(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년09월20일
(11) 등록번호 10-2023496
(24) 등록일자 2019년09월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/48 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7030493
(22) 출원일자(국제) 2012년04월20일
심사청구일자 2017년04월20일
(85) 번역문제출일자 2013년11월18일
(65) 공개번호 10-2014-0122167
(43) 공개일자 2014년10월17일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/057247
(87) 국제공개번호 WO 2012/143497
국제공개일자 2012년10월26일
(30) 우선권주장
11163467.1 2011년04월21일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020080080482 A

(73) 특허권자
시애틀 지네틱스, 인크.
미국 98021 워싱턴주 보델 30번 드라이브 에스.이. 21823
(72) 발명자
레르첸, 한스-조르그
독일 51375 레버쿠센 쉬르데르스트라쎄 3
린덴, 라르스
독일 40235 뒤쎌도르프 브루흐스트라쎄 72
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 42 항 심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 **신규 결합제-약물 콘주게이트 (ADC) 및 그의 용도**

(57) 요 약

본원은 표적 C4.4a에 대항하여 지향된 N,N-디알킬아우리스타틴의 신규 결합제-약물 콘주게이트 (ADC), 이들 ADC의 활성형 대사물, 이들 ADC를 제조하는 방법, 병을 치료 및/또는 예방하기 위한 이들 ADC의 용도, 및 또한 병, 더욱 특히 과증식 및/또는 혈관신생 질환 예를 들면, 암 질환의 치료 및/또는 예방하기 위한 약제를 생산하기 위한 이들 ADC의 용도에 관한 것이다. 그와 같은 치료는 단일요법으로서 또는 그 밖에 다른 약제 또는 추가 치료법과 병용하여 실시될 수 있다.

(72) 발명자

엘 셰이크, 셰리프

독일 45219 에쎈 키르흐펠드스트라쎄 8

윌루다, 죄르그

독일 16548 글리에니케/ 노르드반 스타에르크스트라쎄 47아

코핏즈, 샬롯, 크리스틴

독일 10589 베를린 브라헤스트라쎄 21

슈마허, 조아침

독일 42113 부퍼탈 립켄스코텐 31

그레벤, 시몬

독일 41541 도르마겐 암 슈네케나커 45

말러트, 크리스토프

독일 42111 부퍼탈 크라니흐베그 11

스텔테-러드빅, 비트릭스

독일 42489 뷜프라트 괴르트자이데 10에프

골피에르, 스벤

독일 12247 베를린 류트링거 스트라쎄 7아

베이에르, 루돌프

독일 13353 베를린 키아우트스초우스트라쎄 1

하이슬러, 아이링

독일 42369 부퍼탈 프라이덴쇼트 45비

하렌가, 악셀

독일 42115 부퍼탈 사도와스트라쎄 17

티에라우흐, 칼-하인즈

독일 14169 베를린 호흐빌드프파드 45

브루데르, 산드라

독일 51375 레버쿠센 베토벤스트라쎄 33

페트룰, 하이케

독일 10249 베를린 리차드-소르게-스트라쎄 72

죄리쎈, 한나

독일 45239 에쎈 스타인벡 48

보르카우스키, 산드라

독일 16540 호헨 뉴엔도르프 케테스트라쎄 9

(30) 우선권주장

11163470.5 2011년04월21일
유럽특허청(EPO)(EP)

11163472.1 2011년04월21일
유럽특허청(EPO)(EP)

11163474.7 2011년04월21일
유럽특허청(EPO)(EP)

11168556.6 2011년06월01일
유럽특허청(EPO)(EP)

11168557.4 2011년06월01일
유럽특허청(EPO)(EP)

11168558.2 2011년06월01일
유럽특허청(EPO)(EP)

11168559.0 2011년06월01일
유럽특허청(EPO)(EP)

11193609.2 2011년12월14일
유럽특허청(EPO)(EP)

11193618.3 2011년12월14일
유럽특허청(EPO)(EP)

11193621.7 2011년12월14일
유럽특허청(EPO)(EP)

11193623.3 2011년12월14일
유럽특허청(EPO)(EP)

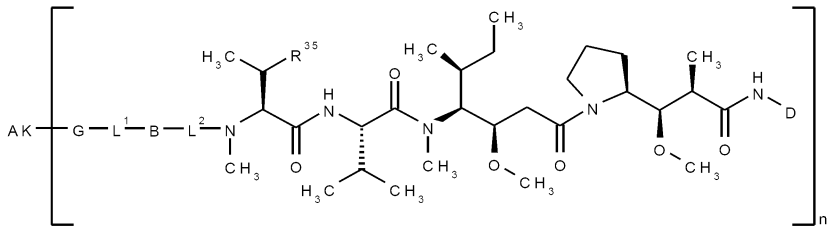
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 일반식 (Ia)의 결합제-약물 콘주게이트:

[일반식 (Ia)]



여기서

n은 수 1 내지 50이고,

그룹 §-G-L^1-B-L^2-§§는 링커이고,

여기서

§은 그룹 AK와의 연결 부위를 표시하고,

§§은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

AK는 AK_1 또는 AK_2이고,

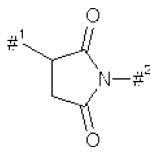
여기서

AK_1는 C4.4a에 결합하는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고, 항체 또는 항원 결합 항체 단편의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되고,

AK_2는 C4.4a에 결합하는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고, 항체 또는 항원 결합 항체 단편의 라이신 잔기의 NH 측면 그룹을 통해 그룹 G에 결합되고,

G는,

AK = AK_1일 때, 하기 식의 그룹이고,



여기서

$\#^1$은 결합제의 황 원자와의 연결 부위를 표시하고,

$\#^2$는 그룹 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

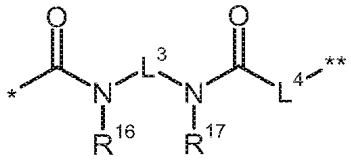
또는

AK = AK_2일 때, 카보닐이고,

L^1은 결합 또는 선형 (C_1-C_{10})-알칸디일이고,

여기서 (C_1-C_{10})-알칸디일은 메틸, 하이드록시 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 치환될 수 있고,

B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,



여기서

*은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

**은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

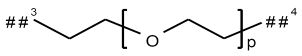
L^3은 결합 또는 (C_2-C_4)-알칸디일이고,

L^4는 결합이고,

R^{16}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

R^{17}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

L^2는 선형 (C_2-C_{10})-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,



여기서

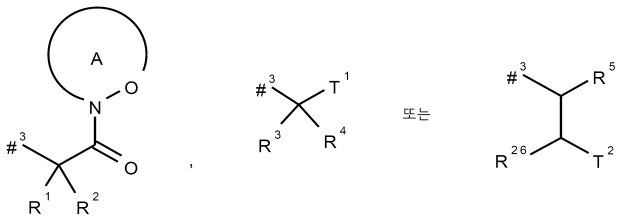
p는 수 2 내지 6이고,

##^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

##^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

여기서 (C_2-C_{10})-알칸디일은 메틸, 하이드록시 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 치환될 수 있고,

D는 하기 식의 그룹이고,



여기서

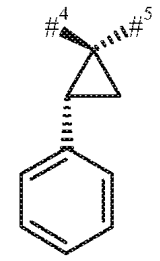
#^{3}은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

R^1는 수소이고,

R^2는 벤질, 4-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

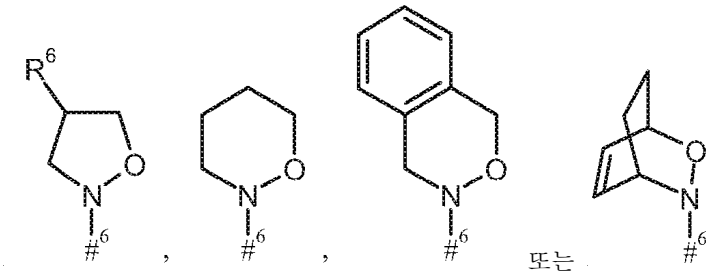


여기서

$\#^4$는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

$\#^5$는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로사이클이고



여기서

$\#^6$은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

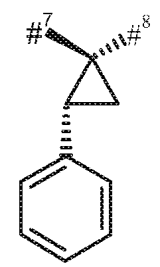
R^6은 수소 또는 하이드록시이고,

R^3은 수소이고,

R^4는 벤질, 1-하이드록시에틸, 4-하이드록시벤질 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R^3 및 R^4는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,



여기서

#[7]은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

#[8]은 그룹 T[1]와의 연결 부위를 표시하고,

T[1]은 식 -C(=O)-OR[7] 또는 -C(=O)-NR[8]R[9]의 그룹이고,

여기서

R[7]은 수소, 에틸, tert-부틸, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

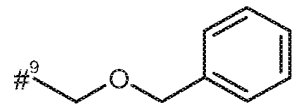
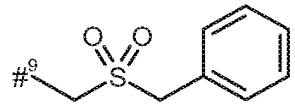
R[8]은 수소 또는 메틸이고,

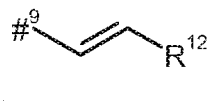
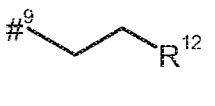
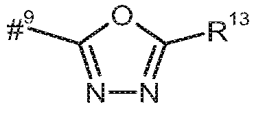
R[9]는 수소, n-프로필 또는 벤질이고,

또는

R[8] 및 R[9]는, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하고,

R[5]는 수소, 메틸 또는 하기 식의 그룹이고,


,

,


,

또는


여기서

#[9]는 -CHC(R[26])-T[2]와의 연결 부위를 표시하고,

R[12]는 식 $-S(O)_2OH$의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

R[13]은 페닐이고,

R[26]은 수소 또는 하이드록시이고,

T[2]는 페닐 또는 1H-인돌-3-일이고,

R[35]는 메틸 또는 하이드록시이다.

청구항 2

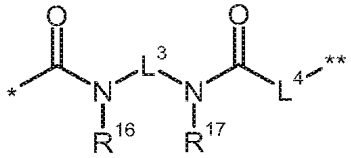
제1항에 있어서,

n은 수 1 내지 20이고,

L[1]은 결합 또는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이고,

여기서 (C_2-C_6)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,



여기서

*은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

**은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

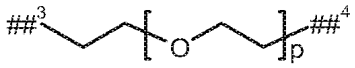
L^3은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

L^4는 결합이고,

R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

L^2는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,



여기서

p는 수 2 내지 6이고,

##^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

##^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

여기서 (C_2-C_6)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있는 것인

결합제-약물 콘주게이트.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

n은 수 1 내지 10이고,

AK는 AK_1 또는 AK_2이고,

여기서

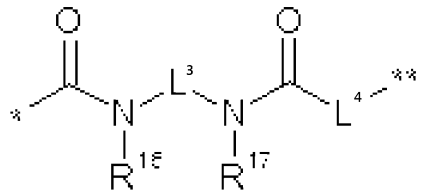
AK_1은 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 6개의 CDR 서열, 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 가변 경쇄 및 가변 중쇄, 또는 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 결합제의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 항체이고,

AK_2는 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 6개의 CDR 서열, 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 가변 경쇄 및 가변 중쇄, 또는 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 결합제의 라이신 잔기의 NH 측면 그룹을 통해 그룹 G에 결합되는 항체이고,

L^1은 결합 또는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이고,

여기서 (C_2-C_6)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,



여기서

*은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

**은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

L^3은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

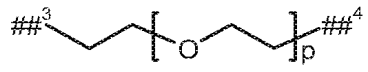
L^4는 결합이고,

여기서

R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

L^2는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,



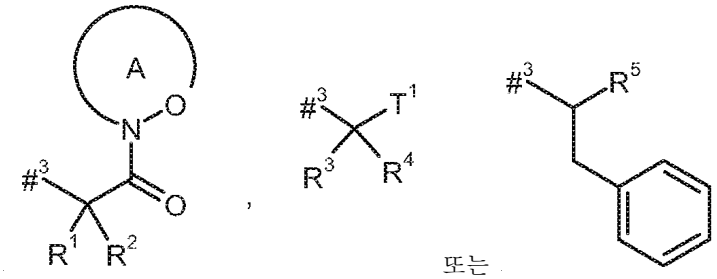
여기서

p는 수 2 내지 6이고,

##^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

##^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

D는 하기 식의 그룹이고,



또는

여기서

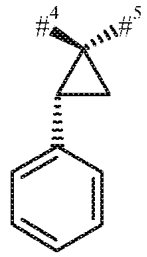
#^{3}은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

R^1은 수소이고,

R^2는 벤질, 4-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

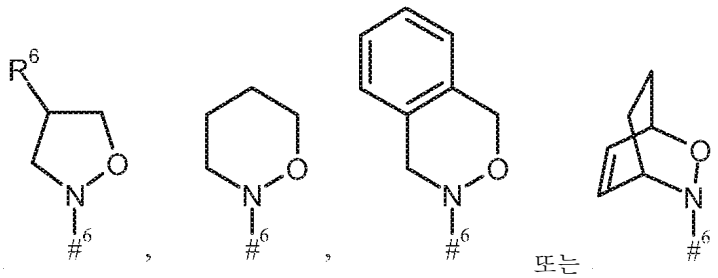


여기서

$\#^4$는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

$\#^5$는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로사이클이고



여기서

$\#^6$은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

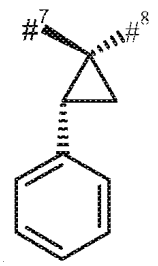
R^6은 수소 또는 하이드록시이고,

R^3은 수소이고,

R^4는 벤질, 4-하이드록시벤질 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R^3 및 R^4는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,



여기서

$\#^7$은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

$\#^8$은 그룹 T^1와의 연결 부위를 표시하고,

T^1은 식 $-C(=O)-OR^7$ 또는 $-C(=O)-NR^8R^9$의 그룹이고,

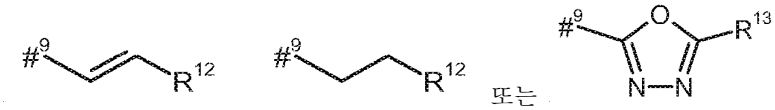
여기서

R^7은 수소, 에틸, tert-부틸, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

R^8은 수소 또는 메틸이고,

R^9는 수소, n-프로필 또는 벤질이고,

R^5는 수소, 메틸 또는 하기 식의 그룹이고,



여기서

$\#^9$는 $-CHCH_2$페닐과의 연결 부위를 표시하고,

R^{12}는 식 $-S(O)_2OH$의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

R^{13}은 페닐이고,

R^{35}는 메틸 또는 하이드록시인

결합제-약물 콘주게이트.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

n은 수 1 내지 10이고,

AK는 AK_2이고,

여기서

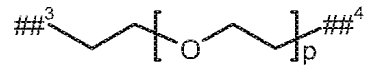
AK_2는 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 6개의 CDR 서열, 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 가변 경쇄 및 가변 중쇄, 또는 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 결합제의 라이신 잔기의 NH 측면 그룹을 통해 그룹 G에 결합되는 항체이고,

G는 카보닐이고,

L^1는 결합이고,

B는 결합이고,

L^2는 선형 (C_3-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,



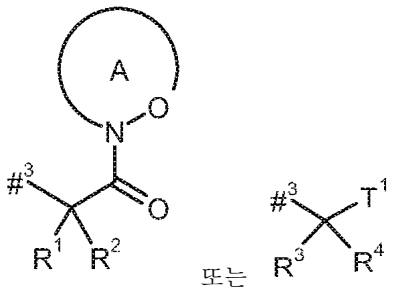
여기서

p는 수 2 또는 3이고,

##[3]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

##[4]는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

D는 하기 식의 그룹이고,



여기서

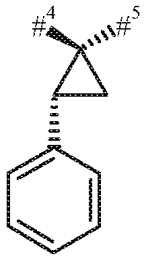
#[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

R[1]은 수소이고,

R[2]는 4-하이드록시벤질 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R[1] 및 R[2]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

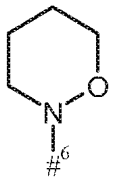


여기서

#[4]는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

#[5]는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로사이클이고



여기서

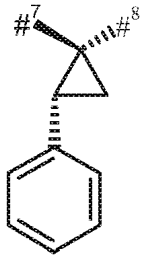
#[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

R[3]은 수소이고,

R^4는 4-하이드록시벤질 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R^3 및 R^4는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,



여기서

$\#^7$은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

$\#^8$은 그룹 T^1와의 연결 부위를 표시하고,

T^1은 식 $-C(=O)-OR^7$ 또는 $-C(=O)-NR^8R^9$의 그룹이고,

여기서

R^7은 수소, 에틸, tert-부틸, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

R^8은 수소이고,

R^9는 수소 또는 벤질이고,

R^{35}은 메틸인

결합제-약물 콘주게이트.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

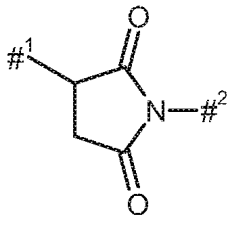
n은 수 1 내지 10이고,

AK는 AK_1이고,

여기서

AK_1은 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 6개의 CDR 서열, 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 가변 경쇄 및 가변 중쇄, 또는 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 결합제의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 항체이고,

G는 하기 식의 그룹이고,



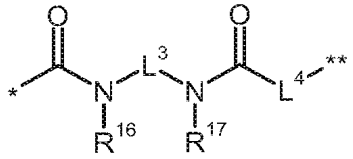
여기서

#1은 결합제의 시스테인 잔기와의 연결 부위를 표시하고,

#^{2}는 그룹 L^{1}와의 연결 부위를 표시하고,

L^{1}은 결합 또는 선형 (C_3-C_5)-알칸디일이고,

B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,



여기서

*은 L^{1}와의 연결 부위를 표시하고,

**은 L^{2}와의 연결 부위를 표시하고,

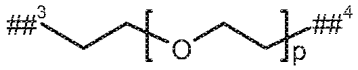
L^{3}은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

L^{4}는 결합이고,

R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

L^{2}는 선형 (C_3-C_5)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,



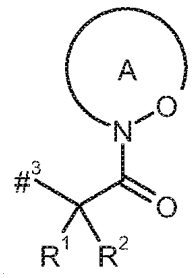
여기서

p는 수 2 또는 3이고,

##^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

##^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

D는 하기 식의 그룹이고,



또는



여기서

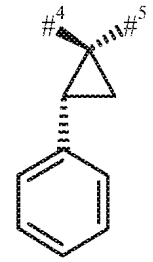
#^{3}은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

R^1은 수소이고,

R^2는 4-하이드록시벤질 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

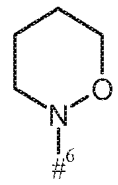


여기서

#4는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

#5는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로사이클이고



여기서

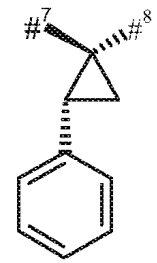
#6은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

R^3은 수소이고,

R^4는 4-하이드록시벤질 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R^3 및 R^4는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,



여기서

#7은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

#[8]은 그룹 T[1]와의 연결 부위를 표시하고,

T[1]은 식 -C(=O)-OR[7] 또는 -C(=O)-NR[8]R[9]의 그룹이고,

여기서

R[7]은 수소, 에틸, tert-부틸, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

R[8]은 수소이고,

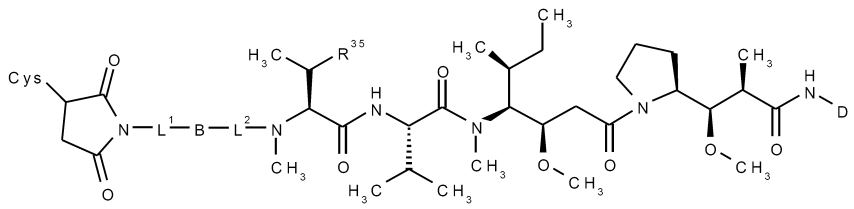
R[9]는 수소 또는 벤질이고,

R[35]은 메틸인

결합제-약물 콘주게이트.

청구항 6

하기 식 (XXXa)의 화합물:



(XXXa)

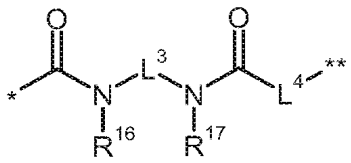
여기서

Cys는 측쇄의 황 원자를 통해 석신이마이드의 탄소 원자에 결합된 시스테인 잔기이고,

L[1]은 결합 또는 선형 (C_1-C_{10})-알칸디일이고,

여기서 (C_1-C_{10})-알칸디일은 메틸, 하이드록시 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 치환될 수 있고,

B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,



여기서

*은 L[1]와의 연결 부위를 표시하고,

**은 L[2]와의 연결 부위를 표시하고,

P는 O 또는 NH이고,

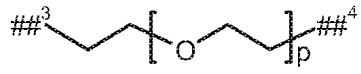
L[3]은 결합 또는 (C_2-C_4)-알칸디일이고,

L[4]는 결합이고,

R[16]은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

R^{17}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

L^2는 선형 (C_2-C_{10})-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,



여기서

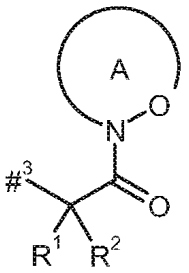
p는 수 2 내지 6이고,

##3은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

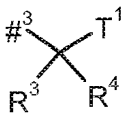
##4는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

여기서 (C_2-C_{10})-알칸디일은 메틸, 하이드록시 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 치환될 수 있고,

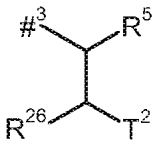
D는 하기 식의 그룹이고,



,



또는



여기서

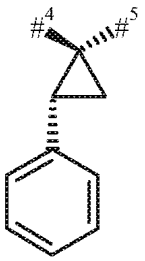
#3은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

R^1는 수소이고,

R^2는 벤질, 4-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

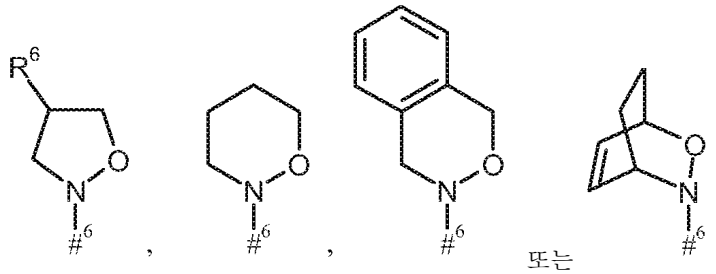


여기서

#4는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

#5는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로사이클이고



또는

여기서

$\#^6$은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

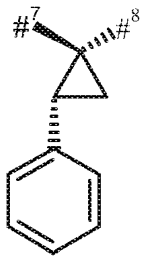
R^6은 수소 또는 하이드록시이고,

R^3은 수소이고,

R^4는 벤질, 1-하이드록시에틸, 4-하이드록시벤질 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R^3 및 R^4는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,



여기서

$\#^7$은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

$\#^8$은 그룹 T^1와의 연결 부위를 표시하고,

T^1은 식 $-C(=O)-OR^7$ 또는 $-C(=O)-NR^8R^9$의 그룹이고,

여기서

R^7은 수소, 에틸, tert-부틸, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

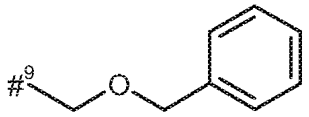
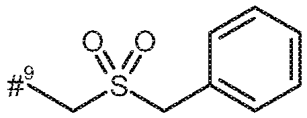
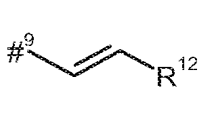
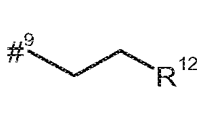
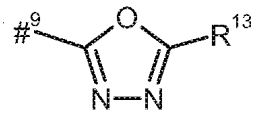
R^8은 수소 또는 메틸이고,

R^9는 수소, n-프로필 또는 벤질이고,

또는

R^8 및 R^9는, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하고,

R^5는 수소, 메틸 또는 하기 식의 그룹이고,





또는


여기서

$\#^9$는 $-CHC(R^{26})-T^2$와의 연결 부위를 표시하고,

R^{12}는 식 $-S(O)_2OH$의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

R^{13}은 페닐이고,

R^{26}은 수소 또는 하이드록시이고,

T^2는 페닐 또는 1H-인돌-3-일이고,

R^{35}는 메틸 또는 하이드록시이다.

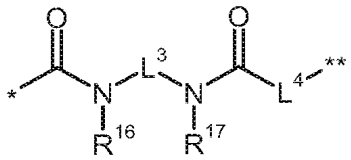
청구항 7

제6항에 있어서,

Cys는 측쇄의 황 원자를 통해 석신이마이드의 탄소 원자를 통해 결합된 시스테인 잔기이고,

L^1은 결합 또는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이고,

B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,



여기서

*은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

**은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

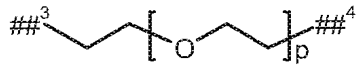
L^3은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

L^4는 결합이고,

R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

L^2는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,



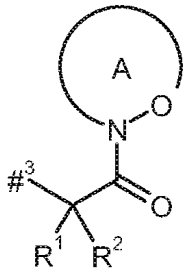
여기서

p는 수 2 또는 3이고,

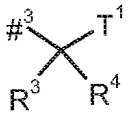
$\#\#^3$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

$\#\#^4$는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

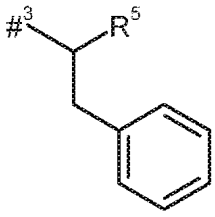
D는 하기 식의 그룹이고,



,



또는



여기서

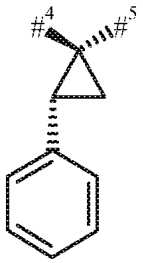
$\#^3$은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

R^1은 수소이고,

R^2는 벤질, 4-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

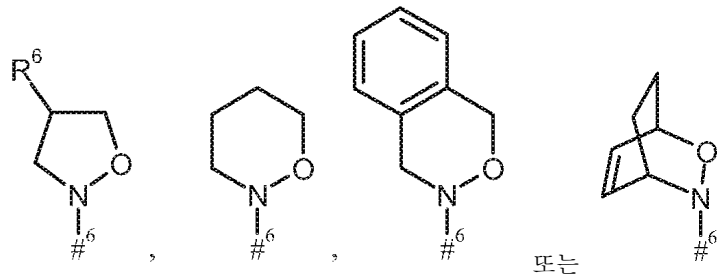


여기서

$\#^4$는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

$\#^5$는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로사이클이고



여기서

#6은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

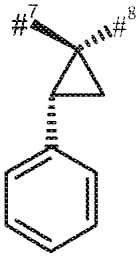
R6은 수소 또는 하이드록시이고,

R3은 수소이고,

R4는 1-하이드록시에틸, 벤질, 4-하이드록시벤질 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R3 및 R4는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,



여기서

#7은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

#8은 그룹 T1와의 연결 부위를 표시하고,

T1은 식 -C(=O)-OR7 또는 -C(=O)-NR8R9의 그룹이고,

여기서

R7은 수소, 에틸, tert-부틸, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

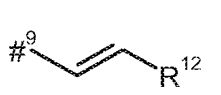
R8은 수소 또는 메틸이고,

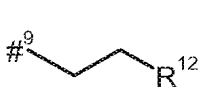
R9는 수소, n-프로필 또는 벤질이고,

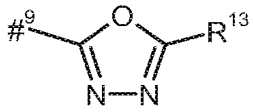
또는

R8 및 R9는, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하고,

R5는 수소, 메틸 또는 하기 식의 그룹이고,



,


또는


여기서

#[9]는 -CHCH$_2$페닐과의 연결 부위를 나타내고,

R[12]는 식 -S(O)$_2$OH의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

R[13]은 페닐이고,

R[35]는 메틸 또는 하이드록시인

화합물.

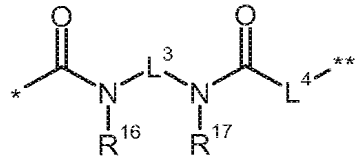
청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서,

Cys는 측쇄의 황 원자를 통해 석신이마이드의 탄소 원자를 통해 결합된 시스테인 잔기이고,

L[1]은 결합 또는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이고,

B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,



여기서

*은 L[1]와의 연결 부위를 표시하고,

**은 L[2]와의 연결 부위를 표시하고,

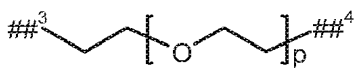
L[3]는 결합이고,

L[4]는 결합이고,

R[16]는 수소 또는 메틸이고,

R[17]는 수소 또는 메틸이고,

L[2]는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,



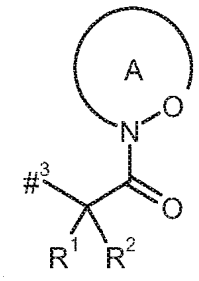
여기서

p는 수 2 또는 3이고,

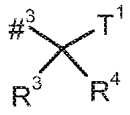
##[3]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

##[4]는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

D는 하기 식의 그룹이고,



또는



여기서

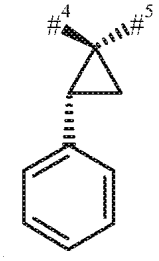
#[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

R[1]은 수소이고,

R[2]는 벤질 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R[1] 및 R[2]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

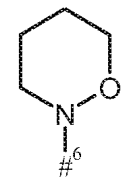


여기서

#[4]는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

#[5]는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로사이클이고,



여기서

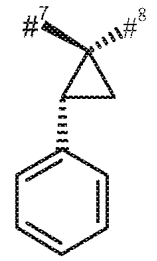
#[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

R[3]은 수소이고,

R[4]는 벤질 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R^3 및 R^4는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,



여기서

$\#^7$은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

$\#^8$은 그룹 T^1와의 연결 부위를 표시하고,

T^1은 식 $-C(=O)-OR^7$ 또는 $-C(=O)-NR^8R^9$의 그룹이고,

여기서

R^7은 수소이고,

R^8은 수소이고,

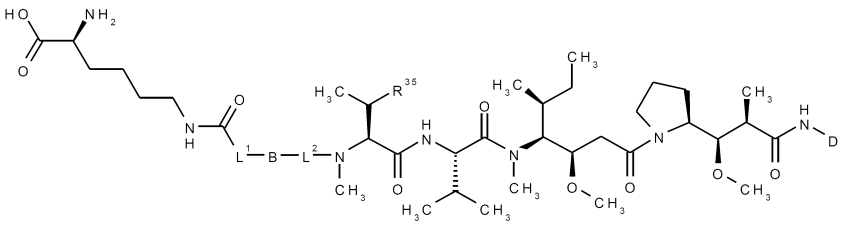
R^9은 수소이고,

R^{35}은 메틸인

화합물.

청구항 9

하기 식 (XXXI)의 화합물:



(XXXI)

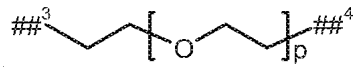
여기서

L^1은 결합 또는 선형 (C_1-C_{10})-알칸디일이고,

여기서 (C_1-C_{10})-알칸디일은 메틸, 하이드록시 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 치환될 수 있고,

B는 결합이고,

L^2는 선형 (C_2-C_{10})-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,



여기서

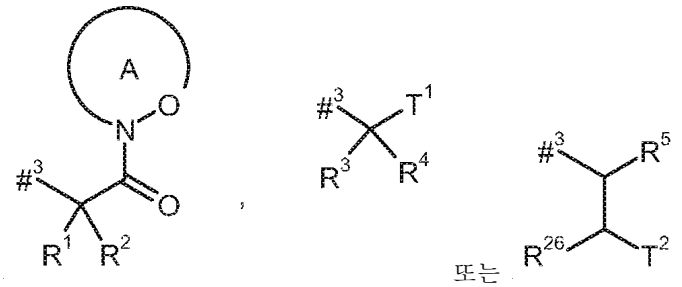
p는 수 2 내지 6이고,

$\#\#^3$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

$\#\#^4$는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

여기서 (C_2-C_{10})-알칸디일은 메틸, 하이드록시 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 치환될 수 있고,

D는 하기 식의 그룹이고,



또는

여기서

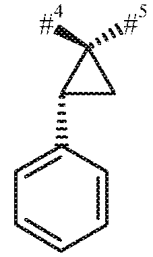
$\#^3$은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

R^1는 수소이고,

R^2는 벤질, 4-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

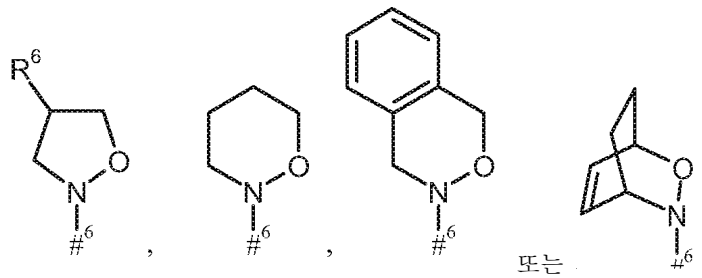


여기서

$\#^4$는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

$\#^5$는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로사이클이고



여기서

#6은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

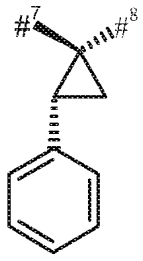
R6은 수소 또는 하이드록시이고,

R3은 수소 또는 메틸이고,

R4는 벤질, 1-하이드록시에틸, 4-하이드록시벤질 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R3 및 R4는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,



여기서

#7은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

#8은 그룹 T1와의 연결 부위를 표시하고,

T1은 식 -C(=O)-OR7 또는 -C(=O)-NR8R9의 그룹이고,

여기서

R7은 수소, 에틸, tert-부틸, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

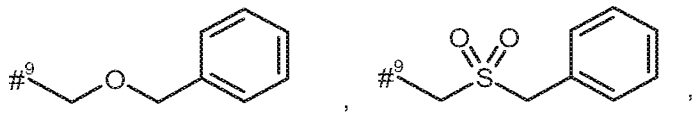
R8은 수소 또는 메틸이고,

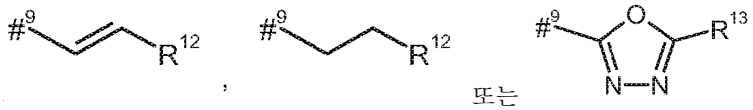
R9는 수소, n-프로필 또는 벤질이고,

또는

R8 및 R9는, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하고,

R5는 수소, 메틸 또는 하기 식의 그룹이고,





또는

$^{\#9}$는 -CHC(R^{26})-T^{2}와의 연결 부위를 표시하고,

R^{12}는 식 $-S(O)_2OH$의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

R^{13}은 페닐이고,

R^{26}은 수소 또는 하이드록시이고,

T^{2}는 페닐 또는 1H-인돌-3-일이고,

R^{35}는 메틸 또는 하이드록시이다.

청구항 10

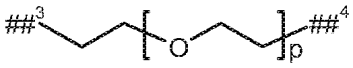
제9항에 있어서,

L^{1}은 결합 또는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이고,

여기서 (C_2-C_6)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

B는 결합이고,

L^{2}는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,



여기서

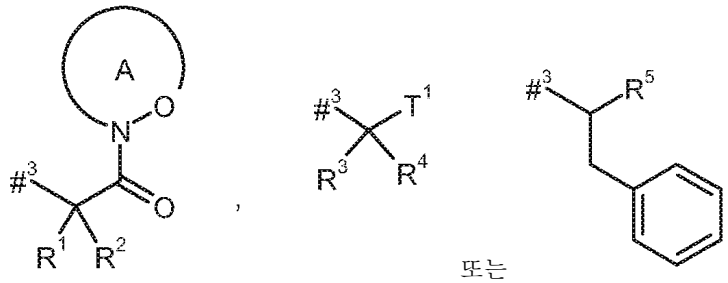
p는 수 2 또는 3이고,

$^{\#\#3}$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

$^{\#\#4}$는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

여기서 (C_2-C_{10})-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

D는 하기 식의 그룹이고,



또는

여기서

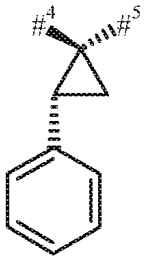
$^{\#3}$은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

R^{1}은 수소이고,

R^2는 벤질, 4-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

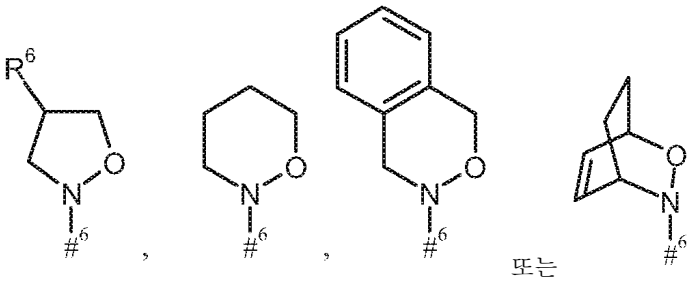


여기서

$\#^4$는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

$\#^5$는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로사이클이고



여기서

$\#^6$은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

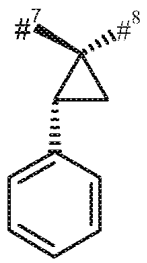
R^6은 수소 또는 하이드록시이고,

R^3은 수소이고,

R^4는 1-하이드록시에틸, 벤질, 4-하이드록시벤질 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R^3 및 R^4는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,



여기서

#[7]은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

#[8]은 그룹 T[1]와의 연결 부위를 표시하고,

T[1]은 식 -C(=O)-OR[7] 또는 -C(=O)-NR[8]R[9]의 그룹이고,

여기서

R[7]은 수소, 에틸, tert-부틸, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

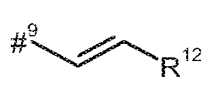
R[8]는 수소 또는 메틸이고,

R[9]는 수소, n-프로필 또는 벤질이고,

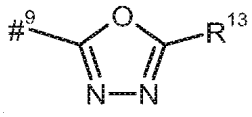
또는

R[8] 및 R[9]는, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하고,

R[5]는 수소, 메틸 또는 하기 식의 그룹이고,



,


또는


여기서

#[9]는 -CHCH$_2$페닐과의 연결 부위를 표시하고,

R[12]는 식 -S(O)$_2$OH의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

R[13]은 페닐이고,

R[35]는 메틸 또는 하이드록시인

화합물.

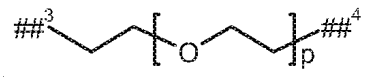
청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서,

L[1]는 결합이고,

B는 결합이고,

L[2]는 선형 (C$_2$-C$_6$)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,



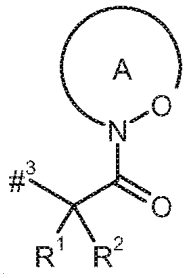
여기서

p는 수 2 또는 3이고,

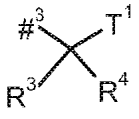
##[3]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

##[4]는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

D는 하기 식의 그룹이고,



또는



여기서

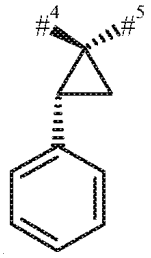
#[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

R[1]은 수소이고,

R[2]는 벤질 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R[1] 및 R[2]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

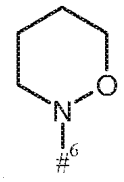


여기서

#[4]는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

#[5]는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로사이클이고



여기서

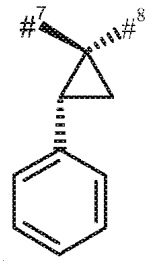
#[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

R[3]은 수소이고,

R[4]는 벤질 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R[3] 및 R[4]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,



여기서

#^{7}은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

#^{8}은 그룹 T^{1}와의 연결 부위를 표시하고,

T^{1}은 식 -C(=O)-OR^{7} 또는 -C(=O)-$NR^{8}R^{9}$의 그룹이고,

여기서

R^{7}은 수소이고,

R^{8}은 수소이고,

R^{9}은 수소이고,

R^{35}은 메틸인

화합물.

청구항 12

제6항, 제7항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 그룹으로부터 선택된 화합물:

N-[6-(3-{[(2R)-2-아미노-2-카복시에틸]설파닐}-2,5-디옥소피롤리딘-1-일)헥실]-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S)-1-카복시-2-(1H-인돌-3-일)에틸]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드,

N-[6-(3-{[(2R)-2-아미노-2-카복시에틸]설파닐}-2,5-디옥소피롤리딘-1-일)헥실]-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드,

N-(6-{[(5S)-5-아미노-5-카복시펜틸]아미노}-6-옥소헥실)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트, 및

N-(6-{[(5S)-5-아미노-5-카복시펜틸]아미노}-6-옥소헥실)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S)-1-카복시-2-(1H-인돌-3-일)에틸]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드.

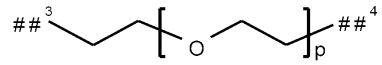
청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서,

L^{1}는 결합이고,

B는 결합이고,

L^2는 선형 (C_3-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,



여기서

p는 수 2 또는 3이고,

$\#\#^3$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

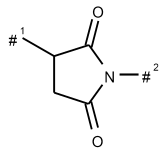
$\#\#^4$는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하는

결합제-약물 콘주게이트.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서,

G는 하기 식의 그룹이고,



여기서

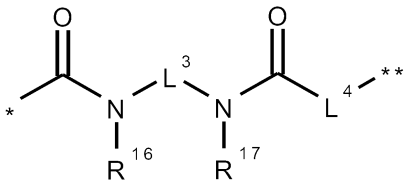
$\#^1$은 결합제의 시스테인 잔기와의 연결 부위를 표시하고,

$\#^2$는 그룹 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

L^1은 선형 (C_3-C_5)-알칸디일이고,

여기서 (C_3-C_5)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,



여기서

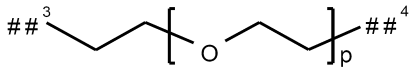
*은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

**은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

L^3은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

L^4는 결합이고,

L^2는 선형 (C_3-C_5)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,



여기서

p는 수 2 또는 3이고,

##^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

##^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하는

결합제-약물 콘주게이트.

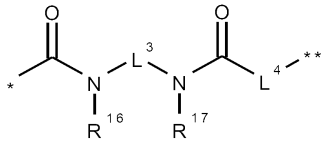
청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서,

L^1은 선형 (C_3-C_5)-알칸디일이고,

여기서 (C_3-C_5)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

B는 하기 식의 그룹이고,



여기서

*은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

**은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

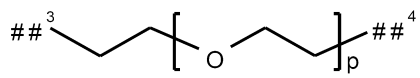
L^3은 결합이고,

L^4는 결합이고,

R^{16}은 수소이고,

R^{17}은 수소이고,

L^2는 선형 (C_3-C_5)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,



여기서

p는 수 2 또는 3이고,

##^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

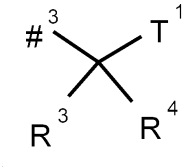
##[4]는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하는

결합제-약물 콘주게이트.

청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서,

D는 하기 식의 그룹이고,



여기서

#[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

R[3]은 수소이고,

R[4]는 4-하이드록시벤질 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

T[1]은 식 -C(=O)-OR[7] 또는 -C(=O)-NR[8]R[9]의 그룹이고,

여기서

R[7]은 수소이고,

R[8]은 수소이고,

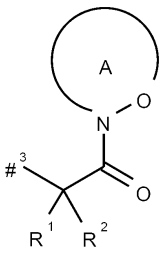
R[9]는 수소인

결합제-약물 콘주게이트.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서,

D는 하기 식의 그룹이고,



여기서

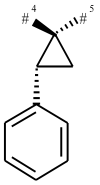
#[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

R[1]는 수소이고,

R[2]는 벤질, 4-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

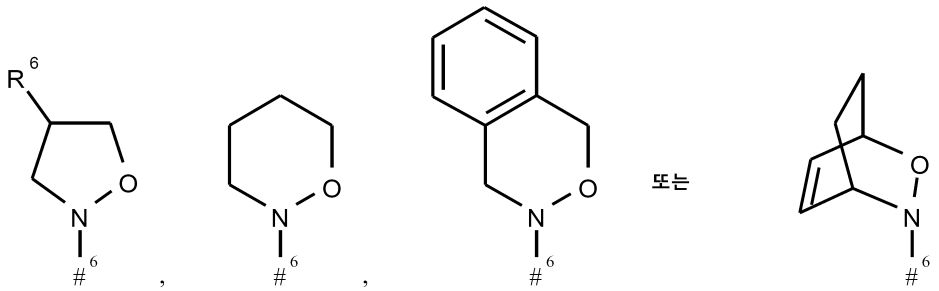


여기서

$\#^4$는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

$\#^5$는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로사이클이고



여기서

$\#^6$은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

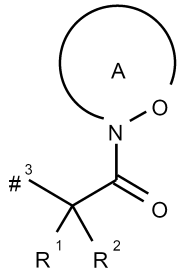
R^6은 수소 또는 하이드록시인

결합제-약물 콘주게이트.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서,

D는 하기 식의 그룹이고,



여기서

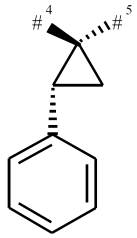
$\#^3$은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

R^1는 수소이고,

R^2는 벤질, 4-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

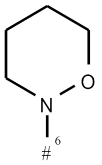


여기서

$\#^4$는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

$\#^5$는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 헤테로사이클이고



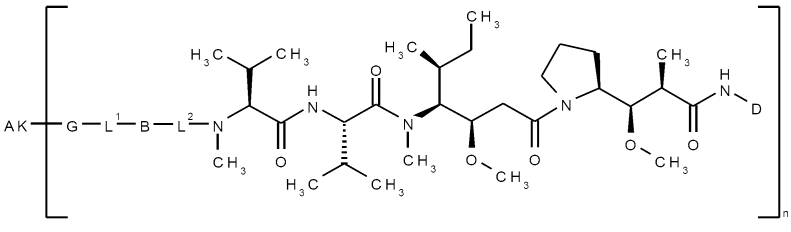
여기서

$\#^6$은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하는 것인

결합제-약물 콘주게이트.

청구항 19

하기 일반식 (I)의 결합제-약물 콘주게이트:



(I)

여기서

n은 수 1 내지 50이고,

AK는 AK_1 또는 AK_2이고,

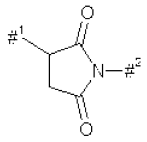
여기서

AK_1는 C4.4a에 결합하는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고, 항체 또는 항원 결합 항체 단편의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되고,

AK_2는 C4.4a에 결합하는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고, 항체 또는 항원 결합 항체 단편의 시스테인 잔기의 질소 원자를 통해 그룹 G에 결합되고,

G는,

AK = AK_1일 때, 하기 식의 그룹이고,



여기서

$\#^1$은 결합제의 황 원자와의 연결 부위를 표시하고,

$\#^2$는 그룹 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

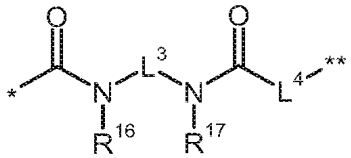
또는

AK = AK_2일 때, G는 카보닐이고,

L^1은 결합 또는 선형 (C_1-C_{10})-알칸디일이고,

여기서 (C_1-C_{10})-알칸디일은 1 내지 4개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,



여기서

*은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

**은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

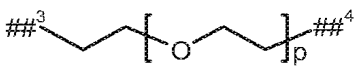
L^3은 결합 또는 (C_2-C_4)-알칸디일이고,

L^4는 결합이고,

R^{16}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

R^{17}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

L^2는 선형 (C_2-C_{10})-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,



여기서

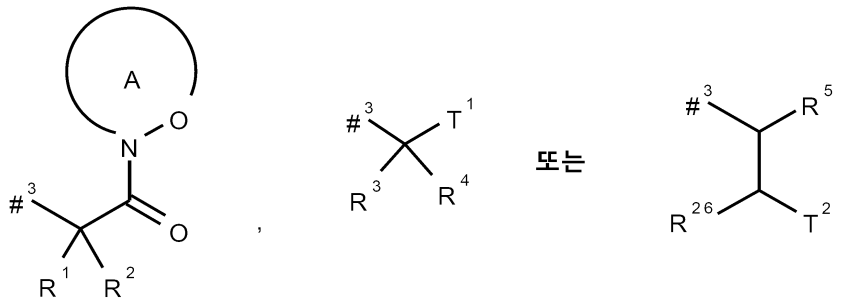
p는 수 2 내지 6이고,

$\#\#^3$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

$\#\#^4$는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

여기서 (C_2-C_{10})-알칸디일은 1 내지 4개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

D는 하기 식의 그룹이고,



여기서

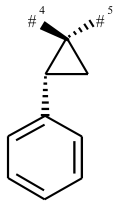
#[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

R[1]은 수소이고,

R[2]는 벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R[1] 및 R[2]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

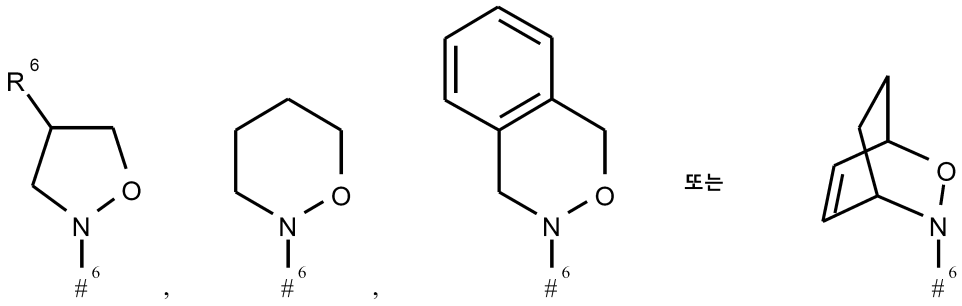


여기서

#[4]는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

#[5]는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로사이클이고



여기서

#[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

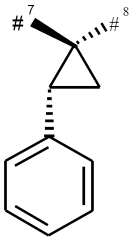
R[6]은 수소 또는 하이드록시이고,

R^3은 수소이고,

R^4는 1-하이드록시에틸, 벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R^3 및 R^4는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,



여기서

$\#^7$은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

$\#^8$은 그룹 T^1와의 연결 부위를 표시하고,

T^1은 식 $-C(=O)-OR^7$ 또는 $-C(=O)-NR^8R^9$의 그룹이고,

여기서

R^7은 수소, 에틸, tert-부틸, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

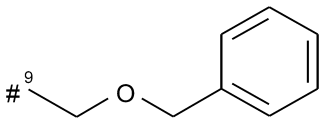
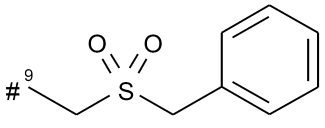
R^8은 수소 또는 메틸이고,

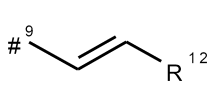
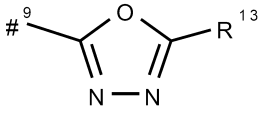
R^9는 수소, n-프로필 또는 벤질이고,

또는

R^8 및 R^9는, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하고,

R^5는 수소, 메틸 또는 하기 식의 그룹이고,


,

,


또는


여기서

$\#^9$는 $-CHC(R^{26})-T^2$와의 연결 부위를 표시하고,

R^{12}는 식 $-S(O)_2OH$의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

R^{13}은 페닐이고,

R^{26}은 수소 또는 하이드록시이고,

T^{2}는 페닐 또는 1H-인돌-3-일인

결합제-약물 콘주게이트.

청구항 20

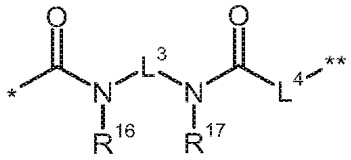
제19항에 있어서,

n은 수 1 내지 20이고,

L^{1}은 결합 또는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이고,

여기서 (C_2-C_6)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,



여기서

*은 L^{1}와의 연결 부위를 표시하고,

**은 L^{2}와의 연결 부위를 표시하고,

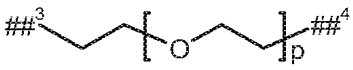
L^{3}은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

L^{4}는 결합이고,

R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

L^{2}는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,



여기서

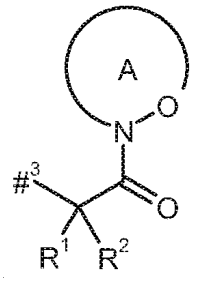
p는 수 2 내지 6이고,

^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

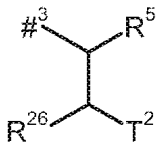
##^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

여기서 (C_2-C_6)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

D는 하기 식의 그룹이고,



,

또는

여기서

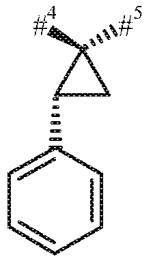
#[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

R[1]은 수소이고,

R[2]는 벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R[1] 및 R[2]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

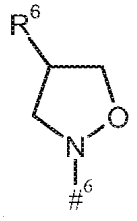


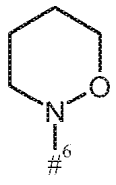
여기서

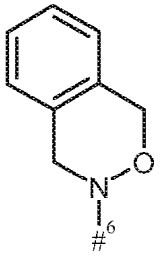
#[4]는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

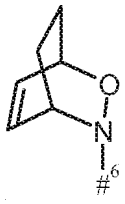
#[5]는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로사이클이고



,


,


또는


여기서

#[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

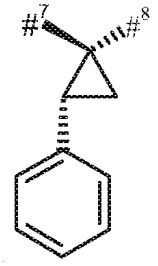
R[6]은 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시이고,

R[3]은 수소이고,

R[4]는 1-하이드록시에틸, 벤질 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R^3 및 R^4는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,



여기서

$\#^7$은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

$\#^8$은 그룹 T^1와의 연결 부위를 표시하고,

T^1은 식 $-C(=O)-OR^7$ 또는 $-C(=O)-NR^8R^9$의 그룹이고,

여기서

R^7은 수소, 에틸, tert-부틸, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

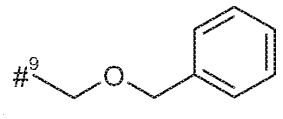
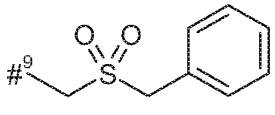
R^8은 수소 또는 메틸이고,

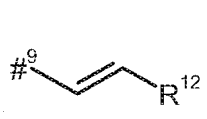
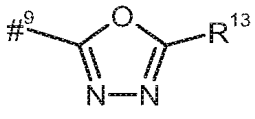
R^9는 수소, n-프로필 또는 벤질이고,

또는

R^8 및 R^9는, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하고,

R^5는 수소, 메틸 또는 하기 식의 그룹이고,


,

,



또는

여기서

$\#^9$는 $-CHC(R^{26})-T^2$와의 연결 부위를 표시하고,

R^{12}는 식 $-S(O)_2OH$의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

R^{13}은 페닐이고,

R^{26}은 수소 또는 하이드록시이고,

T^2는 페닐 또는 1H-인돌-3-일인

결합제-약물 콘주게이트.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서,

n은 수 1 내지 10이고,

AK는 AK_1 또는 AK_2이고,

여기서

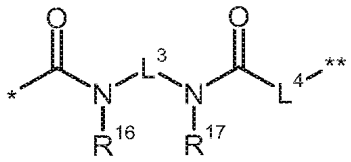
AK_1은 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 6개의 CDR 서열, 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 가변 경쇄 및 가변 중쇄, 또는 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 결합제의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 항체이고,

AK_2는 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 6개의 CDR 서열, 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 가변 경쇄 및 가변 중쇄, 또는 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 결합제의 라이신 잔기의 NH 측면 그룹을 통해 그룹 G에 결합되는 항체이고,

L^1은 결합 또는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이고,

여기서 (C_2-C_6)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,



여기서

*은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

**은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

L^3은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

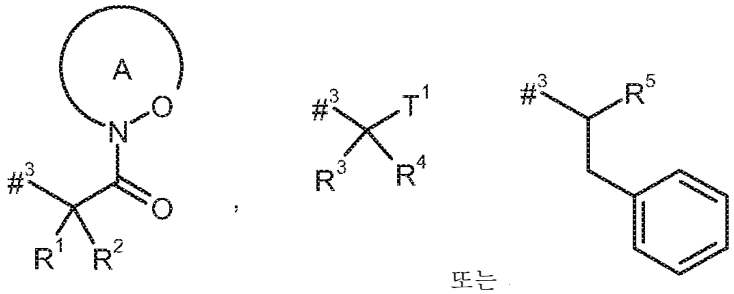
L^4는 결합이고,

R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

L^2는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이고,

D는 하기 식의 그룹이고,



또는

여기서

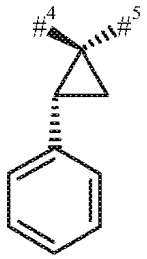
#[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

R[1]은 수소이고,

R[2]는 벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R[1] 및 R[2]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

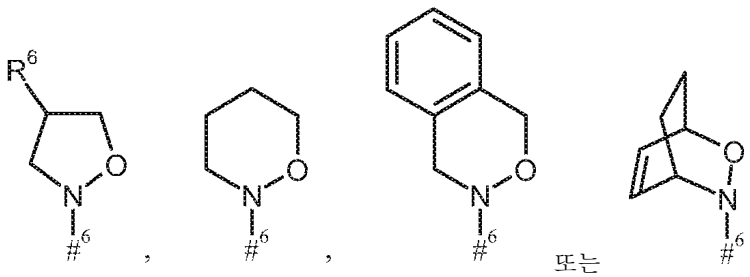


여기서

#[4]은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

#[5]는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로사이클이고



여기서

#[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

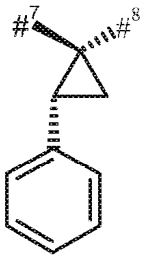
R[6]은 수소 또는 하이드록시이고,

R[3]은 수소이고,

R[4]는 벤질 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

또는

R[3] 및 R[4]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1S,2R)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,



여기서

#[7]은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

#[8]은 그룹 T[1]와의 연결 부위를 표시하고,

T[1]은 식 -C(=O)-OR[7] 또는 -C(=O)-NR[8]R[9]의 그룹이고,

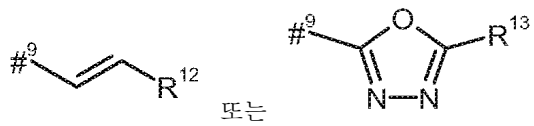
여기서

R[7]은 수소, 에틸, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

R[8]은 수소 또는 메틸이고,

R[9]는 수소, n-프로필 또는 벤질이고,

R[5]는 수소 또는 하기 식의 그룹이고,



여기서

#[9]는 -$CHCH_2$-페닐과의 연결 부위를 표시하고,

R[12]는 식 -$S(O)_2OH$의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고 ,

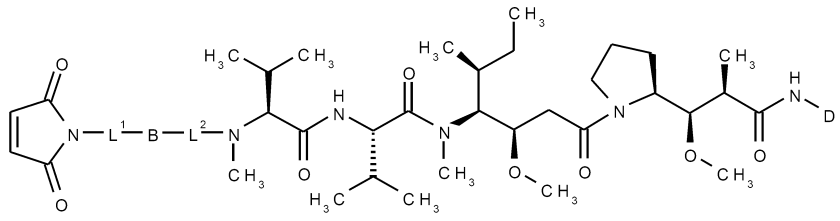
R[13]은 페닐인

결합제-약물 콘주게이트.

청구항 22

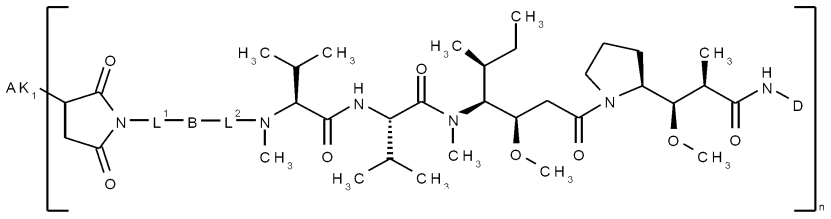
제19항 또는 제20항에 따른 일반식 (I)의 화합물의 제조 방법이며, 완충액 중 결합제의 용액이

[A] 적당한 환원제와 혼합되고, 차후에 식 (II)



(II)

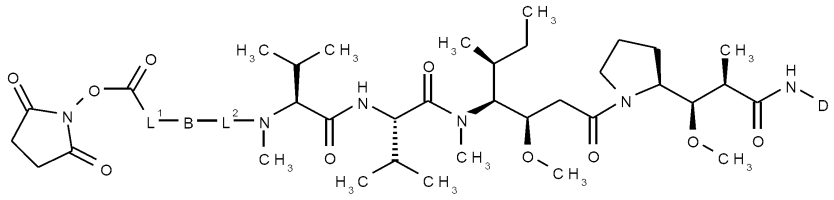
(여기서 D, L^1, B 및 L^2 각각은 제19항 또는 제20항에서 표시된 정의를 가짐)의 화합물과 반응되어 식 (I-A)



(I-A)

(여기서 n, AK_1, D, L^1, B 및 L^2 각각은 제19항 또는 제20항에서 표시된 정의를 가짐)의 화합물을 얻거나, 또는

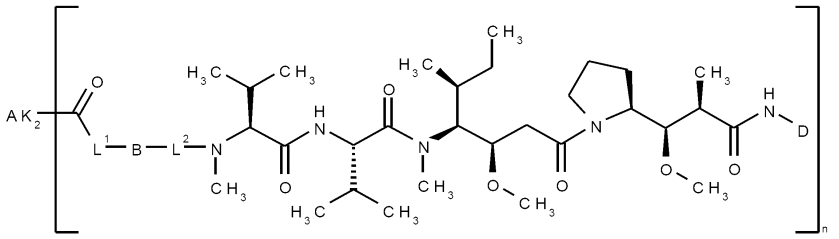
[B] 식 (III)의 화합물:



(III)

(여기서 D, L^1, B 및 L^2 각각은 제19항 또는 제20항에서 표시된 정의를 가짐),

과 반응되어 식 (I-B)



(I-B)

(여기서 n, AK_2, D, L^1, B 및 L^2 각각은 제19항 또는 제20항에서 표시된 정의를 가짐)의 화합물을 얻는 것

을 특징으로 하는 방법.

청구항 23

제22항에 따른 방법으로 제조된 화합물이며, AK_1 및 AK_2가 항체 B01-3, B01-10 또는 D02-6의 6개의 CDR 서열, 항체 B01-3, B01-10 또는 D02-6의 가변 경쇄 및 가변 중쇄, 또는 항체 B01-3, B01-10 또는 D02-6의 경쇄 및 중쇄를 포함하는 항체인 화합물.

청구항 24

제1항, 제2항, 제19항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 항원 결합 항체 단편이 C4.4a와의 결합 후에 C4.4a를 발현하는 세포에 의해 내면화되는 것인 결합제-약물 콘주게이트.

청구항 25

제1항, 제2항, 제19항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 항원 결합 항체 단편이 모노클로날

항체인 결합제-약물 콘주게이트.

청구항 26

제1항, 제2항, 제19항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 항원 결합 항체 단편이 인간, 인간화 또는 키메라 항체인 결합제-약물 콘주게이트.

청구항 27

제1항, 제2항, 제19항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 항원 결합 항체 단편이 온전한 또는 변형된 온전한 항체인 결합제-약물 콘주게이트.

청구항 28

제1항, 제2항, 제19항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 항원 결합 항체 단편이 IgG 클래스의 항체인 결합제-약물 콘주게이트.

청구항 29

제1항, 제2항, 제19항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 항원 결합 항체 단편이 C4.4a의 S1 도메인 (서열번호: 1의 아미노산 위치 1-85)에 결합하는 것인 결합제-약물 콘주게이트.

청구항 30

제1항, 제2항, 제19항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 항원 결합 항체 단편이 C4.4a에 특이적으로 결합하는 것인 결합제-약물 콘주게이트.

청구항 31

제1항, 제2항, 제19항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 항원 결합 항체 단편이 C4.4a와의 결합에 대해 항체 M31-B01 및 항체 M20-D02-S-A 중 하나 이상과 경쟁하는 항-C4.4a 항체 또는 항원 결합 항체 단편인 결합제-약물 콘주게이트.

청구항 32

제1항, 제2항, 제19항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 항원 결합 항체 단편이 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것인 결합제-약물 콘주게이트:

서열번호: 81로 나타낸 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 82로 나타낸 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (B01-7),

서열번호: 33으로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 29로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (M31-B01),

서열번호: 34로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 30으로 나타낸 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (M20-D02 S-A),

서열번호: 35로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 31로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (M60-G03),

서열번호: 36으로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 32로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (M36-H02),

서열번호: 51로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 52로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (B01-3),

서열번호: 61로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 62로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (B01-5),

서열번호: 71로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 72로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (B01-7),

서열번호: 91로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 92로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (B01-12),

서열번호: 101로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 102로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (D02-4),

서열번호: 111로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 112로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (D02-6),

서열번호: 121로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 122로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (D02-7),

서열번호: 131로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 132로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (D02-11), 및

서열번호: 141로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 142로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (D02-13).

청구항 33

제1항, 제2항, 제19항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 항원 결합 항체 단편이 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것인 결합제-약물 콘주게이트:

서열번호: 346으로 나타낸 경쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 347로 나타내는 중쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (M31-B01),

서열번호: 352로 나타내는 경쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 353으로 나타내는 중쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (B01-3),

서열번호: 364로 나타내는 경쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 365로 나타내는 중쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (B01-10), 및

서열번호: 382로 나타내는 경쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 383으로 나타내는 중쇄의 아미노산 서열 (D02-6).

청구항 34

제1항, 제2항, 제6항, 제7항, 제9항, 제10항, 제19항 및 제20항 중 어느 한 항에 따른 결합제-약물 콘주게이트 또는 화합물을, 불활성이고 비-독성이며 약제학적으로 적당한 부형제와 병용하여 포함하는 조성물.

청구항 35

제1항, 제2항, 제6항, 제7항, 제9항, 제10항, 제19항 및 제20항 중 어느 한 항에 따른 결합제-약물 콘주게이트 또는 화합물을, 하나 이상의 항-과증식의 세포정지성 또는 세포독성 물질과 병용하여 포함하는 조성물.

청구항 36

제34항에 있어서, 과증식 및 혈관신생 질환 중 하나 이상의 치료 또는 예방을 위한 조성물.

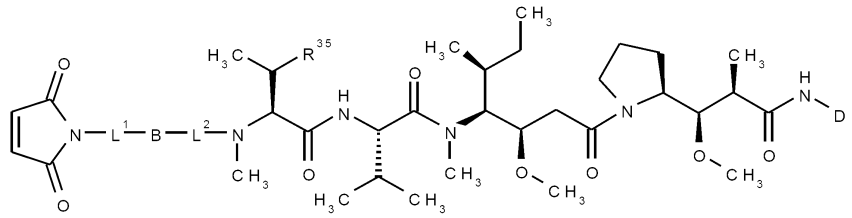
청구항 37

제35항에 있어서, 과증식 및 혈관신생 질환 중 하나 이상의 치료 또는 예방을 위한 조성물.

청구항 38

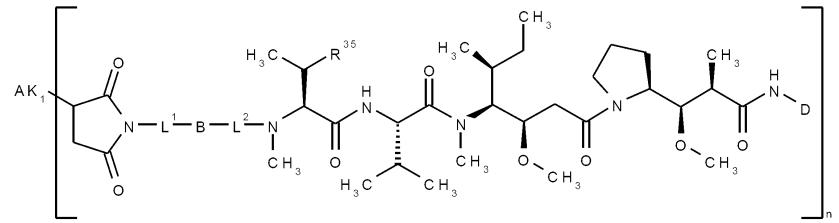
제1항 또는 제2항에 따른 일반식 (Ia)의 화합물의 제조 방법이며, 완충액 중 결합제의 용액이

[A] 적당한 환원제와 혼합되고, 차후에 식 (IIa)



(IIa)

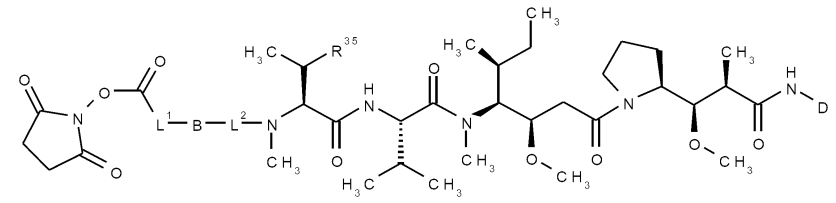
(여기서 D, L^1, B, L^2 및 R^{35} 각각은 제1항 또는 제2항에서 표시된 정의를 가짐)의 화합물과 반응되어 식 (Ia-A)



(Ia-A)

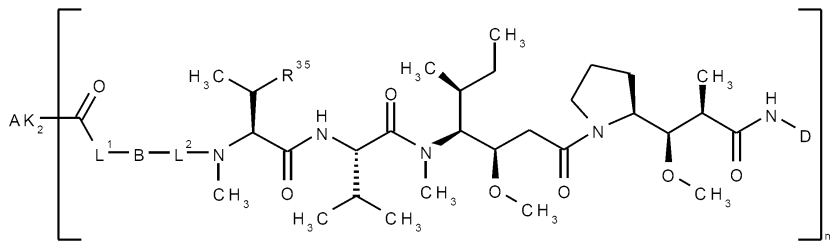
(여기서 n, AK_1, D, L^1, B, L^2 및 R^{35} 각각은 제1항 또는 제2항에서 표시된 정의를 가짐)의 화합물을 얻거나, 또는

[B] 식 (IIIa)



(IIIa)

(여기서 D, L^1, B, L^2 및 R^{35} 각각은 제1항 또는 제2항에서 표시된 정의를 가짐)의 화합물과 반응되어 식 (Ia-B)



(Ia-B)

(여기서 n, AK_2, D, L^1, B, L^2 및 R^{35} 각각은 제1항 또는 제2항에서 표시된 정의를 가짐)의 화합물을 얻는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 39

제22항에 있어서, 환원제가 디티오트레이톨 또는 트리스(2-카복시에틸)포스핀 하이드로클로라이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

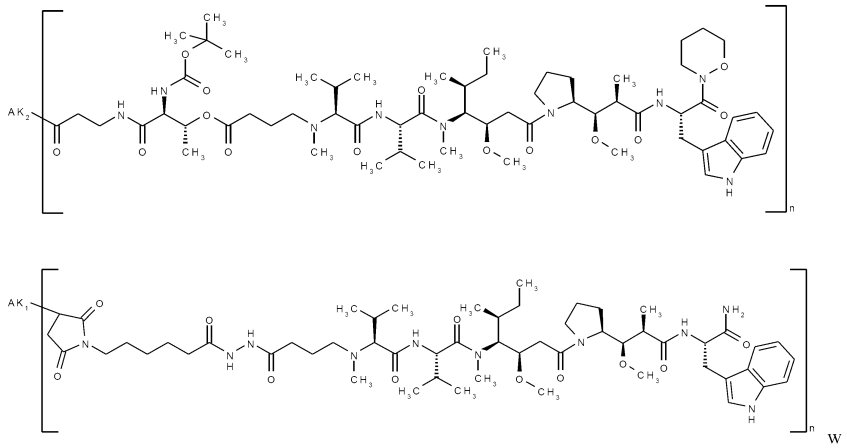
청구항 40

제38항에 있어서, 환원제가 디티오트레이톨 또는 트리스(2-카복시에틸)포스핀 하이드로클로라이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 41

하기 화합물로부터 선택된 결합제-약물 콘주게이트:





여기서 각 경우에

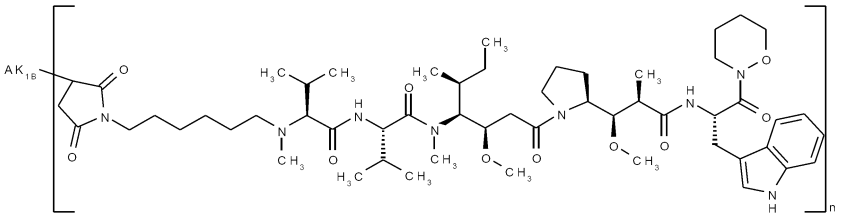
n은 수 2 내지 8이고,

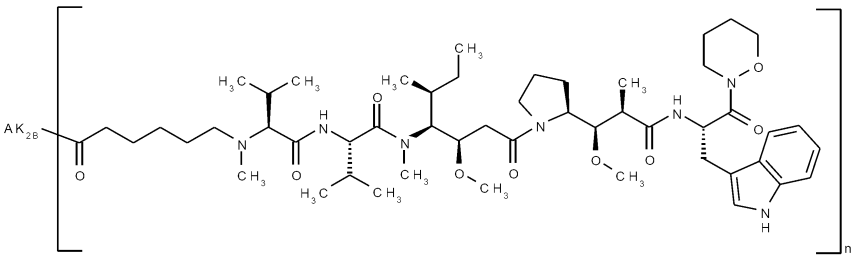
AK_1은 C4.4a에 결합하고 시스테인 잔기를 통해 독성기-링커 단위에 결합되는 인간 또는 인간화 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고,

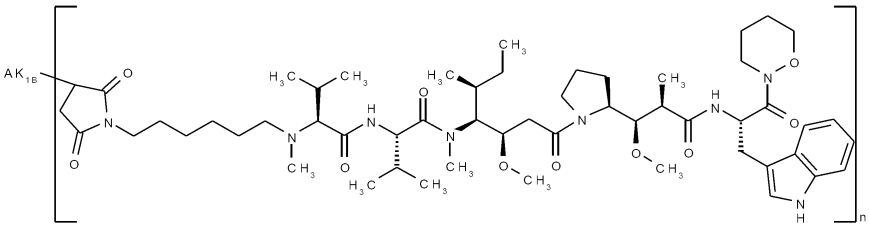
AK_2는 C4.4a에 결합하고 라이신 잔기를 통해 독성기-링커 단위에 결합되는 인간 또는 인간화 항체 또는 항원 결합 항체 단편이다.

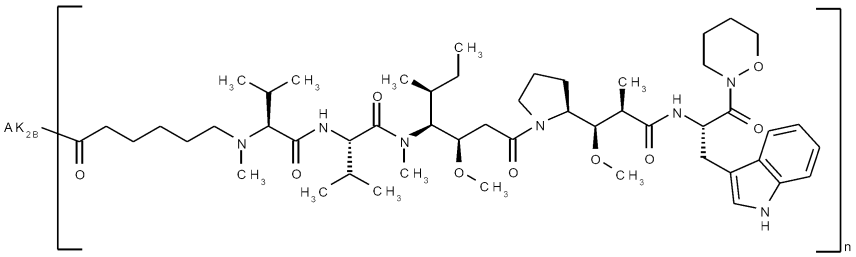
청구항 42

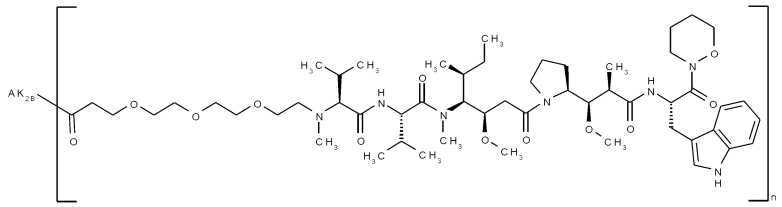
하기 화합물로부터 선택된 결합제-약물 콘주게이트:

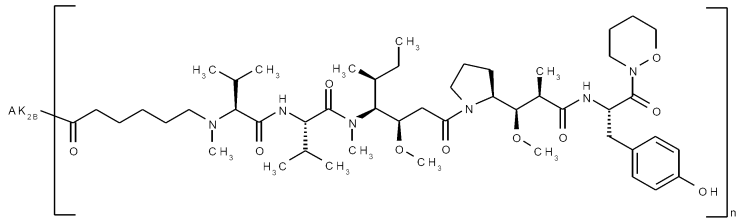


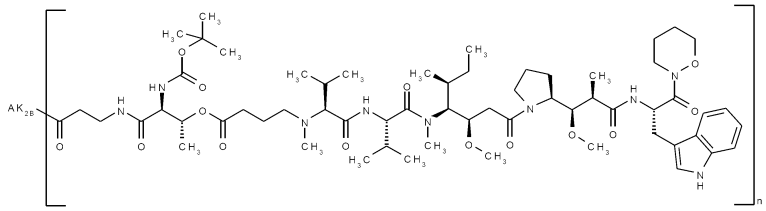


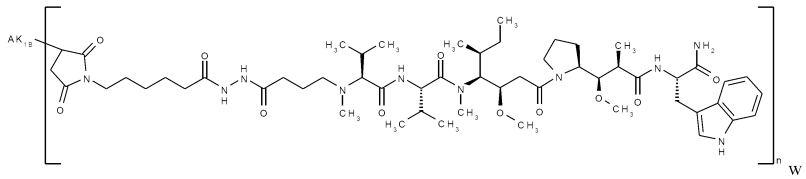












여기서 각 경우에

n은 수 2 내지 8이고,

AK_{1B} 및 AK_{2B}는 항-C4.4a 항체 B01-3이다.

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본원은 표적 C4.4a에 대항하여 지향된 N,N-디알킬아우리스타틴의 신규 결합제-약물 콘주게이트 (ADC), 이들 ADC의 활성형 대사물, 이들 ADC를 제조하는 방법, 병을 치료 및/또는 예방하기 위한 이들 ADC의 용도, 및 또한 병, 더욱 특히 과증식 및/또는 혈관신생 질환 예를 들면, 암 질환의 치료 및/또는 예방하기 위한 약제를 생산하기 위한 이들 ADC의 용도에 관한 것이다. 그와 같은 치료는 단일요법으로서 또는 그 밖에 다른 약제 또는 추가 치료법과 병용하여 실시될 수 있다.

배 경 기 술

[0002] 암 질환은 다양한 조직에서 제어되지 않는 세포 성장의 결과이다. 많은 경우에 신규 세포는 현존하는 조직 (침입성 성장)에 침투하거나, 떨어진 기관에 전이된다. 암 질환은 다양한 기관에서 생기고, 병은 조직-특이적 방식으로 종종 진행한다. 따라서 명칭 "암 질환"은 일반 용어로서 따라서 상이한 기관, 조직 및 세포 유형의 규정된 질환의 큰 그룹을 묘사한다.

[0003] 초기 단계 종양은 수술 및 방사선치료법에 의해 제거될 수 있다. 전이된 종양은 일반적으로 단지 화학요법제에 의한 주어진 완화 요법일 수 있다. 그 경우의 목적은 삶의 질을 개선하고 잔여 수명을 연장하는 최적의 조합을 달성하는 것이다.

[0004] 현재 비경구로 투여된 대다수의 화학요법제는 종종 종양 조직 또는 종양 세포에서 표적 지향적이지 않지만, 대신에, 그것의 전신 투여의 경과로서, 신체 내에 비-특이적으로 분포되고, 따라서 건강한 세포, 조직 및 기관에서 바람직하지 않는 노출 위치를 포함하고, 예를 들면 이는 원치않는 부작용 및 심지어 일반적인 독성의 심각한 효과가 생길 수 있는데, 그 다음 이것은 약물의 치료적으로 유용한 용량 범위를 크게 제한하거나, 약물처치의 완전한 중단을 필요로 하게 된다.

[0005] 한편으로 종양 세포 또는 즉각적으로 주변 조직에서 이들 화학요법에의 개선된 및 선택적 이용가능성, 및 효과의 연관된 증가, 및 다른 한편으로 독성 부작용의 최소화는 따라서 신규 화학요법제의 발달에서 여러 해 동안 초점이었다. 많은 시도가 약물을 표적 세포에서 도입하는 효율적인 방법을 개발하기 위해 현재까지 행해졌다. 예를 들면 약물 및 세포내 표적 사이의 회합 및 약물의 인접한 세포로의 세포간 분포의 최소화는, 예를 들면, 그럼에도 불구하고 계속 어려운 문제로 되어 있다.

[0006] 모노클로날 항체는, 예를 들면, 종양 조직 및 종양 세포의 표적-지향적 어드레싱에 적당하다. 암 질환의 임상 치료에 대한 그와 같은 항체의 유의성은 트라스투주맙 (헤르셉틴), 리툭시맙 (리툭산), 세툭시맙 (에르비툭스) 및 베바시주맙 (아바스틴)와 같은 제제의 활성을 기반으로 하여 최근에 상당한 일반적인 증가를 보여주었고, 그 제제들은 개별적인, 특이적 종양 질환에 요법에 대해 줄곧 승인되었다 [참조 예를 들면 G. P. Adams 및 L. M. Weiner, *Nat. Biotechnol.* 23, 1147-1157 (2005)]. 결과적으로 또한 소위 면역콘주게이트 예를 들면, 상기 언급된 ADC에서 관심이 현저히 증가되었고, 여기서 종양-연관 항원에 대항하는 관련 내재화 항체는 세포독성 약물에 대한 결합 단위("링커")를 통해 공유결합된다. ADC의 종양 세포로의 도입 및 콘주게이트의 차후의 절단 다음에, 세포독성 약물 자체 또는 세포독성 약물로부터 형성된 세포 독성을 활성을 갖는 또 하나의 대사물은 종양 세포 내에 방출되고, 여기서 직접적으로 및 선택적으로 그것의 효과를 발달시킬 수 있다. 이런 식으로 암 질환

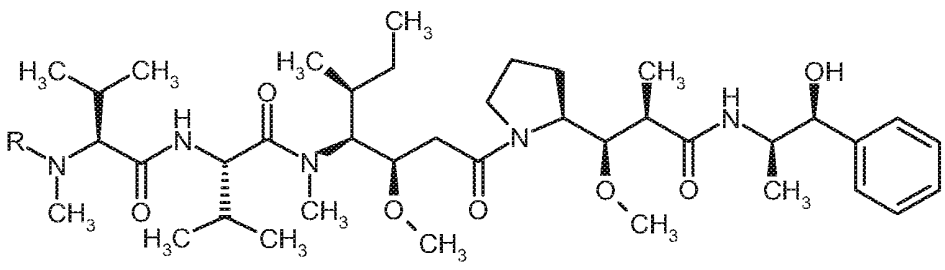
의 종래의 화학요법과 비교하여 정상 조직에 대한 손상이 유의미하게 더 근접한 제한 내에 유지될 수 있다 [참조 예를 들면 J. M. Lam-bert, *Curr. Opin. Pharma-col.* 5, 543-549 (2005); A. M. Wu 및 P. D. Senter, *Nat. Biotechnol.* 23, 1137-1146 (2005); P. D. Senter, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 13, 235-244 (2009); L. Ducry 및 B. Stump, *Bioconjugate Chem.* 21, 5-13 (2010)].

[0007] 항체 대신에, 또한 소분자 약물 구체로부의 결합제가 특이적 표적 위치 ("표적"), 예컨대 수용체에 선택적으로 결합하는 결합제로서 사용될 수 있다 [참조 예를 들면 E. Ruoslahti 등, *Science* 279, 377-380 (1998); D. Karkan 등, PLoS ONE 3 (6), e2469 (June 25, 2008)]. 약물의 방출에 대해 리간드와 약물 사이의 규정된 절단 지점을 나타내는 세포독성 약물 및 관련 리간드의 콘주게이트가 또한 공지되어 있다. 이러한 종류의 "예정된 중단점"은, 예를 들면, 작용 위치에서 특이적 효소에 의해 특정한 부위에서 선택적으로 절단될 수 있는 펩타이드 사슬 내에 존재할 수 있다 [참조 예를 들면 R. A. Firestone 및 L. A. Telan, US 특허 출원 US 2002/0147138].

[0008] 종양 조직 및 종양 세포의 표적-지향적 어드레싱에 특히 적당한 것은 항원 C4.4a에 대항하여 지향된 모노클로날 항체이다. C4.4a (유전자: LYPD3)는 랫트 췌장 종양 세포에서 전이-연관된, 세포 표면 단백질로서 먼저 기재된다 (Roesel M. 등, Oncogene 1998,17(15):1989-2002). 인간 C4.4a는 그것의 태반 cDNA 라이브러리로부터 단리되었다 (Wuerfel, J. 등 Gene 2001,262:35-41). C4.4a는 uPA 수용체와의 구조 상동성을 나타내고 2개의 LY6 도메인을 함유하는데, 이 도메인은 전형적인 3개의 핑거 접힘 패턴을 나타내고 9개의 디설파이드 브릿지를 통해 연결된다 (Jacobsen B. & Ploug M., Current Medicinal Chemistry 2008, 15:2559-2573). C4.4a는 글라이코포스파티딜이노시톨 (GPI)을 통해 세포에서 고정된다. 단백질은 매우 글리코실레이트화되고 수많은 N- 및 O-글리코실화 부위를 함유한다. C4.4a는 폐암, 큰 창자 암, 유방암, 난소암, 췌장암, 신장 암, 두경부 종양 및 흑색종의 종양 세포에서 강한 발현을 나타낸다. RNA 분석은, 건강한 폐 조직에서의 발현이 검출불가능하지만 일차 폐 종양의 ~50% 및 폐암 전이의 ~75%에서 C4.4a 발현을 보여주었다 (Wuerfel J. 등, Gene 2001, 262:35-41). C4.4a은 비-소세포 폐암에서 예후 마커로서 사용될 수 있다 - 높은 수준의 C4.4a 발현은 열등한 예측과 관련 있다 (Hansen L. 등, 폐암 2007, 58:260-266). 상기한 것은 큰 창자 암에 대해서 사실이다. C4.4a는 종양 세포의 표면으로부터 절단되고 예후 혈청 마커로서 사용될 수 있다 (K. Konishi 등, Cancer Science 2010). 흑색종의 상세한 발현 분석은, C4.4a이 일차 악성 흑색종의 ~ 60% 및 림프절 및 피부 전이의 100%로 발현된다는 것을 보여주었다 (Seiter S. 등, J Invest Dermatol. 2001, 116(2):344-347). C4.4a 유전자 발현의 상향조절은 인접한 정상 조직과 비교하여 유방암 조직에서 관찰된다 (Fletcher G.C., Br. J. Cancer 2003, 88(4):579-585). C4.4a가 종양 요법에 대해 이상적인 표적 단백질인 것은, 건강한 조직에서 C4.4a 발현이 피부 케라틴생성세포 및 식도 내피 세포, 및 또한 태반 세포로 국한되기 때문이다 (Wuerfel J. 등, Gene 2001, 262:35-41). WO01/23553는 암 치료에서 C4.4a 발현 또는 활성을 억제할 수 있는 C4.4a 억제제 (예를 들면 항-C4.4a 항체)의 사용을 기재한다.

[0009] C4.4a의 정확한 기능은 공지되어 있지 않다. 상처 치유의 과정에서, 케라틴생성세포를 이동시킬 때 상향조절된다 (Hansen L. 등, Biochem J. 2004, 380:845-857). 아마 세포외 매트릭스와의 상호작용을 통해 종양 세포 침입에서 역할을 하는 것을 생각된다. (Roesel M. 등, Oncogene 1998, 17(15):1989-2002; Paret C. 등, British Journal of Cancer 2007, 97:1146-1156). 포텐셜 리간드는 라미닌 1 및 5, 및 또한 갈렉틴 3이다 (Paret C., Int. J. Cancer 2005, 115:724-733).

[0010] 아우리스타틴 E (AE) 및 모노메틸아우리스타틴 E (MMAE)은 돌라스타틴의 합성 유사체이고, 그의 선형 유사펩타이드의 특정 그룹은 해양 공급원으로부터 본래 단리되고 일부 경우에서 종양 세포에 대해 아주 강력한 세포독성 활성을 갖는다 [검토를 통해 예를 들면 G. R. Pettit, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* 70, 1-79 (1997); G. R. Pettit 등, *Anti-Cancer Drug Design* 10, 529-544 (1995); G. R. Pettit 등, *Anti-Cancer Drug Design* 13, 243-277 (1998)를 참고한다].

[0011] 

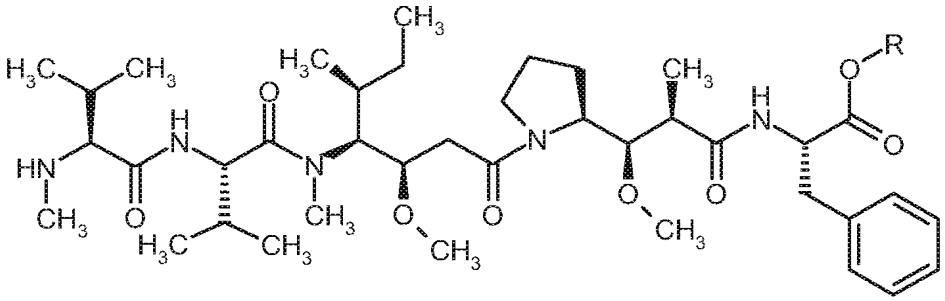
[0012] 아우리스타틴 E (AE): R = CH_3

[0013] 모노메틸아우리스타틴 E (MMAE): R = H

[0014] 그러나, MMAE는 비교적으로 높은 전신 독성의 불리한 점을 갖는다. 종양 선택도를 개선하기 위해, MMAE는 더 표적화된 종양 요법에 대한 ADC 설정에서 더욱 특히 효소적으로 절단가능 발린-시트룰린 링커와 함께 사용된다 [WO 2005/081711-A2; S. O. Doro-nina 등, *Bio-conjugate Chem.* 17, 114-124 (2006)]. 단백분해 절단 다음에, MMAE는 상응하는 ADC로부터 바람직하게는 세포내로 방출된다.

[0015] 항체-약물 콘주게이트 (ADC)의 형태로 이용될 때, 그러나, MMAE는 효소적으로 절단가능 예정된 중단점을 갖지 않는 항체와 약물 사이의 결합 단위 (링커)와 상용성이 없다 [S. O. Doro-nina 등, *Bioconjugate Chem.* 17, 114-124 (2006)].

[0016] 모노메틸아우리스타틴 F (MMAF)은 MMAE와 비교하여 항증식성 활성을 단지 조절하는 C-말단 페닐알라닌 단위르르 갖는 아우리스타틴 유도체이다. 이 사실은 유리 카복실 그룹이 원인일 가능성이 높고, 그의 극성 및 전하는 세포에 접근하기 위해 이 화합물의 용량에 불리하게 작용한다. 이와 관련하여, MMAF의 메틸 에스테르 (MMAF-OMe)는, MMAF와 비교하여, 수많은 자릿수까지 증가된 다양한 암종 세포주에 대해 시험관내 세포독성을 갖는 세포 접근성을 갖는 중성 전하를 띤 전구약물 유도체로서 기재되었다 [S. O. Doro-nina 등, *Bioconjugate Chem.* 17, 114-124 (2006)]. 이 효과는, 전구약물의 세포에 섭취 다음에 세포내 에스테르 가수분해에 의해 빠르게 방출되는 MMAF 자체에 의해 생기는 것으로 추정될 수 있다.

[0017] 

[0018] 모노메틸아우리스타틴 F (MMAF): R = H

[0019] 모노메틸아우리스타틴 F 메틸에스테르 (MMAF-OMe): R = CH_3

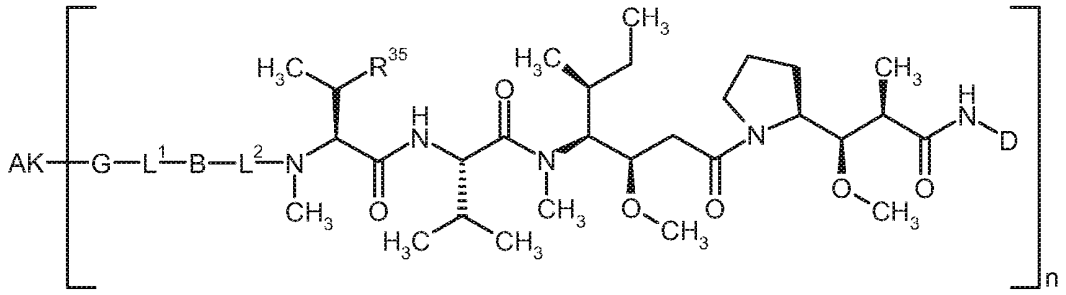
[0020] 그러나, 단순한 에스테르 유도체를 기반으로 하는 약물 화합물은, 예를 들면 혈장에 존재하는 에스테라아제에 의해 의도된 작용 부위에 독립적인 비-특이적 에스테르 가수분해 때문에 화학 불안정성의 위험이 일반적으로 있고; 이러한 비-특이적 가수분해는 요법에서 그와 같은 화합물의 유용성을 유의미하게 제한할 수 있다.

[0021] 모노메틸아우리스타틴 F (MMAF) 및 또한 다양한 에스테르 유도체 및 아마이드 그의 유도체는 WO 2005/081711-A2에서 개시되었다. C-말단, 아미드로 치환된 페닐알라닌 단위를 갖는 추가의 아우리스타틴 유사체는 WO 01/18032-A2에서 기재되어 있다. WO 02/088172-A2 및 WO 2007/008603-A1는 페닐알라닌의 측쇄 변형에 관한 MMAF 유사체를 청구하고, 한편 WO 2007/008848-A2는, 페닐알라닌의 카복실 그룹이 변형된 것을 청구한다. C-말단을 통해 연결된 아우리스타틴 콘주게이트는 WO 2009/117531-A1에서 최근 기재되었다 [참고 또한 S. O. Doro-nina 등, *Bio-conjugate Chem.* 19, 1960-1963 (2008)].

[0022] 더욱이, 아우리스타틴 유도체 예컨대 MMAE 및 MMAF는 또한 많은 종양 세포에 의해 발현된 수송체 단백질에 대한 기질이고, 이것으로 이들 약물에 대한 내성이 발달될 수 있다.

[0023] 본 발명에 따른 문제는, 신규 N,N-디알킬아우리스타틴 유도체와 획기적인, 적당한 링커 및 결합제와의 조합을 통해, 예를 들면, 수송체 단백질에 대해 기질인 것으로 세포내로 형성된 새대사물의 그의 특이적 종양 효과 및/또는 감소된 포텐셜에 관하여 매우 매력적인 활성 프로파일을 나타내고, 따라서 과증식 및/또는 혈관신생 질환의 치료 및/또는 예방, 예컨대 암 질환에 적당한 신규 결합제-약물 콘주게이트 (ADC)를 제공하는 것이다.

[0024] 본 발명은 일반식 (Ia)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 제공한다.



(Ia),

[0025]

[0026] 여기서

[0027] n은 수 1 내지 50이고,

[0028] AK는 결합제이고,

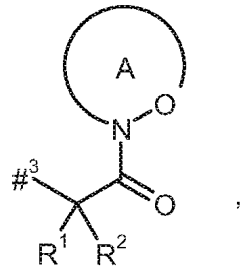
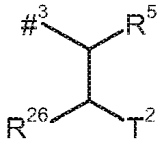
[0029] 그룹 §-G-L^1-B-L^2-§§는 링커이고,

[0030] 여기서

[0031] §은 그룹 AK와의 연결 부위를 표시하고,

[0032] §§은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0033] D는 하기 식의 그룹이고,

[0034]  ,  또는 

[0035] 여기서

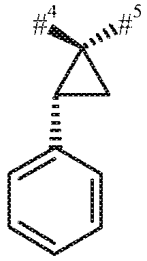
[0036] #^{3}은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0037] R^1은 수소 또는 메틸이고,

[0038] R^2는 이소프로필, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-*부틸*, 페닐, 벤질, 1-하이드록시에틸, 4-하이드록시벤질, 4-하이드록시-3-니트로벤질, 4-하이드록시-3-아미노벤질, 1-페닐에틸, 디페닐메틸, 1*H*-이미다졸-4-일메틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0039] 또는

[0040] R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

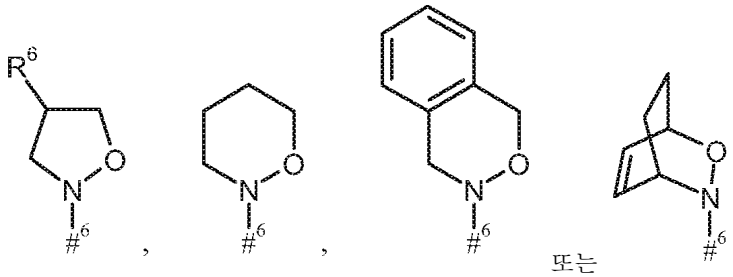
[0041] 

[0042] 여기서

[0043] #[4]는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0044] #[5]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0045] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[0046] 

[0047] 여기서

[0048] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

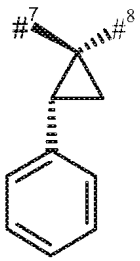
[0049] R[6]은 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시이고,

[0050] R[3]는 수소 또는 메틸이고,

[0051] R[4]는 이소프로필, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-*부틸*, 페닐, 벤질, 1-하이드록시에틸, 4-하이드록시벤질, 4-하이드록시-3-니트로벤질, 4-하이드록시-3-아미노벤질, 1-페닐에틸, 디페닐메틸, 1*H*-이미다졸-4-일메틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0052] 또는

[0053] R[3] 및 R[4]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[0054] 

[0055] 여기서

[0056] #[7]은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0057] #[8]은 그룹 T[1]와의 연결 부위를 표시하고,

[0058] T[1]은 식 -C(=O)-OR[7], -C(=O)-NR[8]R[9], -C(=O)-NH-NH-R[10] 또는 -CH_2-O-R[11]의 그룹이고,

[0059] 여기서

[0060] R[7]은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *tert*-*부틸*, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

[0061] R[8]은 수소 또는 메틸이고,

[0062] R[9]는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 벤질이고,

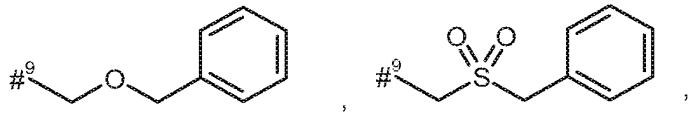
[0063] 또는

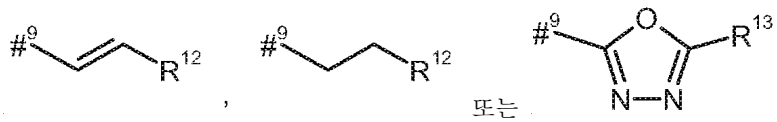
[0064] R[8] 및 R[9]는, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하고,

[0065] R[10]은 벤조일이고,

[0066] R[11]은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 페닐 그룹에서 치환될 수 있는 벤질이고,

[0067] R[5]는 수소, 메틸 또는 하기 식의 그룹이고,

[0068] 

[0069] 

[0070] 여기서

[0071] #[9]는 -CHC(R[26])-T[2]와의 연결 부위를 표시하고,

[0072] R[12]는 메톡시카보닐, 카복실 또는 식 -S(O)$_2$OH의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[0073] R[13]은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[0074] R[26]은 수소 또는 하이드록시이고,

[0075] T[2]는 페닐, 벤질, 1*H*-인돌-3-일- 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0076] R[35]는 메틸 또는 하이드록시이다.

[0077] 본 발명의 화합물은, 이하에서 확인되고 식 (Ia) 및 (I)에 의해 포함되는 화합물은 이미 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 아닌 정도로 식 (Ia) 및 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물, 이하에서 확인되고 식 (Ia) 및 (I)에 의해 포함되는 식의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물, 및 또한 실시예에서와 같이 이하에서 확인되고 식 (Ia) 및 (I)에 의해 포함되는 식의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[0078] 그것의 구조에 따라, 본 발명의 화합물은 상이한 입체이성질체 형태, 즉 배위 이성질체의 형태로 그렇지 않으면 적절한 경우 형태 이성질체 (거울상이성질체들 및/또는 부분입체이성질체, 이는 회전장애이성질체의 경우의 것 포함)로서 존재할 수 있다. 따라서 본 발명은 거울상이성질체들 및 부분입체이성질체 및 그것의 각각 혼합물을 포함한다. 입체이성질체적으로 동질인 성분은 거울상이성질체들 및/또는 부분입체이성질체의 그와 같은 혼합물로부터 공지된 방식으로 단리될 수 있고; 이를 위해 크로마토그래피 공정, 더욱 특히 아키랄 또는 키랄 상 HPLC

크로마토그래피를 사용하는 것이 바람직하다.

[0079] 본 발명의 화합물이 호변체 형태로 존재하는 경우, 본 발명은 모든 호변체 형태를 포함한다.

[0080] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 모든 적당한 동위원소 변형을 포함한다. 본 발명의 화합물의 동위원소 변형은, 본 발명의 화합물 내의 적어도 하나의 원자가 통상적으로 또는 주로 사실상 존재하지만 원자 질량으로부터 상이한 원자 질량을 갖는 동일한 원자 번호의 또 하나의 원자를 위해 교환되는 화합물을 의미하는 것으로 본 명세서에서 이해된다. 본 발명의 화합물에 통합될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소, 브롬 및 요오드 예컨대 ^{2}H (중수소), ^{3}H (트리튬), ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{129}I 및 ^{131}I의 것이다. 본 발명의 화합물의 특정한 동위원소 변형, 예컨대 더욱 특히 1 또는 그 초과의 방사선 동위원소가 통합되는 것은, 예를 들면, 신체 내 약물의 작용 기전 또는 분포를 조사하기 위해 이점일 수 있고; 제조 및 검출가능성의 비교 용이성으로 인해, ^{3}H 또는 ^{14}C 동위원소로 표시된 화합물은 이들 목적에 특이 적당하다. 뿐만 아니라, 동위원소, 예컨대 중수소의 통합은, 예를 들면, 화합물의 더 큰 대사 안정성, 예컨대 신체 중 반감기에 대한 확대 또는 필요한 활성 용량의 감소의 결과로서 어떤 치료 이점이 생길 수 있고; 본 발명의 화합물의 그와 같은 변형은 따라서, 적절한 경우, 본 발명의 바람직한 구현예를 또한 구성할 수 있다. 본 발명의 화합물의 동위원소 변형은, 예를 들면 각각 시약 및/또는 개시 화합물의 상응하는 동위원소 변형을 사용하여 이하에서 나중에 기재된 방법 및 실시예에서 재생산된 절차에 따라 숙련가에게 공지된 공정으로 제조될 수 있다.

[0081] 본 발명의 문맥에서 바람직한 염은 본 발명의 화합물의 생리적으로 허용가능한 염이다. 약제학적 적용에 그 자체가 적당하지 않을 지라도 그럼에도 불구하고 예를 들면 본 발명의 화합물을 단리 또는 분리하기 위해 사용될 수 있는 염이 또한 포함된다.

[0082] 본 발명의 화합물의 생리적으로 허용가능한 염은 무기산, 카복실산 및 설폰산의 산 부가 염을 포함하고, 그 예는, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 나프탈렌디설폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 락트산, 타르타르산, 말산, 시트르산, 푸마르산, 말레산 및 벤조산의 염이다.

[0083] 본 발명의 화합물의 생리적으로 허용가능한 염은 또한 하기를 포함한다: 관례적 염기의 염기, 예컨대, 예로써, 및 바람직하게는, 알칼리 금속 염 (예를 들면 나트륨 및 칼륨 염), 알칼리 토금속 염 (예를 들면 칼슘 및 마그네슘 염) 및 암모니아로부터 유래된 암모늄 염 또는 1 내지 16개의 C 원자를 갖는 유기 염기, 예컨대, 예로써, 및 바람직하게는, 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 에틸-디이소-프로필-아민, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 디사이클로헥실아민, 디메틸아미노에탄올, 프로카인, 디벤질아민, *N*-메틸-피페리딘, *N*-메틸-모폴린, 아르기닌, 라이신 및 1,2-에틸렌디아민.

[0084] 본 발명의 맥락에서 용매화물은 용매 분자와의 배위에도 불구하고 고체 또는 액체 상태에서 착물을 형성하는 본 발명의 화합물의 형태이다. 수화물은 용매화물의 하나의 구체적인 형태이고, 여기서 상기 배위는 물과 함께 일어난다. 바람직한 용매화물은 본 발명의 문맥에서 수화물이다.

[0085] 뿐만 아니라, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 전구약물을 포함한다. 용어 "전구약물"는 본원에서 자체로 생물학적 활성 또는 불활성일 수 있지만 신체 내의 그것의 잔류 동안에 본 발명의 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 확인한다 (예를 들면 대사 또는 가수분해에 의해).

[0086] 본 발명의 문맥에서 치환체의 정의는, 달리 구체화되지 않으면, 하기와 같다:

[0087] 본 발명의 맥락에서 (C_1-C_4)-알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬 라디칼이다. 예로써, 및 바람직하게는, 하기가 언급될 수 있다: 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, 1-메틸프로필 및 *tert*-부틸.

[0088] 본 발명의 맥락에서 알칸디일은 표시된 특정한 수의 탄소 원자를 갖는 선형, α,ω-2가 알킬 라디칼이다. 예로써, 및 바람직하게는, 하기가 언급될 수 있다: 메틸렌, 에탄-1,2-디일 (1,2-에틸렌), 프로판-1,3-디일 (1,3-프로필렌), 부탄-1,4-디일 (1,4-부틸렌), 펜탄-1,5-디일 (1,5-펜틸렌), 헥산-1,6-디일 (1,6-헥실렌), 헵탄-1,7-디일 (1,7-헥실렌), 옥탄-1,8-디일 (1,8-옥틸렌), 노난-1,9-디일 (1,9-노닐렌), 데칸-1,10-디일 (1,10-데실렌).

[0089] 본 발명의 맥락에서 (C_3-C_7)-사이클로알킬 및 3- 내지 7-원 카보사이클 각각은 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는

모노사이클릭, 포화된 사이클로알킬 그룹이다. 예로써, 및 바람직하게는, 하기가 언급될 수 있다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로-펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸.

[0090] 정의 R^{19} 중 α-아미노산의 측면 그룹은 천연 생성 α-아미노산의 측면 그룹뿐만 아니라 이들 α-아미노산의 동족체 및 이성질체의 측면 그룹을 포함한다. α-아미노산은 본원에서 L 또는 D 배치로 있을 수 있고 그렇지 않으면 L 및 D 형태의 혼합물로서 존재할 수 있다. 주어진 측면 그룹의 예는 하기와 같다: 메틸 (알라닌), 프로판-2-일 (발린), 프로판-1-일 (노르발린), 2-메틸프로판-1-일 (류신), 1-메틸프로판-1-일 (이소류신), 부탄-1-일 (노르류신), *tert*-부틸 (2-*tert*-부틸-글리신), 페닐 (2-페닐글리신), 벤질 (페닐알라닌), p-하이드록시-벤질 (티로신), 인돌-3-일-메틸 (트립토판), 이미다졸-4-일-메틸 (히스티딘), 하이드록시메틸 (세린), 2-하이드록시에틸 (호모세린), 1-하이드록시에틸 (트레오닌), 머캅토메틸 (시스테인), 메틸-티오메틸 (*S*-메틸-시스테인), 2-머캅토에틸 (호모시스테인), 2-메틸-티오에틸 (메티오닌), 카바모일-메틸 (아스파라긴), 2-카바모일-에틸 (글루타민), 카복시메틸 (아스파르트산), 2-카복시에틸 (글루탐산), 4-아미노부탄-1-일 (라이신), 4-아미노-3-하이드록시-부탄-1-일 (하이드록시리신), 3-아미노-프로판-1-일 (오르니틴), 2-아미노에틸 (2,4-디아미노부티르산), 아미노메틸 (2,3-디아미노-프로피온산), 3-구아니디노프로판-1-일 (아르기닌), 3-우레이도-프로판-1-일 (시트룰린). 정의 R^{19} 중 바람직한 α-아미노산 측면 그룹은 하기이다: 메틸 (알라닌), 프로판-2-일 (발린), 2-메틸프로판-1-일 (류신), 벤질 (페닐알라닌), 이미다졸-4-일-메틸 (히스티딘), 하이드록시-메틸 (세린), 1-하이드록시에틸 (트레오닌), 4-아미노부탄-1-일 (라이신), 3-아미노-프로판-1-일 (오르니틴), 2-아미노에틸 (2,4-디아미노-부티르산), 아미노메틸 (2,3-디아미노-프로피온산), 3-구아니디노프로판-1-일 (아르기닌). L 배치가 각 경우에 바람직하다.

[0091] 본 발명의 맥락에서 4- 내지 7-원 헤테로사이클은 총 4 내지 7개의 고리 원자를 갖는 모노사이클릭, 포화된 헤테로사이클이고, 이는 시리즈 N, O, S, SO 및/또는 SO_2로부터 하나 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하고 고리 탄소 원자 또는 임의로 고리 질소 원자를 통해 연결된다. 선호되는 것은 시리즈 N, O 및/또는 S로부터 하나 또는 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5- 내지 7-원 헤테로사이클, 더 바람직하게는 시리즈 N 및/또는 O로부터 하나 또는 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로사이클이다. 예로써, 하기가 언급될 수 있다: 아제티딜, 옥세타닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 티올라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 헥사하이드로아제피닐 및 헥사하이드로-1,4-디아제피닐. 선호되는 것은 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐 및 모폴리닐.

[0092] A, B, D, G, L^1, L^2, L^4, R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5, 각각으로 나타낼 수 있는 그룹의 식에서, 기호 $\#^6$, *, **, $\#\#\#^3$, $\#\#\#^1$, $\#\#\#^2$, $\#\#\#\#^1$, $\#\#\#\#^2$, $\#\#\#\#^3$, $\#\#\#\#^4$, ***, ****, $\#\#\#^4$, $\#\#\#^5$, $\#\#\#^6$, $\#\#\#^7$, $\#\#\#^8$ 또는 $\#^9$가 위치한 선의 종점은 탄소 원자 또는 CH_2 그룹이 아니지만, 대신에 A, B, D, G, L^1, L^2, L^4, R^1, R^2, R^3, R^4 또는 R^5가 결합된, 각 경우에 지정된 원자에 대한 결합의 일부이다.

[0093] 본 발명의 문맥에서, 다중으로 존재하는 모든 라디칼은 그것의 정의를 서로 독립적으로 갖는다. 본 발명의 화합물 중 라디칼이 치환되면, 라디칼은, 달리 구체화되지 않으면, 1회 이상 치환될 수 있다. 하나 또는 2개의 동일한 또는 상이한 치환체(들)에 의한 치환이 바람직하다. 하나의 치환체에 의한 치환이 특이 바람직하다.

[0094] 본 발명의 문맥에서 사용된 용어들은, 달리 구체화되지 않으면, 하기 정의를 갖는다:

[0095] 용어 "링커"는 공유 결합을 포함하는 화학 단위 또는 결합제를 약물에 공유적으로 연결하는 일련의 원자로서 가장 넓은 의미로 이해된다. 용어 "링커"는 본 발명의 의미에서 결합제를 약물에 공유적으로 연결하는 일련의 원자로 바람직하게는 이해된다. 뿐만 아니라, 링커는, 예를 들면, 2가 화학 단위, 예컨대 알킬디일, 아릴디일, 헤테로아릴디일, 헤테로사이클릴디일, 디카보닐 산 에스테르, 디카보닐 산 아마이드에 의해 나타낼 수 있다.

[0096] 용어 "결합제"는 결합제-약물 콘주게이트에 관한 특정한 표적 세포 집단 상에 존재하는 표적 분자에 결합하는 분자로서 가장 넓은 의미로 이해된다. 용어 "결합제"는 가장 넓은 해석으로 이해되어야 하고, 예를 들면, 렉틴, 특정한 당 사슬에 결합할 수 있는 단백질, 또는 인지질-결합 단백질을 포함한다. 그와 같은 결합제는, 예를 들면, 고분자량 단백질 (결합 단백질), 폴리펩타이드 또는 펩타이드 (결합 펩타이드), 비-펩타이드 (예를 들면 압타머 (US5,270,163) (Keefe AD., 등에 의한 논문 검토, Nat. Rev. Drug Discov. 2010; 9:537-550), 또는 비타민) 및 모든 다른 세포-결합 분자 또는 물질을 포함한다. 결합 단백질은, 예를 들면, 항체 및 항체 단편 또는 항체 모방체 예를 들면, 어피바디, 아드넥틴, 안티칼린, DARPins, 아비머, 나노바디 (Gebauer M. 등에 의한 논

문 검토, Curr. Opinion in Chem. Biol. 2009; 13:245-255; Nuttall S.D. 등, Curr. Opinion in Pharmacology 2008; 8:608-617)이다. 결합 펩타이드는, 예를 들면, 리간드-수용체 쌍의 리간드, 예컨대 리간드-수용체 쌍 VEGF/KDR 중 VEGF, 예컨대 리간드-수용체 쌍 트랜스페린/트랜스페린 수용체의 트랜스페린, 또는 시토카인/시토카인 수용체, 예컨대 리간드 수용체 쌍 TNF알파/TNF알파 수용체 중 TNF알파이다.

[0097] 본 발명에 따른 바람직한 결합제는 C4.4a에 결합하는 (더욱 특히 인간, 모노클로날) 항체 또는 항원 결합 항체 단편이다. 항-C4.4a 항체의 경우에, n, 환언하면 독성기 분자의 수/항체 분자는 바람직하게는 1 내지 10, 더 바람직하게는 2 내지 8의 범위이다.

[0098] "표적 분자"는 가장 넓은 의미로 표적 세포 집단에 존재하는 분자인 것으로 이해되고, 단백질 (예를 들면 성장 인자의 수용체) 또는 비-펩타이드 분자 (예를 들면 당 또는 인지질)일 수 있다. 바람직하게는 그것은 수용체 또는 항원이다.

[0099] 용어 "세포외" 표적 분자는 세포에 부착되고 세포의 외부에 위치하는 표적 분자 또는 세포의 외부에 위치하는 표적 분자의 일부를 묘사하고, 즉 결합제는 그것의 세포외 표적 분자에서 무손상 세포에 결합할 수 있다. 세포외 표적 분자는 세포막에서 고정될 수 있거나 세포막의 일부일 수 있다. 숙련가는 세포외 표적 분자를 확인하는 방법을 알고 있다. 단백질에 대해 이것은 막에서 단백질의 막통과 도메인(들) 및 배향의 결정을 통해 행해질 수 있다. 이 데이타는 일반적으로 단백질 데이터베이스로 기록된다 (예를 들면 SwissProt).

[0100] 용어 "암 표적 분자"는 동일한 조직 유형의 비-암 세포와 비교하여 1 또는 그 초과의 암 세포 유형으로 다중으로 존재하는 표적 분자를 묘사한다. 암 표적 분자는 바람직하게는 동일한 조직 유형의 비-암 세포와 비교하여 1 또는 그 초과의 암 세포 유형으로 선택적으로 존재하고, "선택적으로"는 동일한 조직 유형의 비-암 세포와 비교하여 암 세포 상의 적어도 2배의 축정을 묘사한다 ("선택적 암 표적 분자"). 암 표적 분자의 사용은 본 발명의 콘주게이트와 함께 암 세포이 선택적 요법을 허용한다.

[0101] 결합제는 링커에 결합을 통해 결합될 수 있다. 유기 분자의 항체에의 공유 결합 (콘주게이션)의 다양한 가능성은 문헌으로부터 공지되어 있다. 결합제의 결합은 결합제의 헤테로원자에 의해 일어날 수 있다. 결합을 위해 사용될 수 있는 결합제의 독창적인 헤테로원자는 황 (일 구현예에서 결합제의 설프히드릴 그룹을 통해), 산소 (결합제의 카복실 또는 하이드록시 그룹에 의해 본 발명에 따라) 및 질소 (일 구현예에서 결합제의 일차 또는 2차 아민 그룹 또는 아마이드 그룹을 통해)이다. 항체의 시스테인 잔기의 1 또는 그 초과의 황 원자 및/또는 항체의 라이신 잔기의 1 또는 그 초과의 NH 그룹을 통해 독성기의 항체의 콘주케이션이 본 발명에 따라 바람직하다. 이들 헤테로원자는 천연 결합제에서 존재할 수 있거나 화학 또는 분자 생물학의 방법으로 도입될 수 있다. 본 발명에 따라 결합제의 독성기에의 결합은 결합제의 표적 분자에의 결합 활성에 거의 영향을 미치지 않는다. 바람직한 구현예에서 결합은 표적 분자 결합제의 표적 분자에의 결합 활성에 영향을 미치지 않는다.

[0102] 용어 "항체"는 본 발명에 따라 그것의 가장 넓은 의미에서 이해되고 면역글로불린 분자를 포함하고, 그 예는 온전한 또는 변형된 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체 또는 다중특이적 항체 (예를 들면 이중특이적 항체)이다. 면역글로불린 분자는 바람직하게는 4개의 폴리펩타이드 사슬, 2개의 중쇄 (H 사슬) 및 2개의 경쇄 (L 사슬)를 갖는 분자를 포함하고, 이들은 전형적으로 디설파이드 브릿지에 연결된다. 각 중쇄는 중쇄 (VH로 약칭)의 가변 도메인 및 중쇄의 불변 도메인을 포함한다. 중쇄의 불변 도메인은 예를 들면, 3개의 도메인 CH1, CH2 및 CH3을 포함할 수 있다. 각 경쇄는 가변 도메인 (VL로 약칭) 및 불변 도메인을 포함한다. 경쇄의 불변 도메인은 하나의 도메인 (CL로 약칭)을 포함한다. VH 및 VL 도메인은 추가로 고도가변성을 갖는 영역, 소위 상보성 결정 영역 (CDR로 약칭), 및 낮은 서열 가변성을 갖는 영역 ("틀 영역", FR로 약칭)으로 나눌 수 있다. 각 VH 및 VL 영역은 전형적으로 3개의 CDRs 및 최대 4개의 FRs로 구성된다. 예를 들면, 하기 순서로 아미노 말단으로부터 카복시 말단으로: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 항체는 항체에 적당한 임의의 종, 예를 들면, 토끼, 라마, 낙타, 마우스 또는 랫트로부터 수득될 수 있다. 일 구현예에서 항체는 인간 또는 쥣과 기원이다. 항체는 예를 들면 인간, 인간화 또는 키메라일 수 있다.

[0103] 용어 "모노클로날" 항체는 실질적으로 동질인 항체의 모집단으로부터 수득한 항체를 확인하고, 즉 모집단의 개별적인 항체는 작은 수로 생기는 천연 생성 돌연변이는 제외하고 동일하다. 모노클로날 항체는 고 특이성을 갖는 단일 항원성 결합 부위를 인식한다. 용어 "모노클로날 항체"는 특정한 생산 방법을 의미하지는 않는다.

[0104] 용어 "온전한" 항체는 항원-결합 도메인 뿐만 아니라 경쇄 및 중쇄의 불변 도메인을 포함하는 항체를 의미한다. 불변 도메인은 천연 생성 도메인, 또는 그의 변이체일 수 있고 여기서 1 또는 그 초과 아미노산 위치는 변경되었다.

[0105] 용어 "변형된 온전한" 항체는 그의 아미노 말단 또는 카복실 말단을 통해, 공유 결합 (예를 들면 펩타이드 결합)에 의해 항체로부터 기원하지 않는 또 하나의 폴리펩타이드 또는 단백질과 융합된 온전한 항체를 의미한다. 뿐만 아니라, 항체는 독성기에 대한 커플링을 용이하게 하기 위해 규정된 위치에서 반응성 시스테인을 도입하여 변형될 수 있다 (참고 Junutula 등 Nat Biotechnol. 2008 Aug;26(8):925-32).

[0106] 용어 "인간" 항체는 인간으로부터 수득될 수 있거나 합성 인간 항체인 항체를 확인한다. "합성" 인간 항체는 인간 항체 서열의 분석을 기반으로 한 합성 순서로부터 인실리코로 부분적으로 또는 일률적으로 얻을 수 있는 항체이다. 인간 항체는, 예를 들면, 인간 기원인 항체 서열의 라이브러리부터 단리된 핵산에 의해 인코딩될 수 있다. 그와 같은 항체의 하나의 예는 하기에서 발견될 수 있다: Soederlind 등, Nature Biotech. 2000, 18:853-856.

[0107] 용어 "인간화" 또는 "키메라" 항체는 비-인간 및 인간 서열 성분으로 이루어진 항체를 묘사한다. 이들 항체에서, 인간 면역글로불린 (수령체)의 서열의 일부는 비-인간 면역글로불린 (공여체)의 서열 성분에 의해 대체된다. 많은 경우에 공여체는 쥣과 면역글로불린이다. 인간화 항체에 의해, 수령체 중 CDR의 아미노산은 공여체의 아미노산에 의해 대체된다. 일부 경우에서, 뼈대의 아미노산은 또한 상응하는 공여체의 아미노산에 의해 대체된다. 일부 경우에서 인간화 항체는 수령체에도 공여체에도 존재하지 않고 항체의 최적화 동안에 삽입된 아미노산을 함유한다. 키메라 항체의 경우에, 예를 들면, 공여체 면역글로불린, 그렇지 않으면 전체의 Fab 분획, 환언하면 VL-CL 및 VH + CH1의 가변 도메인은 인간 항체의 불변 영역과 융합된다.

[0108] 용어 상보성 결정 영역 (CDR)은, 본원에서 사용된 바와 같이, 항원에 결합하는데 필요한 가변 항체 도메인에서 아미노산을 의미한다. 모든 가변 영역은 전형적으로 CDR1, CDR2 및 CDR3으로서 확인된 바와 같이 3개의 CDR 영역을 갖는다. 각 CDR 영역은 코티아에 따라 규정된, 고도가변 루프의 카밧 및/또는 아미노산의 정의에 따라 아미노산을 포함할 수 있다. 카밧에 따른 정의는 예를 들면 하기를 포함한다: 가변 경쇄의 대략 아미노산 위치 24 - 34 (CDR1), 50 - 56 (CDR2) 및 89 - 97 (CDR3) 및 가변 중쇄의 31 - 35 (CDR1), 50 - 65 (CDR2) 및 95 - 102 (CDR3)의 영역 (카밧 등, Sequences of Proteins of Immulological Interest, 5판 공중 보건 서비스, 미국 국립 보건원, Bethesda, MD. (1991)). 코티아에 따른 정의는 예를 들면 하기를 포함한다: 가변 경쇄의 대략 아미노산 위치 26 - 32 (CDR1), 50 - 52 (CDR2) 및 91 - 96 (CDR3) 및 가변 중쇄의 26 - 32 (CDR1), 53 - 55 (CDR2) 및 96 - 101 (CDR3)의 영역 (Chothia 및 Lesk; J Mol Biol 196: 901-917 (1987). 일부 경우에서 CDR는 카밧 및 코티아에 의해 규정된 바와 같이 하나의 CDR 영역으로부터 아미모산을 포함할 수 있다.

[0109] 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 항체는 상이한 클래스로 나누어질 수 있다. 5 주요 클래스의 온전한 항체가 있다: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM, 및 수많은 것들은 추가 서브클래스 (아이소타입), 예를 들면 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2으로 나누어질 수 있다. 상이한 클래스에 상응하는 중쇄의 불변 도메인은 [알파/α], [델타/δ], [엡실론/ε], [감마/γ] 및 [뮤/μ]로서 확인된다. 항체의 3차원 구조 및 서브유닛 구조 모두는 공지되어 있다.

[0110] 항체/면역글로불린의 용어 "기능적 단편" 또는 "항원 결합 항체 단편"은 항체/면역글로불린의 항원 결합 도메인을 추가로 포함하는 항체/면역글로불린의 단편 (예를 들면 IgG의 가변 도메인)으로서 규정된다. 항체의 "항원 결합 도메인"은 전형적으로 항체의 1 또는 그 초과의 고도가변 영역, 예를 들면 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 영역을 포함한다. 그러나, 항체의 "뼈대" 또는 "스캐폴드" 영역은 또한 항체의 항원에의 결합과 관련하여 부분적으로 역할을 할 수 있다. 틀 영역은 CDR에 대한 스캐폴드를 형성한다. 항원-결합 도메인은 바람직하게는 가변 경쇄의 적어도 아미노산 4 내지 103 및 가변 중쇄의 아미노산 5 내지 109, 더 바람직하게는 가변 경쇄의 아미노산 3 내지 107 및 가변 중쇄의 4 내지 111을 포함하고, 완전한 가변 경쇄 및 중쇄, 즉 VL의 아미노산 1 - 109 및 VH의 1 내지 113가 특히 바람직하다 (WO97/08320에 따른 넘버링).

[0111] 본 발명의 "기능적 단편" 또는 "항원 결합 항체 단편"은 비-확정적으로 하기를 포함한다: Fab, Fab', $F(ab')_2$ 및 Fv 단편, 디아바디, 단일 도메인 항체 (DAbs), 선형 항체, 항체의 개별적인 사슬 (단일-사슬 Fv, ScFv로 약칭); 및 다중특이적 항체, 예컨대 항체 단편으로부터 형성된 이중 및 삼중-특이적 항체 C. A. K Borrebaeck, editor (1995) Antibody Engineering (Breakthroughs in Molecular Biology), Oxford University Press; R. Kontermann & S. Duebel, editors (2001) Antibody Engineering (Springer Laboratory Manual), Springer Verlag). "다중특이적" 또는 "다기능성" 항체 이외의 항체는 동일한 결합 부위를 갖는 것이다. 다중특이적 항체는 항원의 상이한 에피토프에 대해 특이적이고 또는 하나 초과의 항원의 에피토프에 대해 특이적일 수 있다 (참고, 예를 들면 WO93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; Tutt, 등, 1991, J. Immunol. 147:60 69; 미국 특허 번호 4,474,893; 4,7 14,68 1; 4,925,648; 5,573,920; 5,601,8 19; 또는 Kostelny 등, 1992,

J. Immunol. 148: 1547 1553). $F(ab')_2$ 또는 Fab 분자는 구축될 수 있고 이로써 Ch1 및 CL 도메인 사이에 생기는 분자간 디설파이드 상호작용의 수는 감소될 수 있고 그렇지 않으면 완전히 방지된다.

[0112] "기능적 단편" 또는 "항원 결합 항체 단편"은 그의 아미노 말단 또는 카복실 말단을 통해, 공유 결합 (예를 들면 펩타이드 결합)에 의해 항체로부터 기원하지 않는 또 하나의 폴리펩타이드 또는 단백질과 융합될 수 있다. 뿐만 아니라, 항체 및 항원 결합 단편은 독성기에 대한 커플링을 용이하게 하게 위해 규정된 위치에서 반응성 시스테인을 도입하여 변형될 수 있다 (참고 Junutula 등 Nat Biotechnol. 2008 Aug;26(8):925-32).

[0113] 폴리클로날 항체는 당해분야의 숙련가에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 모노클로날 항체는 당해분야의 숙련가에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다 (Koehler 및 Milstein, Nature, 256, 495-497, 1975). 인간 및 인간화 모노클로날 항체는 당해분야의 숙련가에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다 (Olsson 등, Meth Enzymol. 92, 3-16 또는 Cabilly 등 US 4,816,567 또는 Boss 등 US 4,816,397).

[0114] 당해분야의 숙련가는, 예를 들면, 이식유전자 마우스 (N Lonberg 및 D Huszar, Int Rev Immunol. 1995;13(1):65-93) 또는 파아지 디스클레이 기술 (Clackson 등, Nature. 1991 Aug 15;352(6336):624-8)에 의해 인간 항체 및 그의 단편을 제조하는 다양한 방법을 알고 있다. 본 발명의 항체는 예를 들면 다수의 건강한 지원자로부터 엮은 다수의 항체의 아미노산 서열로 이루어진 재조합 항체 라이브러리로부터 수득될 수 있다. 항체는 공지된 재조합 DNA 기술에 의해 또한 생산될 수 있다. 항체의 핵산 서열은 일상적인 서열분석에 의해 수득될 수 있거나 공적으로 접근가능한 데이터베이스로부터 이용가능하다.

[0115] "단리된" 항체 또는 결합제는 세포의 다른 성분을 제거하기 위해 정제되었다. 진단 또는 치료 사용을 방해하는 세포의 오염 성분은, 예를 들면, 효소, 호르몬, 또는 세포의 다른 펩타이드 또는 비-펩타이드 성분이다. 바람직한 항체 또는 결합제는 항체 또는 결합제에 대해 95% 초과의 정도로 정제된 것 (예를 들면 Lowry 방법, UV-Vis 분광계 또는 SDS 모세혈관 겔 전기영동에 의해 결정됨) 또는 동질성으로 정제된 것이고, 그것의 정제는 아미노 말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15개의 아미노산을 측정할 수 있을 정도이고, 상기 동질성은 환원 또는 비-환원 조건 하에서 SDS-PAGE에 의해 결정된다 (검출은 쿠마씨 블루 염색 또는 바람직하게는 은 착색에 의해 결정될 수 있다). 그러나, 항체는 정상적으로 1 또는 그 초과의 정제 단계로 제조된다.

[0116] 용어 "특이적 결합" 또는 "특이적으로 결합하는"은 예정된 항원/표적 분자에 결합하는 항체 또는 결합제를 의미한다. 항체 또는 결합제의 특이적 결합은은 전형적으로 적어도 10^{-7} M의 친화도 (Kd 값으로서; 즉 바람직하게는 10^{-7} M보다 더 작은 Kd 값을 갖는 것)을 갖는 항체 또는 결합제를 묘사하고, 상기 항체 또는 결합제는 예정된 항원/표적 분자 또는 밀접하게 관련된 항원/표적 분자가 아닌 비-특이적 항원/표적 분자에 대해서보다 예정된 항원/표적 분자에 대해서 적어도 2배 더 높은 친화도를 갖는다 (예를 들면 소혈청 알부민, 또는 카세인).

[0117] 암 세포 항원에 대해 특이적인 항체는 사람들에게 친숙한 방법 (예컨대 재조합 발현, 예를 들면)에 의해 당해분야의 숙련자에 의해 제조될 수 있거나 상업적으로 획득될 수 있다 (예를 들면 Merck KGaA, Germany). 암 치료에서 공지된 상업적으로 이용가능한 항체의 예는 Erbitux® (세툭시맙, Merck KGaA), Avastin® (베바시주맙, Roche) 및 Herceptin® (트라스투주맙, Genentech)이다. 트라스투주맙은, 세포 기반 검정 (Kd = 5 nM)에서 고친화도를 갖는 인간 표피 성장 수용체의 세포외 도메인에 결합하는 IgG1카파 유형의 재조합 인간화 모노클로날 항체이다. 항체는 CHO 세포에서 재조합으로 생산된다.

[0118] 식 (I)의 화합물은 식 (Ia)의 화합물의 하위그룹을 나타낸다.

[0119] 본 발명의 바람직한 요지는 일반식 (Ia)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[0120] 여기서

[0121] n은 수 1 내지 50이고,

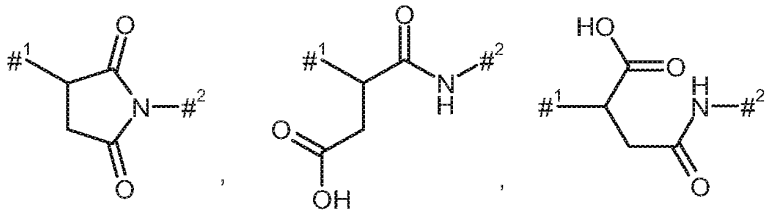
[0122] AK는 AK_1 또는 AK_2이고

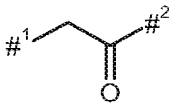
[0123] 여기서

[0124] AK_1은 결합제의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 결합제 (바람직하게는 항-C4.4a 항체)이고,

[0125] AK_2는 결합제의 질소 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 결합제 (바람직하게는 항-C4.4a 항체)이고,

[0126] G는, AK =AK_1일 때, 하기 식의 그룹이고,

[0127] 

[0128] 또는 

[0129] 여기서

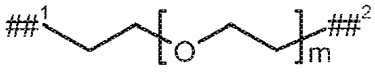
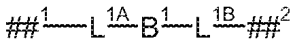
[0130] #1은 결합제의 황 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0131] #[2]은 그룹 L[1]와의 연결 부위를 표시하고,

[0132] 또는

[0133] AK =AK_2일 때, 카보닐이고,

[0134] L[1]은 결합, 선형 (C_1-C_{10})-알칸디일, 또는 하기 식의 그룹이고,

[0135]  또는 

[0136] 여기서

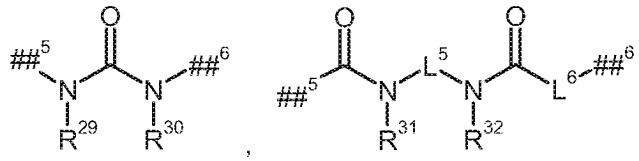
[0137] m은 수 2 내지 6이고,

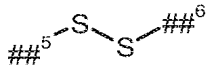
[0138] ## [1]은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[0139] ##[2]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[0140] L[1A]는 선형 (C_2-C_{10})-알칸디일이고,

[0141] B[1]은 하기 식의 그룹이고,

[0142] 

[0143] 또는 

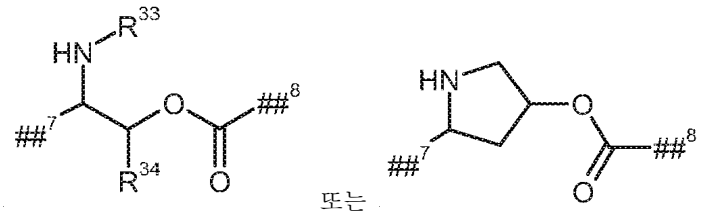
[0144] 여기서

[0145] ## [5]은 그룹 L[1A]와의 연결 부위를 표시하고,

[0146] ## [6]은 그룹 L[1B]와의 연결 부위를 표시하고,

[0147] L^5은 결합 또는 (C_2-C_4)-알칸디일이고,

[0148] L^6는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[0149]  또는

[0150] 여기서

[0151] ## ^{7}은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0152] ## ^{8}은 L^{1B}와의 연결 부위를 표시하고,

[0153] R^{33}은 수소, (C_1-C_4)-알킬카보닐, tert-부틸옥시-카보닐 또는 벤질옥시카보닐이고,

[0154] R^{34}는 수소 또는 메틸이고,

[0155] R^{29}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0156] R^{30}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0157] 또는

[0158] R^{29} 및 R^{30}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고,

[0159] R^{31}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0160] R^{32}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0161] 또는

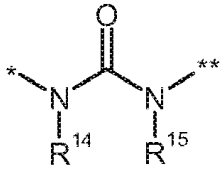
[0162] R^{31} 및 R^{32}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고,

[0163] L^{1B}는 선형 (C_2-C_{10})-알칸디일이고,

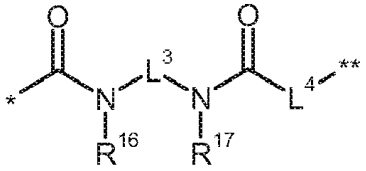
[0164] 여기서 (C_1-C_{10})-알칸디일은 메틸, 하이드록시 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[0165] 여기서 서로 관련된 1,2, 1,3 또는 1,4 중 알칸디일 사슬의 2개의 탄소 원자는, 그것들 사이에 위치한 임의의 탄소 원자의 포함과 함께, 다리걸쳐서 (C_3-C_6)-사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리를 형성할 수 있고,

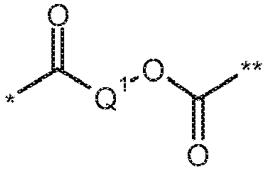
[0166] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,



,

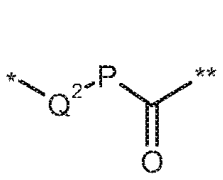


,

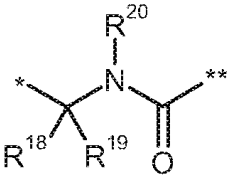


,

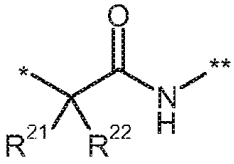
[0167]



,

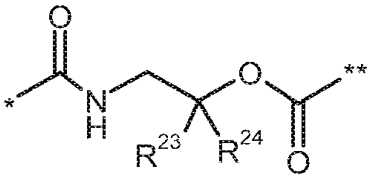


,

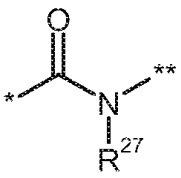


,

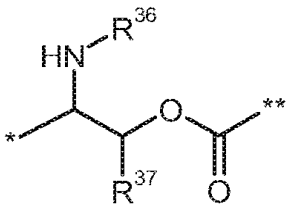
[0168]



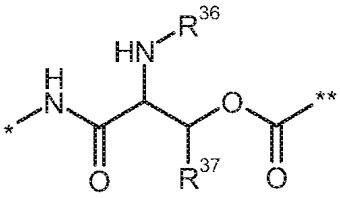
,



,



[0169] 또는



[0170] 여기서

[0171] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

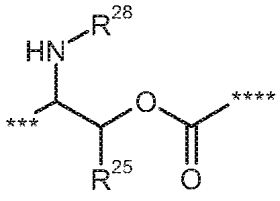
[0172] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[0173] P는 O 또는 NH이고,

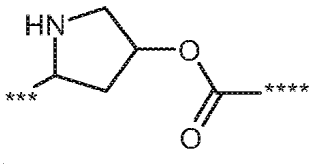
[0174] L^3은 결합 또는 (C_2-C_4)-알칸디일이고,

[0175] L^4는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[0176]



또는



[0177] 여기서

[0178] ***은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0179] ****은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[0180] R^{25}는 수소 또는 메틸이고,

[0181] R^{28}은 수소, (C_1-C_4)-알킬카보닐, tert-부틸옥시카보닐 또는 벤질옥시카보닐이고,

[0182] Q^1은 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고,

[0183] Q^2은 3- 내지 7-원 카보사이클 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고,

[0184] R^{14}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0185] R^{15}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0186] 또는

[0187] R^{14} 및 R^{15}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고,

[0188] R^{16}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0189] R^{17}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0190] 또는

[0191] R^{16} 및 R^{17}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고,

[0192] R^{18}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0193] R^{19}는 수소 또는 천연 α-아미노산 또는 그것의 동족체 또는 이성질체의 측면 그룹이고,

[0194] R^{20}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0195] 또는

[0196] R^{19} 및 R^{20}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피롤리디닐 고리를 형성하고,

[0197] R^{21}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0198] R^{22}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0199] 또는

[0200] R^{21} 및 R^{22}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 3- 내지 7-원 카보사이클을 형성하고,

[0201] R^{23}은 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0202] R^{24}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0203] R^{27}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

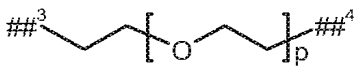
[0204] R^{36}은 수소, (C_1-C_4)-알킬카보닐, tert-부틸옥시카보닐 또는 벤질옥시카보닐이고,

[0205] R^{37}는 수소 또는 메틸이고,

[0206] 또는

[0207] R^{36} 및 R^{37}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피롤리딘 고리를 형성하고,

[0208] L^2는 선형 (C_2-C_{10})-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[0209] 

[0210] 여기서

[0211] p는 수 2 내지 6이고,

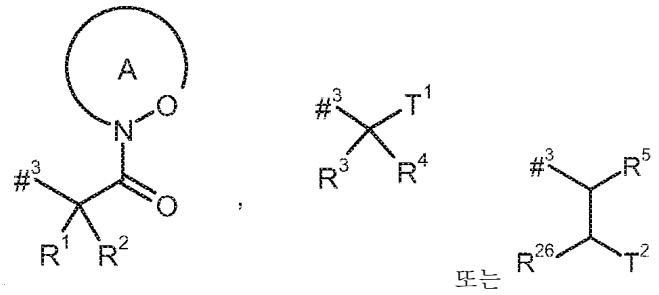
[0212] ## ^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[0213] ## ^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0214] 여기서 (C_2-C_{10})-알칸디일은 메틸, 하이드록시 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[0215] 여기서 서로 관련된 1,2, 1,3 또는 1,4 중 알칸디일 사슬의 2개의 탄소 원자는, 그것들 사이에 위치한 임의의 탄소 원자의 포함과 함께, 다리걸쳐서 (C_3-C_6)-사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리를 형성할 수 있고,

[0216] D는 하기 식의 그룹이고,

[0217] 

[0218] 여기서

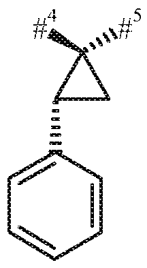
[0219] # ^{3}은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0220] R^1는 수소 또는 메틸이고,

[0221] R^2는 이소프로필, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert-부틸*, 페닐, 벤질, 1-하이드록시에틸, 4-하이드록시벤질, 4-하이드록시-3-니트로벤질, 4-하이드록시-3-아미노벤질, 1-페닐에틸, 디페닐메틸, 1*H*-이미다졸-4-일메틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0222] 또는

[0223] R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

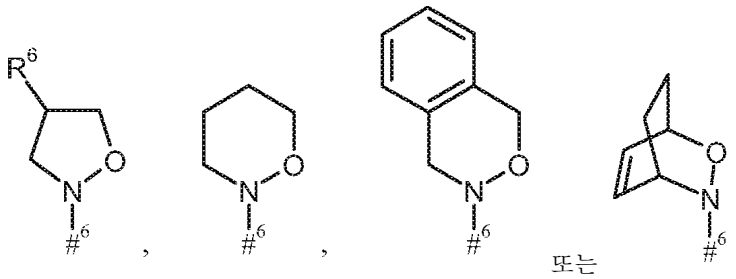
[0224] 

[0225] 여기서

[0226] # ^{4}는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0227] #[5]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0228] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[0229]  또는

[0230] 여기서

[0231] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

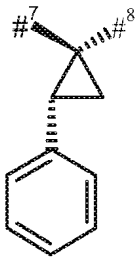
[0232] R[6]은 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시이고,

[0233] R[3]는 수소 또는 메틸이고,

[0234] R[4]는 이소프로필, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-*부틸*, 페닐, 벤질, 1-하이드록시에틸, 4-하이드록시벤질, 4-하이드록시-3-니트로벤질, 4-하이드록시-3-아미노벤질, 1-페닐에틸, 디페닐메틸, 1*H*-이미다졸-4-일메틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0235] 또는

[0236] R[3] 및 R[4]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[0237] 

[0238] 여기서

[0239] #[7]은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0240] #[8]은 그룹 T[1]와의 연결 부위를 표시하고,

[0241] T[1]은 식 -C(=O)-OR[7], -C(=O)-NR[8]R[9], -C(=O)-NH-NH-R[10] 또는 -CH_2-O-R[11]의 그룹이고,

[0242] 여기서

[0243] R[7]은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *tert*-*부틸*, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

[0244] R[8]은 수소 또는 메틸이고,

[0245] R[9]는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 벤질이고,

[0246] 또는

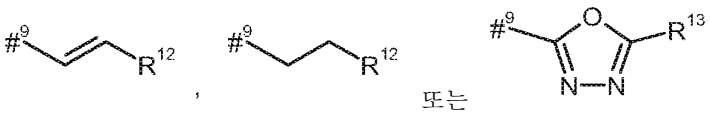
[0247] R^8 및 R^9는, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하고,

[0248] R^{10}은 벤조일이고,

[0249] R^{11}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 페닐 그룹에서 치환될 수 있는 벤질이고,

[0250] R^5는 수소, 메틸 또는 하기 식의 그룹이고,

[0251] 

[0252] 

[0253] 여기서

[0254] #9는 $-CHC(R^{26})-T^2$와의 연결 부위를 표시하고,

[0255] R^{12}는 메톡시카보닐, 카복실 또는 식 $-S(O)_2OH$의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[0256] R^{13}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[0257] R^{26}은 수소 또는 하이드록시이고,

[0258] T^2는 페닐, 벤질, 1*H*-인돌-3-일- 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0259] R^{35}는 메틸 또는 하이드록시이다.

[0260] 본 발명의 바람직한 요지는 상기에서 지시된 바와 같은 일반식 (Ia)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[0261] 여기서

[0262] n은 수 1 내지 50이고,

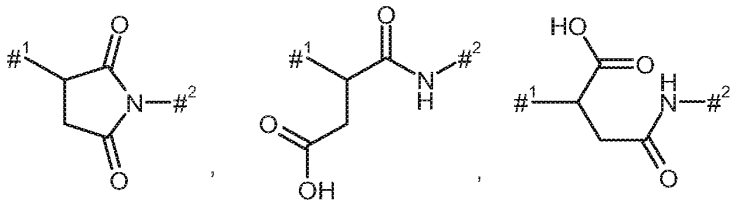
[0263] AK는 AK_1 또는 AK_2이고,

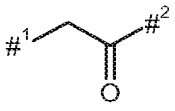
[0264] 여기서

[0265] AK_1은 결합제의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 결합제 (바람직하게는 항-C4.4a 항체)이고,

[0266] AK_2은 결합제의 질소 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 결합제 (바람직하게는 항-C4.4a 항체)이고,

[0267] G는, AK =AK_1일 때, 하기 식의 그룹이고,

[0268] 



[0269] 또는

[0270] 여기서

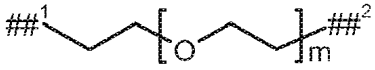
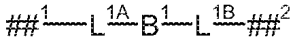
[0271] #1은 결합제의 황 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0272] #^{2}은 그룹 L^{1}와의 연결 부위를 표시하고,

[0273] 또는

[0274] AK =AK$_{2}$일 때, 카보닐이고,

[0275] L^{1}은 결합, 선형 (C$_{1}$-C$_{10}$)-알칸디일, 또는 하기 식의 그룹이고,

[0276]  또는 

[0277] 여기서

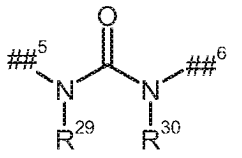
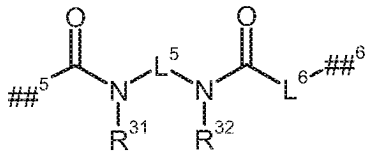
[0278] m은 수 2 내지 6이고,

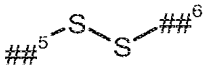
[0279] ## ^{1}은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[0280] ##^{2}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[0281] L^{1A}는 선형 (C$_{2}$-C$_{10}$)-알칸디일이고,

[0282] B^{1}은 하기 식의 그룹이고,

[0283]  , 

[0284] 또는 

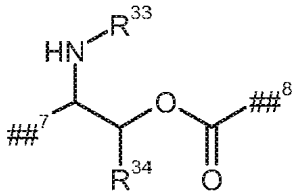
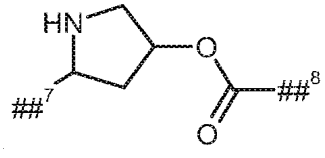
[0285] 여기서

[0286] ## ^{5}은 그룹 L^{1A}와의 연결 부위를 표시하고,

[0287] ## ^{6}은 그룹 L^{1B}와의 연결 부위를 표시하고,

[0288] L^{5}은 결합 또는 (C$_{2}$-C$_{4}$)-알칸디일이고,

[0289] L^{6}는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[0290]  또는 

[0291] 여기서

[0292] ## ^{7}은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0293] ## ^{8}은 L^{1B}와의 연결 부위를 표시하고,

[0294] R^{33}은 수소 (C_1-C_4)-알킬카보닐, tert-부틸옥시카보닐 또는 벤질옥시카보닐이고,

[0295] R^{34}는 수소 또는 메틸이고,

[0296] R^{29}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0297] R^{30}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0298] 또는

[0299] R^{29} 및 R^{30}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고,

[0300] R^{31}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0301] R^{32}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0302] 또는

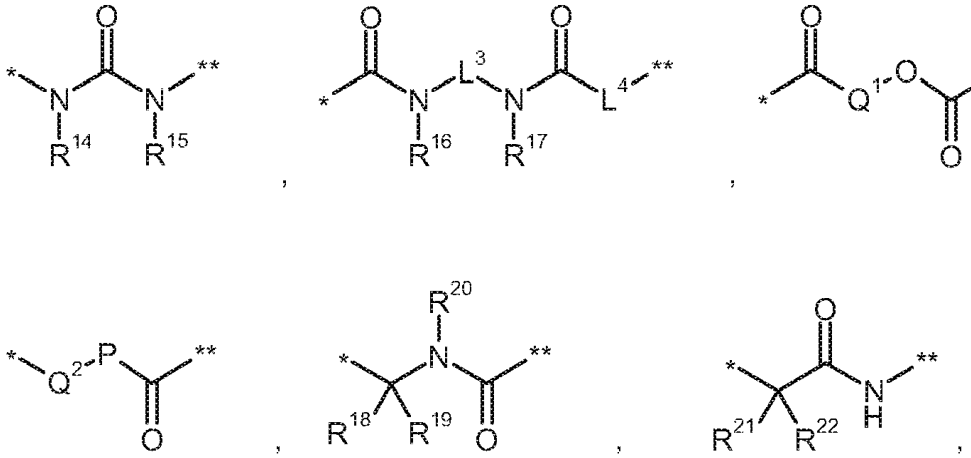
[0303] R^{31} 및 R^{32}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고,

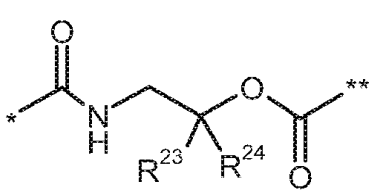
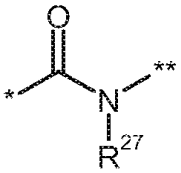
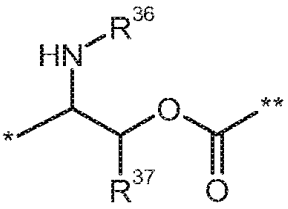
[0304] L^{1B}는 선형 (C_2-C_{10})-알칸디일이고,

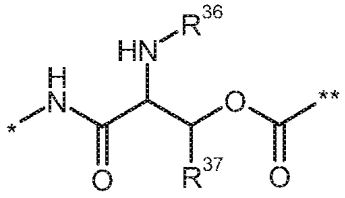
[0305] 여기서 (C_1-C_{10})-알칸디일은 메틸, 하이드록시 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[0306] 여기서 서로 관련된 1,2, 1,3 또는 1,4 중 알칸디일 사슬의 2개의 탄소 원자는, 그것들 사이에 위치한 임의의 탄소 원자의 포함과 함께, 다리걸쳐서 (C_3-C_6)-사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리를 형성할 수 있고,

[0307] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[0308] 

[0309]  ,  , 

[0310]  또는

[0311] 여기서

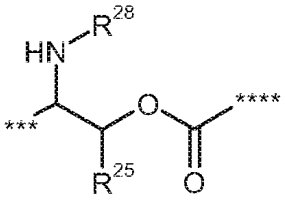
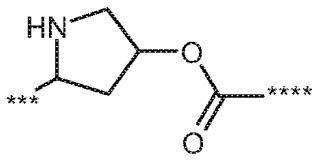
[0312] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[0313] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[0314] P는 O 또는 NH이고,

[0315] L^3은 결합 또는 (C_2-C_4)-알칸디일이고,

[0316] L^4는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[0317]  또는 

[0318] 여기서

[0319] ***은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0320] ****은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[0321] R^{25}는 수소 또는 메틸이고,

[0322] R^{28}은 수소, (C_1-C_4)-알킬카보닐, tert-부틸옥시카보닐 또는 벤질옥시카보닐이고,

[0323] Q^1은 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고,

[0324] Q^2은 3- 내지 7-원 카보사이클 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고,

[0325] R^{14}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0326] R^{15}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0327] 또는

[0328] R^{14} 및 R^{15}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고,

[0329] R^{16}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0330] R^{17}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0331] 또는

[0332] R^{16} 및 R^{17}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고,

[0333] R^{18}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0334] R^{19}는 수소 또는 천연 α-아미노산 또는 그것의 동족체 또는 이성질체의 측면 그룹이고,

[0335] R^{20}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0336] 또는

[0337] R^{19} 및 R^{20}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피롤리디닐 고리를 형성하고,

[0338] R^{21}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0339] R^{22}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0340] 또는

[0341] R^{21} 및 R^{22}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 3- 내지 7-원 카보사이클을 형성하고,

[0342] R^{23}은 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0343] R^{24}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[0344] R^{27}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

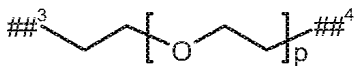
[0345] R^{36}은 수소, (C_1-C_4)-알킬카보닐, tert-부틸옥시카보닐 또는 벤질옥시카보닐이고,

[0346] R^{37}는 수소 또는 메틸이고,

[0347] 또는

[0348] R^{36} 및 R^{37}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피롤리딘 고리를 형성하고,

[0349] L^2는 선형 (C_2-C_{10})-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[0350] 

[0351] 여기서

[0352] p는 수 2 내지 6이고,

[0353] ## ^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

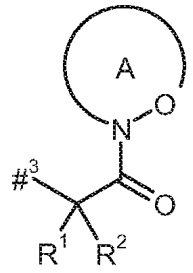
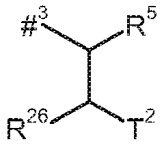
[0354] ## ^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0355] 여기서 (C_2-C_{10})-알칸디일은 메틸, 하이드록시 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[0356] 여기서 서로 관련된 1,2, 1,3 또는 1,4 중 알칸디일 사슬의 2개의 탄소 원자는, 그것들 사이에 위치한 임의의

탄소 원자의 포함과 함께, 다리결쳐서 (C_3-C_6)-사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리를 형성할 수 있고,

[0357] D는 하기 식의 그룹이고,

[0358]  ,  또는 

[0359] 여기서

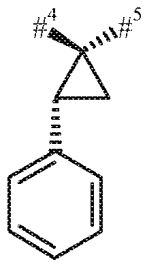
[0360] $\#^3$은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0361] R^1는 수소 또는 메틸이고,

[0362] R^2는 이소프로필, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 페닐, 벤질, 1-하이드록시에틸, 4-하이드록시벤질, 4-하이드록시-3-니트로벤질, 4-하이드록시-3-아미노벤질, 1-페닐에틸, 디페닐메틸, 1*H*-이미다졸-4-일메틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0363] 또는

[0364] R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

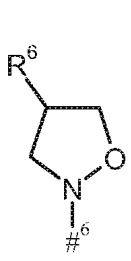
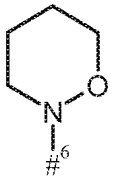
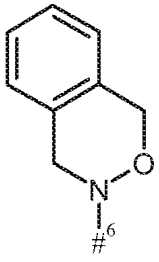
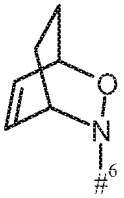
[0365] 

[0366] 여기서

[0367] $\#^4$는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0368] $\#^5$은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0369] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[0370]  ,  ,  또는 

[0371] 여기서

[0372] $\#^6$은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

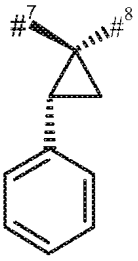
[0373] R^6은 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시이고,

[0374] R^3는 수소 또는 메틸이고,

[0375] R^4는 이소프로필, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert-부틸*, 페닐, 벤질, 1-하이드록시에틸, 4-하이드록시벤질, 4-하이드록시-3-니트로벤질, 4-하이드록시-3-아미노벤질, 1-페닐에틸, 디페닐메틸, 1*H*-이미다졸-4-일메틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0376] 또는

[0377] R^3 및 R^4는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[0378] 

[0379] 여기서

[0380] $\#^7$은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0381] $\#^8$은 그룹 T^1와의 연결 부위를 표시하고,

[0382] T^1은 식 $-C(=O)-OR^7$, $-C(=O)-NR^8R^9$, $-C(=O)-NH-NH-R^{10}$ 또는 $-CH_2-O-R^{11}$의 그룹이고,

[0383] 여기서

[0384] R^7은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *tert-부틸*, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

[0385] R^8은 수소 또는 메틸이고,

[0386] R^9는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 벤질이고,

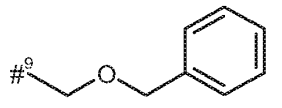
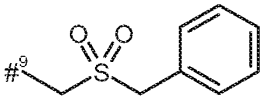
[0387] 또는

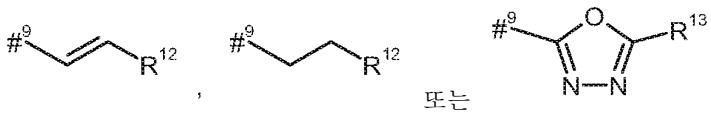
[0388] R^8 및 R^9는, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하고,

[0389] R^{10}은 벤조일이고,

[0390] R^{11}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 페닐 그룹에서 치환될 수 있는 벤질이고,

[0391] R^5는 수소, 메틸 또는 하기 식의 그룹이고,

[0392]  ,  ,

[0393]  또는

[0394] 여기서

[0395] $\#^{9}$은 -CHC(R^{26})-T^{2}와의 연결 부위를 표시하고,

[0396] R^{12}는 메톡시카보닐, 카복실 또는 식 $-S(O)_2OH$의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[0397] R^{13}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[0398] R^{26}은 수소 또는 하이드록시이고,

[0399] T^{2}는 페닐, 벤질, 1*H*-인돌-3-일- 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0400] R^{35}는 메틸 또는 하이드록시이다.

