (**#152**) előállítása. Parr lombikba 2-metil-D-prolint (432 mg, 3,34 mmol, 1,0 ekv.), 37 tömeg% vizes formaldehidet (1,0 ml, 37 mmol/l, 11 ekv.), 3,5 ml metanolt és 1 ml vizet, valamint palládium/10 tömeg% szén katalizátort (108 mg, 0,304 mmol, 0,304 ekv.) adagolunk. A lombikot parr rázóberendezésre helyezzük, és 30 psi hidrogén nyomáson ~48 órán keresztül rázzuk. A hidrogént eltávolítjuk, és a reakcióelegyet celit rétegen szűrjük, amit metanollal mosunk. A szerves fázisokat vákuumban bepároljuk, és toluollal azeotróp desztilláljuk, így **#152** vegyületet (517 mg, 100%) kapunk szilárd anyag formájában. 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4): δ [3,61-3,56 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 1H), 2,68 (br s, 3H), 2,34-2,22 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 1H), 1,40 (br s, 3H)].

2. Lépés 1,2-dimetil-D-prolin-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid (**#153**) előállítása. A **#114** vegyület (240 mg, 0,379 mmol, 1,0 ekv.), a **#152** vegyület (71 mg, 0,49 mmol, 1,3 ekv.) és HATU reagens (188 mg, 0,49 mmol, 1,3 ekv.) 10 ml diklórmétánban felvett elegyéhez kevertetés közben Hunig bázist (0,27 ml, 4,1 mmol/l, 4,1 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A nyers termékhez THF oldószert (6 ml) adunk, és kevertetés közben LiOH (36 mg, 1,5 mmol, 4 ekv.) 2 ml vízben felvett oldatát adagoljuk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk és a maradékot közepes nyomású reverz fázisú C18 kromatográfiásan (gradiens: 5% - 40% etonitril/víz + 0,02% TFA minden fázisban) tisztítjuk, így **#153** vegyületet (220 mg, 78%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 744,8 $[M+H]^+$, retenciós idő = 1,16 perc; HPLC (A protokoll 45 °C): m/z 744,4 $[M+H]^+$, retenciós idő = 6,713 perc (tisztaság > 98%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 9,72-9,85 (m), 8,65 (t), 8,41 (d), 8,14

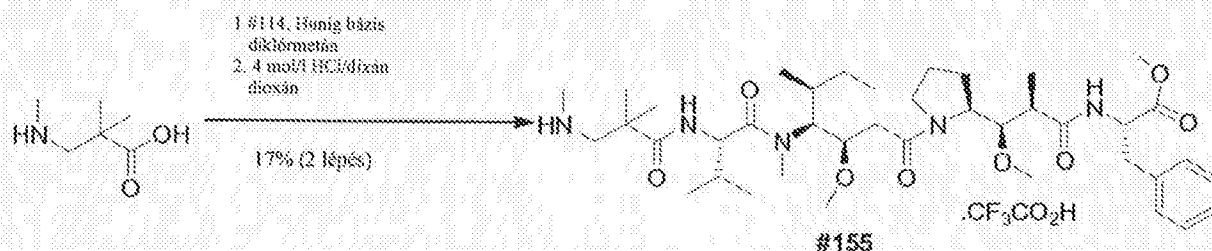
(d), 7,14-7,28 (m), 4,69-4,79 (m), 4,38-4,53 (m), 3,95-4,04 (m), 3,73-3,79 (m), 3,37-3,62 (m), 3,13-3,33 (m), 2,95-3,10 (m), 2,79-2,89 (m), 2,67-2,75 (m), 2,00-2,46 (m), 1,61-1,90 (m), 1,22-1,54 (m), 1,02-1,09 (m), 0,95-1,01 (m), 0,85-0,94 (m), 0,75-0,83 (m)

Referenciapélda N~2~[2,2-dimetil-3-(metilamino)propanoil]-N-((1S,2R)-2-metoxi-4-((2S)-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil)amino)propil]pirrolidin-1-il)-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil)-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#154) előállítása



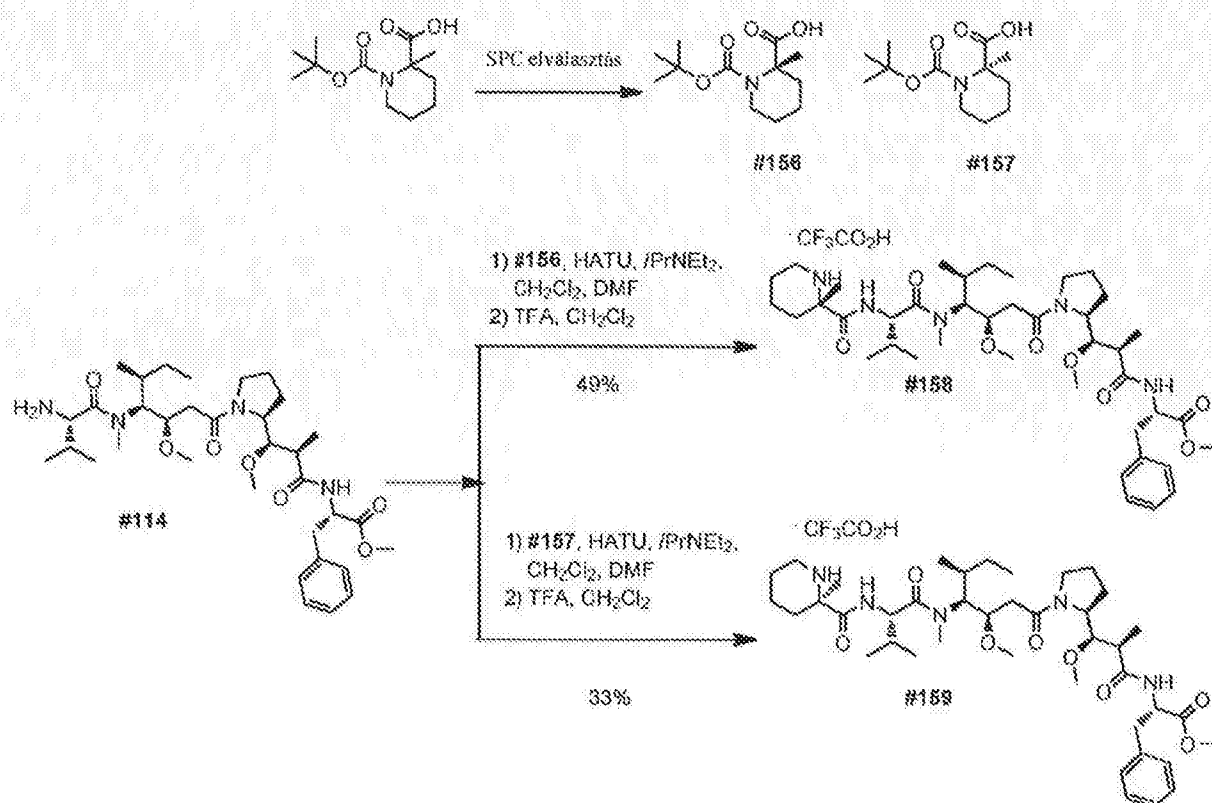
I. Lépés N~2~[2,2-dimetil-3-(metilamino)propanoil]-N-((1S,2R)-2-metoxi-4-((2S)-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil)amino)propil]pirrolidin-1-il)-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil)-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#154) előállítása. Egy flolába #50 vegyületet (100 mg, 0,152 mmol, 1,0 ekv.) és 1 ml diklórmetánt töltünk, 2,2-dimetil-3-(metilamino)propánsavat (36 mg, 0,152 mmol, 1,0 ekv.), majd Hunig bázist (0,080 ml, 0,456 mmol, 3,0 ekv.) és HATU reagenst (66 mg, 0,17 mmol, 1,1 ekv.) adunk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk, és a maradékot etil-acetátban felfesszük. Kétszer 1 mol/l HCl oldattal és egyszer sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és dekantáljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékhoz dioxánt (1 ml), majd 4 mol/l HCl/dioxán elegyet (1,0 ml, 4,0 mmol, 26 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet ~12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A nyersterméket közepes nyomású reverz fázisú C18 kromatográfián (gradiens: 10% - 100% acetonitril/víz + 0,02% TFA minden fázisban) tisztítjuk, így #154 vegyületet (55,8 mg, 41%) kapunk szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 771,8 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 8,70 (d), 8,45 (d), 7,90-8,15 (m), 7,82 (d), 7,75 (d), 7,55 (dd), 7,40 (dd), 6,90-7,10 (m), 5,10-5,30 (m), 4,45-4,55 (b), 4,30-4,45 (m), 4,20-4,30 (m), 3,75-3,90 (m), 3,50-3,60 (m), 3,15-3,40 (m), 3,05-3,15 (m), 2,85-3,05 (m), 2,60-2,85 (m), 2,25-2,40 (m), 1,80-2,25 (m), 1,70-1,80 (m), 1,20-1,60 (m), 0,80-1,10 (m), 0,05-0,80 (m).

Referenciapélda metil-N-((2R,3R)-3-((2S)-1-((3R,4S,5S)-4-[(N-[2,2-dimetil-3-(metilamino)propanoil]-L-valil](metil)amino)-3-metoxi-5-metilheptanoil]pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanoil)-L-fenilalaninát-trifluorecetsav-só (#155) előállítása



1. Lépés metil-N-[(2R,3R)-3-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-4-[[N-[2,2-dimetil-3-(metilamino)propionil]-L-valil](metil)amino]-3-metoxi-5-metilheptanoil]pirrolidin-2-il]-3-metoxi-2-metilpropanoil]-L-fenilalaninát-trifluorecetsav-só (#155) előállítása. Egy fiolába #114 vegyületet (96,2 mg, 0,152 mmol, 1,0 ekv.) és 1 ml diklórmetánt töltünk. 2,2-Dimetil-3-(metilamino)propánsavat (36,1 mg, 0,152 mmol, 1,0 ekv.), majd Hunig bázist (0,080 ml, 0,456 mmol, 3,0 ekv.) és HATU reagenst (66 mg, 0,17 mmol, 1,1 ekv.) adagolunk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk, és a maradékot etil-acetátban felvesszük, és kétszer 1 mol/l HCl oldattal és egyszer sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és dekantáljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékhoz dioxánt (1 ml), majd 4 mol/l HCl/dioxán elegyet (1,0 ml, 4,0 mmol, 26 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet ~12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután vákuumban bepároljuk, majd a nyersterméket közepes nyomású reverz fázisú C18 kromatográfiásan (gradiens: 10% - 100% acetonitril/víz + 0,02% TFA minden fázisban) tisztítjuk, így #155 vegyületet (22,2 mg, 17%) kapunk. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 8,55 (d), 8,22 (d), 8,15-8,35 (m), 7,90-8,05 (m), 7,10-7,25 (m), 4,70-4,80 (m), 4,55-4,65 (m), 4,45-4,52 (m), 3,93-4,00 (m), 3,72-3,78 (m), 3,60-3,70 (m), 3,50-3,60 (m), 3,40-3,50 (m), 2,80-3,30 (m), 2,45-2,60 (m), 2,00-2,45 (m), 1,60-1,80 (m), 1,35-1,50 (m), 1,10-1,35 (m).

metil-N-[(2R,3R)-3-metoxi-3-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-5-metil-4-[metil(N-[(2S)-2-metilpiperidin-2-il]karbonil]-L-valil)amino]heptanoil]pirrolidin-2-il]-2-metilpropanoil]-L-fenilalaninát-trifluorecetsav-só (#158) és metil-N-[(2R,3R)-3-metoxi-3-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-5-metil-4-[metil(N-[(2R)-2-metilpiperidin-2-il]karbonil]-L-valil)amino]heptanoil]pirrolidin-2-il]-2-metilpropanoil]-L-fenilalaninát-trifluorecetsav-só (#159) előállítása



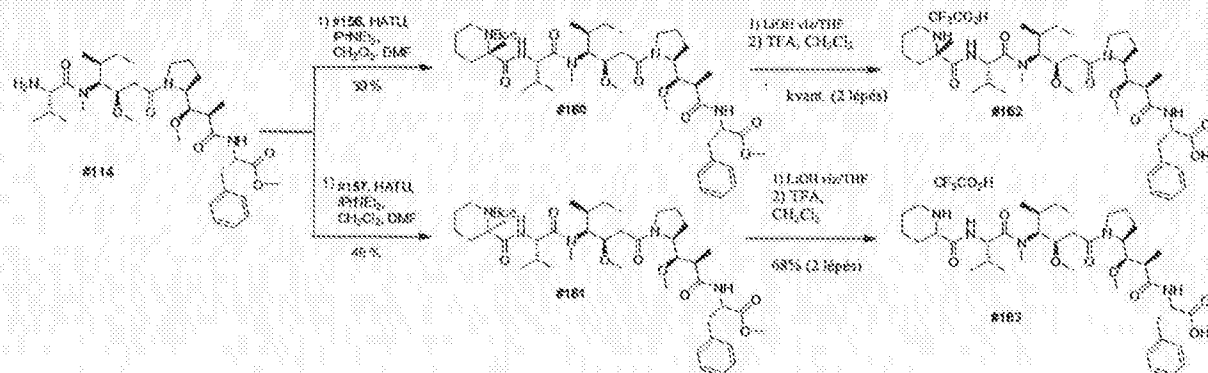
1. *Lépés* (2S)-1-(terc-butoxikarbonil)-2-metilpiperidin-2-karbonsav (#156) és (2R)-1-(terc-butoxikarbonil)-2-metilpiperidin-2-karbonsav (#157) előállítása. 1-(Terc-butoxikarbonil)-2-metilpiperidin-2-karbonsavat (500 mg, 2,06 mmol, 1 ekv.) szuperkritikus folyadék kromatográfián (oszlop: Chiralcel OJ-H, 250 x 21 mm; eluens: 90:10 széndioxid/etanol; áramlási sebesség: 65 g/perc) a megfelelő enantiomerekre szétválasztunk. Az először eluálódó csúcsot (retenciós idő = 1,57 perc) izoláljuk, így #156 vegyületet kapunk gumi formájában (140 mg, 28%) (sztereokémiailag önkényesen S enantiomerként azonosítva). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,83-3,90 (m, 1H), 2,93-3,01 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 1,67-1,77 (m, 3H), 1,48-1,66 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). Optikai forgatóképesség: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -21,7^\circ$ (c 0,40, kloroform). A másodikként eluálódó csúcsot (retenciós idő = 2,22 perc) szintén izoláljuk, így #157 vegyületet kapunk olaj formájában (255 mg, 51%) (sztereokémiailag önkényesen R enantiomerként azonosítva). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,83-3,90 (m, 1H), 2,93-3,01 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 1,67-1,77 (m, 3H), 1,48-1,66 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). Optikai forgatóképesség: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +30,2^\circ$ (kloroform).

2A. *Lépés* metil-N-[(2R,3R)-3-metoxi-3-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-5-metil-4-[metil(N-[(2S)-2-metilpiperidin-2-il]karbonil)-L-valil]amino]heptanoil]pirrolidin-2-il]-2-metilpropanoil]-L-fenilalaninát-trifluoecetsav-só (#158) előállítása. A #156 vegyület (8,3 mg, 0,034 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (0,3 ml) és *N,N*-dimetilformamidban (0,05 ml) felvett oldatához *N,N*-diizopropiletilamint (0,018 ml, 0,102 mmol, 3 ekv.), majd HATU reagenst (16,1 mg, 0,041 mmol, 1,2 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 15 percen keresztül kevertetjük, majd #114 vegyületet (23,4

mg, 0,037 mmol, 1,1 ekv.) adagolunk hozzá, és 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet diklórmetánnal (2,5 ml) és 10 % citromsavval (1,5 ml) hígítjuk. A fázisokat fázis elválasztó eszközzel elválasztjuk, és a vizes fázist diklórmetánnal (2 x 2,5 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vákuumban bepároljuk. A maradékot diklórmetánban (4 ml) oldjuk, és trifluorecetsavat (0,5 ml) adunk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot reverz fázisú kromatográfiásan (M* módszer) tisztítjuk. Így **#158** vegyületet (10,6 mg, 49%) kapunk. HPLC (T protokoll): m/z 758,4 $[M+H]^+$, retenciósidő = 2,53 perc (tisztaság >99%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 8,74-8,90 (m), 8,49-8,55(m), 8,24 (d), 8,08-8,12 (m), 7,94-8,01 (m), 7,14-7,26 (m), 4,71-4,77 (m), 4,57-4,68 (m), 4,44-4,55(m), 3,94-4,0 (m), 3,73-3,78 (m), 3,40-3,72 (m), 3,16-3,32 (m), 2,98-3,16 (m), 2,82-2,92 (m), 2,47-2,56 (m), 2,38-2,44 (m), 2,20-2,37 (m), 2,08-2,19 (m) 1,74-1,88 (m), 1,61-1,73 (m), 1,52-1,59 (m), 1,22-1,52 (m), 1,05 (dd), 0,94-1,00 (m), 0,85-0,93 (m), 0,74-0,79 (m).

2B. Lépés metil-N-{(2R,3R)-3-metoxi-3-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-5-metil-4-[metil(N-[(2R)-2-metilpiperidin-2-il]karbonil)-L-valil]amino]heptanoil]pirrolidin-2-il]-2-metilpropanoil)-L-fenilalaninát-trifluorecetsav-só (**#159**) előállítása. A **#157** vegyület (7,8 mg, 0,032 mmol, 1 ekv.) diklórmetánban (0,3 ml) és *N,N*-dimetilformamidban (0,05 ml) felvett oldatához *N,N*-diizopropiletilamint (0,017 ml, 0,096 mmol, 3 ekv.), majd HATU reagenst (14,9 mg, 0,038 mmol, 1,2 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 15 percen keresztül kevertetjük, és **#114** vegyületet (22,1 mg, 0,035 mmol, 1,1 ekv.) adagolunk hozzá, majd 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatográfiásan (gradiens: 0 - 80% aceton/heptán) tisztítjuk, és fehér szilárd anyagot kapunk, amit dioxánban (0,2 ml) oldunk, és 4N HCl/dioxán elegyet (0,2 ml) adagolunk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd további 4N HCl/dioxán elegyet (0,1 ml) adagolunk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot reverz fázisú kromatográfiásan (M* módszer) tisztítjuk. Így **#159** vegyületet (6,6 mg, 33 %) kapunk. HPLC (T protokoll): m/z 758,4 $[M+H]^+$, retenciósidő = 2,46 perc (tisztaság = 89%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 8,86-8,95 (m), 8,75-8,84(m), 8,48-8,54 (m), 8,33-8,45 (m), 8,22-8,27 (m), 8,17-8,19 (m), 7,99-8,12 (m), 7,83-7,91 (m), 7,13-7,29 (m), 7,04-7,08 (m), 4,69-4,76 (m), 4,55-4,66 (m), 4,45-4,53 (m), 3,96-4,01 (m), 3,41-3,78 (m), 3,28-3,33 (m), 3,24-3,27 (m), 3,16-3,23 (m), 3,11-3,15 (m), 3,02-3,10 (m), 2,93-3,02 (m), 2,91-2,93 (m), 2,84-2,91 (m), 2,76-2,82 (m), 2,69-2,71(m), 2,60-2,63 (m), 2,53-2,55 (m), 2,47-2,53 (m), 2,40-2,46 (m), 2,30-2,38 (m), 2,20-2,30 (m), 2,06-2,17 (m), 1,75-1,87 (m), 1,52-1,74 (m), 1,35-1,51 (m), 1,14-1,34 (m), 1,01-1,08 (m), 0,92-1,0 (m), 0,85-0,94 (m), 0,74-0,82 (m).

N-{(2R,3R)-3-metoxi-3-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-5-metil-4-[metil(N-[(2S)-2-metilpiperidin-2-il]karbonil)-L-valil]amino]heptanoil]pirrolidin-2-il]-2-metilpropanoil)-L-fenilalanin-trifluorecetsav-só (**#162**) és N-{(2R,3R)-3-metoxi-3-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-5-metil-4-[metil(N-[(2R)-2-metilpiperidin-2-il]karbonil)-L-valil]amino]heptanoil]pirrolidin-2-il]-2-metilpropanoil)-L-fenilalanin-trifluorecetsav-só (**#163**) előállítása



1A. Lépés metil-N-((2R,3R)-3-[(2S)-1-((3R,4S,5S)-4-[(N-((2S)-1-(terc-butoxikarbonil)-2-metilpiperidin-2-il)]karbonil)-L-valil)(metil)amino]-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il]-3-metoxi-2-metilpropanoil)-L-fenilalaninát (**#160**) előállítás. A **#156** vegyület (106 mg, 0,436 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (3 ml) és *N,N*-dimetilformamidban (0,5 ml) felvett oldatához diizopropiletilamint (0,228 ml, 1,31 mmol, 3 ekv.), majd HATU reagenst (205 mg, 0,523 mmol, 1,2 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 15 percen keresztül kevertetjük, és **#114** vegyületet (276 mg, 0,436 mmol, 1 ekv.) adagolunk hozzá, és 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet diklórmétánnal (10 ml) hígítjuk, és 10% citromsavval (3 x 5 ml) mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiásan (gradiens: 0 - 80% aceton/heptán) tisztítjuk. Így **#160** vegyületet (145 mg, 39%) kapunk. LC-MS (Q1 protokoll): m/z 858,8 $[M+H]^+$, retenciós idő = 1,12 perc.

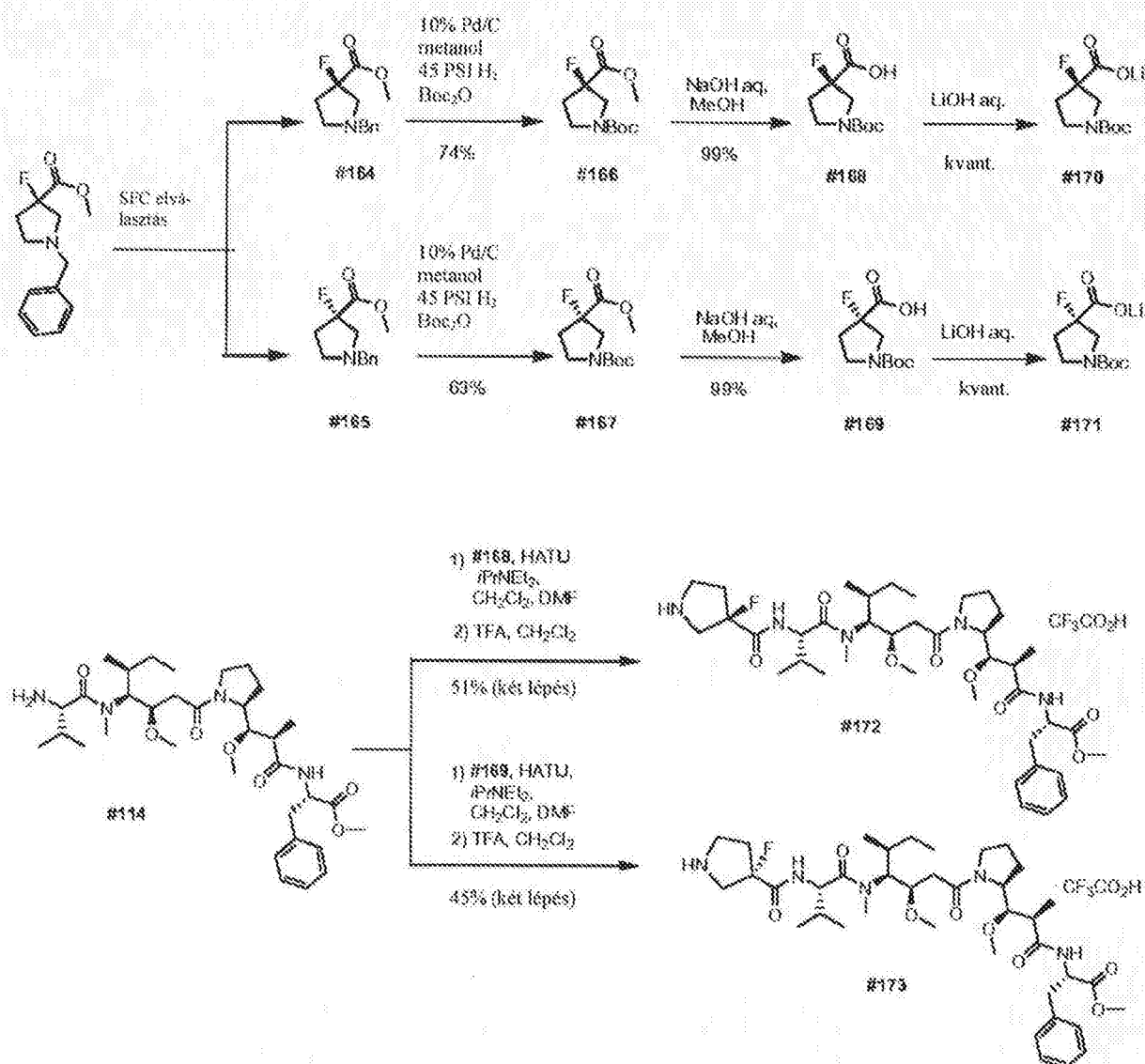
1B. Lépés metil-N-((2R,3R)-3-[(2S)-1-((3R,4S,5S)-4-[(N-((2R)-1-(terc-butoxikarbonil)-2-metilpiperidin-2-il)]karbonil)-L-valil)(metil)amino]-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il]-3-metoxi-2-metilpropanoil)-L-fenilalaninát (**#161**) előállítás. A **#157** vegyület (109 mg, 0,448 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (3 ml) és *N,N*-dimetilformamidban (0,5 ml) felvett oldatához diizopropiletilamint (0,234 ml, 1,34 mmol, 3 ekv.), majd HATU reagenst (205 mg, 0,538 mmol, 1,2 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 15 percen keresztül kevertetjük, és **#114** vegyületet (284 mg, 0,448 mmol, 1 ekv.) adagolunk. Az elegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd diklórmétánnal (10 ml) hígítjuk, 10 % citromsavval (3 x 5 ml) mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiásan (gradiens: 0 - 100% aceton/heptán) tisztítjuk. Így **#161** vegyületet (185 mg, 48%) kapunk. LC-MS (Q protokoll): m/z 858,3 $[M+H]^+$, retenciós idő = 2,25 perc.

2A. Lépés N-((2R,3R)-3-metoxi-3-[(2S)-1-((3R,4S,5S)-3-metoxi-5-metil-4-[metil(N-((2S)-2-metilpiperidin-2-il)]karbonil)-L-valil)amino]heptanoil)pirrolidin-2-il]-2-metilpropanoil)-L-fenilalanin-trifluorecetsav-só (**#162**) előállítás. A **#160** vegyület (145 mg, 0,169 mmol, 1 ekv.) tetrahidrofuránban (1,25 ml) felvett oldatához lítium-hidroxid (8 mg, 0,338 mmol, 2 ekv.) vízben felvett oldatát (0,75 ml) adagoljuk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot diklórmétánban (2,5 ml) oldjuk, és trifluorecetsavat

(1 ml) adagolunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percen keresztül kevertetjük, vákuumban bepároljuk, és közepes nyomású reverz fázisú C18 kromatográfiásan (gradiens: 0% - 100% acetonitril/víz + 0,02% TFA minden fázisban) tisztítjuk, így a 2. köztitermék példa 1-5. lépésében ismertetett analóg eljárással **#162** vegyületet (145 mg, kvantitatív) állítottunk elő fehér szilárd anyag formájában. HPLC (U protokoll): m/z 744,5 [M+H]⁺, retenciós idő = 7,121 perc (tisztaság = 98%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,76-8,96 (m), 8,52-8,58 (m), 8,38-8,43 (m), 8,11- 8,16 (m), 7,27-7,30 (m), 7,12-7,27 (m), 7,01-7,05 (m), 4,71-4,79 (m), 4,48-4,67 (m), 4,39-4,47 (m), 3,79-4,22 (m), 3,71-3,78 (m), 3,38-3,57 (m), 3,22-3,30 (m), 3,14-3,23 (m), 3,07-3,13 (m), 2,96-3,06 (m), 2,76-2,87 (m), 2,66-2,68 (m), 2,47-2,57 (m), 2,42-2,44 (m), 2,06-2,40 (m), 1,73-1,89 (m), 1,51-1,72 (m), 1,36-1,49 (m), 1,20-1,35 (m), 1,00-1,09 (m), 0,95-0,99 (m), 0,83-0,94 (m), 0,73-0,80 (m).

2B. Lépés N-((2R,3R)-3-metoxi-3-((2S)-1-((3R,4S,5S)-3-metoxi-5-metil-4-(metil(N-(((2R)-2-metilpiperidin-2-il)karbonil)-L-valil)amino)heptanoil)pirrolidin-2-il)-2-metilpropanoil)-L-fenilalanin-trifluorecetsav-só (**#163**) előállítása. A **#161** vegyületet (185 mg, 0,216 mmol, 1 ekv.) **#163** nyersterméké alakítjuk a **#162** vegyület előállításánál ismertetett módon. A nyersterméket közepes nyomású reverz fázisú C18 kromatográfiásan (gradiens: 0% - 85% acetonitril/víz + 0,02% TFA minden fázisban) tisztítjuk. Így **#163** vegyületet (127 mg, 68%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. HPLC (U protokoll): m/z 744,5 [M+H]⁺, retenciós idő = 7,077 perc (tisztaság = 98%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,79-8,99 (m), 8,36-8,49 (m), 8,12-8,17 (m), 7,31-7,34 (m), 7,11-7,27 (m), 7,05-7,09 (m), 4,71-4,77 (m), 4,54-4,68 (m), 4,40-4,53 (m), 3,88-4,39 (m), 3,71-3,77 (m), 3,39-3,58 (m), 3,22-3,32 (m), 3,10-3,22 (m), 3,04-3,09 (m), 2,92-3,03 (m), 2,77-2,88 (m), 2,68-2,71 (m), 2,47-2,57 (m), 2,43-2,45 (m), 2,30-2,42 (m), 2,03-2,29 (m), 1,74-1,88 (m), 1,52-1,73 (m), 1,37-1,51 (m), 1,17-1,37 (m), 1,00-1,07 (m), 0,95-0,99 (m), 0,84-0,93 (m), 0,73-0,81 (m).

Referenciapélda metil-N-((2R,3R)-3-((2S)-1-((3R,4S,5S)-4-(N-(((3R)-3-fluorpirrolidin-3-il)karbonil)-L-valil)(metil)amino)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanoil)-L-fenilalaninát-trifluorecetsav-só (**#172**) és **Referenciapélda** metil-N-((2R,3R)-3-((2S)-1-((3R,4S,5S)-4-(N-(((3R)-3-fluorpirrolidin-3-il)karbonil)-L-valil)(metil)amino)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanoil)-L-fenilalaninát-trifluorecetsav-só (**#173**) előállítása



1. Lépés metil-(3R)-1-benzil-3-fluorpirrolidin-3-karboxilát (#164) és metil-(3S)-1-benzil-3-fluorpirrolidin-3-karboxilát (#165) előállítás. Ismert (metil-1-benzil-3-fluorpirrolidin-3-karboxilátot (3900 mg, 16,4 mmol, 1 ekv.) szuperkritikus folyadék kromatográfián (oszlop: Chiralpak IC, 250 x 21 mm; eluens: 95:5 széndioxid/propanol; áramlási sebesség: 65 g/perc) szétválasztunk a megfelelő enantiomerekre. Az először eluálódó csúcsot (retenciós idő = 3,37 perc) izolálva #164 vegyületet (1720 mg, 36%) kapunk egyetlen enantiomer formájában (sztereokémiaailag önkényesen R enantiomerként azonosítva). ^1H NMR (400 MHz, TMS- CDCl_3 ; δ 7,17-7,30 (m, 5H), 3,74 (s, 3H), 3,65 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,86-3,03 (m, 3H), 2,61 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 2,34-2,46 (m, 1H), 2,13-2,26 (m, 1H). Optikai forgatóképesség: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +24,7^\circ$ (kloroform). A másodikként eluálódó csúcsot (retenciós idő = 3,91 perc) izolálva #165 vegyületet (1600 mg, 33%) kapunk egyetlen enantiomer formájában (sztereokémiaailag önkényesen S enantiomernek nevezzük). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$), δ 7,17-7,30 (m, 5H), 3,74 (s, 3H), 3,65 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,86-3,03 (m, 3H), 2,61 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 2,34-2,46 (m, 1H), 2,13-2,26 (m, 1H). Optikai forgatóképesség: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -23,3^\circ$ (kloroform).

2A. Lépés 1-terc-butil-3-metil-(3R)-3-fluorpirrolidin-1,3-dikarboxilát (#166) előállítása. A #164 vegyület (355mg, 1,50 mmol, 1 ekv.) és di-terc-butil-karbonát (400mg, 1,8 mmol, 1,2 ekv.) metanolban (15,5 ml) felvett oldatához 10% Pd/C katalizátort (70 mg) adagolunk. A reakcióelegyet 45 psi nyomáson Parr rázóberendezésben 22 órán keresztül hidrogénezzük, celít rétegen szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Ezután szilikagélen kromatográfiásan (gradiens: 0 - 30% etil-acetát/heptán) tisztítjuk, így #166 vegyületet kapunk tiszta olaj formájában. (272 mg, 74%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 3,87 (s, 3H), 3,85-3,66 (m, 3H), 3,56 (m, 1H), 2,53-2,28 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

2B. Lépés 1-terc-butil-3-metil-(3S)-3-fluorpirrolidin-1,3-dikarboxilát (#167) előállítása. A #165 vegyületet (362mg, 1,53 mmol, 1 ekv.) #167 vegyületté alakítjuk 63% kitermeléssel #164 vegyület előállításánál ismertett módon. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 3,87 (s, 3H), 3,85-3,66 (m, 3H), 3,56 (m, 1H), 2,53-2,28 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

3A. Lépés (3R)-1-(terc-butoxikarbonil)-3-fluorpirrolidin-3-karbonsav (#168) előállítása. A #166 vegyület (272mg, 1,10 mmol, 1 ekv.) metanolban (2,96 ml) felvett oldatához vizes nátrium-hidroxid-oldatot (2,5 mol/l, 0,88 ml) adagolunk, és reakcióelegyet 3,5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakciót 10% vizes citromsavval (5 ml) megállítjuk, az elegyet etil-acetáttal (100 ml) hígítjuk, és a fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist 10% citromsavval, vízzel és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Így #168 vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában (253 mg, 99%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 3,96-3,69 (m, 3H), 3,59 (m, 1H), 2,59-2,33 (m, 2H), 1,51 (s, 9H). LC-MS (Q1 protokoll): *m/z* 232,1 [M-H⁺], retenciós idő = 0,67 perc. Chiral HPLC retenciós idő: 3,39 min (tisztaság = 99%). (oszlop: Chiralpak AD-H, 4,6mm x 25cm, mozgó fázis 5-60% CO₂/metanol, áramlási sebesség 3,0 ml/perc); optikai forgatóképesség: [α]_D²⁵ 4,8 (c= 0,52, MeOH)

3B. Lépés (3S)-1-(terc-butoxikarbonil)-3-fluorpirrolidin-3-karbonsav (#169) előállítása. A #167 vegyület (238 mg, 0,963 mmol, 1 ekv.) metanolban (2,6 ml) felvett oldatához vizes nátrium-hidroxid-oldatot (2,5 mol/l, 0,88 ml) adagolunk, és reakcióelegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakciót 10% vizes citromsavval (5 ml) megállítjuk, az elegyet etil-acetáttal (100 ml) hígítjuk, és a fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist 10% citromsavval, vízzel és sóoldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Így #169 vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában (221 mg, 99%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 3,96-3,69 (m, 3H), 3,59 (m, 1H), 2,59-2,33 (m, 2H), 1,51 (s, 9H). LC-MS (Q1 protokoll): *m/z* 232,1 [M-H⁺], retenciós idő = 0,67 perc. Chiral HPLC retenciós idő: 3,95 min (tisztaság = 98%)(oszlop: Chiralpak AD-H, 4,6mm x 25cm, mozgó fázis 5-60% CO₂/metanol, áramlási sebesség 3,0 ml/perc); optikai forgatóképesség: [α]_D²⁵ -3,6 (c= 0,55, MeOH)

4A Lépés lítium-(3R)-1-(terc-butoxikarbonil)-3-fluorpirrolidin-3-karboxilát (#170) előállítása. A #168 vegyület (50 mg, 0,21 mmol, 1 ekv.) metanolban (0,2 ml) felvett oldatához lítium-hidroxid (9,2 mg, 0,38 mmol, 1,8 ekv.) vízben (0,1 ml) felvett oldatát adagoljuk. Ezután tetrahidrofuránt (0,3 ml) adunk hozzá, és a reakcióelegyet 45 °C-on 18 órán keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet vá-

kuumban bepároljuk, és a terméket (3-szor) toluollal (2 ml) azeotróp desztilláljuk. Így #170 vegyületet (51 mg, 100%) kapunk fehér szilárd anyag formájában, amely a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználható.

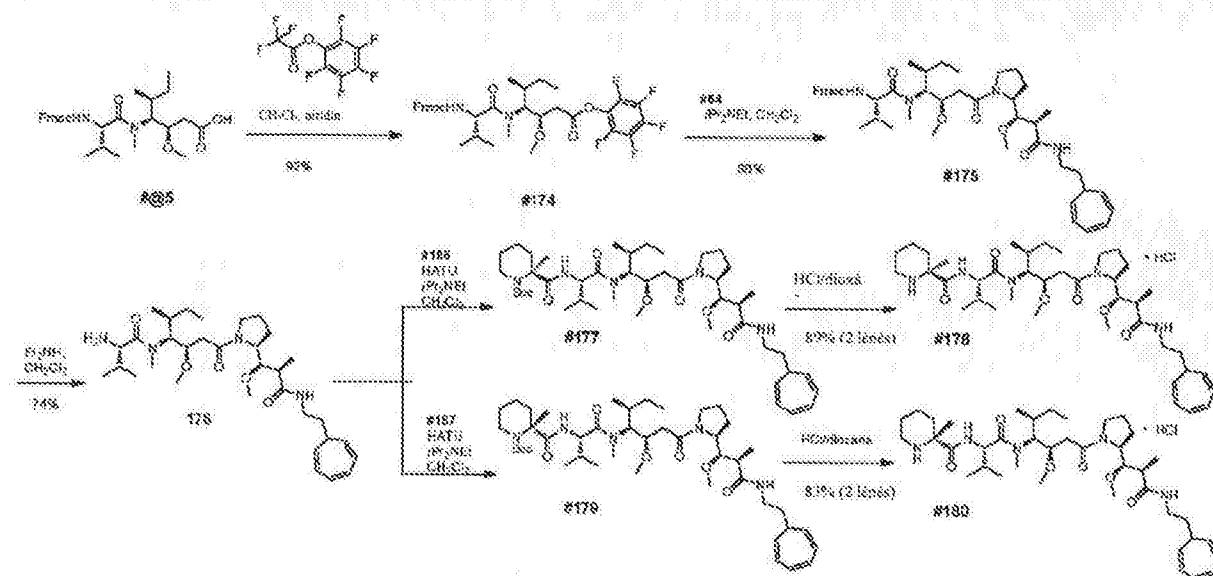
4B Lépés. lítium (3S)-1-(terc-butoxikarbonil)-3-fluorpirrolidin-3-karboxilát (#171) előállítása. A #169 vegyület (75 mg, 0,32 mmol, 1 ekv.) metanolban (0,3 ml) felvett oldatához lítium-hidroxid (13,8 mg, 0,572 mmol, 1,8 ekv.) vízben (0,4 ml) felvett oldatát adagoljuk. Ezután tetrahidrofuránt (0,45 ml) adunk hozzá, és a reakcióelegyet 45°C hőmérsékleten 18 órán keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot (3-szor) toluollal (4 ml) azeotróp desztilláljuk. Így #171 vegyületet (77 mg, 100%) kapunk fehér szilárd anyag formájában, amely a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználható.

5A. Lépés metil-N-{(2R,3R)-3-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-4-[(N-[(3R)-3-fluorpirrolidin-3-il]karbonil]-L-valil)(metil)amino]-3-metoxi-5-metilheptanoil}pirrolidin-2-il]-3-metoxi-2-metilpropanoil}-L-fenilalaninát-trifluorecetsav-só (#172) előállítása. A #168 vegyület (36,9 mg, 0,158 mmol, 1 ekv.) és #114 vegyület (100 mg, 0,158 mmol, 1,0 ekv.) *N,N*-dimetilformamidban (0,8 ml) és diklórmétánban (3,6 ml) felvett szuszpenziójához *N,N*-diizopropiletilamint (0,083 ml, 0,474 mmol, 3 ekv.), majd HATU reagenst (60,7 mg, 0,158 mmol, 1,0 ekv.) adagolunk, és a reakcióelegyet 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután etil-acetáttal hígítjuk, és egymás után vízzel, 10% vizes citromsavval (tömeg/térfogat), és sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így 220 mg (az elméleti 164%-a) nyersterméket kapunk. A nyerstermék egy részét (50 mg, 23%) diklórmétánban (1,5 ml) oldjuk, és trifluorecetsavat (0,4 ml) adagolunk hozzá. Az elegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot reverz fázisú kromatográfiásan (M^* módszer) tisztítjuk. Így #172 vegyületet (15,8 mg, 51%) kapunk. LC-MS (Q protokoll): m/z 748,9 [$M+H^+$] retenciós idő = 1,29 perc. 1H NMR (DMSO- d_6), δ 9,16-9,43 (m), 8,48-8,53 (m), 8,40-8,44 (m), 8,34-8,39 (m), 8,22-8,30 (m), 8,09-8,16 (m), 7,87-7,91 (m), 7,77-7,83 (m), 7,12-7,24 (m), 4,56-4,72 (m), 4,41-4,54 (m), 3,92-4,00 (m), 3,70-3,75 (m), 3,39-3,66 (m), 3,20-3,25 (m), 3,12-3,20 (m), 2,97-3,11 (m), 2,94 (br s), 2,75-2,89 (m), 2,63-2,69 (m), 2,47-2,54 (m), 2,29-2,45 (m), 2,15-2,27 (m), 2,02-2,15 (m), 1,57-1,87 (m), 1,33-1,51 (m), 1,19-1,30 (m), 1,02 (dd), 0,82-0,97 (m), 0,70-0,79 (m).

5B. Lépés metil-N-{(2R,3R)-3-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-4-[(N-[(3R)-3-fluorpirrolidin-3-il]karbonil]-L-valil)(metil)amino]-3-metoxi-5-metilheptanoil}pirrolidin-2-il]-3-metoxi-2-metilpropanoil}-L-fenilalaninát-trifluorecetsav-só (#173) előállítása. A #169 vegyület (36,9 mg, 0,158 mmol, 1 ekv.) és #114 vegyület (100,0 mg, 0,158 mmol, 1 ekv.) *N,N*-dimetilformamidban (0,8 ml) és diklórmétánban (3,6 ml) felvett szuszpenziójához *N,N*-diizopropiletilamint (0,083 ml, 0,474 mmol, 3 ekv.), majd HATU reagenst (60,7 mg, 0,158 mmol, 1 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 14 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, etil-acetáttal hígítjuk, és egymás után vízzel, 10% vizes citromsavval (tömeg/térfogat) és sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így 180 mg (az elméleti 134%-a) nyersterméket kapunk. A nyerstermék egy ré-

szét (50 mg, 27%) diklórmétánban (1,5 ml) oldjuk, és trifluoecetsavat (0,4 ml) adagolunk hozzá, és az elegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután vákuumban szárazra pároljuk, és reverz fázisú kromatográfiásan (*M^s módszer*) tisztítjuk. Így #173 vegyületet (17,6 mg, 45%) kapunk. LC-MS (Q protokoll): *m/z* 748,9 [*M*+*H*⁺] retenciós idő = 1,29 perc. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,35-9,50 (m), 9,22-9,34 (m), 8,47-8,52 (m), 8,39-8,45 (m), 8,30-8,37 (m), 8,22-8,24 (m), 8,09-8,13 (m), 7,80-7,85 (m), 7,67-7,72 (m), 7,09-7,24 (m), 6,97-6,98 (m), 4,65-4,72 (m), 4,55-4,64 (m), 4,41-4,50 (m), 3,92-3,99 (m), 3,42-3,75 (m), 3,32-3,39 (m), 3,25-3,31(m), 3,21-3,24 (m), 3,11-3,20 (m), 3,06-3,11 (M), 2,97-3,05 (m), 2,95 (br s), 2,83-2,88 (m), 2,76-2,82 (m), 2,65-2,70 (m), 2,44-2,54 (m), 2,15-2,42 (m), 2,02-2,14 (m), 1,57-1,84 (m), 1,33-1,48 (m), 1,19-1,30 (m), 1,02 (dd), 0,92-0,97(m), 0,82-0,91 (m), 0,70-0,77 (m).

(2*S*)-*N*-[(2*S*)-1-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]-amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-(metil)amino]-3-metil-1-oxobutan-2-il]-2-metilpiperidin-2-karboxamid-hidrokloridsó (#178) és (2*R*)-*N*-[(2*S*)-1-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-(metil)amino]-3-metil-1-oxobutan-2-il]-2-metilpiperidin-2-karboxamid-hidrokloridsó (#180) előállítása



1. Lépés pentafluorfenil-(3*R*,4*S*,5*S*)-4-[(*N*-[(9*H*-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-*L*-valil]-(metil)amino]-3-metoxi-5-metilheptanoát (#174) előállítása. A #@5 vegyület (19,43 g, 37,03 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (100 ml) felvett oldatához piridint (5,86 g, 74,1 mmol, 2 ekv.), majd pentafluorfenil-trifluoroacetátot (20,7 g, 74,1 mmol, 2 ekv.) adagolunk, és a reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélén kromatográfiásan (gradiens: 0 - 52% etil-acetát/heptán) tisztítjuk, így #174 vegyületet (23,58 g, 92%) kapunk sárga olaj formájában. LC-MS (Q1 protokoll): *m/z* 691,2 [*M*+*H*⁺], retenciós idő = 1,23 perc.

2. *Lépés* N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N~2~-[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-N-metil-L-valinamid (#175) előállítása. A #174 vegyület (706 mg, 1,02 mmol, 1 ekv.) és #64 vegyület (311 mg, 1,02 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (3 ml) felvett oldatához *N,N*-diizopropiletilamint (400 mg, 3,07 mmol, 3 ekv.) adagolunk. Az elegyet 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevergetjük, majd vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan (gradiens: 0 - 100% etil-acetát/heptán) tisztítjuk, így #175 vegyületet (560 mg, 68%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q1 protokoll): m/z 611,8 $[M+H]^+$, retenciós idő = 1,15 perc.

3. *Lépés* N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#176) előállítása. Az A általános eljárást követve #175 vegyületből (560 mg, 0,690 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (9 ml) és *N,N*-dietilaminban (6,0 ml) kívánt nyerstermékot kapunk, amit szilikagélen kromatográfiásan (gradiens: 0 - 50% metanol/diklórmétán) tisztítunk, így #176 vegyületet (351 mg, 87%) kapunk sárga olaj formájában. LC-MS (Q1 protokoll): m/z 589,5 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,72 perc.

4A. *Lépés* terc-butil-(2S)-2-[[[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il](metil)amino]-3-metil-1-oxobutan-2-il]karbamoil]-2-metilpiperidin-1-karboxilát (#177) előállítása. A D általános eljárást követve #176 vegyületből (100 mg, 0,170 mmol, 1 ekv.), #156 vegyületből (53,8 mg, 0,221 mmol, 1,3 ekv.), diklórmétánból (4,5 ml), HATU reagensből (84,9 mg, 0,221 mmol, 1,3 ekv.) és *N,N*-diizopropiletilaminból (0,123 ml, 0,697 mmol, 4,1 ekv.) kívánt nyerstermékot kapunk, amelyet szilikagélen kromatográfiásan (gradiens: 0 - 100% etil-acetát/heptán) tisztítunk, így #177 vegyületet (145 mg, feltehetően kvantitatív kitermelés) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q1 protokoll): m/z 814,7 $[M+H]^+$, retenciós idő = 1,14 perc.

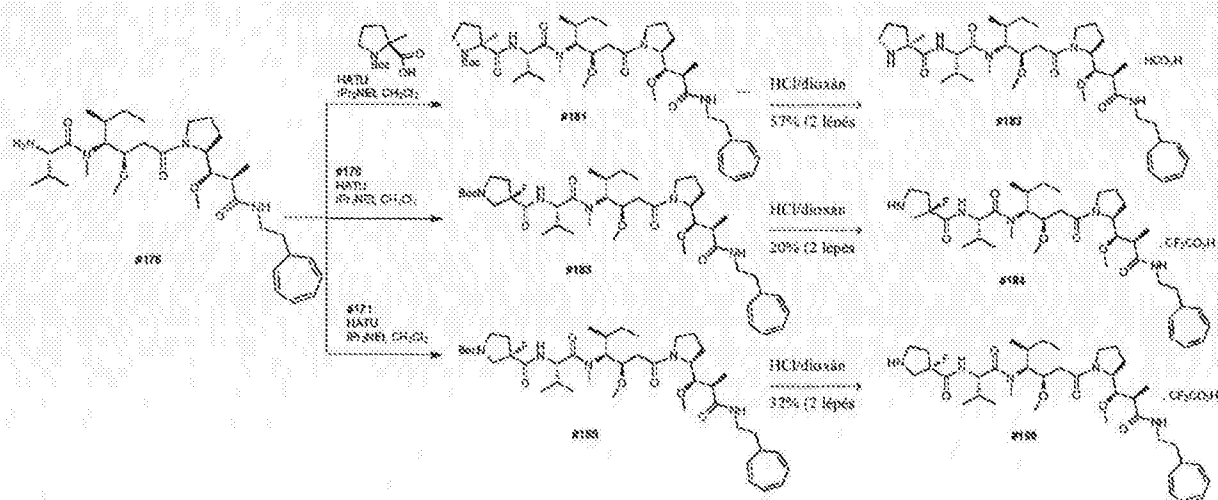
4B. *Lépés* terc-butil-(2R)-2-[[[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il](metil)amino]-3-metil-1-oxobutan-2-il]karbamoil]-2-metilpiperidin-1-karboxilát (#179) előállítása. A D általános eljárást követve #176 vegyületből (100 mg, 0,170 mmol, 1 ekv.), #157 vegyületből (53,8 mg, 0,221 mmol, 1,3 ekv.), diklórmétánból (4,5 ml), HATU reagensből (84,9 mg, 0,221 mmol, 1,3 ekv.) és *N,N*-diizopropiletilaminból (0,123 ml, 0,697 mmol, 4,1 ekv.) kívánt nyerstermékot kapunk, amelyet szilikagélen kromatográfiásan (gradiens: 0 - 100% etil-acetát/heptán) tisztítunk, így #179 vegyületet (155 mg, feltehetően kvantitatív kitermelés) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q1 protokoll): m/z 814,7 $[M+H]^+$, retenciós idő = 1,14 perc.

5A. *Lépés* (2S)-N-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il](metil)amino]-3-metil-1-oxobutan-2-il]-2-metilpiperidin-2-karboxamid-hidrokloridsó (#178) előállítása. A C általános eljárást követve #177 vegyületből (143 mg, 0,176 mmol, 1 ekv.) és 4 mol/l

hidrogénklorid/dioxán elegyből (2,0 ml) kívánt terméket kapunk gumi formájában (145 mg). A nyers-termék egy részét (25 mg) metanol/acetonitril elegyből azeotróp desztilláljuk, így #178 vegyületet (20 mg, 89% kitermelés) kapunk fehér szilárd anyag formájában. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ 8,96-9,07 (m), 8,79-8,96 (m), 8,58 (d), 8,02-8,08 (m), 7,77-7,83 (m), 7,25-7,31 (m), 7,19-7,24 (m), 6,56-6,67 (m), 6,12-6,21 (m), 5,13-5,22 (m), 4,72-4,81 (m), 4,63-4,70 (m), 4,50-4,59 (m), 4,07-4,16 (m), 3,98-4,05 (m), 3,80-3,86 (m), 3,55-3,76 (m), 3,46-3,54 (m), 3,38-3,44 (m), 3,26-3,35 (m), 3,18-3,24 (m), 3,05-3,18 (m), 2,98-3,04 (m), 2,40-2,55 (m), 2,27-2,35 (m), 2,08-2,27 (m), 1,74-1,98 (m), 1,50-1,74 (m), 1,20-1,46 (m), 0,73-1,16 (m). LC-MS (Q1 protokoll): *m/z* 714,6 [M+H⁺], retenciós idő = 0,76 perc. HPLC (U protokoll): *m/z* 714,5 [M+H⁺] retenciós idő = 7,124 perc (tisztaság = 91%).

5B. *Lépés* (2R)-N-[(2S)-1-[[[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il](metil)amino]-3-metil-1-oxobutan-2-il]-2-metilpiperidin-2-karboxamid-hidrokloridsó (#180) előállítása. A C általános eljárást követve #179 vegyületből (162 mg, 0,199 mmol, 1 ekv.) és 4 mol/l só-sav/dioxán elegyből (2,0 ml) kíván terméket kapunk gumi formájában (155 mg). A gumi egy részét (25 mg) metanol/acetonitril 1/1 eleggyel azeotróp desztilláljuk, így #180 vegyületet (20 mg, 83%) kapunk szilárd anyag formájában. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ 9,02-9,13 (m), 8,83-8,93 (m), 8,39-8,46 (m), 8,00-8,06 (m), 7,78 (t), 7,24-7,30 (m), 7,16-7,21 (m), 6,54-6,65 (m), 6,09-6,19 (m), 5,11-5,18 (m), 4,69-4,78 (m), 4,59-4,68 (m), 4,46-4,56 (m), 4,08-4,13 (m), 3,95-4,03 (m), 3,77-3,85 (m), 3,54-3,73 (m), 3,43-3,53 (m), 3,37-3,42 (m), 3,24-3,33 (m), 3,16-3,22 (m), 3,03-3,15 (m), 2,99-3,02 (m), 2,89-2,98 (m), 2,65-2,76 (m), 2,41-2,54 (m), 2,15-2,39 (m), 2,07-2,15 (m), 1,51-1,94 (m), 1,49 (d), 1,38 (t), 1,20-1,32 (m), 1,02-1,09 (m), 0,84-0,97 (m), 0,73-0,81 (m). LC-MS (Q1 protokoll): *m/z* 714,6 [M+H⁺], retenciós idő = 0,76 HPLC (U protokoll): *m/z* 714,4 [M+H⁺], retenciós idő = 7,409 perc (tisztaság = 90%).

2-metil-L-prolin-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-hangyasav-só (#182) és Referenciapélda N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N~2~[[[(3R)-3-fluorpirrolidin-3-il]karbonil]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#184) és Referenciapélda N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N~2~[[[(3S)-3-fluorpirrolidin-3-il]karbonil]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#186) előállítása



1A. Lépés 1-(terc-butoxikarbonil)-2-metil-L-prolil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (**#181**) előállítása. A D általános eljárást követve **#176** vegyülethől (100 mg, 0,170 mmol, 1 ekv.), (S)-1-(terc-butoxikarbonil)-2-metil-L-prolinból (50,7 mg, 0,221 mmol, 1,3 ekv.), diklórmétánból (4,3 ml), HATU reagensből (84,9 mg, 0,221 mmol, 1,3 ekv.) és *N,N*-diizopropiletilaminból (0,123 ml, 0,697 mmol, 4,1 ekv.) kívánt nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélén kromatográfiásan (gradiens: 0 - 100% etil-acetát/heptán) tisztítunk, így **#181** vegyületet (142 mg, feltehetően kvantitatív kitermelés) kapunk. LC-MS (Q1 protokoll): *m/z* 800,6 [*M*+*H*⁺], retenciós idő = 1,11 perc.

1B. Lépés terc-butil-(3R)-3-[[[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il](metil)amino]-3-metil-1-oxobutan-2-il]karbamoil]-3-fluorpirrolidin-1-karboxilát (**#183**) előállítása. A **#170** vegyület (18,2 mg, 0,076 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (1,8 ml) és *N,N*-dimetilformamidban (0,3 ml) felvett oldatához *N,N*-diizopropiletilamint (0,040 ml, 0,228 mmol, 3 ekv.), majd HATU reagenst (29,2 mg, 0,076 mmol, 1 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 10 percen keresztül szobahőmérsékleten melegítjük, majd **#176** vegyületet (45 mg, 0,076 mmol, 1 ekv.) adagolunk hozzá. A reakcióelegyet 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd további HATU reagenst (29 mg, 0,076 mmol, 1 ekv.) adunk hozzá. 8 óra elteltével a reakcióelegyet vákuumban bepárolva **#183** vegyületet (61,0 mg, kvantitatív) kapunk, amely a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználható. LC-MS (Q1 protokoll): *m/z* 826,6 [*M*+*Na*⁺], retenciós idő = 1,05 perc.

1C. Lépés terc-butil-(3S)-3-[[[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il](metil)amino]-3-metil-1-oxobutan-2-il]karbamoil]-3-fluorciklopentánkarboxilát (**#185**) előállítása. A **#171** vegyület (24 mg, 0,1 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (2,35 ml) és *N,N*-dimetilformamidban (0,33 ml) felvett oldatához *N,N*-diizopropiletilamint (0,053 ml, 0,300 mmol, 3

ekv.), majd HATU reagenst (38,4 mg, 0,100 mmol, 1 ekv.) adagolunk. Az elegyet 10 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd #176 vegyületet (58,9 mg, 0,1 mmol, 1 ekv.) adunk hozzá. A reakcióelegyet 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, és további HATU reagenst (38,4 mg, 0,100 mmol, 1 ekv.) és *N,N*-dimetilformamidot (0,2 ml) adagolunk, és további 9 órán keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, így #185 vegyületet (80 mg, kvantitatív) kapunk, amely a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználható. LC-MS (Q1 protokoll): m/z 804,6 $[M+H]^+$, retenciós idő = 1,05 perc.

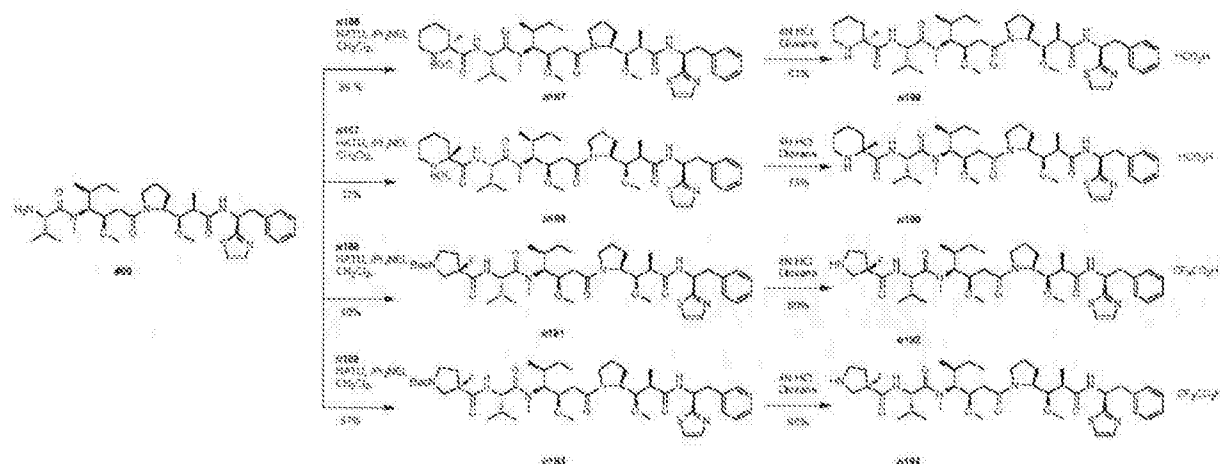
2A. *Lépés* 2-metil-L-prolin-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-hangyasav-só (#182) előállítás. A C általános eljárást követve #181 vegyületből (136 mg, 0,170 mmol, 1 ekv.) és 4 mol/l sósav/dioxán elegyből (2 ml) kíván terméket kapunk gumi formájában (142 mg). A nyers termék egy részét (20 mg, 14%) metanol/acetonitril 1:1 eleggyel azeotróp desztilláljuk, és reverz fázisú kromatográfián (*O módszer*) tisztítjuk, így #182 vegyületet (10 mg, 57% két lépésben kapunk) szilárd anyag formájában. HPLC (U protokoll): m/z 700,4 $[M+H]^+$, retenciós idő = 7,106 perc (tisztaság > 90%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 8,25-8,39 (m), 8,20-8,25 (m), 7,96-7,99 (m), 7,74-7,77 (m), 6,55-6,63 (m), 6,10-6,18 (m), 5,11-5,18 (m), 4,66-4,72 (m), 4,51-4,61 (m), 4,46-4,50 (m), 3,96-4,01 (m), 3,37-3,86 (m), 3,20-3,36 (m), 3,11-3,19 (m), 3,03-3,11 (m), 2,98-3,03 (m), 2,90-2,96 (m), 2,77-2,79 (m), 2,65-2,73 (m), 2,57-2,63 (m), 2,47-2,56 (m), 2,36-2,46 (m), 2,26-2,32 (m), 2,14-2,25 (m), 2,03-2,10 (m), 1,92-2,03 (m), 1,72-1,92 (m), 1,64-1,72 (m), 1,60-1,64 (m), 1,50-1,59 (m), 1,39-1,48 (m), 1,23-1,32 (m), 1,18-1,22 (m), 1,12-1,14 (m), 1,01-1,09 (m), 0,83-1,00 (m), 0,74-0,83 (m), 0,70-0,74 (m).

2B. *Lépés* N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-2-~{[(3R)-3-fluorpirrolidin-3-il]karbonil}-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#184) előállítás. A C általános eljárást követve #183 vegyületből (61,1 mg, 0,076 mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (0,3 ml) és a 4 mol/l sósav/dioxán elegyből (0,9 ml) kíván nyers terméket (140 mg) kapunk. A nyers termék egy részét (98 mg, 69 %) reverz fázisú kromatográfián (*M* módszer*) tisztítjuk, így #184 vegyületet (7,6 mg, 20% két lépésben) kapunk. HPLC (T protokoll): m/z 704,5 $[M+H]^+$, retenciós idő = 2,50 perc (tisztaság = 84%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 8,67-8,71 (m), 8,44-8,48 (m), 8,27-8,33 (m), 8,22-8,27 (m), 7,97-8,03 (m), 7,84-7,89 (m), 7,74-7,81 (m), 7,43-7,48 (m), 7,23-7,29 (m), 7,17-7,21 (m), 6,55-6,66 (m), 6,10-6,19 (m), 5,10-5,19 (m), 4,66-4,75 (m), 4,51-4,63 (m), 3,96-4,04 (m), 3,78-3,85 (m), 3,65-3,73 (m), 3,46-3,62 (m), 3,37-3,45 (m), 3,24-3,37 (m), 3,21-3,24 (m), 3,13-3,21 (m), 3,02-3,13 (m), 2,95-3,00 (m), 2,80-2,82 (m), 2,66-2,71 (m), 2,47-2,57 (m), 2,24-2,46 (m), 2,09-2,24 (m), 1,95-2,05 (m), 1,49-1,93 (m), 1,22-1,34 (m), 1,02-1,09 (m), 0,83-1,01 (m), 0,74-0,82 (m).

2C. *Lépés* N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-2-~{[(3S)-3-

-fluorpirrolidin-3-yl]karbonil}-N-metil-L-valinamid-trifluoecetsav-só (#186) előállítása. A C általános eljárást követve #185 vegyületből (80,3 mg, 0,1 mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (0,4 ml) és 4 mol/l sósav/dioxán elegyből (1,2 ml) kívánt nyersterméket kapunk, amelynek egy részét (94 mg, 53%) reverz fázisú kromatográfiásan (*M** módszer) tisztítjuk, így #186 vegyületet (11,8 mg, 32% két lépésben) kapunk. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ 8,85-9,07 (m), 8,29-8,41(m), 7,99-8,04 (m), 7,76-7,84 (m), 6,56-6,68 (m), 6,12-6,21 (m), 5,12-5,21 (m), 4,87-4,99 (m), 4,69-4,79 (m), 4,49-4,67 (m), 3,98-4,06 (m), 3,80-3,87 (m), 3,64-3,76 (m), 3,55-3,64 (m), 3,47-3,54 (m), 3,39-3,46 (m), 3,26-3,39 (m), 3,22-3,25 (m), 3,18- 3,22 (m), 3,06-3,14 (m), 2,98-3,01 (m), 2,55- 2,57 (m), 2,42-2,49 (m), 2,11-2,38 (m), 2,09 (s), 1,78-1,97 (m), 1,72-1,77 (m), 1,51-1,71 (m), 1,24-1,36 (m), 1,07 (dd), 0,83-1,03 (m), 0,75- 0,82 (m). HPLC (T protokoll): m/z 704,5 [M+H]⁺, retenciós idő = 2,48 perc (tisztaság = 100%).

(2S)-N-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-yl)etil]amino}propil]pirrolidin-1-yl]-5-metil-1-oxoheptán-4-yl](metil)amino]-3-metil-1-oxobutan-2-yl]-2-metilpiperidin-2-karboxamid-formiát-só (#188) és (2R)-N-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-yl)etil]amino}propil]pirrolidin-1-yl]-5-metil-1-oxoheptán-4-yl](metil)amino]-3-metil-1-oxobutan-2-yl]-2-metilpiperidin-2-karboxamid-formiát-só (#190) és Referenciapélda N~2~-[(3R)-3-fluorpirrolidin-3-yl]karbonil}-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-yl)etil]amino}propil]pirrolidin-1-yl]-5-metil-1-oxoheptán-4-yl]-N-metil-L-valinamid-trifluoecetsav-só (#192) és Referenciapélda N~2~-[(3S)-3-fluorpirrolidin-3-yl]karbonil}-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-yl)etil]amino}propil]pirrolidin-1-yl]-5-metil-1-oxoheptán-4-yl]-N-metil-L-valinamid-trifluoecetsav-só (#194) előállítása



1A. Lépés terc-butil-(2S)-2-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-yl)etil]amino}propil]pirrolidin-1-yl]-5-metil-1-

-oxoheptán-4-il]-(metil)amino}-3-metil-1-oxobutan-2-il]karbamoi]-2-metilpiperidin-1-karboxilát (#187) előállítása. A D általános eljárást követve #86 vegyületből (280 mg, 0,4 mmol, 1 ekv.), #156 vegyületből (100 mg, 0,4 mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (5 ml), HATU reagensből (182 mg, 0,48 mmol, 1,2 ekv.) és *N,N*-diizopropiletilaminből (100 mg, 0,8 mmol, 2 ekv.) kívánt nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélen kromatográfiásan (gradiens: 0,01 - 0,05% metanol/diklórmétán) tisztítunk, így #187 vegyületet (220 mg, 62%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. HPLC (V protokoll): *m/z* 883,57 [M+H⁺], retenciósi idő = 3,23 perc (tisztaság = 95%).

1B. Lépés *tert*-butil-(2R)-2-[[[(2S)-1-[[[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-(metil)amino}-3-metil-1-oxobutan-2-il]karbamoi]-2-metilpiperidin-1-karboxilát (#189) előállítása. A D általános eljárást követve #86 vegyületből (400 mg, 0,6 mmol, 1 ekv.), #157 vegyületből (146 mg, 0,6 mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (10 ml), HATU reagensből (259 mg, 0,72 mmol, 1,2 ekv.) és *N,N*-diizopropiletilaminből (158 mg, 1,2 mmol, 2 ekv.) kívánt nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélen kromatográfiásan (gradiens: 0,01 - 0,05% metanol/diklórmétán) tisztítunk, így #189 vegyületet (220 mg, 37%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. HPLC (W protokoll): *m/z* 883,7 [M+H⁺], retenciósi idő = 4,12 perc (tisztaság = 95%).

1C. Lépés *tert*-butil-(3R)-3-fluor-3-[[[(2S)-1-[[[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-(metil)amino}-3-metil-1-oxobutan-2-il]karbamoi]pirrolidin-1-karboxilát (#191) előállítása. A D általános eljárást követve #86 vegyületből (300 mg, 0,45 mmol, 1 ekv.), #168 vegyületből (106 mg, 0,45 mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (10 ml), HATU reagensből (194 mg, 0,54 mmol, 1,2 ekv.) és diizopropiletilaminből (117 mg, 0,9 mmol, 2 ekv.) kívánt nyersterméket kapunk, amit reverz fázisú kromatográfiásan (*P módszer*) tisztítunk, így #191 vegyületet (159 mg, 40%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. HPLC (X protokoll): *m/z* 873,4 [M+H⁺], retenciósi idő = 3,32 perc (tisztaság = 99%).

1D. Lépés *tert*-butil-(3S)-3-fluor-3-[[[(2S)-1-[[[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-(metil)amino}-3-metil-1-oxobutan-2-il]karbamoi]pirrolidin-1-karboxilát (#193) előállítása. A D általános eljárást követve #86 vegyületből (300 mg, 0,45 mmol, 1 ekv.), #169 vegyületből (106 mg, 0,45 mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (10 ml), HATU reagensből (194 mg, 0,54 mmol, 1,2 ekv.) és diizopropiletilaminből (117 mg, 0,9 mmol, 2 ekv.) kívánt nyersterméket kapunk, amit reverz fázisú kromatográfiásan (*P módszer*) tisztítunk, így #193 vegyületet (149 mg, 37%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. HPLC (X protokoll): *m/z* 873,4 [M+H⁺], retenciósi idő = 3,34 perc (tisztaság = 98%).

2A. Lépés (2S)-N-[(2S)-1-[[[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-(metil)amino}-3-metil-1-oxobutan-2-il]-2-metilpiperidin-2-karboxamid-hangyasav-só (#188) elő-

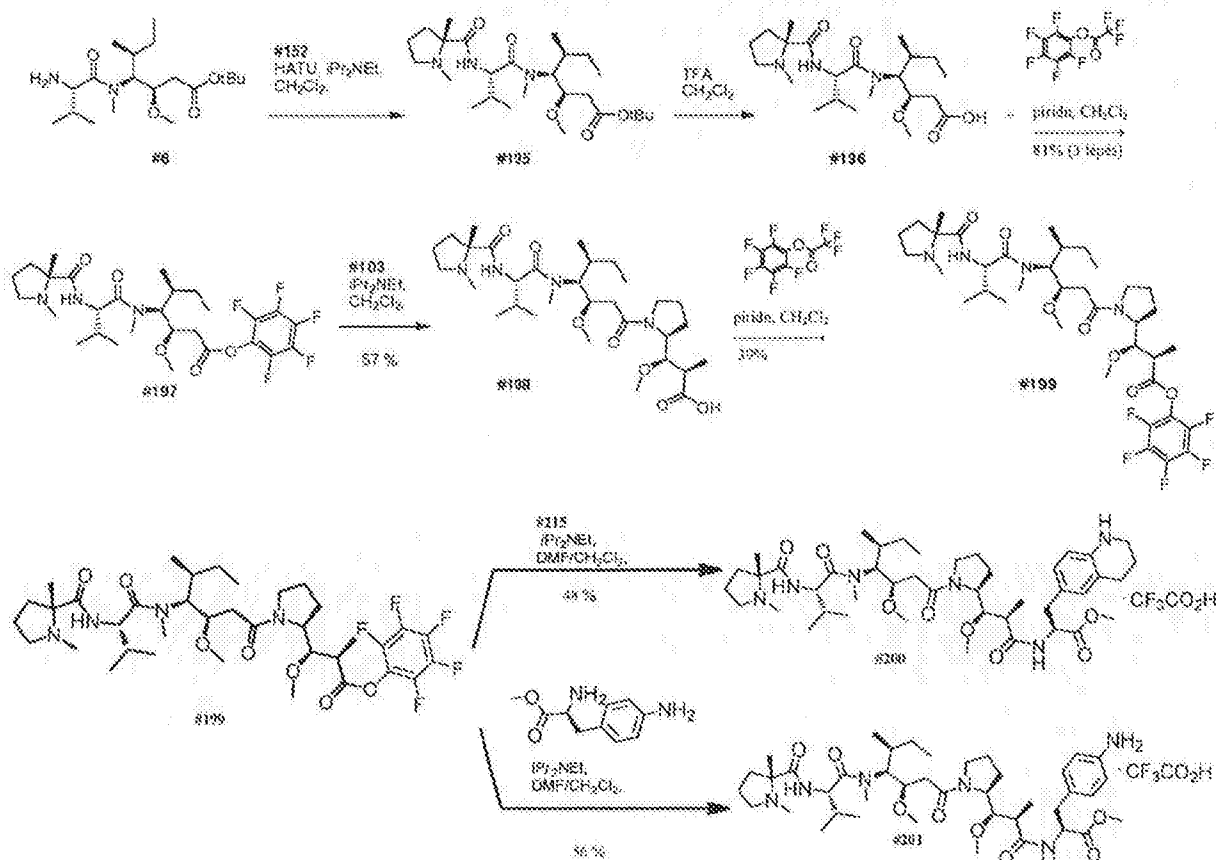
állítás. A C általános eljárást követve **#187** vegyületből (20 mg, 0,023 mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (0,1 ml), acetonitrilből (0,1 ml) és 4 mol/l sósav/dioxán elegyből (0,26 ml) kívánt nyersterméket kapunk, amit reverz fázisú kromatográfián (*N** módszer) tisztítunk, így **#188** vegyületet (11,6 mg, 61%,) kapunk; HPLC (T protokoll): m/z 783,8[M+H⁺], retenciós idő = 2,53 perc (tisztaság= 96%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82-8,87 (m), 8,60-8,63 (m), 8,26-8,29 (m), 7,84-7,90 (m), 7,75-7,81 (m), 7,60-7,67 (m), 7,21-7,31 (m), 7,14-7,19 (m), 5,49-5,55 (m), 5,37-5,42 (m), 4,69-4,75 (m), 4,59-4,65 (m), 4,50-4,56 (m), 3,95-4,01 (m), 3,77-3,82 (m), 3,54-3,61 (m), 3,47-3,53 (m), 3,24-3,45 (m), 3,14-3,23 (m), 3,03-3,08 (m), 2,96-3,03 (m), 2,78-2,80 (m), 2,64-2,73 (m), 2,60-2,62 (m), 2,47-2,56 (m), 2,31-2,45 (m), 2,13-2,28 (m), 2,00-2,07 (m), 1,92-1,99 (m), 1,71-1,86 (m), 1,58-1,70 (m), 1,50-1,56 (m), 1,38-1,49 (m), 1,15-1,36 (m), 1,08-1,14 (m), 1,03-1,07 (m), 0,90-1,02 (m), 0,83-0,90 (m), 0,73-0,80 (m), 0,70-0,73 (m).

2B. Lépés (2R)-N-[(2S)-1-[[[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il](metil)amino}-3-metil-1-oxobutan-2-il]-2-metilpiperidin-2-karboxamid-hangyasav-só. (**#190**) előállítás. A C általános eljárást követve **#189** vegyületből (20 mg, 0,022 mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (0,1 ml), acetonitrilből (0,1 ml) és 4 mol/l sósav/dioxán elegyből (0,26 ml) kívánt nyersterméket kapunk, amit reverz fázisú kromatográfián (*N** módszer) tisztítunk, így **#190** vegyületet (13,2 mg, 73%) kapunk. HPLC (T protokoll): m/z 783,7[M+H⁺], retenciós idő = 2,5 perc (tisztaság= 100%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,83-8,86 (m), 8,60-8,62 (m), 8,24-8,27 (m), 7,83-7,89 (m), 7,78-7,80 (m), 7,75-7,77 (m), 7,64-7,66 (m), 7,60-7,63 (m), 7,20-7,31 (m), 7,13-7,19 (m), 5,49-5,55 (m), 5,36-5,42 (m), 4,65-4,74 (m), 4,60-4,65 (m), 4,50-4,56 (m), 3,95-4,01 (m), 3,76-3,81 (m), 3,53-3,62 (m), 3,47-3,52 (m), 3,22-3,45 (m), 3,14-3,21 (m), 2,97-3,05 (m), 2,93-2,96 (m), 2,79-2,86 (m), 2,76-2,78 (m), 2,65-2,68 (m), 2,48-2,56 (m), 2,37-2,43 (m), 2,29-2,35 (m), 2,17-2,27 (m), 2,04-2,11 (m), 1,93-2,00 (m), 1,70-1,85 (m), 1,53-1,69 (m), 1,36-1,48 (m), 1,28-1,36 (m), 1,13-1,26 (m), 1,08-1,12 (m), 0,98-1,07 (m), 0,91-0,97 (m), 0,84-0,91 (m), 0,73-0,78 (m).

2C. Lépés N~2~--[[[(3R)-3-fluorpirrolidin-3-il]karbonil]-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-trifluoecetsav-só. (**#192**) előállítás. A C általános eljárást követve **#191** vegyületből (10 mg, 0,011 mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (0,1 ml), acetonitrilből (0,1 ml) és 4 mol/l sósav/dioxán elegyből (0,13 ml) kívánt nyersterméket kapunk, amit reverz fázisú kromatográfián (*M** módszer) tisztítunk, így **#192** vegyületet (5,1 mg, 60 %) kapunk. HPLC (T protokoll): m/z 773,5[M+H⁺], retenciós idő = 2,43 perc (tisztaság = 100%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,32-9,44 (m), 9,17-9,21 (m), 8,91 (d), 8,63-8,69 (m), 8,38-8,43 (m), 8,22-8,27 (m), 7,80 (dd), 7,66 (dd), 7,14-7,33 (m), 5,49-5,57 (m), 5,37-5,45 (m), 4,10-4,78 (m), 3,97-4,06 (m), 3,77-3,83 (m), 3,33-3,65 (m), 3,15-3,29 (m), 2,95-3,09 (m), 2,82-2,83 (m), 2,67-2,71 (m), 2,55-2,57 (m), 2,32-2,54 (m), 2,10-2,31 (m), 2,09 (s), 1,72-1,90(m), 1,57-1,72 (m), 1,38-1,50 (m), 1,15-1,38 (m), 1,09 (dd), 0,85-1,0 (m), 0,75-0,83 (m).

2D. Lépés N~2~-[[(3S)-3-fluorpirrolidin-3-il]karbonil]-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-trifluoecetsav-só. (#194) előállítása. A C általános eljárást követve #193 vegyületből (10 mg, 0,011 mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (0,1 ml), acetonitrilből (0,1 ml) és 4 mol/l sósav/dioxán elegyből (0,13 ml) kívánt nyersterméket kapunk, amit reverz fázisú kromatográfiásan (*M** módszer) tisztítunk, így #194 vegyületet (9 mg, 93%) kapunk. HPLC (T protokoll): *m/z* 773,8 [M+H]⁺, retenciós idő = 2,42 perc (tisztaság = 100%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,39-9,52 (m), 9,21-9,35 (m), 8,90 (d), 8,63-8,69 (m), 8,42-8,48 (m), 8,29-8,34 (m), 7,80 (dd), 7,66 (dd), 7,22-7,33 (m), 7,13-7,21 (m), 5,47-5,57 (m), 5,36-5,44 (m), 4,43-4,93 (m), 3,97-4,05 (m), 3,64-3,83 (m), 3,32-3,61 (m), 3,15-3,29 (m), 3,06-3,09 (m), 2,95-3,05 (m), 2,89-2,95 (m), 2,82-2,84 (m), 2,67-2,72 (m), 2,54-2,56 (m), 2,48-2,53 (m), 2,28-2,48 (m), 2,11-2,28 (m), 2,09 (s), 1,57-1,72 (m), 1,38-1,47 (m), 1,15-1,37 (m), 1,09 (dd), 0,85-0,99 (m), 0,78 (t).

1,2-dimetil-D-prolil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-3-(4-aminofenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il]amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-formiát-só (#200) és 1,2-dimetil-D-prolil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-3-(4-aminofenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il]amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-formiát-só (#201) előállítása



1. *Lépés* 1,2-dimetil-D-prolil-N-[(3R,4S,5S)-1-terc-butoxi-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#195) előállítása. A D általános eljárást követve #6 vegyületből (7,75 g, 21,6 mmol, 1 ekv.), #152 vegyületből (3,88 g, 21,6 mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (100 ml), HATU reagensből (9,8 g, 25,9 mmol, 1,2 ekv.) és diizopropiletilaminból (11,1 g, 86,4 mmol, 4 ekv.) kívánt nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélén kromatográfiásan (gradiens: 20 - 55% etil-acetát/petroléter) tisztítunk, így #195 vegyületet (11,1 g, kvantitatív kitermelés) kapunk sárga olaj formájában.