[0401] 본 발명의 바람직한 요지는 일반식 (Ia)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[0402] 여기서

[0403] n은 수 1 내지 20이고,

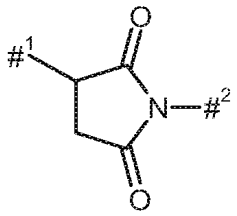
[0404] AK는 AK_1 또는 AK_2이고

[0405] 여기서

[0406] AK_1는 C4.4a에 결합하고 결합제의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고,

[0407] AK_2는 C4.4a에 결합하고 결합제의 라이신 잔기의 NH 측면 그룹을 통해 그룹 G에 결합되는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고,

[0408] G는, AK =AK_1일 때, 하기 식의 그룹이고,



[0409]

[0410] 여기서

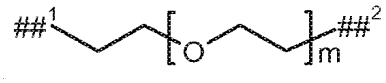
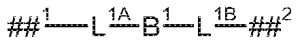
[0411] $\#^{1}$은 결합제의 시스테인 잔기와의 연결 부위를 표시하고,

[0412] $\#^{2}$은 그룹 L^{1}와의 연결 부위를 표시하고,

[0413] 또는

[0414] AK =AK_2일 때, 카보닐이고,

[0415] L^{1}은 결합, 선형 (C_2-C_6)-알칸디일, 또는 하기 식의 그룹이고,

[0416]  또는 

[0417] 여기서

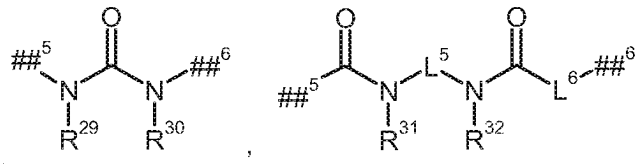
[0418] m은 수 2 내지 6이고,

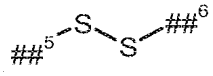
[0419] ## [1]은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[0420] ## [2]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[0421] L^{1A}는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이고,

[0422] B^1은 하기 식의 그룹이고,

[0423] 

[0424] 또는 

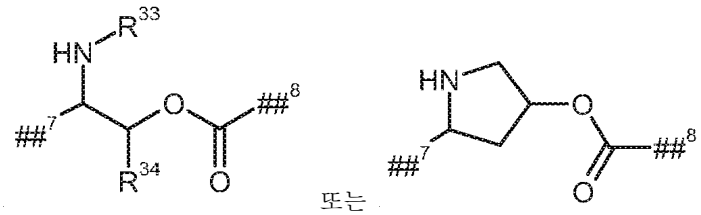
[0425] 여기서

[0426] ## [5]은 그룹 L^{1A}와의 연결 부위를 표시하고,

[0427] ## [6]은 그룹 L^{1B}와의 연결 부위를 표시하고,

[0428] L^5는 결합이고,

[0429] L^6는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[0430] 

[0431] 여기서

[0432] ## [7]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0433] ## [8]은 L^{1B}와의 연결 부위를 표시하고,

[0434] R^{33}은 수소, 메틸카보닐 또는 tert-부틸옥시카보닐이고,

[0435] R^{34}는 수소 또는 메틸이고,

[0436] R^{29}은 수소이고,

[0437] R^{30}은 수소이고,

[0438] R^{31}는 수소 또는 메틸이고,

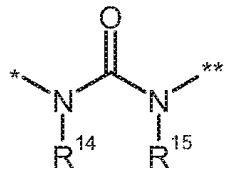
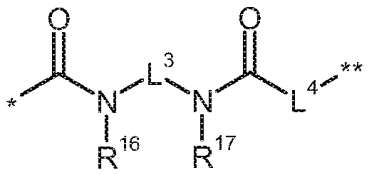
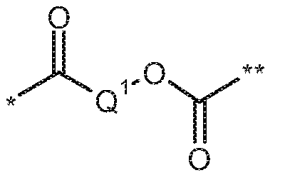
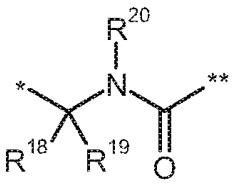
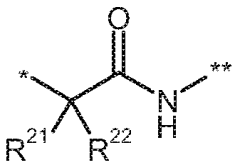
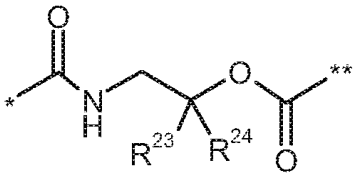
[0439] R^{32}는 수소 또는 메틸이고,

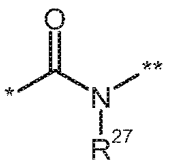
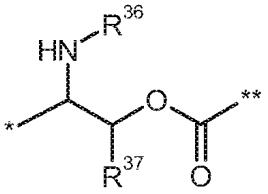
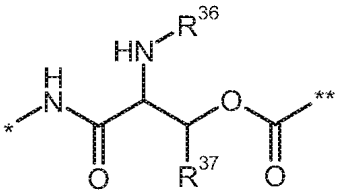
[0440] L^{1B}는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이고,

[0441] 및

[0442] 여기서 (C_2-C_6)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[0443] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[0444]  ,  ,  ,  ,  ,  ,

[0445]  ,  또는 

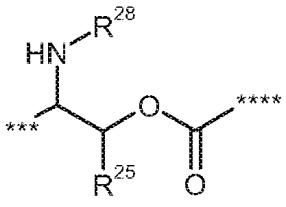
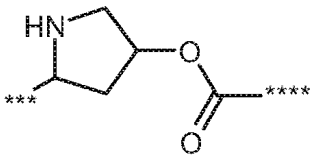
[0446] 여기서

[0447] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[0448] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[0449] L^3은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

[0450] L^4는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[0451]  또는 

[0452] 여기서

[0453] ***은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0454] ****은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[0455] R^{25}는 수소 또는 메틸이고,

[0456] R^{28}은 수소, 메틸카보닐 또는 tert-부틸옥시카보닐이고,

[0457] Q^{1}은 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고,

[0458] R^{14}은 수소이고,

[0459] R^{15}은 수소이고,

[0460] R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

[0461] R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

[0462] 또는

[0463] R^{16} 및 R^{17}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피페라지닐 고리를 형성하고,

[0464] R^{18}은 수소이고,

[0465] R^{19}은 수소이고, 메틸, 프로판-2-일, 2-메틸프로판-1-일 또는 1-메틸프로판-1-일이고,

[0466] R^{20}는 수소 또는 메틸이고,

[0467] 또는

[0468] R^{19} 및 R^{20}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피롤리디닐 고리를 형성하고,

[0469] R^{21}는 수소 또는 메틸이고,

[0470] R^{22}는 수소 또는 메틸이고,

[0471] 또는

[0472] R^{21} 및 R^{22}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 사이클로프로필 고리를 형성하고,

[0473] R^{23}은 메틸이고,

[0474] R^{24}는 수소 또는 메틸이고,

[0475] R^{27}은 수소이고,

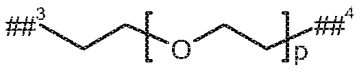
[0476] R^{36}은 수소, 메틸카보닐 또는 tert-부틸옥시카보닐이고,

[0477] R^{37}는 수소 또는 메틸이고,

[0478] 또는

[0479] R^{36} 및 R^{37}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피롤리딘 고리를 형성하고,

[0480] L^{2}는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[0481] 

[0482] 여기서

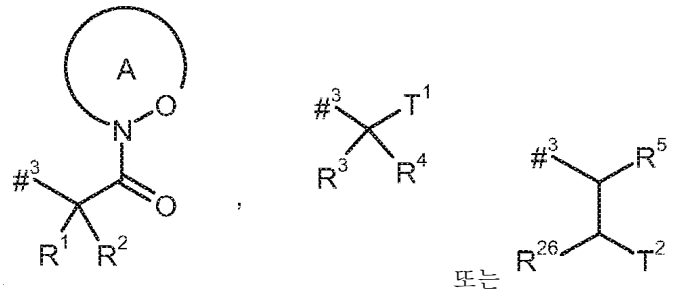
[0483] p는 수 2 내지 6이고,

[0484] ## ^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[0485] ##[4]는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0486] 여기서 (C_2-C_{10})-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[0487] D는 하기 식의 그룹이고,

[0488] 

[0489] 여기서

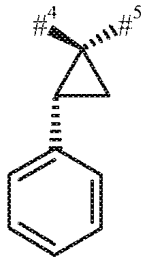
[0490] #[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0491] R^1은 수소이고,

[0492] R^2는 1-하이드록시에틸, 벤질, 4-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0493] 또는

[0494] R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

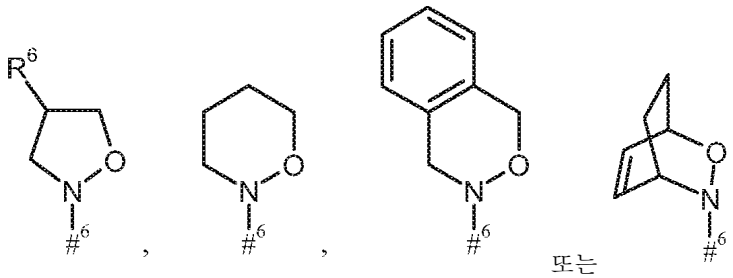
[0495] 

[0496] 여기서

[0497] #[4]는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0498] #[5]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0499] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[0500] 

[0501] 여기서

[0502] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

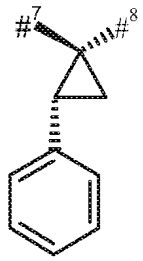
[0503] R^6은 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시이고,

[0504] R^3은 수소이고,

[0505] R^4는 1-하이드록시에틸, 벤질, 4-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0506] 또는

[0507] R^3 및 R^4는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[0508] 

[0509] 여기서

[0510] #^{7}은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0511] #^{8}은 그룹 T^1와의 연결 부위를 표시하고,

[0512] T^1은 식 $-C(=O)-OR^7$, $-C(=O)-NR^8R^9$, $-C(=O)-NH-NH-R^{10}$ 또는 $-CH_2-O-R^{11}$의 그룹이고,

[0513] 여기서

[0514] R^7은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *tert*-부틸, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

[0515] R^8은 수소 또는 메틸이고,

[0516] R^9는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 벤질이고,

[0517] 또는

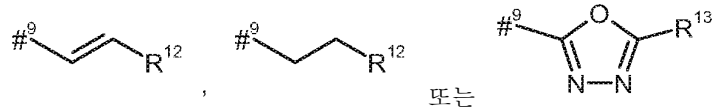
[0518] R^8 및 R^9는, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하고,

[0519] R^{10}은 벤조일이고,

[0520] R^{11}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 페닐 그룹에서 치환될 수 있는 벤질이고,

[0521] R^5는 수소, 메틸 또는 하기 식의 그룹이고,

[0522] 

[0523] 

[0524] 여기서

[0525] $\#^{9}$는 -CHC(R^{26})-T^{2}와의 연결 부위를 표시하고,

[0526] R^{12}는 메톡시카보닐, 카복실 또는 식 $-S(O)_2OH$의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[0527] R^{13}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[0528] R^{26}은 수소 또는 하이드록시이고,

[0529] T^{2}는 페닐, 벤질, 1*H*-인돌-3-일- 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0530] R^{35}는 메틸 또는 하이드록시이다.

[0531] 본 발명의 바람직한 요지는 상기에서 지시된 바와 같은 일반식 (Ia)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[0532] 여기서

[0533] n은 수 1 내지 20이고,

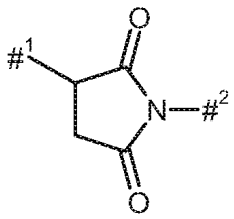
[0534] AK는 AK_1 또는 AK_2이고,

[0535] 여기서

[0536] AK_1는 C4.4a에 결합하고 결합제의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고,

[0537] AK_2는 C4.4a에 결합하고 결합제의 라이신 잔기의 NH 측면 그룹을 통해 그룹 G에 결합되는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고,

[0538] G는, AK =AK_1일 때, 하기 식의 그룹이고,

[0539] 

[0540] 여기서

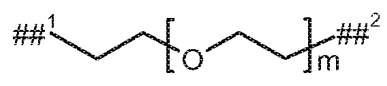
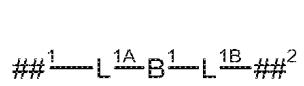
[0541] $\#^{1}$은 결합제의 시스테인 잔기와의 연결 부위를 표시하고,

[0542] $\#^{2}$은 그룹 L^{1}와의 연결 부위를 표시하고,

[0543] 또는

[0544] AK =AK_2일 때, 카보닐이고,

[0545] L^{1}은 결합, 선형 (C_2-C_6)-알칸디일, 또는 하기 식의 그룹이고,

[0546]  또는 

[0547] 여기서

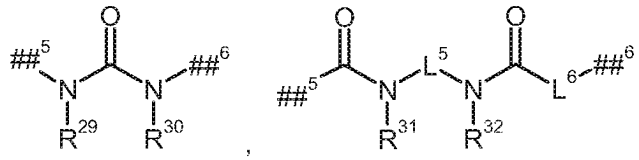
[0548] m은 수 2 내지 6이고,

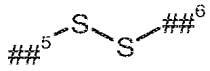
[0549] ## ^{1}은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[0550] ##[2]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[0551] L[1A]는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이고,

[0552] B[1]은 하기 식의 그룹이고,

[0553] 

[0554] 또는 

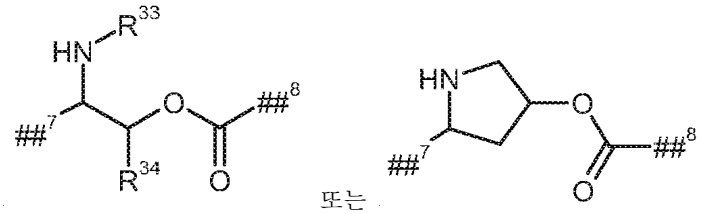
[0555] 여기서

[0556] ## [5]은 그룹 L[1A]와의 연결 부위를 표시하고,

[0557] ## [6]은 그룹 L[1B]와의 연결 부위를 표시하고,

[0558] L[5]는 결합이고,

[0559] L[6]는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[0560] 

[0561] 여기서

[0562] ## [7]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0563] ## [8]은 L[1B]와의 연결 부위를 표시하고,

[0564] R[33]은 수소, 메틸카보닐 또는 tert-부틸옥시카보닐이고,

[0565] R[34]는 수소 또는 메틸이고,

[0566] R[29]은 수소이고,

[0567] R[30]은 수소이고,

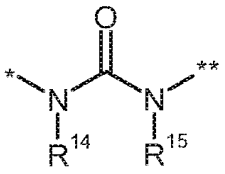
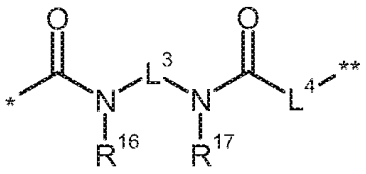
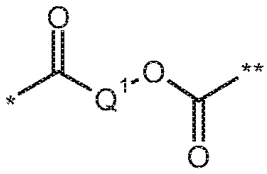
[0568] R[31]는 수소 또는 메틸이고,

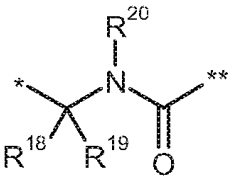
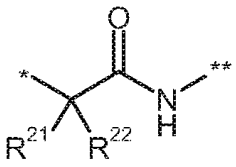
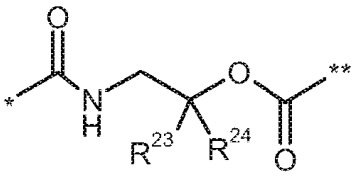
[0569] R[32]는 수소 또는 메틸이고,

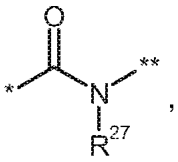
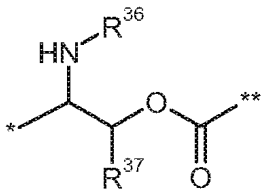
[0570] L[1B]는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이고,

[0571] 여기서 (C_2-C_6)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[0572] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,


,

,

,

[0573]

,

,


[0574]

,

또는

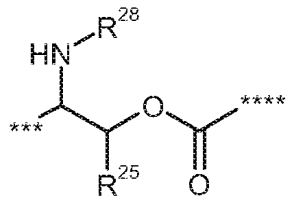
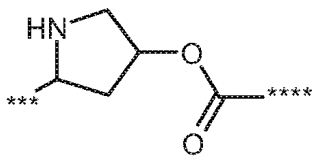
[0575] 여기서

[0576] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[0577] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[0578] L^3은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

[0579] L^4는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[0580]

또는


[0581] 여기서

[0582] ***은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0583] ****은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[0584] R^{25}는 수소 또는 메틸이고,

[0585] R^{28}은 수소, 메틸카보닐 또는 tert-부틸옥시카보닐이고,

[0586] Q^1은 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고,

[0587] R^{14}은 수소이고,

[0588] R^{15}은 수소이고,

[0589] R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

[0590] R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

[0591] 또는

[0592] R^{16} 및 R^{17}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피페라지닐 고리를 형성하고,

[0593] R^{18}은 수소이고,

[0594] R^{19}은 수소이고, 메틸, 프로판-2-일, 2-메틸프로판-1-일 또는 1-메틸프로판-1-일이고,

[0595] R^{20}는 수소 또는 메틸이고,

[0596] 또는

[0597] R^{19} 및 R^{20}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피롤리디닐 고리를 형성하고,

[0598] R^{21}는 수소 또는 메틸이고,

[0599] R^{22}는 수소 또는 메틸이고,

[0600] 또는

[0601] R^{21} 및 R^{22}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 사이클로프로필 고리를 형성하고,

[0602] R^{23}은 메틸이고,

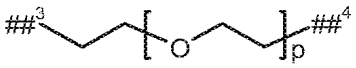
[0603] R^{24}는 수소 또는 메틸이고,

[0604] R^{27}은 수소이고,

[0605] R^{36}은 수소, (C_1-C_4)-알킬카보닐, tert-부틸옥시카보닐, 또는 벤질옥시카보닐이고,

[0606] R^{37}는 수소 또는 메틸이고,

[0607] L^2는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[0608] 

[0609] 여기서

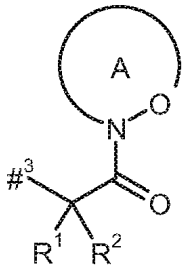
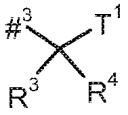
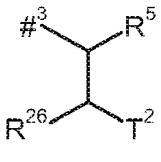
[0610] p는 수 2 내지 6이고,

[0611] ## ^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[0612] ## ^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0613] 여기서 (C_2-C_{10})-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[0614] D는 하기 식의 그룹이고,

[0615]  ,  또는 

[0616] 여기서

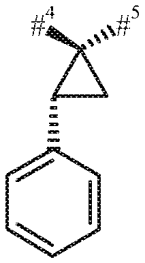
[0617] #[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0618] R[1]은 수소이고,

[0619] R[2]는 1-하이드록시에틸, 벤질, 4-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0620] 또는

[0621] R[1] 및 R[2]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

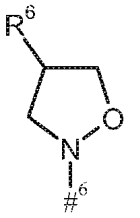
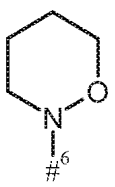
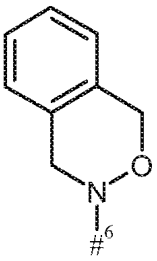
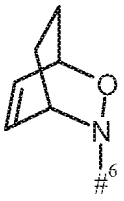
[0622] 

[0623] 여기서

[0624] #[4]는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0625] #[5]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0626] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[0627]  ,  ,  또는 

[0628] 여기서

[0629] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

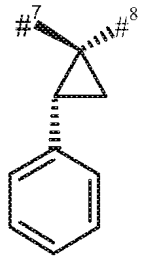
[0630] R[6]은 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시이고,

[0631] R[3]은 수소이고,

[0632] R^4는 1-하이드록시에틸, 벤질, 4-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0633] 또는

[0634] R^3 및 R^4는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[0635] 

[0636] 여기서

[0637] #^{7}은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0638] #^{8}은 그룹 T^1와의 연결 부위를 표시하고,

[0639] T^1은 식 -C(=O)-OR^7, -C(=O)-NR^8R^9, -C(=O)-NH-NH-R^{10} 또는 -CH_2-O-R^{11}의 그룹이고,

[0640] 여기서

[0641] R^7은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *tert*-부틸, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

[0642] R^8은 수소 또는 메틸이고,

[0643] R^9는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 벤질이고,

[0644] 또는

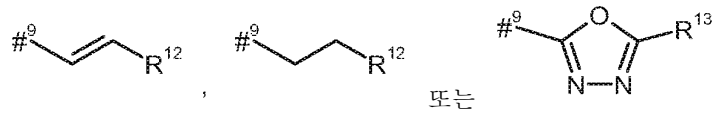
[0645] R^8 및 R^9는, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하고,

[0646] R^{10}은 벤조일이고,

[0647] R^{11}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 페닐 그룹에서 치환될 수 있는 벤질이고,

[0648] R^5는 수소, 메틸 또는 하기 식의 그룹이고,

[0649] 

[0650] 

[0651] 여기서

[0652] #^{9}는 -CHC(R^{26})-T^2와의 연결 부위를 표시하고,

[0653] R^{12}는 메톡시카보닐, 카복실 또는 식 -S(O)$_2$OH의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[0654] R^{13}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[0655] R^{26}은 수소 또는 하이드록시이고,

[0656] T^{2}는 페닐, 벤질, 1*H*-인돌-3-일- 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0657] R^{35}는 메틸 또는 하이드록시이다.

[0658] 본 발명의 바람직한 요지는 일반식 (Ia)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[0659] 여기서

[0660] n은 수 1 내지 10이고,

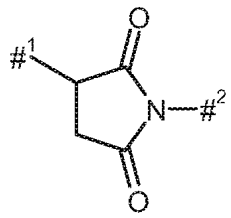
[0661] AK는 AK_1 또는 AK_2이고,

[0662] 여기서

[0663] AK_1은 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6, 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 또는 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 경쇄 및 중쇄의 6개의 CDR 서열을 포함하고, 결합제의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 항체이고,

[0664] AK_2은 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6, 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 또는 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 경쇄 및 중쇄의 6개의 CDR 서열을 포함하고, 결합제의 라이신 잔기의 NH 측면 그룹을 통해 그룹 G에 결합되는 항체이고,

[0665] G는, AK =AK_1일 때, 하기 식의 그룹이고,

[0666] 

[0667] 여기서

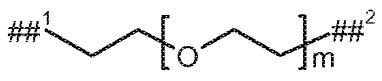
[0668] $\#^{1}$은 결합제의 시스테인 잔기와의 연결 부위를 표시하고,

[0669] $\#^{2}$은 그룹 L^{1}와의 연결 부위를 표시하고,

[0670] 또는

[0671] AK =AK_2일 때, 카보닐이고,

[0672] L^{1}은 결합, 선형 (C_2-C_6)-알칸디일, 또는 하기 식의 그룹이고,

[0673] 

[0674] 여기서

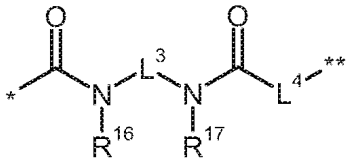
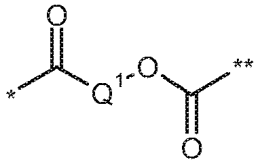
[0675] m은 수 2 또는 3이고,

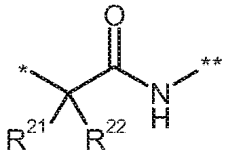
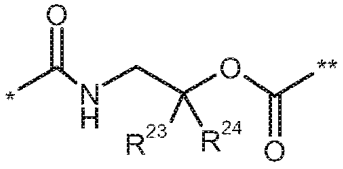
[0676] $\#\#^{1}$은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

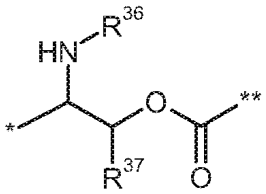
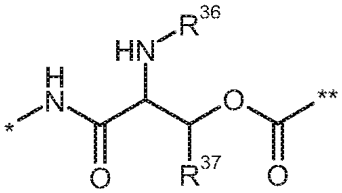
[0677] $\#\#^{2}$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[0678] 여기서 (C_2-C_6)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[0679] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[0680] 


[0681] 
또는


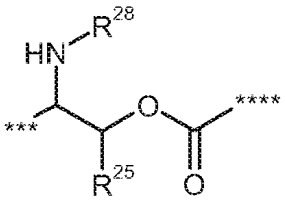
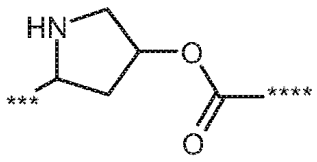
[0682] 여기서

[0683] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[0684] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[0685] L^3은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

[0686] L^4는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[0687] 
또는


[0688] 여기서

[0689] ***은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0690] ****은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[0691] R^{25}은 메틸이고,

[0692] R^{28}은 수소, 메틸카보닐 또는 tert-부틸옥시카보닐이고,

[0693] Q^1은 피페리딘-1,4-디일이고,

[0694] R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

[0695] R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

[0696] 또는

[0697] R^{16} 및 R^{17}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피페라지닐 고리를 형성하고,

[0698] R^{21}는 수소 또는 메틸이고,

[0699] R^{22}는 수소 또는 메틸이고,

[0700] 또는

[0701] R^{21} 및 R^{22}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 사이클로프로필 고리를 형성하고,

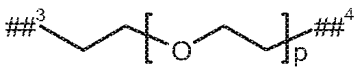
[0702] R^{23}은 메틸이고,

[0703] R^{24}은 수소이고,

[0704] R^{36}은 수소, 메틸카보닐 또는 tert-부틸옥시카보닐이고,

[0705] R^{37}는 수소 또는 메틸이고,

[0706] L^2는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[0707] 

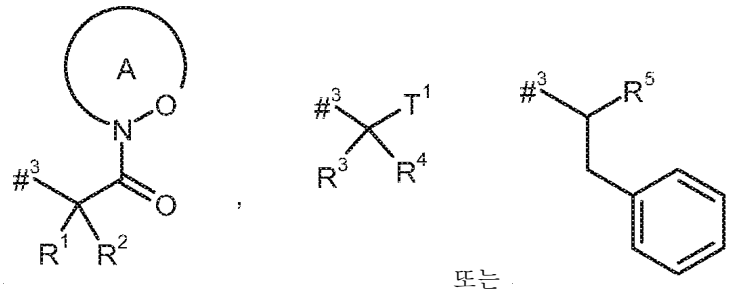
[0708] 여기서

[0709] p는 수 2 내지 6이고,

[0710] ## ^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[0711] ## ^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0712] D는 하기 식의 그룹이고,

[0713]  또는

[0714] 여기서

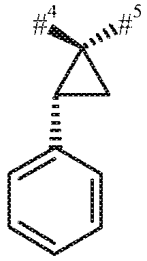
[0715] # ^{3}은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0716] R^1은 수소이고,

[0717] R^2는 1-하이드록시에틸, 벤질, 4-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0718] 또는

[0719] R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

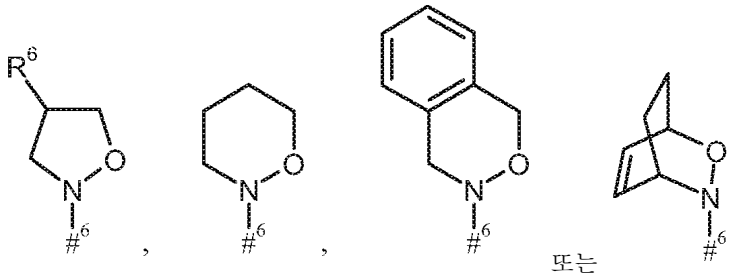
[0720] 

[0721] 여기서

[0722] #[4]는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0723] #[5]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0724] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[0725]  또는

[0726] 여기서

[0727] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

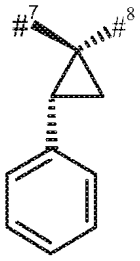
[0728] R[6]은 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시이고,

[0729] R[3]은 수소이고,

[0730] R[4]는 벤질, 4-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0731] 또는

[0732] R[3] 및 R[4]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[0733] 

[0734] 여기서

[0735] #[7]은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0736] #[8]은 그룹 T[1]와의 연결 부위를 표시하고,

[0737] T^1은 식 $-C(=O)-OR^7$, $-C(=O)-NR^8R^9$ 또는 $-CH_2-O-R^{11}$의 그룹이고,

[0738] 여기서

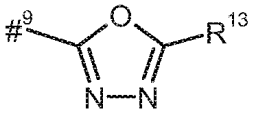
[0739] R^7은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *tert*-부틸, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

[0740] R^8은 수소 또는 메틸이고,

[0741] R^9는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 벤질이고,

[0742] R^{11}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 페닐 그룹에서 치환될 수 있는 벤질이고,

[0743] R^5는 수소, 메틸 또는 하기 식의 그룹이고,

[0744]  또는 

[0745] 여기서

[0746] #9는 $-CHCH_2$페닐과의 연결 부위를 표시하고,

[0747] R^{12}는 메톡시카보닐, 카복실 또는 식 $-S(O)_2OH$의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[0748] R^{13}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[0749] R^{35}는 메틸 또는 하이드록시이다.

[0750] 본 발명의 바람직한 요지는, 상기에서 지시된 바와 같이, 일반식 (Ia)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[0751] 여기서

[0752] n은 수 1 내지 10이고,

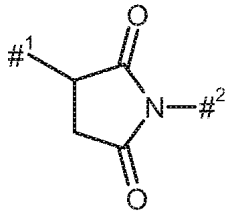
[0753] AK는 AK_1 또는 AK_2이고,

[0754] 여기서

[0755] AK_1은 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6, 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 또는 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 경쇄 및 중쇄의 6개의 CDR 서열을 포함하고, 결합제의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 항체이고,

[0756] AK_2은 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6, 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 또는 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 경쇄 및 중쇄의 6개의 CDR 서열을 포함하고, 결합제의 라이신 잔기의 NH 측면 그룹을 통해 그룹 G에 결합되는 항체이고,

[0757] G는, AK =AK_1일 때, 하기 식의 그룹이고,

[0758] 

[0759] 여기서

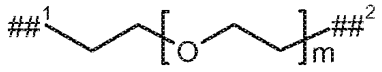
[0760] #[1]은 결합제의 시스테인 잔기와의 연결 부위를 표시하고,

[0761] #[2]은 그룹 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[0762] 또는

[0763] AK =AK_2일 때, 카보닐이고,

[0764] L^1은 결합, 선형 (C_2-C_6)-알칸디일, 또는 하기 식의 그룹이고,

[0765] 

[0766] 여기서

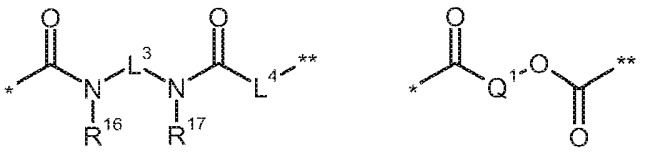
[0767] m은 수 2 또는 3이고,

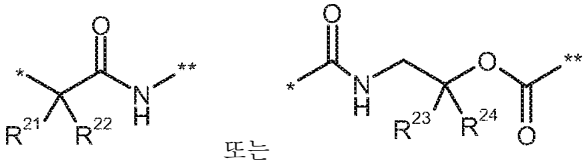
[0768] ## [1]은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[0769] ##[2]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[0770] 여기서 (C_2-C_6)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[0771] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[0772] 

[0773] 

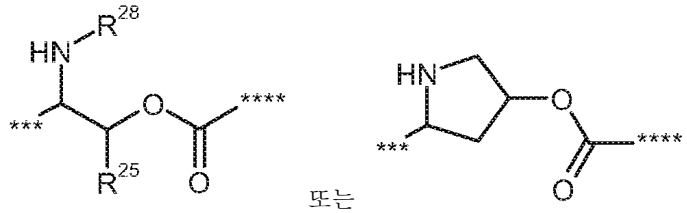
[0774] 여기서

[0775] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[0776] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[0777] L^3은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

[0778] L^4는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[0779] 

[0780] 여기서

[0781] ***은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0782] ****은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[0783] R^{25}은 메틸이고,

[0784] R^{28}은 수소, 메틸카보닐 또는 tert-부틸옥시카보닐이고,

[0785] Q^1은 피페리딘-1,4-디일이고,

[0786] R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

[0787] R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

[0788] 또는

[0789] R^{16} 및 R^{17}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피페라지닐 고리를 형성하고,

[0790] R^{21}는 수소 또는 메틸이고,

[0791] R^{22}는 수소 또는 메틸이고,

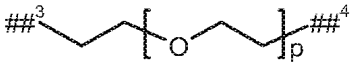
[0792] 또는

[0793] R^{21} 및 R^{22}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 사이클로프로필 고리를 형성하고,

[0794] R^{23}은 메틸이고,

[0795] R^{24}은 수소이고,

[0796] L^2는 선형 $(C_2\text{-}C_6)$-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[0797] 

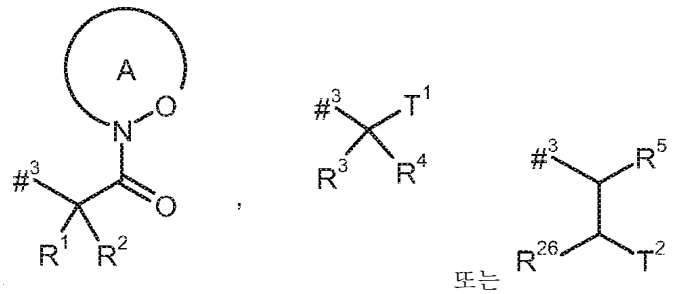
[0798] 여기서

[0799] p는 수 2 내지 6이고,

[0800] ## ^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[0801] ##^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0802] D는 하기 식의 그룹이고,

[0803] 

[0804] 여기서

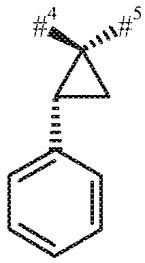
[0805] #^{3}은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0806] R^1은 수소이고,

[0807] R^2는 1-하이드록시에틸, 벤질, 1-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0808] 또는

[0809] R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

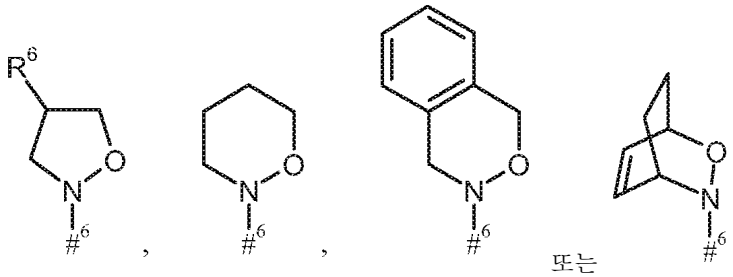
[0810] 

[0811] 여기서

[0812] $\#^4$는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0813] $\#^5$은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0814] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[0815] 

[0816] 여기서

[0817] $\#^6$은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

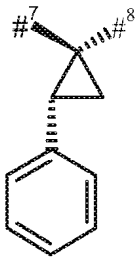
[0818] R^6은 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시이고,

[0819] R^3은 수소이고,

[0820] R^4는 벤질, 1-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0821] 또는

[0822] R^3 및 R^4는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[0823] 

[0824] 여기서

[0825] #[7]은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0826] #[8]은 그룹 T[1]와의 연결 부위를 표시하고,

[0827] T[1]은 식 -C(=O)-OR[7], -C(=O)-NR[8]R[9] 또는 -CH$_2$-O-R[11]의 그룹이고,

[0828] 여기서

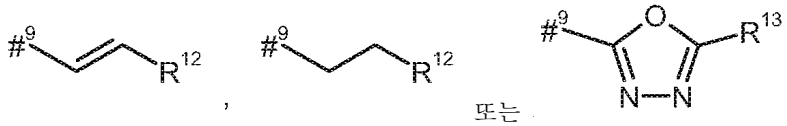
[0829] R[7]은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *tert*-*부틸*, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

[0830] R[8]은 수소 또는 메틸이고,

[0831] R[9]는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 벤질이고,

[0832] R[11]은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 페닐 그룹에서 치환될 수 있는 벤질이고,

[0833] R[5]는 수소, 메틸 또는 하기 식의 그룹이고,

[0834] 

[0835] 여기서

[0836] #[9]는 -CHCH$_2$페닐과의 연결 부위를 표시하고,

[0837] R[12]는 메톡시카보닐, 카복실 또는 식 -S(O)$_2$OH의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[0838] R[13]은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[0839] R[35]는 메틸 또는 하이드록시이다.

[0840] 본 발명의 바람직한 요지는 상기에서 지시된 바와 같은 일반식 (Ia)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[0841] 여기서

[0842] n은 수 1 내지 10이고,

[0843] AK는 AK$_2$ 이고,

[0844] 여기서

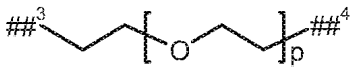
[0845] AK$_2$은 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6, 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 또는 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 경쇄 및 중쇄의 6개의 CDR 서열을 포함하고, 결합제의 라이신 잔기의 NH 측면 그룹을 통해 그룹 G에 결합되는 항체이고,

[0846] G는 카보닐이고,

[0847] L^1는 결합이고,

[0848] B는 결합이고,

[0849] L^2는 선형 (C_3-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[0850] 

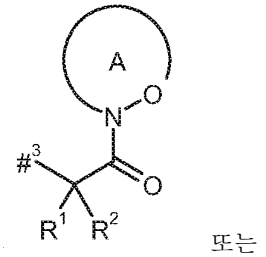
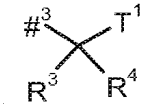
[0851] 여기서

[0852] p는 수 2 또는 3이고,

[0853] ## ^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[0854] ##^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0855] D는 하기 식의 그룹이고,

[0856]  또는 

[0857] 여기서

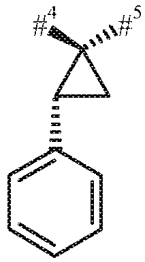
[0858] #^{3}은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0859] R^1은 수소이고,

[0860] R^2는 벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0861] 또는

[0862] R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[0863] 

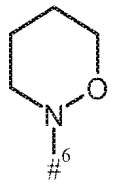
[0864] 여기서

[0865] #^{4}는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0866] #^{5}는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0867] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클

이고

[0868] 

[0869] 여기서

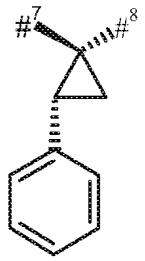
[0870] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0871] R[3]은 수소이고,

[0872] R[4]는 벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0873] 또는

[0874] R[3] 및 R[4]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[0875] 

[0876] 여기서

[0877] #[7]은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0878] #[8]은 그룹 T[1]와의 연결 부위를 표시하고,

[0879] T[1]은 식 -C(=O)-OR[7] 또는 -C(=O)-NR[8]R[9]의 그룹이고,

[0880] 여기서

[0881] R[7]은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *tert*-*부틸*, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

[0882] R[8]은 수소이고,

[0883] R[9]는 수소 또는 벤질이고,

[0884] R[35]은 메틸이다.

[0885] 본 발명의 바람직한 요지는 상기에서 지시된 바와 같은 일반식 (Ia)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[0886] 여기서

[0887] n은 수 1 내지 10이고,

[0888] AK는 AK_2,

[0889] 여기서

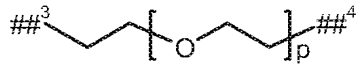
[0890] AK_2은 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6, 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 또는 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 경쇄 및 중쇄의 6개의 CDR 서열을 포함하고, 결합제의 라이신 잔기의 NH 측면 그룹을 통해 그룹 G에 결합되는 항체이고,

[0891] G는 카보닐이고,

[0892] L^1는 결합이고,

[0893] B는 결합이고,

[0894] L^2는 선형 (C_3-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[0895] 

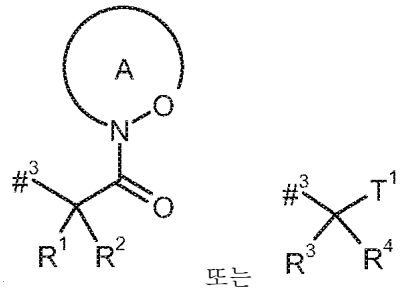
[0896] 여기서

[0897] p는 수 2 또는 3이고,

[0898] ## ^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[0899] ##^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0900] D는 하기 식의 그룹이고,

[0901] 

[0902] 여기서

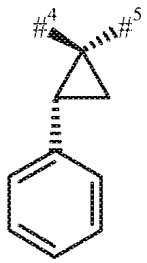
[0903] #^{3}은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0904] R^1은 수소이고,

[0905] R^2는 4-하이드록시벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0906] 또는

[0907] R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

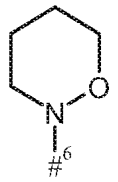
[0908] 

[0909] 여기서

[0910] #[4]는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0911] #[5]는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0912] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[0913] 

[0914] 여기서

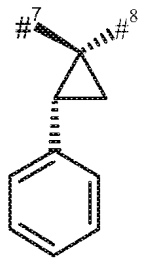
[0915] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0916] R[3]은 수소이고,

[0917] R[4]는 4-하이드록시벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0918] 또는

[0919] R[3] 및 R[4]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[0920] 

[0921] 여기서

[0922] #[7]은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0923] #[8]은 그룹 T[1]와의 연결 부위를 표시하고,

[0924] T[1]은 식 -C(=O)-OR[7] 또는 -C(=O)-NR[8]R[9]의 그룹이고,

[0925] 여기서

[0926] R[7]은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *tert*-부틸, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

[0927] R[8]은 수소이고,

[0928] R[9]는 수소 또는 벤질이고,

[0929] R[35]은 메틸이다.

[0930] 본 발명의 바람직한 요지는 상기에서 지시된 바와 같은 일반식 (Ia)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[0931] 여기서

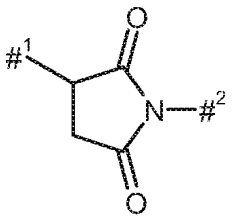
[0932] n은 수 1 내지 10이고,

[0933] AK는 AK_1이고,

[0934] 여기서

[0935] AK_1은 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6, 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 또는 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 경쇄 및 중쇄의 6개의 CDR 서열을 포함하고, 결합제의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 항체이고,

[0936] G는 하기 식의 그룹이고,



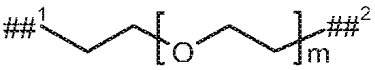
[0937]

[0938] 여기서

[0939] $\#^1$은 결합제의 시스테인 잔기와의 연결 부위를 표시하고,

[0940] $\#^2$은 그룹 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[0941] L^1은 결합, 선형 (C_3-C_5)-알칸디일 또는 하기 식의 그룹이고,



[0942]

[0943] 여기서

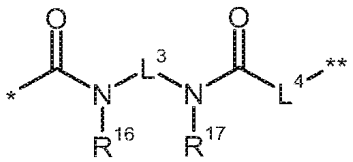
[0944] m은 수 2 또는 3이고,

[0945] $\#\#^1$은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[0946] $\#\#^2$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[0947] 여기서 (C_3-C_5)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[0948] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,



[0949]

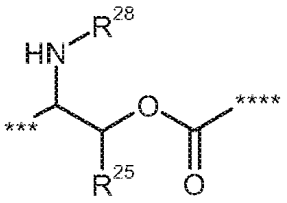
[0950] 여기서

[0951] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[0952] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[0953] L^3은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

[0954] L^4는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[0955] 

[0956] 여기서

[0957] ***은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0958] ****은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[0959] R^{25}은 메틸이고,

[0960] R^{28}은 수소, 메틸카보닐 또는 tert-부틸옥시카보닐이고,

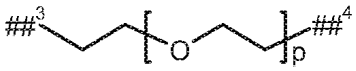
[0961] R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

[0962] R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

[0963] 또는

[0964] R^{16} 및 R^{17}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피페라지닐 고리를 형성하고,

[0965] L^2는 선형 (C_3-C_5)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[0966] 

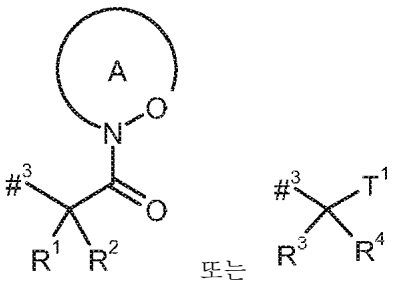
[0967] 여기서

[0968] p는 수 2 또는 3이고,

[0969] ## ^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[0970] ##^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0971] D는 하기 식의 그룹이고,

[0972]  또는

[0973] 여기서

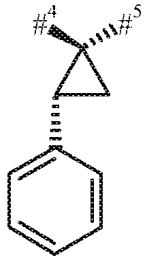
[0974] #^{3}은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0975] R^1은 수소이고,

[0976] R^2는 벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0977] 또는

[0978] R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

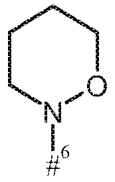
[0979] 

[0980] 여기서

[0981] $\#^4$는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0982] $\#^5$는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0983] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[0984] 

[0985] 여기서

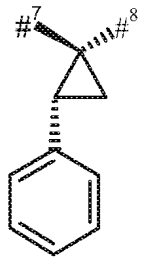
[0986] $\#^6$은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[0987] R^3은 수소이고,

[0988] R^4는 벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[0989] 또는

[0990] R^3 및 R^4는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[0991] 

[0992] 여기서

[0993] $\#^7$은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[0994] $\#^8$은 그룹 T^1와의 연결 부위를 표시하고,

[0995] T^1은 식 $-C(=O)-OR^7$ 또는 $-C(=O)-NR^8R^9$의 그룹이고,

[0996] 여기서

[0997] R^7은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *tert*-부틸, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

[0998] R^8은 수소이고,

[0999] R^9는 수소 또는 벤질이고,

[1000] R^{35}은 메틸이다.

[1001] 본 발명의 바람직한 요지는 상기에서 지시된 바와 같은 일반식 (Ia)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[1002] 여기서

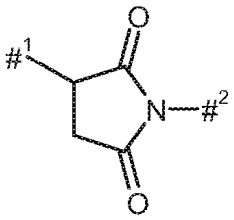
[1003] n은 수 1 내지 10이고,

[1004] AK는 AK_1이고,

[1005] 여기서

[1006] AK_1은 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6, 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 또는 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 경쇄 및 중쇄의 6개의 CDR 서열을 포함하고, 결합제의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 항체이고,

[1007] G는 하기 식의 그룹이고,

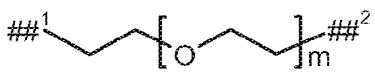
[1008] 

[1009] 여기서

[1010] #[1]은 결합제의 시스테인 잔기와의 연결 부위를 표시하고,

[1011] #[2]은 그룹 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[1012] L^1은 결합, 선형 (C_3-C_5)-알칸디일 또는 하기 식의 그룹이고,

[1013] 

[1014] 여기서

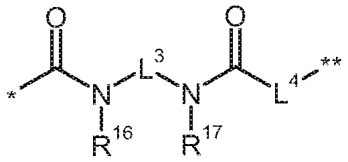
[1015] m은 수 2 또는 3이고,

[1016] ## [1]은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[1017] ##[2]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[1018] 여기서 (C_3-C_5)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[1019] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,



[1020]

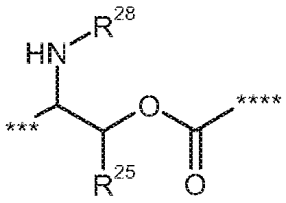
[1021] 여기서

[1022] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[1023] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[1024] L^3은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

[1025] L^4는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,



[1026]

[1027] 여기서

[1028] ***은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[1029] ****은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[1030] R^{25}은 메틸이고,

[1031] R^{28}은 수소, 메틸카보닐 또는 tert-부틸옥시카보닐이고,

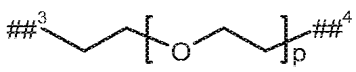
[1032] R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

[1033] R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

[1034] 또는

[1035] R^{16} 및 R^{17}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피페라지닐 고리를 형성하고,

[1036] L^2는 선형 (C_3-C_5)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,



[1037]

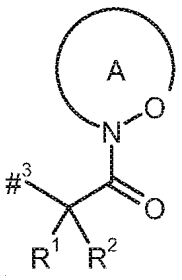
[1038] 여기서

[1039] p는 수 2 또는 3이고,

[1040] ## ^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[1041] ##^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1042] D는 하기 식의 그룹이고,

[1043]  또는 

[1044] 여기서

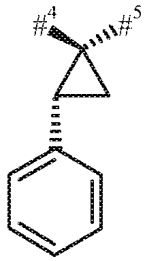
[1045] #[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1046] R[1]은 수소이고,

[1047] R[2]는 4-하이드록시벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[1048] 또는

[1049] R[1] 및 R[2]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

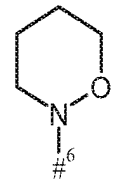
[1050] 

[1051] 여기서

[1052] #[4]는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1053] #[5]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[1054] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[1055] 

[1056] 여기서

[1057] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

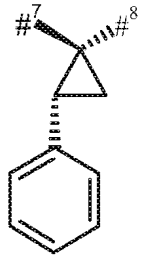
[1058] R[3]은 수소이고,

[1059] R[4]는 4-하이드록시벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[1060] 또는

[1061] R[3] 및 R[4]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성

하고,



[1062]

[1063] 여기서

[1064] #[7]은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1065] #[8]은 그룹 T[1]와의 연결 부위를 표시하고,

[1066] T[1]은 식 -C(=O)-OR[7] 또는 -C(=O)-NR[8]R[9]의 그룹이고,

[1067] 여기서

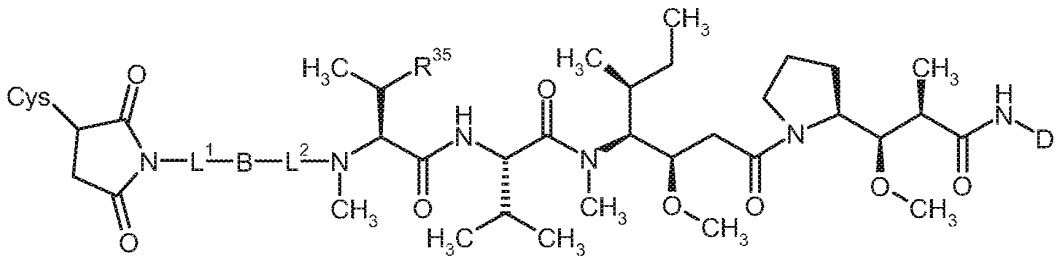
[1068] R[7]은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *tert*-부틸, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

[1069] R[8]은 수소이고,

[1070] R[9]는 수소 또는 벤질이고,

[1071] R[35]은 메틸이다.

[1072] 식 (XXXa)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 본 발명에 의해 부가적으로 제공된다.



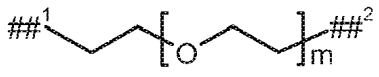
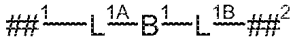
(XXXa),

[1073]

[1074] 여기서

[1075] Cys는 측쇄의 황 원자를 통해 석신이마이드의 탄소 원자에 결합된 시스테인 잔기이고,

[1076] L[1]은 결합, 선형 (C_1-C_{10})-알칸디일, 또는 하기 식의 그룹이고,

[1077]  또는 

[1078] 여기서

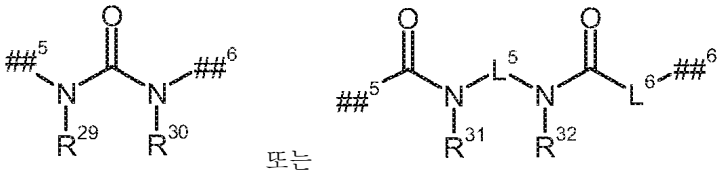
[1079] m은 수 2 내지 6이고,

[1080] ## [1]은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[1081] ##[2]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[1082] L^{1A}는 선형 (C_2-C_{10})-알칸디일이고,

[1083] B^1은 하기 식의 그룹이고,

[1084]  또는

[1085] 여기서

[1086] ## ^{5}은 그룹 L^{1A}와의 연결 부위를 표시하고,

[1087] ## ^{6}은 그룹 L^{1B}와의 연결 부위를 표시하고,

[1088] L^5은 결합 또는 (C_2-C_4)-알칸디일이고,

[1089] L^6는 결합이고,

[1090] R^{29}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1091] R^{30}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1092] 또는

[1093] R^{29} 및 R^{30}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고,

[1094] R^{31}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1095] R^{32}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1096] 또는

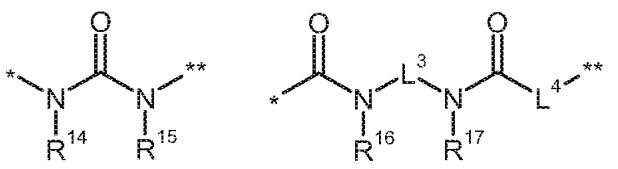
[1097] R^{31} 및 R^{32}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고,

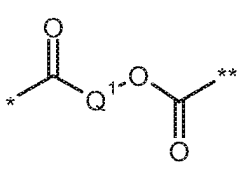
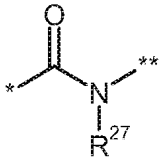
[1098] L^{1B}는 선형 (C_2-C_{10})-알칸디일이고,

[1099] 여기서 (C_1-C_{10})-알칸디일은 메틸, 하이드록시 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[1100] 여기서 서로 관련된 1,2, 1,3 또는 1,4 중 알칸디일 사슬의 2개의 탄소 원자는, 그것들 사이에 위치한 임의의 탄소 원자의 포함과 함께, 다리걸쳐서 (C_3-C_6)-사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리를 형성할 수 있고,

[1101] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[1102]  , ,

[1103]  또는 

[1104] 여기서

[1105] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[1106] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[1107] P는 O 또는 NH이고,

[1108] L^3은 결합 또는 (C_2-C_4)-알칸디일이고,

[1109] L^4는 결합이고,

[1110] Q^1은 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고,

[1111] Q^2은 3- 내지 7-원 카보사이클 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고,

[1112] R^{14}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1113] R^{15}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1114] 또는

[1115] R^{14} 및 R^{15}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고,

[1116] R^{16}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1117] R^{17}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1118] 또는

[1119] R^{16} 및 R^{17}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고,

[1120] R^{18}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1121] R^{19}는 수소 또는 천연 α-아미노산 또는 그것의 동족체 또는 이성질체의 측면 그룹이고,

[1122] R^{20}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1123] 또는

[1124] R^{19} 및 R^{20}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피롤리디닐 고리를 형성하고,

[1125] R^{21}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1126] R^{22}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1127] 또는

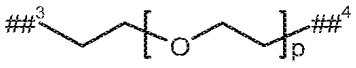
[1128] R^{21} 및 R^{22}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 3- 내지 7-원 카보사이클을 형성하고,

[1129] R^{23}은 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1130] R^{24}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1131] R^{27}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1132] L^2는 선형 (C_2-C_{10})-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[1133] 

[1134] 여기서

[1135] p는 수 2 내지 6이고,

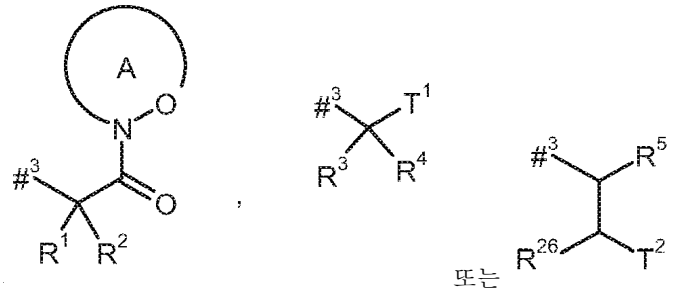
[1136] ## ^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[1137] ## ^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1138] 여기서 (C_2-C_{10})-알칸디일은 메틸, 하이드록시 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[1139] 여기서 서로 관련된 1,2, 1,3 또는 1,4 중 알칸디일 사슬의 2개의 탄소 원자는, 그것들 사이에 위치한 임의의 탄소 원자의 포함과 함께, 다리걸쳐서 (C_3-C_6)-사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리를 형성할 수 있고,

[1140] D는 하기 식의 그룹이고,

[1141] 

[1142] 여기서

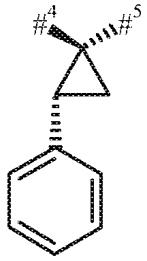
[1143] #^{3}은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1144] R^1는 수소 또는 메틸이고,

[1145] R^2는 이소프로필, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-*부틸*, 페닐, 벤질, 1-하이드록시에틸, 4-하이드록시벤질, 4-하이드록시-3-니트로벤질, 4-하이드록시-3-아미노벤질, 1-페닐에틸, 디페닐메틸, 1*H*-이미다졸-4-일메틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[1146] 또는

[1147] R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

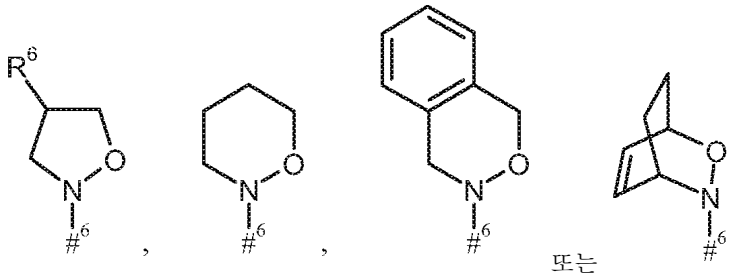
[1148] 

[1149] 여기서

[1150] #[4]는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1151] #[5]는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[1152] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[1153] 

[1154] 여기서

[1155] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

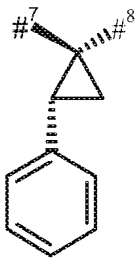
[1156] R[6]은 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시이고,

[1157] R[3]은 수소 또는 메틸이고,

[1158] R[4]는 이소프로필, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 페닐, 벤질, 1-하이드록시에틸, 4-하이드록시벤질, 4-하이드록시-3-니트로벤질, 4-하이드록시-3-아미노벤질, 1-페닐에틸, 디페닐메틸, 1*H*-이미다졸-4-일메틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[1159] 또는

[1160] R[3] 및 R[4]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[1161] 

[1162] 여기서

[1163] #[7]은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1164] $\#^8$은 그룹 T^1와의 연결 부위를 표시하고,

[1165] T^1은 식 $-C(=O)-OR^7$, $-C(=O)-NR^8R^9$, $-C(=O)-NH-NH-R^{10}$ 또는 $-CH_2-O-R^{11}$의 그룹이고,

[1166] 여기서

[1167] R^7은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *tert*-부틸, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

[1168] R^8은 수소 또는 메틸이고,

[1169] R^9는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 벤질이고,

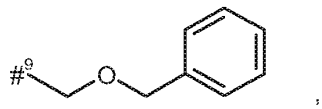
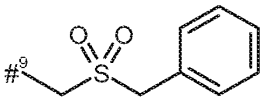
[1170] 또는

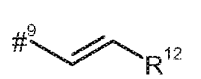
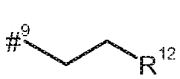
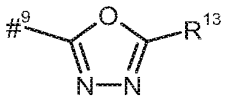
[1171] R^8 및 R^9는, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하고,

[1172] R^{10}은 벤조일이고,

[1173] R^{11}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 페닐 그룹에서 치환될 수 있는 벤질이고,

[1174] R^5는 수소, 메틸 또는 하기 식의 그룹이고,

[1175]  ,  ,

[1176]  ,  또는 

[1177] 여기서

[1178] $\#^9$는 $-CHC(R^{26})-T^2$와의 연결 부위를 표시하고,

[1179] R^{12}는 메톡시카보닐, 카복실 또는 식 $-S(O)_2OH$의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[1180] R^{13}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[1181] R^{26}은 수소 또는 하이드록시이고,

[1182] T^2는 페닐, 벤질, 1*H*-인돌-3-일- 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

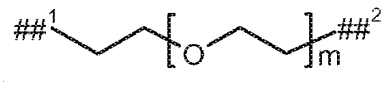
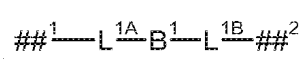
[1183] R^{35}는 메틸 또는 하이드록시이다.

[1184] 본 발명의 바람직한 요지는 상기에서 지시된 바와 같이 식 (XXXa)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[1185] 여기서

[1186] Cys는 측쇄의 황 원자를 통해 석신이마이드의 탄소 원자를 통해 결합된 시스테인 잔기이고,

[1187] L^1은 결합, 선형 (C_2-C_6)-알칸디일, 또는 하기 식의 그룹이고,

[1188]  또는 

[1189] 여기서

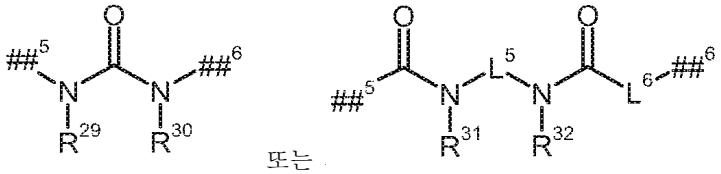
[1190] m은 수 2 또는 3이고,

[1191] ## [1]은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[1192] ## [2]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[1193] L^{1A}는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이고,

[1194] B^1은 하기 식의 그룹이고,

[1195]  또는

[1196] 여기서

[1197] ## [5]은 그룹 L^{1A}와의 연결 부위를 표시하고,

[1198] ## [6]은 그룹 L^{1B}와의 연결 부위를 표시하고,

[1199] L^5는 결합이고,

[1200] L^6는 결합이고,

[1201] R^{29}은 수소이고,

[1202] R^{30}은 수소이고,

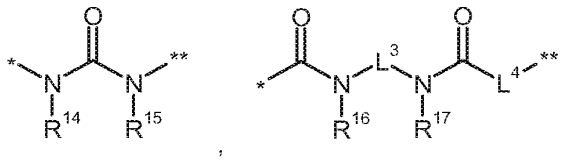
[1203] R^{31}는 수소 또는 메틸이고,

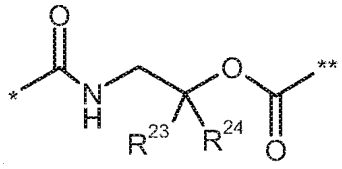
[1204] R^{32}는 수소 또는 메틸이고,

[1205] L^{1B}는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이고,

[1206] 여기서 (C_2-C_6)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[1207] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[1208]  ,

[1209]  또는

[1210] 여기서

[1211] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[1212] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[1213] L^3은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

[1214] L^4는 결합이고,

[1215] R^{14}은 수소이고,

[1216] R^{15}은 수소이고,

[1217] R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

[1218] R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

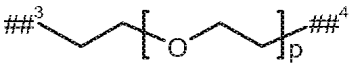
[1219] 또는

[1220] R^{16} 및 R^{17}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피페라지닐 고리를 형성하고,

[1221] R^{23}은 메틸이고,

[1222] R^{24}는 수소 또는 메틸이고,

[1223] L^2는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[1224] 

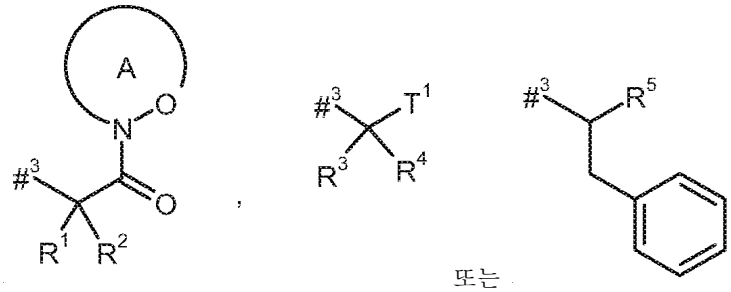
[1225] 여기서

[1226] p는 수 2 또는 3이고,

[1227] ## ^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[1228] ##^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1229] D는 하기 식의 그룹이고,

[1230] 

[1231] 여기서

[1232] #^{3}은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

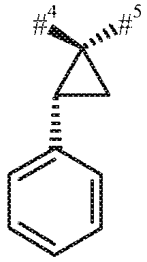
[1233] R^1은 수소이고,

[1234] R^2는 1-하이드록시에틸, 벤질, 4-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[1235] 또는

[1236] R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성

하고,

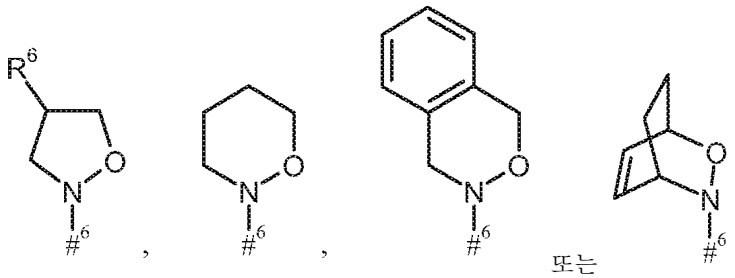
[1237] 

[1238] 여기서

[1239] #[4]는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1240] #[5]는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[1241] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[1242] 

[1243] 여기서

[1244] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

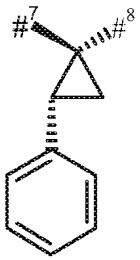
[1245] R[6]은 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시이고,

[1246] R[3]은 수소이고,

[1247] R[4]는 1-하이드록시에틸, 벤질, 4-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[1248] 또는

[1249] R[3] 및 R[4]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[1250] 

[1251] 여기서

[1252] #[7]은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1253] #[8]은 그룹 T[1]와의 연결 부위를 표시하고,

[1254] T^1은 식 $-C(=O)-OR^7$, $-C(=O)-NR^8R^9$, $-C(=O)-NH-NH-R^{10}$ 또는 $-CH_2-O-R^{11}$의 그룹이고,

[1255] 여기서

[1256] R^7은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *tert-부틸*, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

[1257] R^8은 수소 또는 메틸이고,

[1258] R^9는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 벤질이고,

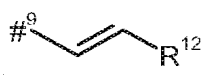
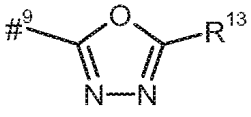
[1259] 또는

[1260] R^8 및 R^9는, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하고,

[1261] R^{10}은 벤조일이고,

[1262] R^{11}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 페닐 그룹에서 치환될 수 있는 벤질이고,

[1263] R^5는 수소, 메틸 또는 하기 식의 그룹이고,

[1264]   또는 

[1265] 여기서

[1266] $\#^9$는 $-CHCH_2$페닐과의 연결 부위를 표시하고,

[1267] R^{12}는 메톡시카보닐, 카복실 또는 식 $-S(O)_2OH$의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[1268] R^{13}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[1269] R^{35}는 메틸 또는 하이드록시이다.

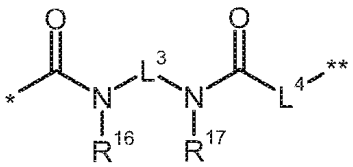
[1270] 본 발명의 바람직한 요지는 상기에서 지시된 바와 같이 식 (XXXa)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[1271] 여기서

[1272] Cys는 측쇄의 황 원자를 통해 석신이마이드의 탄소 원자를 통해 결합된 시스테인 잔기이고,

[1273] L^1은 결합 또는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이고,

[1274] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[1275] 

[1276] 여기서

[1277] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[1278] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

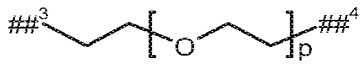
[1279] L^3는 결합이고,

[1280] L^4는 결합이고,

[1281] R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

[1282] R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

[1283] L^2는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[1284] 

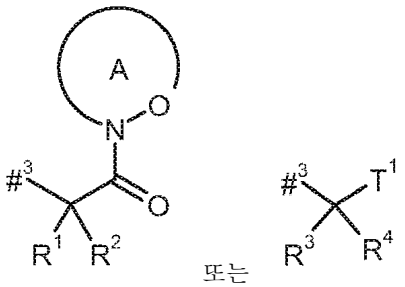
[1285] 여기서

[1286] p는 수 2 또는 3이고,

[1287] ## ^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[1288] ##^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1289] D는 하기 식의 그룹이고,

[1290] 

또는

[1291] 여기서

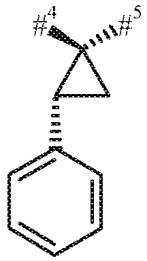
[1292] #^{3}은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1293] R^1은 수소이고,

[1294] R^2는 벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[1295] 또는

[1296] R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

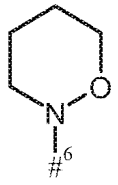
[1297] 

[1298] 여기서

[1299] #^{4}는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1300] #[5]는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[1301] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[1302] 

[1303] 여기서

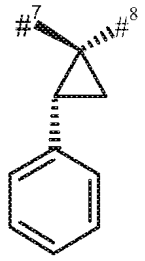
[1304] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[1305] R[3]은 수소이고,

[1306] R[4]는 벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[1307] 또는

[1308] R[3] 및 R[4]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[1309] 

[1310] 여기서

[1311] #[7]은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1312] #[8]은 그룹 T[1]와의 연결 부위를 표시하고,

[1313] T[1]은 식 -C(=O)-OR[7] 또는 -C(=O)-NR[8]R[9]의 그룹이고,

[1314] 여기서

[1315] R[7]은 수소이고,

[1316] R[8]은 수소이고,

[1317] R[9]은 수소이고,

[1318] R[35]은 메틸이다.

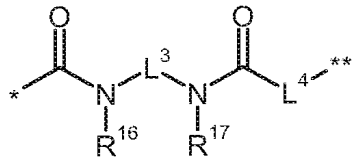
[1319] 본 발명의 바람직한 요지는 상기에서 지시된 바와 같이 식 (XXXa)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[1320] 여기서

[1321] Cys는 측쇄의 황 원자를 통해 석신이마이드의 탄소 원자를 통해 결합된 시스테인 잔기이고,

[1322] L^1은 결합 또는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이고,

[1323] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[1324] 

[1325] 여기서

[1326] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[1327] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

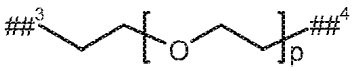
[1328] L^3는 결합이고,

[1329] L^4는 결합이고,

[1330] R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

[1331] R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

[1332] L^2는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[1333] 

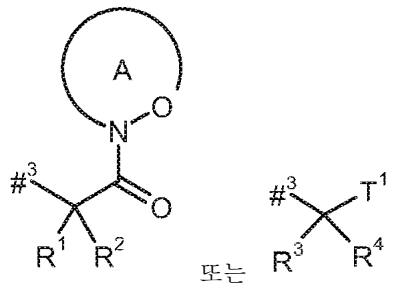
[1334] 여기서

[1335] p는 수 2 또는 3이고,

[1336] ## ^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[1337] ##^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1338] D는 하기 식의 그룹이고,

[1339]  또는

[1340] 여기서

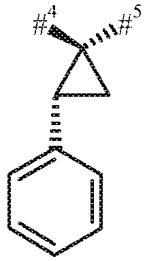
[1341] #^{3}은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1342] R^1은 수소이고,

[1343] R^2는 4-하이드록시벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[1344] 또는

[1345] R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

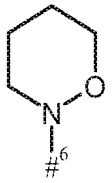
[1346] 

[1347] 여기서

[1348] $\#^4$는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1349] $\#^5$는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[1350] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[1351] 

[1352] 여기서

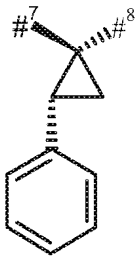
[1353] $\#^6$은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[1354] R^3은 수소이고,

[1355] R^4는 4-하이드록시벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[1356] 또는

[1357] R^3 및 R^4는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[1358] 

[1359] 여기서

[1360] $\#^7$은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1361] $\#^8$은 그룹 T^1와의 연결 부위를 표시하고,

[1362] T^1은 식 -C(=O)-OR^7 또는 -C(=O)-NR^8R^9의 그룹이고,

[1363] 여기서

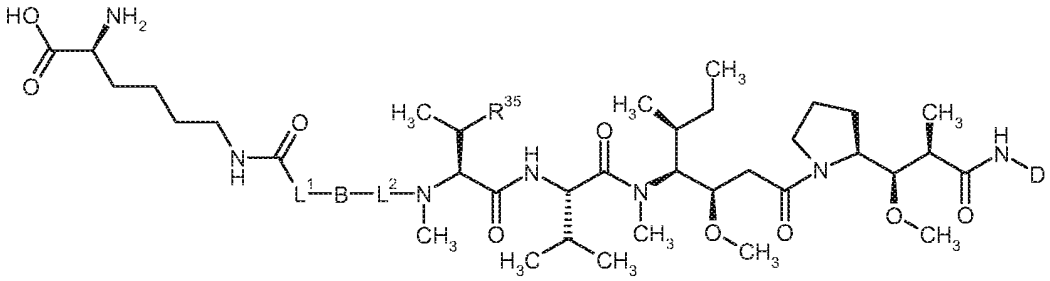
[1364] R^7은 수소이고,

[1365] R^8은 수소이고,

[1366] R^9은 수소이고,

[1367] R^{35}은 메틸이다.

[1368] 본 발명은 식 (XXXI)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 추가적으로 제공한다.

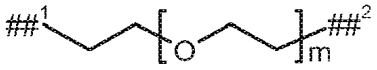
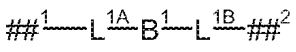


(XXXI),

[1369]

[1370] 여기서

[1371] L^1은 결합, 선형 (C_1-C_{10})-알칸디일, 또는 하기 식의 그룹이고,

[1372]  또는 

[1373] 여기서

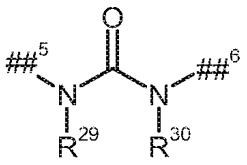
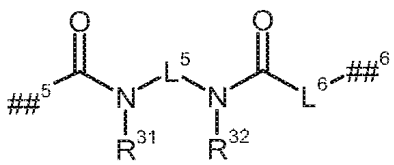
[1374] m은 수 2 내지 6이고,

[1375] ## ^{1}은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[1376] ##^{2}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[1377] L^{1A}는 선형 (C_2-C_{10})-알칸디일이고,

[1378] B^1은 하기 식의 그룹이고,

[1379]  또는 

[1380] 여기서

[1381] ## ^{5}은 그룹 L^{1A}와의 연결 부위를 표시하고,

[1382] ## ^{6}은 그룹 L^{1B}와의 연결 부위를 표시하고,

[1383] L^5은 결합 또는 (C_2-C_4)-알칸디일이고,

[1384] L^6는 결합이고,

[1385] R^{29}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1386] R^{30}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1387] 또는

[1388] R^{29} 및 R^{30}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고,

[1389] R^{31}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1390] R^{32}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1391] 또는

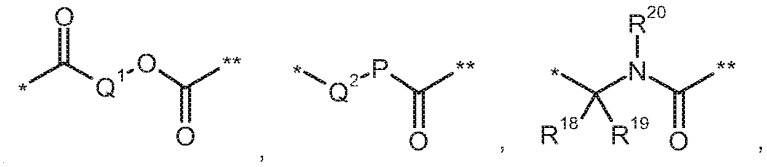
[1392] R^{31} 및 R^{32}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고,

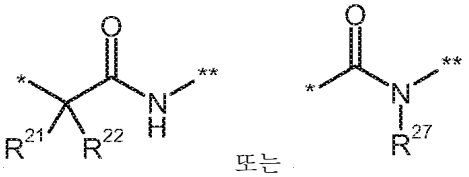
[1393] L^{1B}는 선형 (C_2-C_{10})-알칸디일이고,

[1394] 여기서 (C_1-C_{10})-알칸디일은 메틸, 하이드록시 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[1395] 여기서 서로 관련된 1,2, 1,3 또는 1,4 중 알칸디일 사슬의 2개의 탄소 원자는, 그것들 사이에 위치한 임의의 탄소 원자의 포함과 함께, 다리걸쳐서 (C_3-C_6)-사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리를 형성할 수 있고,

[1396] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[1397] 

[1398]  또는

[1399] 여기서

[1400] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[1401] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[1402] P는 O 또는 NH이고,

[1403] Q^1은 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고,

[1404] Q^2은 3- 내지 7-원 카보사이클 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고,

[1405] R^{18}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1406] R^{19}는 수소 또는 천연 α-아미노산 또는 그것의 동족체 또는 이성질체의 측면 그룹이고,

[1407] R^{20}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1408] 또는

[1409] R^{19} 및 R^{20}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피롤리디닐 고리를 형성하고,

[1410] R^{21}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

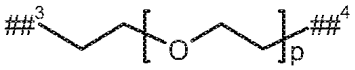
[1411] R^{22}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1412] 또는

[1413] R^{21} 및 R^{22}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 3- 내지 7-원 카보사이클을 형성하고,

[1414] R^{27}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1415] L^2는 선형 (C_2-C_{10})-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[1416] 

[1417] 여기서

[1418] p는 수 2 내지 6이고,

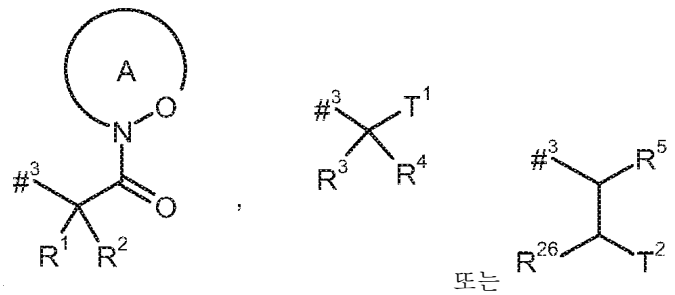
[1419] ## ^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[1420] ##^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1421] 여기서 (C_2-C_{10})-알칸디일은 메틸, 하이드록시 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[1422] 여기서 서로 관련된 1,2, 1,3 또는 1,4 중 알칸디일 사슬의 2개의 탄소 원자는, 그것들 사이에 위치한 임의의 탄소 원자의 포함과 함께, 다리걸쳐서 (C_3-C_6)-사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리를 형성할 수 있고,

[1423] D는 하기 식의 그룹이고,

[1424] 

[1425] 여기서

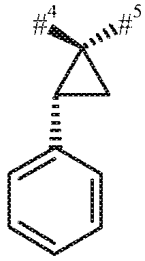
[1426] #^{3}은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1427] R^1는 수소 또는 메틸이고,

[1428] R^2는 이소프로필, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 페닐, 벤질, 1-하이드록시에틸, 4-하이드록시벤질, 4-하이드록시-3-니트로벤질, 4-하이드록시-3-아미노벤질, 1-페닐에틸, 디페닐메틸, 1*H*-이미다졸-4-일메틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[1429] 또는

[1430] R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

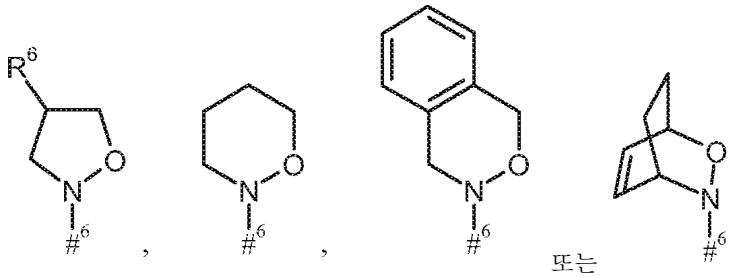
[1431] 

[1432] 여기서

[1433] $\#^4$는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1434] $\#^5$는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[1435] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[1436] 

[1437] 여기서

[1438] $\#^6$은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

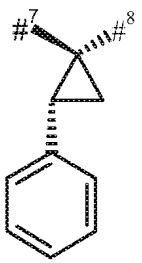
[1439] R^6은 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시이고,

[1440] R^3은 수소 또는 메틸이고,

[1441] R^4는 이소프로필, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-*부틸*, 페닐, 벤질, 1-하이드록시에틸, 4-하이드록시벤질, 4-하이드록시-3-니트로벤질, 4-하이드록시-3-아미노벤질, 1-페닐에틸, 디페닐메틸, 1*H*-이미다졸-4-일메틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[1442] 또는

[1443] R^3 및 R^4는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[1444] 

[1445] 여기서

[1446] #[7]은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1447] #[8]은 그룹 T[1]와의 연결 부위를 표시하고,

[1448] T[1]은 식 -C(=O)-OR[7], -C(=O)-NR[8]R[9], -C(=O)-NH-NH-R[10] 또는 -CH$_2$-O-R[11]의 그룹이고,

[1449] 여기서

[1450] R[7]은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *tert*-부틸, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

[1451] R[8]은 수소 또는 메틸이고,

[1452] R[9]는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 벤질이고,

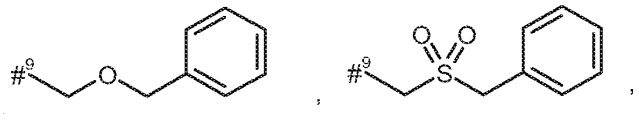
[1453] 또는

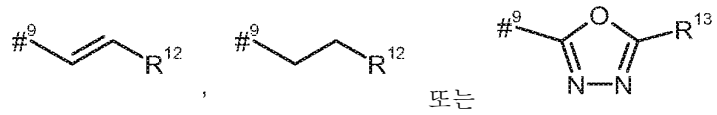
[1454] R[8] 및 R[9]는, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하고,

[1455] R[10]은 벤조일이고,

[1456] R[11]은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 페닐 그룹에서 치환될 수 있는 벤질이고,

[1457] R[5]는 수소, 메틸 또는 하기 식의 그룹이고,

[1458] 

[1459] 

[1460] 여기서

[1461] #[9]는 -CHC(R[26])-T[2]와의 연결 부위를 표시하고,

[1462] R[12]는 메톡시카보닐, 카복실 또는 식 -S(O)$_2$OH의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[1463] R[13]은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[1464] R[26]은 수소 또는 하이드록시이고,

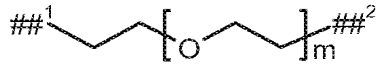
[1465] T[2]는 페닐, 벤질, 1*H*-인돌-3-일- 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[1466] R[35]는 메틸 또는 하이드록시이다.

[1467] 본 발명의 바람직한 요지는 상기에서 지시된 바와 같이 식 (XXXI)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[1468] 여기서

[1469] L^1은 결합, 선형 (C_2-C_6)-알칸디일 또는 하기 식의 그룹이고,

[1470] 

[1471] 여기서

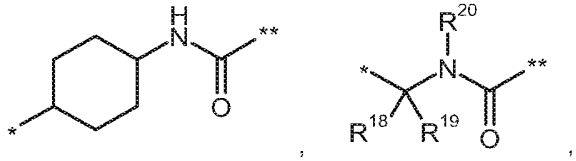
[1472] m은 수 2 또는 3이고,

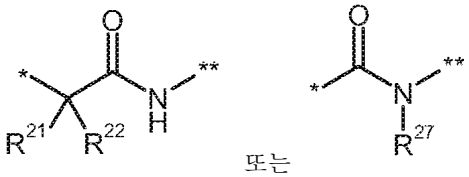
[1473] ## ^{1}은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[1474] ## ^{2}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[1475] 여기서 (C_2-C_6)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[1476] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[1477] 

[1478]  또는

[1479] 여기서

[1480] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[1481] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[1482] R^{18}은 수소이고,

[1483] R^{19}은 메틸이고, 프로판-2-일, 2-메틸프로판-1-일 또는 1-메틸프로판-1-일이고,

[1484] R^{20}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1485] 또는

[1486] R^{19} 및 R^{20}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피롤리디닐 고리를 형성하고,

[1487] R^{21}는 수소 또는 메틸이고,

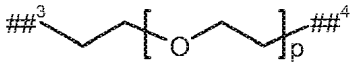
[1488] R^{22}는 수소 또는 메틸이고,

[1489] 또는

[1490] R^{21} 및 R^{22}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 사이클로프로필 고리를 형성하고,

[1491] R^{27}는 수소 또는 메틸이고,

[1492] L^2는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[1493] 

[1494] 여기서

[1495] p는 수 2 또는 3이고,

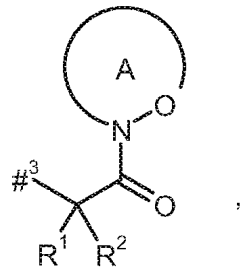
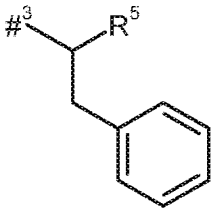
[1496] ## ^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[1497] ## ^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1498] 여기서 (C_2-C_{10})-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[1499] 여기서 서로 관련된 1,4 중 알칸디일 사슬의 2개의 탄소 원자는, 그것들 사이에 위치한 임의의 탄소 원자의 포함과 함께, 다리걸쳐서 페닐 고리를 형성할 수 있고,

[1500] D는 하기 식의 그룹이고,

[1501]  ,  또는 

[1502] 여기서

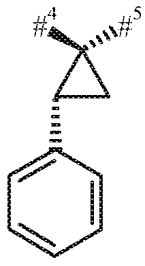
[1503] #^{3}은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1504] R^1은 수소이고,

[1505] R^2는 1-하이드록시에틸, 벤질, 4-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[1506] 또는

[1507] R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[1508] 

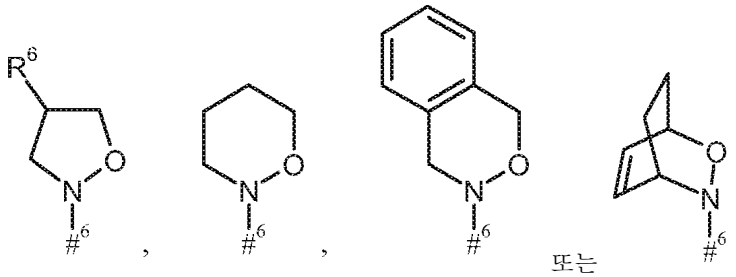
[1509] 여기서

[1510] #^{4}는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1511] #^{5}는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[1512] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클

이고

[1513]  또는

[1514] 여기서

[1515] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

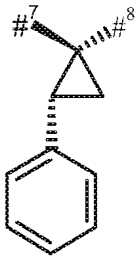
[1516] R[6]은 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시이고,

[1517] R[3]은 수소이고,

[1518] R[4]는 1-하이드록시에틸, 벤질, 4-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[1519] 또는

[1520] R[3] 및 R[4]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[1521] 

[1522] 여기서

[1523] #[7]은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1524] #[8]은 그룹 T[1]와의 연결 부위를 표시하고,

[1525] T[1]은 식 -C(=O)-OR[7], -C(=O)-NR[8]R[9], -C(=O)-NH-NH-R[10] 또는 -CH_2-O-R[11]의 그룹이고,

[1526] 여기서

[1527] R[7]은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *tert*-부틸, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

[1528] R[8]은 수소 또는 메틸이고,

[1529] R[9]는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 벤질이고,

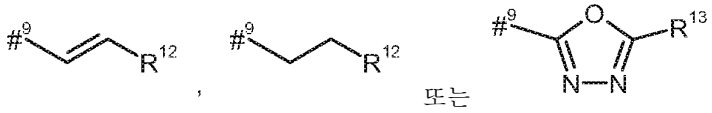
[1530] 또는

[1531] R[8] 및 R[9]는, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하고,

[1532] R[10]은 벤조일이고,

[1533] R[11]은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 페닐 그룹에서 치환될 수 있는 벤질이고,

[1534] R^5는 수소, 메틸 또는 하기 식의 그룹이고,

[1535] 

[1536] 여기서

[1537] $\#^9$는 $-CHCH_2$페닐과의 연결 부위를 표시하고,

[1538] R^{12}는 메톡시카보닐, 카복실 또는 식 $-S(O)_2OH$의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[1539] R^{13}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[1540] R^{35}는 메틸 또는 하이드록시이다.

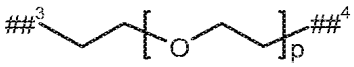
[1541] 본 발명의 바람직한 요지는 상기에서 지시된 바와 같은 식 (XXXI)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[1542] 여기서

[1543] L^1는 결합이고,

[1544] B는 결합이고,

[1545] L^2는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[1546] 

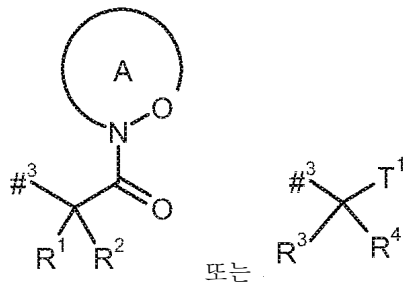
[1547] 여기서

[1548] p는 수 2 또는 3이고,

[1549] $\#\#^3$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[1550] $\#\#^4$는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1551] D는 식의 그룹이고,

[1552] 

[1553] 여기서

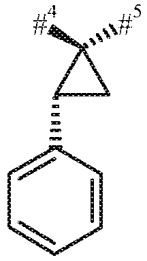
[1554] $\#^3$은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1555] R^1은 수소이고,

[1556] R^2는 벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[1557] 또는

[1558] R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

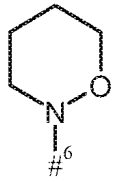
[1559] 

[1560] 여기서

[1561] $\#^4$는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1562] $\#^5$는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[1563] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[1564] 

[1565] 여기서

[1566] $\#^6$은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

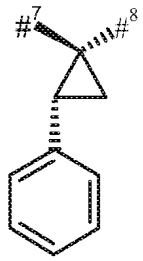
[1567] R^6은 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시이고,

[1568] R^3은 수소이고,

[1569] R^4는 벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[1570] 또는

[1571] R^3 및 R^4는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[1572] 

[1573] 여기서

[1574] $\#^7$은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1575] #[8]은 그룹 T[1]와의 연결 부위를 표시하고,

[1576] T[1]은 식 -C(=O)-OR[7] 또는 -C(=O)-NR[8]R[9]의 그룹이고,

[1577] 여기서

[1578] R[7]은 수소이고,

[1579] R[8]은 수소이고,

[1580] R[9]은 수소이고,

[1581] R[35]은 메틸이다.

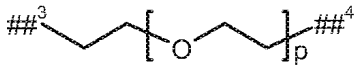
[1582] 본 발명의 바람직한 요지는 상기에서 지시된 바와 같이 식 (XXXI)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[1583] 여기서

[1584] L[1]는 결합이고,

[1585] B는 결합이고,

[1586] L[2]는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[1587] 

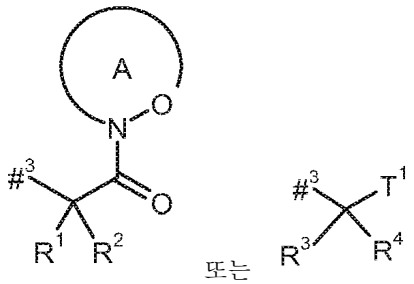
[1588] 여기서

[1589] p는 수 2 또는 3이고,

[1590] ## [3]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[1591] ##[4]는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1592] D는 하기 식의 그룹이고,

[1593] 

[1594] 여기서

[1595] #[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

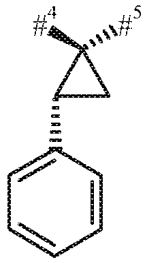
[1596] R[1]은 수소이고,

[1597] R[2] 4-하이드록시벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[1598] 또는

[1599] R[1] 및 R[2]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성

하고,

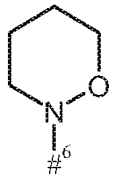
[1600] 

[1601] 여기서

[1602] #[4]는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1603] #[5]는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[1604] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[1605] 

[1606] 여기서

[1607] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

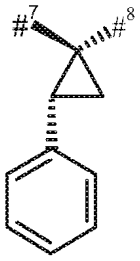
[1608] R[6]은 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시이고,

[1609] R[3]은 수소이고,

[1610] R[4]는 4-하이드록시벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[1611] 또는

[1612] R[3] 및 R[4]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[1613] 

[1614] 여기서

[1615] #[7]은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1616] #[8]은 그룹 T[1]와의 연결 부위를 표시하고,

[1617] T[1]은 식 -C(=O)-OR[7] 또는 -C(=O)-NR[8]R[9]의 그룹이고,

[1618] 여기서

[1619] R^7은 수소이고,

[1620] R^8은 수소이고,

[1621] R^9은 수소이고,

[1622] R^{35}은 메틸이다.

[1623] 본 발명의 바람직한 요지는 하기 그룹으로부터 선택된 식 (XXXa) 및 (XXXI)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다:

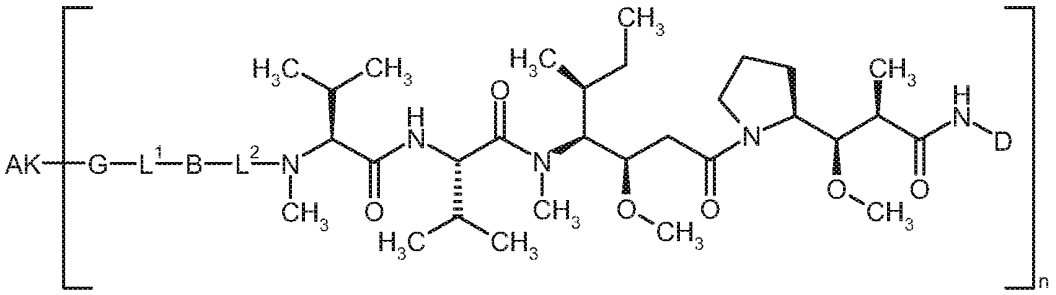
[1624] *N*-[6-(3-{[(2*R*)-2-아미노-2-카복시에틸]설파닐}-2,5-디옥소피롤리딘-1-일)헥실]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*)-1-카복시-2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드,

[1625] *N*-[6-(3-{[(2*R*)-2-아미노-2-카복시에틸]설파닐}-2,5-디옥소피롤리딘-1-일)헥실]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드,

[1626] N-(6-{[(5S)-5-아미노-5-카복시펜틸]아미노}-6-옥소헥실)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트,

[1627] N-(6-{[(5S)-5-아미노-5-카복시펜틸]아미노}-6-옥소헥실)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S)-1-카복시-2-(1H-인돌-3-일)에틸]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드.

[1628] 본 발명은 추가적으로 일반식 (I)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물를 제공한다.



(I),

[1629]

[1630] 여기서

[1631] n은 수 1 내지 50이고,

[1632] AK는 결합제이고,

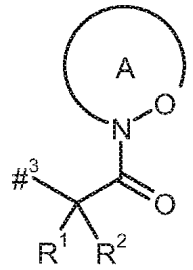
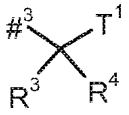
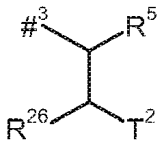
[1633] 그룹 §-G-L^1-B-L^2-§§는 링커이고,

[1634] 여기서

[1635] §은 그룹 AK와의 연결 부위를 표시하고,

[1636] §§은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1637] D는 하기 식의 그룹이고,

[1638]  ,  또는 

[1639] 여기서

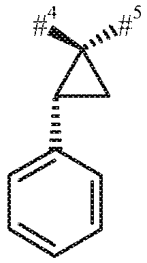
[1640] #[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1641] R[1]은 수소이고,

[1642] R[2]는 1-하이드록시에틸, 벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

[1643] 또는

[1644] R[1] 및 R[2]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

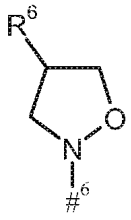
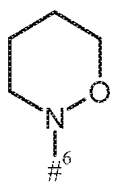
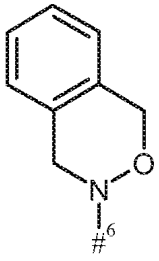
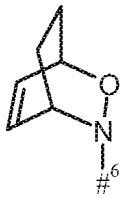
[1645] 

[1646] 여기서

[1647] #[4]는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1648] #[5]는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[1649] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[1650]  ,  ,  또는 

[1651] 여기서

[1652] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

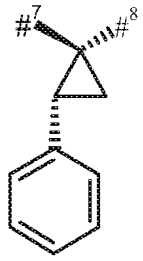
[1653] R[6]은 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시이고,

[1654] R[3]은 수소이고,

[1655] R^4 1-하이드록시에틸, 벤질, 1-페닐에틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[1656] 또는

[1657] R^3 및 R^4는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[1658] 

[1659] 여기서

[1660] #7은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1661] #8은 그룹 T^1와의 연결 부위를 표시하고,

[1662] T^1은 식 -C(=O)-OR^7, -C(=O)-NR^8R^9, -C(=O)-NH-NH-R^{10} 또는 -CH_2-O-R^{11}의 그룹이고,

[1663] 여기서

[1664] R^7은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *tert*-*부틸*, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

[1665] R^8은 수소 또는 메틸이고,

[1666] R^9는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 벤질이고,

[1667] 또는

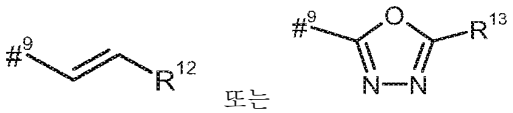
[1668] R^8 및 R^9는, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하고,

[1669] R^{10}은 벤조일이고,

[1670] R^{11}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 페닐 그룹에서 치환될 수 있는 벤질이고,

[1671] R^5는 수소, 메틸 또는 하기 식의 그룹이고,

[1672] 

[1673] 

[1674] 여기서

[1675] #9는 -CHC(R^{26})-T^2와의 연결 부위를 표시하고,

[1676] R^{12}는 메톡시카보닐, 카복실 또는 식 -S(O)$_2$OH의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[1677] R^{13}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[1678] R^{26}은 수소 또는 하이드록시이고,

[1679] T^{2}는 페닐, 벤질, 1*H*-인돌-3-일- 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이다.

[1680] 본 발명의 바람직한 요지는 일반식 (I)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[1681] 여기서

[1682] n은 수 1 내지 50이고,

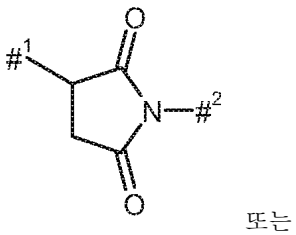
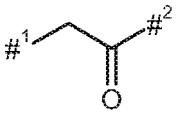
[1683] AK는 AK_1 또는 AK_2이고,

[1684] 여기서

[1685] AK_1은 결합제의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합된 결합제이고,

[1686] AK_2은 결합제의 질소 원자를 통해 그룹 G에 결합된 결합제이고,

[1687] G는, AK =AK_1일 때, 하기 식의 그룹이고,

[1688]  또는 

[1689] 여기서

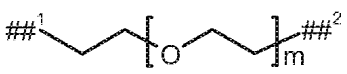
[1690] #[1]은 결합제의 황 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1691] #[2]은 그룹 L^{1}와의 연결 부위를 표시하고,

[1692] 또는

[1693] AK =AK_2일 때, 카보닐이고,

[1694] L^{1}은 결합, 선형 (C_1-C_{10})-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[1695] 

[1696] 여기서

[1697] m은 수 2 내지 6이고,

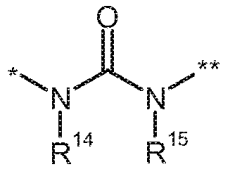
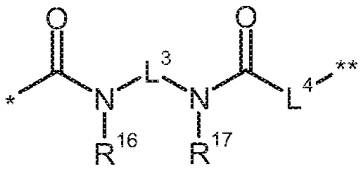
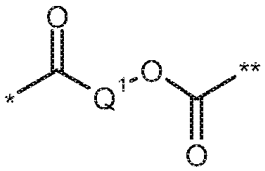
[1698] ## [1]은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

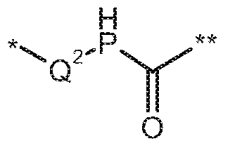
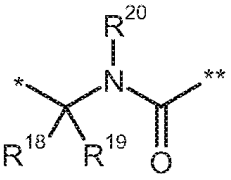
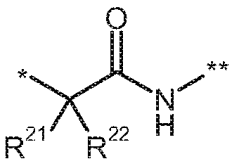
[1699] ##[2]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

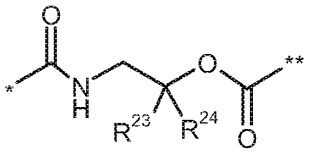
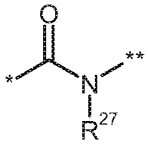
[1700] 여기서 (C_1-C_{10})-알칸디일은 1 내지 4개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[1701] 여기서 서로 관련된 1,2, 1,3 또는 1,4 중 알칸디일 사슬의 2개의 탄소 원자는, 그것들 사이에 위치한 임의의 탄소 원자의 포함과 함께, 다리걸쳐서 (C_3-C_6)-사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리를 형성할 수 있고,

[1702] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[1703] 



[1704]  또는 

[1705] 여기서

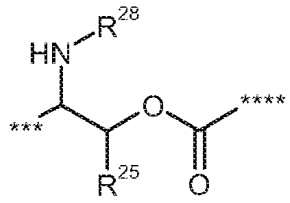
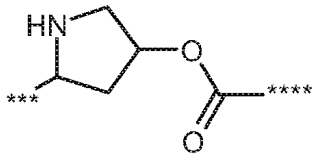
[1706] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[1707] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[1708] P는 O 또는 NH이고,

[1709] L^3은 결합 또는 (C_2-C_4)-알칸디일이고,

[1710] L^4는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[1711]  또는 

[1712] 여기서

[1713] ***은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[1714] ****은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[1715] R^{25}는 수소 또는 메틸이고,

[1716] Q^1은 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고,

[1717] Q^2은 3- 내지 7-원 카보사이클 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고,

[1718] R^{14}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1719] R^{15}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1720] 또는

[1721] R^{14} 및 R^{15}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고,

[1722] R^{16}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1723] R^{17}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1724] 또는

[1725] R^{16} 및 R^{17}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고,

[1726] R^{18}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1727] R^{19}는 수소 또는 천연 α-아미노산 또는 그것의 동족체 또는 이성질체의 측면 그룹이고,

[1728] R^{20}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1729] 또는

[1730] R^{19} 및 R^{20}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피롤리디닐 고리를 형성하고,

[1731] R^{21}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1732] R^{22}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1733] 또는

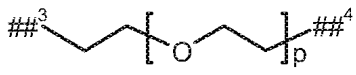
[1734] R^{21} 및 R^{22}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 3- 내지 7-원 카보사이클을 형성하고,

[1735] R^{23}은 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1736] R^{24}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1737] R^{27}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[1738] L^2는 선형 (C_2-C_{10})-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[1739] 

[1740] 여기서

[1741] p는 수 2 내지 6이고,

[1742] ## ^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[1743] ## ^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1744] 여기서 (C_2-C_{10})-알칸디일은 1 내지 4개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[1745] 여기서 서로 관련된 1,2, 1,3 또는 1,4 중 알칸디일 사슬의 2개의 탄소 원자는, 그것들 사이에 위치한 임의의 탄소 원자의 포함과 함께, 다리걸쳐서 (C_3-C_6)-사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리를 형성할 수 있고,

[1746] D는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[1747] 본 발명의 바람직한 요지는 일반식 (I)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[1748] 여기서

[1749] n은 수 1 내지 50이고,

[1750] AK는 AK_1 또는 AK_2이고,

[1751] 여기서

[1752] AK_1는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되고,

[1753] AK_2는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고 질소 원자를 통해 그룹 G에 결합되고,

[1754] G, L^1, B, L^2 및 D는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[1755] 본 발명의 바람직한 요지는 일반식 (I)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[1756] 여기서

[1757] n은 수 1 내지 20이고,

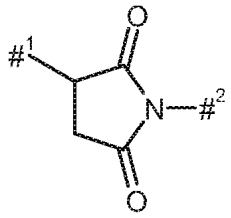
[1758] AK는 AK_1 또는 AK_2이고,

[1759] 여기서

[1760] AK_1는 C4.4a에 결합하고 결합제의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고,

[1761] AK_2는 C4.4a에 결합하고 결합제의 라이신 잔기의 NH 측면 그룹을 통해 그룹 G에 결합되는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고,

[1762] G는, AK =AK_1일 때, 하기 식의 그룹이고,

[1763] 

[1764] 여기서

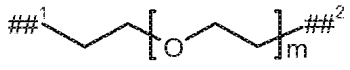
[1765] $\#^1$은 결합제의 시스테인 잔기와의 연결 부위를 표시하고,

[1766] $\#^2$은 그룹 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[1767] 또는

[1768] AK =AK_2일 때, 카보닐이고,

[1769] L^1은 결합, 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[1770] 

[1771] 여기서

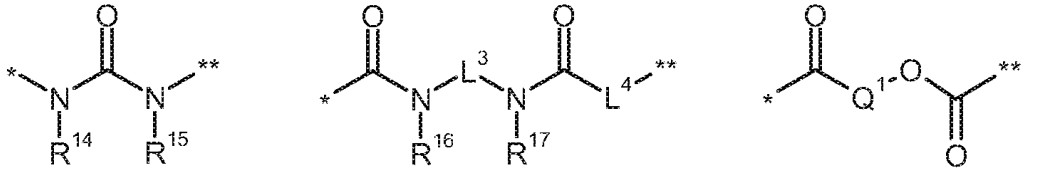
[1772] m은 수 2 내지 6이고,

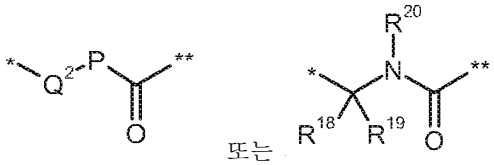
[1773] ## [1]은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[1774] ##[2]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[1775] 여기서 (C_2-C_6)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[1776] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[1777] 

[1778] 

[1779] 여기서

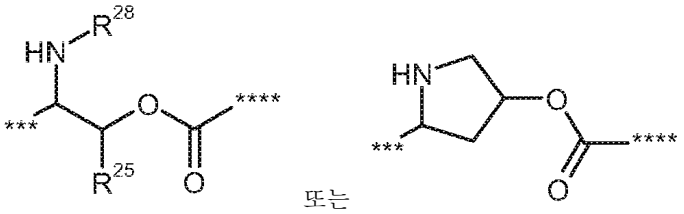
[1780] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[1781] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[1782] P는 O 또는 NH이고,

[1783] L^3은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

[1784] L^4는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[1785] 

[1786] 여기서

[1787] ***은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[1788] ****은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[1789] R^{25}은 메틸이고,

[1790] Q^1은 4- 내지 6-원 카보사이클 또는 피페리딘-1,4-디일이고,

[1791] Q^2는 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이고,

[1792] R^{14}은 수소이고,

[1793] R^{15}은 수소이고,

[1794] R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

[1795] R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

[1796] 또는

[1797] R^{16} 및 R^{17}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피페라지닐 고리를 형성하고,

[1798] R^{18}은 수소이고,

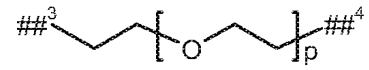
[1799] R^{19}은 수소이고, 메틸, 프로판-2-일, 2-메틸프로판-1-일 또는 1-메틸프로판-1-일이고,

[1800] R^{20}는 수소 또는 메틸이고,

[1801] 또는

[1802] R^{19} 및 R^{20}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피롤리디닐 고리를 형성하고,

[1803] L^2는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[1804] 

[1805] 여기서

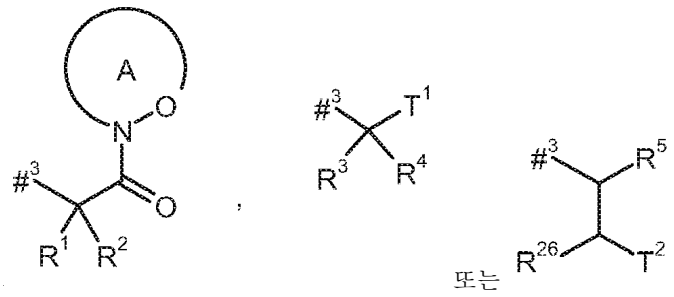
[1806] p는 수 2 내지 6이고,

[1807] ## ^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[1808] ## ^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1809] 여기서 (C_2-C_6)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[1810] D는 하기 식의 그룹이고,

[1811] 

[1812] 여기서

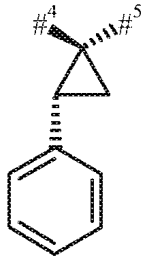
[1813] # ^{3}은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1814] R^1은 수소이고,

[1815] R^2는 1-하이드록시에틸, 벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

[1816] 또는

[1817] R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

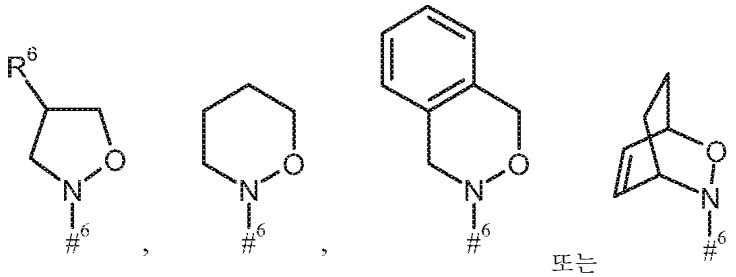
[1818] 

[1819] 여기서

[1820] #[4]는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1821] #[5]는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[1822] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[1823] 

[1824] 여기서

[1825] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

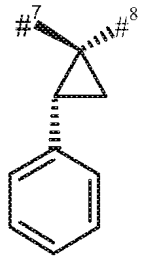
[1826] R[6]은 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시이고,

[1827] R[3]은 수소이고,

[1828] R[4]는 1-하이드록시에틸, 벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

[1829] 또는

[1830] R[3] 및 R[4]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[1831] 

[1832] 여기서

[1833] #[7]은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1834] #[8]은 그룹 T[1]와의 연결 부위를 표시하고,

[1835] T^1은 식 $-C(=O)-OR^7$, $-C(=O)-NR^8R^9$, $-C(=O)-NH-NH-R^{10}$ 또는 $-CH_2-O-R^{11}$의 그룹이고,

[1836] 여기서

[1837] R^7은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *tert*-부틸, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

[1838] R^8은 수소 또는 메틸이고,

[1839] R^9는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 벤질이고,

[1840] 또는

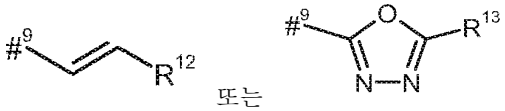
[1841] R^8 및 R^9는, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하고,

[1842] R^{10}은 벤조일이고,

[1843] R^{11}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 페닐 그룹에서 치환될 수 있는 벤질이고,

[1844] R^5는 수소, 메틸 또는 하기 식의 그룹이고,

[1845] 

[1846] 

[1847] 여기서

[1848] $\#^9$는 $-CHC(R^{26})-T^2$와의 연결 부위를 표시하고,

[1849] R^{12}는 메톡시카보닐, 카복실 또는 식 $-S(O)_2OH$의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[1850] R^{13}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[1851] R^{26}은 수소 또는 하이드록시이고,

[1852] T^2는 페닐, 벤질, 1*H*-인돌-3-일- 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이다.

[1853] 특히 본 발명의 바람직한 요지는 일반식 (I)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[1854] 여기서

[1855] n은 수 1 내지 10이고,

[1856] AK는 AK_1 또는 AK_2이고,

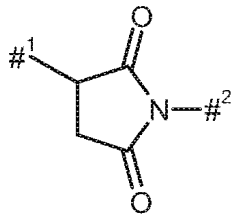
[1857] 여기서

[1858] AK_1은 표 2에서 열거된 항체의 6개의 CDR 서열, 표 2에서 열거된 항체의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 또는 표 2에서 열거된 항체의 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 결합제의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 항체이고,

[1859] AK_2은 표 2에서 열거된 항체의 6개의 CDR 서열, 표 2에서 열거된 항체의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 또는 표 2에서 열거된 항체의 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 결합제의 라이신 잔기의 NH 측면 그룹을 통해 그룹 G에 결합되는 항체

이고,

[1860] G는, AK =AK_1일 때, 하기 식의 그룹이고,



[1861]

[1862] 여기서

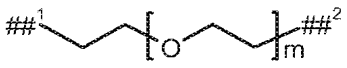
[1863] #1은 결합제의 시스테인 잔기와의 연결 부위를 표시하고,

[1864] $\#^2$은 그룹 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[1865] 또는

[1866] AK =AK_2일 때, 카보닐이고,

[1867] L^1은 결합, 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,



[1868]

[1869] 여기서

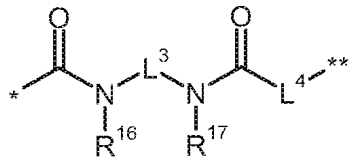
[1870] m은 수 2 또는 3이고,

[1871] $\#\#^1$은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[1872] $\#\#^2$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[1873] 여기서 (C_2-C_6)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[1874] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,



[1875]

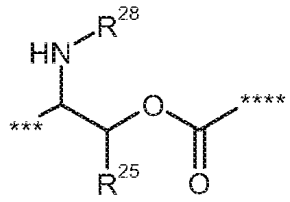
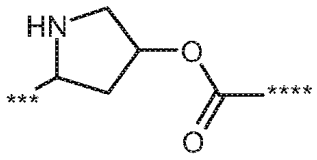
[1876] 여기서

[1877] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[1878] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[1879] L^3은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

[1880] L^4는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[1881]  또는 

[1882] 여기서

[1883] ***은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[1884] ****은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[1885] R^{25}은 메틸이고,

[1886] R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

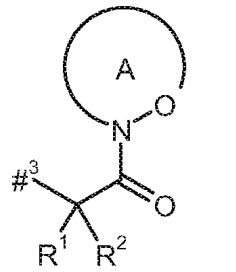
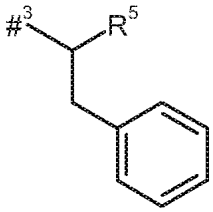
[1887] R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

[1888] 또는

[1889] R^{16} 및 R^{17}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피페라지닐 고리를 형성하고,

[1890] L^2는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이고,

[1891] D는 하기 식의 그룹이고,

[1892]  ,  또는 

[1893] 여기서

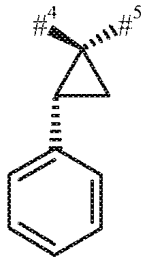
[1894] #3은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1895] R^1은 수소이고,

[1896] R^2는 1-하이드록시에틸, 벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

[1897] 또는

[1898] R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

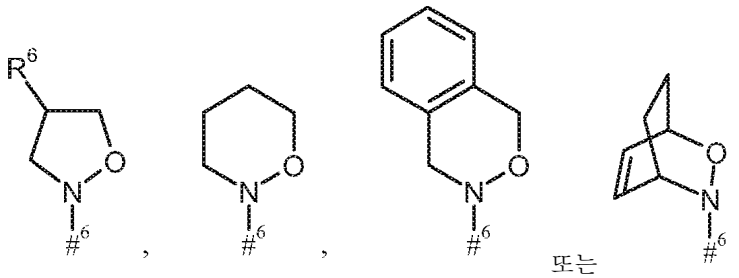
[1899] 

[1900] 여기서

[1901] #[4]는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1902] #[5]는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[1903] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[1904]  또는

[1905] 여기서

[1906] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

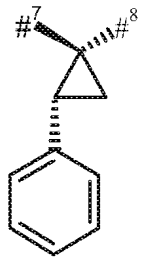
[1907] R[6]은 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시이고,

[1908] R[3]은 수소이고,

[1909] R[4]는 벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

[1910] 또는

[1911] R[3] 및 R[4]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[1912] 

[1913] 여기서

[1914] #[7]은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1915] #[8]은 그룹 T[1]와의 연결 부위를 표시하고,

[1916] T[1]은 식 -C(=O)-OR[7], -C(=O)-NR[8]R[9] 또는 -CH_2-O-R[11]의 그룹이고,

[1917] 여기서

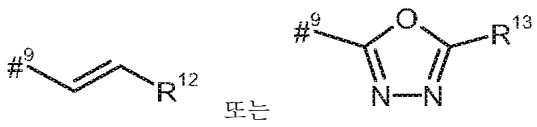
[1918] R[7]은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

[1919] R[8]은 수소 또는 메틸이고,

[1920] R[9]는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 벤질이고,

[1921] R^{11}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 페닐 그룹에서 치환될 수 있는 벤질이고,

[1922] R^{5}는 수소 또는 하기 식의 그룹이고,

[1923]  또는

[1924] 여기서

[1925] $\#^{9}$는 -CHC(R^{26})페닐과의 연결 부위를 표시하고,

[1926] R^{12}는 메톡시카보닐, 카복실 또는 식 $-S(O)_2OH$의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[1927] R^{13}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 치환될 수 있는 페닐이다.

[1928] 특히 본 발명의 바람직한 요지는 일반식 (I)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[1929] 여기서

[1930] n은 수 1 내지 10이고,

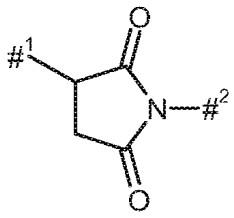
[1931] AK는 AK_1 또는 AK_2이고,

[1932] 여기서

[1933] AK_1은 항체 B01-3, B01-10 또는 D02-6, 항체 B01-3, B01-10 또는 D02-6의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 또는 항체 B01-3, B01-10 또는 D02-6의 경쇄 및 중쇄의 6개의 CDR 서열, 및 결합제의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 항체이고,

[1934] AK_2은 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6, 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 또는 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 경쇄 및 중쇄의 6개의 CDR 서열을 포함하고, 결합제의 라이신 잔기의 NH 측면 그룹을 통해 그룹 G에 결합되는 항체이고,

[1935] G는, AK =AK_1일 때, 하기 식의 그룹이고,

[1936] 

[1937] 여기서

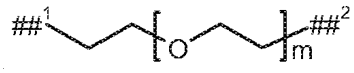
[1938] $\#^{1}$은 결합제의 시스테인 잔기와의 연결 부위를 표시하고,

[1939] $\#^{2}$은 그룹 L^{1}와의 연결 부위를 표시하고,

[1940] 또는

[1941] AK =AK_2일 때, 카보닐이고,

[1942] L^1은 결합, 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[1943] 

[1944] 여기서

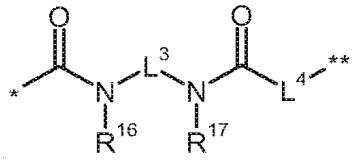
[1945] m은 수 2 또는 3이고,

[1946] $\#\#^1$은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[1947] $\#\#^2$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[1948] 여기서 (C_2-C_6)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[1949] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[1950] 

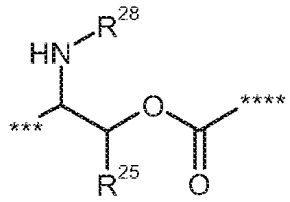
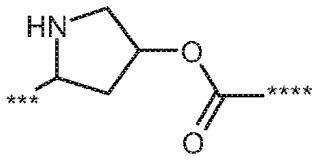
[1951] 여기서

[1952] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[1953] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[1954] L^3은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

[1955] L^4는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[1956]  또는 

[1957] 여기서

[1958] ***은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[1959] ****은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[1960] R^{25}은 메틸이고,

[1961] R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

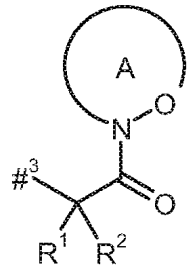
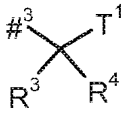
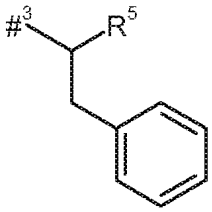
[1962] R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

[1963] 또는

[1964] R^{16} 및 R^{17}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피페라지닐 고리를 형성하고,

[1965] L^2는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이고,

[1966] D는 하기 식의 그룹이고,

[1967]  ,  또는 

[1968] 여기서

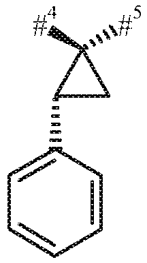
[1969] #[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1970] R[1]은 수소이고,

[1971] R[2]는 1-하이드록시에틸, 벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

[1972] 또는

[1973] R[1] 및 R[2]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

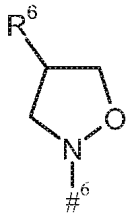
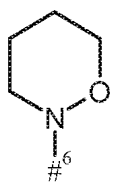
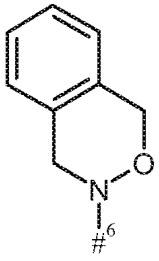
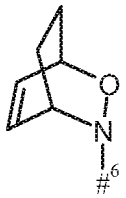
[1974] 

[1975] 여기서

[1976] #[4]는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1977] #[5]는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[1978] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[1979]  ,  ,  또는 

[1980] 여기서

[1981] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

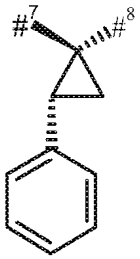
[1982] R[6]은 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시이고,

[1983] R[3]은 수소이고,

[1984] R^4는 벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

[1985] 또는

[1986] R^3 및 R^4는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[1987] 

[1988] 여기서

[1989] #^{7}은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[1990] #^{8}은 그룹 T와의 연결 부위를 표시하고,

[1991] T^1은 식 -C(=O)-OR^7, -C(=O)-NR^8R^9 또는 -CH_2-O-R^{11}의 그룹이고,

[1992] 여기서

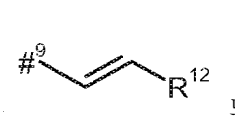
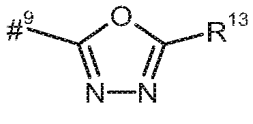
[1993] R^7은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

[1994] R^8은 수소 또는 메틸이고,

[1995] R^9는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 벤질이고,

[1996] R^{11}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 페닐 그룹에서 치환될 수 있는 벤질이고,

[1997] R^5는 수소 또는 하기 식의 그룹이고,

[1998]  또는 

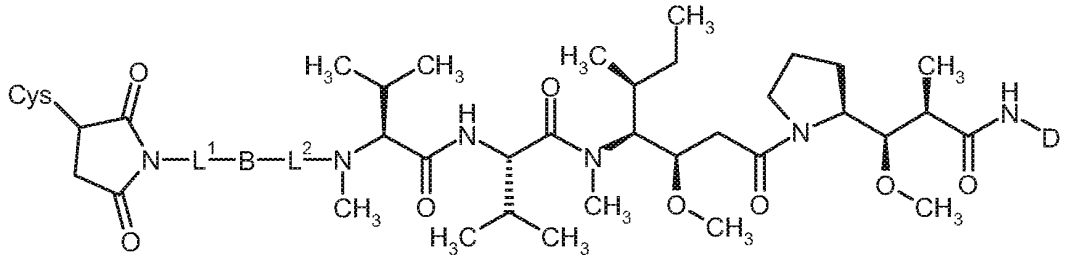
[1999] 여기서

[2000] #^{9}는 -CHC(R^{26})페닐과의 연결 부위를 표시하고,

[2001] R^{12}는 메톡시카보닐, 카복실 또는 식 -$S(O)_2$OH의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[2002] R^{13}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 치환될 수 있는 페닐이다.

[2003] 본 발명은 추가적으로 식 (XXX)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 제공한다.



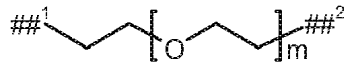
(XXX),

[2004]

[2005] 여기서

[2006] Cys는 측쇄의 황 원자를 통해 석신이마이드의 탄소 원자에 결합된 시스테인 잔기이고,

[2007] L^1은 결합, 선형 (C_1-C_{10})-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,



[2008]

[2009] 여기서

[2010] m은 수 2 내지 6이고,

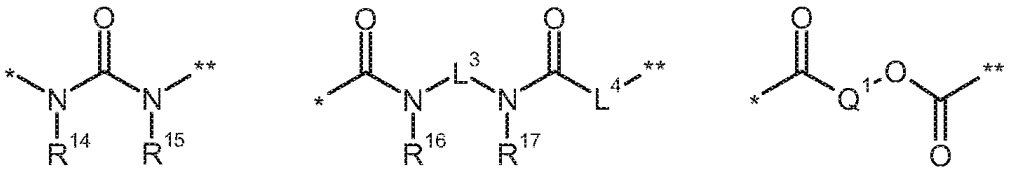
[2011] $\#\#^1$은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[2012] $\#\#^2$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

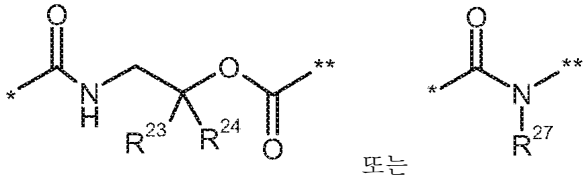
[2013] 여기서 (C_1-C_{10})-알칸디일은 1 내지 4개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[2014] 여기서 서로 관련된 1,2, 1,3 또는 1,4 중 알칸디일 사슬의 2개의 탄소 원자는, 그것들 사이에 위치한 임의의 탄소 원자의 포함과 함께, 다리걸쳐서 (C_3-C_6)-사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리를 형성할 수 있고,

[2015] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,



[2016]



또는

[2017]

[2018] 여기서

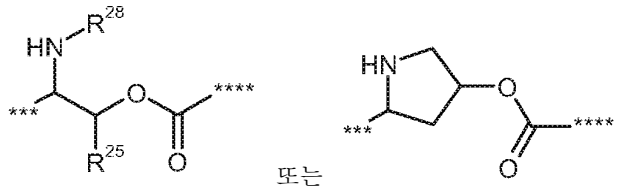
[2019] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[2020] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[2021] P는 O 또는 NH이고,

[2022] L^3은 결합 또는 (C_2-C_4)-알칸디일이고,

[2023] L^4는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[2024]  또는

[2025] 여기서

[2026] ***은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[2027] ****은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[2028] R^{25}는 수소 또는 메틸

[2029] Q^1은 3- 내지 7-원 카보사이클 또는 4- 내지 7-원 아자 헤테로사이클이고,

[2030] Q^2은 3- 내지 7-원 카보사이클 또는 4- 내지 7-원 아자 헤테로사이클이고,

[2031] R^{14}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2032] R^{15}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2033] 또는

[2034] R^{14} 및 R^{15}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고,

[2035] R^{16}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2036] R^{17}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2037] 또는

[2038] R^{16} 및 R^{17}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고,

[2039] R^{18}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2040] R^{19}는 수소 또는 천연 α-아미노산 또는 그것의 동족체 또는 이성질체의 측면 그룹이고,

[2041] R^{20}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2042] 또는

[2043] R^{19} 및 R^{20}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피롤리디닐 고리를 형성하고,

[2044] R^{21}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2045] R^{22}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2046] 또는

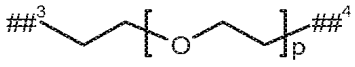
[2047] R^{21} 및 R^{22}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 3- 내지 7-원 카보사이클을 형성하고,

[2048] R^{23}은 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2049] R^{24}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2050] R^{27}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2051] L^2는 선형 (C_2-C_{10})-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[2052] 

[2053] 여기서

[2054] p는 수 2 내지 6이고,

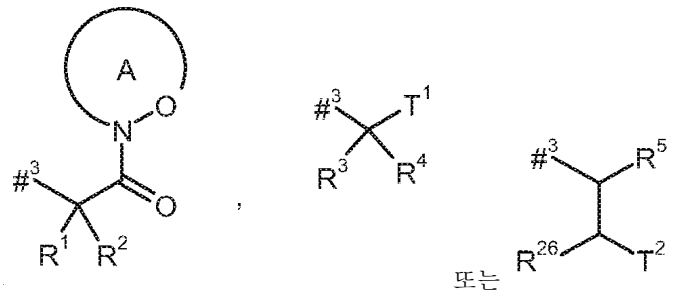
[2055] ##^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2056] ##^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2057] 여기서 (C_2-C_{10})-알칸디일은 1 내지 4개의 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[2058] 여기서 서로 관련된 1,2, 1,3 또는 1,4 중 알칸디일 사슬의 2개의 탄소 원자는, 그것들 사이에 위치한 임의의 탄소 원자의 포함과 함께, 다리걸쳐서 (C_3-C_6)-사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리를 형성할 수 있고,

[2059] D는 하기 식의 그룹이고,

[2060] 

[2061] 여기서

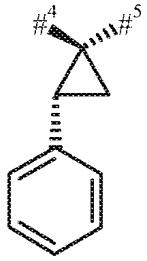
[2062] #^{3}은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2063] R^1은 수소이고,

[2064] R^2는 1-하이드록시에틸, 벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

[2065] 또는

[2066] R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

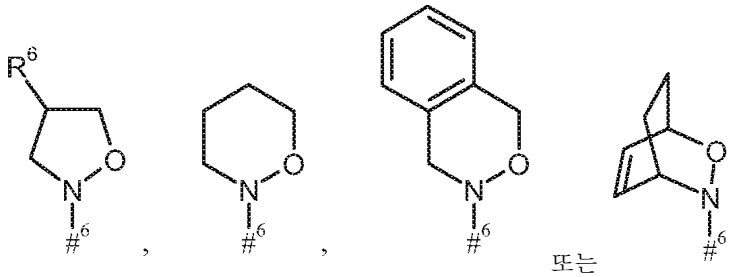
[2067] 

[2068] 여기서

[2069] #[4]는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2070] #[5]는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[2071] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[2072] 

[2073] 여기서

[2074] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

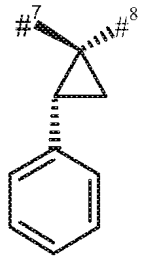
[2075] R[6]은 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시이고,

[2076] R[3]은 수소이고,

[2077] R[4]는 1-하이드록시에틸, 벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

[2078] 또는

[2079] R[3] 및 R[4]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[2080] 

[2081] 여기서

[2082] #[7]은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2083] #[8]은 그룹 T[1]와의 연결 부위를 표시하고,

[2084] T^1은 식 $-C(=O)-OR^7$, $-C(=O)-NR^8R^9$, $-C(=O)-NH-NH-R^{10}$ 또는 $-CH_2-O-R^{11}$의 그룹이고,

[2085] 여기서

[2086] R^7은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *tert*-부틸, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

[2087] R^8은 수소 또는 메틸이고,

[2088] R^9는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 벤질이고,

[2089] 또는

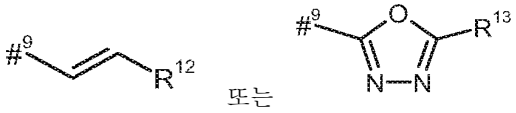
[2090] R^8 및 R^9는, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하고,

[2091] R^{10}은 벤조일이고,

[2092] R^{11}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 페닐 그룹에서 치환될 수 있는 벤질이고,

[2093] R^5는 수소, 메틸 또는 하기 식의 그룹이고,

[2094] 

[2095] 

[2096] 여기서

[2097] $\#^9$는 $-CHC(R^{26})-T^2$와의 연결 부위를 표시하고,

[2098] R^{12}는 메톡시카보닐, 카복실 또는 식 $-S(O)_2OH$의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[2099] R^{13}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[2100] R^{26}은 수소 또는 하이드록시이고,

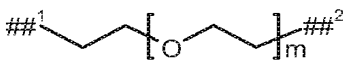
[2101] T^2는 페닐, 벤질, 1*H*-인돌-3-일- 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이다.

[2102] 본 발명의 문맥에서 식 (XXX)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 특히 바람직하다.

[2103] 여기서

[2104] Cys는 측쇄의 황 원자를 통해 석신이마이드의 탄소 원자를 통해 결합된 시스테인 잔기이고,

[2105] L^1은 결합, 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[2106] 

[2107] 여기서

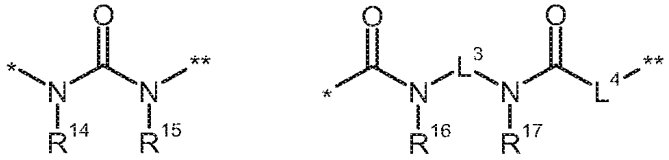
[2108] m은 수 2 내지 6이고,

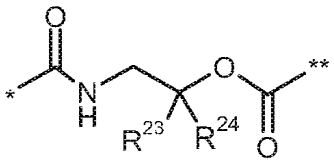
[2109] $\#\#^1$은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[2110] ##[2]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2111] 여기서 (C_2-C_6)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[2112] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[2113] 

[2114] 또는 

[2115] 여기서

[2116] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[2117] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[2118] L^3은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

[2119] L^4는 결합이고,

[2120] R^{14}은 수소이고,

[2121] R^{15}은 수소이고,

[2122] R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

[2123] R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

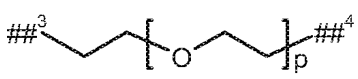
[2124] 또는

[2125] R^{16} 및 R^{17}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피페라지닐 고리를 형성하고,

[2126] R^{23}은 메틸이고,

[2127] R^{24}는 수소 또는 메틸이고,

[2128] L^2는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[2129] 

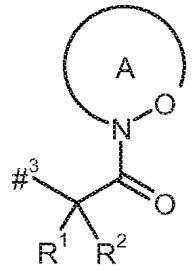
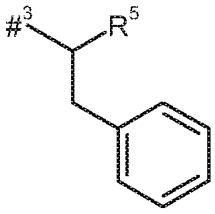
[2130] 여기서

[2131] p는 수 2 또는 3이고,

[2132] ##[3]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2133] ##[4]는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2134] D는 하기 식의 그룹이고,

[2135]  ,  ,  또는

[2136] 여기서

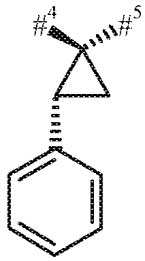
[2137] #[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2138] R[1]은 수소이고,

[2139] R[2]는 1-하이드록시에틸, 벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

[2140] 또는

[2141] R[1] 및 R[2]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

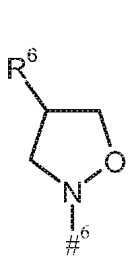
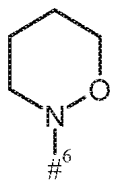
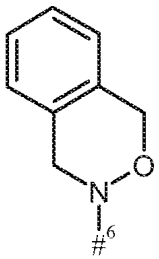
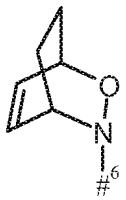
[2142] 

[2143] 여기서

[2144] #[4]는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2145] #[5]는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[2146] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[2147]  ,  ,  또는 

[2148] 여기서

[2149] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

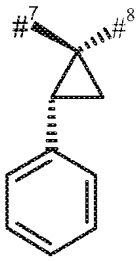
[2150] R[6]은 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시이고,

[2151] R^3은 수소이고,

[2152] R^4는 벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

[2153] 또는

[2154] R^3 및 R^4는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[2155] 

[2156] 여기서

[2157] #^{7}은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2158] #^{8}은 그룹 T와의 연결 부위를 표시하고,

[2159] T^1은 식 -C(=O)-OR^7, -C(=O)-NR^8R^9, -C(=O)-NH-NH-R^{10} 또는 -CH_2-O-R^{11}의 그룹이고,

[2160] 여기서

[2161] R^7은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

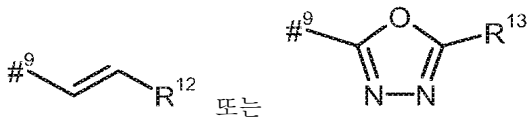
[2162] R^8은 수소 또는 메틸이고,

[2163] R^9는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 벤질이고,

[2164] R^{10}은 벤조일이고,

[2165] R^{11}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 페닐 그룹에서 치환될 수 있는 벤질이고,

[2166] R^5는 수소 또는 하기 식의 그룹이고,

[2167]  또는

[2168] 여기서

[2169] #^{9}는 -CHC(R^{26})페닐과의 연결 부위를 표시하고,

[2170] R^{12}는 메톡시카보닐, 카복실 또는 식 -S(O)$_2$OH의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[2171] R^{13}은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 치환될 수 있는 페닐이다.

[2172] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2173] 여기서

[2174] n = 1-20, 더 바람직하게는 n = 1-10 및 아주 바람직하게는 n = 2-8이다.

[2175] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

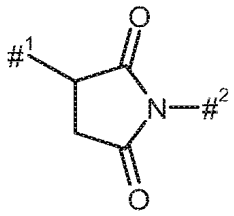
[2176] 여기서

[2177] AK는 AK_1 이고,

[2178] 여기서

[2179] AK_1는 C4.4a에 결합하고 결합제의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고,

[2180] G는 하기 식의 그룹이고,

[2181] 

[2182] 여기서

[2183] $\#^1$은 결합제의 시스테인 잔기와의 연결 부위를 표시하고,

[2184] $\#^2$은 그룹 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[2185] n, L^1, B, L^2, D 및 R^{35}는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2186] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다

[2187] 여기서

[2188] AK는 AK_2 이고,

[2189] 여기서

[2190] AK_2는 C4.4a에 결합하고 결합제의 라이신 잔기의 NH 측면 그룹을 통해 그룹 G에 결합되는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고,

[2191] G는 카보닐이고,

[2192] n, L^1, B, L^2, D 및 R^{35}는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2193] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물에 대해 주어진 것이 선호된다.

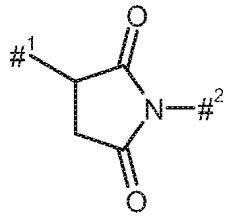
[2194] 여기서

[2195] AK는 AK_1 이고,

[2196] 여기서

[2197] AK_1은 항체 B01-3, B01-10 또는 D02-6, 항체 B01-3, B01-10 또는 D02-6의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 또는 항체 B01-3, B01-10 또는 D02-6의 경쇄 및 중쇄의 6개의 CDR 서열을 포함하고, 결합제의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 부착된 항체이고,

[2198] G는 하기 식의 그룹이고,



[2199]

[2200] 여기서

[2201] #[1]은 결합제의 시스테인 잔기와의 연결 부위를 표시하고,

[2202] #[2]은 그룹 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[2203] n, L^1, B, L^2, D 및 R^{35}는 상기 표시된 정의를 가지며,

[2204] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물에 대해 주어진 것이 또한 선호된다.

[2205] 여기서

[2206] AK는 AK_2이고,

[2207] 여기서

[2208] AK_2은 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6, 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 또는 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 경쇄 및 중쇄의 6개의 CDR 서열을 포함하고, 결합제의 라이신 잔기의 NH 측면 그룹을 통해 그룹 G에 결합되는 항체이고,

[2209] G는 카보닐이고,

[2210] n, L^1, B, L^2, D 및 R^{35}는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2211] 본 발명의 문맥에서 일반식 (Ia)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물에 대해 주어진 것이 또한 선호된다.

[2212] 여기서

[2213] AK는 AK_2 이고,

[2214] 여기서

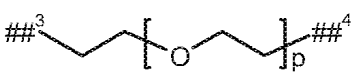
[2215] AK_2은 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6, 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 또는 항체 B01-3, B01-10, M31-B01 또는 D02-6의 경쇄 및 중쇄의 6개의 CDR 서열을 포함하고, 결합제의 라이신 잔기의 NH 측면 그룹을 통해 그룹 G에 결합되는 항체이고,

[2216] G는 카보닐이고,

[2217] L^1는 결합이고,

[2218] B는 결합이고,

[2219] L^2는 선형 (C_3-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,



[2220]

[2221] 여기서

[2222] p는 수 2 또는 3이고,

[2223] ##[3]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2224] ##[4]는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2225] n, D 및 R^{35}는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2226] 본 발명의 문맥에서 일반식 (Ia)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물에 대해 주어진 것이 또한 선호된다.

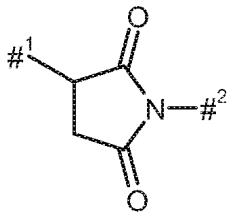
[2227] 여기서

[2228] AK는 AK_1 이고,

[2229] 여기서

[2230] AK_1은 항체 B01-3, B01-10 또는 D02-6, 항체 B01-3, B01-10 또는 D02-6의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 또는 항체 B01-3, B01-10 또는 D02-6의 경쇄 및 중쇄의 6개의 CDR 서열을 포함하고, 결합제의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 부착된 항체이고,

[2231] G는 하기 식의 그룹이고,

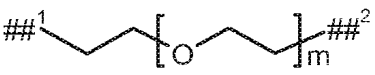
[2232] 

[2233] 여기서

[2234] #[1]은 결합제의 시스테인 잔기와의 연결 부위를 표시하고,

[2235] #[2]은 그룹 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[2236] L^1은 결합, 선형 (C_3-C_5)-알칸디일 또는 하기 식의 그룹이고,

[2237] 

[2238] 여기서

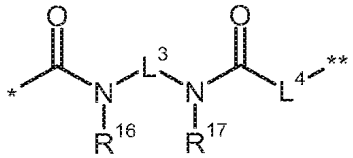
[2239] m은 수 2 또는 3이고,

[2240] ##[1]은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[2241] ##[2]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2242] 여기서 (C_3-C_5)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[2243] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[2244] 

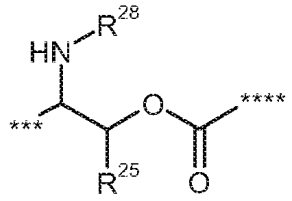
[2245] 여기서

[2246] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[2247] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[2248] L^3은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

[2249] L^4는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[2250] 

[2251] 여기서

[2252] ***은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[2253] ****은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[2254] R^{25}은 메틸이고,

[2255] R^{28}은 수소, 메틸카보닐 또는 tert-부틸옥시카보닐이고,

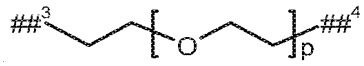
[2256] R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

[2257] R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

[2258] 또는

[2259] R^{16} 및 R^{17}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피페라지닐 고리를 형성하고,

[2260] L^2는 선형 (C_3-C_5)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[2261] 

[2262] 여기서

[2263] p는 수 2 또는 3이고,

[2264] ##^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2265] ##^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2266] n, D 및 R^{35}는 상기 표시된 정의를 갖는다.

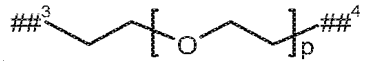
[2267] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia), (XXXa) 및 (XXXI)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2268] 여기서

[2269] L^1는 결합이고,

[2270] B는 결합이고,

[2271] L^2는 선형 (C_3-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[2272] 

[2273] 여기서

[2274] p는 수 2 또는 3이고,

[2275] $\#\#^3$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

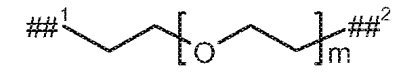
[2276] $\#\#^4$는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2277] n, AK, Cys, G, D 및 R^{35}는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2278] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2279] 여기서

[2280] L^1는 선형 (C_1-C_{10})-알칸디일 또는 하기 식의 그룹이고,

[2281] 

[2282] 여기서

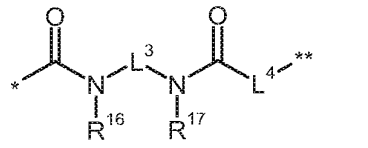
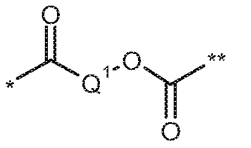
[2283] m은 수 2 내지 6이고,

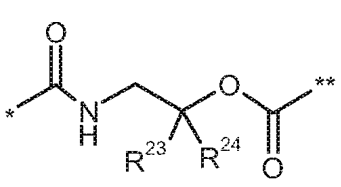
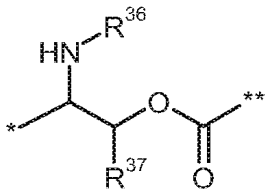
[2284] $\#\#^1$은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[2285] $\#\#^2$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2286] 여기서 (C_1-C_{10})-알칸디일은 메틸, 하이드록실 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[2287] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[2288]  ,  ,

[2289]  또는 

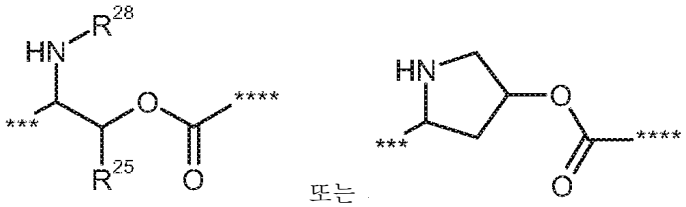
[2290] 여기서

[2291] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[2292] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[2293] L^3은 결합 또는 (C_2-C_4)-알칸디일이고,

[2294] L^4은 하기 식의 그룹이고,

[2295]  또는

[2296] 여기서

[2297] ***은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[2298] ****은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[2299] R^{25}는 수소 또는 메틸이고,

[2300] R^{28}은 수소, (C_1-C_4)-알킬카보닐, tert-부틸옥시카보닐 또는 벤질옥시카보닐이고,

[2301] Q^1은 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고,

[2302] R^{16}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2303] R^{17}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2304] 또는

[2305] R^{16} 및 R^{17}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고,

[2306] R^{23}은 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2307] R^{24}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

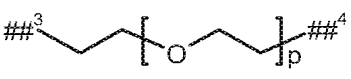
[2308] R^{36}은 수소, (C_1-C_4)-알킬카보닐, tert-부틸옥시카보닐 또는 벤질옥시카보닐이고,

[2309] R^{37}는 수소 또는 메틸이고,

[2310] 또는

[2311] R^{36} 및 R^{37}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피롤리딘 고리를 형성하고,

[2312] L^2는 선형 (C_2-C_{10})-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[2313] 

[2314] 여기서

[2315] p는 수 2 내지 6이고,

[2316] ##^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2317] ##^{4}는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

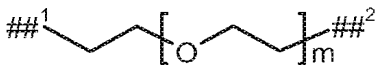
[2318] 여기서 (C_2-C_{10})-알칸디일은 메틸, 하이드록실 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[2319] n, AK, G, D 및 R^{35}는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2320] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2321] 여기서

[2322] L^1는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일 또는 하기 식의 그룹이고,

[2323] 

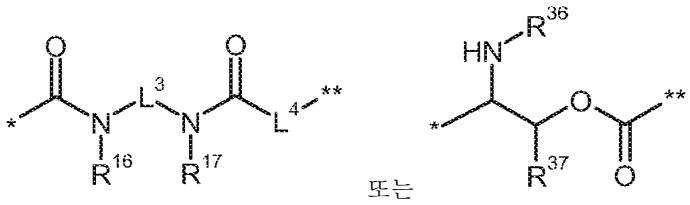
[2324] 여기서

[2325] m은 수 2 또는 3이고,

[2326] $\#\#^1$은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[2327] $\#\#^2$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2328] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[2329] 

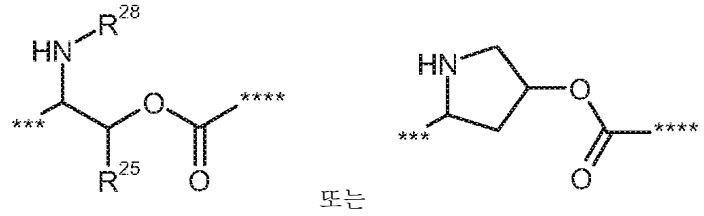
[2330] 여기서

[2331] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[2332] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[2333] L^3은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

[2334] L^4은 하기 식의 그룹이고,

[2335] 

[2336] 여기서

[2337] ***은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[2338] ****은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[2339] R^{25}는 수소 또는 메틸이고,

[2340] R^{28}은 수소, 메틸카보닐 또는 tert-부틸옥시카보닐이고,

[2341] R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

[2342] R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

[2343] 또는

[2344] R^{16} 및 R^{17}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피페라지닐 고리를 형성하고,

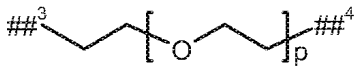
[2345] R^{36}은 수소, 메틸카보닐 또는 tert-부틸옥시카보닐이고,

[2346] R^{37}는 수소 또는 메틸이고,

[2347] 또는

[2348] R^{36} 및 R^{37}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피롤리딘 고리를 형성하고,

[2349] L^2는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[2350] 

[2351] 여기서

[2352] p는 수 2 또는 3이고,

[2353] $\#\#^3$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

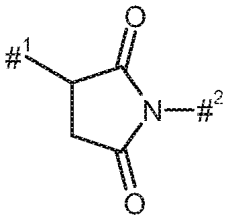
[2354] $\#\#^4$은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2355] n, AK, G, D 및 R^{35}는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2356] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia) 및 (XXXa)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2357] 여기서

[2358] G는 하기 식의 그룹이고,

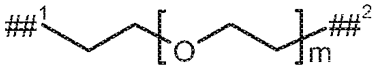
[2359] 

[2360] 여기서

[2361] $\#^1$은 결합제의 시스테인 잔기와의 연결 부위를 표시하고,

[2362] $\#^2$은 그룹 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[2363] L^1는 선형 (C_3-C_5)-알칸디일 또는 하기 식의 그룹이고,

[2364] 

[2365] 여기서

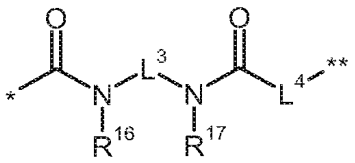
[2366] m은 수 2 또는 3이고,

[2367] $\#\#^1$은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[2368] ##[2]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2369] 여기서 (C_3-C_5)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[2370] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[2371] 

[2372] 여기서

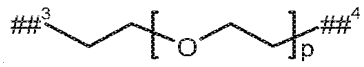
[2373] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[2374] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[2375] L^3은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

[2376] L^4는 결합이고,

[2377] L^2는 선형 (C_3-C_5)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[2378] 

[2379] 여기서

[2380] p는 수 2 또는 3이고,

[2381] ##[3]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

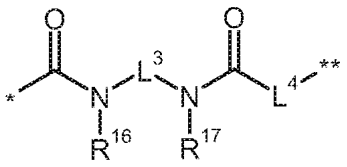
[2382] ##[4]는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2383] n, AK_1, Cys, D, R^{16} 및 R^{17}는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2384] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia) 및 (XXXa)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2385] 여기서

[2386] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[2387] 

[2388] 여기서

[2389] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[2390] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[2391] L^3은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

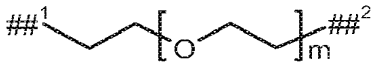
[2392] L^4는 결합이고,

[2393] n, AK, Cys, G, L^1, L^2, D, R^{16}, R^{17} 및 R^{35}는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2394] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia), (XXXa) 및 (XXXI)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2395] 여기서

[2396] L^1은 결합, 선형 (C_3-C_5)-알칸디일 또는 하기 식의 그룹이고,

[2397] 

[2398] 여기서

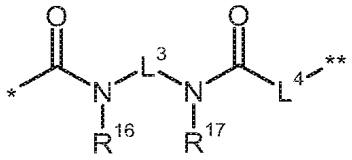
[2399] m은 수 2 또는 3이고,

[2400] $\#\#^1$은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[2401] $\#\#^2$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2402] 여기서 (C_3-C_5)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[2403] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[2404] 

[2405] 여기서

[2406] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[2407] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

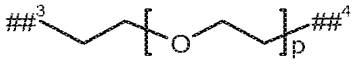
[2408] L^3는 결합이고,

[2409] L^4는 결합이고,

[2410] R^{16}은 수소이고,

[2411] R^{17}은 수소이고,

[2412] L^2는 선형 (C_3-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[2413] 

[2414] 여기서

[2415] p는 수 2 또는 3이고,

[2416] $\#\#^3$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2417] $\#\#^4$는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2418] n, AK, Cys, G, D 및 R^{35}는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2419] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia), (XXXa) 및 (XXXI)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한

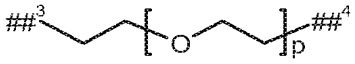
바람직하다.

[2420] 여기서

[2421] L^1는 결합이고,

[2422] B는 결합이고,

[2423] L^2는 선형 (C_3-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[2424] 

[2425] 여기서

[2426] p는 수 2 또는 3이고,

[2427] $\#\#^3$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

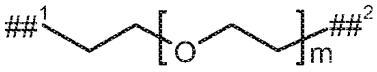
[2428] $\#\#^4$는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2429] n, AK, Cys, G, D 및 R^{35}는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2430] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia), (XXXa) 및 (XXXI)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2431] 여기서

[2432] L^1는 선형 (C_3-C_5)-알칸디일 또는 하기 식의 그룹이고,

[2433] 

[2434] 여기서

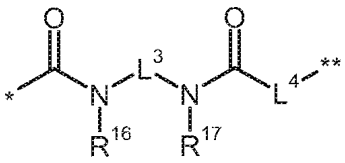
[2435] m은 수 2 또는 3이고,

[2436] $\#\#^1$은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[2437] $\#\#^2$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2438] 여기서 (C_3-C_5)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[2439] B는 하기 식의 그룹이고,

[2440] 

[2441] 여기서

[2442] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[2443] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

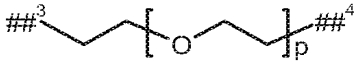
[2444] L^3는 결합이고,

[2445] L^4는 결합이고,

[2446] R^{16}은 수소이고,

[2447] R^{17}은 수소이고,

[2448] L^{2}는 선형 (C_3-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[2449] 

[2450] 여기서

[2451] p는 수 2 또는 3이고,

[2452] $\#\#^{3}$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2453] $\#\#^{4}$는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2454] n, AK, Cys, G, D 및 R^{35}는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2455] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2456] 여기서

[2457] n는 수 2 내지 8이고, 바람직하게는 2 내지 5이고,

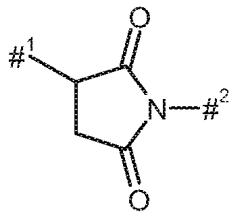
[2458] AK는 AK_1 또는 AK_2이고,

[2459] 여기서

[2460] AK_1는 C4.4a에 결합하고 결합제의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고,

[2461] AK_2는 C4.4a에 결합하고 결합제의 라이신 잔기의 NH 측면 그룹을 통해 그룹 G에 결합되는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고,

[2462] G는, AK =AK_1일 때, 하기 식의 그룹이고,

[2463] 

[2464] 여기서

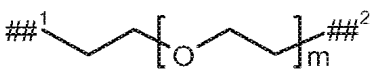
[2465] $\#^{1}$은 결합제의 시스테인 잔기와의 연결 부위를 표시하고,

[2466] $\#^{2}$은 그룹 L^{1}와의 연결 부위를 표시하고,

[2467] 또는

[2468] AK =AK_2일 때, 카보닐이고,

[2469] L^{1}은 결합, 선형 (C_3-C_5)-알칸디일 또는 하기 식의 그룹이고,

[2470] 

[2471] 여기서

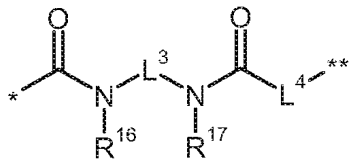
[2472] m은 수 2 또는 3이고,

[2473] ##[1]은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[2474] ##[2]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2475] 여기서 (C_3-C_5)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[2476] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[2477] 

[2478] 여기서

[2479] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[2480] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

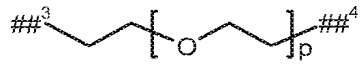
[2481] L^3는 결합이고,

[2482] L^4는 결합이고,

[2483] R^{16}은 수소이고,

[2484] R^{17}은 수소이고,

[2485] L^2는 선형 (C_3-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[2486] 

[2487] 여기서

[2488] p는 수 2 또는 3이고,

[2489] ##[3]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2490] ##[4]는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2491] D 및 R^{35}는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2492] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2493] 여기서

[2494] n는 수 2 내지 8이고, 바람직하게는 2 내지 5이고,

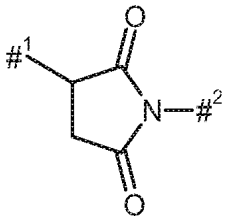
[2495] AK는 AK_1 또는 AK_2이고,

[2496] 여기서

[2497] AK_1는 C4.4a에 결합하고 결합제의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고,

[2498] AK_2는 C4.4a에 결합하고 결합제의 라이신 잔기의 NH 측면 그룹을 통해 그룹 G에 결합되는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고,

[2499] G는, AK =AK_1일 때, 하기 식의 그룹이고,



[2500]

[2501] 여기서

[2502] $\#^1$은 결합제의 시스테인 잔기와의 연결 부위를 표시하고,

[2503] $\#^2$은 그룹 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

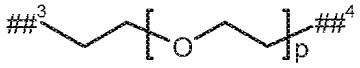
[2504] 또는

[2505] AK =AK_2일 때, 카보닐이고,

[2506] L^1는 결합이고,

[2507] B는 결합이고,

[2508] L^2는 선형 (C_3-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,



[2509]

[2510] 여기서

[2511] p는 수 2 또는 3이고,

[2512] $\#\#^3$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2513] $\#\#^4$는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2514] D 및 R^{35}는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2515] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2516] 여기서

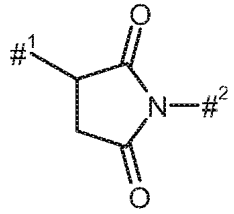
[2517] n는 수 2 내지 8이고, 바람직하게는 2 내지 5이고,

[2518] AK는 AK_1이고,

[2519] 여기서

[2520] AK_1는 C4.4a에 결합하고 결합제의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고,

[2521] G는 하기 식의 그룹이고,



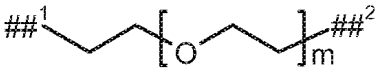
[2522]

[2523] 여기서

[2524] #[1]은 결합제의 시스테인 잔기와의 연결 부위를 표시하고,

[2525] #[2]은 그룹 L[1]와의 연결 부위를 표시하고,

[2526] L[1]는 선형 (C_3-C_5)-알칸디일 또는 하기 식의 그룹이고,



[2527]

[2528] 여기서

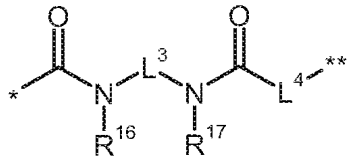
[2529] m은 수 2 또는 3이고,

[2530] ##[1]은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[2531] ##[2]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2532] 여기서 (C_3-C_5)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[2533] B는 하기 식의 그룹이고,



[2534]

[2535] 여기서

[2536] *은 L[1]와의 연결 부위를 표시하고,

[2537] **은 L[2]와의 연결 부위를 표시하고,

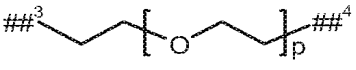
[2538] L[3]는 결합이고,

[2539] L[4]는 결합이고,

[2540] R[16]은 수소이고,

[2541] R[17]은 수소이고,

[2542] L[2]는 선형 (C_3-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,



[2543]

[2544] 여기서

[2545] p는 수 2 또는 3이고,

[2546] ##[3]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

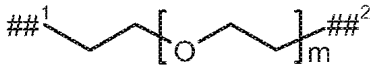
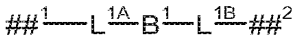
[2547] ##[4]는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2548] D 및 R^{35}는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2549] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2550] 여기서

[2551] L^1은 결합, 선형 (C_3-C_5)-알칸디일, 또는 하기 식의 그룹이고,

[2552]  또는 

[2553] 여기서

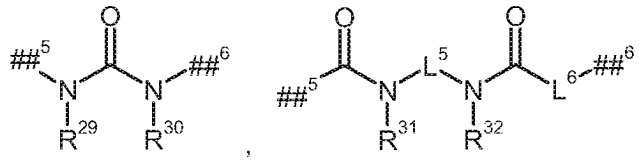
[2554] m은 수 2 또는 3이고,

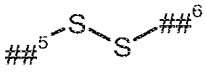
[2555] ##[1]은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[2556] ##[2]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2557] L^{1A}는 선형 (C_3-C_6)-알칸디일이고,

[2558] B^1은 하기 식의 그룹이고,

[2559] 

[2560] 또는 

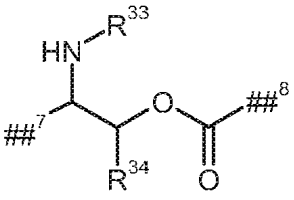
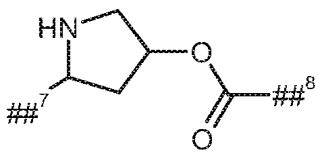
[2561] 여기서

[2562] ##[5]은 그룹 L^{1A}와의 연결 부위를 표시하고,

[2563] ##[6]은 그룹 L^{1B}와의 연결 부위를 표시하고,

[2564] L^5은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

[2565] L^6는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[2566]  또는 

[2567] 여기서

[2568] ##[7]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[2569] ##[8]은 L^{1B}와의 연결 부위를 표시하고,

[2570] R^{33}은 수소, (C_1-C_4)-알킬카보닐 또는 tert-부틸옥시카보닐이고,

[2571] R^{34}는 수소 또는 메틸이고,

[2572] R^{29}는 수소 또는 메틸이고,

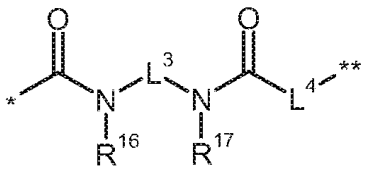
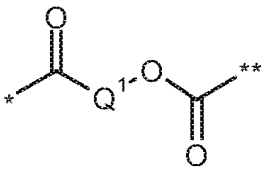
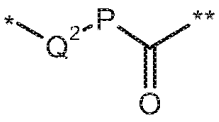
[2573] R^{30}는 수소 또는 메틸이고,

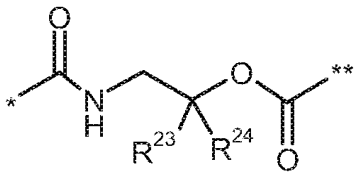
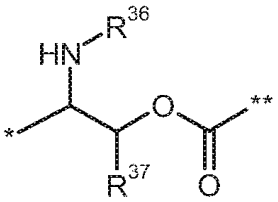
[2574] R^{31}는 수소 또는 메틸이고,

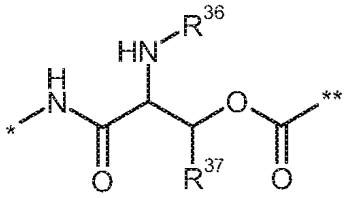
[2575] R^{32}는 수소 또는 메틸이고,

[2576] L^{1B}는 선형 (C_3-C_6)-알칸디일이고,

[2577] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,


,

,

,

[2578]

,

,

[2579] 또는


[2580] 여기서

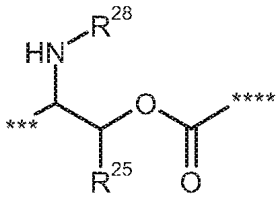
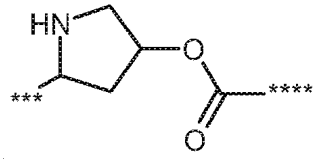
[2581] *은 L^{1}와의 연결 부위를 표시하고,

[2582] **은 L^{2}와의 연결 부위를 표시하고,

[2583] P는 O이고,

[2584] L^{3}은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

[2585] L^{4}은 하기 식의 그룹이고,

[2586]  또는 

[2587] 여기서

[2588] ***은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[2589] ****은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[2590] R^{25}는 수소 또는 메틸이고,

[2591] R^{28}은 수소, (C_1-C_4)-알킬카보닐 또는 tert-부틸옥시카보닐이고,

[2592] Q^1은 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고,

[2593] Q^2은 3- 내지 7-원 카보사이클 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고,

[2594] R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

[2595] R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

[2596] R^{23}은 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2597] R^{24}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

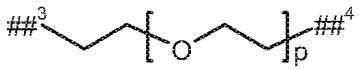
[2598] R^{36}은 수소, (C_1-C_4)-알킬카보닐 또는 tert-부틸옥시카보닐이고,

[2599] R^{37}는 수소 또는 메틸이고,

[2600] 또는

[2601] R^{36} 및 R^{37}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피롤리딘 고리를 형성하고,

[2602] L^2는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[2603] 

[2604] 여기서

[2605] p는 수 2 또는 3이고,

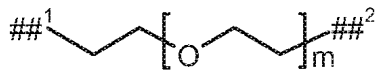
[2606] $\#\#^3$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2607] $\#\#^4$는 질소 원자와의 연결 부위를 표시한다.

[2608] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2609] 여기서

[2610] L^1는 선형 (C_3-C_5)-알칸디일 또는 하기 식의 그룹이고,

[2611] 

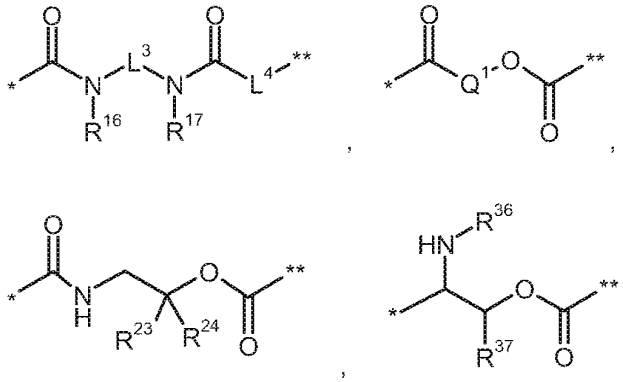
[2612] 여기서

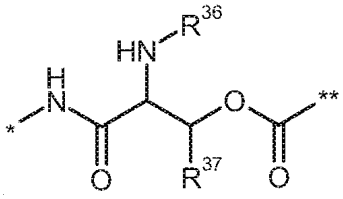
[2613] m은 수 2 또는 3이고,

[2614] $\#\#^1$은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[2615] $\#\#^2$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2616] B는 하기 식의 그룹이고,

[2617] 

[2618] 또는 

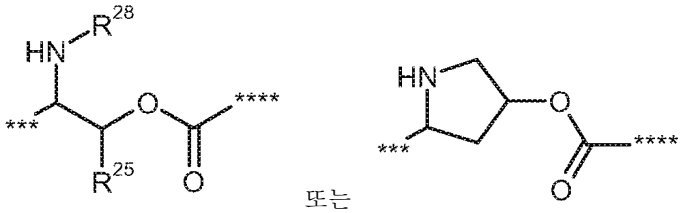
[2619] 여기서

[2620] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[2621] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[2622] L^3은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

[2623] L^4은 하기 식의 그룹이고,

[2624] 

[2625] 여기서

[2626] ***은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[2627] ****은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[2628] R^{25}은 메틸이고,

[2629] R^{28}은 수소, 메틸카보닐 또는 tert-부틸옥시카보닐이고,

[2630] Q^{1}은 피페리딘-1,4-디일이고,

[2631] R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

[2632] R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

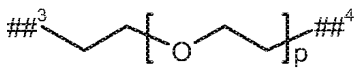
[2633] R^{23}은 메틸이고,

[2634] R^{24}은 수소이고,

[2635] R^{36}은 수소, 메틸카보닐 또는 tert-부틸옥시카보닐이고,

[2636] R^{37}는 수소 또는 메틸이고,

[2637] L^{2}는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[2638] 

[2639] 여기서

[2640] p는 수 2 또는 3이고,

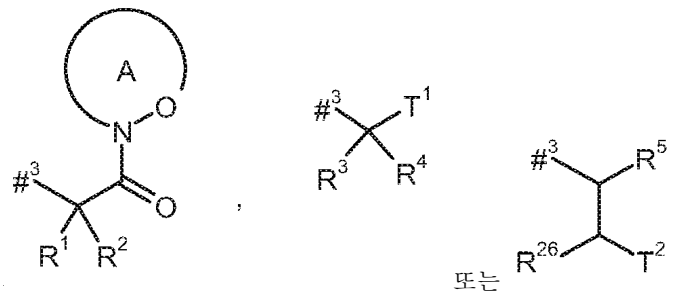
[2641] $\#^{3}$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2642] $\#^{4}$는 질소 원자와의 연결 부위를 표시한다.

[2643] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia), (XXXa) 및 (XXXI)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2644] 여기서

[2645] D는 하기 식의 그룹이고,

[2646] 

[2647] 여기서

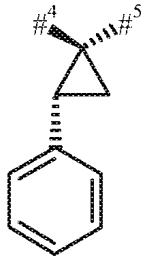
[2648] $\#^{3}$은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2649] R^{1}는 수소 또는 메틸이고,

[2650] R^{2}는 이소프로필, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 페닐, 벤질, 1-하이드록시에틸, 4-하이드록시벤질, 4-하이드록시-3-니트로벤질, 4-하이드록시-3-아미노벤질, 1-페닐에틸, 디페닐메틸, 1*H*-이미다졸-4-일메틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[2651] 또는

[2652] R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

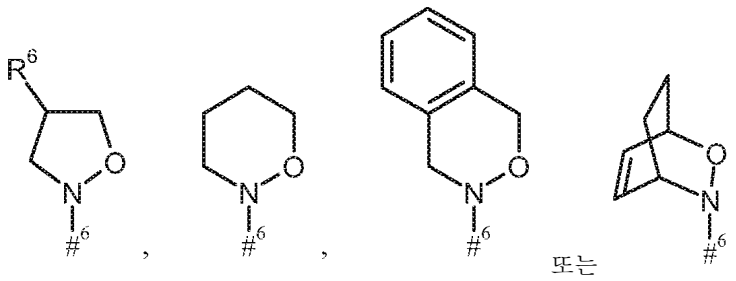
[2653] 

[2654] 여기서

[2655] $\#^4$는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2656] $\#^5$는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[2657] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[2658] 

[2659] 여기서

[2660] $\#^6$은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

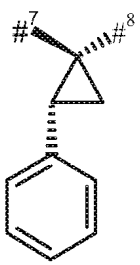
[2661] R^6은 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시이고,

[2662] R^3은 수소 또는 메틸이고,

[2663] R^4는 이소프로필, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-*부틸*, 페닐, 벤질, 1-하이드록시에틸, 4-하이드록시벤질, 4-하이드록시-3-니트로벤질, 4-하이드록시-3-아미노벤질, 1-페닐에틸, 디페닐메틸, 1*H*-이미다졸-4-일메틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[2664] 또는

[2665] R^3 및 R^4는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

[2666] 

[2667] 여기서

[2668] #[7]은 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2669] #[8]은 그룹 T[1]와의 연결 부위를 표시하고,

[2670] T[1]은 식 -C(=O)-OR[7], -C(=O)-NR[8]R[9], -C(=O)-NH-NH-R[10] 또는 $-CH_2-O-R^{11}$의 그룹이고,

[2671] 여기서

[2672] R[7]은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *tert*-부틸, 벤질 또는 아다만틸메틸이고,

[2673] R[8]은 수소 또는 메틸이고,

[2674] R[9]는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 벤질이고,

[2675] 또는

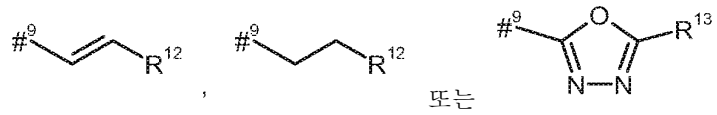
[2676] R[8] 및 R[9]는, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하고,

[2677] R[10]은 벤조일이고,

[2678] R[11]은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 페놀 그룹에서 치환될 수 있는 벤질이고,

[2679] R[5]는 수소, 메틸 또는 하기 식의 그룹이고,

[2680] 

[2681] 

[2682] 여기서

[2683] #[9]는 -CHC(R[26])-T[2]와의 연결 부위를 표시하고,

[2684] R[12]는 메톡시카보닐, 카복실 또는 식 $-S(O)_2OH$의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[2685] R[13]은 메톡시카보닐 또는 카복실에 의해 치환될 수 있는 페닐이고,

[2686] R[26]은 수소이고,

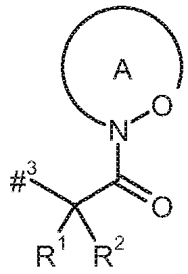
[2687] T[2]는 페닐, 벤질, 1*H*-인돌-3-일- 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[2688] n, AK, Cys, G, L[1], B, L[2], D 및 R[35]는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2689] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia), (XXXa) 및 (XXXI)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2690] 여기서

[2691] D는 하기 식의 그룹이고,

[2692]  또는 

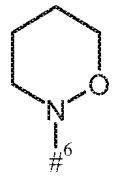
[2693] 여기서

[2694] #[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2695] R[1]은 수소이고,

[2696] R[2]는 벤질, 4-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[2697] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 헤테로사이클이고,

[2698] 

[2699] 여기서

[2700] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[2701] R[3]은 수소이고,

[2702] R[4]는 벤질, 4-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[2703] T[1]은 식 -C(=O)-OR[7] 또는 -C(=O)-NR[8]R[9]의 그룹이고,

[2704] 여기서

[2705] R[7]은 수소이고,

[2706] R[8]은 수소이고,

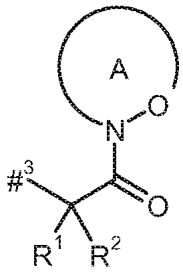
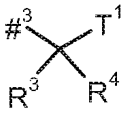
[2707] R[9]은 수소이고,

[2708] n, AK, Cys, G, L[1], B, L[2], D 및 R[35]는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2709] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia), (XXXa) 및 (XXXI)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2710] 여기서

[2711] D는 하기 식의 그룹이고,

[2712]  또는 

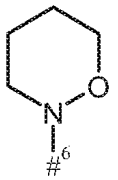
[2713] 여기서

[2714] #[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2715] R[1]은 수소이고,

[2716] R[2]는 벤질, 4-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[2717] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 헤테로사이클이고,

[2718] 

[2719] 여기서

[2720] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[2721] R[3]은 수소이고,

[2722] R[4]는 벤질, 4-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[2723] T[1]은 식 -C(=O)-NR[8]R[9]의 그룹이고,

[2724] 여기서

[2725] R[8]은 수소이고,

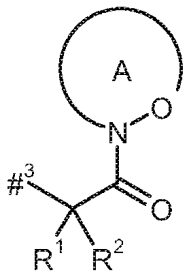
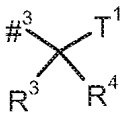
[2726] R[9]은 수소이고,

[2727] n, AK, Cys, G, L[1], B, L[2], D 및 R[35]는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2728] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia), (XXXa) 및 (XXXI)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2729] 여기서

[2730] D는 하기 식의 그룹이고,

[2731]  또는 

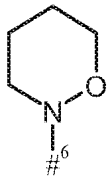
[2732] 여기서

[2733] #[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2734] R[1]은 수소이고,

[2735] R[2]는 4-하이드록시벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[2736] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 헤테로사이클이고,

[2737] 

[2738] 여기서

[2739] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[2740] R[3]은 수소이고,

[2741] R[4]는 4-하이드록시벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[2742] T[1]은 식 -C(=O)-NR[8]R[9]의 그룹이고,

[2743] 여기서

[2744] R[8]은 수소이고,

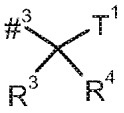
[2745] R[9]은 수소이고,

[2746] n, AK, Cys, G, L[1], B, L[2], D 및 R[35]는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2747] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia), (XXXa) 및 (XXXI)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2748] 여기서

[2749] D는 하기 식의 그룹이고,

[2750] 

[2751] 여기서

[2752] #[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2753] R[3]은 수소이고,

[2754] R[4]는 4-하이드록시벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[2755] T[1]은 식 -C(=O)-OR[7] 또는 -C(=O)-NR[8]R[9]의 그룹이고,

[2756] 여기서

[2757] R[7]은 수소이고,

[2758] R^8은 수소이고,

[2759] R^9은 수소이고,

[2760] n, AK, Cys, G, L^1, B, L^2, D 및 R^{35}는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2761] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia), (XXXa) 및 (XXXI)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2762] 여기서

[2763] D는 하기 식의 그룹이고,

[2764] 

[2765] 여기서

[2766] #3은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2767] R^3은 수소이고,

[2768] R^4는 4-하이드록시벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[2769] T^1은 식 -C(=O)-NR^8R^9의 그룹이고,

[2770] 여기서

[2771] R^8은 수소이고,

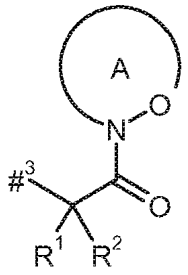
[2772] R^9은 수소이고,

[2773] n, AK, Cys, G, L^1, B, L^2, D 및 R^{35}는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2774] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia), (XXXa) 및 (XXXI)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2775] 여기서

[2776] D는 하기 식의 그룹이고,

[2777] 

[2778] 여기서

[2779] #3은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

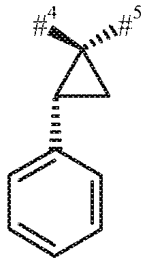
[2780] R^1는 수소 또는 메틸이고,

[2781] R^2는 이소프로필, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-*부틸*, 페닐, 벤질, 1-하이드록시에틸, 4-하이드록시벤질, 4-하이드록시-3-니트로벤질, 4-하이드록시-3-아미노벤질, 1-페닐에틸, 디페닐메틸, 1*H*-이미다졸-4-일메틸 또는 1*H*-인돌-

3-일메틸이고,

[2782] 또는

[2783] R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

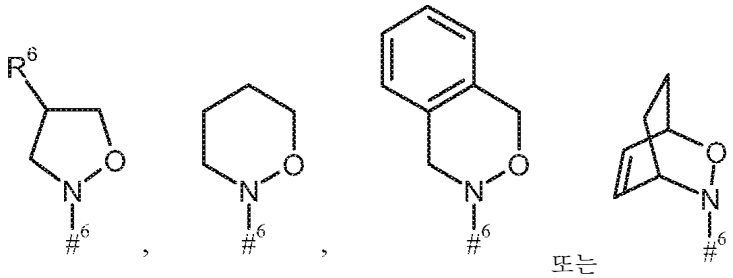
[2784] 

[2785] 여기서

[2786] $\#^4$는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2787] $\#^5$는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[2788] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[2789] 

[2790] 여기서

[2791] $\#^6$은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

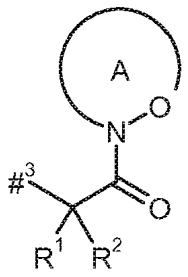
[2792] R^6은 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시이고,

[2793] n, AK, Cys, G, L^1, B, L^2 및 R^{35}는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2794] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia), (XXXa) 및 (XXXI)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2795] 여기서

[2796] D는 하기 식의 그룹이고,

[2797] 

[2798] 여기서

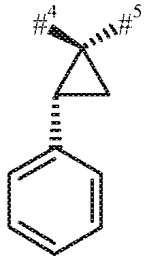
[2799] #[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2800] R[1]은 수소이고,

[2801] R[2]는 벤질, 4-하이드록시벤질, 1-페닐에틸 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[2802] 또는

[2803] R[1] 및 R[2]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

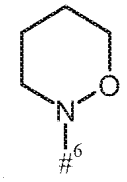
[2804] 

[2805] 여기서

[2806] #[4]는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2807] #[5]는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[2808] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[2809] 

[2810] 여기서

[2811] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[2812] n, AK, Cys, G, L[1], B, L[2] 및 R[35]는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2813] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia), (XXXa) 및 (XXXI)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2814] 여기서

[2815] R[35]는 하이드록실이고,

[2816] n, AK, Cys, G, L[1], B, L[2], D 및 R[35]는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2817] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia), (XXXa) 및 (XXXI)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2818] 여기서

[2819] R[35]은 메틸이고,

[2820] n, AK, Cys, G, L[1], B, L[2], D 및 R[35]는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2821] 본 발명의 문맥에서 식 (XXXa)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 특히 바람직하다.

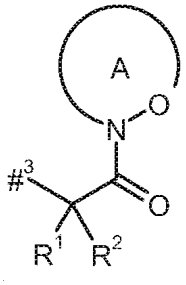
[2822] 여기서

[2823] Cys는 L-측쇄의 황 원자를 통해 석신이마이드의 탄소 원자를 통해 결합된 시스테인 잔기이다.

[2824] 본 발명의 문맥에서 식 (I) 및 (XXX)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2825] 여기서

[2826] D는 하기 식의 그룹이고,

[2827] 

[2828] 여기서

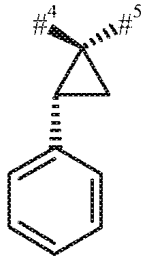
[2829] #[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2830] R[1]은 수소이고,

[2831] R[2]는 벤질, 1-페닐에틸 또는 1H-인돌-3-일메틸이고,

[2832] 또는

[2833] R[1] 및 R[2]는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

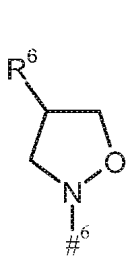
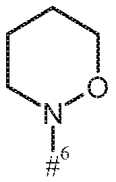
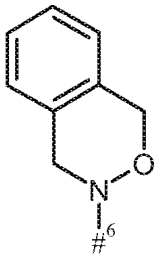
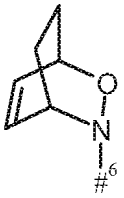
[2834] 

[2835] 여기서

[2836] #[4]는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2837] #[5]는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[2838] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 모노- 또는 바이사이클릭, 임의 치환된 헤테로사이클이고

[2839]  ,  ,  또는 

[2840] 여기서

[2841] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

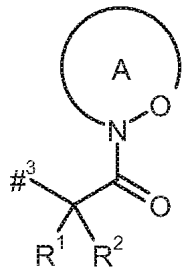
[2842] R^6은 수소, 하이드록시 또는 벤질옥시이고,

[2843] n, AK, Cys, G, L^1, L^2 및B는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2844] 본 발명의 문맥에서 식 (I) 및 (XXX)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 특히 바람직하다.

[2845] 여기서

[2846] D는 하기 식의 그룹이고,

[2847] 

[2848] 여기서

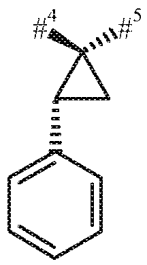
[2849] #[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2850] R^1은 수소이고,

[2851] R^2는 벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[2852] 또는

[2853] R^1 및 R^2는, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, 하기 식의 (1*S*,2*R*)-2-페닐사이클로프로판-1,1-디일 그룹을 형성하고,

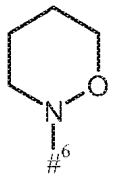
[2854] 

[2855] 여기서

[2856] #[4]는 인접한 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2857] #[5]는 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[2858] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기 식의 헤테로사이클이고,

[2859] 

[2860] 여기서

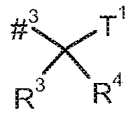
[2861] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[2862] n, AK, Cys, G, L[1], L[2] 및B는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2863] 본 발명의 추가 특히 바람직한 요지는 식 (I)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이고,

[2864] 여기서

[2865] D는 하기 식의 그룹이고,

[2866] 

[2867] 여기서

[2868] T[1]은 -C(=O)-OH 또는 -C(=O)-NH_2이고,

[2869] n, AK, G, L[1], B, L[2],# [##3], R[3] 및 R[4]는 상기 표시된 정의를 갖는다.

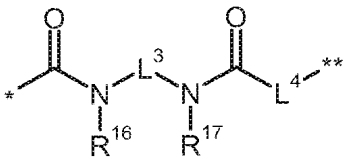
[2870] 본 발명의 문맥에서 식 (I)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[2871] 여기서

[2872] n = 1-20, 더 바람직하게는 n = 1-10 및 아주 바람직하게는 n = 2-8이다.

[2873] 본 발명의 문맥에서 식 (I) 및 (XXX)의 화합물이 또한 바람직하고, 여기서

[2874] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[2875] 

[2876] 여기서

[2877] *은 L[1]와의 연결 부위를 표시하고,

[2878] **은 L[2]와의 연결 부위를 표시하고,

[2879] L[3]은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

[2880] L[4]는 결합이고,

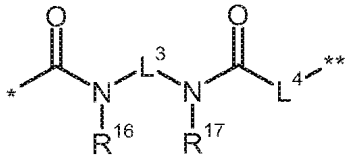
[2881] n, AK, Cys, G, L[1], L[2], D, R[16] 및 R[17]는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2882] 본 발명의 문맥에서 식 (I) 및 (XXX)의 화합물 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 또한 특히 바람

직하다.

[2883] 여기서

[2884] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[2885] 

[2886] 여기서

[2887] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[2888] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[2889] L^3 및 L^4는 결합이고,

[2890] n, AK, Cys, G, L^1, L^2, D, R^{16} 및 R^{17}는 상기 표시된 정의를 갖는다.

[2891] 본 발명의 바람직한 문맥에서 또한 일반식 (I)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

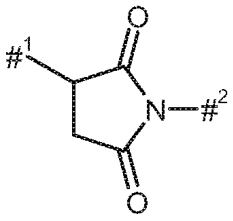
[2892] 여기서

[2893] AK는 AK_1이고,

[2894] 여기서

[2895] AK_1은 결합제의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 결합제이고,

[2896] G는 하기 식의 그룹이고,

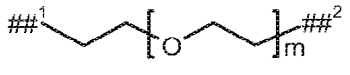
[2897] 

[2898] 여기서

[2899] #[1]은 결합제의 시스테인 잔기와의 연결 부위를 표시하고,

[2900] #[2]은 그룹 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[2901] L^1은 결합, 선형 (C_1-C_{10})-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[2902] 

[2903] 여기서

[2904] m은 수 2 내지 6이고,

[2905] ##[1]은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

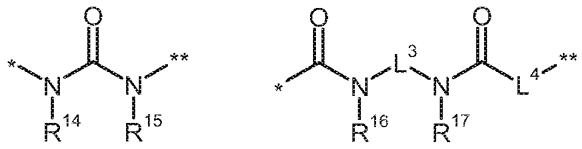
[2906] ##[2]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

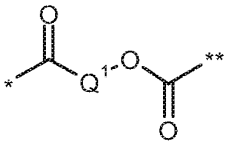
[2907] 여기서 (C_1-C_{10})-알칸디일은 1 내지 4개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[2908] 및

[2909] 여기서 서로 관련된 1,2, 1,3 또는 1,4 중 알칸디일 사슬의 2개의 탄소 원자는, 그것들 사이에 위치한 임의의 탄소 원자의 포함과 함께, 다리걸쳐서 (C_3-C_6)-사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리를 형성할 수 있고,

[2910] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[2911] 

[2912] 또는 

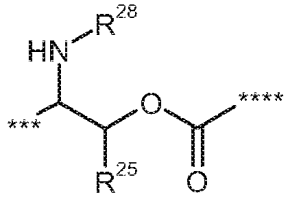
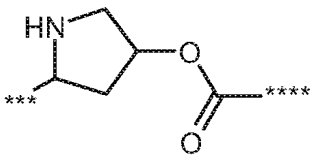
[2913] 여기서

[2914] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[2915] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[2916] L^3은 결합 또는 (C_2-C_4)-알칸디일이고,

[2917] L^4는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[2918]  또는 

[2919] 여기서

[2920] ***은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[2921] ****은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[2922] R^{25}는 수소 또는 메틸이고,

[2923] Q^1은 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고,

[2924] R^{14}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2925] R^{15}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2926] 또는

[2927] R^{14} 및 R^{15}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고,

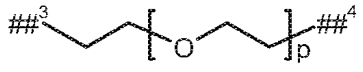
[2928] R^{16}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2929] R^{17}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2930] 또는

[2931] R^{16} 및 R^{17}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고,

[2932] L^2는 선형 (C_2-C_{10})-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[2933] 

[2934] 여기서

[2935] p는 수 2 내지 6이고,

[2936] $\#\#^3$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2937] $\#\#^4$는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2938] 여기서 (C_2-C_{10})-알칸디일은 1 내지 4개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[2939] 여기서 서로 관련된 1,2, 1,3 또는 1,4 중 알칸디일 사슬의 2개의 탄소 원자는, 그것들 사이에 위치한 임의의 탄소 원자의 포함과 함께, 다리걸쳐서 (C_3-C_6)-사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리를 형성할 수 있다.

[2940] 본 발명의 바람직한 문맥에서 또한 일반식 (I)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[2941] 여기서

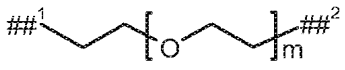
[2942] AK는 AK_2 이고,

[2943] 여기서

[2944] AK_2은 결합제의 라이신 잔기의 NH 측면 그룹을 통해 그룹 G에 결합되는 결합제이고,

[2945] G는 카보닐이고,

[2946] L^1은 결합, 선형 (C_1-C_{10})-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[2947] 

[2948] 여기서

[2949] m은 수 2 내지 6이고,

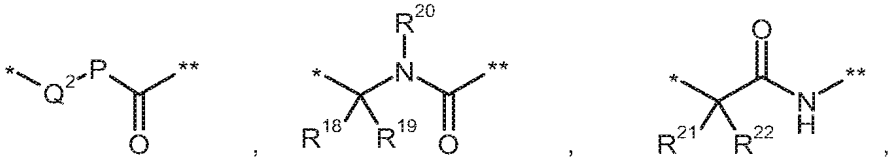
[2950] $\#\#^1$은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

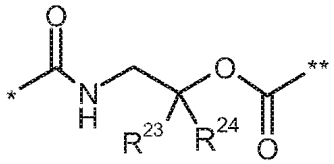
[2951] $\#\#^2$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2952] 여기서 (C_1-C_{10})-알칸디일은 1 내지 4개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[2953] 여기서 서로 관련된 1,2, 1,3 또는 1,4 중 알칸디일 사슬의 2개의 탄소 원자는, 그것들 사이에 위치한 임의의 탄소 원자의 포함과 함께, 다리걸쳐서 (C_3-C_6)-사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리를 형성할 수 있고,

[2954] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[2955] 

[2956] 또는 

[2957] 여기서

[2958] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[2959] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[2960] P는 O 또는 NH이고,

[2961] Q^2은 3- 내지 7-원 카보사이클 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고,

[2962] R^{18}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2963] R^{19}는 수소 또는 천연 α-아미노산 또는 그것의 동족체 또는 이성질체의 측면 그룹이고,

[2964] R^{20}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2965] 또는

[2966] R^{19} 및 R^{20}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피롤리디닐 고리를 형성하고,

[2967] R^{21}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2968] R^{22}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

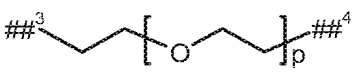
[2969] 또는

[2970] R^{21} 및 R^{22}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 3- 내지 7-원 카보사이클을 형성하고,

[2971] R^{23}은 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2972] R^{24}은 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

[2973] L^2는 선형 (C_2-C_{10})-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[2974] 

[2975] 여기서

[2976] p는 수 2 내지 6이고,

[2977] ##^{3}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[2978] ##[4]는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[2979] 여기서 (C_2-C_{10})-알칸디일은 1 내지 4개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[2980] 여기서 서로 관련된 1,2, 1,3 또는 1,4 중 알칸디일 사슬의 2개의 탄소 원자는, 그것들 사이에 위치한 임의의 탄소 원자의 포함과 함께, 다리걸쳐서 (C_3-C_6)-사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리를 형성할 수 있다.

[2981] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 특히 바람직하다.

[2982] 여기서

[2983] n는 수 2 내지 8이고,

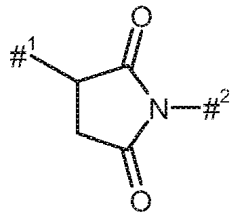
[2984] AK는 AK_1 또는 AK_2이고,

[2985] 여기서

[2986] AK_1은 인간 또는 인간화 C4.4a에 결합하고 결합제의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고,

[2987] AK_2은 인간 또는 인간화 C4.4a에 결합하고 결합제의 라이신 잔기의 NH 측면 그룹을 통해 그룹 G에 결합되는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고,

[2988] G는, AK =AK_1일 때, 하기 식의 그룹이고,

[2989] 

[2990] 여기서

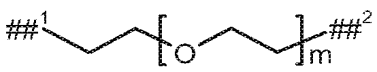
[2991] #[1]은 결합제의 시스테인 잔기와의 연결 부위를 표시하고,

[2992] #[2]은 그룹 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[2993] 또는

[2994] AK =AK_2일 때, 카보닐이고,

[2995] L^1은 결합, 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[2996] 

[2997] 여기서

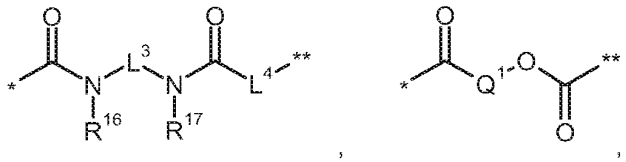
[2998] m은 수 2 또는 3이고,

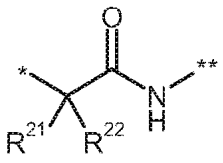
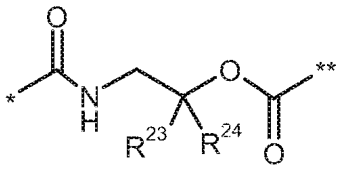
[2999] ##[1]은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[3000] ##[2]은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[3001] 여기서 (C_2-C_6)-알칸디일은 1 또는 2개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[3002] B는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[3003]  , ,

[3004]  또는 

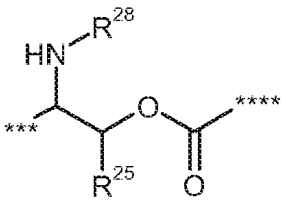
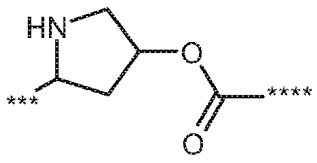
[3005] 여기서

[3006] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[3007] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[3008] L^3은 결합 또는 에탄-1,2-디일이고,

[3009] L^4는 결합 또는 하기 식의 그룹이고,

[3010]  또는 

[3011] 여기서

[3012] ***은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[3013] ****은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[3014] R^{25}은 메틸이고,

[3015] R^{28}은 수소, 메틸카보닐 또는 tert-부틸옥시카보닐이고,

[3016] Q^1은 피페리딘-1,4-디일이고,

[3017] R^{16}는 수소 또는 메틸이고,

[3018] R^{17}는 수소 또는 메틸이고,

[3019] 또는

[3020] R^{16} 및 R^{17}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 피페라지닐 고리를 형성하고,

[3021] R^{21}는 수소 또는 메틸이고,

[3022] R^{22}는 수소 또는 메틸이고,

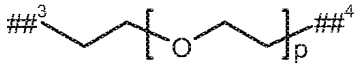
[3023] 또는

[3024] R^{21} 및 R^{22}는, 이들이 결합되는 원자와 함께, 사이클로프로필 고리를 형성하고,

[3025] R^{23}은 메틸이고,

[3026] R^{24}은 수소이고,

[3027] L^{2}는 선형 (C_2-C_6)-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[3028] 

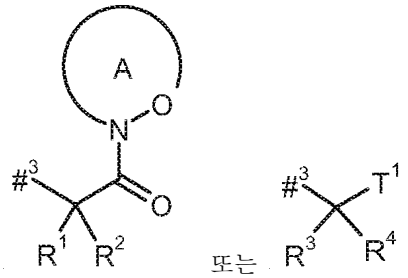
[3029] 여기서

[3030] p는 수 2 내지 6이고,

[3031] $\#\#^{3}$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[3032] $\#\#^{4}$는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[3033] D는 하기 식의 그룹이고,

[3034] 

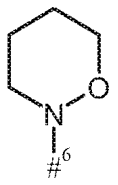
[3035] 여기서

[3036] $\#^{3}$은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[3037] R^{1}은 수소이고,

[3038] R^{2}는 4-하이드록시벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[3039] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기이고:

[3040] 

[3041] 여기서

[3042] $\#^{6}$은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[3043] R^{3}은 수소이고,

[3044] R^{4}는 4-하이드록시벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[3045] T^{1}은 식 -C(=O)-N$R^{8}R^{9}$의 그룹이고,

[3046] R^{8}은 수소 또는 메틸이고,

[3047] R^{9}은 수소이고, 메틸, 또는 에틸,

[3048] R^{35}은 메틸이다.

[3049] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 특히 바람직하다.

[3050] 여기서

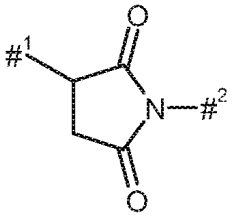
[3051] n는 수 2 내지 8이고, 바람직하게는 2 내지 5이고,

[3052] AK는 AK_1 이고,

[3053] 여기서

[3054] AK_1은 인간 또는 인간화 C4.4a에 결합하고 결합제의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고,

[3055] G는 하기 식의 그룹이고,

[3056] 

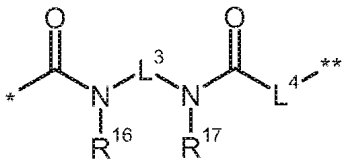
[3057] 여기서

[3058] $\#^1$은 결합제의 시스테인 잔기와의 연결 부위를 표시하고,

[3059] $\#^2$은 그룹 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[3060] L^1은 펜탄-1,5-디일이고,

[3061] B는 하기 식의 그룹이고,

[3062] 

[3063] 여기서

[3064] *은 L^1와의 연결 부위를 표시하고,

[3065] **은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[3066] L^3는 결합이고,

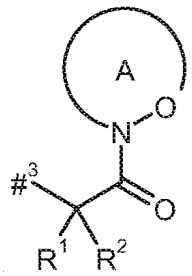
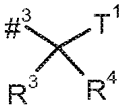
[3067] L^4는 결합이고,

[3068] R^{16}은 수소이고,

[3069] R^{17}은 수소이고,

[3070] L^2은 프로판-1,3-디일이고,

[3071] D는 하기 식의 그룹이고,

[3072]  또는 

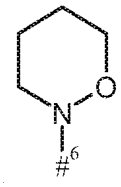
[3073] 여기서

[3074] #[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[3075] R[1]은 수소이고,

[3076] R[2]는 4-하이드록시벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[3077] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기이고:

[3078] 

[3079] 여기서

[3080] #[6]은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[3081] R[3]은 수소이고,

[3082] R[4]는 4-하이드록시벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[3083] T[1]은 식 -C(=O)-NR[8]R[9]의 그룹이고,

[3084] R[8]은 수소이고,

[3085] R[9]은 수소이고,

[3086] R[35]은 메틸이다.

[3087] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 특히 바람직하다.

[3088] 여기서

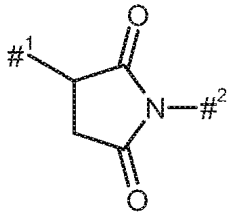
[3089] n는 수 2 내지 8이고, 바람직하게는 2 내지 5이고,

[3090] AK는 AK_1이고,

[3091] 여기서

[3092] AK_1은 인간 또는 인간화 C4.4a에 결합하고 결합제의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고,

[3093] G는 하기 식의 그룹이고,

[3094] 

[3095] 여기서

[3096] #[1]은 결합제의 시스테인 잔기와의 연결 부위를 표시하고,

[3097] #[2]은 그룹 L[1]와의 연결 부위를 표시하고,

[3098] L[1]는 결합이고,

[3099] B는 결합이고,

[3100] L[2]는 헥산-1,6-디일이다.

[3101] D는 상기 표시된 정의를 가지며,

[3102] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 특히 바람직하다.

[3103] 여기서

[3104] n는 수 2 내지 8이고, 바람직하게는 2 내지 5이고,

[3105] AK는 AK_2 이고,

[3106] 여기서

[3107] AK_2은 인간 또는 인간화 C4.4a에 결합하고 결합제의 라이신 잔기의 NH 측면 그룹을 통해 그룹 G에 결합되는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고,

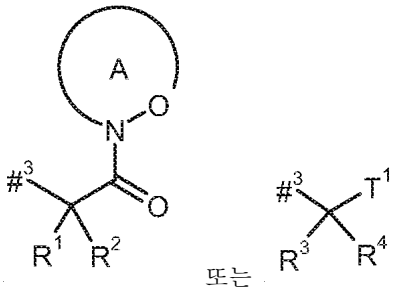
[3108] G는 카보닐이고,

[3109] L[1]는 결합이고,

[3110] B는 결합이고,

[3111] L[2]은 펜탄-1,5-디일이고,

[3112] D는 하기 식의 그룹이고,

[3113]  또는

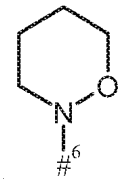
[3114] 여기서

[3115] #[3]은 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[3116] R^1은 수소이고,

[3117] R^2는 4-하이드록시벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[3118] 여기에 존재하는 N-O 모이어티를 갖는 고리 A는 하기이고:

[3119] 

[3120] 여기서

[3121] $\#^6$은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[3122] R^3은 수소이고,

[3123] R^4는 4-하이드록시벤질 또는 1*H*-인돌-3-일메틸이고,

[3124] T^1은 식 -C(=O)-NR^8R^9의 그룹이고,

[3125] R^8은 수소이고,

[3126] R^9은 수소이고,

[3127] R^{35}은 메틸이다.

[3128] 본 발명의 문맥에서 식 (Ia)의 결합제-약물 콘주게이트 및 또한 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 특히 바람직하다.

[3129] 여기서

[3130] n는 수 2 내지 8이고, 바람직하게는 2 내지 5이고,

[3131] AK는 AK_2 이고,

[3132] 여기서

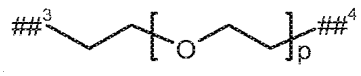
[3133] AK_2은 인간 또는 인간화 C4.4a에 결합하고 결합제의 라이신 잔기의 NH 측면 그룹을 통해 그룹 G에 결합되는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고,

[3134] G는 카보닐이고,

[3135] L^1는 결합이고,

[3136] B는 결합이고,

[3137] L^2은 하기 식의 그룹이고,

[3138] 

[3139] 여기서

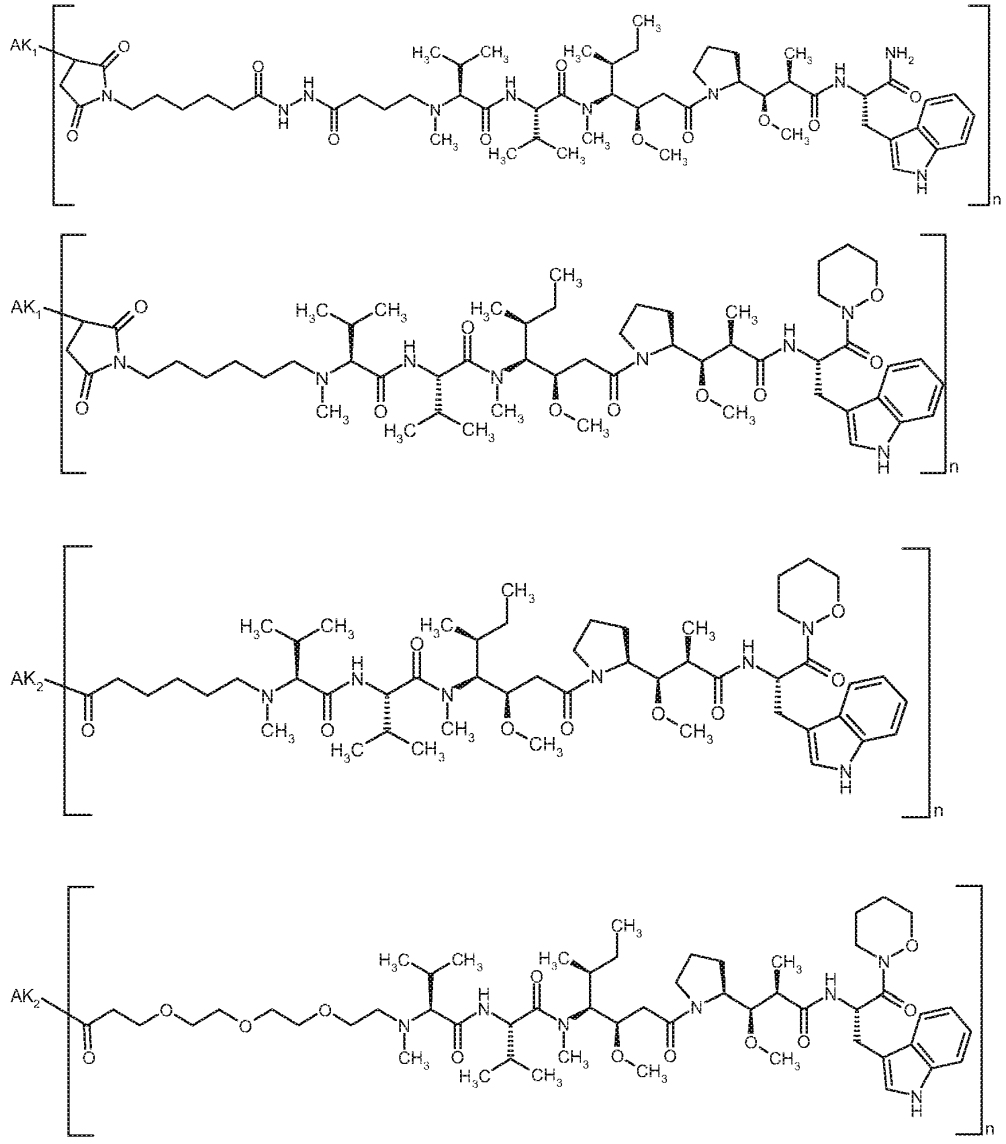
[3140] p는 수 3이고,

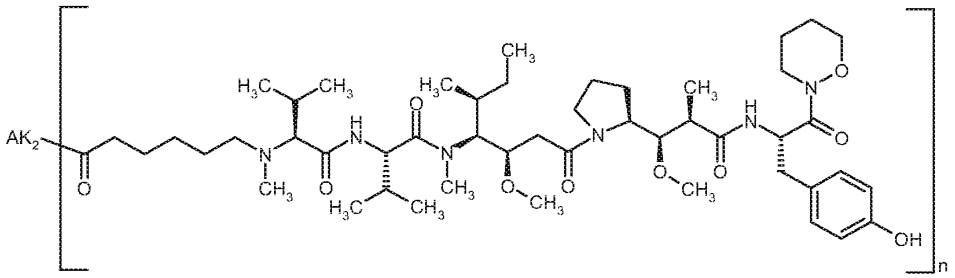
[3141] $\#\#^3$은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

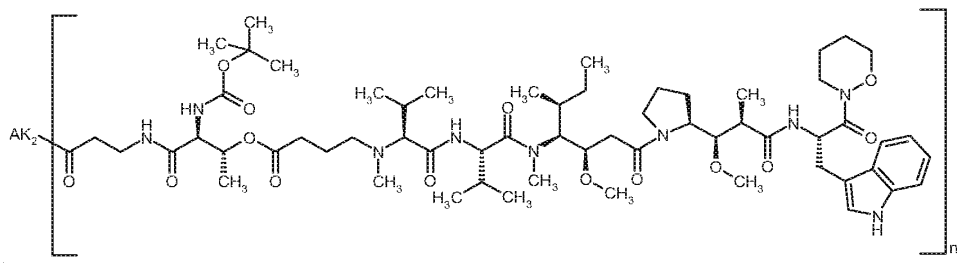
[3142] $\#\#^4$는 질소 원자와의 연결 부위를 표시하고,

[3143] 및 D는 상기 표시된 의미를 갖는다.

[3144] 본 발명의 문맥에서 하기 화합물로부터 선택된 약물-결합제 콘주게이트가 또한 특히 바람직하다:

[3145] 

[3146] 

[3147] 

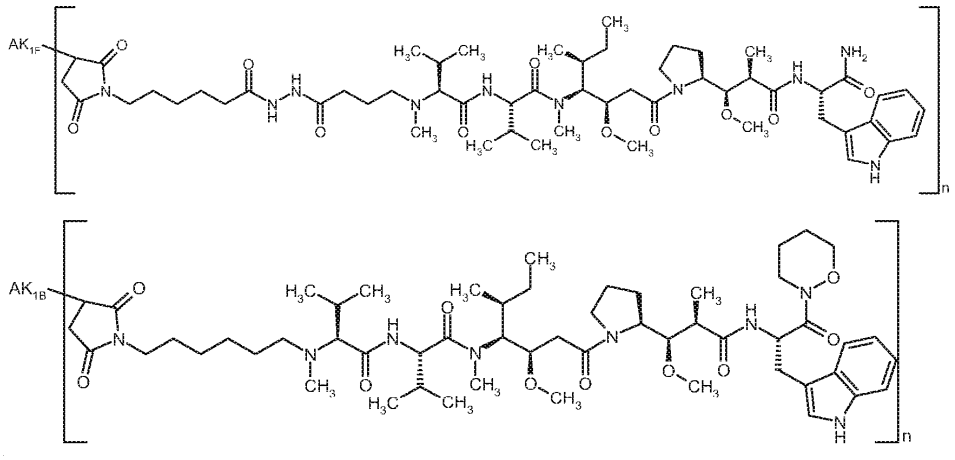
[3148] 여기서 각 경우에

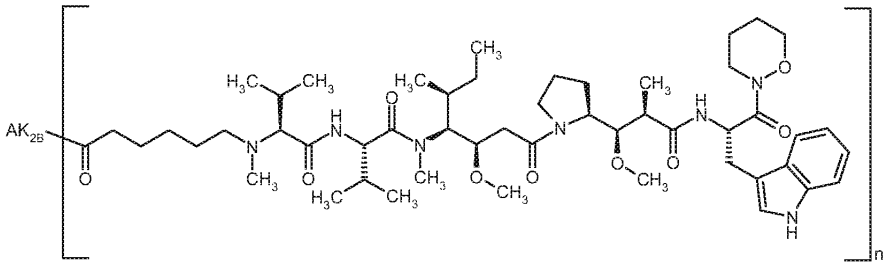
[3149] n는 수 2 내지 8이고, 바람직하게는 2 내지 5이고,

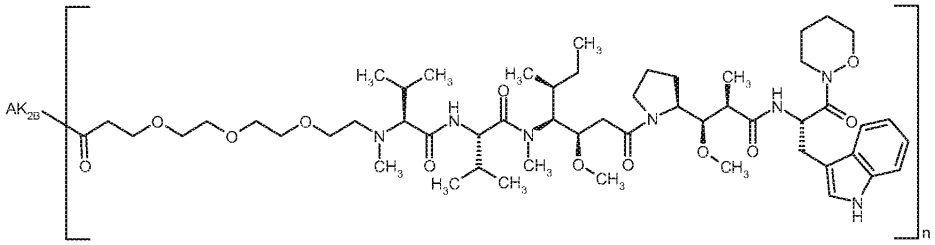
[3150] AK_1은 인간 또는 인간화 C4.4a에 결합하고 결합제의 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 그룹 G에 결합되는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고,

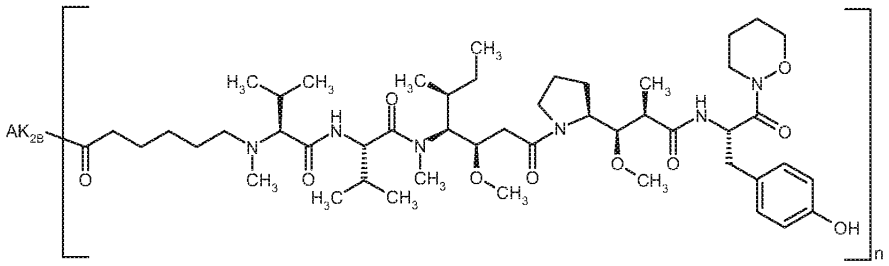
[3151] AK_2은 C4.4a에 결합하고 결합제의 라이신 잔기의 NH 측면 그룹을 통해 그룹 G에 결합되는 인간 또는 인간화 항체 또는 항원 결합 항체 단편이다.

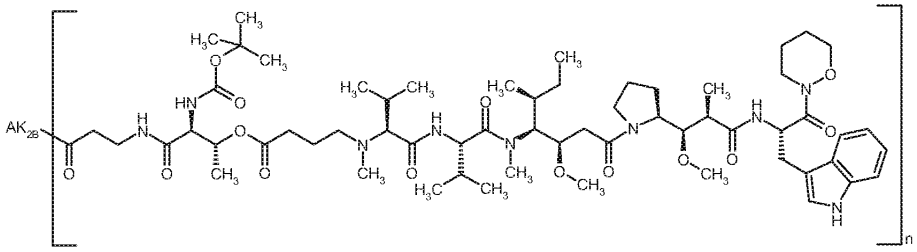
[3152] 본 발명의 문맥에서 하기 화합물로부터 선택된 결합제-약물 콘주게이트가 더욱 특히 바람직하다:

[3153] 

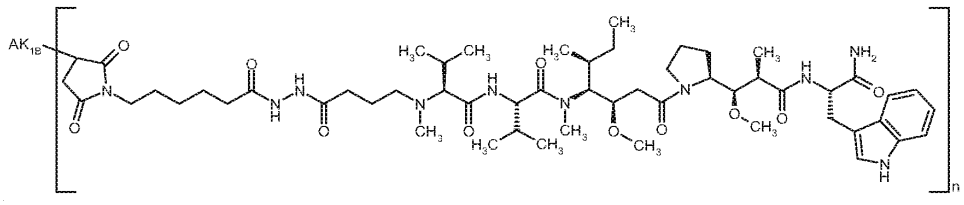








[3154]



[3155]

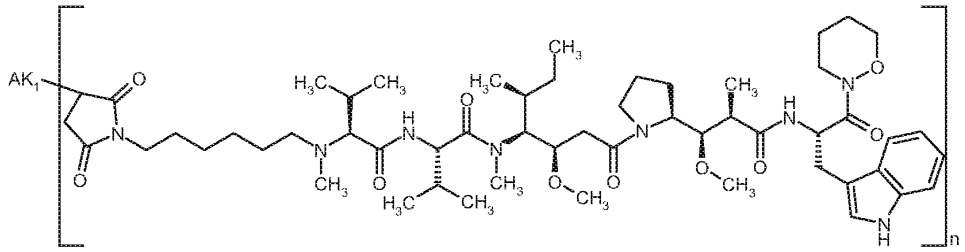
[3156] 여기서 각 경우에

[3157] n는 수 2 내지 8이고, 바람직하게는 2 내지 5이고,

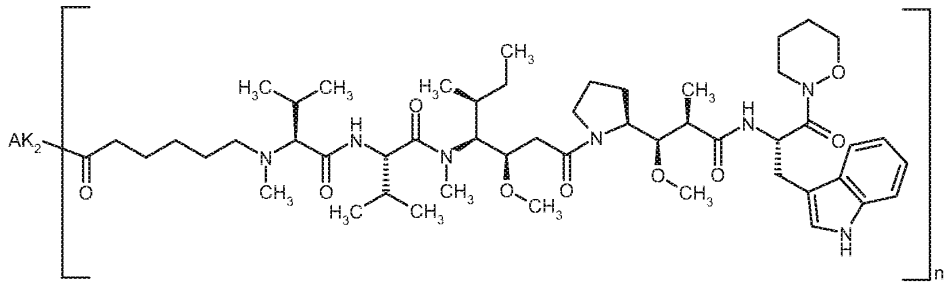
[3158] AK은 C4.4a에 결합되는 인간 또는 인간화 항체 또는 항원 결합 항체 단편이다.

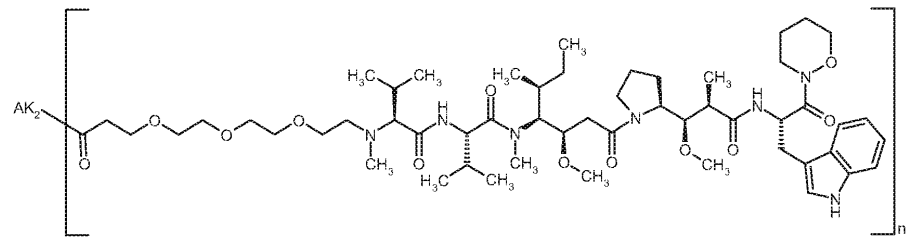
[3159] 이들 식에서,AK_{1F},AK_{1B} 및 AK_{2B}는 다른 인간 또는 인간화 항-C4.4a 항체에 의해 대체될 수 있다.

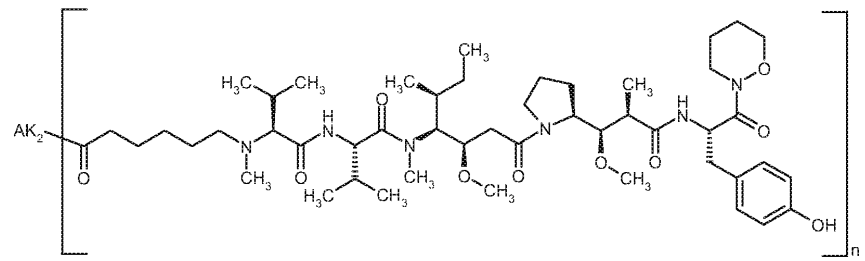
[3160] 본 발명의 문맥에서 하기 화합물로부터 선택된 결합제-약물 콘주게이트가 특히 바람직하다:

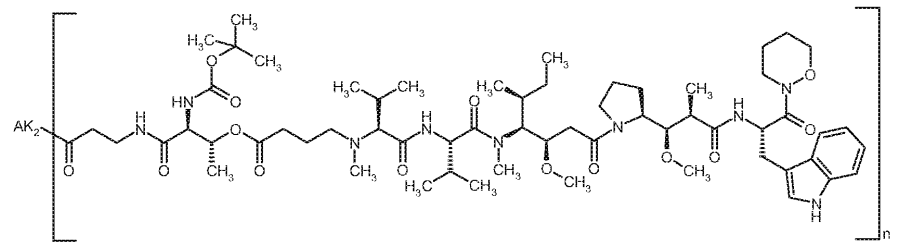


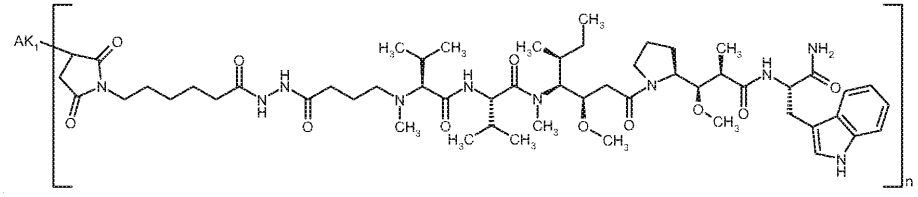
[3161]











[3162]

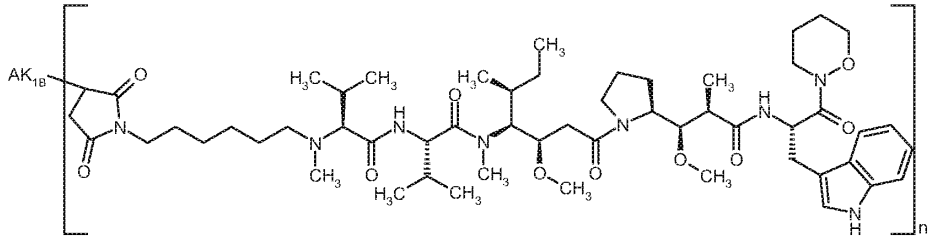
[3163] 여기서

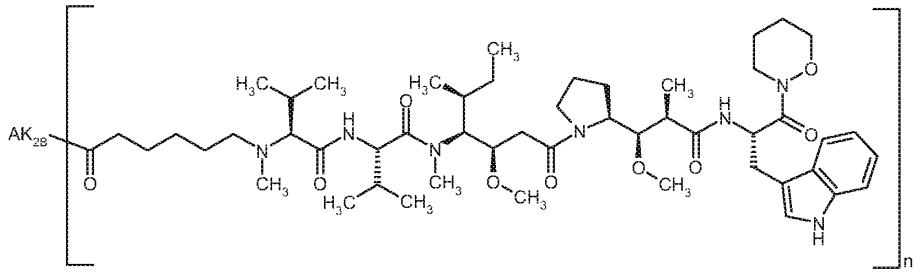
[3164] n은 수 2 내지 8이고, 바람직하게는 2 내지 5이고,

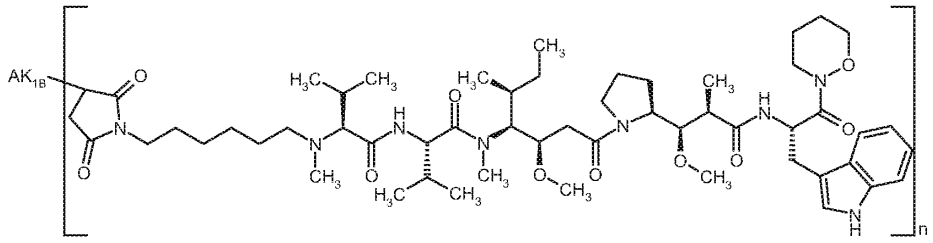
[3165] AK_1은 C4.4a에 결합하고 시스테인 잔기를 통해 독성기-링커 단위에 결합되는 인간 또는 인간화 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고,

[3166] AK_2은 C4.4a에 결합하고 라이신 잔기를 통해 독성기-링커 단위에 결합되는 인간 또는 인간화 항체 또는 항원 결합 항체 단편이다.

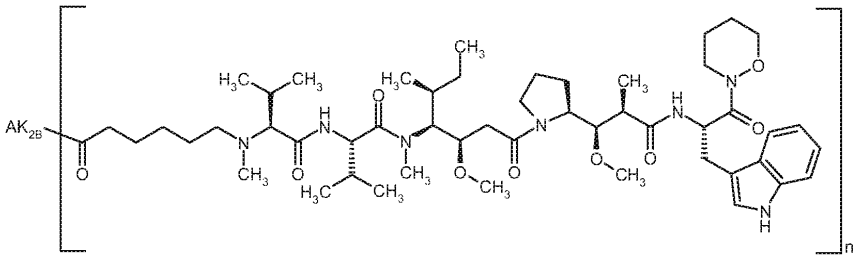
[3167] 본 발명의 문맥에서 하기 화합물로부터 선택된 결합제-약물 콘주게이트가 특히 바람직하다:

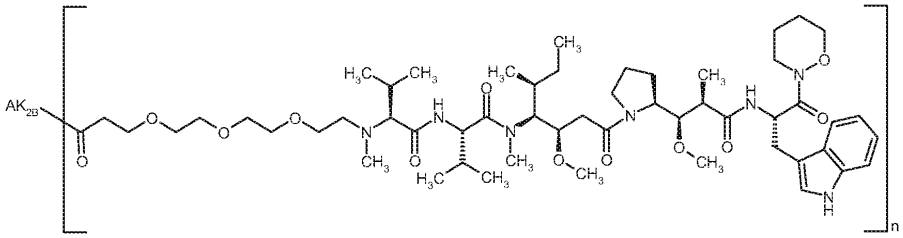


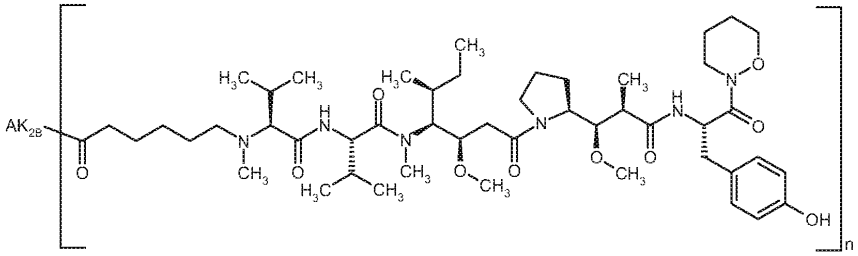


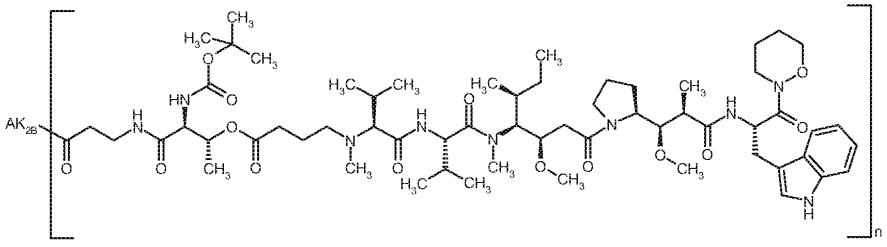


[3168]

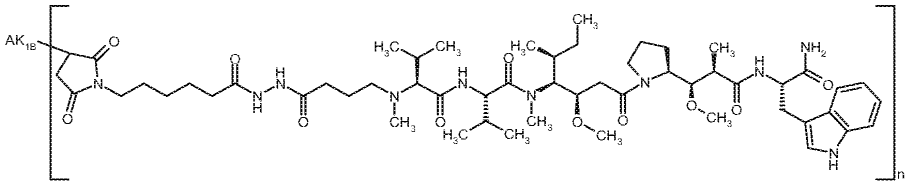








[3169]



[3170]

[3171] 여기서

[3172] n은 수 2 내지 8이고, 바람직하게는 2 내지 5이고,

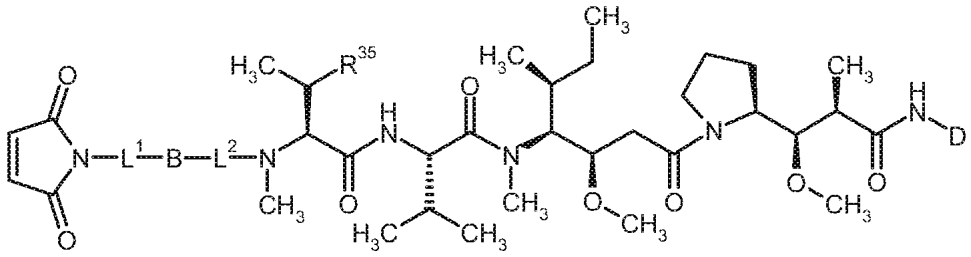
[3173] AK_{1B} 및 AK_{2B}는 B01-3이다.

[3174] 라디칼의 각각 조합 및 바람직한 조합에서 별도로 표시된 라디칼의 정의는 다른 조합, 독립적으로 표시된 라디칼의 각각 조합의 라디칼 정의에 의해 임의로 또한 대체된다.

[3175] 상기 언급된 선호 범위의 2개 이상의 조합이 특히 바람직하다.

[3176] 본 발명의 식 (Ia)의 화합물의 제조하는 방법이 본 발명에 의해 추가로 제공되고, 결합제 (바람직하게는 완충액 예를 들면, PBS 완충액 중)의 용액은 하기를 특징으로 한다:

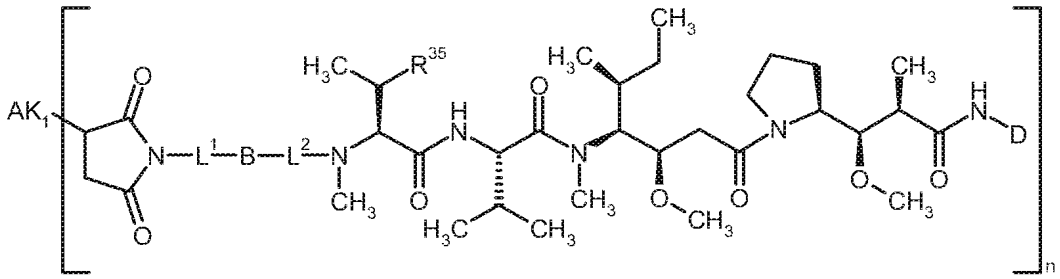
[3177] [A] 적당한 환원제, 예를 들면, 디티오트레이톨 또는 트리스(2-카복시에틸)포스핀 하이드로클로라이드와 혼합되고, 차후에 식 (IIa)의 화합물:

[3178] 

(IIa),

[3179] (여기서 D, L^1, B, L^2 및 R^{35} 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다)

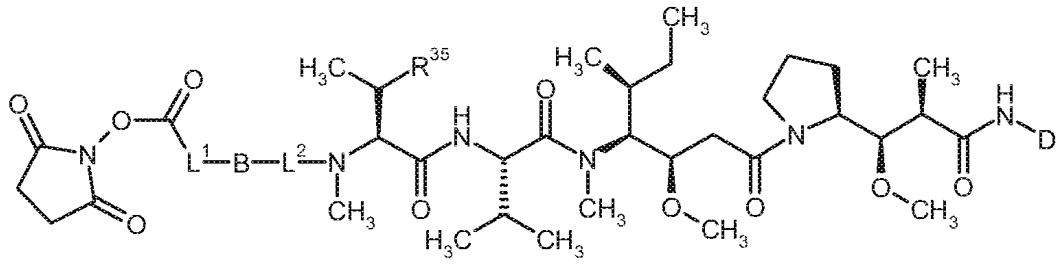
[3180] 과 반응되어 식 (I-A)의 화합물을 얻는다:

[3181] 

[3182] (여기서 n, AK_2, D, L^1, B, L^2 및 R^{35} 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다),

[3183] 또는

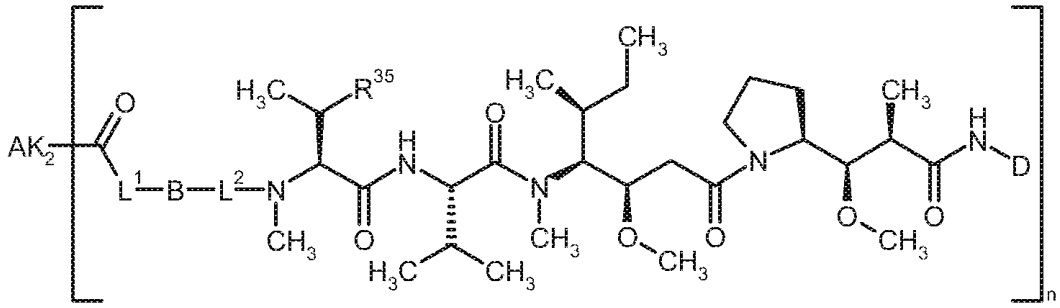
[3184] [B] 식 (IIIa)의 화합물:

[3185] 

(IIIa),

[3186] (여기서 D, L^1, B, L^2 및 R^{35} 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다)

[3187] 과 반응되어 식 (Ia-B)의 화합물을 얻는다:

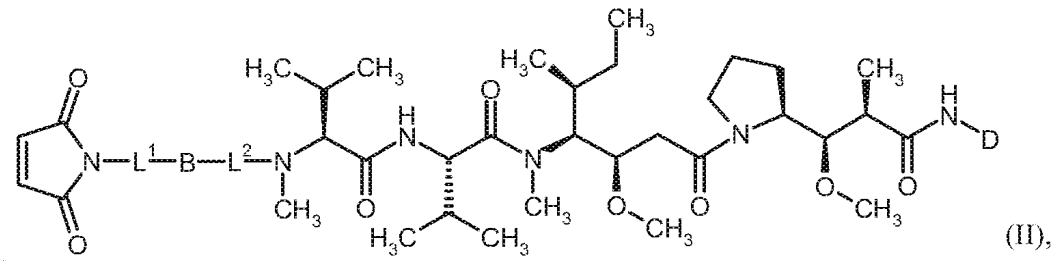
[3188] 

(Ia-B),

[3189] (여기서 n, AK_2, D, L^1, B, L^2 및 R^{35} 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다).

[3190] 본 발명의 식 (I)의 화합물을 제조하는 방법이 본 발명에 의해 추가로 제공되고, PBS 완충액 중 결합제이 용액은 하기인 것이 특징이다:

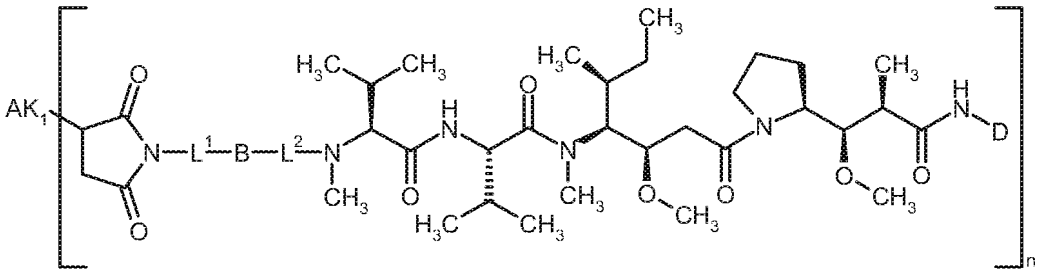
[3191] [A] 적당한 환원제, 예를 들면, 디티오트레이톨 또는 트리스(2-카복시에틸)포스핀 하이드로클로라이드와 혼합되고, 식 (II)의 화합물:

[3192] 

(II),

[3193] (여기서 D, L^1, B 및 L^2 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다)

[3194] 과 반응되어 식 (I-A)의 화합물을 얻는다:

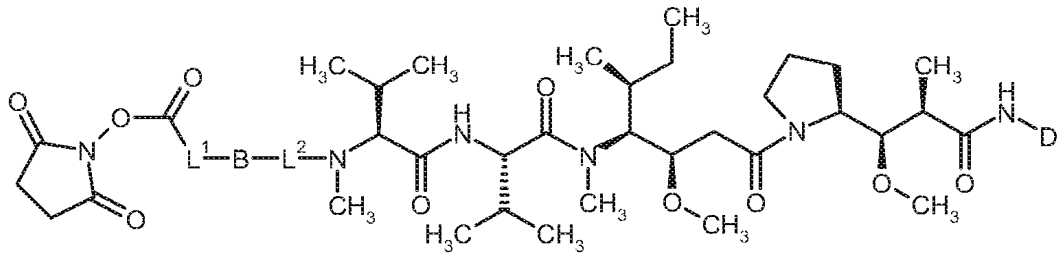


[3195] (I-A),

[3196] (여기서 n, AK_1, D, L^1, B 및 L^2 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다)

[3197] 또는

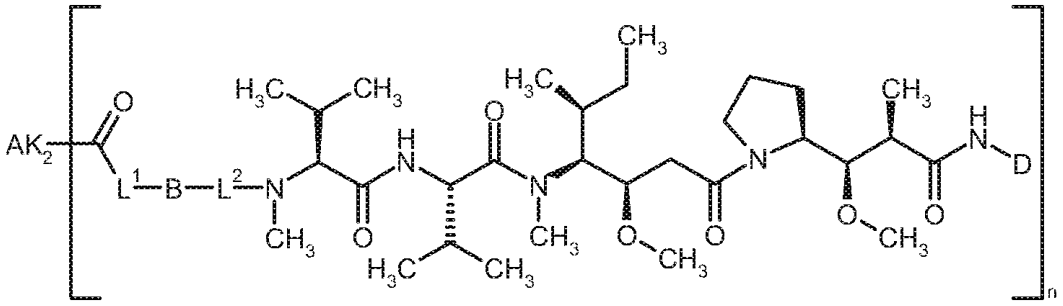
[3198] [B] 식 (III)의 화합물



[3199] (III),

[3200] (여기서 D, L^1, B 및 L^2 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다)

[3201] 과 반응되어 식 (I-B)의 화합물을 얻는다:



(I-B),

[3202]

[3203] (여기서 n, AK_2, D, L^1, B 및 L^2 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다).

[3204] 시스테인 커플링:

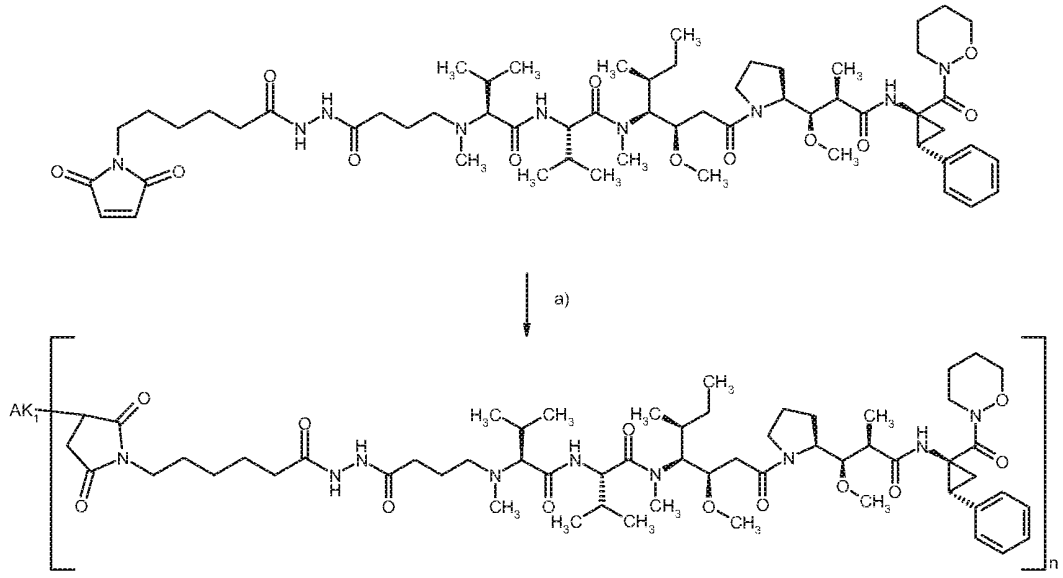
[3205] 항체의 부분 감소 및 또한 (부분적으로) 감소된 항체와 식 (II) 또는 (IIa)의 화합물와의 차후의 콘주게이션은 숙련가에게 공지된 방법에 따라 일어난다, 참고 예를 들면 Ducry et. al., Bioconj. Chem. 2010, 21, 5 및 본원의 참조, Klussman et. al., Bioconj. Chem. 2004, 15(4), 765-773. 항체의 완만한 감소는 적당한 완충액, 바람직하게는 포스페이트 완충액 에 존재하는 2-6 당량의 TCEP의 항체에의 부가에 의해 및 30-180 분 동안 15 내지 40 ℃의 온도에서, 바람직하게는 실온에서 교반하여 바람직하게 달성된다. 그 다음 DMSO, 아세토니트릴 또는 DMF 중 식 (II) 또는 (IIa)의 화합물의 용액 또는 PBS 완충액 (부분적으로) 감소된 항체의 용액의 부가에 의해 콘주게이션이 뒤따르고, 차후에 0 ℃ 내지 +40 ℃, 더욱 특히 +10 ℃ 내지 +30 ℃의 온도, 30 분 내지 6 시간, 더욱 특히 1 내지 2 시간의 기간 동안 반응이 일어난다.

[3206] 라이신 커플링:

[3207] 무엇보다도 식 (III) 또는 (IIa)의 화합물 또는 필적하는 활성화된 카복실 성분은 펩타이드 화학의 종래의 방법에 의해 준비된다. 그 다음 T 불활성 용매 예컨대 DMSO 또는 DMF에서 취해지고 중성 pH에서 포스페이트 완충액에서 바람직하게 존재하는 항체에 부가된다. 용액은 1-16 시간 동안 15 내지 40 ℃의 온도, 바람직하게는 RT에서 교반된다.

[3208] 상기 기재된 제조 공정은 하기 도식 (도식 1 및 2)를 사용하여 예로써 설명된다:

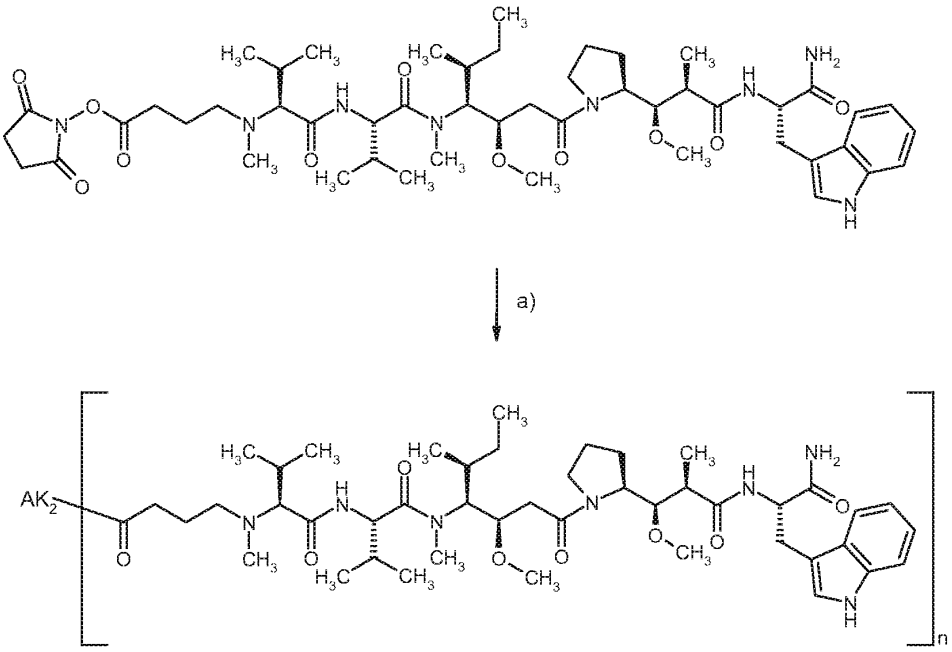
[3209] 도식 1



[3210]

[3211] [a): 1.AK (항체), TCEP, PBS 완충액, 실온; 2. DMSO 중 말레이미드 유도체의 부가, 실온].

[3212] 도식 2

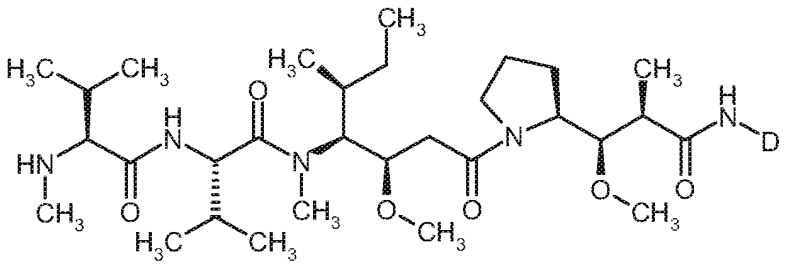


[3213]

[3214] [a): AK (항체), PBS 완충액, 링커-약물 성분의 활성화된 카복실 유도체와 실온에서 혼합].

[3215] L^1 및 B가 결합인 식 (II)의 화합물은 하기에 의해 제조될 수 있다:

[3216] 식 (IV)의 화합물:

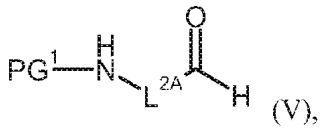


(IV),

[3217]

[3218] (여기서 D는 상기 표시된 정의를 갖는다)

[3219] 에 대해 식 (V)의 화합물:



(V),

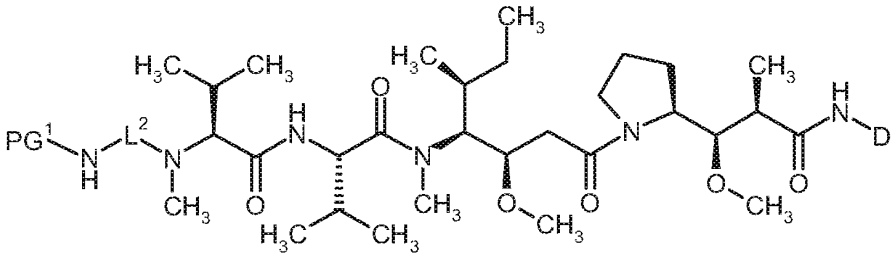
[3220]

[3221] (여기서

[3222] L^{2A}는 L^2의 상기 한정된 정의를 갖지만, 알킬 사슬 길이에서 하나의 탄소 원자에 의해 단축되고,

[3223] PG^1은 아미노-보호 그룹 예를 들면, (9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐, *tert*-부톡시카보닐 또는 벤질옥시카보닐이다)

[3224] 에 의한, 불활성 용매에서 환원 아미노화가 수행되어 식 (VI)의 화합물:

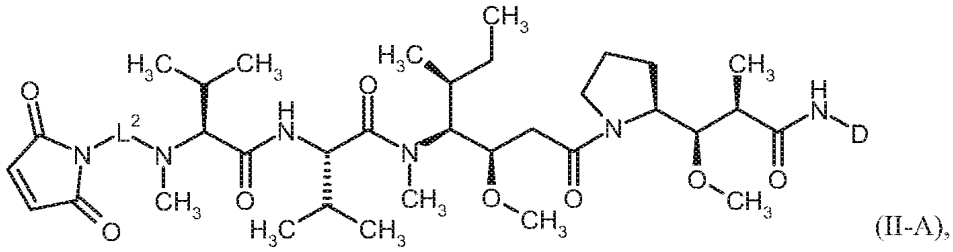


[3225] (VI),

[3226] (여기서 D, L^2 및 PG^1는 상기 표시된 정의를 갖는다)

[3227] 을 얻는 단계,

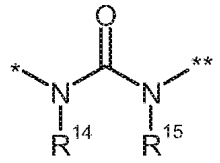
[3228] 보호 그룹 PG^1을 숙련가에게 공지된 방법으로 상기 화합물로부터 제거하는 단계, 및 적당한 염기의 존재에서 불활성 용매에서 상기 탈보호된 화합물을 메틸 2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-카복실레이트와 반응시켜서 식 (II-A)의 화합물을 얻는 단계:



[3229] (II-A),

[3230] (여기서 D 및 L^2 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다).

[3231] B가 하기 식 (B^1):



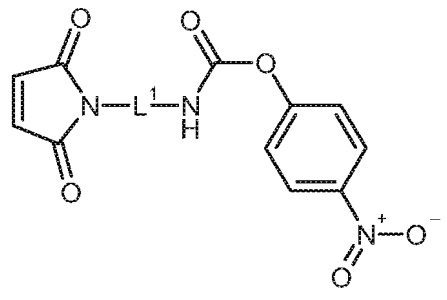
[3232] (B^1),

[3233] (여기서 *, **, R^{14} 및 R^{15} 각각은 상기 표시된 조건을 갖는다)

[3234] 의 그룹인 식 (II)의 화합물은 하기에 의해 제조될 수 있다:

[3235] 보호 그룹 PG^1을 숙련가에게 공지된 방법에 의해 식 (VI)의 화합물로부터 제거하는 단계, 및

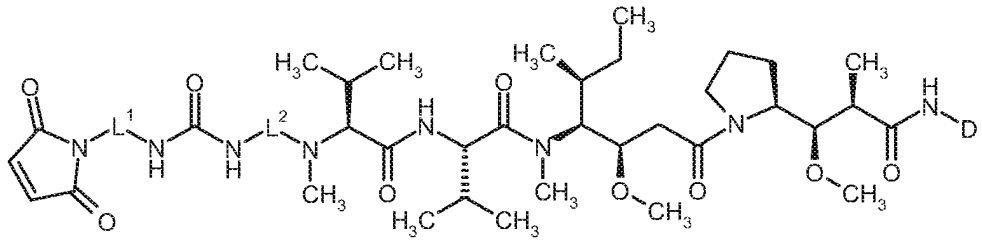
[3236] 적당한 염기의 존재에서 불활성 용매에서 상기 탈보호된 화합물을 식 (VII)의 화합물:



[3237] (VII),

[3238] (여기서 L^1는 상기 표시된 정의를 갖는다)

[3239] 과 반응시켜 식 (II-B)의 화합물:



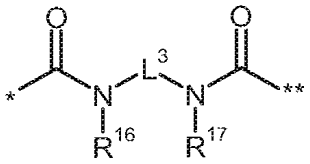
(II-B),

[3240]

[3241] (여기서 D, L^1 및 L^2 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다)

[3242] 을 얻는 단계.

[3243] B가 하기 식 (B^2):



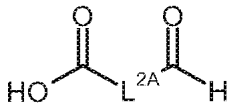
(B^2),

[3244]

[3245] (여기서 *, **, L^3, R^{16} 및 R^{17} 각각은 상기 표시된 조건을 갖는다)

[3246] 의 그룹인 식 (II)의 화합물은 하기에 의해 제조될 수 있다:

[3247] 식 (IV)의 화합물에 대해 식 (VIII)의 화합물:



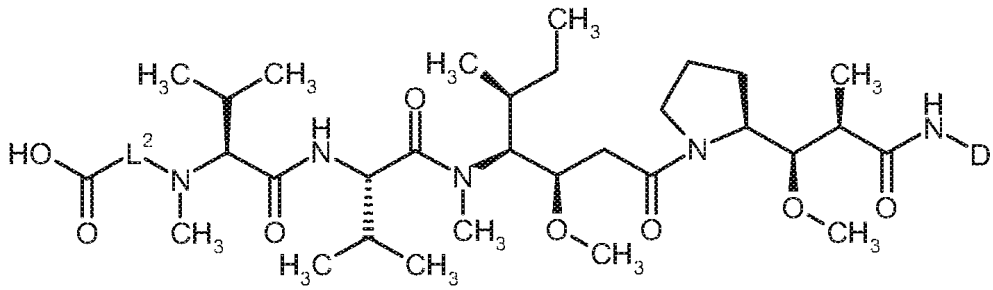
(VIII),

[3248]

[3249] (여기서 L^{2A}는 L^2의 상기 한정된 정의를 가지지만, 알킬 사슬 길이에서 하나의 탄소 원자에 의해 단축된다)

[3250] 에 의한 불활성 용매에서의 환원 아미노화가 수행되어

[3251] 식 (IX)의 화합물:

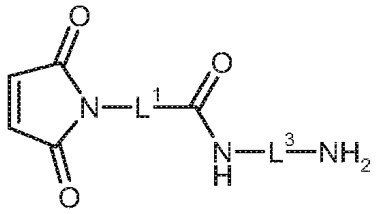


(IX),

[3252]

[3253] (여기서 D 및 L^2는 상기 표시된 정의를 갖는다)

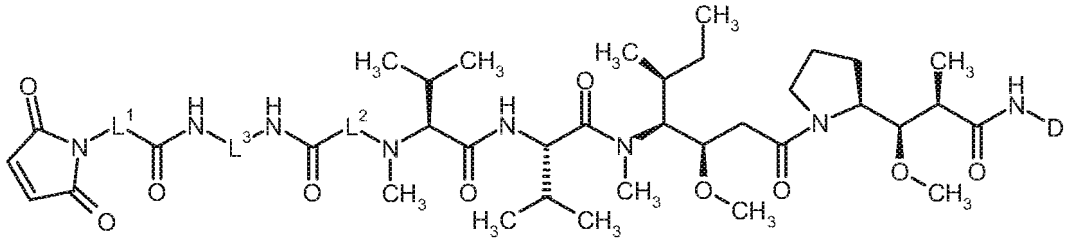
[3254] 을 얻는 단계 및 적당한 커플링 시약 및 적당한 염기의 존재에서 불활성 용매에서 상기 화합물을 식 (X)의 화합물:

[3255] 

(X),

[3256] (여기서 L^1 및 L^3 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다)

[3257] 과 반응시켜 식 (II-C)의 화합물:

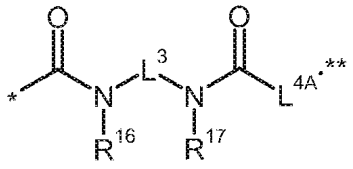
[3258] 

(II-C),

[3259] (여기서 D, L^1, L^2 및 L^3 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다)

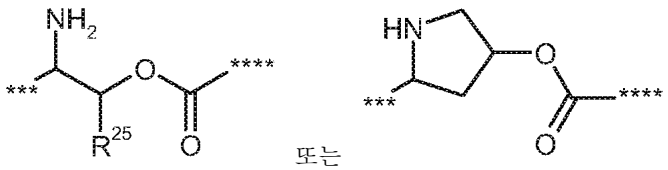
[3260] 을 얻는 단계.

[3261] B가 식 (B^3):

[3262] 

(B^3),

[3263] (여기서 *, **, L^3, R^{16} 및 R^{17} 각각은 조건 표시된 상기 표시된 조건을 가지며 L^{4A}은 하기 식의 그룹이고,

[3264] 

또는

[3265] 여기서

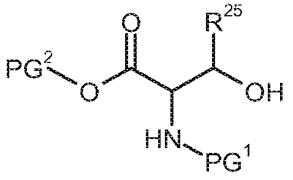
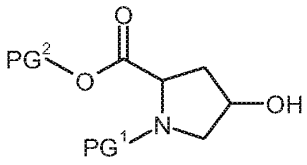
[3266] ***은 카보닐 그룹과의 연결 부위를 표시하고,

[3267] ****은 L^2와의 연결 부위를 표시하고,

[3268] R^{25}는 수소 또는 메틸이다)

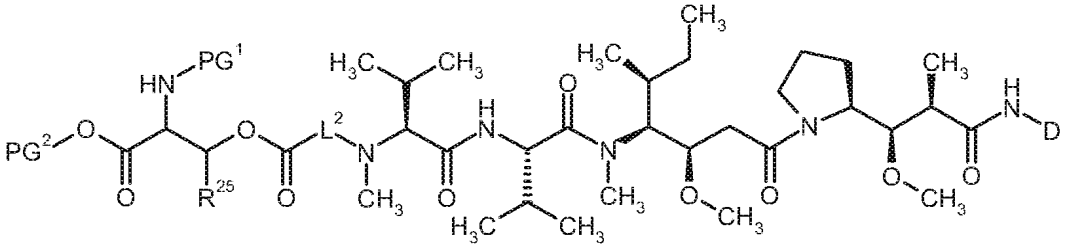
[3269] 의 그룹인 식 (II)의 화합물은 하기에 의해 제조될 수 있다:

[3270] 불활성 용매에서 적당한 염기 및 적당한 커플링 시약의 존재에서 식 (IX)의 화합물을 식 (XI-A) 또는 (XI-B)의 화합물:

[3271]  (XI-A) 또는  (XI-B),

[3272] (여기서 R^{25} 및 PG^1 각각은 상기 표시된 정의를 갖고, PG^2는 적당한 카복실-보호 그룹, 더욱 특히 벤질이다)

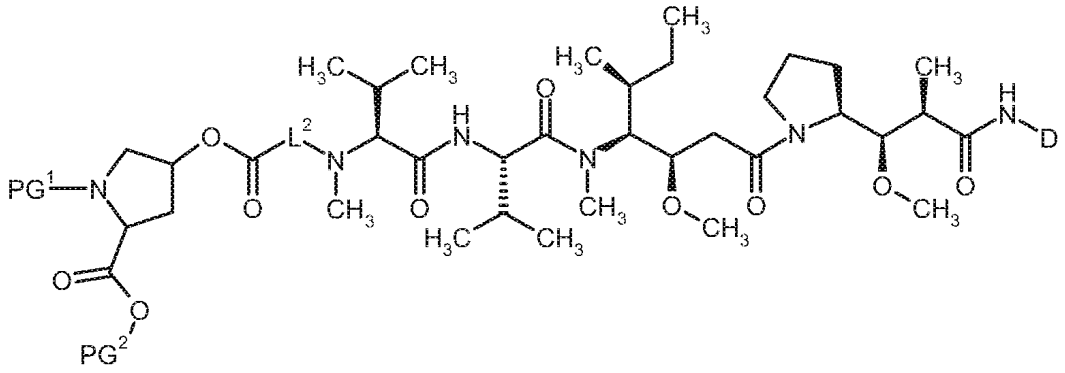
[3273] 과 반응시켜 화합물 (XII-A) 또는 (XII-B)을 얻는 단계:



(XII-A)

[3274]

[3275] 또는

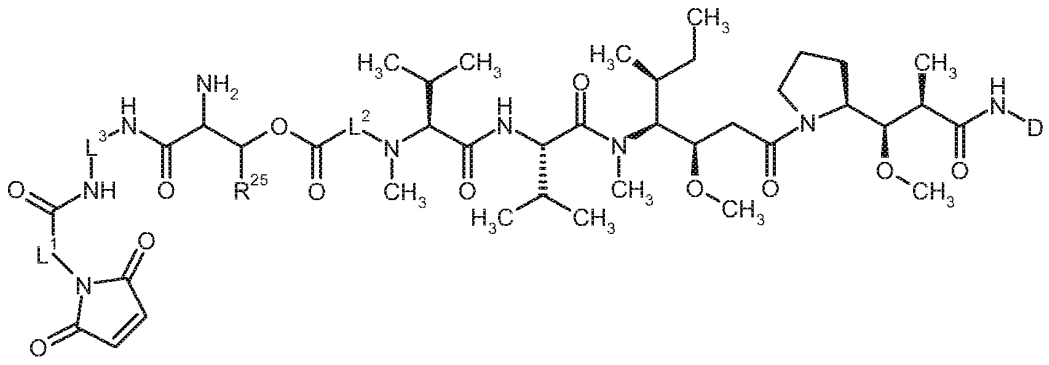


(XII-B),

[3276]

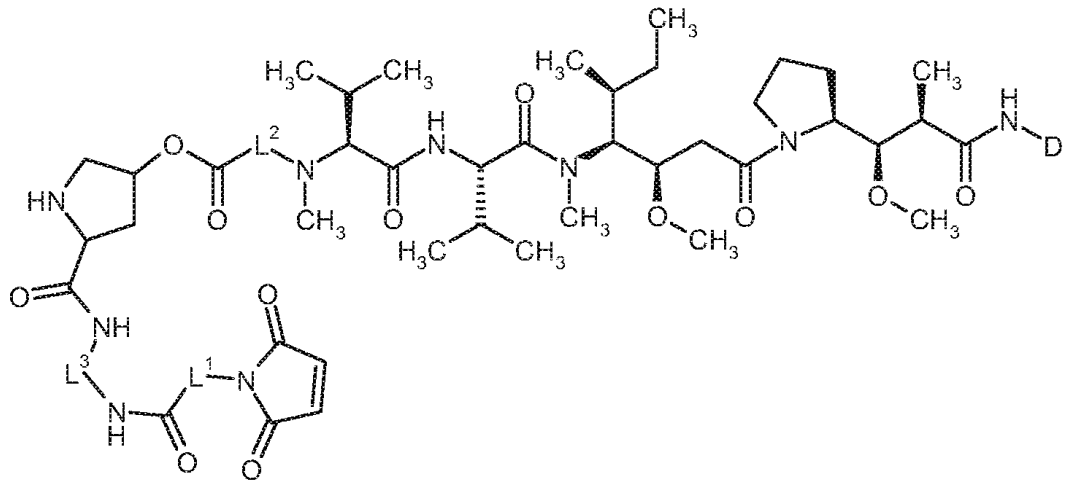
[3277] (여기서 D, PG^1, PG^2 및 L^2는 상기 표시된 정의를 갖는다),

[3278] 보호 그룹 PG^2을 숙련가에게 공지된 방법으로 차후에 상기 화합물로부터 제거하는 단계, 및 불활성 용매에서 적당한 커플링 시약 및 적당한 염기의 존재에서 상기 탈보호된 화합물을 식 (X)의 화합물과 반응시키는 단계, 및 마지막으로, 보호 그룹 PG1을 숙련가에게 공지된 방법으로 상기 화합물을 제거하여 식 (II-D-A) 또는 (II-D-B)의 화합물을 얻는 단계:



[3279] (II-D-A),

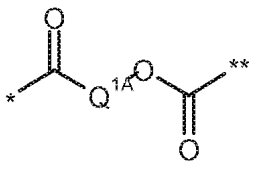
[3280] 또는



[3281] (II-D-B),

[3282] (여기서 D, L^1, L^2 및 L^3는 상기 표시된 정의를 갖는다).

[3283] B가 하기 식 (B^4):

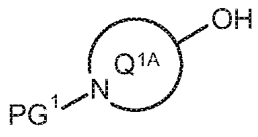


[3284] (B^4),

[3285] (여기서 *, ** 각각은 상기 표시된 조건을 가지며 Q^{1A}은 N-연결된 4- 내지 7-원 헤테로사이클이다)

[3286] 인 식 (II)의 화합물은 하기로 제조될 수 있다:

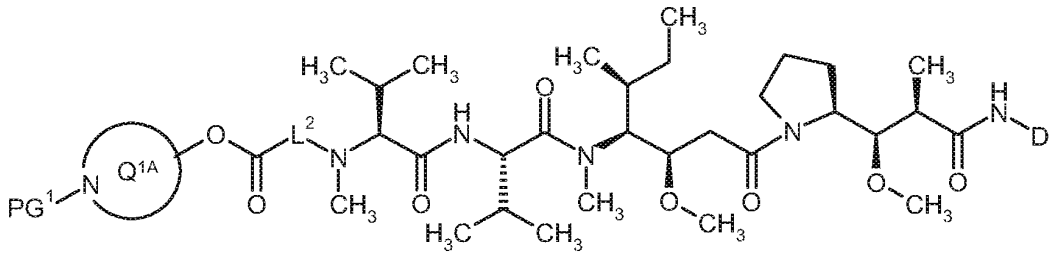
[3287] 불활성 용매에서 적당한 염기 및 적당한 커플링 시약의 존재에서 식 (IX)의 화합물을 식 (XXI)의 화합물:



[3288] (XXI),

[3289] (여기서 PG^1 및 Q^{1A} 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다)

[3290] 과 반응시켜 식 (XXII)의 화합물을 얻는 단계:

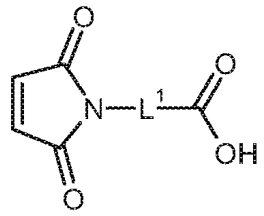


(XXII),

[3291]

[3292] (여기서 PG^1, Q^{1A}, D 및 L^2는 상기 표시된 정의를 갖는다)

[3293] 보호 그룹 PG^1을 숙련가에게 공지된 방법으로 상기 화합물을 제거하는 단계, 및 차후에 불활성 용매에서 적당한 커플링 시약 및 적당한 염기의 존재에서 상기 탈보호된 화합물을 식 (XXIII)의 화합물:

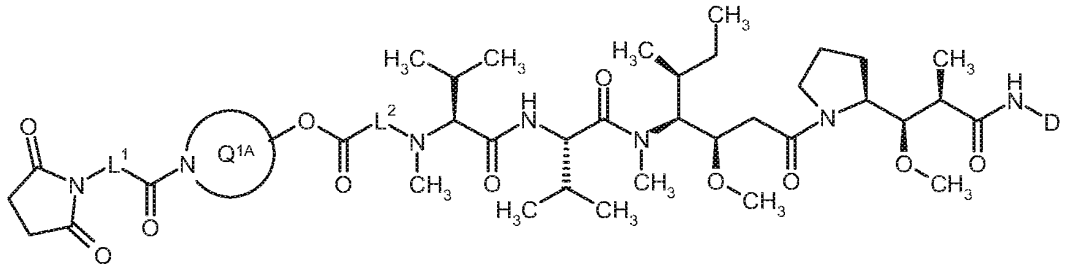


(XXIII),

[3294]

[3295] (여기서 L^1는 상기 표시된 정의를 갖는다)

[3296] 과 반응시켜 식 (II-D)의 화합물을 얻는 단계:

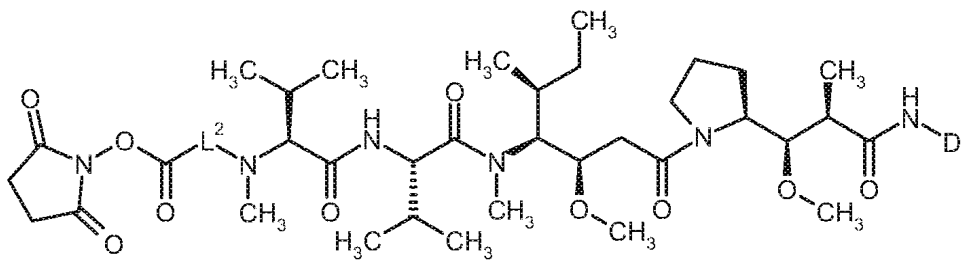


(II-D),

[3297]

[3298] (여기서 Q^{1A}, D, L^1 및 L^2는 상기 표시된 정의를 갖는다).

[3299] L^1 및 B가 결합인 식 (III)의 화합물은 불활성 용매에서 적당한 커플링 시약 및 적당한 염기의 존재에서 식 (IX)의 화합물을 N-하이드록시석신이마이드와 반응시켜 식 (III-A)의 화합물:



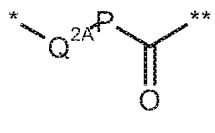
(III-A),

[3300]

[3301] (여기서 D 및 L^2 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다)

[3302] 을 얻어서 제조될 수 있다.

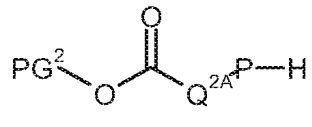
[3303] L^1은 결합이고 B는 하기 식 (B^{5A}):

[3304]  (B^{5A}),

[3305] (여기서 *, ** 및 P 각각은 상기 표시된 정의를 가지며 Q^{2A}은 3- 내지 7-원 카보사이클이다)

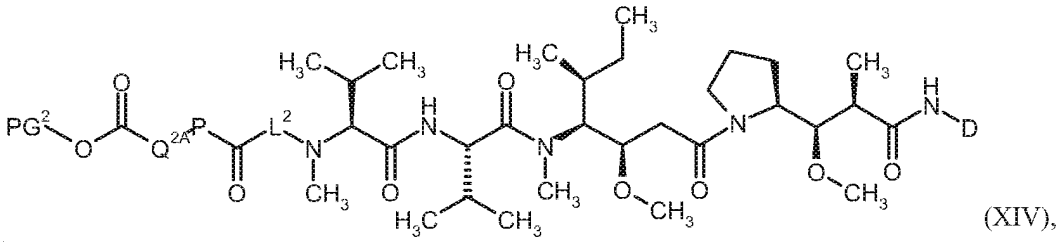
[3306] 인 식 (III)의 화합물은 하기로 제조될 수 있다:

[3307] 불활성 용매에서 적당한 커플링 시약 및 적당한 염기의 존재에서 식 (IX)의 화합물을 식 (XIII)의 화합물:

[3308]  (XIII),

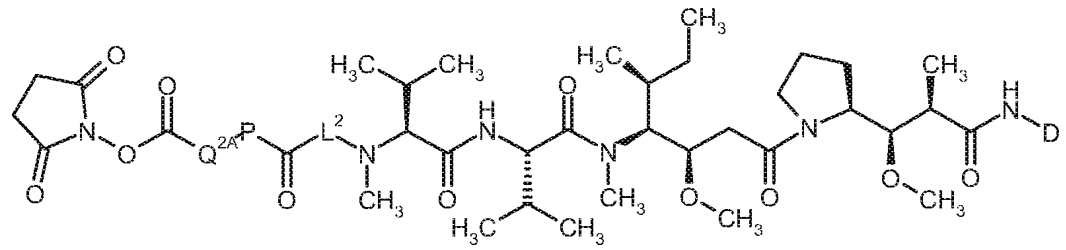
[3309] (여기서 P, Q^{2A} 및 PG^2 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다)

[3310] 과 반응시켜 식 (XIV)의 화합물을 얻는 단계:

[3311]  (XIV),

[3312] (여기서 D, P, Q^{2A}, L^2 및 PG^2 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다)

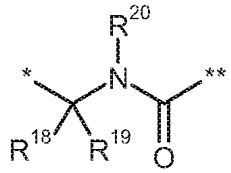
[3313] 보호 그룹 PG^2를 숙련가에게 공지된 방법으로 상기 화합물로부터 제거하는 단계, 및 차후에 불활성 용매에서 적당한 염기의 존재에서 상기 탈보호된 화합물을 N-하이드록시석신이마이드와 반응시켜 식 (III-B)의 화합물을 얻는 단계:



[3314] (III-B),

[3315] (여기서 D, P, Q^{2A} 및 L^2 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다).

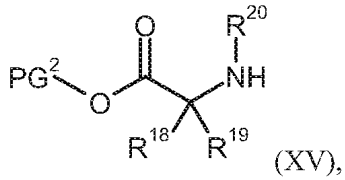
[3316] L^1은 결합이고 B는 하기 식 (B^6):

[3317]  (B^6),

[3318] (여기서 *, **, R^{18}, R^{19} 및 R^{20} 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다)

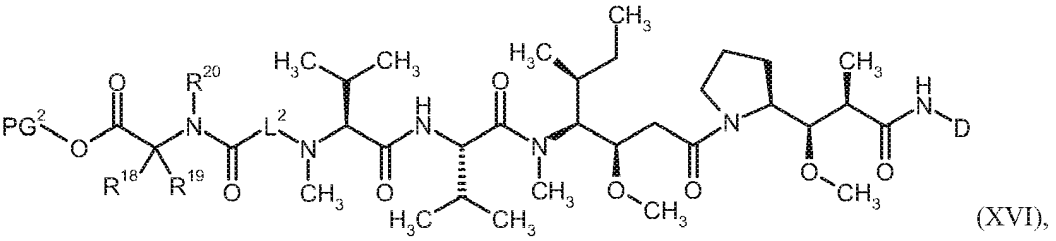
[3319] 의 그룹인 식 (III)의 화합물은 하기로 제조될 수 있다:

[3320] 불활성 용매에서 적당한 커플링 시약 및 적당한 염기의 존재에서 식 (IX)의 화합물을 식 (XV)의 화합물:

[3321]  (XV),

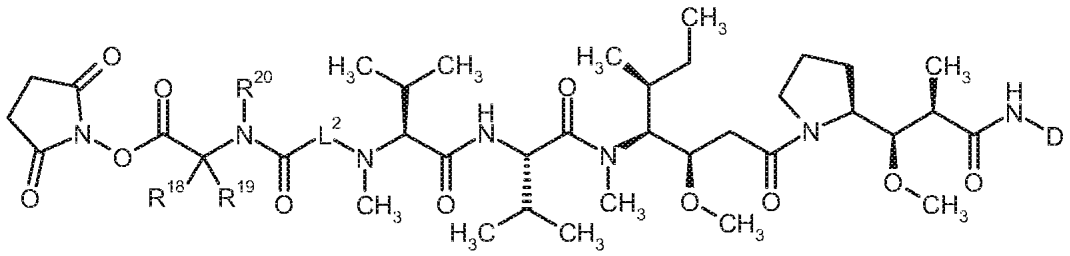
[3322] (여기서 R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 PG^2 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다)

[3323] 과 반응시켜 식 (XVI)의 화합물을 얻는 단계:

[3324]  (XVI),

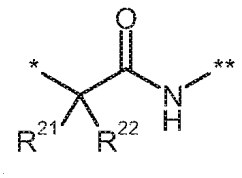
[3325] (여기서 D, R^{18}, R^{19}, R^{20}, L^2 및 PG^2 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다)

[3326] 보호 그룹 PG^2를 숙련가에게 공지된 방법으로 상기 화합물로부터 제거하는 단계, 및 차후에 불활성 용매에서 적당한 커플링 시약 및 적당한 염기의 존재에서 상기 탈보호된 화합물을 N-하이드록시석신이마이드와 반응시켜 식 (III-C)의 화합물을 얻는 단계:

[3327]  (III-C),

[3328] (여기서 D, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 L^2 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다).

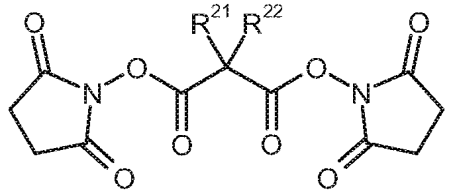
[3329] L^1은 결합이고 B는 하기 식 (B^7):

[3330]  (B^7),

[3331] (여기서 *, **, R^{21} 및 R^{22} 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다)

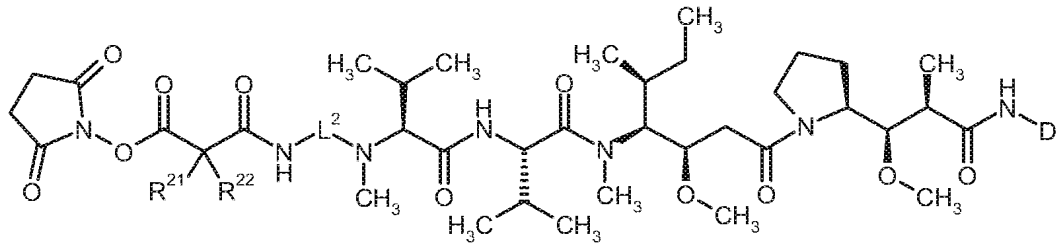
[3332] 의 그룹인 식 (III)의 화합물은 하기로 제조될 수 있다:

[3333] 보호 그룹 PG^1를 숙련가에게 공지된 방법으로 식 (VI)의 화합물로부터 제거하는 단계, 및 불활성 용매에서 적당한 염기의 존재에서 그에 따른 탈보호된 화합물을 식 (XVII)의 화합물:

[3334]  (XVII),

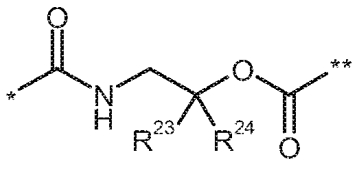
[3335] (여기서 R^{21} 및 R^{22} 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다)

[3336] 과 반응시켜 식 (III-D)의 화합물을 얻는 단계:

[3337]  (III-D),

[3338] (여기서 D, R^{21}, R^{22} 및 L^2 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다).

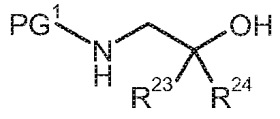
[3339] B는 하기 식 (B^8):

[3340]  (B^8),

[3341] (여기서 *, **, R^{23} 및 R^{24} 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다)

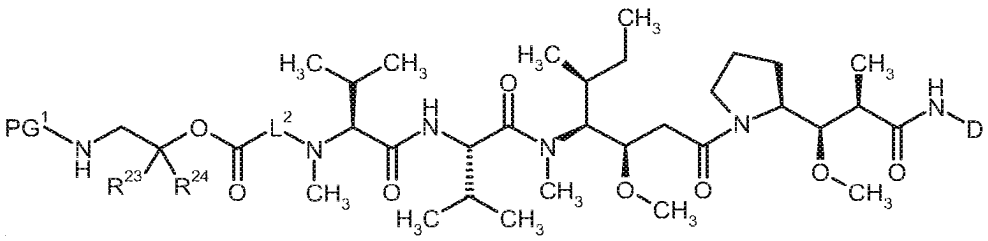
[3342] 의 그룹인 식 (III)의 화합물은 하기로 제조될 수 있다:

[3343] 불활성 용매에서 적당한 커플링 시약 및 적당한 염기의 존재에서 식 (IX)의 화합물을 식 (XVIII)의 화합물:

[3344]  (XVIII),

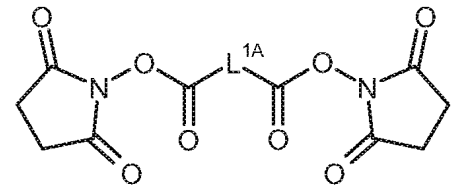
[3345] (여기서 R^{23}, R^{24} 및 PG^1 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다)

[3346] 과 반응시켜 식 (XIX)의 화합물을 얻는 단계:

[3347]  (XIX),

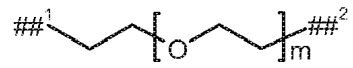
[3348] (여기서 D, R^{23}, R^{24}, L^2 및 PG^1 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다)

[3349] 보호 그룹 PG^1를 숙련가에게 공지된 방법으로 상기 화합물로부터 제거하는 단계, 및 차후에 불활성 용매에서 적당한 커플링 시약 및 적당한 염기의 존재에서 상기 탈보호된 화합물을 식 (XX)의 화합물:

[3350]  (XX),

[3351] (여기서

[3352] L^{1A}는 선형 (C_1-C_{10})-알칸디일이거나 하기 식의 그룹이고,

[3353] 

[3354] 여기서

[3355] m은 수 2 내지 6이고,

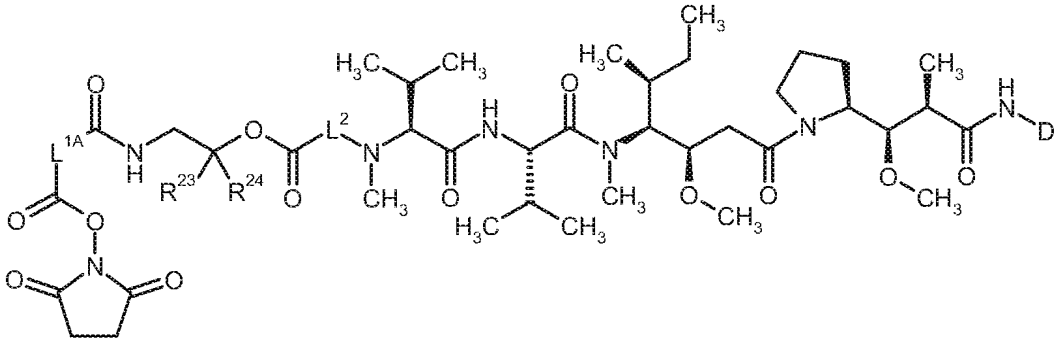
[3356] ##^{1}은 그룹 G와의 연결 부위를 표시하고,

[3357] ##^{2}은 그룹 B와의 연결 부위를 표시하고,

[3358] 여기서 (C_1-C_{10})-알칸디일은 1 내지 4개의 메틸 치환체에 의해 치환될 수 있고,

[3359] 여기서 서로 관련된 1,2, 1,3 또는 1,4 중 알칸디일 사슬의 2개의 탄소 원자는, 그것들 사이에 위치한 임의의 탄소 원자의 포함과 함께, 다리걸쳐서 (C_3-C_6)-사이클로알킬 고리 또는 페닐 고리를 형성할 수 있다)

[3360] 과 반응시켜 식 (III-E)의 화합물을 얻는 단계)

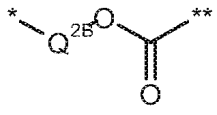


(III-E),

[3361]

[3362] (여기서 D, R^{23}, R^{24}, L^{1A} 및 L^{2} 각각은 상기 표시된 정의를 갖는다).

[3363] B는 하기 식 (B^{5B}):



(B^{5B}),

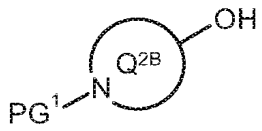
[3364]

[3365] (여기서 * 및 ** 각각은 상기 표시된 정의를 가지며

[3366] Q^{2B}는 N-연결된 4- 내지 7-원 헤테로사이클이다)

[3367] 의 그룹인 식 (III)의 화합물은 하기로 제조될 수 있다:

[3368] 불활성 용매에서 적당한 염기 및 적당한 커플링 시약의 존재에서 식 (IX)의 화합물을 식 (XXIV)의 화합물:

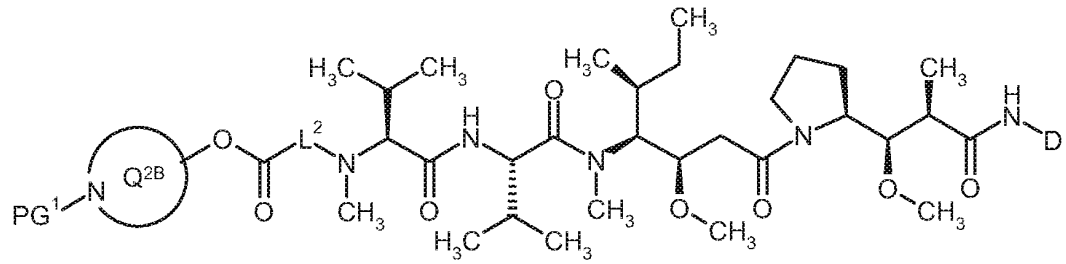


(XXIV),

[3369]

[3370] 여기서 PG^{1} 및 Q^{2B} 각각은 상기 표시된 정의를 가지며,

[3371] 과 반응시켜 식 (XXV)의 화합물을 얻는 단계:



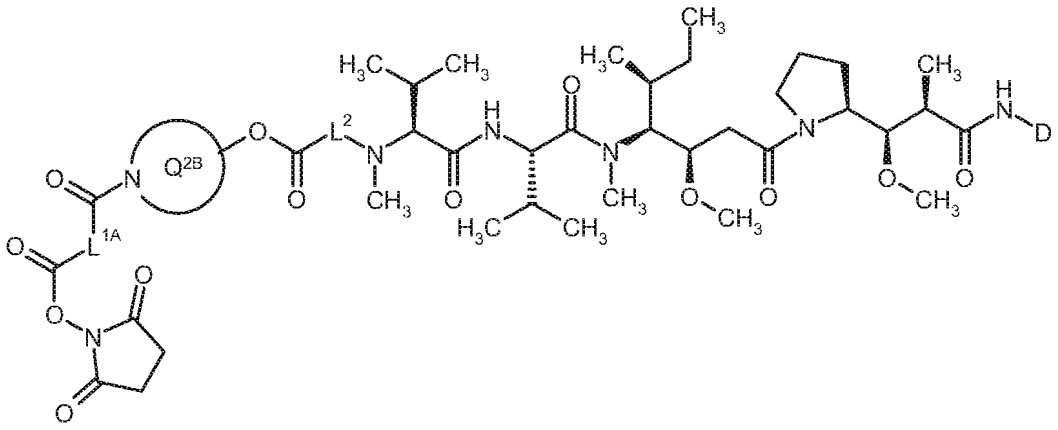
(XXV),

[3372]

[3373] (여기서 PG^{1}, Q^{2B}, D 및 L^{2}는 상기 표시된 정의를 갖는다)

[3374] 보호 그룹 PG^{1}을 숙련가에게 공지된 방법으로 상기 화합물로부터 제거하는 단계, 및

[3375] 차후에 상기 탈보호된 화합물을, 불활성 용매에서 적당한 염기의 존재에서 식 (XX)의 화합물과 함께 식 (III-F)의 화합물로 전환시키는 단계:



(III-F),

[3376]

[3377] (여기서 Q^{2B}, D, L^{1A} 및 L^{2}는 상기 표시된 정의를 갖는다).

[3378] 반응 (IV) + (V) → (VI) 및 (IV) + (VIII) → (IX)는, 환원 아미노화에 대해 관례적이고, 촉매로서 임의로 산 및/또는 물-제거제의 존재에서 반응 조건 하에서 불활성인 용매에서 일어난다. 그와 같은 용매는 예를 들면 하기를 포함한다: 알코올 예컨대 메탄올, 에탄올, *n*-프로판올, 이소프로판올, *n*-부탄올 또는 *tert*-부탄올, 에테르 예컨대 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 또는 비스(2-메톡시에틸) 에테르, 또는 다른 용매 예컨대 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, *N,N*-디메틸포름아마이드 그렇지 않으면 물. 이들 용매의 혼합물을 또한 사용할 수 있다. 촉매로서 아세트산 또는 묽은 염산의 부가와 함께 1,4-디옥산/물 혼합물을 사용하는 것이 용매로서 바람직하다,.

[3379] 상기 반응에 적당한 환원제는 특히 하기이다: 복합 보로하이드라이드, 예를 들면, 나트륨 보로하이드라이드, 나트륨 시아노보로하이드라이드, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드, 테트라-*n*-부틸암모늄 보로하이드라이드 또는 보란-피리딘 복합물. 나트륨 시아노보로하이드라이드 또는 보란-피리딘 복합물을 사용하는 것이 바람직하다.

[3380] 반응 (IV) + (V) → (VI) 및 (IV) + (VIII) → (IX)는 일반적으로 0 ℃ 내지 +120 ℃ 범위의 온도에서, 바람직하게는 +50 ℃ +100 ℃에서 일어난다. 반응은 대기압, 증가된 또는 감소된 압력 (예를 들면 0.5 내지 5 bar) 하에서 수행될 수 있고; 대기압에서 조작하는 것이 통상적이다.

[3381] 상기 기재된 커플링 반응 (IX) + (X) → (II-C), (XII-A) 또는 (XII-B) + (X) → (II-D-A) 또는 (II-D-B), (IX) + (XIII) → (XIV), (IX) + (XV) → (XVI) 및 (XXII) + (XXIII) → (II-D) (아민 성분 및 카복실산 성분 각각으로부터 아마이드 형성)은 펩타이드 화학의 표준 방법으로 수행된다 [참조 예를 들면 M. Bodanszky, *Principles of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin, 1993; M. Bodanszky 및 A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin, 1984; H.-D. Jakubke 및 H. Jeschkeit, *Aminosaeuren, Peptide, Proteine*, Verlag Chemie, Weinheim, 1982].

[3382] 이들 커플링 반응에 대한 불활성 용매의 예는 하기이다: 에테르 예컨대 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, *tert*-부틸 메틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 또는 비스(2-메톡시에틸) 에테르, 탄화수소 예컨대 벤젠, 톨루엔, 자일렌, 펜탄, 헥산, 헵탄, 사이클로헥산 또는 석유 분획, 할로겐화 탄화수소 예컨대 디클로로메탄, 트리클로로메탄, 테트라클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 트리클로로에틸렌 또는 클로로벤젠, 또는 쌍극성-비양성자성 용매 예컨대 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 피리딘, 디메틸 설폭사이드 (DMSO), *N,N*-디메틸포름아마이드 (DMF), *N,N*-디메틸아세트아마이드 (DMA), *N,N'*-디메틸프로필렌우레아 (DMPU) 또는 *N*-메틸피롤리디논 (NMP). 그와 같은 용매의 혼합물을 또한 사용할 수 있다. 선호되는 것은 *N,N*-디메틸포름아마이드를 사용하는 것이다.

[3383] 이들 커플링에 대한 적당한 활성제/축합제의 예는 카보디이마이드 예컨대 *N,N'*-디에틸-, *N,N'*-디프로필-, *N,N'*-디이소프로필-, *N,N'*-디사이클로헥실카보디이마이드 (DCC) 또는 *N*-(3-디메틸아미노이소프로필)-*N'*-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드 (EDC), 포스겐 유도체 예컨대 *N,N'*-카보닐디이미다졸 (CDI) 또는 이소부틸 클로로포르메이트, 1,2-옥사졸륨 화합물 예컨대 2-에틸-5-페닐-1,2-옥사졸륨 3-설페이트 또는 2-*tert*-부틸-5-메틸이속사

졸륨 퍼클로레이트, 아실아미노 화합물 예컨대 2-에톡시-1-에톡시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린, 인 화합물 예컨대 프로판포스포닉 무수물, 디에틸 시아노포스포네이트, 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스포릴 클로라이드, 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 또는 벤조트리아졸-1-일-옥시트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP), 또는 우로늄 화합물 예컨대 *O*-(벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU), *O*-(벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU), 2-(2-옥소-1-(2*H*)-피리딜)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TPTU), *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 또는 *O*-(1*H*-6-클로로벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄-테트라플루오로보레이트 (TCTU)를, 임의로 추가 보조물 예컨대 1-하이드록시벤조트리아졸 (HOBt) 또는 *N*-하이드록시석신이마이드 (HOSu), 및 또한, 염기로서, 알칼리 금속 카보네이트, 예를 들면 나트륨 또는 탄산칼륨, 또는 3차 아민 염기 예컨대 트리에틸아민, *N*-메틸모폴린, *N*-메틸피페리딘, *N*,*N*-디이소프로필에틸아민, 피리딘 또는 4-*N*,*N*-디메틸아미노피리딘과 조합하여 포함한다.

[3384] 본 발명의 문맥에서, 그와 같은 커플링 반응에 대한 활성제 /축합제로서, *N*-(3-디메틸아미노이소프로필)-*N*′-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드 (EDC)을 1-하이드록시벤조트리아졸 (HOBt) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민과 함께, 또는 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU)을, *N*,*N*-디이소프로필에틸아민과 함께 사용하는 것이 바람직하다.

[3385] 커플링 반응 (IX) + (X) → (II-C), (XII-A) 또는 (XII-B) + (X) → (II-D-A) 또는 (II-D-B), (IX) + (XIII) → (XIV), (IX) + (XV) → (XVI) 및 (XXII) + (XXIII) → (II-D)은 일반적으로 -20 ℃ 내지 +60 ℃ 범위의 온도에서, 바람직하게는 0 ℃ 내지 +40 ℃에서 수행된다. 반응은 대기압, 증가된 또는 감소된 압력 (예를 들면 0.5 내지 5 bar) 하에서 일어날 수 있고; 대기압 하에서 조작하는 것이 통상적이다.

[3386] 에스테르화 (IX) + (XVIII) → (XII) 및 (IX) + (XI-A) 또는 (XI-B) → (XII-A) 또는 (XII-B), (IX) + (XXIV) → (XXV) 및 또한 (IX) + (XXI) → (XXII)은 상기 기재된 아마이드 커플링 반응과 유사하게 일어난다. 이들 반응은 바람직하게는, *N*-(3-디메틸아미노이소프로필)-*N*′-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드 (EDC) 및 4-디메틸아미노피리딘을 +50 ℃ 내지 100 ℃의 온도에서 대기압 하에서 사용하여 디클로로메탄에서 일어난다.

[3387] 화합물에 임의로 존재하는 작용 그룹 - 예컨대 아미노, 하이드록실 및 카복실 그룹은 특히 - 유용하거나 필요하다면, 상기 기재된 공정 단계 동안에 일시적으로 보호된 형태로 또한 존재할 수 있다. 이들 경우에, 그와 같은 보호 그룹은 펩타이드 화학으로부터 공지된 관례적 방법에 따라 도입되고 제거된다 [참조, 예를 들면, T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, *in Protective Synthesis*, Wiley, New York, 1999; M. Bodanszky 및 A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin, 1984]. 2개 이상 보호된 그룹이 존재하는 경우, 원포드(One-Pot) 반응에서 임의로 동시에 다시 자유로울 수 있고, 그렇지 않으면 별개의 반응 단계에서 다시 자유로울 수 있다.

[3388] 아미노-보호 그룹 PG^1으로서 *tert*-부톡시카보닐 (Boc), 벤질옥시카보닐 (Z) 또는 (9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐 (Fmoc)를 사용하는 것이 바람직하고; 하이드록실 또는 카복실 작용기에 대해 보호 그룹 PG^2으로서 *tert*-부틸 또는 벤질을 사용하는 것이 바람직하다. *tert*-부틸 또는 *tert*-부톡시카보닐 그룹의 제거는 불활성 용매 예컨대 디에틸 에테르, 1,4-디옥산, 디클로로메탄 또는 아세트산에서 강한 산, 예컨대 염화수소, 브롬화수소 또는 트리플루오로아세트산에 의한 처리에 의해 전형적으로 달성되고; 이 반응은 불활성 용매의 부가 없이 또한 임의로 수행될 수 있다. 보호 그룹으로서 벤질 또는 벤질옥시카보닐의 경우에, 이 그룹은 적당한 팔라듐 촉매, 예컨대 활성탄 상 팔라듐의 존재에서 수소첨가분해에 의해 바람직하게 제거되고, 예를 들면 (9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐 그룹은 2차 아민 염기 예컨대 디에틸아민 또는 피페리딘을 사용하여 일반적으로 없앤다.

[3389] 반응 (VI) → (II-A)은 반응 조건 하에서 불활성인 용매, 예를 들면, 에테르 예컨대 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 또는 비스(2-메톡시에틸) 에테르, 알코올 예컨대 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-부탄올 또는 *tert*-부탄올, 또는 쌍극성-비양성자성 용매 예컨대 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 피리딘, 디메틸 설폭사이드 (DMSO), *N*,*N*-디메틸포름아마이드 (DMF), *N*,*N*-디메틸아세트아마이드 (DMA), *N*,*N*′-디메틸프로필렌우레아 (DMPU) 또는 *N*-메틸피롤리디논 (NMP) 또는 물에서 일어난다. 그와 같은 용매의 혼합물을 또한 사용할 수 있다. 선호되는 것은 1,4-디옥산 및 물의 혼합물을 사용하는 것이다.

[3390] 반응 (VI) → (II-A)에 대한 적당한 염기는, 예를 들면, 알칼리 금속 카보네이트 예컨대 탄산칼륨, 나트륨 카보네이트 또는 리튬 카보네이트, 알칼리 금속 수소카보네이트 예컨대 나트륨 또는 칼륨 수소카보네이트 또는 알칼리 금속 알콕사이드 예컨대 나트륨 메톡사이드, 나트륨 에톡사이드 또는 칼륨 tert-부톡사이드이다. 나트륨 수

소카보네이트를 사용하는 것이 바람직하다.

[3391] 반응 (VI) → (II-A)은 0 ℃ 내지 +50 ℃ 범위의 온도에서, 바람직하게는 +10 ℃ 내지 +30 ℃에서 일어난다. 반응은 대기압, 고압 또는 감압 (예를 들면 0.5 내지 5 bar) 하에서 일어날 수 있고; 대기압 하에서 조작하는 것이 통상적이다.

[3392] 반응 (VI) + (VII) → (II-B)은 반응 조건 하에서 불활성인 용매, 예를 들면, 에테르 예컨대 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 또는 비스(2-메톡시에틸) 에테르, 알코올 예컨대 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-부탄올 또는 *tert*-부탄올, 또는 쌍극성-비양성자성 용매 예컨대 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 피리딘, 디메틸 설폭사이드 (DMSO), *N,N*-디메틸포름아마이드 (DMF), *N,N*-디메틸아세트아마이드 (DMA), *N,N'*-디메틸프로필렌우레아 (DMPU) 또는 *N*-메틸피롤리디논 (NMP) 또는 물에서 일어난다. 그와 같은 용매의 혼합물을 또한 사용할 수 있다. 선호되는 것은 DMF를 사용하는 것이다.

[3393] 반응 (VI) + (VII) → (II-B)에 대한 적당한 염기는, 예를 들면, 3차 아민 염기 예컨대 트리에틸아민, *N*-메틸모폴린, *N*-메틸피페리딘, *N,N*-디이소프로필에틸아민, 피리딘 또는 4-*N,N*-디메틸아미노피리딘이다. 선호되는 것은 *N,N*-디이소프로필에틸아민을 사용하는 것이다.

[3394] 반응 (VI) + (VII) → (II-B)은 0 ℃ 내지 +50 ℃ 범위의 온도에서, 바람직하게는 +10 ℃ 내지 +30 ℃에서 일어난다. 반응은 대기압, 고압 또는 감압 (예를 들면 0.5 내지 5 bar) 하에서 일어날 수 있고; 대기압 하에서 조작하는 것이 일반적이다.

[3395] 반응 (IX) → (III-A), (XIV) → (III-B) 및 (XVI) → (III-C) 및 또한 (VI) + (XVII) → (III-D), (XIX) + (XX) → (III-E) 및 (XXV) + (XX) → (III-F)는 반응 조건 하에서 불활성인 용매에서 일어난다. 적당한 용매의 용매의 예는 에테르 예컨대 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, *tert-부틸* 메틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 또는 비스(2-메톡시에틸) 에테르, 탄화수소 예컨대 벤젠, 톨루엔, 자일렌, 펜탄, 헥산, 헵탄, 사이클로헥산 또는 석유 분획, 할로겐화 탄화수소 예컨대 디클로로메탄, 트리클로로메탄, 테트라클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 트리클로로에틸렌 또는 클로로벤젠, 또는 쌍극성-비양성자성 용매 예컨대 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 피리딘, 디메틸 설폭사이드 (DMSO), *N,N*-디메틸포름아마이드 (DMF), *N,N*-디메틸아세트아마이드 (DMA), *N,N'*-디메틸프로필렌우레아 (DMPU) 또는 *N*-메틸피롤리디논 (NMP)이다. 그와 같은 용매의 혼합물을 또한 사용할 수 있다. 선호되는 것은 *N,N*-디메틸포름아마이드를 사용하는 것이다.

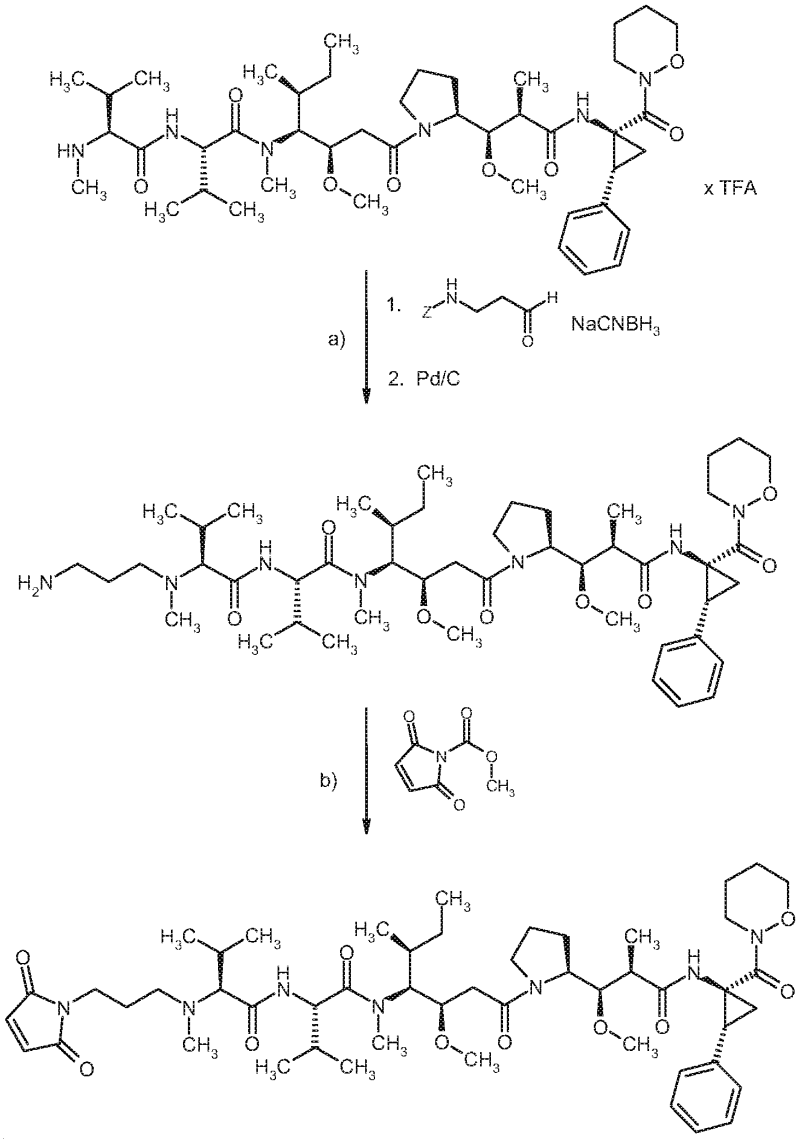
[3396] 이들 반응에 대한 적당한 염기는, 예를 들면, 3차 아민 예컨대 트리에틸아민, *N*-메틸모폴린, *N*-메틸피페리딘, *N,N*-디이소프로필에틸아민, 피리딘 또는 4-*N,N*-디메틸아미노피리딘이다. 선호되는 것은, 임의로 4-*N,N*-디메틸아미노피리딘의 부가와 함께 *N,N*-디이소프로필에틸아민를 사용하는 것이다.