2. *Lépés* 1,2-dimetil-D-prolil-N-[(2R,3S,4S)-1-karboxi-2-metoxi-4-metilhexán-3-il]-N-metil-L-valinamid (#196) előállítása. A B általános eljárást követve #195 vegyületből (11,1 g, 21,6 mmol, 1 ekv.), diklórmétánból (100 ml) és trifluorecetsavból (40 ml) kívánt nyersterméket kapunk, amely #196 vegyület (10,1 g, kvantitatív kitermelés), amely a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználható. LC-MS (Protokoll Z): m/z 428,5 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,9 perc.

3. *Lépés* 1,2-dimetil-D-prolil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-5-metil-1-oxo-1-(pentafluorfenoxi)-heptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#197) előállítása. A #196 vegyület (4,0 g, 9,4 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (40 ml) felvett és lehűtött (0 °C) oldatához piridint (2,95 g, 37,6 mmol, 4 ekv.) csepegtetünk, majd pentafluorfenil-trifluoracetát (3,9 g, 13,6 mmol, 1,4 ekv.) diklórmétánban (5 ml) felvett oldatát adagoljuk hozzá. Az elegyet egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélén kromatográfiásan (gradiens: 1 - 10% metanol/diklórmétán) tisztítjuk, így vegyületet #197 (4,5 g, 81,2% három lépésen keresztül) kapunk fehér szilárd anyag formájában.

4. *Lépés* 1,2-dimetil-D-prolil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-2-karboxi-1-metoxipropil]-pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (#198) előállítása. A #197 vegyület (4,0 g, 7,4 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (25 ml) felvett és lehűtött (0 °C) diizopropiletilamint (3,4 g, 26,3 mmol, 3,5 ekv.) csepegtetünk, majd #103 vegyület (2,3 g, 7,6 mmol, 1,02 ekv.) diklórmétánban (15 ml) felvett oldatát adagoljuk hozzá. A reakcióelegyet 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélén kromatográfiásan (gradiens: 1 - 10% metanol/diklórmétán) tisztítjuk, majd egy második tisztítást végzünk reverz fázisú kromatográfiával (*Q módszer*), így #198 vegyületet (1,57 g, 57,5%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. HPLC (X protokoll): m/z 597,49 $[M+H]^+$ retenciós idő = 8,879 perc (tisztaság = 98%). Chiral HPLC retenciós idő: 3,328 min (tisztaság = 98%) Oszlop: Oszlop: Chiralcel OJ-H, 250 x 4,6 mm, 5 μ m; Mozgó fázis: metanol (0,05% dietilamin) CO_2 5% - 40% 15 percen keresztül; áramlási sebesség: 2,35 ml/perc.

5. *Lépés* 1,2-dimetil-D-prolil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(pentafluorfenoxi)propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#199) előállítása. A #198 vegyület (280 mg, 0,394 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (2 ml) felvett oldatához piridint (75 mg, 0,94 mmol, 2,4 ekv.) csepegtetünk, majd pentafluorfenil-trifluoracetát (268 mg, 0,94 mmol, 2,4 ekv.) diklórmétánban (1,5 ml) felvett oldatát adagoljuk hozzá. A reakcióelegyet 2,5

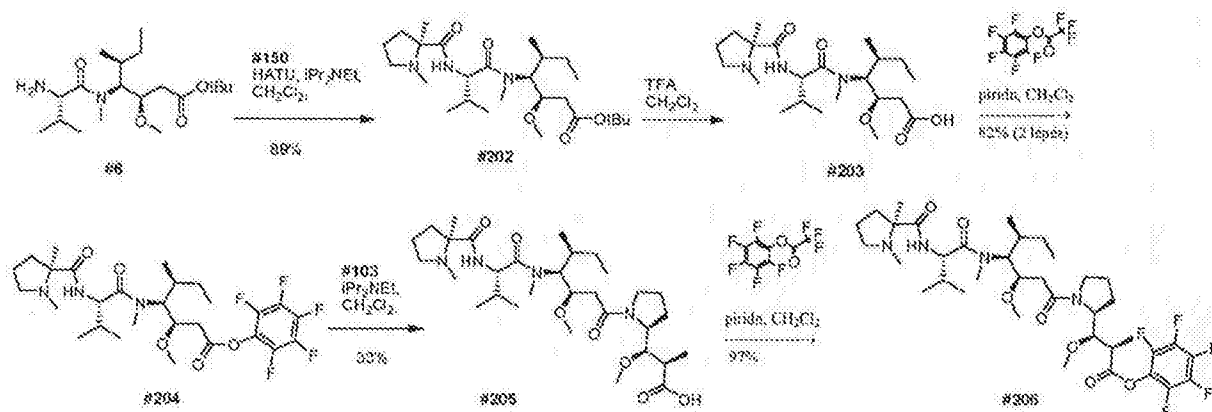
órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, és az oldószert vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatográfiásan (gradiens: 1 - 10% metanol/diklórmétán) tisztítjuk, így **#199** vegyületet (279 mg, 39%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q1 protokoll): m/z 763,5 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,93 perc.

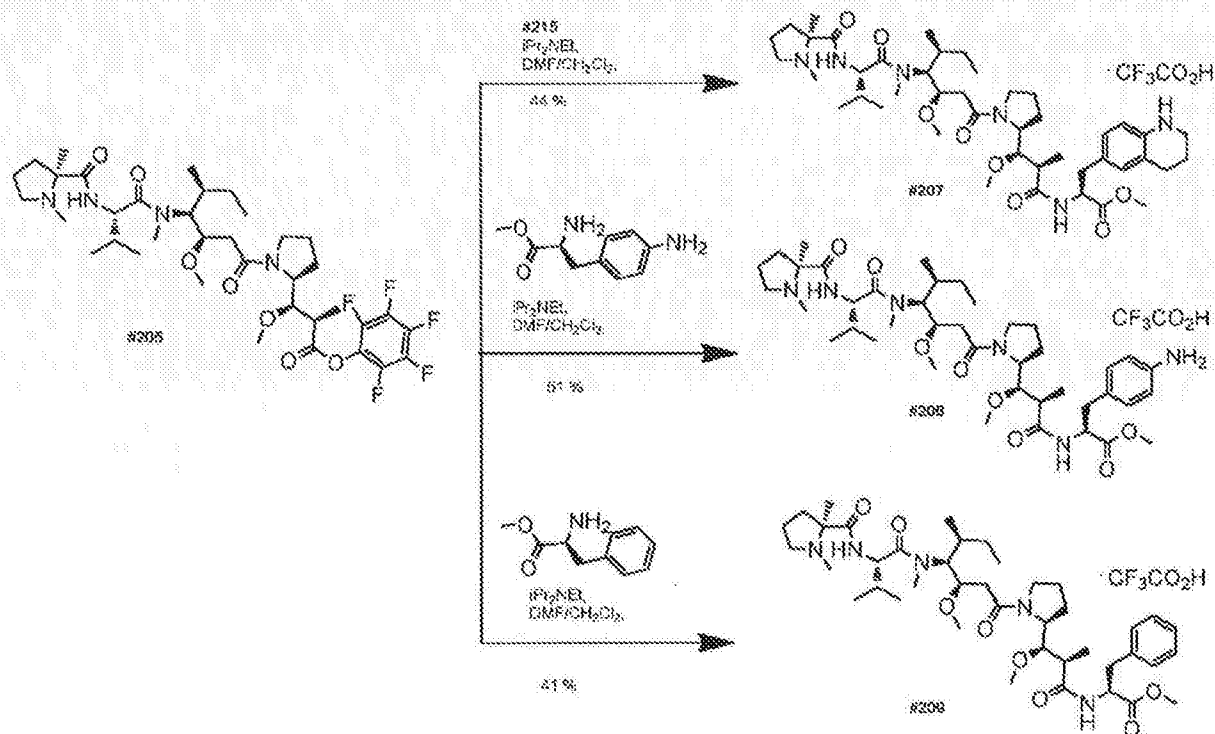
6A. Lépés 1,2-dimetil-D-prolil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-il)propan-2-il]amino}-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (**#200**) előállítás. A **#199** vegyület (25 mg, 0,033 mmol, 1 ekv.) és **#215** vegyület (7,7 mg, 0,033 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (1,5 ml) felvett elegyéhez *N,N*-diizopropiletilamint (30,2 mg, 2,31 mmol, 7 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 5 percen keresztül kevertetjük, majd *N,N*-dimetilformamidot (0,5 ml) adagolunk hozzá. 2 ½ órán keresztül kevertetjük, majd további *N,N*-diizopropiletilamint (30,2 mg, 2,31 mmol, 7 ekv.) adagolunk hozzá. 3 ½ óra elteltével további *N,N*-dimetilformamidot (0,75 ml) adagolunk, és az elegyet 18 órán keresztül kevertetjük. További *N,N*-diizopropiletilamint (15,1 mg, 1,15 mmol, 3,6 ekv.) és *N,N*-dimetilformamidot (0,25 ml) adagolunk, és a reakcióelegyet 48 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a nyersterméket reverz fázisú kromatográfiásan (M^* módszer) tisztítjuk, így **#200** vegyületet (12,9 mg, 48 %) kapunk. HPLC (T protokoll): m/z HPLC (T protokoll): m/z 407,7, kettős töltés $[2+]$, retenciós idő = 1,69 perc (tisztaság = 100 %). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,72-9,82 (m), 8,61-8,67 (m), 8,42-8,48 (m), 8,19-8,24 (m), 7,25-7,27 (m), 7,12-7,14 (m), 6,94-7,01 (m), 6,88-6,94 (m), 6,78-6,84 (m), 6,67-6,74 (m), 6,57-6,64 (m), 4,69-4,77 (m), 4,60-4,68 (m), 4,53-4,60 (m), 4,46-4,53 (m), 4,37-4,45 (m), 3,97-4,05 (m), 3,76-3,81 (m), 3,62-3,67 (m), 3,53-3,62 (m), 3,44-3,52 (m), 3,32-3,38 (m), 3,27-3,32 (m), 3,22-3,27 (m), 3,15-3,22 (m), 3,06-3,14 (m), 2,97-3,01 (m), 2,92-2,96 (m), 2,74-2,83 (m), 2,61-2,74 (m), 2,57-2,61 (m), 2,48-2,56 (m), 2,37-2,46 (m), 2,25-2,36 (m), 2,00-2,20 (m), 1,67-1,91 (m), 1,47-1,60 (m), 1,37-1,47 (m), 1,24-1,35 (m), 1,03-1,10 (m), 0,95-1,00 (m), 0,88-0,94 (m), 0,76-0,83 (m).

6B. Lépés 1,2-dimetil-D-prolil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-3-(4-aminofenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-trifluorecetsav-só (**#201**) előállítás. A **#199** vegyület (25 mg, 0,033 mmol, 1 ekv.) és kereskedelemben kapható metil-4-amino-L-fenilalaninát (8,8 mg, 0,033 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (1,5 ml) felvett elegyéhez *N,N*-diizopropiletilamint (30,2 mg, 2,31 mmol, 7 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 5 percen keresztül kevertetjük és *N,N*-dimetilformamidot (0,5 ml) adunk hozzá. 4 óra elteltével további *N,N*-diizopropiletilamint (37,75 mg, 2,88 mmol, 8,25 ekv.) adagolunk, és az elegyet 50 percen keresztül kevertetjük. További *N,N*-dimetilformamidot (0,75 ml) adunk hozzá, és a reakcióelegyet 66 órán keresztül kevertetjük, vákuumban bepároljuk és a nyersterméket reverz fázisú kromatográfiásan (M^* módszer) tisztítjuk, így **#201** vegyületet (14,3 mg, 56 %) kapunk; HPLC (T protokoll): m/z 387,2, kettős töltés $[2+]$, retenciós idő = 1,50 perc (tisztaság = 100%); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,68-9,84 (m), 8,57-8,66 (m), 8,46-8,51 (m), 8,23-8,29 (m), 7,18-7,28 (m), 7,11-7,16 (m), 7,03-7,08 (m), 6,97-7,02 (m), 4,67-4,75 (m), 4,58-4,66 (m), 4,34-

-4,57 (m), 3,95-4,03 (m), 3,85-3,90 (m), 3,73-3,81 (m), 3,66-3,72 (m), 3,57-3,66 (m), 3,50-3,57 (m), 3,42-3,49 (m), 3,32-3,38 (m), 3,14-3,30 (m), 2,95-3,11 (m), 2,84-2,94 (m), 2,78-2,81 (m), 2,63-2,74 (m), 2,46-2,57 (m), 2,34-2,45 (m), 2,19-2,34 (m), 1,97-2,19 (m), 1,67-1,90 (m), 1,45-1,62 (m), 1,34-1,41 (m), 1,21-1,34 (m), 1,01-1,10 (m), 0,82-0,99 (m), 0,72-0,81 (m).

1,2-dimetil-L-prolil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-il)propan-2-il]amino}-2-metil-3-oxopropil]-pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-formiát-só (#207) és 1,2-dimetil-L-prolil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-3-(4-aminofenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-formiát-só (#208) és 1,2-dimetil-L-prolil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino}-2-metil-3-oxopropil]-pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-trifluoroeccetsav-só (#209) előállítása





1. *Lépés* 1,2-dimetil-L-prolil-N-[(3R,4S,5S)-1-terc-butoxi-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#202) előállítása. A D általános eljárást követve #6 vegyületből (4,3 g, 12 mmol, 1 ekv.), #150 (2,15 g, 12 mmol, 1 ekv.), diklórmetánból (50 ml), HATU reagensből (5,46 g, 14 mmol, 1,2 ekv.) és diizopropiletilaminből (8,17 ml) kívánt nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélén kromatográfiásan (gradiens: 20 - 55% etil-acetát/petroléter) tisztítunk, így #202 vegyületet (5,2 g, 89 %) kapunk sárga olaj formájában.

2. *Lépés* 1,2-dimetil-L-prolil-N-[(2R,3S,4S)-1-karboxi-2-metoxi-4-metilhexán-3-il]-N-metil-L-valinamid (#203) előállítása. A B általános eljárást követve #202 vegyületből (5,2 g, 10,77 mmol, 1 ekv.), diklórmetánból (45 ml) és trifluorecetsavból (20 ml) kívánt nyersterméket kapunk. Így #203 vegyületet (7 g, kvantitatív kitermelés) kapunk, amely a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználható.

3. *Lépés* 1,2-dimetil-L-prolil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-5-metil-1-oxo-1-(pentafluorfenoxi)-heptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#204) előállítása. #203 vegyület (7,0 g, 10,77 mmol, 1 ekv.) diklórmetánban (15 ml) felvett oldatát lehűtjük (0 °C), és piridint (3,41 g 43,08 mmol, 4 ekv.), majd pentafluorfenil-trifluoracetát (6,03 g, 21,54 mmol, 2 ekv.) diklórmetánban (7 ml) felvett oldatát esepgetjük hozzá. A reakcióelegyet egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélén kromatográfiásan (gradiens: 1 - 10% metanol/diklórmetán) tisztítjuk, így #204 vegyületet (8 g, 82% két lépésben) kapunk sárga szilárd anyag formájában.

4. *Lépés* 1,2-dimetil-L-prolil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-2-karboxi-1-metoxipropil]-pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#205) előállítása. #204 ve-

gyület (8,0 g, 10,77 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (25 ml) felvett oldatát lehűtjük (0 °C), és diizopropiletilamint (5,6 g, 43,08 mmol, 4 ekv.), majd #103 vegyület (3,22 g, 10,77 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (15 ml) felvett oldatát csepegtetjük hozzá. Az adagolás befejeződése után a reakcióelegyet 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiásan (gradiens: 1 - 10% metanol/diklórmétán) tisztítjuk, így #205 vegyületet (2,2 g, 33 %) kapunk sárga szilárd anyag formájában. HPLC (X protokoll): m/z 597,42 $[M+H]^+$, retenciós idő = 8,729 perc (tisztaság > 97%), Chiral HPLC retenciós idő: 2,87 min (tisztaság = 89%) Oszlop: Chiralcel OD-3, 150 x 4,6 mm, 3 μ m; Mozgó fázis: etanol (0,05% dietilamin) CO_2 5% - 40% 12 percen keresztül; áramlási sebesség: 2,5 ml/perc.

5. Lépés 1,2-dimetil-L-prolil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(pentafluorfenoxi)propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (#206) előállítása. #198 vegyület (0,28 g, 0,47 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (2 ml) felvett oldatához piridint (75 mg, 0,94 mmol, 2 ekv.), majd pentafluorfenil-trifluoracetát (268 mg, 0,94 mmol, 2 ekv.) diklórmétánban (1,5 ml) felvett oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 2,5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiásan (gradiens: 1 - 10% metanol/diklórmétán) tisztítjuk, így #206 vegyületet (348 mg, 97%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q1 protokoll): m/z 763,5 $[M+H]^+$, retenciós idő = 0,9 perc.

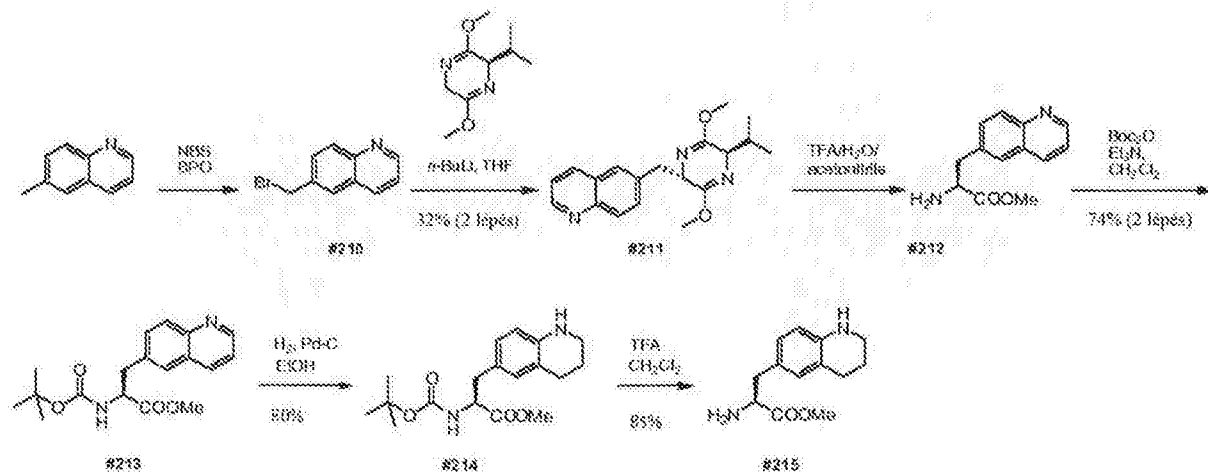
6A. Lépés 1,2-dimetil-L-prolil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-il)propan-2-il]amino}-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-trifluoecetsav-só. (#207) előállítása. A cím szerinti vegyületet #206 vegyületből (25 mg, 0,033 mmol, 1 ekv.) és #215 vegyületből (7,7 mg, 0,033 mmol, 1 ekv.) állítjuk elő a #200 vegyület előállításánál ismertett módon. A nyerste-terméket reverz fázisú kromatográfiásan (M^* módszer) tisztítva #207 vegyületet (11,7 mg, 44%) kapunk. HPLC (T protokoll): m/z 407,6, kettős töltés $[2+]$, retenciós idő = 1,59 perc (tisztaság = 100%). 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,57-9,69 (m), 8,68-8,76 (m), 8,42-8,47 (m), 8,23-8,29 (m), 8,18-8,23 (m), 7,24-7,27 (m), 6,95-7,01 (m), 6,89-6,94 (m), 6,80-6,86 (m), 6,70-6,78 (m), 6,60-6,67 (m), 4,69-4,77 (m), 4,60-4,68 (m), 4,46-4,60 (m), 4,34-4,46 (m), 3,95-4,03 (m), 3,87-3,91 (m), 3,79-3,85 (m), 3,74-3,79 (m), 3,60-3,66 (m), 3,49-3,60 (m), 3,41-3,49 (m), 3,12-3,35 (m), 3,04-3,12 (m), 2,89-3,04 (m), 2,68-2,83 (m), 2,61-2,67 (m), 2,45-2,55 (m), 2,34-2,44 (m), 2,08-2,33 (m), 2,05-2,08 (m), 1,92-2,05 (m), 1,75-1,91 (m), 1,65-1,75 (m), 1,59-1,64 (m), 1,34-1,58 (m), 1,20-1,31 (m), 1,01-1,09 (m), 0,94-0,99 (m), 0,84-0,93 (m), 0,80-0,83 (m), 0,72-0,80 (m).

6B. Lépés 1,2-dimetil-L-prolil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-3-(4-aminofenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-trifluoecetsav-só (#208) előállítása. A #206 vegyület (25,0 mg, 0,033 mmol, 1 ekv.) és a kereskedelem-ben kapható metil-4-amino-L-fenilalaninát (8,8 mg, 0,033 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (1,5 ml) felvett elegyéhez *N,N*-diizopropiletilamint (30,2 mg, 2,31 mmol, 7 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 5 percen keresztül kevertetjük, majd *N,N*-

-dimetilformamidot (0,5 ml) adunk hozzá, 2 ½ óra elteltével további *N,N*-diizopropiletilamint (30,2 mg, 2,31 mmol, 7 ekv.) adagolunk. 3 ½ órán keresztül kevertetjük, majd további *N,N*-dimetilformamidot (0,75 ml) adagolunk hozzá, és a reakcióelegyet 66 órán keresztül kevertetjük. Ezután vákuumban bepároljuk, és a nyersterméket reverz fázisú kromatográfiásan (*M** módszer) tisztítjuk, így **#208** vegyületet (13 mg, 51 %) kapunk; HPLC (T protokoll): *m/z* 387,2, kettős töltés [2+], retenciós idő = 1,58 perc (tisztaság= 100%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,54-9,69 (m), 8,68-8,75 (m), 8,46-8,50 (m), 8,33-8,37 (m), 8,22-8,31 (m), 8,09-8,14 (m), 7,17-7,27 (m), 7,07-7,16 (m), 6,99-7,05 (m), 6,92-6,99 (m), 4,69-4,75 (m), 4,60-4,68 (m), 4,42-4,59 (m), 4,34-4,42 (m), 3,95-4,03 (m), 3,85-3,90 (m), 3,74-3,80 (m), 3,65-3,72 (m), 3,62-3,65 (m), 3,42-3,62 (m), 3,31-3,36 (m), 3,24-3,30 (m), 3,11-3,24 (m), 3,03-3,11 (m), 2,96-3,03 (m), 2,81-2,92 (m), 2,65-2,76 (m), 2,43-2,55 (m), 2,34-2,43 (m), 2,06-2,33 (m), 1,93-2,05 (m), 1,75-1,89 (m), 1,66-1,74 (m), 1,58-1,65 (m), 1,47-1,57 (m), 1,34-1,43 (m), 1,20-1,32 (m), 1,10-1,14 (m), 1,00-1,09 (m), 0,83-0,99 (m), 0,72-0,81 (m).

6C. Lépés 1,2-dimetil-L-prolin-N-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-[(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-3-[(2*S*)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino}-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid-trifluoecetsav-só (**#209**) előállítása. A cím szerinti vegyületet **#206** vegyületből (25,0 mg, 0,033 mmol, 1 ekv.) és metil-L-fenilalaninát-hidrokloridból (7,1 mg, 0,033 mmol, 1 ekv.) állítjuk elő a **#200** vegyület előállításánál ismertett módon. A nyersterméket reverz fázisú kromatográfiásan (*M** módszer) tisztítva **#209** vegyületet (10,3 mg, 41%) kapunk. HPLC (T protokoll): *m/z* 758,7 [*M*+*H*⁺], retenciós idő = 1,787 perc (tisztaság= 100%), ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,57-9,70 (m), 8,70-8,75 (m), 8,50-8,56 (m), 8,32-8,42 (m), 8,24-8,26 (m), 8,10-8,15 (m), 7,14-7,27 (m), 7,12-7,13 (m), 6,98-7,00 (m), 4,69-4,77 (m), 4,55-4,67 (m), 4,43-4,53 (m), 3,94-4,02 (m), 3,73-3,78 (m), 3,62-3,68 (m), 3,48-3,60 (m), 3,39-3,48 (m), 3,23-3,33 (m), 3,13-3,22 (m), 3,08-3,13 (m), 3,02-3,08 (m), 2,96-3,01 (m), 2,81-2,94 (m), 2,76-2,80 (m), 2,66-2,75 (m), 2,62-2,66 (m), 2,46-2,55 (m), 2,31-2,45 (m), 2,09-2,29 (m), 2,05-2,09 (m), 1,93-2,04 (m), 1,74-1,88 (m), 1,65-1,74 (m), 1,59-1,65 (m), 1,36-1,52 (m), 1,21-1,35 (m), 1,01-1,08 (m), 0,94-1,00 (m), 0,83-0,94 (m), 0,73-0,81 (m).

metil-(2*S*)-2-amino-3-(1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-il)propanoát előállítása



1. *Lépés* 6-(brómmetil)kinolin (#210) előállítása. 6-Metilkinolin (5 g, 35 mmol, 1 ekv.), N-brómszukeinimid (8,1 g, 45,5 mmol, 1,3 ekv.) és benzoil-peroxid (840 mg, 3,5 mmol, 0,1 ekv.) széntetrakloridban (100 ml) felvett oldatát 3 órán keresztül kevertetés közben refluxáljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A reakcióelegyet szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot tetrahydrofuránban (100 ml) oldjuk és szűrjük. A szűrlet a következő lépésben további tisztítás nélkül közvetlenül felhasználható

2. *Lépés* 6-[[[(2S,5R)-3,6-dimetoxi-5-(propan-2-yl)-2,5-dihidropirazin-2-yl]metil]kinolin (#211) előállítása. (2R)-3,6-dimetoxi-2-(propan-2-yl)-2,5-dihidropirazin (25,8 g, 140 mmol, 2 ekv.) tetrahydrofuránban (200 ml) felvett oldatát lehűtjük (-70 °C), és *n*-butillítiumot (2,5 mol/l, 64,4 ml, 161 mmol, 2,3ekv.) csepegtetünk hozzá, majd 30 percen keresztül kevertetjük. Ezután #210 vegyület (15,4 g, 70 mmol, 1 ekv.) tetrahydrofuránban (150 ml) felvett oldatát csepegtetjük hozzá -65°C hőmérsékleten, és az oldatot 2 órán keresztül ezen a hőmérsékleten kevertetjük. A reakciót telített vizes ammónium-klorid-oldat (100 ml) hozzáadásával megállítjuk, és az elegyet etil-acetáttal (100 ml) extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélén oszlop kromatográfián (gradiens: 10 - 16% etil-acetát/petroléter) tisztítjuk, így #211 vegyületet (7,3 g, 32%, két lépésben) kapunk sárga szilárd anyag formájában. LC-MS (Protokoll Z): m/z 326,2[M+H⁺], retenciós idő = 0,88 perc.

3. *Lépés* metil-(2S)-2-amino-3-(kinolin-6-yl)propanoát (#212) előállítása. A #211 vegyület (7,3 g, 22,5 mmol, 1 ekv.) vízben (25 ml) és acetonitrilben (80 ml) felvett oldatához trifluorecetsavat (9 ml) adagolunk 0°C hőmérsékleten, és az elegyet 10°C hőmérsékleten egy éjszakán keresztül kevertetjük. A szerves fázist vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó vizes fázist nátrium-karbonáttal pH 9 értékre lúgosítjuk. Az elegyet a következő lépésben közvetlenül felhasználjuk.

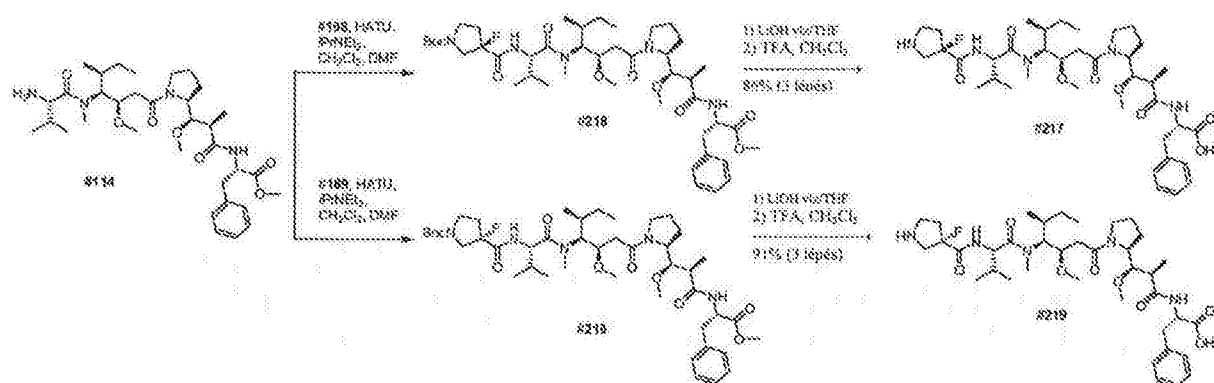
4. *Lépés* metil-(2S)-2-[(terc-butoxikarbonil)amino]-3-(kinolin-6-yl)propanoát (#213) előállítása. A #212 vegyület (5,2 g, 22,5 mmol, 1 ekv.) és trietilamin (9,1 g, 90 mmol, 4 ekv.) metanol (30 ml) és víz (50 ml) elegyében felvett oldatához di-terc-butyl-dikarbonátot (17,5 g, 78,75 mmol, 3,5 ekv.) adagolunk 0°C hőmérsékleten, és az oldatot 10 °C hőmérsékleten egy éjszakán keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet szűrjük, és a leszűrt anyagot metanollal (20 ml x 2) mossuk. A szűrletet etil-acetáttal (50 ml x 2) extraháljuk, és a szerves fázist vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélén oszlop kromatográfián (gradiens: 25 to 50% etil-acetát/petroléter) tisztítjuk, így #213 vegyületet (5,5 g, 74% két lépésben) kapunk sárga olaj formájában. LC-MS (Protokoll Z): m/z 331,2[M+H⁺], retenciós idő = 0,76 perc.

5. *Lépés* metil-(2S)-2-[(terc-butoxikarbonil)amino]-3-(1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yl)propanoát (#214) előállítása. A #213 vegyület (1,5 g, 4,55 mmol, 1 ekv.) és palládium/szén (150 mg) etanolban (20 ml) felvett szuszpenzióját 50 °C hőmérsékleten és 30 psi hidrogén nyomáson egy éjszakán keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet celit rétegen szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélén oszlop kromatográfián (gradiens: 40% etil-acetát/petroléter) tisztítjuk, így #214 vegyületet (1,2 g, 80%) kapunk olaj formájában. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,70 (d, 2H), 6,40

(m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), HPLC (Protokoll Y): m/z 357,0 $[M+Na]^+$ retenciós idő = 5,304 perc (tisztaság >98%). Chiral HPLC retenciós idő: 4,64 min (tisztaság = 98%)(oszlop: Chiralcel OJ-H, 150 x 4,6 mm, 5 μ m; Mozgó fázis: etanol (0,05% dietilamin) CO_2 5% - 40% 15 percen keresztül; áramlási sebesség: 2,5 ml/perc.

6. Lépés metil-(2S)-2-amino-3-(1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-il)propanoát (#215) előállítása. A #214 vegyület (750 mg, 2,25 mmol, 1 ekv.) diklórmetánban (20 ml) felvett oldatához trifluorecetsav (2 ml) csepegtetünk 0°C hőmérsékleten, és az oldatot 20 °C hőmérsékleten egy éjszakán keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot vízben (20 ml) oldjuk. Az oldatot nátrium-karbonáttal meglúgosítjuk és etil-acetát/tetrahidrofuran eleggyel (30 ml x 3) extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így #215 vegyületet (450 mg, 85%) kapunk sárga olaj formájában. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,70 (d, 2H), 6,40 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,50 (br, 2H), 1,26 (br, 1H)., HPLC (Protokoll Y): m/z 235,14 $[M+H]^+$ retenciós idő = 4,35 perc (tisztaság > 96%). Chiral HPLC retenciós idő: 5,71 min (tisztaság = 98%). (oszlop: Chiralcel OJ-H, 150 x 4,6 mm, 5 μ m; Mozgó fázis: etanol (0,05% dietilamin) CO_2 5% - 40% 15 percen keresztül; áramlási sebesség: 2,5 ml/perc.

Referenciapélda N-((2R,3R)-3-[(2S)-1-((3R,4S,5S)-4-[(N-((3R)-3-fluorpirrolidin-3-il)karbonil]-L-valil)(metil)amino]-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanoil)-L-fenilalanin-trifluorecetsav-só (#217) és Referenciapélda N-((2R,3R)-3-[(2S)-1-((3R,4S,5S)-4-[(N-((3S)-3-fluorpirrolidin-3-il)karbonil]-L-valil)(metil)amino]-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanoil)-L-fenilalanin-trifluorecetsav-só (#219) előállítása



1A. Lépés metil-N-((2R,3R)-3-[(2S)-1-((3R,4S,5S)-4-[(N-((3R)-1-(terc-butoxikarbonil)-3-fluorpirrolidin-3-il)karbonil]-L-valil)(metil)amino]-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanoil)-L-fenilalaninát (#216) előállítása. A #168 vegyület (36,9 mg, 0,158 mmol, 1 ekv.) és #114 vegyület (100 mg, 0,158 mmol, 1 ekv.) diklórmetánban (3,6 ml) és *N,N*-

-dimetilformamidban (0,8 ml) felvett oldatához diizopropiletilamint (0,083 ml, 0,474 mmol, 3 ekv.), majd HATU reagenst (60,7 mg, 0,158 mmol, 1 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd etil-acetáttal (25 ml) hígítjuk, egyszer vízzel, egyszer 10% citromsavval és egyszer sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk, így **#216** vegyületet kapunk nyerstermék formájában (220 mg, az elméleti 164%-a), amit a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználunk. HPLC (Q protokoll): m/z 848,6 $[M+H]^+$, retenciós idő = 2,10 perc.

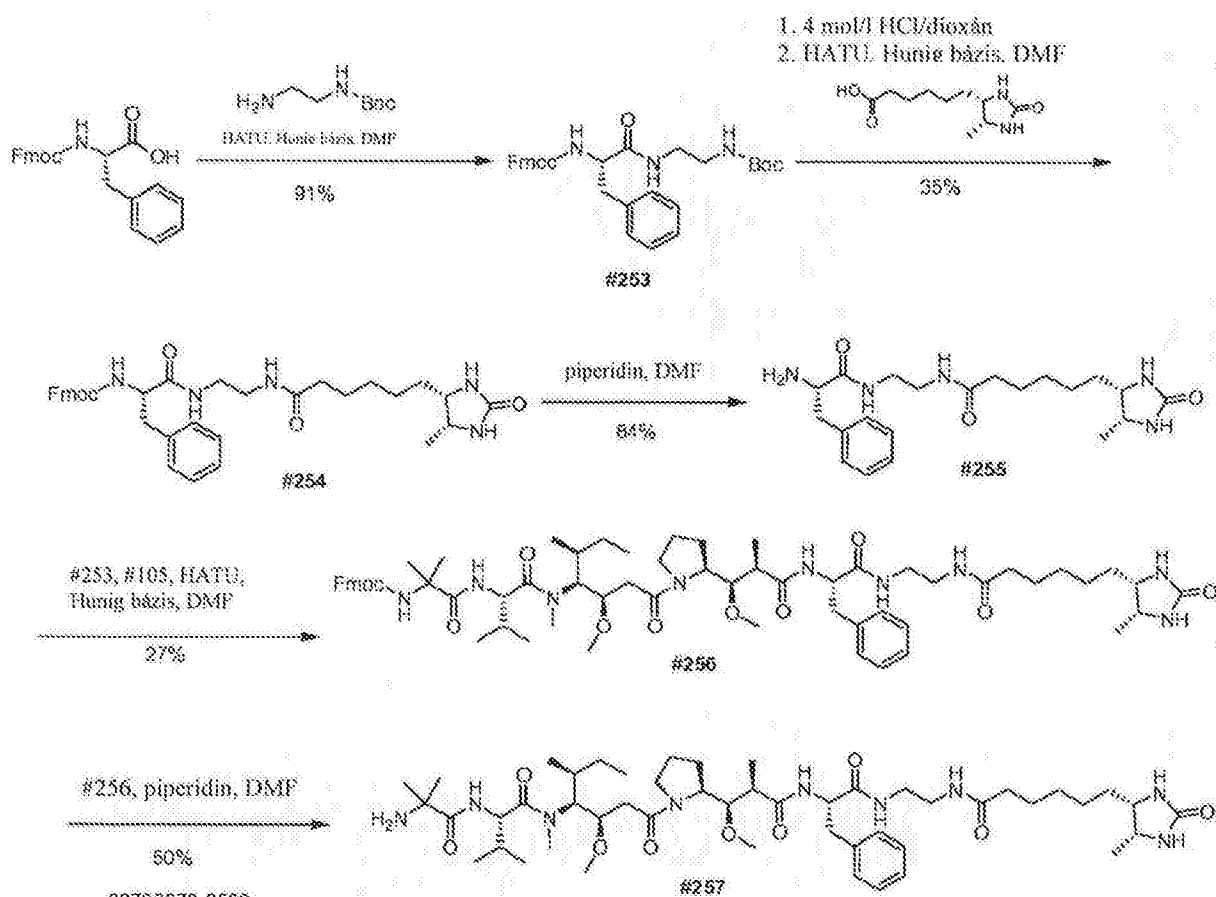
1B. Lépés metil-N-((2R,3R)-3-((2S)-1-((3R,4S,5S)-4-((N-((3S)-1-(terc-butoxikarbonil)-3-fluorpirrolidin-3-il)karbonil)-L-valil)(metil)amino)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanoil)-L-fenilalaninát (**#218**) előállítás. A **#169** vegyület (36,9 mg, 0,158 mmol, 1 ekv.) és **#114** vegyület (100 mg, 0,158 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (3,6 ml) és *N,N*-dimetilformamidban (0,8 ml) felvett oldatához diizopropiletilamint (0,083 ml, 0,474 mmol, 3 ekv.), majd HATU reagenst (60,7 mg, 0,158 mmol, 1 ekv.) adagolunk. A reakcióelegyet 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd etil-acetáttal (25 ml) hígítjuk, egyszer vízzel, egyszer 10% citromsavval és egyszer sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk, így **#218** vegyületet kapunk nyerstermék formájában (180 mg, az elméleti 134%-a), amit a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználunk. HPLC (Q protokoll): m/z 848,6 $[M+H]^+$, retenciós idő = 2,10 perc.

2A. Lépés N-((2R,3R)-3-((2S)-1-((3R,4S,5S)-4-((N-((3R)-3-fluorpirrolidin-3-il)karbonil)-L-valil)(metil)amino)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanoil)-L-fenilalanin-trifluorecetsav-só (**#217**) előállítás. A nyers **#216** vegyület (134 mg) tetrahydrofuranban (4 ml) felvett oldatához lítium-hidroxidot (1 mol/l, 0,5 ml) adagolunk. A reakcióelegyet 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot diklórmétánban (2 ml) oldjuk, és trifluorecetsavat (2 ml) adagolunk hozzá. A reakcióelegyet 4 órán keresztül kevertetjük, és vákuumban bepároljuk. A nyersanyagot reverz fázisú kromatográfiásan (M^* módszer) tisztítva **#217** vegyületet (60 mg, 86% két lépésben) kapunk gumi formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 734,93 $[M+H]^+$, retenciós idő = 1,19 perc. 1H NMR (DMSO- d_6) 12,62-12,83 (m), 9,30-9,43 (m), 9,17-9,28 (m), 8,34-8,41 (m), 8,22-8,31 (m), 8,08-8,15 (m), 7,87-7,93 (m), 7,76-7,81 (m), 7,11-7,23 (m), 4,93-4,99 (m), 4,81-4,88 (m), 4,55-4,71 (m), 4,48-4,54 (m), 4,37-4,45 (m), 3,92-3,99 (m), 3,69-3,75 (m), 3,31-3,65 (m), 3,25-3,30 (m), 3,20-3,24 (m), 3,12-3,19 (m), 3,08-3,10 (m), 2,97-3,07 (m), 2,92-2,97 (m), 2,75-2,84 (m), 2,64-2,70 (m), 2,43-2,57 (m), 2,28-2,43 (m), 2,15-2,26 (m), 2,02-2,15 (m), 1,56-1,87 (m), 1,31-1,48 (m), 1,05-1,30 (m), 0,97-1,06 (m), 0,82-0,97 (m), 0,71-0,79 (m).

2B. Lépés N-((2R,3R)-3-((2S)-1-((3R,4S,5S)-4-((N-((3S)-3-fluorpirrolidin-3-il)karbonil)-L-valil)(metil)amino)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanoil)-L-fenilalanin-trifluorecetsav-só (**#219**) előállítás. A nyers **#218** vegyület (100 mg) tetrahydrofuranban (4 ml) felvett oldatához 1,0 mol/l vizes lítium-hidroxid-oldatot (0,5 ml) adagolunk. A reakcióelegyet 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, és vákuumban bepároljuk. A nyersanyagot

diklórmetánban (2 ml) oldjuk, és trifluoecetsavat (2 ml) adagolunk hozzá. A reakcióelegyet 4 órán keresztül kevertetjük, és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket reverz fázisú kromatográfiásan (M* módszer) tisztítva **#219** vegyületet kapunk gumi formájában (60 mg, 91% két lépésben). LC-MS (Q protokoll): m/z 734,97 $[M+H]^+$, retenciós idő = 1,14 perc. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 12,62-12,85 (m), 9,32-9,43 (m), 9,13-9,26 (m), 8,39-8,46 (m), 8,30-8,39 (m), 8,25-8,29 (m), 8,08-8,13 (m), 7,79-7,85 (m), 7,67-7,72 (m), 7,10-7,23 (m), 4,94-5,01 (m), 4,83-4,89 (m), 4,64-4,73 (m), 4,56-4,63 (m), 4,44-4,50 (m), 4,37-4,44 (m), 3,92-3,99 (m), 3,60-3,74 (m), 3,24-3,55 (m), 3,11-3,24 (m), 3,07-3,10 (m), 3,02-3,06 (m), 2,98-3,02 (m), 2,93-2,97 (m), 2,75-2,85 (m), 2,68-2,69 (m), 2,63-2,67 (m), 2,45-2,55 (m), 2,26-2,44 (m), 2,15-2,25 (m), 2,03-2,14 (m), 1,55-1,87 (m), 1,31-1,47 (m), 1,15-1,31 (m), 0,98-1,05 (m), 0,91-0,98 (m), 0,82-0,91 (m), 0,71-0,78 (m).

2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(3R,4R,7S)-7-benzil-4-metil-18-[(4S,5R)-5-metil-2-oxoimidazolidin-4-yl]-5,8,13-trioxo-2-oxa-6,9,12-triazaoktadekan-3-yl]pirrolidin-1-yl]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-yl]-N-metil-L-valinamid (#257) előállítása



1. Lépés 9H-fluorén-9-ylmetil [(2S)-1-[(2-[(terc-butoxikarbonil)amino]etil)amino]-1-oxo-3-fenilpropan-2-yl]karbamát (**#253**) előállítása. A D általános eljárás szerint N-[(9H-fluorén-9-ylmetoxi)karbonil]-L-fenilalanin (500 mg, 1,29 mmol, 1,0 ekv.), terc-butyl-(2-aminoetil)karbamát (207 mg, 1,29 mmol, 1,0 ekv.), HATU reagens (620 mg, 1,55 mmol, 1,2 ekv.) és Hunig bázis (0,452

ml, 2,58 mmol, 2,0 ekv.) 6 ml DMF-ben felvett oldatából **#253** vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában (620 mg, 91%) az oldószer eltávolítása és etil-acetátból történő átkristályos után. LC-MS (Q1 protokoll): m/z 552,3 $[M+Na^+]$, retenciós idő = 1,01 perc.

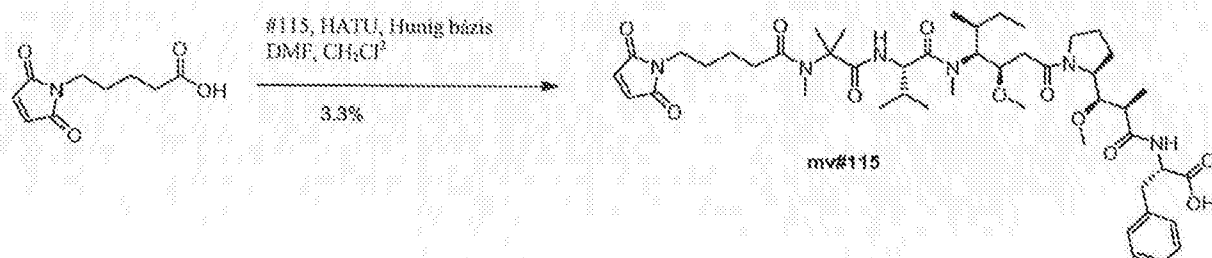
2. *Lépés* N-alfa-[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-N-[2-({6-[(4S,5R)-5-metil-2-oxoimidazolidin-4-il]hexanoil}amino)etil]-L-fenilalaninamid (**#254**) előállítása. A Boc védőcsoport eltávolítását a C általános eljárás szerint végezzük **#251** vegyület (88 mg, 0,17 mmol, 1,0 ekv.) és 4 mol/l HCl (2,0 ml, 8,0 mmol, 48 ekv.) alkalmazásával, majd vákuumban végzett bepárlással. A kapcsolási reakciót ezután a D általános eljárást követve végezzük, nyers termék 6-[(4S,5R)-5-metil-2-oxoimidazolidin-4-il]hexánsav (35,6 mg, 0,166 mmol, 1,0 ekv.), HATU reagens (73,2 mg, 0,18 mmol, 1,1 ekv.) és Hunig bázis (0,087 ml, 0,50 mmol, 3,0 ekv.) 2 ml DMF oldószerben. A kapott terméket tisztítva (J módszer) **#254** vegyületet (35 mg, 34%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q1 protokoll): m/z 626,3 $[M+H^+]$, retenciós idő = 0,86 perc.

3. *Lépés* N-[2-({6-[(4S,5R)-5-metil-2-oxoimidazolidin-4-il]hexanoil}amino)etil]-L-fenilalaninamid (**#255**) előállítása. Az A általános eljárás szerint **#254** vegyület (35 mg, 0,056 mmol, 1,0 ekv.), piperidin (0,10 ml, 1,0 mmol, 20 ekv.) alkalmazásával 0,5 ml DMF oldószerben. A nyers terméket szilikagélén kromatográfiásan (0-30% metanol/diklórmetán) tisztítjuk. Így **#253** vegyületet (19 mg, 84%) kapunk. LC-MS (Q1 protokoll): m/z 404,2 $[M+H^+]$, retenciós idő = 0,48 perc.

4. *Lépés* N-[(9H-fluorén-9-ilmetoxi)karbonil]-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(3R,4R,7S)-7-benzil-4-metil-18-[(4S,5R)-5-metil-2-oxoimidazolidin-4-il]-5,8,13-trioxo-2-oxa-6,9,12-triazaoktadekan-3-il]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (**#256**) előállítása. A D általános eljárás szerint **#105** vegyület (36,6 mg, 0,047 mmol, 1,0 ekv.), **#255** vegyület (19 mg, 0,047 mmol, 1,0 ekv.), HATU reagens (22,4 mg, 0,056 mmol, 1,2 ekv.) és Hunig bázis (0,025 ml, 0,141 mmol) alkalmazásával 1,5 ml DMF oldószerben, és ezt követő tisztítással (J módszer) **#256** vegyületet (15 mg, 27%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q1 protokoll): m/z 1164,8 $[M+H^+]$, retenciós idő = 0,99 perc.

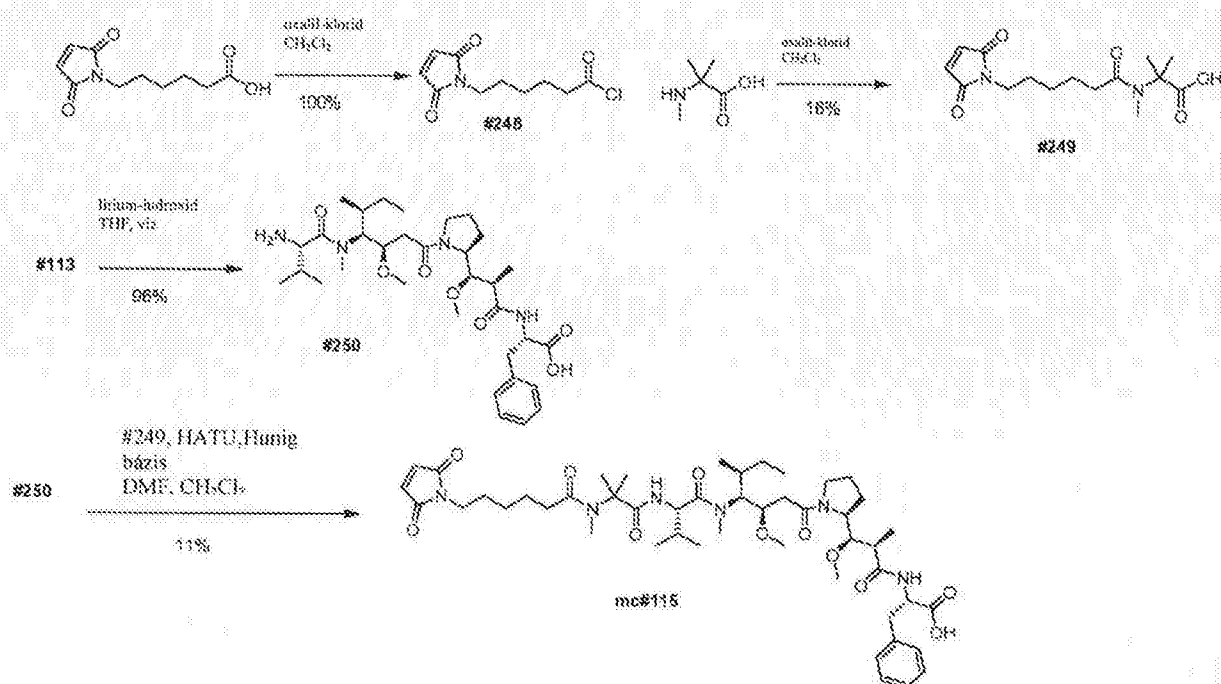
5. *Lépés* 2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(3R,4R,7S)-7-benzil-4-metil-18-[(4S,5R)-5-metil-2-oxoimidazolidin-4-il]-5,8,13-trioxo-2-oxa-6,9,12-triazaoktadekan-3-il]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (**#257**) előállítása. Az A általános eljárás szerint **#256** vegyület (5 mg, 0,004 mmol, 1,0 ekv.) és piperidin (0,02 ml, 0,2 mmol, 50 ekv.) alkalmazásával 0,7 ml DMF oldószerben, és ezt követő tisztítással (J módszer) **#257** vegyületet (2 mg, 50%) kapunk szintelen üveg formájában. LC-MS (Q1 protokoll): m/z 1164,8 $[M+H^+]$, retenciós idő = 0,99 perc. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 8,44-8,52 (m), 8,06-8,20 (m), 7,96-8,01 (m), 7,69-7,83 (m), 7,20-7,28 (m), 7,11-7,19 (m), 3,38-3,83 (m), 3,19-3,26 (m), 3,03-3,12 (m), 2,98 (s), 2,91 (s), 2,75 (s), 2,65-2,70 (m), 2,01-2,36 (m), 1,65-1,87 (m), 1,39-1,57 (m), 1,13-1,37 (m), 1,04-1,08 (m), 0,74-1,01 (m).

**N-[5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)pentanoil]-N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4-
-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-
-il]-2-metoxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid (mv#115) előállítása**



1. *Lépés* N-[5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)pentanoil]-N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4-
-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-
-il]-2-metoxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid (mv#115) előállítása. 5-(2,5-
-Dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)pentánsav (12 mg, 0,061 mmol/l) 0,4 ml diklórmétánban és 0,1 ml
DMF oldószerben felvett oldatához HATU reagenst (23,2 mg, 0,061 mmol/l), majd Hunig bázist
(0,033 ml, 0,188 mmol/l) adagolunk. A reakcióelegyet 5 percen keresztül kevertetjük, majd #115 ve-
gyület (39 mg, 0,047 mmol/l) 0,4 ml diklórmétánban és 0,1 ml DMF felvett oldatát adagoljuk. A re-
akcióelegyet 3 óra 15 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciót kevés TFA
oldószert tartalmazó víz hozzáadásával megállítjuk. A reakcióelegyet ezután bepároljuk. A nyerster-
méket DMSO oldószerben oldjuk, és reverz fázisú kromatográfián (J módszer) tisztítjuk. A megfe-
lelő frakciókat bepároljuk (Genevac). A nyersterméket reverz fázisú kromatográfián (K módszer)
tovább tisztítjuk, a megfelelő frakciókat bepároljuk (Genevac). A terméket kis méretű fiolákba visszük
diklórmétán és metanol alkalmazásával, majd bepároljuk (Genevac). Így mv#115 vegyületet (1,4 mg,
3,3%) kapunk olaj/szilárd anyag formájában. HPLC (A protokoll 45°C hőmérsékleten): *m/z* 897,5
[M+H]⁺, retenciós idő = 9,149 perc (tisztaság > 97%).

**N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-
-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-
-2-metoxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid (mc#115) előállítása**



1. *Lépés* 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil-klorid (#248) előállítás. 6-(2,5-Dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexánsav (3,15 g, 14,9 mmol/l) 15 ml diklórmétánban felvett oldatához kevertetés közben oxalil-kloridot (1,61 ml, 17,9 mmol/l), majd egy cseppenként DMF oldószert adagolunk. A reakcióelegyet három órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután vákuumban bepároljuk. A maradékot heptán és diklórmétán 1:1 elegyében oldjuk, és vákuumban bepároljuk. Ezt a lépést kétszer megismételve #248 vegyületet (3,43 g, 100%) kapunk szilárd anyag formájában. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [7,02 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), CH₂, 1,8 (m, 1H), 1,54 (m, 4H), 1,26 (m, 2H).]

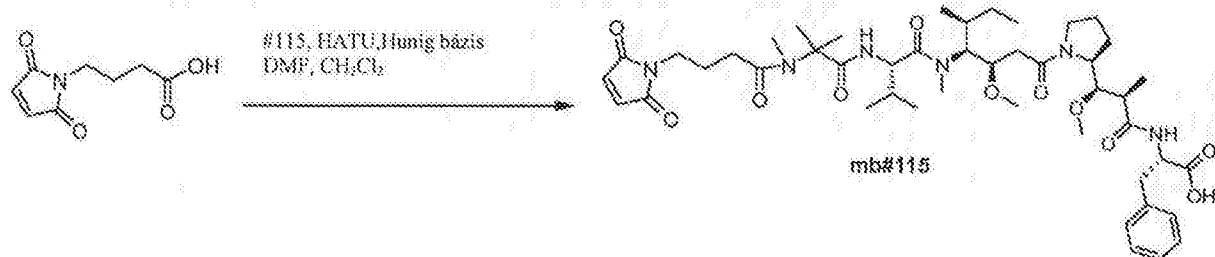
2. *Lépés* N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-N,2-dimetilalanin (#249) előállítása. A #248 vegyület (600 mg, 2,61 mmol/l) 10 ml diklórmétánban felvett oldatához kevertetés közben N,2-dimetilalanint (306 mg, 2,61 mmol/l), majd trietilamint (1,09 ml, 7,84 mmol/l) adagolunk. A reakcióelegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután diklórmétánt adagolunk hozzá, és a szerves fázist háromszor vízzel és kétszer sóoldattal mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket kromatográfiásan (0-30% metanol/diklórmétán) előzetesen trietilaminnal semlegesített szilikagélen tisztítjuk, így #249 vegyületet (127 mg, 16%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): *m/z* 309,0 [M-H], retenciós idő = 0,96 perc.

3. *Lépés* N-[(2R,3R)-3-metoxi-3-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-5-metil-4-[metil(L-valil)-amino]heptanoil]pirrolidin-2-il]-2-metilpropanoil]-L-fenilalanin (#250) előállítás. A #113 vegyület (2,10 g, 2,46 mmol/l) 10 ml THF oldószerben felvett oldatához kevertetés közben lítium-hidroxidot (228 mg, 5,16 mmol/l), majd 3 ml vizet adagolunk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután 1 mol/l HCl adagolásával megsavanyítjuk, és vákuumban bepároljuk. A ka-

pott fehér szilárd anyagot 20 ml acetonitrilben és 5 ml vízben felvesszük. A vízes fázist eltávolítjuk, és a szerves fázist egyszer vízzel mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékhoz etil-acetátot (20 ml) adagolunk, és 30 percen keresztül kevertetjük. Szűrés után **#250** vegyületet (1,42 g, 94%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 619,5 $[M+H]^+$, retenciós idő = 1,10 perc. HPLC (A protokoll 45°C hőmérsékleten) m/z 619,4 $[M+H]^+$, retenciós idő = 6,732 perc.

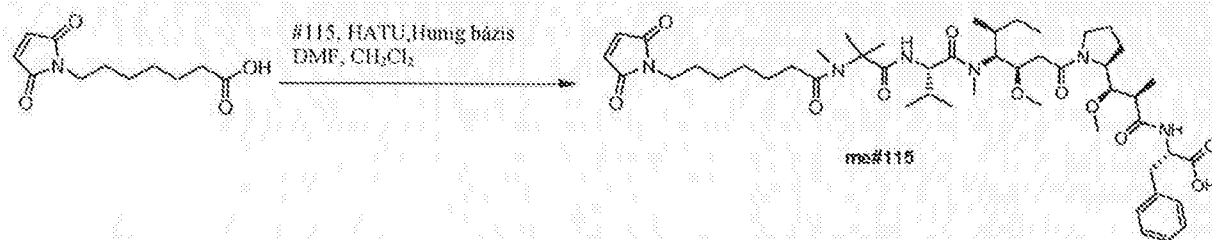
4. Lépés N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-N,2-dimetilalanil-N-((1S,2R)-4-((2S)-2-((1R,2R)-3-(((1S)-1-karboxi-2-feniletil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-2-metoxi-1-((1S)-1-metilpropil)-4-oxobutil)-N-metil-L-valinamid (**mc#115**) előállítás. A **#249** vegyület (382 mg, 1,23 mmol/l) 5 ml diklórmétánban felvett oldatához kevertetés közben HATU reagenst (482 mg, 1,23 mmol/l), majd trietilamint (0,52 ml, 1,23 mmol/l) adagolunk. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd **#250** vegyületet (762 mg, 1,23 mmol/l) adunk hozzá. A reakcióelegyet további 3 órán keresztül kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. Reverz fázisú tisztítással (L módszer), majd ezt követő liofilizálással **mc#120** vegyületet (124 mg, 11%) kapunk fehér szilárd anyag formájában. HPLC (A protokoll 45°C hőmérsékleten) m/z 911,5 $[M+H]^+$, retenciós idő = 9,676 perc.

N-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)butanoil]-N,2-dimetilalanil-N-((1S,2R)-4-((2S)-2-((1R,2R)-3-(((1S)-1-karboxi-2-feniletil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-2-metoxi-1-((1S)-1-metilpropil)-4-oxobutil)-N-metil-L-valinamid (**mb#115**) előállítás



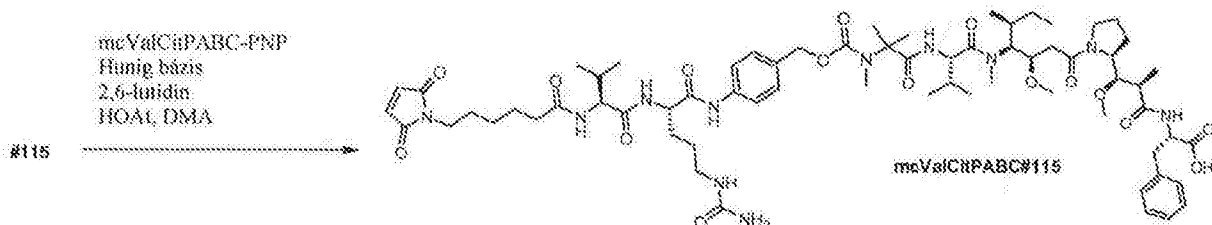
1. Lépés N-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)butanoil]-N,2-dimetilalanil-N-((1S,2R)-4-((2S)-2-((1R,2R)-3-(((1S)-1-karboxi-2-feniletil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-2-metoxi-1-((1S)-1-metilpropil)-4-oxobutil)-N-metil-L-valinamid (**mb#115**) előállítás. 4-(2,5-Dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)butánsav (1,2 ekvivalens), HATU reagenst (1,2 ekvivalens) és Hunig bázis (3 ekvivalens) DMF oldószerben és diklórmétánban felvett oldatát 30 percen keresztül kevertetjük. Ezután **#115** vegyületet (1 ekvivalens) adagolunk diklórmétánban és DMF oldószerben felvett oldat formájában. A reakció lefutását LC-MS módszerrel követjük. A reakcióelegyet bepároljuk és Isco közepes nyomású reverz fázisú kromatográfián (gradiens: 5%-100% víz/acetonitril) tisztítjuk.

N-[7-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)heptanoil]-N,2-dimetilalanil-N-((1S,2R)-4-((2S)-2-((1R,2R)-3-(((1S)-1-karboxi-2-feniletil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-2-metoxi-1-((1S)-1-metilpropil)-4-oxobutil)-N-metil-L-valinamid (**mc#115**) előállítás



1. Lépés N-[7-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)heptanoil]-N,2-dimetilalanil-N-((1S,2R)-4-((2S)-2-((1R,2R)-3-(((1S)-1-karboxi-2-feniletil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-2-metoxi-1-((1S)-1-metilpropil)-4-oxobutil)-N-metil-L-valinamid (me#115) előállítása. 7-(2,5-Dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)heptánav (1,2 ekvivalens), HATU reagens (1,2 ekvivalens) és Hunig bázis (3 ekvivalens) DMF oldószerben és diklórmetánban felvett oldatát 30 percen keresztül kevertetjük. Ezután #115 vegyületet (1 ekvivalens) adunk hozzá diklórmetánban és DMF oldószerben felvett oldat formájában. A reakció lefutását LC-MS módszerrel követjük. A reakcióelegyet bepároljuk, és Isco közepes nyomású reverz fázisú kromatográfián (gradiens: 5%-100% víz/acetonitril) tisztítjuk.

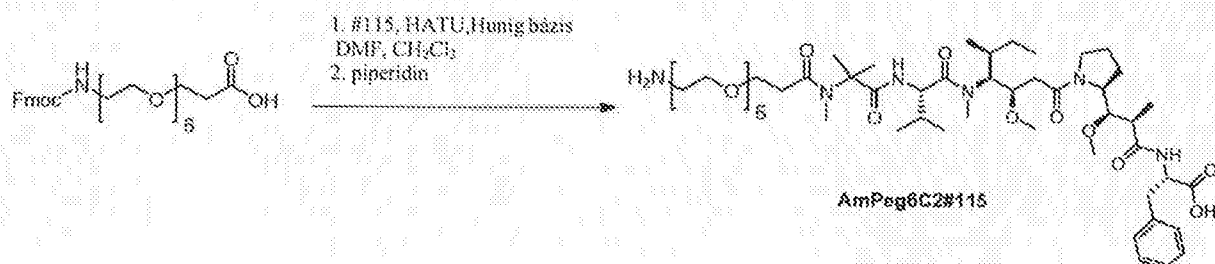
N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-5-karbamoil-N-(4-((8S,11S,12R)-12-(2-((2S)-2-((1R,2R)-3-(((1S)-1-karboxi-2-feniletil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-8-izopropil-4,5,5,10-tetrametil-11-((1S)-1-metilpropil)-3,6,9-trioxo-2,13-dioxo-4,7,10-triazatetradec-1-il)fenil)-L-ornitinamid (mcValCitPABC#115) előállítása



1. Lépés N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-5-karbamoil-N-(4-((8S,11S,12R)-12-(2-((2S)-2-((1R,2R)-3-(((1S)-1-karboxi-2-feniletil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-8-izopropil-4,5,5,10-tetrametil-11-((1S)-1-metilpropil)-3,6,9-trioxo-2,13-dioxo-4,7,10-triazatetradec-1-il)fenil)-L-ornitinamid (mcValCitPABC#115) előállítása. mcValCitPABC (Linker # D, 1 ekvivalens) és #115 vegyület (1 ekvivalens) DMF oldószerben felvett oldatához Hunig bázist (4 ekvivalens), 2,6-lutidin (4 ekvivalens) és HOAT reagenst (0,2 ekvivalens) adagolunk. A reakció lefutását LC-MS módszerrel követjük. A reakcióelegyet bepároljuk, és Isco közepes nyomású reverz fázisú kromatográfián (gradiens: 5%-100% víz/acetonitril) tisztítjuk.

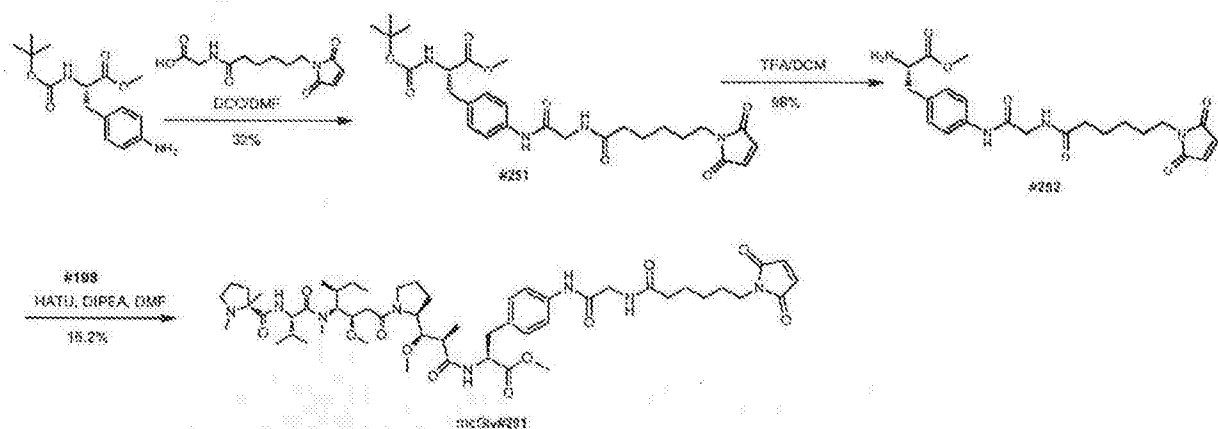
N-(21-amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenikozán-1-ol)-N,2-dimetilalanil-N-((1S,2R)-4-((2S)-2-((1R,2R)-3-(((1S)-1-karboxi-2-feniletil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-

-1-il}-2-metoxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil}-N-metil-L-valinamid (AmPeg6C2#115) előállítása



1. Lépés N-(21-amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenikozán-1-ol)-N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-oxobutil}-N-metil-L-valinamid (AmPeg6C2#115) előállítása. 1-(9H-fluorén-9-yl)-3-oxo-2,7,10,13,16,19,22-hepta-4-azapentakozán-25-sav (1 ekvivalens), HATU reagens (1 ekvivalens) és Hunig bázis (3 ekvivalens) oldatát 30 percen keresztül kevertetjük. Ezután #115 vegyület DMF oldószerben felvett oldatát adagoljuk. A reakció lefutását LC-MS módszerrel követjük. Amikor a kapcsolási reakció majdnem befejeződik, piperidint (5 ekvivalens) adagolunk az elegyhez. Fmoc védőcsoport eltávolítását LC-MS módszerrel követjük. A reakcióelegyet bepároljuk, és Isco közepes nyomású reverz fázisú kromatográfián (gradiens: 5%-100% víz/acetonitril) tisztítjuk.

1,2-dimetil-D-prolin-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-3-[4-[(N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]glicil]amino)fenil]-1-metoxi-1-oxopropan-2-il]amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid mcGly#201 előállítása



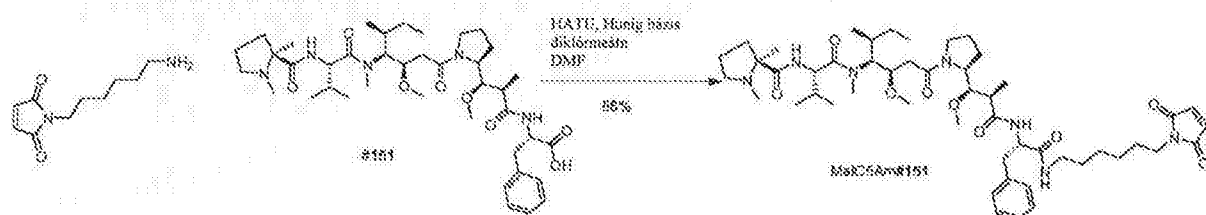
1. Lépés: metil-N-(terc-butoxikarbonil)-4-[(N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]glicil]amino)-L-fenilalaninát (#251) előállítása: metil-4-amino-N-(terc-butoxikarbonil)-L-fenilalaninát (4,1 g, 15,3 mmol, 1 ekv.) száraz N,N-dimetilformamidban (70 ml) felvett oldatához N,N'-diciklohexilkarbodiimidet (2,9 g, 15,3 mmol, 1 ekv.) adagolunk 0°C hőmérsékleten. Az elegyet 30 percen keresztül 0°C hőmérsékleten kevertetjük. Ezután 2-(6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-

-il)hexánamido)ecetsav (3 g, 10,2 mmol, 0,66 ekv.) száraz *N,N*-dimetilformamidban (20 ml) felvett elegyéhez adagoljuk hozzá 0°C hőmérsékleten. Az elegyet 3 napon keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az elegyet szűrjük, a szűrletet jeges vízre (200 ml) öntjük, és EtOAc oldószerrel (3 x 200 ml) extraháljuk. Az extraktumot sóoldattal (200 ml) mossuk, Na₂SO₄ felett szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Így #251 vegyületet (1,8 g, 32,3% kitermelés) kapunk halványsárga szilárd anyag formájában. HPLC (Q2 protokoll) [M+Na⁺] 567,3, retenciós idő = 1,02 perc.

2. *Lépés:* metil-4-((N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]glicil)amino)-L-fenilalaninát (#252) előállítása: A #251 vegyület (800 mg, 1,47 mmol, 1 ekv.) diklórmétánban (16 ml) felvett oldatához TFA oldószert (4,8 ml) adagolunk 0°C hőmérsékleten. Az elegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az elegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot vízben oldjuk, és szűrjük. A szűrletet liofilizálva #252 vegyületet (800 mg, 97,5 kapunk %) fehér szilárd anyag formájában. HPLC (Q3 protokoll) [M+H⁺] 445,4, retenciós idő = 0,90 perc.

3. *Lépés:* 1,2-dimetil-D-prolin-N-[(3R,4S,5S)-1-((2S)-2-[(1R,2R)-3-((2S)-3-[4-((N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]glicil)amino)fenil]-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (MeGly#201) előállítása. A #198 vegyület (94 mg, 0,13mmol, 1 ekv.) és #252 vegyület (60,3 mg, 0,18 mmol, 1,4 ekv.) *N,N*-dimetilformamidban (2 ml) felvett oldatához HATU reagenst (64,2 mg, 0,13 mmol, 1 ekv.), majd *N,N*-diizopropiletilamint (66 mg, 0,52 mmol) adagolunk. Az oldatot 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet vízes citromsavval semlegesítjük és bepároljuk. A kapott nyerterméket szilikagélén kromatográfiásan (MeOH/DCM 1% - 7%) tisztítjuk, majd preparatív TLC eljárással (metanol:diklórmétán: =1:10) tovább tisztítjuk, így MeGly#201 vegyületet (25 mg, 16,2%) kapunk fehér szilárd anyag formájában: ESI-MS : *m/z* 1023,59 [M+H⁺], HPLC (ProtokollEB) retenciós idő = 4,0 perc (Purity = 96%). ¹H NMR (DMSO-d₆) 9,88 (d, 1H), 8,48 (d, 0,5H), 8,24 (d, 0,5H), 8,11 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,01 (s, 2H), 4,67 (m, 3H), 3,96 (m, 4H), 3,65 (m, 4H), 3,40 (m, 4H), 3,27 (m, 7H), 3,16 (m, 5H), 2,24 (m, 8H), 1,50 (m, 11H), 1,19 (m, 21H).

1,2-dimetil-L-propil-N-[(3R,4S,5S)-1-((2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-1-[[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexil]amino]-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid (MalC6Am#151) előállítása

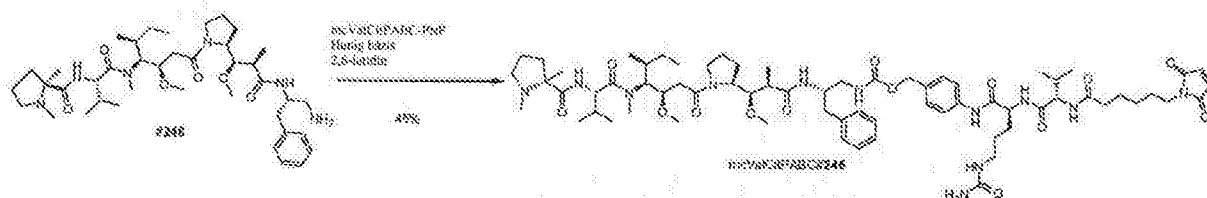


1. *Lépés* 1,2-dimetil-L-prolin-N-[(3R,4S,5S)-1-((2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-1-[[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexil]amino]-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino)-1-metoxi-2-metil-3-

-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid

(MalC6Am#151) előállítás. A D általános eljárás szerint #151 vegyületből (20 mg, 0,023 mmol, 1,0 ekv.), 1-(6-aminoheptil)-1H-pirrol-2,5-dionból (7,0 mg, 0,030 mmol, 1,3 ekv.), HATU reagensből (11,4 mg, 0,030 mmol, 1,3 ekv.) és Hunig bázisból (0,016 ml, 0,092 mmol, 1,3 ekv.) 2 ml diklórometánban és 0,2 ml DMF oldószerben, közepes nyomású reverz fázisú C18 kromatográfiás tisztítás (gradiens: 5% - 80% acetonitril/víz + 0,02% TFA minden fázisban) után MalC6Am#151 vegyületet (18,4 mg, 86%) kapunk tiszta olaj/szilárd keverék formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 922,3 $[M+H]^+$, retenciós idő = 1,43 perc; HPLC (A protokoll 45°C hőmérsékleten): m/z 922,4 $[M+H]^+$, retenciós idő = 7,203 perc.

N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-(4-[(6S,9R,10R)-6-benzil-10-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-4-[(1,2-dimetil-L-prolil-L-valil)(metil)amino]-3-metoxi-5-metilheptanoil]pirrolidin-2-il]-9-metil-3,8-dioxo-2,11-dioxa-4,7-diazadodec-1-il]fenil)-N~5~-karbamoil-L-ornitinamid (mcValCitPABC#246) előállítás



1. Lépés N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-(4-[(6S,9R,10R)-6-benzil-10-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-4-[(1,2-dimetil-L-prolil-L-valil)(metil)amino]-3-metoxi-5-metilheptanoil]pirrolidin-2-il]-9-metil-3,8-dioxo-2,11-dioxa-4,7-diazadodec-1-il]fenil)-N~5~-karbamoil-L-ornitinamid (mcValCitPABC#246) előállítás. Az E általános eljárás szerint #246 vegyületből (29,2 mg, 0,035 mmol, 1,0 ekv.), mcValCitPABC-PNP vegyületből (28,8 mg, 0,039 mmol, 1,1 ekv.), 2,6-luditinből (0,016 ml, 0,14 mmol, 4,0 ekv.), Hunig bázisból (0,025 ml, 0,14 mmol, 4,0 ekv.) és HOAT reagensből (4,8 mg, 0,035 mmol, 1,0 ekv.) 2,0 ml DMA oldószerben, majd közepes nyomású reverz fázisú C18 kromatográfiás (gradiens: 5% - 50% acetonitril/víz + 0,02% TFA minden fázisban) tisztítás után mcValCitPABC#246 vegyületet (21 mg, 45%) kapunk tiszta olaj/szilárd anyag keverék formájában. LC-MS (Q protokoll): m/z 1327,9 $[M+H]^+$, retenciós idő = 1,36 perc.

HERCEPTIN® *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok

Megjegyezzük, hogy a következő vizsgálatokban a HERCEPTIN® konjugált citotoxikus szerek távollétében nem mutat szignifikáns *in vitro* potenciált vagy *in vivo* hatékonyságot ekvivalens antitest koncentrációknál.

***In vitro* sejt vizsgálati eljárás**

Célpontot expresszálo sejteket (BT474 (mellrák), N87 (gyomorrák), HCC1954 (mellrák), MDA-MB-361-DYT2 (mellrák)) vagy nem-expresszálo sejteket (MDA-MB-468) 96 mérőhelyes sejtenyészítő lemezekre oltunk 24 órával a kezelés előtt. A sejteket háromszoros sorozatos hígítású antitest-konjugátumokkal vagy szabad vegyületekkel (vagyis antitest konjugálás nélküli hatóanyaggal) kezeljük, két párhuzamosban 10 koncentrációnál. A sejtek túlélőképességét CellTiter 96® AQ_{neous} One Solution Cell Proliferation MTS Assay (Promega, Madison WI) módszerrel határozzuk meg 96 órával a kezelés után. A relatív sejt túlélőképességet a kezeletlen kontroll százalékában fejezzük ki. IC₅₀ értékeket számolunk négy paraméteres logisztikai modell (#203 és XLfit v4.2) alkalmazásával (IDBS, Guildford, Surrey, UK). Az eredményeket a 20., 21A. és 21B. táblázatok mutatják.

***In vivo* MDAMB-361 DYT2 tumor xenograft modell**

Az antitest-hatóanyag konjugátumok *in vivo* hatékonysági vizsgálatát Her2+ MDAMB-361 DYT2 sejtvonalon végezzük. A hatékonysági vizsgálatokhoz 50% matrigelben felvett 10 millió tumorsejtet implantálunk szubkután 6-8 hetes besugárzott csupasz egerekbe. Amikor a tumor mérete eléri a 250-350 mm³ értéket, hatóanyagokat vagy hordozót adagolunk bolus farokvéna injekción keresztül. Az egereknek 1 mg/kg antitest-hatóanyag konjugátumot fecskendezünk be, és minden negyedik nap négyszer kezeljük (Q4dx4). A tumor térfogatát hetente kétszer mérjük az első 50 napban, és hetente egyszer ezután, tolmérő eszköz alkalmazásával, és az alábbi képlettel számoljuk: tumortérfogat = (hossz x szélesség²) / 2. A vizsgálati eredmények összehasonlításához a hatóanyaggal kezelt egereknél mért tumor regressziót normalizáljuk, amelyhez a tumortérfogatot elosztjuk a hordozóval kezelt tumortérfogattal (T/C).

Hat vegyületet tesztelünk a három MDA-MB-361-DYT2 xenograft vizsgálatban az anti-tumor hatékonyság meghatározásához. A vegyületek közül négy vegyülettel végzett reprezentatív vizsgálat eredményei szignifikáns tumor regressziót igazolnak a hordozóval kezelt egerekkel szemben 50 napos megfigyelési periódus alatt (1. ábra). A három vizsgálatban alkalmazott vegyületek eredményeinek összehasonlításához az antitumor hatást normalizáljuk, amelyhez a hatóanyaggal kezelt tumortérfogatot elosztjuk a hordozóval kezelt tumortérfogattal (T/C). A 6 T/C értéke grafikonja (2. ábra) igazolja, hogy mind a hat vegyület teljes (vagy közel teljes) tumor regressziót vált ki a megfigyelési periódus alatt, ami a vizsgálatok egyikében 107 napig terjed.