[3397] 반응 (IX) → (III-A), (XIV) → (III-B) 및 (XVI) → (III-C) 및 또한 (VI) + (XVII) → (III-D) 및 (XIX) + (XX) → (III-E)는 0 ℃ 내지 +50 ℃ 범위의 온도에서, 바람직하게는 +10 ℃ 내지 +30 ℃에서 일어난다. 반응은 대기압, 고압 또는 감압 (예를 들면 0.5 내지 5 bar) 하에서 일어날 수 있고; 대기압 하에서 조작하는 것이 일반적이다.

[3398] 식 (II), (III), (I-A) 및 (I-B)의 화합물은 식 (IIa), (IIIa), (Ia-A) 및 (Ia-B)의 화합물 각각의 양 이하이고, 여기서 R^{35}는 메틸이다. 화합물 (IIa) 및 (IIIa)이 제조는 상기에서 기재된 바와 같이 식 (II) 및 (III)의 화합물의 제조와 유사하게 일어난다.

[3399] 상기 기재된 공정은 하기 합성 도식 (도식 3 내지 13, 18)에 의해 예로써 설명된다:

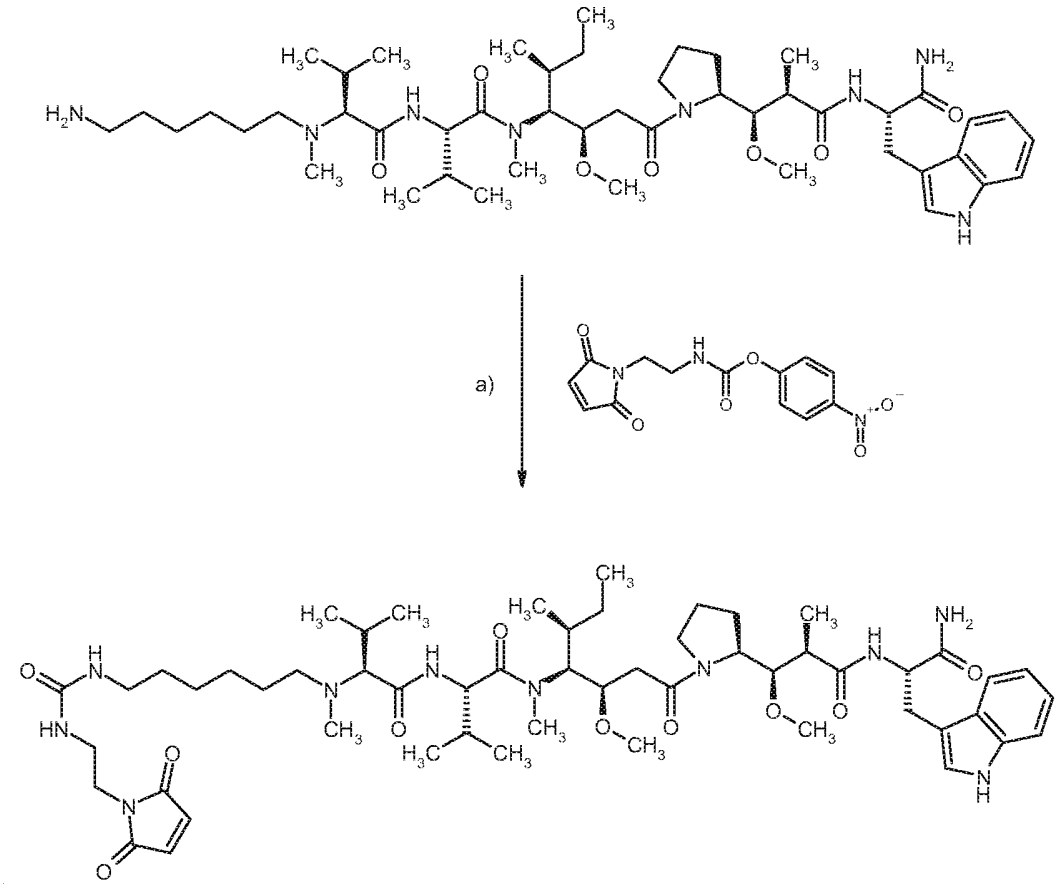
[3400] 도식 3



[3401]

[3402] [a): 1. 물/디옥산, 1N HCl, 100 ℃; 2. H_2, Pd/C, 메탄올, 실온; b): $NaHCO_3$, H_2O, 디옥산, 실온].

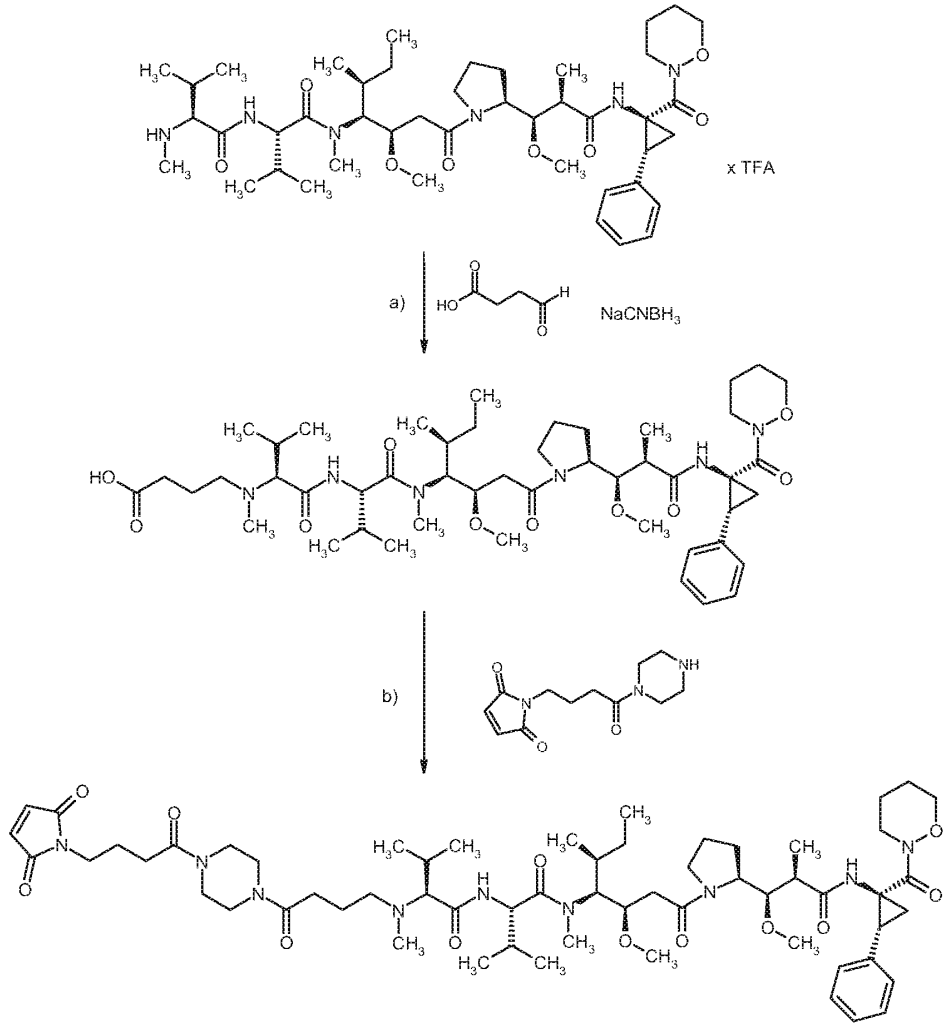
[3403] 도식 4



[3404]

[3405] [a): 디이소프로필에틸아민, DMF, 실온].

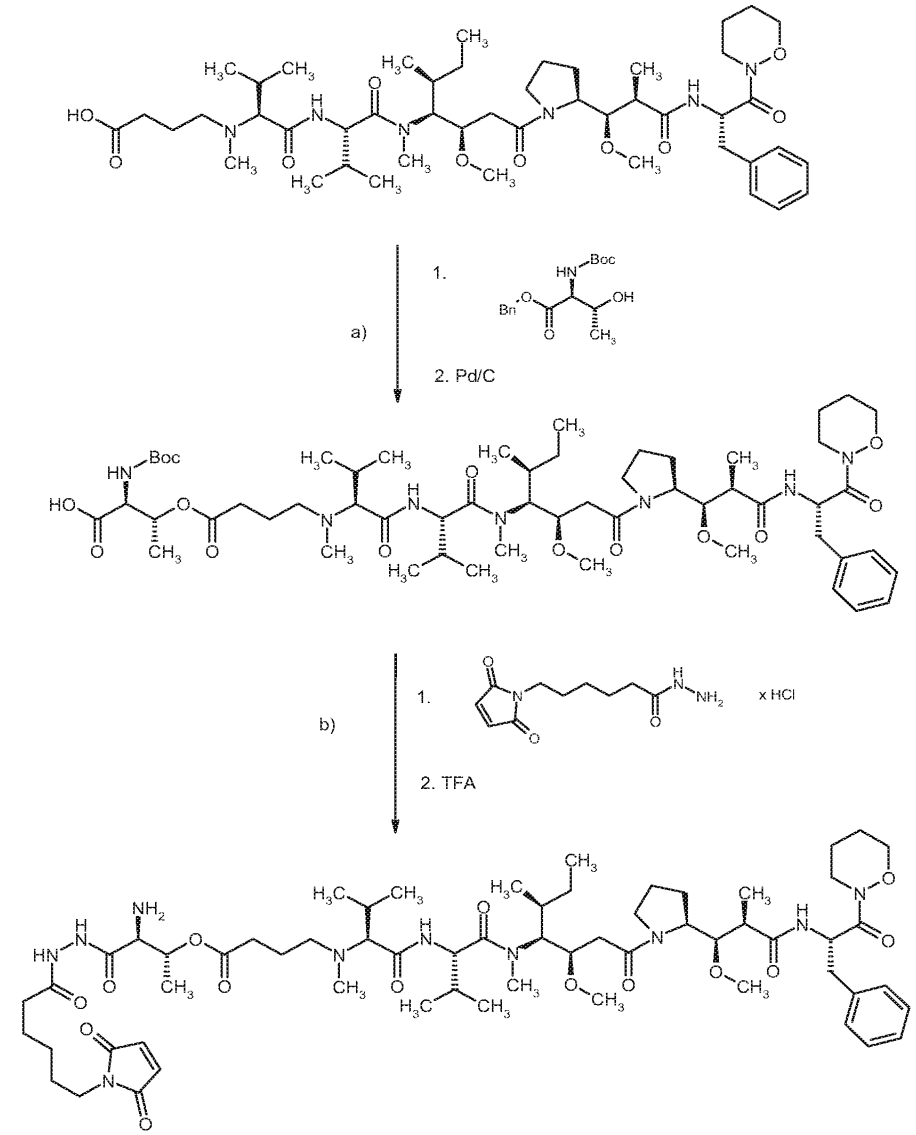
[3406] 도식 5



[3407]

[3408] [a): 물/디옥산, 1N HCl, 100 ℃; b): HATU, 디이소프로필아민, DMF, 실온].

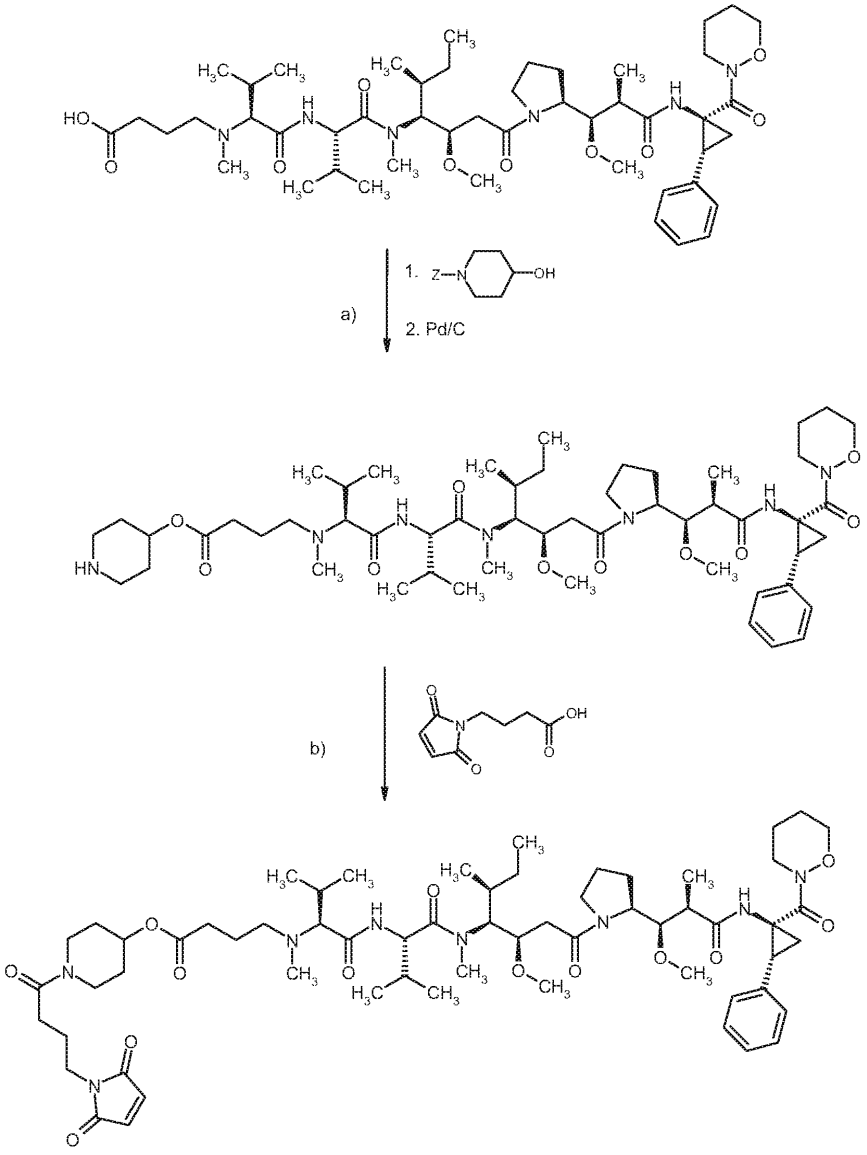
[3409] 도식 6



[3410]

[3411] [a): 1. EDCI, DMAP, 디클로로메탄, 실온; 2. H_2, 메탄올, RT ; b): 1. EDCI, HOBt, 디이소프로필아민, DMF, 실온; 2. 디클로로메탄, 실온].

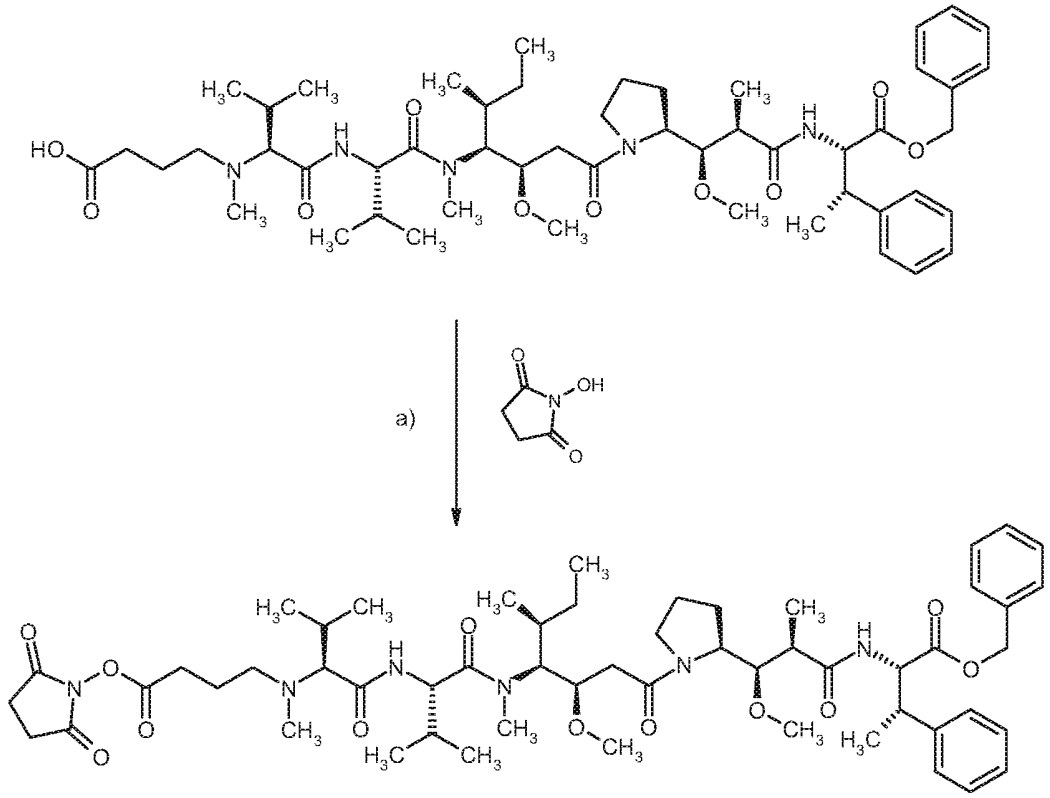
[3412] 도식 7



[3413]

[3414] [a): 1. EDCI, DMAP, 디클로로메탄, 실온; 2. H_2, 메탄올, RT ; b): HATU, 디이소프로필아민, DMF, 실온].

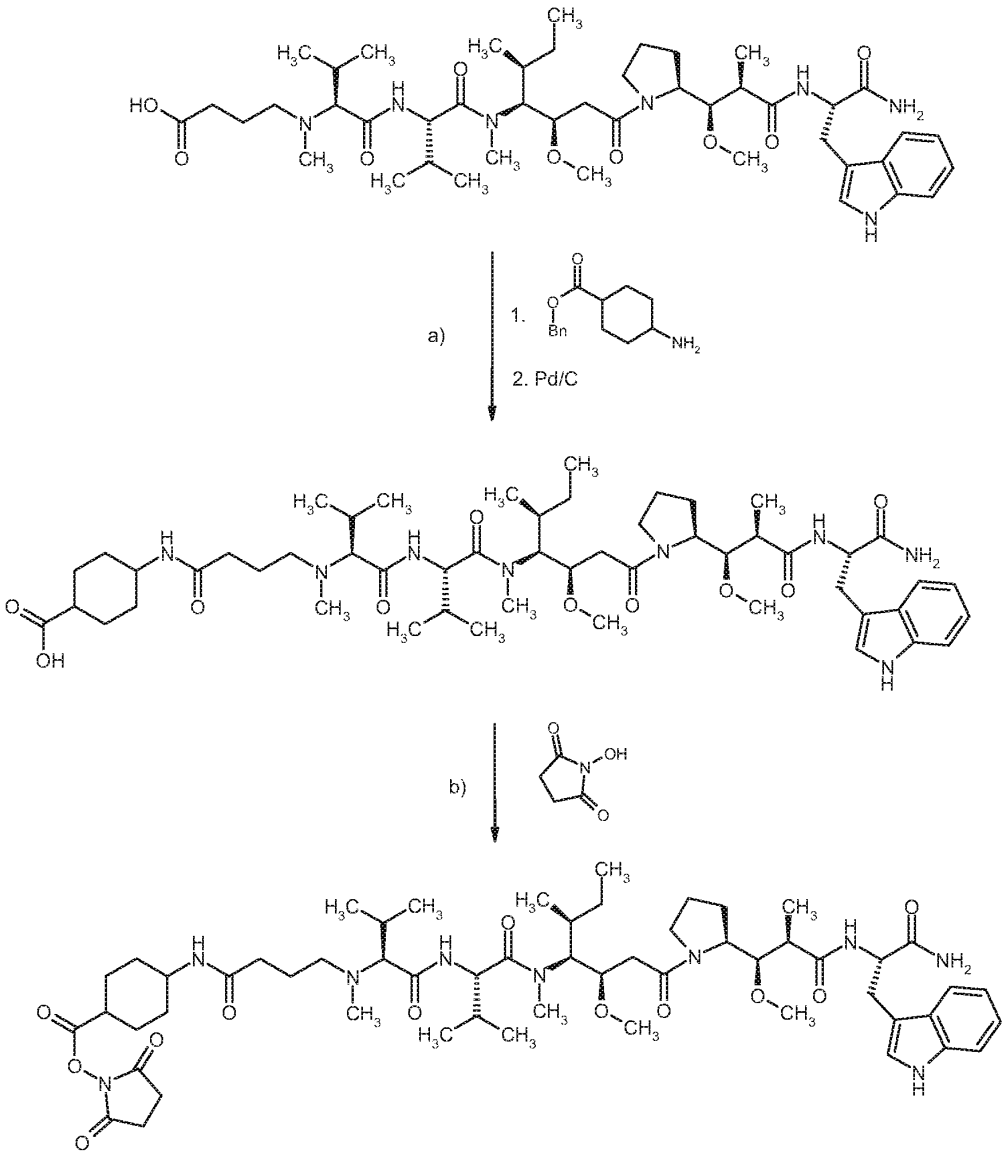
[3415] 도식 8



[3416]

[3417] [a): EDCI, 디클로로메탄, 실온].

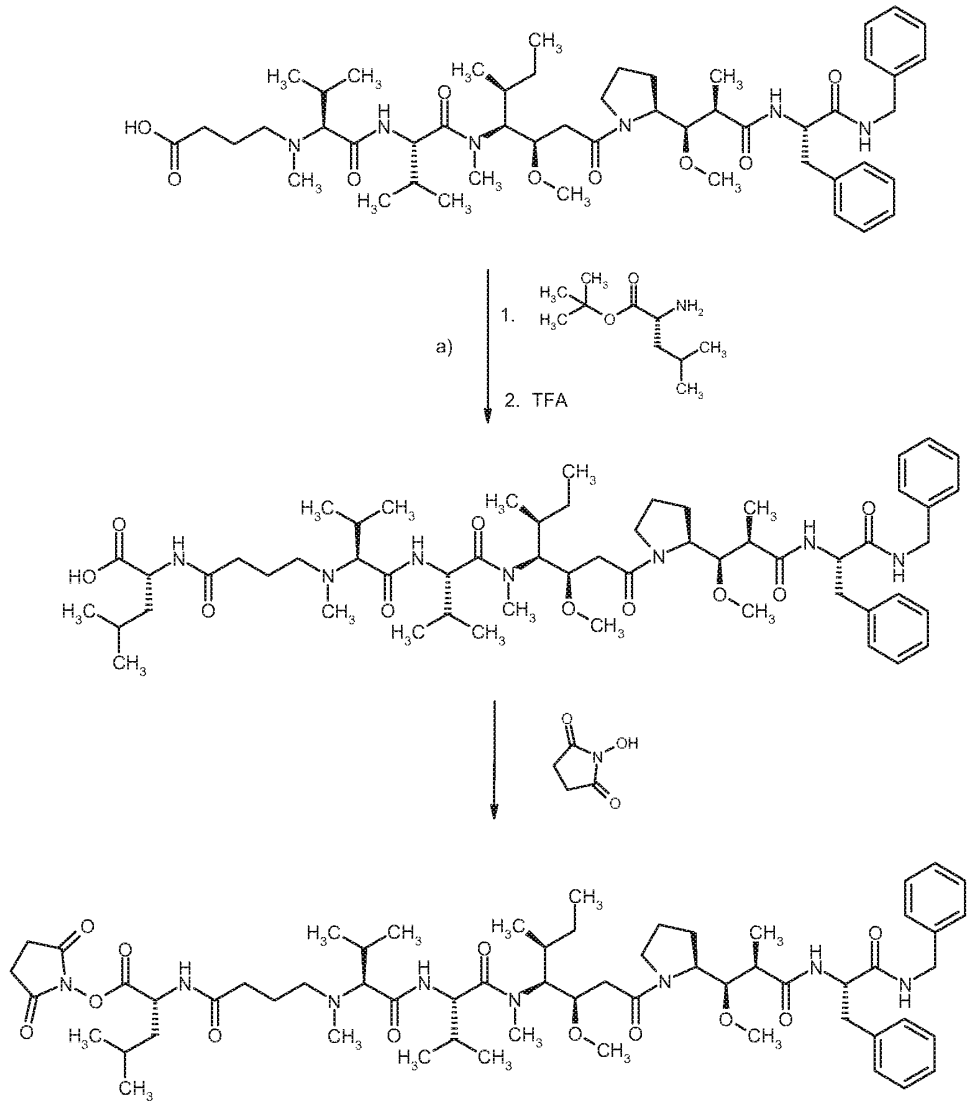
[3418] 도식 9



[3419]

[3420] [a): HATU, 디이소프로필에틸아민, DMF, 실온; 2. H_2, 메탄올, 실온; b): EDCI, DMAP, 디클로로메탄, 실온].

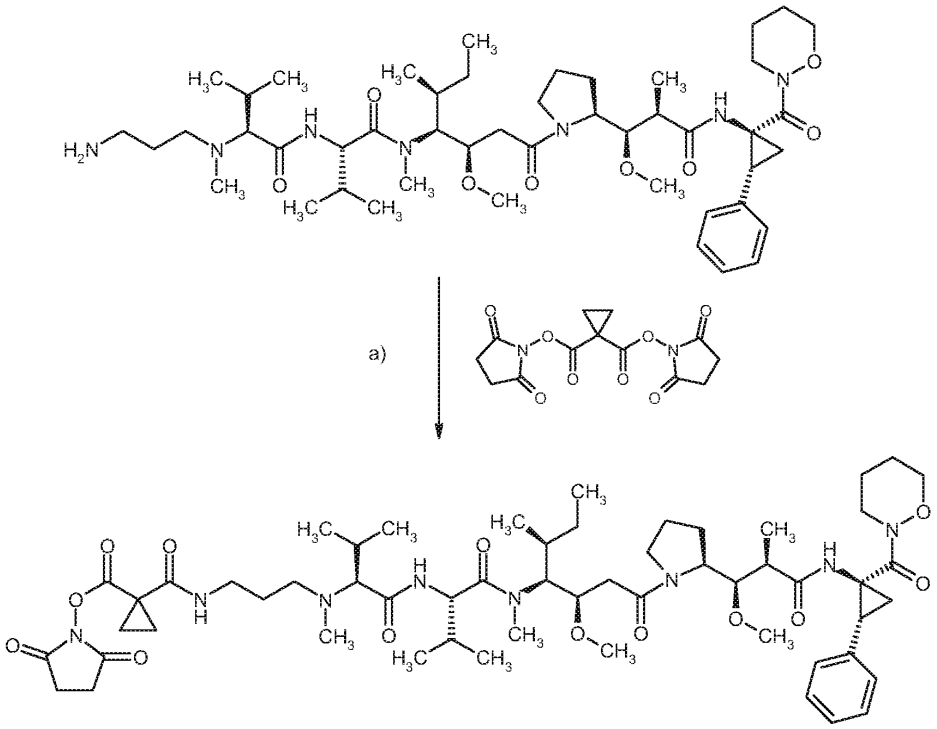
[3421] 도식 10



[3422]

[3423] [a): 1. HATU, 디이소프로필에틸아민, DMF, 실온; 2. 디클로로메탄, 실온; b): EDCI, DMAP, 디클로로메탄, 실온].

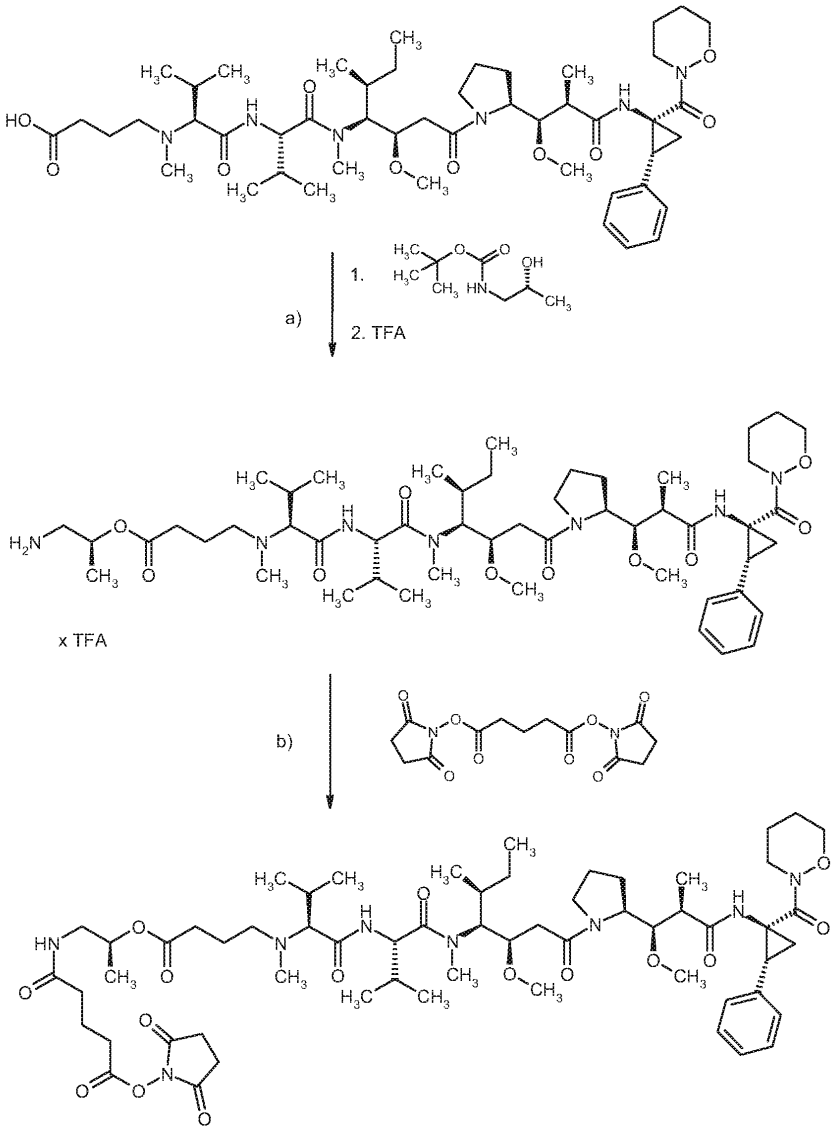
[3424] 도식 11



[3425]

[3426] [a): 디이소프로필에틸아민, DMF, 실온].

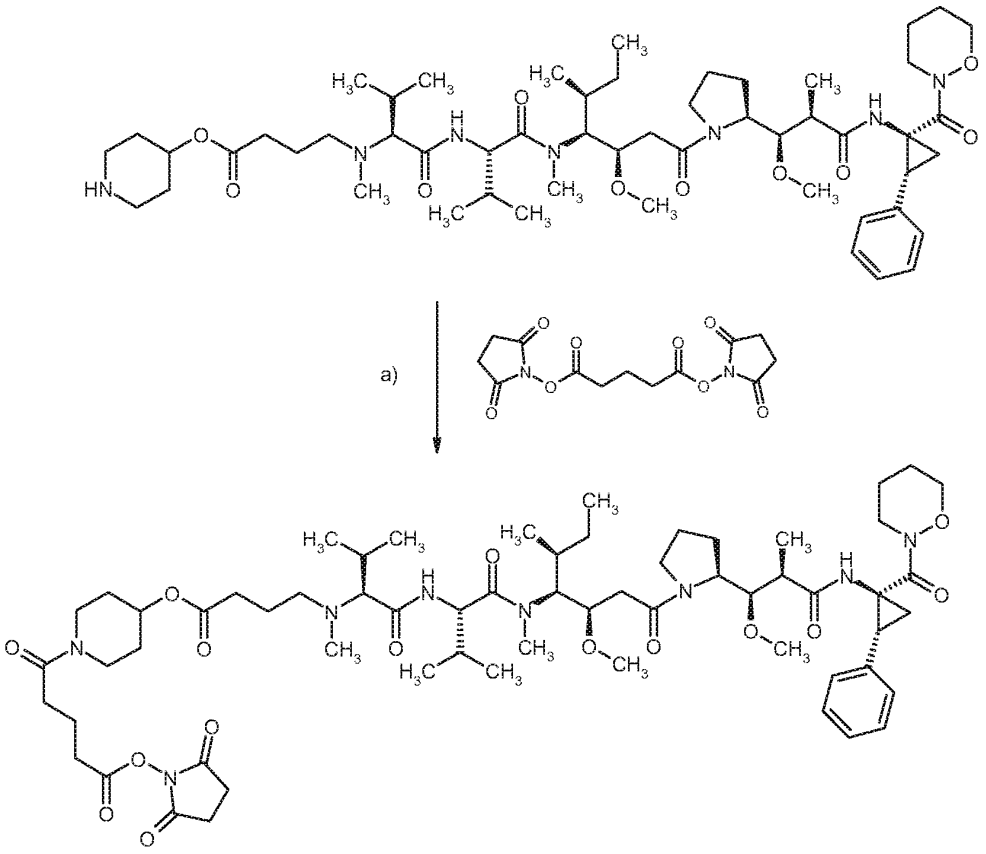
[3427] 도식 12



[3428]

[3429] [a): 1. EDCI, DMAP, 디클로로메탄, 실온; 2. 디클로로메탄, 실온; b): 디이소프로필아민, DMAP, 디클로로메탄, 실온].

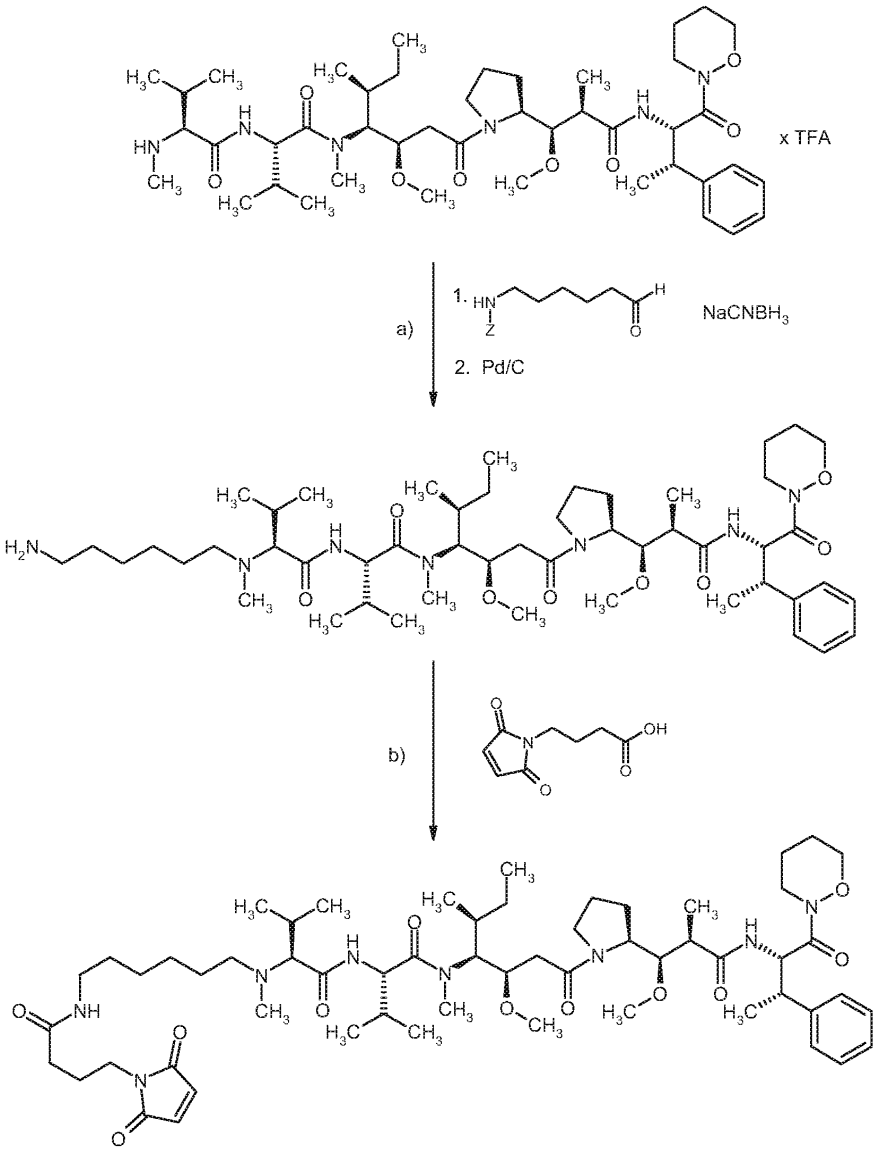
[3430] 도식 13



[3431]

[3432] [a): DMAP, 디이소프로필아민, 디클로로메탄, 실온].

[3433] 도식 18

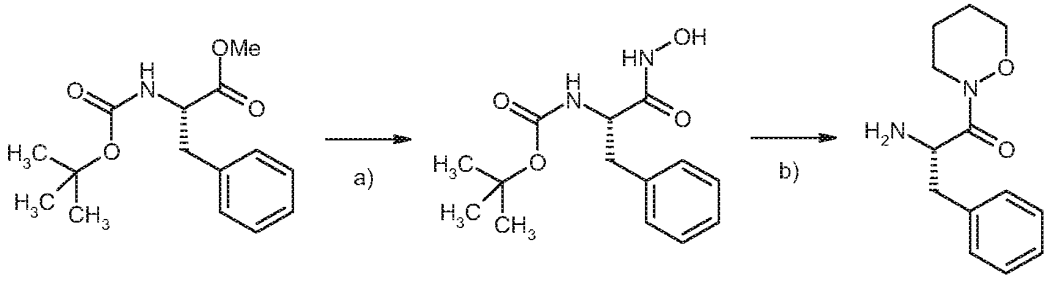


[3434]

[3435] [a): 1. 물/디옥산, 1N HCl, 100 ℃; 2. H_2, Pd/C, 메탄올, 실온; b): HATU, 디이소프로필에틸아민, 실온].

[3436] 식 (IV)의 화합물은 상업적으로 이용가능한 아미노산 빌딩 블록 또는 문헌 (참고, 예를 들면, Pettit 등, *Synthesis* 1996, 719; Shioiri 등, *Tetrahedron Lett.* 1991, *32*, 931; Shioiri 등, *Tetrahedron* 1993, *49*, 1913; Koga 등, *Tetrahedron Lett.* 1991, *32*, 2395; Vidal 등, *Tetrahedron* 2004, *60*, 9715; Poncet 등, *Tetrahedron* 1994, *50*, 5345. Pettit 등, *J. Org. Chem.* 1994, *59*, 1796)으로부터 공지된 것으로부터 문헌으로부터 공지된 공정과 유사하게, 펩타이드 화학의 관례적 방법에 따라, 및 본 실험 섹션에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 이하의 합성 도식 (도식 14 내지 16)은 예로써 제조를 설명한다.

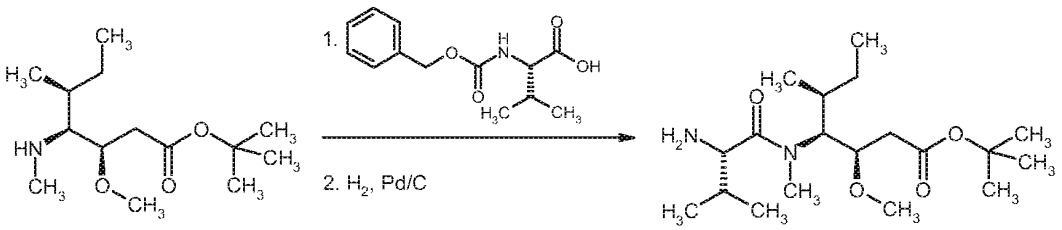
[3437] 도식 14



[3438]

[3439] [a): 하이드록실아민 하이드로클로라이드, KOH, MeOH, 0 ℃ → RT; b): $BrCH_2(CH_2)_2CH_2Br$, K_2CO_3, 아세톤, 환류].

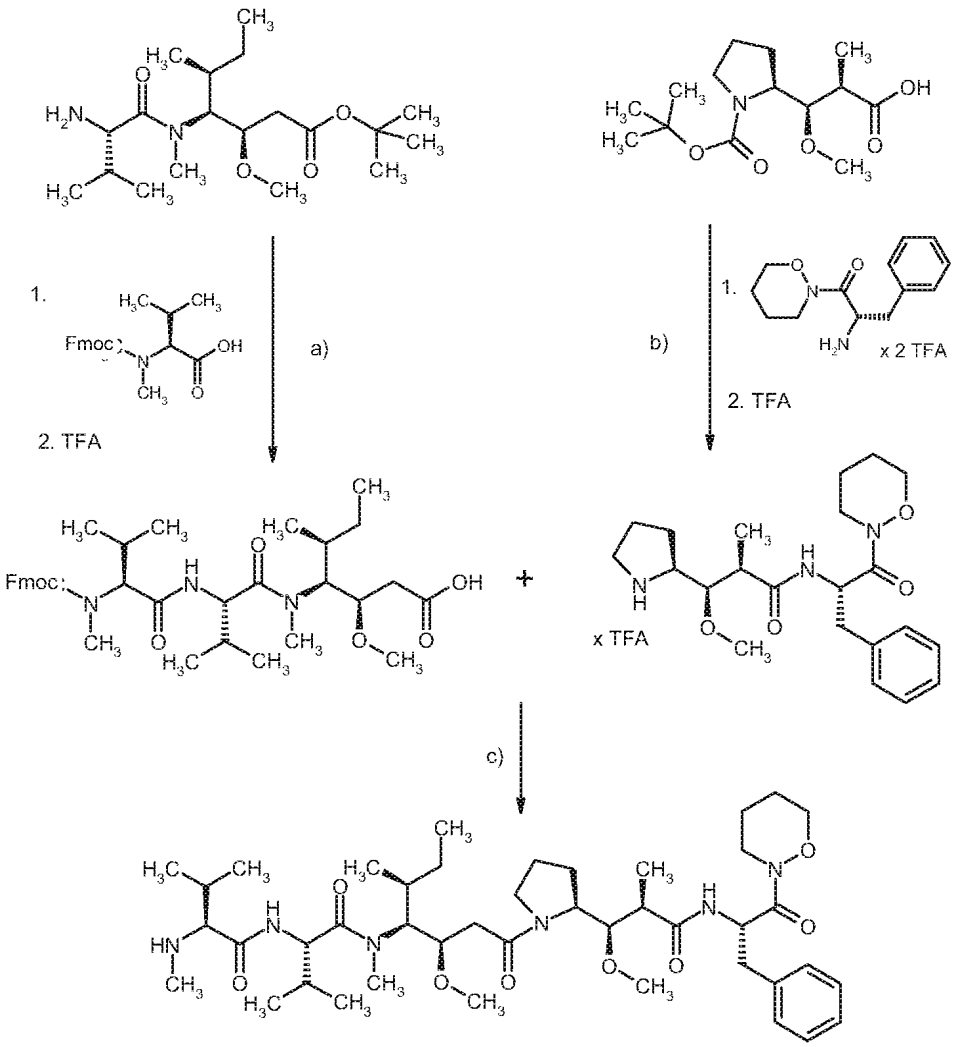
[3440] 도식 15



[3441]

[3442] [a): 1. 디이소프로필에틸아민, BEP, 디클로로메탄, -10 ℃ → RT; 2. MeOH].

[3443] 도식 16



[3444]

[3445] [a): 1. 디이소프로필에틸아민, BEP, DMF, 실온; 2. 디클로로메탄; b): 1. HATU, 디이소프로필에틸아민, DMF, 실온; 2. 디클로로메탄, 실온; c): 1. HATU, 디이소프로필에틸아민, DMF, 실온; 2. 피페리딘, DMF, 실온].

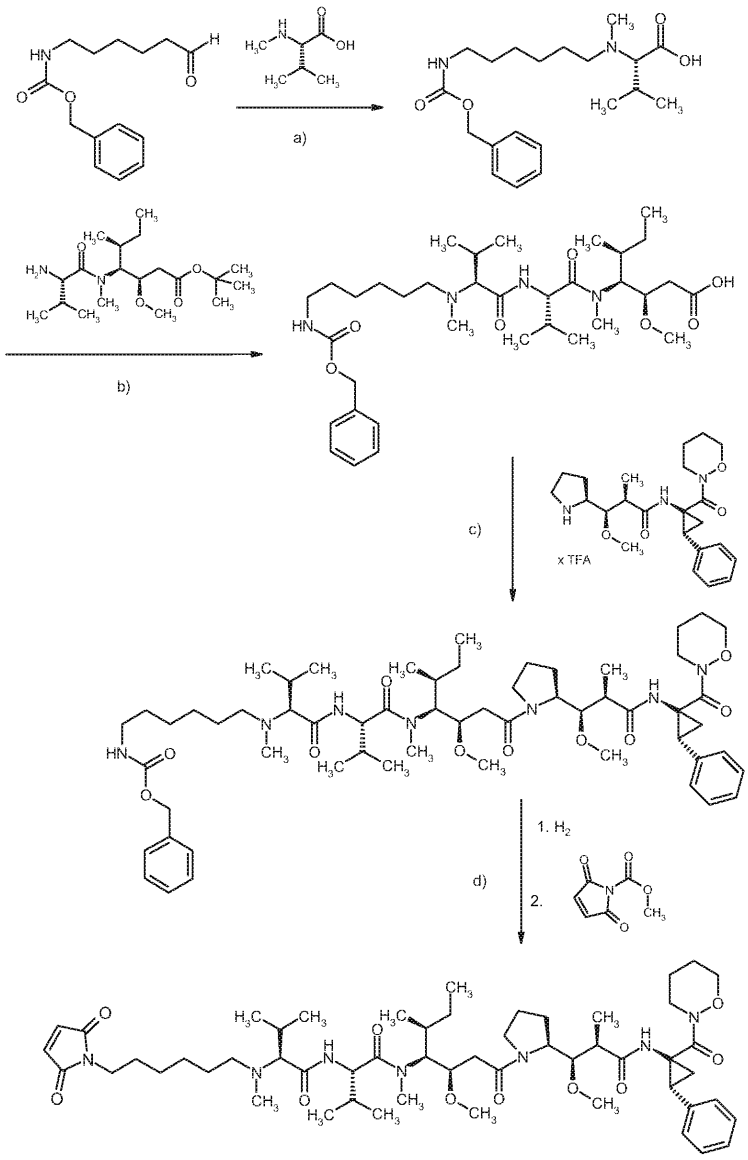
[3446] 그의 적절한, 키랄 또는 부분입체이성질체 형태를 포함하는 식 (XI), (XIII), (XV), (XVII) 및 (XXI)의 화합물은 상업적으로 이용가능하거나 문헌에 있는 대로 기재되거나 문헌에 공개된 방법과 유사하게 숙련가에게 분명한 경로에 의해 제조될 수 있다. 개시 물질의 제조에 대한 수많은 포괄적인 지침 및 또한 문헌 정보는 개시 화합물 및 중간체의 제조와 관련된 섹션에서 실험 섹션에서 또한 주어진다.

[3447] 그의 적절한, 키랄 또는 부분입체이성질체 형태를 포함하는 식 (V), (VII), (VIII), (X), (XVIII), (XX) 및

(XXIII)의 화합물은 문헌으로부터 공지되어 있거나 문헌에 공개된 방법과 유사하게 숙련가에게 분명한 경로에 의해 제조될 수 있다. 개시 물질의 제조에 대한 수많은 포괄적인 지침 및 또한 문헌 정보는 개시 화합물 및 중간체의 제조와 관련된 섹션에서 실험 섹션에서 또한 주어진다.

[3448] 대안적으로, 제조 순서의 개별적인 단계는 상이한 순서로 수행될 수 있다. 이 접근법은 이하의 합성 도식 (도식 17, 19 및 20)에서 예로써 설명된다.

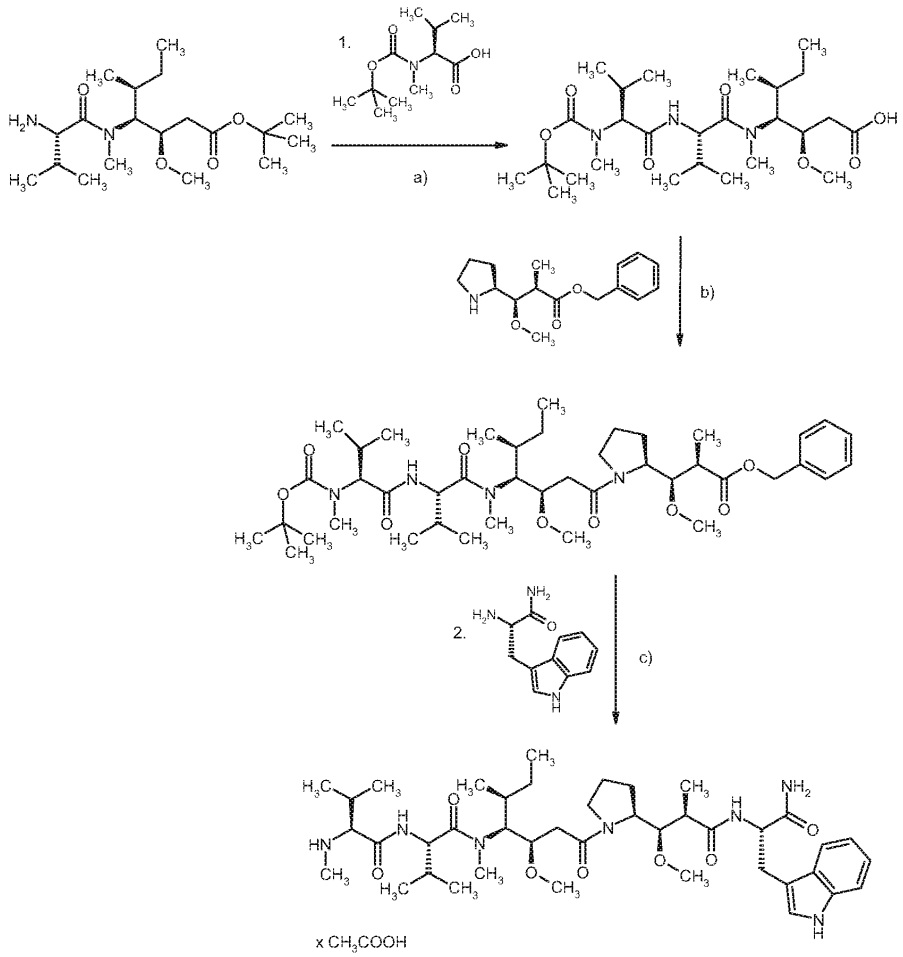
[3449] 도식 17



[3450]

[3451] [a): 보란-피리딘 복합물, 아세트산, MeOH; b): 1. HOBt, EDCI, 디이소프로필에틸아민, DMF, 실온; 2. TFA, 디클로로메탄, 실온; c): HATU, 디이소프로필에틸아민, DMF, 실온; d): 1. Pd/C, MeOH, 실온; 2. $NaHCO_3$, 디옥산, 물].

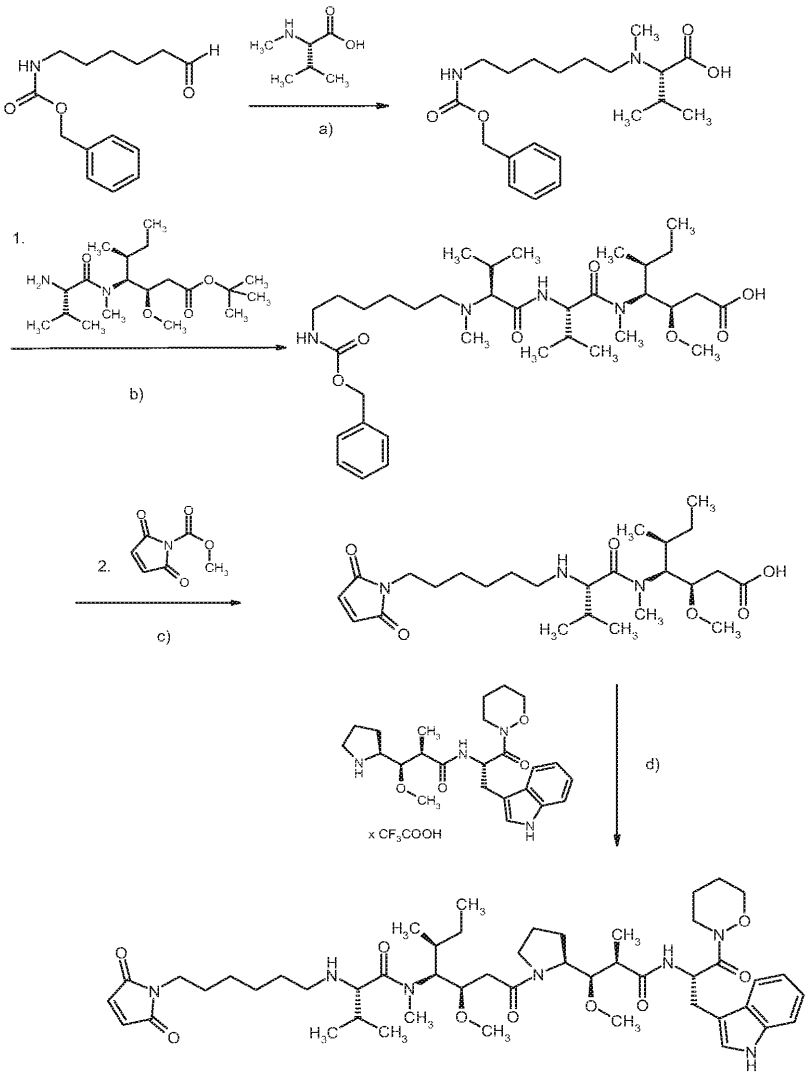
[3452] 도식 19



[3453]

[3454] [a): 1. HATU, 디이소프로필에틸아민, DMF, 실온; 2. TFA, 디클로로메탄, 실온; 3. $(H_3C)_3C(C=O))_2O$, DMF, 디이소프로필에틸아민; b): 디이소프로필에틸아민, BEP, DMF, 실온; c): 1. H_2, Pd/C (10%), 메탄올, 실온; 2. HATU, 디이소프로필에틸아민, DMF, 실온; 3. TFA, 디클로로메탄, 실온].

[3455] 도식 20



[3456]

[3457] [a): 보란-피리딘 복합물, 아세트산, MeOH; b): 1. HOBt, EDCI, 디이소프로필에틸아민, DMF, 실온; 2. TFA, 디클로로메탄, 실온; c): 1. H_2, Pd/C, MeOH, 실온; 2. $NaHCO_3$, 디옥산, 물; d): HATU, 디이소프로필에틸아민, DMF, 실온;].

[3458] 일 구현예에서 결합제는 암 세포에 존재하는 표적 분자에 결합한다. 하나의 바람직한 구현예에서 결합제는 암 표적 분자에 결합한다.

[3459] 또 하나의 바람직한 구현예에서 표적 분자는 선택적 암 표적 분자이다.

[3460] 하나의 특히 바람직한 구현예에서 표적 분자는 단백질이다.

[3461] 일 구현예에서 표적 분자는 세포외 표적 분자이다. 하나의 바람직한 구현예에서 세포외 표적 분자는 단백질이다.

[3462] 암 표적 분자는 숙련가에게 공지되어 있다. 그의 예들은 이하에 열거되어 있다.

[3463] 암 표적 분자의 예는 하기와 같다:

[3464] (1) EGF 수용체 (NCBI 참조 서열 NP_005219.2)

[3465] 서열 (1210 아미노산):

[3466] >gi|29725609|ref|NP_005219.2| 표피 성장 인자 수용체 동형체 a 전구체 [호모사피엔스]

MRPSGTAGAALLALLAALCPASRALEEKKVCQGTSNKLTQLGTFEDHFLSLQRMFNNCEVVLGNLE
ITYVQRNYDLSFLKTIQEVAGYVLIALNTVERIPLENLQIIRGNMYYENSYALAVLSNYDANKTGL
KELPMRNLQEILHGAVRFSNNPALCNVESIQWRDIVSSDFLSNMSMDFQNHLGSCQKCDPSCPNGS
CWGAGEENCQKLTKIICAQQCSGRCRGKSPSDCCHNQCAAGCTGPRESDCLVCRKFRDEATCKDTC
PPLMLYNPTTYQMDVNPEGKYSFGATCVKKCPRNYVVTDHGSCVRACGADSYEMEEDGVRKCKKCE
GPCRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILK
TVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVI
ISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRN
VSRGRECVDKCNLLEGEPREFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKT
CPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPTNGPKIPSIATGMVGALLLLLVV
ALGIGLFMRRRHIVRKRTLRRLLQERELVEPLTPSGEAPNQALLRILKETEFKKIKVLGSGAFGTV
YKGLWIPEGEKVKIPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLITQL
MPFGCLLDYVREHKDNIGSQYLLNWCVQIAKGMNYLEDRRLVHRDLAARNVLVKTPQHVKITDFGL
AKLLGAEEKEYHAEGGKVPIKWMALESILHRIYTHQSDVWSYGVTVWELMTFGSKPYDGIPASEIS
SILEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDADSRPKFRELIIEFSKMARDPQRYLVIQGDERMHLP
SPTDSNFYRALMDEEDMDDVVDADEYLIPQQGFFSSPSTSRTPLLSSLSATSNNSTVACIDRNGLQ
SCPIKEDSFLQRYSSDPTGALTEDSIDDTFLPVPEYINQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPSRD
PHYQDPHSTAVGNPEYLNTVQPTCVNSTFDSPAHWAQKGSHQISLDNPDYQQDFFPKEAKPNGIFK
GSTAENAEYLRVAPQSSEFIGA

[3467]

[3468] 세포외 도메인은 밑줄 친 것으로 표시된다.

[3469] (2) 메소텔린 (SwissProt 참조 Q13421-3)

[3470] 서열 (622 아미노산):

[3471] > 메소텔린의sp|Q13421-3|MSLN_인간 동형체 OS=호모사피엔스 GN=MSLN

MALPTARPLLGSCGTPALGSLLFLLFSLGWVQPSRTLAGETGQEAAPLDGVLANPPNISS
LSPRQLLGFPCAEVSGLSTERVRELAVALAQKNVKLSTEQLRCLAHRLSEPPEDLDALPL
DLLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVDLLPRGAPERQRLLPAALACWGVRGSLLSEA
DVRALGGLACDLPGRFVAESAEVLLPRLVSCPGPLDQDQQEAARAALQGGGPPYGPPSTW
SVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSIPQGIVAAWRQRSSRDPSWRQPERTILRPRFRREVEKT
ACPSGKKAREIDESLIFYKKWELEACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQLDVLKHKLDELY
PQGYPESVIQHLGYLFLKMSPEDIRKWNVTSLETLKALLEVNKGHEMSPQVATLIDRFVK

[3472]

GRGQLDKDTLDTLTAFYPGYLCSLSPEELSSVPPSSIWAVRPQDLDTCDPRQLDVLYPKA
RLAFQNMNGSEYFVKIQSFLGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQ
KLLGPHVEGLKAEERHRPVRDWILRQRQDDLDTLGLGLQGGIPNGYLVLDLSMQEALSGT
PCLLGPGPVLTVLALLLASTLA

[3473]

[3474] 메소텔린은 아미노산 296-598에 의해 인코딩된다. 아미노산 37-286은 "거핵구 세포 강화 인자"를 코딩한다. 메소텔린은 GPI 앵커에 의해 세포막에서 고정되고 세포외로 국한된다.

[3475] (3) 카보안하이드라제 IX (SwissProt 참조 Q16790)

[3476] 서열 (459 아미노산):

[3477] >sp|Q16790|CAH9_인간 탄산탈수소효소 9 OS=호모사피엔스 GN=CA9 PE=1 SV=2

MAPLCPSPWLPLLIPAPAPGLTVQLLLSLLLLVPVHPQRLPRMQEDSPLGGGSSGEDDPL
GEEDLPSEEDSPREEDPPGEEDLPGEEDLPGEEDLPEVKPKSEEEGSLKLEDLPTVEAPG
DPQEPQNNAHRDKEGDDQSHWRYGGDPPWPRVSPACAGRFQSPVDIRPQLAAFCPALRPL
ELLGFQLPPLPELRLRNNGHSVQLTLPPGLEMALGPGREYRALQLHLHWGAAGRPGSEHT
VEGHRFPAEIHVVHLSTAFARVDEALGRPGGLAVLAAFLEEGPEENSAYEQLLSRLEEIA
EEGSETQVPGLDISALLPSDFSRYFQYEGSLTTPPCAQGVIWTVFNQTVMLSAKQLHTLS
DTLWGPGDSRLQLNFRATQPLNGRVIEASFPAGVDSSPRAAEPVQLNSCLAAGDILALVF
GLLFAVTSVAFLVQMRRQHRRGTKGGVSYRPAEVAETGA

[3478]

[3479] 세포외 도메인은 밑줄 친 것으로 표시된다.

[3480] (4) C4.4a (NCBI 참조 서열 NP_055215.2; 동의어 LYPD3)

[3481] 서열 (346 아미노산):

[3482] >gi|93004088|ref|NP_055215.2| ly6/PLAUR 도메인-함유 단백질 3 전구체 [호모사피엔스]

MDPARKAGAQAMIWTAGWLLLLLLRGGAQALECYSCVQKADDGCSPNKMKTVKCAPGVDVCTEAVG
AVETIHGQFSLAVRGCGSGLPGKNDRGLDLHGLLAFIQLQQCAQDRCNAKLNLTSRALDPAGNESA
YPPNGVECYSCVGLSREACQGTSPPVVSCYNASDHVYKGCFDGNVTLTAANVTVSLPVRGCVQDEF
CTRDGVTGPGFTLSGSCCQGSRCNSDLRNKTYFSPRIPPLVRLPPPEPTTVASTTSVTTSTSAPVR
PTSTTKPMPAPTSQTPRQGVEHEASRDEEPRLTGGAAGHQDRSNSGQYPAKGGPQQPHNKGCVAPT
[3483] AGLAALLLAVAAGVLL

[3484] 성숙한, 세포외 도메인은 밑줄로 쳐서 표시한다 (서열번호:1).

[3485] (5) CD52 (NCBI 참조 서열 NP_001794.2)

[3486] >gi|68342030|ref|NP_001794.2| 캄파쓰-1 항원 전구체 [호모사피엔스]

[3487] MKRFLFLLLTISLLVMVQIQTGLSGQNDTSQTSSPSASSNISGGIFLFFVANAIIHLFCFS

[3488] (6) Her2 (NCBI 참조 서열 NP_004439.2)

[3489] >gi|54792096|ref|NP_004439.2| 수용체 티로신-단백질 키나아제 erbB-2 동형체 a [호모사피엔스]

MELAALCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGTDMKLRLPASPETHLDMLRHLYQGCQVVQGNLELTYLP
TNASLSFLQDIQEVQGYVLIAHNQVRQVPLQRLRIVRGTQLFEDNYALAVLDNGDPLNNTTPVTGA
[3490] SPGGLRELQLRSLTEILKGGVLIQRNPQLCYQDTILWKDIFHKNNQLALTLIDTNRSRACHPCSPM

CKGSRCWGESSEDCQSLTRTVCAGGCARCKGPLPTDCCHEQCAAGCTGPKHSDCLACLHFNHSGIC
ELHCPALVTYNTDTFESMPNPEGRYTFGASCVTACPYNYLSTDVGSCTLVCPLHNQEVTAEDGTQR
CEKCSKPCARVCYGLGMEHLREVRAVTSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPESFDGDPASNTAPLQPEQ
LQVFETLEEITGYLYISAWPDSLPDLSVFQNLQVIRGRILHNGAYSLTLQGLGISWLGLRSLRELG
SGLALIHHNTHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALLHTANRPEDECVGEGLACHQLCARGHCWGPGPTQC
VNCSQFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNARHCLPCHPECQPQNGSVTCFGPEADQCVACAHYKDPP
FCVARCPSGVKPDLSYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDKGCPAEQRASPLTSIISAVVG
ILLVVVLGVVFGILIKRRQQKIRKYTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVL
GSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTS
TVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRGRLGSQDLLNWCMQIAKGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNH
VKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYD
GIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQ
NEDLGPASPLDSTFYRSLLEDDDMGDLVDAEEYLVPQQGFFCPDPAPGAGGMVHHRHRSSSTRSGG
GDLTLGLEPSEEEAPRSPLAPSEGAGSDVFDGDLGMGAAKGLQSLPTHDPSPLQRYSEDPTVPLPS
ETDGYVAPLTCSPQPEYVNQPDVRPQPPSPREGPLPAARPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFG
GAVENPEYLTPQGGAAPQPHPPPAFSPAFDNLYYWDQDPPERGAPPSTFKGTPTAENPEYLGLDVP
[3491] V

[3492] (7) CD20 (NCBI 참조 서열 NP_068769.2)

[3493] >gi|23110987|ref|NP_068769.2| B-림프구 항원 CD20 [호모사피엔스]

MTTPRNSVNGTFPAEPMKGPIAMQSGPKPLFRRMSSLVGPTQSFFMRESKTLGAVQIMNGLFHIAL
GGLLMIPAGIYAPICVTVWYPLWGGIMYIISGSLLAATEKNSRKCLVKGKMIMNSLSLFAAISGMI
LSIMDILNIKISHFLKMESLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSEKNSPSTQYCYSIQSLFLGILSVML
IFAFFQELVIAGIVENEWKRTCSRPKSNIVLLSAEEKKEQTIEIKEEVVGLTETSSQPKNEEDIEI
[3494] IPIQEEEEEETETNFPEPPQDQESSPIENDSSP

[3495] (8) 림프구-활성화 항원 CD30 (SwissProt ID P28908)

[3496] >gi|68348711|ref|NP_001234.2| 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 8 동형체 1 전구체 [호모사피엔스]

MRVLLAALGLLFLGALRAFPQDRPFEDTCHGNPSHYYDKAVRRCCYRCPMGLFPTQQCPQRPTDCR
KQCEPDYYLDEADRCTACVTCSRDDLVEKTPCAWNSSRVCECRPGMFCSTSAVNSCARCFFHSVCP
AGMIVKFPGTAQKNTVCEPASPGVSPACASPENCKEPSSGTIPQAKPTPVSPATSSASTMPVRGGT
RLAQEAASKLTRAPDSPSSVGRPSSDPGLSPTQPCPEGSGDCRKQCEPDYYLDEAGRCTACVSCSR
DDLVEKTPCAWNSSRTCECRPGMICATSATNSRARCVPYPICAAETVTKPQDMAEKDTTFEAPPLG
TQPDCNPTPENGEAPASTSPTQSLLVDSQASKTLPIPTSAPVALSSTGKPVLDAGPVLFWVILVLV
VVVGSSAFLLCHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERG
LMSQPLMETCHSVGAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVG
TVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASG
[3497] K

[3498] (9) 림프구 접합 부착 CD22 (SwissProt ID P20273)

[3499] >gi|157168355|ref|NP_001762.2| B-세포 수용체 CD22 동형체 1 전구체 [호모사피엔스]

[3500]
MHLLGPWLLLLVLEYLAFSDSSKWVFEHPETLYAWEGACVWIPCTYRALDGDLESFILFHNPEYNK
NTSKFDGTRLYESTKDGKVPSEQKRVQFLGDKNKNCTLSIHPVHLNDSGQLGLRMESKTEKWMERI
HLNVSERPFPPHIQLPPEIQESQEVTLTCLLNFSCYGYPIQLQWLLEGVPMRQAAVTSTSLTIKSV
FTRSELKFSPQWSHHGKIVTCQLQDADGKFLSNDTVQLNVKHTPKLEIKVTPSDAIVREGDSVTMT
CEVSSSNPEYTTVSWLKDGTSLKKQNTFTLNLREVTKDQSGKYCCQVSNDVGPGRSEEVFLQVQYA
PEPSTVQILHSPAVEGSQVEFLCMSLANPLPTNYTWYHNGKEMQGRTEEKVHIPKILPWHAGTYSC
VAENILGTGQRGPGAELDVQYPPKKVTTVIQNPMPIREGDTVTLSCNYNSSNPSVTRYEWKPHGAW
EEPSLGVLKIQNVGWDNTTIACAACNSWCSWASPVALNVQYAPRDVRVRKIKPLSEIHSGNSVSLQ
CDFSSSHPKEVQFFWEKNGRLLGKESQLNFDSISPEDAGSYSCWVNNSIGQTASKAWTLEVLYAPR
RLRVSMSPGDQVMEGKSATLTCESDANPPVSHYTWFDWNNQSLPYHSQKLRLEPVKVQHSGAYWCQ

[3501]
GTNSVGKGRSPLSTLTVYYSPETIGRRVAVGLGSCLAILILAICGLKLQRRWKRTQSQQGLQENSS
GQSFFVRNKKVRRAPLSEGPHSLGCYNPMMEDGISYTTLRFPEMNIPRTGDAESSEMQRPPPDCDD
TVTYSALHKRQVGDYENVIPDFPEDEGIHYSELIQFGVGERPQAQENVDYVILKH

[3502] (10) 골수 세포 표면 항원 CD33 (SwissProt ID P20138)

[3503] >gi|130979981|ref|NP_001763.3| 골수 세포 표면 항원 CD33 동형체 1 전구체 [호모사피엔스]

[3504]
MPLLLLLPLLWAGALAMDPNFWLQVQESVTVQEGLCVLVPCTFFHPIPYYDKNSPVHGYWFREGAI
ISRDSPVATNKLDQEVQEETQGRFRLLGDPSRNNCSLSIVDARRRDNGSYFFRMERGSTKYSYKSP
QLSVHVTDLTHRPKILIPGTLEPGHSKNLTCSVSWACEQGTPPIFSWLSAAPTSLGPRTTHSSVLI
ITPRPQDHGTNLTCQVKFAGAGVTTERTIQLNVTYVPQNPTTGIFPGDGSGKQETRAGVVHGAIGG
AGVTALLALCLCLIFFIVKTHRRKAARTAVGRNDTHPTTGSASPKHQKKSKLHGPTETSSCSGAAP
TVEMDEELHYASLNFHGMNPSKDTSTEYSEVRTQ

[3505] (11) 막통과 당단백질 NMB (SwissProt ID Q14956)

[3506] >gi|52694752|ref|NP_001005340.1| 막통과 당단백질 NMB 동형체 a 전구체 [호모사피엔스]

[3507]
MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD
MRWKNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYV
YNWTAWSEDSDGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNT
ANVTLGPQLMEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTDQIPVFVTMFQKNDRNSSDETFLKDLPIMFD
VLIHDPSHFLNYSTINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLTVKAAAPGPCPPPPPPP
RPSKPTPSLATTLKSYDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIIQMT
DVLMPVPWPESSLIDFVVTCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSG
TYCVNLTLGDDTSLALTSTLISVPDRDPASPLRMANSALISVGCLAIFVTVISLLVYKKHKEYNPI
ENSPGNVVRSKGLSVFLNRAKAVFFPGNQEKDPLLKNQEFKGVS

[3508] (12) 접합 부착 CD56 (SwissProt ID P13591)

[3509] >gi|94420689|ref|NP_000606.3| 신경 세포 접합 부착 1 동형체 1 [호모사피엔스]

[3510]
MLQTKDLIWTLFFLGTAVSLQVDIVPSQGEISVGESKFFLCQVAGDAKDKDISWFSPNGEKLTPNQ
QRISVVWNDDSSSTLTIYNANIDDAGIYKCVVTGEDGSESEATVNVKIFQKLMFKNAPTPQEFREG
EDAVIVCDVVSSLPPTIIWKHKGRDVILKKDVRFIVLSNNYLQIRGIKKTDEGTYRCEGRILARGE
INFKDIQVIVNVPPTIQARQNIVNATANLGQSVTLVCDAEGFPEPTMSWTKDGEQIEQEEDDEKYI
FSDDSSQLTIKKVDKNDEAEYICIAENKAGEQDATIHLKVFAKPKITYVENQTAMELEEQVTLTCE
ASGDPIPSITWRTSTRNISSEEKTLDGHMVVRSHARVSSLTLKSIQYTDAGEYICTASNTIGQDSQ
SMYLEVQYAPKLQGPVAVYTWEGN
QVNITCEVFAYPSATISWFRDGQLLPSSNYSNIKIYNTPSASYLEVTPDSENDFGNYNCTAVNRIG
QESLEFILVQADTPSSPSIDQVEPYSSTAQVQFDEPEATGGVPILKYKAEWRAVGEEVWHSKWYDA
KEASMEGIVTIVGLKPETTYAVRLAALNGKGLGEISAASEFKTQPVQGEPSAPKLEGQMGEDGNSI
KVNLIKQDDGGSPIRHYLVRYRALSSEWKPEIRLPSGSDHVMLKSLDWNAEYEVYVVAENQQGKSK
AAHFVFRTSAQPTAIPANGSPTSGLSTGAIVGILIVIFVLLLVVVDITCYFLNKCGLFMCIAVNLC
GKAGPGAKGKDMEEGKAAFSKDESKEPIVEVRTEEERTPNHDGGKHTEPNETTPLTEPEKGPVEAK
PECQETETKPAPAEVKTVPNDATQTKENESKA

[3511] (13) 표면 분자 CD70 (SwissProt ID P32970)

[3512] >gi|4507605|ref|NP_001243.1| CD70 항원 [호모사피엔스]

MPEEGSGCSVRRRPYGCVLRAALVPLVAGLVICLVVCIQRFAQAQQQLPLESLGWDVAELQLNHTG
PQQDPRLYWQGGPALGRSFLHGPELDKGQLRIHRDGIYMVHIQVTLAICSSTTASRHHPTTLAVGI
[3513] CSPASRSISLLRLSFHQGCTIASQRLTPLARGDTLCTNLTGTLLPSRNTDETFFGVQWVRP

[3514] (14) 표면 분자 CD74 (SwissProt ID P04233)

[3515] >gi|10835071|ref|NP_004346.1| HLA 클래스 II 조직적합성 항원 감마 사슬 동형체 b [호모사피엔스]

MHRRRSRSCREDQKPVMDDQRDLISNNEQLPMLGRRPGAPESKCSRGALYTGFSILVTLLLAGQAT
TAYFLYQQQGRLDKLTVTSQNLQLENLRMKLPKPPKPVSKMRMATPLLMQALPMGALPQGPMQNAT
KYGNMTEDHVMHLLQNADPLKVYPPLKGSFPENLRHLKNTMETIDWKVFESWMHHWLLFEMSRHSL
[3516] EQKPTDAPPKESLELEDPSSGLGVTKQDLGPVPM

[3517] (15) B-림프구 항원 CD19 (SwissProt ID P15391)

[3518] >gi|296010921|ref|NP_001171569.1| B-림프구 항원 CD19 동형체 1 전구체 [호모사피엔스]

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSL
GLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGL
GCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQDLTMAPGSTLWL
SCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRG
NLTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKVSAVTLAYLIFCLCSLVGILHLQRALVLRRKRKRMTDPT
RRFFKVTPPPGSGPQNQYGNVLSLPTPTSGLGRAQRWAAGLGGTAPSYGNPSSDVQADGALGSRSP
PGVGPEEEEGEGYEEPDSEEDSEFYENDSNLGQDQLSQDGSGYENPEDEPLGPEDEDSFSNAESYE
NEDEELTQPVARTMDFLSPHGSAWDPSREATSLAGSQSYEDMRGILYAAPQLRSIRGQPGPNHEED
[3519] ADSYENMDNPDGPDPAWGGGGRMGTWSTR

[3520] (16) 표면 단백질 뮤신-1 (SwissProt ID P15941)

[3521] >gi|65301117|ref|NP_002447.4| 뮤신-1 동형체 1 전구체 [호모사피엔스]

MTPGTQSPFFLLLLLTVLTVVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNALSTGVSFFFLSFH
ISNLQFNSSLEDPSTDYYQELQRDISEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINV
HDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGAGVPGWGIALLVLVCVLVALAIVYLIA
LAVCQCRRKNYGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSTDRSPYEKVSAGNGGSSLSYTNP
[3522] AVAATSANL

[3523] (17) 표면 단백질 CD138 (SwissProt ID P18827)

[3524] >gi|29568086|ref|NP_002988.3| syn데칸-1 전구체 [호모사피엔스]

MRRAALWLWLCALALSLQPALPQIVATNLPPEDQDGSGDDSDNFSGSGAGALQDITLSQQTPSTWK
DTQLLTAIPTSPEPTGLEATAASTSTLPAGEGPKEGEAVVLPEVEPGLTAREQEATPRPRETTQLP
TTHQASTTTATTAQEPATSHPHRDMQPGHHETSTPAGPSQADLHTPHTEDGGPSATERAAEDGASS
QLPAAEGSGEQDFTFETSGENTAVVAVEPDRRNQSPVDQGATGASQGLLDRKEVLGGVIAGGLVGL
[3525] IFAVCLVGFMLYRMKKKDEGSYSLEEPKQANGGAYQKPTKQEEFYA

[3526] (18) 인테그린 알파V (유전자은행 승인 번호: NP_002201.1)

[3527] >gi|4504763|ref|NP_002201.1| 인테그린 알파-V 동형체 1 전구체 [호모사피엔스]

MAFPPRRRLRLGPRGLPLLLSGLLLPLCRAFNLDVDSPAEYSGPEGSYFGFAVDFFVPSASSRMFL
LVGAPKANTTQPGIVEGGQVLKCDWSSTRRCQPIEFDATGNRDYAKDDPLEFKSHQWFGASVRSKQ
DKILACAPLYHWRTEMKQEREPVGTCFLQDGTKTVEYAPCRSQDIDADGQGFCQGGFSIDFTKADR
VLLGGPGSFYWQGQLISDQVAEIVSKYDPNVYSIKYNNQLATRTAQAIFDDSYLGYSVAVGDFNGD
GIDDFVSGVPRAARTLGMVYIYDGKNMSSLYNFTGEQMAAYFGFSVAATDINGDDYADVFIGAPLF
MDRGSDGKLQEVGQVSVSLQRASGDFQTTKLNGFEVFARFGSAIAPLGDLDQDGFNDIAIAAPYGG
EDKKGIVYIFNGRSTGLNAVPSQILEGQWAARSMPPSFGYSMKGATDIDKNGYPDLIVGAFGVDRA
ILYRARPVITVNAGLEVYPSILNQDNKTCSLPGTALKVSCFNVRFCLKADGKGVLPRKLNFQVELL
[3528] LDKLKQKGAIRRALFLYSRSPSHSKNMTISRGGLMQCEELIAYLRDESEFRDKLTPITIFMEYRLD

YRTAADTTGLQPILNQFTPANISRQAHILLDCGEDNVCKPKLEVSVDSDQKKIYIGDDNPLTLIVK
AQNQGEGAYEAELIVSIPLQADFIGVVRNNEALARLSCAFKTENQTRQVVCDLGNPMKAGTQLLAG
LRFSVHQQSEMDTSVKFDLQIQSSNLFDKVSPVVSHKVDLAVLAAVEIRGVSSPDHIFLPIPNWEH
KENPETEEDVGPVVQHIYELRNNGPSSFSKAMLHLQWPYKYNNNTLLYILHYDIDGPMNCTSDMEI
NPLRIKISSLQTTEKNDTVAGQGERDHLITKRDLALSEGDIHTLGCGVAQCLKIVCQVGRLDRGKS
AILYVKSLLWTETFMNKENQNHSYSLKSSASFNVIEFPYKNLPIEDITNSTLVTTNVTWGIQPAPM
PVPVWVIILAVLAGLLLLAVLVFVMYRMGFFKRVRPPQEEQEREQLQPHENGEGNSET

[3529]

[3530] (19) 기형암종-유래 성장 인자 1 단백질 TDGF1 (유전자은행 승인 번호: NP_003203.1)

[3531] >gi|4507425|ref|NP_003203.1| 기형암종-유래 성장 인자 1 동형체 1 전구체 [호모사피엔스]

MDCRKMARFSYSVIWIMAISKVFELGLVAGLGHQEFARPSRGYLAFRDDSIWPQEEPAIRPRSSQR
VPPMGIQHSKELNRTCCLNGGTCMLGSFCACPPSFYGRNCEHDVRKENCGSVPHDTWLPKKCSLCK
CWHGQLRCFPQAFLPGCDGLVMDEHLVASRTPELPPSARTTTFMLVGICLSIQSYY

[3532]

[3533] (20) 전립선-특이적 막 항원 PSMA (Swiss Prot ID: Q04609)

[3534] >gi|4758398|ref|NP_004467.1| 글루타메이트 카복시펩티다제 2 동형체 1 [호모사피엔스]

MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFGWFIKSSNEATNITPKHNMKAFLDELK
AENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYDVLLSYPNKTHPNYISIIN
EDGNEIFNTSLFEPPPPGYENVSDIVPPFSAFSPQGMPEGDLVYVNYARTEDFFKLERDMKINCSG
KIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAPGVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILNLNGA
GDPLTPGYPANEYAYRRGIAEAVGLPSIPVHPIGYYDAQKLLEKMGGSAPPDSSWRGSLKVPYNVG
PGFTGNFSTQKVKMHIHSTNEVTRIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQSGAAVVH
EIVRSFGTLKKEGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINADSSIEGNYTL
RVDCTPLMYSLVHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGSGNDFEVFFQRL
GIASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVFELANSIVLP
FDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVSFDSLFSAVKNFTEIASKFSERLQDFDKSNPIV
LRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYAGESFPGIYDALFDIESKVDPSKAWG
EVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVA

[3535]

[3536] (21) 티로신 단백질 키나아제 EPHA2 (Swiss Prot ID: P29317)

[3537] >gi|32967311|ref|NP_004422.2| 에프린 유형-A 수용체 2 전구체 [호모사피엔스]

MELQAARACFALLWGCALAAAAAAQGKEVVLLDFAAAGGELGWLTHPYGKGWDLMQNIMNDMPIYM
YSVCNVMSGDQDNWLRTNWVYRGEAERIFIELKFTVRDCNSFPGGASSCKETFNLYYAESDLDYGT
NFQKRLFTKIDTIAPDEITVSSDFEARHVKLNVEERSVGPLTRKGFYLAFQDIGACVALLSVRVYY
KKCPELLQGLAHFPETIAGSDAPSLATVAGTCVDHAVVPPGGEEPRMHCAVDGEWLVPIGQCLCQA
GYEKVEDACQACSPGFFKFEASESPCLECPEHTLPSPEGATSCECEEGFFRAPQDPASMPCTRPPS
APHYLTAVGMGAKVELRWTPPQDSGGREDIVYSVTCEQCWPESGECGPCEASVRYSEPPHGLTRTS
VTVSDLEPHMNYTFTVEARNGVSGLVTSRSFRTASVSINQTEPPKVRLEGRSTTSLSVSWSIPPPQ
QSRVWKYEVTYRKKGDSNSYNVRRTEGFSVTLDDLAPDTTYLVQVQALTQEGQGAGSKVHEFQTLS
PEGSGNLAVIGGVAVGVVLLLVLAGVGFFIHRRRKNQRARQSPEDVYFSKSEQLKPLKTYVDPHTY
EDPNQAVLKFTTEIHPSCVTRQKVIGAGEFGEVYKGMLKTSSGKKEVPVAIKTLKAGYTEKQRVDF
LGEAGIMGQFSHHNIIRLEGVISKYKPMMIITEYMENGALDKFLREKDGEFSVLQLVGMLRGIAAG
MKYLANMNYVHRDLAARNILVNSNLVCKVSDFGLSRVLEDDPEATYTTSGGKIPIRWTAPEAISYR
KFTSASDVWSFGIVMWEVMTYGERPYWELSNHEVMKAINDGFRLPTPMDCPSAIYQLMMQCWQQER
ARRPKFADIVSILDKLIRAPDSLKTLADFDPRVSIRLPSTSGSEGVPFRTVSEWLESIKMQQYTEH
FMAAGYTAIEKVVQMTNDDIKRIGVRLPGHQKRIAYSLLGLKDQVNTVGIPI

[3538]

[3539] (22) 표면 단백질 SLC44A4 (유전자은행 승인 번호: NP_001171515)

[3540] >gi|295849282|ref|NP_001171515.1| 콜린 수송체-유사 단백질 4 동형체 2 [호모사피엔스]

MGGKQRDEDDEAYGKPVKYDPSFRGPIKNRSCTDVICCVLFLLFILGYIVVGIVAWLYGDPRQVLY
PRNSTGAYCGMGENKDKPYLLYFNIFSCILSSNIISVAENGLQCPTPQTVITSLQQELCPSFLLPS
APALGRCFPWTNVTPPALPGITNDTTIQQGISGLIDSLNARDISVKIFEDFAQSWYWILVALGVAL
VLSLLFILLLRLVAGPLVLVLILGVLGVLAYGIYYCWEEYRVLRDKGASISQLGFTTNLSAYQSVQ
ETWLAALIVLAVLEAILLLMLIFLRQRIRIAIALLKEASKAVGQMMSTMFYPLVTFVLLLICIAYW
AMTALYLATSGQPQYVLWASNISSPGCEKVPINTSCNPTAHLVNSSCPGLMCVFQGYSSKGLIQRS
VFNLQIYGVLGLFWTLNWVLALGQCVLAGAFASFYWAFHKPQDIPTFPLISAFIRTLRYHTGSLAF
GALILTLVQIARVILEYIDHKLRGVQNPVARCIMCCFKCCLWCLEKFIKFLNRNAYIMIAIYGKNF
CVSAKNAFMLLMRNIVRVVVLDKVTDLLLFFGKLLVVGGVGVLSFFFFSGRIPGLGKDFKSPHLNY
YWLPIMTSILGAYVIASGFFSVFGMCVDTLFLCFLEDLERNNGSLDRPYYMSKSLLKILGKKNEAP
PDNKKRKK

[3541]

[3542] (23) 표면 단백질 BMPR1B (SwissProt: O00238)

[3543] (24) 수송 단백질 SLC7A5 (SwissProt: Q01650)

[3544] (25) 상피 전립선 항원 STEAP1 (SwissProt: Q9UHE8)

[3545] (26) 난소 암종 항원 MUC16 (SwissProt: Q8WXI7)

[3546] (27) 수송 단백질 SLC34A2 (SwissProt: O95436)

[3547] (28) 표면 단백질 SEMA5b (SwissProt: Q9P283)

[3548] (29) 표면 단백질 LYPD1 (SwissProt: Q8N2G4)

[3549] (30) 엔도텔린 수용체 유형 B EDNRB (SwissProt: P24530)

[3550] (31) 링 핑커 단백질 RNF43 (SwissProt: Q68DV7)

[3551] (32) 전립선 암종-연관된 단백질 STEAP2 (SwissProt: Q8NFT2)

[3552] (33) 양이온 통로 TRPM4 (SwissProt: Q8TD43)

[3553] (34) 보체 수용체 CD21 (SwissProt: P20023)

[3554] (35) B-세포 항원 수용체 복합체-연관된 단백질 CD79b (SwissProt: P40259)

[3555] (36) 세포 부착 항원 CEACAM6 (SwissProt: P40199)

[3556] (37) 디펩티다제 DPEP1 (SwissProt: P16444)

[3557] (38) 인터루킨 수용체 IL20R알파 (SwissProt: Q9UHF4)

[3558] (39) 프로테오글리칸 BCAN (SwissProt: Q96GW7)

[3559] (40) 에프린 수용체 EPHB2 (SwissProt: P29323)

[3560] (41) 전립선 줄기세포-연관된 단백질 PSCA (유전자은행 승인 번호: NP_005663.2)

[3561] (42) 표면 단백질 LHFPL3 (SwissProt: Q86UP9)

[3562] (43) 수용체 단백질 TNFRSF13C (SwissProt: Q96RJ3)

[3563] (44) B-세포 항원 수용체 복합체-연관된 단백질 CD79a (SwissProt: P11912)

[3564] (45) 수용체 단백질 CXCR5 (SwissProt: P32302)

[3565] (46) 이온 통로 P2X5 (SwissProt: Q93086)

[3566] (47) 림프구 항원 CD180 (SwissProt: Q99467)

[3567] (48) 수용체 단백질 FCRL1 (SwissProt: Q96LA6)

[3568] (49) 수용체 단백질 FCRL5 (SwissProt: Q96RD9)

[3569] (50) MHC 클래스 II 분자 Ia 항원 HLA-DOB (유전자은행 승인 번호: NP_002111.1)

[3570] (51) T-세포 단백질 VTCN1 (SwissProt: Q7Z7D3).

[3571] 본 발명의 하나의 바람직한 요지에서 암 표적 분자는 암 표적 분자 (1) - (51)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[3572] 본 발명의 또 하나의 특히 바람직한 요지에서 결합제는 암 표적 분자 (1) - (51)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 세포외 암 표적 분자에 결합한다.

[3573] 본 발명의 또 하나의 특히 바람직한 요지에서 결합제는 암 표적 분자 (1) - (51)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 세포외 암 표적 분자에 특이적으로 결합한다.

[3574] 본 발명의 하나의 특히 바람직한 요지에서 암 표적 분자는 EGF 수용체 (NP_005219.2), 메소텔린 (Q13421-3), C4.4a (NP_055215.2) 및 카보안하이드라제 IX (CA IX; NP_001207.2), 더욱 특히 C4.4a (NP_055215.2)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[3575] 본 발명의 또 하나의 특히 바람직한 요지에서 결합제는 하기 EGF 수용체 (NP_005219.2), 메소텔린 (Q13421-3), C4.4a (NP_055215.2) 및 카보안하이드라제 IX (CA IX; Q16790)), 더욱 특히 C4.4a (NP_055215.2)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 세포외 암 표적 분자에 결합한다.

[3576] 본 발명의 또 하나의 특히 바람직한 요지에서 결합제는 EGF 수용체 (NP_005219.2), 메소텔린 (Q13421-3), C4.4a (NP_055215.2) 및 카보안하이드라제 IX (CA IX; Q16790)), 더욱 특히 C4.4a (NP_055215.2)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 세포외 암 표적 분자에 특이적으로 결합한다.

[3577] 하나의 바람직한 구현예에서 결합제는, 표적 세포 상의 그의 세포외 표적 분자에 결합한 후, 결합의 결과로서 표적 세포에 의해 내면화된다. 이것의 효과는, 면역콘주게이트 또는 ADC일 수 있는 결합제-약물 콘주게이트가, 표적 세포에 의해 취해진다는 것이다.

[3578] 일 구현예에서 결합제는 결합 단백질이다. 하나의 바람직한 구현예에서 결합제는 항체, 항원 결합 항체 단편, 다중특이적 항체 또는 항체 모방체이다.

[3579] 바람직한 항체 모방체는 어피바디, 아드넥틴, 안티칼린, DARPins, 아비머, 또는 나노바디이다. 바람직한 다중특이적 항체는 이중특이적 및 삼중특이적 항체이다.

[3580] 하나의 바람직한 구현예에서 결합제는 항체 또는 항원 결합 항체 단편, 더 바람직하게는 단리된 항체 또는 단리된 항원 결합 항체 단편이다.

[3581] 바람직한 항원 결합 항체 단편은 Fab, Fab', $F(ab')_2$ 및 Fv 단편, 디아바디, DAbs, 선형 항체 및 scFv이다. 특히 바람직한 것은 Fab, 디아바디 및 scFv이다.

[3582] 하나의 특히 바람직한 구현예에서 결합제는 항체. 특히 바람직한 것은 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 항체 단편이다. 추가 특히 바람직한 것은 인간, 인간화 또는 키메라 항체 또는 그의 항원 결합 항체 단편이다.

[3583] 암 표적 분자에 결합하는 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 공지된 공정, 예를 들면, 화학 합성 또는 재조합 발현을 사용하여 당해분야의 숙련가에 의해 제조될 수 있다. 암 표적 분자에 대한 결합제는 상업적으로 얻을 수 있거나 공지된 공정, 예를 들면, 화학 합성 또는 재조합 발현을 사용하여 당해분야의 숙련가에 의해 제조될 수 있다. 항체 또는 항원 결합 항체 단편을 제조하는 추가 공정은 WO 2007/070538에 기재되어 있다 (참고 페이지 22 "Antibodies"). 숙련가는, 공정 예컨대 파아지 디스클레이 라이브러리 (예를 들면 Morphosys HuCAL Gold)이 어떻게 편집되고 항체 또는 항원 결합 항체 단편를 발견하기 위해 사용될 수 있는 지를 안다 (참고 WO 2007/070538, 페이지 24 ff 및 페이지 70의 실시예 1, 페이지 72의 실시예 2). B-세포로부터 DNA 라이브러리를 사용하는 항체를 제조하는 추가 공정은 예를 들면 페이지 26에 기재되어 있다 (WO 2007/070538). 항체를 인간화하는 공정은 WO2007070538의 페이지 30-32 및 Queen, 등, Pros. Natl. Acad. Sci. USA 86:10029-10033, 1989 또는 WO 90/0786에서 상세히 기재되어 있다. 뿐만 아니라, 일반적으로 단백질 및 특히 항체의 제조합 발현의 공정은 숙련가에게 공지되어 있다 (참고, 예를 들면, Berger and Kimrnel (Guide to Molecular Cloning Techniques, Methods in Enzymology, Vol. 152, Academic Press, Inc.); Sambrook, et al., (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, (Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Cold Spring Harbor, N.Y.; 1989) Vol. 1-3); Current Protocols in Molecular Biolony, (F.M. Ausabel et al. [Eds.], Current Protocols, Green Publishing Associates, Inc./John Wiley & Sons, Inc.); Harlow et al., (MonocIonal Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press (19881, Paul [Ed.]);

Fundamental Immunology, (Lippincott Williams & Wilkins (1998)); and Harlow, et al., (Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1998)). 숙련가는 단백질/항체의 발현에 필요한 상응하는 벡터, 프로모터 및 신호 펩타이드를 알고 있다. 아주 흔한 공정은 WO 2007/070538의 페이지 41-45에 또한 기재되어 있다. IgG1 항체를 제조하는 공정은 예를 들면 WO 2007/070538의 페이지 74 ff의 실시예 6에 기재되어 있다. 그의 항원에 결합한 후 항체의 내면화의 결정을 허용하는 공정은 숙련가에게 공지되어 있고 기재된 예를 들면 WO 2007/070538의 페이지 80에 기재되어 있다. 숙련가는 상이한 표적 분자 특이성을 갖는 항체의 제조와 유사하게 카보안하이드라제 IX (Mn) 항체를 제조하기 위해 사용된 WO 2007/070538에 기재된 공정을 사용할 수 있다.

[3584] EGFR 항체

[3585] 암 표적 분자 EGFR에 결합하는 항체의 예는 세툭시맙 (INN 번호 7906), 파니투무맙 (INN 번호 8499) 및 니모투주맙 (INN 번호 8545)이다. 세툭시맙 (Drug Bank 승인 번호 DB00002)은 SP2/0 마우스 골수 세포에서 생산되고 ImClone Systems Inc/Merck KgaA/Bristol-Myers Squibb Co에 의해 판매되는 키메라 항-EGFR1 항체이다. 세툭시맙은 전이, EGFR 발현, 야생형 K-Ras 유전자를 갖는 결직장 암종의 치료를 위해 표시된다. 10^{-10}M의 친화도를 갖는다.

[3586] 서열:

[3587] 세툭시맙 경쇄 (카파):

[3588]
```
DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSG
SGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
```

[3589]
```
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC
```

[3590] 세툭시맙 중쇄:

[3591]
```
QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSR
LSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAP
SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
```

[3592] 파니투무맙 (INN 번호 8499) (Drug Bank 승인 번호 DB01269)은 인간 EGF 수용체 1에 특이적으로 결합하고 Abgenix/Amgen에 의해 판매되는 재조합 모노클로날 인간 IgG2 항체이다. 파니투무맙은 이식유전자 마우스 (XenoMouse)의 면역화로부터 유래한다. 이들 마우스는 인간 면역글로불린 (경쇄 및 중쇄)를 생산할 수 있다. EGFR에 대항하여 항체를 생산하는 특이적 B-세포 클론이 선택되었고 이 클론은 CHO 세포 (차이니즈 햄스터 난소 세포)로 불멸화되었다. 이들 세포는 100% 인간 항체의 생산에 이제 사용된다. 파니투무맙은 EGFR-발현, 전이 결직장 암종의 치료를 위해 표시되고, 상기 암종은 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸에 의한 화학치료적 처리에 내성이 있다. 10-11M의 친화도를 갖는다.

[3593] 서열:

[3594] 파니투무맙 경쇄 (카파):

[3595]
```
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSG
SGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC
```

[3596] 파니투무맙 중쇄:

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLK
SRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAP
CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQ
TYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI
EKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPML
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[3597]

[3598] 니모투주맙 (INN 번호 8545) (EP 00586002, EP 00712863)은 인간 EGF 수용체 1에 특이적으로 결합하고 YM BioScienecs Inc. (Mississauga Canada)에 의해 시판되는 인간화 모노클로날 IgG1 항체이다. 비-분비 NSO 세포 (포유동물 세포주)에서 생산된다. 니모투주맙은 두경부 종양, 매우 악성 별아교세포종 및 교모세포종 다중형태 (EU 및 US에서는 아님) 및 췌장 암종 (Orphan drug, EMA)의 치료를 위해 승인되었다. 10^{-8} M의 친화도를 갖는다.

[3599] EGFR 항체의 추가 구현예는 하기와 같다:

[3600] 잘루투무맙 / 2F8 / HuMax-EGFr, Genmab A/S (WO 02/100348, WO 2004/056847, INN 번호 8605)

[3601] 네시투무맙 / 11F8, ImClone / IMC-11F8, ImClone Systems Inc. [Eli Lilly & Co] (WO 2005/090407 (EP 01735348-A1, US 2007/0264253-A1, US 7,598,350, WO 2005/090407-A1), INN 번호 9083)

[3602] 마투주맙 / 항-EGFR MAb, Merck KGaA / 항-EGFR MAb, Takeda / EMD 72000 / EMD-6200 / EMD-72000 및 EMD-55900 / MAb 425 / 모노클로날 항체 425, Merck KGaA / Takeda (WO 92/15683, INN 번호 8103 (마투주맙))

[3603] RG-7160 / GA-201 / GA201 / R-7160 / R7160 / RG7160 / RO-4858696 / RO-5083945 / RO4858696 / RO5083945, Glycart Bioetchnology AG (Roche Holding AG) (WO 2010/112413-A1, WO 2010/115554)

[3604] GT-MAB 5.2-GEX / CetuGEX, Glycotope GmbH (WO 2008/028686-A2 (EP 01900750-A1, EP 01911766-A1, EP 02073842-A2, US 2010/0028947-A1)

[3605] ISU-101, Isu Abxis Inc (ISU CHEMICAL Co Ltd) / Scancell (WO 2008/004834-A1)

[3606] ABT-806 / mAb-806 / ch-806 / 항-EGFR monoc. antibody 806, Ludwig Institute for Cancer Research / Abbott / Life Science Pharmaceuticals (WO 02/092771, WO 2005/081854 및 WO 2009/023265)

[3607] SYM-004 (2개의 키메라 IgG1 항체 (992 및 1024)로 구성됨), Symphogen A/S (WO 2010/022736-A2)

[3608] MR1-1 /MR1-1KDEL, IVAX Corp (Teva Pharmaceutical Industries Ltd) (Duke University), (특허: WO2001/062931-A2)

[3609] 결실 돌연변이체에 대항하는 항체, EGFRvIII, Amgen/Abgenix (WO 2005/010151, US 7,628,986)

[3610] SC-100, Scancell Ltd (WO 01/088138-A1)

[3611] MDX-447 / EMD 82633 / BAB-447 / H 447 / MAb, EGFR, Medarex/Merck KgaA, Bristol-Myers Squibb (US) / Merck KGaA (DE) / Takeda (JP), (WO 91/05871, WO 92/15683)

[3612] 항-EGFR-Mab, Xencor (WO 2005/056606)

[3613] DXL-1218 / 항-EGFR 모노클로날 항체 (암), InNexus (InNexus Biotechnology Inc., Pharmaprojects PH048638)

[3614] 하나의 바람직한 구현예에서 항-EGFR 항체는 세툭시맙, 파니투무맙, 니모투주맙, 잘루투무맙, 네시투무맙, 마투주맙, RG-716, GT-MAB 5.2-GEX, ISU-101, ABT-806, SYM-004, MR1-1, SC-100, MDX-447, 및 DXL-1218로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[3615] 하나의 특히 바람직한 구현예에서 항-EGFR 항체는 세툭시맙, 파니투무맙, 니모투주맙, 잘루투무맙, 네시투무맙 및 마투주맙으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[3616] 숙련가는 서열 변화에 의해 상기 언급된 항체의 CDR 영역으로부터 추가 항체를 제조하기 위해 사용될 수 있는 공정을 알고 있고, 이들 추가 항체는 표적 분자에 대해 유사한 또는 더 나은 친화도 및/또는 특이성을 갖는다.

[3617] 추가 구현예에서, 항-EGFR 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 하기 항체 중의 하나의 경쇄의 3개의 CDR 영역 및 중쇄의 3개의 CDR 영역을 포함하는 항체 또는 항원 결합 항체 단편으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다: 세툭

시맙, 파니투무맙, 니모투주맙, 잘루투무맙, 네시투무맙, 마투주맙, RG-716, GT-MAB 5.2-GEX, ISU-101, ABT-806, SYM-004, MR1-1, SC-100, MDX-447, 및 DXL-1218.

[3618] 또 하나의 구현예에서 항-EGFR 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 하기 항체 중의 하나의 경쇄의 3개의 CDR 영역 및 중쇄의 3개의 CDR 영역을 포함하는 항체 또는 항원 결합 항체 단편으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다: 세툭시맙, 파니투무맙, 니모투주맙, 잘루투무맙, 네시투무맙, 마투주맙.

[3619] 카보안하이드라제 IX 항체

[3620] 암 표적 분자 카보안하이드라제 IX에 결합하는 항체의 예는 WO 2007/070538-A2 (예를 들면 청구항 1 내지 16)에 기재되어 있다.

[3621] 하나의 바람직한 구현예에서 항-카보안하이드라제 IX 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다: 항-카보안하이드라제 IX 항체 또는 항원 결합 항체 단편 3ee9 (WO 2007/070538-A2의 청구항 4 (a)), 3ef2 (WO2007/070538-A2의 청구항 4 (b)), 1e4 (WO 2007/070538-A2의 청구항 4 (c)), 3a4 (WO 2007/070538-A2의 청구항 4 (d)), 3ab4 (WO 2007/070538-A2의 청구항 4 (e)), 3ah10 (WO 2007/070538-A2의 청구항 4 (f)), 3bb2 (WO 2007/070538-A2의 청구항 4 (g)), 1aa1 (WO 2007/070538-A2의 청구항 4 (h)), 5a6 (WO 2007/070538-A2의 청구항 4 (i)) 및 5aa3 (WO 2007/070538-A2의 청구항 4 (j)).

[3622] 하나의 바람직한 구현예에서 항-카보안하이드라제 IX 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:

[3623] 항체 3ee9의 경쇄의 3개의 CDR 영역의 서열 및 중쇄의 3개의 CDR 영역의 서열을 포함하는 항-카보안하이드라제 IX 항체 또는 그의 항원 결합 항체 단편 (WO 2007/070538-A2로부터),

[3624] 항체 3ef2의 경쇄의 3개의 CDR 영역의 서열 및 중쇄의 3개의 CDR 영역의 서열을 포함하는 항-카보안하이드라제 IX 항체 또는 그의 항원 결합 항체 단편 (WO 2007/070538-A2로부터),

[3625] 항체 1e4의 경쇄의 3개의 CDR 영역의 서열 및 중쇄의 3개의 CDR 영역의 서열을 포함하는 항-카보안하이드라제 IX 항체 또는 그의 항원 결합 항체 단편 (WO 2007/070538-A2로부터),

[3626] 항체 3a4의 경쇄의 3개의 CDR 영역의 서열 및 중쇄의 3개의 CDR 영역의 서열을 포함하는 항-카보안하이드라제 IX 항체 또는 그의 항원 결합 항체 단편 (WO 2007/070538-A2로부터),

[3627] 항체 3ab4의 경쇄의 3개의 CDR 영역의 서열 및 중쇄의 3개의 CDR 영역의 서열을 포함하는 항-카보안하이드라제 IX 항체 또는 그의 항원 결합 항체 단편 (WO 2007/070538-A2로부터),

[3628] 항체 3ah10의 경쇄의 3개의 CDR 영역의 서열 및 중쇄의 3개의 CDR 영역의 서열을 포함하는 항-카보안하이드라제 IX 항체 또는 그의 항원 결합 항체 단편 (WO 2007/070538-A2로부터),

[3629] 항체 3bb2의 경쇄의 3개의 CDR 영역의 서열 및 중쇄의 3개의 CDR 영역의 서열을 포함하는 항-카보안하이드라제 IX 항체 또는 그의 항원 결합 항체 단편 (WO 2007/070538-A2로부터),

[3630] 항체 1aa1의 경쇄의 3개의 CDR 영역의 서열 및 중쇄의 3개의 CDR 영역의 서열을 포함하는 항-카보안하이드라제 IX 항체 또는 그의 항원 결합 항체 단편 (WO 2007/070538-A2로부터),

[3631] 항체 5a6의 경쇄의 3개의 CDR 영역의 서열 및 중쇄의 3개의 CDR 영역의 서열을 포함하는 항-카보안하이드라제 IX 항체 또는 그의 항원 결합 항체 단편 (WO 2007/070538-A2로부터), 및

[3632] 항체 5aa3의 경쇄의 3개의 CDR 영역의 서열 및 중쇄의 3개의 CDR 영역의 서열을 포함하는 항-카보안하이드라제 IX 항체 또는 그의 항원 결합 항체 단편 (WO 2007/070538-A2로부터).

[3633] CDR 영역의 본 명세서에 표시된 서열은 도 2a - 2c에 개시되어 있다 (WO 2007/070538-A2의 페이지 128-130).

[3634] 하나의 바람직한 구현예에서 항-카보안하이드라제 IX 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:

[3635] 항체 3ee9의 가변 경쇄 및 가변 중쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편 (WO 2007/070538-A2, 페이지 137의 도 4b),

[3636] 항체 3ef2의 가변 경쇄 및 가변 중쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편 (WO 2007/070538-A2, 페이지 138의 도 4c 및 페이지 137의 도 4b),

[3637] 항체 1e4의 가변 경쇄 및 가변 중쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편 (WO 2007/070538-A2, 페이지 136의 도 4a),

[3638] 항체 3a4의 가변 경쇄 및 가변 중쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편 (WO 2007/070538-A2, 페이지 136의 도 4a),

[3639] 항체 3ab4의 가변 경쇄 및 가변 중쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편 (WO 2007/070538-A2, 페이지 136의 도 4a),

[3640] 항체 3ah10의 가변 경쇄 및 가변 중쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편 (WO 2007/070538-A2, 페이지 136의 도 4a),

[3641] 항체 3bb2의 가변 경쇄 및 가변 중쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편 (WO 2007/070538-A2, 페이지 137의 도 4b),

[3642] 항체 1aa1의 가변 경쇄 및 가변 중쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편 (WO 2007/070538-A2, 페이지 136의 도 4a),

[3643] 항체 5a6의 가변 경쇄 및 가변 중쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편 (WO 2007/070538-A2, 페이지 137의 도 4b), 및

[3644] 항체 5aa3의 가변 경쇄 및 가변 중쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편 (WO 2007/070538-A2, 페이지 137의 도 4b).

[3645] 하나의 특히 바람직한 구현예에서 항-카보안하이드라제 IX 항체는 항체 3ee9이다 (WO 2007/070538-A2).

[3646] 하나의 특히 바람직한 구현예에서 항-카보안하이드라제 IX 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 하기를 포함한다: 항체 3ee9의 가변 중쇄의 CDR 영역의 아미노산 서열 (VH3-CDR1: GFTFSSYGMS; VH3-CDR2: GISSLGSTTYYADSVKG; VH3-CDR3: TGSPGTFMHGDH, 참고 도 2a, 페이지 128, WO2007070538-A2) 및 항체 3ee9의 가변 중쇄의 CDR 영역의 아미노산 서열 (VLk1-CDR1: RASQDINNYLS; VLk1-CDR2: YGASNLQS; VLk1-CDR3: QQYYGRPT, 참고 도 2b, 페이지 129, WO 2007/070538-A2).

[3647] 하나의 특히 바람직한 구현예에서 항-카보안하이드라제 IX 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 하기를 포함한다: 항체 3ee9의 아미노산 가변 중쇄의 서열

[3648] (VH3:ELVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSGISSLGSTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCART GSPGTFMHGDHWGQGTLVTVSS, 참고 도 4b, 페이지 137, WO 2007070538-A2) 및 항체 3ee9의 가변 경쇄의 아미노산 서열

[3649] (VLk1:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRaSQDINNYLSWYQQKPGKAPKLLIYGASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYYGRPT TFGQGTKVEIKRT, 참고 도 4b, 페이지 137, WO 2007070538-A2).

[3650] 하나의 바람직한 구현예에서 항-카보안하이드라제 IX 항체 3ee9는 IgG 항체이다.

[3651] 하나의 특히 바람직한 구현예에서 항-카보안하이드라제 IX 항체 3ee9는 IgG1 항체 (3ee9-IgG1)이고,

[3652] 여기서 상기 중쇄의 아미노산 서열은 하기 서열을 포함한다:

[3653] QVELVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSGISSLGSTTYYADSVKG
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTGSPGTFMHGDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[3654] 경쇄의 아미노산 서열은 하기 서열을 포함한다:

[3655] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINNYLSWYQQKPGKAPKLLIYGASNLQSGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYYGRPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC

[3656] 항-카보안하이드라제 IX 항체 3ee9-IgG1:

[3657] 본 발명의 추가 측면은 항-카보안하이드라제 IX 항체 3ee9-IgG1의 제공이다.

[3658] C4.4a 항체:

[3659] 본 발명에 따라 특히 바람직한 결합제는 항-C4.4a 항체, 더욱 특히 인간 또는 인간화 항-C4.4a 항체이다. 항체는 바람직하게는 적어도 10^{-7} M (Kd 값으로서; 환언하면 바람직하게는 10^{-7} M보다 더 작은 Kd 값을 갖는 것), 바람직하게는 적어도 10^{-8} M, 더 바람직하게는 10^{-9} M 내지 10^{-11} M 범위의 친화도를 갖는다. Kd 값은 예를 들면, 표면 플라즈몬 공명 분광계에 의해 결정될 수 있다.

[3660] 본 발명의 항체-약물 콘주게이트는 마찬가지로 이들 범위의 친화도를 나타낸다. 친화도는 바람직하게는 실질적으로 약물의 콘주게이션에 의해 영향을 받지 않는다 (일반적으로, 친화도는 한 자릿수 미만, 환언하면, 예를 들면, 많아야 10^{-8} M 내지 10^{-7} M까지 감소된다).

[3661] 본 발명에 따라 사용되는 항체는 바람직하게는 고선택도에 대해 또한 현저하다. 고선택도는, 본 발명의 항체가 독립적 다른 항원, 예를 들면 인간 혈청 알부민에 대해서보다 적어도 2의 인자, 바람직하게는 5의 인자 또는 더 바람직하게는 10의 인자까지 더 많은 표적 단백질에 대한 친화도를 나타낼 때 나타낸다 (친화도는, 예를 들면, 표면 플라즈몬 공명 분광계에 의해 결정될 수 있다).

[3662] 더욱이, 사용된 본 발명의 항체는 바람직하게는 교차-반응성이다. 전임상 연구, 예를 들면 독물학적 또는 활성 연구 (예를 들면 이종이식 마우스에서)를 용이하게 하고 더 잘 해석할 수 있기 위해, 본 발명에 따라 사용되는 항체가 인간 표적 단백질에 결합할 뿐만 아니라 연구에 사용된 종에서 종 표적 단백질에 결합한다면 유리하다. 일 구현예에서 인간 표적 단백질에 부가하여 본 발명에 따라 사용된 항체는 적어도 하나의 추가 종의 표적 단백질에 대해 교차-반응성이다. 독물학적 및 활성 연구에 대해 설치류, 개 및 비-인간 영장류의 패밀리의 종을 사용하는 것이 바람직하다. 바람직한 설치류 종은 마우스 및 랫트이다. 바람직한 비-인간 영장류는 붉은털원숭이, 침팬지 및 긴 꼬리 마카크이다.

[3663] 일 구현예에서 인간 표적 단백질에 부가하여 본 발명에 따라 사용된 항체는 마우스, 랫트 및 긴 꼬리 마카크 (마카카 파스시컬라리스)로 이루어진 종의 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 추가 종의 표적 단백질에 대해 교차-반응성이다. 특히 바람직한 것은, 인간 표적 단백질에 부가하여 마우스 표적 단백질에 대해 적어도 교차-반응성인 본 발명에 따라 사용되는 항체이다. 선호되는 것은, 추가 비-인간 종의 표적 단백질에 대한 친화도가 인간 표적 단백질에 대한 친화도로부터 50 이하의 인자, 더욱 특히 10 이하의 인자까지 상이한 교차-반응성 항체이다.

[3664] 항-C4.4a 항체는 예를 들면 WO 01/23553 또는 WO 2011070088에서 기재되어 있다. 이들 항체는 본 발명에 따라 사용될 수 있다.

[3665] C4.4a 항체 및 항원 결합 단편의 예는 이하에 기재되어 있다. 항체의 서열은 표 1에서 표시되고, 각 라인은 칼럼 1에서 열거된 항체의 각 가변 경쇄 및 가변 중쇄의 각 CDR 아미노산 서열을 재생산한다. 가변 경쇄 및 가변 중쇄의 아미노산 서열, 및 칼럼 1에서 표시된 항체의 핵산 서열은 각 경우에, 또한 표시된다.

[3666] 일 구현예에서 항-C4.4a 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 C4.4a의 S1 도메인 S1 (서열번호: 1의 아미노산 위치 1-85)에 결합한다.

[3667] 일 구현예에서 항-C4.4a 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 인간 C4.4a (서열번호:1) 및 쥣과 C4.4a (서열번호:2)와 교차-반응성이다.

[3668] 일 구현예에서 항-C4.4a 항체 또는 그의 항원 결합 항체 단편은, C4.4a를 발현시키는 세포에 결합한 후, 세포에 의해 내면화된다.

[3669] 또 하나의 구현예에서 항-C4.4a 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 C4.4a에 결합하기 위해 항체 M31-B01 및/또는 항체 M20-D02-S-A와 경쟁한다. 항체 M31-B01 및 M20-D02-S-A는 C4.4a에 결합하기 위해 경쟁한다. 항체 B01-1 내지 B01-12는 친화도 성숙에 의해 M31-B01로부터 제조되었고 C4.4a에 결합하기 위해 M31-B01와 경쟁한다. 항체 D02-1 내지 D02-13는 친화도 성숙에 의해 M20-D02-S-A로부터 제조되었고 C4.4a에 결합하기 위해 M20-D02-S-A와 경쟁한다.

[3670] 추가 구현예에서 항-C4.4a 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 표 1 또는 표 2에서 주어진 CDR 아미노산 서열의

적어도 하나, 2 또는 3개를 포함한다.

[3671] 또 하나의 구현예에서 항-C4.4a 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 표 1 또는 표 2에서 주어진 항체의 CDR 아미노산 서열의 적어도 하나, 2 또는 3개를 포함한다.

[3672] 추가 구현예에서 항-C4.4a 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 표 1 또는 표 2에서 주어진 항체의 가변 경쇄의 CDR 아미노산 서열의 적어도 하나, 2 또는 3개 및 가변 중쇄의 CDR 아미노산 서열의 적어도 하나, 2 또는 3개를 포함한다.

[3673] 또 하나의 구현예에서 항-C4.4a 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 표 1 또는 표 2에서 주어진 항체의 가변 경쇄의 CDR 아미노산 서열 및 가변 중쇄의 CDR 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 95% 동일한 것을 포함한다.

[3674] 또 하나의 구현예에서 항-C4.4a 항체 또는 항원 결합 항체 단편의 CDR 서열은 하기를 포함한다:

[3675] CDR 서열번호: 297 (CDR H1), 서열번호: 298 (CDR H2) 및 서열번호: 299 (CDR H3)와 일치하는 중쇄의 CDR 서열 및 CDR 서열번호: 300 (CDR L1), 서열번호: 22 (CDR L2) 및 서열번호: 301 (CDR L3)와 일치하는 경쇄의 CDR 서열, 또는

[3676] CDR 서열번호: 302 (CDR H1), 서열번호: 303 (CDR H2) 및 서열번호: 304 (CDR H3)와 일치하는 중쇄의 CDR 서열 및 CDR 서열번호: 305 (CDR L1), 서열번호: 306 (CDR L2) 및 서열번호: 307 (CDR L3)와 일치하는 경쇄의 CDR 서열.

[3677] 또 하나의 구현예에서 항-C4.4a 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 표 1 또는 표 2에서 주어진 항체의 가변 경쇄 및 가변 중쇄와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 95% 동일한 것을 포함한다.

[3678] 또 하나의 구현예에서 항-C4.4a 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 표 1 또는 표 2에서 주어진 항체의 가변 경쇄의 3개의 CDR 아미노산 서열 및 가변 중쇄의 3개의 CDR 아미노산 서열을 포함한다.

[3679] 또 하나의 구현예에서 항-C4.4a 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 표 1 또는 표 2에서 주어진 항체의 가변 경쇄 및/또는 가변 중쇄를 포함한다.

[3680] 또 하나의 구현예에서 항-C4.4a 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 표 1 또는 표 2에서 주어진 항체의 가변 경쇄 및 가변 중쇄를 포함한다.

[3681] 하나의 바람직한 구현예에서 C4.4a 항체 및 항원 결합 항체 단편은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:

[3682] 서열번호: 75-77로 나타낸 가변 중쇄의 CDR 서열 및 서열번호: 78-80으로 나타낸 가변 경쇄의 CDR 서열을 포함하는 항체 (B01-10),

[3683] 서열번호: 5, 9 및 13으로 나타낸 가변 중쇄의 CDR 서열 및 서열번호: 17, 21 및 25로 나타낸 가변 경쇄의 CDR 서열을 포함하는 항체 (M31-B01),

[3684] 서열번호: 6, 10 및 14로 나타낸 가변 중쇄의 CDR 서열 및 서열번호: 18, 22 및 26으로 나타낸 가변 경쇄의 CDR 서열을 포함하는 항체 (M20-D02-S-A),

[3685] 서열번호: 7, 11 및 15로 나타낸 가변 중쇄의 CDR 서열 및 서열번호: 19, 23 및 27로 나타낸 가변 경쇄의 CDR 서열을 포함하는 항체 (M60-G03),

[3686] 서열번호: 8, 12 및 16으로 나타낸 가변 중쇄의 CDR 서열 및 서열번호: 20, 24 및 28로 나타낸 가변 경쇄의 CDR 서열을 포함하는 항체 (36-H02),

[3687] 서열번호: 45-47로 나타낸 가변 중쇄의 CDR 서열 및 서열번호: 48-50으로 나타낸 가변 경쇄의 CDR 서열을 포함하는 항체 (B01-3),

[3688] 서열번호: 55-57로 나타낸 가변 중쇄의 CDR 서열 및 서열번호: 58-60로 나타낸 가변 경쇄의 CDR 서열을 포함하는 항체 (B01-5),

[3689] 서열번호: 65-67로 나타낸 가변 중쇄의 CDR 서열 및 서열번호: 68-70으로 나타낸 가변 경쇄의 CDR 서열을 포함하는 항체 (B01-7),

[3690] 서열번호: 85-87로 나타낸 가변 중쇄의 CDR 서열 및 서열번호: 88-90로 나타낸 가변 경쇄의 CDR 서열을 포함하

는 항체 (B01-12),

[3691] 서열번호: 95-97로 나타낸 가변 중쇄의 CDR 서열 및 서열번호: 98-100으로 나타낸 가변 경쇄의 CDR 서열을 포함하는 항체 (D02-4),

[3692] 서열번호: 105-107로 나타낸 가변 중쇄의 CDR 서열 및 서열번호: 108-110으로 나타낸 가변 경쇄의 CDR 서열을 포함하는 항체 (D02-6),

[3693] 서열번호: 115-117로 나타낸 가변 중쇄의 CDR 서열 및 서열번호: 118-120로 나타낸 가변 경쇄의 CDR 서열을 포함하는 항체 (D02-7),

[3694] 서열번호: 125-127로 나타낸 가변 중쇄의 CDR 서열 및 서열번호: 128-130으로 나타낸 가변 경쇄의 CDR 서열을 포함하는 항체 (D02-11),

[3695] 및 서열번호: 135-137로 나타낸 가변 중쇄의 CDR 서열 및 서열번호: 138-140으로 나타낸 가변 경쇄의 CDR 서열을 포함하는 항체 (D02-13).

[3696] 하나의 바람직한 구현예에서 C4.4a 항체 및 항원 결합 항체 단편은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:

[3697] 서열번호: 81로 나타낸 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 82로 나타낸 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (B01-7),

[3698] 서열번호: 33으로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 29로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (M31-B01),

[3699] 서열번호: 34로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 30으로 나타낸 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (M20-D02 S-A),

[3700] 서열번호: 35로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 31로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (M60-G03),

[3701] 서열번호: 36으로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 32로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (M36-H02),

[3702] 서열번호: 51로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 52로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (B01-3),

[3703] 서열번호: 61로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 62로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (B01-5),

[3704] 서열번호: 71로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 72로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (B01-7)

[3705] 서열번호: 91로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 92로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (B01-12),

[3706] 서열번호: 101로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 102로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (D02-4),

[3707] 서열번호: 111로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 112로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (D02-6),

[3708] 서열번호: 121로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 122로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (D02-7),

[3709] 서열번호: 131로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 132로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (D02-11),

[3710] 및 서열번호: 141로 나타내는 가변 중쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 142로 나타내는 가변 경쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (D02-13).

[3711] 또 하나의 구현예에서 항-C4.4a 항체는 표 2에서 주어진 항체의 경쇄 및 중쇄를 포함한다.

[3712] 하나의 바람직한 구현예에서 항-C4.4a 항체는 표 2에서 주어진 항체의 경쇄 및 중쇄를 포함한다.

[3713] 하나의 특히 바람직한 구현예에서 C4.4a 항체는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다

[3714] 서열번호: 346으로 나타낸 경쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 347로 나타내는 중쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (M31-B01),

[3715] 서열번호: 352로 나타내는 경쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 353으로 나타내는 중쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (B01-3),

[3716] 서열번호: 364로 나타내는 경쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 365로 나타내는 중쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (B01-10), 및

[3717] 서열번호: 382로 나타내는 경쇄의 아미노산 서열 및 서열번호: 383으로 나타내는 중쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항체 (D02-6).

[3718] 표 1: C4.4a 항체의 서열

항체	서열번호: HCDR1	서열번호: HCDR2	서열번호: HCDR3	서열번호: LCDR1	서열번호: LCDR2	서열번호: LCDR3	서열번호: VH 단백질	서열번호: VL 단백질	서열번호: VH 뉴클레오타이드	서열번호: VL 뉴클레오타이드
M31-B01	5	9	13	17	21	25	33	29	41	37
M20-D02 S-A	6	10	14	18	22	26	34	30	42	38
M60-G03	7	11	15	19	23	27	35	31	43	39
M36-H02	8	12	16	20	24	28	36	32	44	40
B01-3	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
B01-5	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64
B01-7	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74
B01-10	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84
B01-12	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94
D02-4	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104
D02-6	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114
D02-7	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124
D02-11	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134
D02-13	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144
B01-nn1	145	146	147	148	149	150	151	152	308	309
B01-nn2	153	154	155	156	157	158	159	160	310	311
B01-nn3	161	162	163	164	165	166	167	168	312	313
B01-nn4	169	170	171	172	173	174	175	176	314	315
B01-nn5	177	178	179	180	181	182	183	184	316	317
B01-2	185	186	187	188	189	190	191	192	318	319
B01-4	193	194	195	196	197	198	199	200	320	321
B01-6	201	202	203	204	205	206	207	208	322	323
B01-8	209	210	211	212	213	214	215	216	324	325
B01-9	217	218	219	220	221	222	223	224	326	327
B01-11	225	226	227	228	229	230	231	232	328	329
B01-12	233	234	235	236	237	238	239	240	330	331

[3719]

[3720]

항체	서열번호: HCDR1	서열번호: HCDR2	서열번호: HCDR3	서열번호: LCDR1	서열번호: LCDR2	서열번호: LCDR3	서열번호: VH 단백질	서열번호: VL 단백질	서열번호: VH 뉴클레오타이드	서열번호: VL 뉴클레오타이드
D02-ogl	241	242	243	244	245	246	247	248	332	333
D02-5	249	250	251	252	253	254	255	256	334	335
D02-8	257	258	259	260	261	262	263	264	336	337
D02-9	265	266	267	268	269	270	271	272	338	339
D02-10	273	274	275	276	277	278	279	280	340	341
D02-11	281	282	283	284	285	286	287	288	342	343
D02-12	289	290	291	292	293	294	295	296	344	345

[3721] 표 2: 경쇄 및 중쇄의 C4.4a 항체의 서열

항체	경쇄 서열번호:	중쇄 서열번호:
M31-B01	346	347
B01-1	348	349
B01-2	350	351
B01-3	352	353
B01-4	354	355
B01-5	356	357
B01-6	358	359
B01-7	360	361
B01-8	362	363
B01-10	364	365
B01-11	366	367
B01-12	368	369
M20-D02 S-A	370	371
D02-1	372	373
D02-2	374	375
D02-3	376	377
D02-4	378	379
D02-5	380	381
D02-6	382	383
D02-7	384	385
D02-8	386	387
D02-9	388	389
D02-10	390	391
D02-11	392	393
D02-12	394	395
D02-13	396	397

[3722]

[3723] 항-C4.4a 항체 IgG:

[3724] 본 발명의 추가 측면은 표 2에서 주어진 항체의 경쇄 및 중쇄의 아미노산 서열을 포함하는 항-C4.4a IgG1 항체를 제공한다.

[3725] 메소텔린 항체

[3726] 본 발명의 추가 측면은, 아미노산 서열이 서열번호:398 (HCDR1), 서열번호:399 (HCDR2) 및 서열번호:400 (HCDR3)로 나타낸 가변 중쇄의 CDR 서열 및 서열번호:401 (LCDR1), 서열번호:402 (LCDR2) 및 서열번호:403 (LCDR3)로 나타낸 가변 경쇄의 CDR 서열을 포함하는 신규 항-메소텔린 항체 (MF-Ta)을 제공한다.

[3727] 하나의 바람직한 구현예에서 항-메소텔린 항체 MF-Ta의 아미노산 서열 또는 항원 결합 항체 단편은 서열번호:404로 나타낸 가변 중쇄의 서열 및 서열번호:405로 나타낸 가변 경쇄의 서열을 포함한다. 하나의 바람직한 구현예에서 항-메소텔린 항체 MF-Ta의 아미노산 서열 또는 항원 결합 항체 단편은 핵산 서열번호:406 에 의해 인코딩된 가변 중쇄의 서열, 및 핵산 서열번호:407 에 의해 인코딩된 가변 경쇄의 서열을 포함한다.

[3728] 하나의 특히 바람직한 구현예에서 항-메소텔린 항체 MF-Ta의 아미노산 서열은 서열번호:408로 나타낸 중쇄의 서열 및 서열번호:409로 나타낸 경쇄의 서열을 포함한다.

[3729] 하나의 특히 바람직한 구현예에서 항-메소텔린 항체 MF-Ta의 아미노산 서열은 핵산 서열번호:410으로 인코딩된 중쇄의 서열, 및 핵산 서열번호: 411 로 인코딩된 경쇄의 서열을 포함한다.

[3730] 암 표적 분자 메소텔린에 결합하는 항체의 추가 예는 숙련가에게 공지되어 있고 예를 들면 WO 2009/068204에서 기재되어 있고 본 발명의 결합제-약물 콘주게이트를 위해 사용될 수 있다.

[3731] 결합제-약물 콘주게이트의 일 구현예에서, 결합제는 항-메소텔린 항체 또는 항원 결합 항체 단편이고, 여기서 상기 항체는 메소텔린에 결합하고 불변 결합을 나타낸다.

[3732] 결합제-약물 콘주게이트의 일 구현예에서, 항-메소텔린 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 WOv2009/068204-A1 (표 7; 페이지 61 - 63)에서 기재된 항체의 경쇄의 3개의 CDR 영역의 아미노산 서열 및 중쇄의 3개의 CDR 영역의 아미노산 서열을 포함한다.

[3733] 하나의 바람직한 구현예에서 메소텔린 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:

[3734] 항체 MF-Ta의 경쇄의 3개의 CDR 영역의 서열 및 중쇄의 3개의 CDR 영역의 서열을 포함하는 항-메소텔린 항체 또는 그의 항원 결합 항체 단편,

[3735] 항체 MF-J의 경쇄의 3개의 CDR 영역의 서열 및 중쇄의 3개의 CDR 영역의 서열을 포함하는 항-메소텔린 항체 또는 그의 항원 결합 항체 단편 (WO2009068204-A1; 표 7; 페이지 61),

[3736] 항체 MOR06640의 경쇄의 3개의 CDR 영역의 서열 및 중쇄의 3개의 CDR 영역의 서열을 포함하는 항-메소텔린 항체 또는 그의 항원 결합 항체 단편 (WO 2009/068204-A1; 표 7; 페이지 61),

[3737] 항체 MF-226의 경쇄의 3개의 CDR 영역의 서열 및 중쇄의 3개의 CDR 영역의 서열을 포함하는 항-메소텔린 항체 또는 그의 항원 결합 항체 단편 (WO 2009/068204-A1; 표 7; 페이지 61) 및

[3738] 항체 MOR06626의 경쇄의 3개의 CDR 영역의 서열 및 중쇄의 3개의 CDR 영역의 서열을 포함하는 항-메소텔린 항체 또는 그의 항원 결합 항체 단편 (WO 2009/068204-A1; 표 7; 페이지 61).

[3739] 하나의 특히 바람직한 구현예에서 메소텔린 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:

[3740] 항체 MF-Ta의 가변 경쇄의 서열 및 가변 중쇄의 서열을 포함하는 항-메소텔린 항체 또는 그의 항원 결합 항체 단편,

[3741] 항체 MF-J의 가변 경쇄의 서열 및 가변 중쇄의 서열을 포함하는 항-메소텔린 항체 또는 그의 항원 결합 항체 단편 (WO 2009/068204-A1; 표 7; 페이지 61),

[3742] 항체 MOR06640의 가변 경쇄의 서열 및 가변 중쇄의 서열을 포함하는 항-메소텔린 항체 또는 그의 항원 결합 항체 단편 (WO 2009/068204-A1; 표 7; 페이지 61),

[3743] 항체 MF-226의 가변 경쇄의 서열 및 가변 중쇄의 서열을 포함하는 항-메소텔린 항체 또는 그의 항원 결합 항체 단편 (WO 2009/068204-A1; 표 7; 페이지 61),

[3744] 항체 MOR06626의 가변 경쇄의 서열 및 가변 중쇄의 서열을 포함하는 항-메소텔린 항체 또는 그의 항원 결합 항체 단편 (WO 2009/068204-A1; 표 7; 페이지 61).

[3745] 추가 항체:

[3746] 암 표적 분자 Her2에 결합하는 항체의 예는 트라스투주맙 (Genentech)이다. 트라스투주맙은 *그 중에서도* 유방암의 치료에 사용되는 인간화 항체이다. 암 표적 분자 CD20에 결합하는 항체의 일 예는 리툭시맙 (Genentech)이다. 리툭시맙 (CAS 번호: 174722-31-7)은 비-호지킨 림프종의 치료에 사용되는 키메라 항체이다. 암 표적 분자 CD52에 결합하는 항체의 일 예는 알렘투주맙 (Genzyme)이다. 알렘투주맙 (CAS 번호: 216503-57-0)은 만성 림프성 백혈병의 치료에 사용되는 인간화 항체이다.

[3747] 트라스투주맙 (INN 7637, CAS No: RN: 180288-69-1) 및 페르투주맙 (Cas No: 380610-27-5) 외에 HER2에 결합하는 항체의 다른 예는 WO 2009/123894-A2, WO 200/8140603-A2, 또는 WO 2011/044368-A2에서 개시된 항체이다. 항-HER2 콘주게이트의 예는 트라스투주맙-엠탄신 (INN No. 9295)이다.

[3748] 암 표적 분자 CD30에 결합하고 암, 예를 들면 호지킨 림프종의 치료에 사용될 수 있는 항체의 예는 WO

2008/092117, WO 2008/036688 또는 WO 2006/089232에서 개시된 바와 같은 브렌툭시맙, 이라투무맙 및 항체이다. 항-CD30 콘주게이트의 예는 브렌툭시맙 베도틴 (INN No. 9144)이다.

[3749] 암 표적 분자 CD22에 결합하고 암, 예를 들면 림프종의 치료에 사용될 수 있는 항체의 예는 이노투주맙 또는 에프라투주맙이다. 항-CD22 콘주게이트의 예는 이노투주맙 오자가마이신 (INN No. 8574), 또는 항-CD22-MMAE 및 항-CD22-MC-MMAE (CAS RN: 139504-50-0 및 474645-27-7)이다.

[3750] 암 표적 분자 CD33에 결합하고 암, 예를 들면 백혈병의 치료에 사용될 수 있는 항체의 예는 젬투주맙 또는 린투주맙 (INN 7580)이다. 항-CD33 콘주게이트의 예는 젬투주맙-오자가마이신이다.

[3751] 암 표적 분자 NMB에 결합하고 암, 예를 들면 흑색종 또는 유방암의 치료에 사용될 수 있는 항체의 예는 글렘바투무맙 (INN 9199)이다. 항-NMB 콘주게이트의 예는 글렘바투무맙 베도틴 (CAS RN: 474645-27-7)이다.

[3752] 암 표적 분자 CD56에 결합하고 암, 예를 들면 다발성 골수종, 폐의 소세포 암종, MCC 또는 난소 암종의 치료에 사용될 수 있는 항체의 예는 로르보투주맙이다. 항-CD56 콘주게이트의 예는 로르보투주맙 메르탄신 (CAS RN: 139504-50-0)이다.

[3753] 암 표적 분자 CD70에 결합하고 암, 예를 들면 비-호지킨 림프종 또는 신장 세포암의 치료에 사용될 수 있는 항체의 예는 WO 2007/038637-A2 또는 WO 2008/070593-A2에 개시되어 있다. 항-CD70 콘주게이트의 예는 SGN-75 (CD70 MMAF)이다.

[3754] 암 표적 분자 CD74에 결합하고 암, 예를 들면 다발성 골수종의 치료에 사용될 수 있는 항체의 예는 밀라투주맙. 항-CD74 콘주게이트의 예는 밀라투주맙-독소루비신 (CAS RN: 23214-92-8)이다.

[3755] 암 표적 분자 CD19에 결합하고 암, 예를 들면 비-호지킨 림프종의 치료에 사용될 수 있는 항체의 예는 WO 2008/031056-A2에 개시되어 있다. 항-CD19 콘주게이트 (SAR3419)의 추가 항체 및 예는 WO 2008/047242-A2에 개시되어 있다.

[3756] 암 표적 분자 뮤신-1에 결합하고 암, 예를 들면 비-호지킨 림프종의 치료에 사용될 수 있는 항체의 예는 클리바투주맙 또는 항체이고, 이것은 WO 2003/106495-A2, WO 2008/028686-A2에서 개시되어 있다. 항-뮤신 콘주게이트의 예는 WO 2005/009369-A2에 개시되어 있다.

[3757] 암, 예를 들면 다발성 골수종의 치료에 사용될 수 있는 암 표적 분자 CD138 및 그의 콘주게이트에 결합하는 항체의 예는 WO 2009/080829-A1, WO 2009/080830-A1에서 개시되어 있다.

[3758] 암 표적 분자 인테그린 알파V에 결합하고 암, 예를 들면 흑색종, 육종 또는 암종의 치료에 사용될 수 있는 항체의 예는 인테투무맙 (Cas RN: 725735-28-4), 압식시맙 (Cas-RN: 143653-53-6), 에타라시주맙 (Cas-RN: 892553-42-3) 또는 항체이고, 이것은 US 7,465,449, EP 19859-A1, WO 2002/012501-A1 또는 WO 2006/062779-A2에서 개시되어 있다. 항-인테그린 알파V 콘주게이트의 예는 WO 2007/024536-A2에서 개시된 다른 ADC 및 인테투무맙-DM4이다.

[3759] 암 표적 분자 TDGF1에 결합하고 암의 치료에 사용될 수 있는 항체의 WO 02/077033-A1, US 7,318,924, WO 2003/083041-A2 및 WO 2002/088170-A2에서 개시된 항체이다. 항-TDGF1 콘주게이트의 예는 WO 2002/088170-A2에서 개시되어 있다.

[3760] 암 표적 분자 PSMA에 결합하고 암, 예를 들면 전립선 암종의 치료에 사용될 수 있는 항체의 예는, WO 97/35616-A1, WO 99/47554-A1, 및 WO 01/009192-A1에서 개시된 항체이다. 항-PSMA 콘주게이트의 예는 WO 2009/026274-A1에서 개시되어 있다.

[3761] 암 표적 분자 EPHA2에 결합하고, 콘주게이트의 제조에 사용될 수 있고 암의 치료에 사용될 수 있는 항체의 예는 WO 2004/091375-A2에서 개시되어 있다.

[3762] 암 표적 분자 SLC44A4에 결합하고, 콘주게이트의 제조에 사용될 수 있고 암, 예를 들면 췌장 또는 전립선 암종의 치료에 사용될 수 있는 항체의 예는 WO 2009/033094-A2 및 US 2009/0175796-A1에서 개시되어 있다.

[3763] 암 표적 분자 HLA-DOB에 결합하는 항체의 예는 항체 lym-1 (Cas-RN: 301344-99-0)이고, 이것은 암, 예를 들면 비-호지킨 림프종의 치료에 사용될 수 있다. 항-HLA-DOB 콘주게이트의 예는 예를 들면 WO 2005/081711-A2에 개시되어 있다.

[3764] 암 표적 분자 VTCN1에 결합하고, 콘주게이트를 제조하기 위해 사용될 수 있고 암, 예를 들면 난소 암종, 췌장,

폐 또는 유방암의 치료에 사용될 수 있는 항체의 예는 WO 2006/074418-A2에서 개시되어 있다.

[3765] 본 발명의 화합물은 귀중한 약리적 특성을 가지며 인간 및 동물에서 질환의 예방 및 치료에 사용될 수 있다.

[3766] 식 (Ia)의, 본 발명의 결합제-약물 콘주게이트 (ADC)은 본 실험 섹션 (C-1. 내지 C-6.)에서 제시된 검정을 기반으로 하여 보여줄 수 있는 바와 같이, 종양 세포에 대해 높은 및 특이적 세포독성 활성을 나타낸다. 식 (Ia)의, 본 발명의 결합제-약물 콘주게이트 (ADC)의 부분에 대한 이러한 높은 및 특이적 세포독성 활성은 신규 N,N-디알킬아우리스타틴 유도체 및 결합제와, 독성기의 방출을 위해 효소적으로, 또는 환원적으로 절단가능 예정된 중단점을 나타낼 더욱이, 그와 같은 예정된 중단점을 나타내는 링커와의 적절한 조합을 통해 달성된다. 더욱 특히, 독성기의 방출을 위해 효소적으로, 가수분해로 또는 환원적으로 절단가능 예정된 중단점을 갖지 않고, ADC의 종양 세포로의 섭취 다음에 그리고 항체의 완전한 세포내, 효소 파손 다음에, 여전히 전체적으로 또는 부분적 온전한 채로 남아 있는 안정한 링커의 사용을 통해, 활성은 아주 특이적으로 종양 세포로 국한된다. ADC 및 안정한 링커 사이의 양립가능성은, 다른 것들 중에서, 세포내로 형성된 대사물은 충분한 효능과 함께 형성될 수 있고, 그것의 표적에 도달할 수 있고 수송체 단백질에 의해 미리 또 종양 세포 없이 충분한 효능과 함께 표적 상에서 그것의 항-증식성 활성을 발달시킬 수 있다는 것을 예상한다. 식 (Ia)의 본 발명의 화합물 후 세포내로 형성된 대사물은 수송체 단백질에 대해 기질로서 감소된 포텐셜을 나타내도록 취해졌고, 이로써 체순환으로의 그것의 재분포를 억제하고 따라서 포텐셜측의 유발은 독성기 자체에 영향을 미친다.

[3767] ADC와, 안정된 링커 화학 및 문제의 표적과의 양립가능성은, 비교적 낮은 정도로 수송체 단백질에 대한 기질을 나타내는 대사물과 함께, 확대된 치료 가능시기를 제공한다.

[3768] 더욱 특히, 식 (Ia)의, 본 발명의 결합제-약물 콘주게이트는 C4.4a를 발현시키는 종양 세포에 대해 높은 및 특이적 세포독성 활성을 나타낸다. C4.4a를 발현시키지 않는 종양 세포에 대한 활성은 동시에 유의미하게 더 약하다.

[3769] 특성의 이 프로파일을 기반으로, 따라서 본 발명의 화합물 일반적으로 특정한 정도로 인간 및 포유동물에서 과증식 질환의 치료에 적당하다 일반적으로. 화합물은 세포 증식 및 세포 분열을 억제, 차단, 감소 또는 저하시킬 수 있고, 다른 한편으로 세포자멸사를 증가시킬 수 있다.

[3770] 본 발명의 화합물이 이용될 수 있는 치료를 위한 과증식 질환은 특히 암 및 종양 질환의 그룹을 포함한다. 본 발명의 문맥에서, 이들은 특히, 하기 질환을 의미하지만 그것들에 제한되지 않는 것으로 이해된다: 유선 암종 및 유선 종양 (도관 및 소엽 형태, 또한 원위치에), 기도의 종양 (소세포 및 비-소세포 암종, 기관지 암종), 뇌 종양 (예를 들면 뇌간 및 시상하부, 별아교세포종, 수모세포종, 뇌실막종 및 신경외배엽성 및 송과체 종양), 소화 기관 (식도, 위, 담낭, 작은 창자, 큰 창자, 직장)의 종양, 간 종양 (간세포 암종, 담관세포 암종 및 혼합된 간세포 및 담관세포 암종 포함), 두경부 영역 (후두, 하인두, 비인두, 구인두, 입술 및 구강)의 종양, 피부 종양 (편평상피 상피 암종, 카포시 육종, 악성 흑색종, 메르켈 세포 피부암 및 비-흑색종 피부암), 연조직의 종양 (연조직 육종, 골육종, 악성 섬유질 조직구종, 림프육종 및 횡문근육종 포함), 눈의 종양 (안구내 흑색종 및 망막모세포종 포함), 내분비 및 외분비샘 (예를 들면 갑상선 및 부갑상선, 췌장 및 타액샘)의 종양, 요로의 종양 (방광, 음경, 신장, 신장 골반 및 수뇨관의 종양) 및 생식 기관의 종양 (여성의 자궁내막, 자궁경부, 난소, 질, 외음부 및 자궁의 암종 및 남성의 전립선 및 고환의 암종). 이들은 또한 증식성 혈액 질환을 고형으로 및 순환 혈액 세포, 예컨대 림프종, 백혈병 및 골수증식성 질환, 예를 들면 급성 골수, 급성 림프모구, 만성 림프구성, 만성 골수성 및 모발 세포 백혈병으로서, 및 또한 중추 신경계의 AIDS-상관된 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 버킷 림프종 및 림프종으로을 포함한다.

[3771] <u>항-CA9 결합제-약물 콘주게이트를 위한 바람직한 과증식 질환</u>

[3772] 본 발명의 화합물이 바람직하게 이용될 수 있는 치료를 위한 과증식 질환은 하기이다: CA9-과발현 종양, 유선 암종 및 유선 종양 (예를 들면 도관 및 소엽 형태, 또한 원위치에); 폐의 비-소세포 암종을 바람직하게 포함하는 기도의 종양 (예를 들면 소세포 및 비-소세포 암종, 기관지 암종); 뇌 종양 (예를 들면 뇌간 종양 및 시상하부, 별아교세포종, 수모세포종, 뇌실막종 및/또는 신경외배엽성 및 송과체 종양); 위 종양 및 장 종양을 더 바람직하게 포함하는 소화 기관의 종양 (식도, 위, 담낭, 작은 창자, 큰 창자, 직장); 간 종양 (간세포 암종, 담관세포 암종 및 혼합된 간세포 및 담관세포 암종 포함); 두경부 영역 (예를 들면 후두, 하인두, 비인두, 구인두, 입술, 구강, 혀 및 식도)의 종양; 신장 및 방광의 종양을 더 바람직하게 포함하는 요로의 종양 (방광, 음경, 신장, 신장 골반 및 수뇨관의 종양); 및/또는 자궁경부 및 자궁의 암종을 더 바람직하게 포함하는 생식 기관의 종양 (여성의 자궁내막, 자궁경부, 난소, 질, 외음부 및 자궁의 암종 및/또는 남성의 전립선 및 고환의

암종).

[3773] 항-EGFR 결합제-약물 콘주게이트를 위한 바람직한 과증식 질환

[3774] 본 발명의 화합물이 바람직하게 이용될 수 있는 치료를 위한 과증식 질환은 하기이다: EGFR-과발현 종양, 폐의 비-소세포 암종을 바람직하게 포함하는 기도 종양 (예를 들면 소세포 및 비-소세포 암종, 기관지 암종); 특히 장 종양을 포함하는 소화 기관의 종양 (예를 들면 식도, 위, 담낭, 작은 창자, 큰 창자, 직장); 췌장을 바람직하게 포함하는 내분비 및 외분비샘 (예를 들면 갑상선 및 부갑상선, 췌장 및 타액샘)의 종양; 두경부 영역 (예를 들면 후두, 하인두, 비인두, 구인두, 입술, 구강, 혀 및 식도)의 종양; 및/또는 신경아교종.

[3775] 항-메소텔린 결합제-약물 콘주게이트를 위한 바람직한 과증식 질환

[3776] 본 발명의 화합물이 바람직하게 이용될 수 있는 치료를 위한 과증식 질환은 하기이다: 메소텔린-과발현 종양, 난소 암종을 바람직하게 포함하는 생식 기관의 종양 (여성의 자궁내막, 자궁경부, 난소, 질, 외음부 및 자궁의 암종 및/또는 남성의 전립선 및 고환의 암종); 췌장을 바람직하게 포함하는 내분비 및 외분비샘 (예를 들면 갑상선 및 부갑상선, 췌장 및 타액샘)의 종양; 폐의 비-소세포 암종을 바람직하게 포함하는 기도 종양 (예를 들면 소세포 및 비-소세포 암종, 기관지 암종); 및/또는 중피종.

[3777] 항-C4.4a 결합제-약물 콘주게이를 위한 바람직한 과증식 질환

[3778] 본 발명의 화합물이 바람직하게 이용될 수 있는 치료를 위한 과증식 질환은 하기이다: C4.4a-과발현 종양, 편평상피 상피 암종 (예를 들면 자궁경부, 외음부, 질, 항문관, 자궁내막, 나팔관, 음경, 음낭, 식도, 유방, 방광, 담관, 자궁내막, 자궁 및 난소 암종); 유선 암종 및 유선 종양 (예를 들면 도관 및 소엽 형태, 또한 원위치에); 폐의 비-소세포 암종, 편평상피 상피 암종 및 선암종을 바람직하게 포함하는 기도의 종양 (예를 들면 소세포 및 비-소세포 암종, 기관지 암종); 두경부 영역의 종양 (예를 들면 후두, 하인두, 비인두, 구인두, 입술, 구강, 혀 및 식도 종양, 두경부 영역의 편평상피 상피 암종); 신장 및 방광의 종양을 더 바람직하게 포함하는 요로의 종양 (방광, 음경, 신장, 신장 골반 및 수뇨관의 종양, 방광의 편평상피 상피 암종); 흑색종을 더 바람직하게 포함하는 피부 종양 (편평상피 상피 암종, 카포시 육종, 악성 흑색종, 메르켈 세포 피부암 및 비-흑색종 피부암); 췌장을 바람직하게 포함하는 내분비 및 외분비샘 (예를 들면 갑상선 및 부갑상선, 췌장 및 타액샘)의 종양; 특히 결직장 암종을 포함한는 소화 기관의 종양 (예를 들면 식도, 위, 담낭, 작은 창자, 큰 창자, 직장); 및/또는 자궁 암종을 더 바람직하게 포함하는 생식 기관의 종양 (여성의 자궁내막, 자궁경부, 난소, 질, 외음부 및 자궁의 암종 및/또는 남성의 전립선 및 고환의 암종).

[3779] 인간의 이들 잘 기재된 질환은 다른 포유동물에서 비교가능 병인과 함께 또한 생길 수 있고 본 발명의 화합물로 거기에서 치료될 수 있다.

[3780] 본 발명의 문맥에서 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 종래의 의미로 사용되고 병 또는 건강 비정상과 싸우고, 그것을 감소, 감쇠 또는 완화시키고 이 병, 예를 들면, 암 질환에 의해 손상된 생활 상태를 개선하기 위해 환자를 돌보고, 캐어하고 간호하는 것을 의미한다.

[3781] 본 발명은 또한 질환, 특히 상기 언급된 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[3782] 본 발명은 또한 질환, 특히 상기 언급된 질환의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[3783] 본 발명은 질환, 특히 상기 언급된 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 방법에서 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[3784] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물의 적어도 하나를 사용하여 질환, 특히 상기 언급된 질환의 치료 및/또는 예방하기 위한 방법을 제공한다.

[3785] 항-C4.4a 본 발명의 결합제-약물 콘주게이트는 바람직하게는 환자의 암을 치료하기 위해 사용되고, 여기서 상기 치료될 환자의 암 세포는 C4.4a 발현을 갖는다. 치료는, 암 세포의 C4.4a 발현이 건강한 세포에서보다 더 높은 환자에 더 바람직하게 투여된다.

[3786] 암의 치료를 위해 항-C4.4a 결합제-약물 콘주게이트에 유익하게 반응하는 환자를 확인하는 하나의 방법은 환자

의 암 세포의 C4.4a 발현을 측정하는 것을 수반한다. 일 구현예에서 C4.4a 발현은 C4.4a 유전자 발현 분석에 의해 측정된다. 숙련가는 유전자 발현 분석용 방법 예를 들면, RNA 검출, 정량적 또는 정성적 폴리머라제 사슬 반응 또는 형광 원위치 하이브리드화 (FISH)을 알고 있다. 또 하나의 바람직한 구현예에서 C4.4a 발현은 항-C4.4a 항체에 의한 면역조직화학에 의해 측정된다. 면역조직화학은 바람직하게는 포름알데하이드-고정된 조직 상에서 수행된다. 면역조직화학에 사용하기 위한 항체는 콘주게이트에서도 사용되는 동일한 항체이다. 항 면역조직화학에서 사용하기 위한 항체는 C4.4a 표적 단백질에 - 바람직하게는 특이적으로 반응하는 제2 항체이다.

[3787] 본 발명에 따른 화합물은 자체로 또는, 필요하다면, 또는 그 초과 다른 약리적으로 활성 물질과 병용하여 이용될 수 있고, 단, 이 조합으로 바람직하지 않는 및 허용가능하지 않는 부작용이 생기지 않아야 한다. 더욱 따라서 본 발명은, 특히 상기 언급된 질환의 치료 및/또는 예방을 위해 본 발명의 화합물 및 1 또는 그 초과의 추가 약물의 적어도 하나를 포함하는 약제를 제공한다.

[3788] 예를 들면, 본 발명의 화합물은 암 질환의 치료를 위해 공지된 항과증식성, 세포정지성 또는 세포독성 물질과 병용될 수 있다. 예로써 언급될 수 있는 병용한 적당한 약물은, 하기와 같다:

[3789] 알데스류킨, 알렌드론산, 알파페론, 알리트레티노인, 알로퓨리놀, 알로프림, 알록시, 알트레타민, 아미노글루테티마이드, 아미포스틴, 암루비신, 암사크린, 아나스트로졸, 안즈메트, 아라네스프, 아르글라빈, 삼산화 비소, 아로마신, 5-아자시티딘, 아자티오프린, BCG 또는 tice-BCG, 베스타틴, 베타메타손 아세테이트, 베타메타손 나트륨 포스페이트, 벡사로텐, 블레오마이신 설페이트, 브록수리딘, 보르테조밉, 부설판, 칼시토닌, 캄파쓰, 카페시타빈, 카보플라틴, 카소덱스, 세페손, 셀모류킨, 세루비딘, 클로르암부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드론산, 사이클로포스파마이드, 사이타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우녹솜, 데카드론, 데카드론 포스페이트, 델레스트로겐, 데닐류킨 디프티톡스, 데포메드롤, 덱슬로렐린, 덱스라족산, 디에틸스틸베스트롤, 디플루칸, 도세탁셀, 독시플루리딘, 독소루비신, 드로나비놀, DW-166HC, 엘리가드, 엘리텍, 엘렌세, 에멘드, 에피루비신, 에포에틴-알파, 에포겐, 엡타플라틴, 에르가미솔, 에스트라세, 에스트라디올, 에스트라무스틴 나트륨 포스페이트, 에티닐에스트라디올, 에티올, 에티드론산, 에토포포스, 에토포사이드, 파드로졸, 파르스톤, 필그라스팀, 피나스테라이드, 필그라스팀, 플록수리딘, 플루코나졸, 플루다라빈, 5-플루오로데옥시우리딘 모노포스페이트, 5-플루오로우라실 (5-FU), 플루옥시메스테론, 플루타마이드, 포르메스탄, 포스테아빈, 포테무스틴, 풀베스트란트, 감마가드, 젬시타빈, 젬투주맙, 글리벡, 글라이아델, 고세렐린, 그라니세트론 하이드로클로라이드, 히스트렐린, 하이캄틴, 하이드로코르톤, 에리트로-하이드록시노닐아데닌, 하이드록시우레아, 이브리투모맙 티욱세탄, 아이다루비신, 이포스파마이드, 인터페론-알파, 인터페론-알파-2, 인터페론-알파-2α, 인터페론-알파-2β, 인터페론-알파-n1, 인터페론-알파-n3, 인터페론-베타, 인터페론-감마-1α, 인터루킨-2, 인트론 A, 이레싸, 이리노테칸, 카이트릴, 렌티난 설페이트, 레트로졸, 류코보린, 류프롤라이드, 류프롤라이드 아세테이트, 레바미솔, 레보폴산 칼슘 염, 레보트로이드, 레복실, 로무스틴, 로니다민, 마리놀, 메클로레타민, 메코발라민, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메네스트, 6-머캅토퓨린, 메스나, 메토트렉세이트, 메트빅스, 밀테포신, 미노사이클린, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 모드레날, 마이오세트, 네다플라틴, 뉴라스타, 뉴메가, 뉴포겐, 닐루타마이드, 놀바덱스, NSC-631570, 옥트-43, 옥트레오타이드, 온단세트론 하이드로클로라이드, 또는아프레드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페디아프레드, 페가스파르가스, 페가시스, 펜토스타틴, 피시바닐, 필로카르핀 하이드로클로라이드, 피라루비신, 필리카마이신, 리보프린 나트륨, 프레드니무스틴, 프레드니솔론, 프레드니손, 프레마린, 프로카르바진, 프로크리트, 랄티트렉세드, 레비프, 레늄-186 에티드로네이트, 리툭시맙, 로페론-A, 로무르타이드, 살라겐, 산도스타틴, 사르그라모스팀, 세무스틴, 시조피란, 소부족산, 솔루-멘드롤, 스트렙토조신, 스트론튬-89 클로라이드, 신트로이드, 타목시펜, 탐설로신, 타소네르민, 타스토락톤, 탁소테르, 테셀류킨, 테모졸로마이드, 테니포사이드, 테스토스테론 프로피오네이트, 테스트레드, 티오구아닌, 티오테파, 타이로트로핀, 틸루드론산, 토포테칸, 토레미펜, 모시투모맙, 타스투주맙, 테오설판, 트레티노인, 트렉살, 트리메틸멜라민, 트리메트렉세이트, 트리프토렐린 아세테이트, 트리프토렐린 파모네이트, UFT, 우리딘, 발루비신, 베스나리논, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 빌루리진, 지네카드, 지노스타틴-스티말라머, 조프란; ABI-007, 아콜비펜, 악티뮨, 아피니탁, 아미노프테린, 아르족시펜, 아소프리스닐, 아타메스탄, 아트라센탄, 아바스틴, BAY 43-9006 (소라페닙), CCI-779, CDC-501, 셀레브렉스, 세툭시맙, 크리스나톨, 사이프로테론 아세테이트, 데시타빈, DN-101, 독소루비신-MTC, dSLIM, 두타스테라이드, 에도테카린, 에플로르니틴, 엑사테칸, 펜레티나이드, 히스타민 디하이드로클로라이드, 히스트렐린 하이드로겔 임플란트, 홀뮴-166 DOTMP, 이반드론산, 인터페론-감마, 인트론-PEG, 익사베필론, 열쇠구멍 삿갓조개 헤모시아닌, L-651582, 란레오타이드, 라소폭시펜, 리브라, 로나파르닙, 미프록시펜, 미노드로네이트, MS-209, 리포솜 MTP-PE, MX-6, 나파렐린, 네모루비신, 네오바스타트, 놀라트렉세드, 오블리메르센, onko-TCS, 오시뎀, 파클리탁셀 폴리글루타메이트, 팔미드로네이트 디나트륨, PN-401, QS-21, 쿠아제팜, R-1549, 랄옥시펜, 란피르나스, 13-시스-렉트산, 사트라플

라틴, 세오칼시톨, T-138067, 타르세바, 탁소프렉신, 티모신-알파-1, 티아조퓨린, 티피파르닙, 티라파자민, TLK-286, 토레미펜, transMID-107R, 발스포다르, 바프레오타이드, 바탈라닙, 베르테포르핀, 빈플루닌, Z-100, 졸레드론산 및 이들의 조합.

[3790] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 화합물은, 예로써 이들 목록이 확정적이지 않은 항과증식성 제제와 병용될 수 있다:

[3791] 아미노글루테티마이드, L-아스파라기나제, 아자티오프린, 5-아자시티딘, 블레오마이신, 부설판, 카보플라틴, 카르무스틴, 클로르암부실, 시스플라틴, 콜라스파제, 사이클로포스파마이드, 사이타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 디에틸스틸베스트롤, 2',2'-디플루오로데옥시시티딘, 도세탁셀, 독소루비신(아드리아마이신), 에피루비신, 에포틸론 및 그의 유도체, 에리트로-하이드록시노닐아데닌, 에티닐-에스트라디올, 에토포사이드, 플루다라빈 포스페이트, 5-플루오로데옥시우리딘, 5-플루오로데옥시우리딘 모노-포스페이트, 5-플루오로우라실, 플루옥시메스테론, 플루타마이드, 헥사메틸멜라민, 하이드록시우레아, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 아이다루비신, 이포스파마이드, 인터페론, 이리노테칸, 류코보린, 로무스틴, 메클로레타민, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 6-머캅토퓨린, 메스나, 메토트렉세이트, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 파클리탁셀, 펜토스타틴, *N*-포스포노아세틸 L-아스파르테이트 (PALA), 필리카마이신, 프레드니솔론, 프레드니손, 프로카르바진, 랄옥시펜, 세무스틴, 스트렙토조신, 타목시펜, 테니포사이드, 테스토스테론 프로피오네이트, 티오구아닌, 티오테파, 토포테칸, 트리메틸멜라민, 우리딘, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 및 비노렐빈.

[3792] 본 발명의 화합물은 생물학적 치료제 예컨대 항체 (예를 들면 아바스틴, 리툭산, 에르비툭스, 헤르셉틴)와 매우 유망한 방식으로 또한 병용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 신생혈관형성에 대항하는 요법, 예를 들면, 아바스틴, 악시티닙, 레센틴, 레고라페닙, 소라페닙 또는 선니티닙과 병용하여 긍정적인 효과를 또한 달성할 수 있다. 프로테아솜 및 mTOR의 억제제 및 또한 항호르몬제 및 스테로이드 대사 효소 억제제와의 병용이 마찬가지로 특히 적당한 것은, 부작용의 그것의 호의적인 프로파일 때문이다.

[3793] 일반적으로, 하기 목적은 본 발명의 화합물과 세포정지성 또는 세포독성 작용을 가진 다른 제제와의 병용에 의해 추구될 수 있다:

[3794] • 개별적인 약물에 의한 치료와 비교된, 종양의 성장을 느리게 하고, 그의 크기를 감소시키거나 또는 심지어 그것을 완전히 제거하는 개선된 활성;

[3795] • 단일요법에서보다 더 낮은 복용량으로 사용된 화학치료를 이용하는 가능성;

[3796] • 개별적인 투여와 비교된 더 적은 부작용을 갖는 더 참을 수 있는 요법의 가능성;

[3797] • 더 넓은 스펙트럼의 종양 질환의 치료 가능성;

[3798] • 요법에 대한 더 높은 비율의 반응의 달성;

[3799] • 오늘날의 표준 요법과 비교된 환자의 더 긴 생존 시간.

[3800] 본 발명에 따른 화합물은 방사선요법 및/또는 수술 개입과 병용하여 또한 이용될 수 있다.

[3801] 본 발명은 또한, 본 발명의 적어도 하나의 화합물을 1 또는 그 초과의 불활성, 비-독성, 약제학적으로 적당한 종래의 부형제와 함께 포함하는 약제, 및 상기 언급된 목적을 위한 그의 용도를 제공한다.

[3802] 본 발명의 화합물은 전신으로 및/또는 국소로 작용할 수 있다. 이를 위해 적당한 방식으로, 예컨대 경구로, 비경구로, 폐로, 비강으로, 설하로, 혀로, 구강으로, 직장으로, 진피로, 경피로, 결막으로, 귀로 또는 임플란트 또는 스텐트로서 투여될 수 있다.

[3803] 본 발명의 화합물은 이들 투여 경로를 위해 적당한 투여 형태로 투여될 수 있다.

[3804] 선행기술에 따라 기능하고 본 발명의 화합물을 빠르게 및/또는 변형된 방식으로 방출하고 본 발명의 화합물을 결정성 및/또는 비정질 및/또는 용해된 형태로 함유하는 투여 형태는 경구 투여에 적당하고, 그 예는 정제 (예를 들면 위액에 내성이 있거나 지연 방식으로 용해되거나 불용성이고 본 발명의 화합물의 방출을 조절하는 코팅물을 갖는 비-코팅된 또는 코팅된 정제), 구강에서 빠르게 붕해되는 막/오블레이트 또는 정제, 막/리오필리제이트, 캡슐 (예를 들면 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐), 막-코팅된 정제, 과립, 펠렛, 분말, 에멀젼, 서스펜션, 에어로졸 또는 용액이다.

[3805] 비경구 투여는 흡수 단계의 우회 (예를 들면 정맥내로, 동맥내로, 심장내로, 척수내로 또는 요추내로) 또는 흡수의 포함 (예를 들면 근육내로, 피하, 피부내로, 경피적으로 또는 복강내로)에 의해 영향을 받을 수 있다. 비경구 투여에 적당한 투여 형태는 주사 및 주입 제형을 용액, 서스펜션, 에멀젼, 리오필제이트 또는 멸균 분말의 형태로 포함한다.

[3806] FOR 다른 투여 경로 예를 들면 흡입 약제 형태 (분말 흡입기, 네뷸라이저 포함), 비강 물약, 용액 또는 스프레이, 정제, 혀, 설하 또는 구강 투여용 막/오블레이트 또는 캡슐, 좌약, 귀 또는 눈 제제, 질 캡슐, 수성 서스펜션 (로션, 진탕 혼합물), 친지질성 서스펜션, 연고, 크림, 경피 치료 시스템 (예를 들면 패치), 밀크, 페이스트, 포옴, 분무 분말, 이식물 또는 스텐트가 적당하다.

[3807] 경구 및 비경구 투여가 바람직하고, 특히 경구 및 정맥내 투여이다.

[3808] 본 발명의 화합물은 언급된 투여 형태로 전환될 수 있다. 이것은 불활성, 비-독성, 약제학적으로 적당한 부형제와 혼합하여 자체 공지된 방식으로 영향을 받을 수 있다. 이들 부형제는 그 중에서도 하기를 포함한다: 담체 물질 (예를 들면 미세결정성 셀룰로오스, 락토오스, 만니톨), 용매 (예를 들면 액체 폴리에틸렌 글리콜), 유화제 및 분산제 또는 습윤제 (예를 들면 나트륨 도데실 설페이트, 폴리옥시소르비탄 올레이트), 결합제 (예를 들면 폴리비닐피롤리돈), 합성 및 천연 폴리머 (예를 들면 알부민), 안정제 (예를 들면 항산화제, 예를 들면, 아스코르브산), 착색제 (예를 들면 무기 색소, 예를 들면, 철 옥사이드) 및 맛 및/또는 악취 수정제.

[3809] 일반적으로, 효과적인 결과를 달성하기 위해 약 0.001 내지 1 mg/kg, 바람직하게는 약 0.01 내지 0.5 mg/kg의 체중의 양을 비경구 투여의 경우에 유리한 것으로 증명되었다. 경구 투여의 경우에 복용량은 약 0.01 내지 100 mg/kg, 바람직하게는 약 0.01 내지 20 mg/kg 및 아주 특히 바람직하게는 0.1 내지 10 mg/kg의 체중이다.

[3810] 그럼에도 불구하고 언급된 양으로부터, 및 특히 체중, 투여 경로, 활성 화합물을 향한 개별적인 거동, 제형의 본성 및 투여가 일어나는 시점 또는 간격에 따라 벗어나는 것이 필요할 수 있다. 따라서 일부 경우에서 상기 언급된 최소량 미만으로 이용하는 것이 충분할 수 있고, 한편 다른 경우에 언급된 상한은 배제되어야 한다. 상대적 다량이 투여된 경우, 하루에 걸쳐 이들을 몇 개의 개별적인 용량으로 나누는 것이 권할만 할 수 있다.

[3811] 하기 실시예는 본 발명을 설명한다. 본 발명은 실시예로 제한되지 않는다.

[3812] 하기 시험 및 실시예에서 백분율 수치는 중량 백분율이고, 달리 언급되지 않으면; 부는 중량부이다. 용매 비, 희석 비 및 액체/액체 용액의 농도 데이타는 각 경우에 용적에 관한 것이다.

[3813] **A. 실시예**

[3814] **약어 및 머리글자:**

A431NS	인간 종양 세포주
A549	인간 종양 세포주
ABCB1	ATP-결합 카세트 서브-패밀리 B 멤버 1 (P-gp 및 MDR1 와 동의어)
abs.	절대
ADC	항체-약물-콘주게이트
Ac	아세틸
aq.	수성, 수용액
ATP	아데노신 삼인산
BCRP	유방암 내성 단백질, 유출 수송체
Boc	*tert*-부톡시카보닐
br.	넓은 (NMR 에서)
Ex.	실시예
ca.	약, 대략
CAIX	카보안하이드라제 IX
CI	화학적 이온화 (MS 에서)
d	이중항 (NMR 에서)
d	일
TLC	박층 크로마토그래피
DCI	직접적인 화학적 이온화 (MS 에서)
dd	이중항의 이중항 (NMR 에서)
DMAP	4-*N,N*-디메틸아미노피리딘
DME	1,2-디메톡시에탄
DMEM	둘베코 변형 이글 배지 (세포 배양에 대한 표준화 영양소 배지)
DMF	*N,N*-디메틸포름아마이드
DMSO	디메틸 설폭사이드

[3815]

DPBS, D-PBS, PBS	둘베코 포스페이트-완충 식염수 용액 PBS = DPBS = D-PBS, pH 7.4, Sigma 사, No. D8537 조성: 0.2 g KCl 0.2 g KH_2PO_4 (무수) 8.0 g NaCl 1.15 g Na_2HPO_4 (무수) H_2O로 최대 11로 만듦
dt	삼중항의 이중항 (NMR 에서)
DTT	DL-디티오트레이톨
EDC	*N'*-(3-디메틸아미노프로필)-*N*-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드
EGFR	표피 성장 인자 수용체
EI	전자 충격 이온화 (MS 에서)
ELISA	효소-결합 면역흡수 검정
eq.	당량
ESI	전기분무 이온화 (MS 에서)
ESI-MicroTofq	ESI- MicroTofq (질량 분광분석기의 명칭, Tof = 비과시간 및 q = 사중항)
FCS	우태아혈청
Fmoc	(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐
sat.	포화된
GTP	구아노신 5'-트리포스페이트
h	시간
HATU	*O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
HCT-116	인간 종양 세포주
HEPES	4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-에탄설폰산
HOAc	아세트산
HOBt	1-하이드록시-1*H*-벤조트리아졸 히드레이트

[3816]

HOSu	*N*-하이드록시석신이마이드
HPLC	고-압력, 고-성능 액체 크로마토그래피
HT29	인간 종양 세포주
IC_{50}	반-최대 억제 농도
i.m.	근육내, 근육에 투여
i.v.	정맥내, 정맥에 투여
conc.	농축된
LC-MS	액체 크로마토그래피-커플링된 질량 분광분석법
LLC-PK1 세포	루이스 폐 암종 돼지 신장 세포주
L-MDR	인간 MDR1 전달감염된 LLC-PK1 세포
m	다중항 (NMR 에서)
MDR1	다중약물 내성 단백질 1
min	분
MS	질량 분광분석법
MTT	3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐-2*H*-테트라졸륨 브로마이드
NCI-H292	인간 종양 세포주
NCI-H520	인간 종양 세포주
NMM	*N*-메틸모폴린
NMP	*N*-메틸-2-피롤리디논
NMR	핵자기 공명 분광분석법
NMRI	마우스 균주, Naval Medical Research Institute (NMRI)로부터 기원
누드 마우스	실험 동물
NSCLC	비-소세포 폐암 (비-소세포 기관지 암종)
PBS	포스페이트-완충 식염수 용액
Pd/C	활성탄 상 팔라듐
P-gp	P-당단백질, 수송체 단백질
PNGaseF	당 제거용 효소
quant.	정량적 (수율에 대해)
quart	사중항 (NMR 에서)
quint	오중항 (NMR 에서)
R_f	체류 지수 (TLC 에 대해)
RT	실온

[3817]

R_t	체류 시간 (HPLC 에 대해)
s	단일항 (NMR 에서)
s.c.	피하, 피부 아래 투여
SCC-4	인간 종양 세포주
SCC-9	인간 종양 세포주
SCID 마우스	중증 복합성 면역결핍이 있는 실험 마우스
t	삼중항 (NMR 에서)
tert	3 차
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로푸란
UV	자외선 분광분석법
v/v	용적 대 용적 비 (용액 중)
Z	벤질옥시카보닐

[3818]

[3819] **HPLC 및 LC-MS 방법:**

[3820] 방법 1 (LC-MS):

[3821] 기기: Water Acquity SQD UPLC 시스템; 칼럼: Water Acquity UPLC HSS T3 1.8μ 50 mm × 1 mm; 용출물 A: 1 ℓ 물 + 0.25 ml 99% 강도 포름산, 용출물 B: 1 ℓ 아세토니트릴 + 0.25 ml 99% 강도 포름산; 구배: 0.0 분 90% A → 1.2 분 5% A → 2.0 분 5% A; 유속: 0.40 ml/분; 오븐: 50 ℃; UV 검출: 210-400 nm.

[3822] 방법 2 (LC-MS):

[3823] 기기: Micromass QuattroPremier Waters UPLC Acquity; 칼럼: Thermo Hypersil GOLD 1.9μ 50 mm × 1 mm; 용출물 A: 1 ℓ 물 + 0.5 ml 50% 강도 포름산, 용출물 B: 1 ℓ 아세토니트릴 + 0.5 ml 50% 강도 포름산; 구배: 0.0 분 90% A → 0.1 분 90% A → 1.5 분 10% A → 2.2 분 10% A; 유속: 0.33 ml/분; 오븐: 50 ℃; UV 검출: 210 nm.

[3824] 방법 3 (LC-MS):

[3825] 기기: Micromass Quattro Micro MS HPLC Agilent 시리즈 1100; 칼럼: Thermo Hypersil GOLD 3μ 20 mm × 4 mm; 용출물 A: 1 ℓ 물 + 0.5 ml 50% 강도 포름산, 용출물 B: 1 ℓ 아세토니트릴 + 0.5 ml 50% 강도 포름산; 구배: 0.0 분 100% A → 3.0 분 10% A → 4.0 분 10% A → 4.01 분 100% (유속 2.5 ml/분) → 5.00 분 100% A; 오븐: 50 ℃; 유속: 2 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[3826] 방법 4 (LC-MS):

[3827] MS 기기: Micromass ZQ; HPLC 기기: HP 1100 시리즈; UV DAD; 칼럼: Phenomenex Gemini 3μ 30 mm × 3.00 mm; 용출물 A: 1 ℓ 물 + 0.5 ml 50% 강도 포름산, 용출물 B: 1 ℓ 아세토니트릴 + 0.5 ml 50% 강도 포름산; 구배: 0.0 분 90% A → 2.5 분 30% A → 3.0 분 5% A → 4.5 분 5% A; 유속: 0.0 분 1 ml/분 → 2.5 분/3.0 분/4.5 분 2 ml/분; 오븐: 50 ℃; UV 검출: 210 nm.

[3828] 방법 5 (HPLC):

[3829] 기기: HP 1090 시리즈 II; 칼럼: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 mm × 4.6 mm; 예비 칼럼: Merck Chromolith Guard Cartridge Kit RP-18e, 5 mm × 4.6 mm; 주사 용적: 5 μl; 용출물 A: 물 중 70% $HClO_4$ (4 ml/리터), 용출물 B: 아세토니트릴; 구배: 0.00 분 20% B → 0.50 분 20% B → 3.00 분 90% B → 3.50 분 90% B → 3.51 분 20% B → 4.00 분 20% B; 유속: 5 ml/분; 칼럼 온도: 40 ℃.

[3830] 방법 6 (HPLC):

[3831] 기기: 물 2695 DAD 996; 칼럼: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 mm × 4.6 mm; Ord. 번호: 1.51450.0001, 예비 칼럼: Merck Chromolith Guard Cartridge Kit RP-18e, 5 mm × 4.6 mm; Ord. 번호: 1.51470.0001, 용출물 A: 물 중 70% $HClO_4$ (4 ml/리터), 용출물 B: 아세토니트릴; 구배: 0.00 분 5% B → 0.50

분 5% B → 3.00 분 95% B → 4.00 분 95% B; 유속: 5 ml/분.

[3832] 방법 7 (LC-MS):

[3833] MS 기기: 물 ZQ; HPLC 기기: Agilent 1100 시리즈; UV DAD; 칼럼: Thermo Hypersil GOLD 3μ 20 mm × 4 mm; 용출물 A: 1 ℓ 물 + 0.5 ml 50% 강도 포름산, 용출물 B: 1 ℓ 아세토니트릴 + 0.5 ml 50% 강도 포름산; 구배: 0.0 분 100% A → 3.0 분 10% A → 4.0 분 10% A → 4.1 분 100% (유속 2.5 ml/분); 오븐: 55 ℃; 유속: 2 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[3834] 방법 8 (LC-MS):

[3835] MS 기기: 물 ZQ; HPLC 기기: Agilent 1100 시리즈; UV DAD; 칼럼: Thermo Hypersil GOLD 3μ 20 mm × 4 mm; 용출물 A: 1 ℓ 물 + 0.5 ml 50% 강도 포름산, 용출물 B: 1 ℓ 아세토니트릴 + 0.5 ml 50% 강도 포름산; 구배: 0.0 분 100% A → 2.0 분 60% A → 2.3 분 40% A → 3.0 분 20% A → 4.0 분 10% A → 4.2 분 100% (유속 2.5 ml/분); 오븐: 55 ℃; 유속: 2 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[3836] 방법 9 (LC-MS):

[3837] 기기: Water Acquity SQD UPLC 시스템; 칼럼: Water Acquity UPLC HSS T3 1.8μ 50 mm × 1 mm; 용출물 A: 1 ℓ 물 + 0.25 ml 99% 강도 포름산, 용출물 B: 1 ℓ 아세토니트릴 + 0.25 ml 99% 강도 포름산; 구배: 0.0 분 95% A → 6.0 분 5% A → 7.5 분 5% A; 오븐: 50 ℃; 유속: 0.35 ml/분; UV 검출: 210-400 nm.

[3838] 방법 10 (HPLC):

[3839] 기기: Agilent 1200 시리즈; 칼럼: Agilent Eclipse XDB-C18 5μ 4.6 mm × 150 mm; 예비 칼럼: Phenomenex KrudKatcher Disposable Pre-Column; 주사 용적: 5 μl; 용출물 A: 1 ℓ 물 + 0.01% 트리플루오로아세트산; 용출물 B: 1 ℓ 아세토니트릴 + 0.01% 트리플루오로아세트산; 구배: 0.00 분 10% B → 1.00 분 10% B → 1.50 분 90% B → 5.5 분 10% B; 유속: 2 ml/분; 칼럼 온도: 30 ℃.

[3840] 제조가 하기에 명백히 기재되어 있지 않은 모든 반응물 또는 시약에 대해, 일반적으로 이용가능한 공급원으로부터 상업적으로 수득되었다. 제조가 이하에 마찬가지로 기재되어 있지 않고 상업적으로 이용가능하지 않거나 일반적으로 이용가능하지 않은 공급원으로부터 수득된 모든 다른 반응물 또는 반응물에 대해, 그것의 제조가 기재된 공개된 문헌을 참조한다.

[3841] 방법 11 (LC-MS):

[3842] 기기: Waters ACQUITY SQD UPLC 시스템; 칼럼: Water Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 30 × 2 mm; 용출물 A: 1 ℓ 물 + 0.25 ml 99% 강도 포름산, 용출물 B: 1 ℓ 아세토니트릴 + 0.25 ml 99% 강도 포름산; 구배: 0.0 분 90% A → 1.2 분 5% A → 2.0 분 5% A 오븐: 50 ℃; 유속: 0.60 ml/분; UV 검출: 208 - 400 nm.

[3843] 방법 12 (HPLC):

[3844] 기기: 칼럼 오븐 및 DAD이 있는 Agilent 1200 시리즈; 칼럼: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 mm × 4.6 mm; Ord. 번호: 1.51450.0001; 예비 칼럼: Merck Chromolith Guard Cartridge Kit RP-18e, 5 mm × 4.6 mm; Ord. 번호: 1.51470.0001; 용출물 A: 물 중 70% $HClO_4$ (4 ml/리터), 용출물 B: 아세토니트릴; 구배: 0.00 분 5% B → 0.50 분 5% B → 3.00 분 95% B → 4.00 분 95% B; 유속: 5 ml/분; 칼럼 온도: 30 ℃.

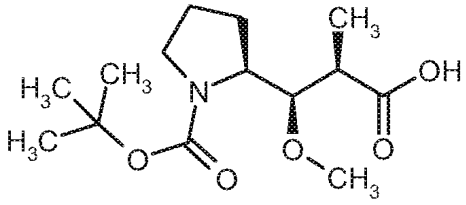
[3845] 방법 13 (LC-MS):

[3846] MS 기기: 물 (Micromass) Quattro Micro; 기기 HPLC: Agilent 1100 시리즈; 칼럼: YMC-트리art C18 3 μ 50 × 3 mm; 용출물 A: 1 ℓ 물 + 0.01 mol 암모늄 카보네이트, 용출물 B: 1 ℓ 아세토니트릴; 구배: 0.0 분 100% A → 2.75 분 5% A → 4.5 분 5% A; 오븐: 40 ℃; 유속: 1.25 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[3847] **개시 화합물 및 중간체:**

[3848] **개시 화합물 1**

[3849] (2*R*,3*R*)-3-[(2*S*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일]-3-메톡시-2-메틸프로판산 (Boc-돌라프로인)

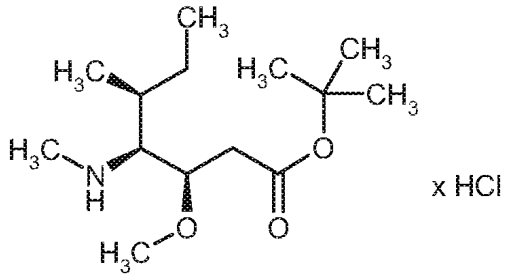


[3850]

[3851] 표제 화합물은 문헌 방법에 따라 다양한 방식으로 제조될 수 있다; 참고, 예를 들면, Pettit 등, *합성* 1996, 719; Shioiri 등, *Tetrahedron Lett.* 1991, *32*, 931; Shioiri 등, *Tetrahedron* 1993, *49*, 1913; Koga 등, *Tetrahedron Lett.* 1991, *32*, 2395; Vidal 등, *Tetrahedron* 2004, *60*, 9715; Poncet 등, *Tetrahedron* 1994, *50*, 5345. 유리 산으로서 또는 디사이클로헥실아민을 갖는 1:1 염으로서 제조되었다.

[3852] **개시 화합물 2a**

[3853] *tert*-부틸 (3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-5-메틸-4-(메틸아미노)헵타노에이트 하이드로클로라이드 (돌라이소류신-OtBu x HCl)



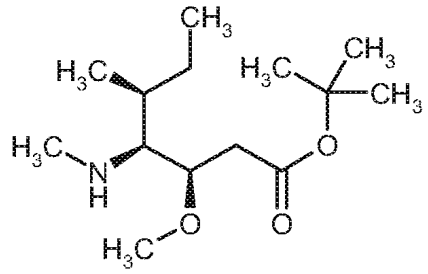
[3854]

[3855] 표제 화합물은 문헌 방법에 따라 다양한 방식으로 제조될 수 있다; 참고, 예를 들면, Pettit 등, *J. Org. Chem.* 1994, *59*, 1796; Koga 등, *Tetrahedron Lett.* 1991, *32*, 2395; Shioiri 등, *Tetrahedron Lett.* 1991, *32*, 931; Shioiri 등, *Tetrahedron* 1993, *49*, 1913.

[3856] **개시 화합물 2b**

[3857] *tert*-부틸 (3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-5-메틸-4-(메틸아미노)헵타노에이트

[3858] (돌라이소류신-O^{t}Bu)

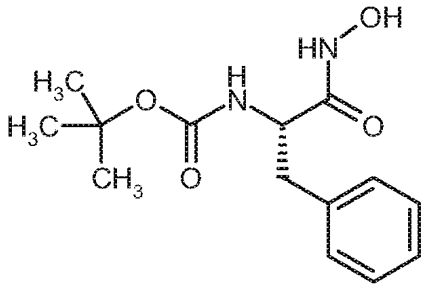


[3859]

[3860] 화합물을 개시 화합물 2a와 유사하게 제조했고, 단, 상기 수소화를 1N 염산의 부가 없이 수행했다.

[3861] **개시 화합물 3**

[3862] *N*a-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-하이드록시-L-페닐알라닌아마이드



[3863]

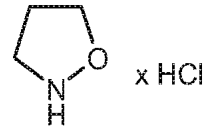
[3864] 표제 화합물은 문헌 방법에 의해 제조된다 (A. Ritter 등, *J. Org. Chem.* 1994, *59*, 4602).

[3865] 수율: 750 mg (75%, 이론적)

[3866] LC-MS (방법 3): R_t = 1.67 분; MS (ESIpos): m/z = 281 $(M+H)^+$.

[3867] **개시 화합물 4**

[3868] 1,2-옥사졸리딘 하이드로클로라이드

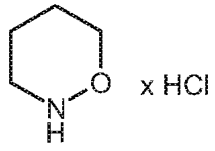


[3869]

[3870] 표제 화합물은 문헌 방법에 의해 제조될 수 있다 (참고, 예를 들면, H. King, *J. Chem. Soc.* 1942, 432); 또한 상업적으로 이용가능하다.

[3871] **개시 화합물 5**

[3872] 1,2-옥사지난 하이드로클로라이드

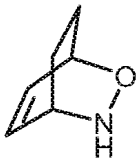


[3873]

[3874] 표제 화합물은 문헌 방법에 의해 제조될 수 있다 (참고, 예를 들면, H. King, *J. Chem. Soc.* 1942, 432).

[3875] **개시 화합물 6**

[3876] 2-옥사-3-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-5-엔



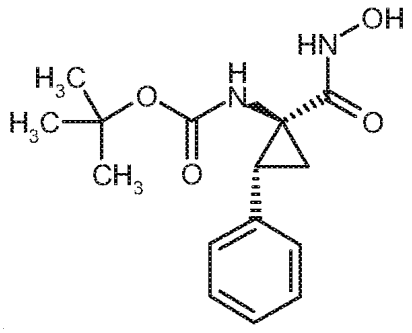
[3877]

[3878] 표제 화합물은 문헌 방법에 의해 Boc-보호된 형태로 제조될 수 있다 (참고, 예를 들면, C. Johnson 등, *Tetrahedron Lett.* 1998, *39*, 2059); 탈보호는 트리플루오로아세트산 및 차후의 중화에 의한 처리에 의해 관례적 방식으로 영향을 받았다.

[3879] 수율: 149 mg (89%, 이론적)

[3880] **개시 화합물 7**

[3881] *tert*-부틸 (1*S*,2*R*)-1-(하이드록시카바모일)-2-페닐사이클로프로필 카바메이트

[3882] 

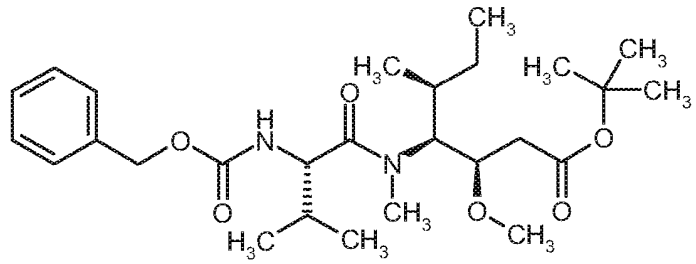
[3883] 표제 화합물을, 상업적으로 이용가능한 (1*S*,2*R*)-1-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]-2-페닐사이클로프로판카복실산 (C. Cativiela 등, *Chirality* 1999, 11, 583)로부터 진행하여 문헌 방법 (A. Ritter 등, *J. Org. Chem.* 1994, *59*, 4602)으로 제조했다.

[3884] 수율: 339 mg (59%, 이론적)

[3885] LC-MS (방법 1): R_t = 0.82 분; MS (ESIpos): m/z = 293 $(M+H)^+$.

[3886] **중간체 1**

[3887] *tert*-부틸 (3*R*,4*S*,5*S*)-4-[{*N*-[(벤질옥시)카보닐]-L-발릴}(메틸)아미노]-3-메톡시-5-메틸헵타노에이트

[3888] 

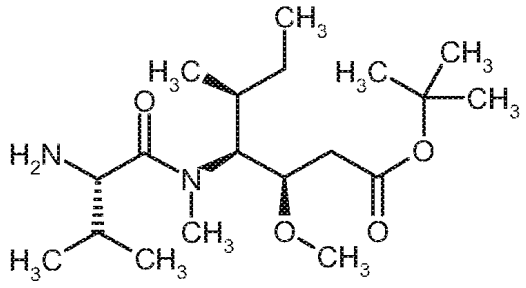
[3889] 10.65 g (41.058 mmol)의 *tert*-부틸 (3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-5-메틸-4-(메틸아미노)헵타노에이트 (개시 화합물 2b)을 250 mL의 디클로로메탄에서 취하고 용액을 -10 ℃로 냉각했다. 그 다음, 한편 교반, 10.317 g (41.058 mmol)의 N-[(벤질옥시)카보닐]-L-발린, 16.866 g (61.586 mmol)의 2-브로모-1-에틸피리디늄 테트라플루오로보레이트 (BEP) 및 28.6 mL의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민을 부가하고, 혼합물을 차후에 실온에서 20 시간 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 포화된 나트륨 클로라이드 용액과 함께 2회 흔들고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔여물을 용출물로서 4:1 석유 에테르/에틸 아세테이트를 갖는 실리카겔상 플래시 크로마토그래피로 정제했다. 상응하는 분획을 농축하고 잔여물을 고진공 하에서 밤새 건조했다. 10.22 g (51%, 이론적)의 표제 화합물을 황색을 띤 오일로서 수득했다.

[3890] HPLC (방법 5): R_t = 2.3 분;

[3891] LC-MS (방법 2): R_t = 1.59 분; MS (ESIpos): m/z = 493 $(M+H)^+$.

[3892] **중간체 2**

[3893] *tert*-부틸 (3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-5-메틸-4-[메틸(L-발릴)아미노]헵타노에이트



[3894]

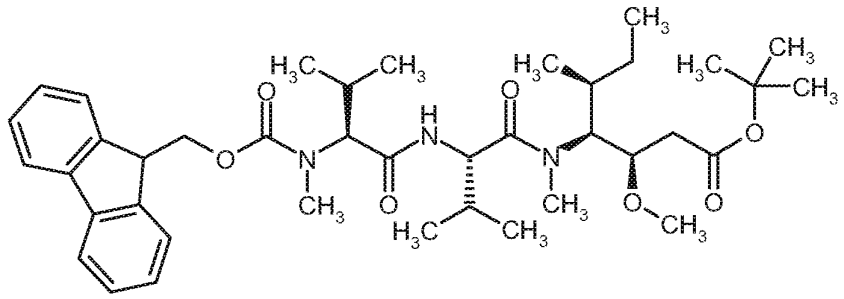
[3895] 500 mg (1 mmol)의 *tert*-부틸 (3*R*,4*S*,5*S*)-4-[{*N*-[(벤질옥시)카보닐]-L-발릴}(메틸)아미노]-3-메톡시-5-메틸헵타노에이트 (중간체 1)을 50 mL의 메탄올에서 용해시키고, 100 mg의 10% 활성탄 상 팔라듐의 부가 후, 표준 수소 압력 하에서 실온에서 1시간 동안 수소부가했다. 그 다음 촉매를 여과 제거하고 용매를 감압 하에서 제거했다. 이로써 370 mg (quant.)의 표제 화합물을 사실상 무색 오일로서 수득했다.

[3896] HPLC (방법 5): R_t = 1.59 분;

[3897] LC-MS (방법 1): R_t = 0.74 분; MS (ESIpos): m/z = 359 $(M+H)^+$.

[3898] **중간체 3**

[3899] *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-*tert*-부톡시-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[3900]

[3901] 4.64 g (13.13 mmol)의 *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발린을 20 mL의 DMF에서 용해시키고 4.28 g (11.94 mmol)의 *tert*-부틸 (3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-5-메틸-4-[메틸(L-발릴)아미노]헵타노에이트 (중간체 2), 2.75 g (14.33 mmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드 및 2.2 g (14.33 mmol)의 1-하이드록시-1*H*-벤조트리아졸 히드레이트과 연속적으로 혼합했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 반포화된 수성 암모늄 클로라이드 용액 및 에틸 아세테이트의 혼합물에 부었다. 유기 상을 제거하고, 포화된 나트륨 수소카보네이트 용액 및 포화된 나트륨 클로라이드 용액으로 연속적으로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔여물을 추가 정제없이 다음 단계에서 직접 사용했다.

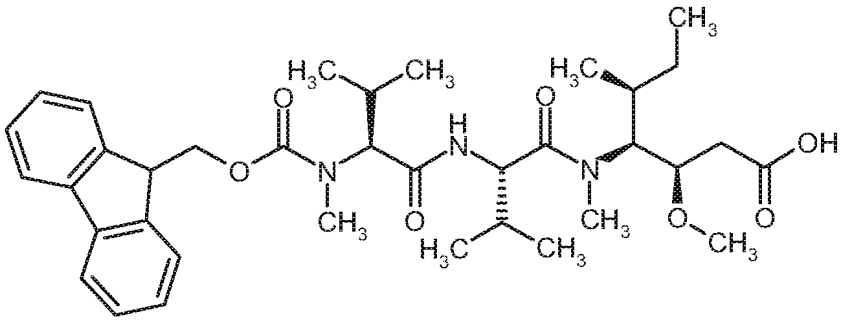
[3902] 수율: 9.1 g (quant., 60% 순도)

[3903] HPLC (방법 5): R_t = 2.7 분;

[3904] LC-MS (방법 2): R_t = 1.99 분; MS (ESIpos): m/z = 694 $(M+H)^+$.

[3905] **중간체 4**

[3906] *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(2*R*,3*S*,4*S*)-1-카복시-2-메톡시-4-메틸헥산-3-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[3907]

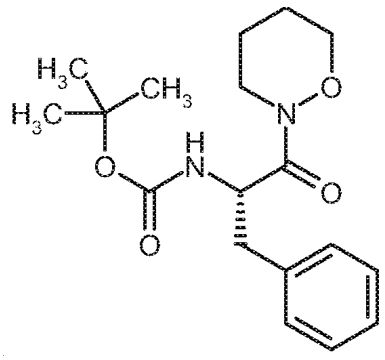
[3908] 9.1 g의 조 생성물 *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-*tert*-부톡시-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 3)을 56.6 mL의 디클로로메탄에서 취하고, 56.6 mL의 트리플루오로아세트산을 부가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔류 잔여물을 디클로로메탄, 3:1 디클로로메탄/에틸 아세테이트 및 15:5:0.5 디클로로메탄/에틸 아세테이트/메탄올을 용출물로서 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제했다. 상응하는 분획의 정제 및 농축 후, 5.8 g (86%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[3909] HPLC (방법 5): R_t = 2.2 분;

[3910] LC-MS (방법 1): R_t = 1.3 분; MS (ESIpos): m/z = 638 $(M+H)^+$.

[3911] **중간체 5**

[3912] *tert*-*부틸* (2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일 카바메이트



[3913]

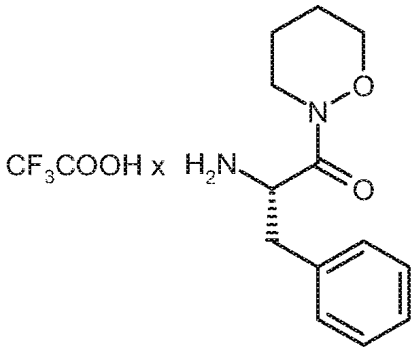
[3914] 500 mg (1.9 mmol)의 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-L-페닐알라닌을 10 mL의 DMF에서 용해시키고 466 mg (3.8 mmol)의 1,2-옥사지난 하이드로클로라이드 (개시 화합물 5), 433 mg (2.3 mmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드, 382 mg (2.8 mmol)의 1-하이드록시-1*H*-벤조트리아졸 히드레이트 및 731 mg (5.7 mmol)의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민과 연속적으로 혼합했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 반포화된 수성 암모늄 클로라이드 용액 및 에틸 아세테이트의 혼합물에 부었다. 유기 상을 제거하고, 포화된 나트륨 수소카보네이트 용액 및 포화된 나트륨 클로라이드 용액으로 연속적으로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 620 mg (98%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[3915] HPLC (방법 5): R_t = 1.8 분;

[3916] LC-MS (방법 2): R_t = 1.62 분; MS (ESIpos): m/z = 235 $(M-C_4H_8-CO_2+H)^+$.

[3917] **중간체 6**

[3918] (2*S*)-2-아미노-1-(1,2-옥사지난-2-일)-3-페닐프로판-1-온 트리플루오로아세테이트



[3919]

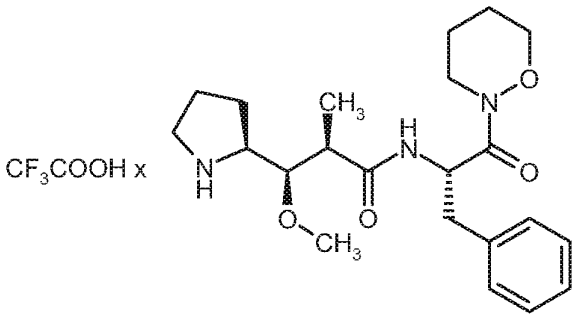
[3920] 620 mg (1.85 mmol)의 *tert*-부틸 (2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일 카바메이트 (중간체 5)을 5 mL의 디클로로메탄에서 취하고, 10 mL의 트리플루오로아세트산을 부가하고 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔류 잔여물을 물/아세토니트릴로부터 동결건조했다. 이런 식으로, 779 mg (91%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[3921] HPLC (방법 5): R_t = 0.45 분;

[3922] LC-MS (방법 3): R_t = 1.09 분; MS (ESIpos): m/z = 235 $(M+H)^+$.

[3923] **중간체 7**

[3924] (2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-*N*-[(2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로판아마이드 트리플루오로아세테이트



[3925]

[3926] 360 mg (1.25 mmol)의 (2*R*,3*R*)-3-[(2*S*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일]-3-메톡시-2-메틸프로판산 (개시 화합물 1)을 10 mL의 DMF에서 취하고 579.2 mg (1.25 mmol)의 (2*S*)-2-아미노-1-(1,2-옥사지난-2-일)-3-페닐프로판-1-온 트리플루오로아세테이트 (중간체 6), 714.5 mg (1.88 mmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 및 655 µl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민과 연속적으로 혼합했다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 농축하고, 잔여물을 에틸 아세테이트에서 취하고 먼저 5% 수성 시트르산 용액, 그 다음 5% 수성 나트륨 수소카보네이트 용액 및 차후에 포화된 나트륨 클로라이드 용액과 함께 흔들어서 추출했다. 유기 상을 농축하고 잔여물을 16:4 디클로로메탄/메탄올을 용출물로서 갖는 실리카겔상 플래시 크로마토그래피로 정제했다. 상응하는 분획을 조합하고, 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔여물을 고진공 하에서 건조한 후, 503.5 mg (74%, 이론적)의 Boc-보호된 중간체 *tert*-부틸 (2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-카복실레이트를 수득했다.

[3927] HPLC (방법 12): R_t = 2.0 분;

[3928] LC-MS (방법 1): R_t = 1.12 분; MS (ESIpos): m/z = 504 $(M+H)^+$.

[3929] 503 mg (1 mmol)의 이러한 중간체를 20 mL의 디클로로메탄에서 취하고, 10 mL의 트리플루오로아세트산을 부가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 디클로로메탄과 함께

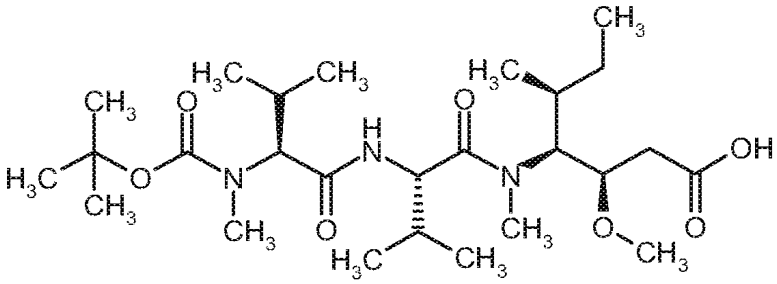
재증류시켰다. 잔류 잔여물을 에틸 아세테이트로부터 n-펜탄으로 침전시키고, 용매를 데칸트로 제거했다. 이렇게 수득한 잔여물을 물에서 용해시키고 에틸 아세테이트와 함께 흔들어서 추출하고, 수성 상을 차후에 동결건조시켰다. 이런 식으로, 462 mg (89%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[3930] HPLC (방법 12): R_t = 1.53 분;

[3931] LC-MS (방법 11): R_t = 0.57 분; MS (ESIpos): m/z = 404 $(M+H)^+$.

[3932] **중간체 8**

[3933] *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(2*R*,3*S*,4*S*)-1-카복시-2-메톡시-4-메틸헥산-3-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[3934]

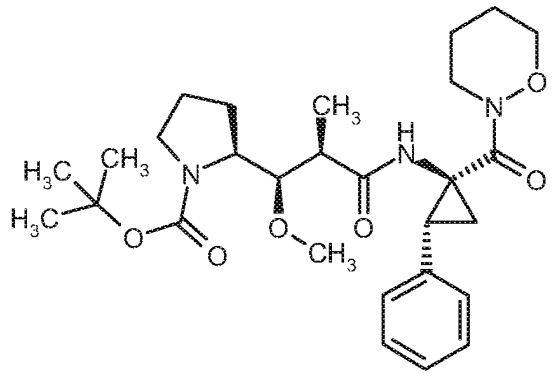
[3935] 51 mg (0.08 mmol)의 *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(2*R*,3*S*,4*S*)-1-카복시-2-메톡시-4-메틸헥산-3-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 4)을 10 mL의 DMF에서 용해시키고, 0.5 mL의 피페리딘을 부가했다. 실온에서 10 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔여물을 디에틸 에테르와 함께 교반했다. 불용성 성분을 여과 제거하고 반복적으로 디에틸 에테르로 세정했다. 그 다음 필터 잔여물을 5 mL의 디옥산/물에서 취하고 용액을 1 N 나트륨 하이드록사이드 용액으로 pH 11로 조정했다. 초음파 처리 하에서, 총 349 mg (1.6 mmol)의 디-*tert*-부틸 디카보네이트를 몇 개의 부분으로 부가하고, 이 과정에서 용액의 pH는 11에서 유지되었다. 반응이 완료된 후, 디옥산을 증류 제거하고 수용액을 시트르산으로 pH 2-3으로 조정했다. 혼합물을 매번 50 ml의 에틸 아세테이트로 2회 추출했다. 유기 상을 조합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 디에틸 에테르에서 취하고 표제 화합물을 펜탄으로 침전시켰다. 용매를 기울여 따르기로 제거했다. 잔여물을 펜탄으로 몇 번 더 소화시키고 마지막으로 고진공 하에서 건조했다. 40 mg (97%, 이론적)의 표제 화합물을 이렇게 수득했다.

[3936] HPLC (방법 6): R_t = 2.2 분;

[3937] LC-MS (방법 2): R_t = 1.32 분; MS (ESIpos): m/z = 516 $(M+H)^+$.

[3938] **중간체 9**

[3939] *tert*-부틸 (2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-카복실레이트



[3940]

[3941] 표제 화합물을, 상업적으로 이용가능한 (1*S*,2*R*)-1-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]-2-페닐사이클로프로판카복실산

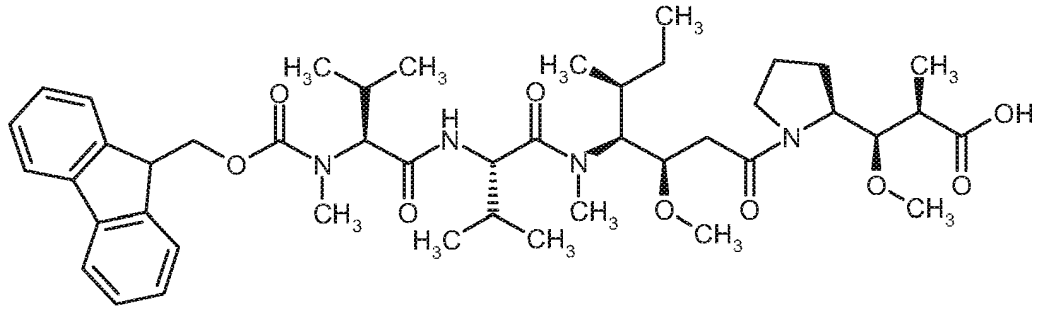
을 1,2-옥사지난 하이드로클로라이드 (개시 화합물 5)와 커플링시키고, 차후에 트리플루오로아세트산으로 탈보호하고 개시 화합물 1과 커플링시켜 3 단계에 걸쳐 중간체 5, 6 및 7의 합성과 유사하게 제조했다. 최종 생성물을 분취 HPLC로 정제했다.

[3942] HPLC (방법 5): R_t = 2.12 분;

[3943] LC-MS (방법 2): R_t = 1.25 분; MS (ESIpos): m/z = 516 $(M+H)^+$.

[3944] **중간체 10**

[3945] *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[3946]

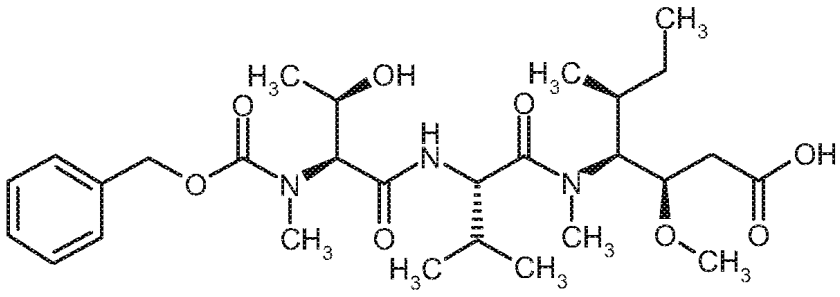
[3947] 315 mg (0.494 mmol)의 *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(2*R*,3*S*,4*S*)-1-카복시-2-메톡시-4-메틸헥산-3-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 4)을 12 mL의 DMF에서 용해시키고, 104 mg (0.543 mmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드 및 83 mg (0.543 mmol)의 1-하이드록시-1*H*-벤조트리아졸 히드레이트과 혼합시키고, 혼합물을 실온에서 90 분 동안 교반했다. 차후에, 112 µl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 및 149 mg (0.494 mmol)의 (2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로판산 트리플루오로아세테이트는 트리플루오로아세트산으로 Boc 보호 그룹의 제거에 의해 개시 화합물 1로부터 미리 제조되었고, 그것을 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 고진공 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 2회 정제했다. 140 mg (35%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼 형태로 수득했다.

[3948] HPLC (방법 5): R_t = 2.40 분;

[3949] LC-MS (방법 1): R_t = 1.38 분; MS (ESIpos): m/z = 807 $(M+H)^+$.

[3950] **중간체 11**

[3951] *N*-[(벤질옥시)카보닐]-*N*-메틸-L-트레오닐-*N*-[(2*R*,3*S*,4*S*)-1-카복시-2-메톡시-4-메틸헥산-3-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[3952]

[3953] 먼저, *N*-[(벤질옥시)카보닐]-*N*-메틸-L-트레오닌을, 에틸 아세테이트에서 취해서 237 mg (0.887 mmol)의 그의 디사이클로헥실아민 염으로부터 방출하고 5% 수성 황산으로 추출성 흔들기를 했다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔여물을 16 mL의 DMF에서 취하고 365 mg (1 mmol)의 *tert*-부틸 (3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-5-메틸-4-[메틸(L-발릴)아미노]헵타노에이트 (중간체 2), 185 mg (0.967 mmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드 및 148 mg (0.967 mmol)의 1-하이드록시-1*H*-벤조트리아졸 히드레이트와 연속적으로 혼합했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을

반포화된 수성 암모늄 클로라이드 용액 및 에틸 아세테이트의 혼합물에 부었다. 유기 상을 제거하고, 포화된 나트륨 수소카보네이트 용액 및 포화된 나트륨 클로라이드 용액으로 연속적으로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 283 mg (53%, 이론적)의 *tert*-부틸 에스테르 중간체 *N*-[(벤질옥시)카보닐]-*N*-메틸-L-트레오닐-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-*tert*-부톡시-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 이렇게 수득했다.

[3954] HPLC (방법 5): R_t = 2.17 분.

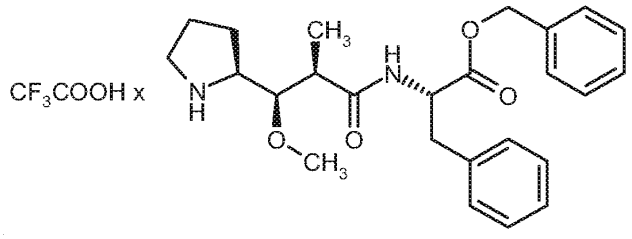
[3955] 283 mg (0.466 mmol)의 이러한 중간체를 5 mL의 디클로로메탄에서 취하고, 5 mL의 무수 트리플루오로아세트산을 부가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 농축된 고진공 하에서 및 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 156 mg (61%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[3956] HPLC (방법 5): R_t = 1.50 분;

[3957] LC-MS (방법 2): R_t = 1.09 분; MS (ESIpos): m/z = 552 $(M+H)^+$.

[3958] **중간체 12**

[3959] 벤질 *N*-{(2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로파노일}-L-페닐알라니네이트 트리플루오로아세테이트

[3960] 

[3961] 제1 단계에서, 개시 화합물 1을 100 mL의 에틸 아세테이트에서 염을 용해시켜서 600 mg (1.28 mmol)의 상응하는 디사이클로헥실암모늄 염으로부터 방출하고 먼저 50 mL의 0.5% 황산 및 그 다음 포화된 나트륨 클로라이드 용액과 함께 추출성 흔들기를 했다. 그 다음 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고 중간체 7의 합성과 유사하게 벤질 L-페닐알라니네이트과 즉각적으로 반응시키소, 및 그 다음 탈보호했다.

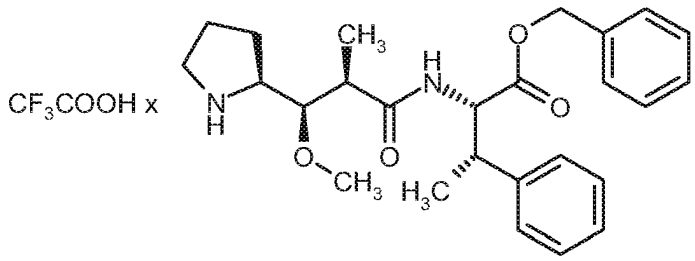
[3962] 수율: 650 mg (94%, 2 단계로)

[3963] HPLC (방법 6): R_t = 1.76 분;

[3964] LC-MS (방법 2): R_t = 1.68 분; MS (ESIpos): m/z = 425 $(M+H)^+$.

[3965] **중간체 13**

[3966] 벤질 (β*S*)-*N*-{(2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로파노일}-β-메틸-L-페닐알라니네이트 트리플루오로아세테이트

[3967] 

[3968] 먼저, (2*R*,3*R*)-3-[(2*S*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일]-3-메톡시-2-메틸프로판산을 에틸 아세테이트에서 취해서 351 mg (0.75 mmol)의 디사이클로헥실아민 염 (개시 화합물 1)으로부터 방출하고 수성 5% 칼륨 수소설페이트 용액과 함께 추출성 흔들기를 했다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔여물을 10 mL의 DMF에서 취하고 373 mg (0.75 mmol)의 벤질 (β*S*)-β-메틸-L-페닐알라니네이트 트리플루오로아

세테이트 [벤질 알코올과의 EDC/DMAP-매개된 에스테르화 및 트리플루오로아세트산에 의한 Boc 보호 그룹의 차후의 분리에 의해 상업적으로 이용가능한 (β*S*)-*N*-(*tert*-부톡시카보닐)-β-메틸-L-페닐알라닌로부터 제조], 428 mg (1.125 mmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 및 392 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민과 연속적으로 혼합했다. 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 반포화된 수성 암모늄 클로라이드 용액 및 에틸 아세테이트의 혼합물 상에 부었다. 유기 상을 제거하고, 포화된 나트륨 수소카보네이트 용액 및 포화된 나트륨 클로라이드 용액으로 연속적으로 세정하고, 차후에 농축했다. 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 230 mg (57%, 이론적)의 Boc-보호된 중간체 벤질 (β*S*)-*N*-{(2*R*,3*R*)-3-[(2*S*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일]-3-메톡시-2-메틸프로파노일}-β-메틸-L-페닐알라니네이트를 수득했다.

[3969] HPLC (방법 6): R_t = 2.3 분;

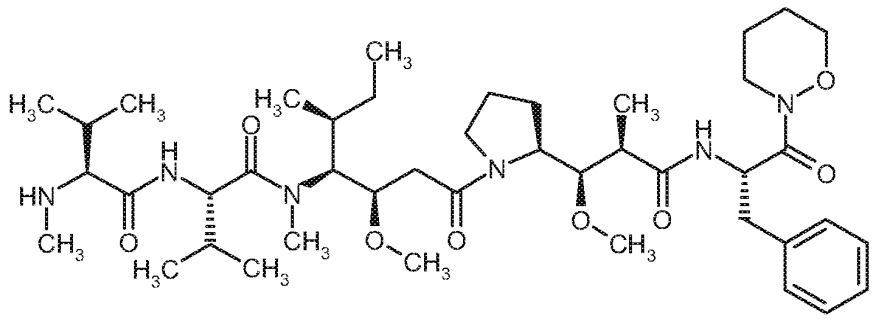
[3970] LC-MS (방법 1): R_t = 1.36 분; MS (ESIpos): m/z = 539 $(M+H)^+$.

[3971] 230 mg (0.42 mmol)의 이러한 중간체를 5 mL의 디클로로메탄에서 취하고, 5 mL의 트리플루오로아세트산을 부가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 반응 혼합물 감압 하에서 추가로 건조시키고 그 다음 아세토니트릴/물로부터 동결건조시켰다. 이런 식으로, 230 mg (quant.)의 표제 화합물을 수득했다.

[3972] HPLC (방법 6): R_t = 1.6 분.

[3973] **중간체 14**

[3974] *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트



x CF_3COOH

[3975]

[3976] 143 mg (0.223 mmol)의 *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(2*R*,3*S*,4*S*)-1-카복시-2-메톡시-4-메틸헥산-3-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 4)을 15 mL의 DMF에서 취하고 141 mg (0.22 mmol)의 (2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-*N*-[(2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로판아마이드 트리플루오로아세테이트 (중간체 7), 102 mg (0.27 mmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 및 128 μl (0.74 mmol)의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민과 연속적으로 혼합했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 반포화된 수성 암모늄 클로라이드 용액 및 에틸 아세테이트의 혼합물에 부었다. 유기 상을 제거하고, 포화된 나트륨 수소카보네이트 용액 및 포화된 나트륨 클로라이드 용액으로 연속적으로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 이로써 275 mg (quant.)의 Fmoc-보호된 중간체 *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 수득했다.

[3977] HPLC (방법 5): R_t = 2.73 분;

[3978] LC-MS (방법 4): R_t = 3.19 분; MS (ESIpos): m/z = 1023 $(M+H)^+$.

[3979] 46 mg (0.045 mmol)의 이러한 중간체를 4 mL의 DMF에서 용해시켰다. 1 mL의 피페리딘을 부가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔여물을 분취 HPLC (용출물: 아세토니트릴 + 0.01% TFA / 물 + 0.01% TFA)로 정제했다. 22 mg (54%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

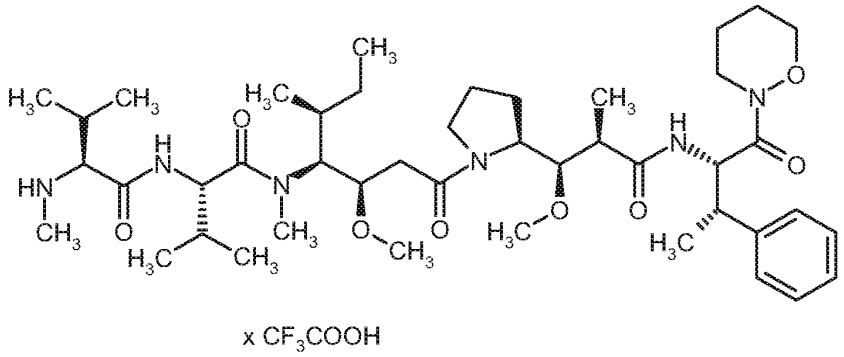
[3980] HPLC (방법 5): R_t = 1.68 분;

[3981] LC-MS (방법 2): R_t = 1.03 분; MS (ESIpos): m/z = 801 $(M+H)^+$

[3982] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.8 (m, 2H), 8.7 (m, 1H), 8.42 및 8.15 (2d, 1H), 7.3-7.1 (m, 5H), 5.12 및 4.95 (2m, 1H), 4.70 및 4.62 (2m, 1H), 4.62 및 4.50 (2t, 1H), 4.1-3.9 (m, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.75-3.6 (m, 2H), 3.23, 3.18, 3.17, 3.14, 3.02 및 2.96 (6s, 9H), 3.1-2.9 및 2.75 (2m, 2H), 2.46 (m, 3H), 2.4-2.1 (m, 2H), 2.05 (br. m, 2H), 1.85-1.55 (br. m, 6H), 1.5-1.2 (br. m, 3H), 1.1-0.8 (m, 18H), 0.75 (t, 3H) [H_2O 피크 하에서 숨겨진 추가 신호].

[3983] **중간체 15**

[3984] *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*,3*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐부탄-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트



x CF_3COOH

[3985]

[3986] 126 mg (0.198 mmol)의 *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(2*R*,3*S*,4*S*)-1-카복시-2-메톡시-4-메틸헥산-3-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 4)을 10 mL의 DMF에서 취하고 105 mg (0.198 mmol)의 (2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-*N*-[(2*S*,3*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐부탄-2-일]-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로판아마이드 트리플루오로아세테이트 (중간체 17), 41.6 mg (0.217 mmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드, 33 mg (0.217 mmol)의 1-하이드록시-1*H*-벤조트리아졸 히드레이트 및 79 µl (0.454 mmol)의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민과 연속적으로 혼합했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 반포화된 수성 암모늄 클로라이드 용액 및 에틸 아세테이트의 혼합물에 부었다. 유기 상을 제거하고, 포화된 나트륨 수소카보네이트 용액 및 포화된 나트륨 클로라이드 용액으로 연속적으로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 이로써 220 mg (quant.)의 Fmoc-보호된 중간체 *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*,3*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐부탄-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 수득했다.

[3987] HPLC (방법 5): R_t = 2.77 분;

[3988] LC-MS (방법 1): R_t = 1.5 분; MS (ESIpos): m/z = 1037 $(M+H)^+$.

[3989] 220 mg (0.212 mmol)의 이러한 중간체를 5 mL의 DMF에서 용해시켰다. 1 mL의 피페리딘을 부가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔여물을 분취 HPLC (용출물: 아세토니트릴 + 0.01% TFA / 물 + 0.01% TFA)로 정제했다. 91 mg (46%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

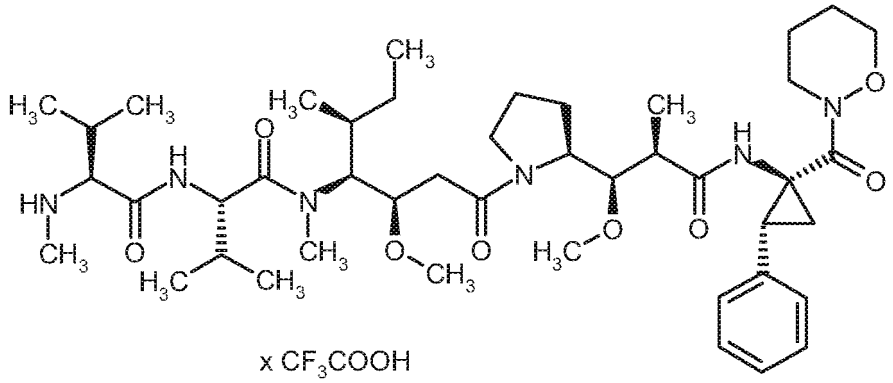
[3990] HPLC (방법 5): R_t = 1.71 분;

[3991] LC-MS (방법 1): R_t = 0.9 분; MS (ESIpos): m/z = 815 $(M+H)^+$

[3992] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.87 및 8.80 (2d, 2H), 8.75 (m, 1H), 8.40 및 7.98 (2d, 1H), 7.3-7.1 (m, 5H), 5.45 및 5.2 (2t, 1H), 4.78 및 4.62 (2m, 1H), 4.73 및 4.58 (2t, 1H), 4.2-4.0 (m, 3H), 3.7-3.6 (m, 1H), 3.35, 3.20, 3.18, 3.14, 3.12 및 3.00 (6s, 9H), 3.1 및 2.95 (2m, 2H), 2.46 (m, 3H), 2.4-2.0 (m, 4H), 1.9-1.6 (m, 4H), 1.6-1.2 (m, 5H), 1.1-0.75 (m, 21H), 0.80 (t, 3H) [H_2O 피크 하에서 숨겨진 추가 신호].

[3993] <u>중간체 16</u>

[3994] *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트

[3995] 

[3996] 617 mg (1.2 mmol)의 *tert*-부틸 (2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-카복실레이트 (중간체 24)을 44 mL의 디클로로메탄에서 취하고, 4.4 mL의 트리플루오로아세트산을 부가하고 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔류 잔여물을 디옥산/물으로부터 동결건조했다. 702 mg (quant.)의 탈보호된 화합물 (2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-*N*-[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로판아마이드 트리플루오로아세테이트를 조 생성물로서 얻었고, 이것을 추가 정제 없이 하기 단계에서 사용했다.

[3997] 470 mg (0.74 mmol)의 *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(2*R*,3*S*,4*S*)-1-카복시-2-메톡시-4-메틸헥산-3-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 4)을 57 mL의 DMF에서 취하고 390 mg (대략 0.74 mmol)의 상기-수득한 (2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-*N*-[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로판아마이드 트리플루오로아세테이트, 336 mg (0.88 mmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 및 423 µl (2.4 mmol)의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민와 연속적으로 혼합했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 반포화된 수성 암모늄 클로라이드 용액 및 에틸 아세테이트의 혼합물에 부었다. 유기 상을 제거하고, 포화된 나트륨 수소카보네이트 용액 및 포화된 나트륨 클로라이드 용액으로 연속적으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 453 mg (59%, 이론적)의 Fmoc-보호된 중간체 *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 수득했다.

[3998] HPLC (방법 5): R_t = 2.58 분;

[3999] LC-MS (방법 1): R_t = 3.10 분; MS (ESIpos): m/z = 1035 $(M+H)^+$.

[4000] 453 mg (0.438 mmol)의 이러한 중간체를 24 mL의 DMF에서 용해시켰다. 2.4 mL의 피페리딘을 부가한 후, 반응

혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔여물을 분취 HPLC (용출물: 물 중 아세토니트릴 / 0.1% TFA)로 정제했다. 260 mg (64%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

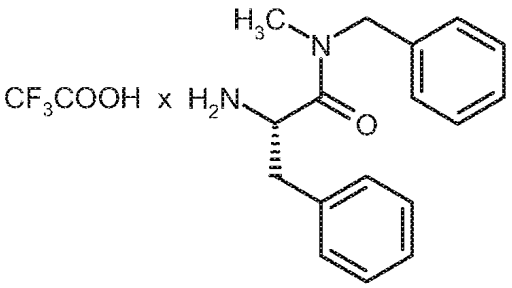
[4001] HPLC (방법 5): R_t = 1.64 분;

[4002] LC-MS (방법 1): R_t = 0.86 분; MS (ESIpos): m/z = 813 $(M+H)^+$

[4003] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.8 (m, 2H), 8.65 (m, 2H), 7.3-7.1 (m, 5H), 4.8-4.05 (m, 2H), 4.0 및 3.82 (2m, 2H), 3.8-3.5 (m, 8H), 3.32, 3.29, 3.20, 3.19, 3.12 및 3.00 (6s, 9H), 2.65 (t, 1H), 2.5-2.45 (m, 3H), 2.4-1.3 (m, 15H), 1.15-0.85 (m, 18H), 0.8 및 0.75 (2d, 3H) [H_2O 피크 하에서 숨겨진 추가 신호].

[4004] **중간체 17**

[4005] *N*-벤질-*N*-메틸-L-페닐알라닌아마이드 트리플루오로아세테이트

[4006] 

[4007] 1000 mg (3.77 mmol)의 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-L-페닐알라닌을 10 mL의 DMF에서 용해시키고 457 mg (3.77 mmol)의 *N*-메틸벤질아민, 2150 mg (5.65 mmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 및 657 µl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 디클로로메탄에서 취하고 물과 함께 3회 흔들어서 추출했다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축했다. 잔여물을 3:1 석유 에테르/에틸 아세테이트를 용출물로서 갖는 실리카겔상 플래시 크로마토그래피로 정제했다. 생성물 분획을 농축하고 잔여물을 고진공 하에서 건조했다. 이로써 1110 mg (75%, 이론적)의 Boc-보호된 중간체 *N*-벤질-*Na*$^-$(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-페닐알라닌아마이드를 수득했다.

[4008] HPLC (방법 6): R_t = 2.1 분;

[4009] LC-MS (방법 1): R_t = 1.14 분; MS (ESIpos): m/z = 369 $(M+H)^+$.

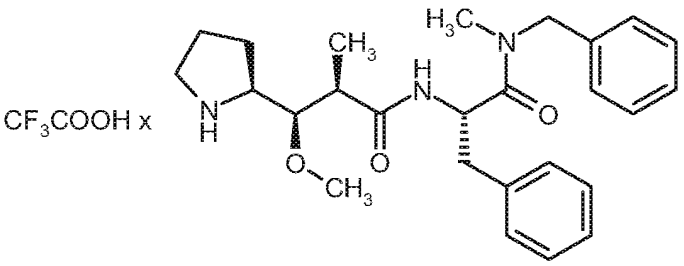
[4010] 1108 mg (3,007 mmol)의 이러한 중간체를 30 mL의 디클로로메탄에서 취하고, 10 mL의 트리플루오로아세트산을 부가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔류 잔여물을 디클로로메탄과 함께 교반하고 용매를 증류 제거했다. 잔여물을 펜탄과 함께 2회 더 교반하고, 용매를 매번 다시 경사따르기하고 표제 화합물을 마지막으로 고진공 하에서 건조했다. 1075 mg (93%, 이론적)의 표제 화합물을 이렇게 수지로서 수득했다.

[4011] HPLC (방법 6): R_t = 1.6 분;

[4012] LC-MS (방법 1): R_t = 0.6 분; MS (ESIpos): m/z = 269 $(M+H)^+$.

[4013] **중간체 18**

[4014] *N*-벤질-*Na*$^-${(2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로파노일}-*N*-메틸-L-페닐알라닌아마이드 트리플루오로아세테이트



[4015]

[4016] 먼저, (2*R*,3*R*)-3-[(2*S*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일]-3-메톡시-2-메틸프로판산 (개시 화합물 1)을 에틸 아세테이트에서 취해서 141 mg (0.491 mmol)의 그의 디사이클로헥실아민 염으로부터 방출하고 5% 수성 황산으로 추출성 흔들기를 했다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔여물을 10 mL의 DMF에서 취하고 187.6 mg (0.49 mmol)의 *N*-벤질-*N*-메틸-L-페닐알라닌아마이드 트리플루오로아세테이트 (중간체 9), 190.3 mg (1.47 mmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 및 256 µl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민을 부가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 농축하고, 잔여물을 에틸 아세테이트에서 취하고 용액을 차후에 포화된 암모늄 클로라이드 용액, 포화된 나트륨 수소카보네이트 용액 및 물과 연속적으로 흔들어서 추출했다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축했다. 잔여물을 30:1 아세토니트릴/물을 용출물로서 갖는 실리카겔상 플래시 크로마토그래피로 정제했다. 생성물 분획을 농축하고 잔여물을 고진공 하에서 건조했다. 이로써 168 mg (64%, 이론적)의 Boc-보호된 중간체 *tert*-부틸 (2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-({(2*S*)-1-[벤질(메틸)아미노]-1-옥소-3-페닐프로판-2-일}아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-카복실레이트를 수득했다.

[4017] HPLC (방법 6): R_t = 2.2 분;

[4018] LC-MS (방법 2): R_t = 1.22 분; MS (ESIpos): m/z = 538 $(M+H)^+$.

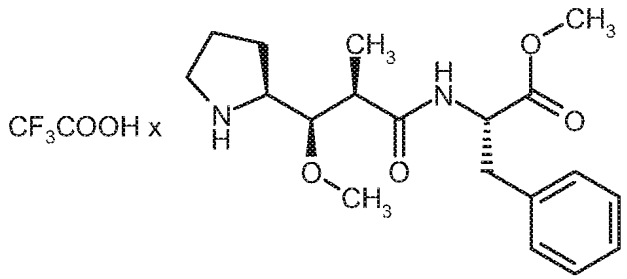
[4019] 168 mg (0.312 mmol)의 이러한 중간체를 15 mL의 디클로로메탄에서 취하고, 3 mL의 트리플루오로아세트산을 부가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 먼저 디클로로메탄, 그 다음 디에틸 에테르와 함께 교반하고, 용매를 매번 다시 증류 제거했다. 고진공 하에서 건조한 후, 170 mg (99%, 이론적)의 표제 화합물을 수지로서 수득했다.

[4020] HPLC (방법 6): R_t = 1.7 분;

[4021] LC-MS (방법 1): R_t = 0.73 분; MS (ESIpos): m/z = 438 $(M+H)^+$.

[4022] **중간체 19**

[4023] 메틸 *N*-{(2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로파노일}-L-페닐알라니네이트 트리플루오로아세테이트



[4024]

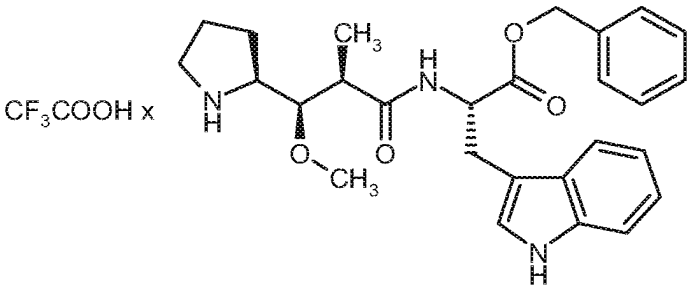
[4025] 표제 화합물을, 디사이클로헥실아민 염로부터 방출된 (2*R*,3*R*)-3-[(2*S*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일]-3-메톡시-2-메틸프로판산 (개시 화합물 1), 및 메틸 L-페닐알라니네이트 하이드로클로라이드로부터 진행하면서 중간체 18의 합성과 유사하게 제조했다.

[4026] HPLC (방법 5): R_t = 0.6 분;

[4027] LC-MS (방법 3): R_t = 1.17 분; MS (ESIpos): m/z = 349 $(M+H)^+$.

[4028] **중간체 20**

[4029] 벤질 *N*-{(2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로파노일}-L-트립토파네이트 트리플루오로아세테이트

[4030] 

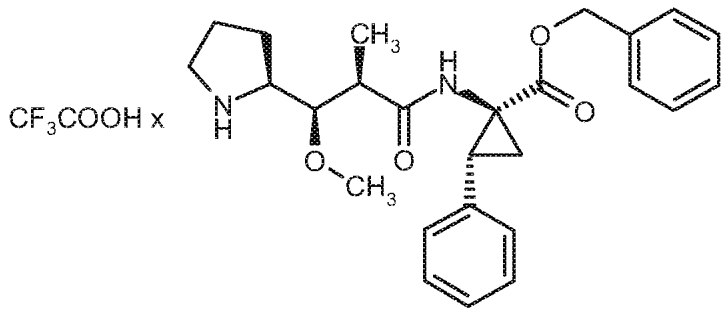
[4031] 표제 화합물을, 디사이클로헥실아민 염로부터 방출된 (2*R*,3*R*)-3-[(2*S*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일]-3-메톡시-2-메틸프로판산 (개시 화합물 1) 및 벤질 L-트립토파네이트로부터 진행하면서 중간체 18의 합성과 유사하게 제조했다.

[4032] HPLC (방법 6): R_t = 2.0 분;

[4033] LC-MS (방법 1): R_t = 0.8 분; MS (ESIpos): m/z = 464 $(M+H)^+$.

[4034] **중간체 21**

[4035] 벤질 (1*S*,2*R*)-1-({(2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로파노일}아미노)-2-페닐사이클로프로판카복실레이트 트리플루오로아세테이트

[4036] 

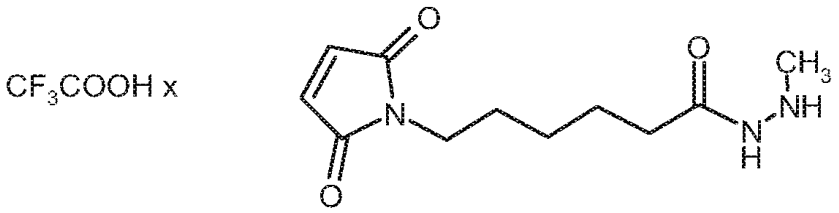
[4037] 표제 화합물을, 디사이클로헥실아민 염로부터 방출된 (2*R*,3*R*)-3-[(2*S*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일]-3-메톡시-2-메틸프로판산 (개시 화합물 1), 및 벤질 (1*S*,2*R*)-1-아미노-2-페닐사이클로프로판카복실레이트로부터 진행하면서 중간체 18의 합성과 유사하게 제조했다. 벤질 (1*S*,2*R*)-1-아미노-2-페닐사이클로프로판카복실레이트는 표준 방법에 의해, 상업적으로 이용가능한 (1*S*,2*R*)-1-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]-2-페닐사이클로프로판카복실산을 벤질 알코올로 에스테르화하고 트리플루오로아세트산에 의한 차후의 Boc 분리로 미리 제조되었다.

[4038] HPLC (방법 5): R_t = 1.5 분;

[4039] LC-MS (방법 2): R_t = 0.93 분; MS (ESIpos): m/z = 437 $(M+H)^+$.

[4040] **중간체 22**

[4041] 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-N'-메틸헥산하이드라자이드 트리플루오로아세테이트



[4042]

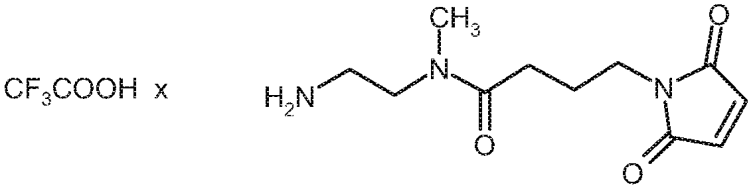
[4043] 100 mg (473 μmol)의 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산산을 71 μl의 DMF에서 용해시키고 그 다음 139 mg (947 μmol)의 tert-부틸 1-메틸하이드라진카복실레이트, 182 mg (947 μmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드 및 145 mg (947 μmol)의 1-하이드록시-1*H*-벤조트리아졸 히드레이트와 혼합했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 디옥산/물로부터 동결건조한 후, 129 mg (80%, 이론적)의 보호된 중간체를 무색 폼으로서 수득했다.

[4044] 차후에, 129 mg (380 μmol)을 8 mL의 디클로로메탄 중 2 mL의 트리플루오로아세트산로 탈차단했다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 아세토니트릴/물로부터 동결건조하고, 이로써 125 mg (83%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[4045] LC-MS (방법 1): R_t = 0.38 분; MS (ESIpos): m/z = 240 $(M+H)^+$

[4046] **중간체 23**

[4047] N-(2-아미노에틸)-4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-N-메틸부탄아마이드 트리플루오로아세테이트



[4048]

[4049] 먼저, 35 mg (164 μmol)의 tert-부틸 2-(메틸아미노)에틸 카바메이트 하이드로클로라이드 트리플루오로아세테이트, 30 mg (164 μmol)의 4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)부탄산, 75 mg (197 μmol)의 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*',*N*'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 및 57 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민을 5 mL의 DMF에서 조합시키고 실온에서 밤새 교반했다. 차후에, 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 상응하는 분획을 디옥산/물으로부터 동결건조로 농축하고, 35 mg (63%, 이론적)의 보호된 중간체를 수득했다.

[4050] HPLC (방법 12): R_t = 1.6 분;

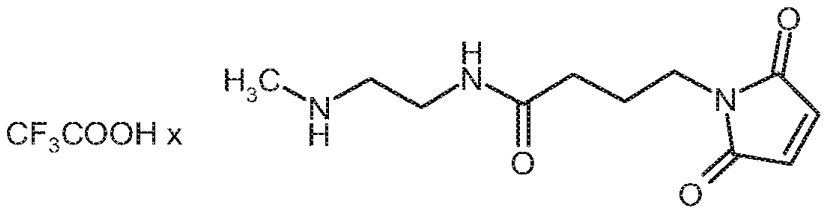
[4051] LC-MS (방법 1): R_t = 0.71 분; MS (ESIpos): m/z = 340 $(M+H)^+$.

[4052] 차후에, 보호된 중간체의 전체의 양을 5 mL의 디클로로메탄 중 1 mL의 트리플루오로아세트산으로 탈차단하여 28 mg (77%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4053] LC-MS (방법 3): R_t = 0.75 분; MS (ESIpos): m/z = 240 $(M+H)^+$.

[4054] **중간체 24**

[4055] 4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-N-[2-(메틸아미노)에틸]부탄아마이드 트리플루오로아세테이트



[4056]

[4057] 먼저, 35 mg (164 μmol)의 tert-부틸 (2-아미노에틸)메틸 카바메이트 하이드로클로라이드 트리플루오로아세테이트, 30 mg (164 μmol)의 4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)부탄산, 75 mg (197 μmol)의 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 및 57 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민을 5 mL의 DMF에서 조합시키고 실온에서 30분 동안 교반했다. 차후에, 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 상응하는 분획을 디옥산/물으로부터 동결건조로 농축하고, 51 mg (91%, 이론적)의 보호된 중간체를 수득했다.

[4058] HPLC (방법 12): R_t = 1.6 분;

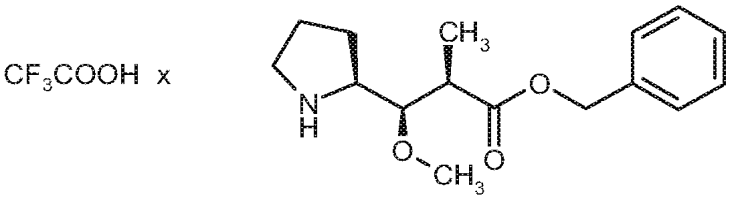
[4059] LC-MS (방법 1): R_t = 0.77 분; MS (ESIpos): m/z = 340 $(M+H)^+$.

[4060] 차후에, 전체의 양을 5 mL의 디클로로메탄 중 1 mL의 트리플루오로아세트산로 탈보호하여 45 mg (69%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4061] LC-MS (방법 1): R_t = 0.19 분; MS (ESIpos): m/z = 240 $(M+H)^+$.

[4062] **중간체 25**

[4063] 벤질 (2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로파노에이트 트리플루오로아세테이트



[4064]

[4065] 먼저, (2*R*,3*R*)-3-[(2*S*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일]-3-메톡시-2-메틸프로판산을 에틸 아세테이트에서 취해서 1.82 g (388 mmol)의 그의 디사이클로헥실아민 염으로부터 방출하고 100 mL의 0.5% 황산과 함께 추출성 흔들기하였다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔여물을 10 mL의 디옥산 및 10 mL의 물에서 취하고, 1517 mg (4.66 mmol)의 세슘 카보네이트를 부가하고, 혼합물을 초음파 배쓰에서 5 분 동안 처리하고 감압 하에서 농축하고 DMF로 한번 재증류했다. 그 다음 잔여물을 15 mL의 디클로로메탄에서 취하고, 1990 mg (11.64 mmol)의 벤질 브로마이드를 부가했다. 혼합물을 초음파 배쓰에서 15 분 동안 처리하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하고, 유기 상을 제거하고 포화된 나트륨 클로라이드 용액과 함께 흔들어서 추출하고 그 다음 농축했다. 그 다음 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 1170 mg (80%, 이론적)의 Boc-보호된 중간체를 수득했다.

[4066] 차후에, 이들 1170 mg을 15 mL의 디클로로메탄 중 5 mL의 트리플루오로아세트산으로 즉각적으로 탈보호했다. 실온에서 15 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 디옥산으로 동결건조했다. 고진공 하에서 건조한 후, 1333 mg (84%, 이론적)의 표제 화합물이 황색 오일로서 남아 있었다.

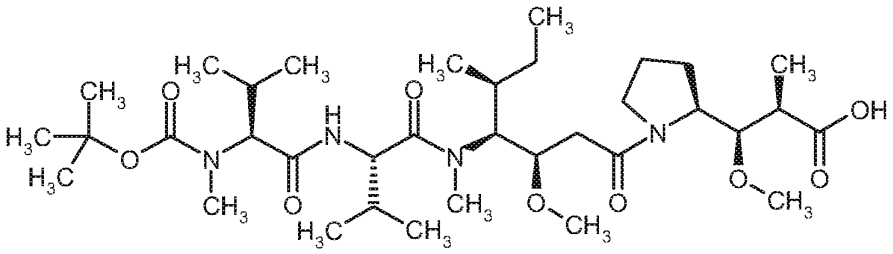
[4067] HPLC (방법 6): R_t = 1.5 분;

[4068] LC-MS (방법 1): R_t = 0.59 분; MS (ESIpos): m/z = 278 $(M+H)^+$.

[4069] **중간체 26**

[4070] *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-

1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4071]

[4072] 1200 mg (2.33 mmol)의 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(2*R*,3*S*,4*S*)-1-카복시-2-메톡시-4-메틸헥산-3-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 5)을 50 mL의 DMF 중 910.8 mg (2.33 mmol)의 벤질 (2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로파노에이트 트리플루오로아세테이트 (중간체 14), 1327 mg (3.49 mmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 및 2027 µl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민와 조합하고, 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반했다. 그 후에, 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔류 잔여물을 에틸 아세테이트에서 취하고 5% 수성 시트르산 용액 및 포화된 나트륨 수소카보네이트 용액과 함께 연속적으로 흔들어서 추출했다. 유기 상을 제거하고 농축했다. 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 생성물 분획을 조합하고, 농축하고, 잔여물을 고진공 하에서 건조했다. 이로써 1000 mg (55%, 이론적)의 벤질 에스테르 중간체 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-(벤질옥시)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 수지로서 수득했다.

[4073] LC-MS (방법 1): R_t = 1.56 분; MS (ESIpos): m/z = 775 $(M+H)^+$.

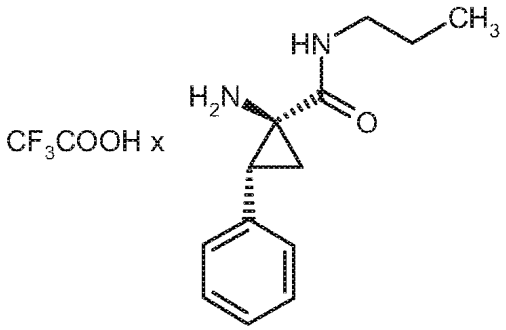
[4074] 수득한 이러한 중간체이 전체의 양을 메탄올 및 디클로로메탄 (20:1)의 25 mL의 혼합물에서 취하고 벤질 에스테르 그룹을 10% 활성탄 상 팔라듐을 촉매로서 사용하여 수소화로 표준 수소 압력 하에서 제거했다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 촉매를 여과 제거하고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 이로써 803 mg (91%, 이론적)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득했다.

[4075] HPLC (방법 6): R_t = 2.1 분;

[4076] LC-MS (방법 1): R_t = 1.24 분; MS (ESIpos): m/z = 685 $(M+H)^+$.

[4077] **중간체 27**

[4078] (1*S*,2*R*)-1-아미노-2-페닐-*N*-프로필사이클로프로판카복사마이드 트리플루오로아세테이트



[4079]

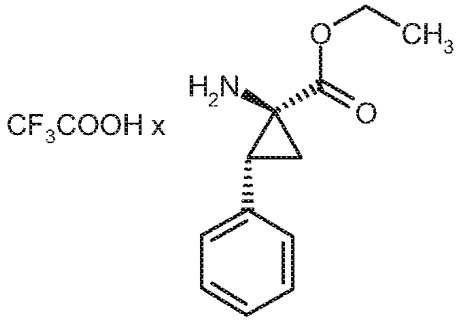
[4080] 표제 화합물을 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU)의 존재에서 상업적으로 이용가능한 (1*S*,2*R*)-1-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]-2-페닐사이클로프로판카복실산을 *n*-프로필아민으로과 커플링하고 트리플루오로아세트산에 의한 차후의 Boc 분리로 제조했다 (수율: 단계 모두에 걸쳐 이론의 85%).

[4081] HPLC (방법 6): R_t = 1.2 분;

[4082] LC-MS (방법 1): R_t = 0.52 분; MS (ESIpos): m/z = 219 $(M+H)^+$.

[4083] **중간체 28**

[4084] 에틸 (1*S*,2*R*)-1-아미노-2-페닐사이클로프로판카복실레이트 트리플루오로아세테이트



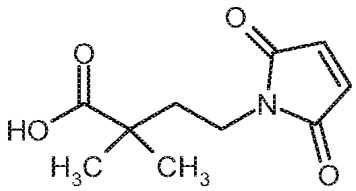
[4085]

[4086] 표제 화합물을, 상업적으로 이용가능한 (1*S*,2*R*)-1-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]-2-페닐사이클로프로판카복실산을 에탄올로 에스테르화하고 트리플루오로아세트산에 의한 차후의 Boc 분리로 표준 방법으로 제조했다.

[4087] LC-MS (방법 1): R_t = 0.50 분; MS (ESIpos): m/z = 206 $(M+H)^+$.

[4088] **중간체 29**

[4089] 4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-2,2-디메틸부탄산



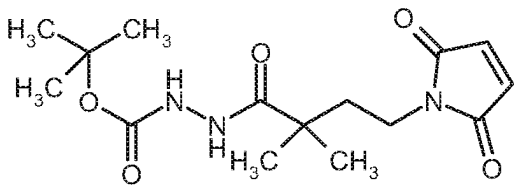
[4090]

[4091] 44 mL의 포화된 나트륨 수소카보네이트 용액 중 1.39 g (8.95 mmol)의 N-메톡시카보닐말레이마이드의 용액에, 0 ℃에서, 1.5 g (8.95 mmol)의 4-아미노-2,2-디메틸부티르산을 부가하고, 혼합물을 40 분 동안 교반했다. 차후에, 냉각 배쓰를 제거하고 반응 혼합물을 추가 1 시간 동안 교반했다. 얼음으로 냉각하면서, 그 다음 반응 혼합물을 황산을 부가하여 pH 3으로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축했다. 1.17 g (79% 순도, 49%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4092] LC-MS (방법 1): R_t = 0.64 분; m/z = 212 $(M+H)^+$.

[4093] **중간체 30**

[4094] *tert*-부틸 2-[4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-2,2-디메틸부타노일]하이드라진카복실레이트



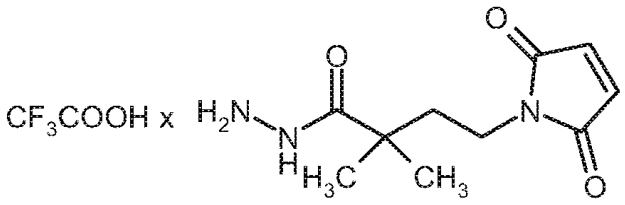
[4095]

[4096] 2 mL의 THF 중 50 mg (237 μmol)의 4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-2,2-디메틸부탄산의 용액에, 0 ℃에서, 먼저 26 μl (237 μmol)의 4-메틸모폴린 및 그 다음 31 μl (237 μmol)의 이소부틸 클로로포르메이트를 부가했다. 냉각 배쓰를 제거하고 실온에서 추가 15 분 동안 교반한 후, 31.3 mg (237 μmol)의 tert-부틸 옥시카보닐 하이드라자이드를 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 그 다음 농축했다. 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 50.8 mg (66%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4097] LC-MS (방법 1): R_t = 0.71 분; m/z = 324 $(M-H)^-$.

[4098] **중간체 31**

[4099] 4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-2,2-디메틸부탄하이드라자이드 트리플루오로아세테이트



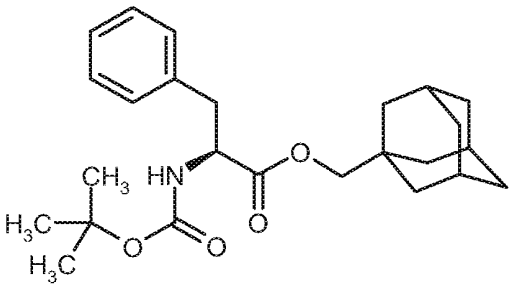
[4100]

[4101] 50 mg (154 mmol)의 *tert*-부틸 2-[4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-2,2-디메틸부타노일]하이드라진카복실레이트를 2 mL의 디클로로메탄에서 용해시키고, 0.4 mL의 트리플루오로아세트산을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 농축했다. 55.2 mg (93% 순도, 99%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4102] LC-MS (방법 1): R_t = 0.36 분; m/z = 226 $(M+H)^+$.

[4103] **중간체 32**

[4104] 아다만탄-1-일메틸 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-L-페닐알라니네이트



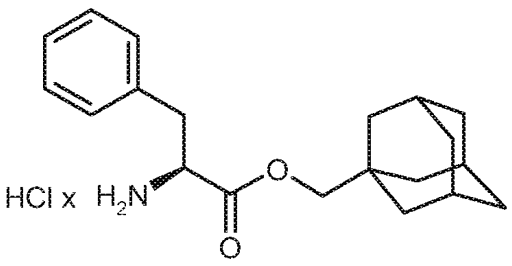
[4105]

[4106] 25 mL의 디클로로메탄 중 500 mg (1.89 mmol)의 *N*-Boc-L-페닐알라닌의 용액에, 실온에서, 1192 mg (6.2 mmol)의 EDC, 578 µl (4.1 mmol)의 트리에틸아민, 345 mg (2.8 mmol)의 DMAP 및 345 mg (2.1 mmol)의 1-아다만탄일메탄올을 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 그 다음 50 mL의 디클로로메탄으로 희석하고, 10% 수성 시트르산 용액, 물 및 포화된 나트륨 클로라이드 용액으로 연속적으로 세정했다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그 다음 농축하고, 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 769 mg (90%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4107] LC-MS (방법 2): R_t = 1.84 분; m/z = 414 $(M+H)^+$.

[4108] **중간체 33**

[4109] 아다만탄-1-일메틸 *L*-페닐알라니네이트 하이드로클로라이드



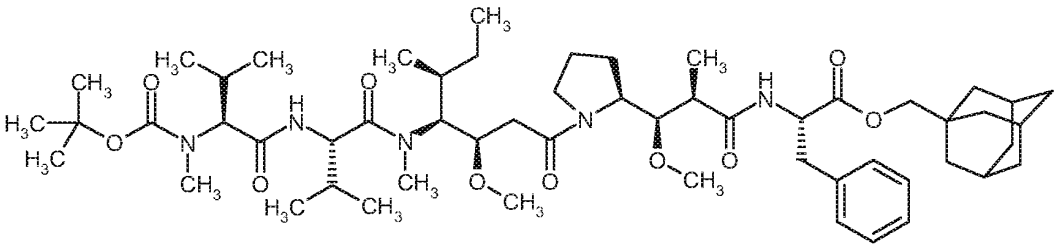
[4110]

[4111] 769 mg (1.86 mmol)의 아다만탄-1-일메틸 N-(*tert*-부톡시카보닐)-*L*-페닐알라니네이트 (중간체 13)을 디옥산 중 염화수소의 25 mL의 4 N 용액에서 용해시키고 실온에서 1시간 동안 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 농축하고 잔여물을 감압 하에서 건조했다. 619 mg (95%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4112] LC-MS (방법 1): R_t = 0.82 분; m/z = 314 $(M+H)^+$.

[4113] **중간체 34**

[4114] *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-N-메틸-*L*-발릴-N-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(아다만탄-1-일메톡시)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-*L*-발린아마이드



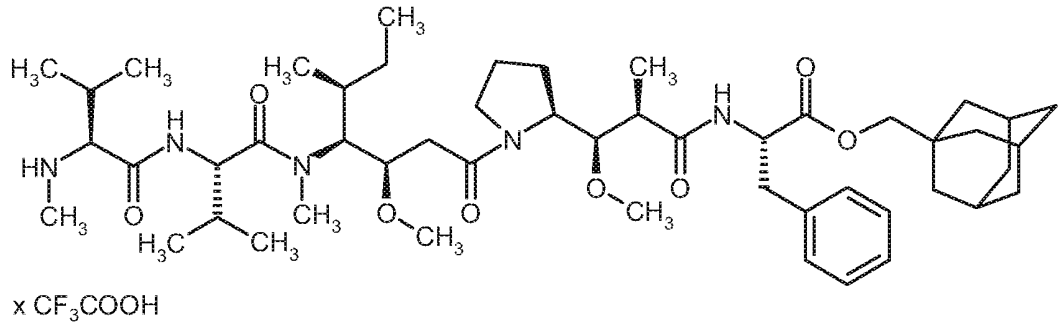
[4115]

[4116] 1 mL의 DMF 중 20 mg (29 μmol)의 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드의 용액에, 실온에서, 15.3 μl (88 μmol)의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민, 6.7 mg (44 μmol)의 HOBt 및 6.7 mg (35 μmol)의 EDC를 부가하고, 혼합물을 30분 동안 교반했다. 차후에, 10.1 mg (32 μmol)의 아다만탄-1-일 *L*-페닐알라니네이트 하이드로클로라이드를 부가했다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 분취 HPLC를 통해 그의 성분으로 직접적으로 분리했다. 27.5 mg (93%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4117] LC-MS (방법 1): R_t = 1.70 분; m/z = 980 $(M+H)^+$.

[4118] **중간체 35**

[4119] *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(아다만탄-1-일메톡시)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트



x CF_3COOH

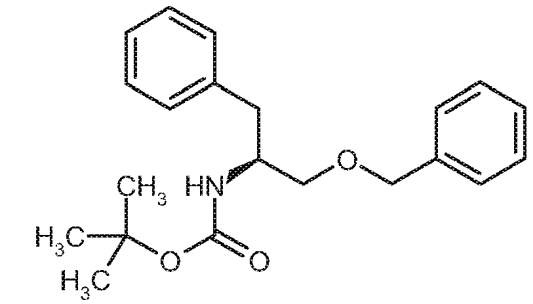
[4120]

[4121] 27.5 mg (28 μmol)의 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(아다만탄-1-일메톡시)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 1.8 mL의 디클로로메탄에서 용해시키고, 361 μl의 TFA를 부가했다. 반응 혼합물을 30 분 동안 교반하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 물에서 취하고 동결건조시켰다. 22.7 mg (81%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4122] LC-MS (방법 1): R_t = 1.14 분; m/z = 880 $(M+H)^+$.

[4123] **중간체 36**

[4124] *tert*-부틸 (2*S*)-1-(벤질옥시)-3-페닐프로판-2-일 카바메이트



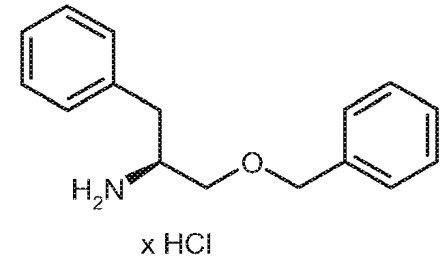
[4125]

[4126] 아르곤 분위기 하에서, 500 mg (1.99 mmol)의 *N*-Boc-*L*-페닐알라니놀을 5 mL의 DMF에서 용해시키고 0 ℃로 냉각시켰다. 차후에, 파라핀 오일 중 수소화나트륨의 159 mg (3.98 mmol)의 60% 서스펜션을 부가했다. 반응 혼합물을 가스의 진전이 완료될 때까지 교반하고 그 다음 260 µl (2.19 mmol)의 벤질 브로마이드를 부가했다. 냉각 배쓰를 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 그 후에, 반응 혼합물을 농축하고, 잔여물을 빙수에서 취하고 혼합물을 디클로로메탄로 추출했다 유기 상을 포화된 나트륨 클로라이드 용액으로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축했다. 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 226 mg (33%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4127] LC-MS (방법 1): R_t = 1.28 분; m/z = 342 $(M+H)^+$.

[4128] **중간체 37**

[4129] (2*S*)-1-(벤질옥시)-3-페닐프로판-2-아민 하이드로클로라이드



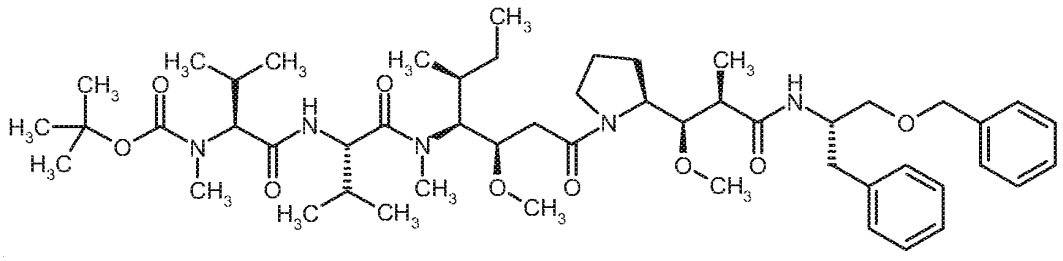
[4130]

[4131] 220 mg (644 µmol)의 *tert*-부틸 (2*S*)-1-(벤질옥시)-3-페닐프로판-2-일 카바메이트를 디옥산 중 염화수소의 11 mL의 4 N 용액에서 용해시키고 실온에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 농축하고 잔여물을 감압 하에서 건조했다. 138 mg (77%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4132] LC-MS (방법 1): R_t = 0.65 분; m/z = 242 $(M+H)^+$.

[4133] **중간체 38**

[4134] *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질옥시)-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4135]

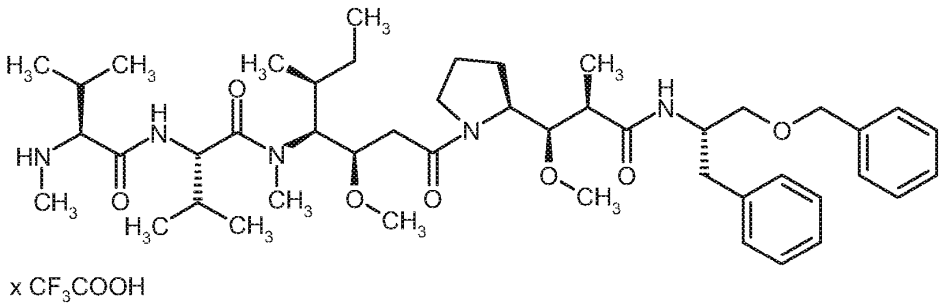
[4136] 1 mL의 DMF 중 20 mg (29 µmol)의 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-

2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드의 용액에, 실온에서, 15.3 µl (88 µmol)의 *N,N*-디이소프로필에틸아민, 6.7 mg (44 µmol)의 HOBt 및 6.7 mg (35 µmol)의 EDC을 부가하고, 혼합물을 30분 동안 교반했다. 차후에, 7.8 mg (32 µmol)의 (2*S*)-1-(벤질옥시)-3-페닐프로판-2-아민 하이드로클로라이드를 부가했다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 분취 HPLC를 통해 그의 성분으로 직접적으로 분리했다. 26 mg (98%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4137] LC-MS (방법 1): Rt = 1.51 분; m/z = 909 (M+H)+.

[4138] **중간체 39**

[4139] *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질옥시)-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트



x CF_3COOH

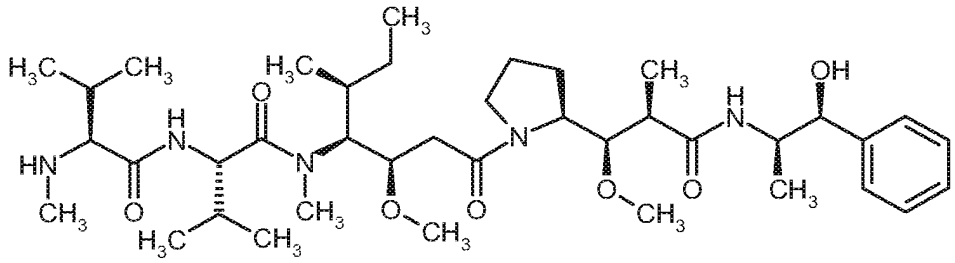
[4140]

[4141] 26 mg (29 µmol)의 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질옥시)-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 1.8 mL의 디클로로메탄에서 용해시키고, 370 µl의 TFA를 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 물에서 취하고 동결건조시켰다. 26.4 mg (quant.)의 표제 화합물을 수득했다.

[4142] LC-MS (방법 1): R_t = 0.97 분; m/z = 809 $(M+H)^+$.

[4143] **중간체 40**

[4144] N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S,2R)-1-하이드록시-1-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[4145]

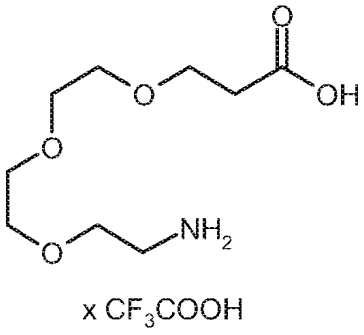
[4146] 10 mL의 DMF 중 50 mg (70 µmol)의 중간체 26 및 11 mg (70 µmol)의 (1S, 2R)-2-아미노-1-페닐프로판-1-올을 42 mg (0.11 µmol)의 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 및 25 µl의 *N,N*-디이소프로필에틸아민과 혼합하고, 반응 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반했다. 그 다음 이것을 농축 분취 HPLC로 잔여물을 정제했다. 상응하는 분획을 조합시키고, 농축하고 고진공 하에서 건조시킨 후, 49 mg (81%)의 보호된 중간체를 수득했다. 차후에, Boc 그룹을 디클로로메탄 중 트리플루오로아세트산으로 공지된 조건으로 분리시켰다. 농축 그 다음 분취 HPLC로 표제 화합물을 정제하고, 26 mg (52%)의 표제 화합물을 수득했다.

[4147] HPLC (방법 12): R_t = 1.65 분;

[4148] LC-MS (방법 1): R_t = 0.77 분; MS (ESIpos): m/z = 718 $(M+H)^+$.

[4149] **중간체 41**

[4150] 3-{2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]에톡시}프로판산 트리플루오로아세테이트



[4151] x CF_3COOH

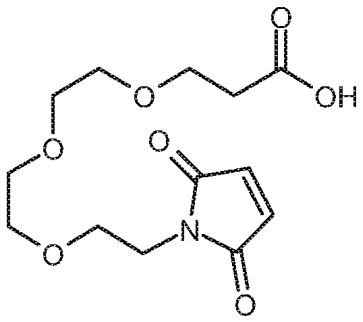
[4152] 150 mg (541 μmol)의 *tert*-부틸 3-{2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]에톡시}프로파노에이트를 3 mL의 디클로로메탄에서 용해시키고, 1.5 mL의 트리플루오로아세트산을 부가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 농축했다.

[4153] 181 mg (100%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4154] MS (EI): m/z 222 $(M+H)^+$

[4155] **중간체 42**

[4156] 3-(2-{2-[2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)에톡시]에톡시}에톡시)프로판산



[4157]

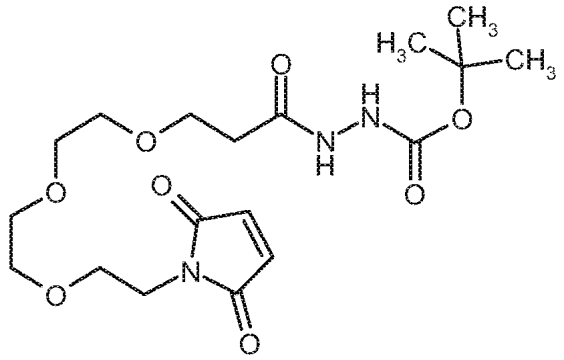
[4158] 186 mg (555 μmol)의 3-{2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]에톡시}프로판산 트리플루오로아세테이트를 2.6 mL의 포화된 나트륨 수소카보네이트 용액에서 용해시키고 0 ℃에서 86 mg (555 μmol)의 N-메톡시카보닐말레이마이드와 혼합했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 40 분 동안 및 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 0 ℃로 다시 냉각하고, 황산으로 pH 3으로 조정하고 25 mL의 에틸 아세테이트로 3회 추출했다. 조합된 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축했다.

[4159] 126 mg (75%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4160] LC-MS (방법 1): R_t = 0.53 분; m/z = 302 $(M+H)^+$.

[4161] **중간체 43**

[4162] *tert*-부틸 15-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-4-옥소-7,10,13-트리옥사-2,3-디아자펜타데칸-1-오에이트



[4163]

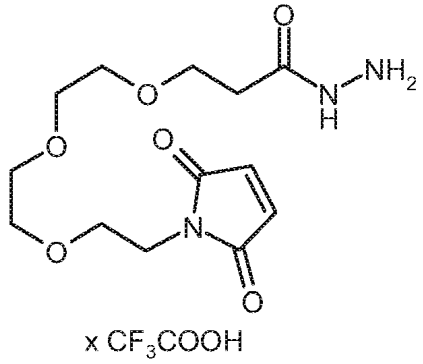
[4164] 125 mg (417 μmol)의 3-(2-{2-[2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)에톡시]에톡시}에톡시) 프로판산을 0 ℃에서 2.1 mL의 THF에서 용해시키고 46 μl (417 mmol)의 4-메틸모폴린 및 54.5 μl (417 μmol)의 이소부틸 클로로포르메이트와 혼합했다. 빙욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 차후에, 0 ℃에서, 55 mg (417 μmol)의 tert-부틸옥시카보닐 하이드라자이드를 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 실온으로 따뜻하게 하고, 농축하고 분취 HPLC로 정제했다.

[4165] 60 mg (33%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4166] LC-MS (방법 1): R_t = 0.66 분; m/z = 416 $(M+H)^+$.

[4167] **중간체 44**

[4168] 3-(2-{2-[2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)에톡시]에톡시}에톡시)프로판하이드라자이드 트리플루오로아세테이트



[4169]

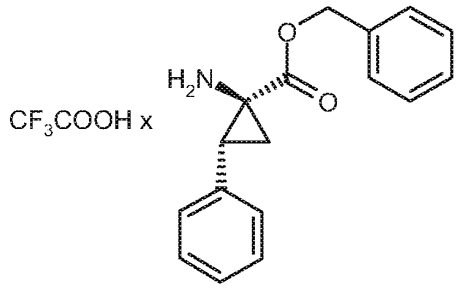
[4170] 60 mg (145 μmol)의 *tert*-부틸 15-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-4-옥소-7,10,13-트리옥사-2,3-디아자펜타데칸-1-오에이트를 1 mL의 디클로로메탄에서 용해시키고, 0.2 mL의 트리플루오로아세트산을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 농축했다.

[4171] 62 mg (100%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4172] LC-MS (방법 1): R_t = 0.35 분; m/z = 316 $(M+H)^+$.

[4173] **중간체 45**

[4174] 벤질 (1*S*,2*R*)-1-아미노-2-페닐사이클로프로판카복실레이트 트리플루오로아세테이트



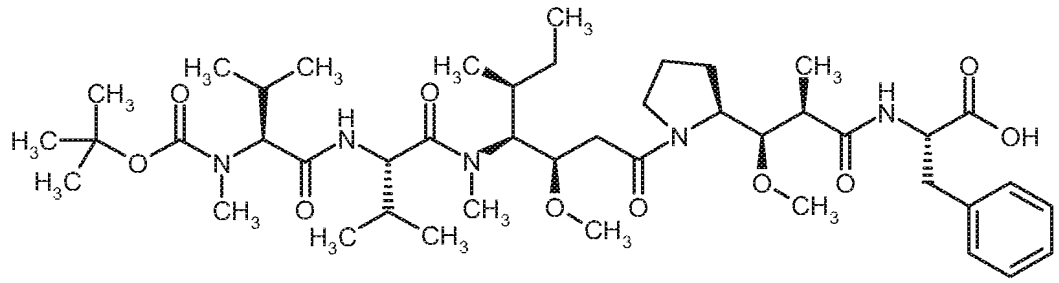
[4175]

[4176] 표제 화합물을 표준 방법으로, 상업적으로 이용가능한 (1*S*,2*R*)-1-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]-2-페닐사이클로프로판카복실산을 벤질 알코올로 에스테르화하고 트리플루오로아세트산에 의한 차후의 Boc 분리로 제조했다.

[4177] LC-MS (방법 1): R_t = 0.72 분; MS (ESIpos): m/z = 268 $(M+H)^+$.

[4178] **중간체 46**

[4179] *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*)-1-카복시-2-페닐에틸]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4180]

[4181] 383 mg (0.743 mmol)의 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(2*R*,3*S*,4*S*)-1-카복시-2-메톡시-4-메틸헥산-3-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 8)을 15 mL의 DMF 중 485 mg (0.743 mmol)의 벤질 *N*-{(2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로파노일}-L-페닐알라니네이트 트리플루오로아세테이트 (중간체 12), 424 mg (1.114 mmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 및 388 µl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민와 조합하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반했다. 차후에, 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔류 잔여물을 에틸 아세테이트에서 취하고 5% 수성 시트르산 용액 및 포화된 나트륨 수소카보네이트 용액과 연속적으로 흔들어서 추출했다. 유기 상을 제거하고 농축하고, 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 생성물 분획을 조합하고, 농축하고, 잔여물을 고진공 하에서 건조했다. 335 mg (48%, 이론적)의 벤질 에스테르 중간체를 폼으로서 수득했다.

[4182] LC-MS (방법 1): R_t = 1.49 분; MS (ESIpos): m/z = 922 $(M+H)^+$.

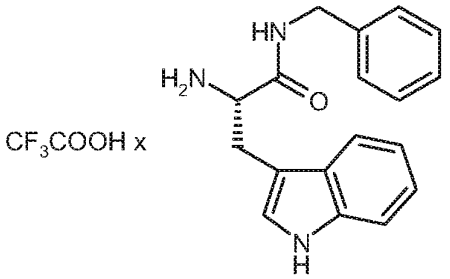
[4183] 100 mg (0.11 mmol)의 이러한 중간체를 15 mL의 메탄올에서 취하고 벤질 에스테르 그룹을 수소화로 표준 수소 압력 하에서 촉매로서 10% 활성탄 상 팔라듐으로 제거했다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 촉매를 여과 제거하고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 디옥산으로부터 동결건조한 후, 85 mg (94%, 이론적)의 표제 화합물을 고형물로서 수득했다.

[4184] HPLC (방법 12): R_t = 2.4 분;

[4185] LC-MS (방법 1): R_t = 1.24 분; MS (ESIpos): m/z = 832 $(M+H)^+$.

[4186] **중간체 47**

[4187] *N*-벤질-L-트립토판아마이드 트리플루오로아세테이트



[4188]

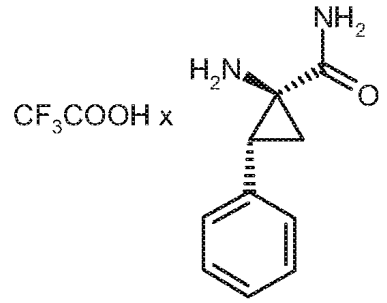
[4189] 202 mg (0.5 mmol)의 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 *N*-(tert-부톡시카보닐)-L-트립토파네이트 및 45 mg (0.42 mmol)의 벤질아민을 10 mL의 DMF에서 용해시키고, 110 µl (630 µmol)의 *N,N*-디이소프로필에틸아민을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔여물을 실리카겔 상 플래시 크로마토그래피로 정제했다 (용출물: 20:0.5:0.05 디클로로메탄/메탄올/17% aq. 암모니아). 상응하는 분획을 조합하고, 농축했다. 수득한 잔여물을 디에틸 에테르로 소화시키고 그 다음 고진공 하에서 건조했다. 차후에, 이 잔여물을 10 mL의 디클로로메탄에서 취하고, 3 mL의 무수 트리플루오로아세트산을 부가했다. 실온에서 45 분 동안 교반한 후, 혼합물을 농축하고 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 고진공 하에서 건조한 후, 117 mg (단계 모두에 걸쳐 이론의 57%)의 표제 화합물을 수득했다.

[4190] HPLC (방법 12): R_t = 1.6 분;

[4191] LC-MS (방법 1): R_t = 0.66 분; MS (ESIpos): m/z = 294 $(M+H)^+$.

[4192] **중간체 48**

[4193] (1*S*,2*R*)-1-아미노-2-페닐사이클로프로판카복사마이드 트리플루오로아세테이트



[4194]

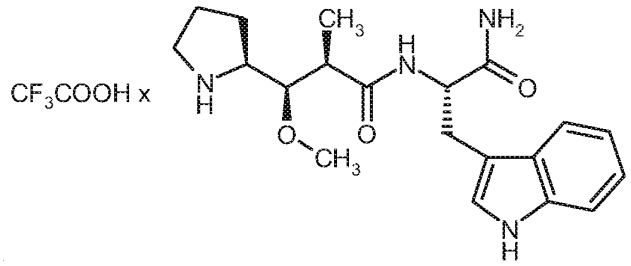
[4195] 50 mg (180 µmol)의 상업적으로 이용가능한 (1*S*,2*R*)-1-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]-2-페닐사이클로프로판카복실산을 5 mL의 DMF에서 용해시키고, 94 µl (541 µmol)의 *N,N*-디이소프로필에틸아민, 31 mg (270 µmol)의 *N*-하이드록시석신이마이드 및 41.5 mg (216 µmol)의 EDC를 부가하고, 그 다음 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 농축하고, 잔여물을 디옥산에서 부가하고, 71 mg (901 µmol)의 암모늄 수소카보네이트를 부가하고, 그 다음 반응 혼합물을 실온에서 3 일 동안 정치했다. 그 다음 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물의 1:1 혼합물로 희석했다. 유기 상을 제거하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축했다. 수득한 잔여물을 차후에 3 mL의 디클로로메탄에서 취하고, 3 mL의 무수 트리플루오로아세트산을 부가했다. 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 펜탄과 함께 교반하고, 흡입으로 여과 제거하고, 디옥산으로 동결건조했다. 이런 식으로, 32 mg (단계에 모두에 걸쳐 이론의 62%)의 표제 화합물을 수득했다.

[4196] HPLC (방법 6): R_t = 0.38 분;

[4197] LC-MS (방법 1): R_t = 0.20 분; MS (ESIpos): m/z = 177 $(M+H)^+$.

[4198] **중간체 49**

[4199] *Na*⁻{(2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로파노일}-L-트립토판아마이드 트리플루오로아세테이트



[4200]

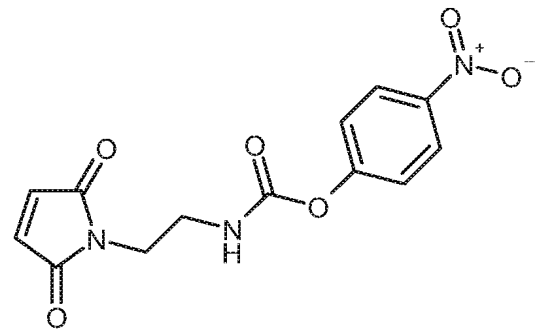
[4201] 표제 화합물을 개시 화합물 1 및 L-트립토판아마이드 하이드로클로라이드로부터 중간체 13의 합성과 유사하게 제조했다.

[4202] HPLC (방법 5): R_t = 1.4 분;

[4203] LC-MS (방법 1): R_t = 0.92 분; MS (ESIpos): m/z = 473 $(M+H)^+$.

[4204] **중간체 50**

[4205] 4-니트로페닐 2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)에틸 카바메이트



[4206]

[4207] 813 mg (3.1 mmol)의 트리페닐포스핀을 25 mL의 THF에서 용해시키고 -70 ℃로 아르곤 하에서 냉각시켰다. 627 mg (3.1 mmol)의 디이소프로필 아조디카복실레이트를 적가한 후, 혼합물을 5 분 동안 교반했다. 차후에, 5 mL의 THF에서 용해된 500 mg (3.1 mmol)의 tert-부틸 2-아미노에틸 카바메이트를 적가하고, 반응 혼합물을 교반된 -70 ℃에서 추가 5 분 동안 교반했다. 그 다음 136.6 mg (1.55 mmol)의 2,2-디메틸-1-프로판올 1 mL의 THF에서 용해시키고 301 mg (3.1 mmol)의 말레이마이드를 부가하고, 반응 혼합물을 -70 ℃에서 추가 10 분 동안 교반하고 그 다음 혼합물을 실온으로 따뜻하게 했다. 실온에서 추가 16 시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에서 제거하고 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 463 mg (62%)의 보호된 중간체를 수득했다.

[4208] Boc 보호 그룹을 표준 조건 하에서 제거한 후, 652 mg의 1-(2-아미노에틸)-1*H*-피롤-2,5-디온을 트리플루오로아세테이트로서 수득했다.

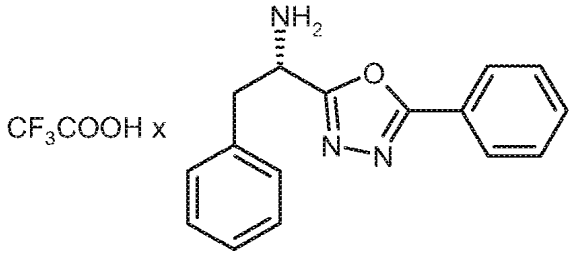
[4209] 112.9 mg (543 µmol)의 니트로페닐 클로로포르메이트를 30 mL의 THF에서 용해시키고, 100 mg (271.6 µmol)의 1-(2-아미노에틸)-1*H*-피롤-2,5-디온 트리플루오로아세테이트의 부가 후, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축 건조하고 그 다음 디에틸 에테르와 함께 슬러리화했다. 흡입 여과 및 건조 후, 60 mg (95%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4210] HPLC (방법 5): Rt = 0.65 분;

[4211] LC-MS (방법 1): Rt = 0.74 분; MS (ESIpos): m/z = 306 (M+H)+.

[4212] **중간체 51**

[4213] (*1S*)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에탄아민 트리플루오로아세테이트



[4214]

[4215] 200 mg (0.75 mmol)의 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-L-페닐알라닌을 0 ℃에서 5.5 mL의 디클로로메탄에서 초기에 충전하고, 128 mg (0.79 mmol)의 1,1'-카보닐디이미다졸을 부가했다. 30 분 후, 103 mg (0.75 mmol)의 벤조일 하이드라자이드를 부가했다. 0 ℃에서 추가 45 분 후, 500 mg (1.5 mmol)의 탄소 테트라브로마이드 및 395 mg (1.5 mmol)의 트리페닐포스핀을 마지막으로 부가했다. 반응 혼합물을 먼저 0 ℃에서 2 시간 동안 및 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 차후에 회전식 증발기 상에서 농축하고, 잔여물을 고진공 하에서 건조했다. 이렇게 수득한 조 생성물을 분취 HPLC로 정제했다. 217 mg (78%, 이론적)의 Boc-보호된 중간체 *tert*-*부틸* (1*S*)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸 카바메이트를 수득했다.

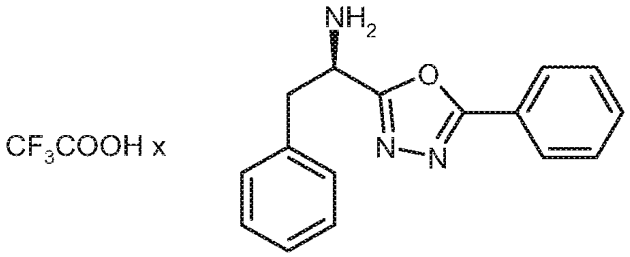
[4216] LC-MS (방법 12): R_t = 1.15 분; MS (ESIpos): m/z = 366 $(M+H)^+$

[4217] 217 mg (0.59 mmol)의 이러한 중간체를 3 mL의 디클로로메탄에서 취하고, 0.6 mL의 트리플루오로아세트산을 부가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 반응 혼합물 감압 하에서 추가로 건조시키고 그 다음 디옥산으로 동결건조했다. 이런 식으로, 214 mg (90%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4218] LC-MS (방법 11): R_t = 0.62 분; MS (ESIpos): m/z = 266 $(M+H)^+$

[4219] **중간체 52**

[4220] (*1R*)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에탄아민 트리플루오로아세테이트



[4221]

[4222] 200 mg (0.75 mmol)의 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-D-페닐알라닌을 0 ℃에서 5.5 mL의 디클로로메탄에서 초기에 충전하고, 128.3 mg (0.79 mmol)의 1,1'-카보닐디이미다졸을 부가했다. 30 분 후, 103 mg (0.75 mmol)의 벤조일 하이드라자이드를 부가했다. 0 ℃에서 추가 45 분 후, 500 mg (1.5 mmol)의 탄소 테트라브로마이드 및 395 mg (1.5 mmol)의 트리페닐포스핀을 마지막으로 부가했다. 반응 혼합물을 먼저 0 ℃에서 2 시간 동안 및 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 차후에 회전식 증발기 상에서 농축하고, 잔여물을 고진공 하에서 건조했다. 이렇게 수득한 조 생성물을 분취 HPLC로 정제했다. 219 mg (80%, 이론적)의 Boc-보호된 중간체 *tert*-*부틸* (1*R*)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸 카바메이트를 수득했다.

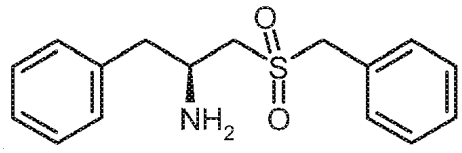
[4223] LC-MS (방법 2): R_t = 1.36 분; MS (ESIpos): m/z = 366 $(M+H)^+$

[4224] 219 mg (0.6 mmol)의 이러한 중간체를 3 mL의 디클로로메탄에서 취하고, 0.6 mL의 트리플루오로아세트산을 부가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 반응 혼합물 감압 하에서 추가로 건조시키고 그 다음 디옥산으로 동결건조했다. 이런 식으로, 196 mg (86%, 이론적)의 표제 화합물을 고형물로서 수득했다.

[4225] HPLC (방법 10): R_t = 2.41 분

[4226] **중간체 53**

[4227] (*2S*)-1-(벤질설포닐)-3-페닐프로판-2-아민

[4228] 

[4229] 200 mg (1.13 mmol)의 (4*S*)-4-벤질-1,3-옥사졸리딘-2-온을 초기에 3 mL의 tert-부탄올에서 충전하고, 280 mg (2.26 mmol)의 벤질 메르캅탄을 부가했다. 혼합물을 차후에 환류 하에서 2 일 동안 가열했다. 그 후에, 반응 혼합물을 회전식 증발기 상에서 농축하고 수득한 (2*S*)-1-(벤질설파닐)-3-페닐프로판-2-아민 중간체를 워크업없이 추가로 직접적으로 전환했다.

[4230] HPLC (방법 10): R_t = 2.63 분

[4231] LC-MS (방법 1): R_t = 0.67 분; MS (ESIpos): m/z = 258 $(M+H)^+$

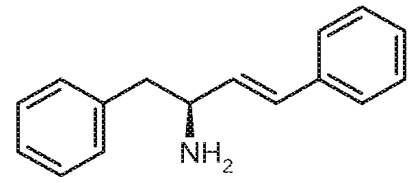
[4232] 상기 수득한 조 중간체를 2 mL의 30% 과산화수소 및 5 mL의 포름산의 용액에서 용해시키고, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 포화된 나트륨 설페이트 용액에 부가하고 에틸 아세테이트로 3회 추출했다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 수득한 조 생성물을 분취 HPLC로 정제했다. 343 mg (61%, 이론적)의 표제 화합물을 이렇게 수득했다.

[4233] HPLC (방법 10): R_t = 2.40 분;

[4234] LC-MS (방법 12): R_t = 0.65 분; MS (ESIpos): m/z = 290 $(M+H)^+$

[4235] **중간체 54**

[4236] (*2S,3E*)-1,4-디페닐부트-3-엔-2-아민

[4237] 

[4238] 552.7 mg (9.85 mmol)의 칼륨 하이드록사이드를 메탄올에서 용해시키고, 1.1 g의 중성 산화알루미늄 상에 흡착시키고 그 다음 고진공 하에서 건조했다. 6.2 mL의 *n*-부탄올 중 이렇게 제조된 산화알루미늄 상의 240 mg (0.82 mmol)의 (*2S*)-1-(벤질설포닐)-3-페닐프로판-2-아민 및 1.56 g의 칼륨 하이드록사이드를, 5-10 ℃에서, 307 µl (3.3 mmol)의 디브로모디플루오로메탄을 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 그 다음 셀라이트를 통해 여과하고, 잔여물을 디클로로메탄으로 철저히 세정했다. 여과물을 농축하고 수득한 잔여물을 감압 하에서 건조했다. 이렇게 수득한 조 생성물을 분취 HPLC로 정제했다. 98 mg (35%, 이론적)의 표제 화합물을 4:1의 E/Z 부분입체이성질체 비로 수득했다.

[4239] HPLC (방법 10): R_t = 2.46 분;

[4240] LC-MS (방법 12): R_t = 0.75 분; MS (ESIpos): m/z = 224 $(M+H)^+$

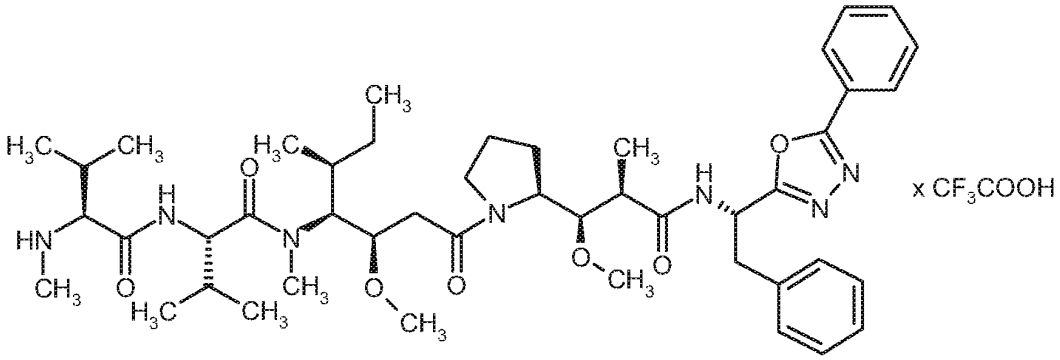
[4241] 상기 수득한 E/Z 부분입체이성질체 혼합물을 2 mL의 에탄올 및 0.2 mL의 *N,N*-디이소프로필에틸아민에서 용해시키고, 키랄상 HPLC로 분리했다 [칼럼: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm × 20 mm, 용출물: 헥산/(에탄올 + 0.2% 디에틸아민) 50:50 v/v; UV 검출: 220 nm; 온도: 30 ℃]. 적절한 분획을 회전식 증발기 상에서 농축하고, 잔여물을 감압 하에서 건조했다. 45 mg의 표제 화합물을 수득했다.

[4242] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 2.62 - 2.83 (m, 2 H) 3.52 - 3.71 (m, 1 H) 6.18 - 6.30 (m, 1 H)

6.34 - 6.46 (m, 1 H) 6.98 - 7.57 (m, 10 H) [용매 피크 하에서 숨겨진 추가 신호].

[4243] **중간체 55**

[4244] N-메틸-*L*-발릴-N-[(*3R,4S,5S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1*S*)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-*L*-발린아마이드 트리플루오로아세테이트



[4245]

[4246] 20 mg (29 μmol)의 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 1 mL의 DMF에서 용해시키고, 13.3 mg (35 μmol)의 HATU 및 15.3 μl (88 μmol)의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민을 부가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 차후에, 12.2 mg (32 μmol)의 (1*S*)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에탄아민 트리플루오로아세테이트를 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 분취 HPLC로 분리했다. 이로써 22 mg (81%, 이론적)의 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1*S*)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 수득했다.

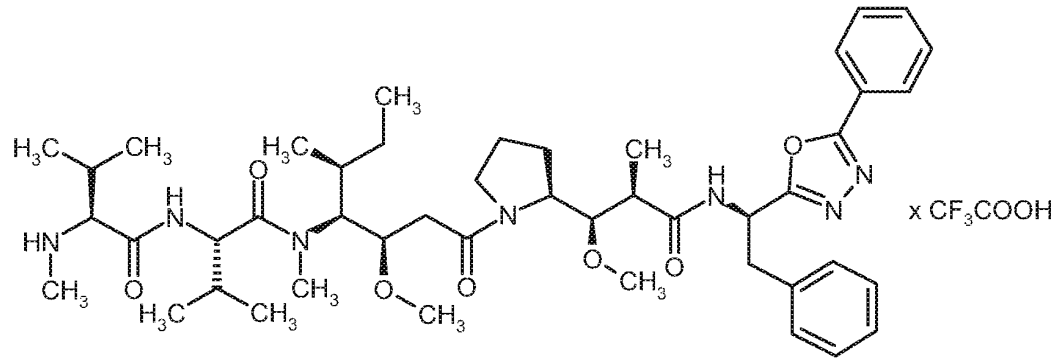
[4247] LC-MS (방법 12): R_t = 1.45 분; MS (ESIpos): m/z = 933 $(M+H)^+$

[4248] 차후에 BOC 보호 그룹을 트리플루오로아세트산으로 분리하여, 22.4 mg (98%, 이론적)의 표제 화합물을 그 다음 수득했다.

[4249] LC-MS (방법 11): R_t = 0.85 분; MS (ESIpos): m/z = 833 $(M+H)^+$

[4250] **중간체 56**

[4251] *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1*R*)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트



[4252]

[4253] *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1*R*)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를, 20 mg (29 μmol)의 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-

2-[(1*R*,2*R*)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드와 12.2 mg (32 μmol)의 (1*R*)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에탄아민 트리플루오로아세테이트와의 반응으로 중간체 55의 합성과 유사하게 제조했다.

[4254] 수율: 17 mg (64%, 이론적)

[4255] HPLC (방법 10): R_t = 3.74 분;

[4256] LC-MS (방법 1): R_t = 1.45 분; MS (ESIpos): m/z = 933 $(M+H)^+$

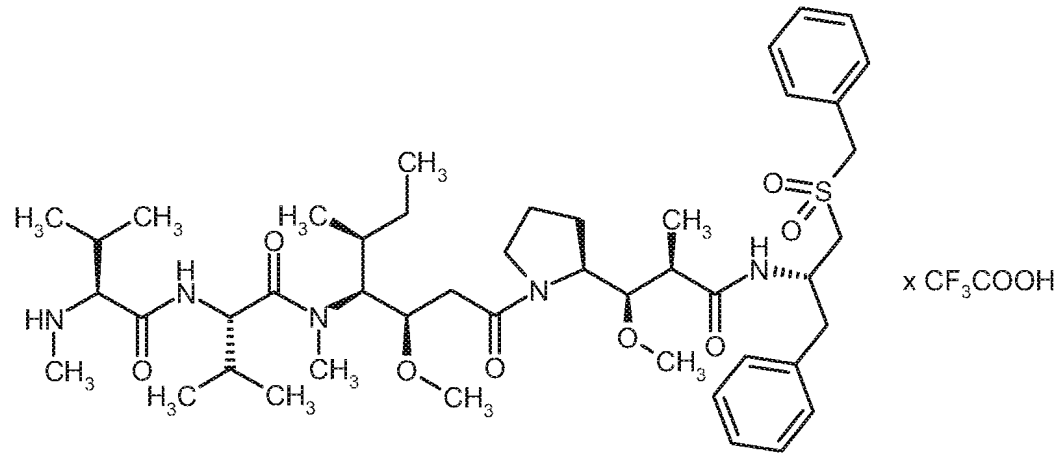
[4257] 차후에 BOC 보호 그룹을 트리플루오로아세트산으로 분리하여, 17.1 mg (99%, 이론적)의 표제 화합물을 그 다음 수득했다.

[4258] HPLC (방법 10): R_t = 2.55 분;

[4259] LC-MS (방법 11): R_t = 0.85 분; MS (ESIpos): m/z = 833 $(M+H)^+$

[4260] **중간체 57**

[4261] N-메틸-*L*-발릴-N-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질설포닐)-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-*L*-발린아마이드 트리플루오로아세테이트



[4262]

[4263] *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질설포닐)-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를, 20 mg (29 μmol)의 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 9.3 mg (20 μmol)의 (2*S*)-1-(벤질설포닐)-3-페닐프로판-2-아민과 반응시켜 중간체 55의 합성과 유사하게 제조했다.

[4264] 수율: 19.2 mg (68 %, 이론적)

[4265] HPLC (방법 10): R_t = 3.5 분;

[4266] LC-MS (방법 12): R_t = 1.41 분; MS (ESIpos): m/z = 957 $(M+H)^+$

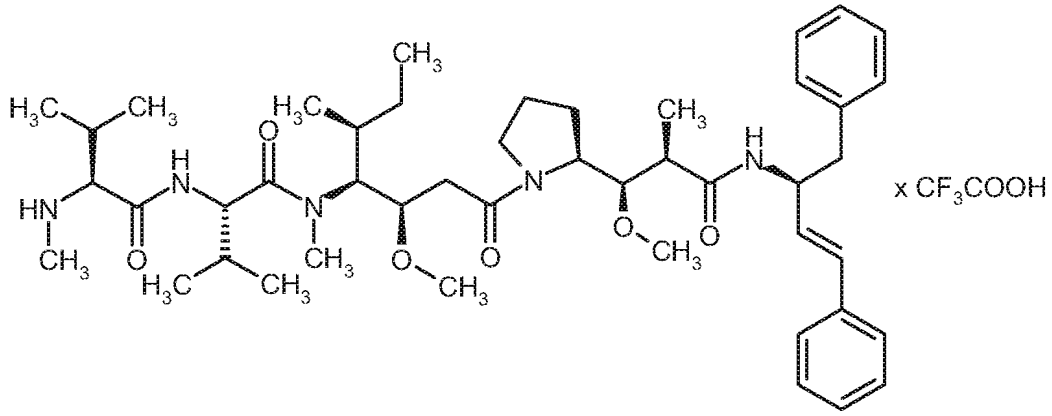
[4267] 차후에 BOC 보호 그룹을 트리플루오로아세트산으로 분리하여, 19.3 mg (99%, 이론적)의 표제 화합물을 그 다음 수득했다.

[4268] HPLC (방법 10): R_t = 2.52 분;

[4269] LC-MS (방법 1): R_t = 0.86 분; MS (ESIpos): m/z = 857 $(M+H)^+$

[4270] 중간체 58

[4271] *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*,3*E*)-1,4-디페닐부트-3-엔-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트



[4272]

[4273] *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*,3*E*)-1,4-디페닐부트-3-엔-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를, 20 mg (29 μmol) *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 7.1 mg (32 μmol)의 (2*S*,3*E*)-1,4-디페닐부트-3-엔-2-아민과 반응시켜 중간체 55의 합성과 유사하게 제조했다.

[4274] 수율: 15.1 mg (58 %, 이론적)

[4275] HPLC (방법 10): R_t = 4.2 분;

[4276] LC-MS (방법 12): R_t = 1.51 분; MS (ESIpos): m/z = 891 $(M+H)^+$

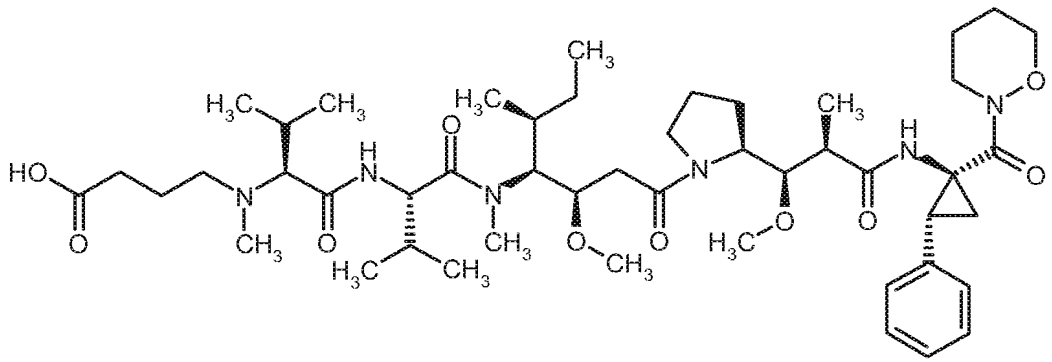
[4277] 차후에 BOC 보호 그룹을 트리플루오로아세트산으로 분리하여, 15.7 mg (99%, 이론적)의 표제 화합물을 그 다음 수득했다.

[4278] HPLC (방법 10): R_t = 2.62 분;

[4279] LC-MS (방법 12): R_t = 0.97 분; MS (ESIpos): m/z = 791 $(M+H)^+$

[4280] 중간체 61

[4281] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4282]

[4283] 50 mg (0.054 mmol)의 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-

1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트 (중간체 16)을 8 mL의 디옥산/물에서 용해시키고, 물 중 4-옥소부탄산의 70 ml (0.108 mmol)의 15% 용액을 부가했다. 반응 혼합물을 차후에 100 ℃에서 1시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 3.7 mg (0.059 mmol)의 나트륨 시아노보로하이드라이드를 부가하고 혼합물을 약 300 µl의 0.1 N 염산의 부가로 pH 3으로 조정했다. 그 다음 반응 혼합물을 100 ℃에서 추가 2 시간 동안 교반했다. 냉각 후, 또 하나의 70 ml (0.108 mmol)의 15% 4-옥소부탄산 용액을 부가하고 반응 혼합물을 100 ℃에서 1시간 동안 다시 교반했다. 그 다음 추가 3.7 mg (0.059 mmol)의 나트륨 시아노보로하이드라이드를 부가하고 약 300 µl의 0.1 N 염산을 차후에 사용하여 pH를 3으로 역조정했다. 그 다음 반응 혼합물을 100 ℃에서 추가 2 시간 동안 교반했다. 전환이 불완전할 때, 이 절차를 3회 반복했다. 반응 혼합물을 마지막으로 농축하고 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 이런 식으로, 32 mg (65%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼 형태로 수득했다.

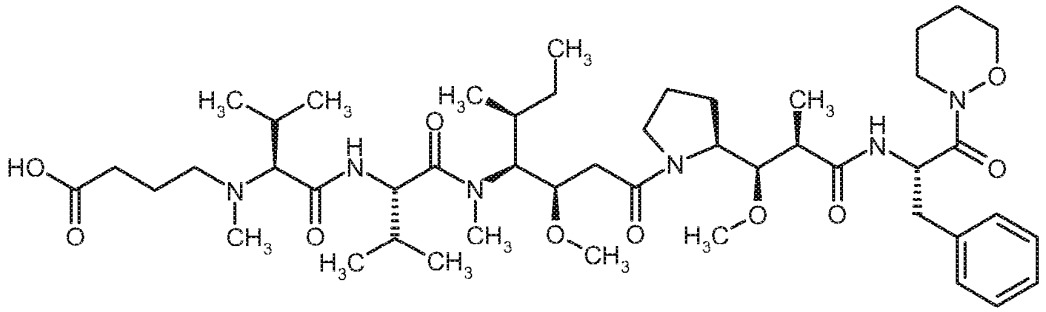
[4284] HPLC (방법 5): R_t = 1.64 분;

[4285] LC-MS (방법 9): R_t = 4.76 분; MS (ESIpos): m/z = 899 $(M+H)^+$

[4286] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.95 및 8.8 (2m, 1H), 8.88 및 8.65 (2s, 1H), 7.4-7.1 (m, 5H), 5.0, 4.78, 4.65 및 4.55 (4m, 2H), 4.1-3.7 (m, 5H), 3.32, 3.29, 3.20, 3.12, 3.1 및 3.0 (6s, 9H), 2.75 (m, 2H), 2.63 (t, 1H), 2.4-2.2 (m, 4H), 2.1-1.2 (m, 12H), 1.2-0.8 (m, 16H), 0.75 (m, 3H) [하에서 숨겨진 추가 신호 H_2O 및 DMSO 피크].

[4287] **중간체 62**

[4288] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4289]

[4290] 표제 화합물을, 50 mg의 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트 (중간체 14)을 4-옥소부탄산과의 반응으로 중간체 61의 합성과 유사하게 제조했다.

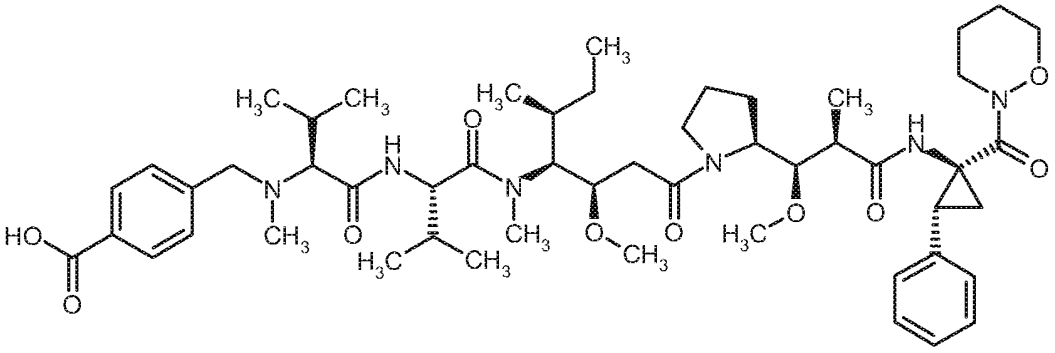
[4291] 수율: 34 mg (70%, 이론적)

[4292] HPLC (방법 5): R_t = 1.64 분;

[4293] LC-MS (방법 9): R_t = 4.77 분; MS (ESIpos): m/z = 887 $(M+H)^+$.