A H(C)-#D54, H(C)-vcMMAE, H(C)-mcMMAF és H(K)-MCC-DM1 tesztelési eredményeit az MDA-MB-361-DYT2 xenograft vizsgálatban a 4. ábra mutatja. A kezelt csoportban mért tumortérfogatot a kontroll csoport függvényében (T/C) ábrázolva, összehasonlíthatjuk a konjugátumokat (ld. 5C ábra). Ezek az eredmények igazolják, hogy a H(C)-#D54 ekvivalens hatékonyságot mutat HERCEPTIN® konjugátumokkal H(C)-vcMMAE, H(C)-mcMMAF esetében és hatékonyabb H(K)-MCC-DM1 esetében ebben a modellben.

***In vivo* N87 tumor xenograft modell (HERCEPTIN®)**

Antitest-hatóanyag konjugátumok *in vivo* hatékonysági vizsgálatait elvégezzük célpontot expresszáló xenograft modelleken N87 sejtvonalak alkalmazásával. A hatékonysági vizsgálatokhoz 50% matrigelben felvett 7,5 millió tumorsejtet implantálunk szubkután 6-8 hetes csupasz egerekbe, amíg a tumor mérete eléri a 250 és 350 mm³ értéket. Az adagolást bolus farokvéna injekcióval végezzük. A kezelésre adott tumorválasztól függően az állatoknak 1-10 mg/kg antitest-hatóanyag konjugátum kezelést adunk minden negyedik nap négy alkalommal. A kísérleti állatok testtömegének változását hetente mérjük. A tumor térfogatát hetente kétszer mérjük az első 50 napban, és ezután hetente egyszer tolmérő eszköz alkalmazásával, és az alábbi képlettel számoljuk: $\text{tumortérfogat} = (\text{hossz} \times \text{szélesség}^2) / 2$. Az állatokat humanusan leöljük mielőtt a tumor eléri a 2500 mm³ értéket. A tumor méretén csökkenés figyelhető meg a kezelés első hetében. Az állatokon folyamatosan megfigyelhető a tumor méretének csökkenése a kezelés szünetelése után.

A H(C)-#D54, H(C)-vcMMAE, H(C)-mcMMAF és H(K)-MCC-DM1 tesztek eredményeit N87 egér xenograft *in vivo* vizsgálati modelljében a 3. és 5. ábra mutatja. Az eredmények igazolják, hogy a H(C)-#D54 jobb vagy hasonló, mint a H(C)-vcMMAE konjugátum, és potensebb, mint a H(C)-mcMMAF és H(K)-MCC-DM1 konjugátumok ebben a modellben.

Farmakokinetika és toxikokinetika

Meghatározzuk az egér farmakokinetikát és patkány toxikokinetikát egyszeres dózisú egér farmakokinetikai és patkány toxikológiai vizsgálatokkal (22. és 23. táblázat). Az egér farmakokinetikát és patkány toxikokinetikát egyszeres dózisú egér farmakokinetikai és patkány toxikológiai vizsgálatokkal határozzuk meg. Az egér farmakokinetikát egyszeres 3 mg/kg dózissal kezelt csupasz egerekből gyűjtött mintákon határozzuk meg. A mintákat legfeljebb 336 órán keresztül gyűjtjük. A patkány toxikokinetikát olyan patkányokon (Sprague-Dawley (CrI:CD (SD))) határozzuk meg, amelyek 3, 10 és 30 mg/kg dózisban egyszeres H(C)-vc-MMAE vagy H(C)-#D54 kezelést vagy 10, 30 és 100 mg/kg dózisban H(C)-mc-MMAD vagy H(C)-mc-MMAF kezelést kaptak. A mintákat legfeljebb 336 órán keresztül gyűjtjük. A teljes antitest és ADC keringő koncentrációját ELISA vizsgálattal mérjük. Minden ADC esetén görbe alatti terület (AUC) értéket számolunk teljes antitestre és ADC-re. Számoljuk az ADC/antitest AUC arányokat.

A H(C)-#D54 teljes antitest és ADC hatás nagyobb, mint a H(C)-vc-MMAE esetén megfigyelt hatás, egereknél 3 mg/kg dózisban és patkányoknál valamennyi vizsgált dózisban. Az ADC/antitest AUC arány H(C)-#D54 esetén szintén nagyobb, mint a H(C)-vc-MMAE esetén megfigyelt érték. Ezek az eredmények azt igazolják, hogy a H(C)-#D54 nagyobb hatékonysággal rendelkezik és hogy az ADC és/vagy linker payload potenciálisan stabilabb, mint a H(C)-vc-MMAE.

Toxicitás

A #D54 és összehasonlító linker-payload (mcValCitPABC-MMAD és mcValCitPABC-MMAE) céltól független toxicitását (nem-keresztreagáló monoklonális antitesthez (IgG1) konjugált), egyetlen dózisú patkány toxicitás vizsgálatnál mérjük két-hetes megfigyelési periódussal. Az antitest-hatóanyag konjugátum (ADC) dózisa 0, 3, 10 és 30 mg/kg $n = 5$ hím/csoport esetén, és a linker-payload terhelés a konjugátumok között hasonló (3,8, 3,2 és 4). A vizsgálat kiterjed legalább napi egy klinikai megfigyelésre, heti testtömeg mérésre, klinikai patológiára (az élet végén) és nekropsziára (15-17 nap), amit 9 vagy több szövet és esetleges látható sérülések mikroszkópikus vizsgálatával végzünk.

Pusztulás és ezzel összefüggő testtömeg változás és betegségek jelei figyelhetők meg 30 mg/kg dózissal minden konjugátum esetén, és 10 mg/kg dózissal MMAD konjugátum esetén. A túlélő csoportoknál klinikai jelek vagy testtömeg változás nem volt megfigyelhető.

A túlélhető dózissal kezelt csoportoknál a konjugátumok mikroszkópikus vizsgálattal azonosítható célszervei a következők. A 10 mg/kg konjugátum eredménye törmelék a mellékhere lumenében (5/5, minimális-enyhe), gyulladás a szív alapjánál (1/5 patkány, minimális) és mitózis a szaruhártyában (1/5 patkány, minimális). Hisztológiai változás nem mutatható ki 3 mg/kg konjugátumnál. Az MMAD konjugátum esetén a túlélő dózist kapott csoportnál 3 mg/kg érték esetén nem mutatható ki változás a csontvelőben és ezzel összefüggő területeken, és a hereben és a mellékherében. Az MMAE konjugátum esetén 10 mg/kg dózisban változás mutatható ki a csontvelőben, vesében, májban és mellékherében.

Ez a konjugátum 3 mg/kg dózisban változást okoz a vesében és fokozott mitózist vált ki májban. Így a hasonló módon végzett vizsgálatokban és a túlélő csoportokban a konjugátum nem váltja ki a csontvelőben az összehasonlító konjugátumoknál látható hatásokat, és nem váltja ki a májban és vesében az összehasonlítóknál egyikénél látható változásokat.

Összefoglalva a konjugátum és az MMAE konjugátum maximális elviselhető dózisa (MTD) 10 mg/kg, és az MMAD konjugátum MTD értéke 3 mg/kg. A konjugátumnál a megfigyelhető káros hatást nem okozó szint (NOAEL) 3 mg/kg, míg az összehasonlító linker-payload konjugátumok esetén az NOAEL kevesebb mint 3 mg/kg. Ez a vizsgálat igazolja, hogy a #D54 toxikológiai profilja összehasonlítható a technika állásából ismert meghatározott vegyületekkel.

Anti-IL-13R α 2 ADC *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok

Anti-IL-13R α 2 antitestek és ADC-k

A hu08 humanizált antitest specifikusan kötődik az IL-13R α 2 receptorhoz. A hu08 aminosav és nukleotid szekvenciáját a 3. táblázat mutatja. A Kabat CDR részek alá vannak húzva.

3. Táblázat

hu08 humanizált antitest aminosav és nukleotid szekvenciái

SEQ ID NO	LEÍRÁS	SZEKVENCIA
9	hu08 nehézlánc variábilis régió aminosav szekvencia (CDR részek aláhúzva).	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRQGMISWVR QAPCKGLEWVATYSGGSYIYYADSVKGRFTISRDNK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQGTALATRFEDYWG QGTLVTVSS
10	hu08 könnyűlánc variábilis régió aminosav szekvencia (CDR részek aláhúzva).	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDYGTAAYWYQQ KPGKAPKLLIYSASYSRSTGVPSRFSGSGSGTDFTLTSSIQ PEDFATYYCQHHYSAPWTFGGGTKVEIK
11	hu08 nehézlánc aminosav szekvencia (CDR részek aláhúzva).	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRQGMISWVR QAPCKGLEWVATYSGGSYIYYADSVKGRFTISRDNK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQGTALATRFEDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGKTAALAKLVK DYFPEPVTVSWMSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNIKPSNKKVDRKVEPKSCDKTHI CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHIEDPIFVKINWYVDQVIVHNAKTKPREEQYNSTYRV YSVLTQVLIHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRLLMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNQGPENNYKTTTPVLDSDGSHFLYSKLTVDKSRW CQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
12	hu08 könnyűlánc aminosav szekvencia (CDR részek aláhúzva).	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDYGTAAYWYQQ KPGKAPKLLIYSASYSRSTGVPSRFSGSGSGTDFTLTSSIQ PEDFATYYCQHHYSAPWTFGGGTKVEIK TVAAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLINNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESYTEQDSKSTYSLSSLTLSKAD YTEKEVYACFVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
13	hu08-nehézlánc nukleotid szekvencia	

SEQ ID NO	LEÍRÁS	SZEKVENCIA
		GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGCGGGCGACTGGTGC AGCCTGGCGGGCTCTCTGAGACTGTCTGTGCGGCTCC GGCTTCACCTTCAGTAGGAATGGCATGTCTTGGGTGA GGCAGGCCCCCTGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCCA CCCTTAGTAGTGGTGGTAGTTACATCTACTATGCAUA CAGTGTGAAGGGGCGGTTCACCATCTCCAGGGACAAC GCCAAGAACTCCCTGTACCTCCAGATGAACCTCCCTGA GGGCCGAGGATAACCGCGTGTACTACTGTGCCAGACA AGGGACTACGGCACTAGCTACGAGGTTCTTCGATGTC TGCGGCTAAGGACACCTGGTGGACCGTGTCTCTGGGT CGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCTTC CTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGGGGCTCTGGGC TGCTTGGTCAAGGACTACTTCCCGGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTGCA CACCTTCCCGCTGTCTCTACAGTCTCAGGACTCTACT CCTTCAGCAGCGTGGTGACCGTGGCTTCCAGCAGCTT GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGGCC AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGC CAGCACCTGAACTCTGGGGGGACCTTCAGTCTTCTT CTTCCTCCCAAAACCCAAAGGACACCTCATGATCTCC CGGAACCTCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGA GGCACGAAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC GCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGT CAGCGTCTCTACCGTCTCTGCACCAAGGACTGGCTGAAT GGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCC CTCACAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCA AAGGTCAGCCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCTTC CCCCATCCCGGGAGGAGATACCAAGAACCAGGTCA GCTTGACCTGGCTGGTCAAGGCTTCTATCCAGCGA CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCAAGCCGGA GAACAACCTACAAGACCACCGCTCCCGTGGTGGACTCC GACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCTGTGG ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCAT GCTCCGTGATGCAAGAGGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAAGAGCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAA
14	hu08- könnyűlánc nukleotid szekvencia	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCTTCTCTGTCTGC CTCTGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAAGGCC AGTCAGGATGTAGGTACTGCTGTAGCTTGGTATCAGC AGAAGCTTGCAAGGCTCCCAAGCTGTGTATCTACTC GGCATCTCTACCGGTCCACTGGCGTGCCTTTCAGATTC CCGGCTCTGGCTCTGGCACGATTTCACCTGACCATC TCCTCCCTCCAGCCTGAGUATTTCCGCCACTACTACTG CCAGCACCATTTATAGTCTCCGTGGACGTTTGGCGGC GGAACAAAGTGGAGATCAAGACTGTGTCTGCACCA TCTGTCTTCACTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGGCTCTGTGTGTGTGCTGCTGAATAACT TCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGG ATAACGCTCTCAAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGT CACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT CAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGGCAAGTCAACCATCAG GGCTTGAGCTGCGCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT

A hu08 humanizált anti-IL-13R α 2 antitest és különböző találmány szerinti linker-payload kombináció konjugátumait a 4. táblázat mutatja. Az antitest-hatóanyag konjugátumokat a jelen találmány szerinti eljárásokkal állítjuk elő.

4. Táblázat

anti-IL-13R α 2 ADC részek

ADC linker-payload #	Megfelelő ADC nomenklátúra
IL13R α 2-AB08-v1010-hG1-(C)_mcValCitPABC-#54	hu08-vc-0101
IL13R α 2-AB08-v1010-hG1-(C)_mc-#115	hu08-mc-3377
IL13R α 2-AB08-v1010-hG1-(C)_mc-0#118	hu08-mc-0131
IL13R α 2-AB08-v1010-hG1-(C)_MalPeg6C2-#117	hu08-Malpeg-6121
IL13R α 2-AB08-v1010-hG1-(C)_Mal(H ₂ O)Peg6C2-0#118	hu08-Malpeg-0131
IL13R α 2-AB08-v1010-hG1-(C)_mc-#117	hu08-mc-6121
IL13R α 2-AB08-v1010-hG1-(C)_mcValCitPABC-#226	hu08-vc-3906
IL13R α 2-AB08-v1010-hG1-(C)_mcValCitPABC-#112	hu08-vc-6780
IL13R α 2-AB08-v1010-hG1-(C)_mc-#69	hu08-mc-8261
IL13R α 2-AB08-v1010-hG1-(C)_mc-#226	hu08-mc-3906
IL13R α 2-AB08-v1010-hG1-(C)_MalPeg6C2-#69	hu08-MalPeg-8261
hulG8,84-mcValCitPABC-#54	hulG8,84-vc0101
hulG8,84-mc-#115	hulG8,84-mc3377

In vitro citotoxicitás vizsgálat anti-IL-13R α 2 ADC-kkel

IL-13R α 2 antigént expresszáló sejtvonalakat és egy negatív kontroll sejtvonalat tenyésztünk növekvő anti-IL-13R α 2 ADC-k koncentrációja mellett, amely a hu08 antitestet különböző találmány szerinti linker payloadokkal konjugálva tartalmazza. Négy nap elteltével az egyes tenyészetek túlélőképességét vizsgáljuk. IC₅₀ értékeket számolunk logisztikus nem-lineáris regresszóval és ng Ab/ml értékekben fejezzük ki.

Az adatok igazolják, hogy hu08v1.0/1.0 anti-IL-13R α 2 antitest hat különböző aurasztatin payloaddal konjugálva hatékony mindkét vizsgált IL-13R α 2 pozitív sejtvonallal (PC3MM2) szemben, ahol az IC₅₀ értéke 1,1 - 4,9 ng Ab/ml vagy 7,3-32,7 pM (5. táblázat). Egyik ADC sem aktív a H460 IL-13R α 2 negatív sejtvonal ellen (H460), és a nem-IL-13R α 2 kötő kontroll ADC-k, a hulG8,84-vc0101 és a hulG8,84-mc3377, nem aktívak a vizsgált sejtvonalak ellen.

5. Táblázat

Humanizált anti-IL-13R α 2 ADC-k IC₅₀ értékek (ng Ab/ml)

ADC	DAR	IC ₅₀ (ng Ab/ml)		
		PC3MM2	A375	H460
hu08-vc0101	3,2	2,5	3,8	>400000
hu08-mc3377	4,3	1,2	2,2	>400000
hu08-mc-0131	3,2	1,3	2,1	>400000

ADC	DAR	IC ₅₀ (ng Ab/ml)		
		PC3MM2	A375	H460
hu08-Malpeg-6121	3,3	3,5	3,4	>400000
hu08-Malpeg-0131	2,9	2,9	4,9	>400000
hu08-mc-6121	3,3	1,1	2,4	>400000
hu08-vc-3906	3	1,5	2,9	>400000
hu08-vc-6780	4	1,2	2,2	>400000
huIgG8,84-vc0101	3,7	>400000	>400000	>400000
huIgG8,84-mc3377	4,3	>400000	>400000	>400000

In vivo szubkután xenograft modellek anti-IL13R α 2 ADC-kkel

A hu08 humanizált antitest specifikusan kötődik az IL-13R α 2 receptorhoz. Tizenegy különböző linker-payload kombinációval rendelkező hu08 ADC-ket vizsgáltunk *in vivo* xenograft modellben. Nőstény atimias (csupasz) egereknek szubkután injekcióval PC3MM2 komponenst adagolunk. Szakaszos tumorokkal mintegy 0,1 - 0,3 g rendelkező egereket, (n = 8 - 10 egér/kezelt csoport) q4d x 4 módon normál sóoldattal (hordozó), hu08v1.0/1.0 ADC-kkel, ahol a linker-payload vc-0101, vc-6780, vc-3906, mc-8261, mc-0131, mc-6121, mc-3377, MalPeg-8261, MalPeg-0131, MalPeg-6121 vagy MalPeg-3906, valamint a nem-kötő antitesttel (huIgG8.84) konjugált vc-0101 vagy mc-3377 komponenssel kezelünk intravénásan 2 vagy 3 mg Ab/kg dózisban. Az ADC-ket Ab tartalom alapján adagoljuk. A tumorokat legalább hetente egyszer lemérjük, és a méretet mm³ értékben számoljuk 0,5 x (tumor szélesség²) x (tumor hossz) egyenlet alapján

Az *in vivo* hatékonysági eredményeket a 6. táblázatban adjuk meg, amely különböző ADC-k anti-tumor hatásának tartományát mutatja. A potenciál relatív sorrendje hu08-vc-0101 > hu08-vc-6780 > hu08-mc-0131 > hu08-mc-6121 > hu08-mc-3906 > hu08-MalPeg-0131 > hu08-MalPeg-6121 > hu08-MalPeg-3906 > hu08-mc-8261. A 3 mg/kg dózisszintnél mind a hu08-vc-0101 és hu08-mc-3377 antitumor hatást mutat, míg a vc-0101 vagy mc-3377 konjugált nem-kötő antitest (huIgG8,84) nem mutat hatást, és hasonlít a hordozó kontrollhoz.

6. Táblázat

anti-IL-13R α 2 ADC-k hatékonysága PC3MM2 xenograftban

ADC	Dózis (mg/kg) Q4dx4	PC3MM2 xenograft, tumortérfogat (mm ³ +/- SEM)							
		-1. Nap	3. Nap	8. Nap	16. Nap	20. Nap	30. Nap	42. Nap	52. Nap
Hordozó	0	638 ± 27	1149 ± 82	1707 ± 133	GT	GT	GT	GT	GT
hu08-MalPeg-3906	2	642 ± 36	1036 ± 60	1176 ± 51	GT	GT	GT	GT	GT

ADC	Dózis (mg/kg) Q4dx4	PC3MM2 xenograft, tumortérfogat (mm ³ +/- SEM)							
		-1. Nap	3. Nap	8. Nap	16. Nap	20. Nap	30. Nap	42. Nap	52. Nap
hu08-mc-8261	2	642 ± 51	1088 ± 121	1429 ± 158	GT	GT	GT	GT	GT
hu08-mc-0131	2	637 ± 44	1004 ± 73	778 ± 83	GT	GT	GT	GT	GT
hu08-MalPeg- -6121	2	638 ± 36	947 ± 85	1000 ± 126	GT	GT	GT	GT	GT
hu08-MalPeg- -0131	2	649 ± 39	1085 ± 54	1040 ± 88	GT	GT	GT	GT	GT
hu08-vc-0101	2	646 ± 36	899 ± 54	557 ± 49	243 ± 28	201 ± 20	113 ± 17	207 ± 49	532 ± 151
hu08-vc-6780	2	641 ± 28	850 ± 100	652 ± 54	279 ± 55	217 ± 45	230 ± 133	GT	GT
hu08-mc-6121	2	636 ± 37	909 ± 63	821 ± 93	GT	GT	GT	GT	GT
hu08-mc-3906	2	637 ± 26	875 ± 48	806 ± 70	GT	GT	GT	GT	GT
hu08-MalPeg- -8261	2	645 ± 34	991 ± 71	1220 ± 115	GT	GT	GT	GT	GT
hu08-vc0101	3	339 ± 18	433 ± 45	38 ± 14	6 ± 6	110 ± 110	230 ± 230	GT	GT
hu08-mc3377	3	337 ± 21	385 ± 36	41 ± 12	0 ± 0	78 ± 36	346 ± 147	616 ± 243	902 ± 364
huIgG8,84- -vc0101	3	365 ± 22	581 ± 47	1017 ± 168	GT	GT	GT	GT	GT
huIgG8,84- -mc3377	10	328 ± 27	459 ± 63	295 ± 121	544 ± 258	GT	GT	GT	GT

GT= a csoportot lezárjuk túl nagy tumor méret miatt

Anti-Notch ADC *in vitro* és *in vivo* vizsgálatai

Anti-Notch antitestek és ADC-k

A hu28 és hu75 humanizált antitestek és a ch28 és ch75 patkány-humán kíméra antitestek specifikusan kötődnek a Notch receptorhoz. A hu28 és hu75 aminosav és nukleotid szekvenciát a 7. táblázat mutatja. A Kabat CDR részek alá vannak húzva.

7. Táblázat

Humanizált anti-Notch antitestek aminosav és nukleotid szekvenciája

SEQ ID NO.	LEÍRÁS	SZEKVENCIA
15	hu28 nehézlánc variábilis régió aminosav szekvencia (CDR részek aláhúzva).	EVQLVPSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYGMTWVRQAPKRL FWVAYISSGSNYIYYAEAVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAFDT AVYYCARRQPEVLDAWGQGLTVTVSS
16	hu28 nehézlánc aminosav szekvencia (CDR részek aláhúzva).	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYGMTWVRQAPKRL FWVAYISSGSNYIYYAEAVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAFDT AVYYCARRQPEVLDAWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHITCPCPA PELLGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVIINAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKK VSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRLEMTENQVSVTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQKQGNVFSCSVMHFALHNHYTQKSLSLSPG
17	hu28 nehézlánc nukleotid szekvencia	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGG GGGCTCCCTGAGACTCTCCCTGTGCAGCCCTCGGATTCACTTTCAG GGACTATGGAAATGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTGGCTATATTAGTAGTGGTAGCAATTACATCTATT ATGCAGAAAGCGGTGAAGGCGGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACTCACTTATCTGCAGAAATGAACAGCTGAGAGCCGA GGACACGACCTGGTATTACTGTGCGAGAGAGGAGGCGTTGTGTTT GGATGCCCTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACTGCTCTCTCAGGCTC GACCAAGGGGCCATCGGTCTTCCCTGGCACCTCTCTCAAGAG CACCTCTGGGGGACACAGCGGCCCTGGGCTGCTGTCTCAAGGACT ACTTCCCGAAGCCGGTGACGGGTCTGTGGAATCAAGGCGCCCTGA CCAGCGGCTGACACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCTGCCCCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTGTGACAAAAC TCACACATGCCCCACCGTGGCCAGCAGCTGAATCTGGGGGGAC GTGAGTCTTCTCTTCCCTCCCAAAACCCAGGACACCTCATGAT CTCCCGAGCCCTGACGTCACATGCGTGGTGTGGACGTGAGCC ACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAGCCGGGGAGGAGCAGTACA ACAGCACGTACCTGTGTGTGTCAGCTCTCACCCTCTGACCAAG ACTGGCTGAAATGCCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAACAA GCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGG AGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCTGTGCAAA GGCTTCTATCCCAAGGACATCGCCGTGAGTGGGAGAGCAATGG GCAGCCCGAAGAACTACAAAGAACGCTCTCCCTGCTGACT CCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCTGGGACAAGA GCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCC CGGT
18	hu28 könnyűlánc variábilis régió aminosav szekvencia (CDR részek aláhúzva).	DIQMTQSPSSLSASVGRVYITCKASQSYNRYLHWYQQKPGKAPKLL DYNANGLQTFVPSRFSQSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLOHRTWE DFGGGTKEIK
19	hu28 könnyűlánc aminosav szekvencia (CDR részek aláhúzva).	
	Humán kappa konstans régió	

SEQ ID NO.	LEÍRÁS	SZEKVENCIA
		DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCASQSIINRYLIHWYQQKPKGRAPKIL IYNANGLQTGVPSRFSGSGSDTFTLTISSLQPHDEATYYCLOHNTWE DITGGGTRKVEIKRTVAAPSVHFFPPSDEQLKSGTASVYVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQISKDSYSTLSLSTLTLSKADYERH KYYACIVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
20	hu28 könnyűlánc nukleotid szekvencia	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCACTCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGC AAAGCAAATCAAGTATTAA CAGGTACTTACACTGGTATCAGCAGAAACCAAGGAAAAGCCCTA AGCTCCTGATCTATAATGCCAAACGGTTTGC AAACGGGGTCCAT CAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAAGATTTGCAACTTACTACTGTTTGC AGCATAATACGTGGCCCGACACGTTTGGCCGAGGGACCAAGGTG GAGATCAAACGGACCGTGGCCGCTCTTCCGTGTTCATCTTCCCC CCTTCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCCTCTGTGGTGTGT CTGCTGAACAACCTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA GTTGGAAACAACGCTCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGGAGTCTGTGA CCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCTCTACCC TGACCCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCC TGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCTCTCTGTGACCAAGTCC TTCAACCGGKCGAGTCC
21	hu75 nehézlánc variábilis régió aminosav szekvencia (CDR részek aláhúzva).	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYAFTDYWMTWVRQAPGKGL FWVAEISPNSSGGTNNFEEKKGRFTISVDNAKNSLYLQMNSLKAEDT AVYYCARQGEIRYNWEAYWCGGTLTVTSS
22	hu75 nehézlánc aminosav szekvencia (CDR részek aláhúzva).	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYAFTDYWMTWVRQAPGKGL FWVAEISPNSSGGTNNFEEKKGRFTISVDNAKNSLYLQMNSLRAPDT AVYYCARQGEIRYNWEAYWCGGTLTVTSSASTGQPSVFLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYICNVMIKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISKPEVTQCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEYIINAKTEPREQYNSTYRVVSVLTVLIHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPRELPQVYTLPPSRELMTEKNQVSLT LVKGFYPSTDAVEWESNIGOPENNYKTIPTPVLDSDGSPFLYSKLTVDK SRWQQGNVFPSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
23	hu75 nehézlánc nukleotid szekvencia	

SEQ ID NO.	LEÍRÁS	SZEKVENCIA
		GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGG GGGTTCCCTGAGACTCTCTGTGACAGCTCTGGTATATGCAATTAC TGACTACTGGATGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGC TGGAGTGGGTGGCCGAAATTTCTCTTAACAGTGGTGGTACTAACT TCAATGAAAAGTTCAAGGGCCGATTACCATCTCCGTTGACAACG CCAAGAATCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCTTGAAGCCGAG GACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGAAATCCGTTACAA TTGGTTTGGCTTACTGGGGCCAGGGAAACCTGGTCAACCGTCTCTC AGCGTCGACCAAGGGGCCATCGGTCTCCCCCTGGCAGCTCCCTC CAAGAGCACTCTGGGGGCAAGCGGGCTGGGCTGGCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGCTGTCTGGGAACCTCAGGC GCCCCGACCAGCGGCTGGCACACCTCCCCGGCTGTCTTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAAGCGTGGTGACCGTCCCTCCAGC AGCTTGGGCAACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAAATCTTGTG ACAAAACCTACACATGCCCCACCGTGGCCAGCAGCTGAACCTCCTGG GGGGACCGTCACTCTCTCTCTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCC TCATGATCTCCCCGACCTCTGAGCTCACATCTCTGTGTGTGGAGC TGAGGCCACGAAGACCTTGAGCTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCTTGGAGGTGGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGC AGTACAACAGCACGTACCGTGTGTGTCAGCGTCCCTCAGCTCTCTG ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGCTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGC CAAAAGGCAAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCAT CCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTACAGCTGACCTGGCTGT GTCAAAGGCTTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG CAATRKKCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCTCTCCCTGTG TGGACTCCGACGGCTCTCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGG ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTCTCATGCTCCCTGT ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCTCTCT CCTGTCCCCGGGT
24	hu75 könnyűlánc variábilis régió aminosav szekvencia (CDR részek aláhúzva).	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCKASONVGNINIAWYQKPKAPKL LIYYASNRYTOVPSRFSQSGYGTDFTLTISSLOPEDFATYYCORLYNS PETFGGGTKVEIK
25	hu75 könnyűlánc aminosav szekvencia (CDR részek aláhúzva). Humán kappa konstans régió	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCKASONVGNINIAWYQKPKAPKL LIYYASNRYTGVPSPRFSQSGYGTDFTLTISSLOPEDFATYYCORLYNS PETFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSTLTLSKADYER HKVYACHVTHQGLSSPYTKSFNRGEC
26	hu75 könnyűlánc nukleotid szekvencia	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCAACCATCACTTGC AAGGCAAGTCAGAATGTGGG TAATAATATAGCCTGGTATCAAGCAGAAACAGGGAAGGCCCTA AGCTCCTGATCTATTATGCACTTAACCGGTACACTGGGGTCCCAT CAAGGTTCACTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCAACCA TCAGCACTCTGCAACCTGAAGATTTGCACTTACTACTGTCAAGC GTCTTTIACAATTCTCCATTCACTTCTGCGGAGGGACCAAGGTGG AGATCAAACGGACCTGGGCCCTCTCTCCGTGTTCATCTTCCCCC CTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCAACCGCTCTGTGGTGTGTG TGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCACTGGGAG GTGGACAACGCTCTGCAGTCTGGCAACTCCAGGAGTCTGTGACC GAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCTCTCTCTCTACCTGT ACCTGTCCAAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTGT TGAGGTGACCCACAGGGCTGTCTCTCTCTGTGACCAAGTCTCT CAACCGGGGCGAGTGC

hu28 és hu75 humanizált anti-Notch antitesteket és ch28 és ch75patkány-humán kiméra anti-Notch antitesteket különböző jelen találmány szerinti linker-payload kombinációkkal kombinálunk a

8. táblázatban megadott módon. Az antitest-hatóanyag konjugátumokat a jelen találmány szerinti eljárásokkal állítjuk elő.

8. Táblázat

Anti-Notch ADC-k

ADC linker-payload #	Megfelelő ADC nomenklatúra
Notch-28-v1010-hG1-(C)_mcValCitPABC-#54	hu28-vc0101
Notch-28-v1010-hG1-(C)_mcValCitPABC-#112	hu28-vc6780
Notch-75-v1913-hG1-(C)_mcValCitPABC-#54	hu75-vc0101
Notch-75-v1913-hG1-(C)_mcValCitPABC-#112	hu75-vc6780
Notch-28-cG1-(C)_mcValCitPABC-#54	ch28-vc0101
Notch-28-cG1-(C)_mcValCitPABC-#112	ch28-vc6780
Notch-28-cG1-(C)_mc-#54	ch28-mc0101
Notch-28-cG1-(C)_mc-0#118	ch28-mc0131
Notch-28-cG1-(C)_mc-#115	ch28-mc3377
Notch-28-cG1-(C)_mc-#69	ch28-mc8261
Notch-28-cG1-(C)_MalPeg6C2-0#118	ch28-MalPeg6C2-0131
Notch-28-cG1-(C)_MalPeg6C2-#69	ch28-MalPeg6C2-8261
Notch-28-cG1-(C)_mc-0#118	ch28-me0131
Notch-28-cG1-(C)_m(H2O)c-0#118	ch28-m(H2O)c-0131
Notch-75-cG1-(C)_mcValCitPABC-#54	ch75-vc0101
Notch-75-cG1-(C)_mcValCitPABC-#112	ch75-vc6780
Notch-75-cG1-(C)_mc-0#118	ch75-mc0131
Notch-75-cG1-(C)_mc-#115	ch75-mc3377
Notch-75-cG1-(C)_MalPeg6C2-0#118	ch75-MalPeg6C2-0131
Notch-75-cG1-(C)_MalPeg6C2-#69	ch75-MalPeg6C2-8261
Notch-75-cG1-(C)_mc-0#118	ch75-me0131
Notch-75-cG1-(C)_m(H2O)c-0#118	ch75-m(H2O)c-0131
huNeg8,8-(C)_mcValCitPABC-#54	huNeg8,8-vc0101
huNeg8,8-(C)_mcValCitPABC-#112	huNeg8,8-vc6780
huNeg8,8-(C)_mc-0#118	huNeg8,8-mc0131
huNeg8,8-(C)_mc-#115	huNeg8,8-mc3377
huNeg8,8-(C)_mc-0#118	huNeg8,8-me0131
huNeg8,8-(C)_MalPeg6C2-#69	huNeg8,8-MalPeg6C2-8261
ch2H6-(C)_mc-#69	ch2H6-mc8261

anti-Notch ADC-k *in vitro* citotoxicitás vizsgálatai

Az anti-Notch ADC-k hatásait vizsgáltuk 1) olyan sejtvonalakon, amelyek endogén módon expresszálnak Notch proteint: HCC2429 (tüdőrák), OVCAR3 (petefészekrák) és MDA-MB-468 (mellrák) komponenseket, 2) olyan sejtvonalakon, amelyek Notch proteint: fokozott expresszáására vannak módosítva MDA-MB-468/hNotch és U2OS/hNotch, és 3) egy negatív kontroll sejtvonalon (SW900), MTS sejt életképesség indikátor (Promega, Madison, WI) alkalmazásával. Ezeket a sejtvonalakat az anti-Notch ADC-k növekvő koncentrációja mellett tenyésztjük, amelyek hu28 és hu75 humanizált anti-Notch antitesteket és ch28 és ch75 patkány-humán kiméra anti-Notch antitesteket tartalmaznak, különböző, a jelen találmány szerinti linker-payload kombinációkkal konjugálva. Az anti-Notch-ADC-k specifikusságának ellenőrzésére nem-célzott kontroll-ADC-ket (huNeg8,8-ADC-k vagy ch2H6-ADC-k) is vizsgáltunk ugyanezen a sejtvonalakon. Négy nap elteltével valamennyi tenyészet életképességét mérjük. Az IC_{50} értékeket logisztikus nem-lineáris regresszióval számoljuk és ng Ab/ml értékben fejezzük ki. Számoljuk tovább a hatóanyag/antitest arányt (DAR).

A 9. táblázat humanizált anti-Notch ADC kezelések IC_{50} értékét (ng Ab/ml) mutatja. A HCC2429 és MDA-MB-468/hNotch sejtvonalakon két párhuzamos ismétlést mérünk. Az adatok igazolják, hogy a különböző linker-payload konjugált humanizált anti-Notch ADC-k hatékonyak és kiváltják a sejtpusztulást a Notch-t expresszáló és túl-expresszáló HCC2429, OVCAR3, MDA-MB-468, MDA-MB-468/hNotch, U2OS/hNotch rákos sejtvonalakban, de nem hatnak a Notch expresszálást nem mutató SW900 negatív kontroll sejtvonalra. A nem-célzott kontroll-ADC-k esetén hiányzik a potenciál (LP) és ezért IC_{50} érték nem generálható, vagy minimális hatást mutatnak a legnagyobb vizsgált dózisonál is. Azokat az anti-Notch ADC-ket, amelyeknél az IC_{50} érték nagyobb, mint a kontroll-ADC-k IC_{50} értéke, *in vitro* hiányos potenciájúnak minősítjük, és LP jellel azonosítjuk.

9. Táblázat

Humanizált anti-Notch ADC-k IC_{50} értékei (ng Ab/ml)

ADC	DAR	IC_{50} (ng Ab/ml) $\pm$ S.E.M.							
		HCC2429		OVCAR3	MDA-MB-468	MDA-MB-468/hNotch		U2OS/hNotch	SW900
hu28-vc0101	3,9	473	2940	306	6545	3,2	3	1330	LP
hu75-vc0101	3,8	611	3295	515	7001	37	36	523	LP
huNeg8,8-vc0101	3,7	18417	23978	3770	LP	5122	LP	LP	23379
hu28-vc6780	3,9	148	2050	17	LP	1,3	3	LP	LP
hu75-vc6780	4,2	214	630	254	LP	26	25	LP	LP
huNeg8,8-vc6780	4,2	LP	LP	9238	LP	LP	LP	LP	LP

A 10. táblázat patkány-humán kiméra anti-Notch ADC kezelések IC_{50} értékét (ng Ab/ml) mutatja. A kísérleteknél 2-4 párhuzamos ismétlést végeztünk, és átlagos IC_{50} értékeket számoltunk az átlag standard szórásával (S.E.M.). Az adatok igazolják, hogy a patkány-humán kiméra anti-Notch ADC-k különböző linker-payload konjugátumokkal aktívak és kiváltják a sejtpusztulást HCC2429, OVCAR3, MDA-MB-468, MDA-MB-468/hNotch, U2OS/hNotch Notch expresszáló és túl-expresszáló rákos sejtvonalakban. A nem-célzott kontroll-ADC-knél hiányzik a potenciál (LP), és ezért IC_{50} érték nem generálható, vagy minimális hatást mutatnak a legnagyobb vizsgált dózisban is. Azokat az anti-Notch ADC-ket, amelyeknél az IC_{50} érték azonos vagy nagyobb, mint a kontroll ADC-k IC_{50} értéke, in vitro hiányos potenciájúnak minősítettük és LP jellel azonosítjuk.

10. Táblázat

Patkány-humán kiméra anti-Notch ADC-k IC_{50} érték (ng Ab/ml) (nd= nincs adat)

ADC	DAR	IC_{50} (ng Ab/ml) $\pm$ S.E.M.				
		HCC2429	OVCAR3	MDA-MB-468	MDA-MB-468/hNotch	U2OS/hNotch
ch28-mc8261	3,7	LP	nd	12147 $\pm$ 4806,4	nd	nd
ch2H6-mc8261	4,1	LP	nd	LP	nd	nd
ch28-MalPeg6C2-8261	4,3	LP	nd	83 $\pm$ 35,5	nd	nd
ch75-MalPeg6C2-8261	3,8	LP	nd	4255 $\pm$ 2375	nd	nd
huNeg8,8-MalPeg6C2-8261	4,1	LP	nd	LP	nd	nd
ch28-mc0131	3,4	251 $\pm$ 77,5	6 $\pm$ 1,0	35 $\pm$ 18,5	nd	3 $\pm$ 0,5
ch75-mc0131	3,3	671 $\pm$ 406,5	289	8202 $\pm$ 2773,0	nd	19
huNeg8,8-mc0131	3,9	Nd	LP	LP	nd	LP
ch28-mc0131	3,9	30	8 $\pm$ 2,0	24 $\pm$ 14,0	nd	3 $\pm$ 1,15
ch75-mc0131	3,5	Nd	nd	259	nd	nd
huNeg8,8-mc0131	3,7	Nd	LP	LP	nd	LP
ch28-mc3377	3,7	LP	14 $\pm$ 5,5	27 $\pm$ 11,3	nd	3 $\pm$ 0,5
ch75-mc3377	3,7	Nd	nd	560	nd	nd
huNeg8,8-mc3377	3,6	Nd	LP	LP	nd	LP
ch28-MalPeg6C2-0131	4,1	LP	10 $\pm$ 2,0	10 $\pm$ 1,0	nd	3 $\pm$ 0,85
ch28-vc0101	3,8	3230 $\pm$ 1116,5	635	5443 $\pm$ 2630,9	4 $\pm$ 0,5	95 $\pm$ 18,2
ch75-vc0101	2,7	2112 $\pm$ 826,0	LP	4064 $\pm$ 1793,9	24 $\pm$ 4,0	LP
huNeg8,8-vc0101	3,7	15341	LP	4523 $\pm$ 2789,5	8833	LP
ch28-vc6780	4,1	324 $\pm$ 78,9	90 $\pm$ 48,5	4407 $\pm$ 2128,2	3 $\pm$ 0,5	LP

ADC	DAR	IC ₅₀ (ng Ab/ml) ± S.E.M.				
		HCC2429	OVCAR3	MDA-MB-468	MDA-MB-468/hNotch	U2OS/hNotch
ch75-vc6780	2,8	1004±177,0	922	6873±4230,0	21±3,5	LP
huNeg8,8-vc6780	4,1	LP	LP	LP	LP	LP

***In vivo* humán tumor xenograft modell anti-Notch ADC-kkel**

hu28 és hu75 humanizált anti-Notch antitesteket, valamint ch28 és ch75 patkány-humán kiméra anti-Notch antitesteket különböző linker-payload kombinációkkal konjugáltunk, és 37622A1 nem-kissejtes tüdőrák (NSCLC), HCC2429 tüdőrák, MDA-MB-468 mellrák és N87 gyomorrák xenograft modellben vizsgálunk. Minden leírt modellnél első dózist adagolunk a 0. napon. A tumorok méretét hetente legalább egyszer lemérjük, és az alábbi egyenlettel számoljuk a térfogatot: tumortérfogat (mm³) = 0,5 x (tumor szélesség²)(tumor hossz). Minden vizsgálati csoportnál, amelyek maximum 10 állatot és minimum 6 állatot tartalmaznak, számoljuk az átlagos tumortérfogatot (± S.E.M.).

A. 37622A1 NSCLC xenograft

Immunhiányos egerekben vizsgáljuk anti-Notch ADC-k hatását megfelelő eljárásokkal előállított, frissen kimetszett 37622A1 NSCLC tumorok fragmenseiből stabilizált (Asterand) humán tumor xenograft *in vivo* növekedésére. A betegektől származó 37622A1 NSCLC xenograftokat fragmensként szubkután fecskendezzük be *in vivo* állatokról állatokra csupasz (Nu/Nu) nőstény egerekkel. Amikor a tumorok elérik a 150 - 300 mm³ térfogatot, az állatokat osztályozzuk a különböző kezelési csoportoknál egységes tumorméret biztosításához. A 37622A1 NSCLC modellt intravénásan adagoljuk minden 4. nap négyszer (Q4dx4) PBS hordozóval, humanizált anti-Notch ADC-vel, kontroll huNeg-8.8 ADC-vel és ciszplatinnal a 11. táblázatban megadott módon.

A ciszplatin egy platina-alapú rák ellenes szer, rák kezelésében alkalmazzák, és elfogadott terápiás kezelésnek minősül. A ciszplatin keresztkötéseket képez a DNS-sel, és ezáltal apoptózist vált ki és gátolja a sejt növekedést. Az adatok igazolják, hogy a hu28-vc0101, hu28-vc6780, hu75-vc0101 és hu75-vc6780 anti-Notch ADC-k gátolják a 37622A1 NSCLC xenograftok növekedését. Az adatok igazolják továbbá, hogy az anti-Notch ADC-k tumor növekedésre gyakorolt gátló hatása erősebb, mint a kontroll huNeg8.8-ADC-k esetén. Emellett az adatok igazolják, hogy anti-Notch ADC-k tumor növekedésre gyakorolt gátló hatása nagyobb, mint a ciszplatin hatása, ami arra utal, hogy a hatás nagyobb, mint a platina-alapú szokásos kemoterápiás szeré.

11. Táblázat

anti-Notch ADC-k hatása 37622A1 NSCLC xenograftokban

	37622A1 NSCLC xenograft, tumortérfogat (mm ³ ± SEM)							
	PBS	hu28- -vc0101	hu28- -vc6780	hu75- -vc0101	hu75- -vc6780	huNeg-8.8- -vc0101	huNeg-8.8- -vc6780	Ciszplatin
Dózis mg/kg	0	3	10	3	10	3	10	5
-1. NAP	187 ±10	186 ±13	182 ±16	185 ±17	183 ±17	184 ±18	182 ±17	185 ±11
4. NAP	227 ±19	202 ±16	176 ±13	200 ±16	205 ±23	225 ±17	226 ±26	226 ±15
7. NAP	279 ±24	202 ±15	176 ±19	227 ±16	195 ±22	274 ±18	265 ±28	280 ±29
11. NAP	371 ±42	130 ±11	122 ±10	175 ±20	147 ±23	309 ±26	246 ±30	301 ±34
14. NAP	419 ±49	119 ±11	95 ±7	156 ±19	118 ±18	303 ±26	277 ±41	345 ±47
18. NAP	516 ±63	71 ±6	65 ±6	112 ±16	93 ±14	298 ±28	219 ±31	309 ±37
21. NAP	562 ±65	55 ±6	56 ±6	122 ±27	98 ±20	320 ±41	218 ±42	373 ±50
25. NAP	610 ±78	49 ±6	51 ±6	137 ±33	93 ±24	315 ±52	264 ±52	401 ±58
28. NAP	624 ±94	41 ±7	51 ±8	161 ±53	99 ±26	358 ±61	246 ±51	446 ±64
32. NAP	817 ±99	42 ±13	72 ±15	175 ±52	165 ±45	398 ±64	332 ±77	482 ±62
35. NAP	900 ±104	42 ±11	92 ±21	271 ±79	229 ±59	487 ±79	384 ±94	587 ±80
39. NAP	960 ±117	62 ±26	120 ±31	319 ±103	294 ±78	569 ±102	431 ±114	591 ±83
42. NAP	931 ±108	75 ±34	151 ±37	357 ±113	318 ±71	590 ±101	495 ±128	612 ±92
46. NAP	1037 ±102	92 ±44	172 ±47	431 ±137	412 ±106	743 ±133	610 ±165	723 ±119
49. NAP	1119 ±120	120 ±63	248 ±62	519 ±135	521 ±132	810 ±121	718 ±202	853 ±139
53. NAP	1345 ±158	144 ±67	339 ±93	678 ±195	629 ±162	989 ±146	848 ±251	970 ±193
56. NAP	1485 ±185	126 ±51	376 ±100	818 ±251	808 ±196	1149 ±191	776 ±184	1215 ±231
60. NAP	1691 ±220	180 ±85	503 ±138	710 ±162	917 ±209	1287 ±194	964 ±232	1428 ±273

	37622A1 NSCLC xenograft, tumortérfogat (mm ³ ± SEM)							
	PBS	hu28- -vc0101	hu28- -vc6780	hu75- -vc0101	hu75- -vc6780	huNeg-8.8- vc0101	huNeg-8.8- vc6780	Ciszplatin
Dózis mg/kg	0	3	10	3	10	3	10	5
63. NAP	1736 ±193	223 ±111	604 ±160	824 ±191	917 ±147	1503 ±227	1097 ±254	-
67. NAP	-	296 ±152	888 ±272	938 ±202	1116 ±173	1600 ±251	1167 ±260	-
70. NAP	-	312 ±162	773 ±235	953 ±209	1181 ±203	-	1352 ±305	-
74. NAP	-	331 ±160	881 ±264	-	-	-	-	-
77. NAP	-	422 ±210	1029 ±325	-	-	-	-	-
81. NAP	-	510 ±248	-	-	-	-	-	-
84. NAP	-	622 ±322	-	-	-	-	-	-

B. HCC2429 tüdő xenograft

Hasonló in vivo vizsgálatokat végzünk HCC2429 tüdőrák sejtvonallal a fent leírtakkal azonos módon. A xenograft kialakításához csupasz (Nu/Nu) nőstény egereknek szubkután $3,5 \times 10^6$ HCC2429 sejteket ültetünk be 50% Matrigel-ben (BD Biosciences) felvéve. Amikor a tumorok elérik a 200 - 400 mm³ térfogatot, a tumorokat osztályozzuk a különböző kezelési csoportoknál egységes tumortömeg biztosításához. A HCC2429 tüdőmodellt humanizált anti-Notch ADC-kkel és kontroll huNeg-8.8 ADC-kkel kezeljük intravénásan Q4dx4 modell szerint PBS hordozóban, a 12. és 13. táblázatokban megadott dózisokkal. Az adatok igazolják, hogy a hu28-vc0101, hu28-vc6780, hu75-vc0101 és hu75-vc6780 anti-Notch ADC-k gátolják a HCC2429 tüdő xenograft növekedését dózisfüggő módon. Az adatok igazolják továbbá, hogy az anti-Notch ADC-k hatékonyabban gátolják a tumor növekedését, mint a kontroll huNeg8.8-ADC-k a vc0101 linker-payloaddal ellátott anti-Notch ADC-k 1 és 3 mg/kg dózisa esetén, és a vc6780 linker-payloaddal ellátott anti-Notch ADC-k 3 és 10 mg/kg dózisa esetén. Emellett az adatok igazolják, hogy a hu28-vc0101 3 mg/kg dózisa hatékonyabb, mint a hu28-vc6780 10 mg/kg dózisa.

12. Táblázat

anti-Notch-vcO 101 ADC-k hatása HCC2429 tüdő xenograft esetén

	HCC2429 tüdő xenograft, tumortérfogat (mm ³ +/- SEM)										
	PBS	hu28-vc0101				hu75-vc0101			huNeg-8.8-vc0101		
Dózis mg/kg	0	3	1	0,3	3	1	0,3	3	1	0,3	
-1. NAP	245 ±24	245 ±23	246 ±26	246 ±30	245 ±28	246 ±23	247 ±29	244 ±30	245 ±33	246 ±27	
1. NAP	529 ±52	548 ±52	532 ±36	528 ±50	498 ±39	548 ±37	524 ±66	482 ±59	519 ±72	514 ±50	
3. NAP	742 ±73	606 ±78	757 ±68	733 ±78	498 ±44	753 ±93	713 ±74	695 ±91	756 ±	724 ±73	
6. NAP	1205 ±120	723 ±101	1095 ±119	1112 ±132	469 ±70	1096 ±146	1078 ±74	1075 ±132	1144 ±100	1207 ±100	
8. NAP	1720 ±181	696 ±100	1324 ±173	1617 ±172	407 ±71	1428 ±200	1499 ±115	1404 ±183	1598 ±133	1683 ±165	
10. NAP	2312 ±197	620 ±90	1606 ±250	2027 ±233	370 ±81	1611 ±189	1830 ±120	1735 ±253	1974 ±185	2163 ±260	
13. NAP	3235 ±120	543 ±92	1717 ±223	2642 ±297	273 ±69	1803 ±208	2408 ±226	2162 ±376	2676 ±346	2589 ±287	
15. NAP	-	512 ±111	1865 ±263	-	298 ±88	1871 ±232	-	-	-	-	
17. NAP	-	442 ±114	2228 ±333	-	250 ±77	1948 ±228	-	-	-	-	
20. NAP	-	428 ±144	-	-	177 ±44	-	-	-	-	-	
23. NAP	-	405 ±149	-	-	160 ±35	-	-	-	-	-	
27. NAP	-	422 ±164	-	-	174 ±51	-	-	-	-	-	
30. NAP	-	394 ±182	-	-	196 ±72	-	-	-	-	-	
34. NAP	-	505 ±236	-	-	295 ±121	-	-	-	-	-	
37. NAP	-	606 ±283	-	-	433 ±179	-	-	-	-	-	
41. NAP	-	750 ±361	-	-	606 ±259	-	-	-	-	-	
45. NAP	-	872 ±415	-	-	836 ±359	-	-	-	-	-	
49. NAP	-	558 ±303	-	-	732 ±350	-	-	-	-	-	
52. NAP	-	571	-	-	-	-	-	-	-	-	

	HCC2429 tüdő xenograft, tumortérfogat (mm ³ +/- SEM)									
	PBS	hu28-vc0101			hu75-vc0101			huNeg-8.8-vc0101		
Dózis mg/kg	0	3	1	0,3	3	1	0,3	3	1	0,3
		±310								
56. NAP	-	704 ±399	-	-	-	-	-	-	-	-

13. Táblázat

anti-Notch-vc6780 ADC-k hatása HCC2429 tüdő xenograft esetén

	HCC2429 tüdő xenograft, tumortérfogat (mm ³ ± SEM)									
	PBS	hu28-vc6780			hu75-vc6780			huNeg-8.8-vc6780		
Dózis mg/kg	0	10	3	1	10	3	1	10	3	1
-1. NAP	245 ±28	244 ±22	245 ±24	245 ±27	244 ±19	246 ±30	245 ±16	244 ±22	244 ±26	245 ±20
1. NAP	398 ±50	369 ±31	379 ±45	400 ±66	407 ±43	403 ±51	418 ±34	429 ±56	427 ±49	402 ±53
3. NAP	701 ±102	318 ±31	493 ±65	579 ±113	339 ±36	526 ±74	629 ±65	619 ±62	689 ±83	655 ±97
5. NAP	949 ±140	228 ±28	609 ±82	826 ±191	251 ±33	615 ±98	916 ±97	808 ±101	965 ±114	837 ±117
7. NAP	1345 ±200	172 ±22	638 ±86	1023 ±259	225 ±24	615 ±115	1164 ±131	1072 ±154	1380 ±136	1099 ±172
10. NAP	2045 ±356	143 ±22	784 ±115	1439 ±398	198 ±24	717 ±129	1705 ±184	1452 ±210	2082 ±192	1722 ±363
12. NAP	-	134 ±20	883 ±132	1442 ±487	166 ±22	807 ±130	2029 ±270	1673 ±290	2701 ±228	1586 ±337
14. NAP	-	115 ±16	895 ±175	-	150 ±22	831 ±145	2294 ±287	1809 ±314	-	-
17. NAP	-	127 ±18	1105 ±253	-	158 ±32	1017 ±178	-	-	-	-
20. NAP	-	149 ±27	1219 ±311	-	164 ±48	1297 ±231	-	-	-	-
24. NAP	-	206 ±60	1618 ±468	-	261 ±89	1813 ±343	-	-	-	-
27. NAP	-	290 ±100	-	-	316 ±135	1970 ±462	-	-	-	-
31. NAP	-	378 ±150	-	-	438 ±201	-	-	-	-	-
34. NAP	-	551	-	-	423	-	-	-	-	-

HCC2429 tüdő xenograft, tumortérfogat (mm ³ ± SEM)										
	PBS	hu28-vc6780			hu75-vc6780			huNeg-8.8-vc6780		
Dózis mg/kg	0	10	3	1	10	3	1	10	3	1
		±244			±177					
38. NAP	-	718 ±332	-	-	504 ±203	-	-	-	-	-
42. NAP	-	1011 ±504	-	-	655 ±266	-	-	-	-	-
46. NAP	-	-	-	-	793 ±320	-	-	-	-	-
49. NAP	-	-	-	-	901 ±351	-	-	-	-	-
53. NAP	-	-	-	-	1228 ±472	-	-	-	-	-

A HCC2429 tüdő modellt patkány-humán kiméra anti-Notch ADC-kkel és kontroll huNeg-8.8 ADC-kkel is kezeljük intravénásan Q4dx4 modell szerint PBS hordozóban 5 mg/kg dózisban a 8A ábrán mutatott módon. Az adatok igazolják, hogy a nem lehasítható (mc) és lehasítható (vc) linkerekkel és különböző payload kombinációkkal ellátott anti-Notch ADC-k gátolják a HCC2429 tüdő xenograft növekedését. Emellett az adatok igazolják, hogy a patkány-humán kiméra anti-Notch ADC-k tumornövekedést gátló hatása nagyobb, mint a kontroll huNeg8.8-ADC-k hatása. Emellett az adatok igazolják, hogy a vc0101 linker-payloadot hordozó patkány-humán kiméra anti-Notch ADC-k hatása nagyobb, mint a vizsgált további anti-Notch ADC-k hatása.

C. MDA-MB-468 mell xenograft

Hasonló in vivo kísérleteket végzünk MDA-MB-468 mellrák sejtvonallal a fent leírt módon. Az MDA-MB-468 sejteket háromszoros negatív mellrák (TNBC) bazális-szerű altípusba sorolják, mivel hiányzik az ösztrogén receptor, progeszteron receptor és humán epidermális növekedési faktor receptor 2 (HER2) expressziója (Lehmann, BD és munkatársai, J Clin Invest. 2011;121(7):2750-2767). A xenograftok kialakításához nőstény SCID Hairless Outbred (SHO) egerekben ortotopikálisan 10x10⁶ MDA-MB-468 sejtet implantálunk 50% Matrigel (BD Biosciences) mellett az emlő zsírpárnájába. Amikor a tumorok elérik a 250 - 450 mm³ térfogatot, a tumorokat osztályozzuk a különböző kezelési csoportoknál egységes tumortömeg biztosításához. Az MDA-MB-468 mellrák modellt humanizált anti-Notch ADC-kkel és kontroll huNeg-8.8 ADC-kkel kezeljük intravénásan Q4dx4 modell szerint PBS hordozóban 14. és 15. táblázatokban megadott dózisokkal. Az adatok igazolják, hogy a hu28-vc0101, hu28-vc6780, hu75-vc0101 és hu75-vc6780 anti-Notch ADC-k hatékonyan gátolják az MDA-MB-468 mell xenograftok növekedését dózisfüggő módon. Emellett az adatok igazolják, hogy az anti-Notch ADC-k hatékonyabban gátolják a tumor növekedését, mint a kontroll

huNeg8.8-ADC-k, a vc0101 linker-payload esetén 1 és 3 mg/kg dózisban, és vc6780 linker-payload esetén 1, 3 és 10 mg/kg dózisban. Emellett az adatok igazolják, hogy 1 mg/kg dózis vc0101 linker-payload konjugált anti-Notch ADC hatékonyabb, mint a 3 mg/kg dózisú vc6780 linker-payloaddal konjugált anti-Notch ADC.

14. Táblázat

anti-Notch-vcO 101 ADC-k hatása MDA-MB-468 mell xenograft esetén

	MDA-MB-468 mell xenograft, tumortérfogat (mm ³ ± SEM)									
	PBS	hu28-vc0101			hu75-vc0101			huNeg-8.8-vc0101		
Dózis mg/kg	0	3	1	0,3	3	1	0,3	3	1	0,3
0. NAP	343 ±12	347 ±15	348 ±22	336 ±19	347 ±20	347 ±22	348 ±21	334 ±23	346 ±16	344 ±19
4. NAP	441 ±24	359 ±24	439 ±21	403 ±28	444 ±28	410 ±32	439 ±31	424 ±29	447 ±32	442 ±19
7. NAP	469 ±32	326 ±27	415 ±25	395 ±38	338 ±20	383 ±33	435 ±27	411 ±26	449 ±20	438 ±23
11. NAP	495 ±28	227 ±27	372 ±34	412 ±42	277 ±22	373 ±33	504 ±38	439 ±36	538 ±23	496 ±37
14. NAP	581 ±35	147 ±20	314 ±27	488 ±45	181 ±19	350 ±40	507 ±30	445 ±29	592 ±47	560 ±36
18. NAP	639 ±43	77 ±10	261 ±33	497 ±55	90 ±12	296 ±33	587 ±44	479 ±42	619 ±42	578 ±36
21. NAP	638 ±46	16 ±8	219 ±41	509 ±60	60 ±9	260 ±49	590 ±55	481 ±34	676 ±46	627 ±30
26. NAP	707 ±41	0 ±0	253 ±61	590 ±66	16 ±10	267 ±59	652 ±64	548 ±41	793 ±54	671 ±56
29. NAP	749 ±59	0 ±0	238 ±64	-	8 ±8	261 ±62	675 ±63	-	819 ±73	669 ±37
32. NAP	812 ±80	0 ±0	266 ±67	-	7 ±7	264 ±67	738 ±70	-	913 ±72	758 ±44
35. NAP	891 ±79	0 ±0	271 ±73	-	0 ±0	326 ±86	821 ±69	-	1023 ±96	848 ±58
39. NAP	892 ±84	0 ±0	310 ±88	-	0 ±0	324 ±81	864 ±74	-	-	884 ±64
42. NAP	1037 ±104	0 ±0	349 ±95	-	0 ±0	381 ±94	997 ±84	-	-	1002 ±55
47. NAP	1173 ±134	0 ±0	394 ±123	-	±0	442 ±69	-	-	-	1145 ±78
50. NAP	-	0 ±0	377 ±118	-	0 ±0	484 ±89	-	-	-	1120 ±67
53. NAP	-	0 ±0	414	-	0 ±0	452	-	-	-	1229

	MDA-MB-468 mell xenograft, tumortérfogat (mm ³ ± SEM)									
	PBS	hu28-vc0101			hu75-vc0101			huNeg-8.8-vc0101		
Dózis mg/kg	0	3	1	0,3	3	1	0,3	3	1	0,3
			±127			±78				±100
56. NAP	-	0 ±0	470 ±128	-	0 ±0	535 ±93	-	-	-	1314 ±120
60. NAP	-	0 ±0	532 ±140	-	0 ±0	603 ±98	-	-	-	-
63. NAP	-	0 ±0	509 ±117	-	0 ±0	-	-	-	-	-
67. NAP	-	0 ±0	611 ±148	-	0 ±0	-	-	-	-	-
70. NAP	-	0 ±0	-	-	0 ±0	-	-	-	-	-

15. Táblázat

anti-Notch-vc6780 ADC-k hatása MDA-MB-468 mell xenograft esetén

	MDA-MB-468 mell xenograft, tumortérfogat (mm ³ ± SEM)									
	PBS	hu28-vc6780			hu75-vc6780			huNeg-8.8-vc6780		
Dózis mg/kg	0	10	3	1	10	3	1	10	3	1
0. NAP	342 ±9	335 ±9	342 ±18	342 ±16	343 ±10	344 ±11	340 ±14	339 ±18	341 ±12	346 ±16
4. NAP	466 ±20	395 ±19	394 ±33	462 ±22	418 ±15	406 ±22	423 ±27	432 ±45	457 ±23	466 ±29
7. NAP	481 ±17	350 ±19	399 ±24	452 ±30	370 ±18	378 ±21	434 ±29	449 ±45	529 ±24	528 ±25
11. NAP	611 ±44	248 ±26	380 ±25	512 ±35	302 ±21	403 ±21	471 ±39	504 ±38	599 ±23	621 ±43
14. NAP	610 ±19	154 ±23	401 ±30	507 ±38	228 ±19	370 ±28	470 ±44	503 ±64	622 ±31	639 ±48
19. NAP	707 ±34	65 ±17	438 ±39	538 ±47	112 ±23	339 ±19	536 ±49	437 ±54	697 ±36	713 ±48
22. NAP	-	25 ±16	414 ±41	551 ±48	52 ±21	360 ±17	552 ±44	415 ±54	-	-
25. NAP	-	26 ±19	491 ±37	575 ±55	63 ±25	381 ±23	597 ±48	421 ±76	-	-
28. NAP	-	15 ±15	497 ±68	654 ±74	64 ±26	443 ±33	660 ±53	451 ±84	-	-
32. NAP		0 ±0	524 ±69	653 ±82	71 ±31	437 ±28	634 ±74	456 ±94		

	PBS	MDA-MB-468 mell xenograft, tumortérfogat (mm ³ ± SEM)								
		hu28-vc6780			hu75-vc6780			huNeg-8.8-vc6780		
Dózis mg/kg	0	10	3	1	10	3	1	10	3	1
35. NAP	-	0 ± 0	-	734 ± 89	85 ± 38	495 ± 33	742 ± 80	541 ± 108	-	-
40. NAP	-	0 ± 0	-	761 ± 99	125 ± 44	535 ± 41	794 ± 87	563 ± 109	-	-
43. NAP	-	0 ± 0	-	816 ± 122	134 ± 42	619 ± 47	878 ± 78	581 ± 120	-	-
46. NAP	-	0 ± 0	-	859 ± 126	143 ± 42	636 ± 38	868 ± 99	617 ± 116	-	-
49. NAP	-	0 ± 0	-	948 ± 178	159 ± 44	723 ± 71	996 ± 109	733 ± 129	-	-
53. NAP	-	0 ± 0	-	1008 ± 192	201 ± 63	795 ± 67	-	758 ± 163	-	-
56. NAP	-	0 ± 0	-	-	211 ± 63	819 ± 77	-	-	-	-
60. NAP	-	0 ± 0	-	-	240 ± 63	976 ± 115	-	-	-	-
63. NAP	-	0 ± 0	-	-	201 ± 57	-	-	-	-	-

Az MDA-MB-468 mell modellt patkány-humán kiméra anti-Notch ADC-kkel és kontroll huNeg-8.8 ADC-kkel is kezeljük intravénásan Q4dx4 modell szerint PBS hordozóban 5 mg/kg dózisban a 8B és 8C ábrán bemutatott módon. Az adatok igazolják, hogy a nem-hasítható (mc) és hasítható (vc) linkereket és különböző payload kombinációkat hordozó patkány-humán kiméra anti-Notch ADC-k gátolják az MDA-MB-468 mell xenograft növekedését. Emellett az adatok igazolják, hogy a patkány-humán kiméra anti-Notch ADC-k hatékonyabban gátolják a tumor növekedését, mint a kontroll huNeg8.8-ADC-k. Emellett az adatok igazolják, hogy a vc0101 linker-payload konjugátumot hordozó patkány-humán kiméra anti-Notch ADC-k hatékonyabbak, mint a többi patkány-humán kiméra anti-Notch ADC-k.

D. N87 gyomor xenograft

Hasonló in vivo kísérleteket végzünk N87 gyomorrák sejtvonallal a fent ismertetett módon. A xenograft kialakításához csupasz (Nu/Nu) nőstény egerekbe szubkután $7,5 \times 10^6$ N87 sejtet implantálunk 50% Matrigel (BD Biosciences). Amikor a tumorok elérik a 250 - 450 mm³ térfogatot, a tumorokat osztályozzuk a különböző kezelési csoportoknál egységes tumortömeg biztosításához. Az N87 gyomor modellt intravénásan Q4dx4 modell szerint PBS hordozóval humanizált anti-Notch ADC-kkel, kontroll huNeg-8.8 ADC-kkel és ciszplatinnal kezeljük a 16. és 17. táblázatban megadott

dózisokkal. Az adatok igazolják, hogy a hu28-vc0101, hu28-vc6780, hu75-vc0101 és hu75-vc6780 anti-Notch ADC-k hatékonyan gátolják az N87 gyomor xenograft növekedését dóziszfüggő módon. Emellett az adatok igazolják, hogy anti-Notch ADC-k; hatékonyabban gátolják a tumor növekedését, mint a kontroll huNeg8.8-ADC-k a vc0101 linker-payload kombinációt hordozó ADC-knél 1, 3, 5 mg/kg dózisban és vc6780 linker-payload kombinációt hordozó ADC-knél 3 és 10 mg/kg dózisokban. Emellett az adatok igazolják, hogy a vc0101 linker-payload kombinációt hordozó ADC-k hatékonyabbak, mint a szokásos ciszplatin terápia és a vc6780 linker-payload kombinációt hordozó ADC-k.

16. Táblázat

anti-Notch-vcO 101 ADC-k hatása N87 gyomor xenograft esetén

	N87 gyomor xenograft, tumortérfogat (mm ³ ± SEM)										
	PBS	hu28-vc0101			hu75-vc0101			huNeg-8.8-vc0101			Ciszplatin
Dózis mg/kg	0	1	3	5	1	3	5	1	3	5	5
0. NAP	327 ±11	321 ±21	326 ±13	321 ±8	321 ±9	324 ±19	320 ±11	327 ±18	324 ±11	321 ±16	328 ±20
4. NAP	526 ±19	369 ±18	339 ±11	344 ±14	392 ±15	362 ±35	315 ±15	437 ±34	478 ±19	423 ±32	414 ±27
7. NAP	706 ±27	429 ±43	302 ±10	272 ±7	417 ±25	303 ±21	246 ±12	584 ±54	625 ±34	512 ±34	520 ±26
11. NAP	854 ±36	304 ±30	182 ±14	152 ±13	331 ±21	174 ±14	156 ±10	702 ±60	716 ±53	501 ±38	501 ±29
14. NAP	887 ±45	282 ±25	191 ±5	155 ±13	305 ±17	172 ±10	151 ±7	822 ±65	823 ±42	549 ±37	637 ±31
18. NAP	1045 ±68	263 ±24	161 ± 7	138 ±11	267 ±17	151 ±10	128 ±6	823 ±73	789 ±33	491 ±51	-
21. NAP	1072 ±76	227 ±23	123 ±15	110 ±9	218 ±23	130 ±5	115 ±7	857 ±78	785 ±35	413 ±50	-
26. NAP	1303 ±140	205 ±32	108 ±16	69 ±16	185 ±24	92 ±14	82 ±10	895 ±126	825 ±62	343 ±63	-
29. NAP	1276 ±139	180 ±30	99 ±14	50 ±13	211 ±37	104 ±16	75 ±12	957 ±126	879 ±72	411 ±89	-
33. NAP	1480 ±183	211 ±43	106 ±17	43 ±14	251 ±53	91 ±18	73 ±12	988 ±180	966 ±98	411 ±89	-
36. NAP	-	215 ±42	122 ±22	52 ±16	272 ±59	86 ±18	85 ±9	884 ±143	1023 ±106	481 ±86	-
39. NAP	-	261 ±54	128 ±23	45 ±14	304 ±72	59 ±16	72 ±13	937 ±167	1142 ±121	535 ±128	-
42. NAP	-	283 ±52	149 ±25	34 ±15	314 ±73	81 ±22	74 ±13	1008 ±179	1240 ±143	596 ±119	-
47. NAP	-	262	105	25	334	80	36 ±8	1061	1380	621	-

N87 gyomor xenograft, tumortérfogat (mm ³ ± SEM)											
	PBS	hu28-vc0101			hu75-vc0101			huNeg-8.8-vc0101			Ciszplatin
Dózis mg/kg	0	1	3	5	1	3	5	1	3	5	5
		±64	±19	±14	±95	±25		±210	±153	±137	
53. NAP	-	302 ±75	104 ±30	29 ±16	393 ±115	86 ±24	69 ±13	-	-	757 ±189	-
62. NAP	-	415 ±111	116 ±47	33 ±18	463 ±155	106 ±35	50 ±15	-	-	690 ±122	-
70. NAP	-	521 ±135	139 ±54	58 ±30	658 ±241	148 ±54	76 ±22	-	-	852 ±150	-

17. Táblázat

anti-Notch-vc6780 ADC-k hatása N87 gyomor xenograft esetén

N87 gyomor xenograft, tumortérfogat (mm ³ ± SEM)									
	PBS	hu28-vc6780			hu75-vc6780			huNeg8,8-vc6780	
Dózis mg/kg	0	10	3	1	10	3	1	10	3
0. NAP	345 ±14	350 ±14	349 ±10	348 ±13	349 ±8	351 ±20	359 ±16	356 ±20	344 ±14
4. NAP	600 ±16	434 ±24	552 ±24	560 ±26	468 ±18	545 ±37	552 ±40	581 ±60	537 ±36
8. NAP	675 ±20	379 ±12	545 ±37	592 ±44	351 ±24	511 ±31	568 ±62	605 ±67	670 ±45
11. NAP	763 ±54	315 ±18	511 ±25	617 ±48	316 ±25	544 ±43	591 ±63	636 ±79	706 ±38
14. NAP	886 ±72	292 ±24	564 ±29	782 ±60	269 ±27	558 ±36	666 ±77	775 ±117	917 ±36
18. NAP	997 ±93	199 ±18	479 ±29	797 ±88	224 ±26	494 ±41	642 ±90	665 ±112	958 ±57
21. NAP	1041 ±107	194 ±20	499 ±34	839 ±93	192 ±19	534 ±41	710 ±117	637 ±119	1002 ±59
25. NAP	1151 ±144	181 ±21	588 ±40	878 ±105	227 ±32	628 ±58	748 ±138	647 ±134	1075 ±82
28. NAP	1200 ±155	204 ±16	672 ±48	904 ±123	244 ±35	645 ±57	763 ±145	674 ±146	1148 ±77
33. NAP	1481 ±206	196 ±27	786 ±65	1043 ±152	267 ±52	730 ±66	991 ±239	733 ±195	1290 ±128
36. NAP	-	189 ±37	827 ±69	1108 ±185	300 ±64	850 ±74	-	817 ±222	1265 ±111
39. NAP	-	228 ±44	847 ±77	1204 ±209	323 ±69	881 ±88	-	880 ±247	1429 ±121
42. NAP	-	257 ±60	959 ±81	-	350 ±78	1020 ±99	-	797 ±244	-

	N87 gyomor xenograft, tumortérfogat (mm ³ ± SEM)								
	PBS	hu28-vc6780			hu75-vc6780			huNeg8,8-vc6780	
Dózis mg/kg	0	10	3	1	10	3	1	10	3
46. NAP	-	253 ±59	1018 ±94	-	380 ±78	1097 ±129	-	874 ±267	-
50. NAP	-	253 ±67	1111 ±95	-	415 ±77	1162 ±134	-	-	-
56. NAP	-	298 ±85	1279 ±108	-	504 ±111	1331 ±187	-	-	-
63. NAP	-	345 ±93	1368 ±133	-	581 ±121	-	-	-	-
70. NAP	-	376 ±117	1483 ±154	-	726 ±163	-	-	-	-
77. NAP	-	388 ±123	-	-	797 ±184	-	-	-	-

Az N87 gyomor modellt intravénásan Q4dx4 modell szerint PBS hordozóval kezeljük patkány-humán kiméra anti-Notch ADC-kkel és kontroll huNeg-8.8 ADC-kkel 5 mg/kg dózisban, amit a 8D ábra mutat. Az adatok igazolják, hogy a nem-hasítható (mc) és lehasítható (vc) linkereket és különböző payload kombinációkat hordozó patkány-humán kiméra anti-Notch ADC-k hatékonyan gátolják az N87 gyomor xenograft növekedését. Emellett az adatok igazolják, hogy patkány-humán kiméra anti-Notch ADC-k hatékonyabban gátolják a tumor növekedését, mint a kontroll huNeg8,8-ADC-k. Emellett az adatok igazolják, hogy a vc0101 linker-payload kombinációt hordozó patkány-humán kiméra anti-Notch ADC-k hatékonyabbak, mint a többi vizsgált -Notch ADC-k.

Az N87 gyomor modellt kezeltük továbbá intravénásan Q4dx4 modell szerint PBS hordozóval és ch28-mc0131, ch75-mc0131, ch28-m(H₂O)c-0131 és ch75-m(H₂O)c-0131 patkány-humán kiméra anti-Notch ADC-kkel 5 mg/kg dózisban, amit a 8E ábra mutat. Az adatok igazolják, hogy az mc0131 és m(H₂O)c-0131 linker-payload kombinációt hordozó patkány-humán kiméra anti-Notch ADC-k hatékonyan gátolják az N87 gyomor xenograft növekedését. Emellett az adatok igazolják, hogy az m(H₂O)c-0131 linker-payload kombinációt hordozó patkány-humán kiméra anti-Notch ADC-k hatékonyabbak, mint az mc0131 linker-payload kombinációt hordozó patkány-humán kiméra anti-Notch ADC-k.

18A Táblázat

Válogatott találmány szerinti vegyületek (citotoxikus peptid és linker) és referenciapéldák

linker-payload #	Előállítási módszer	Tisztítási módszer	Mennyiség, mg (kitermelés)
mcV alCitP ABC-#34	E általános eljárás	D módszer	4,7 (12%)
MalPeg3C2-#41	D általános eljárás	C módszer	36 (28%)
MalPeg6C2-#42	D általános eljárás	C módszer	125 (88%)
mc-#44	D általános eljárás	C módszer	5,9 (25%)
MalPeg3C2-#44	D általános eljárás	C módszer	10 (28%)
MalPeg6C2-#44	D általános eljárás	C módszer	1,8 (6%)
MalValCitPABC-#44	E általános eljárás	F módszer	4 (10%)
mc-#45	D általános eljárás	C módszer	12,8 (53%)
MalPeg3C2-#45	D általános eljárás	C módszer	7,5 (28%)
MalPeg6C2-#45	D általános eljárás	E1* módszer	13,6 (45%)
mcValCitPABC-#45	E általános eljárás	C módszer & E1 módszer	5,8 (15%)
mcValCitPABC-#54	E általános eljárás	D módszer	33 (36%)
mc-#69	D általános eljárás	C módszer	30,2 (24%)
MalPeg6C2-#69	D általános eljárás	C módszer	3,6 (13%)
mcValCitPABC-#69	E általános eljárás	I módszer	51 (9%)
mcValCitPABC-#70	E általános eljárás	D módszer	6,9 (12%)
mcValCitPABC-#75	E általános eljárás	H módszer	5,3 (14%)
mc-#79	D általános eljárás	E módszer	5,6 (19%)
mcValCitPABC-#79	E általános eljárás	D módszer	5,5 (10%)
mcValCitPABC-#92	E általános el-	E módszer	9,5 (26%)

linker-payload #	Előállítási módszer	Tisztítási módszer	Mennyiség, mg (kitermelés)
	járás		
mcValCitP ABC-#112	E általános eljárás	C módszer	11,8 (21%)
mv-#115	D általános eljárás	J módszer	1,4 (3,3%)
mc-#115	-	L módszer	124 (11%)
mb-#115	D általános eljárás	-	-
me-#115	D általános eljárás	-	-
mcValCitPABC-#115	E általános eljárás	K módszer	4,9 (12%)
mc-#51	D általános eljárás	E1 módszer	5,5 (42 %)
mc-#47	D általános eljárás	E1 módszer	8,4 (46%)
mc-#54	D általános eljárás	E1 módszer	12,9 (65%)
mcValCitPABC-#47	E általános eljárás	E1 módszer	3,3 (20%)
mcValCitPABC-#26	E általános eljárás	E1 módszer	2,3 (20%)
mc-#26	D általános eljárás	E1 módszer	5,4 (10%)
mcValCitPABC-#42	E általános eljárás	E1 módszer	10,8 (38%)
mcValCitPABC-#36	E általános eljárás	E1 módszer	12,6 (32%)
mc-#42	D általános eljárás	E1 módszer	7,1 (83%)
AmPeg6C2-#54	N általános eljárás	J módszer	44 (67%)
MalPeg3C2-#54	D általános eljárás	J módszer	19 (69%)
mcValCitPABCAmPeg6C2-#54	O általános eljárás	J módszer	12 (42%)
mcValCitPABCAmPeg3C2-#54	O általános eljárás	J módszer	12,4 (30%)
MalPeg3C2-#47	D általános eljárás	J* módszer	19 (62%)
AmPeg6C2-#47	N általános eljárás	J módszer	50 (77%)

linker-payload #	Előállítási módszer	Tisztítási módszer	Mennyiség, mg (kitermelés)
mcValCitPABCAmPeg3C2-#47	O általános eljárás	J módszer	6,4 (18%)
mcValCitPABCAmPeg6C2-#47	O általános eljárás	J módszer	18 (50%)
MalPeg3C2-#42	D általános eljárás	J módszer	22 (70%)
AmPeg6C2-#42	N általános eljárás	J módszer	53 (75%)
mcValCitPABCAmPeg6C2-#42	O általános eljárás	J módszer	15,4 (43%)
mcValCitPABCAmPeg3C2-#42	O általános eljárás	J* módszer	12 (26%)
MalPeg3C2-#26	D általános eljárás	J* módszer	13,8 (51%)
mc-#41	D általános eljárás	J* módszer	9,6 (38%)
AmPeg6C2-#26	N általános eljárás	J módszer	59 (87%)
mcValCitPABCAmPeg3C2-#26	O általános eljárás	J módszer	23,4 (45%)
MalPeg3C2ValCitPABC-#26	P általános eljárás	J módszer	16 (42%)
mcValCitPABCAmPeg6C2-#26	O általános eljárás	J módszer	15 (38%)
mc-#36	D általános eljárás	J* módszer	26 (80%)
MalPeg6C2-#54	D általános eljárás	J módszer	27 (67%)
MalPeg3C2ValCitPABC-#47	P általános eljárás	J módszer	17 (49%)
MalPeg3C2-#36	D általános eljárás	J* módszer	9,2 (33%)
MalPeg6C2-#47	D általános eljárás	J* módszer	24 (78%)
MalPeg6C2-#26	D általános eljárás	J* módszer	29 (75%)
MalPeg6C2-#36	D általános eljárás	J módszer	18 (58%)
mcValCitPABCAmPeg3C2-#36	O általános eljárás	J módszer	16 (51%)
AmPeg6C2-#36	N általános eljárás	J módszer	51 (78%)

linker-payload #	Előállítási módszer	Tisztítási módszer	Mennyiség, mg (kitermelés)
mcValCitPABC-#60	E általános eljárás	J módszer	1,9 (4,3%)
mcValCitPABCAmPeg6C2-#36	O általános eljárás	J módszer	11,6 (35%)
mcValCitPABCAmPeg3C2-#41	O általános eljárás	J módszer	5,7 (26%)
MalPeg6C2-#60	D általános eljárás	J módszer	24 (75%)
AmPeg6C2-#60	N általános eljárás	J módszer	31 (80%)
MalPeg3C2-#60	D általános eljárás	J módszer	17,3 (58%)
MalPeg6C2-#41	D általános eljárás	J módszer AcOH módosítással	11 (28%)
AmPeg6C2-#66	N általános eljárás	J módszer	5 (10%)
mcValCitPABCAmPeg6C2-#60	O általános eljárás	J módszer	12 (34%)
mc-#70	D általános eljárás	J* módszer	11,2 (46%)
2AcAmPeg6C2-#66	Q általános eljárás	J módszer	8 (60%)
mc-#66	D általános eljárás	J módszer AcOH módosítással	8,2 (32%)
mcValCitPABC-#88	E általános eljárás	J módszer	7,9 (45%)
mcValCitPABC-#88	E általános eljárás	J módszer	7,5 (39%)
mc-#92	D általános eljárás	F módszer	15 (66%)
mcValCitPABC-#44	E általános eljárás	F módszer	1,6 (4%)
mc-#108	D általános eljárás	H módszer módosítás nélkül	8,8 (37%)
mcValCitPABC-#108	E általános eljárás	F módszer	6,1 (14%)
NHSCOPeg2C2ValCitPABC-#66	X általános eljárás	F* módszer	6,8 (32%)
mcValCitPABC-#98	E általános eljárás	J* módszer	4,8 (11%)
mcValCitPABC-#95	E általános eljárás	J* módszer	13 (28%)

linker-payload #	Előállítási módszer	Tisztítási módszer	Mennyiség, mg (kitermelés)
MalPeg3C2-#69	D általános eljárás	K módszer	12,8 (35%)
AmPeg6C2-#69	N általános eljárás	J* módszer	71 (69%)
mcValCitPABC-#84	E általános eljárás	J* módszer	4,9 (11%)
AmCapValCitPABC-#54	R általános eljárás	K* módszer	97 (53%)
mcValCitPABC-#226	E általános eljárás	J* módszer	7,1 (16%)
mcValCitP ABC-#117	E általános eljárás	J* módszer	15,8 (36%)
MalPeg6C2-#98	D általános eljárás	I* módszer	7,4 (22%)
mcValCitPABC-#118	E általános eljárás	J* módszer	11,7 (29%)
mcValCitPABC-#80	E általános eljárás	J* módszer	3,8 (12%)
MalPeg6C2-#118	D általános eljárás	J* módszer	11 (4,5%)
MalPeg6C2-#230	D általános eljárás	H módszer	2,8 (8%)
mcValCitP ABC-#232	E általános eljárás	J* módszer	13,6 (29%)
mc-#117	D általános eljárás	J* módszer	9,5 (40%)
MalPeg6C2-#117	D általános eljárás	K* módszer	2,3 (8%)
mv-#69	D általános eljárás	J* módszer	22 (49%)
mb-#69	D általános eljárás	J* módszer	12 (28%)
AmPeg6C2-#234	N általános eljárás	J* módszer	16 (52%)
AmPeg6C2-#235	N általános eljárás	J* módszer	16,5 (70%)
mc-#118	D általános eljárás	J* módszer	41 (38%)
MalPeg6C2-#123	D általános eljárás	J* módszer	85 (40%)
mc-#226	D általános eljárás	szilikagél kromatográfia	290(40%)

linker-payload #	Előállítási módszer	Tisztítási módszer	Mennyiség, mg (kitermelés)
me-#118	D általános eljárás	J* módszer	16,2 (42%)
mc-#131	D általános eljárás	J* módszer	16,3 (51%)
mb-#118	D általános eljárás	J* módszer	7,9 (23%)
mcValCitPABC-#134	E általános eljárás	J* módszer	17 (33%)
mc-#145	D általános eljárás	K módszer	6 (20%)
MalPeg6C2-#126	D általános eljárás	J* módszer	16,4 (26%)
mc-#126	D általános eljárás	K* módszer	16,3 (32%)
mv-#118	D általános eljárás	J* módszer	11,7 (34%)
mc-#172	D általános eljárás	J* módszer	10 (56%)
MalPeg6C2-#226	D általános eljárás	K* módszer	15 (10%)
MalPeg6C2-#145	D általános eljárás	K módszer	1,8 (3,7%)
mc-#162	D általános eljárás	H* módszer módosítás nélkül	1,2 (3,1%)
mc-#163	D általános eljárás	K* módszer	9,9 (26%)
mcValCitPABC-#231	E általános eljárás	J* módszer	0,2 (4%)
MalPeg6C2-#238	D általános eljárás	szilikagél kromatográfia	240 (77%)
MalPeg6C2-#239	D általános eljárás	közepes nyomás C18 kromatográfia	104 (39%)
mc-#123	D általános eljárás	szilikagél kromatográfia	345 (kvant.)
MalC6-#54	S általános eljárás	J* módszer	16,3 (30%)
mc-#231	D általános eljárás	J* módszer	10 (60%)
MalC6-#118	S általános eljárás	J* módszer	5,3 (10%)
mcValCitPABC-#123	E általános eljárás	szilikagél kromatográfia	179 (60%)

linker-payload #	Előállítási módszer	Tisztítási módszer	Mennyiség, mg (kitermelés)
mc-#237	D általános eljárás	J* módszer	12,6 (47%)
mc-#158	D általános eljárás	J* módszer	7,1 (28%)
MalC6Am-#151	D általános eljárás	J* módszer	18,4 (86%)
PFPCOPeg2C2 ValCitPABC-#54	X3 általános eljárás	J* módszer AcOH módosítással	70 (68%)
mcValCitPABC-#154	E általános eljárás	közepes nyomás C18 kromatográfia	10 (19%)
MalC6Am-#153	D általános eljárás	K* módszer	18,7 (47%)
PFPCOPeg2C2AmPeg2C2-#69	X4 általános eljárás	R* módszer	40 (64%)
mcValCitPABC-#246	E általános eljárás	közepes nyomás C18 kromatográfia	21 (45%)
PFPCOPeg2C2AmPeg2C2-#69	X4 általános eljárás	R* módszer	40 (64%)
mc ValCitP ABC-#246	E általános eljárás	közepes nyomás C18 kromatográfia	21 (45%)
PFPCOPeg2C2AlaAlaAsnPABC-#54	X1 általános eljárás	R* módszer	16,8 (54%)
PFPCOPeg2C2-#54	V általános eljárás	R* módszer	4,1 (56%)
PFPCOPeg2C2AmPeg2C2PABC-#54	W általános eljárás	R* módszer	1,1 (39%)
AmPeg6C2-#115	Általános eljárás	J* módszer	100 (48%)
PFPCOPeg5C2-#115	V általános eljárás	J* módszer	29 (26%)
mcGly-#201	-	szilikagél kromatográfia	25 (16,2%)
AzCOC2Ph4AmCOPeg2C2-#54	Általános eljárás	R* módszer	3,5 (52%)
AzCOC2Ph4AmPeg1C1ValCitPABC-#54	U általános eljárás	R* módszer	93 (43%)
AzCOC2Ph4AmPeg1C1ValCitPABC-#30	U általános eljárás	R* módszer	1,7 (42%)
AzCOC2Ph4AmCOPeg2C2-#69	Általános eljárás	R* módszer	88 (62%)
AzCOC2Ph4AmCOPeg2C2-#115	Általános eljárás	R* módszer	75 (82%)

linker-payload #	Előállítási módszer	Tisztítási módszer	Mennyiség, mg (kitermelés)
AcLysValCitPABC-#54	Általános eljárás	J* módszer	86 (40%)

18B Táblázat

Szelektált találmány szerinti vegyületek (citotoxikus peptidek és linkerek) és referencia-példák

linker és payload #	Tömegspektrum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenció idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
mcValCitPABC-#34	HPLC (M protokoll) : 1380,6 [M+Na ⁺], (12,899 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(8S,11S,12R)-11-[(2S)-butan-2-il]-12-(2-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il}-2-oxoetil)-5,5,10-trimetil-3,6,9-trioxo-8-(propan-2-il)-2,13-dioxo-4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil}-N ⁵ -karbamoil-L-ornitinamid
MalPeg3C2-#41	LC-MS: 1031,7 [M+H ⁺], 1054,8 [M+Na ⁺] (0,88 perc); HPLC (D protokoll) : 10,559 perc	N-[3-(2-{2-[2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)etoxi]etoxi}etoxi)propanoil]-N-metil-L-valil-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino}-1-metoxi-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il}-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
MalPeg6C2-#42	LC-MS: 1178,2 [M+H ⁺], 1197,4 [M+Na ⁺] (3,50 perc); HPLC (Q protokoll) : 25,235 perc	N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-21-oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenikozán-21-il]-N-metil-L-valil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino}-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il}-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mc-#44	LC-MS: 913,7 [M+H ⁺] (0,85 perc); HRMS: Számolt: 913,5103 [M+H ⁺], Talált: 913,5103.	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino}-1-metoxi-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il}-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
MalPeg3C2-#44	[M+H ⁺] (0,82 LC-MS: 1003,8 perc); HPLC (A protokoll) : 1003,5 [M+H ⁺], 1026,4 [M+Na ⁺]	N-[3-(2-{2-[2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)etoxi]etoxi}-etoxi)propanoil]-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino}-1-metoxi-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il}-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid

linker és payload #	Tömegspekt- rum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenció idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
	(9,095 perc)	
MalPeg6C2-#44	LC-MS: 1135,8 [M+H ⁺] (0,83 perc)	N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-21- -oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenikozán-21-il]-2- -metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3- -[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino]-1-metoxi-2- -metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5- -metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
MalValCitP ABC-#44	LC-MS: 1318,9 [M+H ⁺] (0,89 perc); HPLC (A protokoll): 1319,6 [M+H ⁺], 1342,6 [M+Na ⁺] (9,132 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(8S,11S,12R)-11- -[(2S)-butan-2-il]-12-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-3- -[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino]-1-metoxi-2- -metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)- -5,5,10-trimetil-3,6,9-trioxo-8-(propan-2-il)-2,13- -dioxo-4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil}-N ⁵ - -karbamoil-L-ornitinamid
mc-#45	LC-MS: 927,7 [M+H ⁺] (0,92 perc); HRMS: Számolt: 927,5260 [M+H ⁺], Talált: 927,5259.	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3- -metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1- -metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-2-metil- -3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1- -oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
MalPeg3C2-#45	LC-MS: 1017,8 [M+H ⁺] (0,90 perc);	N-[3-(2-[2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol- -1-il)etoxi]etoxi)etoxi]propanoil]-2-metilalanil- -N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1- -metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan- -2-il]amino]-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1- -il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L- -valinamid
MalPeg6C2-#45	LC-MS: 1149,9 [M+H ⁺] (0,90 perc); HPLC (A protokoll, 45°C) : 1150,5 [M+H ⁺], 1171,5 [M+Na ⁺] (9,788 perc)	N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-21- -oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenikozán-21-il]-2- -metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2- -[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3- -fenilpropan-2-il]amino]-2-metil-3- -tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán- -4-il]-N-metil-L-valinamid
mcValCitPABC-#45	LC-MS: 1332,8 [M+H ⁺] (1,86 perc); HPLC (A protokoll, 45°C) : 1333,6 [M+H ⁺] (9,737 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(8S,11S,12R)-11- -[(2S)-butan-2-il]-12-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-1- -metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan- -2-il]amino]-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1- -il)-2-oxoetil)-5,5,10-trimetil-3,6,9-trioxo-8- -(propan-2-il)-2,13-dioxo-4,7,10-triazatetradec-1- -il]fenil}-N ⁵ -karbamoil-L-ornitinamid

linker és payload #	Tömegspekt- rum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenció idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
mcValCitPABC-#54	HPLC (A proto- koll, 45°C) : 1342,6 [M+H] (9,114 perc).	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(8S,11S,12R)-11- -[(2S)-butan-2-il]-12-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-1- -metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3- -tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il)-2- -oxoetil)-5,5,10-trimetil-3,6,9-trioxo-8-(propan-2- -il)-2,13-dioxa-4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil}- -N ⁵ -karbamoil-L-ornitinamid
mc-#69	LC-MS: 897,7 [M+H ⁺], 919,7 (0,81 perc); HPLC (A proto- koll, 45°C) : 897,5 [M+H ⁺](9,058 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1- -[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1S)-1-karboxi-2- -feniletill]amino]-1-metoxi-2-metil-3- -oxopropil]pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1- -oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
MalPeg6C2-#69	HPLC (A proto- koll, 45°C) : 1120,6 [M+H ⁺], 1142,5 (9,076 perc)	N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-21- -oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenikozán-21-il]-2- -metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3- -[[[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino]-1-metoxi-2- -metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5- -metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mc ValCitP ABC-#69	HPLC (ProtokollM) : 1326,6 [M+Na ⁺] (11,962 perc)	N-[3-(2-{2-[2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)etoxi]etoxi}etoxi)propanoil]-N-metil-L-valil- -N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1S)-1- -karboxi-2-feniletill]amino]-1-metoxi-2-metil-3- -oxopropil]pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1- -oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mcValCitPABC-#70	HPLC (A proto- koll, 45°C) : 1317,6 [M+H ⁺](9,282 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(8S,11S,12R)-11- -[(2S)-butan-2-il]-12-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-1- -metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan- -2-il]amino]-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)- -2-oxoetil)-5,5,10-trimetil-3,6,9-trioxo-8-(propan- -2-il)-2,13-dioxa-4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil}- -N ⁵ -karbamoil-L-ornitinamid
mcValCitPABC-#75	LC-MS: 1273,9 [M+H ⁺](0,82 perc); HPLC (A protokoll, 45°C): 1273,6 [M+H ⁺], (8,814 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-L-valil-N ⁵ -karbamoil-N-{4-[[[(3- -[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2- -[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(2- -feniletill]amino]propil]pirrolidin-1-il)-5-metil-1- -oxoheptán-4-il](metil)amino]-3-metil-1- -oxobutan-2-il]karbamoil]oxetan-3- -il]karbamoil]-oxi)metil]fenil]-L-ornitinamid
mc-#79	HPLC (A proto-	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-

linker és payload #	Tömegspekt- rum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenció idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
	koll, 45°C) : 941,5 [M+H ⁺], 963,4 [M+Na ⁺] (10,444 perc)	-il)hexanoil]-N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3- -metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1- -metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-2-metil- -3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1- -oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamid
mcValCitP ABC-#79	HPLC (A proto- koll) : 1346,6 [M+H ⁺], (9,807 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(8S,11S,12R)-11- -[(2S)-butan-2-il]-12-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-1- -metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan- -2-il]amino)-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1- -il]-2-oxoetil)-4,5,5,10-tetrametil-3,6,9-trioxo-8- -(propan-2-il)-2,13-dioxa-4,7,10-triazatetradec-1- -il]fenil}-N ⁵ -karbamoil-L-ornitinamid
mcValCitPABC-#92	LC-MS: 1282,6 [M+H ⁺](0,79 perc); HPLC (A protokoll, 45°C): 1282,6 [M+H ⁺](7,953 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(8S,11S,12R)-11- -[(2S)-butan-2-il]-12-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-1- -metoxi-2-metil-3-oxo-3-(kinolin-6- -ilamino)propil]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-5,5,10- -trimetil-3,6,9-trioxo-8-(propan-2-il)-2,13-dioxa- -4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil}-N ⁵ -karbamoil-L- -ornitinamid
mcValCitPABC-#112	HPLC (M proto- koll): 1288,6 [M+H ⁺], 1310,6 [M+Na ⁺] (11,757 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(8S,11S,12R)-11- -[(2S)-butan-2-il]-12-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-3- -[(1S)-1-karboxi-2-feniletil]amino]-1-metoxi-2- -metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)- -5,5,10-trimetil-3,6,9-trioxo-8-(propan-2-il)-2,13- -dioxa-4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil}-N ⁵ - -karbamoil-L-ornitinamid
mv-#115	HPLC (A proto- koll, 45°C): m/z 897,5 [M+H ⁺], (9,149 perc)	N-[5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)pentanoil]-N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4- -[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2- -feniletil]amino]-1-metoxi-2-metil-3- -oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoxi-1-[(1S)-1- -metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid
mc-#115	HPLC (A proto- koll, 45°C): m/z 911,5 [M+H ⁺], (9,676 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4- -[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2- -feniletil]amino]-1-metoxi-2-metil-3- -oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-metoxi-1-[(1S)-1- -metilpropil]-4-oxobutil]-N-metil-L-valinamid
mb-#115	-	N-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)butanoil]-N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4- -[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2- -feniletil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-

linker és payload #	Tömegspekt- rum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenciós idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
		-oxopropil]pirrolidin-1-il}-2-metoxi-1-[(1S)-1- -metilpropil]-4-oxobutil}-N-metil-L-valinamid
me-#115	-	N-[7-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)heptanoil]-N,2-dimetilalanil-N-[(1S,2R)-4- -[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2- -feniletil]amino]-1-metoxi-2-metil-3- -oxopropil]pirrolidin-1-il}-2-metoxi-1-[(1S)-1- -metilpropil]-4-oxobutil}-N-metil-L-valinamid
mcValCitPABC-#115	HPLC (M pro- tokoll): m/z 1317,7 [M+H ⁺](12,261 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(8S,11S,12R)-11- -[(2S)-butan-2-il]-12-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-3- -[(1S)-1-karboxi-2-feniletil]amino]-1-metoxi-2- -metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il}-2-oxoetil)- -4,5,5,10-tetrametil-3,6,9-trioxo-8-(propan-2-il)- -2,13-dioxa-4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil}- -N~5~-karbamoil-L-ornitinamid
mc-#51	HPLC (M pro- tokoll): m/z 934,5 [M+H ⁺] (11,94 perc)	N~2~-[(1-[(6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol- -1-il)hexanoil]amino)ciklopropil]karbonil]-N- -[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1- -metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3- -tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il}-5- -metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mc-#47	HPLC (M pro- tokoll): m/z 962,5 [M+H ⁺] (13,014 perc)	N~2~-[(1-[(6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol- -1-il)hexanoil]amino)ciklopentil]karbonil]-N- -[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1- -metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3- -tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il}-5- -metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mc-#54	HPLC (M pro- tokoll): m/z 936,5 [M+H ⁺](9,22 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3- -metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3- -oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2- -il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il}-5-metil-1- -oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mcValCitPABC-#47	HPLC (M pro- tokoll): m/z 1368,6 [M+H ⁺](13,157 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-L-valil-N~5~-karbamoil-N-[4-({(1- -[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2- -[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2- -fenil-1-(1,3-tiazol-2- -il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il}-5-metil-1- -oxoheptán-4-il](metil)amino}-3-metil-1- -oxobutan-2- -il]karbamoil)ciklopentil]karbamoil]oxi}metil]fenil]-L-ornitinamid

linker és payload #	Tömegspektrum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenciós idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
mcValCitP ABC-#26	HPLC (M protokoll): m/z 1386,6 [M+H ⁺](16,21 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(5S,8S,11S,12R)-11-[(2S)-butan-2-il]-12-(2-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-4,10-dimetil-3,6,9-trioxo-5,8-di(propan-2-il)-2,13-dioxa-4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil}}-N~5~karbamoil-L-ornitinamid
mc-#26	HPLC (A* protokoll): m/z 980,5 [M+H ⁺](10,628 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-N-metil-L-valil-N-{(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il}-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mcValCitPABC-#42	HPLC (A* protokoll): m/z 1361,7 [M+H ⁺](9,831 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(5S,8S,11S,12R)-11-[(2S)-butan-2-il]-12-(2-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino}-2-metil-tioxopropil]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-4,10-dimetil-3,6,9-trioxo-5,8-di(propan-2-il)-2,13-dioxa-4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil}}-N~5~karbamoil-L-ornitinamid
mcValCitPABC-#36	HPLC (A* protokoll): m/z 1324,6 [M+Na ⁺] ²³ (9,987 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(5S,8S,11S,12R)-11-[(2S)-butan-2-il]-12-(2-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-[(2-feniletil]amino}-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-4,10-dimetil-3,6,9-trioxo-5,8-di(propan-2-il)-2,13-dioxa-4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil}}-N~5~karbamoil-L-ornitinamid
mc-#42	HPLC (A* protokoll): m/z 955,5 [M+H ⁺](10,679 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-N-metil-L-valil-N-{(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino}-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il}-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
AmPeg6C2-#54	LC-MS (H protokoll): m/z 1078,7 [M+H ⁺](2,56 perc)	N-(21-amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenikozán-1-ol)-2-metilalanil-N-{(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il}-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
MalPeg3C2-#54	LC-MS (H protokoll): m/z 1026,6	N-[3-(2-{2-[(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)etoxi]etoxi}-etoxi)propanoil]-2-metilalanil-N-{(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-

linker és payload #	Tömegspektrum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenció idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
	[M+H ⁺](3,54 perc)	-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mcValCitPABCAmPeg6C2- -#54	LC-MS (H protokoll): m/z 1677,9 [M+H ⁺](3,48 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(30S,33S,34R)-33-[(2S)-butan-2-il]-34-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}-propil]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-27,27,32-trimetil-3,25,28,31-tetraoxo-30-(propan-2-il)-2,7,10,13,16,19,22,35-oktaoxa-4,26,29,32-tetraazahexatriakont-1-il]fenil]-N~5~-karbamoil-L-ornitinamid
mcValCitPABCAmPeg3C2- -#54	LC-MS (H protokoll): m/z 1545,8 [M+H ⁺](3,48 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(21S,24S,25R)-24-[(2S)-butan-2-il]-25-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}-propil]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-18,18,23-trimetil-3,16,19,22-tetraoxo-21-(propan-2-il)-2,7,10,13,26-pentaaxa-4,17,20,23-tetraazaheptakoz-1-il]fenil]-N~5~-karbamoil-L-ornitinamid
MalPeg3C2-#47	LC-MS (Q protokoll): m/z 1052,7 [M+H ⁺](0,88 perc)	N~2~-[(1-[[3-(2-[2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)etoxi]etoxi)etoxi]propanoil]amino}ciklopentil) karbonil]-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
AmPeg6C2-#47	LC-MS (H protokoll): m/z 1104,88 [M+H ⁺](2,65 perc)	1-amino-N-(1-[[[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il](metil)amino}-3-metil-1-oxobutan-2-il]karbamoil]ciklopentil)-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenikozán-21-amid
mcValCitPABCAmPeg3C2- -#47	LC-MS (H protokoll): m/z 1571,8 [M+H ⁺](3,56 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N~5~-karbamoil-N-(4-[(1-[[[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il](metil)amino}-3-metil-1-oxobutan-2-il]karbamoil]-ciklopentil]amino]-3,16-dioxo-2,7,10,13-tetraoxa-4-azahexadec-1-

linker és payload #	Tömegspektrum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenció idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
		-il) fenil)-L-ornitinamid
meValCitPABCAmPeg6C2- -#47	HPLC (H protokoll): m/z 1703,8 [M+H ⁺](3,57 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N~5~-karbamoil-N-(4-{25-[(1-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptán-4-il](metil)amino}-3-metil-1-oxobutan-2-il]karbamoil}ciklopentil)amino]-3,25-dioxo-2,7,10,13,16,19,22-heptaoxa-4-azapentakoz-1-il) fenil)-L-ornitinamid
MalPeg3C2-#42	LC-MS (H protokoll): m/z 1045,7 [M+H ⁺](3,92 perc)	N-[3-(2-{2-[2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)etoxi]etoxi}etoxi)propanoil]-N-metil-L-valil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino}-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
AmPeg6C2-#42	LC-MS (H protokoll): m/z 1097,7 [M+H ⁺](2,80 perc)	N-(21-amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenikozán-1-ol)-N-metil-L-valil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino}-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
meValCitPABCAmPeg6C2- -#42	LC-MS (H protokoll): m/z 1696,8 [M+H ⁺](3,73 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(27S,30S,33S,34R)-33-[(2S)-butan-2-il]-34-(2-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino}-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-26,32-dimetil-3,25,28,31-tetraoxo-27,30-di(propan-2-il)-2,7,10,13,16,19,22,35-oktaoxa-4,26,29,32-tetraazaheptatriakont-1-il]fenil}-N~5~-karbamoil-L-ornitinamid
meValCitPABCAmPeg3C2- -#42	LC-MS (H protokoll): m/z 1564,8 [M+H ⁺](3,70 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(18S,21S,24S,25R)-24-[(2S)-butan-2-il]-25-(2-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino}-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-17,23-dimetil-3,16,19,22-tetraoxo-18,21-di(propan-2-il)-2,7,10,13,26-pentaaxa-4,17,20,23-tetraazaheptakoz-1-il]fenil}-N~5~-karbamoil-L-ornitinamid
MalPeg3C2-#26	LC-MS (H protokoll): m/z 1070,6	N-[3-(2-{2-[2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)etoxi]etoxi}etoxi)propanoil]-N-metil-L-valil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-

linker és payload #	Tömegspekt- rum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenció idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
	[M+H ⁺](3,94 perc)	-metoxi-2-metil-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2- -il)etil]amino]-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5- -metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mc-#41	HPLC (A proto- koll): m/z 941,5 [M+H ⁺](9,883 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-N-metil-L-valil-N-[(3R,4S,5S)-1- -[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1S)-1-karboxi-2- -feniletil]amino]-1-metoxi-2-metil-3- -tioxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1- -oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
AmPeg6C2-#26	LC-MS (H pro- tokoll): m/z 1122,6 [M+H ⁺](2,76 perc)	N-(21-amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenikozán- 1-ol)-N-metil-L-valil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1- -[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-[[[(1S)-2- -fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]-3- -tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán- -4-il]-N-metil-L-valinamid
meValCitPABCAmPeg3C2- -#26	LC-MS (H pro- tokoll): m/z 1588,0 [M+H ⁺](3,74 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(18S,21S,24S,25R)- -24-[(2S)-butan-2-il]-25-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-1- -metoxi-2-metil-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2- -il)etil]amino]-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-2- -oxoetil)-17,23-dimetil-3,16,19,22-tetraoxo- -18,21-di(propan-2-il)-2,7,10,13,26-pentaoxa- -4,17,20,23-tetraazaheptakoz-1-il]fenil]-N~5~- -karbamoil-L-ornitinamid
MalPeg3C2ValCitP ABC-#26	LC-MS (H pro- tokoll): m/z 1476,8 [M+H ⁺](3,81 perc)	N-[3-(2-{2-[2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)etoxi]etoxi]etoxi)propanoil]-L-valil-N-{4- -[(5S,8S,11S,12R)-11-[(2S)-butan-2-il]-12-(2- -[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-[[[(1S)-2- -fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]-3- -tioxopropil]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-4,10- -dimetil-3,6,9-trioxo-5,8-di(propan-2-il)-2,13- -dioxo-4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil]-N~5~- -karbamoil-L-ornitinamid
meValCitPABCAmPeg6C2- -#26	LC-MS (H pro- tokoll): m/z 1721,9 [M+H ⁺](3,75 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(27S,30S,33S,34R)- -33-[(2S)-butan-2-il]-34-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-1- -metoxi-2-metil-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2- -il)etil]amino]-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-2- -oxoetil)-26,32-dimetil-3,25,28,31-tetraoxo- -27,30-di(propan-2-il)-2,7,10,13,16,19,22,35- -oktaoxo-4,26,29,32-tetraazahexatriakont-1- -il]fenil]-N~5~-karbamoil-L-ornitinamid
mc-#36	LC-MS (Q1 pro- tokoll): m/z 897,7	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-N-metil-L-valil-N-[(3R,4S,5S)-3- -metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-

linker és payload #	Tömegspekt- rum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenció idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
	[M+H ⁺](1,00 perc)	-[(2-feniletil)amino]-3-tioxopropil]pirrolidin-1- -il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L- -valinamid
MalPeg6C2-#54	LC-MS (H pro- tokoll): m/z 1158,7 [M+H ⁺](3,55 perc)	N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-21- -oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenikozán-21-il]-2- -metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2- -[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2- -fenil-1-(1,3-tiazol-2- -il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1- -oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
MalPeg3C2V alCtP ABC-#47	LC-MS (Proto- koll : m/z 1458,7 H): [M+H ⁺] (3,56 perc)	N-[3-(2-{2-[2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)etoxi]etoxi}etoxi)propanoil]-L-valil-N~5~- -karbamoil-N-[4-[[[(1-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3- -metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3- -oxo-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2- -il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1- -oxoheptán-4-il](metil)amino)-3-metil-1- -oxobutan-2-il] karbamoil}ciklopentil]karbamoil]oxi}- metil]fenil]-L-ornitinamid
MalPeg3C2-#36	LC-MS (H pro- tokoll): m/z 987,7 [M+H ⁺] (3,97 perc)	N-[3-(2-{2-[2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)etoxi]etoxi}etoxi)propanoil]-N-metil-L-valil- -N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1- -metoxi-2-metil-3-[(2-feniletil)amino]-3- -tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán- -4-il]-N-metil-L-valinamid
MalPeg6C2-#47	LC-MS (H pro- tokoll): m/z 1184,7 [M+H ⁺] (3,67 perc)	1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-N-(1- -[[[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2- -[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2- -fenil-1-(1,3-tiazol-2- -il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1- -oxoheptán-4-il](metil)amino)-3-metil-1- -oxobutan-2-il]karbamoil}ciklopentil)- -3,6,9,12,15,18-hexaoxahenikozán-21-amid
MalPeg6C2-#26	LC-MS (H pro- tokoll): m/z 1202,7 [M+H ⁺] (3,93 perc)	N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-21- -oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenikozán-21-il]-N- -metil-L-valil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2- -[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-[(1S)-2-fenil-1- -(1,3-tiazol-2-il)etil]amino]-3- -tioxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán- -4-il]-N-metil-L-valinamid
MalPeg6C2-#36	LC-MS (H pro- tokoll): m/z 1118,8 [M-H] (3,96 perc)	N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-21- -oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenikozán-21-il]-N- -metil-L-valil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2- -[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-[(2-

linker és payload #	Tömegspekt- rum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenciós idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
		-feniletil)amino]-3-tioxopropil} pirrolidin-1-il]-5- -metil-1-oxoheptán-4-il}-N-metil- L-valinamid
meValCitPABCAmPeg3C2- -#36	LC-MS (H pro- tokoll): m/z 1506,8 [M+H ⁺](3,76 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(18S,21S,24S,25R)- -24-[(2S)-butan-2-il]-25-{2-[(2S)-2-[(1R,2R)-1- -metoxi-2-metil-3-[(2-feniletil)amino]-3- -tioxopropil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-17,23- -dimetil-3,16,19,22-tetraoxo-18,21-di(propan-2- -il)-2,7,10,13,26-pentaoxa-4,17,20,23- -tetraazaheptakoz-1-il]fenil}-N~5~-karbamoil- L-ornitinamid
AmPeg6C2-#36	LC-MS (H pro- tokoll): m/z 1039,7 [M+H ⁺](2,68 perc)	N-(21-amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenikozán- 1-ol)-N-metil-L-valil-N-{(3R,4S,5S)-3-metoxi-1- -[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-[(2- -feniletil)amino]-3-tioxopropil}pirrolidin-1-il]-5- -metil-1-oxoheptán-4-il}-N-metil-L-valinamid
meValCitP ABC-#60	HPLC (M pro- tokoll): m/z 1307,6 [M+H ⁺] (12,696 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(8S,11S,12R)-11- -[(2S)-butan-2-il]-12-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-1- -metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1- -feniletilklopropil)metil]amino}propil}pirrolidin-1- -il]-2-oxoetil)-5,5,10-trimetil-3,6,9-trioxo-8- -(propan-2-il)-2,13-dioxa-4,7,10-triazatetradec-1- -il]fenil}-N~5~-karbamoil-L-ornitinamid
meValCitPABCAmPeg6C2- -#36	LC-MS (H pro- tokoll): m/z 1638,0 [M+H ⁺](3,77 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(27S,30S,33S,34R)- -33-[(2S)-butan-2-il]-34-{2-[(2S)-2-[(1R,2R)-1- -metoxi-2-metil-3-[(2-feniletil)amino]-3- -tioxopropil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-26,32- -dimetil-3,25,28,31-tetraoxo-27,30-di(propan-2- -il)-2,7,10,13,16,19,22,35-oktaoxa-4,26,29,32- -tetraazahexatriakont-1-il]fenil}-N~5~- -karbamoil- L-ornitinamid
meValCitPABCAmPeg3C2- -#41	LC-MS (H pro- tokoll): m/z 1550,9 [M+H ⁺](3,53 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(18S,21S,24S,25R)- -24-[(2S)-butan-2-il]-25-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-3- -[(1S)-1-karboxi-2-feniletil]amino}-1-metoxi-2- -metil-3-tioxopropil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)- -17,23-dimetil-3,16,19,22-tetraoxo-18,21- -di(propan-2-il)-2,7,10,13,26-pentaoxa- -4,17,20,23-tetraazaheptakoz-1-il]fenil}-N~5~- -karbamoil-L-ornitinamid
MalPeg6C2-#60	LC-MS (H pro- tokoll): m/z 1101,8	N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-21- -oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenikozán-21-il]-2- -metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-

linker és payload #	Tömegspektrum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenció idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
	$[M+H]^+$ (3,66 perc)	-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1-fenilciklopropil)metil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
AmPeg6C2-#60	LC-MS (H protokoll): m/z 1021,7 $[M+H]^+$ (2,57 perc)	N-(21-amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenikozán-1-ol)-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1-fenilciklopropil)metil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
MalPeg3C2-#60	LC-MS (H protokoll): m/z 969,7 $[M+H]^+$ (3,65 perc)	N-[3-(2-[2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)etoxi]etoxi)etoxi]propanoil]-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1-fenilciklopropil)metil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
MalPeg6C2-#41	LC-MS (H protokoll): m/z 1163,0 $[M-H]$ (3,70 perc)	N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-21-oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenikozán-21-il]-N-metil-L-valil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1S)-1-karboxi-2-feniletil]amino}-1-metoxi-2-metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
AmPeg6C2-#66	LC-MS (Q1 protokoll): m/z 1009,8 $[M+H]^+$ (0,72 perc)	N-(21-amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenikozán-1-ol)-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(2-ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mcValCitPABCAmPeg6C2-#60	LC-MS (H protokoll): m/z 1621,0 $[M+H]^+$ (3,55 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(30S,33S,34R)-33-[(2S)-butan-2-il]-34-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1-fenilciklopropil)metil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-27,27,32-trimetil-3,25,28,31-tetraoxo-30-(propan-2-il)-2,7,10,13,16,19,22,35-oktaoxa-4,26,29,32-tetraazahexatriakont-1-il]fenil]-N~5~-karbamoil-L-ornitinamid
mc-#70	HPLC (M protokoll): m/z 911,5 $[M+H]^+$ (11,847 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino}-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid

linker és payload #	Tömegspekt- rum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenció idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
2AcAmPeg6C2-#66	LC-MS (Q1 pro- tokoll): m/z 1129,8 [M+H] ⁺ (0,85 perc)	N-(24-bróm-23-oxo-4,7,10, 13, 16, 19-hexaoxa- -22-azatetrakozán-1-ol)-2-metilalanil-N- -[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2- -(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino]-1- -metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3- -metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L- -valinamid
mc-#66	LC-MS (Q1 pro- tokoll): m/z 867,7 [M+H] ⁺ (0,90 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1- -[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien- -1-il)etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3- -oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1- -oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mc ValCitP ABC-#88	LC-MS (Q1 pro- tokoll): m/z 1355,9 [M+H] ⁺ (0,87 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(8S,11S,12R)-11- -[(2S)-butan-2-il]-12-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-1- -metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3- -tiazol-2-il)etil]amino]propil]pirrolidin-1-il]-2- -oxoetil)-4,5,5,10-tetrametil-3,6,9-trioxo-8- -(propan-2-il)-2,13-dioxa-4,7,10-triazatetradec-1- -il]fenil]-N~5~-karbamoil-L-ornitinamid
mcValCitPABC-#88	LC-MS (Q1 pro- tokoll): m/z 1314,9 [M+H] ⁺ (0,91 perc)	N-{6-[(brómacetil)amino]hexanoil}-L-valil-N-{4- -[(8S,11S,12R)-11-[(2S)-butan-2-il]-12-(2-[(2S)- -2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1- -il)etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3- -oxopropil]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-5,5,10- -trimetil-3,6,9-trioxo-8-(propan-2-il)-2,13-dioxa- -4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil]-N~5~- -karbamoil-L-ornitinamid
mc-#92	LC-MS (Q1 pro- tokoll): m/z 876,7 [M+H] ⁺ (0,75 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3- -metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3- -oxo-3-(kinolin-6-ilamino)propil]pirrolidin-1-il]- -5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mcValCitPABC-#44	HPLC (A proto- koll): m/z 1318,6 [M+H] ⁺ (9,174 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(8S,11S,12R)-11- -[(2S)-butan-2-il]-12-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-3- -[[[(1S)-1-karboxi-2-fenilet]amino]-1-metoxi-2- -metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)- -5,5,10-trimetil-3,6,9-trioxo-8-(propan-2-il)-2,13- -dioxa-4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil]-N~5~- -karbamoil-L-ornitinamid
mc-#108	HPLC (A proto- koll): m/z 909,5 [M+H] ⁺ (9,063	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1- -[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(R)-(7S)-

linker és payload #	Tömegspektrum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenció idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
	perc)	-biciklo[4,2,0]okta-1,3,5-trien-7-il(karboxi)metil]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il}-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N--metil-L-valinamid
mcValCitPABC-#108	HPLC (M protokoll): m/z 1315,7 [M+H ⁺] (11,89 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(8S,11S,12R)-12-(2-((2S)-2-[(1R,2R)-3-[(R)-(7S)-biciklo[4,2,0]okta-1,3,5-trien-7-il(karboxi)metil]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-11-[(2S)-butan-2-il]-5,5,10-trimetil-3,6,9-trioxo-8-(propan-2-il)-2,13-dioxa-4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil}-N~5~-karbamoil- L-ornitinamid
NHSCOPeg2C2ValCitPABC-#66	HPLC (M protokoll): m/z 683,3 [M+H ²⁺] (10,03 perc)	N-[3-(2-{3-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-3-oxopropoxi}etoxi)propanoil]-L-valil-N-{4-[(8S,11S,12R)-11-[(2S)-butan-2-il]-12-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1-il)etil]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5,5,10-trimetil-3,6,9-trioxo-8-(propan-2-il)-2,13-dioxa-4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil}-N~5~-karbamoil- L-ornitinamid
mcValCitPABC-#98	HPLC (M protokoll): m/z 1368,6 [M+H ⁺] (12,504 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N~5~-karbamoil-N-{4-[[[(2S)-2-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il](metil)amino}-3-metil-1-oxobutan-2-il]karbamoil}-2-metilpirrolidin-1-il]karbonil}oxi)metil]fenil}-L-ornitinamid
mcValCitPABC-#95	LC-MS (Q protokoll): m/z 1356,5 [M+H ⁺] (1,79 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(9S,12S,13R)-12-[(2S)-butan-2-il]-13-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-6,6,11-trimetil-3,7,10-trioxo-9-(propan-2-il)-2,14-dioxa-4,8,11-triazapentadec-1-il]fenil}-N~5~-karbamoil-L-ornitinamid
MalPeg3C2-#69	HPLC (M protokoll): m/z 987,5 [M+H ⁺] (10,702 perc)	N-[3-(2-{2-[2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)etoxi]etoxi}-etoxi)propanoil]-2-metilalanil-N-{[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletal]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid

linker és payload #	Tömegspektrum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenciós idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
AmPeg6C2-#69	LC-MS (H protokoll): m/z 1040,1 [M+H] ⁺ (2,12 perc)	N-(21-amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenikozán-1-ol)-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mcValCitPABC-#84	LC-MS (Q protokoll): m/z 1371,4 [M+H] ⁺ (1,89 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(8S,11S,12R)-11-[(2S)-bután-2-il]-12-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino)-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-4,5,5,10-tetrametil-3,6,9-trioxo-8-(propan-2-il)-2,13-dioxo-4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil}-N~5~-karbamoil-L-ornitinamid
AmCapValCitPABC-#54	LC-MS (H protokoll): m/z 1262,3 [M+H] ⁺ (2,35 perc)	N-(6-aminohexanoil)-L-valil-N-{4-[(8S,11S,12R)-11-[(2S)-bután-2-il]-12-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5,5,10-trimetil-3,6,9-trioxo-8-(propan-2-il)-2,13-dioxo-4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil}-N~5~-karbamoil-L-ornitinamid
mcValCitPABC-#226	LC-MS (Q protokoll): m/z 1330,9 [M+H] ⁺ (1,77 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(8S,11S,12R)-11-[(2S)-bután-2-il]-12-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino)-2-metil-3-oxo propil]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-4,5,5,10-tetrametil-3,6,9-trioxo-8-(propan-2-il)-2,13-dioxo-4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil}-N~5~-karbamoil-L-ornitinamid
mcValCitPABC-#117	LC-MS (Q protokoll): m/z 1342,6 [M+H] ⁺ (1,80 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N~5~-{4-[(2S)-2-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino)-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il](metil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il]karbamoil}-2-metilpirrolidin-1-il]karbonil}oxi)metil]fenil}-L-ornitinamid
MalPeg6C2-#98	HPLC (M protokoll): m/z 1185,6 [M+H] ⁺ (11,985 perc)	1-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-21-oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenikozán-21-il]-2-metil-L-profil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid

linker és payload #	Tömegspekt- rum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenció idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
mcValCitPABC-#118	LC-MS (Q pro- tokoll): m/z 1328,6 [M+H ⁺] (1,68 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-L-valil-N~5~-karbamoil-N-{4- -{[(2S)-2-{[(2S)-1-{[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2- -[(1R,2R)-3-{[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino}- -1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il}-3- -metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]}(metil)amino}- -3-metil-1-oxobutan-2-il]karbamoil}-2- -metilpirrolidin-1-il]karbonil}oxi)metil]fenil}-L- -ornitinamid
mcValCitPABC-#80	HPLC (M pro- tokoll): m/z 1353,6 [M+Na ⁺] (12,751 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-L-valil-N-{4-{[(8S,11S,12R)-11- -[(2S)-butan-2-il]-12-(2-{(2S)-2-{(1R,2R)-3- -[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino}-1-metoxi-2- -metil-3-tioxopropil]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)- -4,5,5,10-tetrametil-3,6,9-trioxo-8-(propan-2-il)- -2,13-dioxa-4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil}- -N~5~-karbamoil-L-ornitinamid
MalPeg6C2-#118	LC-MS (Q pro- tokoll): m/z 1145,6 [M+H ⁺] (1,66 perc)	1-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-21- -oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenikozán-21-il]-2- -metil-L-prolil-N-{(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2- -[(1R,2R)-3-{[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino}- -1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il}-3- -metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L- -valinamid
MalPeg6C2-#230	HPLC (M pro- tokoll): m/z 1146,6 [M+H ⁺] (12,071 perc)	N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-21- -oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenikozán-21-il]-2- -metilalanil-N-{(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-{(1R,2R)-3- -[(R)-karboxi(1-fenilciklopropil)metil]amino}-1- -metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il}-3- -metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L- -valinamid
mcValCitPABC-#232	LC-MS (Q pro- tokoll): m/z 1367,3 [M+H ⁺] (1,81 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-L-valil-N~5~-karbamoil-N-{4- -{[(2R)-2-{[(2S)-1-{[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1- -{(2S)-2-{(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3- -{[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2- -il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il}-5-metil-1- -oxoheptán-4-il]}(metil)amino}-3-metil-1- -oxobutan-2-il]karbamoil}-2-metilpirrolidin-1- -il]karbonil}oxi)metil]fenil}-L-ornitinamid
mc-#117	LC-MS (Q pro- tokoll): m/z 937,4 [M+H ⁺] (1,91 perc)	1-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- -il)hexanoil]-2-metil-L-prolil-N-{(3R,4S,5S)-3- -metoxi-1-{(2S)-2-{(1R,2R)-1-metoxi-3-{[(2S)-1- -metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino}-2-metil- -3-oxopropil]pirrolidin-1-il}-5-metil-1-

linker és payload #	Tömegspektrum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenció idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
		-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
MalPeg6C2-#117	HPLC (M protokoll): m/z 1161,6 [M+H ⁺] (12,115 perc)	1-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-21-oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenikozán-21-il]-2-metil-L-prolin-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mv-#69	LC-MS (Q protokoll): m/z 883,3 [M+H ⁺] (1,57 perc)	N-[5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)pentanoil]-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mb-#69	HPLC (M protokoll): m/z 869,5 [M+H ⁺] (10,874 perc)	N-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)butanoil]-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
AmPeg6C2-#234	LC-MS (Q1 protokoll): m/z 1514,3 [M+H ⁺] (0,76 perc)	N-(21-amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenikozán-1-ol)-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(3R,4R,7S,12S)-7-benzil-14-[3-klór-4-(propan-2-ol)il]fenil]-4-metil-12-[4-(8-metilimidazol-1,2-a)piridin-2-il]benzil]-5,8,14-trioxo-2,9-dioxo-6,13-diazatetradekan-3-il]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
AmPeg6C2-#235	LC-MS (Q1 protokoll): m/z 1280,2 [M+H ⁺] (0,87 perc)	N-(21-amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenikozán-1-ol)-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-1-[(4-(5-fluor-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metilfenil]amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amin o]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mc-#118	LC-MS (Q protokoll): m/z 923,3 [M+H ⁺] (1,73 perc)	1-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-2-metil-L-prolin-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
MalPeg6C2-# 123	LC-MS (Q protokoll): m/z 1175,3 [M+H ⁺]	N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-21-oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenikozán-21-il]-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-

linker és payload #	Tömegspektrum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenció idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
	(0,99 perc)	-{[(2S)-1-terc-butoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il}-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mc-#226	LC-MS (Q protokoll): m/z 925,7 [M+H ⁺] (1,85 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mc-#118	LC-MS (Q protokoll): m/z 937,7 [M+H ⁺] (1,80 perc)	1-[7-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)heptanoil]-2-metil-L-prolin-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mc-#131	LC-MS (Q protokoll): m/z 937,3 [M+H ⁺] (1,88 perc)	1-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-2-metil-D-prolin-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mb-#118	LC-MS (Q protokoll): m/z 895,3 [M+H ⁺] (1,63 perc)	1-[4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)butanoil]-2-metil-L-prolin-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mcValCitPABC-#134	LC-MS (Q protokoll): m/z 1314,3 [M+H ⁺] (1,67 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-5-karbamoil-N-{4-[(1S)-2-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il](metil)amino]-3-metil-1-oxobutan-2-il]karbamoil}-2-metilpirrolidin-1-il]karbonil)oxi)metil]fenil]-L-ornitinamid
mc-#145	LC-MS (Q1 protokoll): m/z 897,34 [M+H ⁺] (0,90 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
MalPeg6C2-# 126	HPLC (M pro-	metil-N-[(2R,3R)-3-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-4-[(N-

linker és payload #	Tömegspektrum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenció idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
	tokoll); <i>m/z</i> 1169,6 [M+Na ⁺] (12,583 perc)	-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-24,24-dimetil-21,25-dioxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxa-22-azapentakozán-25-il]-L-valil}(metil)amino}-3-metoxi-5-metilheptanoil]pirrolidin-2-il}-3-metoxi-2-metilpropanoil]-L-fenilalaninát
mc-#126	HPLC (M protokoll); <i>m/z</i> 925,5 [M+H ⁺] (12,994 perc)	metil-N-[(2R,3R)-3-((2S)-1-[(3R,4S,5S)-4-[[N-(3-[[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]amino}-2,2-dimetilpropanoil]-L-valil}(metil)amino}-3-metoxi-5-metilheptanoil]pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanoil]-L-fenilalaninát
mv-#118	LC-MS (Q protokoll); <i>m/z</i> 909,2 [M+H ⁺] (1,68 perc)	1-[5-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)pentanoil]-2-metil-L-prolin-N-[(3R,4S,5S)-1-((2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1S)-1-karboxi-2-feniletil]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mc-#172	LC-MS (Q1 protokoll); <i>m/z</i> 941,3 [M+H ⁺] (0,96 perc)	metil-N-[(2R,3R)-3-((2S)-1-[(3R,4S,5S)-4-[[N-((3S)-1-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-3-fluorpirrolidin-3-il]karbonil]-L-valil}(metil)amino}-3-metoxi-5-metilheptanoil]pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanoil]-L-fenilalaninát
MalPeg6C2-#226	LC-MS (Q protokoll); <i>m/z</i> 1147,3 [M+H ⁺] (1,76 perc)	N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-21-oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenikozán-21-il]-N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino}-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
MalPeg6C2-#145	LC-MS (Q1 protokoll); <i>m/z</i> 1141,3 [M+Na ⁺] (0,87 perc)	N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-21-oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenikozán-21-il]-N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-((2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mc-#162	LC-MS (Q protokoll); <i>m/z</i> 937,3 [M+H ⁺] (1,50 perc)	N-[(2R,3R)-3-((2S)-1-[(3R,4S,5S)-4-[[N-(1-(2S)-1-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-2-metilpiperidin-2-il]karbonil]-L-valil}(metil)amino}-3-metoxi-5-metilheptanoil]pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanoil]-L-fenilalanin
mc-#163	HPLC (A proto-	N-[(2R,3R)-3-((2S)-1-[(3R,4S,5S)-4-[[N-(1-(2R)-

linker és payload #	Tömegspektrum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenció idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
	koll): m/z 937,5 [M+H ⁺] (7,855perc)	-1-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-2-metilpiperidin-2-il]karbonil]-L-valil](metil)amino}-3-metoxi-5-metilheptanoil]pirrolidin-2-il]-3-metoxi-2-metilpropanoil]-L-fenilalanin
meValCit(PABC-#231	LC-MS (Q1 protokoll): m/z 1640,4 [M+Na ⁺] (0,94 perc)	(N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(8S,11S,12R)-12-(2-((2S)-2-[(3R,4R,7S)-7-benzil-15-{2-[(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il-kappaN)metilidén]-2H-pirrol-5-il-kappaN)-4-metil-5,8,13-trioxo-2-oxa-6,9,12-triazapentadekan-3-il]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-11-[(2S)-butan-2-il]-5,5,10-trimetil-3,6,9-trioxo-8-(propan-2-il)-2,13-dioxa-4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil}-N~5~karbamoil-L-oritinamidato)(difluor)bór
MalPeg6C2-#238	LC-MS (Q1 protokoll): m/z 1173,3 [M+H ⁺] (0,96 perc)	N-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-21-oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenikozán-21-il]-N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(2S)-1-oxo-3-fenil-1-(prop-2-en-1-iloxi)propan-2-il]amino}propil]pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
MalPeg6C2-#239	LC-MS (Q protokoll): m/z 1201,3 [M+H ⁺] (2,02 perc)	1-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-21-oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenikozán-21-il]-2-metil-L-prolin-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-1-terc-butoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
me-#123	LC-MS (Q1 protokoll): m/z 953,3 [M+H ⁺] (1,04 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-1-terc-butoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
MalC6-#54	LC-MS (Q protokoll): m/z 922,3 [M+H ⁺] (1,50 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexil]-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
me-#231	LC-MS (Q1 protokoll): m/z 1213,3 [M+H ⁺] (0,98 perc)	{N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(3R,4R,7S)-7-benzil-15-{2-[(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il-kappaN)metilidén]-2H-

linker és payload #	Tömegspektrum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenció idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
		-pirrol-5-il-kappaN}-4-metil-5,8,13-trioxo-2-oxa-6,9,12-triazapentadekan-3-il]pirrolidin-1-il}-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il}-N-metil-L-valinamidato}-(difluor)bór
MalC6-#118	LC-MS (Q1 protokoll): m/z 909,3 [M+H] ⁺ (0,76 perc)	1-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexil]-2-metil-L-prolin-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il}-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mcValCitPABC-#123	LC-MS (Q1 protokoll): m/z 1358,3 [M+H] ⁺ (0,97 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(8S,11S,12R)-1-[(2S)-butan-2-il]-12-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-1-terc-butoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-5,5,10-trimetil-3,6,9-trioxo-8-(propan-2-il)-2,13-dioxa-4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil}-N~5~-karbamoil-L-ornitinamid
mc-#237	LC-MS (Q1 protokoll): m/z 964,4 [M+H] ⁺ (0,96 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-3-(1H-indol-3-il)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il}-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mc-#158	HPLC (M protokoll): m/z 951,4 [M+H] ⁺ (12,839 perc)	metil-N-[(2R,3R)-3-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-4-[(N-[(1(2S)-1-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-2-metilpiperidin-2-il)karbonil]-L-valil](metil)amino}-3-metoxi-5-metilheptanoil]pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanoil]-L-fenilalaninát
MalC6Am-#151	LC-MS (Q protokoll): m/z 922,3 [M+H] ⁺ (1,43 perc)	1,2-dimetil-L-prolin-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-1-[(6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexil]amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il}-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
PFPCOPeg2C2ValCitPABC-#54	LC-MS (Q protokoll): m/z 1502,8 [M+H] ⁺ (1,98 perc)	N-(3-{2-[3-oxo-3-(pentafluorfenoxi)propoxi]etoxi}propanoil)-L-valil-N-{4-[(8S,11S,12R)-1-[(2S)-butan-2-il]-12-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-5,5,10-trimetil-3,6,9-trioxo-8-(propan-2-il)-2,13-dioxa-4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil}-N~5~-

linker és payload #	Tömegspektrum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenció idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
		-karbamoil-L-ornitinamid
mcValCitPABC-#154	LC-MS (Q1 protokoll): m/z 1370,2 [M+H ⁺] (0,93 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-{4-[(9S,12S,13R)-12-[(2S)-butan-2-il]-13-(2-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-4,6,6,11-tetrametil-3,7,10-trioxo-9-(propan-2-il)-2,14-dioxa-4,8,11-triazapentadec-1-il]fenil}-N~5~-karbamoil-L-ornitinamid
MalC6Am-#153	HPLC (A protokoll): m/z 922,5 [M+H ⁺] (7,352 perc)	1,2-dimetil-D-prolil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-1-[(6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexil]amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
PFPCOPeg2C2AmPeg2C2-#69	HPLC (BB protokoll): m/z 1217,6 [M+H ⁺] (12,936 perc)	N-[11,20-dioxo-20-(pentafluorfenoxi)-4,7,14,17-tetraoxa-10-azaikozán-1-ol]-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletil]amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mcValCitPABC-#246	LC-MS (Q protokoll): m/z 1327,9 [M+H ⁺] (1,36 perc)	N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-(4-{[(6S,9R,10R)-6-benzil-10-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-4-[(1,2-dimetil-L-prolil-L-valil](metil)amino)-3-metoxi-5-metilheptanoil]pirrolidin-2-il]-9-metil-3,8-dioxo-2,11-dioxa-4,7-diazadodec-1-il]fenil}-N~5~-karbamoil-L-ornitinamid
PFPCOPeg2C2AlaAlaAsnPABC-#54	HPLC (AB protokoll): m/z 1503,6 [M+H ⁺] (8,06 perc)	N-(3-{2-[3-oxo-3-(pentafluorfenoxi)propoxi]etoxi}propanoil)-L-alanil-L-alanil-N~1~{4-[(8S,11S,12R)-11-[(2S)-butan-2-il]-12-(2-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-5,5,10-trimetil-3,6,9-trioxo-8-(propan-2-il)-2,13-dioxa-4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil}-L-aszpartamid
PFPCOPeg2C2-#54	HPLC (AB protokoll): m/z 1098,4 [M+H ⁺] (8,44 perc)	2-metil-N-(3-{2-[3-oxo-3-(pentafluorfenoxi)propoxi]etoxi}propanoil)alanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
PFPCOPeg2C2AmPeg2C2PAB	HPLC (AB pro-	N-[(4-[(11,20-dioxo-20-(pentafluorfenoxi)-

linker és payload #	Tömegspektrum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenció idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
C-#54	tokoll): m/z 1428,2 [M+Na ⁺] (10,32 perc)	-4,7,14,17-tetraoxa-10-azaikozán-1-oil]amino} benzil]oxi]karbonil]-2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino} propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
AmPeg6C2-#115	HPLC (A protokoll): m/z 1053,5 [M+H ⁺] (7,35 perc)	N-(21-amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenikozán-1-oil)-N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
PFPCOPeg5C2-#115	LC-MS (Q protokoll): m/z 1205,1 [M+H ⁺] (1,99 perc)	N,2-dimetil-N-[19-oxo-19-(pentafluorfenoxi)-4,7,10,13,16-pentaoxanonadekan-1-oil]alanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
mcGly-#201	HPLC (EB protokoll): (4,0 perc): ESI-MS m/z 1023,59 [M+H ⁺]	1,2-dimetil-D-prolin-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-3-[4-(N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il]hexanoil]glicil)amino}fenil]-1-metoxi-1-oxopropan-2-il]amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
AzCOC2Ph4AmCOPEG2C2-#54	HPLC (FB protokoll): m/z 1132,4 [M+H ⁺] (10,18 perc)	2-metil-N-(3-{2-[3-oxo-3-{4-[3-oxo-3-(2-oxoazetidín-1-il)propil]fenil]amino}propoxi]etoxi}propanoil]alanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino} propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
AzCOC2Ph4AmPeg1C1ValCit PABC-#54	HPLC (Protokoll FB): m/z 1465,8 [M+H ⁺] (10,97 perc)	N-[[2-oxo-2-[(4-[3-oxo-3-(2-oxoazetidín-1-il)propil]fenil]amino)etoxi]acetyl]-L-valil-N-[[4-[(8S,11S,12R)-11-[(2S)-butan-2-il]-12-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino} propil]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-5,5,10-trimetil-3,6,9-trioxo-8-(propan-2-il)-2,13-dioxa-4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil]-N~5~-karbamoil-L-ornitinamid
AzCOC2Ph4AmPeg1C1ValCit PABC-#30	HPLC (Protokoll FB): m/z 1491,8 [M+H ⁺] (10,56 perc)	N-[[2-oxo-2-[(4-[3-oxo-3-(2-oxoazetidín-1-il)propil]fenil]amino)etoxi]acetyl]-L-valil-N~5~-karbamoil-N-[[4-[[[(1S)-1-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-

linker és payload #	Tömegspektrum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenció idő, perc: ESI-MS	IUPAC név
		-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il](metil)amino}-3-metil-1-oxobutan-2-il]karbamoil)ciklopentil)karbamoil]oxi}-metil)fenil]-L-ornitinamid
AzCOC2Ph4AmCOPeg2C2- -#69	HPLC (AB protokoll): m/z 1065,3 [M+H] ⁺ (12,02 perc)	2-metil-N-(3-{2-[3-oxo-3-({4-[3-oxo-3-(2-oxoazetidin-1-il)propil]fenil}amino)propoxi]etoxi}propanoil)-alanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
AzCOC2Ph4AmCOPeg2C2- -#115	HPLC (AA protokoll): m/z 1078,6 [M+H] ⁺ (12,02 perc)	N,2-dimetil-N-(3-{2-[3-oxo-3-({4-[3-oxo-3-(2-oxoazetidin-1-il)propil]fenil}-amino)propoxi]etoxi}propanoil)alanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino}-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid
AcLysValCitPABC-#54	LC-MS (Q protokoll): m/z 1319,3 [M+H] ²⁺ (1,34 perc)	N~2~-acetil-L-lizil-L-valil-N-{4-[(8S,11S,12R)-11-[(2S)-butan-2-il]-12-(2-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-5,5,10-trimetil-3,6,9-trioxo-8-(propan-2-il)-2,13-dioxa-4,7,10-triazatetradec-1-il]fenil]-N~5~-karbamoil-L-ornitinamid-trifluorecetsav-só

19A Táblázat

Szelektált találmány szerinti konjugátumok és referencia konjugátumok

ADC-linker-payload #	Előállítási módszer	2,2',2''-foszfán-triiltripropánsav/linker-payload vagy TCEP/ PL mennyisége (x/y)	Elméleti A tömeg vagy payload/linker móltömeg
H-(C)_MalPeg3C2-#41	F általános eljárás	2,3/7,5	1031
H-(C)_MalPeg6C2-#42	F általános eljárás	2,3/7,5	1177
H-(C)_mc-#44	F általános eljárás	2,3/7,5	913

ADC-linker-payload #	Előállítási módszer	2,2',2''-foszfán-triütripropánsav/linker-payload vagy TCEP/ PL mennyisége (x/y)	Elméleti Δ tömeg vagy payload/linker móltömeg
H-(C)_MalPeg3C2-#44	F általános eljárás	2,2/7	1003
H-(C)_MalPeg6C2-#44	F általános eljárás	2,0/7	1135
H-(C)_mcValCitPABC-#44 procedure	F általános eljárás	2,5/7,5	1319
H-(C)_Mal-PEG3C2-#45	F általános eljárás	2,3/7,5	1017
H-(C)_Mal-PEG6C2-#45	F általános eljárás	2,05/10	1149
H-(C)_mcValCitPABC-#45	F általános eljárás	2,5/10	1342
H-(C)_mc-#54	F általános eljárás	2,2/7,5	897
H-(C)_Mal-PEG6C2-#69	F általános eljárás	2,1/7,5	1119
H-(C)_mcValCitPABC-#69	F általános eljárás	2,5/7,5	1303
H-(C)_mcValCitPABC-#70	F általános eljárás	2,0/7	1317
H-(C)_mc-#79	F általános eljárás	2,0/7	941
H-(C)_mcValCitPABC-#79	F általános eljárás	2,3/7,5	1345
H-(C)_mc-#115	F általános eljárás	2,2/6,5	911
H-A114C-(C114)_mc-#51	G általános eljárás	NA	934,21
H-A114C-(C114)_mc-#47	G általános eljárás	NA	962,27
H-A114C-(C114)_mc-#54	G általános eljárás	NA	936,2
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#47	H általános eljárás	50/10	1367,72
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#54	H általános eljárás	100/10	1341,68
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#26	H általános eljárás	50/10	1385,8
H-A114C-(C114)_mc-#26	H általános eljárás	50/10	980,35

ADC-linker-payload #	Előállítás módszer	2,2',2''-foszfán- triiltripropánsav/linker- payload vagy TCEP/ PL mennyisége (x/y)	Elméleti Δ tö- meg vagy payload/linker moltömeg
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC- -#36	H általános eljárás	50/10	1302,69
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC- -#42	H általános eljárás	100/7	1360,73
H-A114C-(C114)_mc-#42	H általános eljárás	50/10	955,27
H-(C)-mcValCitPABC-#54	F általános eljárás	2,5/10	1342
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg3C2- -#54	F általános eljárás	2,5/9	1544
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg6C2- -#54	F általános eljárás	2,6/10	1677
H-(C)_mc-#47	F általános eljárás	1,9/10	962,27
H-(C)_MalPeg3C2-#54 procedure	F általános eljárás	1,9/10	1026
H-(C)_mc-#54	F általános eljárás	2,07/10	936,2
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg3C2- -#47	F általános eljárás	2,3/7,5	1569,96
H-(C)_MalPeg3C2-#47	F általános eljárás	2,3/7,5	1052
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg3C2- -#42	F általános eljárás	2,5/7,5	1562,87
H-(C)_mc-#41	F általános eljárás	2,5/10	941,24
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg3C2- -#26	F általános eljárás	2,5/10	1589,04
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg6C2- -#47	F általános eljárás	2,4/7	1701,9
H-(C)_MalPeg3C2-#42	F általános eljárás	2,3/7	1044,58
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg6C2-#2 6	F általános eljárás	2,5/7,5	1719,9
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg6C2- -#42	F általános eljárás	2,3/7,5	1696,1
H-(C)_MalPeg6C2-#54	F általános eljárás	2,3/7,5	1158,5
H-(C)_MalPeg6C2-#47	F általános eljárás	2,3/7,5	1184,5

ADC-linker-payload #	Előállítási módszer	2,2',2''-foszfán-triültripropánsav/linker-payload vagy TCEP/ PL mennyisége (x/y)	Elméleti Δ tömeg vagy payload/linker móltömeg
H-(C)_MalPeg6C2-#26	F általános eljárás	2,3/7,5	1202,6
H-(C)-MalPeg6C2-#42	F általános eljárás	2,3/7,5	1177
H-(C)_mc-#36	F általános eljárás	2,3/7,5	896
H-(C)_mcValCitPABC-#60	F általános eljárás	3,0/7	1284,61
H-(C)_MalPeg3C2-#26	F általános eljárás	2,5/10	1070,42
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg3C2-#36	F általános eljárás	3,0/10	1505,93
H-A114C-(C114) mcValCitPABCAmPeg3C2-#36	H általános eljárás	50/10	1505,93
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#54	H általános eljárás	50/10	1158,5
H-(C)_MalPeg3C2-#60	F általános eljárás	2,3/7,5	969,23
H-(C)_MalPeg6C2-#60	F általános eljárás	2,3/7,5	1101,4
H-(C)_MalPeg6C2-#41	F általános eljárás	2,3/7,5	1163,5
H-(C)-mc-#69	F általános eljárás	2,2/7,5	897
H-(C)_MalPeg3C2-#36	F általános eljárás	2,15/10	987,31
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg6C2-#36	F általános eljárás	2,25/10	1636
H-(C)_MalPeg6C2-#36	F általános eljárás	2,15/10	1119,5
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg3C2-#41	F általános eljárás	2,5/10	1549,94
H-(C)-MalPeg3C2-#41	F általános eljárás	2,3/7,5	1031
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg6C2-#60	F általános eljárás	2,5/10	1620
H-A114C-(C114)_mc-#66	H általános eljárás	50/7	866,5
H-L398C+L443C-(C398+C443) mcValCitPABC-#54	H általános eljárás	50/7	1341,68

ADC-linker-payload #	Előállítás módszer	2,2',2''-foszfán- triütripropánsav/linker- payload vagy TCEP/ PL mennyisége (x/y)	Elméleti A tö- meg vagy payload/linker moltömeg
H-K392C+L443C-(C392+C443)_ mcValCitPABC-#54	H általános eljárás	100/10	1341
H-L443C-(C443)_mcValCitPABC- -#54	H általános eljárás	100/10	1341
H-L398C+V422C-(C398+C422)_ mcValCitPABC-#54	H általános eljárás	50/7	1341,68
H-(C)-mc-#44	F általános eljárás	2,3/7,5	913
H-(C)-Mal-PEG3C2-#45	F általános eljárás	2,3/7,5	1017
H-(C)_2AcAmPeg6C2-#66	F általános eljárás	2,4/10	1049,6
H-(C)-Mal-PEG6C2-#45	F általános eljárás	2,05/10	1149
H-(C)-mc-#79	F általános eljárás	2,0/7	941
H-(C)-MalPeg3C2-#44	F általános eljárás	2,2/7	1003
H-(C)-mcValCitPABC-#70	F általános eljárás	2,0/7	1317
H-(C)-MalPeg6C2-#44	F általános eljárás	2,0/7	1135
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC- -#69	H általános eljárás	100/8,25	1302
H-(C)-mcValCitPABC-#79	F általános eljárás	2,3/7,5	1345
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC- -#79	H általános eljárás	100/7,5	1346
H-(C)-mcValCitPABC-#44	F általános eljárás	2,5/7,5	1319
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC- -#88	H általános eljárás	100/7,5	1355
H-(C)-mcValCitPABC-#69	F általános eljárás	2,5/7,5	1303
H-(C)_2AcAmCapValCitPABC-#66	F általános eljárás	2,2/10	1313,49
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC- -#45	H általános eljárás	100/7,5	1331,7
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC- -#34	H általános eljárás	100/10	1357

ADC-linker-payload #	Előállítási módszer	2,2',2''-foszfán-triütripropánsav/linker-payload vagy TCEP/ PL mennyisége (x/y)	Elméleti Δ tömeg vagy payload/linker móltömeg
H-A114C-(C114) mc-#45	H általános eljárás	100/10	926
H-A114C-(C114) mc-#70	H általános eljárás	100/10	911,15
H-(C)_mcValCitPABC-#112	F általános eljárás	2,3/7,5	1288
H-(C)-Mal-PEG6C2-#69	F általános eljárás	2,1/7,5	1119
H-Q347C-(C347)_mcValCitPABC-#69	H általános eljárás	100/10	1302
H-Y373C-(C373)_mcValCitPABC-#69	H általános eljárás	100/10	1302
H-E388C-(C388)_mcValCitPABC-#69	H általános eljárás	100/10	1302
H-N421C-(C421)_mcValCitPABC-#69	H általános eljárás	100/10	1302
H-L443C-(C443)_mcValCitPABC-#69	H általános eljárás	100/10	1302
H-L443C-(C443)_mcValCitPABC-#79	H általános eljárás	100/10	1346
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#95	H általános eljárás	100/10	1354
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#98	H általános eljárás	100/10	1367
H-A114C-(C114)_MalPeg3C2-#69	H általános eljárás	100/10	987,2
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#42	Általános eljárás K	NA	1080
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#54	Általános eljárás K	NA	1061
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#47	Általános eljárás K	NA	1087
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#36	Általános eljárás K	NA	1022
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#26	Általános eljárás K	NA	1105
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#66	Általános eljárás K	NA	992
H-L443C-(C443)_MalPeg6C2-#69	H általános eljárás	100/10	1119

ADC-linker-payload #	Előállítási módszer	2,2',2''-foszfán-triiltripropánsav/linker-payload vagy TCEP/ PL mennyisége (x/y)	Elméleti Δ tömeg vagy payload/linker móltömeg
H-Q347C-(C347)_MalPeg6C2-#69	H általános eljárás	100/10	1119
H-E388C-(C388)_MalPeg6C2-#69	H általános eljárás	100/10	1119
H-N421C-(C421)_MalPeg6C2-#69	H általános eljárás	100/10	1119
H-E380C-(C380)_MalPeg6C2-#69	H általános eljárás	100/10	1119
H-L398C+L443C-(C398+C443) MalPeg6C2-#69	H általános eljárás	100/10	1119
H-K392C+L443C-(C392+C443) MalPeg6C2-#69	H általános eljárás	100/10	1119
H-kA111C-(kC111)_MalPeg6C2-#69	H általános eljárás	100/10	1119
H-kK183C-(kC183)_MalPeg6C2-#69	H általános eljárás	100/10	1119
H-kK207C-(kC207)_MalPeg6C2-#69	H általános eljárás	100/10	1119
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC- -#108	H általános eljárás	100/10	1314,59
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC- -#84	H általános eljárás	100/10	1371
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC- -#226	H általános eljárás	100/10	1330
H-A114C-(C114)_mc-#108	H általános eljárás	100/10	909,12
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC- -#117	H általános eljárás	100/10	1342
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC- -#115	H általános eljárás	100/10	1316
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#98	H általános eljárás	100/10	1184
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C) mcValCitPABC-#54	F általános eljárás	2,2/7	1341,68
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)mc- -#69	F általános eljárás	2,3/7	897,12
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1- -(C)_MalPeg6C2-#69	F általános eljárás	2,3/8	1119
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1- -(C)_mcValCitPABC-#69	F általános eljárás	2,5/8	1302

ADC-linker-payload #	Előállítási módszer	2,2',2''-foszfón-triültripropánsav/linker-payload vagy TCEP/ PL mennyisége (x/y)	Elméleti A tömeg vagy payload/linker molttömeg
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-0#118	H általános eljárás	100/15	1145
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-0#118	H általános eljárás	100/15	1328
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#80	H általános eljárás	100/15	1332
H-A114C-(C114)_mc-#117	H általános eljárás	100/15	937
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#232	H általános eljárás	100/15	1366
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#230	H általános eljárás	100/15	1145
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#117	H általános eljárás	100/15	1159
H-A114C-(C114)_mc-#115	H általános eljárás	100/10	911
H-A114C-(C114)_mv-#115	H általános eljárás	100/10	897
H-A114C-(C114)_mb-#69	H általános eljárás	100/15	869
H-A114C-(C114)_mv-#69	H általános eljárás	100/15	883
H-A114C-(C114)_mc-0#118	H általános eljárás	100/15	923
H-(C)_mc-#117	F általános eljárás	2,0/6,5	937
H-(C)_MalPeg6C2-#117	F általános eljárás	2,05/6,5	1159
H-(C)_mc-0#118	F általános eljárás	2,1/7	923
H-(C)_MalPeg6C2-0#118	F általános eljárás	2,2/7,5	1145
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_mc-0#118	F általános eljárás	2,35/7	923
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_mc-#226	F általános eljárás	3,0/10	925
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_mc-#117	F általános eljárás	3,0/10	937
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_MalPeg6C2-#117	F általános eljárás	3,0/10	1159

ADC-linker-payload #	Előállítási módszer	2,2',2''-foszfán-triiltripropánsav/linker-payload vagy TCEP/ PL mennyisége (x/y)	Elméleti Δ tömeg vagy payload/linker móltömeg
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_MalPeg6C2-0#118	F általános eljárás	3,0/10	1145
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#226	H általános eljárás	100/10	1147
H-A114C-(C114)_mc-#172	H általános eljárás	100/15	940,53
H-A114C-(C114)_mb-0#118	H általános eljárás	100/15	895
H-A114C-(C114)_me-0# 118	H általános eljárás	100/15	937
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#134	H általános eljárás	100/15	1314
H-A114C-(C114)_mc-#131	H általános eljárás	100/15	937
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#126	H általános eljárás	100/15	1147
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#123	H általános eljárás	100/15	1174
H-A114C-(C114)_mc-#126	H általános eljárás	100/15	925
H-A114C-(C114)_mv-0#118	H általános eljárás	100/15	909
H-(C)_MalPeg6C2-#226	F általános eljárás	2,4/7	1147
H-(C) mc-#226	F általános eljárás	2,4/7	925
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_MalPeg6C2-#226	F általános eljárás	3,0/10	1147
Notch-28-cG1-(C)_mc-0#118	F általános eljárás	2,5/7	923
Notch-28-cG1-(C)_mc-#115	F általános eljárás	2,35/7	911
Notch-28-cG1-(C)_MalPeg6C2-0#118	F általános eljárás	2,35/7	1145
Notch-28-cG1-(C)_me-0#118	F általános eljárás	2,4/7	937
Notch-75-cG1-(C)_mc-0#118	F általános eljárás	2,5/7	923
IL13Ra2-19F9-cG1-(C)_mcValCitPABC-#54	F általános eljárás	2,5/8	1341,68

ADC-linker-payload #	Előállítási módszer	2,2',2''-foszfán-triiltripropánsav/linker-payload vagy TCEP/ PL mennyisége (x/y)	Elméleti A tömeg vagy payload/linker molttömeg
IL13Ra2-19F9-cG1-(C)_mcValCitPABC-#112	F általános eljárás	2,5/7	1288
Notch-28-cG1-(C)_mcValCitPABC-#112	F általános eljárás	2,3/7	1288
Notch-28-cG1-(C)_MalPeg6C2-#69	F általános eljárás	2,4/7	1119
Notch-75-cG1-(C)_MalPeg6C2-#69	F általános eljárás	2,4/7	1119
H-(C)_m(H ₂ O)c-0#118	I általános eljárás	2,35/7	941
H-(C)_18	I általános eljárás	2,35/7	1163
H-(C)_Mal(H ₂ O)Peg6C2-#69	I általános eljárás	2,1/7	1137
H-(C)_m(H ₂ O)c-#69	I általános eljárás	2,4/7	915
H-(C)_me-0#118	F általános eljárás	2,2/7	937
H-(C)_mv-0#118	F általános eljárás	2,2/7	909
H-(C)_mb-0#118	F általános eljárás	2,1/7	895
H-A114C-(C114)_MalC6-#54	H általános eljárás	100/5	922,22
H-A114C-(C114)_mc-#231	H általános eljárás	100/5	1213
H-A114C-(C114)_MalC6-0#118	H általános eljárás	100/5	909,18
H-(C)_Mal(H ₂ O)Peg6C2-#115	I általános eljárás	2,4/7	1151
H-A114C-(C114)_mc-#158	H általános eljárás	100/10	951
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#231	H általános eljárás	100/10	1617
H-(C)_m(H ₂ O)c-#115	I általános eljárás	2,4/7	929
Notch-75-cG1-(C)_mc-#115	F általános eljárás	3,0/7,0	911,15
Notch-75-cG1-(C)_me-0#118	F általános eljárás	3,0/7,0	937

ADC-linker-payload #	Előállítási módszer	2,2',2''-foszfán-triiltripropánsav/linker-payload vagy TCEP/ PL mennyisége (x/y)	Elméleti A tömeg vagy payload/linker móltömeg
Notch-75-cG1-(C)_MalPeg6C2-0#118	F általános eljárás	3,0/7,0	1144
H-A114C-(C114)_mc-#237	H általános eljárás	100/10	963
H-A114C-(C114)_mc-#145	H általános eljárás	100/10	897
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#145	H általános eljárás	100/10	1119
H-A114C-(C114)_mc-#162	H általános eljárás	100/10	937
H-A114C-(C114)_MalC6Am-#151	H általános eljárás	100/10	905
Notch-28-cG1-(C)_m(H2O)c-0#118	I általános eljárás	2,2/7	941
Notch-75-cG1-(C)_m(H2O)c-0#118	I általános eljárás	2,2/7	941
H-(KK1 88)_COPeg2C2ValCitPABC-#54	J általános eljárás	-	1318
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_Mal(H2O)Peg6C2-0#118	F általános eljárás	2,3/7	1163
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_Mal(H2O)Peg6C2-#115	F általános eljárás	2,3/7	1151
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_mc-#115	F általános eljárás	2,35/7	911
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_m(H2O)c-0#118	F általános eljárás	2,8/7	941
H-(C)_mcValCitPABC-0#118	F általános eljárás	2,2/7	1328
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_m(H2O)c-#115	F általános eljárás	2,35/7	929
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#154	H általános eljárás	100/5	1369
H-A114C-(C114)_MalC6Am-#153	H általános eljárás	100/10	921
IL13Ra2-AB08-v1010-Q347C+KK183C-hG1-(C347+K183)_mcValCitPABC-#54	H általános eljárás	100/10	1341,68
IL13Ra2-AB08-v1010-Q347C-hG1-(C347)_mcValCitPABC-#54	H általános eljárás	100/10	1341,68
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-	J általános	-	1032

ADC-linker-payload #	Előállítási módszer	2,2',2''-foszfán-triültriopropánsav/linker-payload vagy TCEP/ PL mennyisége (x/y)	Elméleti A tömeg vagy payload/linker molttömeg
-(kK188)_COPEG2C2AmPEG2C2-#69	eljárás		
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1- -(kK188)_COPEG2C2ValCitPABC- -#54	J általános eljárás	-	1318
IL13Ra2-AB08-v1010-L443C-hG1- -(C443)_mcValCitPABC-#54	H általános eljárás	100/10	1341,68
IL13Ra2-AB08-v1010- -K392C+L443C-hG1- -(C392+C443)_mcValCitPABC-#54	H általános eljárás	100/10	1341,68
IL13Ra2-AB08-v1010- -L443C+kK183C-hG1- -(C443+kC183)_mcValCitPABC-#54	H általános eljárás	100/10	1341,68
H-(C)_mcValCitPABC-#98	F általános eljárás	2,2/7	1367
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC- -#246	H általános eljárás	100/10	1327
H-H435A-(C)_mcValCitPABC-#54	F általános eljárás	2,2/8	1341,7
H-M428L+N434S-(C)_ mcValCitPABC-#70	F általános eljárás	2,2/8	1316
H-M428L+N434S- -(C)_mcValCitPABC-#54	F általános eljárás	2,2/8	1341,7
H-E388C+N421C-(C388+C421)_ mcValCitPABC-#54	H általános eljárás	100/10	1341
H-Q347C+K392C- -(C347+C392)_mcValCitPABC-#54	H általános eljárás	100/10	1341
H-L443C+kK183C-(C443+kC183)_ mcValCitPABC-#54	H általános eljárás	100/10	1341
H-Q347C+kK183C-(C347+kC183)_ mcValCitPABC-#54	H általános eljárás	100/10	1341
H-Q347C-(C347)_mcValCitPABC- -#54	H általános eljárás	100/10	1341
H-K392C+L443C-(C392+C443)_mc- -#115	H általános eljárás	100/10	911
H-E388C+N421C-(C388+C421)_mc- -#115	H általános eljárás	100/10	911
H-Q347C+K392C-(C347+C392)_mc- -#115	H általános eljárás	100/10	911
H-L443C+kK183C-(C443+kC183)_ mc-#115	H általános eljárás	100/10	911