[4294] **중간체 63**

[4295] *N*-(4-카복시벤질)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4296]

[4297] 표제 화합물을, 15 mg의 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트 (중간체 16)를 4-포르밀벤조산과의 반응으로 중간체 61의 합성과 유사하게 제조했다.

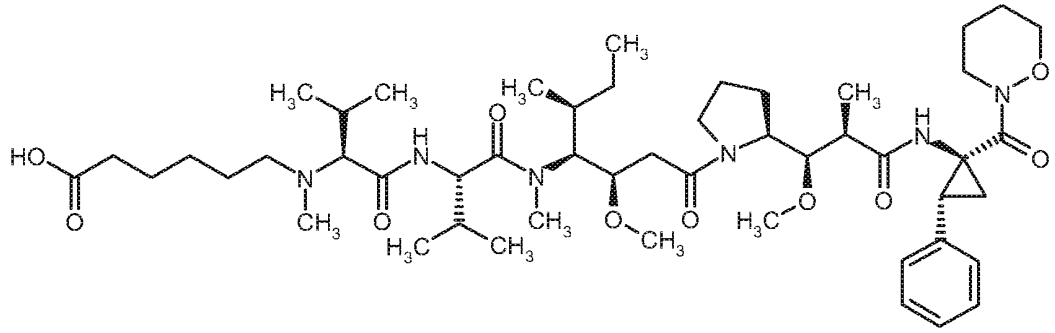
[4298] 수율: 7.5 mg (48%, 이론적)

[4299] HPLC (방법 5): R_t = 1.75 분;

[4300] LC-MS (방법 1): R_t = 0.97 분; MS (ESIpos): m/z = 947 $(M+H)^+$.

[4301] **중간체 64**

[4302] *N*-(5-카복시펜틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4303]

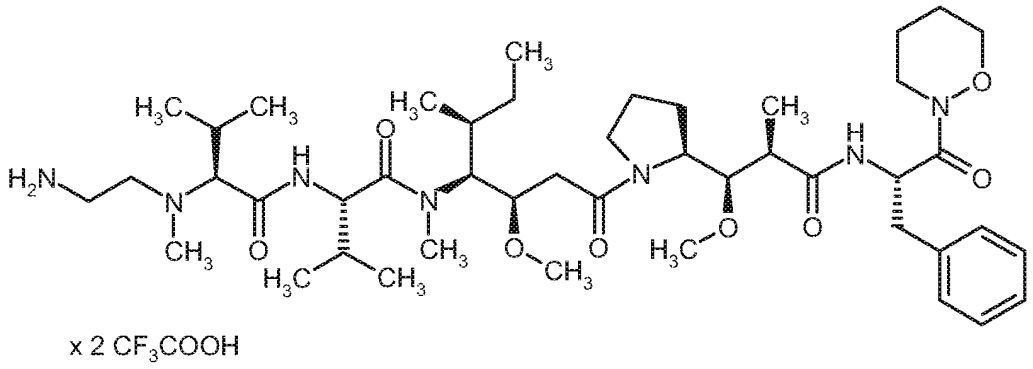
[4304] 10 mg (0.011 mmol)의 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트 (중간체 16)을 2 mL의 디옥산/물에서 용해시키고, 2.8 mg (0.022 mmol)의 6-옥소헥산산을 부가했다. 반응 혼합물을 차후에 100 ℃에서 1시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 0.75 mg (0.012 mmol)의 나트륨 시아노보로하이드라이드를 부가하고 혼합물을 0.1 N 염산을 부가하여 pH 3으로 조정했다. 그 다음 반응 혼합물을 100 ℃에서 추가 시간 동안 교반했다. 냉각 후, 또 하나의 2.8 mg (0.022 mmol)의 6-옥소헥산산을 부가하고 반응 혼합물을 100 ℃에서 1시간 동안 다시 교반했다. A 추가 0.75 mg (0.012 mmol)의 나트륨 시아노보로하이드라이드를 부가하고 0.1 N 염산을 차후에 사용하여 pH를 3으로 역조정했다. 그 다음 반응 혼합물을 100 ℃에서 추가 1 시간 동안 교반했다. 그 다음 이 절차를 3회 반복했다. 반응 혼합물을 마지막으로 농축하고 조 생성물을 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 6.4 mg (64%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼 형태로 수득했다.

[4305] HPLC (방법 5): R_t = 1.68 분;

[4306] LC-MS (방법 9): R_t = 4.86 분; MS (ESIpos): m/z = 927 $(M+H)^+$.

[4307] **중간체 65**

[4308] *N*-(2-아미노에틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 비스트리플루오로아세테이트



[4309]

[4310] 표제 화합물을, 68 mg의 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트 (중간체 14)와 *tert*-부틸 2-옥소에틸 카바메이트와의 반응 및 Boc 보호 그룹의 트리플루오로아세트산으로의 차후의 분리로 제조했다.

[4311] 수율: 49 mg (이론의 62%, 2 단계에 걸쳐)

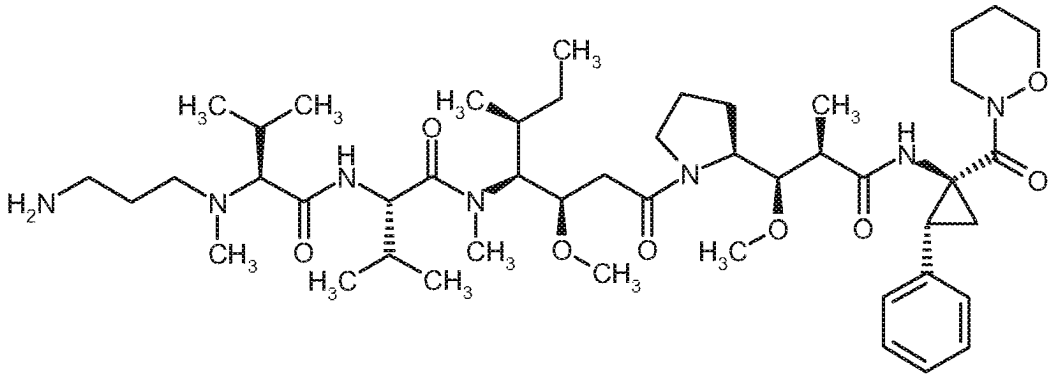
[4312] HPLC (방법 5): R_t = 1.58 분;

[4313] LC-MS (방법 2): R_t = 1.05 분; MS (ESIpos): m/z = 844 $(M+H)^+$

[4314] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.25 (m, 1H), 8.45 및 8.15 (2d, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.23-7.1 (m, 5H), 5.12 및 4.95 (2m, 1H), 4.72 및 4.62 (2m, 1H), 4.6 및 4.52 (2t, 1H), 4.2-3.8 (m, 4H), 3.7 (d, 1H), 3.23, 3.20, 3.19, 3.18, 3.03 및 2.98 (6s, 9H), 3.0-2.7 (m, 6H), 2.4-1.2 (m, 15H), 1.05, 1.0, 0.88 및 0.82 (4d, 6H), 0.92 (m, 6H), 0.73 (m, 6H) [하에서 숨겨진 추가 신호 H_2O 피크].

[4315] **중간체 66**

[4316] *N*-(3-아미노프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4317]

[4318] 표제 화합물을, 25 mg (0.027 mmol)의 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트 (중간체 16)와 벤질 3-옥소프로필 카바메이트와의 반응 및 Z 보호 그룹의 차후의 수소첨가분해 분리 (촉매로서 10% 목탄상 팔라듐에 의해, 용매로서

에탄올 중)으로 중간체 65의 합성과 유사하게 제조했다.

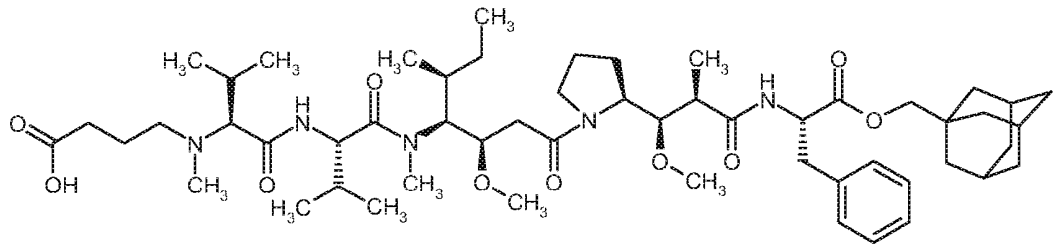
[4319] 수율: 11 mg (2 단계에 걸쳐 이론의 41%)

[4320] HPLC (방법 5): R_t = 1.53 분;

[4321] LC-MS (방법 1): R_t = 0.72 분; MS (ESIpos): m/z = 870 $(M+H)^+$.

[4322] **중간체 67**

[4323] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(아다만탄-1-일메톡시)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



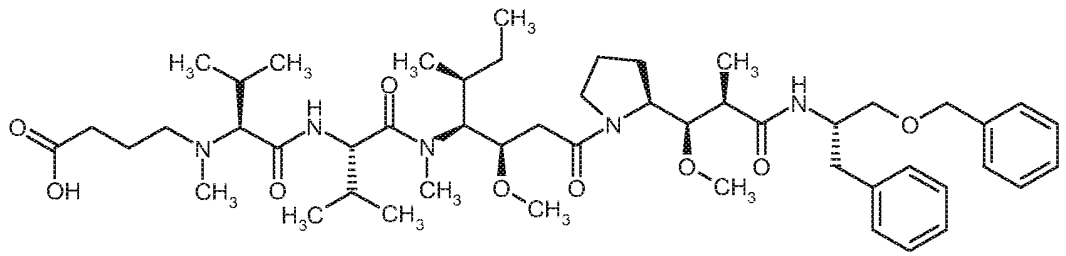
[4324]

[4325] 26 mg (26 μmol)의 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(아다만탄-1-일메톡시)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트 및 33.9 μl의 15% 수성 석신알데히드산 용액 (53 μmol)을 957 μl의 1:1-디옥산/물 혼합물에서 용해시키고 100 ℃로 1시간 동안 가열했다. 간단한 냉각 후, 1.81 mg (29 μmol)의 나트륨 시아노보로하이드라이드를 부가했다. 반응 혼합물을 0.1 N 염산의 부가로 pH 3으로 조정하고 혼합물을 100 ℃로 추가 2 시간 동안 가열했다. 동일한 양의 석신알데히드산 용액, 나트륨 시아노보로하이드라이드 및 염산을 다시 부가한 후, 혼합물을 2시간 동안 100 ℃로 다시 한번 가열했다. 그 다음 반응 혼합물을 분취 HPLC로 그의 성분으로 직접적으로 분리했다. 18.5 mg (73%, 이론적)의 표제 화합물을 이렇게 수득했다.

[4326] LC-MS (방법 1): R_t = 1.17 분; m/z = 967 $(M+H)^+$.

[4327] **중간체 68**

[4328] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질옥시)-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4329]

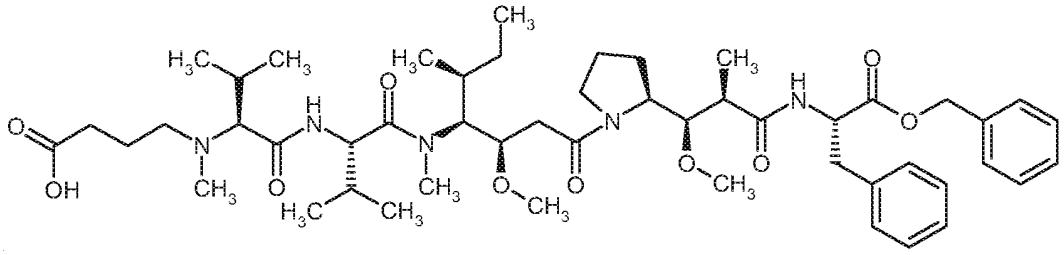
[4330] 24 mg (26 μmol)의 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질옥시)-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트 및 33.7 μl의 15% 수성 석신알데히드산 용액 (52 μmol)을 953 μl의 1:1-디옥산/물 혼합물에서 용해시키고 100 ℃로 1시간 동안 가열했다. 간단한 냉각 후, 1.80 mg (29 μmol)의 나트륨 시아노보로하이드라이드를 부가했다. 반응 혼합물을 0.1 N 염산의 부가로 pH 3으로 조정하고 혼합물을 100 ℃로 추가 2 시간 동안 가열했다. 동일한 양의 석신알데히드산 용액, 나트륨 시아노보로하이드라이드 및 염산을 다시 부가한 후, 혼합물을 2시간 동안 100 ℃로 다시 한번 가열했다. 그 다음 반응 혼합물을 분취 HPLC로 그의 성분

으로 직접적으로 분리했다. 15.2 mg (65%, 이론적)의 표제 화합물을 이렇게 수득했다.

[4331] LC-MS (방법 1): R_t = 1.01 분; m/z = 895 $(M+H)^+$

[4332] **중간체 69**

[4333] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질옥시)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4334]

[4335] 53 mg (84 μmol)의 *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(2*R*,3*S*,4*S*)-1-카복시-2-메톡시-4-메틸헥산-3-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 4) 및 45 mg (84 μmol)의 벤질 *N*-{(2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로파노일}-L-페닐알라니네이트 트리플루오로아세테이트 (중간체 12)을 2 mL의 DMF에서 취하고, 19 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민, 14 mg (92 μmol)의 HOBt 및 17.6 mg (92 μmol)의 EDC를 부가하고 그 다음 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 농축하고 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 59 mg (68%, 이론적)의 Fmoc-보호된 중간체 *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질옥시)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 수득했다.

[4336] LC-MS (방법 1): R_t = 1.55 분; m/z = 1044 $(M+H)^+$.

[4337] 57 mg (0.055 mmol)의 이러한 중간체를 5 mL의 DMF 중 1.2 mL의 피페리딘으로 처리하여 Fmoc 보호 그룹을 분리했다. 농축 및 분취 HPLC에 의한 정제 후, 39 mg (76%, 이론적)의 유리 아민 중간체 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질옥시)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 트리플루오로아세테이트로서 수득했다.

[4338] HPLC (방법 5): R_t = 1.9 분;

[4339] LC-MS (방법 1): R_t = 1.01 분; m/z = 822 $(M+H)^+$.

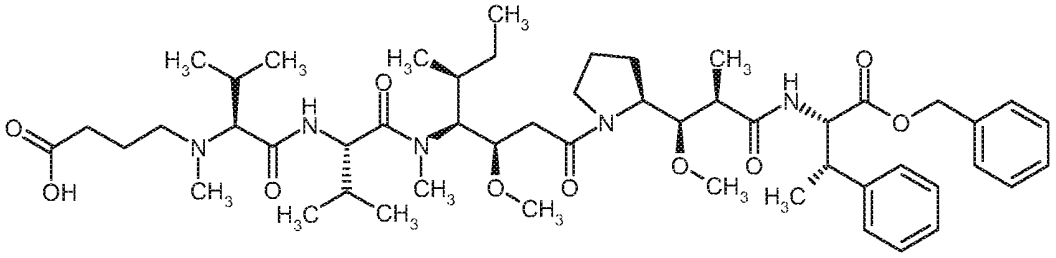
[4340] 37 mg (0.045 mmol)의 이러한 중간체를 5 mL의 디옥산/물에서 용해시키고, 중간체 66에서의 화합물의 제조와 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 4-옥소부탄산의 15% 수용액과 반응시켰다. 16 mg (39%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼 형태로 수득했다.

[4341] HPLC (방법 6): R_t = 2.1 분;

[4342] LC-MS (방법 1): R_t = 1.01 분; MS (ESIpos): m/z = 908 $(M+H)^+$.

[4343] **중간체 70**

[4344] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*,3*S*)-1-(벤질옥시)-1-옥소-3-페닐부탄-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4345]

[4346] 먼저, 중간체 4 및 26으로부터 진행하는 중간체 14에서 기재된 합성과 유사하게, 아민 화합물 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*,3*S*)-1-(벤질옥시)-1-옥소-3-페닐부탄-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 제조했다.

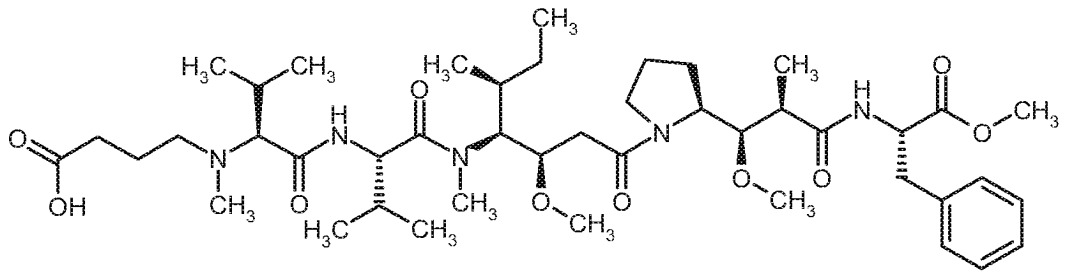
[4347] 30 mg (0.032 mmol)의 이 화합물을 6 mL의 디옥산/물에서 용해시키고, 41 µl (0.063 mmol)의 4-옥소부탄산의 15% 수용액을 부가했다. 반응 혼합물을 차후에 100 ℃에서 1시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 2.2 mg (0.035 mmol)의 나트륨 시아노보로하이드라이드를 부가하고 혼합물을 약 300 µl의 0.1 N 염산의 부가로 pH 3으로 조정했다. 그 다음 반응 혼합물을 100 ℃에서 추가 2 시간 동안 교반했다. 냉각 후, 또 하나의 41 µl (0.063 mmol)의 15% 4-옥소부탄산 용액을 부가하고 반응 혼합물을 100 ℃에서 1시간 동안 다시 교반했다. 그 다음 추가 2.2 mg (0.035 mmol)의 나트륨 시아노보로하이드라이드를 부가하고 약 300 µl의 0.1 N 염산을 차후에 사용하여 pH를 3으로 역조정했다. 그 다음 반응 혼합물을 100 ℃에서 추가 2 시간 동안 교반했다. 전환이 불완전할 때, 이 절차를 3회 반복했다. 반응 혼합물을 마지막으로 농축하고 조 생성물을 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 24 mg (82%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼 형태로 수득했다.

[4348] HPLC (방법 5): R_t = 1.9 분;

[4349] LC-MS (방법 9): R_t = 5.15 분; MS (ESIpos): m/z = 922 $(M+H)^+$.

[4350] **중간체 71**

[4351] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-3-{[(2*S*)-1-메톡시-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4352]

[4353] 먼저, 중간체 4 및 39로부터 진행하는 중간체 14에서 기재된 합성과 유사하게, 아민 화합물 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-3-{[(2*S*)-1-메톡시-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 제조했다. 그 다음 7 mg (0.009 mmol)의 이 화합물을, 중간체 61의 제조와 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서4-옥소부탄산과의 반응으로 사용하여, 2 mg (22%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼 형태로 수득했다.

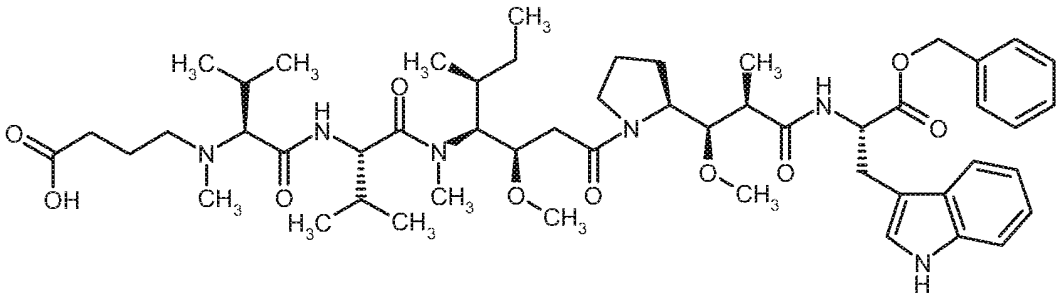
[4354] HPLC (방법 6): R_t = 1.9 분;

[4355] LC-MS (방법 2): R_t = 1.06 분; MS (ESIpos): m/z = 832 $(M+H)^+$.

[4356] **중간체 72**

[4357] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질옥시)-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-

4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4358]

[4359] 212 mg (411 μmol)의 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(2*R*,3*S*,4*S*)-1-카복시-2-메톡시-4-메틸헥산-3-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 8) 및 237 mg (411 μmol)의 벤질-*N*-{(2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로파노일}-L-트립토파네이트 트리플루오로아세테이트 (중간체 20)을 30 mL의 DMF에서 취하고, 188 mg (493 μmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 및 215 μl *N*,*N*-디이소프로필에틸아민을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축하고, 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 생성물 분획을 조합하고, 농축하고, 잔여물을 고진공 하에서 건조했다. 이로써 315 mg (80%, 이론적)의 Boc-보호된 중간체 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질옥시)-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 무색 폼으로서 수득했다.

[4360] LC-MS (방법 1): R_t = 1.45 분; m/z = 961 $(M+H)^+$.

[4361] 50 mg (52 μmol)의 이러한 중간체를 9 mL의 디클로로메탄 중 1 mL의 트리플루오로아세트산으로 처리하여 Boc 보호 그룹을 분리했다. 농축 및 분취 HPLC에 의한 정제 후, 29 mg (57%, 이론적)의 유리 아민 중간체 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질옥시)-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 트리플루오로아세테이트로서 수득했다.

[4362] LC-MS (방법 1): R_t = 0.99 분; m/z = 861 $(M+H)^+$.

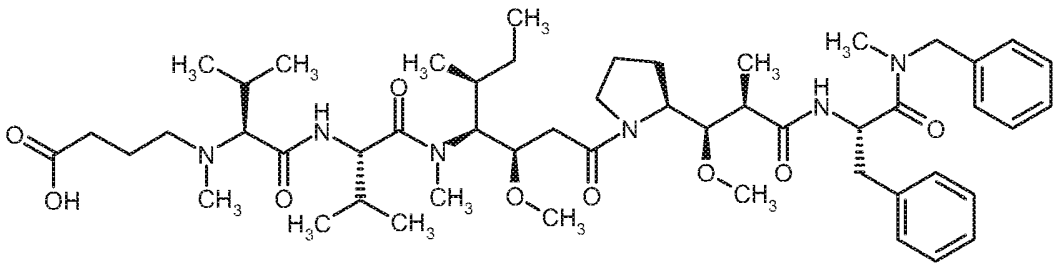
[4363] 29 mg (0.03 mmol)의 이러한 중간체를 6 mL의 디옥산/물에서 용해시키고, 39 μl (0.059 mmol)의 4-옥소부탄산의 15% 수용액을 부가했다. 반응 혼합물을 차후에 100 ℃에서 1시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 2 mg (0.033 mmol)의 나트륨 시아노보로하이드라이드를 부가하고 혼합물을 약 300 μl의 0.1 N 염산의 부가로 pH 3으로 조정했다. 그 다음 반응 혼합물을 100 ℃에서 추가 2 시간 동안 교반했다. 냉각 후, 또 하나의 39 μl (0.059 mmol)의 15% 4-옥소부탄산 용액을 부가하고 반응 혼합물을 100 ℃에서 1시간 동안 다시 교반했다. 그 다음 추가 2 mg (0.033 mmol)의 나트륨 시아노보로하이드라이드를 부가하고 약 300 μl의 0.1 N 염산을 차후에 사용하여 pH를 3으로 역조정했다. 그 다음 혼합물을 100 ℃에서 추가 2 시간 동안 교반했다. 그 후에, 반응 혼합물을 반포화된 수성 암모늄 클로라이드 용액 및 에틸 아세테이트의 1:1 혼합물에 부었다. 유기 상을 제거하고, 포화된 나트륨 클로라이드 용액으로 세정하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고 농축했다. 잔여물을 물/ 아세토니트릴로부터 냉동건조시켰다. 이로써 27 mg (94%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼 형태로 수득했다.

[4364] HPLC (방법 5): R_t = 2.2 분;

[4365] LC-MS (방법 9): R_t = 5.04 분; MS (ESIpos): m/z = 947 $(M+H)^+$.

[4366] **중간체 73**

[4367] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-({(2*S*)-1-[벤질(메틸)아미노]-1-옥소-3-페닐프로판-2-일}아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4368]

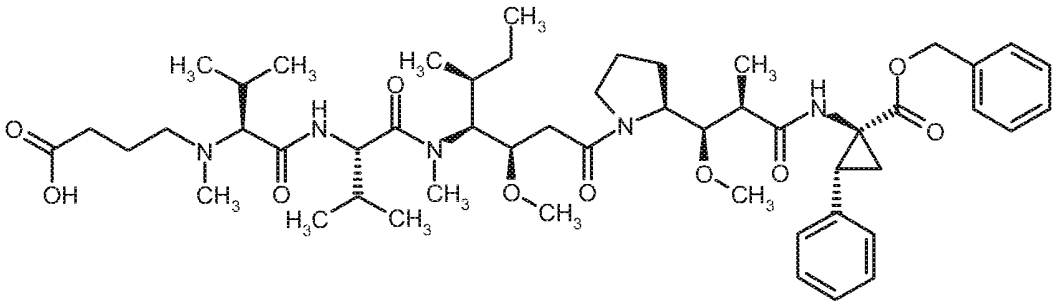
[4369] 먼저, 중간체 4 및 38로부터 진행하는 중간체 14에서 기재된 합성과 유사하게, 아민 화합물 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-({(2*S*)-1-[벤질(메틸)아미노]-1-옥소-3-페닐프로판-2-일}아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 제조했다. 그 다음 25 mg (0.026 mmol)의 이 화합물을, 중간체 61의 제조와 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 4-옥소부탄산과의 반응으로 사용하여, 13 mg (54%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼 형태로 수득했다.

[4370] HPLC (방법 12): R_t = 2.2 분;

[4371] LC-MS (방법 9): R_t = 5.01 분; MS (ESIpos): m/z = 921 $(M+H)^+$.

[4372] **중간체 74**

[4373] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-({(1*S*,2*R*)-1-[(벤질옥시)카보닐]-2-페닐사이클로프로필}아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4374]

[4375] 50 mg (73 μmol)의 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 26) 및 28 mg (73 μmol)의 벤질 (1*S*,2*R*)-1-아미노-2-페닐사이클로프로판카복실레이트 트리플루오로아세테이트 (중간체 45)을 5 mL의 DMF에서 취하고, 42 mg (110 μmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 및 38 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축하고, 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 생성물 분획을 조합하고, 농축했다. 디옥산/물로부터 동결건조한 후, 35 mg (51%, 이론적)의 Boc-보호된 중간체 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-({(1*S*,2*R*)-1-[(벤질옥시)카보닐]-2-페닐사이클로프로필}아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 무색 폼으로서 수득했다.

[4376] LC-MS (방법 1): R_t = 1.52 분; m/z = 934 $(M+H)^+$.

[4377] 35 mg의 이러한 중간체를 5 mL의 디클로로메탄 중 1 mL의 트리플루오로아세트산으로 처리하여 Boc 보호 그룹을 분리했다. 농축 및 디옥산/물로부터 동결건조한 후, 34 mg (97%, 이론적)의 유리 아민 중간체 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-({(1*S*,2*R*)-1-[(벤질옥시)카보닐]-2-페닐사이클로프로필}아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 트리플루오로아세테이트로서 수득했다.

[4378] LC-MS (방법 1): R_t = 0.91 분; m/z = 834 $(M+H)^+$.

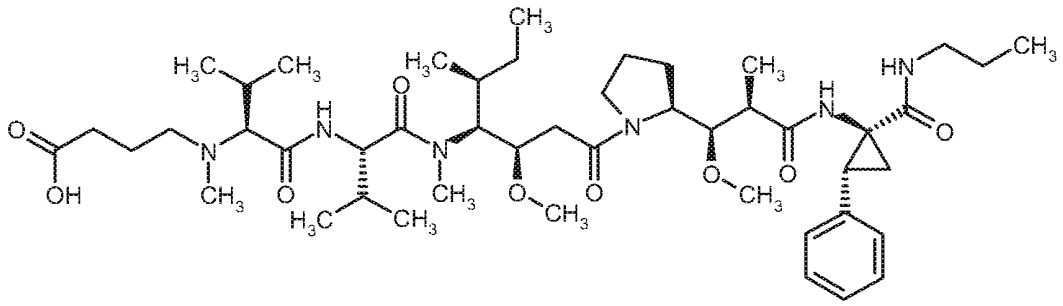
[4379] 그 다음 11 mg (0.011 mmol)의 이러한 중간체를, 중간체 66의 제조와 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 4-옥소부탄산과의 반응으로 사용하여, 2.5 mg (24%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼 형태로 수득했다.

[4380] HPLC (방법 12): R_t = 2.2 분;

[4381] LC-MS (방법 9): R_t = 5.1 분; MS (ESIpos): m/z = 920 $(M+H)^+$.

[4382] **중간체 75**

[4383] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1*S*,2*R*)-2-페닐-1-(프로필카바모일)사이클로프로필]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4384]

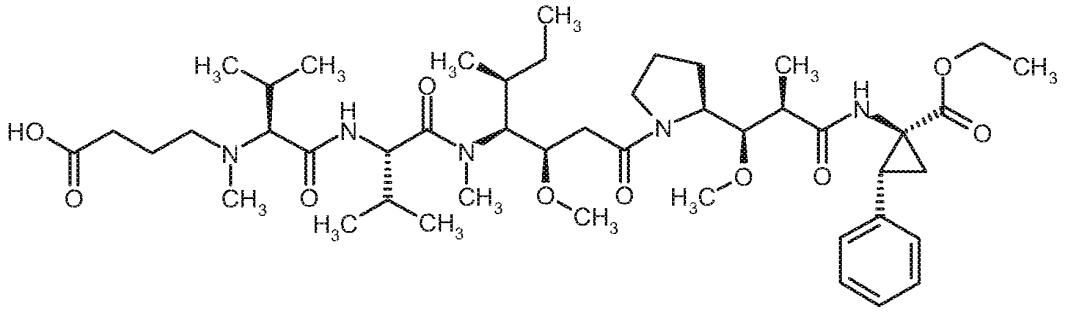
[4385] 먼저, 중간체 74에서 기재된 합성과 유사하게, *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트의 존재에서 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 26) 및 (1*S*,2*R*)-1-아미노-2-페닐-*N*-프로필사이클로프로판카복사마이드 트리플루오로아세테이트 (중간체 27)의 커플링 및 트리플루오로아세트산에 의한 Boc 보호 그룹의 차후의 분리에 의해, 아민 화합물 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1*S*,2*R*)-2-페닐-1-(프로필카바모일)사이클로프로필]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 트리플루오로아세테이트로서 제조했다. 그 다음 14 mg (0.016 mmol)의 이 화합물을, 중간체 61의 제조와 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 4-옥소부탄산과의 반응으로 사용하여, 11.3 mg (83%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4386] HPLC (방법 6): R_t = 1.9 분;

[4387] LC-MS (방법 2): R_t = 1.27 분; MS (ESIpos): m/z = 871 $(M+H)^+$.

[4388] **중간체 76**

[4389] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(에톡시카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4390]

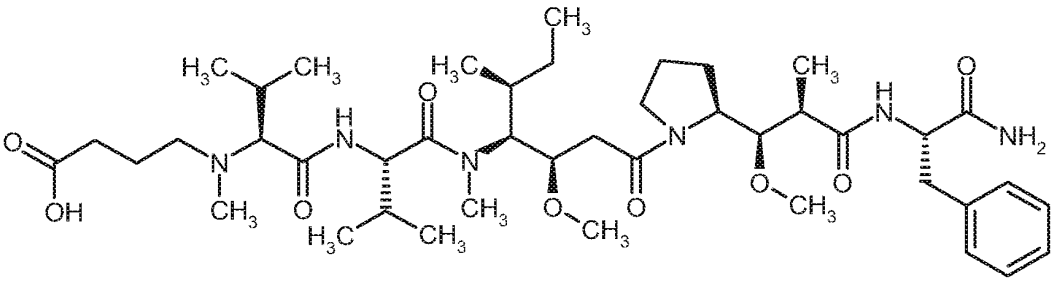
[4391] 먼저, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트의 존재에서 중간체 46 (*N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드)와 중간체 48 (에틸 (1*S*,2*R*)-1-아미노-2-페닐사이클로프로판카복실레이트 트리플루오로아세테이트)와의 커플링 및 차후의 Boc 분리하여, 개시 화합물 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(에톡시카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트를 제조했다. 그 다음 70 mg (0.079 mmol)의 이 개시 물질을, 4-옥소부탄산과의 반응으로, 중간체 61과 유사하게, 사용하여 46 mg (68%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4392] HPLC (방법 6): R_t = 1.9 분;

[4393] LC-MS (방법 2): R_t = 1.28 분; MS (ESIpos): m/z = 858 $(M+H)^+$

[4394] **중간체 77**

[4395] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4396]

[4397] 먼저, 중간체 75에서 기재된 합성과 유사하게, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트의 존재에서 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 26) 및 L-페닐알라닌아마이드 하이드로클로라이드의 커플링 및 트리플루오로아세트산에 의한 Boc 보호 그룹의 차후의 분리로, 아민 화합물 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 트리플루오로아세테이트로서 제조했다. 그 다음 47 mg (0.049 mmol)의 이 화합물을, 중간체 61의 제조와 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 4-옥소부탄산과의 반응으로 사용하여, 39 mg (96%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4398] HPLC (방법 6): R_t = 1.7 분;

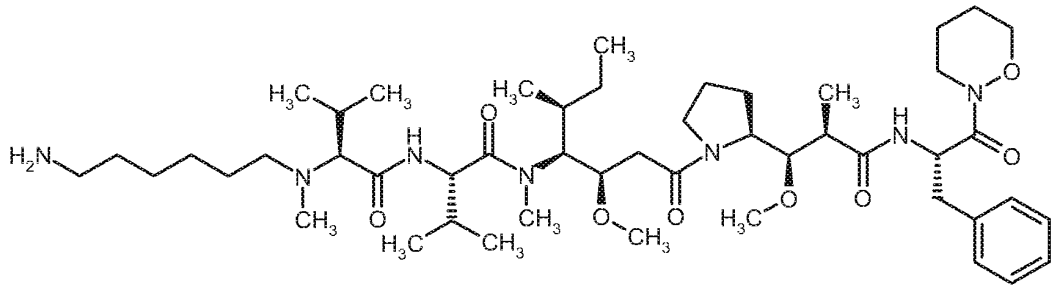
[4399] LC-MS (방법 9): R_t = 4.44 분; MS (ESIpos): m/z = 817 $(M+H)^+$

[4400] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.95 및 8.8 (2m, 1H), 8.25 및 8.0 (2d, 1H), 7.45, 7.35 및 7.0 (3s, broad, 2H), 7.3-7.1 (m, 5H), 4.8-4.4 (2m, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.22, 3.18,

3.15, 3.05 및 3.00 (5s, 9H), 2.85-2.7 (m, 4H), 2.45-1.6 (m, 12H), 1.5-1.2 (m, 3H), 1.1-0.7 (m, 21H) [용매 피크 하에서 숨겨진 추가 신호].

[4401] **중간체 78**

[4402] *N*-(6-아미노헥실)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5S)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4403]

[4404] 이 화합물을 중간체 14로부터의 20 mg (16 μmol)의 화합물 및 벤질 6-옥소헥실 카바메이트로부터 진행하는 2 단계에 걸쳐 중간체 66과 유사하게 제조했고, 수소화를 용매로서 메탄올에서 수행했다.

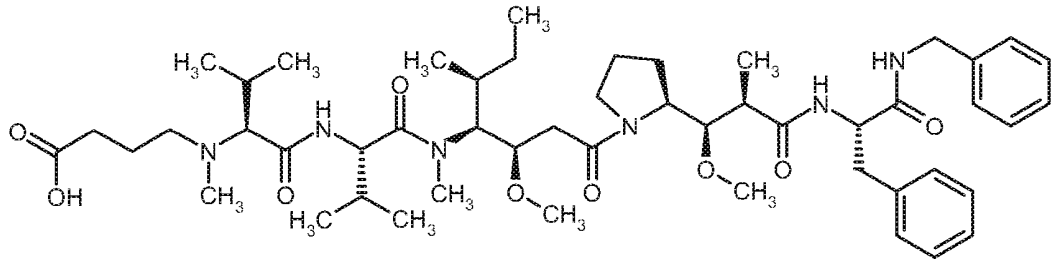
[4405] 수율: 7.6 mg (2 단계에 걸쳐 이론의 55%)

[4406] HPLC (방법 6): R_t = 1.8 분;

[4407] LC-MS (방법 1): R_t = 0.7 분; MS (ESIpos): m/z = 901 $(M+H)^+$.

[4408] **중간체 79**

[4409] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4410]

[4411] 36 mg (43 μmol)의 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*)-1-카복시-2-페닐에틸]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 46) 및 4.6 mg (43 μmol)의 벤질아민을 5 mL의 DMF에서 취하고, 7.5 μl (88 μmol)의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민, 10 mg (65 μmol)의 HOBt 및 10 mg (52 μmol)의 EDC를 부가하고, 그 다음 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 농축하고 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 29 mg (73%, 이론적)의 Boc-보호된 중간체 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 수득했다.

[4412] LC-MS (방법 1): R_t = 1.43 분; m/z = 921 $(M+H)^+$.

[4413] 29 mg의 이러한 중간체를 6 mL의 디클로로메탄에서 1 mL의 트리플루오로아세트산으로 처리하여 to detach Boc 보호 그룹을 분리했다. 농축 및 디옥산/물로부터 동결건조한 후, 30 mg (quant.)의 유리 아민 중간체 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 트리플루오

로아세테이트로서 수득했다.

[4414] LC-MS (방법 1): R_t = 0.95 분; m/z = 821 $(M+H)^+$.

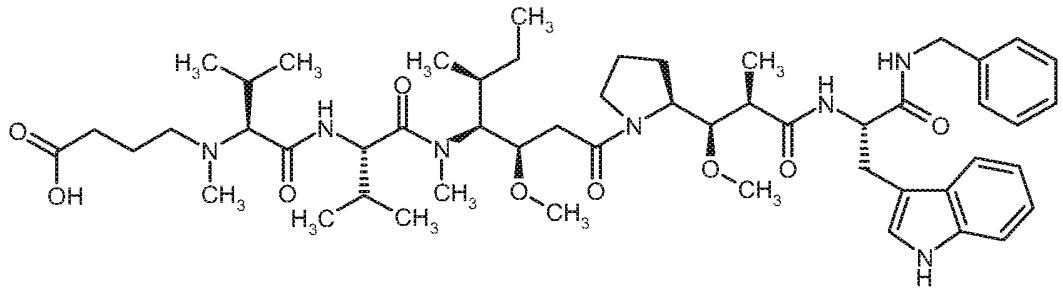
[4415] 그 다음 17 mg (0.018 mmol)의 이러한 중간체를, 중간체 61의 제조와 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 4-옥소부탄산과의 반응으로 사용하여, 13 mg (80%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼 형태로 수득했다.

[4416] HPLC (방법 5): R_t = 1.7 분;

[4417] LC-MS (방법 9): R_t = 4.97 분; MS (ESIpos): m/z = 907 $(M+H)^+$.

[4418] **중간체 80**

[4419] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질아미노)-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4420]

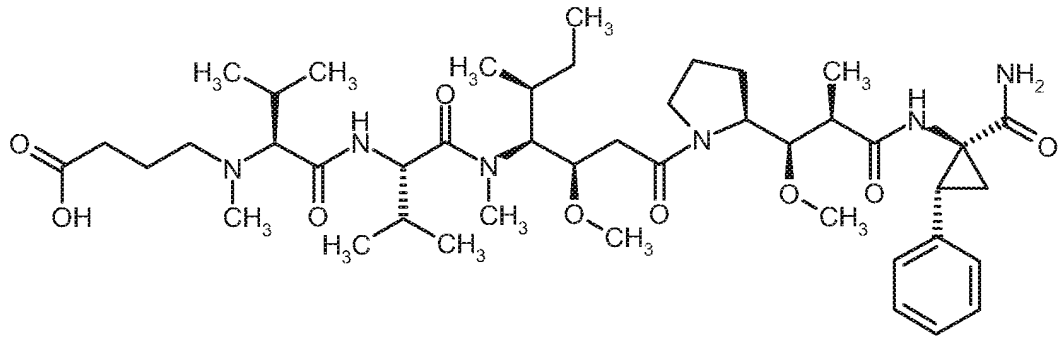
[4421] 먼저, 중간체 74에서 기재된 합성과 유사하게, *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트의 존재에서 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 26) 및 *N*-벤질-L-트립토판아마이드 트리플루오로아세테이트 (중간체 47)의 커플링 및 트리플루오로아세트산에 의한 Boc 보호 그룹의 차후의 분리로, 아민 화합물 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질아미노)-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 트리플루오로아세테이트로서 제조했다. 그 다음 10 mg (0.01 mmol)의 이 화합물을, 중간체 61의 제조와 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 4-옥소부탄산과의 반응으로 사용하여, 2.5 mg (26%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4422] HPLC (방법 5): R_t = 1.7 분;

[4423] LC-MS (방법 2): R_t = 1.13 분; MS (ESIpos): m/z = 946 $(M+H)^+$.

[4424] **중간체 81**

[4425] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-1-카바모일-2-페닐사이클로프로필]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4426]

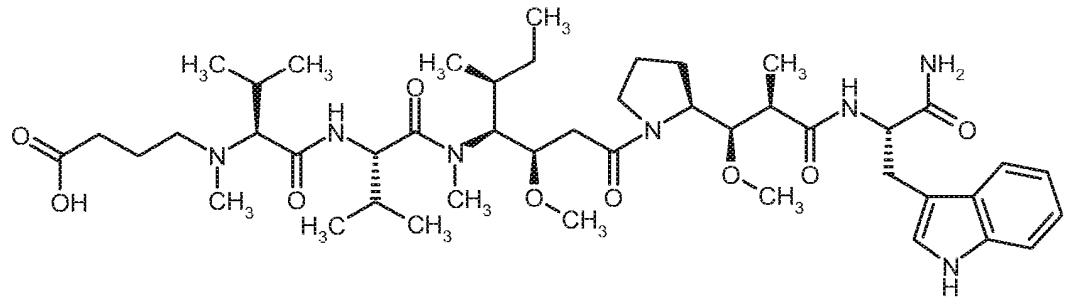
[4427] 먼저, 중간체 74에서 기재된 합성과 유사하게, *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트의 존재에서 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 26) 및 (1*S*,2*R*)-1-아미노-2-페닐사이클로프로판카복사마이드 트리플루오로아세테이트 (중간체 48)의 커플링 및 트리플루오로아세트산에 의한 Boc 보호 그룹의 차후의 분리에 의해, 아민 화합물 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-1-카바모일-2-페닐사이클로프로필]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 트리플루오로아세테이트로서 제조했다. 그 다음 14 mg (0.0163 mmol)의 이 화합물을, 중간체 61의 제조와 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 4-옥소부탄산과의 반응으로 사용하여, 8 mg (57%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4428] HPLC (방법 5): R_t = 1.6 분;

[4429] LC-MS (방법 9): R_t = 4.64 분; MS (ESIpos): m/z = 829 $(M+H)^+$.

[4430] **중간체 82**

[4431] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4432]

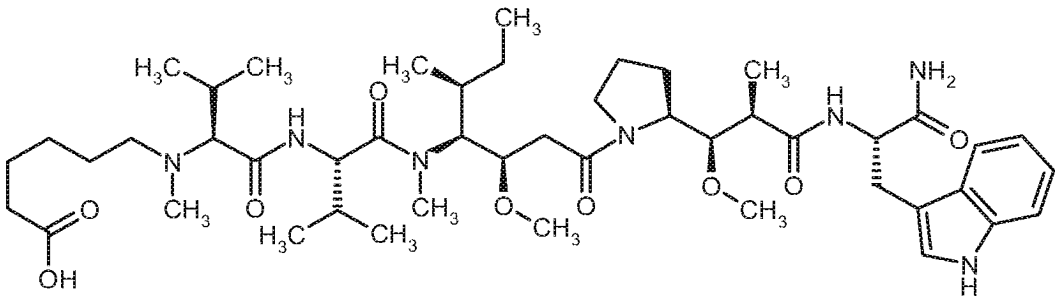
[4433] 먼저, 중간체 69에 기재된 합성과 유사하게, *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트의 존재에서 *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(2*R*,3*S*,4*S*)-1-카복시-2-메톡시-4-메틸헥산-3-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 4) 및 *Na*$^-$-{(2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로파노일}-L-트립토판아마이드 트리플루오로아세테이트 (중간체 49)의 커플링 및 피페리딘에 의한 Fmoc 보호 그룹의 차후의 분리로, 아민 화합물 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 트리플루오로아세테이트로서 제조했다. 그 다음 78 mg (0.088 mmol)의 이 화합물을, 중간체 61의 제조와 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 4-옥소부탄산과의 반응으로 사용하여, 68 mg (90%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4434] HPLC (방법 5): R_t = 1.8 분;

[4435] LC-MS (방법 9): R_t = 4.49 분; MS (ESIpos): m/z = 856 $(M+H)^+$.

[4436] **중간체 83**

[4437] *N*-(5-카복시펜틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4438]

[4439] 이 화합물을 20 mg (26 μmol)의 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트로부터 진행하는 중간체 82에서의 화합물과 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 4-옥소부탄산과의 반응으로 제조했다.

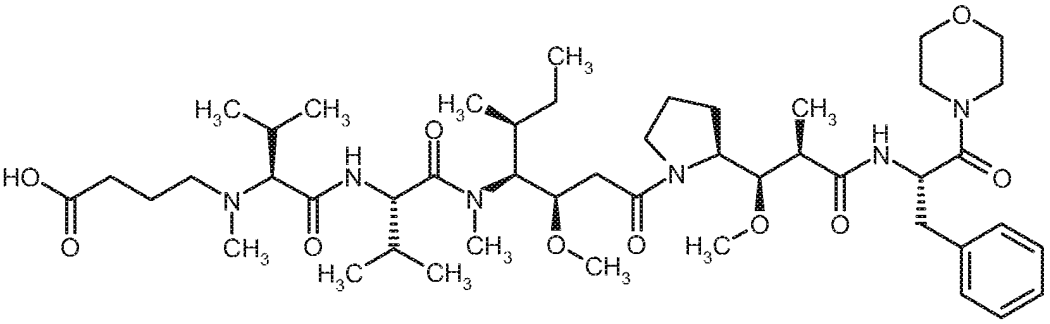
[4440] 수율: 5 mg (25%, 이론적)

[4441] HPLC (방법 5): R_t = 1.6 분;

[4442] LC-MS (방법 11): R_t = 0.72 분; MS (ESIpos): m/z = 884 $(M+H)^+$.

[4443] **중간체 84**

[4444] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(모폴린-4-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4445]

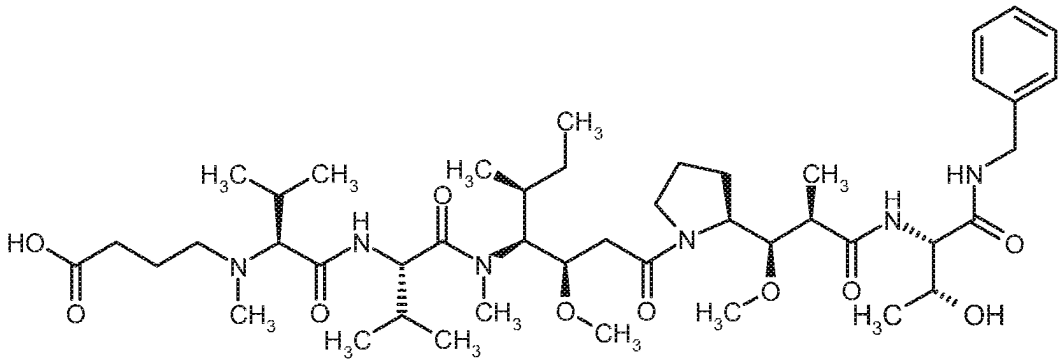
[4446] 먼저, 중간체 79에서 기재된 합성과 유사하게, EDC 및 HOBT의 존재에서 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*)-1-카복시-2-페닐에틸]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 46) 및 모폴린의 커플링 및 트리플루오로아세트산에 의한 Boc 보호 그룹의 차후의 분리에 의해, 아민 화합물 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(모폴린-4-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 트리플루오로아세테이트로서 제조했다. 그 다음 30 mg (0.033 mmol)의 이 화합물을, 중간체 61의 제조와 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 4-옥소부탄산과의 반응으로 사용하여, 22 mg (76%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4447] HPLC (방법 5): R_t = 1.6 분;

[4448] LC-MS (방법 9): R_t = 4.58 분; MS (ESIpos): m/z = 887 $(M+H)^+$.

[4449] **중간체 85**

[4450] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*,3*R*)-1-(벤질아미노)-3-하이드록시-1-옥소부탄-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4451]

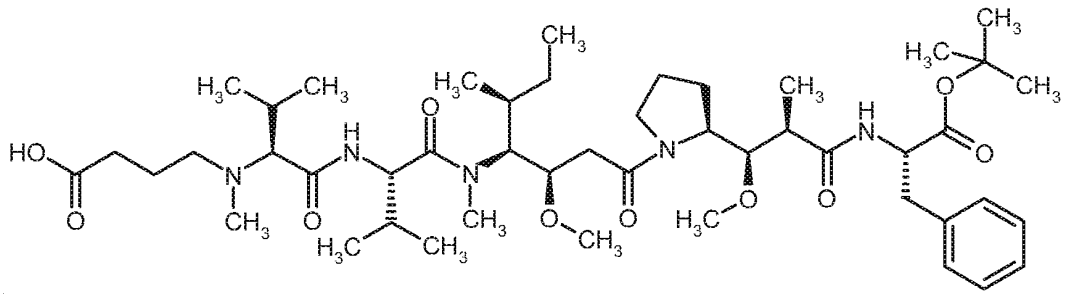
[4452] 먼저, 중간체 79에서 기재된 합성과 유사하게, HATU의 존재에서 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*)-1-카복시-2-페닐에틸]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 46) 및 *N*-벤질-L-트레오닌아마이드 트리플루오로아세테이트의 커플링 및 트리플루오로아세트산에 의한 Boc 보호 그룹의 차후의 분리에 의해, 아민 화합물 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*,3*R*)-1-(벤질아미노)-3-하이드록시-1-옥소부탄-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 트리플루오로아세테이트로서 제조했다. 그 다음 21 mg (0.024 mmol)의 이 화합물을, 중간체 61의 제조와 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 4-옥소부탄산과의 반응으로 사용하여, 20 mg (97%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4453] HPLC (방법 5): R_t = 1.54 분;

[4454] LC-MS (방법 9): R_t = 4.49 분; MS (ESIpos): m/z = 861 $(M+H)^+$.

[4455] **중간체 86**

[4456] N-(3-카복시프로필)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-tert-부톡시-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[4457]

[4458] 먼저, 중간체 74에서 기재된 합성과 유사하게, *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트의 존재에서 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 26) 및 *tert*-*부틸*-L-페닐알라니네이트 하이드로클로라이드의 커플링 및 트리플루오로아세트산에 의한 Boc 보호 그룹의 차후의 분리로 *tert*-*부틸* 에스테르 (디클로로메탄 중 트리플루오로아세트산과 40분 동안 교반)를 얻고, 아민 화합물 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-*tert*-부톡시-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 트리플루오로아세테이트로서 제조했다. 그 다음 22 mg (0.02 mmol)의 이 화합물을, 중간체 61의 제조와 유

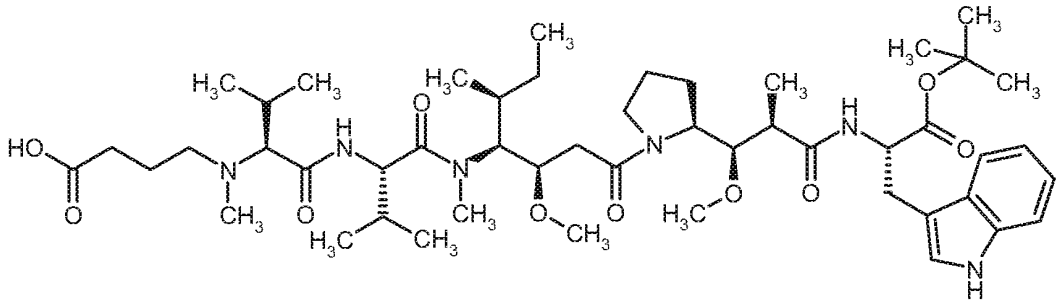
사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 4-옥소부탄산과의 반응으로 사용하여, 16 mg (94%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4459] HPLC (방법 5): R_t = 2.0 분;

[4460] LC-MS (방법 9): R_t = 5.05 분; MS (ESIpos): m/z = 874 $(M+H)^+$.

[4461] **중간체 87**

[4462] N-(3-카복시프로필)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-tert-부톡시-3-(1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[4463]

[4464] 이 화합물을 3 단계에 걸쳐 230 mg (336 μmol)의 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린 아마이드 (중간체 26) 및 *tert*-부틸-L-트립토파네이트 하이드로클로라이드로부터 진행하는 중간체 86에서 기재된 합성과 유사하게 제조했다.

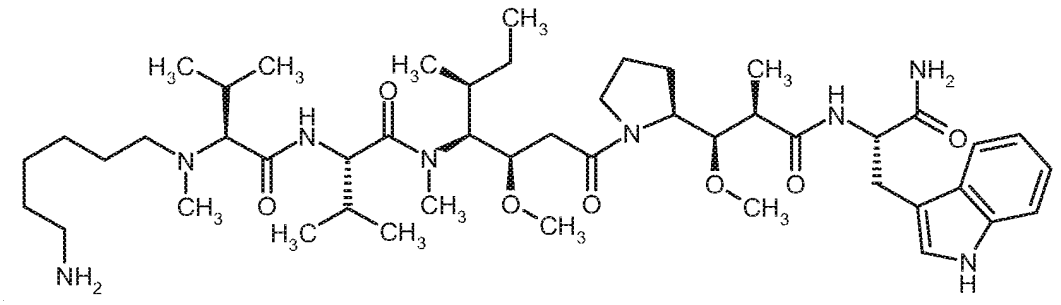
[4465] 수율: 95 mg (3 단계에 걸쳐 이론의 31%)

[4466] HPLC (방법 5): R_t = 2.0 분;

[4467] LC-MS (방법 9): R_t = 5.05 분; MS (ESIpos): m/z = 913 $(M+H)^+$.

[4468] **중간체 88**

[4469] *N*-(6-아미노헥실)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4470]

[4471] 먼저, 중간체 69에 기재된 합성과 유사하게, *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트의 존재에서 *N*-[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(2*R*,3*S*,4*S*)-1-카복시-2-메톡시-4-메틸헥산-3-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 4) 및 Na^-{(2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로파노일}-L-트립토판아마이드 트리플루오로아세테이트 (중간체 49)의 커플링 및 피페리딘에 의한 Fmoc 보호 그룹의 차후의 분리에 의해, 아민 화합물 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 트리플루오로아세테이트로서 제조했다. 그 다음 30 mg

(0.03 mmol)의 이 화합물을, 중간체 61의 화합물의 제조와 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 벤질 6-하이드록시헥실 카바메이트의 산화에 의해 미리 수득한 벤질 6-옥소헥실 카바메이트과 반응시켜 사용하여, 17 mg (45%, 이론적)의 Z-보호된 화합물을 얻었다. 차후에, 10% 팔라듐/활성탄 상에서 메탄올 중 수소첨가분해로 표제 화합물을 수득했다.

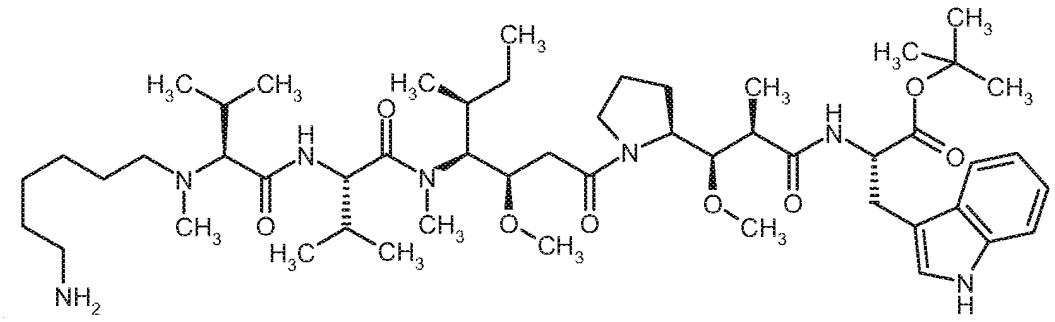
[4472] 수율: 14 mg (95%, 이론적)

[4473] HPLC (방법 5): R_t = 1.5 분;

[4474] LC-MS (방법 1): R_t = 0.73 분; MS (ESIpos): m/z = 869 $(M+H)^+$.

[4475] **중간체 89**

[4476] *N*-(6-아미노헥실)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-*tert*-부톡시-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드

[4477] 

[4478] 먼저, 중간체 86에서 기재된 합성과 유사하게, *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트의 존재에서 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 26) 및 *tert*-부틸-L-트립토파네이트 하이드로클로라이드의 커플링 및 트리플루오로아세트산에 의한 Boc 보호 그룹의 차후의 분리로 *tert*-부틸 에스테르 (30 분 동안 1:10 트리플루오로아세트산/디클로로메탄과 함께 교반)로 얻고, 아민 화합물 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-*tert*-부톡시-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 트리플루오로아세테이트로서 제조했다. 그 다음 71 mg (0.075 mmol)의 이 화합물을, 중간체 61의 화합물의 제조와 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 벤질 6-하이드록시헥실 카바메이트의 산화로 미리 수득한 벤질 6-옥소헥실 카바메이트와의 반응으로 사용하여, 35 mg (44%, 이론적)의 Z-보호된 화합물을 수득했다. 차후에, 10% 팔라듐/활성탄 상에서 메탄올 중 수소첨가분해로 표제 화합물을 수득했다.

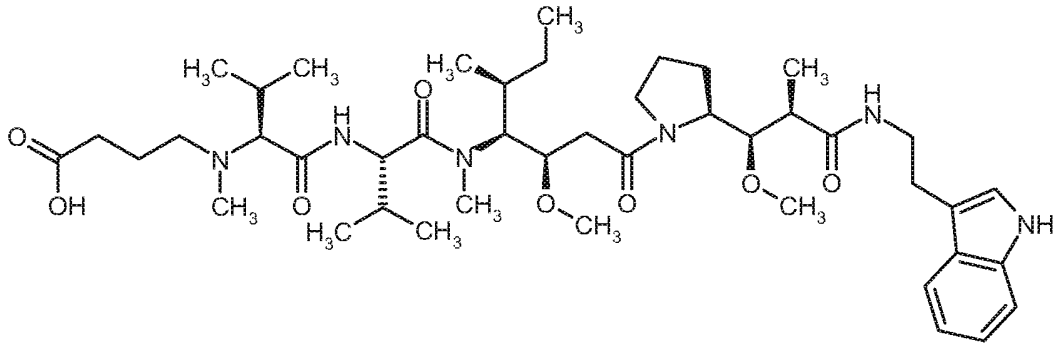
[4479] 수율: 30 mg (98%, 이론적)

[4480] HPLC (방법 5): Rt = 1.9 분;

[4481] LC-MS (방법 1): Rt = 0.77 분; MS (ESIpos): m/z = 926 (M+H)+.

[4482] **중간체 90**

[4483] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4484]

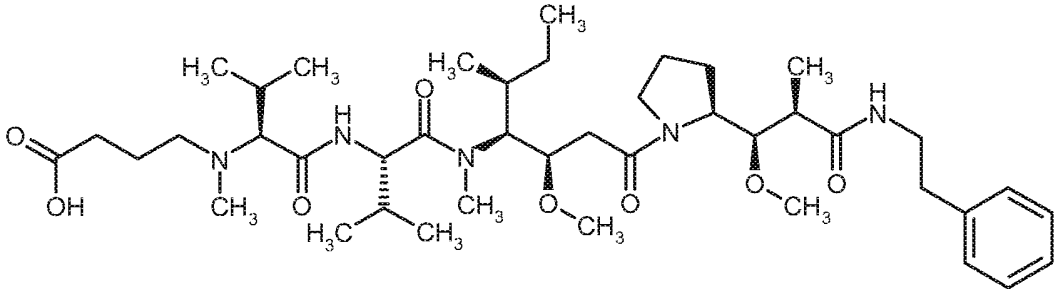
[4485] 먼저, 중간체 74에서 기재된 합성과 유사하게, *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트의 존재에서 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 26) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민의 커플링 및 트리플루오로아세트산에 의한 Boc 보호 그룹의 차후의 분리에 의해, 아민 화합물 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 트리플루오로아세테이트로서 제조했다. 그 다음 100 mg (0.119 mmol)의 이 화합물을, 중간체 61의 제조와 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 4-옥소부탄산과의 반응으로 사용하여, 50 mg (49%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다. 표제 화합물을 용출물로서 디클로로메탄/메탄올/17% 암모니아를 갖는 실리카겔상 플래시 크로마토그래피로 여기에서 정제하고, 이 과정에서 혼합 비는 초기에 15/2/02로부터 15/4/0.5로 교환되었다.

[4486] HPLC (방법 6): R_t = 1.8 분;

[4487] LC-MS (방법 1): R_t = 0.87 분; MS (ESIpos): m/z = 813 $(M+H)^+$.

[4488] **중간체 91**

[4489] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-{(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-[(2*S*)-2-{(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-[(2-페닐에틸)아미노]프로필}피롤리딘-1-일]-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일}-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4490]

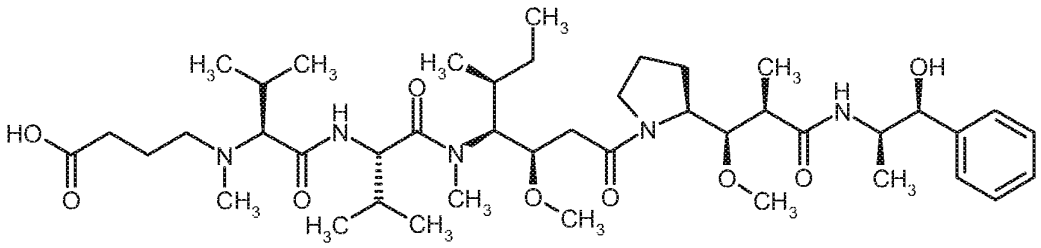
[4491] 먼저, 중간체 74에서 기재된 합성과 유사하게, *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트의 존재에서 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 26) 및 페닐에틸아민의 커플링 및 트리플루오로아세트산에 의한 Boc 보호 그룹의 차후의 분리에 의해, 아민 화합물 *N*-메틸-L-발릴-*N*-{(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-[(2*S*)-2-{(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-[(2-페닐에틸)아미노]프로필}피롤리딘-1-일]-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일}-*N*-메틸-L-발린아마이드를 트리플루오로아세테이트로서 제조했다. 그 다음 57 mg (0.071 mmol)의 이 화합물을 used, 중간체 61의 제조와 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 4-옥소부탄산과의 반응으로 사용하여, 44 mg (80%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다. 표제 화합물은 용출물로서 디클로로메탄/메탄올/17% 암모니아을 갖는 실리카겔상 플래시 크로마토그래피로 여기에서 또한 정제될 수 있다 (15/2/02 → 15/4/0.5).

[4492] HPLC (방법 5): R_t = 1.7 분;

[4493] LC-MS (방법 9): R_t = 4.64 분; MS (ESIpos): m/z = 774 $(M+H)^+$.

[4494] **중간체 92**

[4495] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-1-하이드록시-1-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4496]

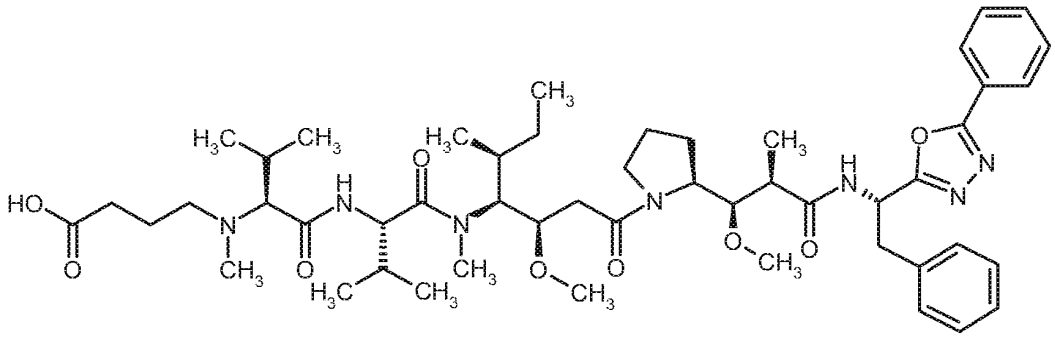
[4497] 100 mg (0.139 mmol)의 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-1-하이드록시-1-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 40)을, 중간체 61의 제조와 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 4-옥소부탄산과의 반응으로 사용하여, 94 mg (84%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다. 표제 화합물을 분취 HPLC로 정제했다.

[4498] HPLC (방법 5): R_t = 1.5 분;

[4499] LC-MS (방법 9): R_t = 4.46 분; MS (ESIpos): m/z = 804 $(M+H)^+$.

[4500] **중간체 93**

[4501] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1*S*)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4502]

[4503] 22.4 mg (24 μmol)의 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1*S*)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트를 1.4 mL의 디옥산/물에서 용해시키고, 중간체 61의 제조와 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 4-옥소부탄산의 15% 수용액과 반응시켰다. 디옥산으로부터 동결건조한 후, 8.2 mg (38%, 이론적)의 표제 화합물을 백색 고형물 형태로 수득했다.

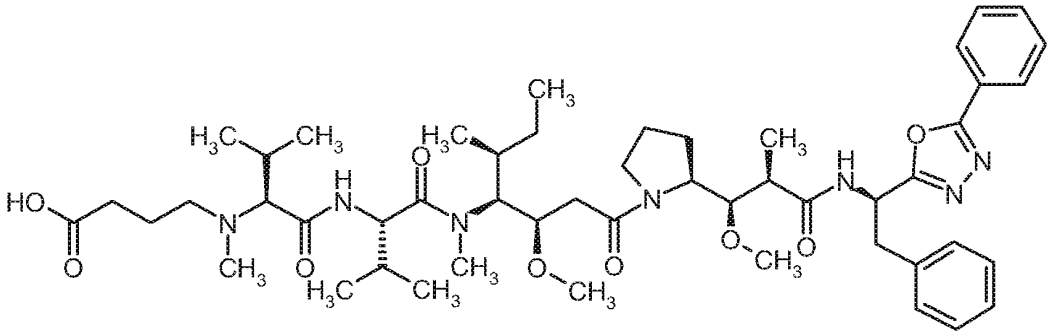
[4504] HPLC (방법 10): R_t = 2.54 분

[4505] LC-MS (방법 12): R_t = 0.94 분; MS (ESIpos): m/z = 919 $(M+H)^+$

[4506] **중간체 94**

[4507] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-

{[(1*R*)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4508]

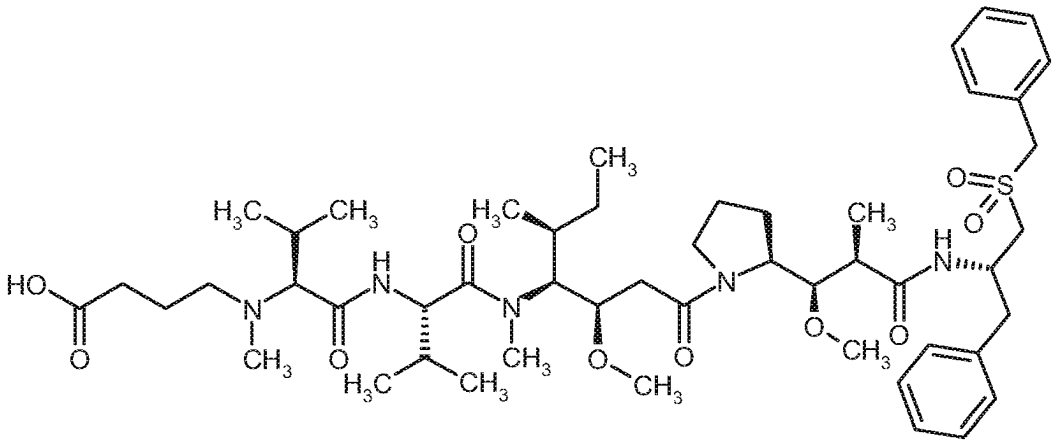
[4509] 17.1 mg (18 μmol)의 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1*R*)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트를 1.1 mL의 디옥산/물에서 용해시키고, 중간체 61의 제조와 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 4-옥소부탄산의 15% 수용액과 반응시켰다. 디옥산으로부터 동결건조한 후, 14.8 mg (89%, 이론적)의 표제 화합물을 백색 고형물 형태로 수득했다.

[4510] HPLC (방법 10): R_t = 2.54 분;

[4511] LC-MS (방법 12): R_t = 0.92 분; MS (ESIpos): m/z = 919 $(M+H)^+$

[4512] **중간체 95**

[4513] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질설포닐)-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4514]

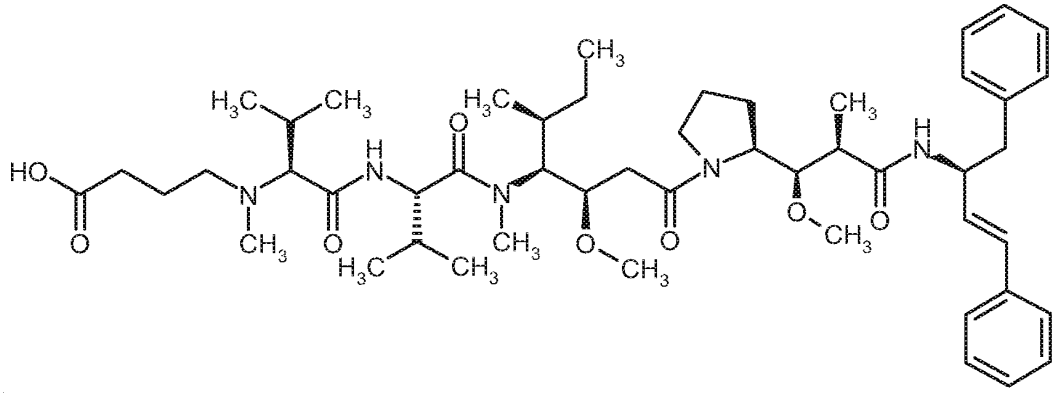
[4515] 19.3 mg (20 μmol) *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질설포닐)-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트를 1.2 mL의 디옥산/물에서 용해시키고, 중간체 61의 제조와 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 4-옥소부탄산의 15% 수용액과 반응시켰다. 디옥산으로부터 동결건조한 후, 8.6 mg (45%, 이론적)의 표제 화합물을 고형물 형태로 수득했다.

[4516] LC-MS (방법 11): R_t = 0.85 분; MS (ESIpos): m/z = 943 $(M+H)^+$

[4517] **중간체 96**

[4518] *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*,3*E*)-1,4-디페닐부트-3-엔-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아

마이드



[4519]

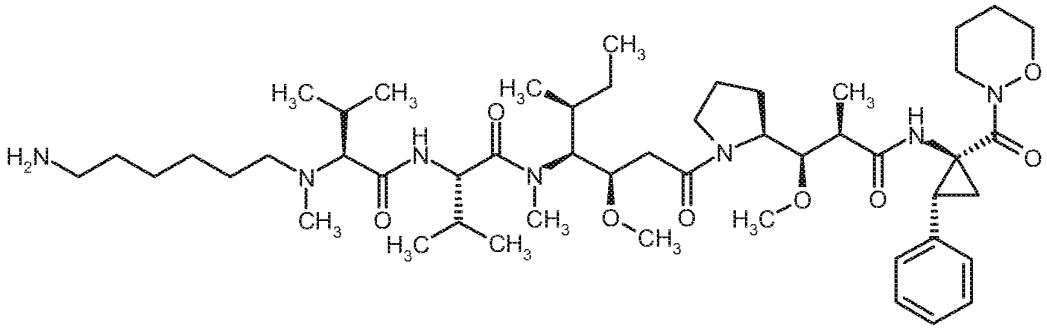
[4520] 15.5 mg (10 μmol)의 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*,3*E*)-1,4-디페닐부트-3-엔-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트를 1.0 mL의 디옥산/물에서 용해시키고, 중간체 61의 제조와 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 4-옥소부탄산의 15% 수용액과 반응시켰다. 디옥산으로부터 동결건조한 후, 10.3 mg (68%, 이론적)의 표제 화합물을 백색 고형물 형태로 수득했다.

[4521] HPLC (방법 10): R_t = 2.59 분;

[4522] LC-MS (방법 11): R_t = 0.94 분; MS (ESIpos): m/z = 877 $(M+H)^+$

[4523] **중간체 97**

[4524] *N*-(6-아미노헥실)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4525]

[4526] 표제 화합물을, 200 mg (0.108 mmol)의 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트 (중간체 16)와 벤질 6-옥소헥실 카바메이트와의 반응 및 (용매로서 메탄올 중 촉매로서 5% 목탄상 팔라듐을 갖는) Z 보호 그룹의 차후의 수소첨가분해 분리로 중간체 66의 합성과 유사하게 제조했다.

[4527] 수율: 69 mg (2 단계에 걸쳐 이론의 65%)

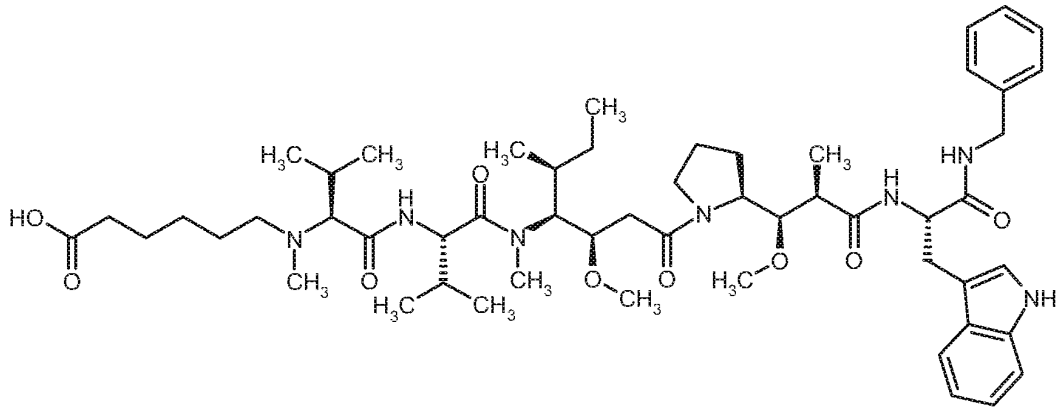
[4528] HPLC (방법 5): R_t = 1.7 분;

[4529] LC-MS (방법 1): R_t = 0.76 분; MS (ESIpos): m/z = 912 $(M+H)^+$.

[4530] **중간체 98**

[4531] *N*-(5-카복시펜틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질아미노)-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-

4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4532]

[4533] 이 화합물을 중간체 80에서 기재된 합성과 유사하게 제조했다. 정제를 분취 HPLC에 의해 효과가 생겼다.

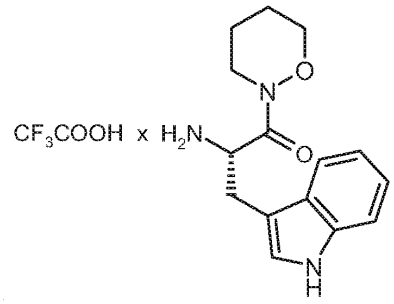
[4534] 수율: 40 mg (3 단계에 걸쳐 이론의 29%)

[4535] HPLC (방법 5): R_t = 1.9 분;

[4536] LC-MS (방법 1): R_t = 0.92 분; MS (ESIpos): m/z = 974 $(M+H)^+$.

[4537] **중간체 99**

[4538] (2*S*)-2-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)프로판-1-온 트리플루오로아세테이트



[4539]

[4540] 324 mg (0.81 mmol)의 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-L-트립토파네이트를 20 mL의 DMF에서 용해시키고, 200 mg (1.62 mmol)의 1,2-옥사지난 하이드로클로라이드 (개시 화합물 5) 및 850 µl의 *N,N*-디이소프로필에틸아민을 부가했다. 반응 혼합물을 교반된 at 50 ℃ 밤새 및 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 디클로로메탄에서 취하고 추출된 물로. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축했다. 잔여물을 4:1 디클로로메탄/에틸 아세테이트를 용출물로서 갖는 실리카겔상 플래시 크로마토그래피로 정제했다. 생성물 분획을 농축하고 잔여물을 고진공 하에서 건조했다. 이로써 147.5 mg (48%, 이론적)의 Boc-보호된 중간체를 수득했다.

[4541] HPLC (방법 12): R_t = 1.9 분;

[4542] LC-MS (방법 1): R_t = 1.03 분; MS (ESIpos): m/z = 374 $(M+H)^+$.

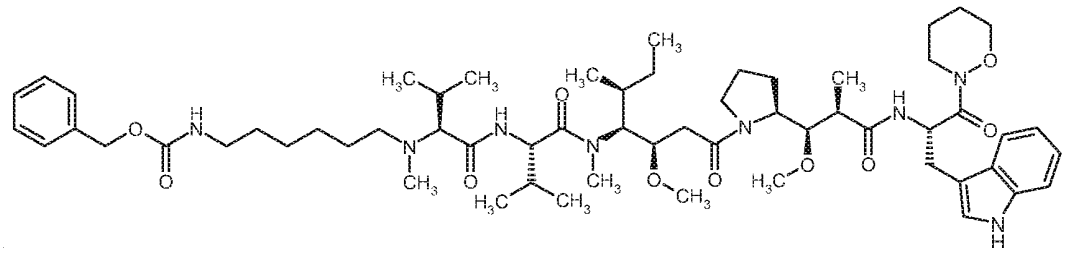
[4543] 166 mg (444.5 µmol)의 이러한 중간체를, 표준 조건 하에서 20 mL의 디클로로메탄 중 3 mL의 트리플루오로아세트산과 함께 사용하여, Boc 보호 그룹을 분리하고, HPLC 정제 후, 155 mg (86%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4544] HPLC (방법 12): R_t = 1.43 분;

[4545] LC-MS (방법 11): R_t = 0.56 분; MS (ESIpos): m/z = 274 $(M+H)^+$.

[4546] **중간체 100**

[4547] *N*-(6-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}헥실)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4548]

[4549] 177 mg (260 μmol)의 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 26) 및 100 mg (260 μmol)의 (2*S*)-2-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)프로판-1-온 트리플루오로아세테이트 (중간체 99)을 15 ml의 DMF에서 취하고 118 mg (310 μmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 및 140 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축하고, 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 생성물 분획을 조합하고, 농축했다. 디옥산으로부터 동결건조한 후, 170 mg (68%, 이론적)의 Boc-보호된 중간체를 수득했다.

[4550] LC-MS (방법 1): R_t = 1.36 분; m/z = 940 $(M+H)^+$.

[4551] 170 mg의 이러한 중간체를 treated 30 ml의 디클로로메탄 중 3 ml의 트리플루오로아세트산으로 30 분 동안 처리하여 to detach Boc 보호 그룹을 분리했다. 그 다음 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔여물을 분취 HPLC로 정제하여 155 mg (86%, 이론적)의 탈보호된 N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필] 피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 중간체를 수득했다.

[4552] HPLC (방법 12): R_t = 1.85 분;

[4553] LC-MS (방법 1): R_t = 0.86 분; MS (ESIpos): m/z = 840 $(M+H)^+$.

[4554] 그 다음 50 mg (0.052 mmol)의 이러한 중간체를, 중간체 97의 제조와 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 벤질 6-옥소헥실 카바메이트와 함께 사용하고 (용매로서 메탄올 중 촉매로서 5% 목탄상 팔라듐을 갖는) Z 보호 그룹의 차후의 수소첨가분해 분리하여, 표제 화합물를 제조했다.

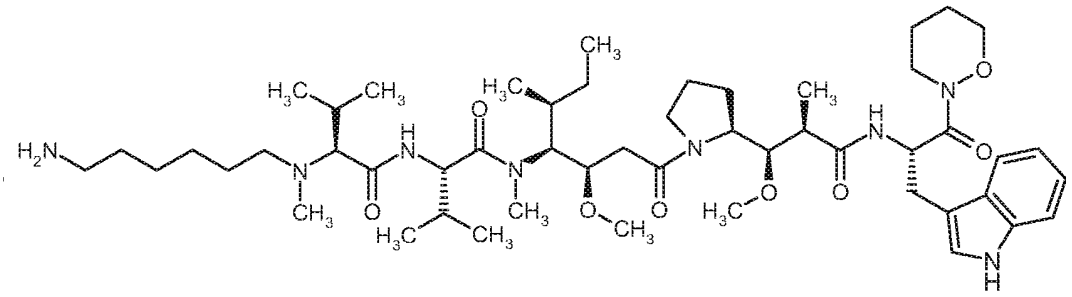
[4555] 수율: 21 mg (37%, 이론적)

[4556] HPLC (방법 12): R_t = 2.1 분;

[4557] LC-MS (방법 1): R_t = 1.02 분; MS (ESIpos): m/z = 1073 $(M+H)^+$.

[4558] **중간체 101**

[4559] *N*-(6-아미노헥실)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4560]

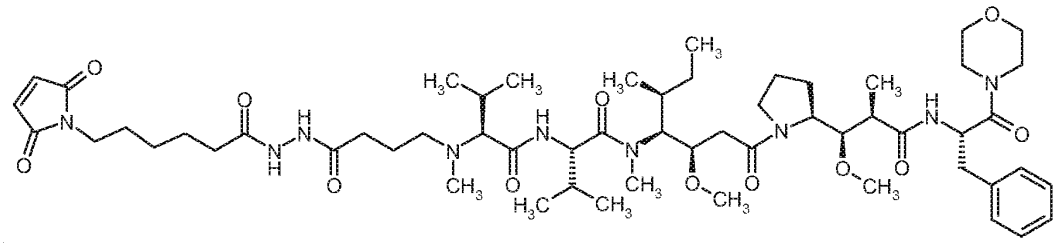
[4561] 26.7 mg (24.87 μmol)의 중간체 100을 10 ml의 메탄올에서 용해시키고 팔라듐/활성탄 (5%) 상에서 표준 수소 압력 하에서 30분 동안 수소부가했다 촉매를 여과 제거하고 용매를 감압 하에서 증발 제거했다. 잔여물을 고진공 하에서 건조한 후, 22.5 mg (96%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4562] HPLC (방법 5): R_t = 1.7 분;

[4563] LC-MS (방법 1): R_t = 0.76 분; MS (ESIpos): m/z = 939 $(M+H)^+$.

[4564] **중간체 102**

[4565] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(모폴린-4-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4566]

[4567] 이 화합물을 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(모폴린-4-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 및 상업적으로 이용가능한 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드로부터 중간체 157에 기재된 합성과 유사하게 제조했다.

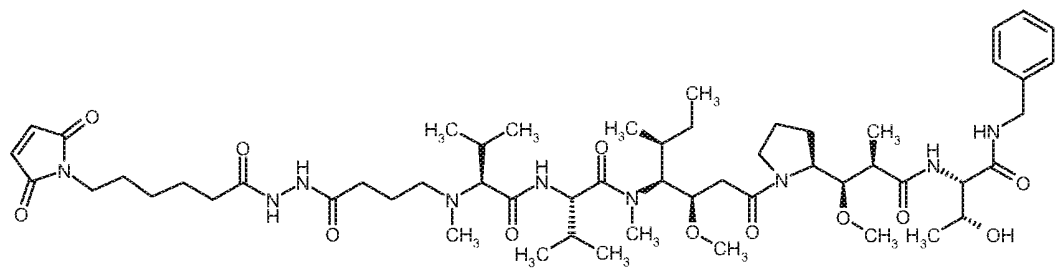
[4568] 수율: 8 mg (71%, 이론적)

[4569] HPLC (방법 12): R_t = 1.9 분;

[4570] LC-MS (방법 1): R_t = 0.87 분; MS (ESIpos): m/z = 1094 $(M+H)^+$.

[4571] **중간체 103**

[4572] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*,3*R*)-1-(벤질아미노)-3-하이드록시-1-옥소부탄-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4573]

[4574] 이 화합물을 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*,3*R*)-1-(벤질아미노)-3-하이드록시-1-옥소부탄-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 및 상업적으로 이용가능한 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드로부터 중간체 157에 기재된 합성과 유사하게 제조했다.

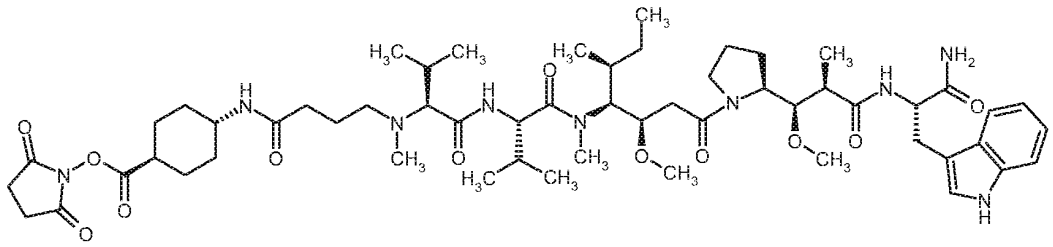
[4575] 수율: 3 mg (22%, 이론적)

[4576] HPLC (방법 5): R_t = 1.6 분;

[4577] LC-MS (방법 1): R_t = 0.78 분; MS (ESIpos): m/z = 1069 $(M+H)^+$.

[4578] **중간체 104**

[4579] *N*-{4-[(트랜스-4-{[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]카보닐}사이클로헥실)아미노]-4-옥소부틸}-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드

[4580] 

[4581] 먼저, 벤질 트랜스-4-아미노사이클로헥산카복실레이트 트리플루오로아세테이트를 Boc 보호 그룹, 그 다음 벤질 에스테르 보호 그룹을 도입하고 차후에 종래의 펩타이드 화학 방법으로 Boc 보호 그룹을 분리하여 *트랜스*-4-아미노사이클로헥산카복실산으로부터 제조했다.

[4582] 그 다음 15 mg (18 µmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필] 피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 5 ml의 디메틸포름아마이드에서 용해시키고 차후에 13 mg (35 µmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 9 µl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 및 15 mg (44 µmol)의 벤질 *트랜스*-4-아미노사이클로헥산카복실레이트 트리플루오로아세테이트와 혼합했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 상응하는 분획을 조합하고, 용매를 감압 하에서 증발 제거했다. 잔여물을 고진공 하에서 건조한 후, 14.7 mg (78%, 이론적)의 보호된 중간체를 무색 폼으로서 수득했다.

[4583] HPLC (방법 6): R_t = 2.0 분;

[4584] LC-MS (방법 1): R_t = 0.95 분; MS (ESIpos): m/z = 1072 $(M+H)^+$.

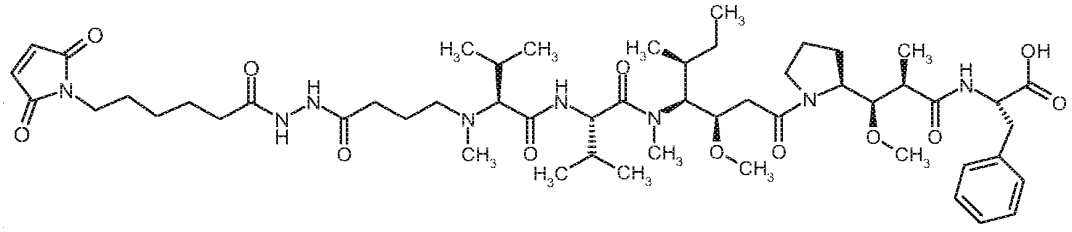
[4585] 이 보호된 중간체로부터, 벤질 에스테르를 먼저 수소첨가분해 수단으로 제거하고 유리 카복실 성분을 정량적 수율로 수득했다. 14 mg (14 µmol; 1 당량)의 상기 탈보호된 화합물을 5 ml의 DMF에서 취하고 4.1 mg (21 µmol; 1.5 당량)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드, 7.5 µl (44 µmol; 3.1 당량)의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 및 0.9 mg (7 µmol; 0.5 당량)의 4-디메틸아미노피리딘의 존재에서 3.3 mg (29 µmol; 2.1 당량)의 *N*-하이드록시석신이마이드과 혼합하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 그 다음 또 하나의 10 당량의 *N*-하이드록시석신이마이드, 5 당량의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드, 5 당량의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 및 0.5 당량의 4-디메틸아미노피리딘을 부가하고 반응 혼합물을 초음파 배쓰에서 5시간 동안 처리하고. 차후에, 용매를 증발 제거하고, 잔여물을 분취 HPLC로 정제하고 상응하는 분획을 조합하고, 농축했다. 디옥산으로부터 잔여물의 동결건조 후, 9.7 mg (62%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[4586] HPLC (방법 6): R_t = 1.8 분;

[4587] LC-MS (방법 11): R_t = 0.77 분; MS (ESIpos): m/z = 1078 $(M+H)^+$.

[4588] **중간체 105**

[4589] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*)-1-카복시-2-페닐에틸]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4590]

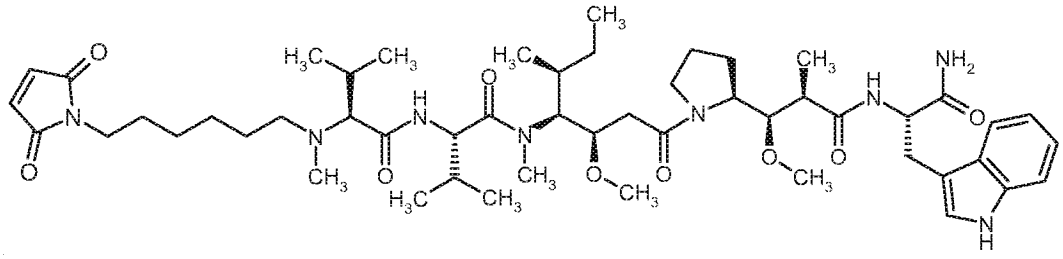
[4591] 이 화합물을, 4-{[(2*S*)-1-{[(2*S*)-1-{[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-*tert*-부톡시-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일](메틸)아미노}-3-메틸부탄-2-일]아미노}-3-메틸-1-옥소부탄-2-일](메틸)아미노}부탄산 및 상업적으로 이용가능한 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드로부터 진행하여 중간체 157에 기재된 합성과 유사하게 제조했다. 에스테르 중간체를 42% 수율로 수득했다. 제2 단계에서, 6 mg (6 μmol)의 이러한 중간체를 트리플루오로아세트산 및 tert-부틸 에스테르로 절단했다. HPLC 정제 후, 3.4 mg (48%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4592] HPLC (방법 5): R_t = 1.66 분;

[4593] LC-MS (방법 2): R_t = 1.04 분; MS (ESIpos): m/z = 1025 $(M+H)^+$.

[4594] **중간체 106**

[4595] *N*-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥실]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4596]

[4597] 14 mg (16 μmol)의 *N*-(6-아미노헥실)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필] 피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 88)을 750 μl의 디옥산에서 취하고 1.5 ml의 포화된 나트륨 수소카보네이트 용액 및 그 다음 3.2 mg (21 μmol)의 메틸 2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-카복실레이트와 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 동결건조 후, 5.5 mg (36%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

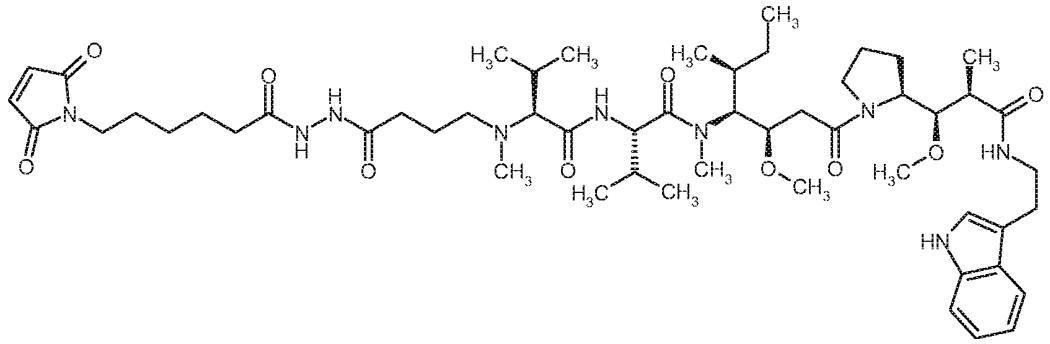
[4598] HPLC (방법 5): R_t = 1.7 분;

[4599] LC-MS (방법 1): R_t = 0.84 분; MS (ESIpos): m/z = 949 $(M+H)^+$.

[4600] **중간체 107**

[4601] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-

1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4602]

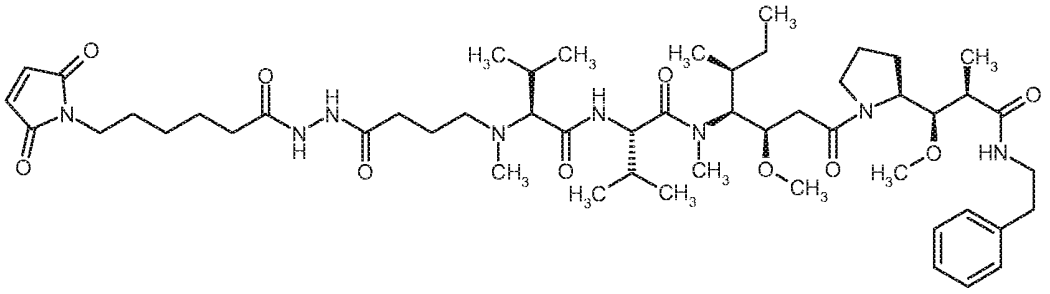
[4603] 38 mg (47 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 37 ml의 DMF에서 용해시키고 그 다음 71 mg (187 μmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 33 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 및 37 mg (140 μmol)의 상업적으로 이용가능한 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드와 혼합했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음 이것을 고진공 하에서 농축하고 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 따라서, 12.2 mg (26%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[4604] HPLC (방법 5): R_t = 1.6 분;

[4605] LC-MS (방법 1): R_t = 0.85 분; MS (ESIpos): m/z = 1020 $(M+H)^+$.

[4606] **중간체 108**

[4607] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-{(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-[(2*S*)-2-{(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-[(2-페닐에틸) 아미노]프로필}피롤리딘-1-일]-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일}-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4608]

[4609] 화합물을 중간체 107와 유사하게 제조했다.

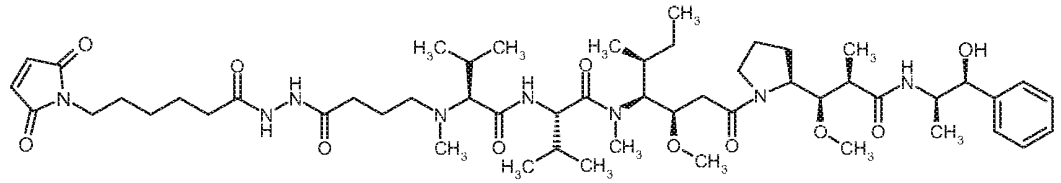
[4610] 수율: 2.5 mg (30%, 이론적)

[4611] HPLC (방법 12): R_t = 1.9 분;

[4612] LC-MS (방법 1): R_t = 0.9 분; MS (ESIpos): m/z = 981 $(M+H)^+$.

[4613] **중간체 109**

[4614] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-1-하이드록시-1-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4615]

[4616] 화합물을 중간체 92의 화합물로부터 중간체 107과 유사하게 제조했다.

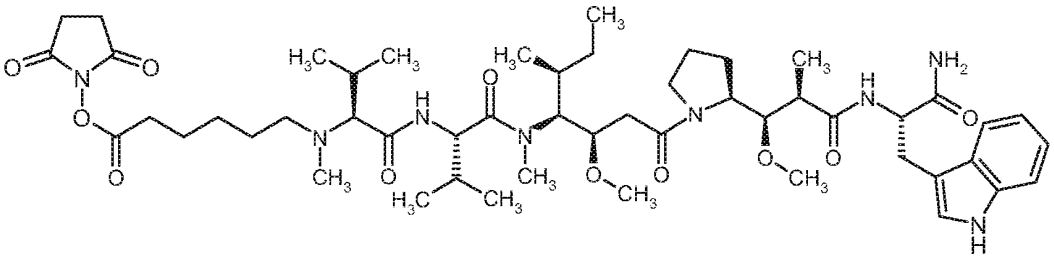
[4617] 수율: 35 mg (65%, 이론적)

[4618] HPLC (방법 5): R_t = 1.9 분;

[4619] LC-MS (방법 11): R_t = 0.76 분; MS (ESIpos): m/z = 1011 $(M+H)^+$.

[4620] **중간체 110**

[4621] *N*-{6-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-6-옥소헥실}-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4622]

[4623] 이 화합물을 중간체 83의 화합물로부터 중간체 147과 유사하게 제조했다.

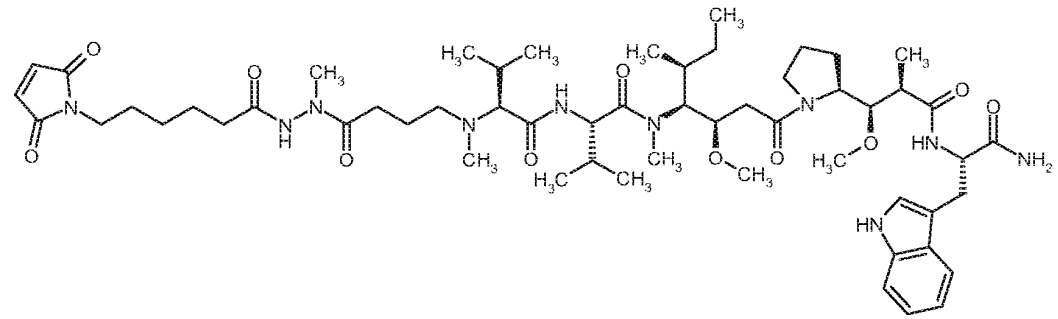
[4624] 수율: 2.4 mg (24%, 이론적)

[4625] HPLC (방법 6): R_t = 1.8 분;

[4626] LC-MS (방법 1): R_t = 0.87 분; MS (ESIpos): m/z = 981 $(M+H)^+$.

[4627] **중간체 111**

[4628] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]-1-메틸히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-아미노-3-(1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4629]

[4630] 이 화합물을 중간체 82 및 중간체 22로부터 중간체 140과 유사하게 제조했다.

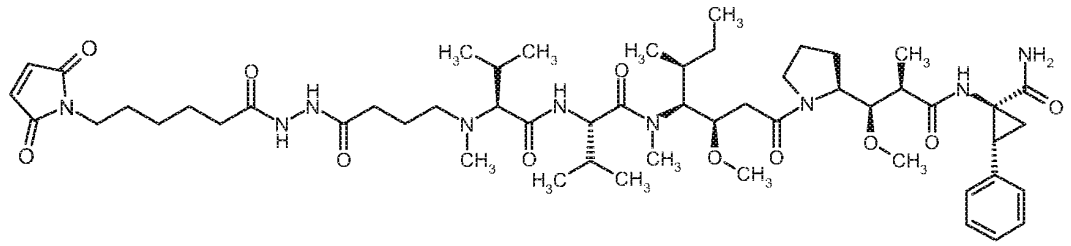
[4631] 수율: 6.5 mg (51%, 이론적)

[4632] HPLC (방법 6): R_t = 1.8 분;

[4633] LC-MS (방법 1): R_t = 4.71 분; MS (ESIpos): m/z = 1077 $(M+H)^+$.

[4634] **중간체 112**

[4635] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-1-카바모일-2-페닐사이클로프로필]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4636]

[4637] 이 화합물을 중간체 81의 화합물로부터 중간체 157과 유사하게 제조했다.

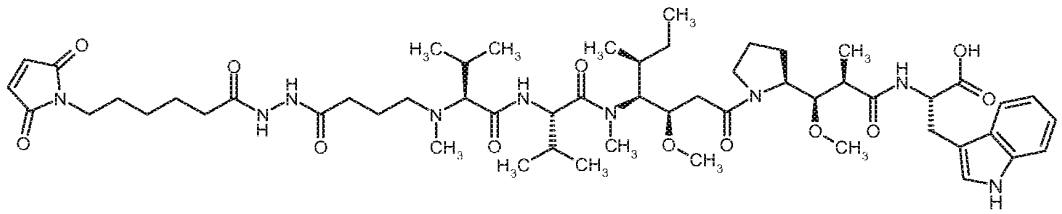
[4638] 수율: 5.7 mg (57 %, 이론적)

[4639] HPLC (방법 5): R_t = 1.6 분;

[4640] LC-MS (방법 1): R_t = 0.87 분; MS (ESIpos): m/z = 1036 $(M+H)^+$.

[4641] **중간체 113**

[4642] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*)-1-카복시-2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4643]

[4644] 95 mg (104 µmol)의 4-{[(2*S*)-1-{[(2*S*)-1-{[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-*tert*-부톡시-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일](메틸)아미노}-3-메틸부탄-2-일]아미노}-3-메틸-1-옥소부탄-2-일](메틸)아미노}부탄산을 DMF에서 용해시키고 그 다음 79.5 mg (209 µmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 73 µl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 및 68 mg (261 µmol)의 상업적으로 이용가능한 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드와 혼합했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 그 다음 이것을 고진공 하에서 농축하고 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 따라서, 표제 화합물의 104 mg (89%, 이론적)의 tert-부틸 에스테르을 무색 폼으로서 수득했다.

[4645] HPLC (방법 5): R_t = 2.0 분;

[4646] LC-MS (방법 1): R_t = 0.93 분; MS (ESIpos): m/z = 1121 $(M+H)^+$.

[4647] 중간체를 33.4 ml의 디클로로메탄에서 취하고, 17 ml의 트리플루오로아세트산을 부가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다.

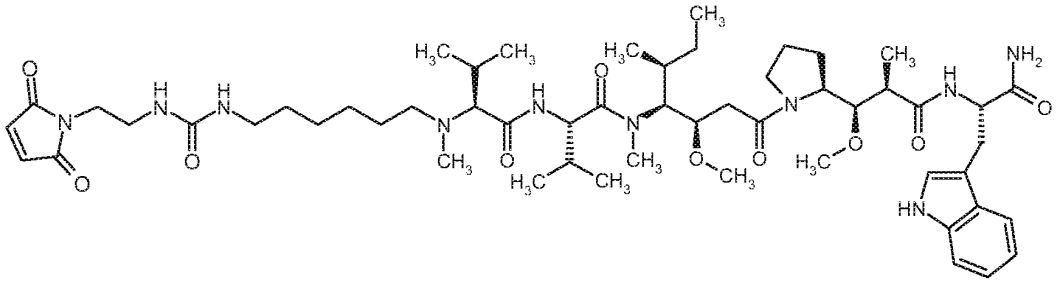
[4648] 따라서, 61 mg (62 %, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[4649] HPLC (방법 5): R_t = 1.7 분;

[4650] LC-MS (방법 1): R_t = 0.86 분; MS (ESIpos): m/z = 1064 $(M+H)^+$.

[4651] **중간체 114**

[4652] *N*-[6-({[2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)에틸]카바모일}아미노)헥실]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4653]

[4654] 5 mg (5 μmol)의 *N*-(6-아미노헥실)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 885 μl의 DMF에서 취하고 5.3 mg (8 μmol)의 4-니트로페닐 2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)에틸 카바메이트 및 2.8 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 농축 건조했다. 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다.

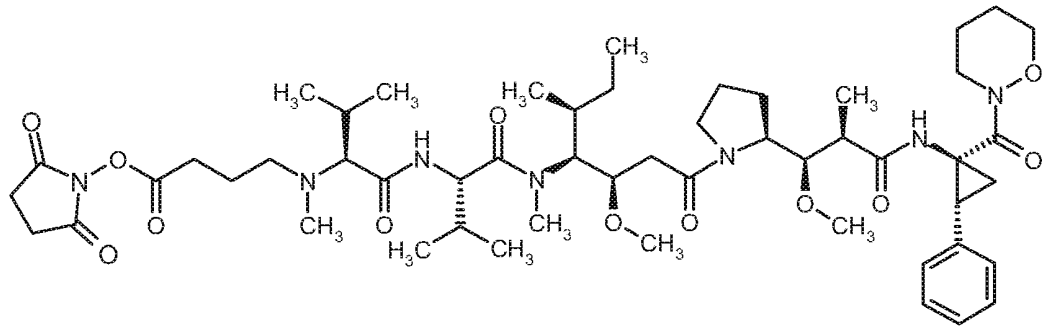
[4655] 수율: 0.58 mg (11%, 이론적)의 무색 폼

[4656] HPLC (방법 5): R_t = 1.6 분;

[4657] LC-MS (방법 1): R_t = 0.83 분; MS (ESIpos): m/z = 1035 $(M+H)^+$.

[4658] **중간체 115**

[4659] *N*-{4-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-4-옥소부틸}-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4660]

[4661] 이 화합물을 8 mg (9 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드로부터 진행하여 중간체 147의 화합물과 유사하게 제조했다. 농축 후, 활성화된 에스테르를 분취 HPLC로 정제하고, 용매 감압 하에서 용매의 제거 후, 항체와 즉각적으로 반응시켰다.

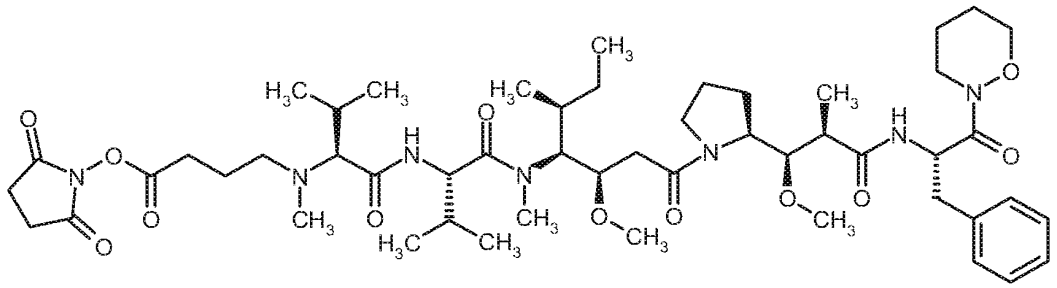
[4662] 수율: 3 mg (27%, 이론적) (가수분해-민감성)

[4663] HPLC (방법 5): R_t = 1.7 분;

[4664] LC-MS (방법 1): R_t = 0.87 분; MS (ESIpos): m/z = 996 $(M+H)^+$.

[4665] **중간체 116**

[4666] *N*-{4-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-4-옥소부틸}-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4667]

[4668] 이 화합물을 5 mg (6 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드로부터 진행하여 중간체 147의 화합물과 유사하게 제조했다. 농축 후, 활성화된 에스테르를 분취 HPLC로 정제하고, 용매 감압 하에서 용매의 제거 후, 항체와 즉각적으로 반응시켰다.

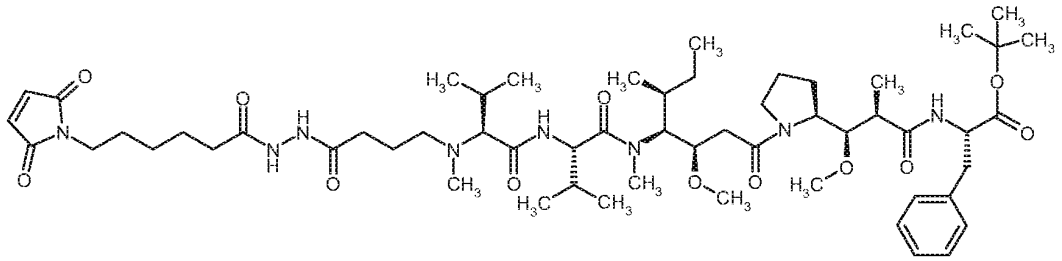
[4669] 수율: 3.2 mg (43%, 이론적) (가수분해-민감성)

[4670] HPLC (방법 5): R_t = 1.7 분;

[4671] LC-MS (방법 1): R_t = 0.92 분; MS (ESIpos): m/z = 984 $(M+H)^+$.

[4672] **중간체 117**

[4673] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-tert-부톡시-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4674]

[4675] 이 화합물을 중간체 86의 화합물로부터 중간체 157과 유사하게 제조했다.

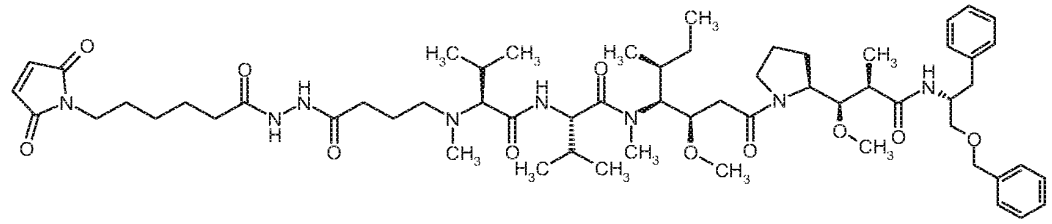
[4676] 수율: 7 mg (42%, 이론적)

[4677] HPLC (방법 5): R_t = 1.6 분;

[4678] LC-MS (방법 1): R_t = 0.94 분; MS (ESIpos): m/z = 1081 $(M+H)^+$.

[4679] **중간체 118**

[4680] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*R*)-1-(벤질옥시)-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



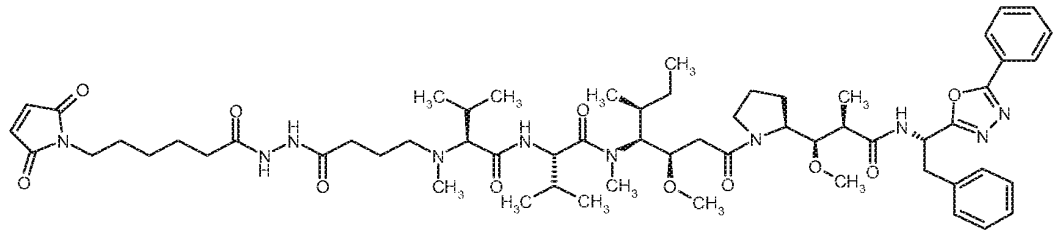
[4681]

[4682] 표적 화합물을 중간체 68의 7 mg (7.8 μmol)의 화합물로부터 중간체 157과 유사하게 제조했다. 수율: 6.3 mg (53%, 이론적)

[4683] LC-MS (방법 1): R_t = 1.00 분; MS (ESIpos): m/z = 1102 $(M+H)^+$.

[4684] **중간체 119**

[4685] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1*S*)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



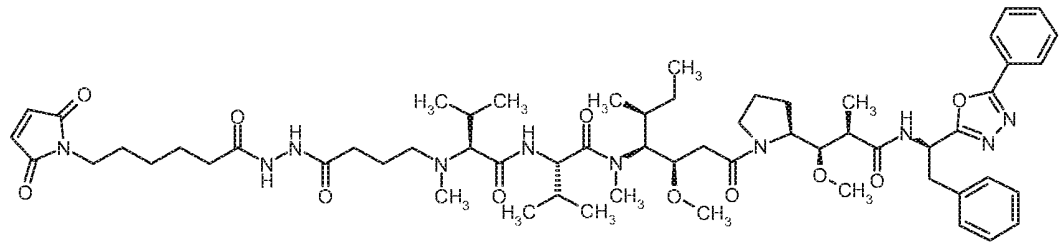
[4686]

[4687] 7.4 mg (8.1 mmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1*S*)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 및 6.3 mg (24.2 mmol)의 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드 하이드로클로라이드를 커플링하고 중간체 157와 유사하게 워크업했다. 1.6 mg (13%, 이론적)의 표제 화합물을 고형물로서 수득했다.

[4688] LC-MS (방법 11): R_t = 0.89 분; MS (ESIpos): m/z = 1126 $(M+H)^+$

[4689] **중간체 120**

[4690] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1*R*)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



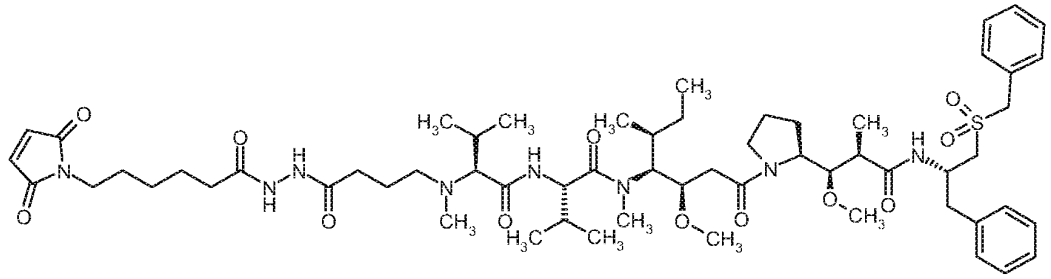
[4691]

[4692] 12.8 mg (13.9 mmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1*R*)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 및 10.9 mg (41.8 mmol)의 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드 하이드로클로라이드를 커플링하고 중간체 157와 유사하게 워크업했다. 10.8 mg (59%, 이론적)의 표제 화합물을 고형물로서 수득했다.

[4693] LC-MS (방법 11): R_t = 0.90 분; MS (ESIpos): m/z = 1126 $(M+H)^+$

[4694] **중간체 121**

[4695] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질설포닐)-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



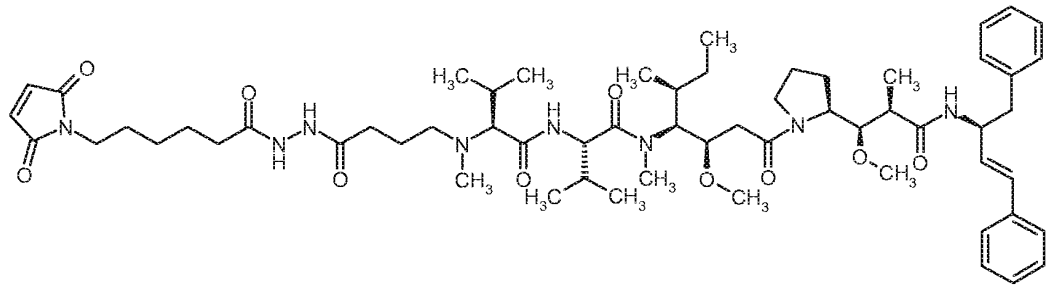
[4696]

[4697] 7.4 mg (7.9 mmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질설포닐)-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 및 6.2 mg (23.5 mmol)의 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드 하이드로클로라이드를 커플링하고 중간체 157와 유사하게 워크업했다. 6.9 mg (74%, 이론적)의 표제 화합물을 고형물로서 수득했다.

[4698] LC-MS (방법 11): R_t = 0.87 분; MS (ESIpos): m/z = 1150 $(M+H)^+$

[4699] **중간체 122**

[4700] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*,3*E*)-1,4-디페닐부트-3-엔-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



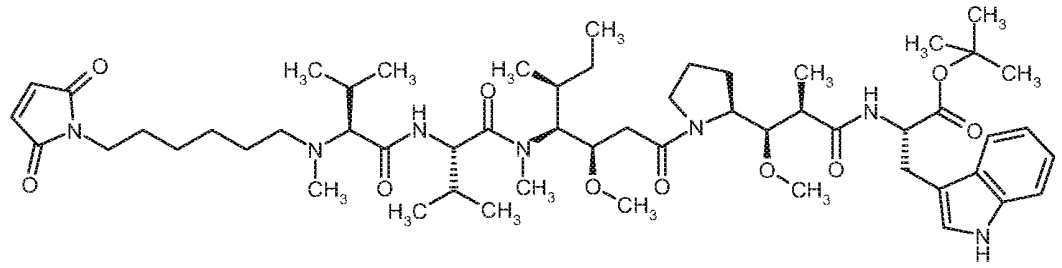
[4701]

[4702] 8 mg (9.1 mmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*,3*E*)-1,4-디페닐부트-3-엔-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 및 7.2 mg (27.4 mmol)의 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드 하이드로클로라이드를 커플링하고 중간체 157와 유사하게 워크업했다. 8.2 mg (82%, 이론적)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득했다.

[4703] LC-MS (방법 11): R_t = 0.95 분; MS (ESIpos): m/z = 1083 $(M+H)^+$

[4704] **중간체 123**

[4705] *N*-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥실]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-*tert*-부톡시-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4706]

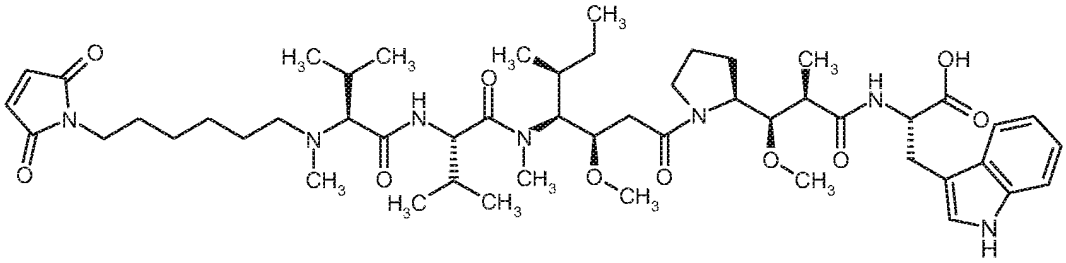
[4707] 30 mg (30 μmol)의 중간체 89를 2 ml의 1,4-디옥산에서 취하고 4 ml의 포화된 나트륨 수소카보네이트 용액 및 그 다음 7.5 mg (50 μmol)의 메틸 2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-카복실레이트와 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 동결건조 후, 24 mg (74%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4708] HPLC (방법 5): R_t = 2.2 분;

[4709] LC-MS (방법 1): R_t = 1.01 분; MS (ESIpos): m/z = 1006 $(M+H)^+$.

[4710] **중간체 124**

[4711] *N*-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥실]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*)-1-카복시-2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4712]

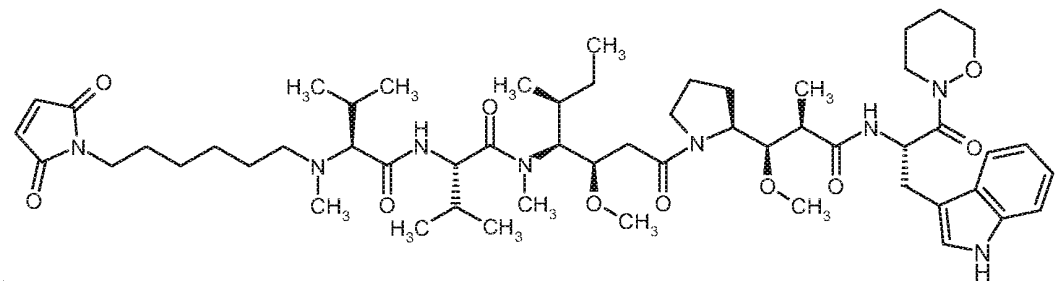
[4713] 22 mg (20 μmol)의 중간체 123을 실온에서 1시간 동안 8 ml의 디클로로메탄 중 4 ml의 트리플루오로아세트산과 반응시켰다. 그 후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 동결건조 후, 11 mg (54%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4714] HPLC (방법 5): R_t = 1.8 분;

[4715] LC-MS (방법 11): R_t = 0.85 분; MS (ESIpos): m/z = 950 $(M+H)^+$.

[4716] **중간체 125**

[4717] *N*-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥실]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4718]

[4719] 22.5 mg (20 μmol)의 중간체 101을 2 ml의 1:1 디옥산/물에서 취하고 그 다음 5.6 mg (40 μmol)의 메틸 2,5-

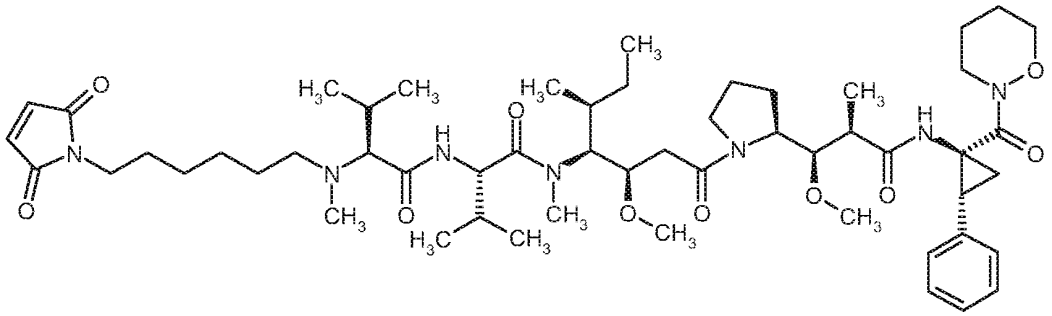
디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-카복실레이트 및 0.25 ml의 포화된 나트륨 수소카보네이트 용액과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 그 다음 또 하나의 0.25 ml의 포화된 나트륨 수소카보네이트 용액을 부가하고 반응 혼합물을 실온에서 추가 15 분 동안 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 동결건조 후, 12.8 mg (50%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[4720] HPLC (방법 5): R_t = 1.9 분;

[4721] LC-MS (방법 1): R_t = 0.95 분; MS (ESIpos): m/z = 1019 $(M+H)^+$.

[4722] **중간체 126**

[4723] *N*-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥실]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4724]

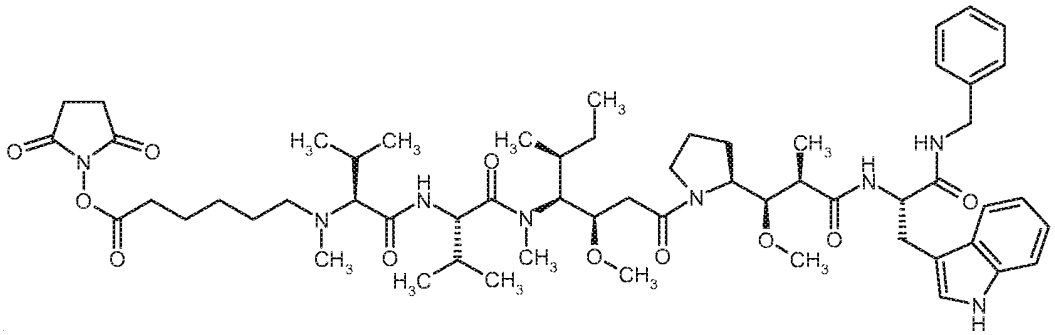
[4725] 64 mg (70 μmol)의 *N*-(6-아미노헥실)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필] 아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 97)을 3 ml의 1:1 디옥산/물에서 취하고, 그 다음 4 ml의 포화된 나트륨 수소카보네이트 용액으로 pH 9로 조정하고 차후에 16.3 mg (110 μmol)의 메틸 2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-카복실레이트와 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 그 다음 또 하나의 8 mg (55 μmol)의 메틸 2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-카복실레이트를 부가하고, 반응 혼합물을 pH 9로 조정하고 실온에서 추가 시간 동안 교반했다. 그 다음 이것을 농축하고 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 먼저, 31 mg의 아직 고리화되지 않은 중간체를 수득했다. 27 mg의 이러한 중간체를 t2 ml의 1:1 디옥산/물에서 취하고 그 다음 250 μl의 포화된 나트륨 수소카보네이트 용액과 혼합했다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하고 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 동결건조 후, 20 mg (29%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4726] HPLC (방법 5): R_t = 1.96 분;

[4727] LC-MS (방법 1): R_t = 0.97 분; MS (ESIpos): m/z = 992 $(M+H)^+$.

[4728] **중간체 127**

[4729] *N*-{6-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-6-옥소헥실}-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질아미노)-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4730]

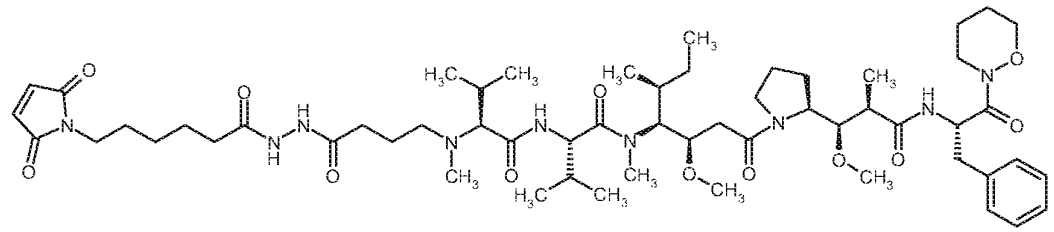
[4731] 17 mg (18 μmol)의 *N*-(5-카복시펜틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질아미노)-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 98)을 2.8 ml의 디클로로메탄에서 용해시키고 20 mg (174 mmol)의 1-하이드록시피롤리딘-2,5-디온 및 그 다음 10 mg (52 μmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드 및 0.21 mg (0.17 μmol)의 DMAP와 혼합했다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 동결건조 후, 8.2 mg (43%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4732] HPLC (방법 5): R_t = 2.0 분;

[4733] LC-MS (방법 1): R_t = 0.98 분; MS (ESIpos): m/z = 1071 $(M+H)^+$.

[4734] **중간체 128**

[4735] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4736]

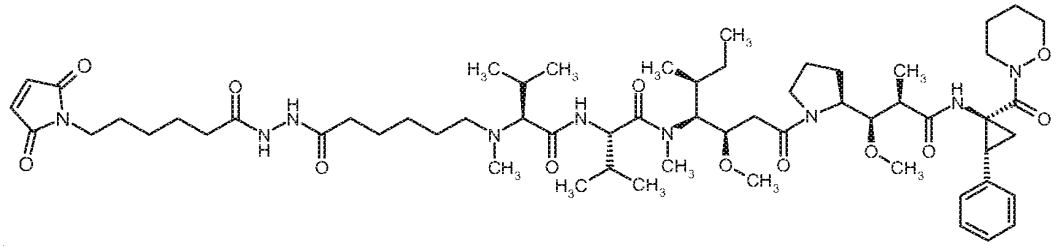
[4737] 5 mg (5.6 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 845 μl의 DMF에서 용해시키고 그 다음 3.2 mg (17 μmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드, 2.6 mg (17 μmol)의 1-하이드록시-1*H*-벤조트리아졸 히드레이트, 1.96 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 및 5.9 mg (22.5 μmol)의 상업적으로 이용가능한 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드와 혼합했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 고진공 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 따라서, 2.2 mg (36%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[4738] HPLC (방법 5): R_t = 1.7 분;

[4739] LC-MS (방법 1): R_t = 0.88 분; MS (ESIpos): m/z = 1094 $(M+H)^+$.

[4740] **중간체 129**

[4741] *N*-(6-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-6-옥소헥실)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4742]

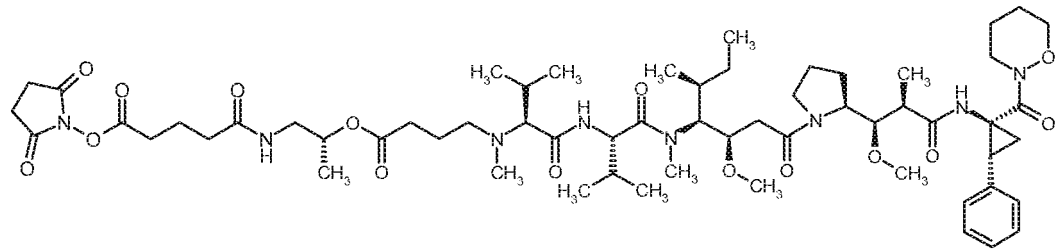
[4743] 4 mg (4.3 μmol)의 *N*-(5-카복시펜틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필] 아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 646 μl의 DMF에서 용해시키고 그 다음 2.5 mg (13 μmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드, 2.0 mg (13 μmol)의 1-하이드록시-1*H*-벤조트리아졸 히드레이트, 2.25 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 및 4.5 mg (17 μmol)의 상업적으로 이용가능한 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드와 혼합했다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 그 다음 고진공 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 따라서, 1.9 mg (39%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[4744] HPLC (방법 5): R_t = 1.7 분;

[4745] LC-MS (방법 9): R_t = 4.9 분; MS (ESIpos): m/z = 1134 $(M+H)^+$.

[4746] **중간체 130**

[4747] *N*-(4-{[(2*R*)-1-({5-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-5-옥소펜타노일}아미노)프로판-2-일]옥시}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4748]

[4749] 10.5 mg (11.7 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필] 아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 3.7 ml의 디클로로메탄에서 용해시키고 그 다음 6.7 mg (35 μmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드, 0.7 mg (5.8 μmol)의 4-디메틸아미노피리딘 및 8.2 mg (47 μmol)의 상업적으로 이용가능한 *tert*-부틸 (2*R*)-2-하이드록시프로필 카바메이트와 혼합했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 고진공 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 따라서, 7.5 mg (61%, 이론적)의 Boc-보호된 중간체를 무색 폼으로서 수득했다.

[4750] HPLC (방법 5): R_t = 2.0 분;

[4751] LC-MS (방법 1): R_t = 1.03 분; MS (ESIpos): m/z = 1056 $(M+H)^+$.

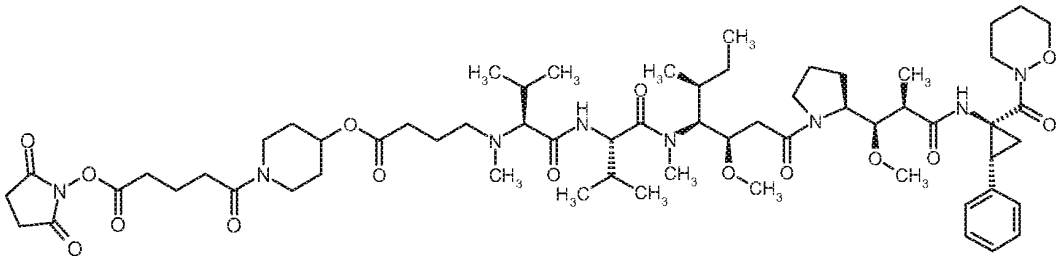
[4752] 차후에, Boc 보호 그룹을 트리플루오로아세트산으로 분리했다. 그 다음 4.9 mg (0.005 mmol)의 탈보호된 조 생성물을, 추가 정제없이, 1.8 ml의 디클로로메탄에서 취하고 3.7 mg (0.011 mmol)의 1,1'-[(1,5-디옥소펜탄-1,5-디일)비스(옥시)]디피롤리딘-2,5-디온, 2.4 μl (0.014 mmol)의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 및 0.6 mg (5 μmol)의 4-디메틸아미노피리딘과 혼합했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 고진공 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 따라서, 0.77 mg (15%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[4753] HPLC (방법 5): R_t = 1.8 분;

[4754] LC-MS (방법 1): R_t = 0.93 분; MS (ESIpos): m/z = 1167 $(M+H)^+$.

[4755] **중간체 131**

[4756] *N*-{4-[(1-{5-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-5-옥소펜타노일}피페리딘-4-일)옥시]-4-옥소부틸}-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4757]

[4758] 10 mg (11 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필] 아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 2 ml의 디클로로메탄에서 용해시키고 그 다음 4.3 mg (22 μmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드, 0.88 mg (6 μmol)의 4-디메틸아미노피리딘 및 5.2 mg (22 μmol)의 상업적으로 이용가능한 벤질 4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트와 혼합했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 고진공 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 따라서, 5 mg (40%, 이론적)의 Z-보호된 중간체를 무색 폼으로서 수득했다.

[4759] HPLC (방법 5): R_t = 2.1 분;

[4760] LC-MS (방법 1): R_t = 1.04 분; MS (ESIpos): m/z = 1116 $(M+H)^+$.

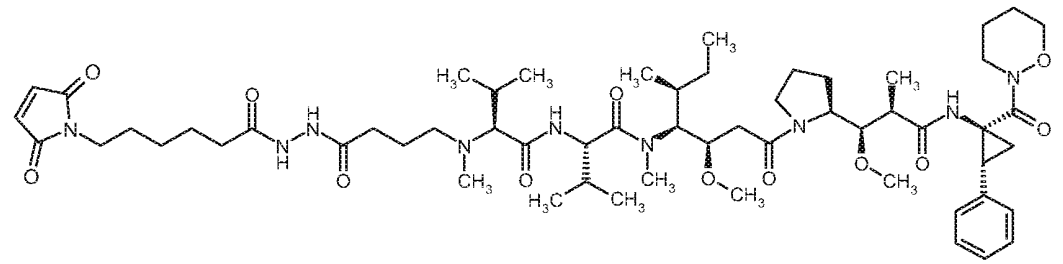
[4761] 차후에, Z 보호 그룹을 팔라듐/활성탄 상에서 에탄올 중 수소첨가분해 수단으로 분리했다. 그 다음 4.6 mg (0.005 mmol)의 탈보호된 조 생성물을, 추가 정제없이, 1.8 ml의 디클로로메탄에서 취하고 3.8 mg (0.012 mmol)의 1,1'-[(1,5-디옥소펜탄-1,5-디일)비스(옥시)]디피롤리딘-2,5-디온, 0.8 μl (0.005 mmol)의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 및 0.6 mg (5 μmol)의 4-디메틸아미노피리딘과 혼합했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 고진공 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 따라서, 0.96 mg (16%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[4762] HPLC (방법 5): R_t = 1.8 분;

[4763] LC-MS (방법 1): R_t = 0.94 분; MS (ESIpos): m/z = 1193 $(M+H)^+$.

[4764] **중간체 132**

[4765] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지닐}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4766]

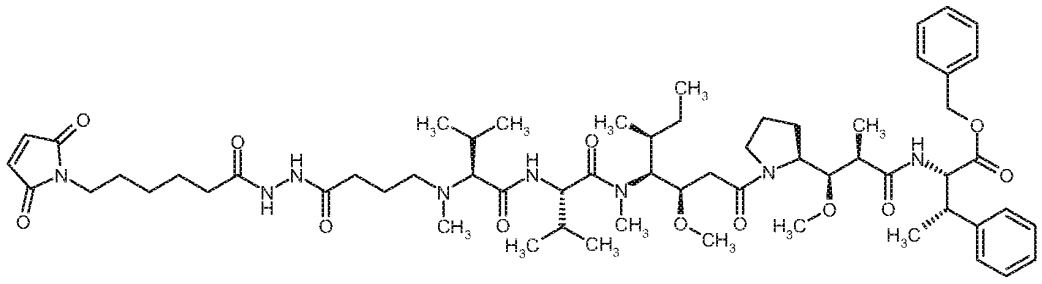
[4767] 15 mg (16.7 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필] 아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 2500 μl의 DMF에서 용해시키고 그 다음 9.6 mg (50 μmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드, 7.6 mg (50 μmol)의 1-하이드록시-1*H*-벤조트리아졸 히드레이트, 5.8 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 및 17.4 mg (67 μmol)의 상업적으로 이용가능한 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드와 혼합했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 고진공 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 따라서, 11.2 mg (52%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[4768] HPLC (방법 5): R_t = 1.7 분;

[4769] LC-MS (방법 2): R_t = 1.09 분; MS (ESIpos): m/z = 1106 $(M+H)^+$.

[4770] **중간체 133**

[4771] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지닐}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*,3*S*)-1-(벤질옥시)-1-옥소-3-페닐부탄-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4772]

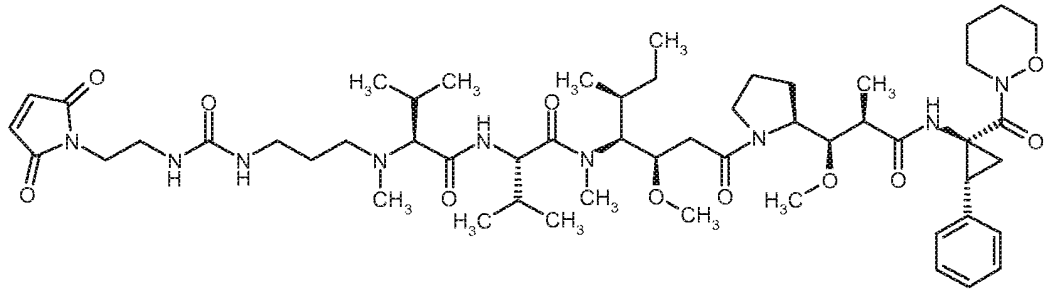
[4773] 5.8 mg (6.3 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*,3*S*)-1-(벤질옥시)-1-옥소-3-페닐부탄-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 943 μl의 DMF에서 용해시키고 그 다음 3.6 mg (19 μmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드, 2.9 mg (19 μmol)의 1-하이드록시-1*H*-벤조트리아졸 히드레이트, 2.2 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 및 6.6 mg (25 μmol)의 상업적으로 이용가능한 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드와 혼합했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 고진공 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 따라서, 4.5 mg (64%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[4774] HPLC (방법 5): R_t = 2.0 분;

[4775] LC-MS (방법 1): R_t = 1.03 분; MS (ESIpos): m/z = 1129 $(M+H)^+$.

[4776] **중간체 134**

[4777] *N*-[3-({[2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)에틸]카바모일}아미노)프로필]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4778]

[4779] 먼저, 4-니트로페닐 2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)에틸 카바메이트를 상업적으로 이용가능한 1-(2-아미노에틸)-1*H*-피롤-2,5-디온 트리플루오로아세테이트 및 4-니트로페닐 클로로카보네이트로부터 진행하여 표준 조건 하에서 제조했다.

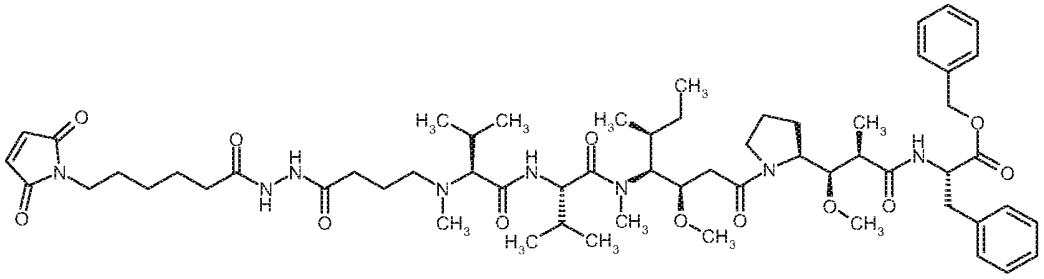
[4780] 5 mg (6 μmol)의 *N*-(3-아미노프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필] 아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 1000 μl의 DMF에서 용해시키고 그 다음 2 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 및 2.2 mg (9 μmol)의 4-니트로페닐 2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)에틸 카바메이트와 혼합했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 고진공 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 따라서, 1.6 mg (23%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[4781] HPLC (방법 5): R_t = 1.7 분;

[4782] LC-MS (방법 2): R_t = 1.09 분; MS (ESIpos): m/z = 1036 $(M+H)^+$.

[4783] **중간체 135**

[4784] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질옥시)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4785]

[4786] 10 mg (11 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질옥시)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 4000 μl의 DMF에서 용해시키고 그 다음 6.3 mg (33 μmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드, 4.5 mg (33 μmol)의 1-하이드록시-1*H*-벤조트리아졸 히드레이트, 5.7 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 및 11.5 mg (44 μmol)의 상업적으로 이용가능한 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드와 혼합했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 고진공 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 따라서, 2.6 mg (14%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

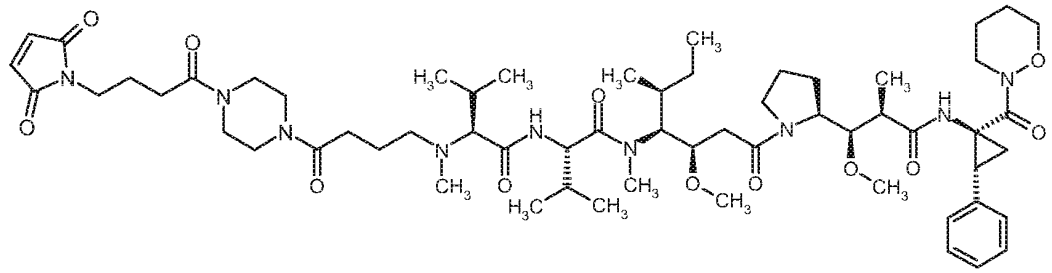
[4787] HPLC (방법 6): R_t = 2.1 분;

[4788] LC-MS (방법 1): R_t = 1.01 분; MS (ESIpos): m/z = 1115 $(M+H)^+$.

[4789] **중간체 136**

[4790] *N*-(4-{4-[4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)부타노일]피페라진-1-일}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-

[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4791]

[4792] 먼저, 1-[4-옥소-4-(피페라진-1-일)부틸]-1*H*-피롤-2,5-디온 트리플루오로아세테이트를 tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트 및 4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)부탄산로부터 진행하여 표준 조건 하에서 2 단계에 걸쳐 제조했다.

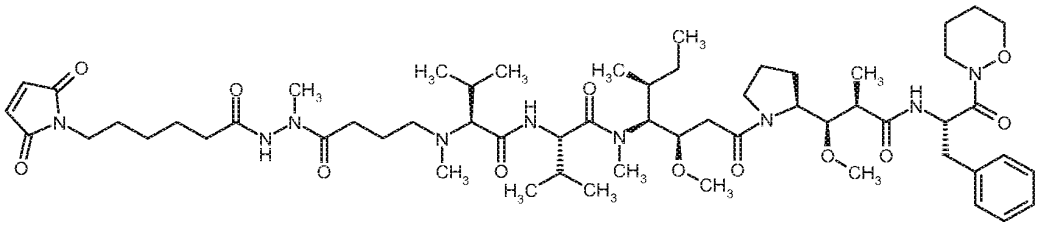
[4793] 5 mg (5.6 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필] 아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 1000 μl의 DMF에서 용해시키고 그 다음 2.1 mg (11 μmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드, 1.7 mg (11 μmol)의 1-하이드록시-1*H*-벤조트리아졸 히드레이트, 2 μl의 *N,N*-디이소프로필에틸아민 및 3.5 mg (5.6 μmol)의 1-[4-옥소-4-(피페라진-1-일)부틸]-1*H*-피롤-2,5-디온 트리플루오로아세테이트와 혼합했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 그 다음 2.1 mg (5.6 μmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트를 부가하고 반응 혼합물을 실온에서 추가 3 시간 동안 교반했다. 차후에, 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 상응하는 분획을 농축하고, 물로부터 동결건조하여, 0.6 mg (10%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[4794] HPLC (방법 6): R_t = 1.9 분;

[4795] LC-MS (방법 1): R_t = 0.9 분; MS (ESIpos): m/z = 1132 $(M+H)^+$.

[4796] **중간체 137**

[4797] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]-1-메틸히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4798]

[4799] 먼저, 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-*N'*-메틸헥산하이드라자이드 트리플루오로아세테이트를 상업적으로 이용가능한 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산산 및 *tert-부틸* 1-메틸하이드라진카복실레이트로부터 진행하여 표준 조건 하에서 2 단계에 걸쳐 제조했다.

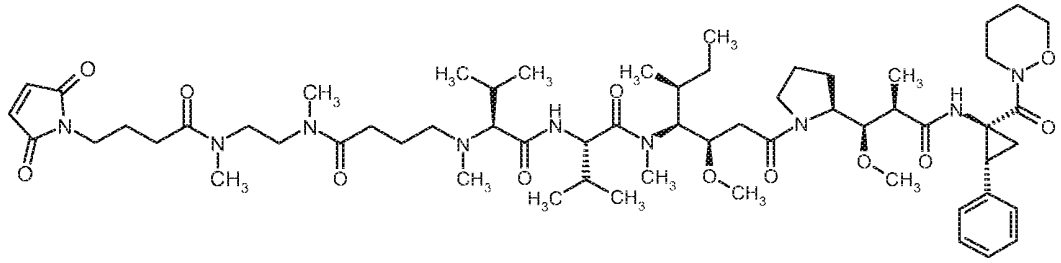
[4800] 6.9 mg (8 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 2540 μl의 DMF에서 용해시키고 그 다음 3.6 mg (9 μmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 3 μl의 *N,N*-디이소프로필에틸아민 및 4.1 mg (12 μmol)의 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-*N'*-메틸헥산하이드라자이드 트리플루오로아세테이트와 혼합했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 차후에, 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 따라서, 3.9 mg (45%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[4801] HPLC (방법 5): R_t = 1.8 분;

[4802] LC-MS (방법 1): R_t = 0.93 분; MS (ESIpos): m/z = 1108 $(M+H)^+$.

[4803] **중간체 138**

[4804] *N*-{4-[(2-{[4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)부타노일](메틸)아미노}에틸)(메틸) 아미노]-4-옥소부틸}-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4805]

[4806] *tert*-부틸메틸 2-(메틸아미노)에틸 카바메이트 및 4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)부탄산으로부터, 2 단계에 걸쳐, 4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-*N*-메틸-*N*-[2-(메틸아미노)에틸]부탄아마이드 트리플루오로아세테이트를 먼저 제조했다.

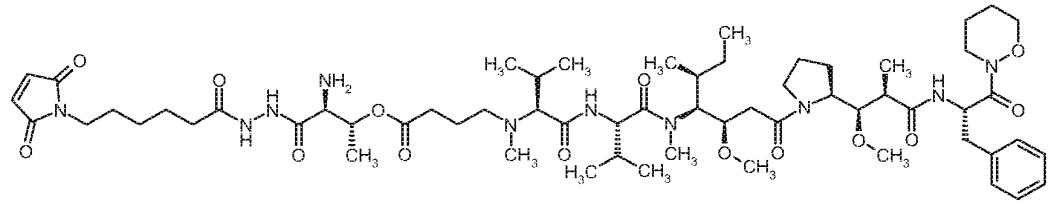
[4807] 6.6 mg (7.3 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 2000 μl의 DMF에서 용해시키고 그 다음 5.6 mg (14.7 μmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 2.6 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 및 4.1 mg (9 μmol)의 4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-*N*-메틸-*N*-[2-(메틸아미노)에틸]부탄아마이드 트리플루오로아세테이트와 혼합했다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 동일한 양의 HATU 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민을 다시 한번 부가하고, 그 다음 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 차후에, 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 따라서, 4 mg (44%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[4808] HPLC (방법 6): R_t = 2.0 분;

[4809] LC-MS (방법 1): R_t = 0.91 분; MS (ESIpos): m/z = 1134 $(M+H)^+$.

[4810] **중간체 139**

[4811] (2*R*,3*S*)-3-아미노-4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부탄-2-일 (3*R*,4*S*,7*S*,10*S*)-4-[(2*S*)-부탄-2-일]-7,10-디이소프로필-3-(2-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-2-옥소에틸)-5,11-디메틸-6,9-디옥소-2-옥사-5,8,11-트리아자펜타데칸-15-오에이트



[4812]

[4813] 13 mg (14.7 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 10 ml의 디클로로메탄에서 용해시키고 그 다음 8.4 mg (44 μmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드, 5.4 mg (44 μmol)의 4-디메틸

아미노피리딘 및 9 mg (29.3 μmol)의 상업적으로 이용가능한 벤질 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-L-트레오니네이트와 혼합했다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 물과 함께 흔들어서 2회 추출하고 유기 상을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 디옥산/물로부터 동결건조한 후, 14 mg (81%, 이론적)의 보호된 중간체를 무색 폼으로서 수득했다.

[4814] HPLC (방법 12): R_t = 2.3 분;

[4815] LC-MS (방법 1): R_t = 1.13 분; MS (ESIpos): m/z = 1178 $(M+H)^+$.

[4816] 차후에, Z 보호 그룹을 10% 팔라듐/활성탄 상에서 메탄올 중 수소첨가분해 수단으로 분리했다. 그 다음 9.5 mg (0.0087 mmol)의 탈보호된 조 생성물을, 추가 정제없이, 5 ml의 DMF에서 취하고, 5 mg (26.2 μmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드, 4 mg (26.2 μmol)의 1-하이드록시-1*H*-벤조트리아졸 히드레이트, 54.6 μl의 *N,N*-디이소프로필에틸아민 및 9.1 mg (34.9 μmol)의 상업적으로 이용가능한 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드와 혼합했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 고진공 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 디옥산으로부터 동결건조한 후, 9.5 mg (84%, 이론적)의 Boc-보호된 중간체를 수득했다.

[4817] HPLC (방법 12): R_t = 2.1 분;

[4818] LC-MS (방법 1): R_t = 0.97 분; MS (ESIpos): m/z = 1295 $(M+H)^+$.

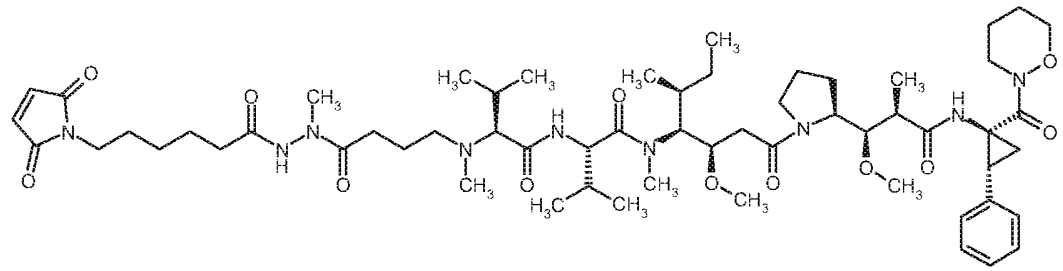
[4819] 차후에, 9.5 mg (7.3 μmol)을 Boc-보호된 중간체의 2 ml의 디클로로메탄 중 0.5 ml의 트리플루오로아세트산으로 탈보호하고, 디옥산으로부터 동결건조한 후, 9 mg (82%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[4820] HPLC (방법 12): R_t = 2.1 분;

[4821] LC-MS (방법 1): R_t = 0.84 분; MS (ESIpos): m/z = 1195 $(M+H)^+$.

[4822] **중간체 140**

[4823] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]-1-메틸히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4824]

[4825] 4.1 mg (12 μmol)의 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-*N*'-메틸헥산하이드라자이드 트리플루오로아세테이트 (중간체 22)을 2.5 ml의 DMF에서 중간체 61로부터의 6.9 mg (8 μmol)의 화합물과 함께 용해시키고 그 다음 3.5 mg (9 μmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 및 3 μl의 *N,N*-디이소프로필에틸아민과 혼합했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 고진공 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 디옥산으로부터 동결건조한 후, 2.6 mg (30%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

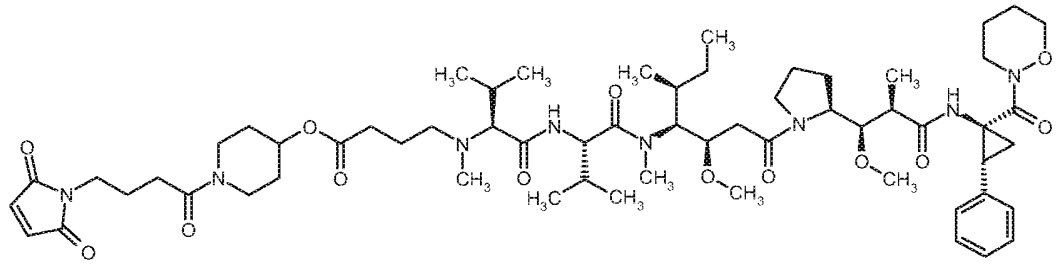
[4826] HPLC (방법 5): R_t = 1.8 분;

[4827] LC-MS (방법 1): R_t = 0.90 및 0.91 분; MS (ESIpos): m/z = 1120 $(M+H)^+$.