ADC-linker-payload #	Előállítási módszer	2,2',2''-foszfán-triültripropánsav/linker-payload vagy TCEP/ PL mennyisége (x/y)	Elméleti Δ tömeg vagy payload/linker móltömeg
H-Q347C+kK183C-(C347+kC183)_mc-#115	H általános eljárás	100/10	911
H-Q347C-(C347)_mc-#115	H általános eljárás	100/10	911
H-kK183C-(kC183)_mcValCitPABC-#54	H általános eljárás	100/10	1341
H-E388C-(C388)_mcValCitPABC-#54	H általános eljárás	100/10	1341
H-kK183C-(kC183)_mc-#115	H általános eljárás	100/10	911
H-E388C-(C388)_mc-#115	H általános eljárás	100/10	911
H-L443C-(C443)_mc-#115	H általános eljárás	100/10	911
H-N421C-(C421)_mcValCitPABC-#54	H általános eljárás	100/10	1341
H-N421C-(C421)_mc-#115	H általános eljárás	100/10	911
H-A114C-(C114)_mcGly-#201	G általános eljárás	100/10	1023

19B Táblázat

Szelektált találmány szerinti konjugátumok és referencia konjugátumok

ADC-linker-payload #	Tömegspektrum: HPLC-SEC retenciósi idő és HPLC Δ tömeg a ne-hézlánc (HC) régióra (legfeljebb 6 Da eltérés az elméleti Δ tömegtől)	Töltés vagy hatóanyag per antitest arány (DAR)
H-(C)_MalPeg3C2-#41	SEC (O protokoll): 7,317 perc; HPLC (P protokoll): HC Δ tömeg = 1032	4,3
H-(C)_MalPeg6C2-#42	SEC (O protokoll): 7,177 perc; HPLC (P protokoll): HC Δ tömeg = 1180	3,9
H-(C)_mc-#44	SEC (O protokoll): 7,195 perc; HPLC (P protokoll): HC Δ tömeg = 915	4,4
H-(C)_MalPeg3C2-#44	SEC (O protokoll): 7,247 perc; HPLC (P protokoll): HC Δ tömeg = 1005	3,4
H-(C)_MalPeg6C2-#44	SEC (O protokoll): 7,237 perc; HPLC (P protokoll): HC Δ tömeg =	3,4

ADC-linker-payload #	Tömegspektrum: HPLC-SEC retenciósi idő és HPLC Δ tömeg a nehézlánc (HC) régióra (legfeljebb 6 Da eltérés az elméleti Δ tömegtől)	Töltés vagy hatóanyag per antitest arány (DAR)
	1135	
H-(C)_mcValCitPABC-#44	SEC (O protokoll): 7,351 perc; HPLC (P protokoll): HC Δ tömeg = 1321	4,2
H-(C)_Mal-PEG3C2-#45	SEC (O protokoll): 7,364 perc; HPLC (P protokoll): HC Δ tömeg = 1017	4,3
H-(C)_Mal-PEG6C2-#45	SEC (O protokoll): 7,419 perc; HPLC (P protokoll): HC Δ tömeg = 1154	3,9
H-(C)_mcValCitPABC-#45	SEC (O protokoll): 7,159 perc; HPLC (P protokoll): HC Δ tömeg = 1343	4,1
H-(C)_mc-#54	SEC (O protokoll): 7,192 perc; HPLC (P protokoll): HC Δ tömeg = 899	4,5
H-(C)_Mal-PEG6C2-#69	SEC (O protokoll): 7,350 perc; HPLC (P protokoll): HC Δ tömeg = 1122	3,4
H-(C)_mcValCitPABC-#69	SEC (O protokoll): 7,254 perc; HPLC (P protokoll): HC Δ tömeg = 1305	4,5
H-(C)_mcValCitPABC-#70	SEC (O protokoll): 7,466 perc; HPLC (P protokoll): HC Δ tömeg = 1318	3,7
H-(C)_mc-#79	SEC (O protokoll): 7,478 perc; HPLC (P protokoll): HC Δ tömeg = 946	4
H-(C)_mcValCitPABC-#79	SEC (O protokoll): 7,635 perc; HPLC (P protokoll): HC Δ tömeg = 1349	3,7
H-(C)_mc-#115	SEC (O protokoll): 7,510 perc; HPLC (P protokoll): HC Δ tömeg = 912	3,54
H-A114C-(C114)_mc-#51	-	2,4
H-A114C-(C114)_mc-#47	-	2,3
H-A114C-(C114)_mc-#54	-	2,3
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#47	-	2
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#54	-	1,9
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#26	-	2
H-A114C-(C114)_mc-#26	-	1,9

ADC-linker-payload #	Tömegspektrum: HPLC-SEC retenciósi idő és HPLC Δ tömeg a ne-hézlánc (HC) régióra (legfeljebb 6 Da eltérés az elméleti Δ tömegtől)	Töltés vagy hatóanyag per antitest arány (DAR)
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#36	-	2
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#42	SEC (P protokoll): 7,681 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1378	1,95
H-A114C-(C114)mc-#42	-	2
H-(C)-mcValCitPABC-#54	SEC (P protokoll): 7,159 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1343	4,1
H-(C) mcValCitPABCAmPeg3C2-#54	-	4,6
H-(C) mcValCitPABCAmPeg6C2-#54	-	4,5
H-(C)_mc-#47	-	4,2
H-(C)_MalPeg3C2-#54	SEC (P protokoll): 7,179 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1028	3,7
H-(C)_mc-#54	-	4
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg3C2-#47	-	3,7
H-(C)_MalPeg3C2-#47	-	4,3
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg3C2-#42	-	4,3
H-(C)_mc-#41	-	3,1
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg3C2-#26	-	3
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg6C2-#47	-	4,2
H-(C)_MalPeg3C2-#42	SEC (P protokoll): 7,142 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1050	4,3
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg6C2-#26	-	4,2
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg6C2-#42	-	4,1
H-(C)_MalPeg6C2-#54	SEC (P protokoll): 7,254 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1161	4,4
H-(C)_MalPeg6C2-#47	SEC (P protokoll): 7,303 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1182	4,4
H-(C)_MalPeg6C2-#26	-	4,1
H-(C)-MalPeg6C2-#42	SEC (P protokoll): 7,177 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1180	3,9
H-(C)_mc-#36	-	4,2
H-(C)_mcValCitPABC-#60	-	3,8

ADC-linker-payload #	Tömegspektrum: HPLC-SEC retenciósi idő és HPLC Δ tömeg a nehezlánc (HC) régióra (legfeljebb 6 Da eltérés az elméleti Δ tömegtől)	Töltés vagy hatóanyag per antitest arány (DAR)
H-(C)_MalPeg3C2-#26	-	3,8
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg3C2-#36	-	3,5
H-A114C-(C114)_mcValCitPABCAmPeg3C2-#36	-	1,9
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#54	-	2
H-(C)_MalPeg3C2-#60	-	4,2
H-(C)_MalPeg6C2-#60	-	4,1
H-(C)_MalPeg6C2-#41	-	4
H-(C)-mc-#69	SEC (P protokoll): 7,192 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 899	4,5
H-(C)_MalPeg3C2-#36	-	5,2
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg6C2-#36	-	4,2
H-(C)_MalPeg6C2-#36	-	5
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg3C2-#41	-	4,4
H-(C)-MalPeg3C2-#41	SEC (P protokoll): 7,317 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1032	4,3
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg6C2-#60	-	4,1
H-A114C-(C114)_mc-#66	-	1,8
H-L398C+L443C-(C398+C443)_mcValCitPABC-#54	-	3,8
H-K392C+L443C-(C392+C443)_mcValCitPABC-#54	-	3,8
H-L443C-(C443)_mcValCitPABC-#54	SEC (P protokoll): 8,827 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1344	2
H-L398C+V422C-(C398+C422)_mcValCitPABC-#54	-	3,4
H-(C)-mc-#44	SEC (P protokoll): 7,195 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 915	4,4
H-(C)-Mal-PEG3C2-#45	SEC (P protokoll): 7,364 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1017	4,3
H-(C) 2AcAmPeg6C2-#66	-	4
H-(C)-Mal-PEG6C2-#45	SEC (P protokoll): 7,419 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1154	3,9

ADC-linker-payload #	Tömegspektrum: HPLC-SEC retenciószám és HPLC Δ tömeg a néhezlánc (HC) régióra (legfeljebb 6 Da eltérés az elméleti Δ tömegtől)	Töltés vagy hatóanyag per antitest arány (DAR)
H-(C)-mc-#79	SEC (P protokoll): 7,478 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 946	4
H-(C)-MalPeg3C2-#44	SEC (P protokoll): 7,247 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1005	3,4
H-(C)-mcValCitPABC-#70	SEC (P protokoll): 7,466 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1318	3,7
H-(C)-MalPeg6C2-#44	SEC (P protokoll): 7,237 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1135	3,4
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#69	-	2
H-(C)-mcValCitPABC-#79	SEC (P protokoll): 7,635 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1349	3,7
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#79	-	1,84
H-(C)-mcValCitPABC-#44	SEC (P protokoll): 7,351 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1321	4,2
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#88	-	1,93
H-(C)-mcValCitPABC-#69	SEC (P protokoll): 7,254 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1305	4,5
H-(C)_2AcAmCapValCitPABC-#66	-	3,3
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#45	-	1,92
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#34	-	2
H-A114C-(C114)_mc-#45	-	1,95
H-A114C-(C114)_mc-#70	-	2
H-(C)_mcValCitPABC-#112	SEC (P protokoll): 7,083 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1291	4,4
H-(C)-Mal-PEG6C2-#69	SEC (P protokoll): 7,350 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1122	3,4
H-Q347C-(C347)_mcValCitPABC-#69	-	2
H-Y373C-(C373)_mcValCitPABC-#69	-	1,6
H-E388C-(C388)_mcValCitPABC-#69	-	2
H-N421C-(C421)_mcValCitPABC-#69	-	1,95
H-L443C-(C443)_mcValCitPABC-#69	-	2

ADC-linker-payload #	Tömegspektrum: HPLC-SEC retenciósi idő és HPLC Δ tömeg a ne-hézlánc (HC) régióra (legfeljebb 6 Da eltérés az elméleti Δ tömegtől)	Töltés vagy hatóanyag per antitest arány (DAR)
H-L443C-(C443)_mcValCitPABC-#79	-	2
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#95	-	2
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#98	-	2
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#69	-	2
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#42	-	3,2
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#54	-	3,04
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#47	-	3,16
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#36	-	3,36
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#26	-	3,4
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#66	-	2,8
H-L443C-(C443)_MalPeg6C2-#69	SEC (P protokoll): 7,012 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg =1120	2
H-Q347C-(C347)_MalPeg6C2-#69	-	1,9
H-E388C-(C388)_MalPeg6C2-#69	-	1,8
H-N421C-(C421)_MalPeg6C2-#69	-	1,8
H-E380C-(C380)_MalPeg6C2-#69	-	1,8
H-L398C+L443C-(C398+C443)_MalPeg6C2-#69	-	3,9
H-K392C+L443C-(C392+C443)_MalPeg6C2-#69	-	3,5
H-kA111C-(kC111)_MalPeg6C2-#69	-	3,7
H-kK183C-(kC183)_MalPeg6C2-#69	-	2,1
H-kK207C-(kC207)_MalPeg6C2-#69	-	2,3
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#108	-	2
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#84	-	1,9
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#226	-	1,8
H-A114C-(C114)_mc-#108	-	1,9
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#117	-	1,8
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#115	-	1,9
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#98	-	1,9
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_mcValCitPABC-#54	-	3,9
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_mc-#69	-	3,5
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_MalPeg6C2-#69	-	3,5

ADC-linker-payload #	Tömegspektrum: HPLC-SEC retenciósi idő és HPLC Δ tömeg a nehezlánc (HC) régióra (legfeljebb 6 Da eltérés az elméleti Δ tömegtől)	Töltés vagy hatóanyag per antitest arány (DAR)
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_mcValCitPABC-#69	-	4,4
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-0#118	-	1,9
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-0#118	-	1,8
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#80	-	1,8
H-A114C-(C114) mc-#117	-	1,9
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#232	-	1,8
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#230	-	1,9
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#117	-	1,9
H-A114C-(C114) mc-#115	-	2
H-A114C-(C114) mv-#115	-	2
H-A114C-(C114)_mb-#69	-	2
H-A114C-(C114)_mv-#69	-	2
H-A114C-(C114)_mc-0#118	-	2
H-(C)_mc-#117	SEC (P protokoll): 7,797 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 937	3,5
H-(C)_MalPeg6C2-#117	SEC (P protokoll): 8,005 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1163	3,56
H-(C)_mc-0#118	-	4,1
H-(C)_MalPeg6C2-0#118	SEC (P protokoll): NA; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1148	3,9
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_mc-0#118	-	4
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_mc-#226	-	4,6
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_mc-#117	-	3,3
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_MalPeg6C2-#117	-	3,3
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_MalPeg6C2-0#118	-	2,9
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#226	-	1,9
H-A114C-(C114)_mc-#172	-	1,9
H-A114C-(C114)_mb-0#118	-	1,9
H-A114C-(C114)_mc-0#118	-	2
H-A114C-(C114)mcValCitPABC-#134	-	1,9
H-A114C-(C114) mc-#131	-	2

ADC-linker-payload #	Tömegspektrum: HPLC-SEC retenciósi idő és HPLC Δ tömeg a ne-hézlánc (HC) régióra (legfeljebb 6 Da eltérés az elméleti Δ tömegtől)	Töltés vagy hatóanyag per antitest arány (DAR)
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#126	-	1,9
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#123	-	1,7
H-A114C-(C114)_mc-#126	-	2
H-A114C-(C114)_mv-0#118	-	2
H-(C)_MalPeg6C2-#226	SEC (P protokoll): 7,501 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1150	4,5
H-(C)_mc-#226	SEC (P protokoll): 7,418 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 927	4,5
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_MalPeg6C2-#226	-	4,2
Notch-28-cG1-(C)_mc-0#118	-	4,6
Notch-28-cG1-(C)_mc-#115	SEC (P protokoll): 7,015 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 911	3,7
Notch-28-cG1-(C)_MalPeg6C2-0#118	-	4,1
Notch-28-cG1-(C)_mc-0#118	SEC (P protokoll): 7,182 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 937	3,9
Notch-75-cG1-(C)_mc-0#118	-	3,3
IL13Ra2-19F9-cG1-(C)_mcValCitPABC-#54	-	4,1
IL13Ra2-19F9-cG1-(C)_mcValCitPABC-#112	-	4,2
Notch-28-cG1-(C)_mcValCitPABC-#112	-	4,1
Notch-28-cG1-(C)_MalPeg6C2-#69	-	4,3
Notch-75-cG1-(C)_MalPeg6C2-#69	-	3,8
H-(C)_m(H2O)c-0#118	SEC (P protokoll): 7,010 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 942	4,1
H-(C)_Mal(H2O)Peg6C2-0#118	SEC (P protokoll): 6,964 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1166	4
H-(C)_Mal(H2O)Peg6C2-#69	-	2,8
H-(C)_m(H2O)c-#69	-	3,6
H-(C)_mc-0#118	-	4,4
H-(C)_mv-0#118	-	4,4
H-(C)_mb-0#118	SEC (P protokoll): 7,032 perc;	4,1

ADC-linker-payload #	Tömegspektrum: HPLC-SEC retenciósi idő és HPLC Δ tömeg a ne-hézlánc (HC) régióra (legfeljebb 6 Da eltérés az elméleti Δ tömegtől)	Töltés vagy hatóanyag per antitest arány (DAR)
	HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 896	
H-A114C-(C114)_MalC6-#54	-	1,9
H-A114C-(C114)_mc-#231	-	1,7
H-A114C-(C114)_MalC6-0#118	-	2
H-(C)_Mal(H2O)Peg6C2-#115	SEC (P protokoll): 6,936 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1152	4,1
H-A114C-(C114)_mc-#158	-	2
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#231	-	1,7
H-(C)_m(H2O)c-#115	SEC (P protokoll): 6,928 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 930	3,7
Notch-75-cG1-(C)_mc-#115	-	3,7
Notch-75-cG1-(C)_mc-0#118	-	3,5
Notch-75-cG1-(C)_MalPeg6C2-0#118	-	3,8
H-A114C-(C114)_mc-#237	-	2
H-A114C-(C114)_mc-#145	-	2
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#145	-	2
H-A114C-(C114)_mc-#162	-	1,9
H-A114C-(C114)_MalC6Am-#151	-	1,9
Notch-28-cG1-(C)_m(H2O)c-0#118	-	3,7
Notch-75-cG1-(C)_m(H2O)c-0#118	-	3
H-(kK188)_COPeg2C2ValCitPABC-#54	-	2
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_Mal(H2O)Peg6C2-0#118	SEC (P protokoll): 7,766 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1164	3,5
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_Mal(H2O)Peg6C2-#115	-	3,9
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_mc-#115	SEC (P protokoll): 7,813 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 911	4,3
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_m(H2O)c-0#118	-	3,3
H-(C)_mcValCitPABC-0#118	-	4,5
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(C)_m(H2O)c-#115	SEC (P protokoll): 7,783 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 930	3,8

ADC-linker-payload #	Tömegspektrum: HPLC-SEC retenciósi idő és HPLC Δ tömeg a nehezlánc (HC) régióra (legfeljebb 6 Da eltérés az elméleti Δ tömegtől)	Töltés vagy hatóanyag per antitest arány (DAR)
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#154	-	1,9
H-A114C-(C114)_MalC6Am-#153	-	2
IL13Ra2-AB08-v1010-Q347C+kK183C-hG1-(C347+kC183)_mcValCitPABC-#54	-	4,3
IL13Ra2-AB08-v1010-Q347C-hG1-(C347)_mcValCitPABC-#54	-	2,1
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(kK188)_COPeg2C2AmPeg2C2-#69	-	2
IL13Ra2-AB08-v1010-hG1-(kK188)_COPeg2C2ValCitPABC-#54	-	1,9
IL13Ra2-AB08-v1010-L443C-hG1-(C443)_mcValCitPABC-#54	-	2,1
IL13Ra2-AB08-V1010-K392C+L443C-hG1-(C392+C443)_mcValCitPABC-#54	-	3,7
IL13Ra2-AB08-v1010-L443C+kK183C-hG1-(C443+kC183)_mcValCitPABC-#54	-	4
H-(C)_mcValCitPABC-#98	SEC (P protokoll): 7,232 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1371	4,2
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#246	-	1,9
H-H435A-(C)_mcValCitPABC-#54	-	4
H-M428L+N434S-(C)_mcValCitPABC-#70	-	4,2
H-M428L+N434S-(C)_mcValCitPABC-#54	-	4
H-E388C+N421C-(C388+C421)_mcValCitPABC-#54	-	3,6
H-Q347C+K392C-(C347+C392)_mcValCitPABC-#54	-	3,9
H-L443C+kK183C-(C443+kC183)_mcValCitPABC-#54	-	3,7
H-Q347C+kK183C-(C347+kC183)_mcValCitPABC-#54	SEC (P protokoll): 8,278 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 1339	3,7
H-Q347C-(C347)_mcValCitPABC-#54	-	1,9
H-K392C+L443C-(C392+C443)_mc-#115	-	4
H-E388C+N421C-(C388+C421)_mc-#115	-	3,8
H-Q347C+K392C-(C347+C392)_mc-#115	-	4
H-L443C+kK183C-(C443+kC183)_mc-#115	-	3,8
H-Q347C+kK183C-(C347+kC183)_mc-	-	3,8

ADC-linker-payload #	Tömegspektrum: HPLC-SEC retenciósi idő és HPLC Δ tömeg a nehézlánc (HC) régióra (legfeljebb 6 Da eltérés az elméleti Δ tömegtől)	Töltés vagy hatóanyag per antitest arány (DAR)
-#115		
H-Q347C-(C347)_mc-#115	-	2
H-kK183C-(kC183)_mcValCitPABC-#54	-	1,9
H-E388C-(C388)_mcValCitPABC-#54	-	2
H-kK183C-(kC183)_mc-#115	-	1,8
H-E388C-(C388)_mc-#115	SEC (P protokoll): 7,364 perc; HPLC (O protokoll): HC Δ tömeg = 914	2
H-L443C-(C443)_mc-#115	-	2
H-N421C-(C421)_mcValCitPABC-#54	-	2
H-N421C-(C421)_mc-#115	-	2
H-A114C-(C114)_mcGly-#201	-	1,9

20. Táblázat

IC₅₀ értékek szelektált találmány szerinti vegyületeknél (citotoxikus peptidok) és referenciapéldáknál

Példa #	BT474 G ÁTLAG IC ₅₀ (nmol/l)	N87G ÁTLAG IC ₅₀ (nmol/l)	MDA-MB-361-DYT2 G ÁTLAG IC ₅₀ (nmol/l)
#26	0,368	0,543	1,045
#30	0,682	6,709	1,853
#34	0,211	1,95	1,119
#36	0,499	1,205	1,111
#41	29,666	33,21	51,784
#42	0,125	0,327	0,195
#44	7,119	14,61	> 16,401
#45	0,15	0,385	0,415
#47	<0,244	<0,256	0,317
#51	<0,599	3,658	-
#54	<0,133	<0,221	0,206
#56	0,316	1,256	0,766
#60	0,524	1,245	0,957
#66	0,244	0,463	0,334
#69	80,191	65,979	40,988
#70	0,179	0,327	0,225

Példa #	BT474 G ÁTLAG IC ₅₀ (nmol/l)	N87G ÁTLAG IC ₅₀ (nmol/l)	MDA-MB-361-DYT2 G ÁTLAG IC ₅₀ (nmol/l)
#75	>100,000	>100,000	>100,000
#79	0,079	0,137	0,129
#80	20,346	28,204	32,846
#84	0,246	0,426	0,686
#115	31,493	50,302	19,870
#117	0,096	0,103	0,118
#118	100,000	100,000	100,000
#123	0,125	0,089	0,129
#126	0,315	0,375	0,454
#130	0,050	0,076	0,039
#131	0,072	0,185	0,081
#134	0,108	0,115	0,134
#140	-	-	-
#141	3,367	3,018	-
#142	0,279	0,259	-
#143	-	-	-
#144	0,172	0,182	0,174
#145	0,185	0,167	0,229
#146	0,435	0,195	0,387
#147	0,456	0,144	0,421
#148	0,429	0,219	0,502
#149	0,417	0,250	0,428
#151	84,867	61,953	84,599
#153	98,160	47,274	91,350
#154	0,193	0,572	0,198
#155	0,323	0,875	0,318
#158	0,082	0,115	0,100
#159	0,070	0,075	0,074
#162	31,448	21,610	27,824
#163	100,000	72,703	99,433
#172	0,057	0,144	0,086
#173	0,088	0,099	0,067
#178	0,968	1,262	0,911
#180	0,159	0,117	0,113
#182	0,153	0,148	0,122

Példa #	BT474 G ÁTLAG IC ₅₀ (nmol/l)	N87G ÁTLAG IC ₅₀ (nmol/l)	MDA-MB-361-DYT2 G ÁTLAG IC ₅₀ (nmol/l)
#184	2,478	5,098	3,427
#186	-	-	-
#188	0,250	0,283	0,404
#190	0,134	0,066	0,095
#192	0,262	0,360	0,408
#194	0,134	0,212	0,198
#200	0,048	0,029	0,017
#201	0,144	0,150	0,121
#207	0,219	0,626	0,260
#208	0,418	0,379	0,336
#209	0,067	0,067	0,058
#217	-	-	-
#219	-	-	-
#220	35,163	100,000	100,000
#221	32,402	87,857	65,401
#222	0,158	0,352	0,272
#223	7,589	13,026	10,863
#224	0,383	1,563	0,998
#225	3,449	10,524	7,575
#226	0,118	0,478	0,106
#227	11,008	18,975	12,899
#228	0,105	0,090	0,078
#229	18,372	16,566	10,218
#230	100,000	89,133	70,236
#231	3,706	15,127	22,855
#232	0,071	0,194	0,095
#233	1,074	8,413	5,042
#234	0,684	0,756	2,004
#235	0,852	1,320	1,278
#236	0,020	0,023	0,010
#237	0,162	0,217	0,278
#238	0,139	0,077	0,084
#239	-	-	-
#240	11,710	19,930	23,480
#241	0,364	0,388	0,494

Példa #	BT474 G ÁTLAG IC ₅₀ (nmol/l)	N87G ÁTLAG IC ₅₀ (nmol/l)	MDA-MB-361-DYT2 G ÁTLAG IC ₅₀ (nmol/l)
#242	32,330	41,329	34,529
#243	1,252	1,301	1,284
#244	73,123	100,000	100,000
#245	11,793	33,037	31,856
#246	3,159	10,828	5,430
#247	1,007	2,061	1,334
#257	-	-	-

21A Táblázat

IC₅₀ érték kiválasztott találmány szerinti konjugátumokra és referencia konjugátumokra

ADC-linker-payload #	BT474		HCC1954		N87	
	IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az antitest-re (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az antitest-re (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az antitest-re (ng/ml)
H-(C)_MalPeg3C2-#41	0,725	25,592	0,465	16,617	4,02	175,448
H-(C)_MalPeg6C2-#42	0,502	19,855	0,604	24,783	>14,090	>6681,150
H-(C)_mc-#44	3,553	121,414	14,464	493,077	>841,360	>29495,31 1
H-(C)_MalPeg3C2-#44	2,603	114,847	5,113	225,594	>440,881	>26346,53 2
H-(C)_MalPeg6C2-#44	1,318	58,155	1,466	64,663	98,174	4873,851
H-(C)_mcValCitPABC-#44	0,188	6,717	0,155	5,329	0,781	28,146
H-(C)_Mal-PEG3C2-#45	2,886	103,762	1,513	52,791	>740,001	>27967,74 2
H-(C)_Mal-PEG6C2-#45	1,274	49,903	1,423	54,715	111,434	9072,131
H-(C)_mcValCitPABC-#45	0,258	9,997	0,204	7,988	0,417	16,737
H-(C)_mc-#54	0,436	19,821	0,992	45,072	2,45	138,026
H-(C)_Mal-PEG6C2-#69	1,938	5147,54	0,356	12,995	5,743	2427,639
H-(C)_mcValCitPABC-#69	0,18	7,17	0,073	2,878	<0,185	<8,946
H-(C)_mcValCitPABC-#70	0,133	4,522	0,078	2,61	0,249	8,722
H-(C)_mc-#79	0,483	18,097	0,654	24,543	7,576	297,254
H-(C)_mcValCitPABC-#79	0,152	6,634	0,127	5,682	0,469	21,134
H-(C)_mc-#115	0,272	-	0,109	-	0,841	-
H-A114C-(C114)_mc-#51	41,768	-	-	-	17,297	-
H-A114C-(C114)_mc-#47	3,269	-	-	-	8,216	-
H-A114C-(C114)_mc-#54	4,294	-	-	-	7,195	-
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#47	0,493	-	0,31	-	0,696	-

ADC-linker-payload #	BT474		HCC1954		N87	
	IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az antitest- re (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az antitest- re (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az an- titestre (ng/ml)
H-A114C- -(C114)_mcValCitPABC-#54	0,174	-	0,17	-	0,189	-
H-A114C- -(C114)_mcValCitPABC-#26	2,548	-	28,2	-	4,314	-
H-A114C-(C114)_mc-#26	>60,648	-	>1000,00	-	>980,026	-
H-A114C-(C114) _mcValCitPABC-#36	2,007	-	26,18	-	13,579	-
H-A114C-(C114) mcValCitPABC-#42	0,283	-	0,16	-	0,524	-
H-A114C-(C114)_mc-#42	0,81	-	1,54	-	44,164	-
H-(C)-mcValCitPABC-#54	0,292	-	0,27	-	0,345	-
H- -(C)_mcValCitPABCAmPeg3C2- -#54	15,134	-	14,33	-	41,016	-
H- -(C)_mcValCitPABCAmPeg6C2- -#54	1,898	-	1,4	-	11,71	-
H-(C)_mc-#47	4,429	-	3,52	-	20,007	-
H-(C)_MalPeg3C2-#54	2,181	-	1,54	-	>41,711	-
H-(C)_mc-#54	3,565	-	6,28	-	48,566	-
H- -(C)_mcValCitPABCAmPeg3C2- -#47	5,228	-	>1000,00	-	>543,852	-
H-(C)_MalPeg3C2-#47	1,467	-	1,29	-	16,856	-
H- -(C)_mcValCitPABCAmPeg3C2- -#42	1,587	-	4,95	-	>1000,00 0	-
H-(C)_mc-#41	0,506	-	0,68	-	7,543	-
H- -(C)_mcValCitPABCAmPeg3C2- -#26	11,211	-	>1000,00	-	> 1000,00 0	-
H- -(C)_mcValCitPABCAmPeg6C2- -#47	0,935	-	2,46	-	14,283	-
H-(C)_MalPeg3C2-#42	0,517	-	0,51	-	5,479	-
H- -(C)_mcValCitPABCAmPeg6C2- -#26	10,992	-	>1000,00	-	>1000,00 0	-
H-	1,819	-	1,97	-	75,643	-

ADC-linker-payload #	BT474		HCC1954		N87	
	IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az antitest- re (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az antitest- re (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az an- titestre (ng/ml)
-(C)_mcValCitPABCAmPeg6C2- -#42						
H-(C)_MalPeg6C2-#54	2,108	-	1,02	-	>56,928	-
H-(C)_MalPeg6C2-#47	1,637	-	1,42	-	31,762	-
H-(C)_MalPeg6C2-#26	6,385	-	9,55	-	>817,859	-
H-(C)-MalPeg6C2-#42	0,518	-	0,55	-	>7,993	-
H-(C)_mc-#36	>1000,000	-	>1000,00	-	>1000,00	-
H-(C)_mcValCitPABC-#60	0,835	-	6,45	-	14,917	-
H-(C)_MalPeg3C2-#26	11,506	-	9,43	-	>1000,00	-
H- -(C)_mcValCitPABCAmPeg3C2- -#36	>1000,000	-	>1000,00	-	>1000,00 0	-
H-A114C- -(C114)_mcValCitPABCAmPeg3 C2-#36	>1000,000	-	>1000,00	-	>325,714	-
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2- -#54	1,228	-	2,01	-	133,426	-
H-(C)_MalPeg3C2-#60	>1000,000	-	>1000,00	-	>1000,00	-
H-(C)_MalPeg6C2-#60	>1000,000	-	>1000,00	-	>1000,00	-
H-(C)_MalPeg6C2-#41	1,166	-	0,36	-	5,882	-
H-(C)-mc-#69	0,427	-	0,47	-	3,05	-
H-(C)_MalPeg3C2-#36	720,826	-	>1000,00	-	>1000,00	-
H- -(C)_mcValCitPABCAmPeg6C2- -#36	>1000,000	-	>1000,00	-	>1000,00 0	-
H-(C)_MalPeg6C2-#36	878,903	-	159,1	-	>1000,00	-
H- -(C)_mcValCitPABCAmPeg3C2- -#41	2,363	-	2,28	-	18,728	-
H-(C)-MalPeg3C2-#41	0,725	-	0,54	-	4,004	-
H-(C) _mcValCitPABCAmPeg6C2-#60	979,982	-	>1000,00	-	392,905	-
H-A114C-(C114)_mc-#66	17,235	-	>1000,00	-	>1000,00 0	-
H-L398C+L443C- -(C398+C443)_mcValCitPABC- -#54	0,249	-	0,27	-	0,678	-

ADC-linker-payload #	BT474		HCC1954		N87	
	IC ₅₀ (nmol/l)	IC50 az antitest- re (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC50 az antitest- re (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC50 az an- titestre (ng/ml)
H-K392C+L443C- -(C392+C443)_mcValCitPABC- -#54	<0,195	-	0,42	-	<0,254	-
H-L443C-(C443) mcValCitPABC-#54	<0,130	-	0,32	-	<0,267	-
H-L398C+V422C- -(C398+C422)_mcValCitPABC- -#54	0,387	-	0,27	-	0,504	-
H-(C)-mc-#44	3,553	-	>507,23	-	>878,489	-
H-(C)-Mal-PEG3C2-#45	2,886	-	68,41	-	>834,717	-
H-(C)_2AcAmPeg6C2-#66	703,419	-	>1000,00	-	>1000,00	-
H-(C)-Mal-PEG6C2-#45	1,274	-	2,74	-	>268,047	-
H-(C)-mc-#79	0,483	-	0,65	-	7,576	-
H-(C)-MalPeg3C2-#44	2,603	-	5,11	-	>440,881	-
H-(C)-mcValCitP ABC-#70	0,188	-	0,09	-	<0,179	-
H-(C)-MalPeg6C2-#44	1,318	-	1,47	-	98,174	-
H-A114C-(C114) mcValCitPABC-#69	0,174	-	0,06	-	0,207	-
H-(C)-mcValCitP ABC-#79	0,152	-	0,15	-	0,469	-
H-A114C-(C114) mcValCitPABC-#79	0,124	-	0,12	-	0,386	-
H-(C)-mcValCitPABC-#44	0,252	-	0,18	-	0,732	-
H-A114C-(C114) mcValCitPABC-#88	8,127	-	>1000,00	-	62,825	-
H-(C)-mcValCitPABC-#69	0,133	-	0,1	-	0,249	-
H-(C)_2AcAmCapValCitPABC- -#66	0,436	-	0,99	-	2,45	-
H-A114C-(C114) mcValCitPABC-#45	0,217	-	0,2	-	0,496	-
H-A114C-(C114) mcValCitPABC-#34	3,724	-	>1000,00	-	18,422	-
H-A114C-(C114)_mc-#45	6,431	-	>1000,00	-	148,852	-
H-A114C-(C114)_mc-#70	0,349	-	0,62	-	7,208	-
H-(C)_mcValCitPABC-#112	0,226	-	0,24	-	0,469	-
H-(C)-Mal-PEG6C2-#69	0,453	-	0,54	-	1,8	-
H-Q347C-(C347) mcValCitPABC-#69	0,368	-	0,06	-	0,22	-

ADC-linker-payload #	BT474		HCC1954		N87	
	IC ₅₀ (nmol/l)	IC50 az antitest- re (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC50 az antitest- re (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC50 az an- titestre (ng/ml)
H-Y373C-(C373)_ meValCitPABC-#69	0,359	-	0,06	-	0,295	-
H-E388C-(C388)_ meValCitPABC-#69	0,427	-	0,06	-	0,314	-
H-N421C-(C421)_ meValCitPABC-#69	0,434	-	0,09	-	0,244	-
H-L443C-(C443)_ meValCitPABC-#69	0,239	-	0,05	-	0,272	-
H-L443C-(C443)_ meValCitPABC-#79	0,3	-	0,15	-	0,412	-
H-A114C-(C114)_ meValCitPABC-#95	0,381	-	0,36	-	0,852	-
H-A114C-(C114)_ meValCitPABC-#98	0,171	-	0,24	-	0,258	-
H-A114C-(C114)_MalPeg3C2- -#69	0,221	-	0,58	-	1,589	-
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#42	0,466	-	0,36	-	5,42	-
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#54	0,557	-	0,37	-	6,899	-
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#47	0,346	-	0,43	-	4,337	-
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#36	3,003	-	>1000,00	-	284,267	-
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#26	0,991	-	1,07	-	35,331	-
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#66	13,812	-	>1000,00	-	>1000,00 0	-
H-L443C-(C443)_MalPeg6C2- -#69	0,251	-	0,25	-	1,989	-
H-Q347C-(C347)_MalPeg6C2- -#69	0,267	-	0,3	-	0,887	-
H-E388C-(C388)_MalPeg6C2- -#69	0,382	-	0,46	-	3,035	-
H-N421C-(C421)_MalPeg6C2- -#69	0,35	-	0,45	-	1,329	-
H-E380C-(C380)_MalPeg6C2- -#69	0,482	-	0,49	-	5,588	-
H-L398C+L443C-(C398+C443)_ MalPeg6C2-#69	0,226	-	0,3	-	1,346	-
H-K392C+L443C-(C392+C443)_ MalPeg6C2-#69	0,268	-	0,31	-	1,63	-
H-kA111C-(kC111)_MalPeg6C2-	0,297	-	0,34	-	1,635	-

ADC-linker-payload #	BT474		HCC1954		N87	
	IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az antitest- re (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az antitest- re (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az an- titestre (ng/ml)
-#69						
H-kK183C-(kC183)_MalPeg6C2- -#69	0,257	-	0,5	-	2,23	-
H-kK207C-(kC207)_ MalPeg6C2-#69	0,252	-	0,41	-	1,744	-
H-A114C-(C114)_ mcValCitPABC-#108	0,212	-	0,12	-	0,777	-
H-A114C-(C114)_ mcValCitPABC-#84	0,627	-	12,2	-	1,733	-
H-A114C-(C114)_ mcValCitPABC-#226	0,2	-	0,1	-	0,239	-
H-A114C-(C114)_mc-#108	>1000,000	-	>1000,00	-	113,889	-
H-A114C- (C114)_mcValCitPABC-#117	0,242	-	0,17	-	0,239	-
H-A114C-(C114) _mcValCitPABC-#115	0,202	-	0,2	-	0,211	-
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2- -#98	0,576	-	0,47	-	1,46	-
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2- -0#118	0,257	-	0,17	-	0,505	-
H-A114C-(C114) _mcValCitPABC-0#118	0,251	-	0,24	-	0,398	-
H-A114C-(C114)_ mcValCitPABC-#80	0,341	-	0,31	-	0,887	-
H-A114C-(C114)_mc-#117	0,197	-	0,14	-	0,465	-
H-A114C-(C114)_ mcValCitPABC-#232	0,376	-	1,31	-	1,367	-
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2- -#230	0,504	-	0,85	-	3,179	-
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2- -#117	0,335	-	0,21	-	0,792	-
H-A114C-(C114)_mc-#115	0,243	-	0,23	-	0,45	-
H-A114C-(C114)_mv-#115	0,21	-	0,15	-	0,65	-
H-A114C-(C114)_mb-#69	0,256	-	0,43	-	2,137	-
H-A114C-(C114)_mv-#69	0,215	-	0,27	-	1,043	-
H-A114C-(C114)_mc-0#118	0,151	-	0,1	-	0,342	-
H-(C) mc-#117	0,162	-	0,06	-	0,314	-

ADC-linker-payload #	BT474		HCC1954		N87	
	IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az antitest- re (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az antitest- re (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az an- titestre (ng/ml)
H-(C)_MalPeg6C2-#117	0,283	-	0,07	-	0,515	-
H-(C)_mc-0#118	0,18	-	<0,10	-	0,303	-
H-(C)_MalPeg6C2-0#118	0,269	-	0,15	-	0,499	-
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2- -#226	0,28	-	0,22	-	0,685	-
H-A114C-(C114)_mc-#172	0,296	-	0,41	-	0,694	-
H-A114C-(C114)_mb-0#118	0,318	-	0,33	-	0,709	-
H-A114C-(C114)_me-0#118	0,256	-	0,33	-	0,64	-
H-A114C- -(C114)_mcValCitPABC-#134	0,301	-	0,34	-	0,501	-
H-A114C-(C114)_mc-#131	0,357	-	0,76	-	1,614	-
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2- -#126	0,284	-	0,36	-	1,377	-
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2- -#123	0,362	-	0,34	-	1,867	-
H-A114C-(C114)_mc-#126	0,319	-	0,49	-	3,294	-
H-A114C-(C114)_mv-0#118	0,209	-	0,25	-	0,719	-
H-(C)_MalPeg6C2-#226	0,575	-	0,22	-	1,126	-
H-(C)_mc-#226	0,359	-	0,18	-	0,69	-
H-(C)_m(H2O)c-0#118	0,26	-	0,11	-	0,448	-
H-(C)_Mal(H2O)Peg6C2-0#118	0,482	-	0,19	-	0,9	-
H-(C)_Mal(H2O)Peg6C2-#69	0,832	-	0,51	-	5,769	-
H-(C)_m(H2O)c-#69	0,418	-	0,28	-	1,529	-
H-(C)_me-0#118	0,186	-	0,11	-	0,218	-
H-(C)_mv-0#118	0,201	-	0,14	-	0,265	-
H-(C)_mb-0#118	0,222	-	0,13	-	0,267	-
H-A114C-(C114)_MalC6-#54	0,662	-	5,11	-	8,003	-
H-A114C-(C114)_mc-#231	>1000,000	-	>1000,00	-	>1000	-
H-A114C-(C114)_MalC6-0#118	0,976	-	113	-	15,407	-
H-(C)_Mal(H2O)Peg6C2-#115	1,06	-	0,28	-	3,439	-
H-A114C-(C114)_mc-#158	0,247	-	0,35	-	0,739	-
H-A114C-(C114)_ mcValCitPABC-#231	1,178	-	24,41	-	13,447	-
H-(C)_m(H2O)c-#115	0,393	-	0,17	-	0,498	-

ADC-linker-payload #	BT474		HCC1954		N87	
	IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az antitest- re (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az antitest- re (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az an- titestre (ng/ml)
H-A114C-(C114)_mc-#237	0,97	-	0,68	-	27,907	-
H-A114C-(C114)_mc-#145	4,681	-	585,59	-	643,391	-
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2- -#145	12,856	-	190,59	-	89,125	-
H-A114C-(C114)_mc-#162	0,377	-	0,15	-	1,144	-
H-A114C-(C114)_MalC6Am- -#151	0,42	-	0,1	-	0,694	-
H- -(kK188)_COPEG2C2ValCitPAB C-#54		-		-		-
H-(C)_mcValCitPABC-0#118	0,227	-	0,14	-	0,182	-
H-A114C-(C114)_ mcValCitPABC-#154	0,323	-	0,32	-	0,363	-
H-A114C-(C114)_MalC6Am- -#153	0,377	-	0,27	-	0,34	-
H-(C)_mcValCitPABC-#98	0,211	-	0,14	-	0,162	-
H-A114C-(C114)_ mcValCitPABC-#246	0,357	-	0,65	-	3,197	-
H-H435A-(C)_mcValCitPABC- -#54	0,358	-	0,17	-	0,237	-
H-M428L+N434S- -(C)_mcValCitPABC-#70	0,322	-	0,1	-	0,114	-
H-M428L+N434S- -(C)_mcValCitPABC-#54	0,354	-		-	0,217	-
H-E388C+N421C- -(C388+C421)_mcValCitPABC- -#54	1,38	-	0,99	-	0,855	-
H-Q347C+K392C- -(C347+C392)_mcValCitPABC- -#54	0,276	-	0,29	-	0,147	-
H-L443C+kK183C- -(C443+kC183)_mcValCitPABC -#54	<0,129	-	0,37	-	<0,111	-
H-Q347C+kK183C- -(C347+kC183)_mcValCitPABC -#54	0,146	-	0,25	-	0,08	-
H-Q347C- -(C347)_mcValCitPABC-#54	0,153	-	0,33	-	0,111	-
H-K392C+L443C-	0,323	-	0,1	-	0,304	-

ADC-linker-payload #	BT474		HCC1954		N87	
	IC ₅₀ (nmol/l)	IC50 az antitest- re (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC50 az antitest- re (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC50 az antitest- re (ng/ml)
-(C392+C443)_mc-#115						
H-E388C+N421C-(C388+C421)_ mc-#115	1,251	-	0,42	-	0,997	-
H-Q347C+K392C- -(C347+C392)_mc-#115	0,342	-	0,1	-	0,219	-
H-L443C+kK183C- -(C443+kC183)_mc-#115	0,319	-	0,1	-	0,268	-
H-Q347C+kK183C- -(C347+kC183)_mc-#115	0,347	-	0,1	-	0,403	-
H-Q347C-(C347)_mc-#115	0,272	-	0,18	-	0,278	-
H-kK183C-(kC183)_ mcValCitPABC-#54	0,287	-	0,34	-	0,194	-
H-E388C- -(C388)_mcValCitPABC-#54	0,098	-	0,38	-	0,084	-
H-kK183C-(kC183)_mc-#115	0,28	-	0,27	-	0,269	-
H-E388C-(C388)_mc-#115	0,302	-	0,15	-	0,301	-
H-L443C-(C443)_mc-#115	0,222	-	0,1	-	0,259	-
H-N421C- -(C421)_mcValCitPABC-#54	<0,051	-	0,42	-	<0,051	-
H-N421C-(C421)_mc-#115	0,312	-	0,23	-	0,306	-
H-A114C-(C114)_mcGly-#201	0,321	-		-		-

21B Táblázat

IC₅₀ érték kiválasztott találmány szerinti konjugátumokra és referencia konjugátumokra

ADC-linker-payload #	DYT2		MDA-MB-468	
	IC ₅₀ (nmol/l)	IC50 az anti- testre (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC50 az anti- testre (ng/ml)
H-(C) MalPeg3C2-#41	>69,685	>17528,581	-	>35714,286
H-(C) MalPeg6C2-#42	33,396	5455,61	>629,281	>25857,971
H-(C)_mc-#44	>1000,000	>34090,909	>1000,000	>34090,909
H-(C) MalPeg3C2-#44	>1000,000	>44117,647	>1000,000	>44117,647
H-(C) MalPeg6C2-#44	>1000,000	>44117,647	>1000,000	>44117,647
H-(C)_mcValCitPABC-#44	0,203	7,246	>1000,000	>35714,286
H-(C) Mal-PEG3C2-#45	>1000,000	>34883,721	>1000,000	>34883,721

ADC-linker-payload #	DVT2		MDA-MB-468	
	IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az anti- testre (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az anti- testre (ng/ml)
H-(C)_Mal-PEG6C2-#45	>1000,000	>38461,538	>1000,000	>38461,538
H-(C)_mcValCitPABC-#45	0,371	14,304	613,294	24435,914
H-(C)_mc-#54	>1000,000	>45454,545	>1000,000	>45454,545
H-(C)_Mal-PEG6C2-#69	>467,163	>29849,279	>1000,000	>35714,286
H-(C)_mcValCitPABC-#69	0,156	7,54	547,953	21860,354
H-(C)_mcValCitPABC-#70	0,098	3,332	>1000,000	>33333,333
H-(C)_mc-#79	>1000,000	>37500,000	978,508	36694,065
H-(C)_mcValCitPABC-#79	0,212	9,528	351,392	15383,462
H-(C)_mc-#115	0,21	-	-	-
H-A114C-(C114)_mc-#51	>1000,000	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_mc-#47	>1000,000	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_mc-#54	>1000,000	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#47	383,667	-	445,014	-
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#54	0,372	-	362,213	-
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#26	>1000,000	-	>930,555	-
H-A114C-(C114)_mc-#26	>1000,000	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#36	>927,422	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#42	0,436	-	530,596	-
H-A114C-(C114)_mc-#42	>727,245	-	567,735	-
H-(C)-mcValCitPABC-#54	0,275	-	471,905	-
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg3C2-#54	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg6C2-#54	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_mc-#47	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_MalPeg3C2-#54	>1651,007	-	>1651,007	-
H-(C)_mc-#54	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg3C2-#47	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_MalPeg3C2-#47	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg3C2-#42	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_mc-#41	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg3C2-#26	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg6C2-#47	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_MalPeg3C2-#42	9,675	-	358,435	-
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg6C2-#26	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg6C2-#42	>1000,000	-	>1000,000	-

ADC-linker-payload #	DYT2		MDA-MB-468	
	IC ₅₀ (nmol/l)	IC50 az anti- testre (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC50 az anti- testre (ng/ml)
H-(C)_MalPeg6C2-#54	>1731,544	-	>1731,544	-
H-(C)_MalPeg6C2-#47	>1651,007	-	>1651,007	-
H-(C)_MalPeg6C2-#26	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_MalPeg6C2-#42	5,705	-	>642,029	-
H-(C)_mc-#36	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_mcValCitPABC-#60	>699,241	-	>544,495	-
H-(C)_MalPeg3C2-#26	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg3C2-#36	>1000,000	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114) _mcValCitPABCAmPeg3C2-#36	>1000,000	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#54	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_MalPeg3C2-#60	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_MalPeg6C2-#60	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_MalPeg6C2-#41	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)-mc-#69	>71,831	-	>899,249	-
H-(C)_MalPeg3C2-#36	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg6C2-#36	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_MalPeg6C2-#36	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg3C2-#41	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)-MalPeg3C2-#41	>69,685	-	>1000,000	-
H-(C)_mcValCitPABCAmPeg6C2-#60	>1000,000	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_mc-#66	>1000,000	-	>1000,000	-
H-L398C+L443C-(C398+C443) _mcValCitPABC-#54	0,463	-	801,354	-
H-K392C+L443C- -(C392+C443)_mcValCitPABC-#54	<0,171	-	565,01	-
H-L443C-(C443)_mcValCitPABC-#54	0,371	-	500,958	-
H-L398C+V422C-(C398+C422) _mcValCitPABC-#54	0,48	-	610,884	-
H-(C)_mc-#44	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_Mal-PEG3C2-#45	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_2AcAmPeg6C2-#66	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)-Mal-PEG6C2-#45	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_mc-#79	>1000,000	-	978,508	-
H-(C)_MalPeg3C2-#44	>1000,000	-	>1000,000	-

ADC-linker-payload #	DYT2		MDA-MB-468	
	IC ₅₀ (nmol/l)	IC50 az anti- testre (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC50 az anti- testre (ng/ml)
H-(C)-mcValCitPABC-#70	0,116	-	547,953	-
H-(C)-MalPeg6C2-#44	>1000,000	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#69	0,083	-	>1000,000	-
H-(C)-mcValCitPABC-#79	0,212	-	351,392	-
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#79	0,199	-	472,593	-
H-(C)-mcValCitPABC-#44	0,248	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#88	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)-mcValCitPABC-#69	0,098	-	>1000,000	-
H-(C)_2AcAmCapValCitPABC-#66	>1000,000	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#45	2,37	-	>968,025	-
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#34	>1000,000	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_mc-#45	>1000,000	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_mc-#70	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_mcValCitPABC-#112	0,185	-	>563,999	-
H-(C)-Mal-PEG6C2-#69	0,963	-	748,275	-
H-Q347C-(C347)_mcValCitPABC-#69	0,094	-	>1000,000	-
H-Y373C-(C373)_mcValCitPABC-#69	0,156	-	>1000,000	-
H-E388C-(C388)_mcValCitPABC-#69	0,117	-	>1000,000	-
H-N421C-(C421)_mcValCitPABC-#69	0,162	-	>1000,000	-
H-L443C-(C443)_mcValCitPABC-#69	0,1	-	>1000,000	-
H-L443C-(C443)_mcValCitPABC-#79	0,303	-	370,53	-
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#95	61,8	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#98	0,218	-	609,904	-
H-A114C-(C114)_MalPeg3C2-#69	>1000,000	-	>1000,000	-
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#42	>1000,000	-	>1000,000	-
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#54	>1000,000	-	>1000,000	-
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#47	>1000,000	-	>1000,000	-
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#36	>1000,000	-	>1000,000	-
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#26	>1000,000	-	>1000,000	-
H-N297Q-(Q)_AmPeg6C2-#66	>1000,000	-	>1000,000	-
H-L443C-(C443)_MalPeg6C2-#69	>1000,000	-	758,157	-
H-Q347C-(C347)_MalPeg6C2-#69	1,752	-	832,08	-
H-E388C-(C388)_MalPeg6C2-#69	6,883	-	>973,529	-
H-N421C-(C421)_MalPeg6C2-#69	1,027	-	472,466	-

ADC-linker-payload #	DVT2		MDA-MB-468	
	IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az anti- testre (ng/ml)	IC ₂₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az anti- testre (ng/ml)
H-E380C-(C380)_MalPeg6C2-#69	>65,641	-	873,254	-
H-L398C+L443C-(C398+C443)_ MalPeg6C2-#69	0,827	-	846,418	-
H-K392C+L443C-(C392+C443)_ MalPeg6C2-#69	>32,438	-	804,407	-
H-kA111C-(kC111)_MalPeg6C2-#69	0,423	-	740,791	-
H-kK183C-(kC183)_MalPeg6C2-#69	>1000,000	-	749,154	-
H-kK207C-(kC207)_MalPeg6C2-#69	>138,618	-	586,857	-
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#108	>1000,000	-	873,831	-
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#84	976,796	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#226	0,101	-	385,851	-
H-A114C-(C114)_mc-#108	>1000,000	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#117	0,107	-	469,882	-
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#115	0,142	-	989,147	-
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#98	355,331	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-0#118	0,126	-	>865,455	-
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC- -0#118	0,215	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#80	0,432	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_mc-#117	0,107	-	>414,892	-
H-A114C-(C114)_mcValCitPABC-#232	38,422	-	959,259	-
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#230	>1000,000	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#117	0,179	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_mc-#115	0,238	-	>699,755	-
H-A114C-(C114)_mv-#115	0,322	-	>668,891	-
H-A114C-(C114)_mb-#69	>1000,000	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_mv-#69	>1000,000	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_mc-0#118	0,098	-	432,816	-
H-(C)_mc-#117	<0,093	-	194,684	-
H-(C)_MalPeg6C2-#117	<0,080	-	361,061	-
H-(C)_mc-0#118	<0,073	-	541,542	-
H-(C)_MalPeg6C2-0#118	0,074	-	465,455	-
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#226	0,513	-	574,794	-
H-A114C-(C114)_mc-#172	1,48	-	500,864	-
H-A114C-(C114)_mb-0#118	0,208	-	506,604	-

ADC-linker-payload #	DYT2		MDA-MB-468	
	IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az anti- testre (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC ₅₀ az anti- testre (ng/ml)
H-A114C-(C114)_me-0#118	0,236	-	903,571	-
H-A114C-(C114)_meValCitPABC-#134	1,434	-	648,066	-
H-A114C-(C114)_me-#131	>1000,000	-	480,901	-
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#126	54,268	-	656,645	-
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#123	>1000,000	-	543,693	-
H-A114C-(C114)_me-#126	>1000,000	-	749,49	-
H-A114C-(C114)_mv-0#118	0,147	-	490,276	-
H-(C)_MalPeg6C2-#226	0,206	-	582,309	-
H-(C)_me-#226	0,219	-	477,622	-
H-(C)_m(H ₂ O)c-0#118	0,071	-	306,626	-
H-(C)_Mal(H ₂ O)Peg6C2-0#118	<0,059	-	441,766	-
H-(C)_Mal(H ₂ O)Peg6C2-#69	0,203	-	459,502	-
H-(C)_m(H ₂ O)c-#69	0,315	-	740,334	-
H-(C)_me-0#118	<0,061	-	455,314	-
H-(C)_mv-0#118	0,084	-	531,617	-
H-(C)_mb-0#118	0,076	-	584,327	-
H-A114C-(C114)_MalC6-#54	52,056	-	65,721	-
H-A114C-(C114)_me-#231	>1000,000	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_MalC6-0#118	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_Mal(H ₂ O)Peg6C2-#115	0,095	-	698,101	-
H-A114C-(C114)_me-#158	0,164	-	329,554	-
H-A114C-(C114)_meValCitPABC-#231	>1000,000	-	>1000,000	-
H-(C)_m(H ₂ O)c-#115	<0,069	-	534,743	-
H-A114C-(C114)_me-#237	>1000,000	-	646,464	-
H-A114C-(C114)_me-#145	>1000,000	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_MalPeg6C2-#145	>1000,000	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_me-#162	0,201	-	676,764	-
H-A114C-(C114)_MalC6Am-#151	0,469	-	75,696	-
H-(kK188)_COPEG2C2ValCitPABC- -#54	-	-	-	-
H-(C)_meValCitPABC-0#118	0,081	-	>1000,000	-
H-A114C-(C114)_meValCitPABC-#154	1,708	-	566,056	-
H-A114C-(C114)_MalC6Am-#153	0,114	-	69,259	-
H-(C)_meValCitPABC-#98	0,23	-	270,019	-

ADC-linker-payload #	DVT2		MDA-MB-468	
	IC ₅₀ (nmol/l)	IC50 az anti- testre (ng/ml)	IC ₅₀ (nmol/l)	IC50 az anti- testre (ng/ml)
H-A114C-(C114)_meValCitPABC-#246	>1000,000	-	>1000,000	-
H-H435A-(C)_meValCitPABC-#54	0,208	-	339,77	-
H-M428L+N434S-(C)_meValCitPABC- -#70	0,069	-	380,393	-
H-M428L+N434S-(C)_meValCitPABC- -#54	0,178	-	-	-
H-E388C+N421C- -(C388+C421)_meValCitPABC-#54	1,033	-	826,243	-
H-Q347C+K392C-(C347+C392)_ meValCitPABC-#54	0,103	-	390,7	-
H-L443C+kK183C-(C443+kC183)_ meValCitPABC-#54	<0,103	-	395,707	-
H-Q347C+kK183C-(C347+kC183)_ meValCitPABC-#54	<0,051	-	384,028	-
H-Q347C-(C347)_meValCitPABC-#54	2,89	-	393,412	-
H-K392C+L443C-(C392+C443)_me- -#115	0,07	-	542,081	-
H-E388C+N421C-(C388+C421)_me- -#115	0,227	-	>1000,000	-
H-Q347C+K392C-(C347+C392)_me- -#115	0,068	-	934,867	-
H-L443C+kK183C-(C443+kC183)_me- -#115	0,071	-	757,604	-
H-Q347C+kK183C-(C347+kC183)_me- -#115	0,073	-	741,434	-
H-Q347C-(C347)_me-#115	0,098	-	888,128	-
H-kK183C-(kC183)_meValCitPABC- -#54	1,329	-	160,012	-
H-E388C-(C388)_meValCitPABC-#54	0,658	-	287,88	-
H-kK183C-(kC183)_me-#115	0,179	-	775,698	-
H-E388C-(C388)_me-#115	0,124	-	958,96	-
H-L443C-(C443)_me-#115	0,108	-	451,857	-
H-N421C-(C421)_meValCitPABC-#54	0,601	-	263,107	-
H-N421C-(C421)_me-#115	0,108	-	668,857	-
H-A114C-(C114)_meGly-#201	0,073	-	-	-

22. Táblázat

Kiválasztott farmakokinetikai értékek patkányokban találmány szerinti konjugátumokra és kiválasztott farmakokinetikai értékek patkányokra MMAD, MMAE vagy MMAF konjugátumokra. Az AUC értéket ellenkező értelmű megjelölés hiányában 0-336 h értékű 0-utolsó értékre számoljuk

ADC	Dózis	AUC (0-utolsó) (µg*óra/ml)		ADC/Ab arány
		ADC	Ab	
H(C)-#D54	3	3390 ¹	4560 ¹	74
	10	13200 ¹	16400 ¹	80
	30	37800 ²	41700 ¹	91
H(C)-#A69	10	14140	20840	68
	30	44040	63480	69
	100	146000	212000	69
H(C)-MalPEG6C2-MMAD	10	13300	15780	84
	30	56180	60280	93
	100	134400	146800	92
H(C)-mc-MMAD	10	7650	14500	53
	30	20700	43800	47
	100	58000	121000	48
H(C)-vc-MMAE	3	1080 ³	2950 ³	37
	10	3930 ³	10600 ³	37
	30	13400 ³	18400 ³	-
H(C)-mc-MMAF	10	10700	24500	44
	30	32000	71500	45
	100	83600	176000	48
H(K)-MCC-DM1	3	3800	5200	73
	10	12800	16200	79
	30	39100	49600	79

¹ 0-312 h értékű 0 utolsó értékre számolva
² 0-168 h értékű 0 utolsó értékre számolva
³ 0-96 h értékű 0 utolsó értékre számolva

23. Táblázat

Kiválasztott farmakokinetikai értékek egerekben találmány szerinti konjugátumokra és kiválasztott farmakokinetikai értékek egerekre MMAD, MMAE vagy MMAF konjugátumokra. Az AUC értéket ellenkező értelmű megjelölés hiányában 0-336 h értékű 0-utolsó értékre számoljuk

ADC	Dózis	AUC (0-utolsó) (µg*óra/ml)		ADC/Ab arány
		ADC	Ab	
H(C)-#D44	3	1070 ¹	2720 ¹	39
H(C)-#D70	3	2240	4890	46
H(C)-#D69	3	2490	4770	52
H(C)-#A69	3	3594	5722	63
H(C)-MalPEG6C2-MMAD	3	2641	5415	49
H(C)-mc-MMAD	3	3580	4970	72
H(C)-vc-MMAE	3	1600	3290	49
H(C)-mc-MMAF	3	3080	4800	64

¹ 0-168 h értékű 0 utolsó értékre számolva

24. Táblázat

Nyitott gyűrűs vagy zárt gyűrűs szukcinimid-alapú linkerrel előállított konjugátumok stabilitása

Herceptin ADC		GSH stabilitás (6d) (6. napon megmarad terhelés %-ban)	Egér ADC AUC (µg*h/ml)	Egér PK ADC/Ab
mc-#118	zárt gyűrű	65%	2160	55%
	nyitott gyűrű	87%	3490	65%
MalPeg6C2- -#118	zárt gyűrű	82%	2010	70%
	nyitott gyűrű	100%	3000	77%
mc-#8261	zárt gyűrű	51%	3590	52%
	nyitott gyűrű	96%	4470	73%
MalPeg6C2- -#8261	zárt gyűrű	61%	2950	72%
	nyitott gyűrű	104%	-	-
mc-#115	zárt gyűrű	-	1930	58%
	nyitott gyűrű	-	2330	68%

25A Táblázat

Kiválogatott payload és ezek előállítási eljárása

Példa	Előállítás a megadott példa szerint vagy megadott általános eljárással	Tisztítási módszer	Mennyiség, mg (ki-termelés)
#220	#107 példa	M módszer	10,5 mg (43%)
#221	#107 példa	M módszer	15,2 mg (76%)
#222	L általános eljárás	J* módszer	14 mg (39%)
#223	L általános eljárás	J* módszer	16,6 mg (42%)
#224	L általános eljárás	J* módszer	18,8 mg (68%)
#225	L általános eljárás	J* módszer	17,3 mg (64%)
#226	#146 példa	szilikagél kromatográfia	354 mg (78%)
#227	L általános eljárás	J* módszer	19,4 mg (77%)
#228	#131 példa	E1* módszer	30 mg (51%)
#229	#151 példa	J* módszer	16 mg (61%)
#230	L általános eljárás	J* módszer	69 mg (42%)
#231	L általános eljárás*	J* módszer	4,2 mg (44%)
#232	#98 példa	J* módszer	113 mg (50%)
#233	#146 példa	szilikagél kromatográfia	88 mg (82%)
#234	L általános eljárás	J* módszer	8,5 mg (78%)
#235	L általános eljárás*	J* módszer	27 mg (77%)
#236	#131 példa	achiral	3,7 mg (14%)
#237	#145 példa	szilikagél kromatográfia	38,6 mg (93%)
#238	#145 példa	szilikagél kromatográfia	419mg (81%)
#239	#130 példa	szilikagél kromatográfia	315 mg (48%)
#240	#142 példa	E1* módszer	6 mg (20%)
#241	#142 példa	E1* módszer	6 mg (20%)
#242	#145 példa	J* módszer	8 mg (10%)
#243	#145 példa	J* módszer	12 mg (22%)
#244	#145 példa	J* módszer	9,6 mg (20%)
#245	M általános eljárás	közepes nyomás	38 mg (55%)
#246	#130 példa	közepes nyomás	78 mg (80%)
#247	#178 példa	M* módszer	10,5 mg (57%)

25B Táblázat

Kiválogatott payload és IUPAC név és jellemző adat

Példa	IUPAC NÉV	Tömegspektrum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenció idő, perc: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ellenkező értelmű megjelölés hiányában
#220	2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(2R,4S)-4-karboxi-1-fenilpentán-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid	HPLC (CB protokoll): m/z 746,51 [M+H] ⁺ (1,57 perc)
#221	2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-(biciklo[1,1,1]pent-1-ilamino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid	HPLC (DB protokoll): m/z 622,42 [M+H] ⁺ (1,57 perc)
#222	2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[[[(1R)-2-metoxi-2-oxo-1-(1-fenilciklopropil)etil]amino]-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid	LC-MS (H protokoll): m/z 744,9 [M+H] ⁺ (2,19 perc). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,16-7,22 (m), 6,99-7,08 (m), 6,42-6,51 (m), 6,10-6,17 (m), 4,87-4,96 (m), 4,65-4,79 (m), 4,27-4,36 (m), 4,04-4,27 (m), 3,95-4,02 (m), 3,87-3,93 (m), 3,64-3,84 (m), 3,44-3,57 (m), 3,22-3,42 (m), 3,08-3,17 (m), 2,98-3,07 (m), 2,90-2,93 (m), 2,85-2,89 (m), 2,53-2,57 (m), 2,35-2,51 (m), 2,19-2,27 (m), 2,02-2,16 (m), 1,93-2,00 (m), 1,77-1,90 (m), 1,57-1,70 (m), 1,35-1,52 (m), 1,26-1,33 (m), 1,19-1,25 (m), 1,11-1,16 (m), 1,03-1,11 (m), 0,83-1,02 (m), 0,79-0,88 (m).
#223	2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[[[(1S)-2-metoxi-2-oxo-1-(1-fenilciklopropil)etil]amino]-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid	LC-MS (H protokoll): m/z 744,4 [M+H] ⁺ (2,17 perc). ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,19-8,24 (m), 7,87-7,92 (m), 7,20-7,38 (m), 4,71-5,04 (m), 4,61-4,71 (m), 4,47-4,52 (m), 4,38-4,44 (m), 4,05-4,13 (m), 3,99-4,04 (m), 3,90-3,98 (m), 3,64-3,73 (m), 3,52-3,60 (m), 3,46-3,52 (m), 3,37-3,46 (m), 3,35-3,37 (m), 3,29-3,35 (m), 3,24-3,28 (m), 3,15-3,19 (m), 3,08-3,14 (m), 3,01-3,06 (m), 2,84-2,87 (m), 2,43-2,63 (m), 1,96-2,20 (m), 1,68-1,95 (m), 1,60-1,66 (m), 1,52-1,57 (m), 1,33-1,44 (m), 1,27-1,32 (m), 1,23-1,27 (m), 1,12-1,17 (m), 1,04-1,10 (m), 0,96-1,03 (m), 0,90-0,96 (m), 0,82-0,90 (m).
#224	2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1R)-1-[(7R)-bicyclo[4,2,0]okta-1,3,5-trien-7-il]-2-metoxi-2-oxoetil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid	LC-MS (H protokoll): m/z 730,8 [M+H] ⁺ (2,15 perc). ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,09-7,18 (m), 6,95-7,08 (m), 4,88-4,93 (m), 4,75-4,85 (m), 4,72-4,74 (m), 4,62-4,70 (m), 4,50-4,59 (m), 4,09-4,16 (m), 3,96-4,06 (m), 3,82-3,90 (m), 3,67-3,76 (m), 3,58-3,67 (m), 3,58-3,67 (m), 3,45-

Példa	IUPAC NÉV	Tömegspektrum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenciós idő, perc: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ellenkező értelmű megjelölés hiányában
		-3,54 (m), 3,33-3,44 (m), 3,33-3,44 (m), 3,28-3,33 (m), 3,10-3,27 (m), 3,00-3,10 (m), 2,93-3,00 (m), 2,75-2,78 (m), 2,56-2,65 (m), 2,36-2,45 (m), 2,17-2,35 (m), 1,94-2,16 (m), 1,67-1,94 (m), 1,48-1,67 (m), 1,27-1,33 (m), 1,23-1,27 (m), 1,17-1,26 (m), 1,08-1,17 (m), 0,98-1,07 (m), 0,86-0,98 (m), 0,77-0,84 (m).
#225	2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-[(7S)-bicyclo[4,2,0]okta-1,3,5-trien-7-il]-2-metoxi-2-oxoetil]amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid	LC-MS (H protokoll): m/z 730,9 $[\text{M}+\text{H}^+]$ (2,19 perc)
#226	N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino)-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid	LC-MS (Q protokoll): m/z 732,4 $[\text{M}+\text{H}^+]$ (1,24 perc). ^1H NMR δ 8,47-8,53 (m), 8,24-8,29 (m), 7,81-7,91 (m), 7,14-7,27 (m), 4,54-4,75 (m), 4,44-4,54 (m), 3,94-4,02 (m), 3,72-3,78 (m), 3,61-3,69 (m), 3,28-3,36 (m), 3,14-3,28 (m), 2,99-3,08 (m), 2,81-2,97 (m), 2,29-2,57 (m), 2,16-2,29 (m), 1,91-2,16 (m), 1,60-1,87 (m), 1,35-1,53 (m), 0,99-1,33 (m), 0,80-0,99 (m), 0,71-0,80 (m).
#227	2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-[(7R)-bicyclo[4,2,0]okta-1,3,5-trien-7-il]-2-metoxi-2-oxoetil]amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid	LC-MS (Q protokoll): m/z 730,4 $[\text{M}+\text{H}^+]$ (1,29 perc)
#228	N,N,2-trimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino)-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid	HPLC (A* protokoll): m/z 746,5 $[\text{M}+\text{H}^+]$ (7,103 perc)
#229	N,N,2-trimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S)-1-karboxi-2-feniletill]amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid	LC-MS (Q1 protokoll): m/z 732,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$ (0,70 perc)
#230	2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(R)-karboxi(1-fenilciklopropil)metill]amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid	HPLC (G protokoll): m/z 730,4 $[\text{M}+\text{H}^+]$ (1,25 perc)

Példa	IUPAC NÉV	Tömegspektrum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenciós idő, perc: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ellenkező értelmű megjelölés hiányában
#231	difluor-$\{2\text{-metilalanil-N-}[(3R,4S,5S)\text{-}1\text{-}\{(2S)\text{-}2\text{-}[(3R,4R,7S)\text{-}7\text{-benzil-}15\text{-}\{2\text{-}[(3,5\text{-dimetil-}1H\text{-pirrol-}2\text{-il-kappaN})\text{metilidén}]\text{-}2H\text{-pirrol-}5\text{-il-kappaN}\}\text{-}4\text{-metil-}5,8,13\text{-trioxo-}2\text{-oxa-}6,9,12\text{-triazapentadekan-}3\text{-il}\}\text{pirrolidin-}1\text{-il}\}\text{-}3\text{-metoxi-}5\text{-metil-}1\text{-oxoheptán-}4\text{-il}\}\text{-N-metil-L-valinamidato}\}$bór	LC-MS (Q1 protokoll): m/z 1020,6 $[M+H]^+$ (0,83 perc). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19-8,23 (m), 7,99-8,07 (m), 7,93-7,98 (m), 7,41-7,45 (m), 7,23-7,31 (m), 7,17-7,22 (m), 7,00-7,04 (m), 6,32-6,37 (m), 6,20-6,24 (m), 4,72-4,93 (m), 4,61-4,69 (m), 4,05-4,17 (m), 3,88-3,93 (m), 3,72-3,81 (m), 3,63-3,70 (m), 3,56-3,62 (m), 3,48-3,56 (m), 3,25-3,44 (m), 3,16-3,25 (m), 3,09-3,14 (m), 2,98-3,09 (m), 2,81-2,90 (m), 2,54-2,67 (m), 2,39-2,53 (m), 2,09-2,32 (m), 1,75-1,97 (m), 1,60-1,69 (m), 1,52-1,59 (m), 1,32-1,44 (m), 1,28-1,32 (m), 1,16-1,21 (m), 0,98-1,09 (m), 0,86-0,98 (m), 0,79-0,90 (m).
#232	2-metil-D-prolil-N-$[(3R,4S,5S)\text{-}3\text{-metoxi-}1\text{-}\{(2S)\text{-}2\text{-}[(1R,2R)\text{-}1\text{-metoxi-}2\text{-metil-}3\text{-oxo-}3\text{-}\{[(1S)\text{-}2\text{-fenil-}1\text{-}(1,3\text{-tiazol-}2\text{-il})\text{etil}]\text{amino}\}\text{propil}\}\text{pirrolidin-}1\text{-il}\}\text{-}5\text{-metil-}1\text{-oxoheptán-}4\text{-il}\}\text{-N-metil-L-valinamid}$	LC-MS (Q protokoll): m/z 769,3 $[M+H]^+$ (1,34 perc). ^1H NMR δ 9,04-9,17 (m), 8,88-8,94 (m), 8,70-8,86 (m), 8,62-8,67 (m), 7,79-7,84 (m), 7,76-7,79 (m), 7,65-7,69 (m), 7,61-7,64 (m), 7,20-7,31 (m), 7,12-7,20 (m), 5,44-5,52 (m), 5,34-5,46 (m), 4,70-4,78 (m), 4,56-4,67 (m), 4,47-4,54 (m), 3,94-4,04 (m), 3,76-3,83 (m), 3,52-3,61 (m), 3,36-3,52 (m), 3,28-3,35 (m), 3,10-3,27 (m), 2,93-3,08 (m), 2,77-2,80 (m), 2,64-2,70 (m), 2,35-2,54 (m), 2,09-2,34 (m), 1,96-2,09 (m), 1,54-1,88 (m), 1,38-1,52 (m), 1,18-1,36 (m), 1,03-1,13 (m), 0,81-1,01 (m), 0,68-0,81 (m).
#233	metil-N-$\{(2R,3R)\text{-}3\text{-}\{(2S)\text{-}1\text{-}\{(3R,4S,5S)\text{-}4\text{-}\{[N\text{-}\{(3\text{-aminooxetan-}3\text{-il})\text{karbonil}\}\text{-L-valil}\}\text{(metil)amino}\}\text{-}3\text{-metoxi-}5\text{-metilheptanoil}\}\text{pirrolidin-}2\text{-il}\}\text{-}3\text{-metoxi-}2\text{-metilpropanoil}\}\text{-L-fenilalaninát}$	LC-MS (Q protokoll): m/z 732,2 $[M+H]^+$ (1,28 perc). ^1H NMR δ 8,48-8,53 (m), 8,22-8,28 (m), 7,80-7,92 (m), 7,14-7,28 (m), 4,74-4,79 (m), 4,54-4,72 (m), 4,43-4,52 (m), 4,24-4,35 (m), 4,07-4,12 (m), 3,94-4,02 (m), 3,72-3,78 (m), 3,61-3,69 (m), 3,48-3,58 (m), 3,40-3,48 (m), 3,11-3,35 (m), 2,98-3,11 (m), 2,75-2,97 (m), 2,64-2,69 (m), 2,30-2,55 (m), 2,17-2,28 (m), 2,03-2,14 (m), 1,92-2,02 (m), 1,59-1,87 (m), 1,35-1,54 (m), 1,21-1,33 (m), 1,112-1,20 (m), 1,00-1,09 (m), 0,70-0,98 (m).
#234	2-metilalanil-N-$\{(3R,4S,5S)\text{-}1\text{-}\{(2S)\text{-}2\text{-}\{(3R,4R,7S,12S)\text{-}7\text{-benzil-}14\text{-}\{3\text{-klór-}4\text{-}\{(propan-}2\text{-iloxi})\text{fenil}\}\text{-}4\text{-metil-}12\text{-}\{4\text{-}\{(8\text{-metilimidazo}[1,2\text{-a}] \text{piridin-}2\text{-il})\text{benzil}\}\text{-}5,8,14\text{-trioxo-}2,9\text{-dioxo-}6,13\text{-diazatetradekan-}3\text{-il}\}\text{pirrolidin-}1\text{-il}\}\text{-}3\text{-metoxi-}5\text{-metil-}1\text{-oxoheptán-}4\text{-il}\}\text{-N-metil-L-}$	LC-MS (H protokoll): m/z 589,9 $[M+H]^+$ (2,29 perc). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55-8,61 (m), 8,40-8,45 (m), 8,34-8,39 (m), 8,23-8,28 (m), 8,14-8,19 (m), 7,84-7,95 (m), 7,79-7,84 (m), 7,71-7,77 (m), 7,61-7,68 (m), 7,46-7,52 (m), 7,34-7,40 (m).

Példa	IUPAC NÉV	Tömegspektrum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenciós idő, perc: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ellenkező értelmű megjelölés hiányában
	-valinamid	(m), 7,09-7,27 (m), 7,03-7,09 (m), 4,77-4,90 (m), 4,58-4,77 (m), 4,43-4,55 (m), 4,17-4,33 (m), 4,07-4,16 (m), 4,00-4,07 (m), 3,79-3,85 (m), 3,58-3,70 (m), 3,44-3,52 (m), 3,12-3,40 (m), 2,80-3,12 (m), 2,64-2,71 (m), 2,62-2,64 (m), 2,38-2,47 (m), 2,00-2,33 (m), 1,66-2,00 (m), 1,46-1,63 (m), 1,29-1,44 (m), 1,07-1,16 (m), 0,91-1,07 (m), 0,79-0,87 (m).
#235	2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(2S)-1-[[4-(5-fluor-1,3-benzotiazol-2-yl)-2-metilfenil]amino]-1-oxo-3-fenilpropan-2-yl]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-yl]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-yl]-N-metil-L-valinamid	LC-MS (Q1 protokoll): m/z 944,3 [$\text{M}+\text{H}^+$] (0,84 perc). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54-8,59 (m), 8,29-8,33 (m), 7,87-8,02 (m), 7,80-7,87 (m), 7,68-7,74 (m), 7,62-7,67 (m), 7,20-7,38 (m), 4,98-5,06 (m), 4,84-4,97 (m), 4,66-4,79 (m), 4,61-4,66 (m), 4,13-4,19 (m), 3,98-4,04 (m), 3,91-3,96 (m), 3,79-3,85 (m), 3,64-3,73 (m), 3,38-3,56 (m), 3,34-3,38 (m), 3,28-3,34 (m), 3,17-3,27 (m), 3,12-3,16 (m), 3,03-3,11 (m), 2,99-3,03 (m), 2,86-2,87 (m), 2,80-2,82 (m), 2,69-2,71 (m), 2,31-2,54 (m), 2,27-2,31 (m), 2,06-2,27 (m), 1,88-2,00 (m), 1,74-1,88 (m), 1,64-1,74 (m), 1,59-1,64 (m), 1,50-1,59 (m), 1,27-1,48 (m), 1,19-1,26 (m), 1,11-1,16 (m), 1,06-1,11 (m), 0,96-1,05 (m), 0,86-0,94 (m), 0,77-0,83 (m).
#236	1,2-dimetil-D-prolil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-3-[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-yl]amino]-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-yl]-5-metil-1-oxoheptán-4-yl]-N-metil-L-valinamid	LC-MS (Q1 protokoll): m/z 758,3 [$\text{M}+\text{H}^+$] (0,74 perc)
#237	N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-3-(1H-indol-3-yl)-1-metoxi-1-oxopropan-2-yl]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-yl]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-yl]-N-metil-L-valinamid	LC-MS (Q1 protokoll): m/z 771,2 [$\text{M}+\text{H}^+$] (0,67 perc). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95-7,96 (m), 7,48-7,55 (m), 7,45-7,48 (m), 7,26-7,31 (m), 6,94-7,18 (m), 5,45-5,49 (m), 5,19-5,22 (m), 5,11-5,17 (m), 4,97-5,00 (m), 4,78-4,87 (m), 4,68-4,77 (m), 4,59-4,64 (m), 4,27-4,34 (m), 3,99-4,16 (m), 3,84-3,92 (m), 3,78-3,82 (m), 3,62-3,78 (m), 3,49-3,59 (m), 3,41-3,49 (m), 3,20-3,41 (m), 2,99-3,20 (m), 2,95-2,98 (m), 2,82-2,86 (m), 2,77-2,79 (m), 2,62-2,68 (m), 2,28-2,49 (m), 2,19-2,27 (m), 1,98-2,16 (m), 1,56-1,91 (m), 1,31-1,49 (m), 1,19-1,30 (m), 1,15-1,19 (m), 1,06-1,13 (m), 0,88-1,03 (m), 0,79-0,87 (m).