[4828] **중간체 141**

[4829] *N*-[4-({1-[4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)부타노일]피페리딘-4-일}옥시)-4-옥소부틸]-*N*-메틸-

L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4830]

[4831] 44 mg (49 μmol)의 N-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필] 아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 2 ml의 디클로로메탄에서 용해시키고 그 다음 18.8 mg (98 μmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드, 3.8 mg (24 μmol)의 4-디메틸아미노피리딘 및 23 mg (98 μmol)의 상업적으로 이용가능한 벤질 4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트와 혼합했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 고진공 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 따라서, 22 mg (40%, 이론적)의 Z-보호된 중간체를 무색 폼으로서 수득했다.

[4832] HPLC (방법 5): R_t = 2.1 분;

[4833] LC-MS (방법 1): R_t = 1.04 분; MS (ESIpos): m/z = 1116 $(M+H)^+$.

[4834] 차후에, Z 보호 그룹을 팔라듐/활성탄 상에서 에탄올 중 수소첨가분해 수단으로 분리했다.

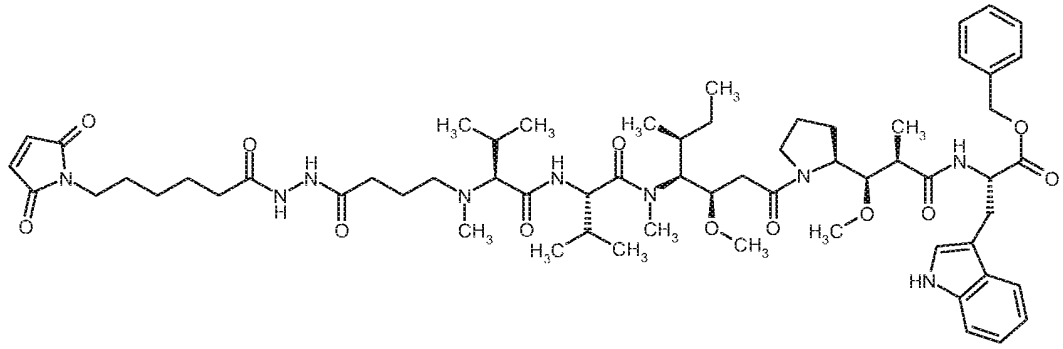
[4835] 그 다음 19 mg (19 μmol)의 탈보호된 조 생성물을, 추가 정제없이, 4 ml의 DMF에서 취하고 7 mg (39 μmol)의 4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)부탄산, 11 mg (29 μmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 및 5 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민과 혼합했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 고진공 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 디옥산으로부터 동결건조한 후, 7.5 mg (34%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4836] HPLC (방법 5): R_t = 1.8 분;

[4837] LC-MS (방법 1): R_t = 0.94 분; MS (ESIpos): m/z = 1147 $(M+H)^+$.

[4838] **중간체 142**

[4839] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질옥시)-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4840]

[4841] 9 mg (9.5 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질옥시)-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-

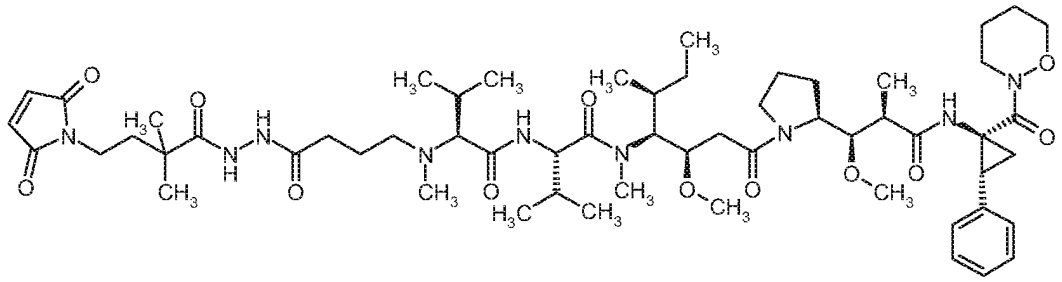
메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 72)을 1000 μl의 DMF에서 용해시키고 그 다음 10 mg (38 μmol)의 상업적으로 이용가능한 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드, 7.2 mg (19 μmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 및 8 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민과 혼합하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 차후에, 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 상응하는 분획을 농축하고, 동결건조하여, 6.4 mg (58%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[4842] HPLC (방법 5): R_t = 1.9 분;

[4843] LC-MS (방법 1): R_t = 0.99 분; MS (ESIpos): m/z = 1154 $(M+H)^+$.

[4844] **중간체 143**

[4845] *N*-(4-{2-[4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-2,2-디메틸부타노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4846]

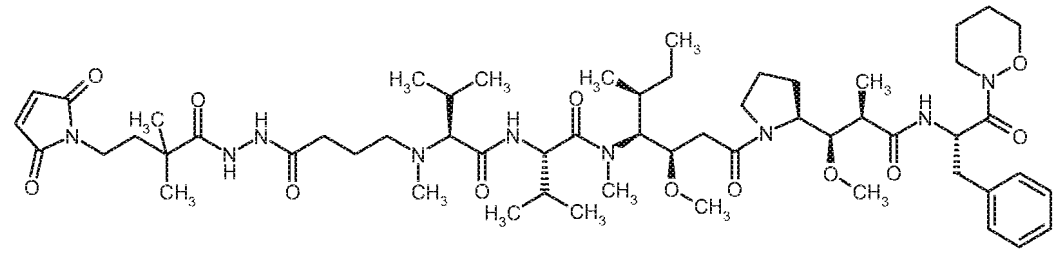
[4847] 6 mg (6.7 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필] 아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 61)을 중간체 142와 유사하게 3 mg (8.7 μmol)의 4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-2,2-디메틸부탄하이드라자이드 트리플루오로아세테이트와 반응시켜서 to give 2 mg (27%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4848] HPLC (방법 12): R_t = 2.1 분;

[4849] LC-MS (방법 3): R_t = 1.92 분; MS (ESIpos): m/z = 1106 $(M+H)^+$.

[4850] **중간체 144**

[4851] *N*-(4-{2-[4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-2,2-디메틸부타노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4852]

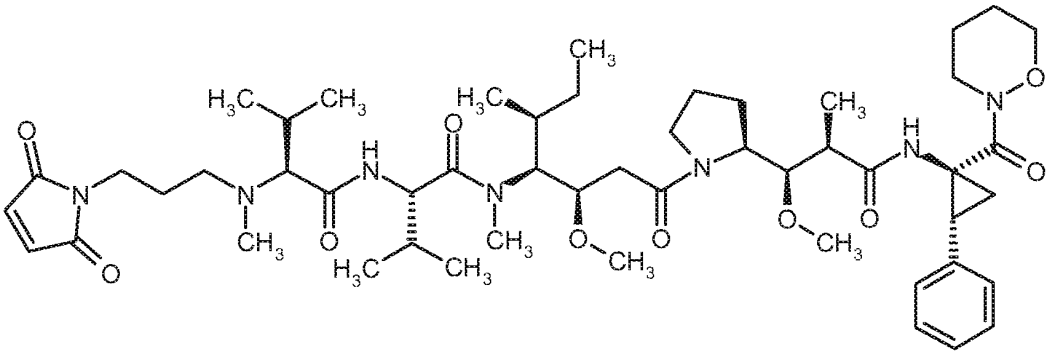
[4853] 1 ml의 DMF 중 5 mg (5.6 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드의 용액에 7.65 mg (22.5 μmol)의 4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-2,2-디메틸부탄하이드라자이드 트리플루오로아세테이트, 3.2 mg (16.9 μ

mol)의 EDC, 1.96 μl (11.3 μmol)의 디이소프로필에틸아민 및 2.6 mg (16.9 μmol)의 HOBT을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 차후에, 추가 0.95 mg (2.8 μmol)의 4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-2,2-디메틸부탄하이드라자이드 트리플루오로아세테이트를 부가했다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하고 분취 HPLC로 정제했다. 3.5 mg (85% 순도, 48%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4854] LC-MS (방법 3): R_t = 1.86 분; m/z = 1094 $(M+H)^+$.

[4855] **중간체 145**

[4856] *N*-[3-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)프로필]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐 사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4857]

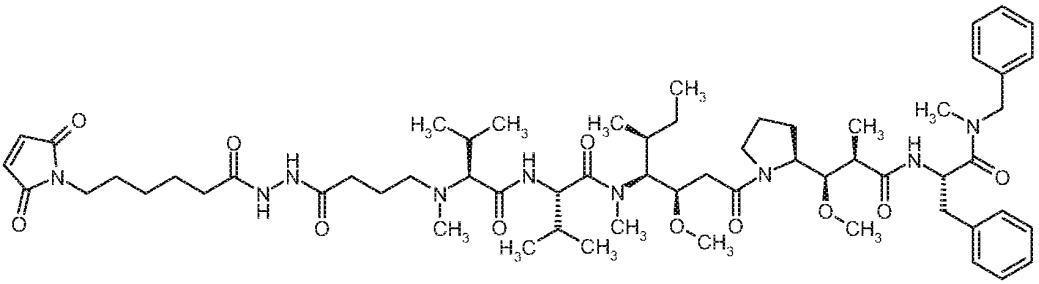
[4858] 12 mg (14 μmol)의 *N*-(3-아미노프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필] 아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 66)을 750 μl의 디옥산에서 취하고 1.5 ml의 포화된 나트륨 수소카보네이트 용액 및 그 다음 3.2 mg (21 μmol)의 메틸 2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-카복실레이트와 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 동결건조 후, 4.2 mg (32%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4859] HPLC (방법 5): R_t = 1.7 분;

[4860] LC-MS (방법 1): R_t = 0.94 분; MS (ESIpos): m/z = 950 $(M+H)^+$.

[4861] **중간체 146**

[4862] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-({(2*S*)-1-[벤질(메틸)아미노]-1-옥소-3-페닐프로판-2-일}아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4863]

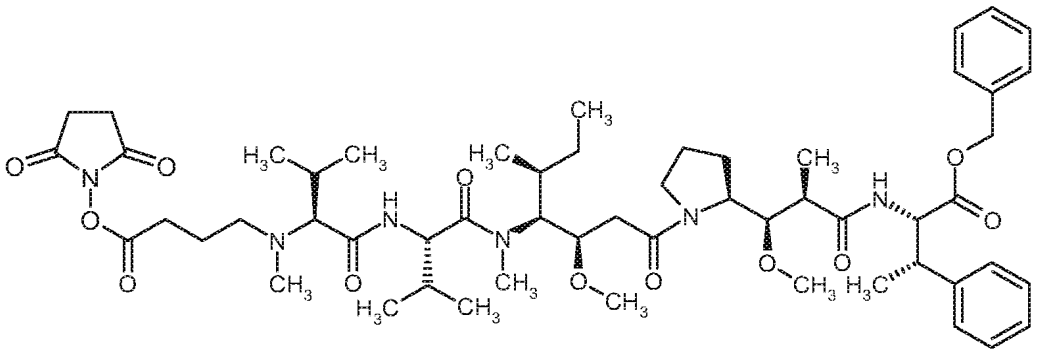
[4864] 9 mg (9.8 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-({(2*S*)-1-[벤질(메틸)아미노]-1-옥소-3-페닐프로판-2-일}아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 73)을 중간체 133과 유사하게 10 mg (39 μmol)의 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드와 반응시켜 to give 1.8 mg (15%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4865] HPLC (방법 12): R_t = 2.2 분;

[4866] LC-MS (방법 9): R_t = 5.11 분; MS (ESIpos): m/z = 1128 $(M+H)^+$.

[4867] **중간체 147**

[4868] *N*-{4-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-4-옥소부틸}-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*,3*S*)-1-(벤질옥시)-1-옥소-3-페닐부탄-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



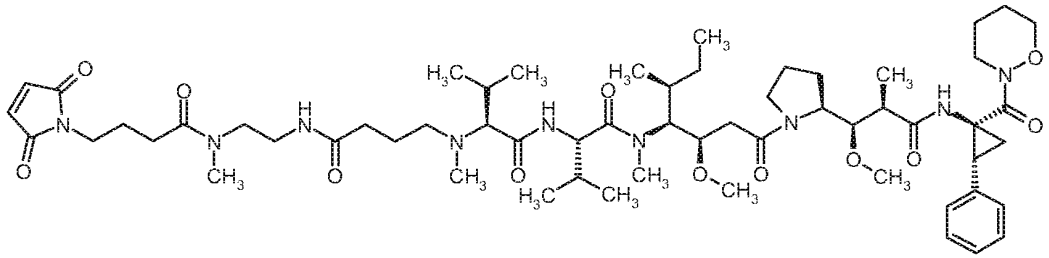
[4869]

[4870] 16 mg (17 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*,3*S*)-1-(벤질옥시)-1-옥소-3-페닐부탄-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 70)을 2 ml의 디클로로메탄에서 용해시키고 2.6 mg (23 mmol)의 1-하이드록시피롤리딘-2,5-디온 및 그 다음 4 mg (21 μmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드와 혼합했다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 동일한 양의 1-하이드록시피롤리딘-2,5-디온 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드를 다시 한번 부가했다. 그 다음 실온에서 밤새 교반하고, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 동결건조 후, 10 mg (56%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4871] HPLC (방법 5): R_t = 2.0 분;

[4872] **중간체 148**

[4873] *N*-{4-[(2-{[4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)부타노일](메틸)아미노}에틸)아미노]-4-옥소부틸}-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4874]

[4875] 6 mg (7 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필] 아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 61)을 2 ml의 DMF 중 2.8 mg (8 μmol)의 *N*-(2-아미노에틸)-4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-*N*-메틸부탄아마이드 트리플루오로아세테이트, 10.1 mg (27 μmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 및 5 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민과 조합시키고 실온에서 밤새 교반했다. 그 다음 또 하나의 5 mg (23.5 μmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 및 3 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민을 부가했다. 실온에서 추가 5 시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류 잔여물을 분취

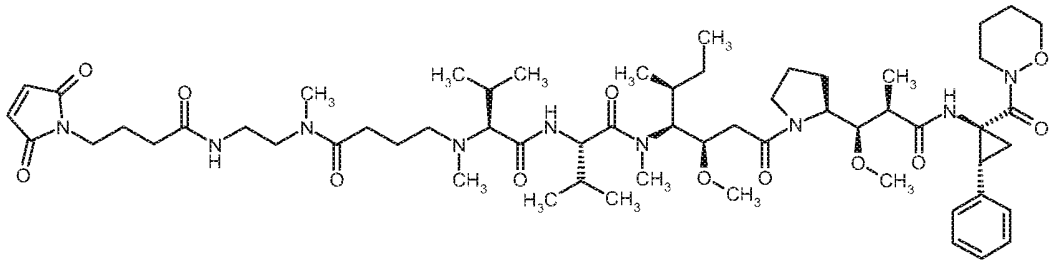
HPLC로 정제했다. 상응하는 분획을 농축하고, 디옥산으로부터 동결건조하여, 1.3 mg (15%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4876] HPLC (방법 12): R_t = 2.1 분;

[4877] LC-MS (방법 2): R_t = 1.21 분; MS (ESIpos): m/z = 1120 $(M+H)^+$.

[4878] **중간체 149**

[4879] *N*-{4-[(2-{[4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)부타노일]아미노}에틸)(메틸)아미노]-4-옥소부틸}-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4880]

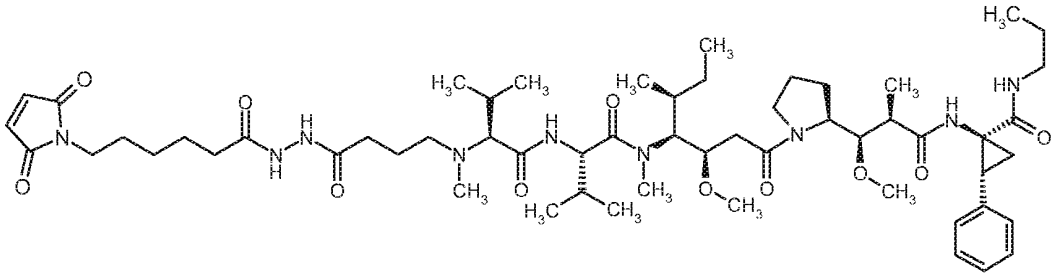
[4881] 6 mg (7 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필] 아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 61)을 2 ml의 DMF 중 3.1 mg (9 μmol)의 4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-*N*-[2-(메틸아미노)에틸]부탄아마이드 트리플루오로아세테이트, 10.1 mg (27 μmol)의 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 및 5 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민과 조합시키고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 그 다음 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 상응하는 분획을 농축하고, 디옥산으로부터 동결건조하여, 1 mg (13.4%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4882] HPLC (방법 12): R_t = 2.1 분;

[4883] LC-MS (방법 1): R_t = 0.89 분; MS (ESIpos): m/z = 1121 $(M+H)^+$.

[4884] **중간체 150**

[4885] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1*S*,2*R*)-2-페닐-1-(프로필카바모일)사이클로프로필]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4886]

[4887] 7.9 mg (9 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1*S*,2*R*)-2-페닐-1-(프로필카바모일)사이클로프로필] 아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 3 ml의 DMF에서 용해시키고 그 다음 10.4 mg (54 μmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드, 8.3 mg (54 μmol)의 1-하이드록시-1*H*-벤조트리아졸 히드레이트, 9 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 및 9.5 mg (36 μmol)의 상업적으로 이용가능한 6-(2,5-디

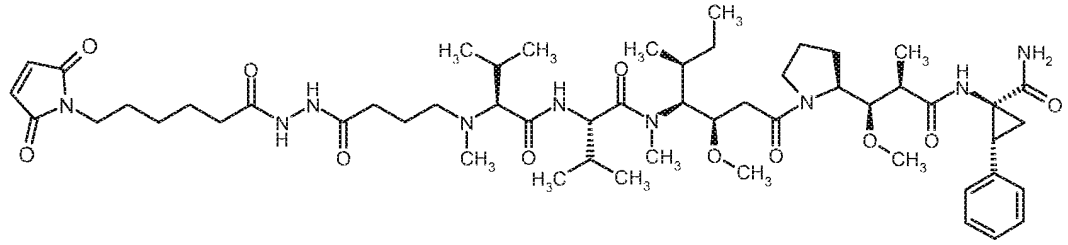
옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드와 혼합했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 고진공 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 따라서, 4.3 mg (22%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[4888] HPLC (방법 6): R_t = 1.9 분;

[4889] LC-MS (방법 9): R_t = 4.93 분; MS (ESIpos): m/z = 1078 $(M+H)^+$.

[4890] **중간체 151**

[4891] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-1-카바모일-2-페닐사이클로프로필]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4892]

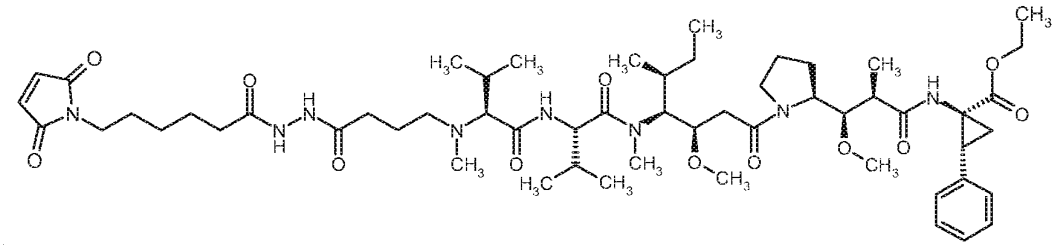
[4893] 화합물을, 중간체 81의 화합물로부터 진행하여 중간체 150과 유사하게 제조했다.

[4894] HPLC (방법 5): R_t = 1.7 분;

[4895] LC-MS (방법 1): R_t = 0.87 분; MS (ESIpos): m/z = 1036 $(M+H)^+$.

[4896] **중간체 152**

[4897] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(에톡시카보닐)-2-페닐사이클로프로필] 아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4898]

[4899] 10 mg (12 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(에톡시카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필] 피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 3 ml의 DMF에서 용해시키고 그 다음 8.9 mg (23 μmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 10 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 및 12 mg (47 μmol)의 상업적으로 이용가능한 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드와 혼합했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음 이것을 고진공 하에서 농축하고 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 따라서, 5.8 mg (37 %, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

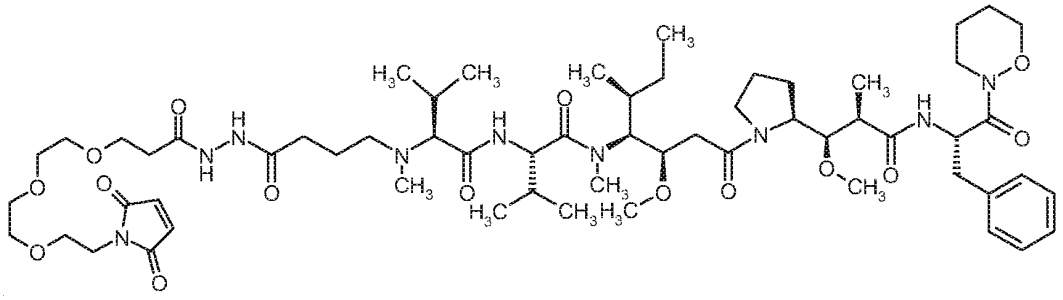
[4900] HPLC (방법 6): R_t = 2.0 분;

[4901] LC-MS (방법 9): R_t = 4.99 분; MS (ESIpos): m/z = 1066 $(M+H)^+$.

[4902] **중간체 153**

[4903] *N*-[1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-12,15-디옥소-3,6,9-트리옥사-13,14-디아자옥타데칸-18-일]-

N-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4904]

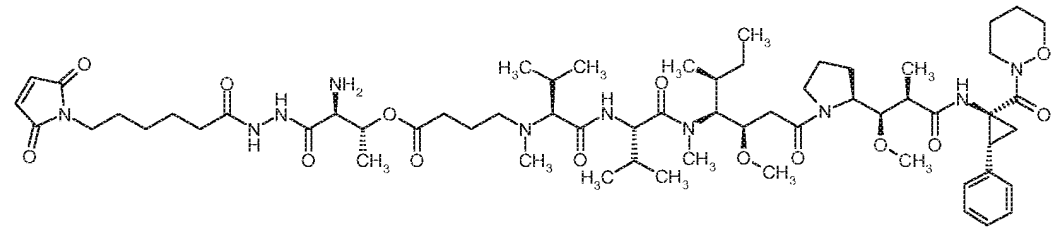
[4905] 1 ml의 DMF 중 5 mg (5.6 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드의 용액에 9.7 mg (22.5 μmol)의 3-(2-{2-[2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)에톡시]에톡시}에톡시)프로판하이드라자이드 트리플루오로아세테이트, 3.2 mg (16.9 μmol)의 EDC, 1.96 μl (11.3 μmol)의 N,N-디이소프로필에틸아민 및 2.6 mg (16.9 μmol)의 HOBT을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 차후에, 추가 1.2 mg (2.8 μmol)의 3-(2-{2-[2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)에톡시]에톡시}에톡시)프로판하이드라자이드 트리플루오로아세테이트를 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 분취 HPLC로 정제했다.

[4906] 3.6 mg (51%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4907] LC-MS (방법 1): R_t = 0.90 분; m/z = 1185 $(M+H)^+$.

[4908] **중간체 154**

[4909] (2*R*,3*S*)-3-아미노-4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부탄-2-일 (3*R*,4*S*,7*S*,10*S*)-4-[(2*S*)-부탄-2-일]-7,10-디이소프로필-3-(2-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-2-옥소에틸)-5,11-디메틸-6,9-디옥소-2-옥사-5,8,11-트리아자펜타데칸-15-오에이트



[4910]

[4911] 15 mg (17 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 10 ml의 디클로로메탄에서 용해시키고 그 다음 12.8 mg (67 μmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드, 10 mg (83 μmol)의 4-디메틸아미노피리딘 및 10.3 mg (33 μmol)의 상업적으로 이용가능한 벤질 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-L-트레오니네이트와 혼합했다. 혼합물을 4시간 동안 가열 환류했다. 그 다음 동일한 양의 커플링 시약 및 4-디메틸아미노피리딘을 다시 부가하고 반응 혼합물을 환류 하에서 밤새 가열했다. 차후에, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 물로 한 번 흔들어서 추출하고, 유기 상을 제거하고 고진공 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 따라서, 7.7 mg (37%, 이론적)의 보호된 중간체를 무색 폼으로서 수득했다.

[4912] HPLC (방법 12): R_t = 2.5 분;

[4913] LC-MS (방법 1): R_t = 1.13 분; MS (ESIpos): m/z = 1190 $(M+H)^+$.

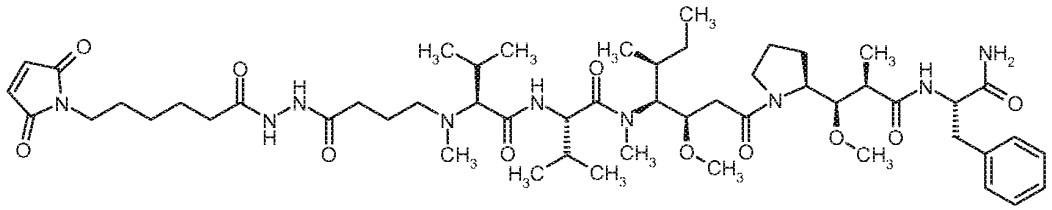
[4914] 차후에, 벤질 에스테르 보호 그룹을 10% 팔라듐/활성탄 상에서 메탄올 중 표준 수소 압력 하에서 수소화로 제거하고, 이렇게 수득한 산을, 중간체 151에서 기재된 바와 같이, 내지 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드과 결합시켰다. 마지막 단계에서, Boc 보호 그룹을 트리플루오로아세트산으로 분리했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 따라서, 0.22 mg (3 단계에 걸쳐 이론의 2.5%)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[4915] HPLC (방법 12): R_t = 2.0 분;

[4916] LC-MS (방법 1): R_t = 0.81 분; MS (ESIpos): m/z = 1207 $(M+H)^+$.

[4917] **중간체 155**

[4918] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4919]

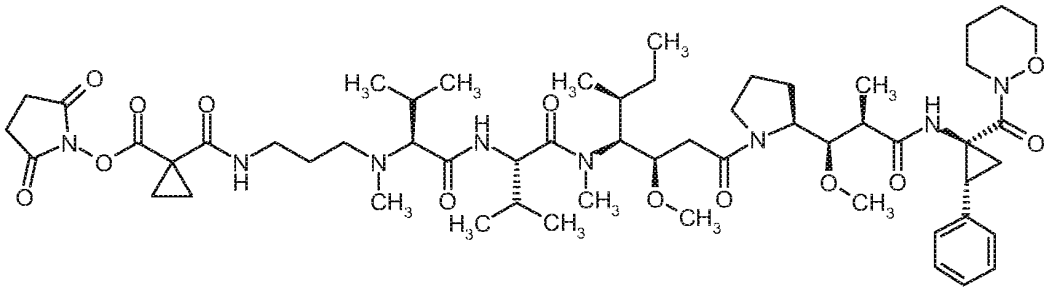
[4920] 이 화합물을 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 및 상업적으로 이용가능한 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드로부터 중간체 152에서 기재된 합성과 유사하게 제조했다.

[4921] HPLC (방법 5): R_t = 1.6 분;

[4922] LC-MS (방법 1): R_t = 0.82 분; MS (ESIpos): m/z = 1024 $(M+H)^+$.

[4923] **중간체 156**

[4924] *N*-(3-{[(1-{[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]카보닐}사이클로프로필)카보닐]아미노}프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4925]

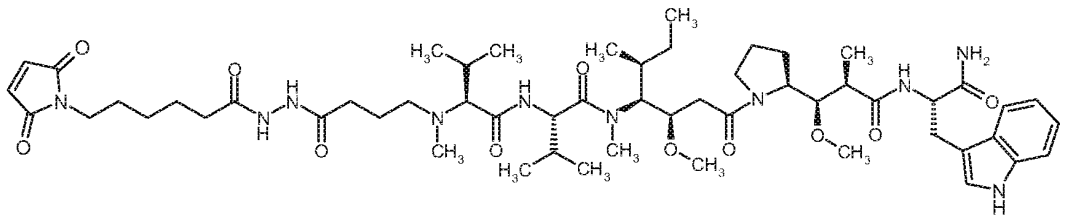
[4926] 이 화합물을 *N*-(3-아미노프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 및 상응하는 디카복실산으로부터 미리 수득한 1,1'-[사이클로프로판-1,1-디일비스(카보닐옥시)]디피롤리딘-2,5-디온로부터 중간체 131의 마지막 단계에서 기재된 합성과 유사하게 제조했다.

[4927] HPLC (방법 12): R_t = 2.0 분;

[4928] LC-MS (방법 1): R_t = 0.92 분; MS (ESIpos): m/z = 1080 $(M+H)^+$.

[4929] **중간체 157**

[4930] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4931]

[4932] 15 mg (18 μmol)의 (*N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 3.8 ml의 DMF에서 용해시키고 그 다음 27 mg (70 μmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 12 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 및 14 mg (53 μmol)의 상업적으로 이용가능한 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드와 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음 이것을 고진공 하에서 농축하고 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 따라서, 6.2 mg (33%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

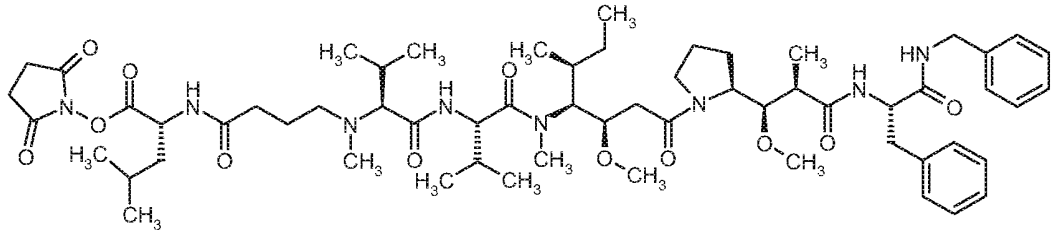
[4933] HPLC (방법 5): R_t = 1.6 분;

[4934] LC-MS (방법 1): R_t = 0.85 분; MS (ESIpos): m/z = 1063 $(M+H)^+$.

[4935] ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 특징적인 신호): δ = 10.8 (d, 1H), 9.8-9.7 (m, 2H), 9.6 및 9.4 (2m, 1H), 8.9, 8.88, 8.78 및 8.75 (4d, 1H), 8.08 및 7.85 (2d, 1H), 7.6-6.9 (m, 9H), 4.7-4.4 (m, 3H), 3.4 (t, 2H), 3.23, 3.2, 3.18, 3.0, 및 2.99 (5s, 9H), 2.8 (m, 3H), 2.1 (t, 2H), 1.06 및 1.01 (2d, 3H), 0.95-0.8 (m, 15H), 0.8-0.75 (dd, 3H).

[4936] **중간체 158**

[4937] *N*-[4-({(2*R*)-1-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-4-메틸-1-옥소펜타n-2-일}아미노)-4-옥소부틸]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4938]

[4939] 13 mg (14.7 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 4 ml의 디메틸포름아마이드에서 용해시키고 그 다음 9.4 mg (25 μmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 6 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 및 7 mg (31 μmol)의 상업적으로 이용가능한 *tert*-*부틸* D-류시네이트 하이드로클로라이드와 혼합했다. 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 디옥산/물로부터 동결건조한 후, 6.5 mg (49%, 이론적)의 보호된 중간체를 무색 폼으로서 수득했다.

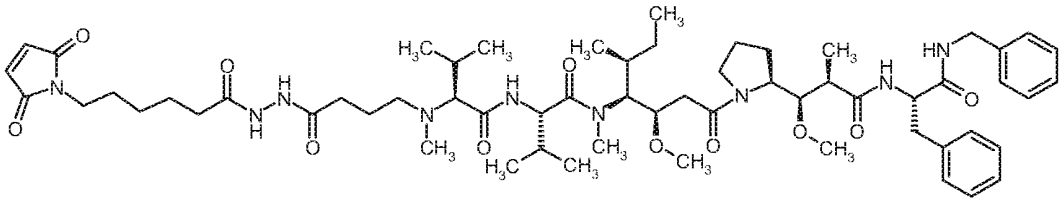
[4940] HPLC (방법 5): R_t = 2.2 분;

[4941] LC-MS (방법 1): R_t = 1.21 분; MS (ESIpos): m/z = 1076 $(M+H)^+$.

[4942] 디클로로메탄 중 트리플루오로아세트산을 먼저 사용하여 Boc 보호 그룹을 이 보호된 중간체로부터 분리하여, 6.2 mg (99%, 이론적)의 탈보호된 화합물을 얻었다. 5.2 mg (5 μmol)의 이러한 중간체를 1.5 ml의 디클로로메탄에서 취하고 1.2 mg (6 μmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드 및 0.16 mg (1 μmol)의 4-디메틸아미노피리딘의 존재에서0.8 mg (7 μmol)의 *N*-하이드록시석신이마이드와 반응시켰다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하고 분취 HPLC로 정제했다. 1.3 mg의 표제 화합물을 수득했고, 이것의 일부는 반응물로 가수분해되었다.

[4943] **중간체 159**

[4944] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4945]

[4946] 이 화합물을 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 및 상업적으로 이용가능한 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드로부터 중간체 157에 기재된 합성과 유사하게 제조했다.

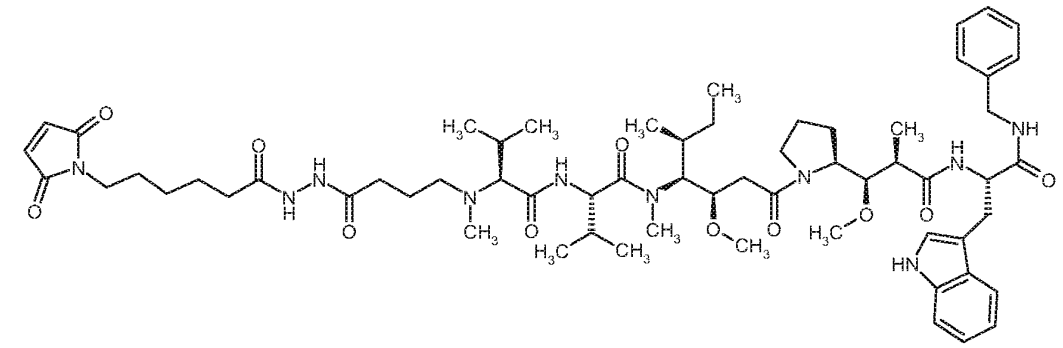
[4947] 수율: 6 mg (53%, 이론적)

[4948] HPLC (방법 5): R_t = 1.9 분;

[4949] LC-MS (방법 1): R_t = 0.94 분; MS (ESIpos): m/z = 1114 $(M+H)^+$.

[4950] **중간체 160**

[4951] *N*-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질아미노)-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4952]

[4953] 이 화합물을 20 mg (21 μmol)의 *N*-(3-카복시프로필)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질아미노)-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 및 상업적으로 이용가능한 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드로부터 중간체 157에 기재된 합성과 유사하게 제조했다.

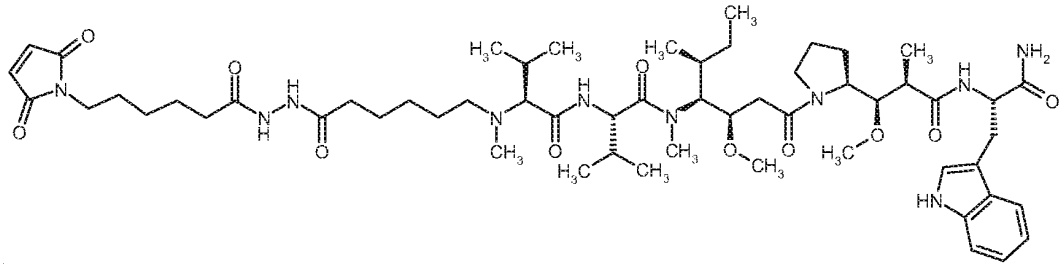
[4954] 수율: 13 mg (52%, 이론적)

[4955] HPLC (방법 5): R_t = 1.9 분;

[4956] LC-MS (방법 1): R_t = 0.92 분; MS (ESIpos): m/z = 1153 $(M+H)^+$.

[4957] **중간체 161**

[4958] *N*-(6-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-6-옥소헥실)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4959]

[4960] 이 화합물을 *N*-(5-카복시펜틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 및 상업적으로 이용가능한 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산하이드라자이드로부터 중간체 157에 기재된 합성과 유사하게 제조했다.

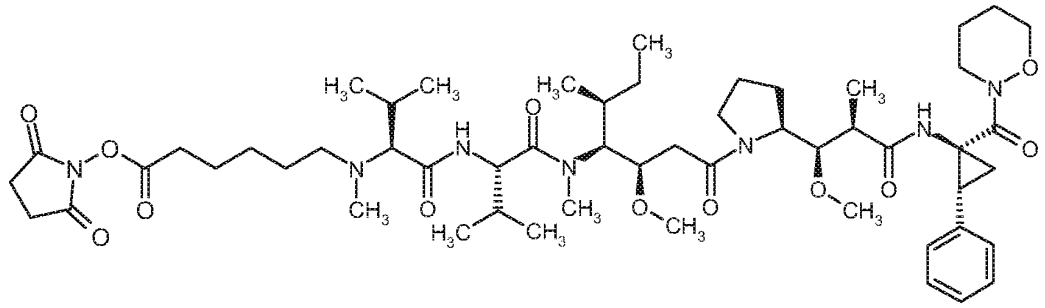
[4961] 수율: 0.8 mg (16%, 이론적)

[4962] HPLC (방법 5): R_t = 1.6 분;

[4963] LC-MS (방법 1): R_t = 0.78 분; MS (ESIpos): m/z = 1092 $(M+H)^+$.

[4964] **중간체 162**

[4965] *N*-{6-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-6-옥소헥실}-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드



[4966]

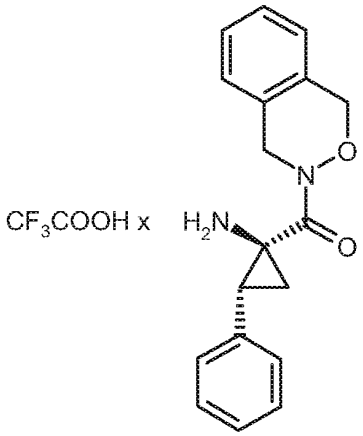
[4967] 18 mg (20 μmol)의 *N*-(5-카복시펜틸)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필] 아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 64)을 3.2 ml의 디클로로메탄에서 용해시키고 22 mg (190 mmol)의 1-하이드록시피롤리딘-2,5-디온 및 그 다음 11 mg (60 μmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드 및 0.24 mg (0.17 μmol)의 DMAP와 혼합했다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 또 하나의 22 mg (190 mmol)의 1-하이드록시피롤리딘-2,5-디온, 11 mg (60 μmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드 및 0.24 mg (0.17 μmol)의 DMAP를 부가하고 반응 혼합물을 실온에서 추가 시간 동안 교반했다. 그 다음 이것을 감압 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 동결건조 후, 8.2 mg (41%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[4968] HPLC (방법 5): R_t = 2.0 분;

[4969] LC-MS (방법 11): R_t = 0.9 분; MS (ESIpos): m/z = 1024 $(M+H)^+$.

[4970] **중간체 163**

[4971] [(1*S*,2*R*)-1-아미노-2-페닐사이클로프로필](1,4-디하이드로-3*H*-2,3-벤족사진-3-일)메타논 트리플루오로아세테이트

[4972] 

[4973] 먼저, 문헌 방법 (참고 H. King, *J. Chem. Soc.* 1942, 432)과 유사하게1,2-바이(브로모메틸)벤젠와 반응으로 265 mg (0.82 mmol)의 *tert*-부틸 (1*S*,2*R*)-1-(하이드록시카바모일)-2-페닐사이클로프로필 카바메이트 (개시 화합물 7)로부터 진행하여, Boc-보호된 tert-부틸 (1S,2R)-1-(1,4-디하이드로-3H-2,3-벤족사진-3-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필 카바메이트 중간체를 제조했다.

[4974] 수율: 108 mg (34%, 이론적)

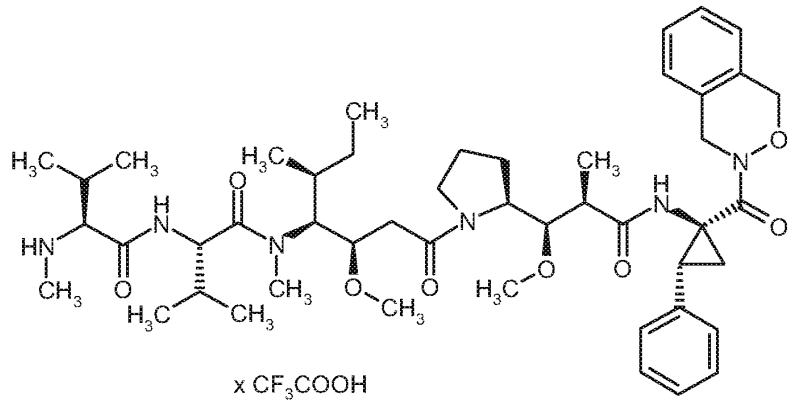
[4975] LC-MS (방법 2): R_t = 1.3 분; MS (ESIpos): m/z = 395 $(M+H)^+$.

[4976] 108 mg (0.27 mmol)의 이러한 중간체를 3.7 ml의 디클로로메탄에서 취하고, 1.8 ml의 트리플루오로아세트산을 부가하고, 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반했다. 그 다음 이것을 감압 하에서 농축하고 디옥산으로부터 잔여 잔류물을 동결건조했다. 112 mg의 표제 화합물을 무색 폼으로서 정량적 수율로 얻었다.

[4977] LC-MS (방법 1): R_t = 0.7 분; MS (ESIpos): m/z = 295 $(M+H)^+$.

[4978] **중간체 164**

[4979] *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,4-디하이드로-3*H*-2,3-벤족사진-3-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트

[4980] 

[4981] 166 mg (0.196 mmol)의 *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 10)을 40 ml의 DMF에서 취하고 연속적으로 80 mg (0.196 mmol)의 [(1*S*,2*R*)-1-아미노-2-페닐사이클로프

로필](1,4-디하이드로-3*H*-2,3-벤족사진-3-일)메타논 트리플루오로아세테이트 (중간체 163), 112 mg (0.294 mmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 및 682 µl (3.9 mmol)의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민과 혼합했다. 혼합물을 차후에 실온에서 밤새 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔여물을 에틸 아세테이트에서 취하고 용액을 포화된 수성 나트륨 클로라이드 용액으로 세정했다 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔여물을 마지막으로 분취 HPLC로 정제했다. 이런 식으로, 19 mg (9%, 이론적)의 Fmoc-보호된 중간체 *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-1-(1,4-디하이드로-3*H*-2,3-벤족사진-3-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 수득했다.

[4982] HPLC (방법 5): R_t = 1.68 분;

[4983] LC-MS (방법 1): R_t = 1.51 분; MS (ESIpos): m/z = 1083 $(M+H)^+$.

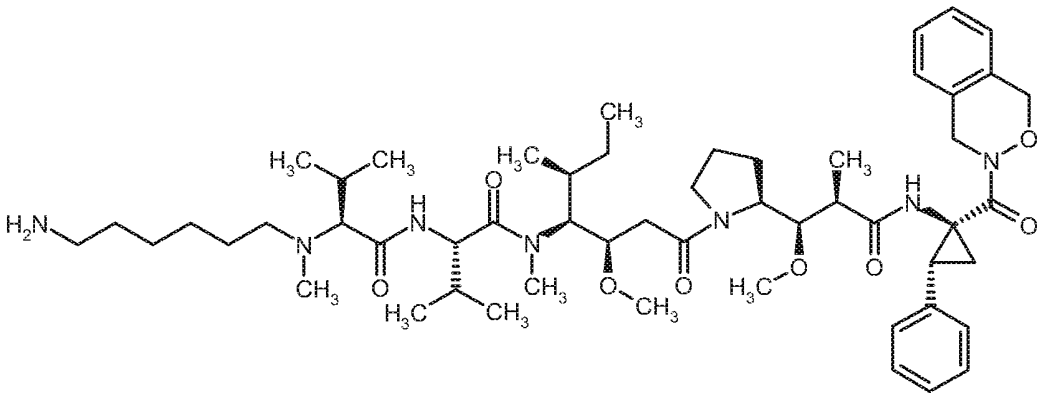
[4984] 19 mg (0.015 mmol)의 이러한 중간체를 4 ml의 DMF에서 용해시켰다. 817 µl의 피페리딘이 부가된 후, 반응 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반했다. 그 다음 이것을 감압 하에서 농축하고, 잔여물을 먼저 디에틸 에테르로 소화시키고 그 다음 분취 HPLC (용출물: 아세토니트릴 + 0.1% TFA / 0.1% aq. TFA)로 정제했다. 상응하는 분획을 조합하고, 용매를 감압 하에서 제거하고 그 다음 잔여물을 디옥산/물으로부터 동결건조했다. 12 mg (92%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[4985] HPLC (방법 6): R_t = 2.0 분;

[4986] LC-MS (방법 1): R_t = 0.94 분; MS (ESIpos): m/z = 861 $(M+H)^+$.

[4987] **중간체 165**

[4988] N-(6-아미노헥실)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S,2R)-1-(1,4-디하이드로-3H-2,3-벤족사진-3-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[4989]

[4990] 20 mg (0.021 mmol)의 중간체 164를, 중간체 97의 제조와 유사하게, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재에서 벤질 6-옥소헥실 카바메이트와 함께 사용하고 (용매로서 메탄올 중 촉매로서 5% 목탄상 팔라듐을 갖는) Z 보호 그룹의 차후의 수소첨가분해 분리하여, 표제 화합물을 제조했다.

[4991] 수율: 4.5 mg (2 단계에 걸쳐 이론의 23%)

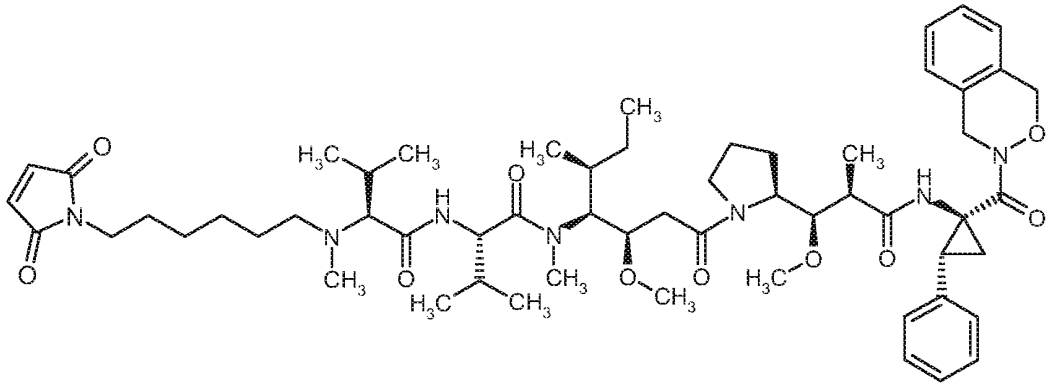
[4992] HPLC (방법 12): R_t = 1.9 분;

[4993] LC-MS (방법 1): R_t = 0.9 분; MS (ESIpos): m/z = 960 $(M+H)^+$.

[4994] **중간체 166**

[4995] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥실]-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S,2R)-1-(1,4-디하이드로-3H-2,3-벤족사진-3-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-1-메톡시-2-메틸-

3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[4996]

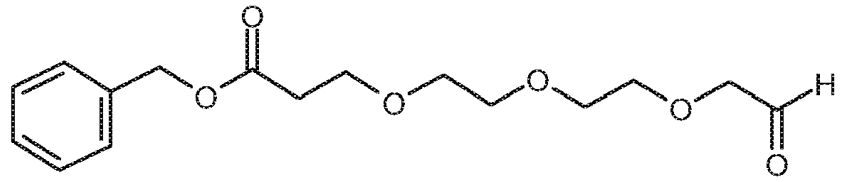
[4997] 4.4 mg (4.5 μmol)의 중간체 165를 1 ml의 1:1 디옥산/물에서 취하고 그 다음 1 mg (6.8 μmol)의 메틸 2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-카복실레이트 및 50 μl의 포화된 수성 나트륨 수소카보네이트 용액과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 그 다음 또 하나의 50 μl의 포화된 수성 나트륨 수소카보네이트 용액을 부가하고 반응 혼합물을 실온에서 추가 15 분 동안 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 동결건조 후, 1 mg (21%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[4998] HPLC (방법 12): R_t = 2.1 분;

[4999] LC-MS (방법 1): R_t = 1.08 분; MS (ESIpos): m/z = 1040 $(M+H)^+$.

[5000] **중간체 167**

[5001] 벤질 3-{2-[2-(2-옥소에톡시)에톡시]에톡시}프로파노에이트



[5002]

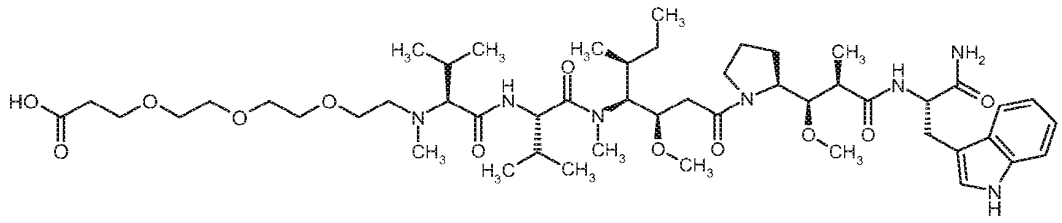
[5003] 표제 화합물을, 먼저 벤질 클로라이드 및 세슘 카보네이트에 의한 에스테르화로 및 황 트리옥사이드-피리딘 복합물에 의한 차후의 산화로6 g (21.55 mmol)의 상업적으로 이용가능한 3-{2-[2-(2-하이드록시에톡시)에톡시]에톡시}프로판산으로부터 표준 조건 하에서 제조했다.

[5004] 수율: 611 mg (이론의 10%, 2 단계에 걸쳐)

[5005] LC-MS (방법 2): R_t = 1.69 분; MS (ESIpos): m/z = 311 $(M+H)^+$.

[5006] **중간체 168**

[5007] N-(2-{2-[2-(2-카복시에톡시)에톡시]에톡시}에틸)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-아미노-3-(1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5008]

[5009] 먼저, 중간체 69에 기재된 합성과 유사하게, *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트의 존재에서 *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(2*R*,3*S*,4*S*)-1-카복시-2-메

톡시-4-메틸헥산-3-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 4) 및 *Na*-{(2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로파노일}-L-트립토판아마이드 트리플루오로아세테이트 (중간체 49)의 커플링 및 피페리딘에 의한 Fmoc 보호 그룹의 차후의 분리에 의해, 아민 화합물 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 트리플루오로아세테이트로서 제조했다.

[5010] 25 mg (0.028 mmol)의 이 화합물 및 17.5 mg (0.06 mmol)의 중간체 167을 2 ml의 메탄올에서 조합시키고 12.6 mg (0.14 mmol)의 보란-피리딘 복합물 및 2.5 ml의 아세트산과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 그 다음 동일한 양의 보란-피리딘 복합물 및 아세트산을 다시 한번 부가하고 반응 혼합물을 실온에서 추가 24 시간 동안 교반했다. 그 다음 이것을 감압 하에서 농축하고, 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 상응하는 분획의 농축 및 1:1 디옥산/물로부터 동결건조 후, 26.5 mg (88%, 이론적)의 Z-보호된 표제 화합물을 수득했다.

[5011] HPLC (방법 12): R_t = 2.04 분;

[5012] LC-MS (방법 1): R_t = 0.97 분; MS (ESIpos): m/z = 1064 $(M+H)^+$.

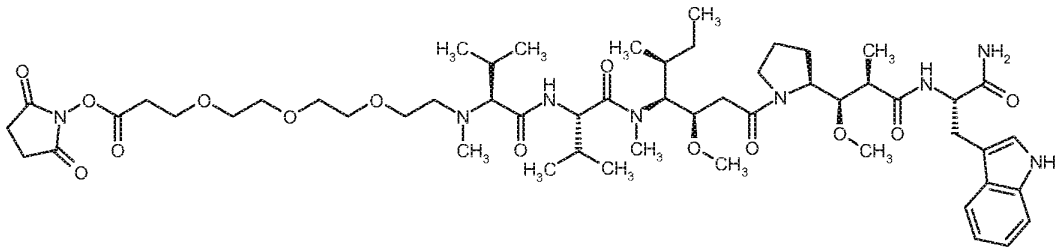
[5013] 25 mg (0.024 mmol)의 이러한 중간체를 10 ml의 메탄올에서 취하고 10% 활성탄 상 팔라듐 상에서 표준 수소 압력 하에서 실온에서 45 분 동안 수소부가했다. 그 다음 촉매를 여과 제거하고 용매를 감압 하에서 제거했다. 디옥산으로부터 동결건조한 후, 19.7 mg (85%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5014] HPLC (방법 12): R_t = 1.8 분;

[5015] LC-MS (방법 1): R_t = 0.83 분; MS (ESIpos): m/z = 974 $(M+H)^+$.

[5016] **중간체 169**

[5017] N-{2-[2-(2-{3-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-3-옥소프로폭시}에톡시)에톡시]에틸}-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-아미노-3-(1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5018]

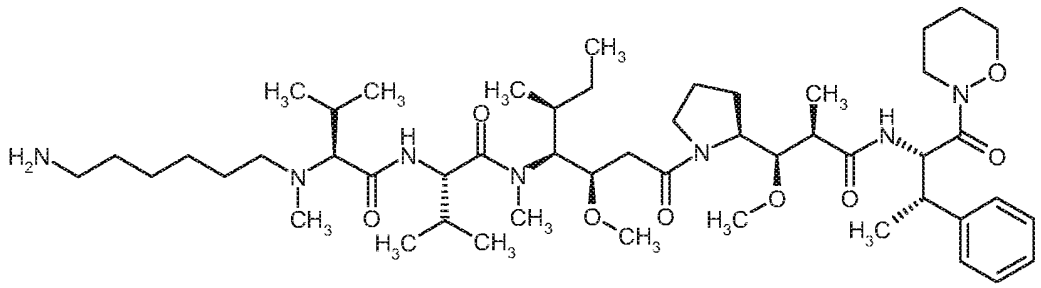
[5019] 10 mg (10 μmol)의 중간체 168을 3 ml의 DMF에서 용해시키고 3.5 mg (30 mmol)의 1-하이드록시피롤리딘-2,5-디온 및 그 다음 2.4 mg (10 μmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드 및 5 μl의 N,N-디이소프로필에틸아민과 혼합했다. 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 8 mg (0.02 mmol)의 HATU를 부가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 다시 한번 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 디옥산으로부터 동결건조한 후, 8.6 mg (64%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5020] HPLC (방법 12): Rt = 1.9 분;

[5021] LC-MS (방법 11): Rt = 0.81 분; MS (ESIpos): m/z = 1071 (M+H)+.

[5022] **중간체 170**

[5023] N-(6-아미노헥실)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2S,3S)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐부탄-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5024]

[5025] 이 화합물을 26 mg (0.028 mmol)의 중간체 15로부터 진행하여 중간체 101과 유사하게 2 단계에 걸쳐 제조했다.

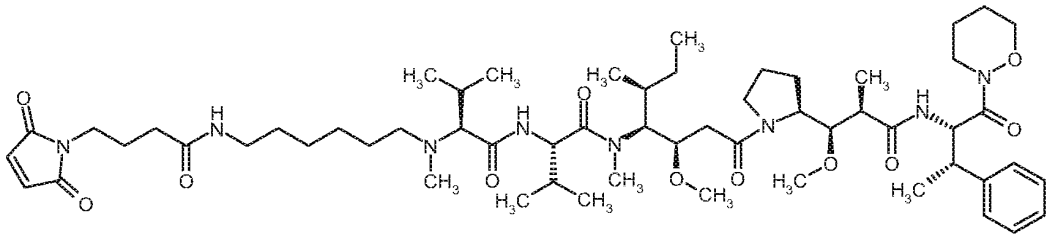
[5026] 수율: 16.7 mg (2 단계에 걸쳐 이론의 63%)

[5027] HPLC (방법 12): R_t = 1.9 분;

[5028] LC-MS (방법 1): R_t = 0.81 분; MS (ESIpos): m/z = 914 $(M+H)^+$.

[5029] **중간체 171**

[5030] N-(6-{[4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)부타노일]아미노}헥실)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2S,3S)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐부탄-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5031]

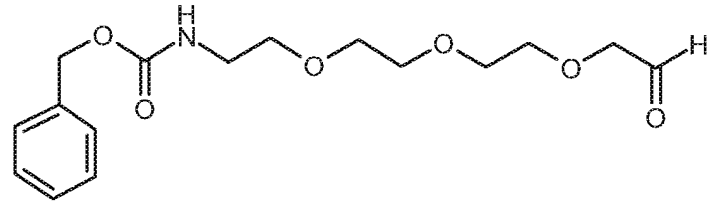
[5032] 중간체 170로부터 형성된 6.7 mg (7.3 μmol)의 화합물 및 3 mg (14.7 μmol)의 상업적으로 이용가능한 4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)부탄산을 2 ml의 DMF에서 취하고 5.6 mg (14.7 μmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 및 2 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민과 혼합했다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 상응하는 분획을 조합하고, 용매를 감압 하에서 제거하고 그 다음 잔여물을 디옥산으로 동결건조했다. 따라서, 4.5 mg (56%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5033] HPLC (방법 12): R_t = 2.0 분;

[5034] LC-MS (방법 1): R_t = 1.12 분; MS (ESIpos): m/z = 1079 $(M+H)^+$.

[5035] **중간체 172**

[5036] 벤질 2-{2-[2-(2-옥소에톡시)에톡시]에톡시}에틸 카바메이트



[5037]

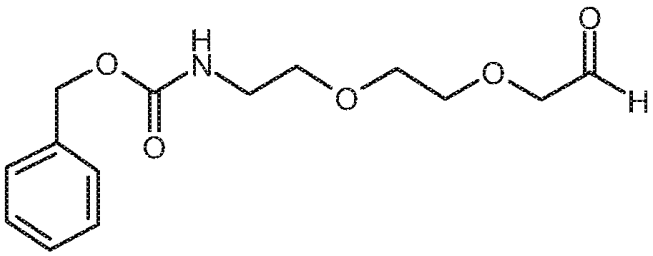
[5038] 표제 화합물을, 먼저 Z 보호 그룹을 도입하고 그 다음 황 트리옥사이드-피리딘 복합물에 의한 산화로 표준 조건 하에서 상업적으로 이용가능한 2-{2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]에톡시}에탄올로부터 제조했다.

[5039] HPLC (방법 12): R_t = 1.4 분;

[5040] LC-MS (방법 11): R_t = 0.65 분; MS (ESIpos): m/z = 326 $(M+H)^+$.

[5041] **중간체 173**

[5042] 벤질 {2-[2-(2-옥소에톡시)에톡시]에틸 카바메이트

[5043] 

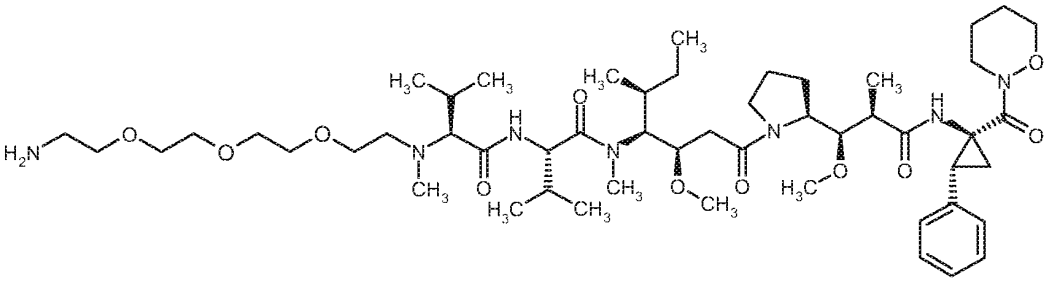
[5044] 표제 화합물을, 먼저 Z 보호 그룹을 도입하고 그 다음 황 트리옥사이드-피리딘 복합물에 의한 산화로 표준 조건 하에서 상업적으로 이용가능한 2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]에탄올로부터 중간체 172와 유사하게 제조했다.

[5045] HPLC (방법 12): R_t = 1.3 분;

[5046] LC-MS (방법 11): R_t = 0.68 분; MS (ESIpos): m/z = 282 $(M+H)^+$.

[5047] **중간체 174**

[5048] N-(2-{2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]에톡시}에틸)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1S,2R)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐 사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드

[5049] 

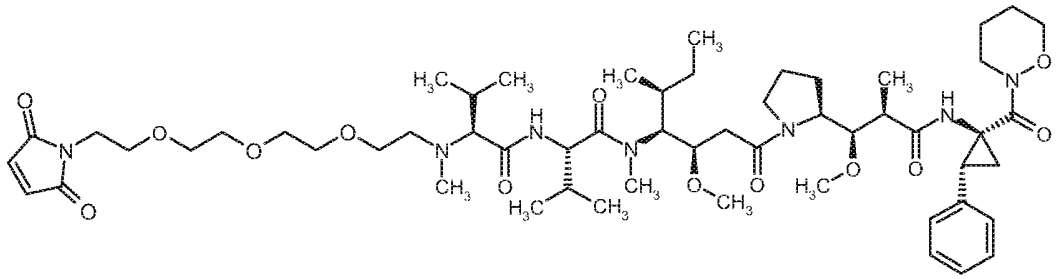
[5050] 47 mg (0.05 mmol)의 중간체 16을 중간체 167의 제조와 유사하게 보란-피리딘 복합물의 존재에서 벤질 2-{2-[2-(2-옥소에톡시)에톡시]에톡시}에틸 카바메이트에 의해 환원적으로 아민화했다. 차후에, Z 보호 그룹을 촉매로서 5% 목탄상 팔라듐으로 및 용매로서 메탄올 중 수소첨가분해 수단으로 제거하고, 38 mg (2 단계에 걸쳐 이론의 66%)의 표제 화합물을 제조했다.

[5051] HPLC (방법 5): R_t = 1.7 분;

[5052] LC-MS (방법 1): R_t = 0.8 분; MS (ESIpos): m/z = 988 $(M+H)^+$.

[5053] **중간체 175**

[5054] N-[2-(2-{2-[2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)에톡시]에톡시}에톡시)에틸]-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1S,2R)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐 사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5055]

[5056] 제조는 34 mg (0.03 mmol)의 중간체 174로부터 진행하여 중간제 166과 유사하게 영향을 받았다.

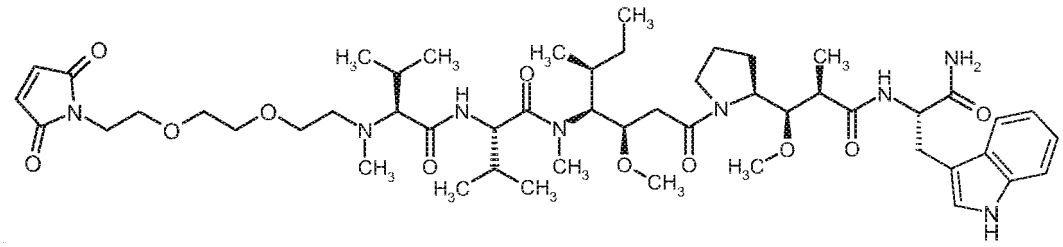
[5057] 수율: 8.3 mg (23%, 이론적)

[5058] HPLC (방법 5): R_t = 1.9 분;

[5059] LC-MS (방법 1): R_t = 0.97 분; MS (ESIpos): m/z = 1068 $(M+H)^+$.

[5060] **중간체 176**

[5061] N-(2-{2-[2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)에톡시]에톡시}에틸)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-아미노-3-(1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5062]

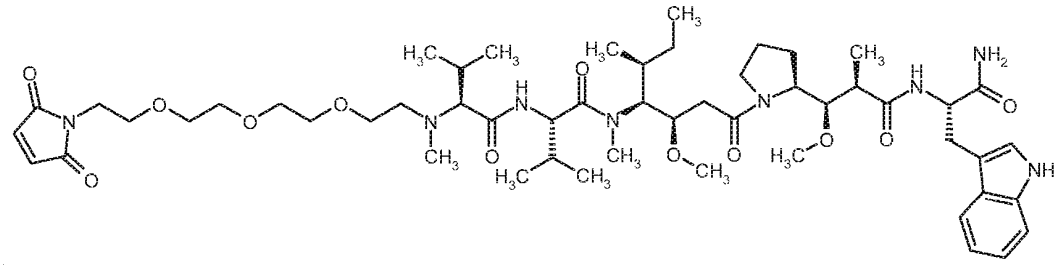
[5063] 제조는 중간체 173에 의한 중간체 16의 환원 아미노화로 시작하고, 말레이마이드의 차후의 탈보호 및 형성으로 중간체 174 및 175와 유사하게 영향을 받았다.

[5064] HPLC (방법 12): R_t = 1.8 분;

[5065] LC-MS (방법 11): R_t = 0.8 분; MS (ESIpos): m/z = 981 $(M+H)^+$.

[5066] **중간체 177**

[5067] N-[2-(2-{2-[2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)에톡시]에톡시}에톡시)에틸]-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-아미노-3-(1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5068]

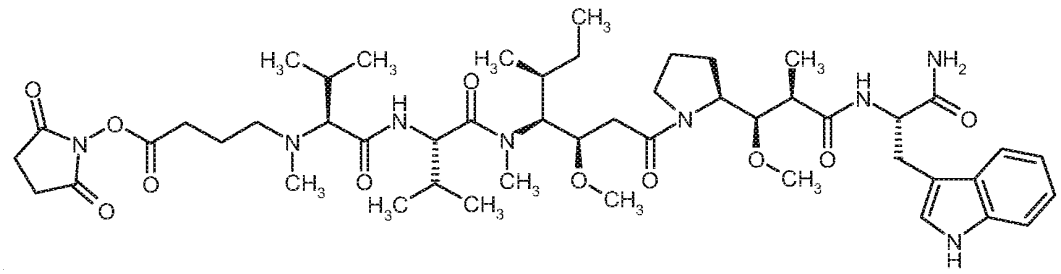
[5069] 제조는 중간체 172에 의한 중간체 16의 환원 아미노화로 시작하고, 말레이마이드의 차후의 탈보호 및 형성으로 중간체 174 및 175와 유사하게 영향을 받았다

[5070] HPLC (방법 12): R_t = 1.9 분;

[5071] LC-MS (방법 1): R_t = 0.86 분; MS (ESIpos): m/z = 1025 $(M+H)^+$.

[5072] **중간체 178**

[5073] N-{4-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-4-옥소부틸}-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-아미노-3-(1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



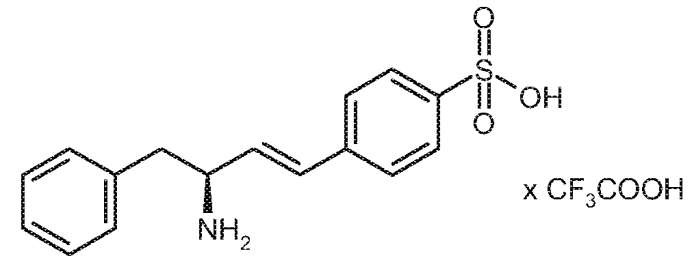
[5074]

[5075] 제조는 6 mg의 중간체 82로부터 진행하여 중간체 162와 유사하게 영향을 받았다.

[5076] LC-MS (방법 1): R_t = 0.82 분; MS (ESIpos): m/z = 953 $(M+H)^+$.

[5077] **중간체 179**

[5078] 4-[(1E,3S)-3-아미노-4-페닐부트-1-엔-1-일]벤젠설폰산 트리플루오로아세테이트



[5079]

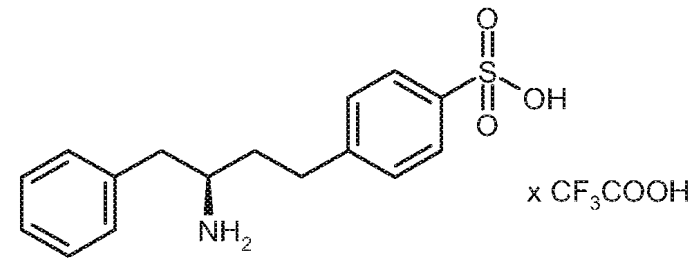
[5080] 7.5 ml의 DMF 중 13.6 mg (0.06 mmol)의 팔라듐(II) 아세테이트, 469 mg (1.46 mmol)의 칼륨 4-아이오도벤젠설포네이트, 300 mg (1.21 mmol)의 (S)-tert-부틸 1-페닐부트-3-엔-2-일 카바메이트, 16.5 mg (0.12 mmol)의 페닐우레아 및 167.6 mg (1.21 mmol)의 칼륨 카보네이트의 혼합물을 160 ℃로 마이크로웨이브에서 15 분 동안 가열했다. 조 생성물을 차후에 분취 HPLC로 직접적으로 정제했다. 이로써 31%의 Boc-보호된 화합물 및 69%의 유리 아민의 312 mg의 혼합물을 얻었다.

[5081] 이 혼합물을 차후에 30 ml의 디클로로메탄에서 취하고, 1 ml의 트리플루오로아세트산과 혼합하고 실온에서 20 시간 동안 교반했다. 감압 하에서 농축한 후, 잔여물을 디에틸 에테르와 함께 교반하고, 형성된 침전물을 흡입으로 여과 제거하고, 디에틸 에테르로 세정했다. 이로써 200 mg (62%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5082] LC-MS (방법 11): R_t = 0.44 분; MS (ESIpos): m/z = 304 $(M+H)^+$.

[5083] **중간체 180**

[5084] 4-[(3R)-3-아미노-4-페닐부틸]벤젠설폰산



[5085]

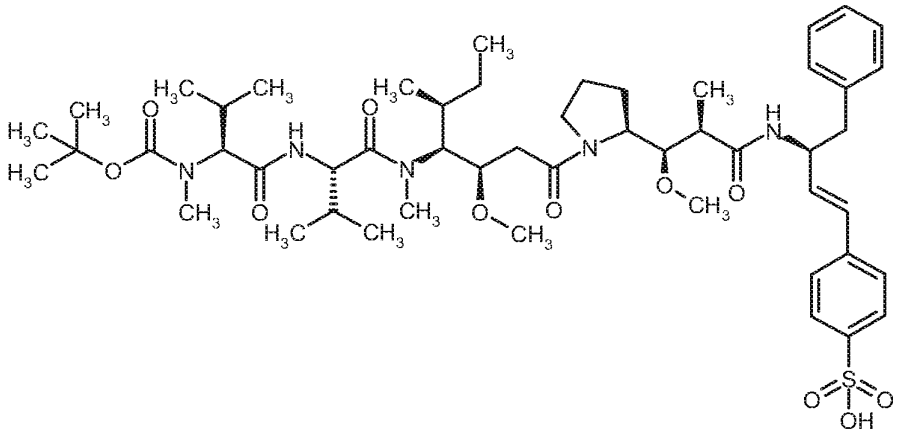
[5086] 100 mg (0.25 mmol)의 4-[(1E,3S)-3-아미노-4-페닐부트-1-엔-1-일]벤젠설폰산 트리플루오로아세테이트를 10 ml의 아세트산 및 몇 방울의 DMF 및 물에서 현탁하고, 70 mg (0.07 mmol)의 목탄상 팔라듐 (10%)과 혼합하고 수소 압력 2.2 bar에서 24시간 동안 수소부가했다. 용액을 여과하고, 여과물을 분취 HPLC로 정제했다.

[5087] 29 mg (76% 순도, 21%, 이론적)의 생성물을 수득했다.

[5088] LC-MS (방법 1): R_t = 0.46 분; MS (ESIpos): m/z = 306 $(M+H)^+$.

[5089] **중간체 181**

[5090] N-(tert-부톡시카보닐)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(2S,3E)-1-페닐-4-(4-설포페닐)부트-3-엔-2-일]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



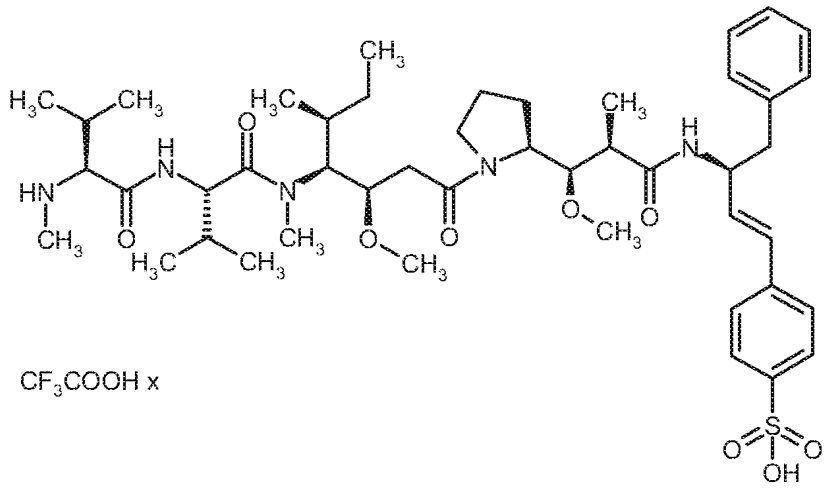
[5091]

[5092] 4 ml의 DMF 중 90 mg (0.13 mmol)의 N-(tert-부톡시카보닐)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드의 용액에 60 mg (0.16 mmol)의 HATU 및 69 µl의 (0.39 mmol) 휘니그 염기를 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 60 mg (0.15 mmol) 60.3 mg (0.13 mmol)의 4-[(1E,3S)-3-아미노-4-페닐부트-1-엔-1-일]벤젠설폰산 트리플루오로아세테이트와 혼합했다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 표제 화합물 및 이미 탈보호된 아민의 127 mg의 44:56 혼합물을 얻었다.

[5093] LC-MS (방법 1): 상기 탈보호된 화합물에 대한 R_t = 1.21 분; MS (ESIpos): m/z = 971 $(M+H)^+$; R_t = 0.84 분; MS (ESIpos): m/z = 871 $(M+H)^+$.

[5094] **중간체 182**

[5095] N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(2S,3E)-1-페닐-4-(4-설포페닐)부트-3-엔-2-일]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트



[5096]

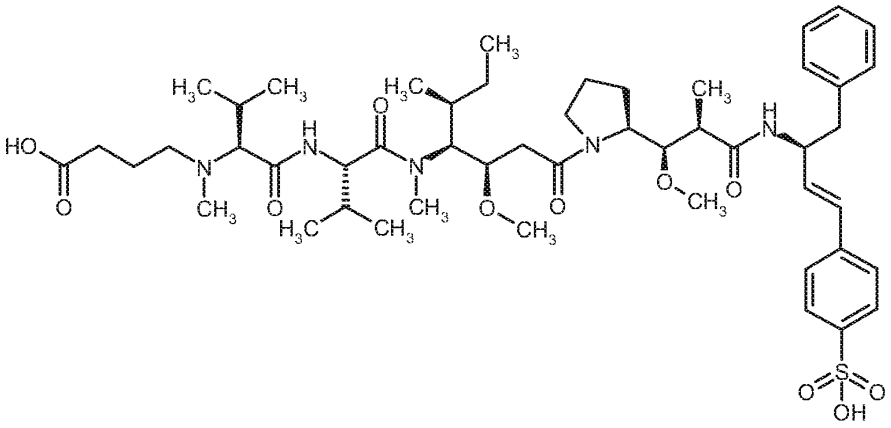
[5097] 90 mg의 중간체 180을 4.6 ml의 디클로로메탄에서 용해시키고, 0.92 ml의 트리플루오로아세트산을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 농축했다. 수득한 조 생성물을 분취 HPLC로 정제했다.

[5098] 91 mg (98%, 이론적)의 표적 화합물을 수득했다.

[5099] LC-MS (방법 1): R_t = 0.85 분; MS (ESIpos): m/z = 871 $(M+H)^+$

[5100] **중간체 183**

[5101] N-(3-카복시프로필)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(2S,3E)-1-페닐-4-(4-설포페닐)부트-3-엔-2-일]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5102]

[5103] 16.7 µl (0.03 mmol)의 15% 수성 석신알데하이드 용액을 943 µl의 메탄올에서 초기에 충전하고 17 mg (0.02 mmol)의 N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(2S,3E)-1-페닐-4-(4-설포페닐)부트-3-엔-2-일]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트 (중간체 181) 및 1.1 µl (0.02 mmol)의 아세트산과 혼합했다. 반응 혼합물을 5 분 동안 실온에서 교반하고 그 다음 2.9 µl (0.02 mmol)의 보란-피리딘 복합물을 부가했다. 1시간 후, 추가 2 당량의 각각의 석신알데하이드, 아세트산 및 보란-피리딘 복합물을 부가하고 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 분취 HPLC로 정제했다.

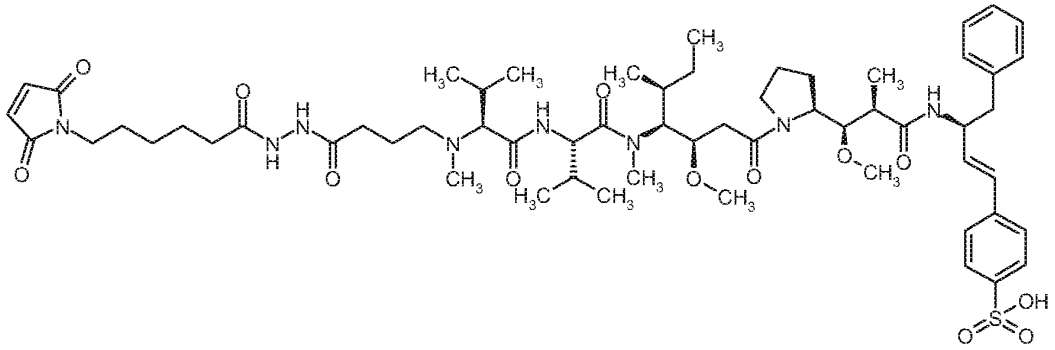
[5104] 이로써 20 mg (83% 순도, 80%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5105] LC-MS (방법 1): R_t = 0.87 분; MS (ESIpos): m/z = 957 $(M+H)^+$

[5106] **중간체 184**

[5107] N-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(2S,3E)-1-페닐-4-(4-설포페닐)부트-

3-엔-2-일]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5108]

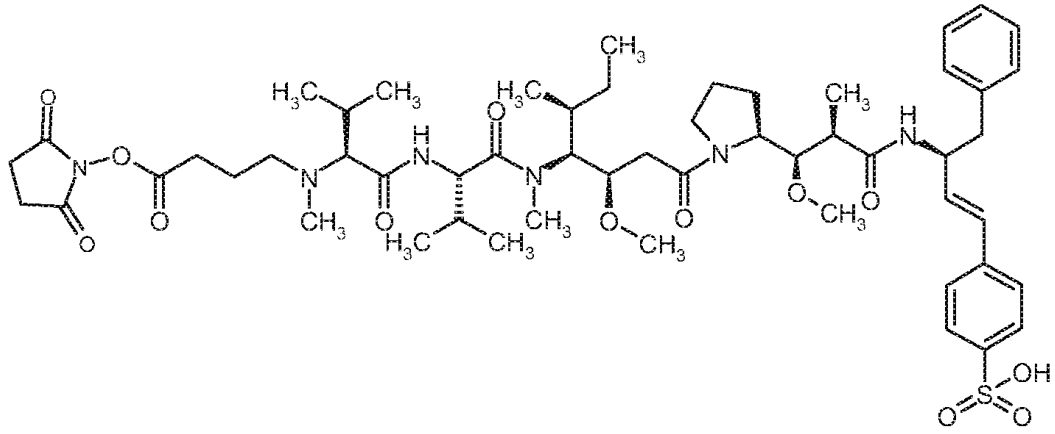
[5109] 8 mg (7.5 μmol)의 N-(3-카복시프로필)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(2S,3E)-1-페닐-4-(4-설포페닐)부트-3-엔-2-일]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드, 2.8 mg (8.2 μmol)의 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산하이드라자이드 트리플루오로아세테이트, 3.4 mg (9 μmol)의 HATU 및 3.9 μl의 휘니그 염기를 0.77 ml의 DMF에서 실온에서 20 시간 동안 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 분취 HPLC로 정제했다.

[5110] 3 mg (31%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5111] LC-MS (방법 1): R_t = 0.90 분; MS (ESIpos): m/z = 1164 $(M+H)^+$

[5112] **중간체 185**

[5113] N-{4-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-4-옥소부틸}-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(2S,3E)-1-페닐-4-(4-설포페닐)부트-3-엔-2-일]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



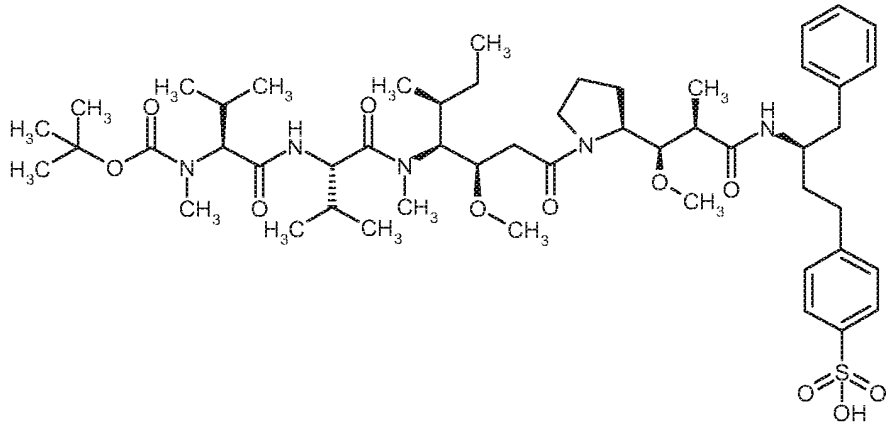
[5114]

[5115] 2 ml의 DMF 중 8 mg (7.5 μmol)의 N-(3-카복시프로필)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(2S,3E)-1-페닐-4-(4-설포페닐)부트-3-엔-2-일]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드의 용액에 8.6 mg (74.8 μmol)의 N-하이드록시석신이마이드, 8.5 mg (22.4 μmol)의 EDCI 및 0.1 mg (0.75 μmol)의 DMAP를 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반했다. 차후에, 1.3 μl (7.5 μmol)의 휘니그 염기를 부가하고 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 분취 HPLC로 정제했다. 2.6 mg (72% 순도, 21%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5116] LC-MS (방법 1): R_t = 0.89 분; MS (ESIpos): m/z = 1054 $(M+H)^+$

[5117] **중간체 186**

[5118] N-(tert-부톡시카보닐)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(2R)-1-페닐-4-(4-설포페닐)부탄-2-일]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



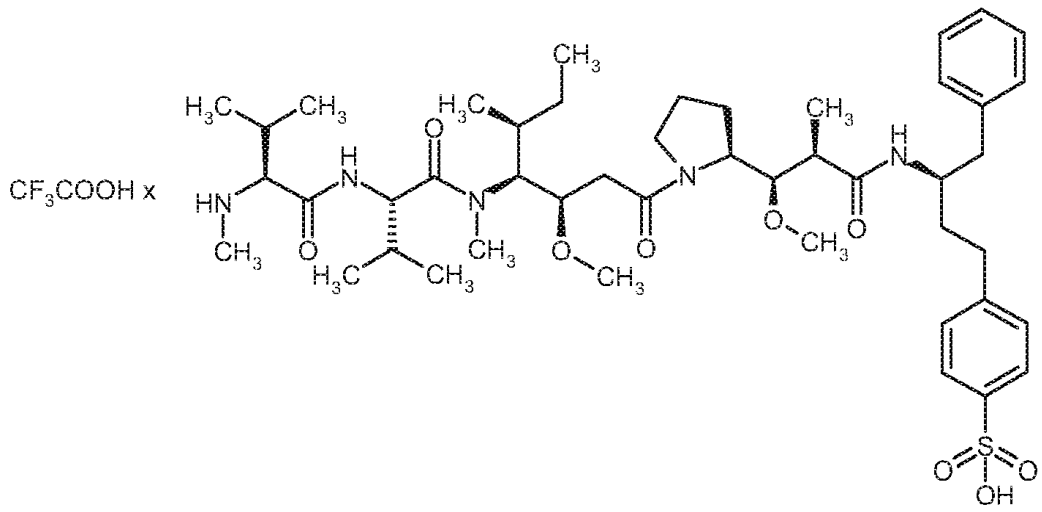
[5119]

[5120] 1.9 ml의 DMF 중 43 mg (0.06 mmol)의 N-(tert-부톡시카보닐)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드의 용액에 29 mg (0.07 mmol)의 HATU 및 33 µl (0.19 mmol)의 휘니그 염기를 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 29 mg (0.07 mmol)의 4-[(3R)-3-아미노-4-페닐부틸]벤젠설폰산 트리플루오로아세테이트와 혼합했다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 58 mg의 표제 화합물 및 이미 탈보호된 아민의 45:55 혼합물을 얻었다.

[5121] LC-MS (방법 1): R_t = 1.09 분; MS (ESIpos): m/z = 973 $(M+H)^+$; R_t = 0.87 분; MS (ESIpos): 상기 탈보호된 화합물에 대한 m/z = 873 $(M+H)^+$.

[5122] **중간체 187**

[5123] N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(2R)-1-페닐-4-(4-설포페닐)부탄-2-일]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트



[5124]

[5125] 58 mg의 중간체 186을 4.1 ml의 디클로로메탄에서 용해시키고, 0.41 ml의 트리플루오로아세트산을 부가하고 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 감압 하에서 농축 후, 조 생성물을 분취 HPLC로 정제했다.

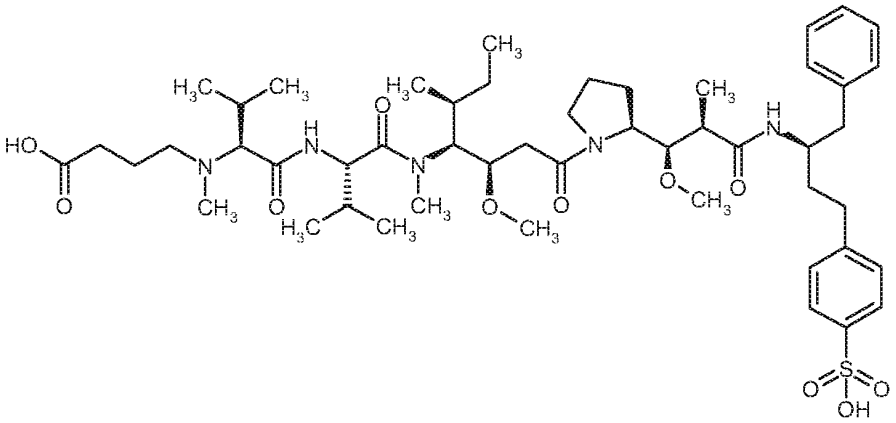
[5126] 50 mg (90% 순도, 85%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5127] LC-MS (방법 1): R_t = 0.87 분; MS (ESIpos): m/z = 873 $(M+H)^+$

[5128] **중간체 188**

[5129] N-(3-카복시프로필)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(2R)-1-페닐-4-(4-설포페닐)부탄-2-일]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발

린아마이드



[5130]

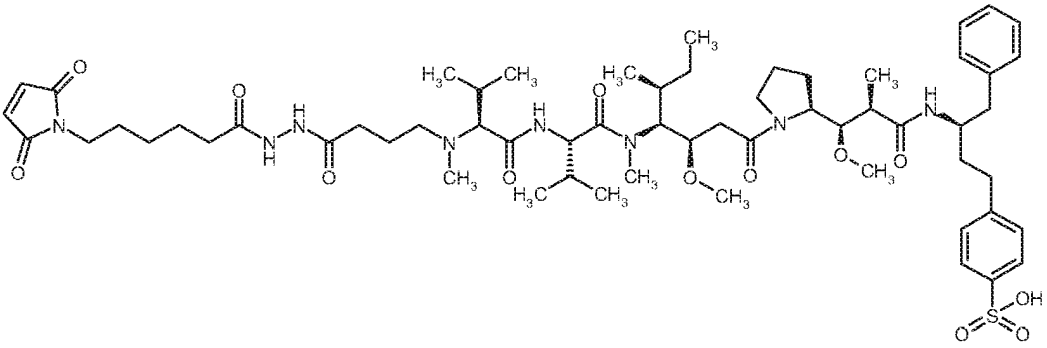
[5131] 171 μl (0.26 mmol)의 15% 수성 석신알데하이드 용액을 2.5 ml의 메탄올에서 초기에 충전하고 50 mg (0.05 mmol)의 N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(2R)-1-페닐-4-(4-설포페닐)부탄-2-일]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트 및 11.6 μl (0.2 mmol)의 아세트산과 혼합했다. 반응 혼합물을 5 분 동안 실온에서 교반하고 그 다음 30 μl (0.24 mmol)의 보란-피리딘 복합물을 부가했다. 24시간 동안 교반 후, 추가 동등물의 보란-피리딘 복합물을 부가하고 혼합물을 추가 2 시간 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 분취 HPLC로 정제했다.

[5132] 40 mg (90% 순도, 66%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5133] LC-MS (방법 1): R_t = 0.91 분; MS (ESIpos): m/z = 959 $(M+H)^+$

[5134] **중간체 189**

[5135] N-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(2R)-1-페닐-4-(4-설포페닐)부탄-2-일]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5136]

[5137] 10 mg (9.3 μmol)의 N-(3-카복시프로필)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(2R)-1-페닐-4-(4-설포페닐)부탄-2-일]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드, 3.5 mg (10.3 μmol)의 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산하이드라자이드 트리플루오로아세테이트, 4.3 mg (11.2 μmol)의 HATU 및 4.9 μl (28 μmol)의 휘니그 염기를 1 ml의 DMF에서 실온에서 20 시간 동안 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 분취 HPLC로 정제했다.

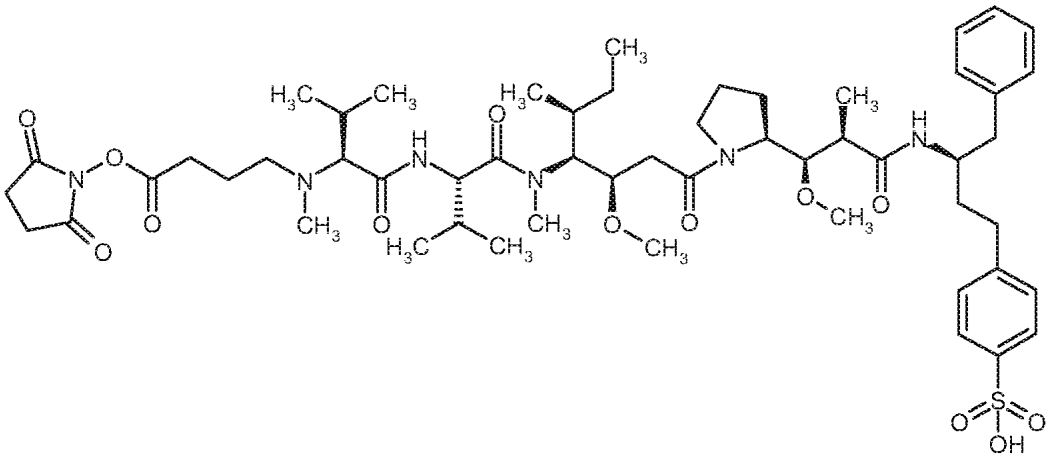
[5138] 4.2 mg (92% 순도, 33%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5139] LC-MS (방법 1): R_t = 0.91 분; MS (ESIpos): m/z = 1166 $(M+H)^+$

[5140] **중간체 190**

[5141] N-{4-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-4-옥소부틸}-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(2R)-1-페닐-4-(4-설포페닐)부탄-2-일]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-

5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5142]

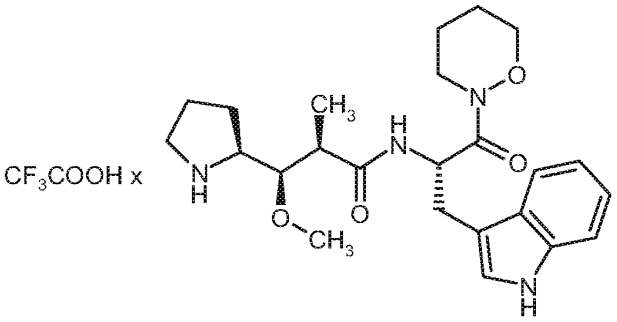
[5143] 2.5 ml의 DMF 중 10 mg (9.3 μmol)의 N-(3-카복시프로필)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(2R)-1-페닐-4-(4-설포페닐)부탄-2-일]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드의 용액에 10.7 mg (93 μmol)의 N-하이드록시석신이마이드, 10.6 mg (28 μmol)의 EDCI 및 0.12 mg (0.9 μmol)의 DMAP를 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하고 그 다음 분취 HPLC로 정제했다.

[5144] 3.8 mg (72% 순도, 25%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5145] LC-MS (방법 1): R_t = 0.90 분; MS (ESIpos): m/z = 1055 $(M+H)^+$

[5146] **중간체 191**

[5147] (2*R*,3*R*)-*N*-[(2*S*)-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]-3-메톡시-2-메틸-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로판아마이드 트리플루오로아세테이트



[5148]

[5149] 표제 화합물을 개시 화합물 1 및 (2*S*)-2-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)프로판-1-온 트리플루오로아세테이트 (중간체 99)로부터 2 단계에 걸쳐 중간체 7의 합성과 유사하게 제조했다.

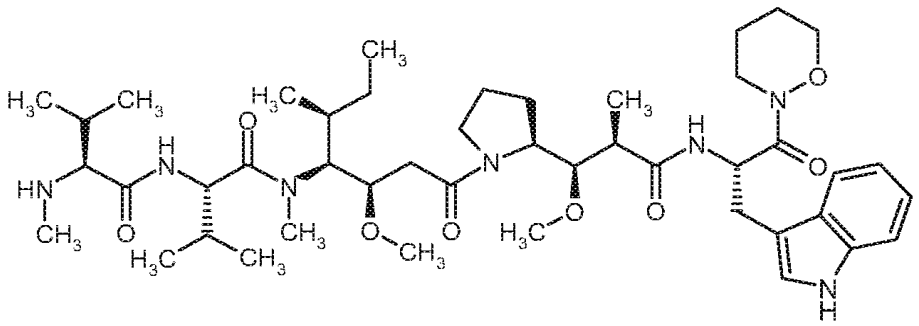
[5150] Yield 2 단계에 걸쳐: 62 mg (67%, 이론적)

[5151] HPLC (방법 6): R_t = 1.65 분;

[5152] LC-MS (방법 1): R_t = 0.7 분; MS (ESIpos): m/z = 443 $(M+H)^+$.

[5153] **중간체 192**

[5154] N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5155]

[5156] 1015 mg (1.59 mmol)의 *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(2*R*,3*S*,4*S*)-1-카복시-2-메톡시-4-메틸헥산-3-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 4)을 50 ml의 DMF에서 취하고, 654 mg (2.39 mmol)의 2-브로모-1-에틸피리디늄 테트라플루오로보레이트 (BEP) 및 2.8 ml의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민과 혼합하고, 실온에서 10분 동안 교반했다. 그 다음 1083 mg (1.75 mmol)의 (2*R*,3*R*)-*N*-[(2*S*)-3-(1*H*-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]-3-메톡시-2-메틸-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로판아마이드 트리플루오로아세테이트 (중간체 191)을 부가하고 그 다음 혼합물을 초음파 배쓰에서 실온에서 30분 동안 처리했다. 그 다음 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔여물을 300 ml의 에틸 아세테이트에서 처리했다. 유기 상을 연속적으로 5% 수성 시트르산 용액 및 5% 수성 나트륨 수소카보네이트 용액으로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 이렇게 수득한 조 생성물 (1684 mg)을, 추가 정제없이, 20 ml의 아세토니트릴에서 취하고, 2 ml의 피페리딘을 부가하고 그 다음 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반했다. 그 다음 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔여물을 디에틸 에테르와 혼합했다. 용매를 다시 증바로 농축하고 잔여물을 실리카겔상 플래시 크로마토그래피로 정제했다 (용출물: 15:1:0.1 → 15:2:0.2 디클로로메탄/메탄올/17% 암모니아수 용액). 상응하는 분획을 조합하고, 용매를 감압 하에서 제거하고 잔여물을 아세토니트릴/물로부터 동결건조시켰다. 따라서, 895 mg (67%, 2 단계로)의 표제 화합물을 수득했다.

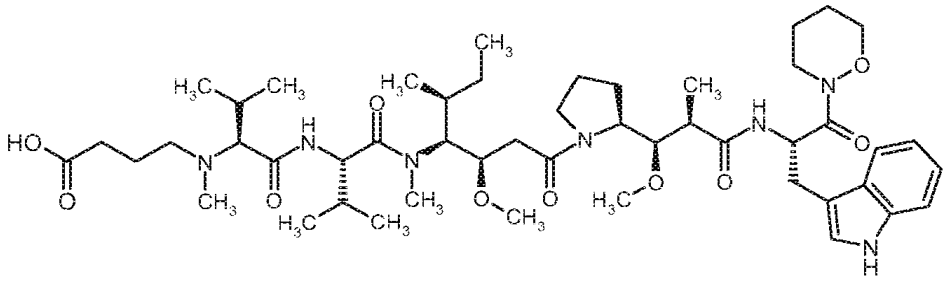
[5157] HPLC (방법 12): R_t = 1.8 분;

[5158] LC-MS (방법 1): R_t = 0.84 분; MS (ESIpos): m/z = 840 $(M+H)^+$.

[5159] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.8 (d, 1H), 8.3 및 8.05 (2d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.15 및 7.08 (2s, 1H) 7.05-6.9 (m, 2H), 5.12 및 4.95 (2m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.1-3.8 (m, 4H), 3.75 (d, 1H), 3.23, 3.18, 3.17, 3.12, 2.95 및 2.88 (6s, 9H), 3.1-3.0 및 2.85 (2m, 2H), 2.65 (d, 1H), 2.4-2.2 (m, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.95 (br. m, 2H), 1.85-0.8 (br. m, 11H), 1.08 및 1.04 (2d, 3H), 0.9-0.75 (m, 15H), 0.75-0.65 (dd, 3H) [H_2O 피크 하에서 숨겨진 추가 신호].

[5160] **중간체 193**

[5161] N-(3-카복시프로필)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5162]

[5163] 50 mg (0.052 mmol)의 N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 (중간체 192) 및 204 µl의 4-옥소부탄산의 15% 수용액을 2 ml의 메탄올에서 조합시키고 23.4 mg (0.252 mmol)의 보란-피리딘 복합물 및 6 µl의 아세트산과 혼합했다. 반응 혼

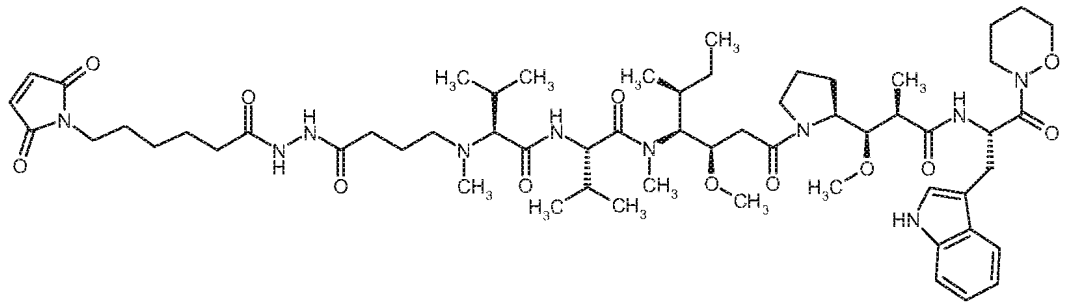
합물을 실온에서 밤새 교반했다. 그 다음 이것을 감압 하에서 농축하고, 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 상응하는 분획의 농축 후, 38 mg (78%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5164] HPLC (방법 5): R_t = 1.7 분;

[5165] LC-MS (방법 9): R_t = 4.7 분; MS (ESIpos): m/z = 926 $(M+H)^+$.

[5166] **중간체 194**

[5167] N-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5168]

[5169] 이 화합물을 10 mg (11 μmol)의 N-(3-카복시프로필)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 및 상업적으로 이용가능한 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산하이드라자이드로부터 중간체 157에 기재된 합성과 유사하게 제조했다.

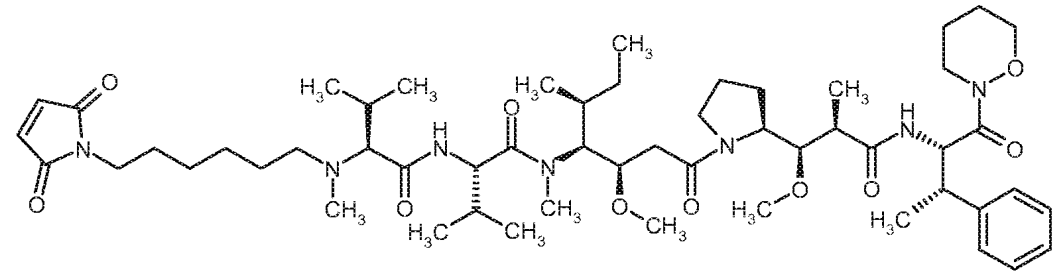
[5170] 수율: 4.4 mg (35%, 이론적)

[5171] HPLC (방법 5): R_t = 1.8 분;

[5172] LC-MS (방법 1): R_t = 0.90 분; MS (ESIpos): m/z = 1133 $(M+H)^+$.

[5173] **중간체 195**

[5174] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥실]-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2S,3S)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐부탄-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5175]

[5176] 이 화합물을 9 mg (0.010 mmol)의 중간체 170로부터 진행하여 중간체 166과 유사하게 제조했다.

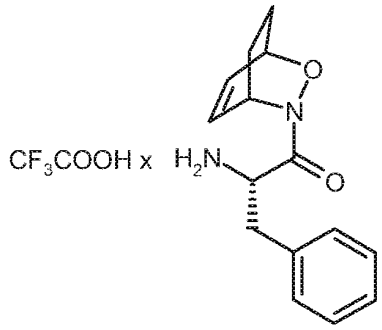
[5177] 수율: 1.1 mg (10%, 이론적)

[5178] HPLC (방법 12): R_t = 2.0 분;

[5179] LC-MS (방법 1): R_t = 0.99 분; MS (ESIpos): m/z = 994 $(M+H)^+$.

[5180] **중간체 196**

[5181] (2*S*)-2-아미노-1-(2-옥사-3-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-5-엔-3-일)-3-페닐프로판-1-온 트리플루오로아세테이트



[5182]

[5183] 41 mg (0.37 mmol)의 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-L-페닐알라니네이트를 10 ml의 DMF에서 취하고 149 mg (0.41 mmol)의 2-옥사-3-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-5-엔 (개시 화합물 6) 및 72 μl (0.41 mmol)의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민과 혼합했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔여물을 에틸 아세테이트에서 취하고 5% 수성 시트르산 용액 그 다음 5% 수성 나트륨 수소카보네이트 용액과 함께 흔들어서 추출하고. 유기 상을 농축하고 잔여물을 용출물로서 10:1 톨루엔/에탄올을 갖는 실리카겔상 플래시 크로마토그래피로 정제했다. 상응하는 분획을 조합하고, 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔여물을 고진공 하에서 건조한 후, 69 mg (47%, 이론적)의 Boc-보호된 중간체 *tert*-부틸 (2*S*)-1-(2-옥사-3-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-5-엔-3-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일 카바메이트를 부분입체이성질체 혼합물로서 따라서 수득했다.

[5184] LC-MS (방법 1): R_t = 1.1 분; MS (ESIpos): m/z = 359 $(M+H)^+$.

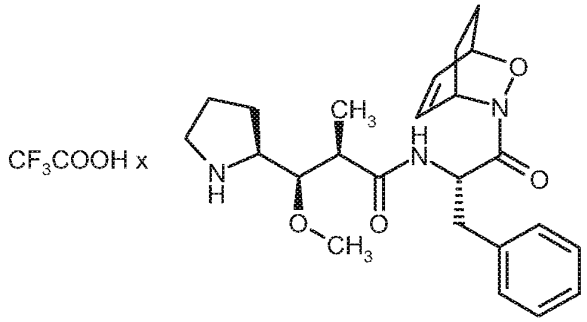
[5185] 64 mg (0.18 mmol)의 이러한 중간체를 10 ml의 디클로로메탄에서 취하고, 1 ml의 트리플루오로아세트산을 부가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 그 다음 이것을 감압 하에서 농축하고 물/디옥산로부터 잔류 잔여물을 동결건조했다. 이런 식으로, 66 mg (quant.)의 표제 화합물을 폼으로서 수득했다.

[5186] HPLC (방법 6): R_t = 1.45 분;

[5187] LC-MS (방법 3): R_t = 1.12 분; MS (ESIpos): m/z = 259 $(M+H)^+$.

[5188] **중간체 197**

[5189] (2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-*N*-[(2*S*)-1-(2-옥사-3-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-5-엔-3-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로판아마이드 트리플루오로아세테이트



[5190]

[5191] 먼저, (2*R*,3*R*)-3-[(2*S*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일]-3-메톡시-2-메틸프로판산 (개시 화합물 1)을 에틸 아세테이트에서 취해고 5% 수성 칼륨 수소설페이트 용액과 함께 추출성 흔들기로 83 mg (0.18 mmol)의 그의 디사이클로헥실아민 염으로부터 방출했다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔여물을 10 ml의 DMF에서 취하고 연속적으로 66 mg (0.18 mmol)의 (2*S*)-2-아미노-1-(2-옥사-3-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-5-엔-3-일)-3-페닐프로판-1-온 트리플루오로아세테이트 (중간체 196), 101 mg (0.266 mmol)의 *O*-

(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*',*N*'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 및 93 µl (0.53 mmol)의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민과 혼합했다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 농축하고 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 52 mg (56%, 이론적)의 Boc-보호된 중간체 *tert*-부틸 (2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(2-옥사-3-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-5-엔-3-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-카복실레이트를 얻었다.

[5192] HPLC (방법 6): R_t = 2.13 분;

[5193] LC-MS (방법 1): R_t = 1.13 분; MS (ESIpos): m/z = 528 $(M+H)^+$.

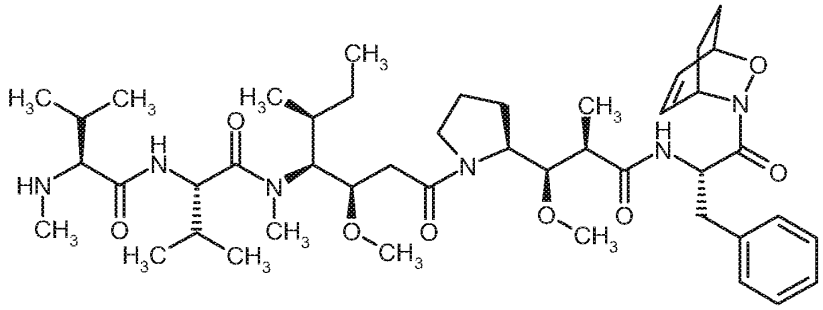
[5194] 52 mg (0.1 mmol)의 이러한 중간체를 10 ml의 디클로로메탄에서 취하고, 1 ml의 트리플루오로아세트산을 부가하고, 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반했다. 그 다음 이것을 감압 하에서 농축하고 잔여 잔류물을 20 ml의 디에틸 에테르와 함께 교반했다. 10분 후, 혼합물을 여과하고, 필터 잔여물을 고진공 하에서 건조했다. 이런 식으로, 39 mg (72%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5195] HPLC (방법 6): R_t = 1.62 분;

[5196] LC-MS (방법 1): R_t = 0.68 분; MS (ESIpos): m/z = 428 $(M+H)^+$.

[5197] **중간체 198**

[5198] *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(2-옥사-3-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-5-엔-3-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트



[5199] x CF_3COOH

[5200] 44.5 mg (0.071 mmol)의 *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(2*R*,3*S*,4*S*)-1-카복시-2-메톡시-4-메틸헥산-3-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 4)을 10 ml의 DMF에서 취하고 연속적으로 38.6 mg (0.071 mmol)의 (2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-*N*-[(2*S*)-1-(2-옥사-3-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-5-엔-3-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로판아마이드 트리플루오로아세테이트 (중간체 197), 32.5 mg (0.086 mmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*',*N*'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 및 41 µl (0.235 mmol)의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민과 혼합했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔여물을 에틸 아세테이트에서 취했다. 유기 상을 연속적으로 5% 수성 시트르산 용액 및 5% 수성 나트륨 수소카보네이트 용액과 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 이로써 73 mg (98%, 이론적)의 Fmoc-보호된 중간체 *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*)-1-(2-옥사-3-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-5-엔-3-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 수득했다.

[5201] HPLC (방법 6): R_t = 2.78 분;

[5202] LC-MS (방법 3): R_t = 2.96 분; MS (ESIpos): m/z = 1047 $(M+H)^+$.

[5203] 73 mg (0.071 mmol)의 이러한 중간체를 5 ml의 DMF에서 용해시켰다. 0.5 ml의 피페리딘이 부가된 후, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반했다. 그 다음 이것을 감압 하에서 농축하고, 잔여물을 디에틸 에테르로 반복적으

로 소화시켰다. 디에틸 에테르가 데칸트된 후, 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다 (용출물: 아세토니트릴 / 0.1% aq. TFA). 16 mg (26%, 이론적)의 표제 화합물을 폼으로서 수득했다.

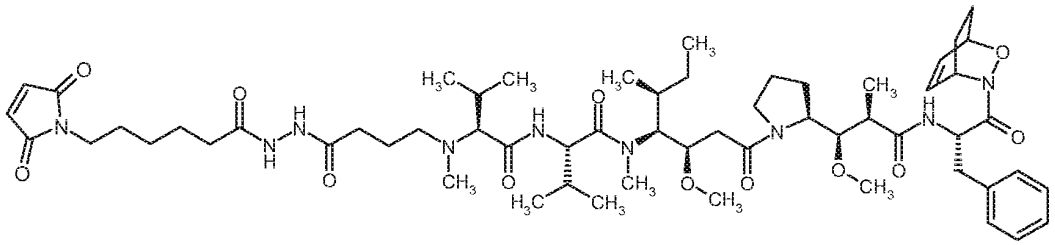
[5204] HPLC (방법 6): R_t = 1.94 분;

[5205] LC-MS (방법 3): R_t = 1.71 분; MS (ESIpos): m/z = 825 $(M+H)^+$

[5206] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.9-8.6 (m, 3H), 8.4, 8.3, 8.1 및 8.0 (4d, 1H), 7.3-7.1 (m, 5H), 6.7-6.5 (m, 2H), 5.2-4.8 (m, 3H), 4.75-4.55 (m, 3H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.7-3.4 (m, 4H), 3.22, 3.17, 3.15, 3.05, 3.02 및 2.95 (6s, 9H), 3.0 및 2.7 (2 br. m, 2H), 2.46 (m, 3H), 2.4-1.2 (br. m, 13H), 1.1-0.85 (m, 18H), 0.75 (m, 3H) [H_2O 피크 하에서 숨겨진 추가 신호].

[5207] **중간체 199**

[5208] N-(4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2S)-1-(2-옥사-3-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-5-엔-3-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5209]

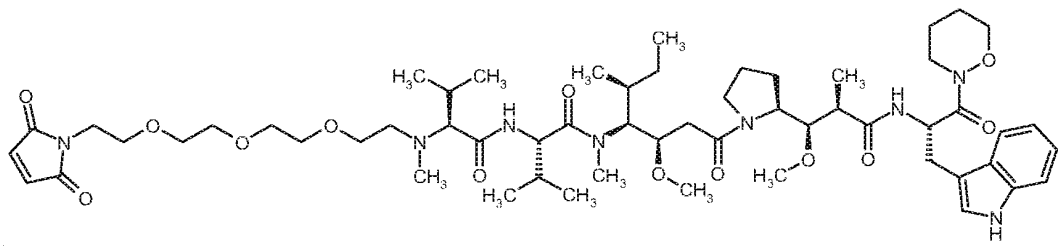
[5210] 표제 화합물을 23 mg (24 μmol)의 N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2S)-1-(2-옥사-3-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-5-엔-3-일)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트 (중간체 198)로부터 진행하여 중간체 193 및 194와 유사하게 제조했다.

[5211] HPLC (방법 12): Rt = 1.9 분;

[5212] LC-MS (방법 2): Rt = 2.1 분; MS (ESIpos): m/z = 1118 (M+H)+.

[5213] **중간체 200**

[5214] N-[2-(2-{2-[2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)에톡시]에톡시}에톡시)에틸]-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5215]

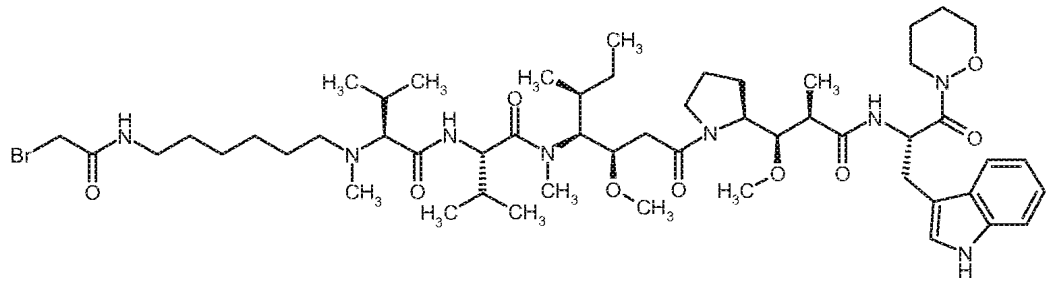
[5216] 제조는 중간체 174 및 175과 유사하게, 중간체 172에 의한 중간체 192의 환원 알킬화로 개시하여 영향을 받고, 말레이마이드가 차후에 탈보호 및 형성된다.

[5217] HPLC (방법 12): Rt = 1.9 분;

[5218] LC-MS (방법 1): Rt = 0.86 분; MS (ESIpos): m/z = 1025 (M+H)+.

[5219] **중간체 201**

[5220] N-{6-[(브로모아세틸)아미노]헥실}-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5221]

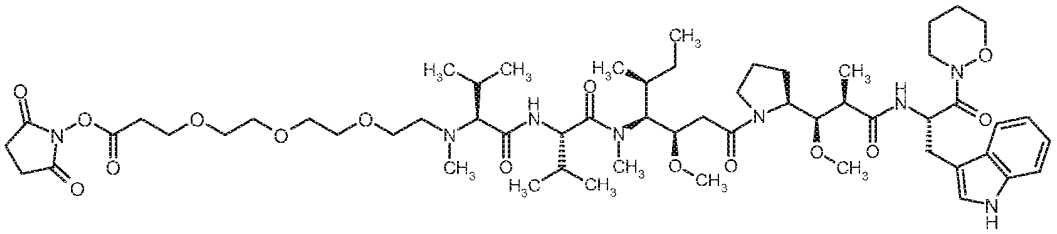
[5222] 22 mg (0.023 mmol)의 N-(6-아미노헥실)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 (중간체 101)을 9.5 ml의 THF에서 용해시키고 0 ℃에서 4.2 μl의 트리에틸아민과 혼합했다. THF 중 브로모아세틸 클로라이드의 용액을 적가하고 반응 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 따라서, 6.9 mg (26%, 이론적)의 표제 화합물을 폼으로서 수득했다.

[5223] HPLC (방법 5): R_t = 1.8 분;

[5224] LC-MS (방법 11): R_t = 0.9 분; MS (ESIpos): m/z = 1059 및 1061 $(M+H)^+$.

[5225] **중간체 202**

[5226] N-{2-[2-(2-{3-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-3-옥소프로폭시}에톡시)에톡시]에틸}-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5227]

[5228] 제조는 먼저 중간체 168과 유사하게, 중간체 167에 의한 중간체 192의 환원 알킬화 및 N-(2-{2-[2-(2-카복시에톡시)에톡시]에톡시}에틸)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드의 벤질 에스테르의 차후의 수소첨가분해 절단로 개시하여 영향을 받았다.

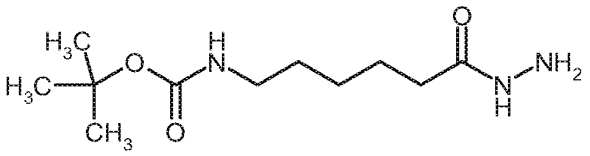
[5229] 13 mg (10 μmol)의 이러한 중간체를 5 ml의 DMF에서 용해시키고 2.1 mg (20 mmol)의 1-하이드록시피롤리딘-2,5-디온, 6.5 μl의 *N,N*-디이소프로필에틸아민 및 7.1 mg (0.02 mmol)의 HATU와 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 아세토니트릴/물로부터 동결건조한 후, 9.2 mg (62%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5230] HPLC (방법 12): R_t = 2.0 분;

[5231] LC-MS (방법 2): R_t = 2.1 분; MS (ESIpos): m/z = 1141 $(M+H)^+$.

[5232] **중간체 203**

[5233] *tert*-부틸 6-히드라지노-6-옥소헥실 카바메이트



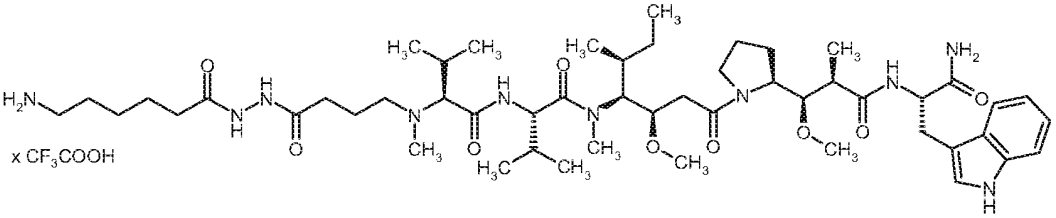
[5234]

[5235] 이 화합물을, 표준 펩타이드 화학 방법으로, EDCI 및 HOBT의 존재에서 6-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]헥산산과 벤질 하이드라진카복실레이트와의 커플링으로, 및 벤질옥시카보닐 보호 그룹의 차후의 수소첨가분해 절단으로 제조했다.

[5236] LC-MS (방법 11): R_t = 0.59 분; MS (ESIpos): m/z = 246 $(M+H)^+$.

[5237] **중간체 204**

[5238] N-{4-[2-(6-아미노헥사노일)히드라지노]-4-옥소부틸}-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-아미노-3-(1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트



[5239]

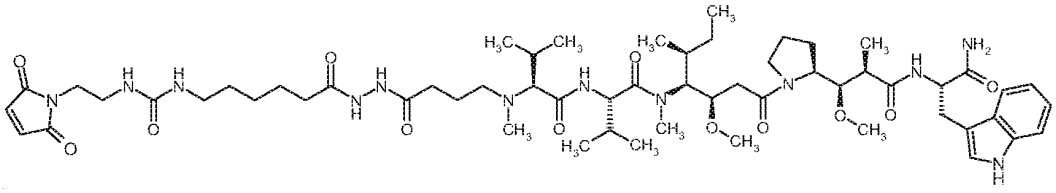
[5240] 146 mg (50 μmol)의 (N-(3-카복시프로필)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-아미노-3-(1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드를 5 ml의 DMF에서 용해시키고 그 다음 30.6 mg (80 μmol)의 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 19 μl의 N,N-디이소프로필에틸아민 및 22.4 mg (60 μmol)의 *tert*-부틸 6-히드라지노-6-옥소헥실 카바메이트와 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반했다. 그 다음 이것을 고진공 하에서 농축하고 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 따라서, 43 mg (68%, 이론적)의 보호된 중간체를 수득하고, 그 다음 이것을 10 ml의 디클로로메탄에서 취하고 1 ml의 트리플루오로아세트산으로 탈보호했다. 반응 혼합물을 농축하고 잔여물을 디클로로메탄과 함께 교반하고, 용매를 감압 하에서 다시 제거했다. 따라서, 45 mg (이론의 68%, 2 단계에 걸쳐)의 표제 화합물을 수득했다.

[5241] HPLC (방법 12): R_t = 1.6 분;

[5242] LC-MS (방법 11): R_t = 0.66 분; MS (ESIpos): m/z = 983 $(M+H)^+$.

[5243] **중간체 205**

[5244] N-(4-{2-[6-({[2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)에틸]카바모일}아미노)헥사노일] 히드라지노}-4-옥소부틸)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-아미노-3-(1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5245]

[5246] 이 화합물을 중간체 50 및 204로부터 진행하여 중간체 114와 유사하게 제조했다.

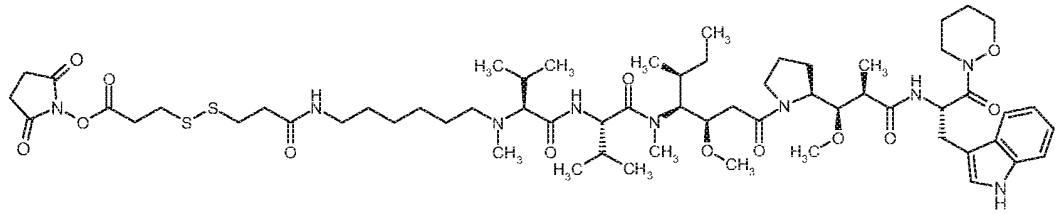
[5247] 수율: 4 mg (78%, 이론적)

[5248] HPLC (방법 12): R_t = 1.7 분;

[5249] LC-MS (방법 11): R_t = 0.73 분; MS (ESIpos): m/z = 1149 $(M+H)^+$.

[5250] **중간체 206**

[5251] N-(6-{[3-({3-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-3-옥소프로필}디설파닐)프로파노일]아미노}헥실)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5252]

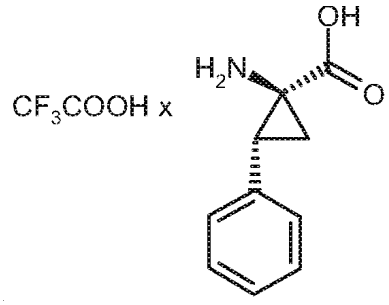
[5253] 8 mg (10 μmol)의 중간체 101을 2 ml의 DMF에서 용해시키고 8.6 mg (20 μmol)의 1,1'-{디설판디일비스[(1-옥소프로판-3,1-디일)옥시]}디피롤리딘-2,5-디온 및 3.7 μl의 *N,N*-디이소프로필에틸아민과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 용매를 감압 하에서 증발 제거하고 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 7.2 mg (68%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5254] HPLC (방법 5): R_t = 1.9 분;

[5255] LC-MS (방법 11): R_t = 0.94 분; MS (ESIpos): m/z = 615 [½$(M+2H^+)$]

[5256] **중간체 207**

[5257] (1S,2R)-1-아미노-2-페닐사이클로프로판카복실산 트리플루오로아세테이트



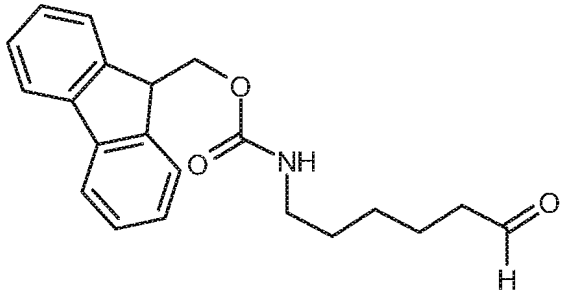
[5258]

[5259] 표제 화합물을, 탈보호된 210 mg (0.76 mmol)의 상업적으로 이용가능한 (1*S*,2*R*)-1-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]-2-페닐사이클로프로판카복실산을 트리플루오로아세트산으로 탈보호하여 정량적 수율로 수득했다.

[5260] LC-MS (방법 1): R_t = 0.23 분; MS (ESIpos): m/z = 178 $(M+H)^+$.

[5261] **중간체 208**

[5262] 9H-플루오렌-9-일메틸 6-옥소헥실 카바메이트



[5263]

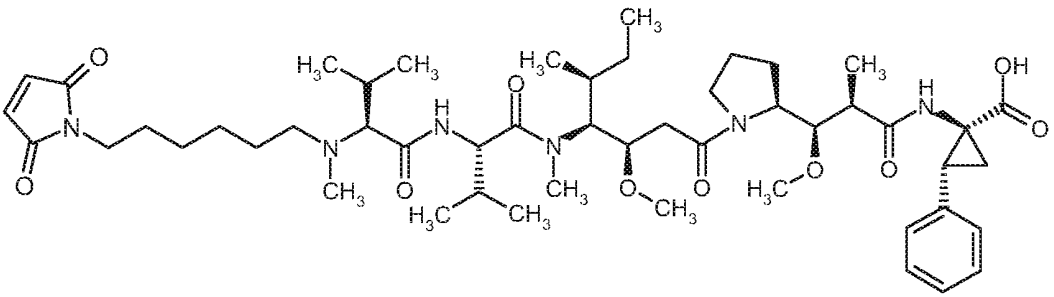
[5264] 표제 화합물을, 표준 조건 하에서, 황 트리옥사이드-피리딘 복합물에 의한 산화로 1 g (2.95 mmol)의 상업적으로 이용가능한 9H-플루오렌-9-일메틸 6-하이드록시헥실 카바메이트로부터 제조했다. 840 mg (85%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5265] HPLC (방법 12): R_t = 2.0 분;

[5266] LC-MS (방법 1): R_t = 1.1 분; MS (ESIpos): m/z = 338 $(M+H)^+$.

[5267] **중간체 209**

[5268] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥실]-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S,2R)-1-카복시-2-페닐사이클로프로필]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5269]

[5270] 먼저, 중간체 75에서 기재된 합성과 유사하게, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트의 존재에서 N-(*tert*-부톡시카보닐)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 (중간체 26) 및 (1S,2R)-1-아미노-2-페닐사이클로프로판카복실산 트리플루오로아세테이트 (중간체 207)의 커플링 및 트리플루오로아세트산에 의한 Boc 보호 그룹의 차후의 분리에 의해, 아민 화합물 N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S,2R)-1-카복시-2-페닐사이클로프로필]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드를 트리플루오로아세테이트로서 제조했다.

[5271] 그 다음 10 ml의 메탄올 중 22 mg (0.026 mmol)의 이 화합물에 17 mg (0.05 mmol)의 9H-플루오렌-9-일메틸 6-옥소헥실 카바메이트 (중간체 208) 및 2.3 mg의 아세트산, 및 또한 11.4 mg (0.12 mmol)의 보란-피리딘 복합물을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 그 다음 동일한 양의 보란-피리딘 복합물 및 아세트산, 및 또한 8 mg의 플루오렌-9-일메틸 6-옥소헥실 카바메이트를 다시 한번 부가하고 반응 혼합물을 실온에서 추가 24 시간 동안 교반했다. 그 다음 이것을 감압 하에서 농축하고, 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 상응하는 분획의 농축 후, 생성물을 다음 단계에서 즉각적으로 사용했다.

[5272] 33 mg의 더욱 오염된 중간체를 5 ml의 DMF에서 취하고, 1 ml의 피페리딘을 부가했다. 실온에서 15 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하고 수득한 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 따라서, 11 mg (2 단계에 걸쳐 이론의 55%)의 아미노카복실산 중간체를 수득했다.

[5273] HPLC (방법 12): R_t = 1.7 분;

[5274] LC-MS (방법 11): R_t = 0.7 분; MS (ESIpos): m/z = 843 $(M+H)^+$.

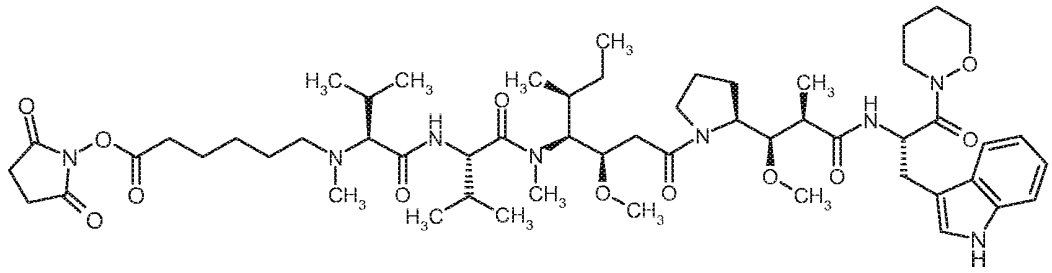
[5275] 6 mg (7.12 μmol)의 이러한 중간체를 1 ml의 디옥산에서 취하고 그 다음 6.6 mg (42.7 μmol)의 메틸 2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-카복실레이트 및 5 μl의 포화된 수성 나트륨 수소카보네이트 용액과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음 또 하나의 3 부분의 각각의 50 μl의 포화된 수성 나트륨 수소카보네이트 용액을 부가하고 반응 혼합물을 추가 30 분 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 트리플루오로아세트산으로 pH 2로 산성화하고 차후에 감압 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 아세토니트릴/물로부터 동결건조한 후, 4 mg (60%, 이론적)의 표제 화합물을 폼으로서 수득했다.

[5276] HPLC (방법 12): R_t = 1.9 분;

[5277] LC-MS (방법 11): R_t = 0.88 분; MS (ESIpos): m/z = 923 $(M+H)^+$.

[5278] **중간체 210**

[5279] N-{6-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-6-옥소헥실}-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5280]

[5281] 먼저, 6-옥소헥산산을 문헌 방법으로 제조했다 (J. Org. Chem. 58, 1993, 2196-2200).

[5282] 80 mg (0.08 mmol)의 N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 (중간체 192) 및 65.4 mg (0.5 mmol)의 6-옥소헥산산을 9 ml의 메탄올에서 조합시키고 10 μl의 아세트산 및 37.4 mg (0.4 mmol)의 보란-피리딘 복합물과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 그 다음 이것을 감압 하에서 농축하고, 잔여물을 1:1 아세토니트릴/물에서 취하고 트리플루오로아세트산으로 pH 2로 조정했다. 반응 혼합물을 다시 농축하고 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 상응하는 분획의 농축 후, 70 mg (86%, 이론적)의 N-(5-카복시펜틸)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드를 트리플루오로아세테이트로서 수득했다.

[5283] HPLC (방법 12): R_t = 1.9 분;

[5284] LC-MS (방법 1): R_t = 0.87 분; MS (ESIpos): m/z = 955 $(M+H)^+$.

[5285] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 특징적인 신호): δ = 12.0 (br. M, 1H), 10.8 (s, 1H), 9.4 (m, 1H), 8.9 및 8.8 (2d, 1H), 8.3 및 8.02 (2d, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.15 및 7.1 (2s, 1H) 7.05-6.9 (m, 2H), 5.12 및 4.95 (2m, 1H), 4.7-4.5 (m, 2H), 4.1-3.8 (m, 4H), 3.75 (d, 1H), 3.25, 3.2, 3.18, 3.13, 2.98 및 2.88 (6s, 9H), 2.8 (m, 3H), 1.08 및 1.04 (2d, 3H), 0.95-0.8 (m, 15H), 0.8-0.65 (dd, 3H).

[5286] 22 mg (23 μmol)의 이러한 중간체를 1.8 ml의 디클로로메탄에서 용해시키고 13.2 mg (70 μmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드, 26.5 mg (230 μmol)의 1-하이드록시피롤리딘-2,5-디온 및 0.28 mg (2 μmol)의 디메틸아미노피리딘과 혼합하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 아세토니트릴/물로부터 동

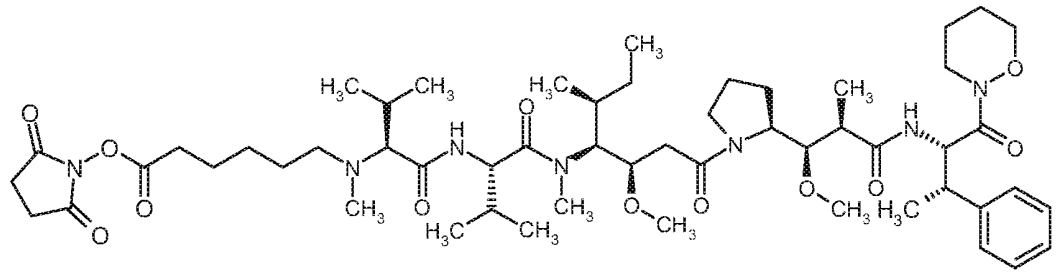
결건조한 후, 21.3 mg (88%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5287] HPLC (방법 12): R_t = 1.9 분;

[5288] LC-MS (방법 1): R_t = 0.94 분; MS (ESIpos): m/z = 1052 $(M+H)^+$.

[5289] **중간체 211**

[5290] N-{6-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-6-옥소헥실}-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2S,3S)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐부탄-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5291]

[5292] 15 mg (20 μmol)의 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2*S*,3*S*)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐부탄-2-일]아미노}-3-옥소프로필] 피롤리딘-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트 (중간체 15)을 중간체 210과 유사하게6-옥소헥산산으로 환원적으로 알킬화했다.

[5293] 수율: 9.2 mg (61%, 이론적)

[5294] HPLC (방법 12): R_t = 1.9 분;

[5295] LC-MS (방법 1): R_t = 0.87 분; MS (ESIpos): m/z = 929 $(M+H)^+$.

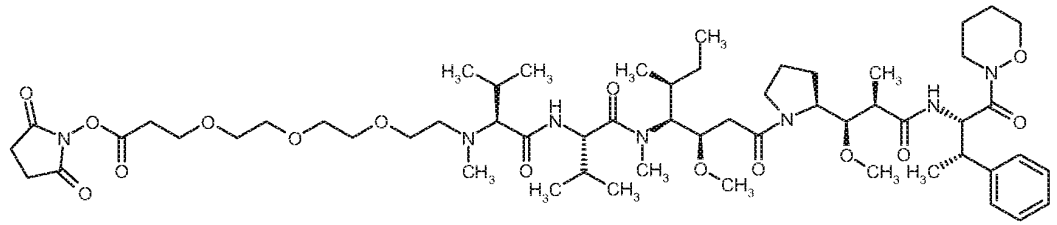
[5296] 9 mg (10 μmol)의 이러한 중간체를 3 ml의 DMF에서 용해시키고 5.6 mg (48 μmol)의 1-하이드록시피롤리딘-2,5-디온, 5 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 및 5.5 mg (0.015 mmol)의 HATU과 혼합하고, 반응 혼합물을 초음파 배쓰에서 6시간 동안 처리했다. 이 과정에서, 5.5 mg의 HATU를 매 시간 부가했다. 차후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔여물을 아세토니트릴/물에서 취하고 트리플루오로아세트산으로 pH 2로 조정했다. 감압 하에서 다시 농축한 후, 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 아세토니트릴/물로부터 동결건조한 후, 5.8 mg (57%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5297] HPLC (방법 12): R_t = 2.0 분;

[5298] LC-MS (방법 1): R_t = 0.95 분; MS (ESIpos): m/z = 1027 $(M+H)^+$.

[5299] **중간체 212**

[5300] N-{2-[2-(2-{3-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-3-옥소프로폭시}에톡시)에톡시]에틸}-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2S,3S)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐부탄-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5301]

[5302] 제조는 먼저 중간체 168과 유사하게, 중간체 167에 의한 중간체 15의 환원 알킬화 및 N-(2-{2-[2-(2-카복시에톡

시)에톡시]에톡시}에틸)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(2S,3S)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소-3-페닐부탄-2-일]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드의 벤질 에스테르의 차후의 수소첨가분해 절단으로 개시하여 영향을 받았다.

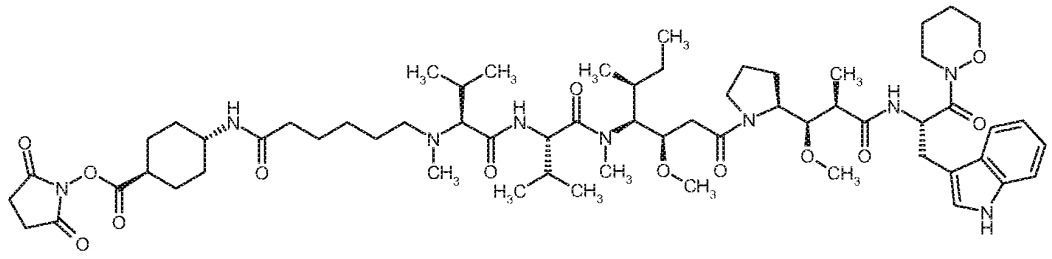
[5303] 8.4 mg (8 μmol)의 이러한 중간체를 3 ml의 DMF에서 용해시키고 9.5 mg (80 μmol)의 1-하이드록시피롤리딘-2,5-디온, 10 μl의 *N,N*-디이소프로필에틸아민 및 9.4 mg (25 μmol)의 HATU와 혼합하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 차후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔여물을 아세토니트릴/물에서 취하고 트리플루오로아세트산으로 pH 2로 조정했다. 감압 하에서 다시 농축한 후, 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 아세토니트릴/물로부터 동결건조한 후, 4 mg (32%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5304] HPLC (방법 12): R_t = 2.0 분;

[5305] LC-MS (방법 1): R_t = 0.96 분; MS (ESIpos): m/z = 1117 $(M+H)^+$.

[5306] **중간체 213**

[5307] N-{6-[(트랜스-4-{[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]카보닐}사이클로헥실)아미노]-6-옥소헥실}-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5308]

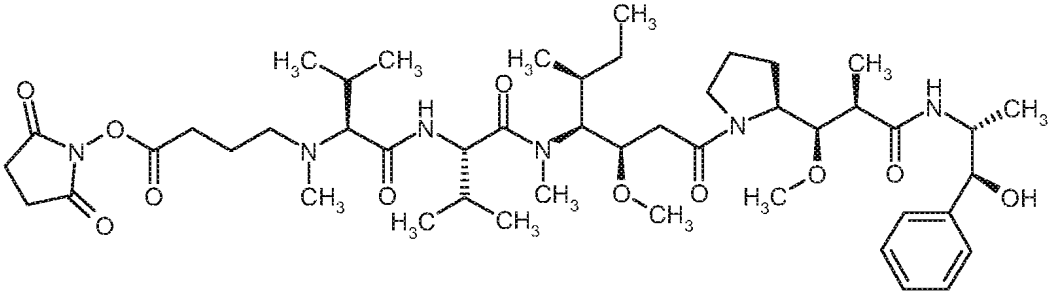
[5309] 이 화합물을 N-(5-카복시펜틸)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드로부터 진행하여 중간체 104와 유사하게 제조했고, 그것의 합성은 중간체 210 하에서 기재되었다. 9.3 mg의 표제 화합물 (3 단계에 걸쳐 이론의 37%)을 수득했다.

[5310] HPLC (방법 12): R_t = 1.9 분;

[5311] LC-MS (방법 1): R_t = 0.9 분; MS (ESIpos): m/z = 1177 $(M+H)^+$.

[5312] **중간체 214**

[5313] N-{4-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-4-옥소부틸}-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S,2R)-1-하이드록시-1-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5314]

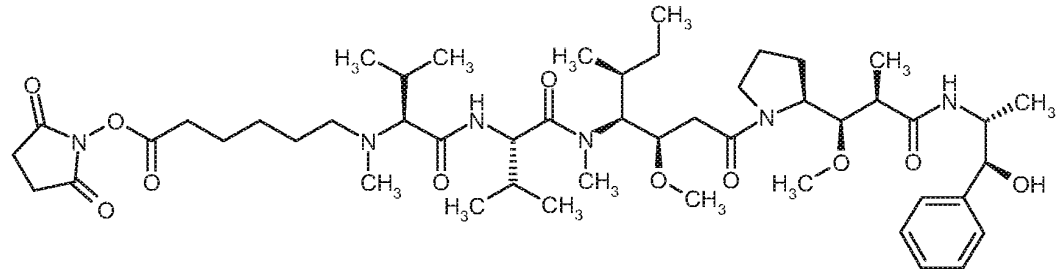
[5315] 이 화합물을, 중간체 92의 활성 에스테르로의 전환으로 중간체 210과 유사하게 제조했다.

[5316] HPLC (방법 5): R_t = 1.6 분;

[5317] LC-MS (방법 11): R_t = 0.82 분; MS (ESIpos): m/z = 901 $(M+H)^+$.

[5318] **중간체 215**

[5319] N-{6-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-6-옥소헥실}-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S,2R)-1-하이드록시-1-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5320]

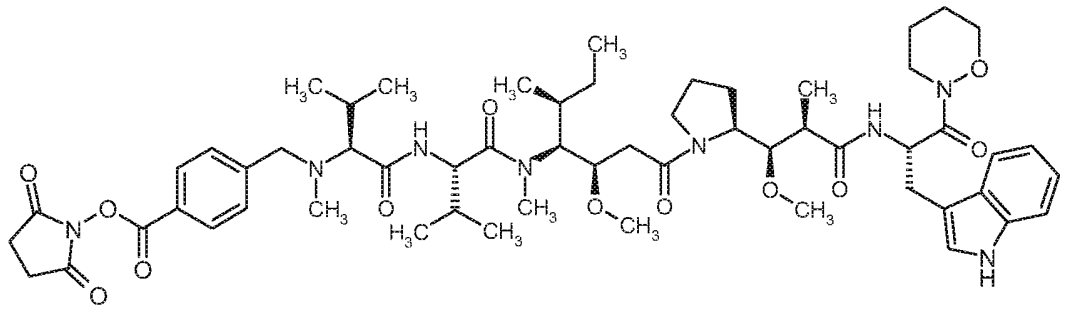
[5321] 먼저, 중간체 40을, 중간체 183과 유사하게, 보란-피리딘 복합물과 함께 사용하여 N-(5-카복시펜틸)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S,2R)-1-하이드록시-1-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드를 제조했다. 이 화합물로부터, 중간체 210과 유사하게, 그 다음 활성 에스테르를 얻었다. 34 mg (2 단계에 걸쳐 이론의 36%)의 표제 화합물을 수득했다.

[5322] HPLC (방법 5): R_t = 1.6 분;

[5323] LC-MS (방법 1): R_t = 0.85 분; MS (ESIpos): m/z = 930 $(M+H)^+$.

[5324] **중간체 216**

[5325] N-(4-{[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]카보닐}벤질)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5326]

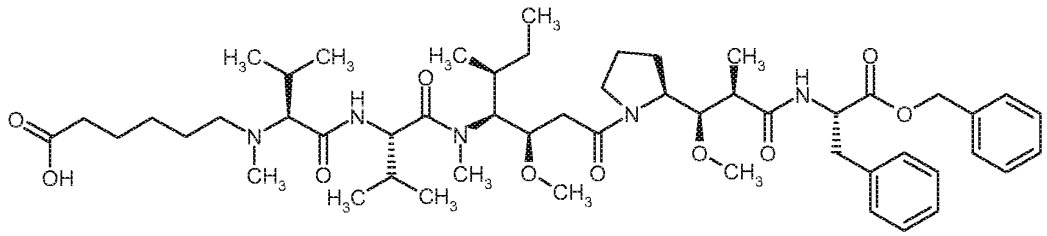
[5327] 먼저, 중간체 183의 제조와 유사하게, 중간체 192를 4-포르밀벤조산와 보란-피리딘 복합물과 함께 반응시켜 N-(4-카복시벤질)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드를 수득했다. 그 다음 이 화합물을 중간체 210과 유사하게 사용하여, 11 mg (68%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5328] HPLC (방법 5): R_t = 1.8 분;

[5329] LC-MS (방법 1): R_t = 1.13 분; MS (ESIpos): m/z = 1072 $(M+H)^+$.

[5330] **중간체 217**

[5331] N-(5-카복시펜틸)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-(벤질옥시)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5332]

[5333] 53 mg (84 μmol)의 *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(2*R*,3*S*,4*S*)-1-카복시-2-메톡시-4-메틸헥산-3-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 4) 및 45 mg (84 μmol)의 벤질 *N*-{(2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로파노일}-L-페닐알라니네이트 트리플루오로아세테이트 (중간체 12)을 2 ml의 DMF에서 취하고, 19 μl의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민, 14 mg (92 μmol)의 HOBt 및 17.6 mg (92 μmol)의 EDC를 부가하고 그 다음 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 농축하고 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 59 mg (68%, 이론적)의 Fmoc-보호된 중간체 *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질옥시)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 수득했다.

[5334] LC-MS (방법 1): R_t = 1.55 분; m/z = 1044 $(M+H)^+$.

[5335] 57 mg (0.055 mmol)의 이러한 중간체를 5 ml의 DMF 중 1.2 ml의 피페리딘으로 처리하여 Fmoc 보호 그룹을 분리했다. 농축 및 분취 HPLC에 의한 정제 후, 39 mg (76%, 이론적)의 유리 아민 중간체 *N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(2*S*)-1-(벤질옥시)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드를 트리플루오로아세테이트로서 수득했다.

[5336] HPLC (방법 5): R_t = 1.9 분;

[5337] LC-MS (방법 1): R_t = 1.01 분; m/z = 822 $(M+H)^+$.

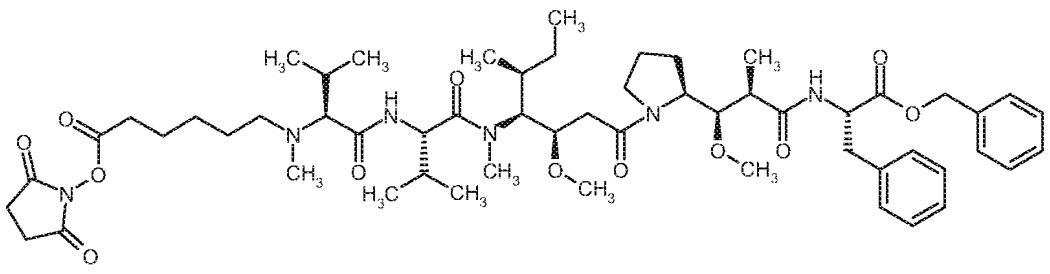
[5338] 60 mg (0.06 mmol)의 이러한 중간체를, 중간체 210과 유사하게, 보란-피리딘 복합물의 존재에서6-옥소헥산산과 반응시켰다. 45 mg (75%, 이론적)의 표제 화합물을 폼으로서 수득했다.

[5339] HPLC (방법 5): R_t = 1.9 분;

[5340] LC-MS (방법 1): R_t = 0.97 분; MS (ESIpos): m/z = 9936 $(M+H)^+$.

[5341] **중간체 218**

[5342] N-{6-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-6-옥소헥실}-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-(벤질옥시)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5343]

[5344] 이 화합물을 42 mg (0.05 mmol)의 중간체 217의 활성 에스테르로의 전환으로 제조했다.

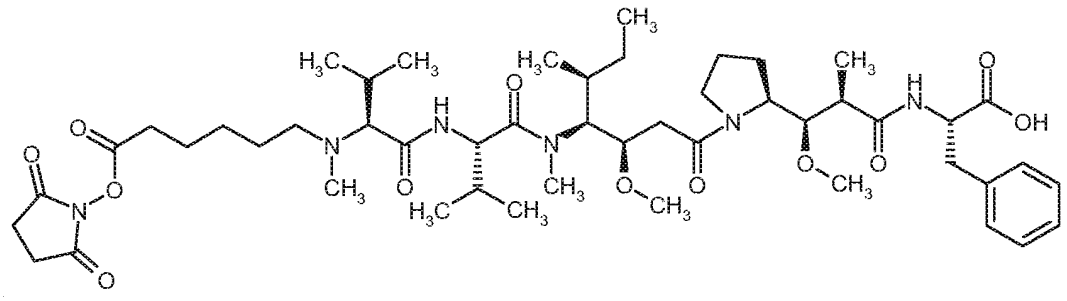
[5345] 수율: 26 mg (54%)

[5346] HPLC (방법 5): R_t = 2.1 분;

[5347] LC-MS (방법 1): R_t = 1.01 분; MS (ESIpos): m/z = 1034 $(M+H)^+$.

[5348] **중간체 219**

[5349] N-{6-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-6-옥소헥실}-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S)-1-카복시-2-페닐에틸]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5350]

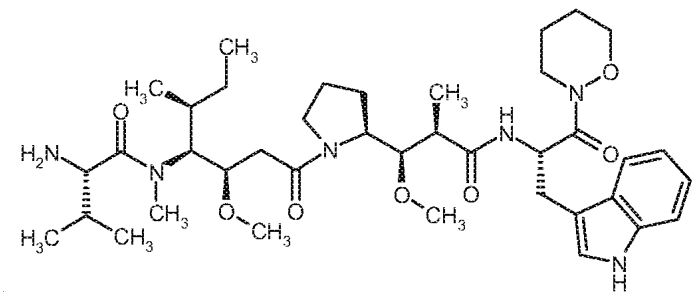
[5351] 중간체 218로부터 20 mg (0.02 mol)의 화합물을 2.4 ml의 메탄올에서 취하고 5% 활성탄 상 팔라듐 상에서 표준 수소 압력 하에서 실온에서 30분 동안 수소부가했다. 그 다음 촉매를 여과 제거하고 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔여물을 1:1 아세토니트릴/물로부터 동결건조했다. 이로써 14 mg (92%, 이론적)의 표제 화합물을 무색 폼으로서 수득했다.

[5352] HPLC (방법 5): R_t = 1.7 분;

[5353] LC-MS (방법 1): R_t = 0.86 분; MS (ESIpos): m/z = 944 $(M+H)^+$.

[5354] **중간체 220**

[5355] N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5356]

[5357] 10 ml의 디클로로메탄 중 0.5 g (1.01 mmol)의 중간체 1을 1 ml의 트리플루오로아세트산와 혼합했다. 초음파 배쓰에서 30 분 동안 처리한 후, 혼합물을 농축하고 먼저 DCM 및 그 다음 디에틸 에테르로 재증류하고, 고진공 하에서 건조했다. 오일성 잔여물을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다.

[5358] 500 mg의 이러한 중간체를 20 ml의 DMF에서 용해시키고 466 mg (3.8 mmol)의 중간체 191, 382 mg (1.01 mmol)의 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 및 440 µl (2.5 mmol)의 N,N-디이소프로필에틸아민과 혼합했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 디클로로메탄에서 취하고 먼저 5% 수성 시트르산 용액으로 2회 및 그 다음 포화된 수성 나트륨 수소카보네이트 용액으과 함께 흔들어서 추출했다. 유기 상을 농축하고 잔여물을 용출물로서 95:5 디클로로메탄/메탄올을 갖는 실리카겔상 플래시 크로마토그래피로 정제했다. 상응하는 분획을 조합하고, 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔여물을 고진공 하에서 건조한 후, 562 mg (두 단계 모두에 걸쳐 이론의 65%)의 Z-보호된 중간체를 수득했다.