Példa	IUPAC NÉV	Tömegspektrum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenció idő, perc: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ellenkező értelmű megjelölés hiányában
#238	N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1- -[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3- -[(2S)-1-oxo-3-fenil-1-(prop-2-en-1- -iloxi)propan-2-il]amino]propil]pirrolidin-1-il]- -5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid	LC-MS (Q1 protokoll): m/z 758,84 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (0,71 perc). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,15-7,32 (m), 5,86-6,00 (m), 5,28-5,40 (m), 5,17-5,27 (m), 4,97-5,04 (m), 4,69-4,91 (m), 4,57-4,69 (m), 4,05-4,21 (m), 3,91-3,96 (m), 3,79-3,88 (m), 3,71-3,78 (m), 3,62-3,70 (m), 3,25-3,56 (m), 3,15-3,24 (m), 3,08-3,14 (m), 2,90-3,02 (m), 2,79-2,87 (m), 2,42-2,52 (m), 2,20-2,38 (m), 2,12-2,20 (m), 2,03-2,12 (m), 2,00-2,03 (m), 1,71-2,1,96 (m), 1,33-1,70 (m), 1,23-1,32 (m), 1,17-1,23 (m), 1,12-1,17 (m), 1,05-1,10 (m), 0,94-1,05 (m), 0,82-0,89 (m).
#239	2-metil-L-prolil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2- -[(1R,2R)-3-[(2S)-1-terc-butoxi-1-oxo-3- -fenilpropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3- -oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1- -oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid	LC-MS (Q protokoll): m/z 786,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (1,46 perc). ^1H NMR δ 8,35-8,42 (m), 8,21-8,31 (m), 8,14-8,20 (m), 7,15-7,29 (m), 4,66-4,76 (m), 4,53-4,65 (m), 4,46-4,53 (m), 4,32-4,42 (m), 4,07-4,15 (m), 3,96-4,04 (m), 3,76-3,82 (m), 3,41-3,61 (m), 3,30-3,38 (m), 3,16-3,30 (m), 3,08-3,15 (m), 2,99-3,08 (m), 2,92-2,96 (m), 2,78-2,90 (m), 2,63-2,78 (m), 2,37-2,58 (m), 2,18-2,36 (m), 2,03-2,13 (m), 1,89-2,01 (m), 1,64-1,88 (m), 1,35-1,62 (m), 1,31-1,35 (m), 1,17-1,31 (m), 1,03-1,14 (m), 0,70-1,01 (m).
#240	N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1- -[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3- -[(2S)-1-oxo-3-fenil-1-[(1H-1,2,3-triazol-4- -ilmetil]amino]propan-2- -il]amino]propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1- -oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid	LC-MS (Q1 protokoll): m/z 798,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (0,66 perc). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43-8,49 (m), 7,50-7,53 (m), 7,42-7,48 (m), 7,06-7,20 (m), 4,21-4,83 (m), 3,95-4,13 (m), 3,76-3,88 (m), 3,53-3,67 (m), 3,16-3,47 (m), 3,08-3,15 (m), 3,00-3,16 (m), 2,77-2,90 (m), 2,70-2,73 (m), 2,62-2,69 (m), 2,45-2,58 (m), 2,34-2,41 (m), 2,21-2,29 (m), 2,12-2,21 (m), 1,55-2,09 (m), 1,39-1,54 (m), 1,16-1,36 (m), 1,04-1,14 (m), 0,85-0,99 (m), 0,73-0,80 (m), 0,00-0,02 (m).
#241	N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1- -[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3- -[(2S)-1-oxo-3-fenil-1-(prop-2-yn-1- -ilamino)propan-2-il]amino]propil]pirrolidin-1- -il]-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L- -valinamid	LC-MS (Q1 protokoll): m/z 755,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (0,69 perc). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36-8,67 (m), 7,26-7,50 (m), 7,10-7,26 (m), 5,13-5,17 (m), 4,95-4,99 (m), 4,67-4,84 (m), 4,61-4,66 (m), 4,50-4,60 (m), 3,77-4,12 (m), 3,69-3,75 (m), 3,56-3,66 (m), 3,44-3,54 (m), 3,19-3,44 (m), 3,12-3,19 (m), 3,03-3,12 (m), 2,74-2,94 (m), 2,37-2,60 (m), 2,14-2,36 (m), 1,60-2,13

Példa	IUPAC NÉV	Tömegspektrum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenciós idő, perc: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ellenkező értelmű megjelölés hiányában
		(m), 1,47-1,59 (m), 1,19-1,40 (m), 1,11-1,16 (m), 0,88-1,11 (m), 0,75-0,84 (m), 0,02-0,06 (m).
#242	N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-3-(1H-imidazol-4-il)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid	LC-MS (Q1 protokoll): m/z 722,95 [M+H] ⁺ (0,52 perc) ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,78-8,86 (m), 8,71-8,73 (m), 7,96-8,00 (m), 7,34-7,40 (m), 4,74-4,91 (m), 4,67-4,71 (m), 4,55-4,63 (m), 4,13-4,22 (m), 4,04-4,10 (m), 3,97-4,01 (m), 3,84-3,92 (m), 3,66-3,82 (m), 3,42-3,64 (m), 3,26-3,42 (m) 3,11-3,21 (m), 2,90-2,92 (m), 2,83-2,84 (m), 2,59-2,64 (m), 2,48-2,56 (m), 2,32-2,41 (m), 2,09-2,24 (m), 1,99-2,08 (m), 1,68-1,95 (m), 1,59-1,66 (m), 1,51-1,58 (m), 1,35-1,45 (m), 1,22-1,26 (m), 1,17-1,21 (m), 0,95-1,12 (m), 0,83-0,89 (m).
#243	N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(2S)-3-(4-hidroxifenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-N-metil-L-valinamid	LC-MS (Q1 protokoll): m/z 748,2 [M+H] ⁺ (0,52 perc) ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,91-8,99 (m), 8,42-8,46 (m), 8,15-8,20 (m), 7,92-8,01 (m), 7,00-7,10 (m), 6,64-6,74 (m), 5,22-5,26 (m), 5,06-5,09 (m), 4,79-4,95 (m), 4,65-4,79 (m), 4,59-4,65 (m), 4,12-4,21 (m), 4,05-4,12 (m), 3,91-3,99 (m), 3,84-3,90 (m), 3,67-3,79 (m), 3,60-3,66 (m), 3,39-3,57 (m), 3,34-3,39 (m) 3,29-3,34 (m), 3,12-3,27 (m), 2,98-3,00 (m), 2,78-2,88 (m), 2,61-2,65 (m), 2,55-2,57 (m), 2,46-2,53 (m), 2,10-2,36 (m), 1,68-1,96 (m), 1,61-1,68 (m), 1,55-1,60 (m), 1,35-1,53 (m), 1,19-1,24 (m), 1,14-1,18 (m), 1,08-1,13 (m), 0,98-1,08 (m), 0,84-0,92 (m).
#244	N,2-dimetilalanil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1R)-1-karboxi-2-feniletil]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid	LC-MS (Q1 protokoll): m/z 718,4 [M+H] ⁺ (0,66 perc) ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,92 (m), 7,71-7,76 (m), 7,46-7,53 (m), 7,40-7,46 (m), 7,19-7,33 (m), 4,81-4,96 (m), 4,68-4,77 (m), 4,60-4,65 (m), 4,47-4,53 (m), 4,01-4,17 (m), 3,94-3,98 (m), 3,81-3,86 (m), 3,68-3,76 (m), 3,56-3,64 (m), 3,40-3,50 (m), 3,36-3,40 (m) 3,26-3,35 (m), 3,23-3,26 (m), 3,16-3,22 (m), 3,12-3,16 (m), 2,94-3,06 (m), 2,91-2,93 (m), 2,86-2,88 (m), 2,41-2,66 (m), 2,32-2,41 (m), 1,97-2,23 (m), 1,85-1,97 (m), 1,71-1,85 (m), 1,62-1,68 (m), 1,50-1,61 (m), 1,37-1,46 (m), 0,98-1,14 (m), 0,85-0,92 (m).

Példa	IUPAC NÉV	Tömegspektrum: LC-MS vagy HPLC megfigyelt m/z és retenciós idő, perc: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ellenkező értelmű megjelölés hiányában
#245	1,2-dimetil-L-prolil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1- -[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3- -[(2S)-1-oxo-3-fenil-1-(piperazin-1-il)propan-2- -il]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1- -oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid	LC-MS (Q protokoll): m/z 835,0 [M+Na ⁺] (0,87 perc) ¹ H NMR δ 9,58-9,69 (m), 8,84- -9,16 (m), 8,69-8,77 (m), 8,54-8,60 (m), 8,44-8,50 (m), 8,32-8,42 (m), 8,25-8,30 (m), 7,13-7,31 (m), 7,00-7,01 (m), 4,97- -5,06 (m), 4,88-4,97 (m), 4,57-4,75 (m), 4,45-4,57 (m), 3,84-4,45 (m), 3,62-3,84 (m), 3,40-3,62 (m), 3,13-3,33 (m), 2,77- -3,10 (m), 2,67-2,75 (m), 2,47-2,57 (m), 2,38-2,45 (m), 1,92-2,35 (m), 1,58-1,88 (m), 1,37-1,55 (m), 1,22-1,32 (m), 0,97- -1,06 (m), 0,84-0,97 (m), 0,73-0,81 (m).
#246	1,2-dimetil-L-prolil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2- -[(1R,2R)-3-[(2S)-1-amino-3-fenilpropan-2- -il]amino]-1-metoxi-2-metil-3- -oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1- -oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid	LC-MS (Q protokoll): m/z 366,2[M+H ⁺] (0,91 perc) ¹ H NMR δ 9,56-9,65 (m), 8,70- -8,76 (m), 8,05-8,09 (m), 7,77-7,92 (m), 7,14-7,30 (m), 4,60-4,72 (m), 4,46-4,57 (m), 3,61-4,39 (m), 3,41-3,61 (m), 3,11- -3,33 (m), 2,97-3,09 (m), 2,79-2,94 (m), 2,63-2,74 (m), 2,38-2,56 (m), 2,13-2,37 (m), 1,93-2,13 (m), 1,45-1,89 (m), 1,21- -1,32 (m), 1,09-1,14 (m), 1,03-1,08 (m), 0,84-0,95 (m), 0,73-0,80 (m).
#247	2-metil-D-prolil-N-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2- -[(1R,2R)-3-[[2-(ciklohepta-2,4,6-trien-1- -il)etil]amino]-1-metoxi-2-metil-3- -oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1- -oxoheptán-4-il]-N-metil-L-valinamid	HPLC (DB protokoll): m/z 700,51 [M+H ⁺] (2,56 perc)

SZEKVENCIA LISTA

<110> Pfizer Inc.

Doroski, Matthew

<120> CITOTOXIKUS PEPTIDEK ÉS EZEK ANTITEST-HATÓANYAG KONJUGÁTUMAI

<130> PC71886

<160> 26

<170> PatentIn version 3,5

<210> 1

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (45)..(45)

<223> xaa a 45 helyzetben Ala vagy Val

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (83)..(83)

<223> xaa a 83 helyzetben Leu vagy Val

<400> 1

Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln
1				5					10					15	

Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr
			20					25					30		

Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Xaa	Leu	Gln	Ser
		35					40					45			

Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr
	50					55					60				

Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys
65					70					75				80	

His	Lys	Xaa	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro
				85					90					95	

Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys
								100	105

<210> 2

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Val Leu Gln Ser
35 40 45
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80
His Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 3

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80
His Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100

105

<210> 4

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 5

<211> 112

<212> PRT

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> Szintetikus peptid szekvencia

<400> 5

Glu Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Thr
20 25 30

Tyr Gly Ser Pro Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ser Gln Gly
85 90 95

Thr His Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 6

<211> 118

<212> PRT

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> Szintetikus peptid szekvencia

<400> 6

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Arg Leu Arg Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Lys Thr Tyr Phe Tyr Ser Phe Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 7

<211> 219

<212> PRT

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> Szintetikus peptid szekvencia

<400> 7

Glu Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Thr
20 25 30

Tyr Gly Ser Pro Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ser Gln Gly
85 90 95

Thr His Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Gln
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 8

<211> 448

<212> PRT

<213> Masterséges szekvencia

<220>

<223> Szintetikus peptid szekvencia

<400> 8

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Arg Leu Arg Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Lys Thr Tyr Phe Tyr Ser Phe Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

$\langle 210 \rangle$ 9

◁211▷ 122

<212> PRT

<213> Mesterséges szekvencia

220

<223> Szintetikus peptid szekvencia

<400> 9

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Gly Thr Thr Ala Leu Ala Thr Arg Phe Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 10

<211> 107

<212> PRT

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> Szintetikus peptid szekvencia

<400> 10

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Ser Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Ser Ala Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 11

<211> 452

<212> PRT

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> Szintetikus peptid szekvencia

<400> 11

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Gly Thr Thr Ala Leu Ala Thr Arg Phe Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180	185	190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn		
195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser		
210	215	220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu		
225	230	235
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu		
	245	250
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
	260	265
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
	275	280
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr		
	290	295
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
	305	310
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro		
	325	330
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
	340	345
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val		
	355	360
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
	370	375
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
	385	390
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
	405	410
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
	420	425
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Cys		
	435	440
Ser Pro Gly Lys		
450		

<210> 12

<211> 213

<212> PRT

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> Szintetikus peptid szekvencia

<400> 12

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Ser Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Ser Ala Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 13

<211> 1356

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> Szintetikus nukleotid szekvencia

<400> 13

gaggtgcagc	tggtggagtc	tggcggcgga	ctggtgcagc	ctggcggctc	tctgagactg	60
tcttgtgccg	cctccggctt	caccttcagt	aggaatggca	tgtcttgggt	gagggcagcc	120
cctggcaagg	gcctggagtg	ggtggccacc	gttagtagtg	gtggtagtta	catctactat	180
gcagacagtg	tgaaggggcg	gttcaccatc	tccagggaca	acgccaaaga	ctccctgtac	240
ctccagatga	actccctgag	ggccgaggat	accgcctgtg	actactgtgc	cagacaaggg	300
actacggcac	tagctacgag	gttcttggat	gtctggggcc	agggcaccct	ggtgaccgtg	360
tctctgtcgt	cgaccaaggg	cccacgtgtc	ttccctctgg	caccctcttc	caagagcacc	420
tctgggggca	cagcggccct	gggtgtcctg	gtcaaggact	acttccccga	accgggtgacg	480
gtgtcgtgga	actcaggcgc	cctgaccagc	gggtgcacac	ccttcccgga	tgtctacag	540
tctcaggac	tctactcct	cagcagcgtg	gtgaccgtgc	cctccagcag	cttgggcacc	600
cagacctaca	tctgcaacgt	gaatcacaa	cccagcaaca	ccaaggtgga	caagaaagtt	660
gagcccaaat	cttgtgacaa	aactcacaca	tgccaccctg	gccagcacc	tgaactcctg	720
gggggaccgt	cagtcttct	cttccccca	aaacccaagg	acacctcat	gatctcccg	780
acccctgagg	tcacatgct	ggtggtggac	gtgaccacg	aagaccctga	ggtcaagtgc	840
aactggtacg	tggacggcgt	ggaggtgcct	aatgccaaaga	caaagccgcg	ggaggagcag	900
tacaacagca	cgtaccgtgt	ggtcagcgtc	ctcaccgtcc	tgcaccagga	ctggtgaat	960
ggcaaggagt	acaagtgcac	ggtctccaac	aaagccctcc	cagcccccct	cgagaaaacc	1020
atctccaaag	ccaaggggca	gccccgagaa	ccacaggtgt	acacctgcc	cccatcccg	1080
gaggagatga	ccaagaacca	ggtcagcctg	acctgcctgg	tcaaaggctt	ctatccagc	1140
gacatcgccg	tggagtggga	gagcaatggg	cagccggaga	acaactacaa	gaccacgcct	1200
cccggtctgg	actccgacgg	ctccttcttc	ctctatagca	agctcaccgt	ggacaagagc	1260
aggtggcagc	aggggaacgt	cttctcatgc	tccgtgatgc	atgaggtctc	gcacaaccac	1320
tacacgcaga	agagcctctc	cctgtccccc	ggtaaa			1356

<210> 14

<211> 639

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> Szintetikus nukleotid szekvencia

<400> 14

gacatccaga tgaccagtc cccctctctct ctgtctgctt ctgtgggcca cagagtgacc	60
atcacctgta aggcacgtca ggaatgtagt actgctgtag cctggtatca gcagaagcct	120
ggcaaggctc ccaagctgct gatctacteg gcctcctacc ggtccactgg cgtgccttcc	180
agattctccg gctctggctc tggcaccgat ttcacctga ccctctctc cctccagcct	240
gaggatttcc ccacctacta ctgccagcac ctttatagtg ctccgtggac gtttggcggc	300
ggaacaaagg tggagatcaa gactgtggct gcacctctg tcttctctt cccgccatct	360
gatgagcagt tgaactctgg aactgcctct gttgtgtgcc tcttgaataa cttctatccc	420
agagaggcca agtccagtg gaaggtggat aacgcctcc aatcgggtaa ctcccaggag	480
agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcaggagcac cctgacgctg	540
agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg	600
agctcgcccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt	639

<210> 15

<211> 117

<212> PRT

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> Szintetikus peptid szekvencia

<400> 15

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr	20 25 30
Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	35 40 45
Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ala Val	50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr	

65		70		75		80									
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	

Ala	Arg	Arg	Gly	Pro	Phe	Val	Leu	Asp	Ala	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		

Val	Thr	Val	Ser	Ser
		115		

<210> 16

<211> 446

<212> PRT

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> Szintetikus peptid szekvencia

<400> 16

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1			5					10						15	

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr
			20					25					30		

Gly	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35				40						45			

Ala	Tyr	Ile	Ser	Ser	Gly	Ser	Asn	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ala	Val
	50					55					60				

Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65				70					75					80	

Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	

Ala	Arg	Arg	Gly	Pro	Phe	Val	Leu	Asp	Ala	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		

Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
		115					120					125			

Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
	130					135					140				

Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
145					150					155				160	

Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser		
				165					170						175		
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser		
			180					185					190				
Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn		
			195				200					205					
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His		
	210					215					220						
Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val		
225					230					235					240		
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr		
			245						250					255			
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu		
			260					265					270				
Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys		
		275					280					285					
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser		
	290					295					300						
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys		
305					310					315					320		
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile		
				325					330					335			
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro		
		340						345					350				
Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu		
		355				360						365					
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn		
	370					375					380						
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser		
385				390						395				400			
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg		
				405					410					415			
Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu		
		420						425					430				
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly				
	435					440						445					

<210> 17

<211> 1338

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> Szintetikus nukleotid szekvencia

<400> 17

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagantc      60
tctctgtcag cctctggatt cactttcagg gactatggaa tgacctgggt ccgccaggct      120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggcctat attagtagtg gtagcaatta catctattat      180
gcagaagcgg tgaagggcgg attcaccatc tcagagaca acgccaagaa ctcactgtat      240
ctgcasaatga acagcctgag agccgaggac acggtctgtt attactgtgc gagacgaggc      300
ccgtttgttt tggatgcctg gggccaggga accctgggtc ccgtctcttc agcgtcgacc      360
aagggcccat cggctcttcc cctggcaccg tctccaaga gcacctctgg gggcacagcg      420
gcctctgggt gcctgggtca ggactacttc ccgaacccg tgacggtgtc gtggaactca      480
gggcgcctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggtgttcc tacagtcttc aggactctac      540
tcctcagca gggtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc      600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt      660
gacaaaactc acacatgccg accgtgccca gcacctgaac tctggggggg accgtcagtc      720
ttctctcttc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct ccgggacccc tgaggtcaca      780
tgctgtggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac      840
ggcgtgaggg tgcataatgc caagacaaag ccgggggagg agcagtacaa cagcccgtag      900
cgtgtgggtc gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag      960
tgcaaggtct ccaacaaaag cctcccagcc cccatcgaga aaacctctc caaagccaaa     1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag     1080
aacdaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgcctggag     1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccg gctggactcc     1200
gacggctcct tcttctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg     1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc     1320

ctctccctgt ccccggtt                                     1338

```

<210> 18

<211> 107

<212> PRT

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> Szintetikus peptid szekvencia

<400> 18

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10						15	

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Asn	Arg	Tyr
		20					25						30		

Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
	35					40					45				

Tyr	Asn	Ala	Asn	Gly	Leu	Gln	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
50				55						60					

Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65				70					75					80	

Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	His	Asn	Thr	Trp	Pro	Asp
			85					90						95	

Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
		100					105			

<210> 19

<211> 214

<212> PRT

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> Szintetikus peptid szekvencia

<400> 19

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10						15	

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Asn	Arg	Tyr
		20					25						30		

Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
	35					40					45				

Tyr Asn Ala Asn Gly Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Thr Trp Pro Asp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 20

<211> 642

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> Szintetikus nukleotid szekvencia

<400> 20

gacatccaga tgaccacagtc tccatccctcc ctgtcttgcac ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaacttgca aagcaagtc gagtattaac aggtacttac actggtatca gcagaaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctataat gcaaacgggt tgcnaacggg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtgagtc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtttgcag cataatacgt ggcgggacac gtttgccgga 300

```

gggaccaagg tggagatcaa agggaccgtg ggcgtctctt cagtgttcat cttccccct 360
tccgacgagc agctgaagtc tggcaccgcc tctgtggtgt gtctgtgaa caacttctac 420
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgtc tgcagtcgg caactcccag 480
gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact cctgtctctc taccctgacc 540
ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgct gtgaggtgac ccaccaggga 600
ctgtctctct ctgtgaccaa gtcttcaac cggggcgagt gc 642

```

<210> 21

<211> 119

<212> PRT

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> Szintetikus peptid szekvencia

<400> 21

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1          5          10          15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asp Tyr
20          25          30

Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35          40          45

Ala Glu Ile Ser Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50          55          60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65          70          75          80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95

Ala Arg Gly Glu Ile Arg Tyr Asn Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100         105         110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

```

<210> 22

<211> 448

<212> PRT

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> Szintetikus peptid szekvencia

<400> 22

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	1	5	10	15
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ala	Phe	Thr	Asp	Tyr	20	25	30	
Trp	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Ala	Glu	Ile	Ser	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Phe	Asn	Glu	Lys	Phe	50	55	60	
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	65	70	75	80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Gly	Glu	Ile	Arg	Tyr	Asn	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	100	105	110	
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	115	120	125	
Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	130	135	140	
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	145	150	155	160
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	165	170	175	
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	180	185	190	
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	195	200	205	
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	210	215	220	
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	225	230	235	240

Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	
			245						250					255		
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	
			260					265					270			
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	
		275					280					285				
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	
	290					295					300					
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	
305					310				315						320	
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	
				325					330					335		
Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	
			340				345						350			
Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	
		355					360					365				
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	
	370					375					380					
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	
385					390				395						400	
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	
				405					410					415		
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	
			420				425						430			
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	
		435					440					445				

<210> 23

<211> 1344

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> Szintetikus nukleotid szekvencia

<400> 23

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggagtc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc

```

tactgtgcag cctctgggta tgcattcaact gactactgga tgacctgggt ccgccaggtc 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggcngaa atttctctta acagtgggtg tactaacttc 180
aatgaaaagt tcaagggccg attcaccatc tccgttgaca accccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggggaa 300
atccgttaca attgggtttg ttactggggc cagggaaccc tggtaaccgt ctctcagcg 360
tcgaccaagg gccctcgggt ctccccctg gcacctctct ccaagagcac ctctgggggc 420
acagcggccc tgggtcgcct ggtcaaggac tacttccccc aaccggtgac ggtgtcgtgg 480
aactcaggcg ccttgaccag cggcgtgcac accttccggg ctgtcttaca gtctcagga 540
ctctactccc tcagcagcgt ggtgacnctg ccttcacgca gcttggggac ccagacctac 600
atctgcaacg tgaatcaca gccccagcac accaaggttg acaagaagt tgagcccaa 660
tcttgtgaca aaactcacac atgcccacg tgcacagcac ctgaactctt ggggggaccg 720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacacctca tgatctcccg gacctctgag 780
gtcacatgag tgggtgggga cgtgagccac gaagacctg aggtcaagtt caactggtac 840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 900
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacnctc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccc tegagaaac cctctccaa 1020
gcaaaagggc agccccgaga accacaggtg tacacctgc cccatcccg ggaggagatg 1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaggtt tctatccag cyacatcgcc 1140
gtggagtggg agagcaatg gcagccggag acaactaca agaccacgc tccgtgctg 1200
gactccgacg gctcttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgag 1320
aagagcctct cctgtcccc ggg 1344

```

<210> 24

<211> 107

<212> PRT

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> Szintetikus peptid szekvencia

<400> 24

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15

```

```

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Asn Asn
20           25           30

```

Ile	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
	35						40					45			
Tyr	Tyr	Ala	Ser	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Tyr	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Arg	Leu	Tyr	Asn	Ser	Pro	Phe
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
		100						105							

<210> 25

<211> 214

<212> PRT

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> Szintetikus peptid szekvencia

<400> 25

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asn	Val	Gly	Asn	Asn
			20					25					30		
Ile	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
	35						40					45			
Tyr	Tyr	Ala	Ser	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Tyr	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Arg	Leu	Tyr	Asn	Ser	Pro	Phe
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
		100						105					110		
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
		115					120					125			
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala

130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
145	150	155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
	165	170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
	180	185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
	195	200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210		

<210> 26

<211> 642

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

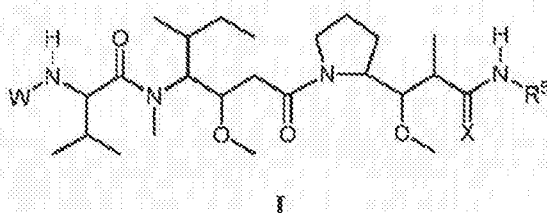
<223> Szintetikus nukleotid szekvencia

<400> 26

gacatocaga tgaaccagtc tccatcctcc ctgtctgcac ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgca aggcacagtc gaatgtgggt aataatatag cctgggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattat gcctctaacc ggtacactgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagatittg caacttacta ctgtcagcgt ctttcaatt ctccattcac gtccggcgga	300
gggaccaagg tggagatcaa agggaccgtg gccgctcctt ccgtgttcat cttccccct	360
tccgaagaga agctgaagtc tggcacccgc tctgtggtgt gtctgtgaa caacttctac	420
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaggtg gacacgcctc tgcagtcagg caactccag	480
gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact cctgtctctc taccctgacc	540
ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccaggga	600
ctgtcctctc ctgtgaccaa gtccctcaac cggggcgagt gc	642

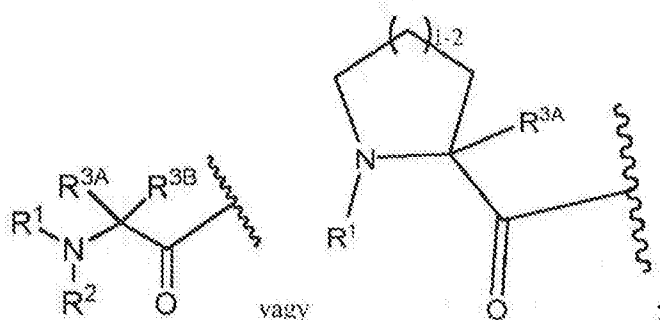
Szabadalmi igénypontok

1. (I) képletű vegyület



vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, ahol az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül

W jelentése



R^1 jelentése hidrogén, C_1 - C_8 alkil vagy C_1 - C_8 halogénalkil;

R^2 jelentése hidrogén, C_1 - C_8 alkil vagy C_1 - C_8 halogénalkil;

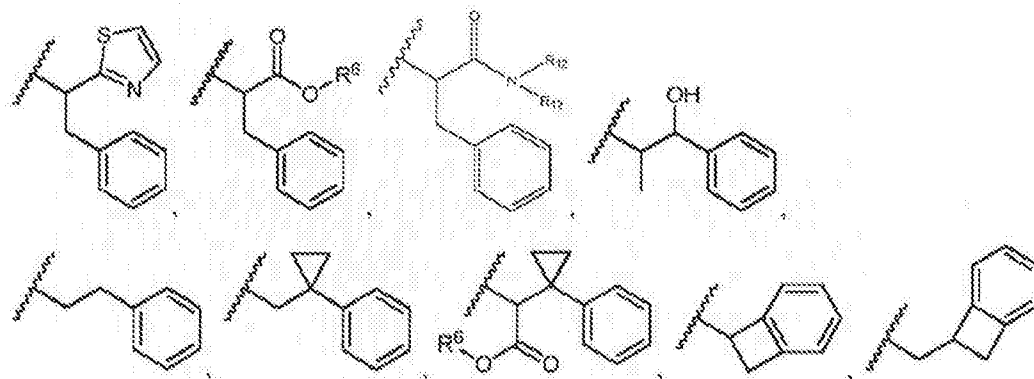
R^{3A} és R^{3B} jelentése az alábbiak közül valamelyik:

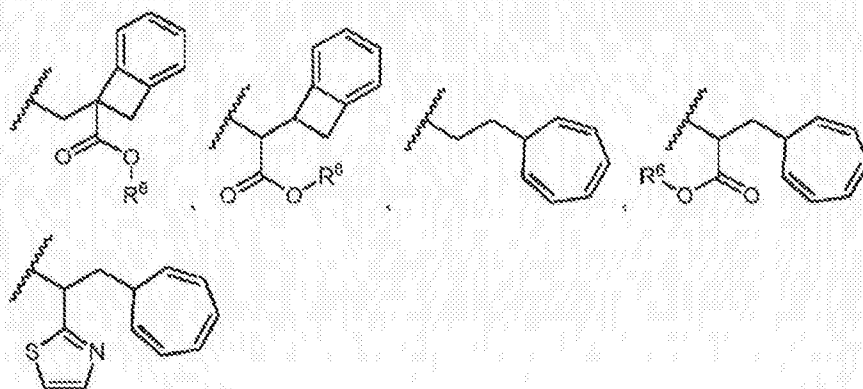
(i) R^{3A} jelentése C_1 - C_8 alkil, C_1 - C_8 halogénalkil, C_3 - C_8 karbociklil vagy halogén; és

R^{3B} jelentése C_1 - C_8 alkil, C_1 - C_8 halogénalkil, C_3 - C_8 karbociklil vagy halogén; vagy

(ii) R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt vagy C_2 - C_8 alkilén, amely C_2 - C_8 alkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített karbociklusos gyűrűt képez; vagy C_1 - C_8 heteroalkilén, amely C_1 - C_8 heteroalkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített heterociklusos gyűrűt képez;

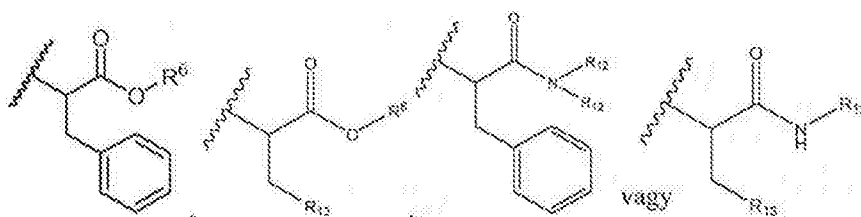
R^5 jelentése





C_1 - C_{10} heterociklil, C_3 - C_8 karbociklil és C_6 - C_{14} aril, amely adott esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituált, amely egymástól függetlenül $-C_1$ - C_8 alkil, $-C_1$ - C_8 alkil- $N(R')_2$, $-C_1$ - C_8 alkil- $-C(O)R'$, $-C_1$ - C_8 alkil- $-C(O)OR'$, $-O-(C_1$ - C_8 alkil), $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, halogén, $-N_3$, $-N(R')_2$, $-CN$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCONH_2$, $-S(=O)_2R'$ és $-SR'$ csoportjából megválasztott, ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogén, C_1 - C_8 alkil és szubsztituálatlan aril közül megválasztott vagy két R' jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt C_1 - C_{10} heterociklil;

vagy R^5 jelentése



adott esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituálva, amely egymástól függetlenül C_1 - C_8 alkil, $-C_1$ - C_8 alkil- $N(R')_2$, $-C_1$ - C_8 alkil- $-C(O)R'$, $-C_1$ - C_8 alkil- $-C(O)OR'$, $-O-(C_1$ - C_8 alkil), $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, halogén, $-N_3$, $-N(R')_2$, $-CN$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCONH_2$, $-S(=O)_2R'$, $-SR'$ és arilén- R' csoportjából megválasztott, ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogén, C_1 - C_8 alkil, C_1 - C_8 heterociklil, C_1 - C_{10} alkilén- C_3 - C_8 heterociklil és aril csoportjából megválasztott vagy két R' jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt C_1 - C_{10} heterociklil;

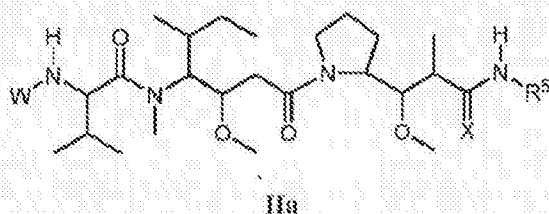
R^6 jelentése hidrogén, $-C_1$ - C_8 alkil, $-C_2$ - C_8 alkenil, $-C_2$ - C_8 alkinil vagy $-C_1$ - C_8 halogénalkil;

R^{12} jelentése hidrogén, C_1 - C_4 alkil, C_1 - C_{10} heterociklil vagy C_6 - C_{14} aril;

R^{13} jelentése C_1 - C_{10} heterociklil; és

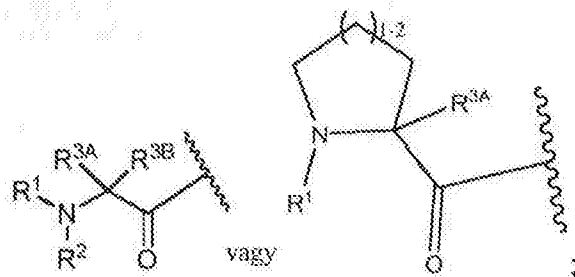
X jelentése O .

2. (IIa) képletű vegyület

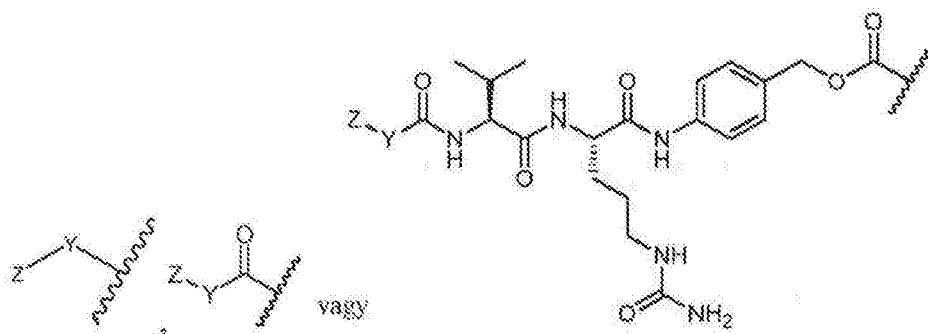


vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, ahol az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül

W jelentése

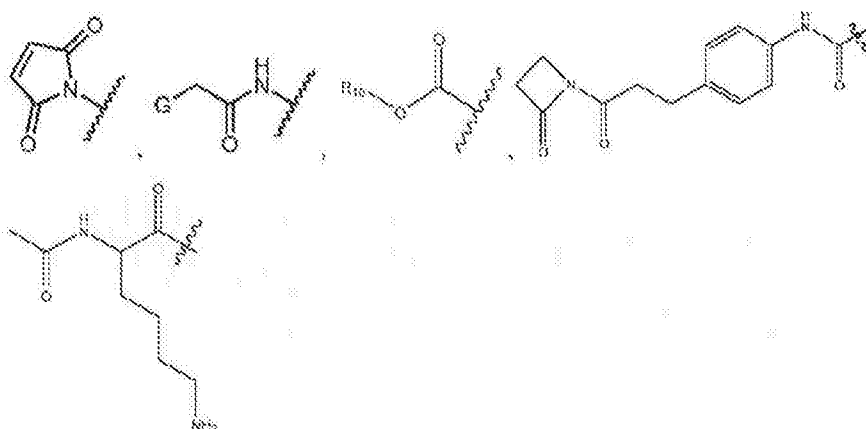


R¹ jelentése



Y jelentése -C₂-C₂₀ alkilén-, -C₂-C₂₀ heteroalkilén-, -C₃-C₈ karbociklo-, -arilén-, -C₃-C₈ heterociklo-, -C₁-C₁₀alkilén-arilén-, -arilén-C₁-C₁₀alkilén-, -C₁-C₁₀alkilén-(C₃-C₈karbociklo)-, -(C₃-C₈karbociklo)-C₁-C₁₀alkilén-, -C₁-C₁₀alkilén-(C₃-C₈heterociklo)- vagy -(C₃-C₈ heterociklo)-C₁-C₁₀alkilén-;

Z jelentése



vagy -NH₂;

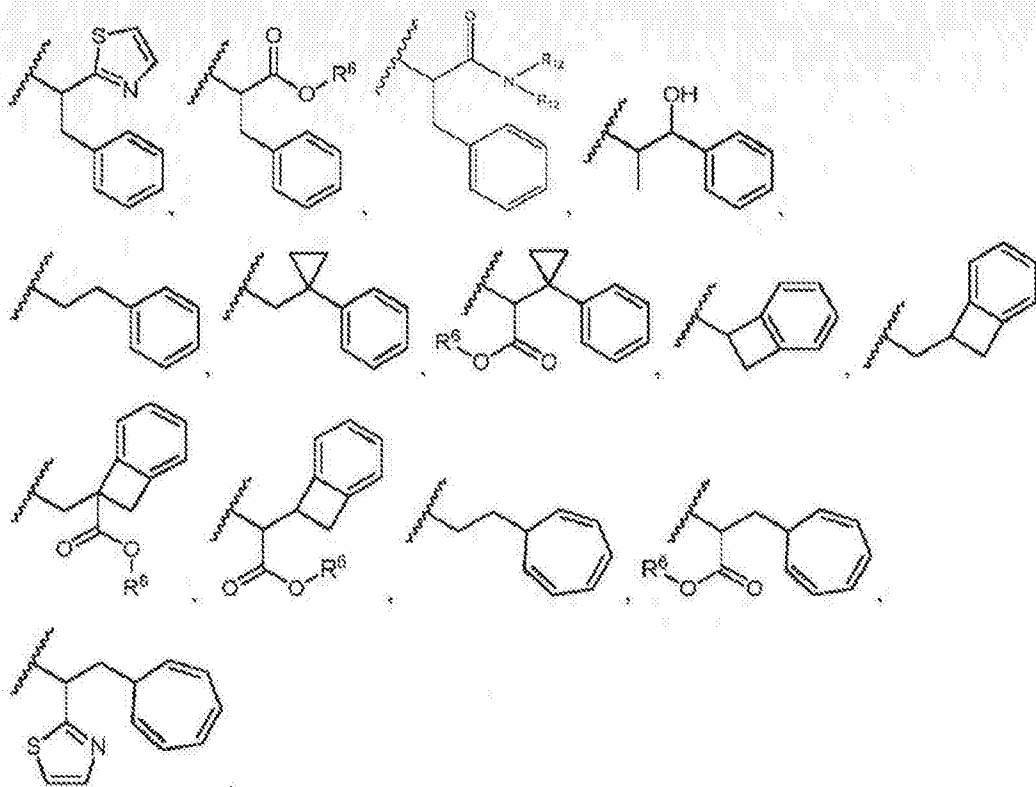
G jelentése halogén, -OH, -SH vagy -S-C₁-C₆ alkil;

R² jelentése hidrogén, C₁-C₈ alkil vagy C₁-C₈ halogénalkil;

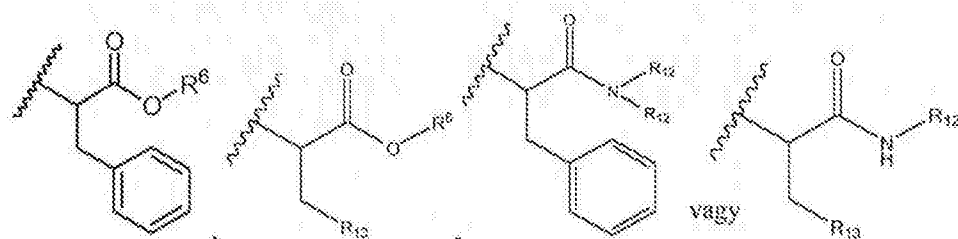
R^{3A} és R^{3B} jelentése az alábbiak közül valamelyik:

(i) R^{3A} jelentése C_1-C_8 alkil, C_1-C_8 halogénalkil, C_3-C_8 karbociklil vagy halogén; és R^{3B} jelentése C_1-C_8 alkil, C_1-C_8 halogénalkil, C_3-C_8 karbociklil vagy halogén; vagy

(ii) R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt vagy C_2-C_8 alkilén, amely C_2-C_8 alkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített karbociklusos gyűrűt képez; vagy C_1-C_8 heteroalkilén, amely C_1-C_8 heteroalkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített heterociklusos gyűrűt képez; R^5 jelentése



C_1-C_{10} heterociklil, C_3-C_8 karbociklil és C_6-C_{14} aril, amely adott esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituált, amely egymástól függetlenül $-C_1-C_8$ alkil, $-C_1-C_8$ alkil- $N(R')_2$, $-C_1-C_8$ alkil- $C(O)R'$, $-C_1-C_8$ alkil- $C(O)OR'$, $-O-(C_1-C_8$ alkil), $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, halogén, $-N_3$, $-N(R')_2$, $-CN$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCONH_2$, $S(=O)_2R'$ és $-SR'$ csoportjából megválasztott, ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogén, C_1-C_8 alkil és szubsztituálatlan aril csoportjából megválasztott vagy két R' jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt C_1-C_{10} heterociklil; vagy R^5 jelentése



adott esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituálva, amely egymástól függetlenül C_1-C_8 alkil, $-C_1-C_8$ alkil- $N(R')_2$, $-C_1-C_8$ alkil- $C(O)R'$, $-C_1-C_8$ alkil- $C(O)OR'$, $-O-(C_1-C_8$ alkil), $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, halogén, $-N_3$, $-N(R')_2$, $-CN$,

-NHC(=NH)NH₂, -NHCONH₂, -S(=O)₂R', -SR' és arilén-R' csoportjából megválasztott, ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogén, C₁-C₈ alkil, C₁-C₈heterociklil, C₁-C₁₀alkilén-C₃-C₈heterociklil és aril csoportjából megválasztott vagy két R' jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt C₁-C₁₀ heterociklil;

R⁶ jelentése hidrogén, -C₁-C₈alkil, -C₂-C₈alkenil, -C₂-C₈alkinil vagy -C₁-C₈halogénalkil;

R¹² jelentése hidrogén, C₁-C₄alkil, C₁-C₁₀heterociklil vagy C₆-C₁₄aril;

R¹³ jelentése C₁-C₁₀heterociklil; és

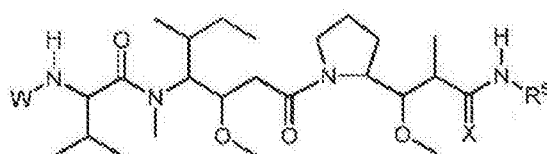
R⁷ jelentése egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül F, Cl, I, Br, NO₂, CN és CF₃ csoportjából megválasztott;

R¹⁰ jelentése hidrogén, -C₁-C₁₀alkil, -C₃-C₈karbociklil, -aril, -C₁-C₁₀heteroalkil, -C₃-C₈heterociklo, -C₁-C₁₀alkilén-aril, -arilén-C₁-C₁₀alkil, -C₁-C₁₀alkilén-(C₃-C₈karbociklo), -(C₃-C₈ karbociklo)-C₁-C₁₀alkil, -C₁-C₁₀alkilén-(C₃-C₈heterociklo), és -(C₃-C₈ heterociklo)-C₁-C₁₀alkil csoportjából megválasztott, ahol R₁₀ helyén álló aril adott esetben szubsztituált [R₇]_n szubsztituenssel;

h értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5; és

X jelentése O.

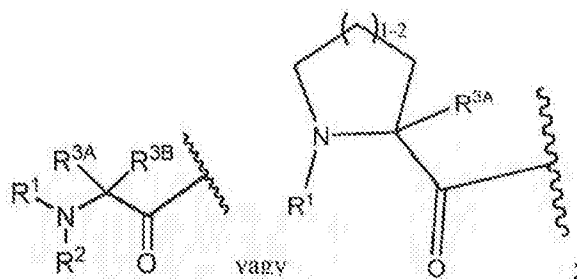
3. (IIIa) képletű vegyület



IIIa

vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, ahol az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül

W jelentése



R¹ jelentése hidrogén, C₁-C₈ alkil vagy C₁-C₈ halogénalkil;

R² jelentése hidrogén, C₁-C₈ alkil vagy C₁-C₈ halogénalkil;

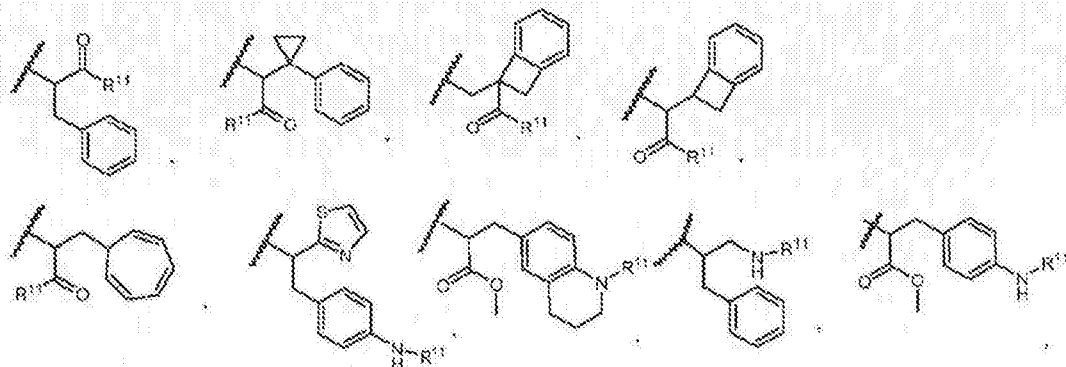
R^{3A} és R^{3B} jelentése az alábbiak közül valamelyik:

(i) R^{3A} jelentése C₁-C₈ alkil, C₁-C₈ halogénalkil, C₃-C₈ karbociklil vagy halogén; és

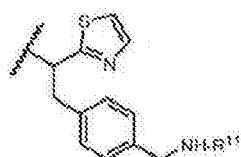
R^{3B} jelentése C₁-C₈ alkil, C₁-C₈ halogénalkil, C₃-C₈ karbociklil vagy halogén; vagy

(ii) R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt vagy C_2-C_8 alkilén, amely C_2-C_8 alkilén a kapcsolódó szén-atommal együtt telített karbociklusos gyűrűt képez; vagy C_1-C_8 heteroalkilén, amely C_1-C_8 heteroalkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített heterociklusos gyűrűt képez;

R^5 jelentése

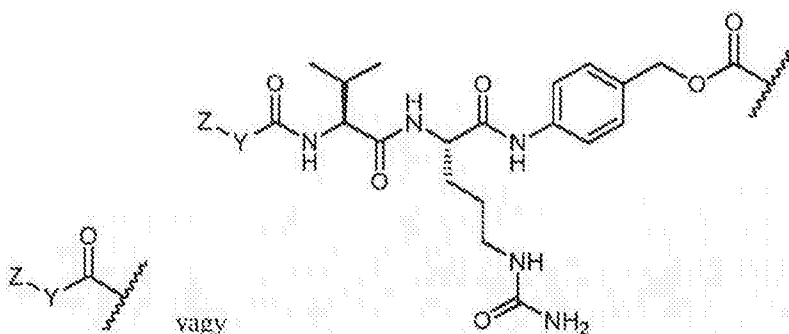


vagy



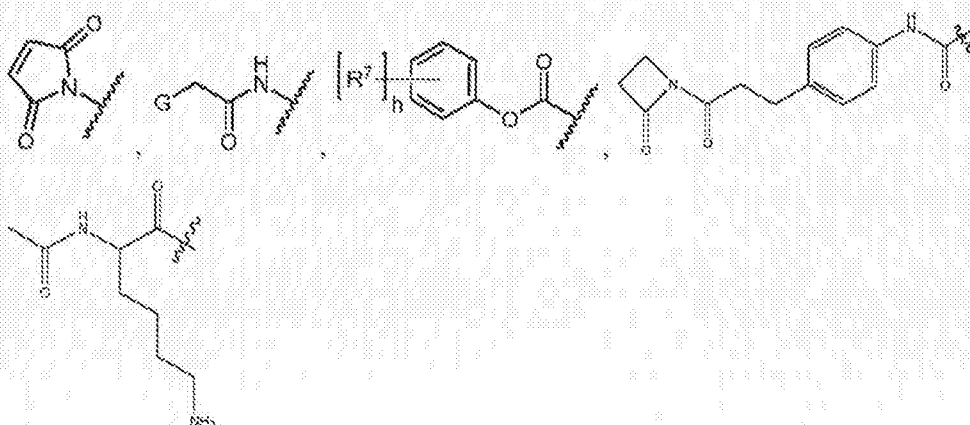
adott esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituálva, amely egymástól függetlenül C_1-C_8 alkil-, $-O-$ (C_1-C_8 alkil), $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, halogén, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R')$, $-N(R')_2$, $-CN$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCONH_2$, $-S(=O)_2R'$ és $-SR'$ csoportjából megválasztott, ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogén, C_1-C_8 alkil és szubsztituálatlan aril csoportjából megválasztott;

R^{11} jelentése



Y jelentése $-C_2-C_{20}$ alkilén-, $-C_2-C_{20}$ heteroalkilén-, C_3-C_8 karbociklo-, -arilén-, $-C_3-C_8$ heterociklo-, $-C_1-C_{10}$ alkilén-arilén-, -arilén- $-C_1-C_{10}$ alkilén-, $-C_1-C_{10}$ alkilén- $(C_3-C_8$ karbociklo)-, $-(C_3-C_8$ karbociklo)- $-C_1-C_{10}$ alkilén-, $-C_1-C_{10}$ alkilén- $(C_3-C_8$ heterociklo)- vagy $-(C_3-C_8$ heterociklo)- $-C_1-C_{10}$ alkilén-;

Z jelentése



vagy $-NH_2$;

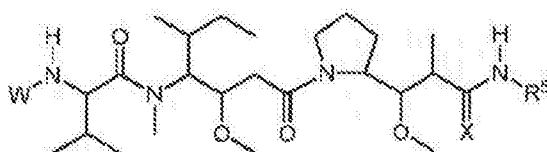
G jelentése halogén, $-OH$, $-SH$ vagy $-S-C_1-C_6$ alkil;

R^7 jelentése egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül F, Cl, I, Br, NO_2 , CN és CF_3 csoportjából megválasztott;

h értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5; és

X jelentése O.

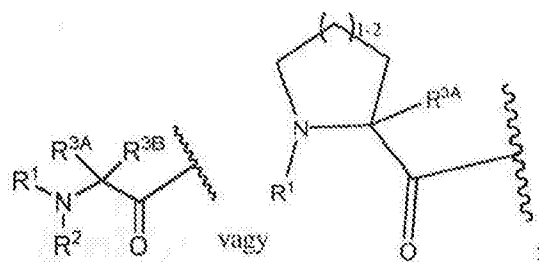
4. (IIb) képletű vegyület



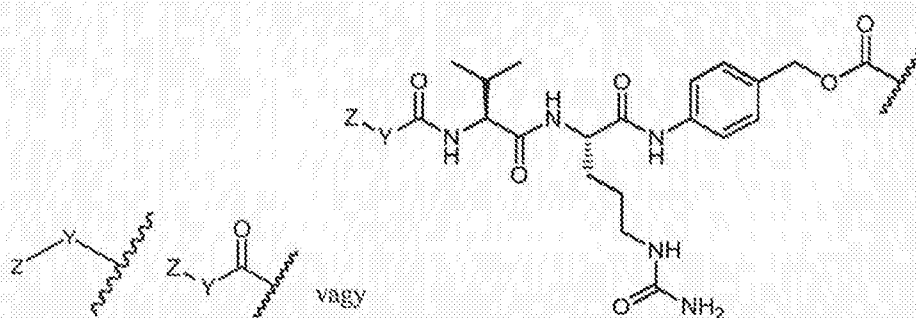
IIb

vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, ahol az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül

W jelentése

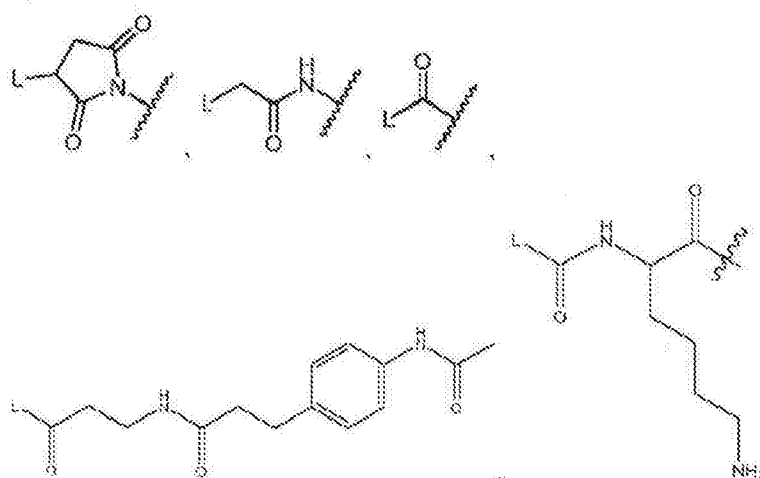


R^1 jelentése



Y jelentése $-C_2-C_{20}$ alkilén-, $-C_2-C_{20}$ heteroalkilén-, $-C_3-C_8$ karbociklo-, -arilén-, $-C_3-C_8$ heterociklo-, $-C_1-C_{10}$ alkilén-arilén-, -arilén- $-C_1-C_{10}$ alkilén-, $-C_1-C_{10}$ alkilén- $(-C_3-C_8$ karbociklo)-, $-(C_3-C_8$ karbociklo)- $-C_1-C_{10}$ alkilén-, $-C_1-C_{10}$ alkilén- $(-C_3-C_8$ heterociklo)- vagy $-(C_3-C_8$ heterociklo)- $-C_1-C_{10}$ alkilén-;

Z jelentése



vagy -NHL;

L jelentése antitest;

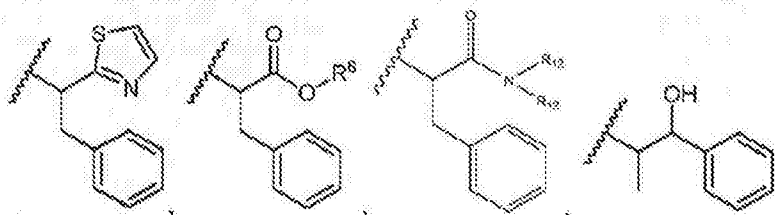
R^2 jelentése hidrogén, C_1-C_8 alkil vagy C_1-C_8 halogénalkil;

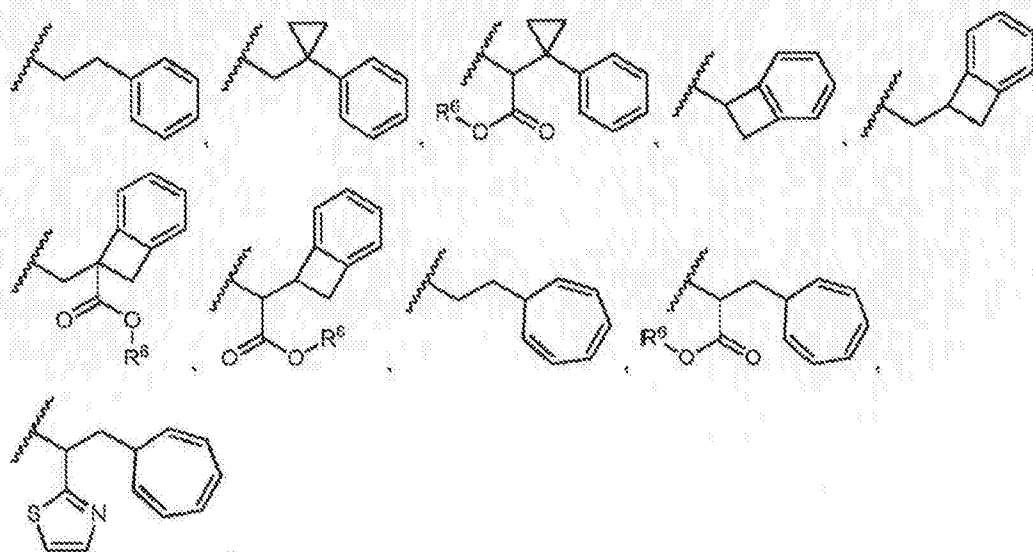
R^{3A} és R^{3B} jelentése az alábbiak közül valamelyik:

(i) R^{3A} jelentése C_1-C_8 alkil, C_1-C_8 halogénalkil, C_3-C_8 karbociklil vagy halogén; és

R^{3B} jelentése C_1-C_8 alkil, C_1-C_8 halogénalkil, C_3-C_8 karbociklil vagy halogén; vagy

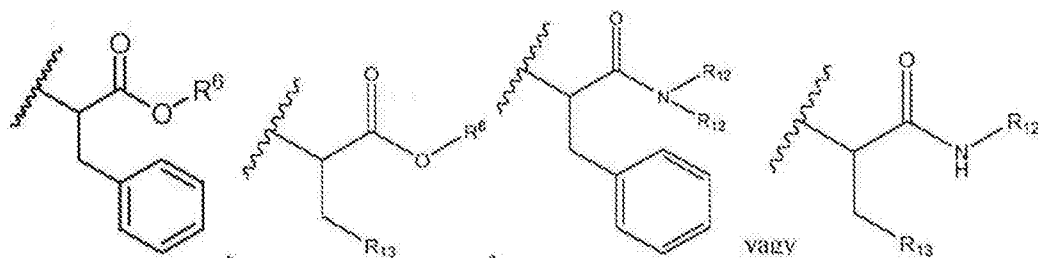
(ii) R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt vagy C_2-C_8 alkilén, amely C_2-C_8 alkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített karbociklusos gyűrűt képez; vagy C_1-C_8 heteroalkilén, amely C_1-C_8 heteroalkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített heterociklusos gyűrűt képez; R^3 jelentése





C_1 - C_{10} heterociklil, C_2 - C_8 karbociklil és C_6 - C_{14} aril, amely adott esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituált, amely egymástól függetlenül $-C_1$ - C_8 alkil, $-C_1$ - C_8 alkil- $N(R')_2$, $-C_1$ - C_8 alkil- $-C(O)R'$, $-C_1$ - C_8 alkil- $-C(O)OR'$, $-O-(C_1-C_8\text{alkil})$, $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, halogén, $-N_3$, $-N(R')_2$, $-CN$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCONH_2$, $-S(=O)_2R'$ és $-SR'$ csoportjából megválasztott, ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogén, C_1 - C_8 alkil és szubsztituálatlan aril csoportjából megválasztott, vagy két R' jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt C_1 - C_{10} heterociklil;

vagy R^5 jelentése



adott esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituálva, amely egymástól függetlenül C_1 - C_8 alkil, $-C_1$ - C_8 alkil- $N(R')_2$, $-C_1$ - C_8 alkil- $-C(O)R'$, $-C_1$ - C_8 alkil- $-C(O)OR'$, $-O-(C_1-C_8\text{alkil})$, $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, halogén, $-N_3$, $-N(R')_2$, $-CN$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCONH_2$, $-S(=O)_2R'$, $-SR'$ és arilén- R' csoportjából megválasztott, ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogén, C_1 - C_8 alkil, C_1 - C_8 heterociklil, C_1 - C_{10} alkilén- C_3 - C_8 heterociklil és aril csoportjából megválasztott, vagy két R' jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt C_1 - C_{10} heterociklil;

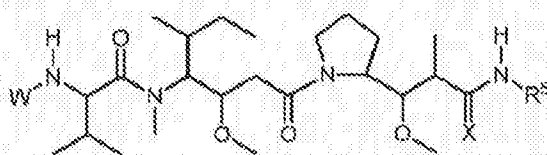
R^6 jelentése hidrogén, $-C_1$ - C_8 alkil, $-C_2$ - C_8 alkenil, $-C_2$ - C_8 alkinil vagy $-C_1$ - C_8 halogénalkil;

R^{12} jelentése hidrogén, C_1 - C_4 alkil, C_1 - C_{10} heterociklil vagy C_6 - C_{14} aril;

R^{13} jelentése C_1 - C_{10} heterociklil; és

X jelentése O.

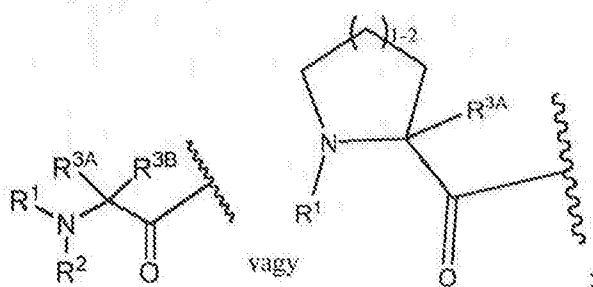
5. (IIIb) képletű vegyület



IIIb

vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, ahol az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül

W jelentése



R^1 jelentése hidrogén, C_1 - C_8 alkil vagy C_1 - C_8 halogénalkil;

R^2 jelentése hidrogén, C_1 - C_8 alkil vagy C_1 - C_8 halogénalkil;

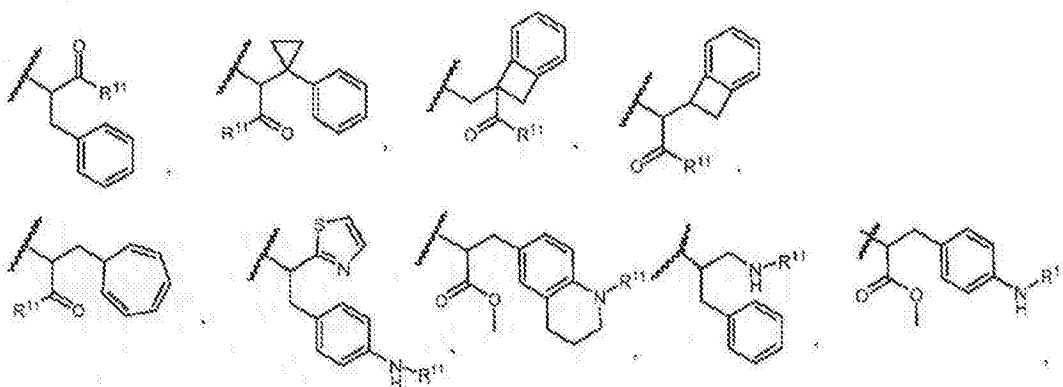
R^{3A} és R^{3B} jelentése az alábbiak közül valamelyik:

(i) R^{3A} jelentése C_1 - C_8 alkil, C_1 - C_8 halogénalkil, C_3 - C_8 karbociklil vagy halogén; és

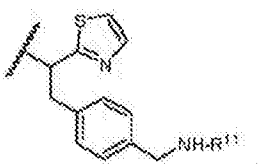
R^{3B} jelentése C_1 - C_8 alkil, C_1 - C_8 halogénalkil, C_3 - C_8 karbociklil vagy halogén; vagy

(ii) R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt vagy C_2 - C_8 alkilén, amely C_2 - C_8 alkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített karbociklusos gyűrűt képez; vagy C_1 - C_8 heteroalkilén, amely C_1 - C_8 heteroalkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített heterociklusos gyűrűt képez;

R^5 jelentése

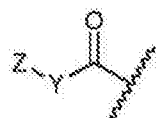
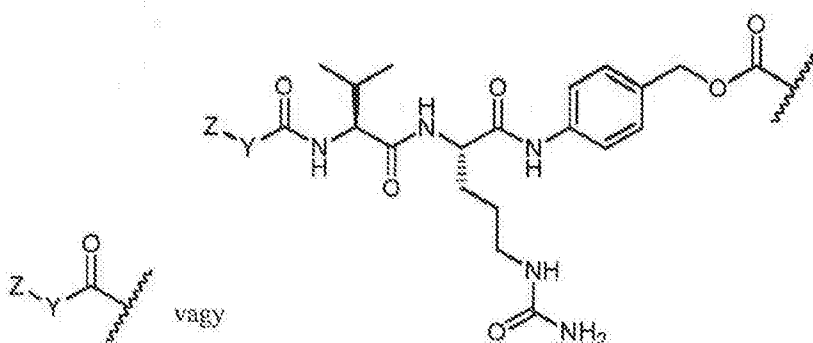


vagy



adott esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituálva, amely egymástól függetlenül C_1 - C_8 alkil-, -O-(C_1 - C_8 alkil), -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', -C(O)NH₂, -C(O)NHR', -C(O)N(R')₂, -NHC(O)R', -S(O)₂R', -S(O)R', -OH, halogén, -N₃, -NH₂, -NH(R'), -N(R')₂, -CN, -NHC(=NH)NH₂, -NHCONH₂, -S(=O)₂R' és -SR' csoportjából megválasztott, ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogén, C_1 - C_8 alkil és szubsztituálatlan aril csoportjából megválasztott;

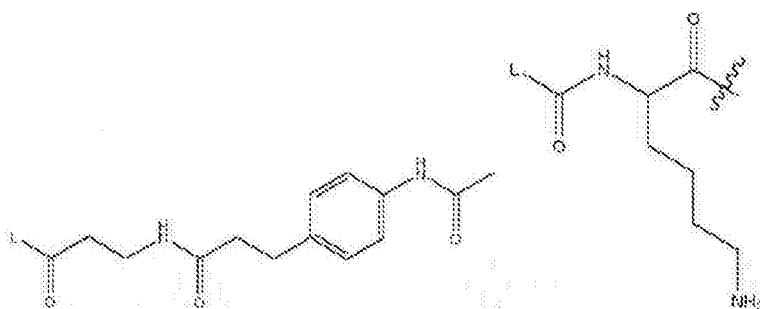
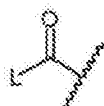
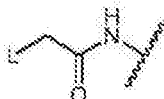
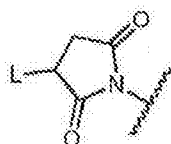
R¹¹ jelentése



vagy

Y jelentése -C₂-C₂₀ alkilén-, -C₂-C₂₀ heteroalkilén-, -C₃-C₈ karbociklo-, -arilén-, -C₃-C₈heterociklo-, -C₁-C₁₀alkilén-arilén-, -arilén-C₁-C₁₀alkilén-, -C₁-C₁₀alkilén-(C₃-C₈karbociklo)-, -(C₃-C₈karbociklo)-C₁-C₁₀alkilén-, -C₁-C₁₀alkilén-(C₃-C₈heterociklo)- vagy -(C₃-C₈heterociklo)-C₁-C₁₀alkilén-;

Z jelentése

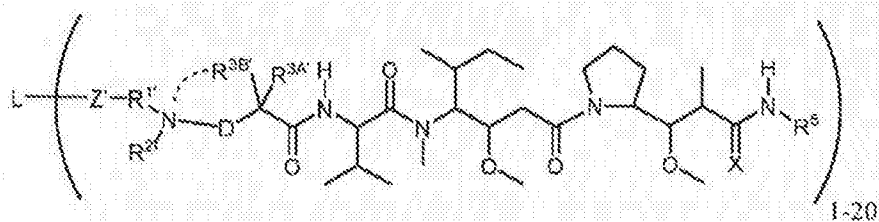


vagy -NHL;

L jelentése antitest;

X jelentése O.

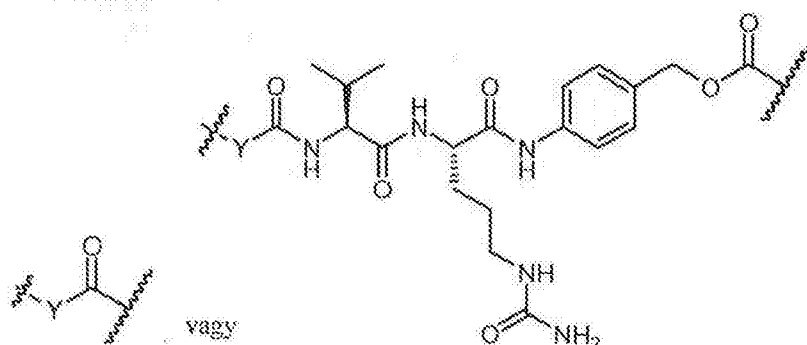
6. (IIc) képletű vegyület



Ic

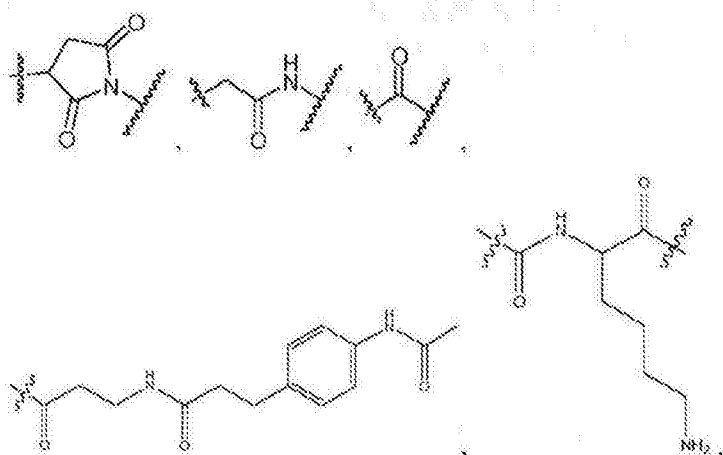
vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, ahol az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül

R¹ jelentése



Y jelentése -C₂-C₂₀ alkilén-, -C₂-C₂₀ heteroalkilén-, -C₃-C₈ karbociklo-, -arilén-, -C₃-C₈ heterociklo-, -C₁-C₁₀alkilén-arilén-, -arilén-C₁-C₁₀alkilén-, -C₁-C₁₀alkilén-(C₃-C₈karbociklo)-, -(C₃-C₈karbociklo)-C₁-C₁₀alkilén-, -C₁-C₁₀alkilén-(C₃-C₈heterociklo)- vagy -(C₃-C₈ heterociklo)-C₁-C₁₀alkilén-;

Z' jelentése



vagy -NH-;

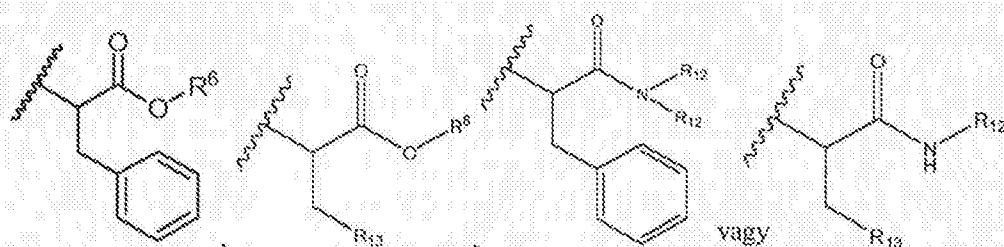
L jelentése antitest;

D hiányzik;

R² jelentése hidrogén, C₁-C₈ alkil, C₁-C₈ halogénalkil vagy hiányzik, ha

jelen van;

R^{3A} és R^{3B} jelentése az alábbiak közül valamelyik:



amely adott esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituált, amely egymástól függetlenül C_1 - C_8 alkil, $-C_1$ - C_8 alkil- $N(R')_2$, $-C_1$ - C_8 alkil- $C(O)R'$, $-C_1$ - C_8 alkil- $C(O)OR'$, $-O-(C_1$ - C_8 alkil), $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, halogén, $-N_3$, $-N(R')_2$, $-CN$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCONH_2$, $-S(=O)_2R'$, $-SR'$ és arilén- R' csoportjából megválasztott, ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogén, C_1 - C_8 alkil, C_1 - C_8 heterociklil, C_1 - C_{10} alkilén- C_3 - C_8 heterociklil és aril csoportjából megválasztott, vagy két R' jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt C_1 - C_{10} heterociklil;

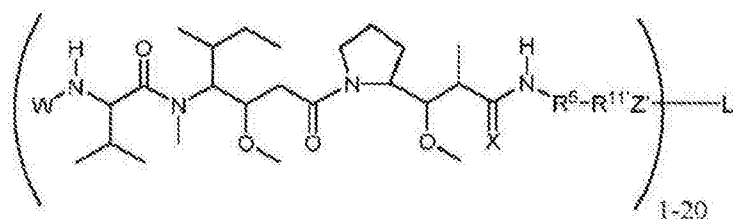
R^6 jelentése hidrogén, $-C_1$ - C_8 alkil, $-C_2$ - C_8 alkenil, $-C_2$ - C_8 alkinil vagy $-C_1$ - C_8 halogénalkil;

R^{13} jelentése hidrogén, C_1 - C_4 alkil, C_1 - C_{10} heterociklil vagy C_6 - C_{14} aril;

R^{13} jelentése C_1 - C_{10} heterociklil; és

X jelentése O.

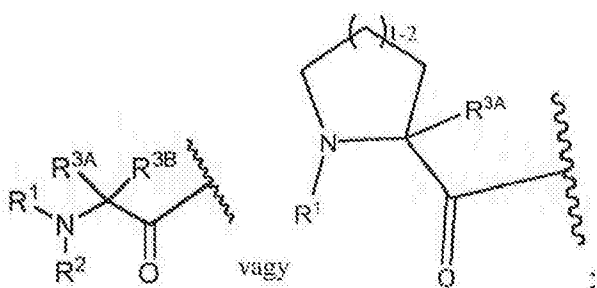
7. (IIIc) képletű vegyület



IIIc

vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolváta, ahol az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül

W jelentése



R^1 jelentése hidrogén, C_1 - C_8 alkil vagy C_1 - C_8 halogénalkil;

R^2 jelentése hidrogén, C_1 - C_8 alkil vagy C_1 - C_8 halogénalkil;

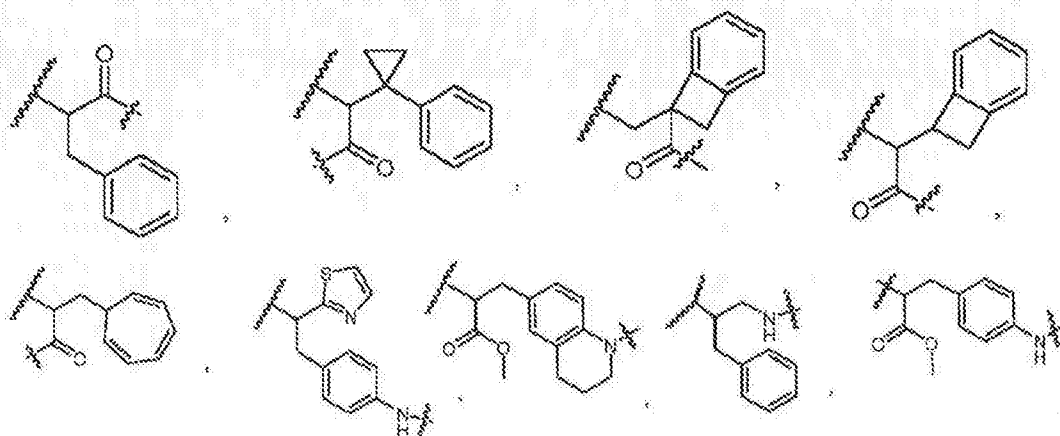
R^{3A} és R^{3B} jelentése az alábbiak közül valamelyik:

(i) R^{3A} jelentése C_1 - C_8 alkil, C_1 - C_8 halogénalkil, C_3 - C_8 karbociklil vagy halogén; és

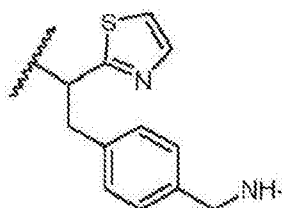
R^{3B} jelentése C_1-C_8 alkil, C_1-C_8 halogénalkil, C_3-C_8 karbociklil vagy halogén; vagy

(ii) R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt vagy C_2-C_8 alkilén, amely C_2-C_8 alkilén a kapcsolódó szén-atommal együtt telített karbociklusos gyűrűt képez; vagy C_1-C_8 heteroalkilén, amely C_1-C_8 heteroalkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített heterociklusos gyűrűt képez;

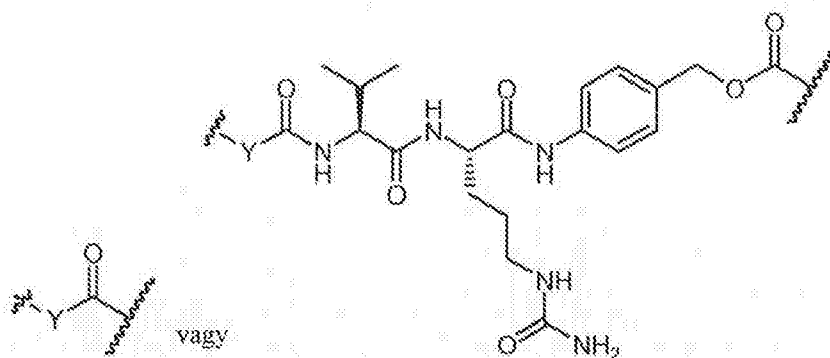
R^5 jelentése



vagy

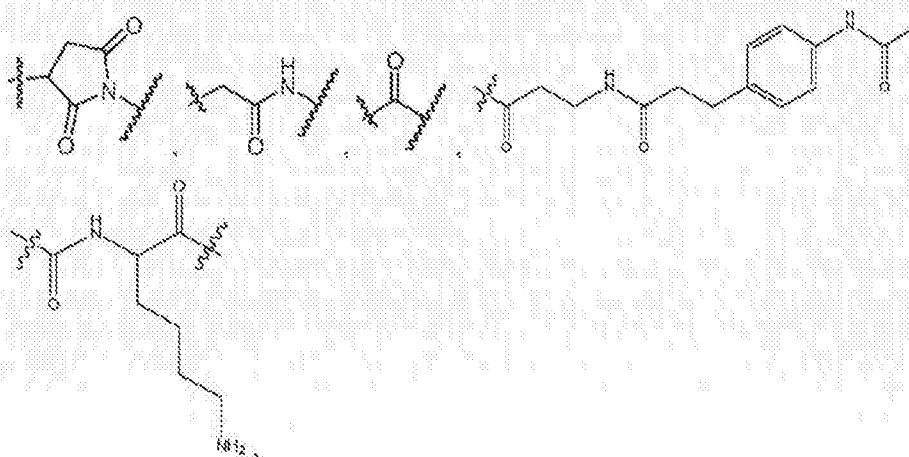


amely adott esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituált, amely egymástól függetlenül C_1-C_8 alkil, $-O-(C_1-C_8\text{alkil})$, $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, halogén, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R')$, $-N(R')_2$, $-CN$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCONH_2$, $-S(=O)_2R'$ és $-SR'$ csoportjából megválasztott, ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogén, C_1-C_8 alkil és szubsztituálatlan aril csoportjából megválasztott; R^{11} jelentése



Y jelentése $-C_2-C_{20}$ alkilén-, $-C_2-C_{20}$ heteroalkilén-, $-C_3-C_8$ karbociklo-, -arilén-, $-C_3-C_8$ hetero-
eiklo-, $-C_1-C_{10}$ alkilén-arilén-, -arilén- $-C_1-C_{10}$ alkilén-, $-C_1-C_{10}$ alkilén- $(C_3-C_8\text{karbociklo})$ -, $-(C_3-C_8\text{karbo-}$
eiklo)- C_1-C_{10} alkilén-, $-C_1-C_{10}$ alkilén- $(C_3-C_8\text{heterociklo})$ - vagy $-(C_3-C_8\text{ heterociklo})-C_1-C_{10}$ alkilén-;

Z' jelentése

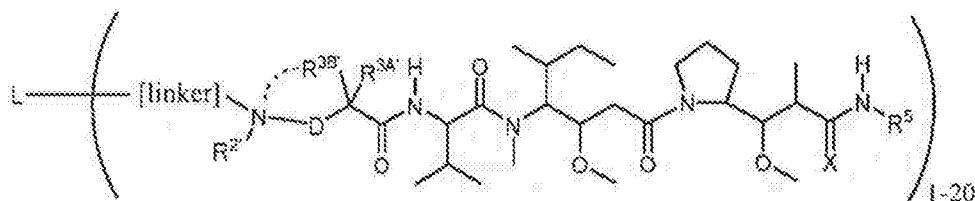


vagy -NH-;

L jelentése antitest;

X jelentése O.

8. (IId) képletű vegyület



IId

vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, ahol az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül

L jelentése antitest;

[linker] jelentése kétértékű linker;

D hiányzik;

R² jelentése hidrogén, C₁-C₈ alkil, C₁-C₈ halogénalkil vagy hiányzik, ha



jelen van;

R^{3A} és R^{3B} jelentése az alábbiak közül valamelyik:

(i) R^{3A} jelentése C₁-C₈ alkil, C₁-C₈ halogénalkil, C₃-C₈ karbociklil vagy halogén; és

R^{3B} jelentése C₁-C₈ alkil, C₁-C₈ halogénalkil, C₃-C₈ karbociklil vagy R^{3B} jelentése C₂-C₄ alkilén és telített 5-6 tagú gyűrűt képez, amit



jelez

vagy

(ii) R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt vagy C₂-C₈ alkilén, amely C₂-C₈ alkilén a kapcsolódó szén-atommal együtt telített karbociklusos gyűrűt képez; vagy C₁-C₈ heteroalkilén, amely

-C₈heterociklil és aril csoportjából megválasztott, vagy két R¹ jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt C₁-C₁₀ heterociklil;

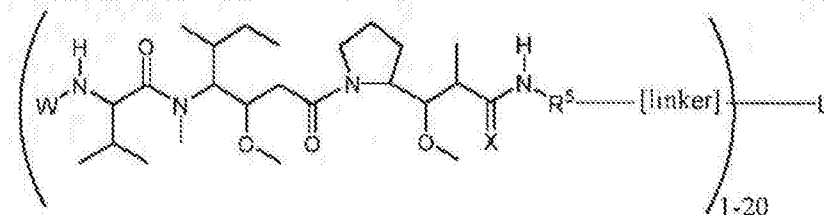
R⁶ jelentése hidrogén, -C₁-C₂ alkil, -C₂-C₃ alkenil, -C₂-C₈ alkinil vagy -C₁-C₈ halogénalkil;

R¹² jelentése hidrogén, C₁-C₄ alkil, C₁-C₁₀ heterociklil vagy C₆-C₁₄ aril;

R¹³ jelentése C₁-C₁₀ heterociklil; és

X jelentése O.

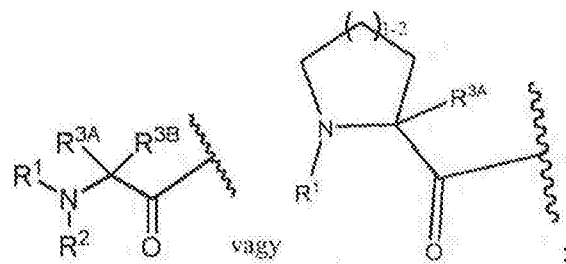
9. (III_d) képletű vegyület



III_d

vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, ahol az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül

W jelentése



R¹ jelentése hidrogén, C₁-C₈ alkil vagy C₁-C₈ halogénalkil;

R² jelentése hidrogén, C₁-C₈ alkil vagy C₁-C₈ halogénalkil;

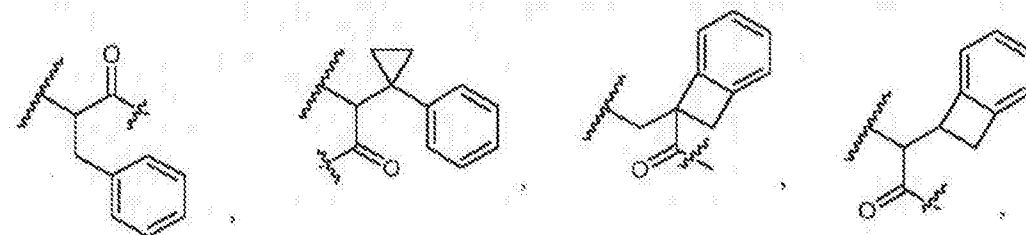
R^{3A} és R^{3B} jelentése az alábbiak közül valamelyik:

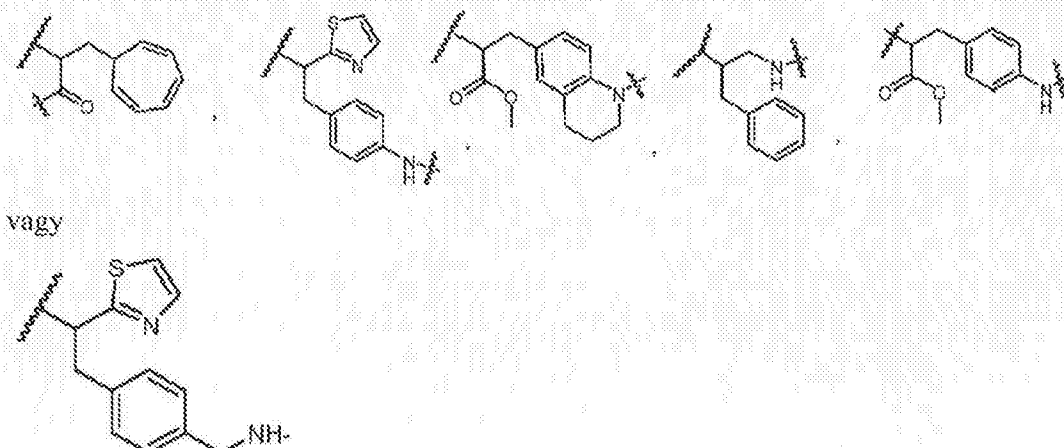
(i) R^{3A} jelentése C₁-C₈ alkil, C₁-C₈ halogénalkil, C₃-C₈ karbociklil vagy halogén; és

R^{3B} jelentése C₁-C₈ alkil, C₁-C₈ halogénalkil, C₃-C₈ karbociklil vagy halogén; vagy

(ii) R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt vagy C₂-C₈ alkilén, amely C₂-C₈ alkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített karbociklusos gyűrűt képez; vagy C₁-C₈ heteroalkilén, amely C₁-C₈ heteroalkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített heterociklusos gyűrűt képez;

R⁵ jelentése





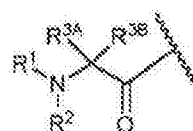
adoitt esetben 1, 2, 3, 4 vagy 5 csoporttal szubsztituálva, amely egymástól függetlenül C_1 - C_8 alkil, $-O$ - $(C_1$ - C_8 alkil), $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, halogén, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R')$, $-N(R')_2$, $-CN$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCONH_2$, $-S(=O)_2R'$ és $-SR'$ csoportjából megválasztott, ahol R' jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogén, C_1 - C_8 alkil és szubsztituálatlan aril csoportjából megválasztott;

[linker] jelentése kétértékű linker;

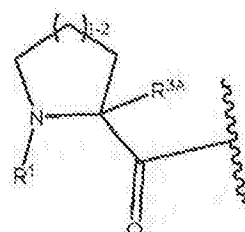
L jelentése antitest;

X jelentése O.

10. Az 1-5., 7. és 9. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, só vagy szolvát, ahol W jelentése



11. Az 1-5., 7. és 9. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, só vagy szolvát, ahol W jelentése



12. Az 1-5., 7. és 9. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, só vagy szolvát, ahol R^2 jelentése hidrogén vagy C_1 - C_8 alkil.

13. Az 1-5., 7. és 9. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, só vagy szolvát, ahol R^{3A} jelentése C_1 - C_8 alkil, előnyösen metil.

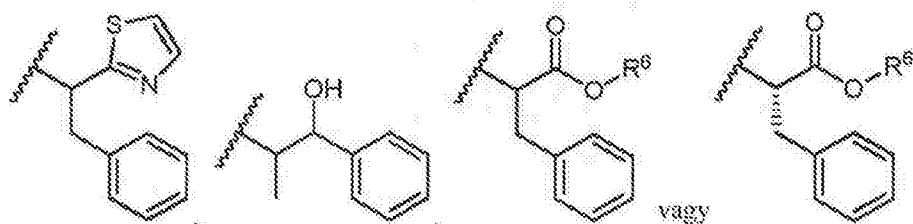
14. Az 1-5., 7. és 9. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, só vagy szolvát, ahol R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt vagy C_2-C_8 alkilén, amely C_2-C_8 alkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített karbociklusos gyűrűt képez; vagy C_1-C_8 heteroalkilén, amely C_1-C_8 heteroalkilén a kapcsolódó szénatommal együtt telített heterociklusos gyűrűt képez.

15. A 14. igénypont szerinti vegyület, só vagy szolvát, ahol R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt $-CH_2CH_2-$, amely $-CH_2CH_2-$ a kapcsolódó szénatommal együtt ciklopropil gyűrűt képez.

16. A 14. igénypont szerinti vegyület, só vagy szolvát, ahol R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, amely $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ a kapcsolódó szénatommal együtt ciklopentil gyűrűt képez.

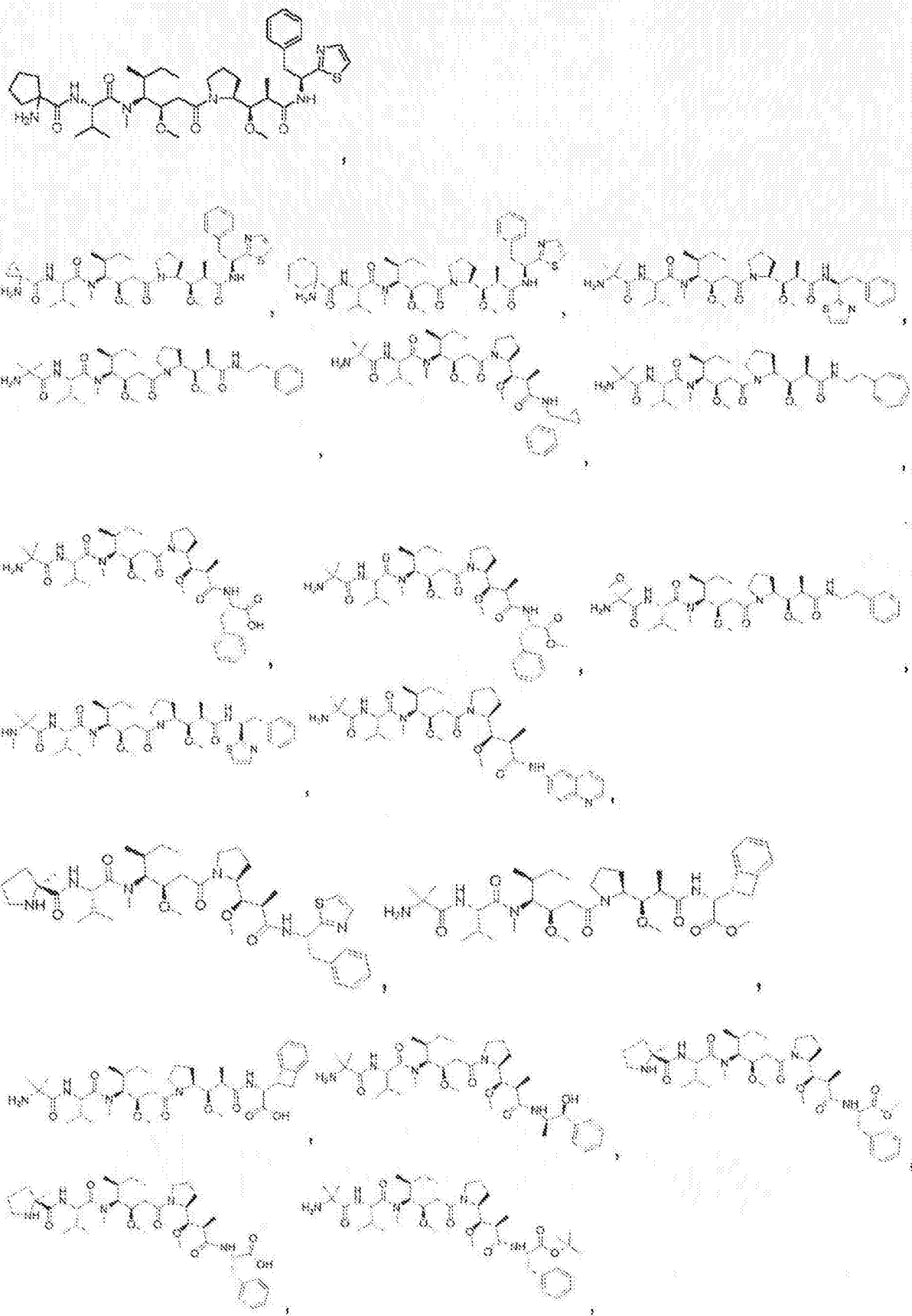
17. A 14. igénypont szerinti vegyület, só vagy szolvát, ahol R^{3A} és R^{3B} jelentése együtt $-CH_2OCH_2-$, amely $-CH_2OCH_2-$ a kapcsolódó szénatommal együtt oxetanyl gyűrűt képez.

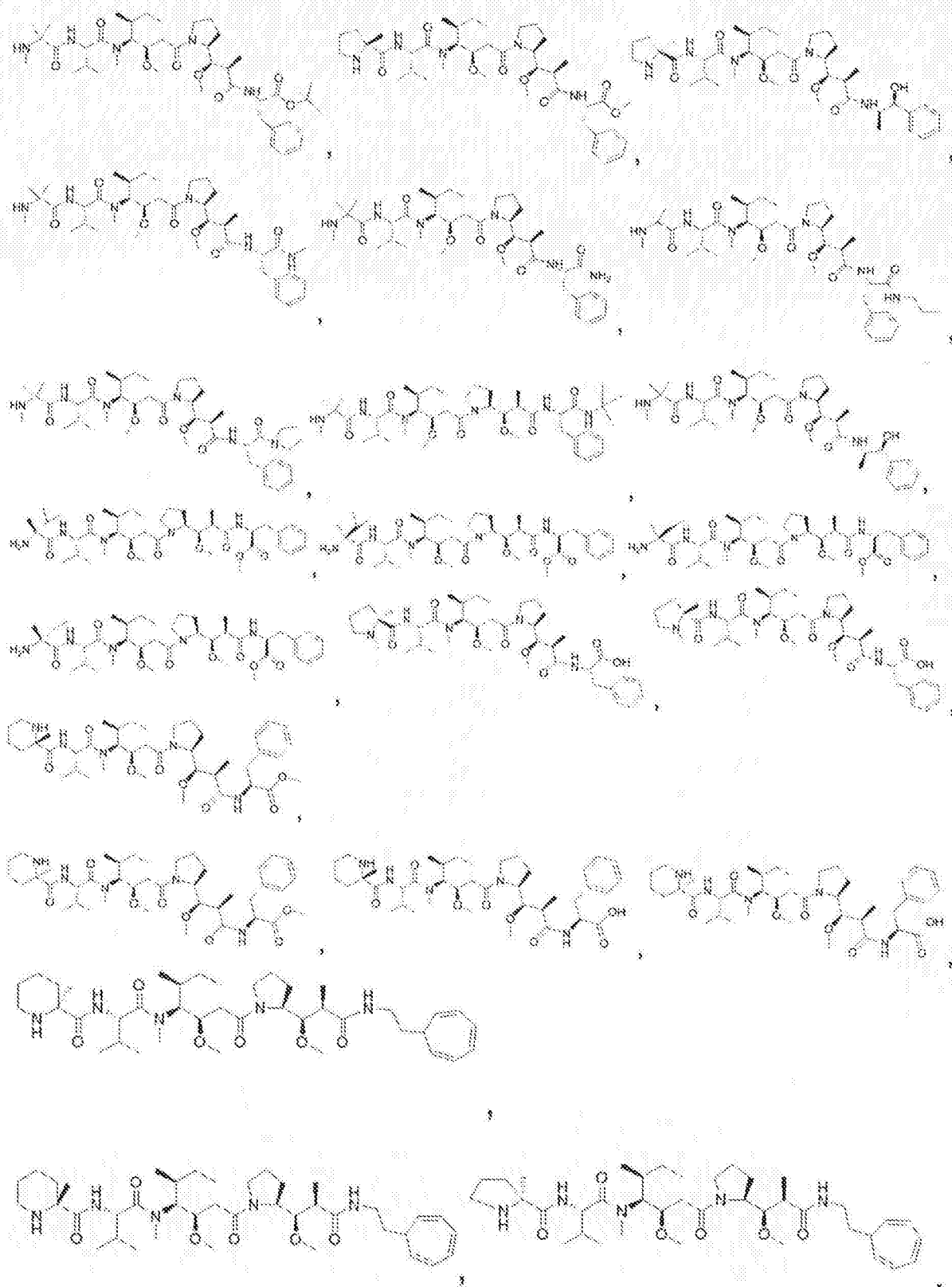
18. Az 1-2., 4., 6. és 8. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, só vagy szolvát, ahol R^5 jelentése

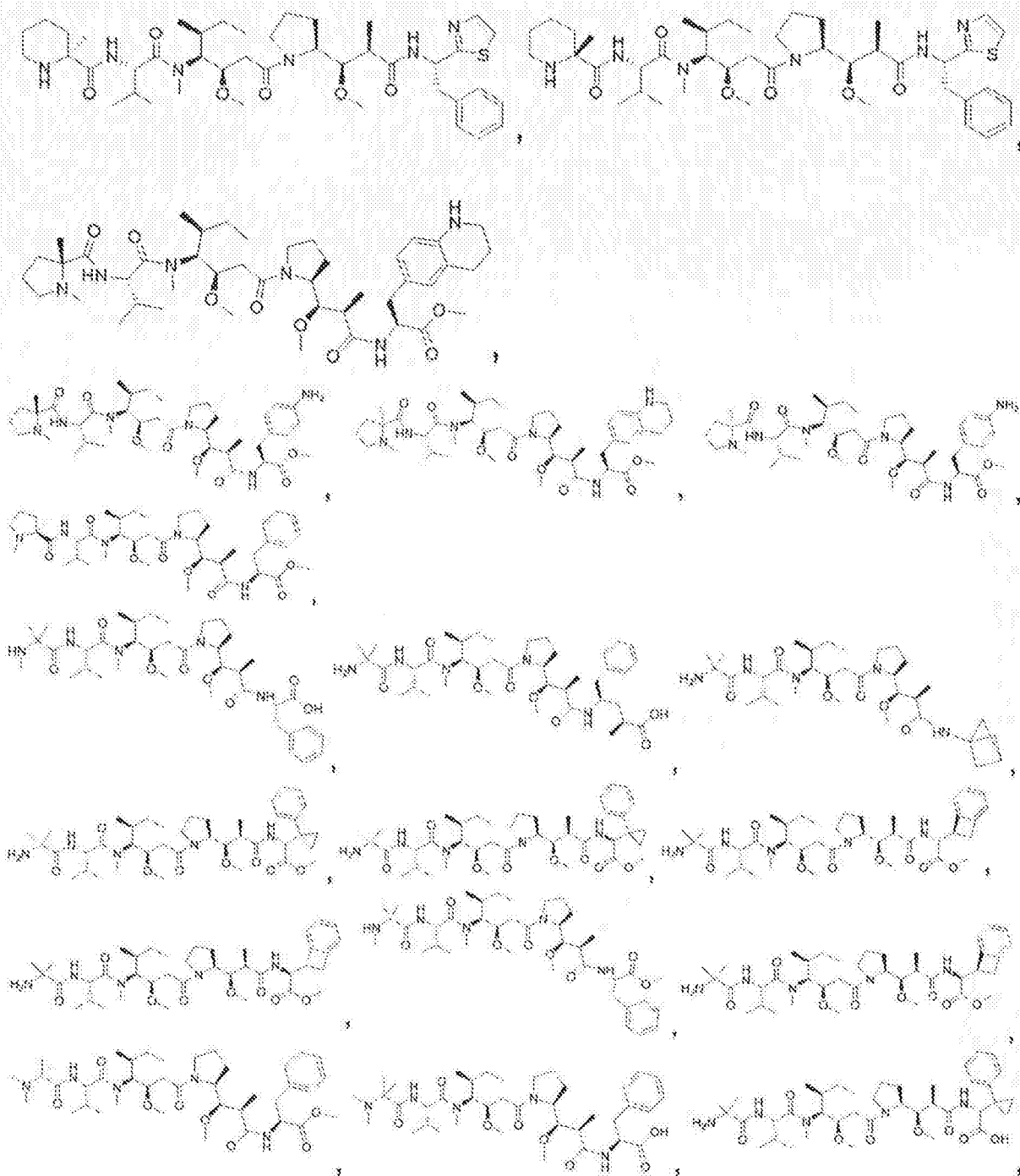


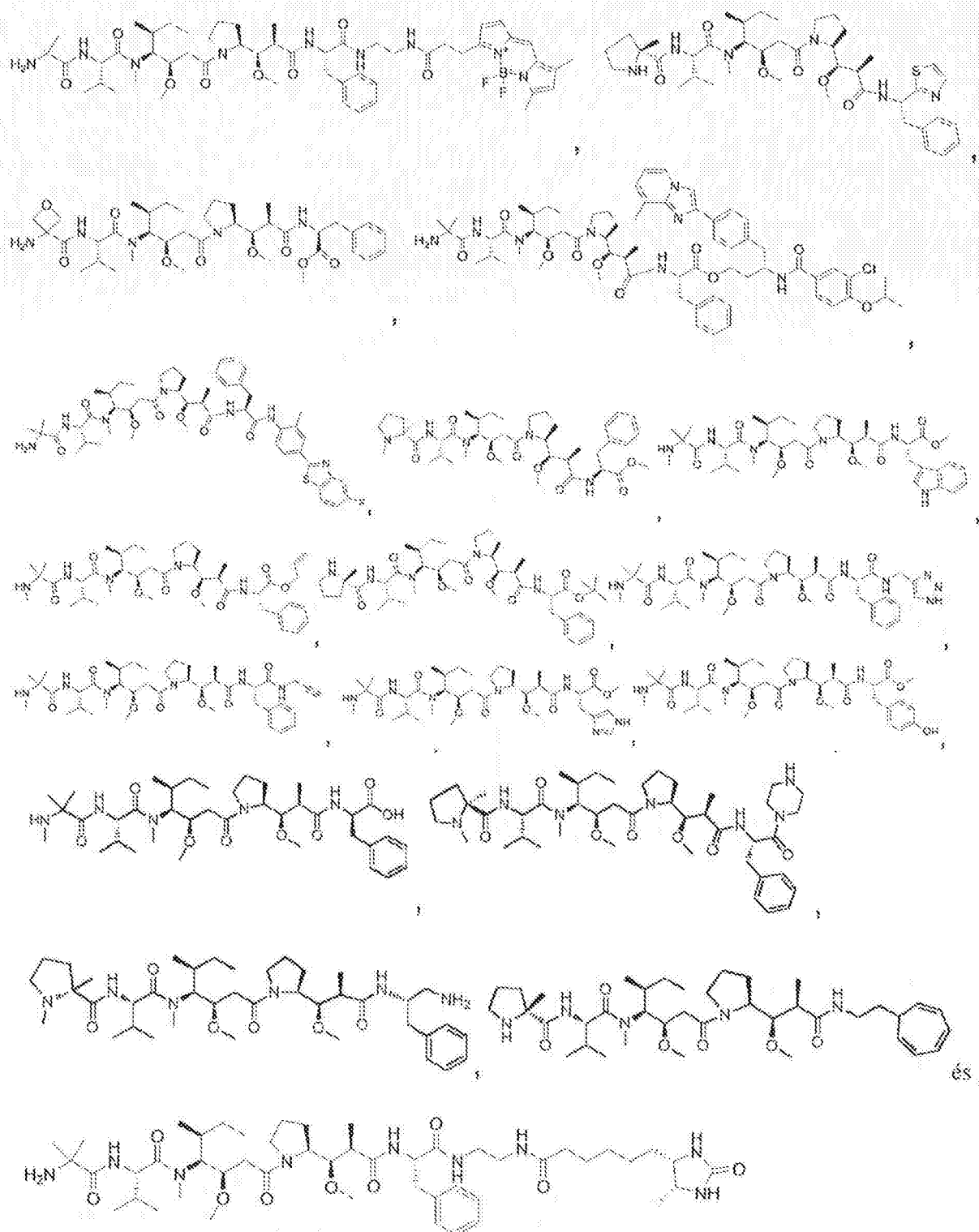
19. A 4-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, só vagy szolvát, ahol az antitest trastuzumab, oregovomab, edrecolomab, cetuximab, vitronectin receptor ($\alpha_v\beta_3$)-ra vonatkozó humanizált monoklonális antitest; alemtuzumab; nem-Hodgkin limfóma kezelésére alkalmas humanizált anti-HLA-DR antitest; 1311 Lym-1; nem-Hodgkin limfóma kezelésére alkalmas egérféle anti-HLA-DrlO antitest; Hodgkin betegség vagy nem-Hodgkin limfóma kezelésre alkalmas humanizált anti-CD2 mAb vagy; labetuzumab; bevacizumab; ibritumomab tiuxetan; ofatumumab; panitumumab; rituximab; tositumomab; ipilimumab; gemtuzumab; anti-IL13 antitest; és anti-Notch antitest közül megválasztott.

20. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója és szolvátja az alábbiak közül megválasztva:

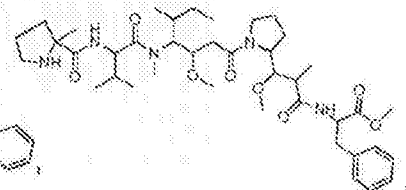
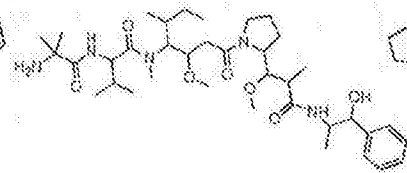
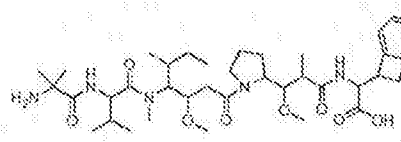
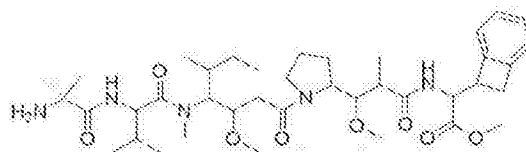
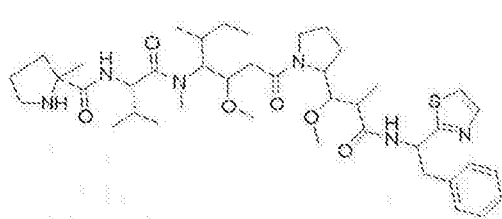
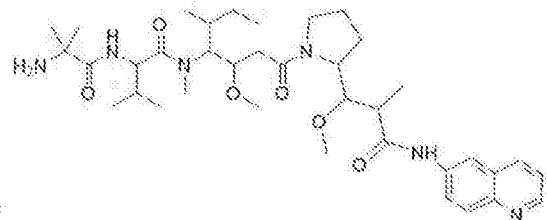
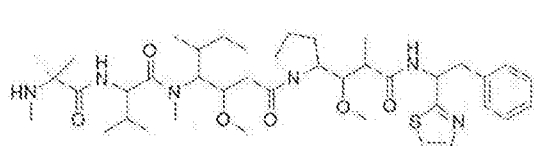
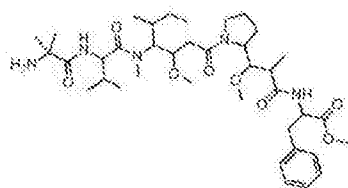
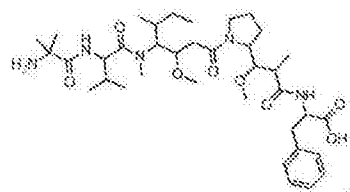
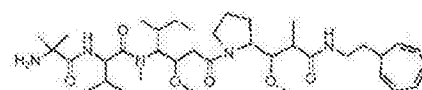
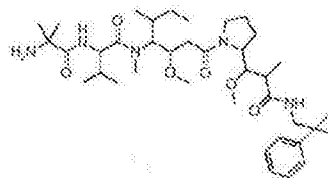
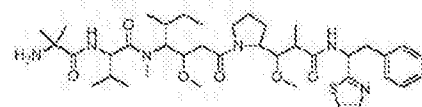
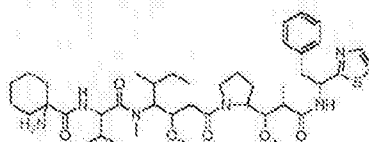
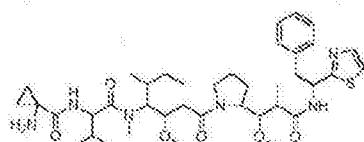
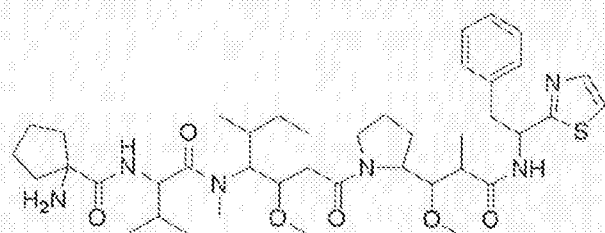


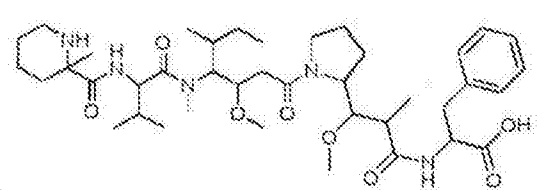
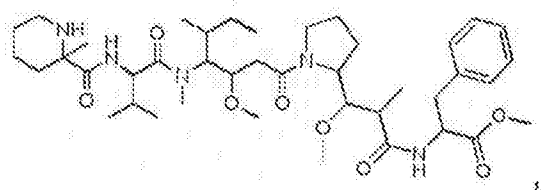
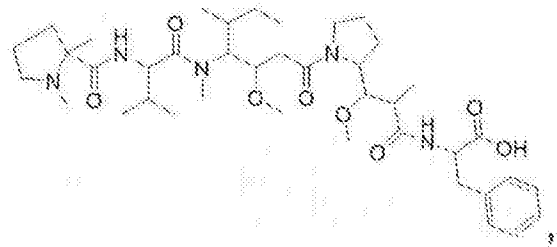
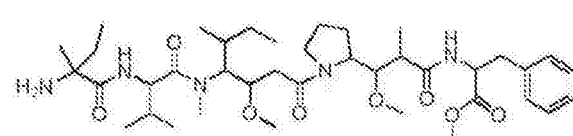
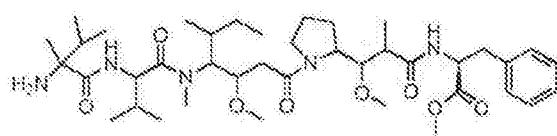
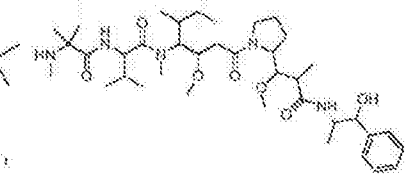
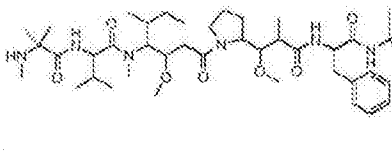
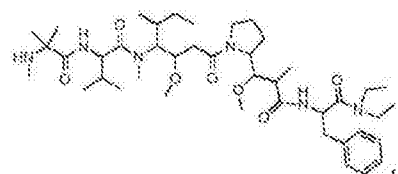
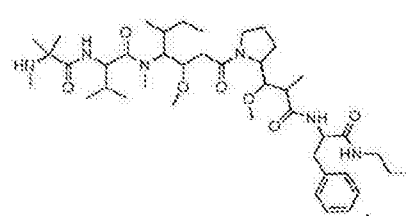
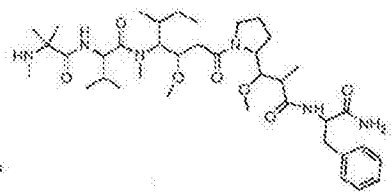
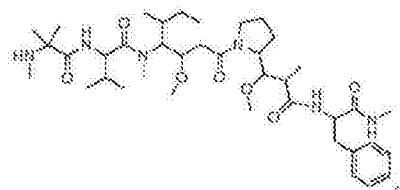
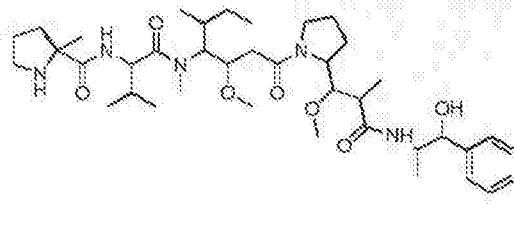
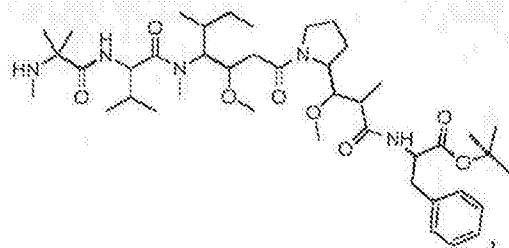
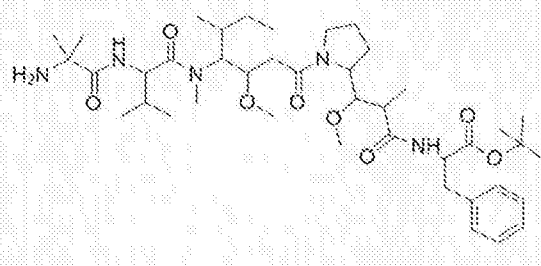
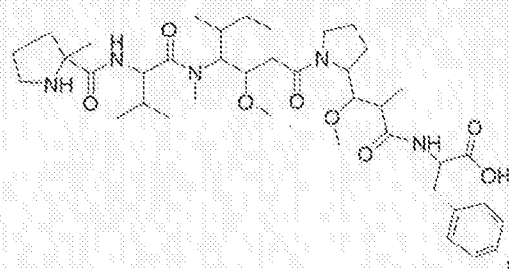


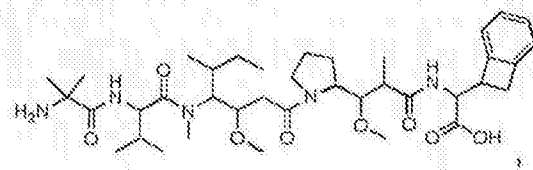
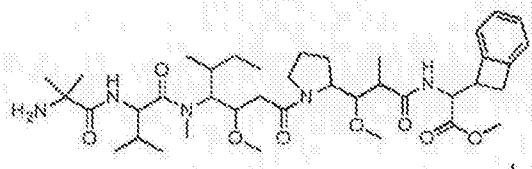
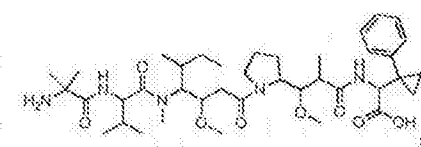
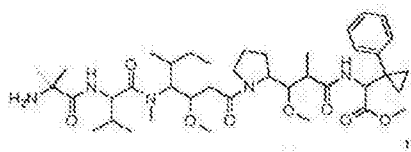
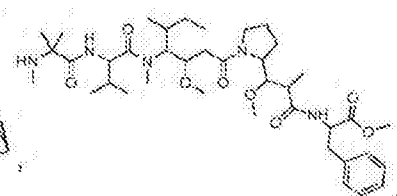
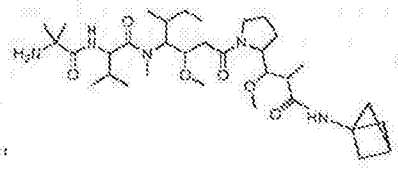
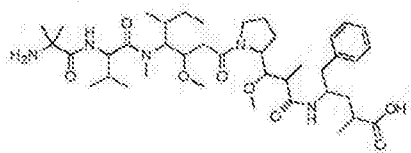
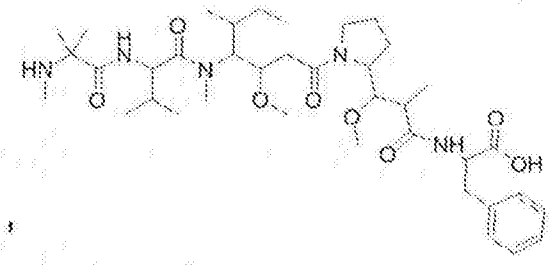
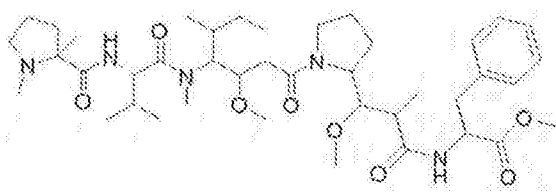
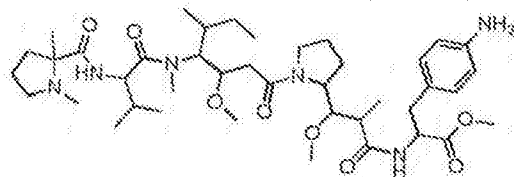
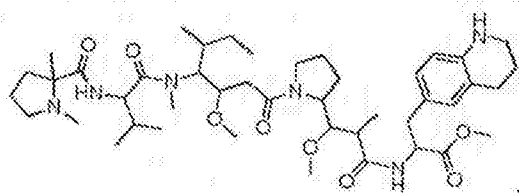
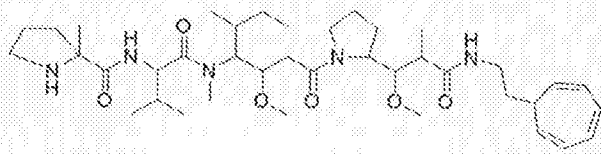
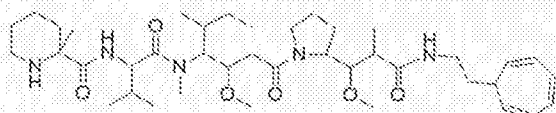


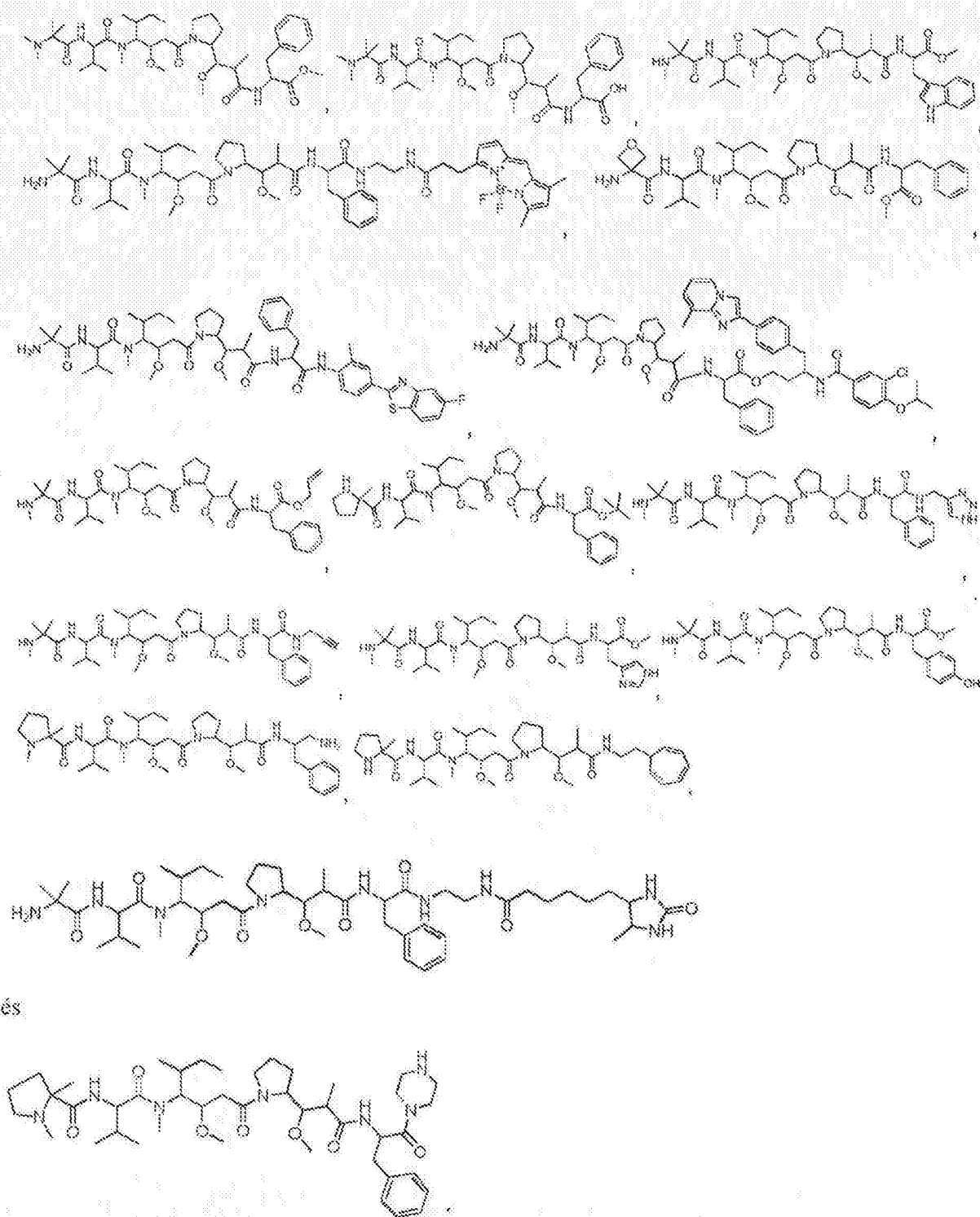


21. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója és szolvátja az alábbiak közül megválasztva:



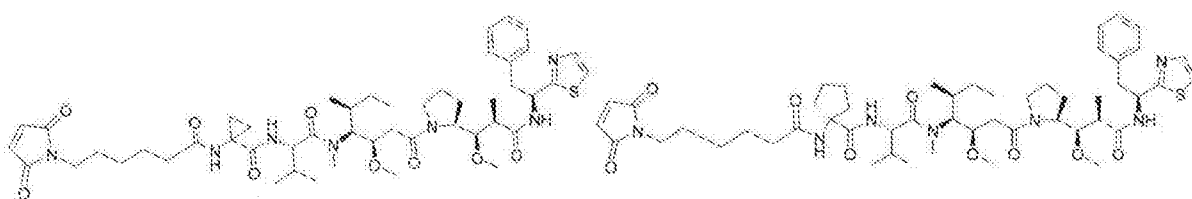
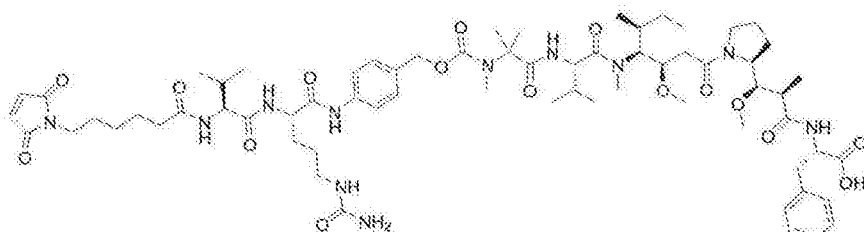
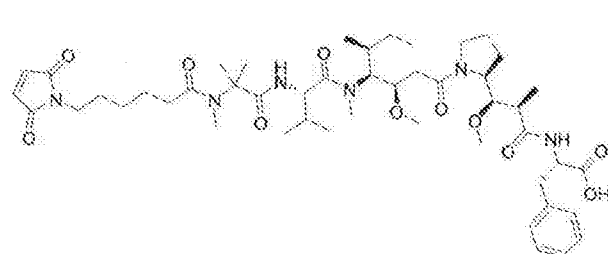
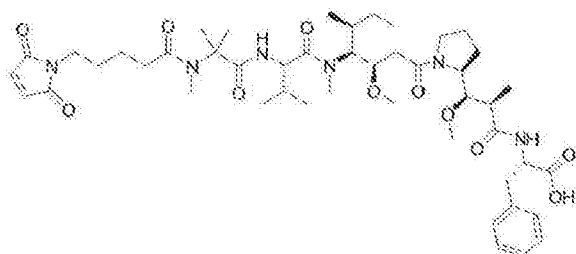
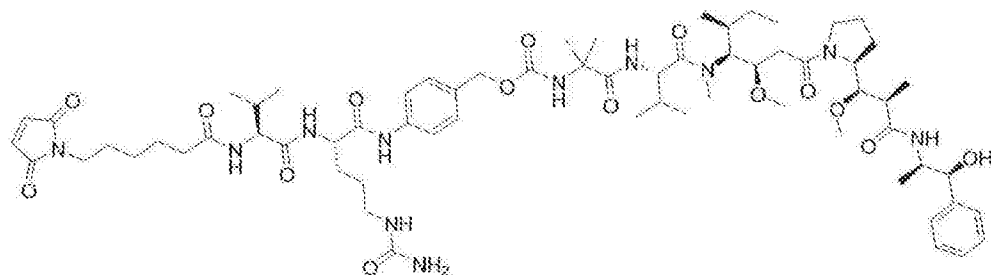
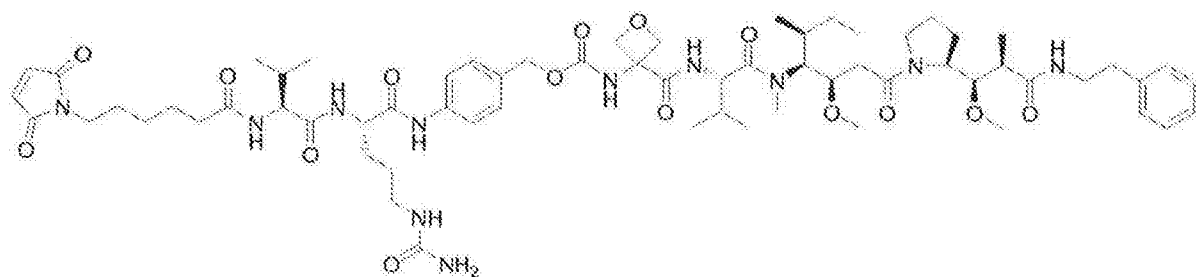
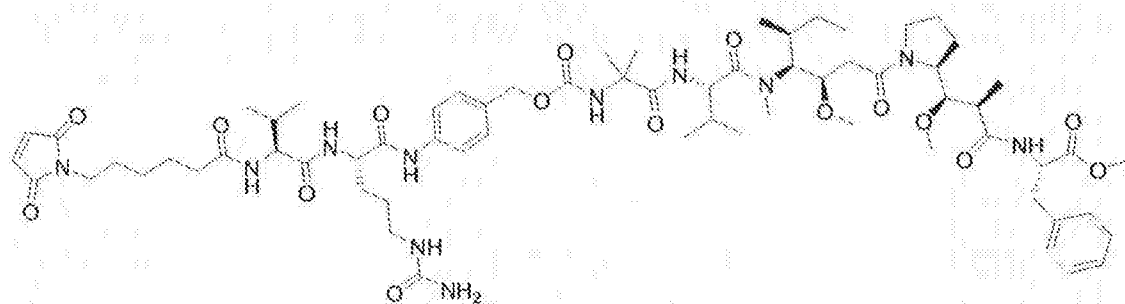


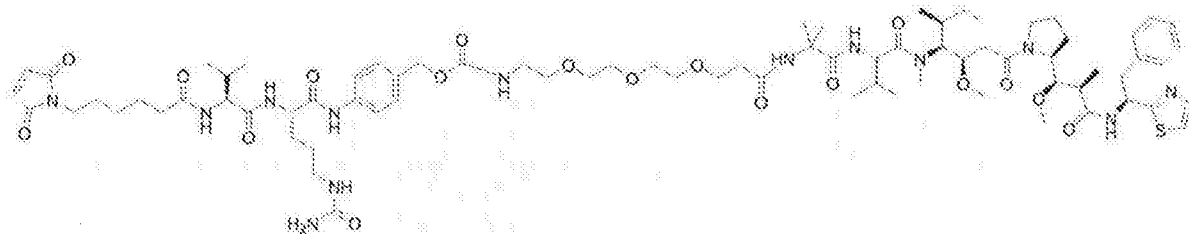
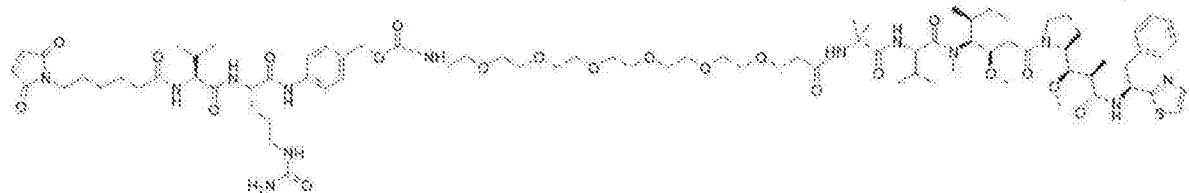
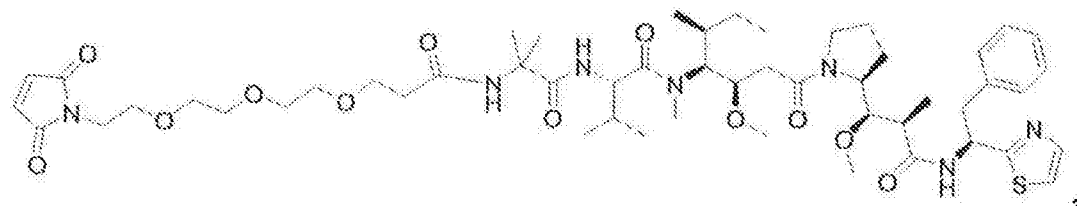
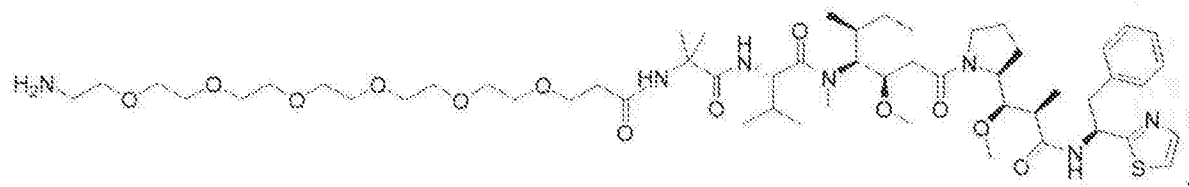
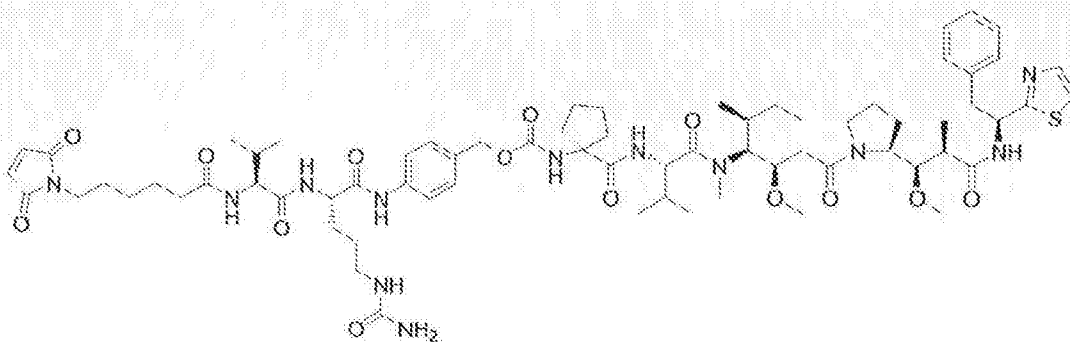
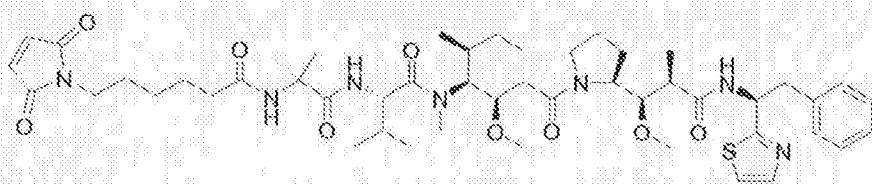


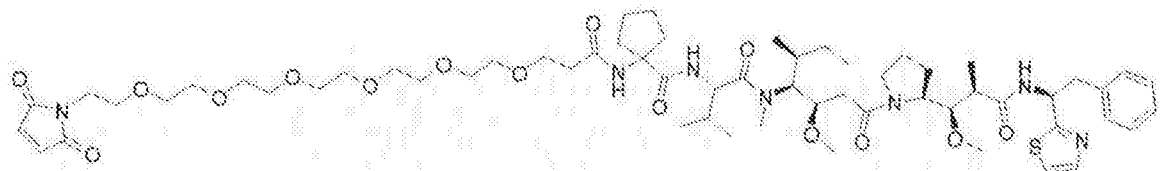
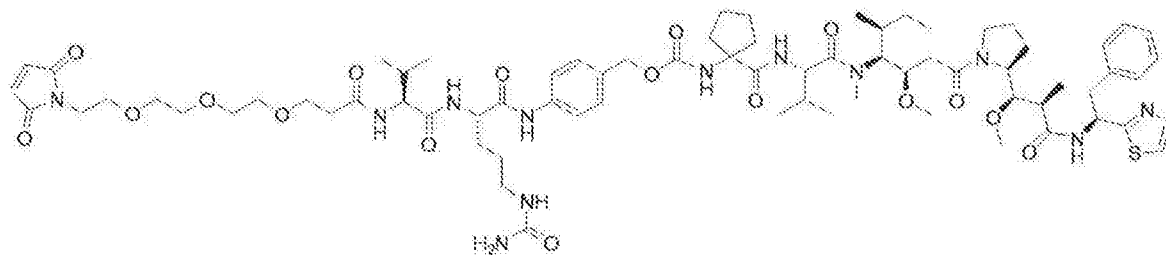
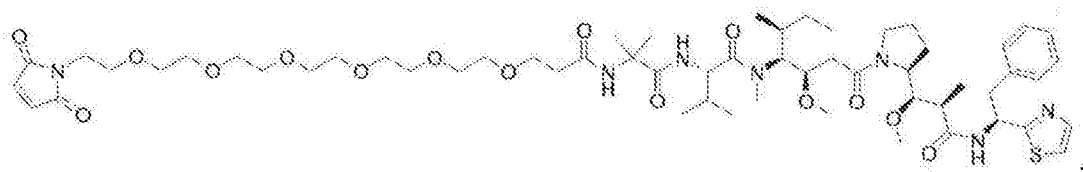
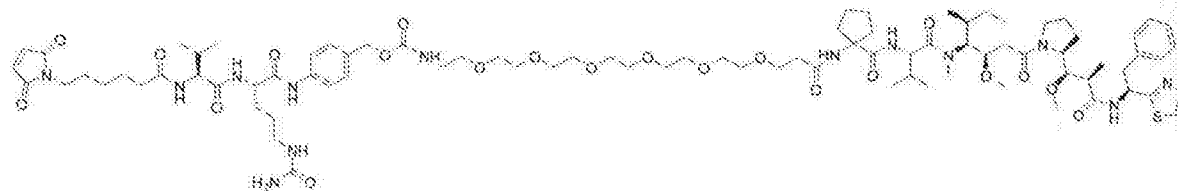
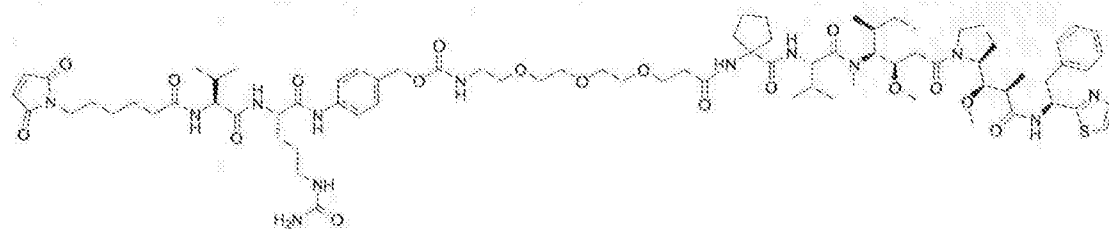
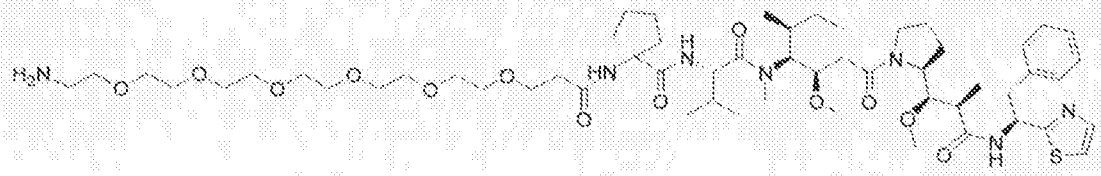
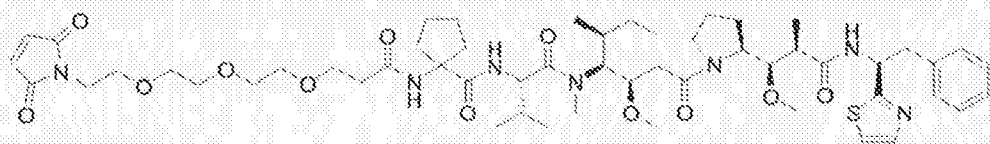


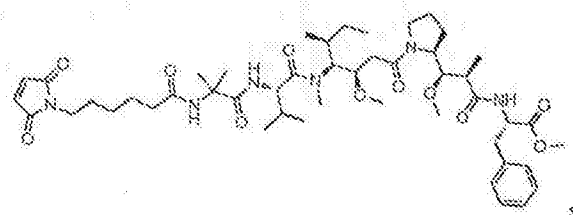
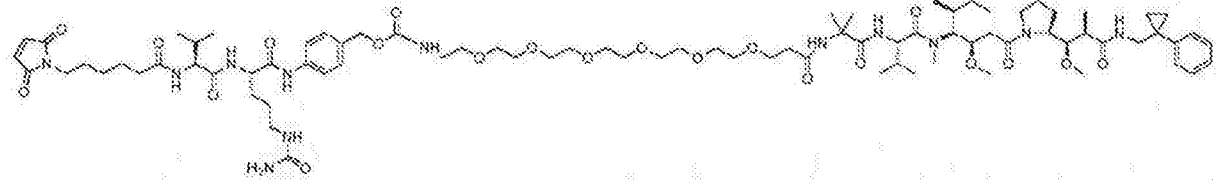
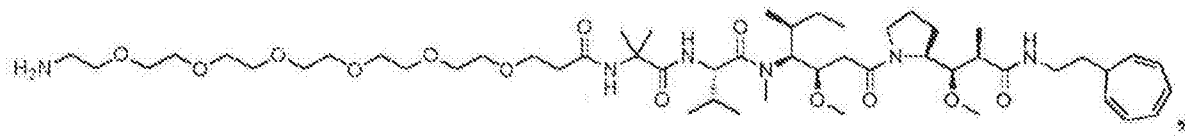
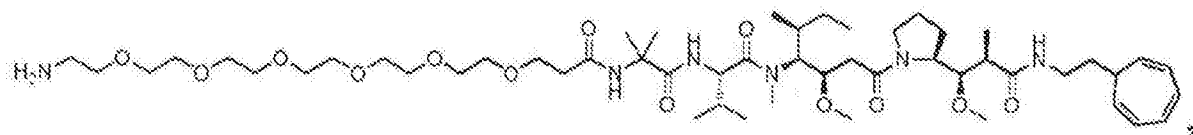
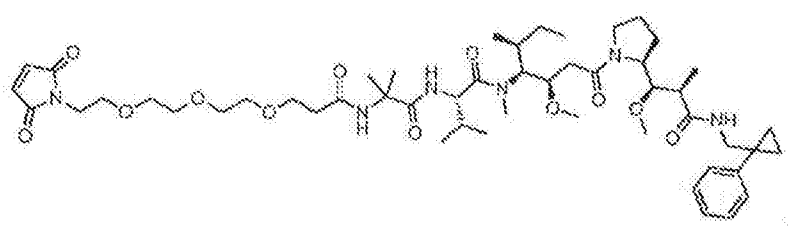
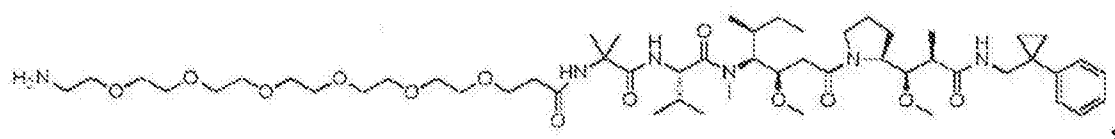
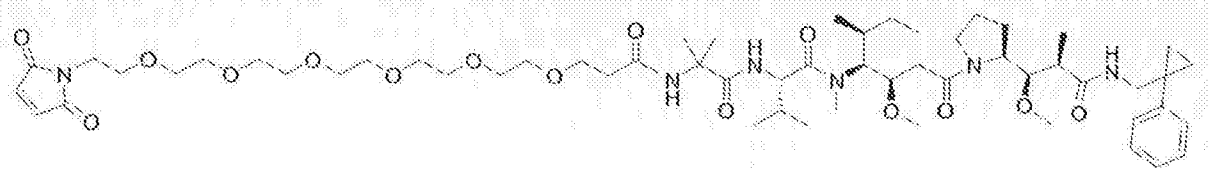
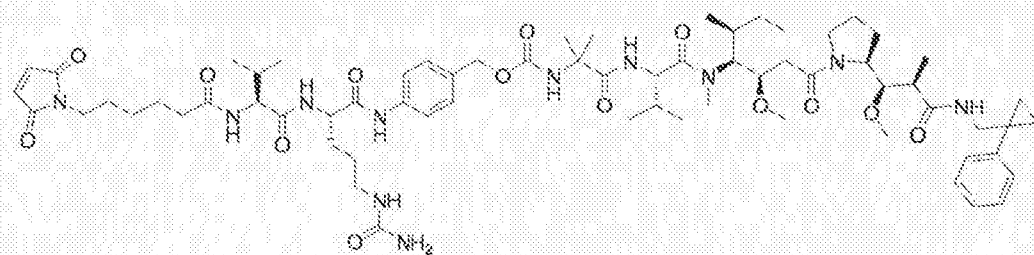
22. A 2-9. igénypontok bármelyike szerinti payload-linker vagy antitest-hatóanyag konjugátum vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, amely a 20. vagy 21. igénypont szerinti vegyület gyökét tartalmazza.

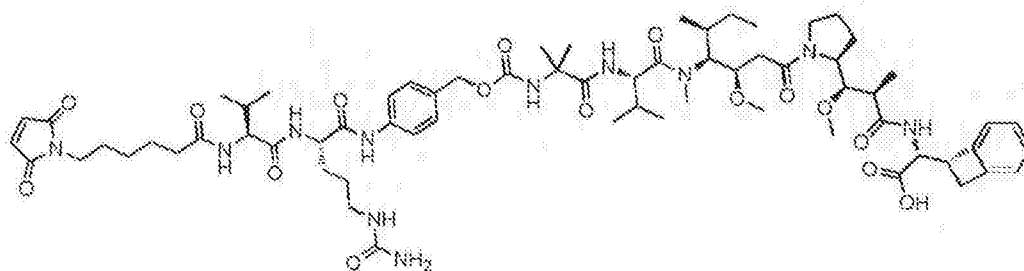
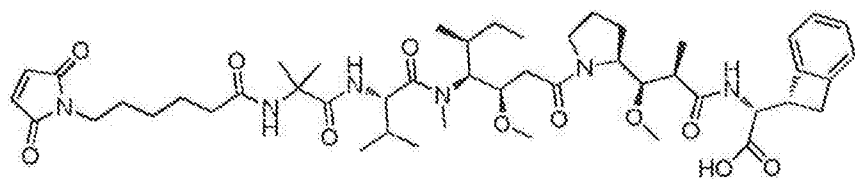
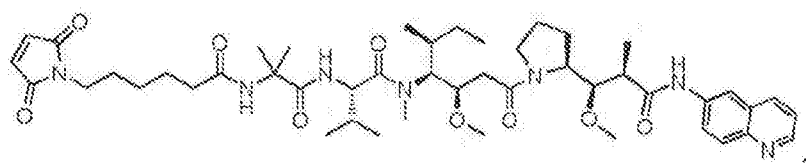
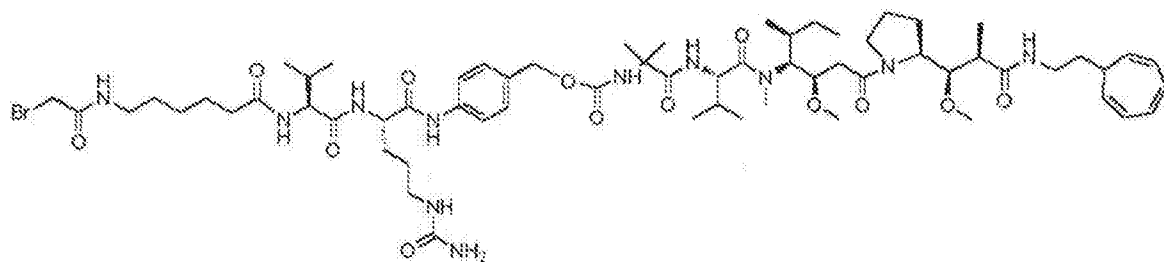
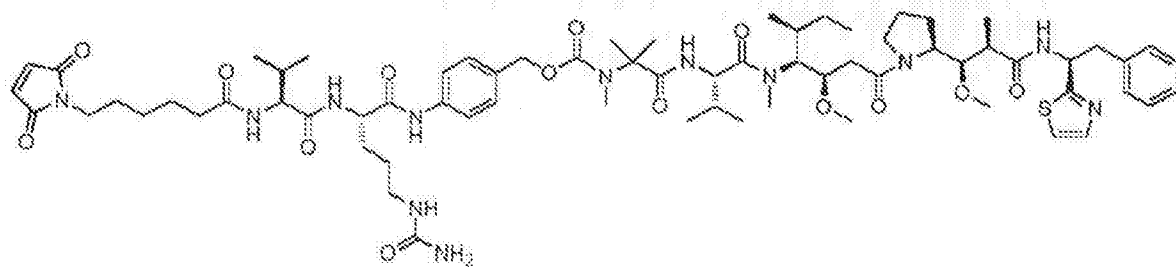
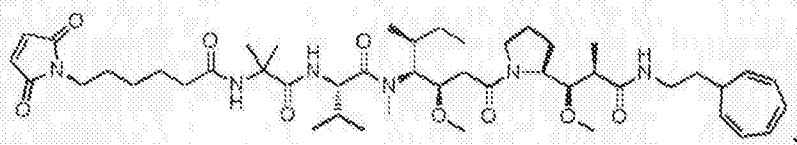
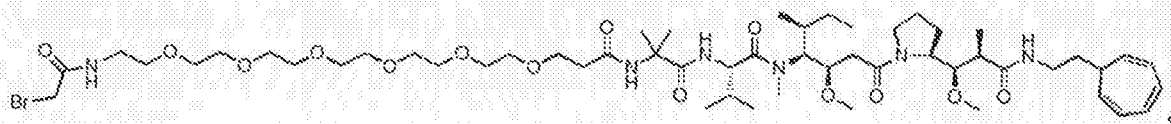
23. Antitest-hatóanyag konjugátum vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, amely az 1-3. igénypontok szerinti vegyület gyökét tartalmazza.

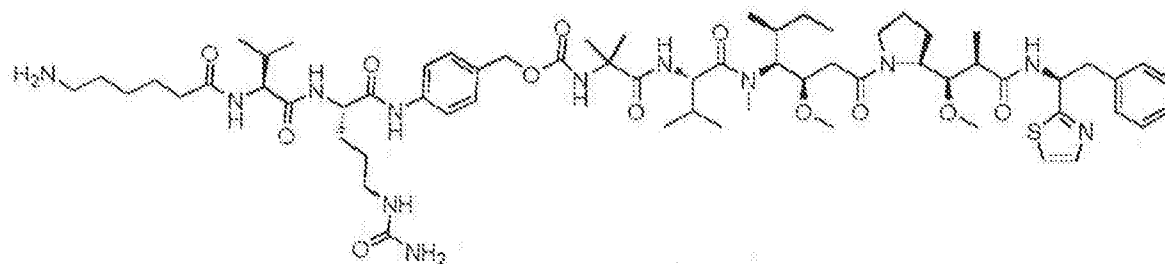
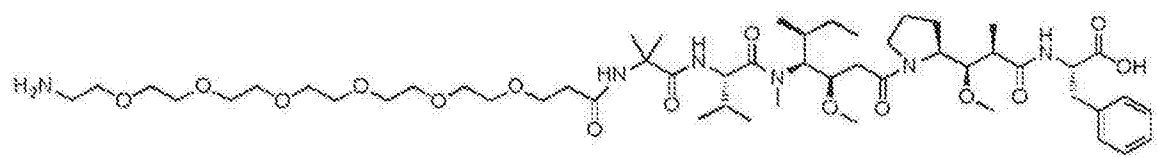
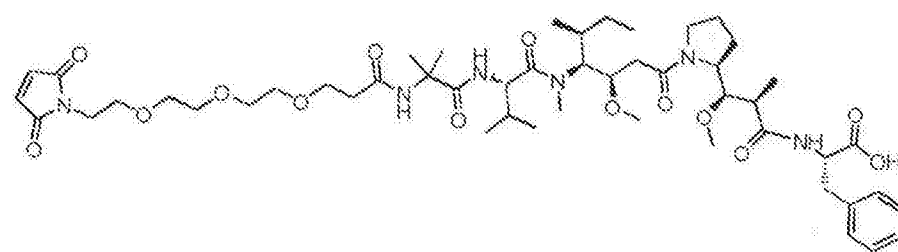
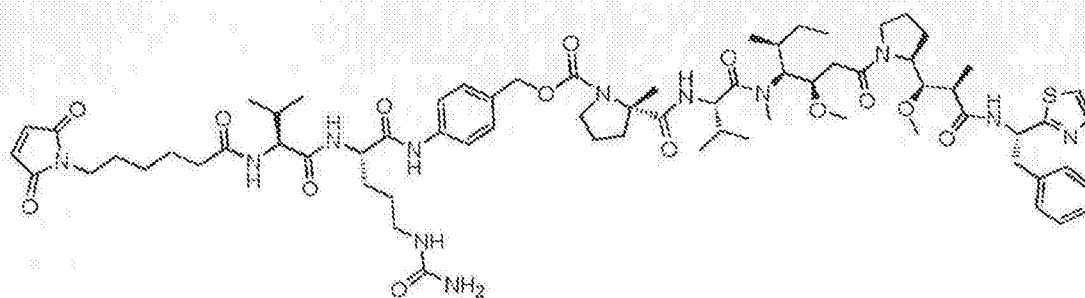
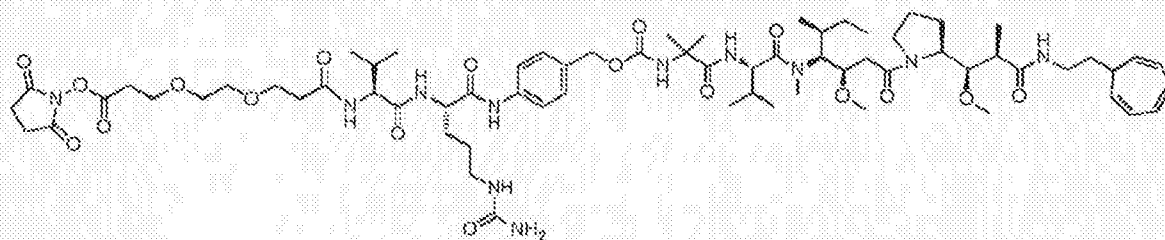


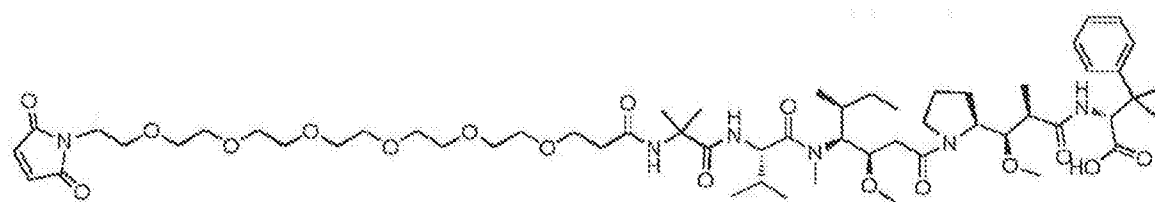
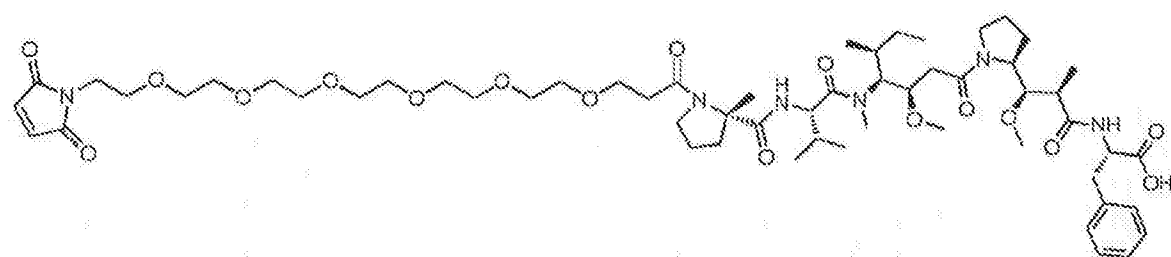
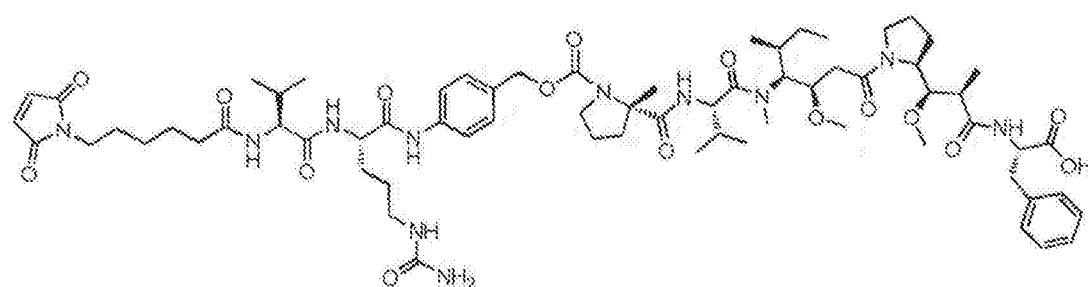
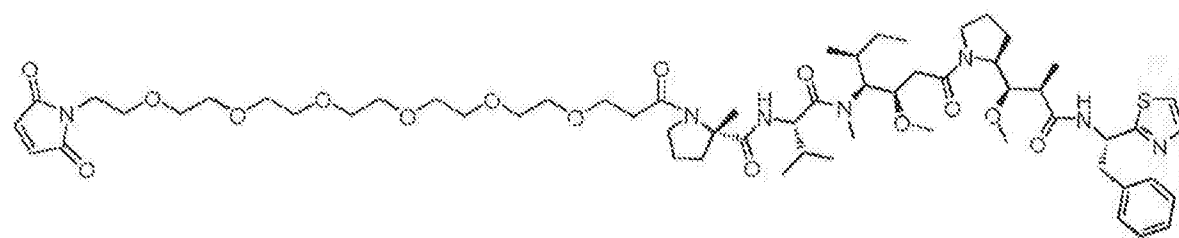
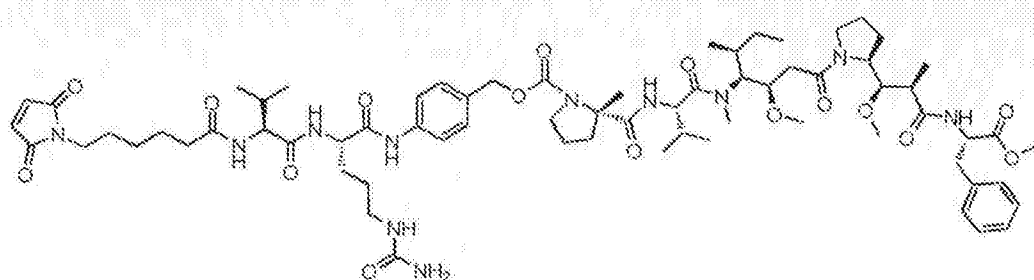
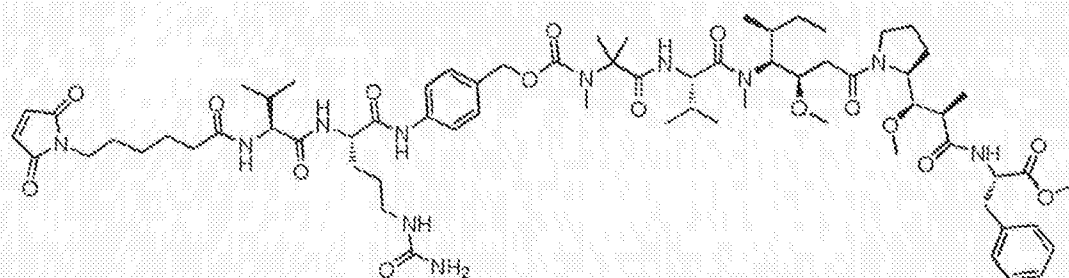


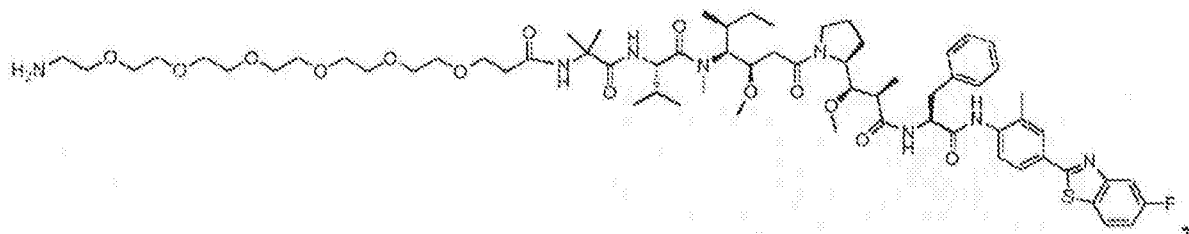
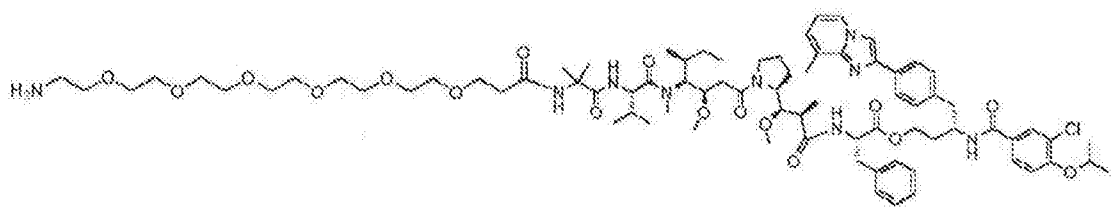
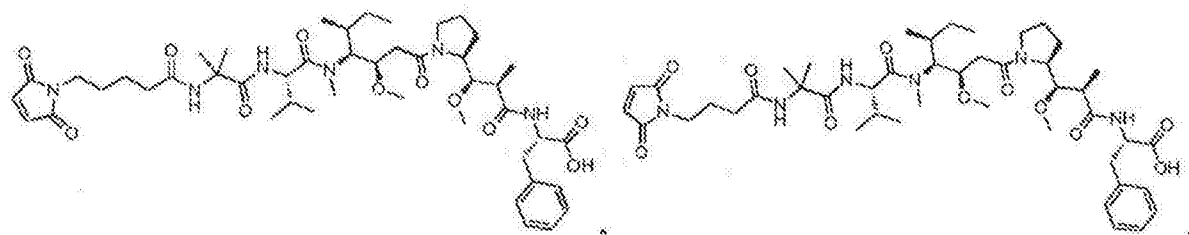
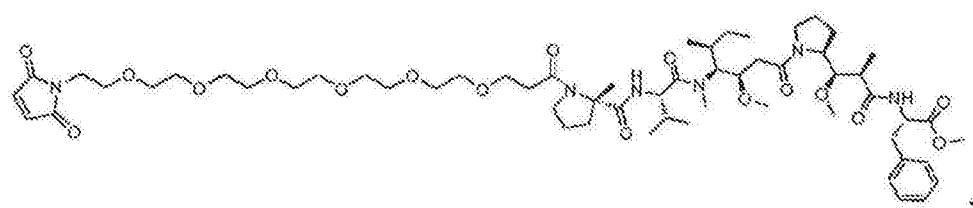
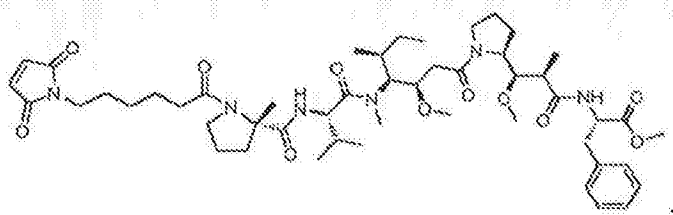
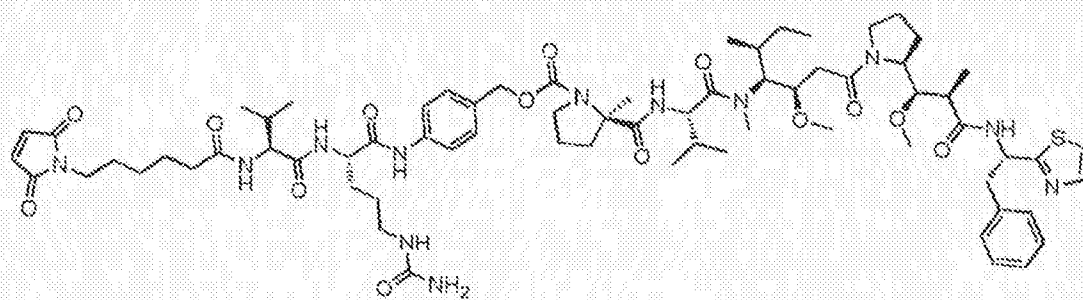


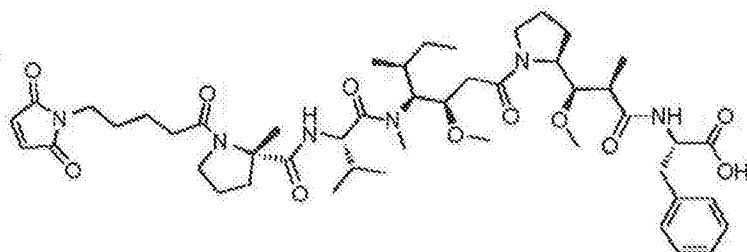
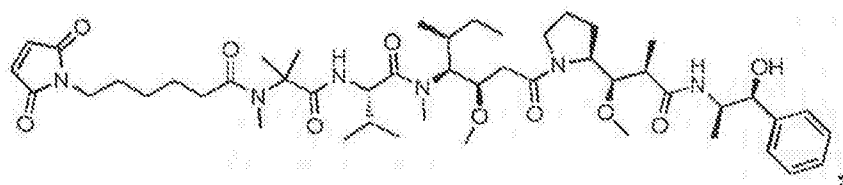
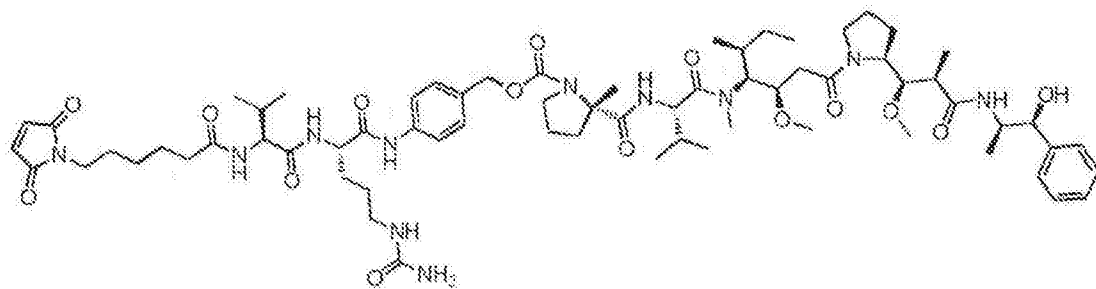
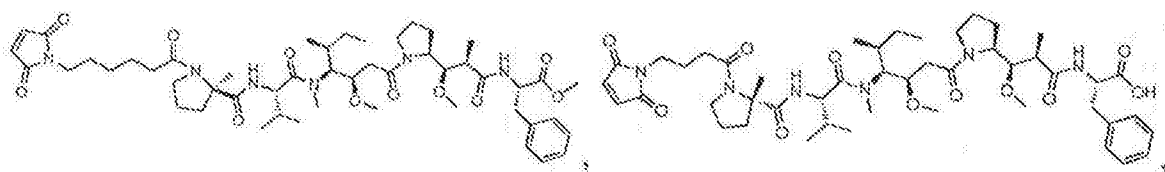
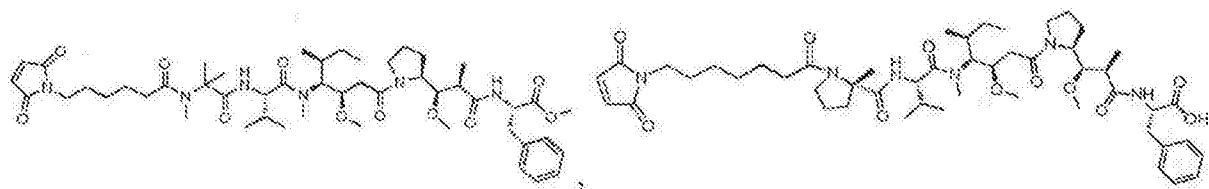
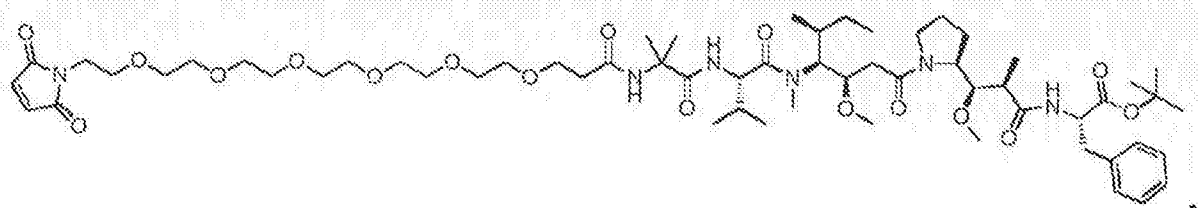
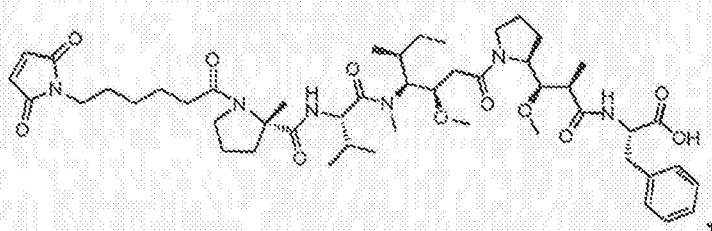


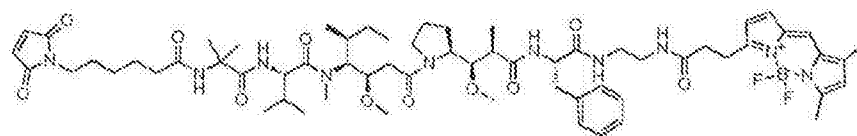
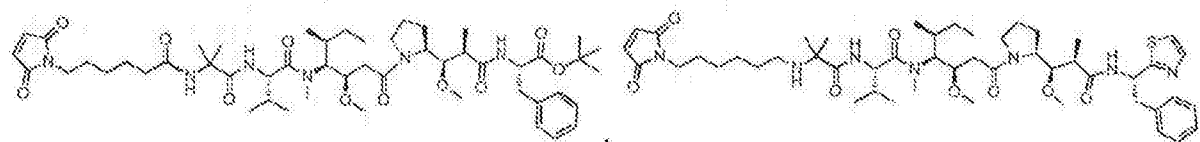
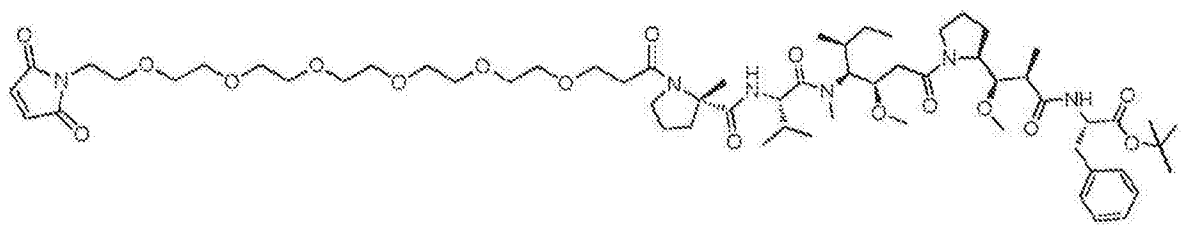
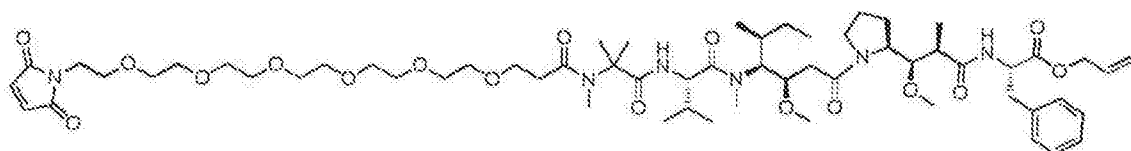
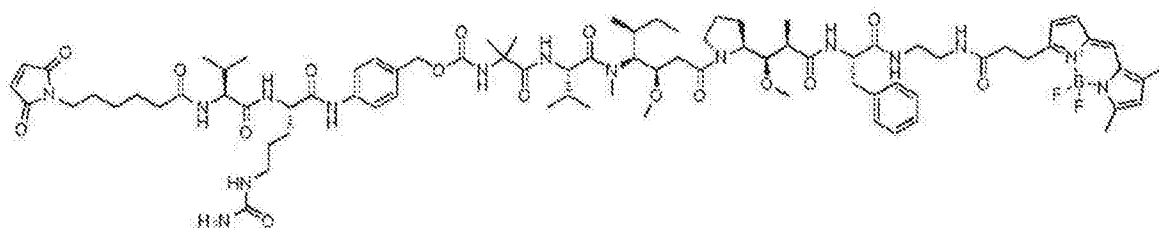
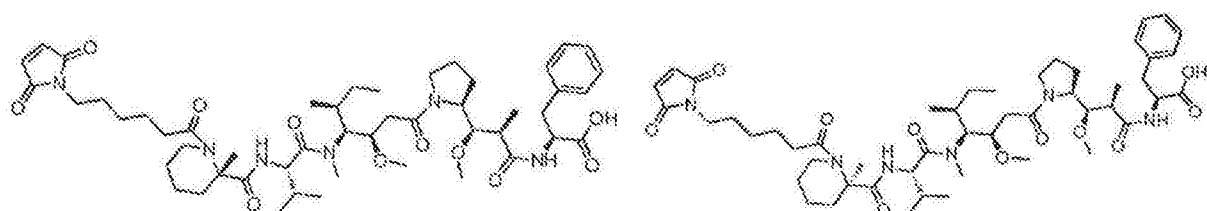
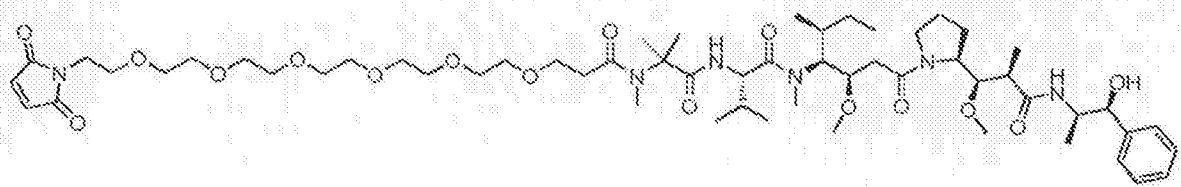
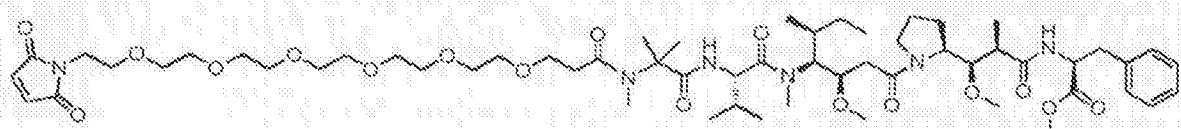


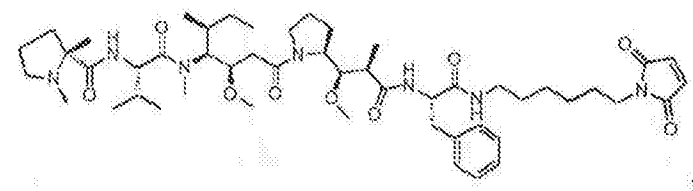
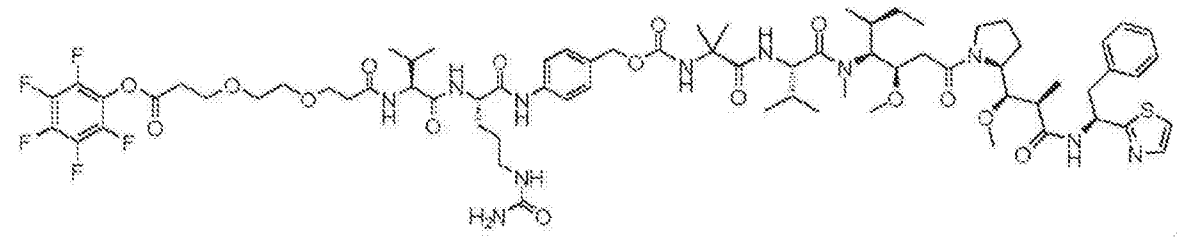
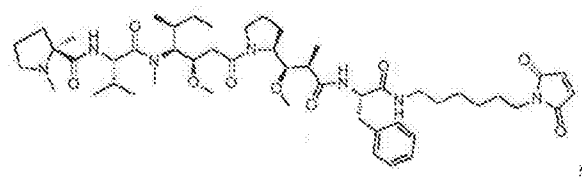
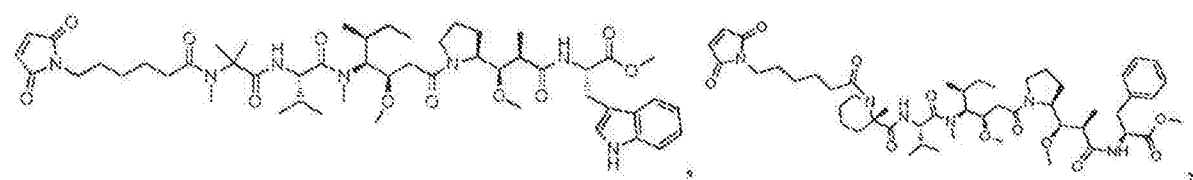
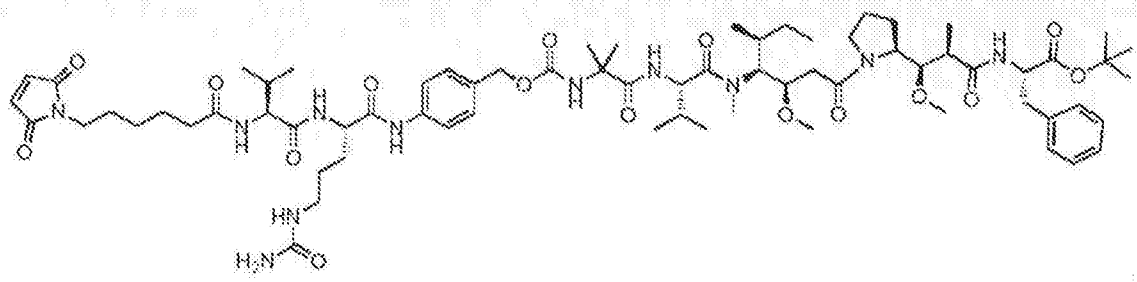
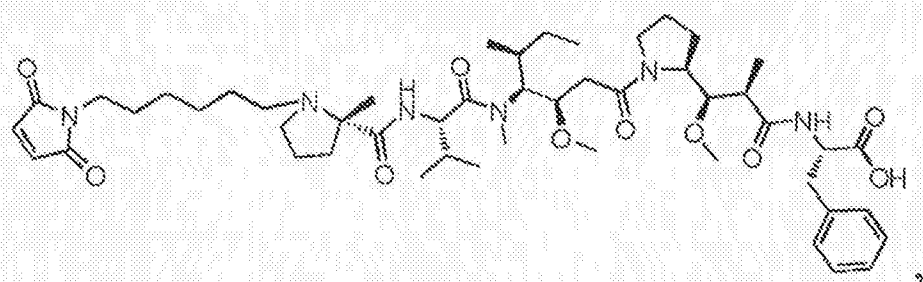


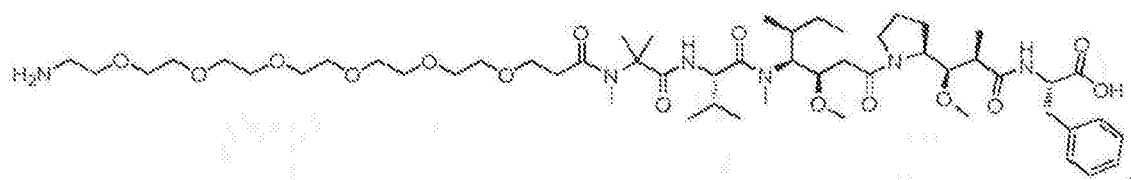
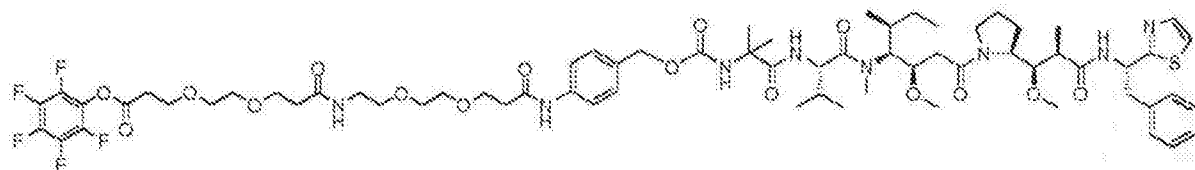
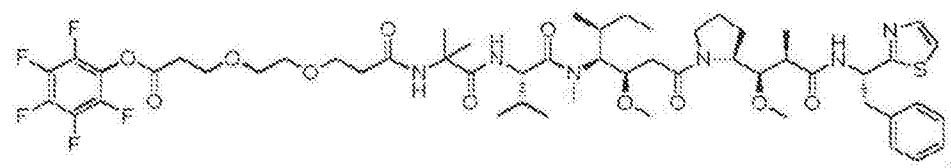
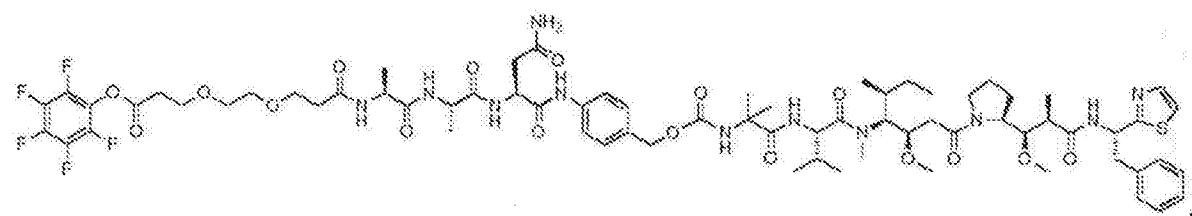
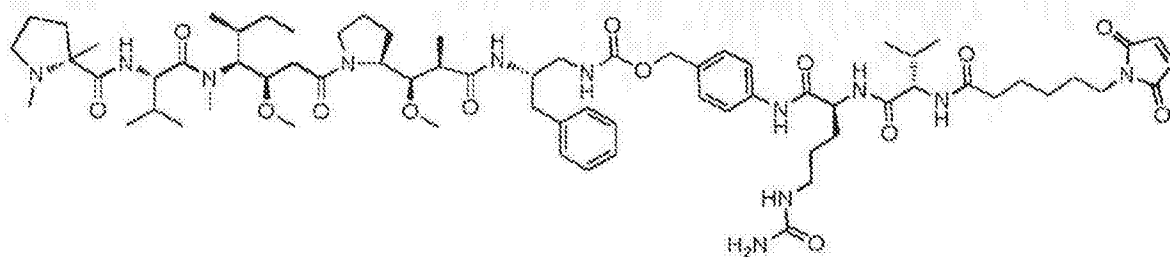
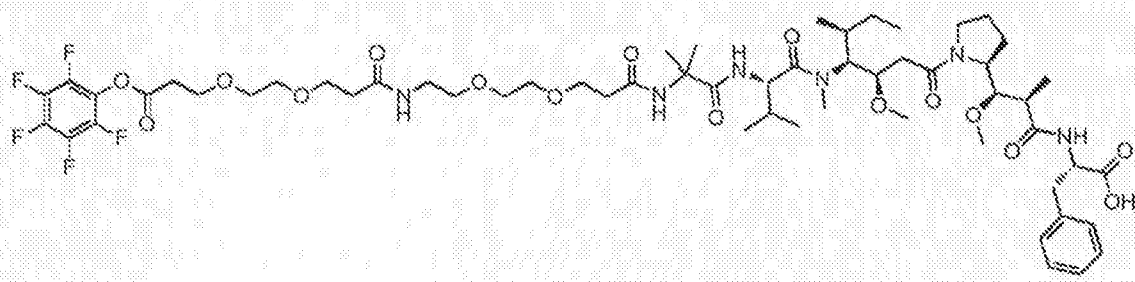


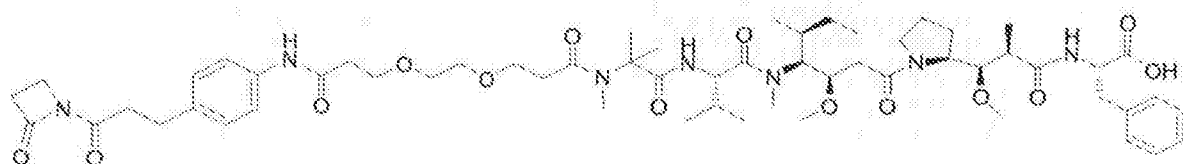
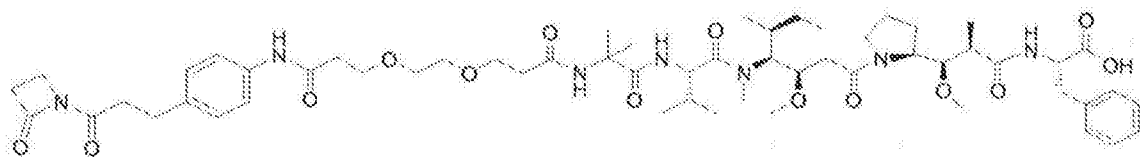
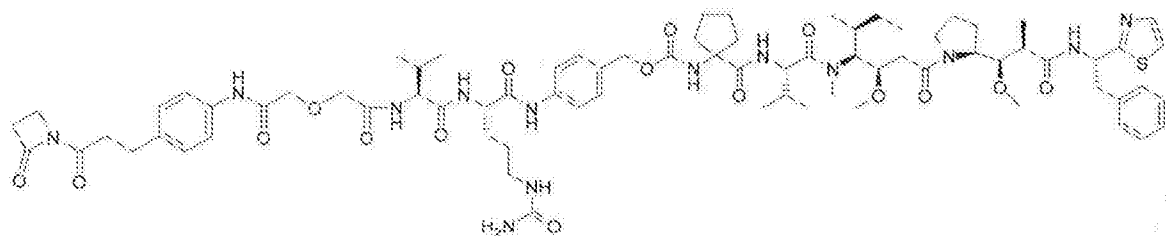
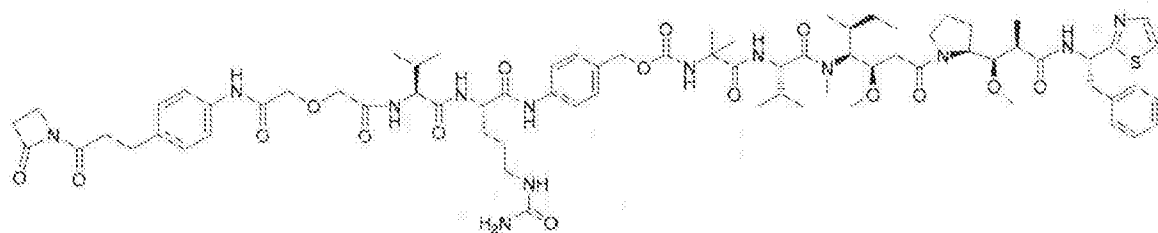
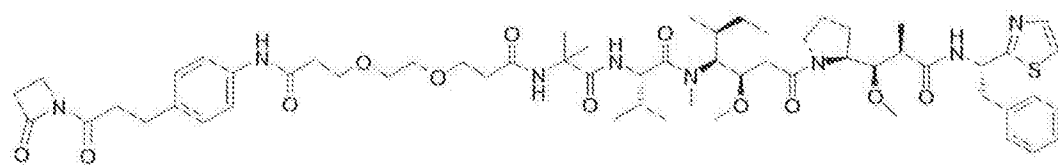
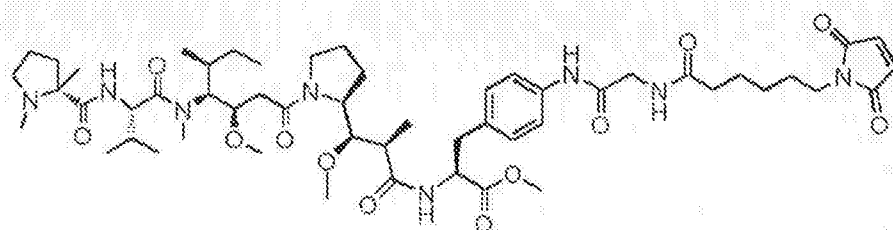
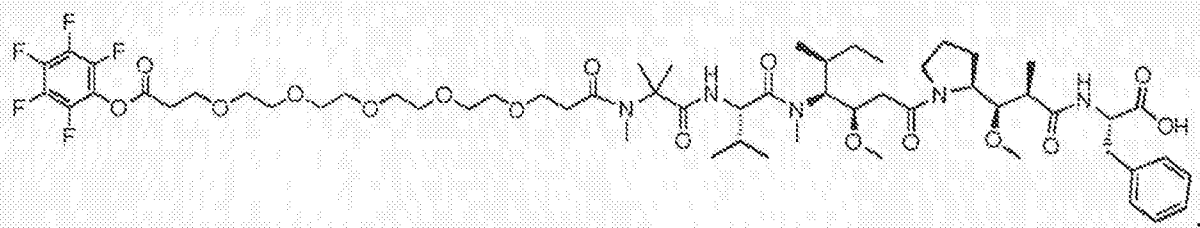


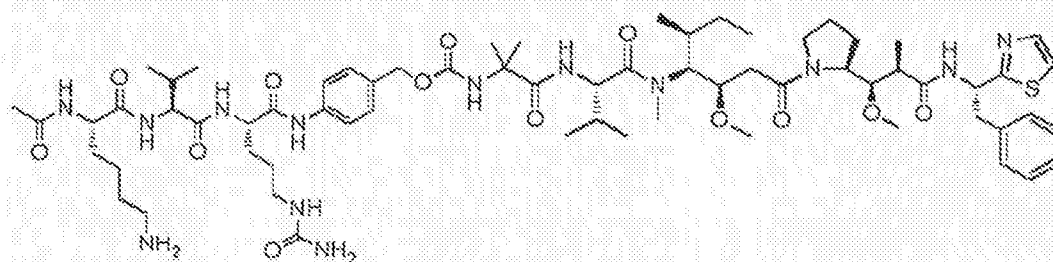






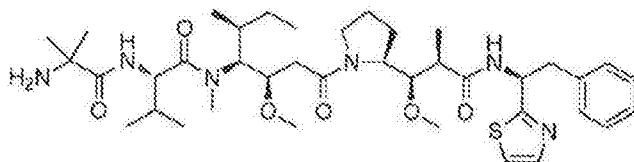




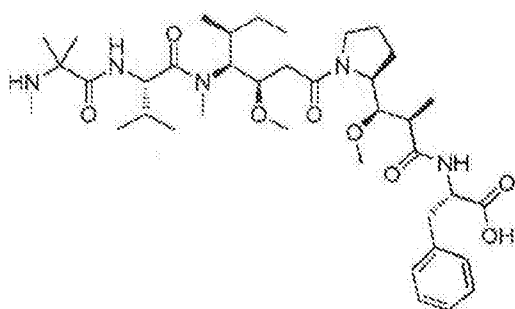


25. A 4., 5., 7. vagy 9. igénypontok bármelyike szerinti antitest-hatóanyag konjugátum vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, amely a 24. igénypont szerinti vegyület gyökét tartalmazza.

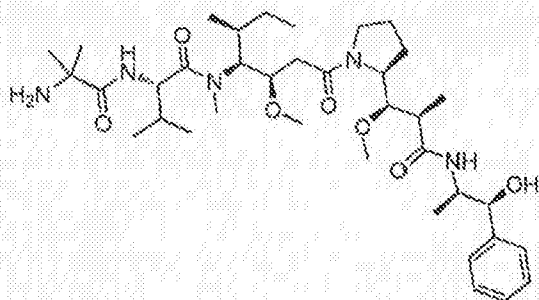
26. Az 1. igénypont szerinti vegyület vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, amelynek képlete



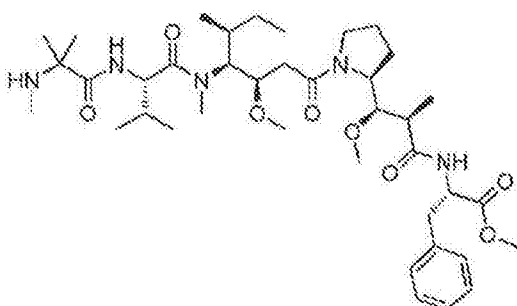
27. Az 1. igénypont szerinti vegyület vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, amelynek képlete



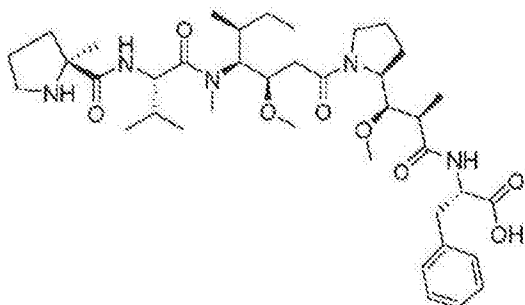
28. Az 1. igénypont szerinti vegyület vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, amelynek képlete



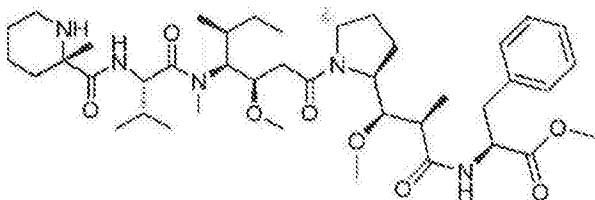
29. Az 1. igénypont szerinti vegyület vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, amelynek képlete



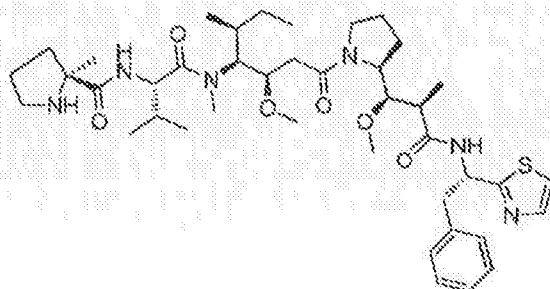
30. Az 1. igénypont szerinti vegyület vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, amelynek képlete



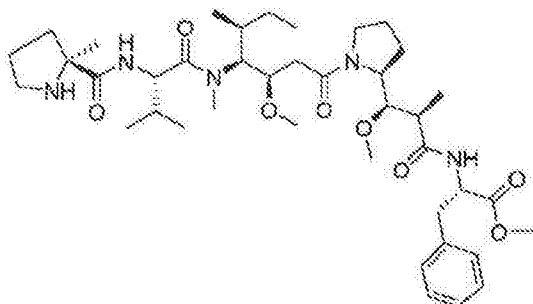
31. Az 1. igénypont szerinti vegyület vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, amelynek képlete



32. Az 1. igénypont szerinti vegyület vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, amelynek képlete

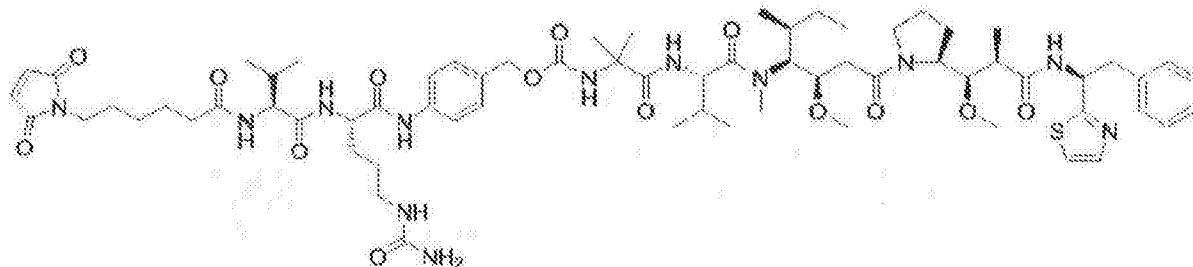


33. Az 1. igénypont szerinti vegyület vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, amelynek képlete



34. A 2-9. igénypontok bármelyike szerinti payload-linker vagy antitest-hatóanyag konjugátum vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, amely a 26-33. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyökét tartalmazza.

35. A 24. igénypont szerinti vegyület vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, amelynek képlete



36. A 24. igénypont szerinti vegyület vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, amelynek képlete

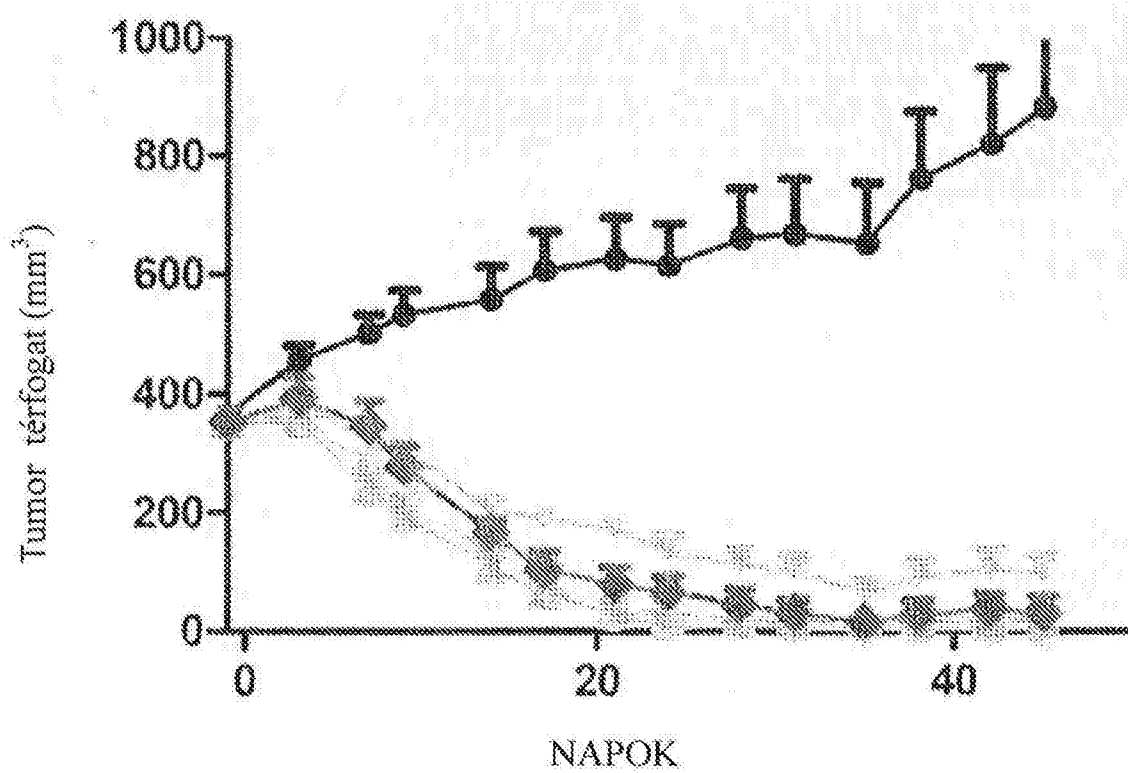
40. A 4., 5., 7. vagy 9. igénypontok bármelyike szerinti antitest-hatóanyag konjugátum vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, amely 35-39. igénypontok szerinti vegyület gyökét tartalmazza.

41. Gyógyszerkészítmény, amely tartalmazza az 1-40. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sóját vagy szolvátját, és gyógyszerészetileg alkalmazható segédanyagot.

42. Az 1-40. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy ennek gyógyszerészetileg alkalmazható sója vagy szolvátja, vagy a 41. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény rák kezelésében történő alkalmazásra.

1. ÁBRA

1/16



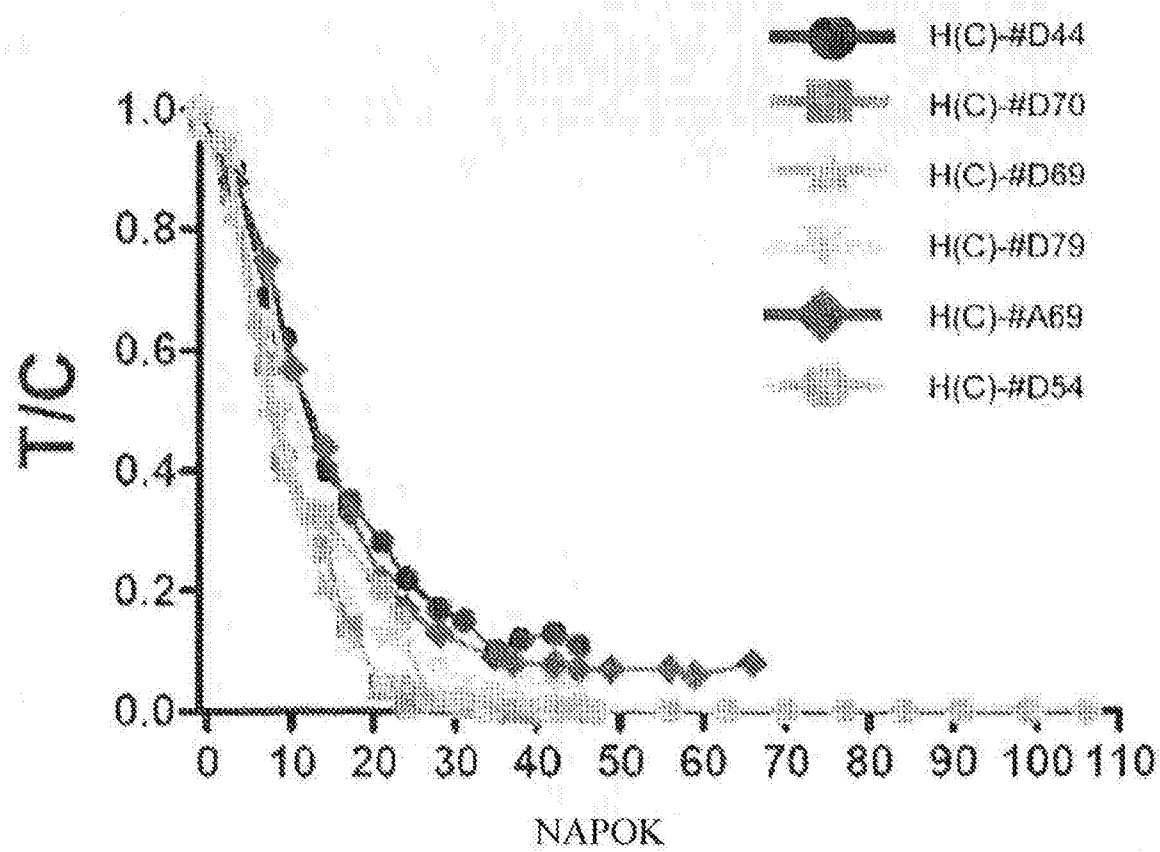
-  Hordozó
-  H(C)-#D44
-  H(C)-#D70
-  H(C)-#D69
-  H(C)-#D79



SZTNH-100096130

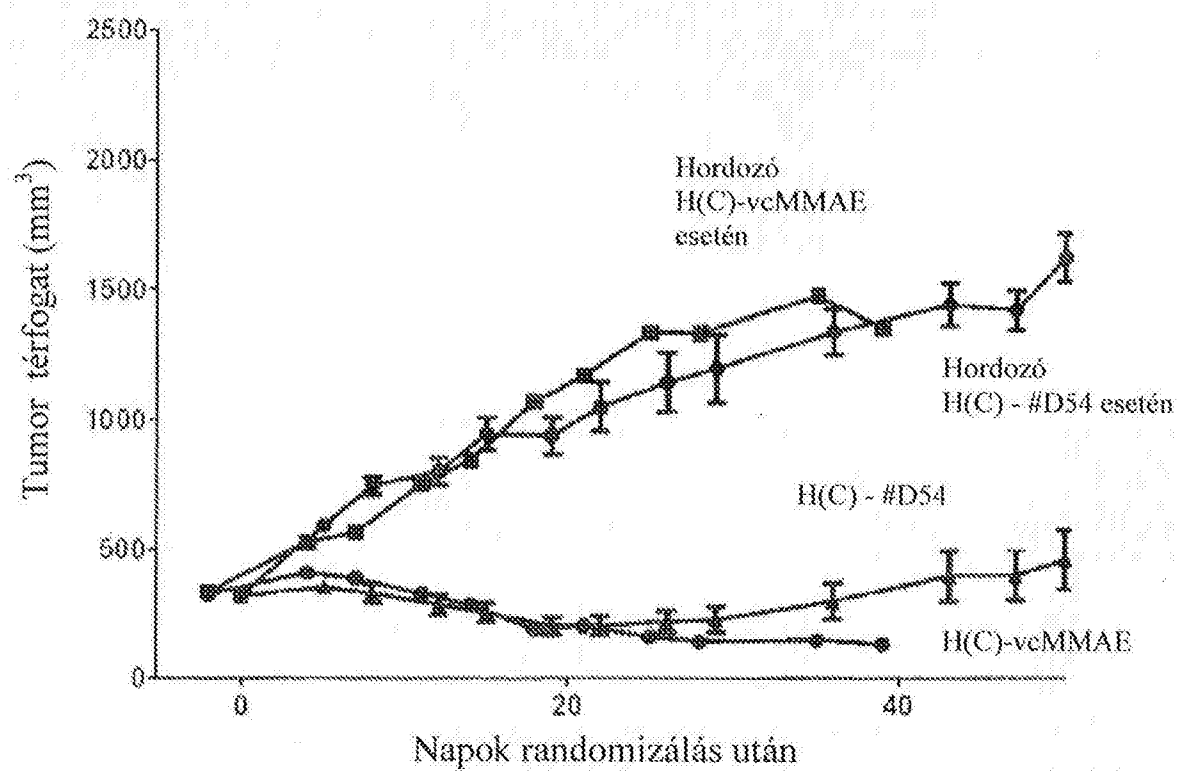
2. ÁBRA

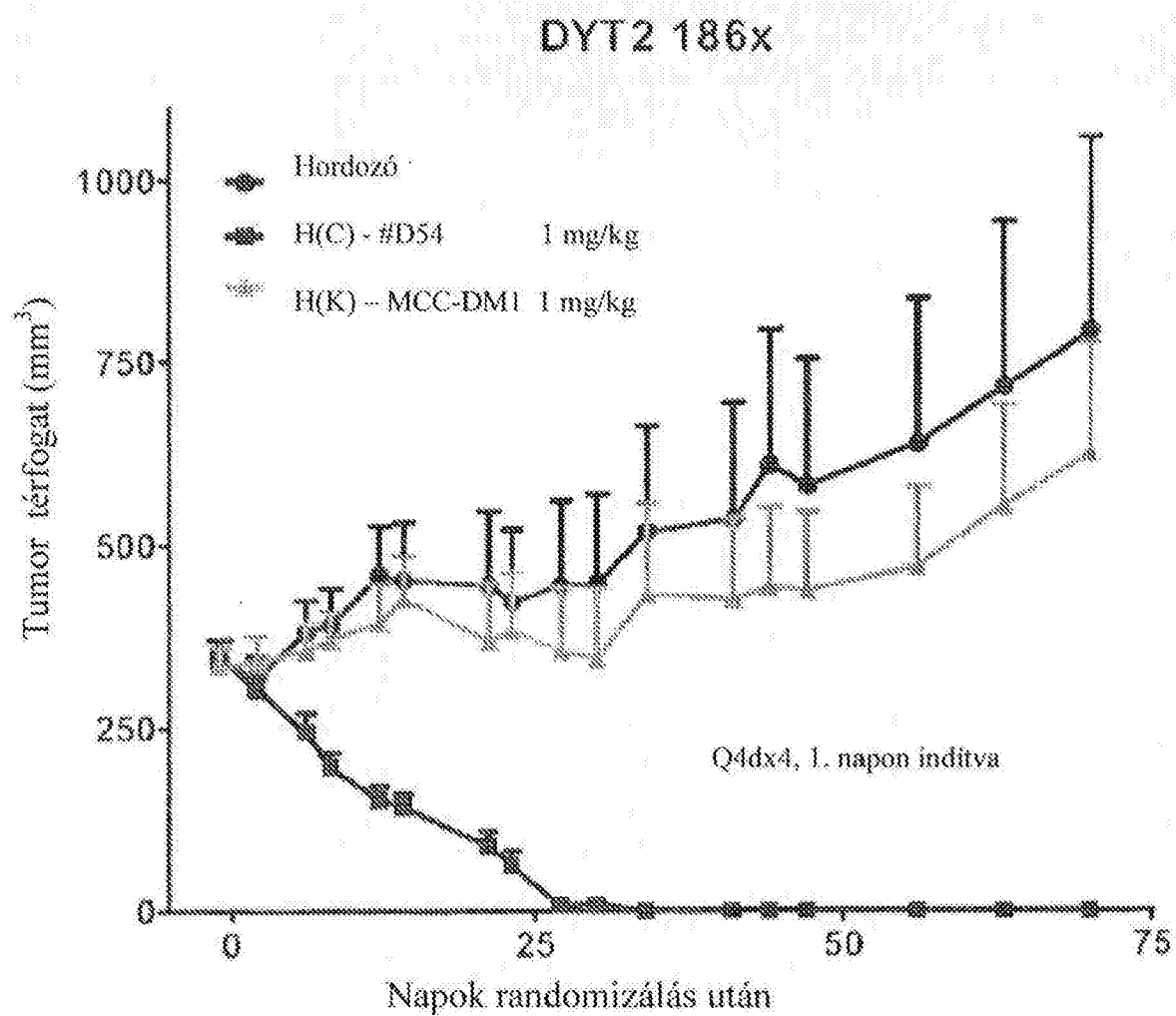
2/16



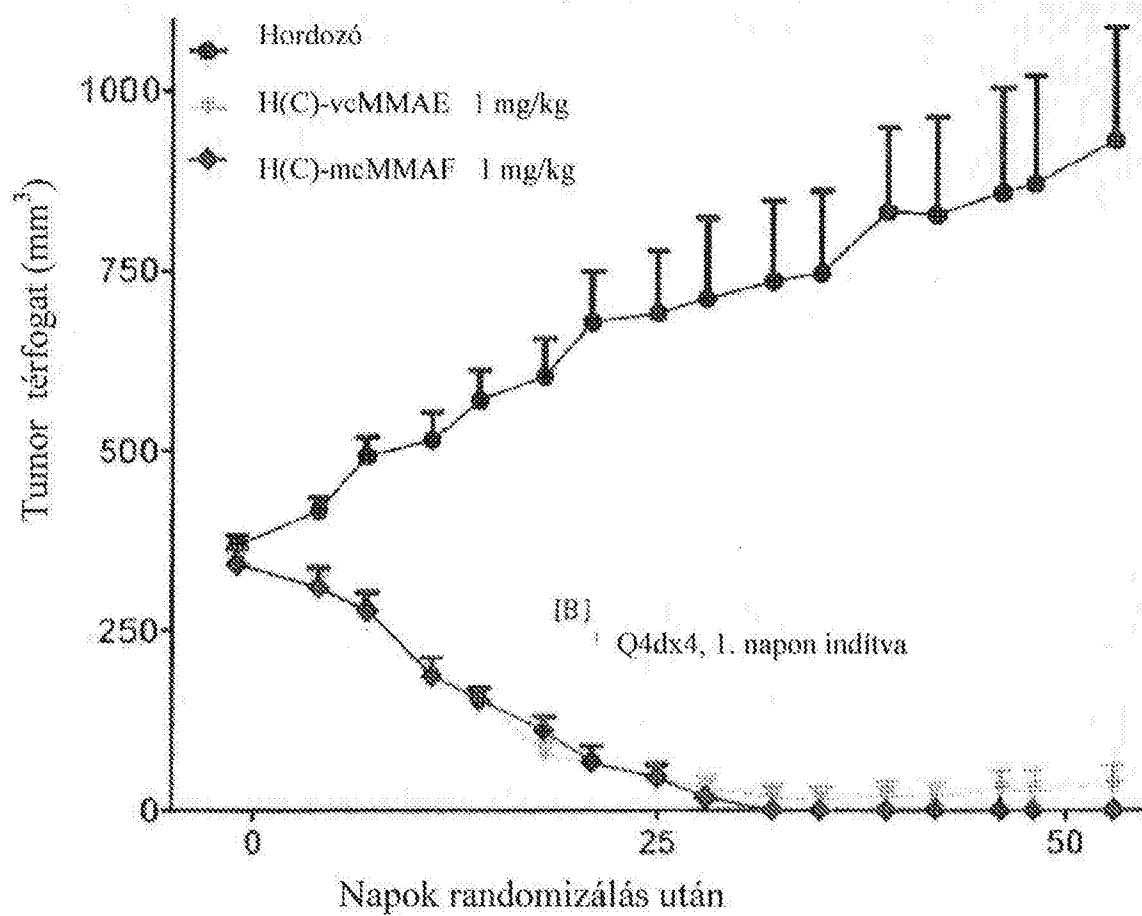
3. ÁBRA

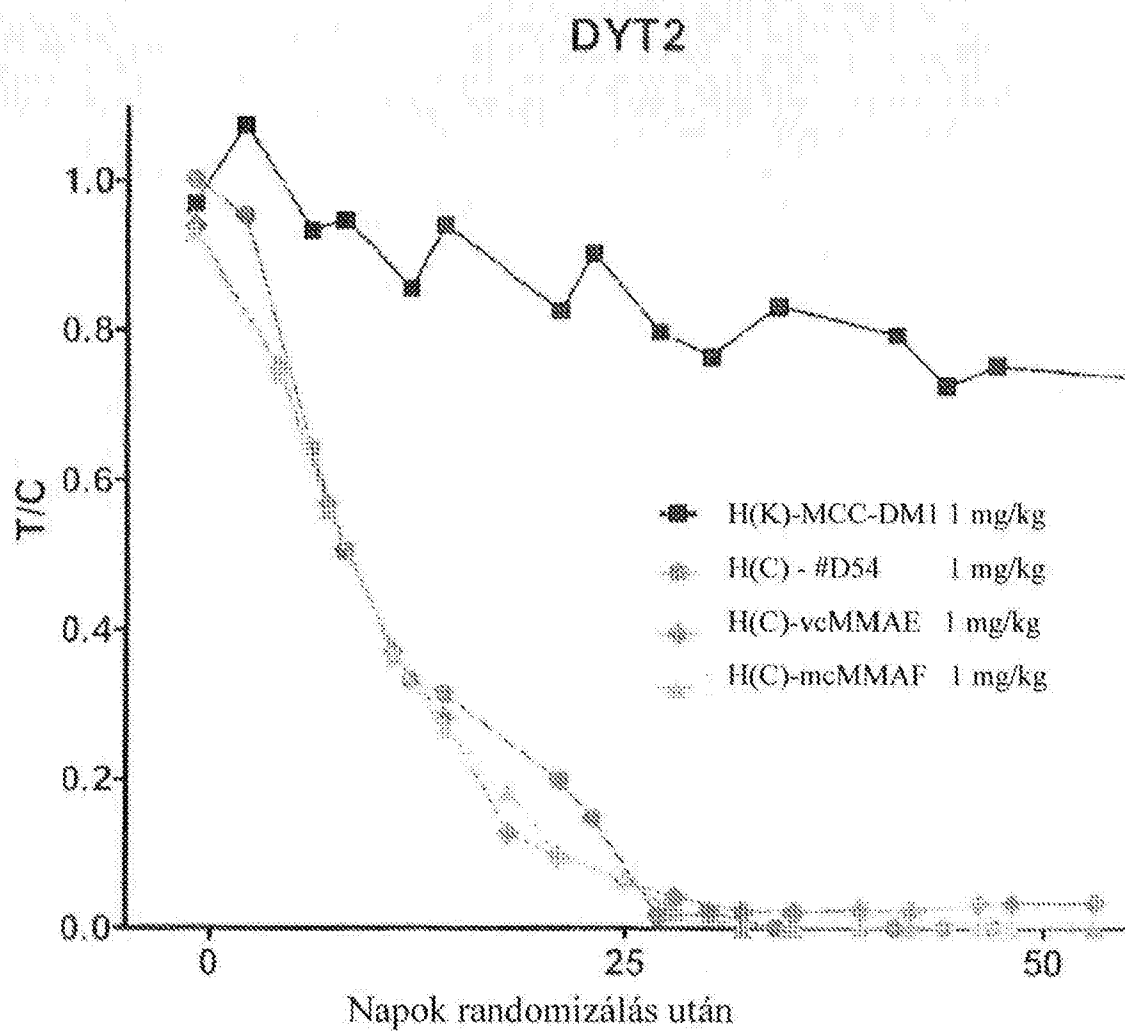
3/16

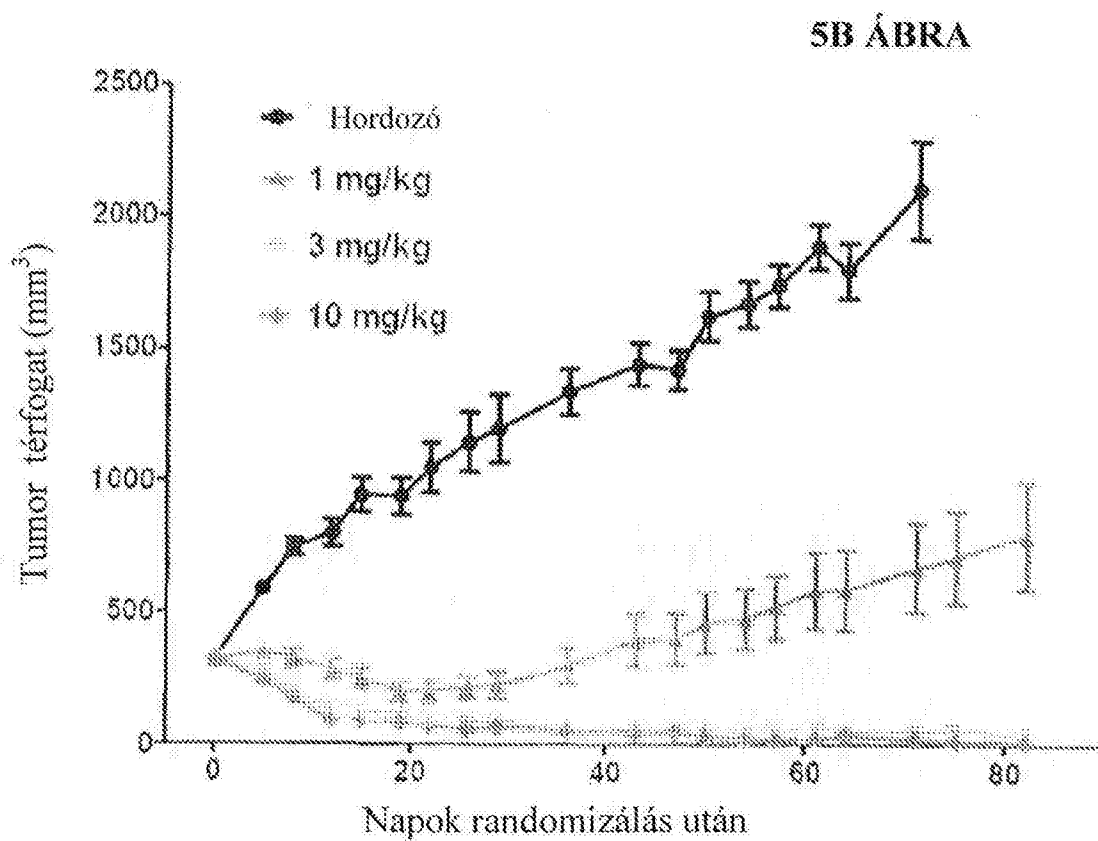
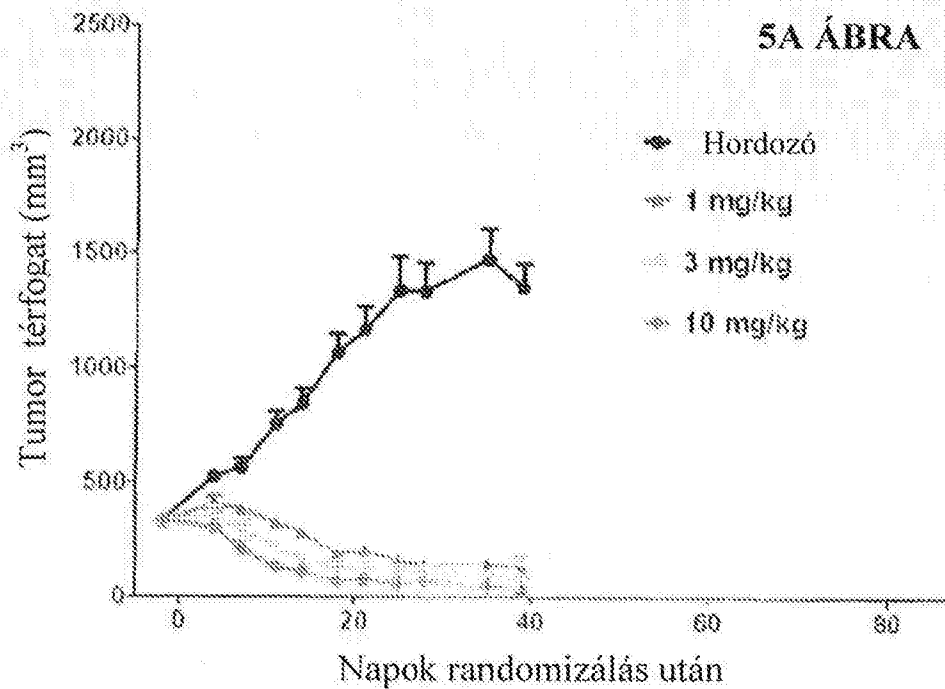




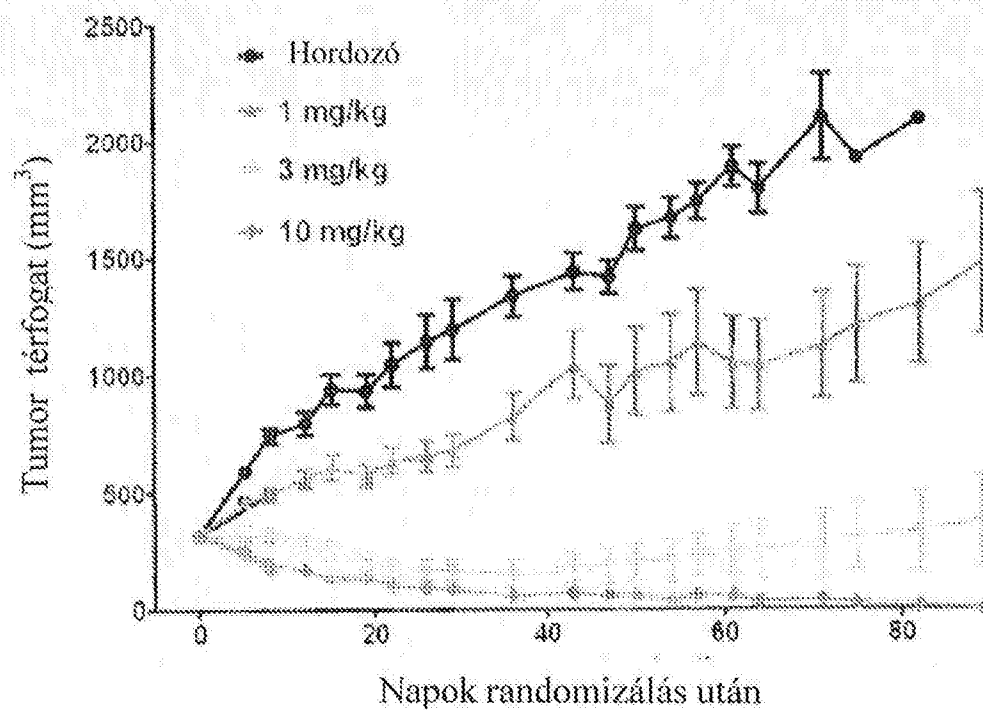
DYT2 194x



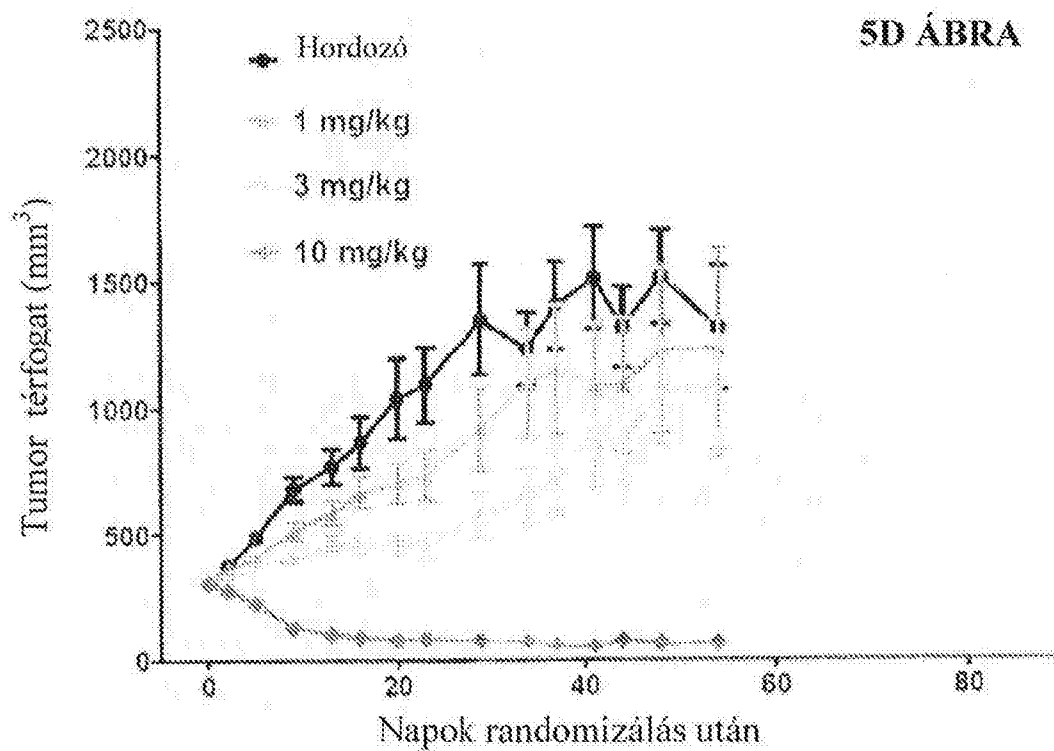




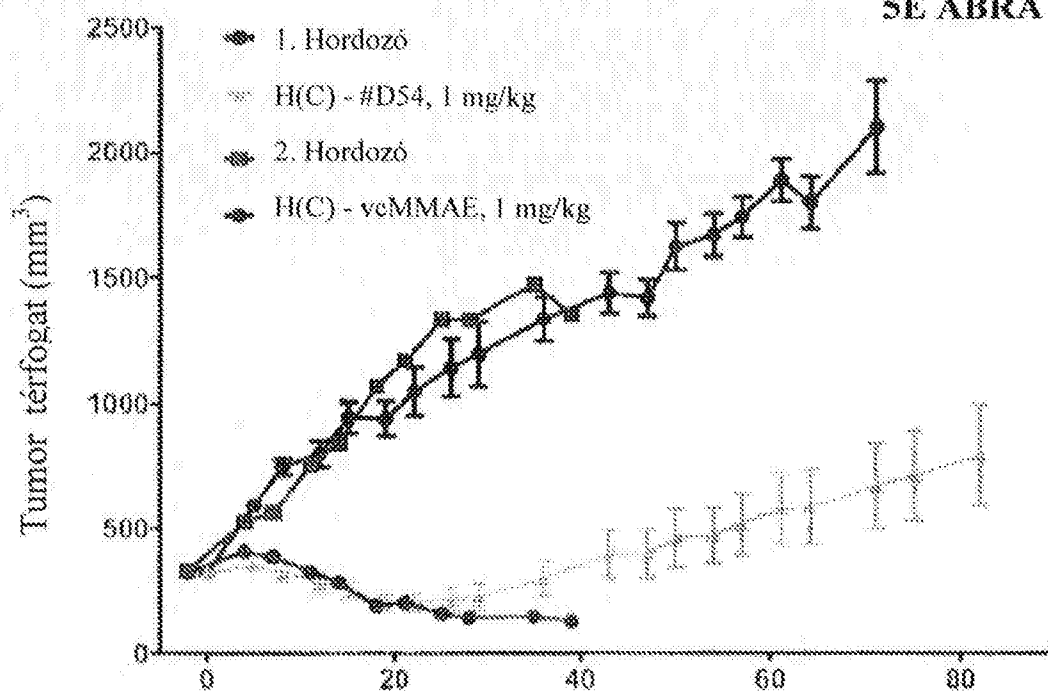
5C ÁBRA



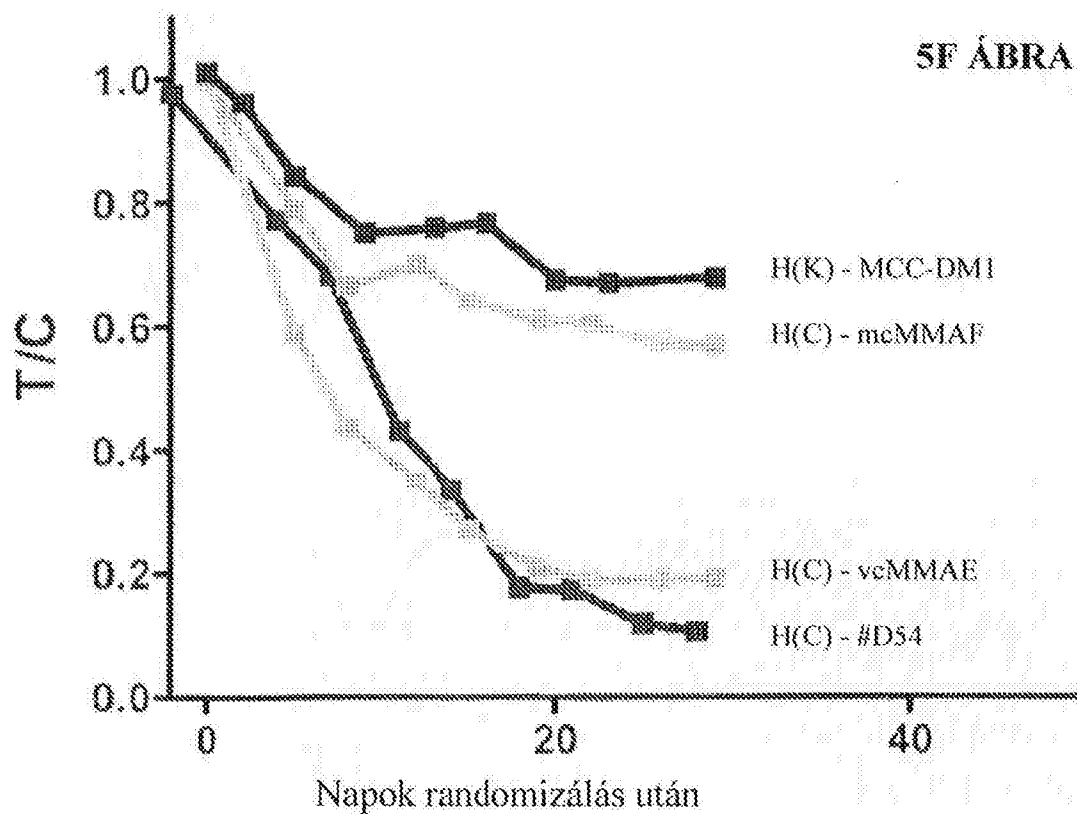
5D ÁBRA



5E ÁBRA

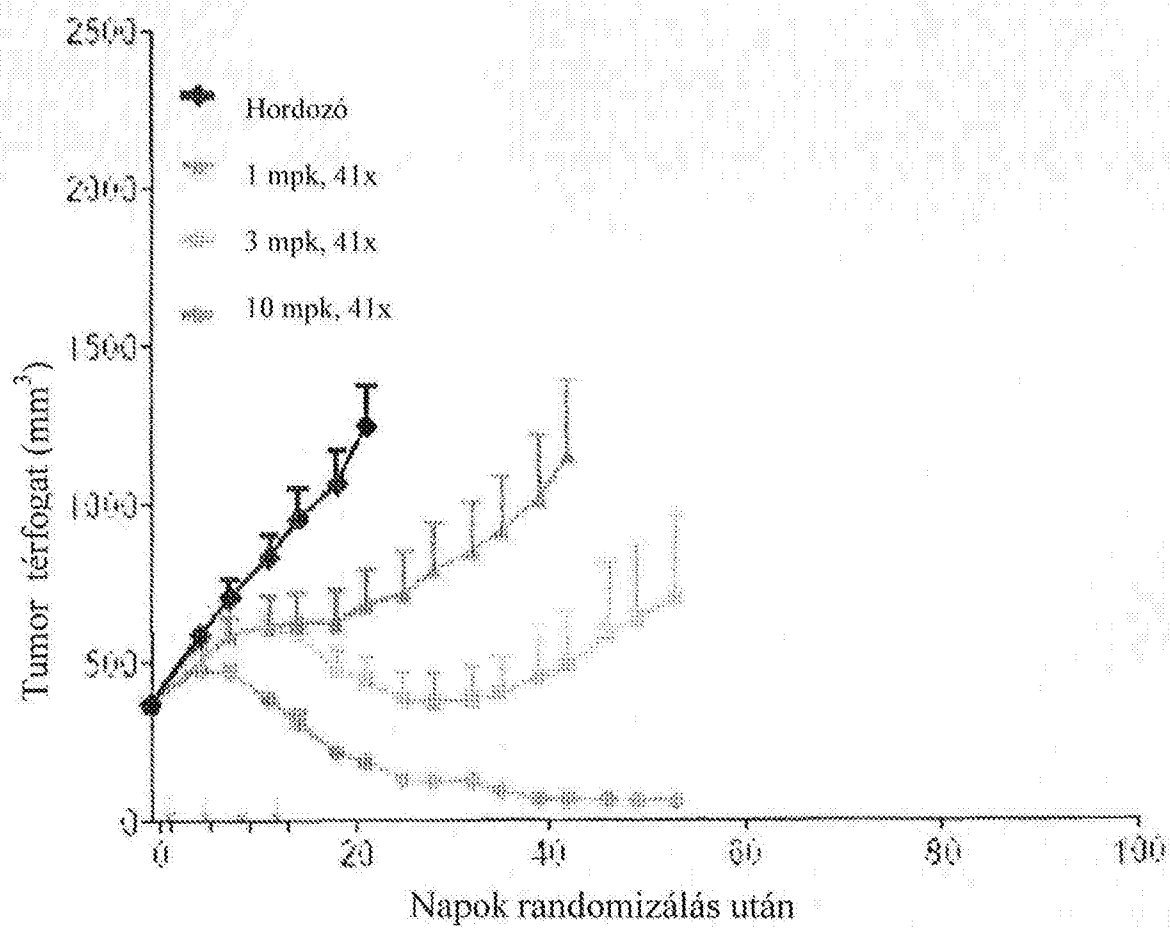


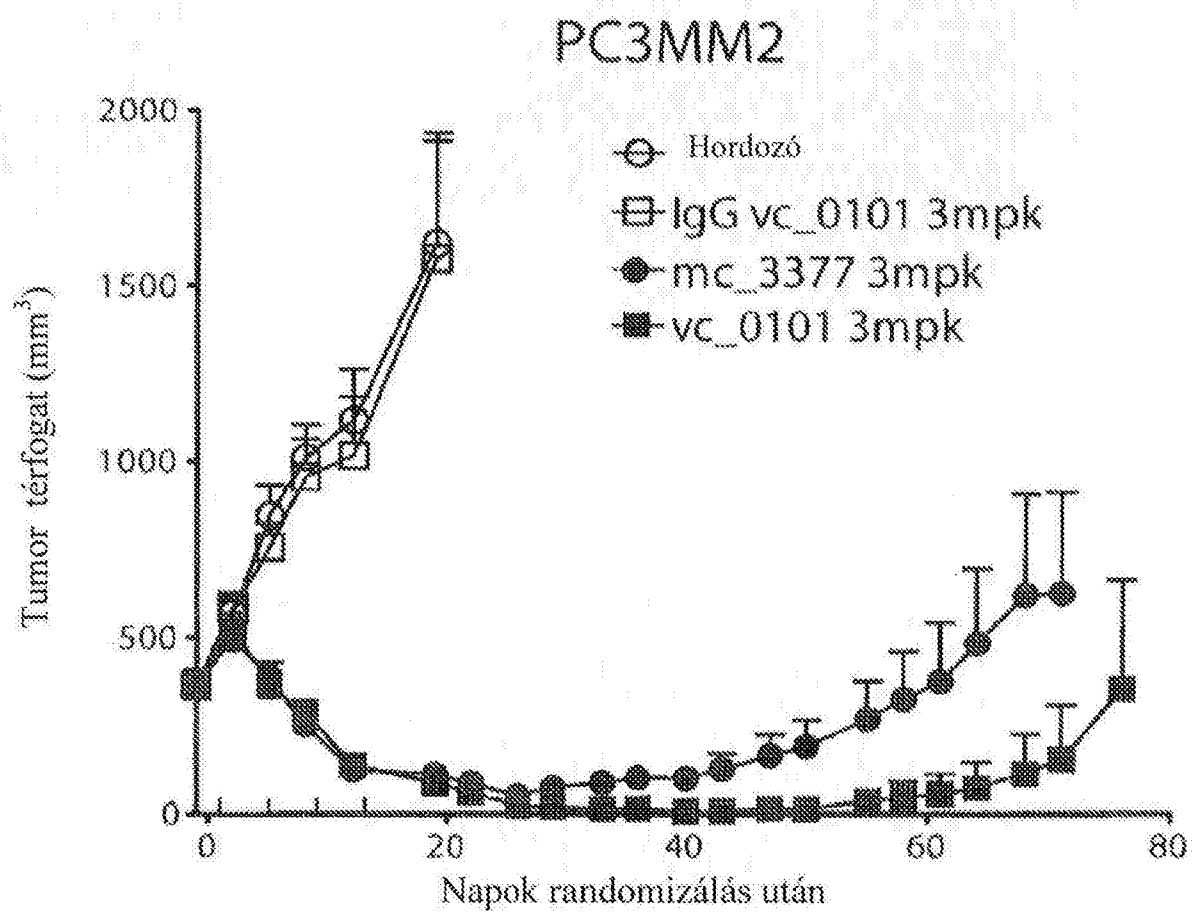
5F ÁBRA



6. ÁBRA

10/16





8E ÁBRA

16/16

Hatékonyság patkány-humán kinéra anti-Notch ADC-k esetén 5 mg/kg dózisban N87 gyomor xenograftokban

N87 gyomor xenograftok, tumor terfogat (mm³ +/-SEM)

Day	PBS	ch28-mc0131	ch35-m(H2O)-0131	ch75-mc0131	ch75-m(H2O)-0131
-1	-4.1 ±4.6	3.1 ±4.8	3.1 ±4.7	3.4 ±4.2	3.3 ±4.3
4	5.5 ±3.0	4.3 ±4.1	4.3 ±4.1	4.1 ±3.9	4.7 ±4.4
7	7.8 ±5.6	4.9 ±4.3	4.8 ±4.4	4.6 ±4.2	4.8 ±4.5
11	2.7 ±7.1	4.3 ±4.7	4.3 ±4.6	4.6 ±4.3	4.4 ±4.2
14	8.9 ±9.8	3.3 ±4.3	3.3 ±4.4	4.3 ±4.3	3.7 ±4.0
18	10.8 ±10.8	3.4 ±4.3	3.1 ±4.4	4.4 ±4.3	3.9 ±4.0
21	12.4 ±12.3	3.7 ±4.5	3.7 ±4.5	4.4 ±4.3	4.0 ±4.1
25	13.8 ±11.2	3.4 ±4.5	3.4 ±4.6	4.2 ±4.2	4.1 ±4.1
28	13.2 ±13.2	3.3 ±4.5	3.3 ±4.6	4.3 ±4.5	4.0 ±4.0
32		3.1 ±4.2	3.1 ±4.1	4.2 ±4.2	4.1 ±4.1
35		3.9 ±4.5	3.9 ±4.5	4.1 ±4.1	4.0 ±4.0
39		4.3 ±4.3	4.3 ±4.3	4.6 ±4.6	4.1 ±4.1
42		5.2 ±4.9	4.7 ±4.7	4.7 ±4.7	4.3 ±4.3
46		5.8 ±5.1	4.8 ±4.8	4.8 ±4.8	4.3 ±4.3
49		5.7 ±5.9	4.8 ±4.8	4.8 ±4.8	4.4 ±4.4
53		6.1 ±6.1	4.8 ±4.8	4.8 ±4.8	4.4 ±4.4
56		7.1 ±6.7	4.8 ±4.8	4.8 ±4.8	4.4 ±4.4
63		7.3 ±7.3	4.8 ±4.8	4.8 ±4.8	4.4 ±4.4
70		8.4 ±8.4	4.8 ±4.8	4.8 ±4.8	4.4 ±4.4
77		10.3 ±10.3	4.8 ±4.8	4.8 ±4.8	4.4 ±4.4
84		12.4 ±12.4	4.8 ±4.8	4.8 ±4.8	4.4 ±4.4
91		13.2 ±13.2	4.8 ±4.8	4.8 ±4.8	4.4 ±4.4
98		13.7 ±13.7	4.8 ±4.8	4.8 ±4.8	4.4 ±4.4