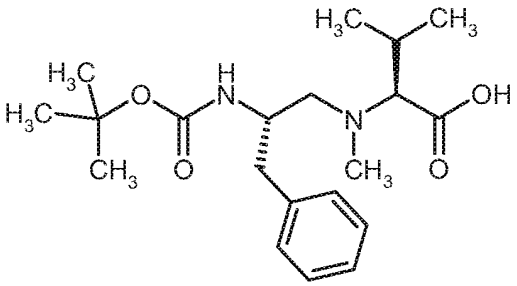
[5359] 562 mg (0.57 mmol)의 이러한 중간체를 50 ml의 메탄올에서 취하고 155 mg의 10% 활성탄 상 팔라듐으로 표준 수소 압력 하에서 실온에서 20 분 동안 수소부가했다. 그 다음 촉매를 여과 제거하고 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 상응하는 분획을 조합하고, 용매를 감압 하에서 증발 제거하고 잔여물을 디옥산으로 동결건조했다. 이로써 361 mg (87%, 이론적)의 표제 화합물을 폼으로서 수득했다.

[5360] HPLC (방법 5): Rt = 1.75 및 1.86 분를 갖는 이중피크;

[5361] LC-MS (방법 1): 동일한 질량과 함께 실온에서 이중 피크 = 0.84 분 및 0.91 분; MS (ESIpos): m/z = 944 $(M+H)^+$.

[5362] **중간체 221**

[5363] N-{(2S)-2-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]-3-페닐프로필}-N-메틸-L-발린



[5364]

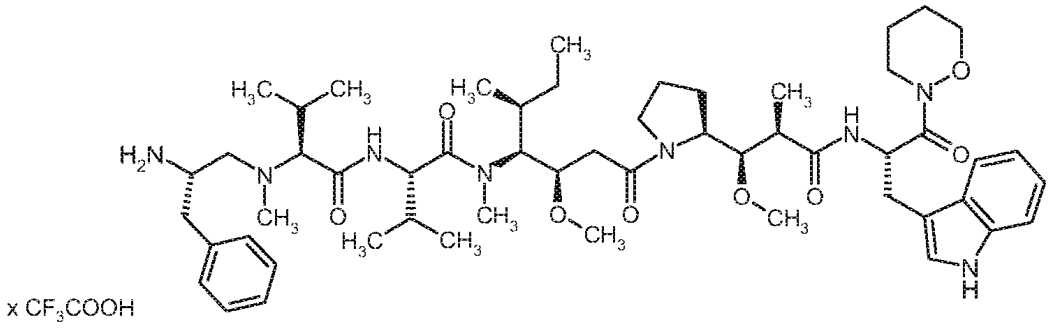
[5365] 100 mg (0.76 mmol)의 상업적으로 이용가능한 N-메틸-L-발린 및 285 mg (1.14 mmol)의 상업적으로 이용가능한 *tert*-부틸 (2S)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일 카바메이트를 22 ml의 메탄올에서 조합하고 340 mg (3.66 mmol)의 보란-피리딘 복합물 및 70 µl의 아세트산과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 그 다음 이것을 감압 하에서 농축하고, 잔여물을 용출물로서 디클로로메탄/메탄올/17% 암모니아수 용액을 갖는 실리카겔상 플래시 크로마토그래피로 정제했다. 상응하는 분획의 농축 및 1:1 디옥산/물로부터 동결건조 후, 259 mg (93%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5366] HPLC (방법 12): R_t = 1.6 분;

[5367] LC-MS (방법 11): R_t = 0.76 분; MS (ESIpos): m/z = 365 $(M+H)^+$.

[5368] **중간체 222**

[5369] N-[(2S)-2-아미노-3-페닐프로필]-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트



[5370]

[5371] 40 mg (0.11 mmol)의 N-{(2S)-2-[(tert-부톡시카보닐)아미노]-3-페닐프로필}-N-메틸-L-발린 (중간체 221)을 5 ml의 DMF에서 용해시키고 80 mg (0.11 mmol)의 N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 (중간체 220), 50 mg (0.13 mmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 및 57 µl (2.5 mmol)의 *N*,*N*-디이소프로필에

틸아민과 혼합했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 에틸 아세테이트에서 취하고 먼저 5% 수성 시트르산 용액 및 그 다음 물로 세정했다. 유기 상을 농축하고 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 상응하는 분획을 조합하고, 용매를 감압 하에서 제거했다. 디옥산으로부터 동결건조한 후, 60 mg (50%, 이론적)의 보호된 중간체를 수득했다.

[5372] HPLC (방법 12): R_t = 2.2 분;

[5373] LC-MS (방법 1): R_t = 1.17 분; MS (ESIpos): m/z = 1073 $(M+H)^+$.

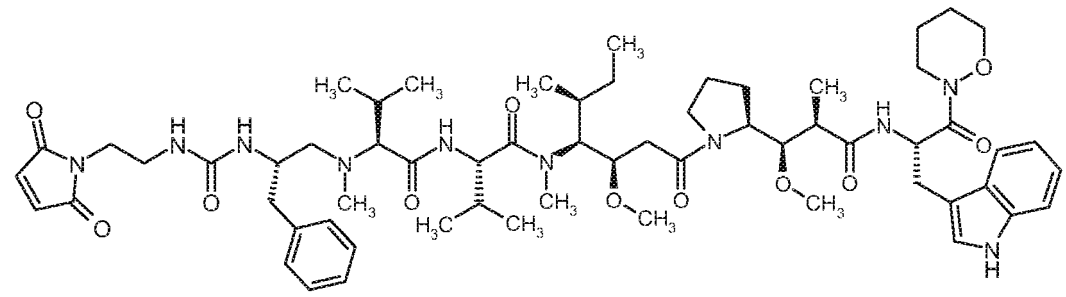
[5374] 60 mg (0.05 mmol)의 이러한 중간체를 10 ml의 디클로로메탄에서 취하고, 2 ml의 트리플루오로아세트산을 부가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 상응하는 분획을 조합하고, 용매를 감압 하에서 제거하고 잔여물을 디옥산/물으로부터 동결건조했다. 이런 식으로, 25 mg (42%, 이론적)의 표제 화합물을 폼으로서 수득했다.

[5375] HPLC (방법 12): R_t = 1.9 분;

[5376] LC-MS (방법 1): R_t = 0.95 분; MS (ESIpos): m/z = 974 $(M+H)^+$.

[5377] **중간체 223**

[5378] N-[(2S)-2-({[2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)에틸]카바모일}아미노)-3-페닐프로필]-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5379]

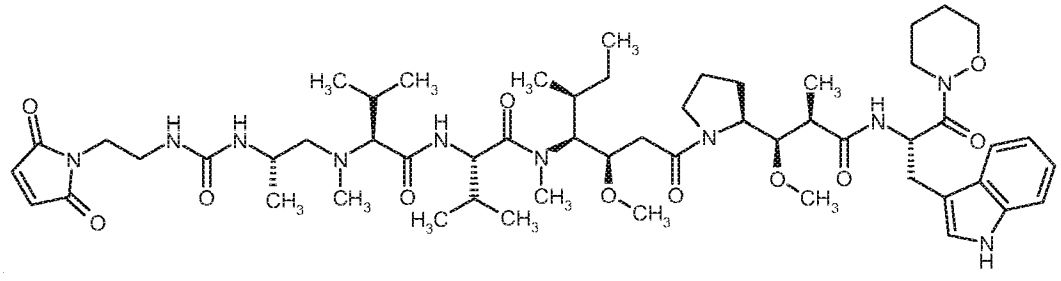
[5380] 제조는 5 mg (4.6 μmol)의 중간체로부터 진행하여 중간체 134와 유사하게 영향을 받아 222. 3.4 mg (65%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5381] HPLC (방법 12): R_t = 2.0 분;

[5382] LC-MS (방법 1): R_t = 0.99 분; MS (ESIpos): m/z = 1140 $(M+H)^+$.

[5383] **중간체 224**

[5384] N-[(2S)-2-({[2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)에틸]카바모일}아미노)프로필]-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5385]

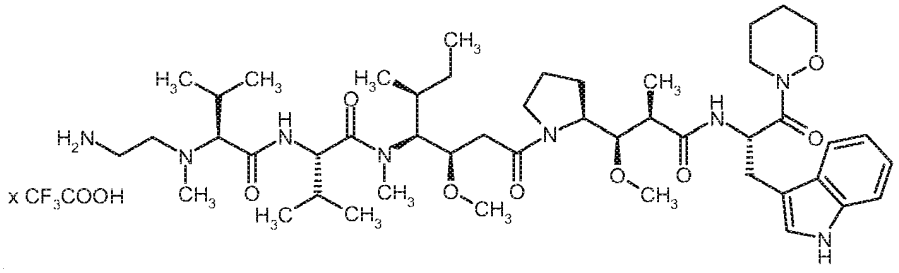
[5386] 제조는 중간체 223의 합성과 유사하게 영향을 받았다.

[5387] HPLC (방법 12): R_t = 1.9 분;

[5388] LC-MS (방법 1): R_t = 0.92 분; MS (ESIpos): m/z = 1064 $(M+H)^+$.

[5389] **중간체 225**

[5390] N-(2-아미노에틸)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트

[5391] 

[5392] 100 mg (0.76 mmol)의 상업적으로 이용가능한 N-메틸-L-발린 및 182 mg (1.14 mmol)의 상업적으로 이용가능한 *tert*-부틸 2-옥소에틸 카바메이트를 20 ml의 메탄올에서 조합하고 340 mg (3.66 mmol)의 보란-피리딘 복합물 및 65 µl의 아세트산과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 그 다음 이것을 감압 하에서 농축하고, 잔여물을 용출물로서 디클로로메탄/메탄올/17% 암모니아수 용액 (15/4/0.5)를 갖는 실리카겔상 플래시 크로마토그래피로 정제했다. 상응하는 분획의 농축 및 1:1 디옥산/물로부터 동결건조 후, 39% 순도 (35%, 이론적)로 190 mg의 중간체를 수득했고, 이것을 추가 정제없이 전환했다.

[5393] 50 mg (0.07 mmol)의 이러한 중간체를 10 ml의 DMF에서 용해시키고 52 mg (0.07 mmol)의 N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 (중간체 220), 32 mg (0.09 mmol)의 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 및 37 µl (0.2 mmol)의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민과 혼합했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 에틸 아세테이트에서 취하고 먼저 5% 수성 시트르산 용액 및 그 다음 물과 함께 흔들어서 추출했다. 유기 상을 농축하고 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 상응하는 분획을 조합하고, 용매를 감압 하에서 제거했다. 디옥산으로부터 동결건조한 후, 53 mg (76%, 이론적)의 보호된 중간체를 수득했다.

[5394] HPLC (방법 12): R_t = 2.0 분;

[5395] LC-MS (방법 1): R_t = 1.02 분; MS (ESIpos): m/z = 984 $(M+H)^+$.

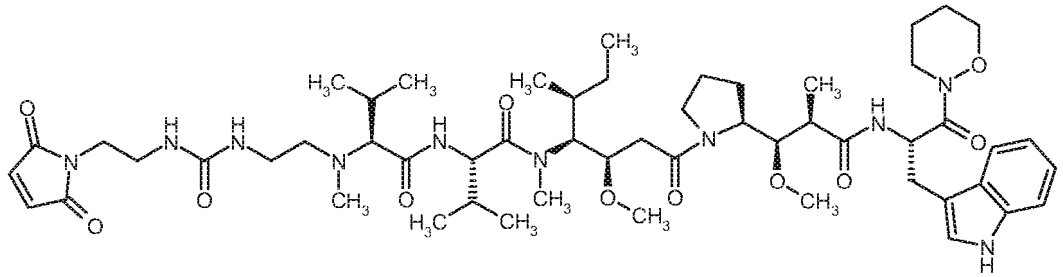
[5396] 53 mg (0.05 mmol)의 이러한 중간체를 10 ml의 디클로로메탄에서 취하고, 2 ml의 트리플루오로아세트산을 부가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 차후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 상응하는 분획을 조합하고, 용매를 감압 하에서 제거하고 잔여물을 디옥산/물으로부터 동결건조했다. 이런 식으로, 21 mg (40%, 이론적)의 표제 화합물을 65% 순도로 수득했다.

[5397] HPLC (방법 12): R_t = 1.7 분;

[5398] LC-MS (방법 1): R_t = 0.87 분; MS (ESIpos): m/z = 884 $(M+H)^+$.

[5399] **중간체 226**

[5400] N-[2-({[2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)에틸]카바모일}아미노)에틸]-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5401]

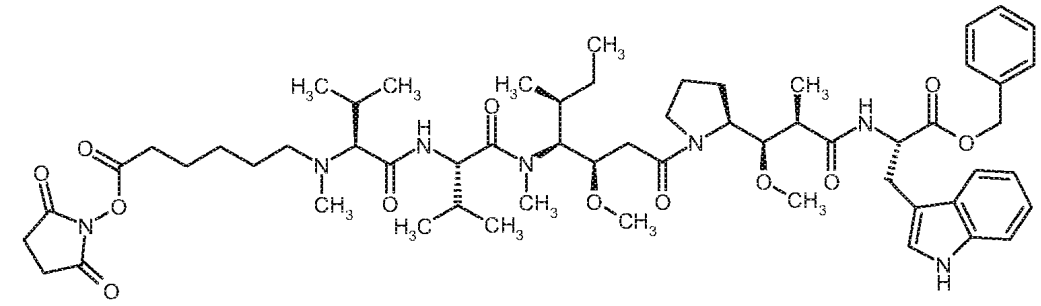
[5402] 제조는 중간체 134의 합성과 유사하게 중간체 225로부터 진행하여 영향을 받았다. 11.6 mg (59%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5403] HPLC (방법 12): R_t = 1.9 분;

[5404] LC-MS (방법 1): R_t = 0.90 분; MS (ESIpos): m/z = 1050 $(M+H)^+$.

[5405] **중간체 227**

[5406] N-{6-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-6-옥소헥실}-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-(벤질옥시)-3-(1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5407]

[5408] 이 화합물을 활성 에스테르로 전환하여 중간체 218과 유사하게 제조했다.

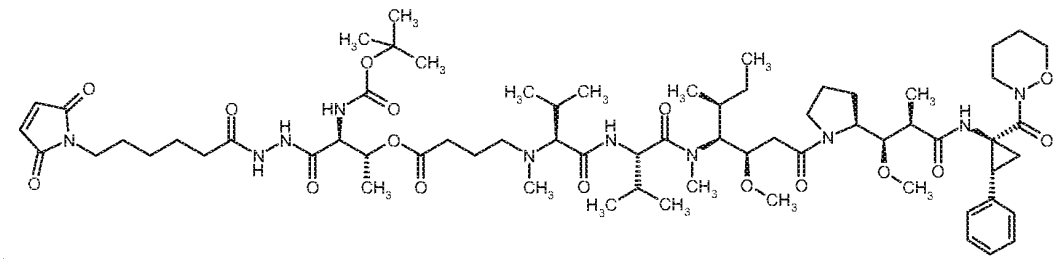
[5409] 수율: 18 mg (51%, 이론적)

[5410] HPLC (방법 5): R_t = 2.1 분;

[5411] LC-MS (방법 1): R_t = 0.98 분; MS (ESIpos): m/z = 1073 $(M+H)^+$.

[5412] **중간체 228**

[5413] (2R,3S)-3-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]-4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부탄-2-일(3R,4S,7S,10S)-4-[(2S)-부탄-2-일]-7,10-디이소프로필-3-(2-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1S,2R)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-2-옥소에틸)-5,11-디메틸-6,9-디옥소-2-옥사-5,8,11-트리아자펜타데칸-15-오에이트



[5414]

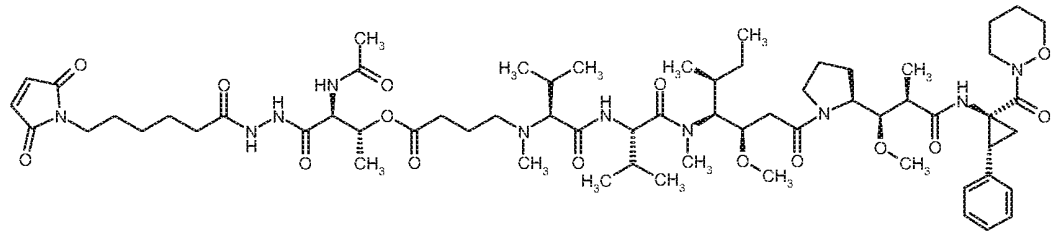
[5415] 표제 화합물을, 커플링 중간체 154의 합성에서 수득한 Boc-보호된 중간체를 상업적으로 이용가능한 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산하이드라자이드와 커플링하여 제조했다.

[5416] HPLC (방법 12): R_t = 2.1 분;

[5417] LC-MS (방법 1): R_t = 0.97 분; MS (ESIpos): m/z = 1308 $(M+H)^+$.

[5418] **중간체 229**

[5419] (2R,3S)-3-아세트아미도-4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부탄-2-일 (3R,4S,7S,10S)-4-[(2S)-부탄-2-일]-7,10-디이소프로필-3-(2-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1S,2R)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-2-옥소에틸)-5,11-디메틸-6,9-디옥소-2-옥사-5,8,11-트리아자펜타데칸-15-오에이트



[5420]

[5421] 표제 화합물을, 0.4 µl의 *N,N*-디이소프로필에틸아민의 존재에서 1 ml의 DMF 중 2.3 µl의 아세트산 무수물에 의해 아세틸화로7.5 mg (2.5 µmol)의 중간체 154로부터 제조했다.

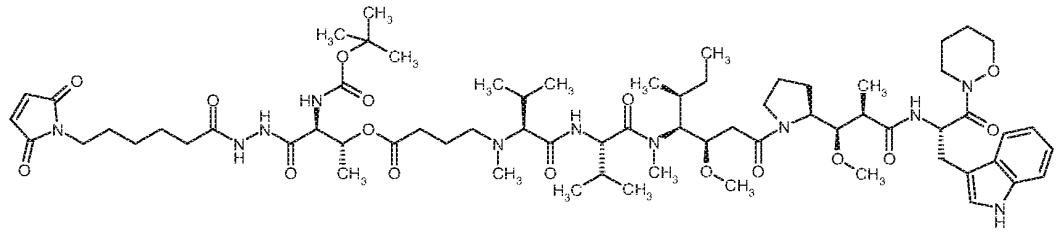
[5422] 수율: 1.4 mg (40%, 이론적)

[5423] HPLC (방법 12): R_t = 1.9 분;

[5424] LC-MS (방법 1): R_t = 0.86 분; MS (ESIpos): m/z = 1250 $(M+H)^+$.

[5425] **중간체 230**

[5426] (2R,3S)-3-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]-4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥사노일] 히드라지노}-4-옥소부탄-2-일 (3R,4S,7S,10S)-4-[(2S)-부탄-2-일]-3-(2-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필] 피롤리딘-1-일}-2-옥소에틸)-7,10-디이소프로필-5,11-디메틸-6,9-디옥소-2-옥사-5,8,11-트리아자펜타데칸-15-오에이트



[5427]

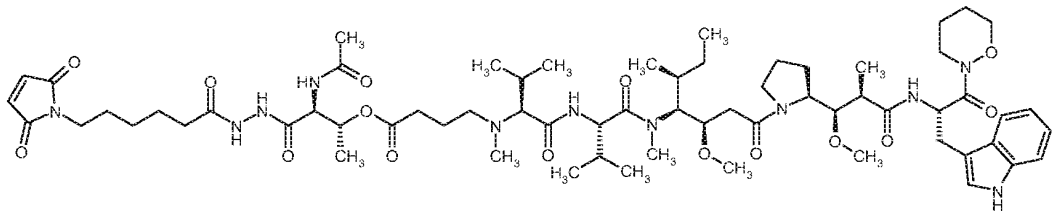
[5428] 이 화합물을 중간체 193으로부터 진행하여 중간체 228와 유사하게 제조했다. 16 mg (3 단계에 걸쳐 이론의 30 %)의 표제 화합물을 수득했다.

[5429] HPLC (방법 12): R_t = 2.0 분;

[5430] LC-MS (방법 1): R_t = 1.02 분; MS (ESIpos): m/z = 1335 $(M+H)^+$.

[5431] **중간체 231**

[5432] (2R,3S)-3-아세트아미도-4-{2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부탄-2-일 (3R,4S,7S,10S)-4-[(2S)-부탄-2-일]-3-(2-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-2-옥소에틸)-7,10-디이소프로필-5,11-디메틸-6,9-디옥소-2-옥사-5,8,11-트리아자펜타데칸-15-오에이트



[5433]

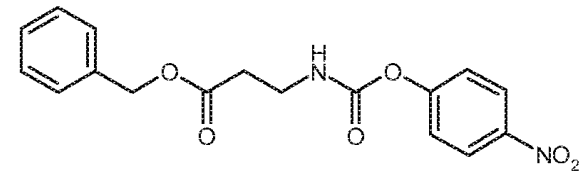
[5434] 이 화합물을, 먼저 트리플루오로아세트산에 의한 탈보호 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민의 존재에서 DMF 중 아세트산 무수물에 의한 차후의 아세틸화로8 mg (6 µmol)의 중간체 230로부터 제조했다. 2 mg (이론의 37%, 2 단계에 걸쳐)의 표제 화합물을 수득했다.

[5435] HPLC (방법 12): R_t = 1.9 분;

[5436] LC-MS (방법 1): R_t = 0.88 분; MS (ESIpos): m/z = 1277 $(M+H)^+$.

[5437] **중간체 232**

[5438] 벤질 N-[(4-니트로페녹시)카보닐]-베타-알라니네이트



[5439]

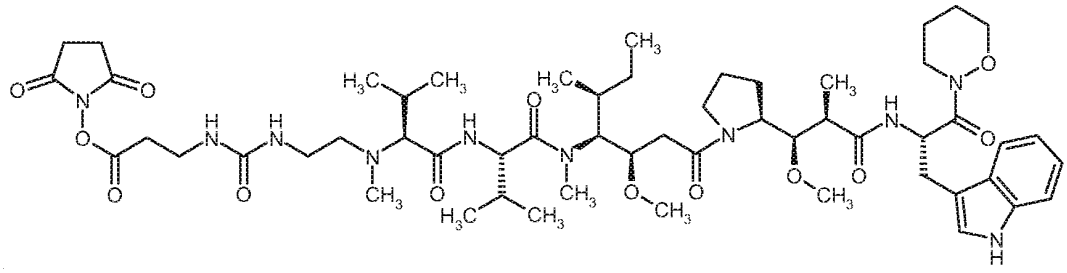
[5440] 200 mg (0.57 mmol)의 상업적으로 이용가능한 4-메틸벤젠설폰산-벤질 베타-알라니네이트 및 229 mg (1.14 mmol)의 4-니트로페닐 클로로카보네이트를 15 ml의 테트라하이드로푸란에서 취하고 그 다음 반응 혼합물을 30분 동안 가열 환류했다. 차후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 상응하는 분획의 농축 및 고진공 하에서 잔여물의 건조 후, 86 mg (44%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5441] HPLC (방법 12): R_t = 1.8 분;

[5442] LC-MS (방법 1): R_t = 1.07 분; MS (ESIpos): m/z = 345 $(M+H)^+$.

[5443] **중간체 233**

[5444] N-{2-[({3-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-3-옥소프로필}카바모일)아미노]에틸}-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5445]

[5446] 13 mg (10 µmol)의 중간체 225 및 6.7 mg (20 µmol)의 중간체 232을 3 ml의 DMF에서 용해시키고 그 다음 7 µl의 N,N-디이소프로필에틸아민을 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 고진공 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 상응하는 분획의 농축 및 고진공 하에서 잔여물의 건조 후, 5.4 mg (38%, 이론적)의 보호된 중간체를 수득했다.

[5447] HPLC (방법 5): R_t = 2.1 분;

[5448] LC-MS (방법 1): R_t = 0. 6in; MS (ESIpos): m/z = 1089 $(M+H)^+$.

[5449] 5.4 mg (5 μmol)의 이러한 중간체를 5 ml의 메탄올에서 용해시키고, 2 mg의 10% 활성탄 상 팔라듐의 부가 후, 표준 수소 압력 하에서 실온에서 20 분 동안 수소부가했다. 그 다음 촉매를 여과 제거하고 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔여물을 고진공 하에서 건조한 후, 5 mg (quant.)의 산 중간체를 수득했다.

[5450] HPLC (방법 12): R_t = 1.8 분;

[5451] LC-MS (방법 1): R_t = 0.84 분; MS (ESIpos): m/z = 999 $(M+H)^+$.

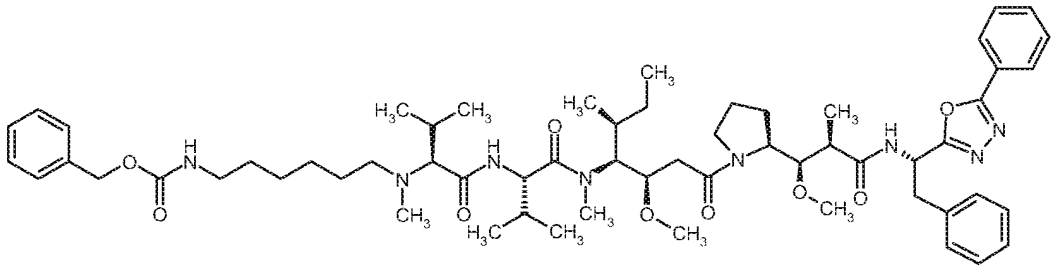
[5452] 5 mg (10 μmol)의 이러한 중간체를 1 ml의 DMF에서 용해시키고 5.8 mg (50 mmol)의 1-하이드록시피롤리딘-2,5-디온 및 그 다음 2.6 μl의 *N,N*-디이소프로필에틸아민 및 3.8 mg (10 μmol)의 HATU와 혼합했다. 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 1:1 디옥산/물로부터 동결건조 후, 1.1 mg (20%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5453] HPLC (방법 12): R_t = 1.9 분;

[5454] LC-MS (방법 1): R_t = 0.87 분; MS (ESIpos): m/z = 1096 $(M+H)^+$.

[5455] **중간체 234**

[5456] N-(6-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}헥실)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1S)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



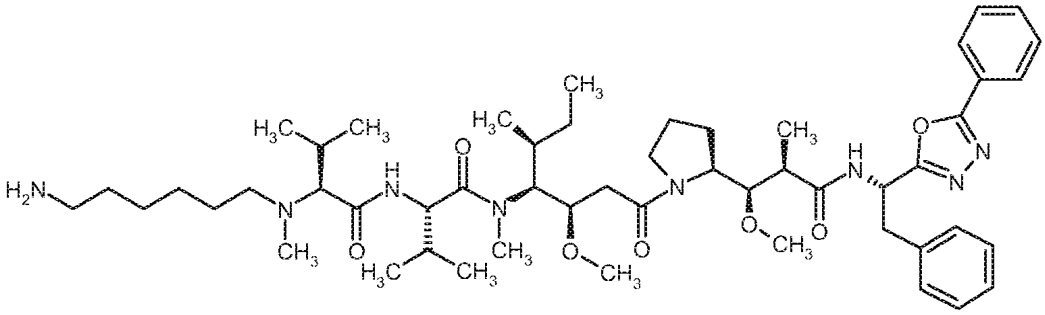
[5457]

[5458] 25 mg (30 μmol)의 N-메틸-*L*-발릴-N-[(*3R,4S,5S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1*S*)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-*L*-발린아마이드 (중간체 55) 및 45 mg (180 μmol)의 벤질 6-옥소헥실 카바메이트를 3 ml의 메탄올에서 취하고 아세트산으로 산성화했다. 실온에서, 15 μl (144 μmol; 9.4M)의 보란-피리딘 복합물을 차후에 부가했다. 혼합물을 차후에 실온에서 24 시간 동안 교반하고, 아세트산 및 15 μl (144 μmol; 9.4M)의 보란-피리딘 복합물을 8 시간 후 다시 부가했다. 반응 혼합물을 차후에 TFA로 pH 2로 조정하고 분취 HPLC로 정제했다. 생성물 분획을 조합하고, 농축하고, 잔여물을 고진공 하에서 건조했다. 이로써 15 mg (46%, 이론적)의 표제 화합물을 폼으로서 수득했다.

[5459] LC-MS (방법 1): R_t = 1.03 분; m/z = 1066 $(M+H)^+$.

[5460] **중간체 235**

[5461] N-(6-아미노헥실)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1S)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



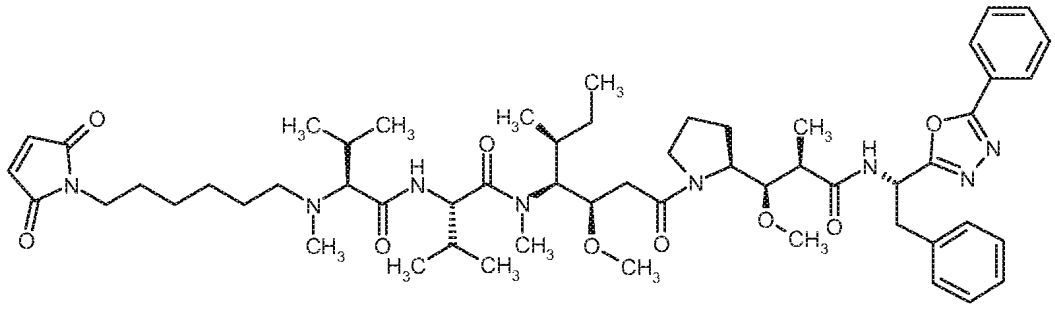
[5462]

[5463] 15 mg (14 μmol)의 N-(6-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}헥실)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1S)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 (중간체 234)을 3 ml의 메탄올에서 취하고, 1.8 mg의 목탄상 팔라듐 (5%)을 부가했다. 반응 혼합물을 차후에 표준 수소 압력 하에서 실온에서 2시간 동안 수소 부가했다. 그 다음 촉매를 여과 제거하고 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔여물을 1:1 아세토니트릴/물로부터 동결건조했다. 11 mg (86%, 이론적)의 표제 화합물을 폼으로서 수득했다.

[5464] LC-MS (방법 1): R_t = 0.81 분; m/z = 932 $(M+H)^+$.

[5465] **중간체 236**

[5466] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥실]-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1S)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



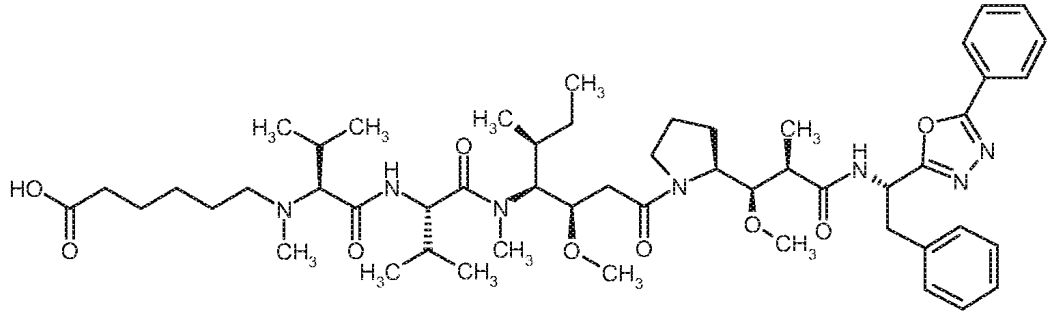
[5467]

[5468] 11 mg (12 μmol)의 N-(6-아미노헥실)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1S)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 (중간체 235)을 500 μl의 1:1 디옥산/물에서 취하고 253 μl의 1M 수성 나트륨 수소카보네이트 용액 및 그 다음 2.8 mg (18 μmol)의 메틸 2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-카복실레이트와 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 트리플루오로아세트산으로 산성화했다. 반응 혼합물을 분취 HPLC로 정제했다. 동결건조 후, 0.8 mg (7%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5469] LC-MS (방법 1): R_t = 1.01 분; m/z = 1012 $(M+H)^+$.

[5470] **중간체 237**

[5471] N-(5-카복시펜틸)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1S)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



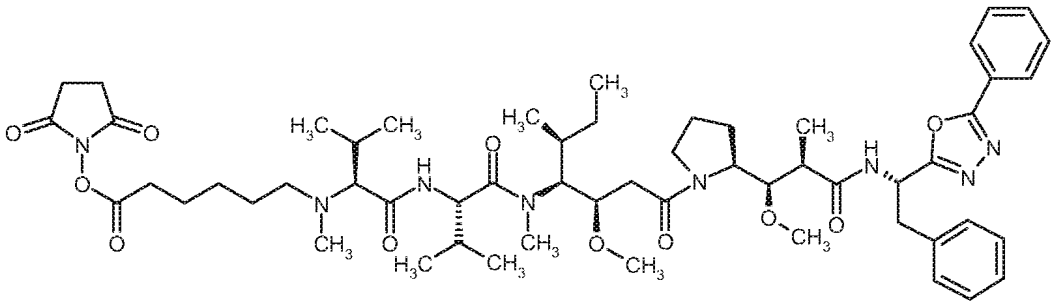
[5472]

[5473] 25 mg (30 μmol)의 N-메틸-*L*-발릴-N-[(*3R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1*S*)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-*L*-발린아마이드 (중간체 55) 및 23 mg (180 μmol)의 6-옥소헥산산을 3 ml의 메탄올에서 취하고 아세트산으로 산성화했다. 실온에서, 15 μl (144 μmol; 9.4M)의 보란-피리딘 복합물을 차후에 부가했다. 반응 혼합물을 차후에 실온에서 20 시간 동안 교반하고, 아세트산 및 15 μl (144 μmol; 9.4M)의 보란-피리딘 복합물을 8 시간 후 다시 부가했다. 반응 혼합물을 차후에 트리플루오로아세트산으로 pH 2로 조정하고 분취 HPLC로 정제했다. 생성물 분획을 조합하고, 농축하고, 잔여물을 동결건조시켰다. 21 mg (74%, 이론적)의 표제 화합물을 이렇게 폼으로서 수득했다.

[5474] LC-MS (방법 1): R_t = 0.91 분; m/z = 947 $(M+H)^+$.

[5475] **중간체 238**

[5476] N-{6-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-6-옥소헥실}-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-{[(1S)-2-페닐-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아미노}프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



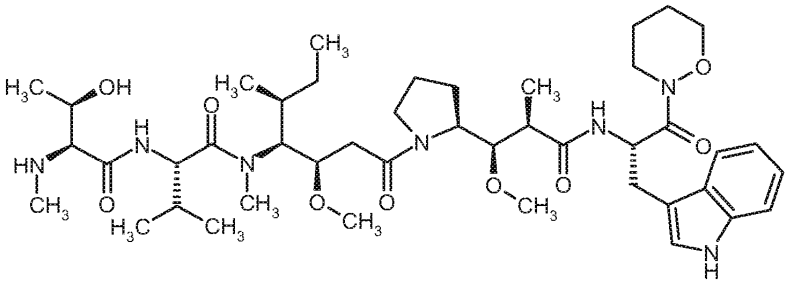
[5477]

[5478] 21 mg (22 μmol)의 중간체 237을 1 ml의 DMF에서 용해시키고 38 mg (333 μmol)의 1-하이드록시피롤리딘-2,5-디온 및 그 다음 2.4 mg (10 μmol)의 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 및 19 μl의 N,N-디이소프로필에틸아민과 혼합했다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 분취 HPLC로 정제했다. 디옥산으로부터 동결건조한 후, 22 mg (96%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5479] LC-MS (방법 1): R_t = 0.95 분; m/z = 1044 $(M+H)^+$.

[5480] **중간체 239**

[5481] N-메틸-L-트레오닐-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필] 피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트



[5482]

[5483] 먼저, *N*-[(벤질옥시)카보닐]-*N*-메틸-L-트레오닌을, 에틸 아세테이트에서 취해서 5% 수성 황산으로 추출성 흔들기를 하여237 mg (0.887 mmol)의 그의 디사이클로헥실아민 염으로부터. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 14.7 mg (0.055 mmol)의 *N*-[(벤질옥시)카보닐]-*N*-메틸-L-트레오닌을 3 ml의 DMF에서 취하고 연속적으로 40 mg (0.055 mmol)의 중간체 220, 12.7 mg (0.066 mmol)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이마이드 하이드로클로라이드 및 10 mg (0.066 mmol)의 1-하이드록시-1*H*-벤조트리아졸 히드레이트와 혼합했다. 혼합물을 차후에 실온에서 2시간 동안 교반했다. 용매를 그 다음 감압 하에서 제거하고 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 29 mg (54%, 이론적)의 Z-보호된 중간체를 이렇게 수득했다.

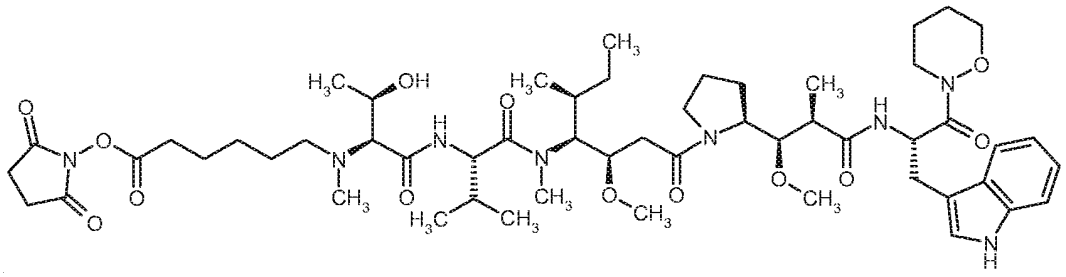
[5484] LC-MS (방법 1): R_t = 1.15 분; MS (ESIpos): m/z = 976 $(M+H)^+$.

[5485] 29 mg (0.003 mmol)의 이러한 중간체를 5 ml의 메탄올에서 용해시키고 5 mg의 5% 팔라듐/목탄 상에서 실온에서 및 표준 압력 1시간 동안 수소부가했다. 촉매를 차후에 여과 제거하고 용매를 증발 제거했다. 잔류 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 17 mg (54%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5486] LC-MS (방법 1): R_t = 0.77 분; MS (ESIpos): m/z = 842 $(M+H)^+$.

[5487] **중간체 240**

[5488] N-{6-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-6-옥소헥실}-N-메틸-L-트레오닐-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5489]

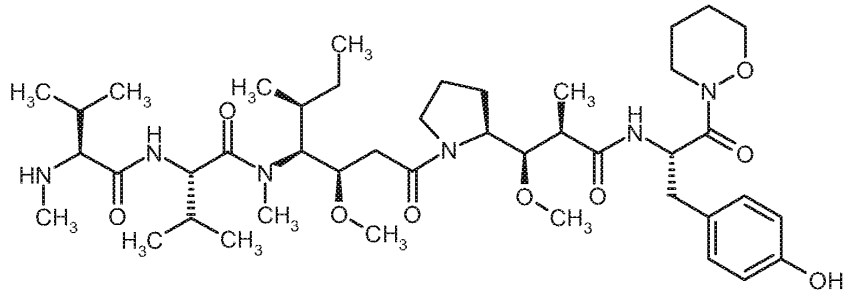
[5490] 이 화합물을 15.6 mg (0.016 mmol)의 중간체 239로부터 중간체 210과 유사하게 제조했다. 10.8 mg (이론의 67%, 2 단계에 걸쳐)의 표제 화합물을 수득했다.

[5491] HPLC (방법 5): R_t = 1.7 분;

[5492] LC-MS (방법 1): R_t = 0.85 분; MS (ESIpos): m/z = 1053 $(M+H)^+$.

[5493] **중간체 241**

[5494] N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(4-하이드록시페닐)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트



[5495]

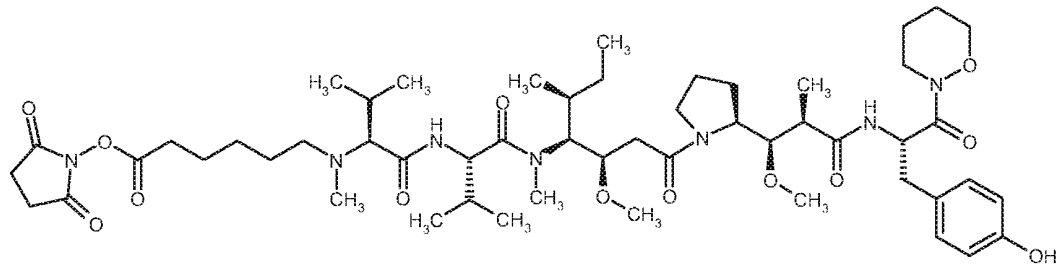
[5496] 먼저, 중간체 5와 유사하게, 트리플루오로아세트산-(2S)-2-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1-(1,2-옥사지난-2-일)프로판-1-온 (1:1)을 제조했다. 그 다음 이 시약을, 중간체 75에서 기재된 합성과 유사하게 사용하고, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트의 존재에서 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 26)에 의한 커플링 및 트리플루오로아세트산에 의한 Boc 보호 그룹의 차후의 분리에 의해, 표제 화합물을 제조했다.

[5497] HPLC (방법 12): R_t = 1.7 분;

[5498] LC-MS (방법 1): R_t = 0.85 분; MS (ESIpos): m/z = 817 $(M+H)^+$.

[5499] **중간체 242**

[5500] N-{6-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-6-옥소헥실}-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(4-하이드록시페닐)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5501]

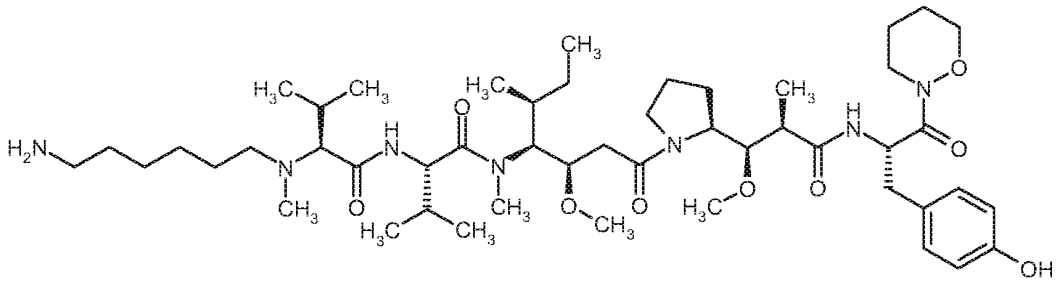
[5502] 50 mg (0.05 mmol)의 중간체 241을, 중간체 210과 유사하게, 보란-피리딘 복합물의 존재에서 6-옥소헥산산과 반응시켰다. 차후에, 22.5 mg (0.02 mmol)의 수득한 산을 활성화된 에스테르로 전환시켰다. 13.5 mg (2 단계에 걸쳐 이론의 36%)의 표제 화합물을 수득했다.

[5503] HPLC (방법 12): R_t = 1.8 분;

[5504] LC-MS (방법 1): R_t = 0.86 분; MS (ESIpos): m/z = 1028 $(M+H)^+$.

[5505] **중간체 243**

[5506] N-(6-아미노헥실)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(4-하이드록시페닐)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5507]

[5508] 제조는 중간체 241 벤질 6-옥소헥실 카바메이트와 함께 및 보란-피리딘 복합물의 환원 알킬화 및 용매로서 메탄올에서 차후의 수소화에 의해 중간체 78과 유사하게 영향을 받았다.

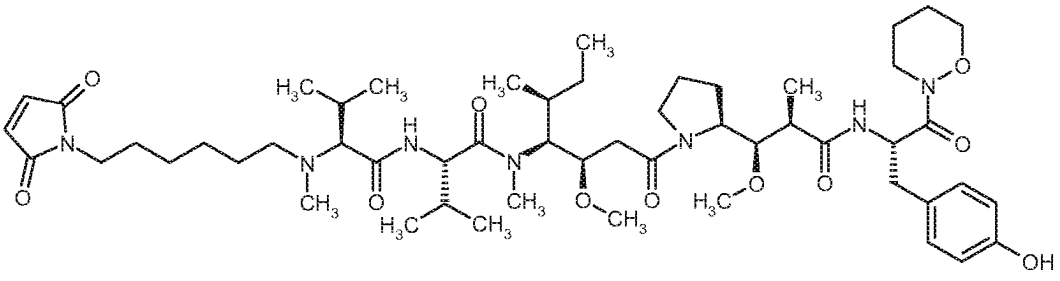
[5509] 수율: 17.5 mg (이론의 34%, 2 단계에 걸쳐)

[5510] HPLC (방법 12): R_t = 1.7 분;

[5511] LC-MS (방법 1): R_t = 0.63 분; MS (ESIpos): m/z = 916 $(M+H)^+$.

[5512] **중간체 244**

[5513] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥실]-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(4-하이드록시페닐)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5514]

[5515] 제조는 중간체 243으로부터 진행하여 중간체 166과 유사하게 영향을 받았다 .

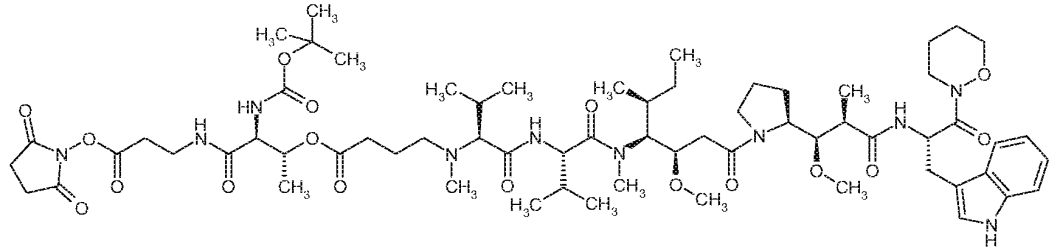
[5516] 수율: 1.3 mg (12%, 이론적)

[5517] HPLC (방법 12): R_t = 1.9 분;

[5518] LC-MS (방법 1): R_t = 0.89 분; MS (ESIpos): m/z = 996 $(M+H)^+$.

[5519] **중간체 245**

[5520] 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 O-[(3R,4S,7S,10S)-4-[(2S)-부탄-2-일]-3-(2-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-2-옥소에틸)-7,10-디이소프로필-5,11-디메틸-6,9,15-트리옥소-2-옥사-5,8,11-트리아자펜타데칸-15-일]-N-(tert-부톡시카보닐)-L-트레오닐-베타-알라니네이트



[5521]

[5522] 먼저, 중간체 193을, 중간체 154에 대해 기재된 바와 같이, 벤질 N-(tert-부톡시카보닐)-L-트레오니네이트와 반

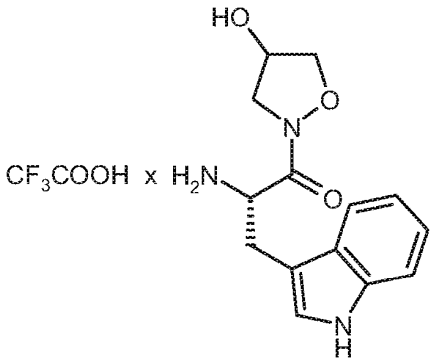
응시키고 그 다음 벤질 에스테르를 수소첨가분해로 제거했다. 그 다음 이렇게 수득한 30 mg (0.027 mmol)의 N-[4-({(1S,2R)-1-[(tert-부톡시카보닐)아미노]-1-카복시프로판-2-일}옥시)-4-옥소부틸]-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드를 HATU의 존재에서 4-메틸벤젠설폰산-벤질 베타-알라니네이트과 커플링하고 벤질 에스테르를 수소첨가분해로 다시 제거했다 (수율: 24 mg (이론의 71%, 2 단계에 걸쳐)). 마지막으로, 10 mg (0.008 mmol)의 수득한 산을 활성화된 에스테르로 전환시켰다. HPLC 정제 후, 2.7 mg (23%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5523] HPLC (방법 5): R_t = 1.9 분;

[5524] LC-MS (방법 1): R_t = 1.01 분; MS (ESIpos): m/z = 1295 $(M+H)^+$

[5525] **중간체 246a**

[5526] (2S)-2-아미노-1-(4-하이드록시-1,2-옥사졸리딘-2-일)-3-(1H-인돌-3-일)프로판-1-온 트리플루오로아세테이트 (부분입체이성질체 1)

[5527] 

[5528] 1.6 g (3.982 mmol)의 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 N-(tert-부톡시카보닐)-L-트립토파네이트를 15 ml의 DMF에서 용해시키고 500 mg (3.982 mmol)의 1,2-옥사졸리딘-4-올 및 100 µl의 *N,N*-디이소프로필에틸아민과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 그 다음 또 하나의 100 µl의 *N,N*-디이소프로필에틸아민을 부가하고, 혼합물을 먼저 초음파 배쓰에서 5 시간 동안 처리하고, 그 다음 실온에서 밤새 교반하고, 차후에 감압 하에서 농축했다. 잔류 잔여물을 에틸 아세테이트에서 취하고 먼저 5% 수성 시트르산 용액으로 2회, 그 다음 포화된 수성 나트륨 수소카보네이트 용액 및 마지막으로 물로 추출했다. 유기 상을 농축하고 잔여물을 용출물로서 95:5 디클로로메탄/메탄올을 갖는 실리카겔상 플래시 크로마토그래피로 부분입체이성질체로 분리했다. 둘 모두의 부분입체이성질체의 상응하는 분획을 조합하고, 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔여물을 고진공 하에서 건조한 후, 272 mg (18%, 이론적)의 부분입체이성질체 1 (R_f = 0.18 (95:5 디클로로메탄/메탄올) 및 236 mg (16%, 이론적)의 부분입체이성질체 2 (R_f = 0.13 (95:5 디클로로메탄/메탄올), 및 또한 333 mg (22%, 이론적)의 Boc-보호된 중간체의 혼합된 분획을 수득했다.

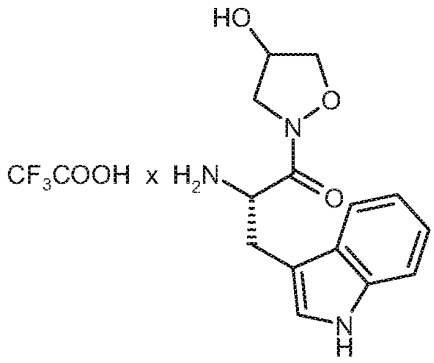
[5529] 표준 조건 하에서, 20 ml의 디클로로메탄 중 5 ml의 트리플루오로아세트산을 사용하여 Boc 보호 그룹을 272 mg (725 µmol)의 이러한 중간체의 부분입체이성질체 1로부터 분리하고, 디옥산/물로부터 동결건조한 후, 290 mg (quant)의 표제 화합물을 75% 순도로 수득하고 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다.

[5530] HPLC (방법 12): R_t = 1.1 분;

[5531] LC-MS (방법 13): R_t = 1.80 분; MS (ESIpos): m/z = 276 $(M+H)^+$

[5532] **중간체 246b**

[5533] (2S)-2-아미노-1-(4-하이드록시-1,2-옥사졸리딘-2-일)-3-(1H-인돌-3-일)프로판-1-온 트리플루오로아세테이트 (부분입체이성질체 2)



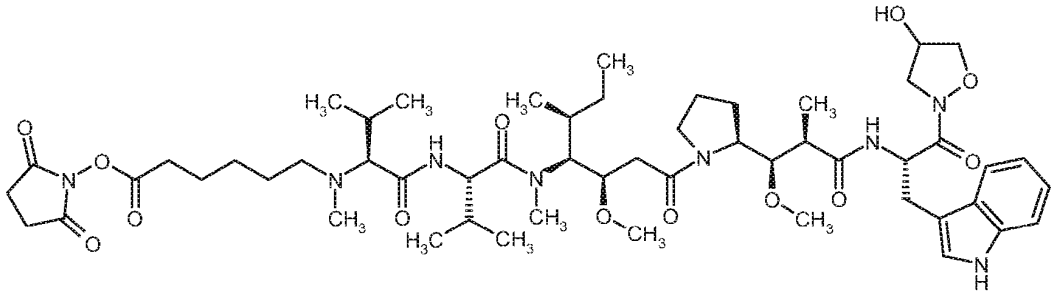
[5534]

[5535] 표준 조건 하에서, 20 ml의 디클로로메탄 중 5 ml의 트리플루오로아세트산을 사용하여 Boc 보호 그룹을 236 mg (630 μmol)의 246a에서 기재된 중간체의 부분입체이성질체 2로부터 분리하고, 농축 후, 디에틸 에테르와 함께 교반하고 고진공 하에서 잔여물을 건조시키고, 214 mg (76%)의 표제 화합물을 수득했다.

[5536] LC-MS (방법 13): R_t = 1.84 분; MS (ESIpos): m/z = 276 $(M+H)^+$

[5537] **중간체 247a**

[5538] N-{6-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-6-옥소헥실}-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-(4-하이드록시-1,2-옥사졸리딘-2-일)-3-(1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 (부분입체이성질체 1)



[5539]

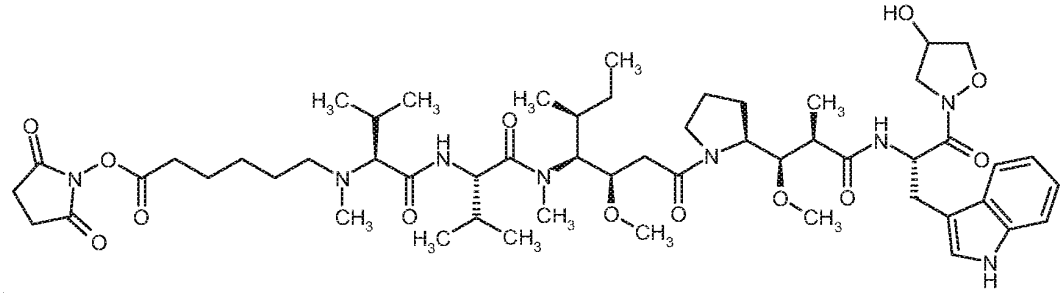
[5540] 이 화합물을 합성하기 위해, 중간체 26 및 246a와 Boc 보호 그룹의 차후의 분리와의 커플링을 먼저 중간체 74에 기재된 바와 같이 수행했다. 차후에, 보란-피리딘 복합물의 존재에서 6-옥소헥산산에 의한 알킬화 및 산의 활성 에스테르로의 차후의 전환을 중간체 210에 대해 기재된 바와 같이 수행했다. 표제 화합물을 분취 HPLC로 정제했다.

[5541] HPLC (방법 12): R_t = 1.8 분;

[5542] LC-MS (방법 1): R_t = 0.86 분; MS (ESIpos): m/z = 1053 $(M+H)^+$

[5543] **중간체 247b**

[5544] N-{6-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-6-옥소헥실}-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-(4-하이드록시-1,2-옥사졸리딘-2-일)-3-(1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 (부분입체이성질체 2)



[5545]

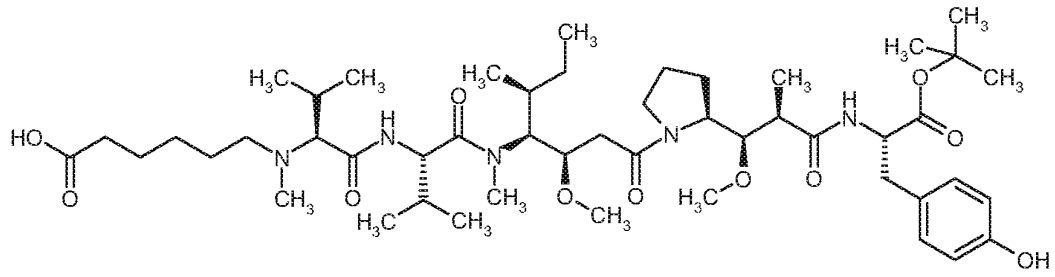
[5546] 이 화합물을 합성하기 위해, 중간체 26 및 246b와 Boc 보호 그룹의 차후의 분리와의 커플링을 먼저 중간체 74에 대해 기재된 바와 같이 수행했다. 차후에, 보란-피리딘 복합물의 존재에서 6-옥소헥산산에 의한 알킬화 및 산의 활성 에스테르로의 차후의 전환을 중간체 210에 대해 기재된 바와 같이 수행했다. 표제 화합물을 분취 HPLC로 정제했다.

[5547] HPLC (방법 12): R_t = 1.8 분;

[5548] LC-MS (방법 1): R_t = 0.86 분; MS (ESIpos): m/z = 1053 $(M+H)^+$

[5549] **중간체 248**

[5550] N-(5-카복시펜틸)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-tert-부톡시-3-(4-하이드록시페닐)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5551]

[5552] 먼저, 중간체 86에서 기재된 합성과 유사하게, *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트의 존재에서 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸-L-발릴-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-카복시-1-메톡시프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-*N*-메틸-L-발린아마이드 (중간체 26) 및 tert-부틸 L-타이로시네이트의 커플링 및 트리플루오로아세트산에 의한 Boc 보호 그룹의 차후의 분리하여 tert-부틸 에스테르 (40 분 동안 디클로로메탄 중 트리플루오로아세트산과 함께 교반하면서)를 얻고, 아민 화합물 tert-부틸 N-[(2R,3R)-3-메톡시-3-{(2S)-1-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-5-메틸-4-(메틸{(2S)-3-메틸-2-[(N-메틸-L-발릴)아미노]부틸}아미노)헵타노일] 피롤리딘-2-일}-2-메틸프로파노일]-L-타이로시네이트를 트리플루오로아세테이트로서 제조했다. 38 mg (0.04 mmol)의 그 다음 이 화합물을 중간체 210의 제조와 유사하게 사용하고, 보란-피리딘 복합물의 존재에서 6-옥소헥산산과의 반응으로, 31 mg (99%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5553] HPLC (방법 12): R_t = 1.8 분;

[5554] LC-MS (방법 1): R_t = 0.88 분; MS (ESIpos): m/z = 918 $(M+H)^+$.

[5555] **B: 항체-약물 콘주게이트 (ADC)의 제조**

[5556] B-1. 항-C4.4a 항체를 산출하는 일반적인 과정

[5557] 표 1 및 표 2의 서열에 의해 기재된 항-C4.4a 항체는 재조합 인간 C4.4a 서열번호: 1 및 쥣과 C4.4a 서열번호: 2 및 C4.4a를 발현시키는 세포에 대해 파아지 디스클레이 라이브러리를 스크리닝하여 산출되었다. 이런 식으로 수득된 항체는 인간 IgG1 포맷으로 재포맷되었고 본원에 기재된 실시예를 위해 사용되었다.

[5558] B-2. 포유동물 세포에서 항-C4.4a 항체를 발현시키기 위한 일반적인 과정

[5559] 항체, 예를 들면 M31-B01 (경쇄 서열번호: 346 및 중쇄 서열번호: 347) 또는 표 2의 추가 항체는 포유동물 세포 배양에서 생산되었다. 이를 위해, HEK293 6E 세포는 적당한 CMV 프로모터 기반 발현 플라스미드로 일시적으로 전달감염되었다. 항체의 중쇄 및 경쇄는 함께 1-벡터 시스템로, 또는 별도로 2-벡터 시스템으로 클로닝되었다. 세포 배양 규모는 진탕 플라스크에서 최대 1.5 L 또는 "웨이브-백"에서 10 L였다. 발현은 37 ℃에서 5-6 일 동안 1% "FCS 초저 IgG" (Invitrogen) 및 0.5 mM 발프로산과 함께 Tryptone TN1 (Organotechnie)로 보충된 F17 배지 (Invitrogen)에서 일어났다. 발현 수율은 100 내지 600 mg/l였다.

[5560] B-3. 세포 상청액으로부터 항체를 정제하기 위한 일반적인 과정

[5561] 항체, 예를 들면 M31-B01 (경쇄 서열번호: 346 및 중쇄 서열번호: 347) 또는 표 2의 추가 항체는 세포 배양 상청액으로부터 얻었다. 세포 상청액은 원심분리에 의해 정화되어 세포를 제거했다. 차후에 세포 상청액은 MabSelect Sure (GE Healthcare) 크로마토그래피 칼럼상 친화성 크로마토그래피로 정제되었다. 이를 위해 칼럼은 DPBS pH 7.4 (Sigma/Aldrich)에서 평형을 이루었고, 세포 상청액이 적용되었고, 칼럼은 약 10 칼럼 용적의 DPBS pH 7.4 + 500 mM 나트륨 클로라이드로 세정되었다. 항체는 50 mM 나트륨 아세테이트 pH 3.5 + 500 mM 나트륨 클로라이드에서 용출되었고 차후에 DPBS pH 7.4 중 Superdex 200 칼럼 (GE Healthcare)상 겔 여과 크로마토그래피로 추가로 정제되었다.

[5562] B-4. 시스테인 측쇄에 커플링하기 위한 일반적인 과정

[5563] 커플링 반응에서 사용된 항체는 하기와 같았다:

[5564] 항-C4.4a M31-B01

[5565] 항-C4.4a B01-3

[5566] 항-C4.4a B01-10

[5567] 항-C4.4a B01-7

[5568] 항-C4.4a D02-4

[5569] 항-C4.4a D02-6

[5570] 항-C4.4a D02-7

[5571] 1 mg/ml 내지 15 mg/ml의 농도 범위에서 PBS 완충액 중 상응하는 항체의 용액에 PBS 완충액 중 용액 중 3 당량의 트리스(2-카복시에틸)포스핀 하이드로클로라이드 (TCEP)을 부가했고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 차후에, 원하는 부하에 따라, (중간체 102, 103, 105-109, 111-114, 117-126, 128, 129, 132-146, 148-155, 157, 159-161, 166, 171, 175-177, 184, 189, 194-195, 199-201, 205, 209, 223-224, 226, 228-231, 236 및 244)을 커플링하기 위한2 내지 12 당량의 말레이마이드 전구체 화합물 또는 할라이드 전구체 화합물을 DMSO 중 용액으로 부가했다.여기서 DMSO의 양은 전체 용적의 10%를 초과하지 않도록했다. 배치를 실온에서 60-120 분 동안 교반했고 그 다음 PBS로 평형을 이룬 PD 10 칼럼 (Sephadex® G-25, GE Healthcare)에 적용하고, PBS 완충액으로 용출했다. 임의로 농축 절차를 초원심분리로 부가적으로 수행했다. 필요하면, 저분자량 성분의 더 효과적인 제거를 위해, 한외여과에 의한 농축을, PBS 완충액으로 재희석후 반복했다.

[5572] 정상적으로, 달리 지적되지 않으면, PBS 완충액 중 5 mg의 상응하는 항체를, 감소 및 차후의 커플링를 위해 사용했다. PD10 칼럼을 통한 정제 다음에, 이것으로, 각 경우에, 3.5 ml의 PBS 완충액 중 상응하는 ADC의 용액을 얻었다. 그 다음 표시된 특정한 단백질 농도를 이들 용액을 위해 측정했다. 더욱이, 항체의 부하 (약물/mAb 비)를 이하에서 기재된 방법에 따라 측정했다.

[5573] 이 과정을 사용하여 실시예 1-3, 5-30, 32-36, 38-59, 61-66, 68-70, 80, 82-85, 87, 88, 92-95, 97, 98, 107, 109-114, 119 및 122에서 나타낸 면역콘주게이트를 제조했다.

[5574] 설명된 구조 식에서, 정의AK_{1A}-AK_{1G}는 하기와 같다

[5575] AK_{1A} = 항-C4.4a 항체 M31-B01 (부분적으로 감소된)- S§[1]

[5576] AK_{1B} = 항-C4.4a 항체 B01-3 (부분적으로 감소된)- S§[1]

[5577] AK_{1C} = 항-C4.4a 항체 B01-10 (부분적으로 감소된)- S§[1]

[5578] AK_{1D} = 항-C4.4a 항체 B01-7 (부분적으로 감소된)-S§[1]

[5579] AK_{1E} = 항-C4.4a 항체 D02-4 (부분적으로 감소된)- S§[1]

[5580] AK_{1F} = 항-C4.4a 항체 D02-6 (부분적으로 감소된)- S§[1]

[5581] AK_{1G} = 항-C4.4a 항체 D02-7 (부분적으로 감소된)- S§[1]

[5582] 여기서

[5583] §[1]은 석신이마이드 그룹과의 결합을 나타내고,

[5584] S는 부분적으로 감소된 항체의 시스테인 잔기의 황 원자를 나타낸다.

[5585] B-5. 라이신 측쇄에 커플링하기 위한 일반적인 과정

[5586] 커플링 반응에서 사용된 항체는 하기와 같았다:

[5587] 항-C4.4a 항체 M31-B01

[5588] 항-C4.4a 항체 B01-3

[5589] 1 mg/ml 내지 15 mg/ml의 농도 범위로 PBS 완충액 중 상응하는 항체의 용액에, 원하는 부하에 따라, DMSO 중 용액으로서 (중간체 104, 110, 115, 116, 127, 130, 131, 147, 156, 158, 162, 169, 178, 185, 190, 202, 206, 210-216, 218, 219, 227, 233, 238, 240, 242, 245, 247a 및 247b))을 커플링하기 위 한2 내지 5 당량의 전구체 화합물을 부가했다. 실온에서 교반 30분 후, DMSO 중 동일한 양의 전구체 화합물을 다시 부가했다. 대안적으로 한꺼번에 커플링하기 위해 4-12 당량의 전구체 화합물을 부가할 수 있었다.여기서 DMSO의 양은 전체 용적의 10%를 초과하지 않도록했다. 교반 실온에서 추가 30 분 후, 배치를 PBS로 균형을 이룬 PD 10 칼럼 (Sephadex® G-25, GE Healthcare)에 적용하고, PBS 완충액으로 용출했다. 임의로 농축 절차를 초원심분리로 부가적으로 수행했다. 필요하면, 저분자량 성분의 더 효과적인 제거를 위해, 한외여과에 의한 농축을 PBS 완충액으로 재희석한 후 반복했다.

[5590] 정상적으로, 달리 지적되지 않으면, PBS 완충액 중 5 mg의 상응하는 항체를 커플링을 위해 사용했다. PD10 칼럼를 통해 정제한 다음, 이것으로, 각 경우에, 3.5 ml의 PBS 완충액 중 상응하는 ADC의 용액을 얻었다. 그 다음 표시된 특정한 단백질 농도를 이들 용액을 위해 측정했다. 더욱이, 항체의 부하 (약물/mAb 비)를 이하에서 기재된 방법에 따라 측정했다.

[5591] 이 과정을, 실시예 4, 31, 37, 60, 67, 81, 86, 89-91, 96, 99-106, 108, 118, 120, 121 및 123-125에서 나타낸 면역콘주게이트를 제조하기 위해 사용했다.

[5592] 설명된 구조 식에서, 정의AK_{2A} 및 A_{2B}는 하기와 같다:

[5593] AK_{2A} = 항-C4.4a 항체 M31-B01-NH§[2]

[5594] AK_{2B} = 항-C4.4a 항체 B01-3-NH§[2]

[5595] 여기서

[5596] §[2]는 카보닐 그룹과의 결합을 나타내고,

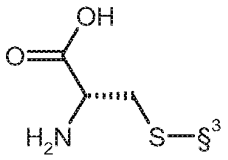
[5597] NH는 항체의 라이신 잔기의 측쇄 아미노 그룹을 의미한다.

[5598] B-6. 시스테인 첨가생성물을 제조하기 위한 일반적인 과정:

[5599] 10 μmol의 상기 기재된 말레이미이드 전구체 화합물을 3 ml의 DMF에서 취하고 2.1 mg (20 μmol)의 L-시스테인과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축하고 차후에 분취 HPLC로

정제했다.

[5600] 설명된 구조 식에서, 정의 Cys는 하기와 같다:



[5601]

[5602] 여기서

[5603] §[3]은 링커-독성기 단위와의 결합을 나타낸다.

[5604] 본 발명의 콘주게이트의 추가 정제 및 특성화

[5605] 반응이 일어난 후, 어떤 경우에 반응 혼합물을 예를 들면 한외여과로 농축하고, 그 다음 탈염하고 Sephadex® G-25를 사용하여 크로마토그래피로 정제했다. 용출은, 예를 들면, 포스페이트-완충 식염수 (PBS)로 일어났다. 용액에 대해 차후에 멸균 여과 및 냉동을 수행했다. 대안적인 선택은 콘주게이트를 동결건조하는 것이다.

[5606] B-7. 독성기 부하의 측정

[5607] PBS 완충액 중 실시예에서 기재된 콘주게이트의 수득한 용액의 독성기 부하는 하기와 같이 측정되었다:

[5608] 라이신-연결된 ADC의 독성기 부하는 개별적인 콘주게이트 종의 분자량의 질량 분광분석 측정에 의해 측정되었다. 이 경우에, 우선, 항체 콘주게이트를 PNGaseF로 탈글리코실레이트화시키고, 샘플을 산성화하고, HPLC 분리 다음에, ESI-MicroTofQ (Bruker Daltonik)를 사용하여 질량 분광분석으로 분석했다. 모든 스펙트럼을 TIC (총 이온 크로마토그램)에서 신호를 통해 부가하고, 다양한 콘주게이트 종의 분자량을 MaxEnt Deconvolution을 기반으로 계산했다. 상이한 종의 신호 통합 다음에, DAR (약물/항체 비)을 계산했다.

[5609] 단백질 확인에 대해, 분자량 결정 외에, 트립신 소화를 탈글리코실화 및/또는 변성 후에 수행하고, 이 소화는, 변성, 감소 및 유도체화 후에, 검출된 트립신분해 펩타이드를 기반으로 단백질의 동일성을 확인했다.

[5610] 시스테인-연결된 콘주게이트의 독성기 부하를 감소된 및 변성된 ADC의 역상 크로마토그래피를 통해 측정했다. ADC 용액 (1 mg/mL, 50 µL)을 구아니디늄 하이드로클로라이드 (GuHCl) (28.6 mg) 및 DL-디티오트레이톨 (DTT) (500 mM, 3 µL)의 용액과 혼합했다. 혼합물을 55 ℃에서 1 시간 동안 인큐베이팅하고 HPLC로 분석했다.

[5611] HPLC 분석을 220 nm에서 검출과 함께 Agilent 1260 HPLC 시스템 상에서 수행했다. 사용된 칼럼은 하기인 Polymer Laboratories PLRP-S 폴리머 역상 칼럼 (카탈로그 번호 PL1912-3802) (2.1 × 150 mm, 8 µm 입자 크기, 1000 Å)였다: 유속 1 mL/분, 하기 구배: 0 분, 25% B; 3 분, 25 % B; 28 분, 50% B를 사용. 물 중 0.05% 트리플루오로아세트산 (TFA)로 이루어진 용출물 A, 아세토니트릴 중 0.05% 트리플루오로아세트산으로 이루어진 용출물 B.

[5612] 검출된 피크를 비콘주게이트화 항체의 경쇄 (L0) 및 중쇄 (H0)과의 체류 시간 비교에 의해 할당했다. 콘주게이트화 샘플에서 독점적으로 검출된 피크를 독성기 (L1)를 갖는 경쇄로, 및 1, 2 및 3개의 독성기 (H1, H2, H3)를 갖는 중쇄로 할당했다.

[5613] 독성기를 갖는 항체의 평균 부하는 하기와 같이 계산되었다: 무엇보다도, 경쇄 부하는 L0 및 L1의 특이 가중 적분의 합에 의해 나누어진 L0 및 L1의 독성기 수 가중 적분의 합으로서 경쇄에 속하는 피크 L0 및 L1의 - 통합에 의해 측정된 - 피크 면적으로부터 계산되었다. 동일한 방식으로 중쇄 부하는 H0, H1, H2 및 H3의 특이 가중 적분의 합에 의해 나누어진 H0, H1, H2 및 H3의 독성기 수 가중 적분의 합으로서 중쇄에 속하는 피크 H0, H1, H2 및 H3의 - 통합에 의해 측정된 - 피크 면적으로부터 계산되었다. DAR는 경쇄 부하 및 중쇄 부하의 2배 합으로서 경쇄 부하 및 중쇄 부하에 의해 주어진다. 인자 2는, 항체가 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄로 이루어져 있다는 것을 고려한다. 어떤 개별적인 경우에 어떤 피크의 공-용출로 인해 독성기 부하를 정확하게 측정하는 것은 불가능할 수 있다.

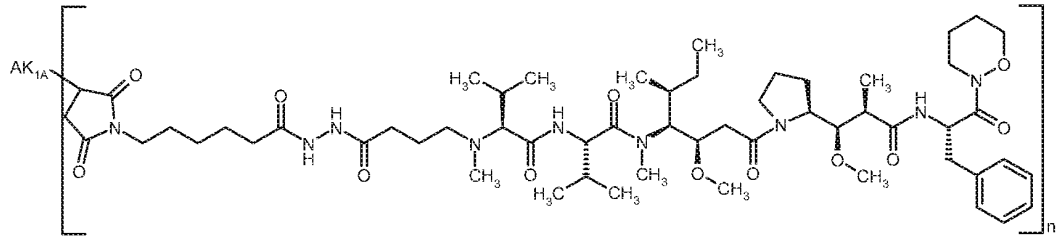
[5614] B-8. ADC의 항원 결합의 시험

[5615] 결합제의 표적 분자에의 결합능을 커플링이 일어난 후 시험했다. 숙련가는 이것을 달성하는 다양한 방법을 알고

있다 - 예를 들면, 콘주게이트의 친화도는 ELISA 기술 또는 표면 플라즈몬 공명 분석 (BIAcore™ 측정)으로 시험될 수 있다. 콘주게이트 농도는 예를 들면, 단백질 결정에 의해 항체 콘주게이트에 대해 통상적인 방법을 사용하여 숙련가에 의해 측정될 수 있다 (참고 또한 Doronina 등; Nature Biotechnol. 2003; 21:778-784 및 Polson 등, Blood 2007; 1102:616-623).

[5616] **실시예 - 면역콘주게이트**

[5617] 실시예 1

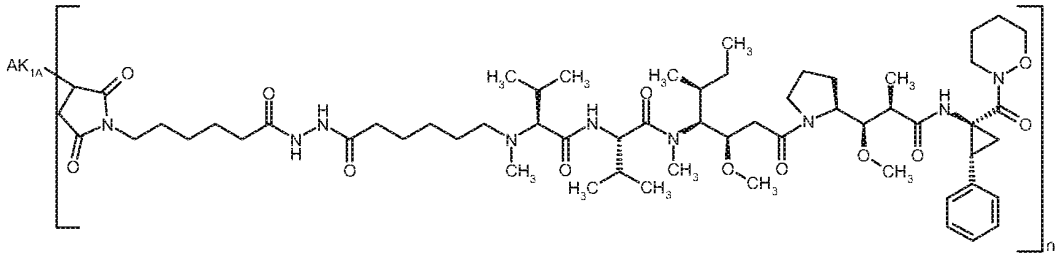
[5618] 

[5619] 이 경우에 커플링을 DPBS pH 7.4 중 70 mg의 항-C4.4a M31-B01를 사용하여 수행하고 Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축했다.

[5620] 단백질 농도: 12.2 mg/ml

[5621] 약물/mAb 비: 1.5

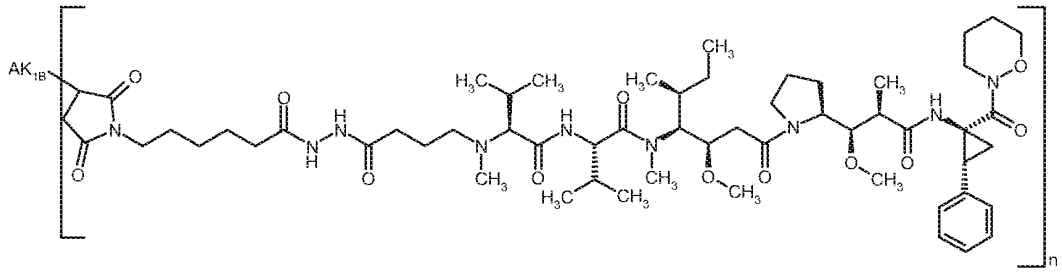
[5622] 실시예 2

[5623] 

[5624] 단백질 농도: 0.87 mg/ml

[5625] 약물/mAb 비: 5.8

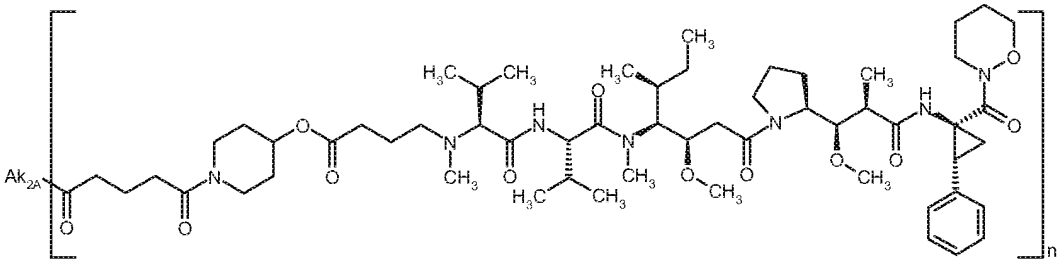
[5626] 실시예 3

[5627] 

[5628] 단백질 농도: 1.16 mg/ml

[5629] 약물/mAb 비: 3.1

[5630] **실시예 4**

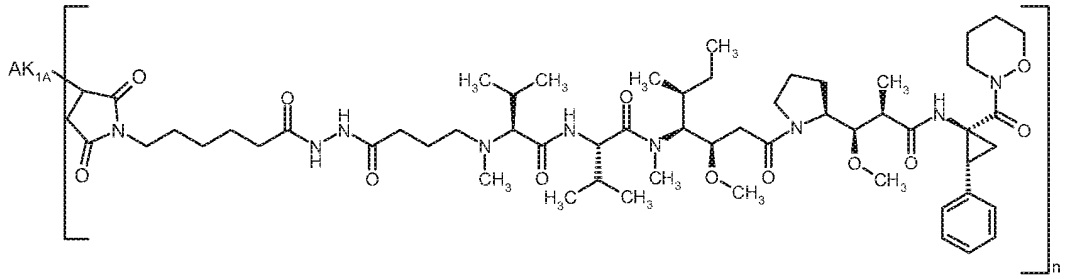


[5631]

[5632] 단백질 농도: 1.24 mg/ml

[5633] 약물/mAb 비: 1.6

[5634] **실시예 5**

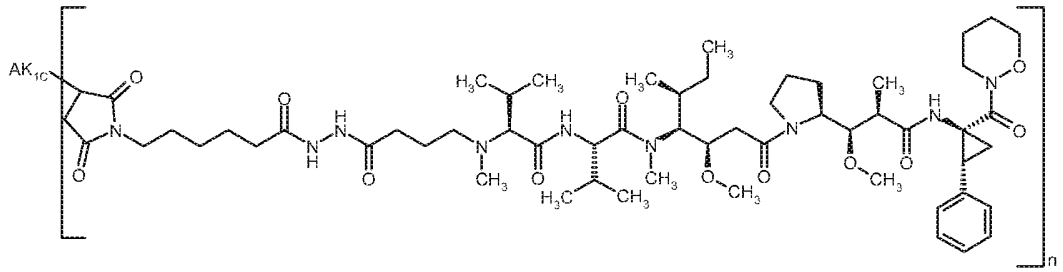


[5635]

[5636] 단백질 농도: 0.88 mg/ml

[5637] 약물/mAb 비: 6.9

[5638] **실시예 6**

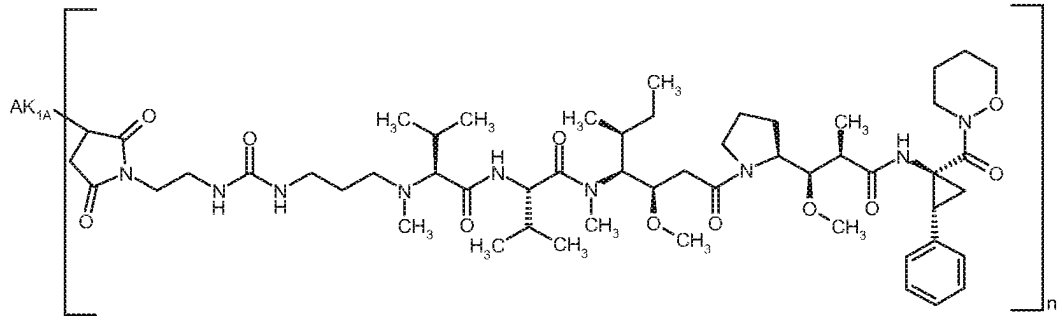


[5639]

[5640] 단백질 농도: 1.2 mg/ml

[5641] 약물/mAb 비: 2.8

[5642] **실시예 7**

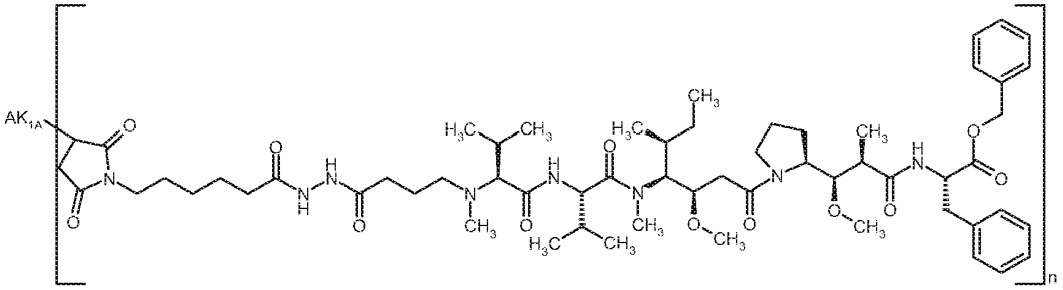


[5643]

[5644] 단백질 농도: 0.9 mg/ml

[5645] 약물/mAb 비: 3.9

[5646] **실시예 8**

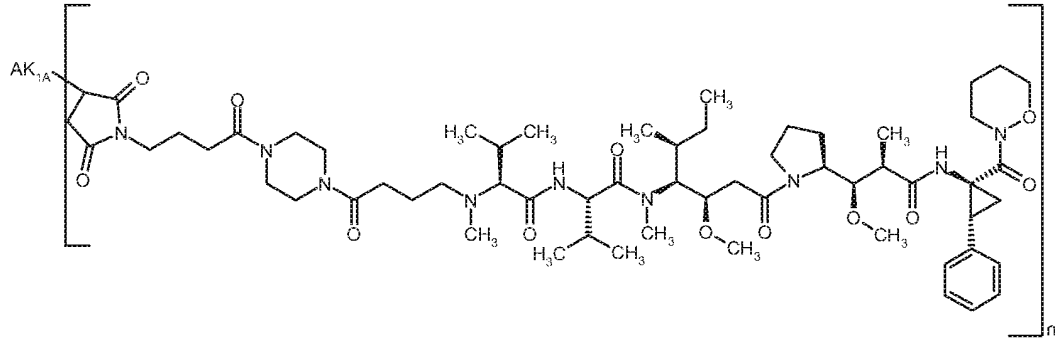


[5647]

[5648] 단백질 농도: 0.52 mg/ml

[5649] 약물/mAb 비: 1.6

[5650] **실시예 9**

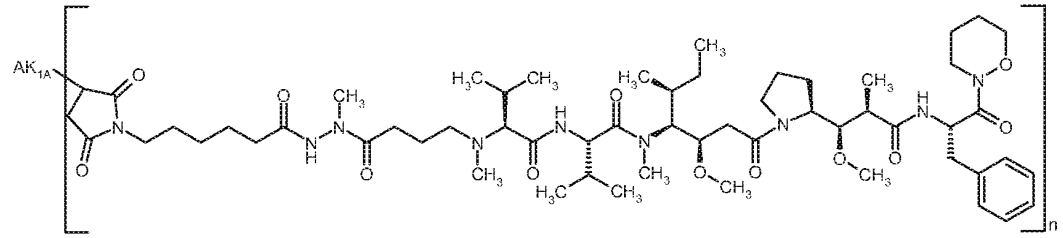


[5651]

[5652] 단백질 농도: 0.47 mg/ml

[5653] 약물/mAb 비: 6.6

[5654] **실시예 10**

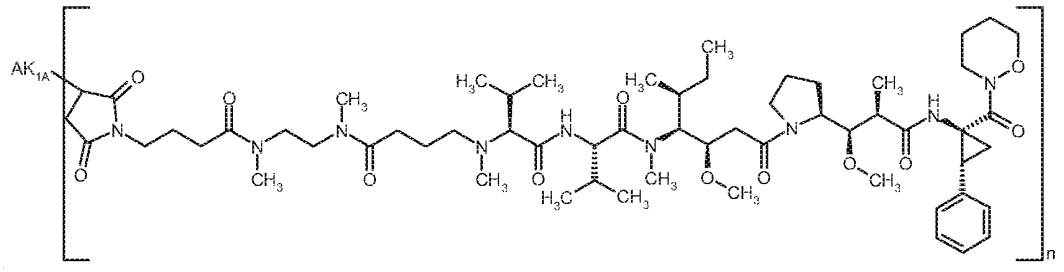


[5655]

[5656] 단백질 농도: 0.77 mg/ml

[5657] 약물/mAb 비: 6.9

[5658] **실시예 11**

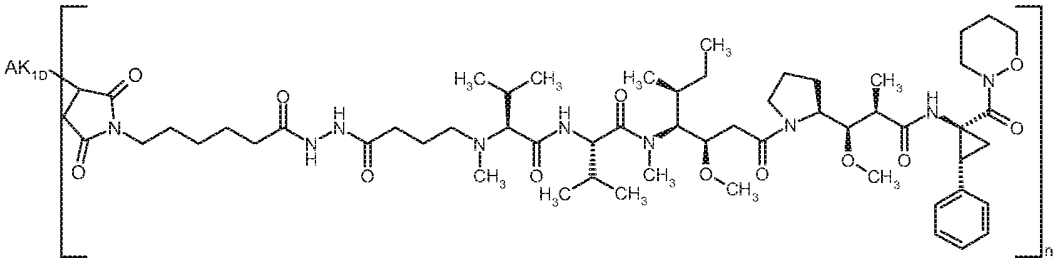


[5659]

[5660] 단백질 농도: 0.47 mg/ml

[5661] 약물/mAb 비: 4.0

[5662] **실시예 12**

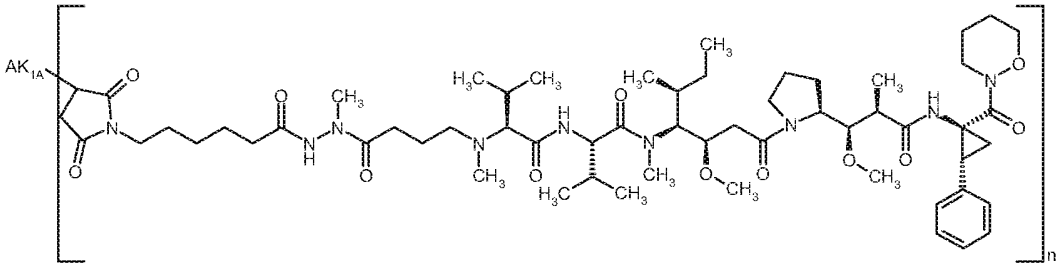


[5663]

[5664] 단백질 농도: 1.46 mg/ml

[5665] 약물/mAb 비: 2.5

[5666] **실시예 13**

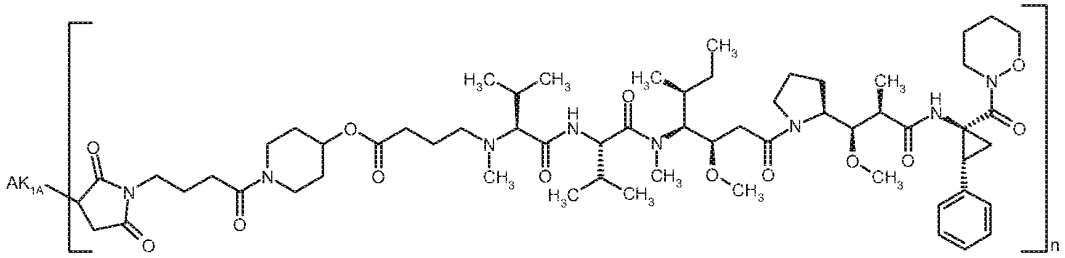


[5667]

[5668] 단백질 농도: 0.45 mg/ml

[5669] 약물/mAb 비: 3.3

[5670] **실시예 14**

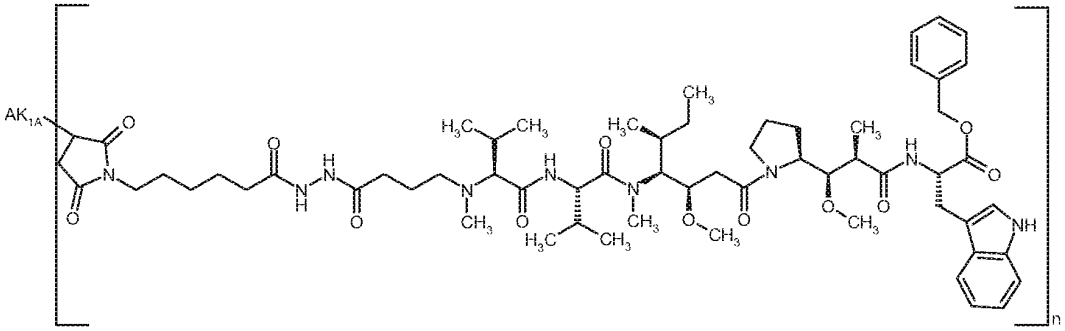


[5671]

[5672] 단백질 농도: 0.98 mg/ml

[5673] 약물/mAb 비: 3.6

[5674] **실시예 15**



[5675]

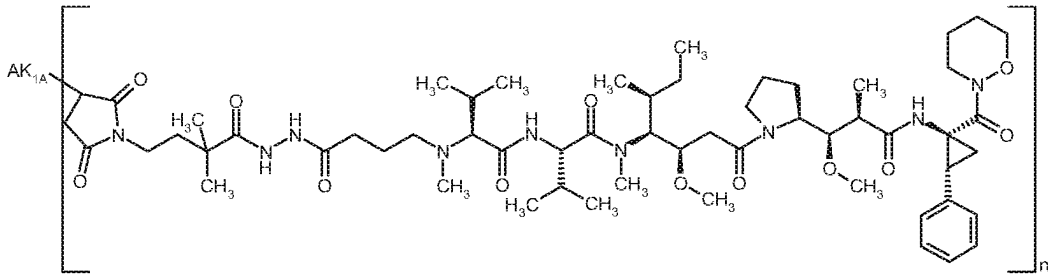
[5676] 여기의 커플링을 DPBS pH 7.4 중 70 mg의 항-C4.4a M31-B01를 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치

를 초원심분리로 농축했다.

[5677] 단백질 농도: 9.42 mg/ml

[5678] 약물/mAb 비: 4.1

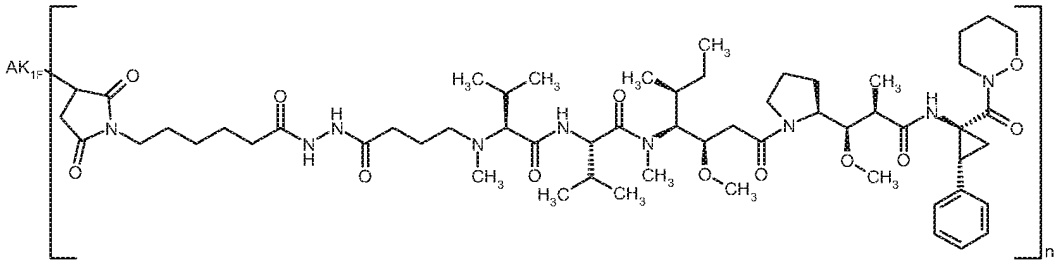
[5679] **실시예 16**

[5680] 

[5681] 단백질 농도: 0.65 mg/ml

[5682] 약물/mAb 비: 1.8

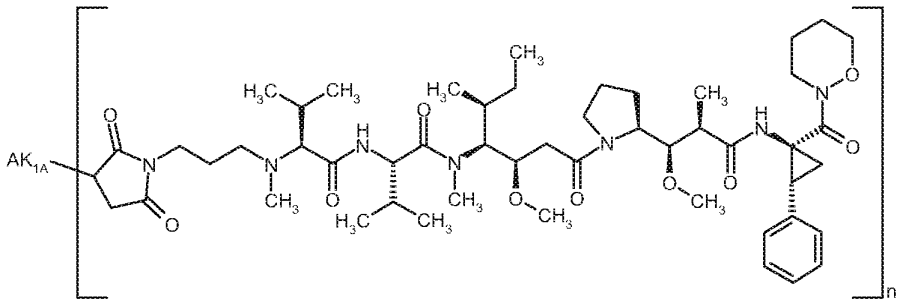
[5683] **실시예 17**

[5684] 

[5685] 단백질 농도: 1.07 mg/ml

[5686] 약물/mAb 비: 측정 불가

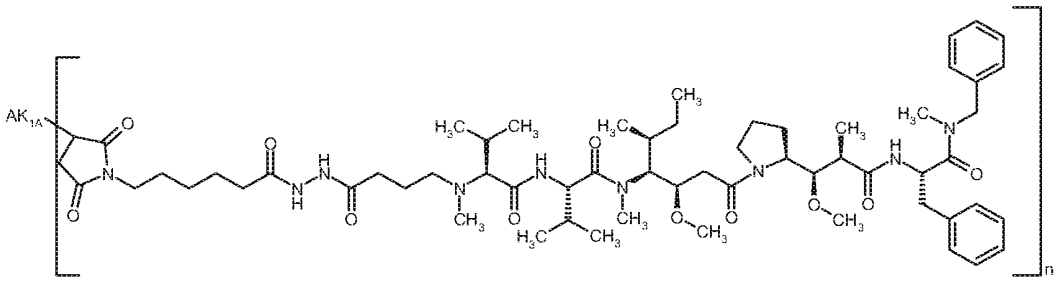
[5687] **실시예 18**

[5688] 

[5689] 단백질 농도: 0.47 mg/ml

[5690] 약물/mAb 비: 4.4

[5691] **실시예 19**

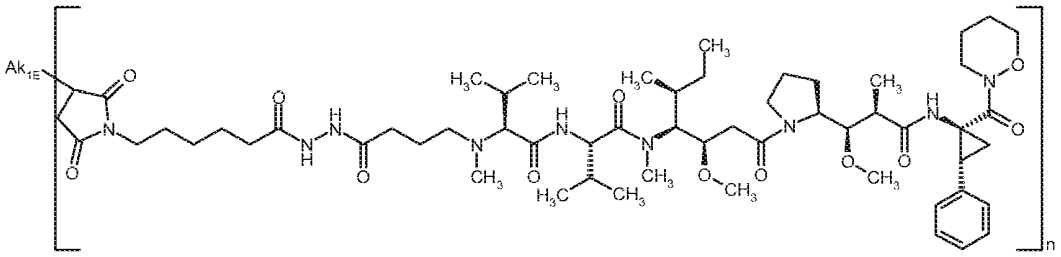


[5692]

[5693] 단백질 농도: 0.43 mg/ml

[5694] 약물/mAb 비: 4.8

[5695] **실시예 20**

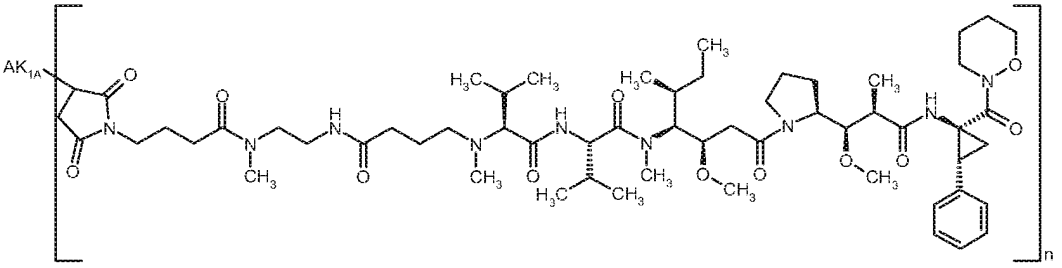


[5696]

[5697] 단백질 농도: 1.01 mg/ml

[5698] 약물/mAb 비: 2.6

[5699] **실시예 21**

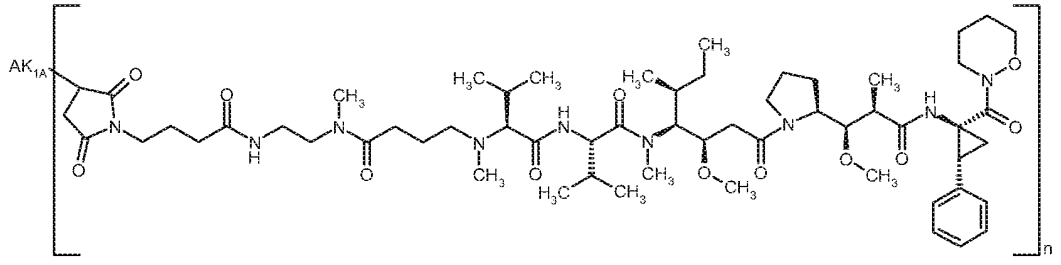


[5700]

[5701] 단백질 농도: 0.53 mg/ml

[5702] 약물/mAb 비: 0.6

[5703] **실시예 22**

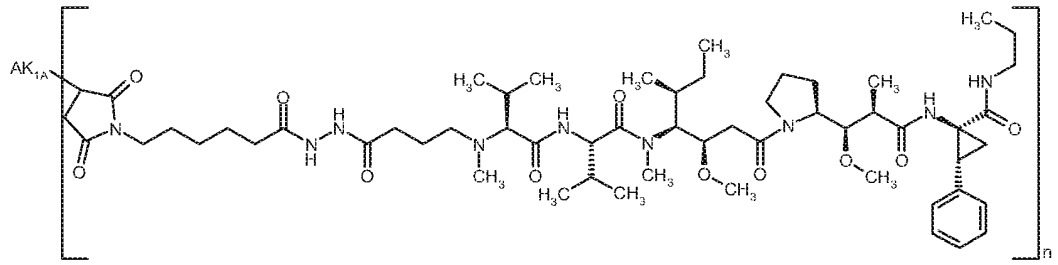


[5704]

[5705] 단백질 농도: 0.55 mg/ml

[5706] 약물/mAb 비: 1.3

[5707] **실시예 23**

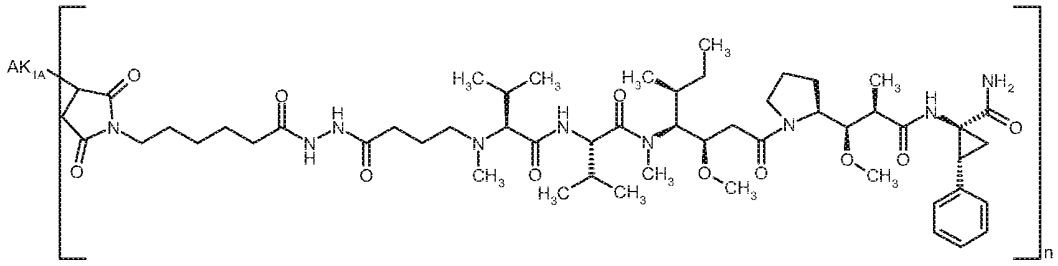


[5708]

[5709] 단백질 농도: 0.65 mg/ml

[5710] 약물/mAb 비: 1.1

[5711] **실시예 24**

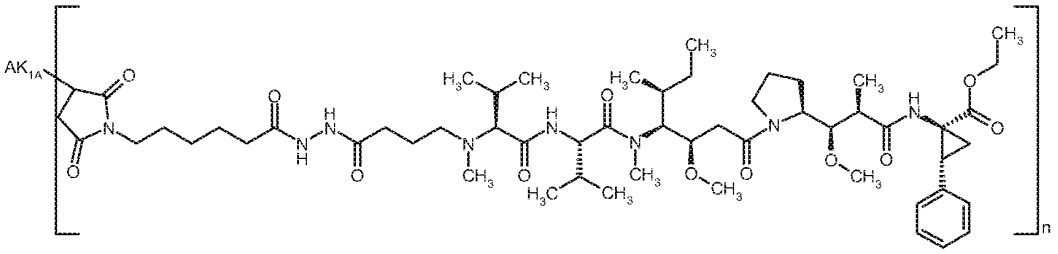


[5712]

[5713] 단백질 농도: 1.04

[5714] 약물/mAb 비: 3.5

[5715] **실시예 25**

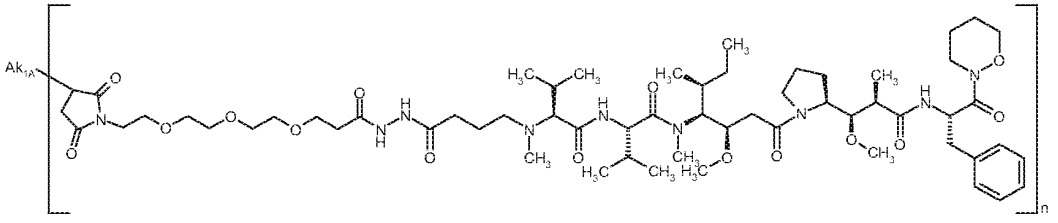


[5716]

[5717] 단백질 농도: 0.62 mg/ml

[5718] 약물/mAb 비: 2.4

[5719] **실시예 26**



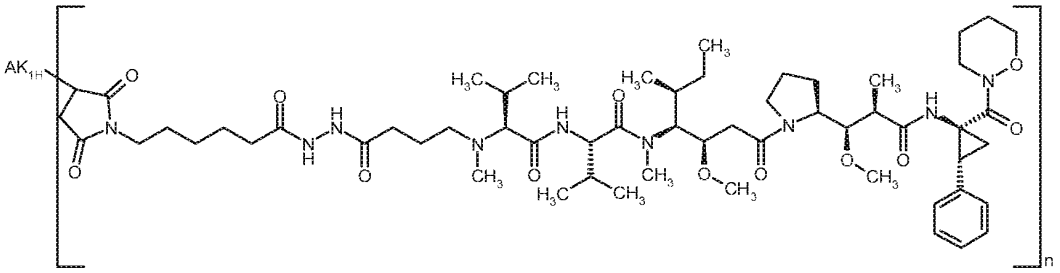
[5720]

[5721] 여기의 커플링을 DPBS pH 7.4 중 90 mg의 항-C4.4a M31-B01를 사용하여 수행하고 Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축했다.

[5722] 단백질 농도: 11.2 mg/ml

[5723] 약물/mAb-비: 2.3

[5724] **실시예 27**

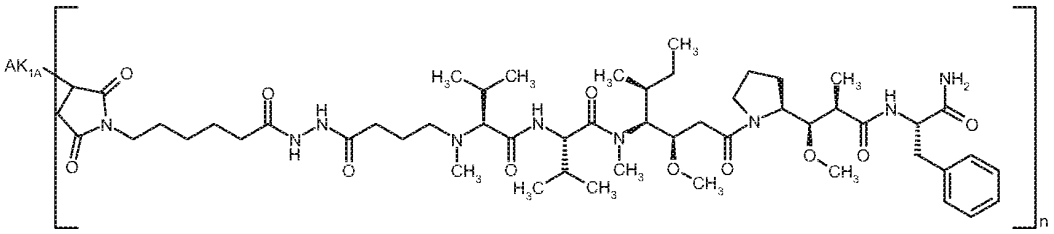


[5725]

[5726] 단백질 농도: 1.11 mg/ml

[5727] 약물/mAb-비: 2.4

[5728] **실시예 28**



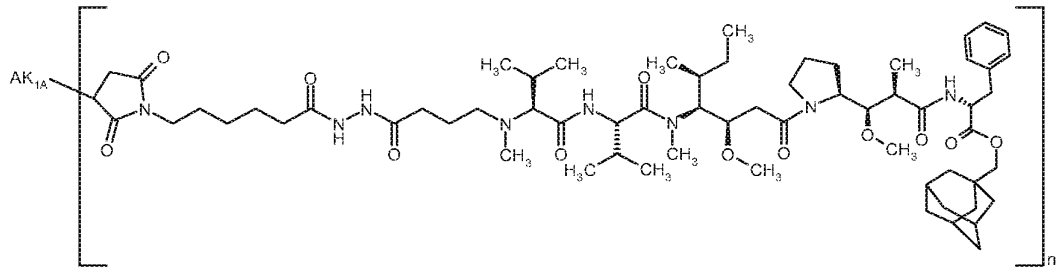
[5729]

[5730] 여기의 커플링을 DPBS pH 7.4 중 70 mg의 항-C4.4a M31-B01를 사용하여 수행하고 Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축했다.

[5731] 단백질 농도: 10.7 mg/ml

[5732] 약물/mAb 비: 2.2

[5733] **실시예 29**

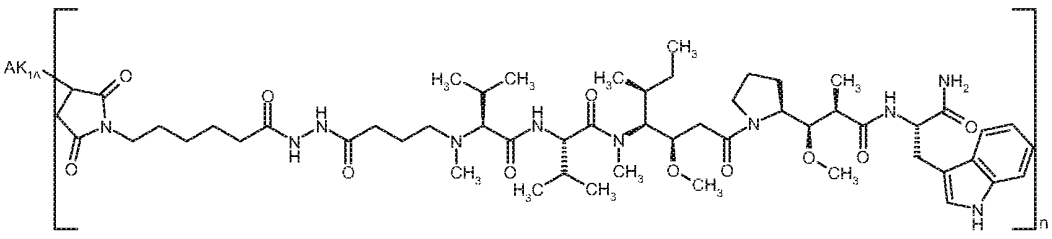


[5734]

[5735] 단백질 농도: 0.87 mg/ml

[5736] 약물/mAb 비: 1.8

[5737] **실시예 30**

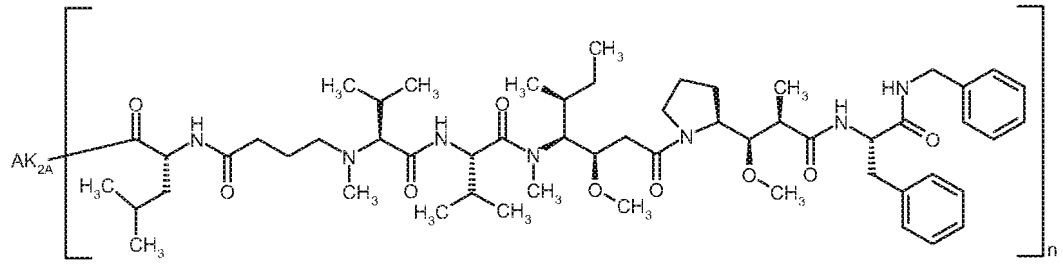


[5738]

[5739] 단백질 농도: 1.3 mg/ml

[5740] 약물/mAb 비: 2.1

[5741] **실시예 31**

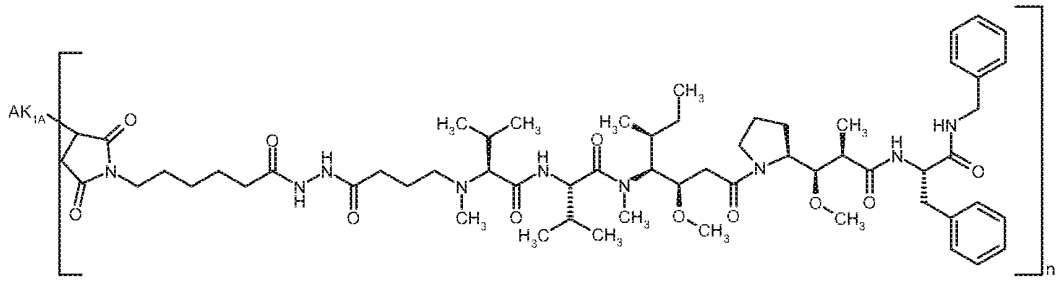


[5742]

[5743] 단백질 농도: 1.3 mg/ml

[5744] 약물/mAb 비: 0.3

[5745] **실시예 32**



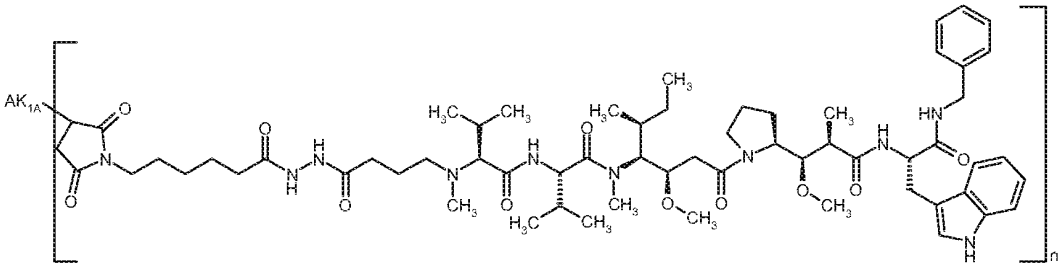
[5746]

[5747] 여기의 커플링을 DPBS pH 7.4 중 70 mg의 항-C4.4a M31-B01를 사용하여 수행하고 Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축했다.

[5748] 단백질 농도: 12.0 mg/ml

[5749] 약물/mAb 비: 3.2

[5750] **실시예 33**



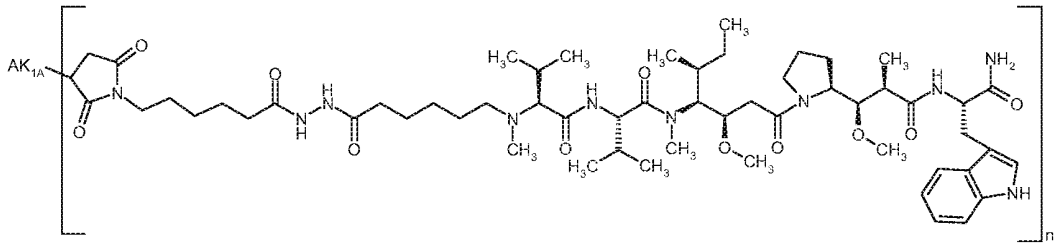
[5751]

[5752] 여기의 커플링을 DPBS pH 7.4 중 90 mg의 항-C4.4a M31-B01를 사용하여 수행하고 Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축했다.

[5753] 단백질 농도: 10.2 mg/ml

[5754] 약물/mAb 비: 4.3

[5755] 실시예 34

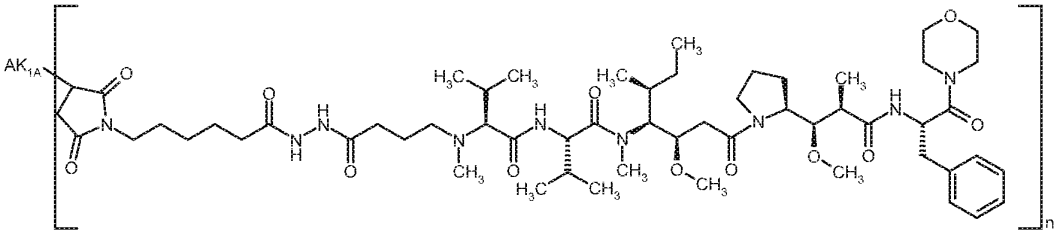


[5756]

[5757] 단백질 농도: 1.37 mg/ml

[5758] 약물/mAb 비: 2.6

[5759] 실시예 35

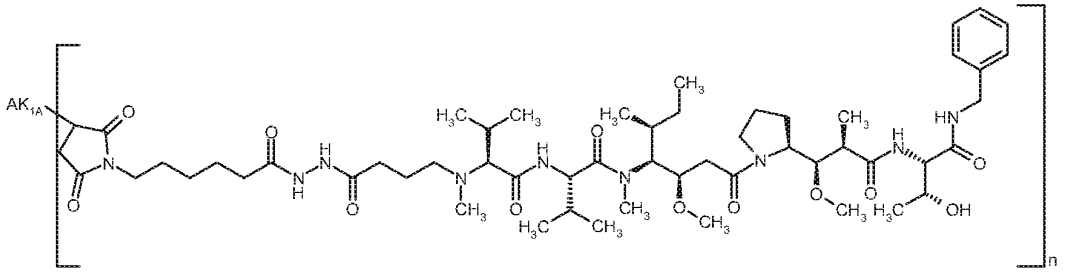


[5760]

[5761] 단백질 농도: 1.14 mg/ml

[5762] 약물/mAb 비: 2.0

[5763] 실시예 36

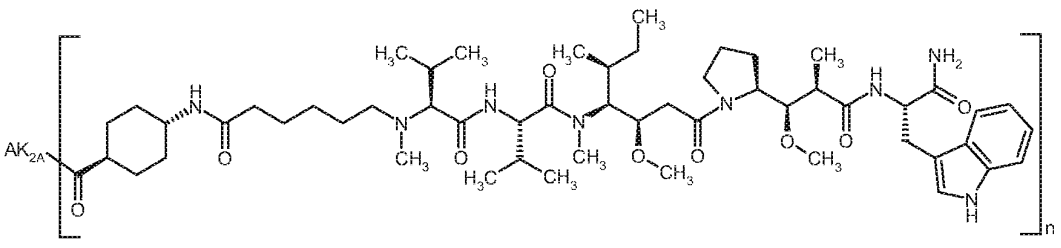


[5764]

[5765] 단백질 농도: 1.07 mg/ml

[5766] 약물/mAb 비: 3.5

[5767] 실시예 37

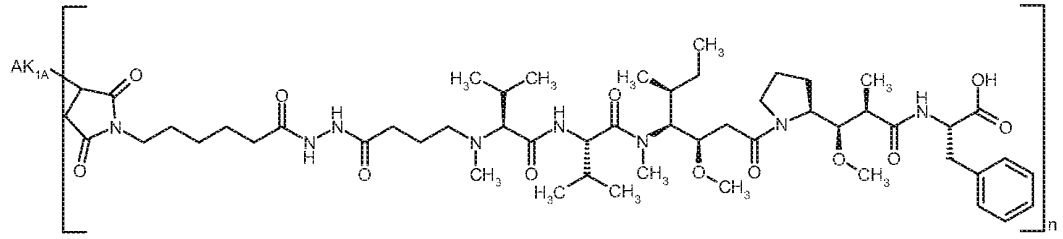


[5768]

[5769] 단백질 농도: 1.14 mg/ml

[5770] 약물/mAb 비: 1.9

[5771] **실시예 38**

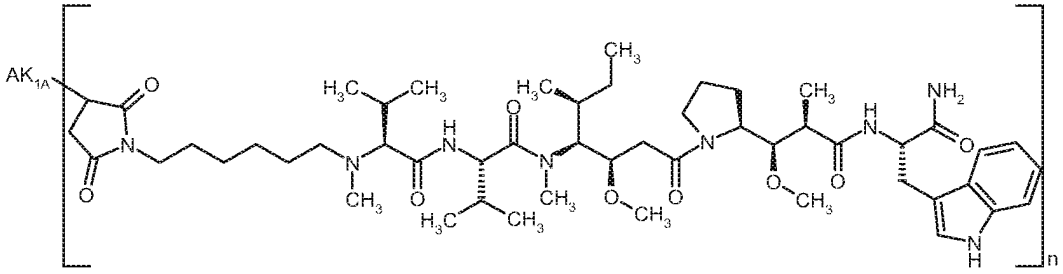


[5772]

[5773] 단백질 농도: 1.22 mg/ml

[5774] 약물/mAb 비: 3.3

[5775] **실시예 39**

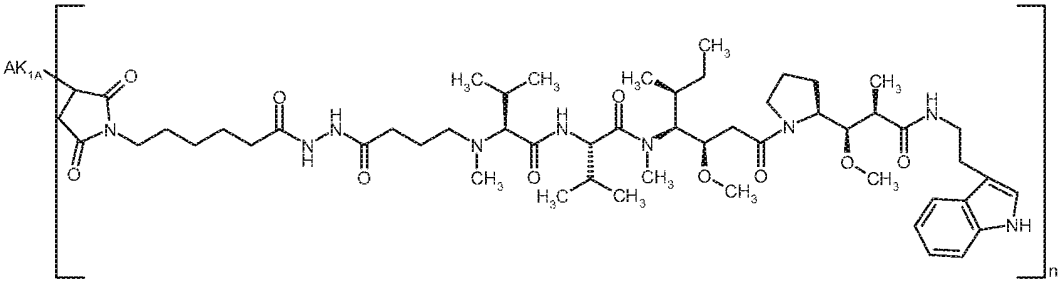


[5776]

[5777] 단백질 농도: 1.3 mg/ml

[5778] 약물/mAb 비: 3.2

[5779] **실시예 40**

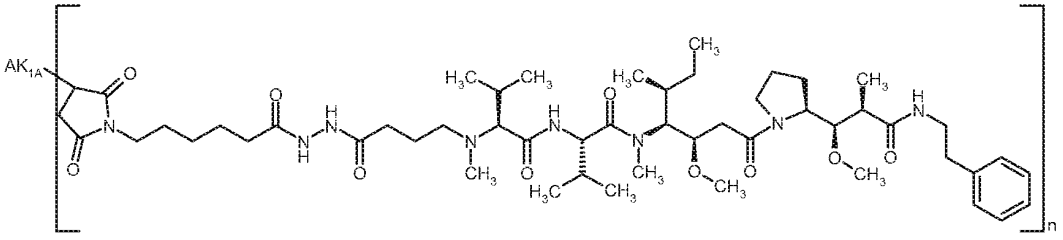


[5780]

[5781] 단백질 농도: 1.23 mg/ml

[5782] 약물/mAb 비: 3.3

[5783] **실시예 41**

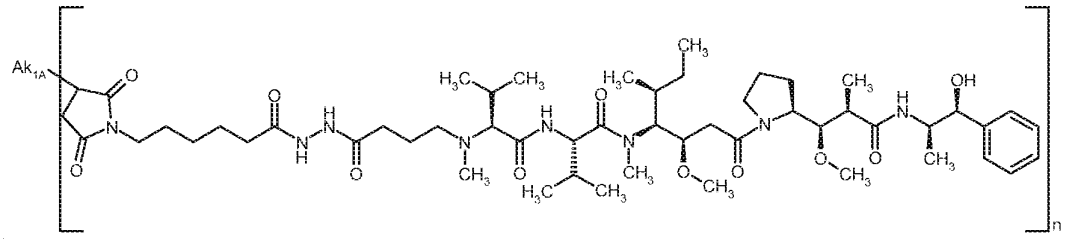


[5784]

[5785] 단백질 농도: 1.64 mg/ml

[5786] 약물/mAb 비: 1.8

[5787] **실시예 42**

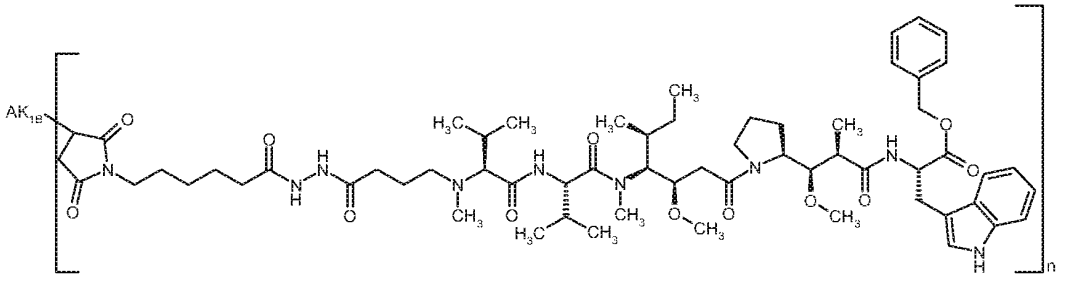


[5788]

[5789] 단백질 농도: 1.07 mg/ml

[5790] 약물/mAb 비: 3.1

[5791] **실시예 43**

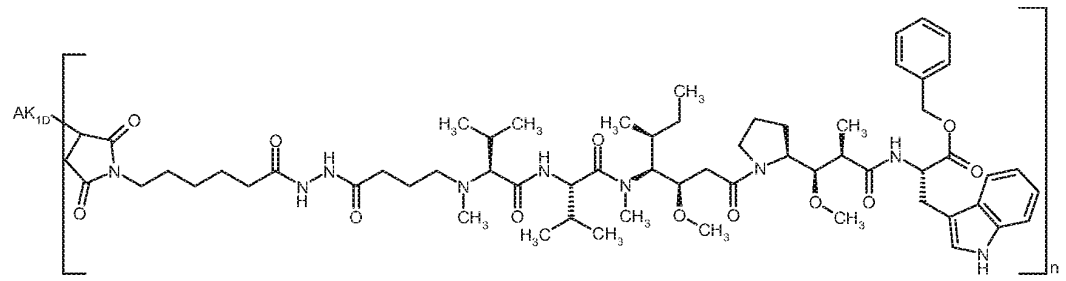


[5792]

[5793] 단백질 농도: 1.14 mg/ml

[5794] 약물/mAb 비: 2.3

[5795] **실시예 44**

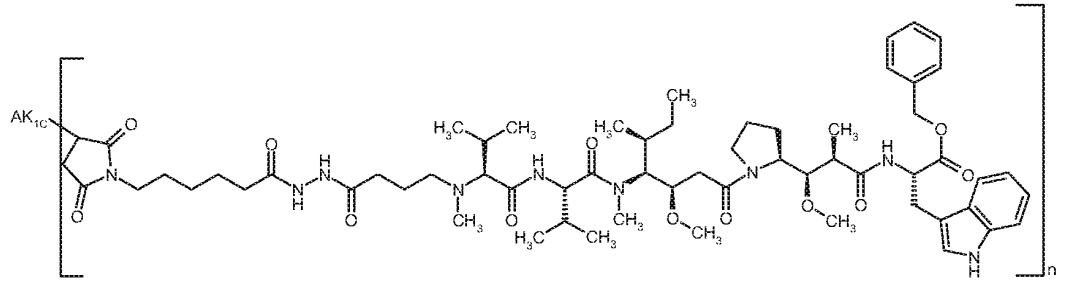


[5796]

[5797] 단백질 농도: 1.23 mg/ml

[5798] 약물/mAb 비: 3.4

[5799] **실시예 45**

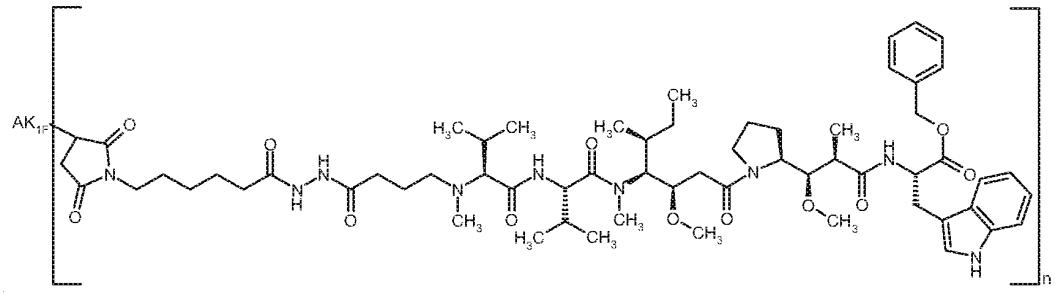


[5800]

[5801] 단백질 농도: 1.22 mg/ml

[5802] 약물/mAb 비: 2.5

[5803] **실시예 46**

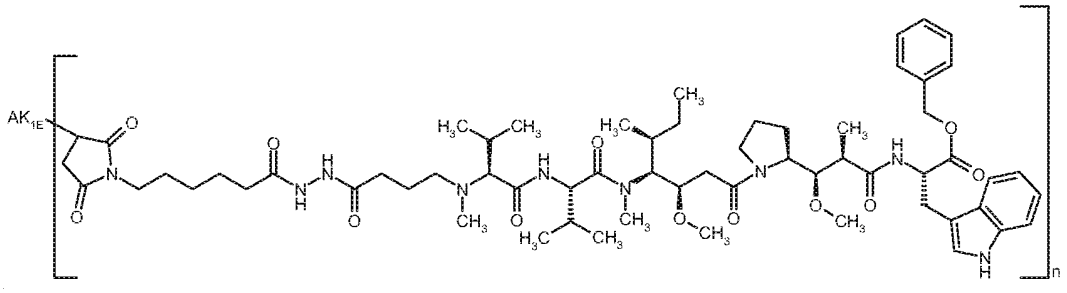


[5804]

[5805] 단백질 농도: 1.22 mg/ml

[5806] 약물/mAb 비: 2.4

[5807] **실시예 47**

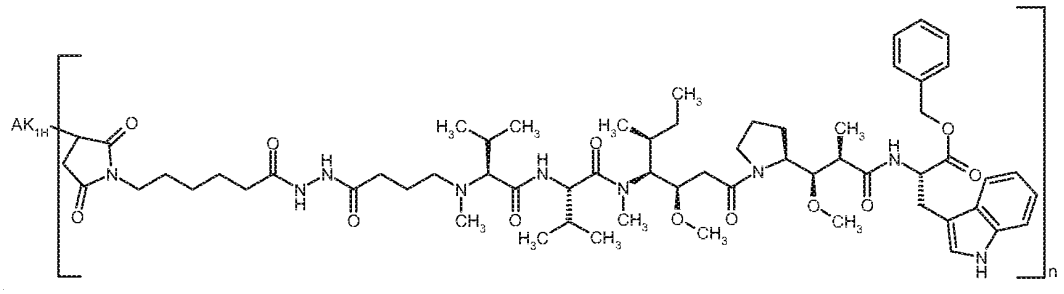


[5808]

[5809] 단백질 농도: 1.32 mg/ml

[5810] 약물/mAb 비: 측정 불가

[5811] **실시예 48**

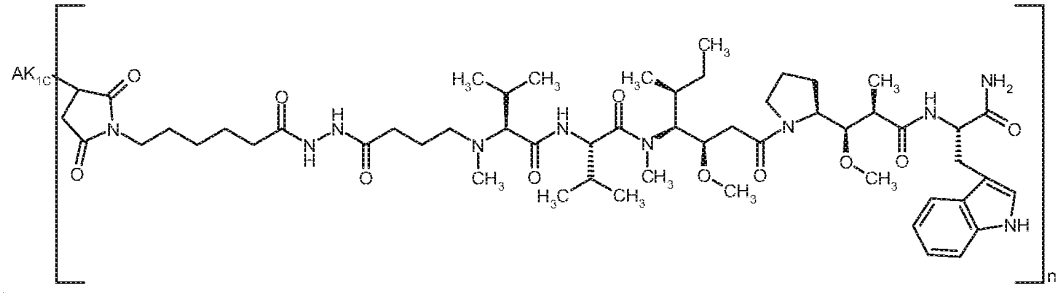


[5812]

[5813] 단백질 농도: 1.44 mg/ml

[5814] 약물/mAb 비: 2.3

[5815] **실시예 49**



[5816]

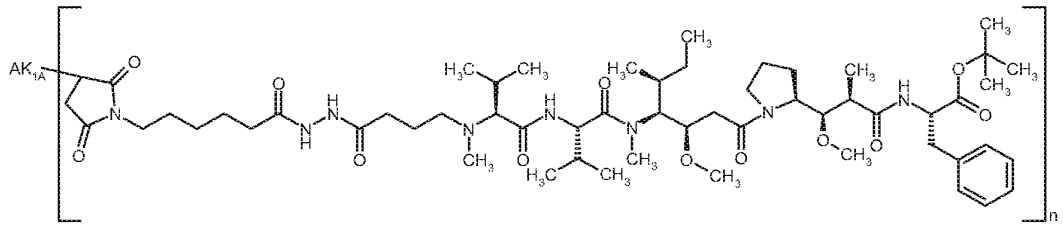
[5817] 여기의 커플링을 DPBS pH 7.4 중 250 mg의 항-C4.4a B01-10을 사용하여 수행하고 Sephadex 정제 다음에 배치를

초원심분리로 농축했다.

[5818] 단백질 농도: 12.8 mg/ml

[5819] 약물/mAb 비: 5.2

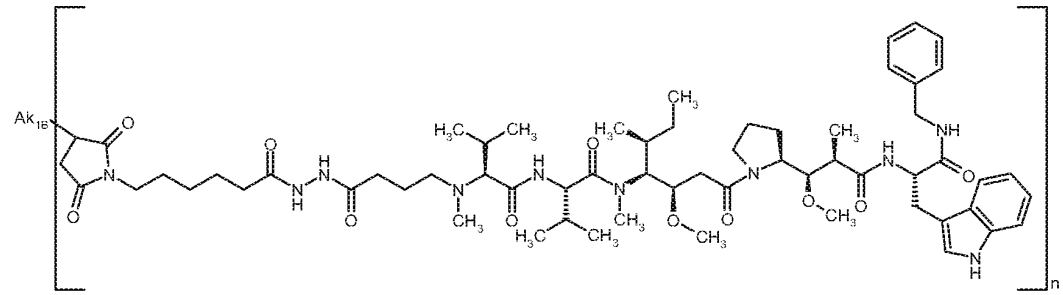
[5820] **실시예 50**

[5821] 

[5822] 단백질 농도: 0.9 mg/ml

[5823] 약물/mAb 비: 2

[5824] **실시예 51**

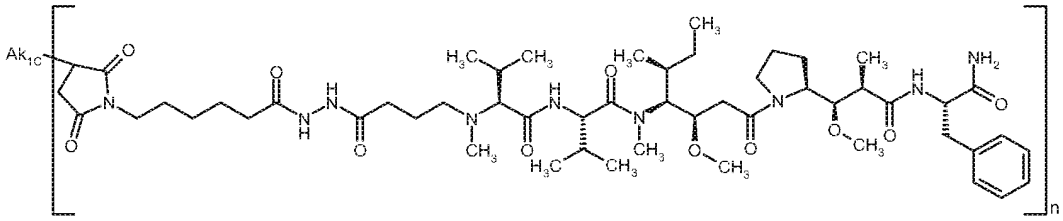
[5825] 

[5826] 여기의 커플링을 DPBS pH 7.4 중 250 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고 Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축했다.

[5827] 단백질 농도: 8.0 mg/ml

[5828] 약물/mAb 비: 4.5

[5829] **실시예 52**

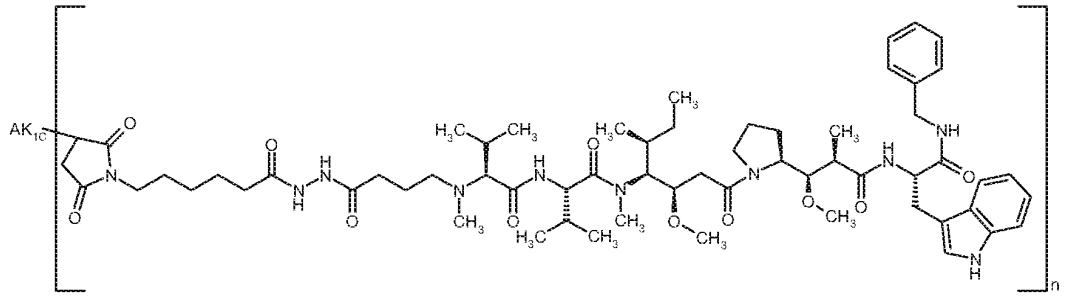
[5830] 

[5831] 여기의 커플링을 DPBS pH 7.4 중 250 mg의 항-C4.4a B01-10을 사용하여 수행하고 Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축했다.

[5832] 단백질 농도: 12.3 mg/ml

[5833] 약물/mAb 비: 5.2

[5834] **실시예 53**



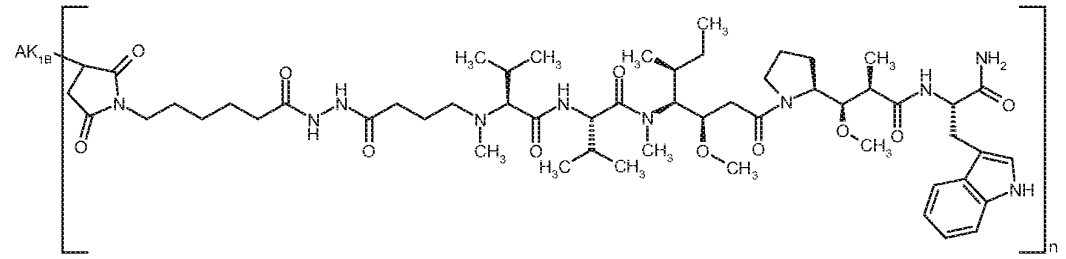
[5835]

[5836] 여기의 커플링을 DPBS pH 7.4 중 250 mg의 항-C4.4a B01-10을 사용하여 수행하고 Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축했다.

[5837] 단백질 농도: 10.2 mg/ml

[5838] 약물/mAb 비: 4.4

[5839] **실시예 54**



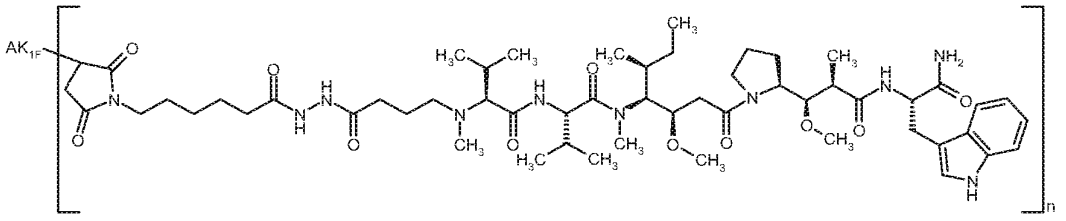
[5840]

[5841] 여기의 커플링을 DPBS pH 7.4 중 50 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고 Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축했다.

[5842] 단백질 농도: 11.5 mg/ml

[5843] 약물/mAb 비: 5.2

[5844] **실시예 55**



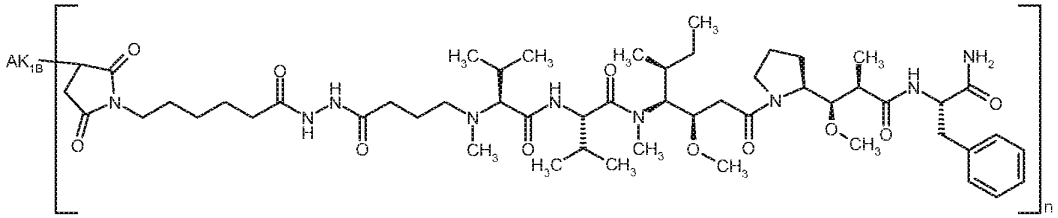
[5845]

[5846] 여기의 커플링을 DPBS pH 7.4 중 250 mg의 항-C4.4a D02-6을 사용하여 수행하고 Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축했다.

[5847] 단백질 농도: 13 mg/ml

[5848] 약물/mAb 비: 5.2

[5849] **실시예 56**



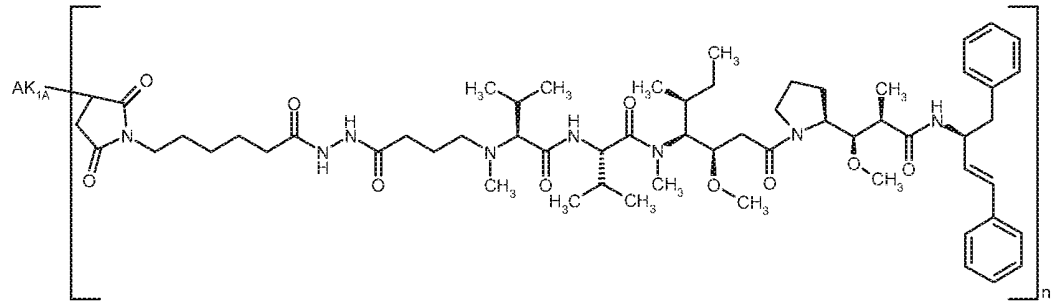
[5850]

[5851] 여기의 커플링을 DPBS pH 7.4 중 250 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고 Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축했다.

[5852] 단백질 농도: 10.3 mg/ml

[5853] 약물/mAb 비: 4.9

[5854] **실시예 57**

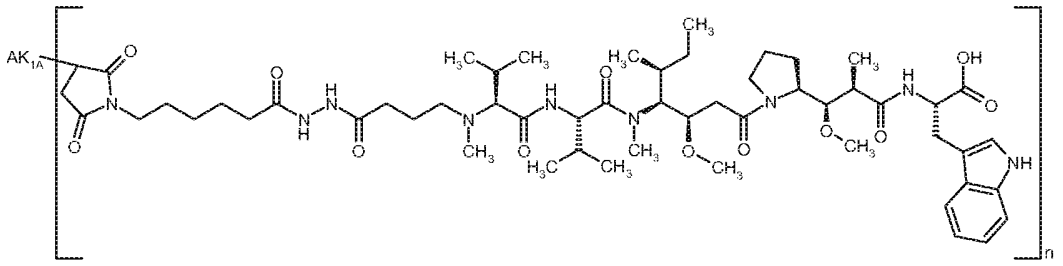


[5855]

[5856] 단백질 농도: 0.88 mg/ml

[5857] 약물/mAb 비: 3.2

[5858] **실시예 58**

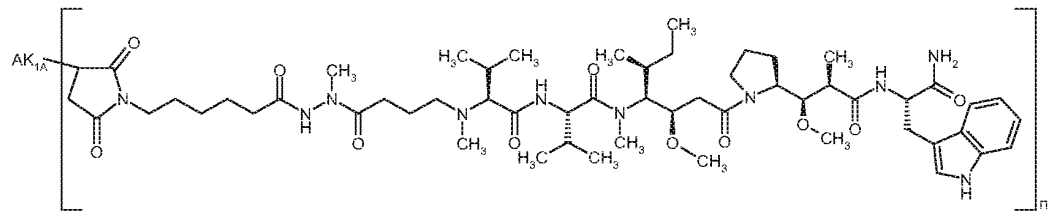


[5859]

[5860] 단백질 농도: 1.18 mg/ml

[5861] 약물/mAb 비: 3.4

[5862] **실시예 59**

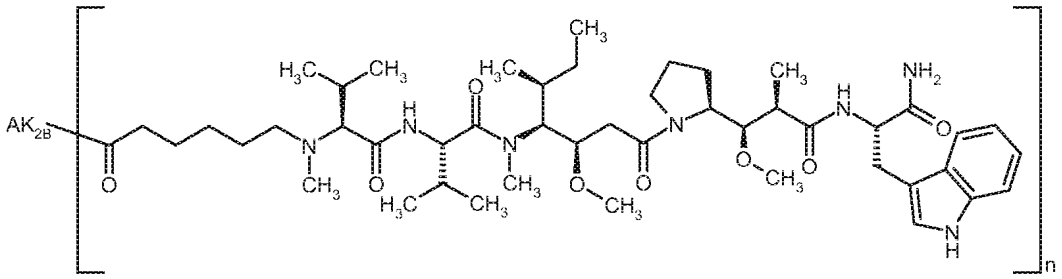


[5863]

[5864] 단백질 농도: 1.23 mg/ml

[5865] 약물/mAb 비: 3.0

[5866] **실시예 60**

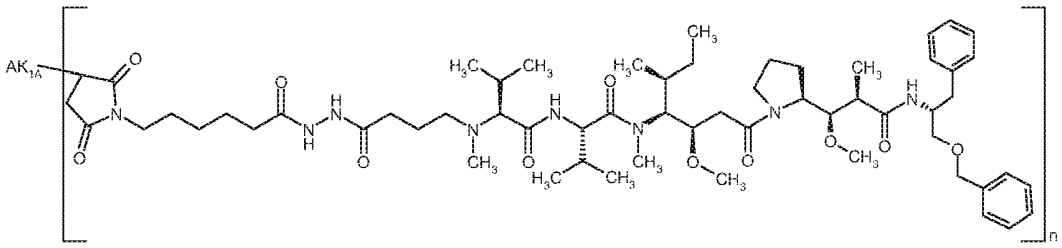


[5867]

[5868] 단백질 농도: 1.3 mg/ml

[5869] 약물/mAb 비: 3.3

[5870] **실시예 61**

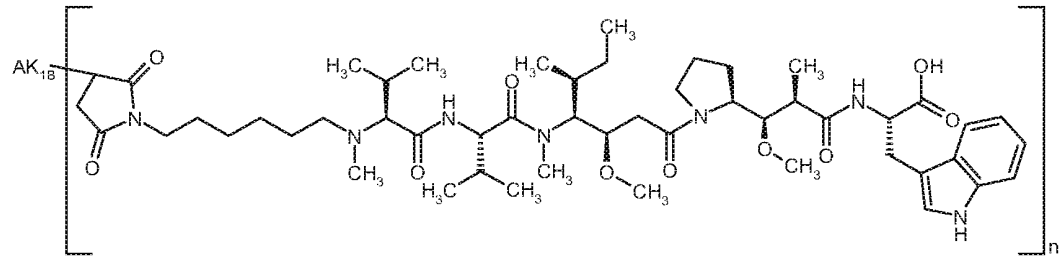


[5871]

[5872] 단백질 농도: 1.11 mg/ml

[5873] 약물/mAb 비: 측정 불가

[5874] **실시예 62**

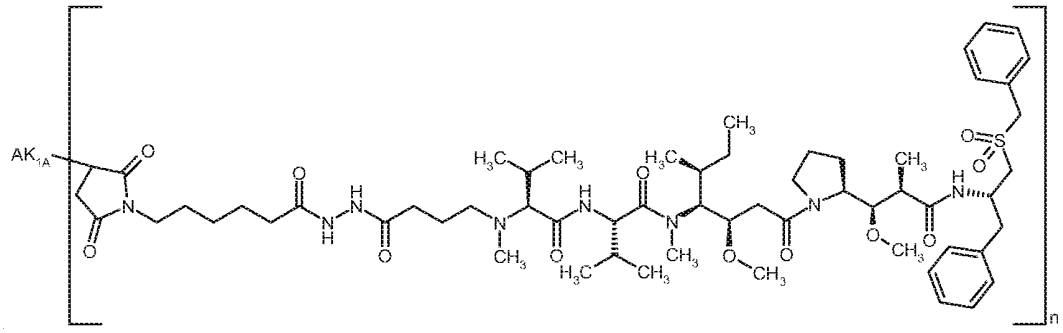


[5875]

[5876] 단백질 농도: 1.25 mg/ml

[5877] 약물/mAb 비: 2.4

[5878] **실시예 63**

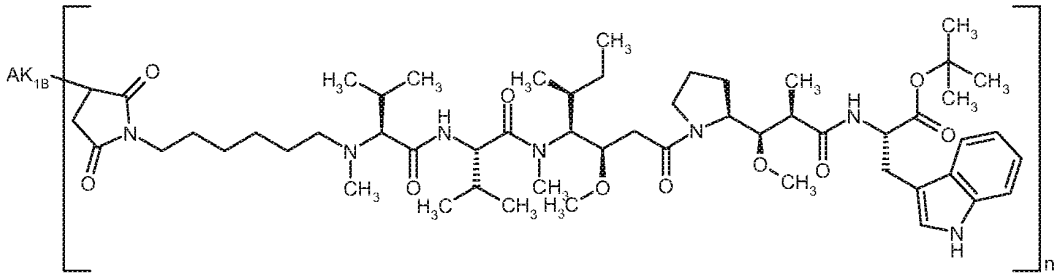


[5879]

[5880] 단백질 농도: 0.88 mg/ml

[5881] 약물/mAb 비: 5.0

[5882] **실시예 64**

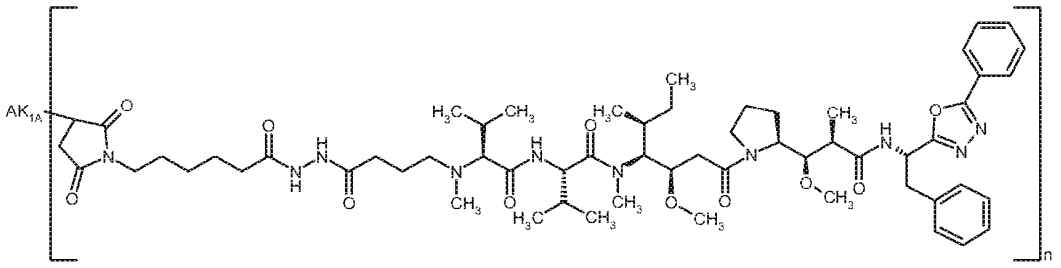


[5883]

[5884] 단백질 농도: 1.23 mg/ml

[5885] 약물/mAb 비: 3.3

[5886] **실시예 65**

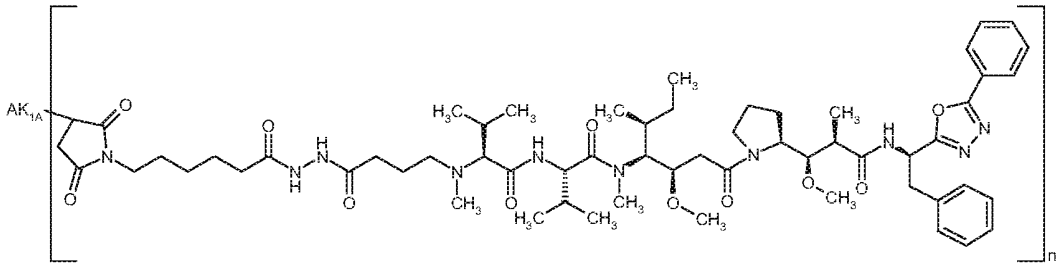


[5887]

[5888] 단백질 농도: 0.93 mg/ml

[5889] 약물/mAb 비: 1.8

[5890] **실시예 66**

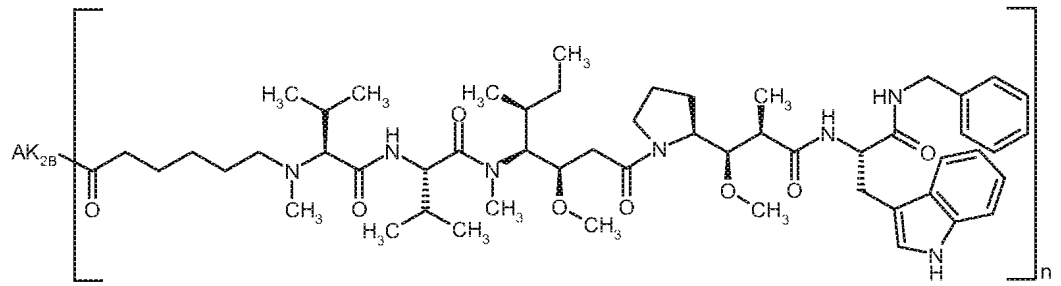


[5891]

[5892] 단백질 농도: 0.85 mg/ml

[5893] 약물/mAb 비: 5.3

[5894] **실시예 67**

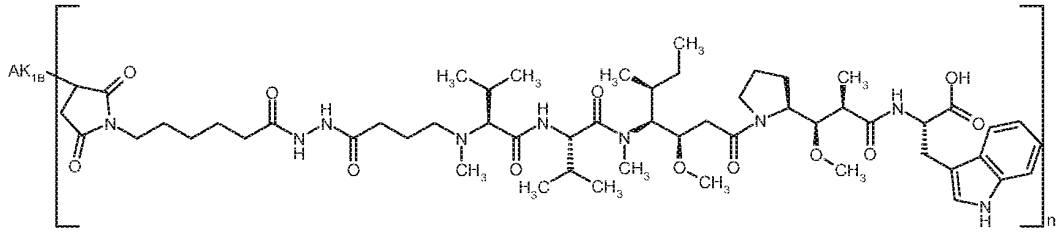


[5895]

[5896] 단백질 농도: 1.51 mg/ml

[5897] 약물/mAb 비: 1.4

[5898] **실시예 68**



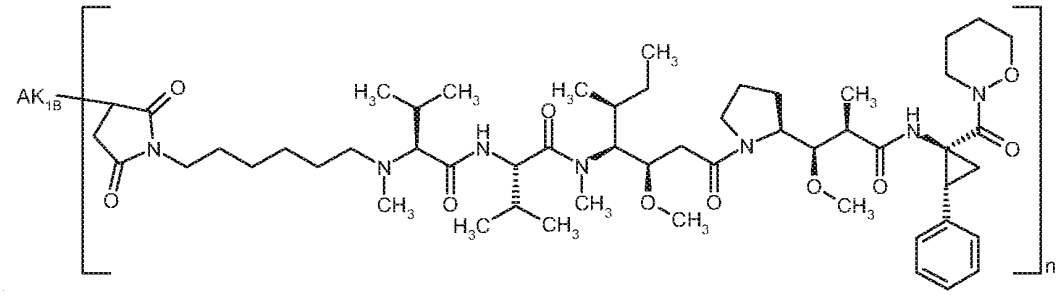
[5899]

[5900] 여기의 커플링을 DPBS pH 7.4 중 150 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고 Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축했다.

[5901] 단백질 농도: 11.0 mg/ml

[5902] 약물/mAb 비: 4.5

[5903] **실시예 69**

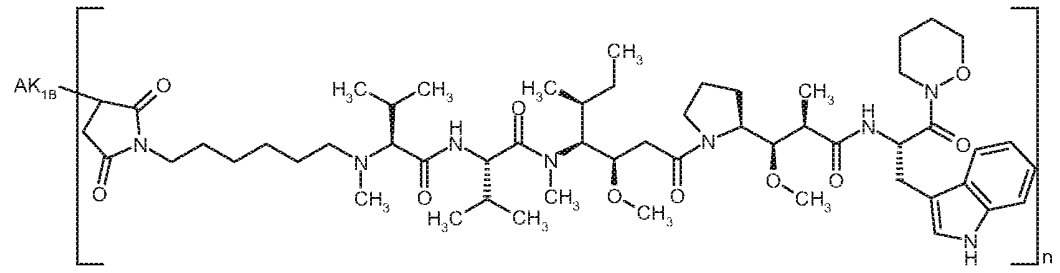


[5904]

[5905] 단백질 농도: 1.2 mg/ml

[5906] 약물/mAb 비: 3.3

[5907] **실시예 70**



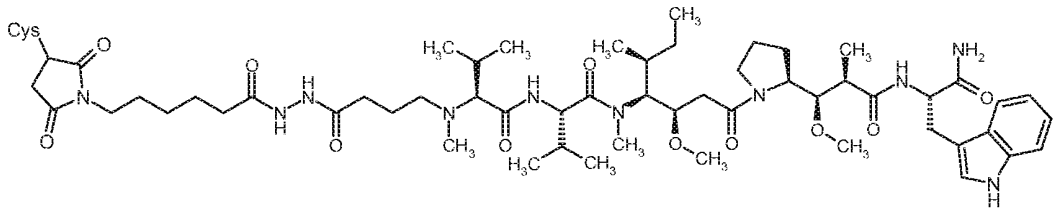
[5908]

[5909] 단백질 농도: 1.25 mg/ml

[5910] 약물/mAb 비: 3.1

[5911] **실시예 71**

[5912] N-(4-{2-[6-(3-{[(2R)-2-아미노-2-카복시에틸]설파닐}-2,5-디옥소피롤리딘-1-일)헥사노일] 히드라지노}-4-옥소부틸)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-아미노-3-(1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5913]

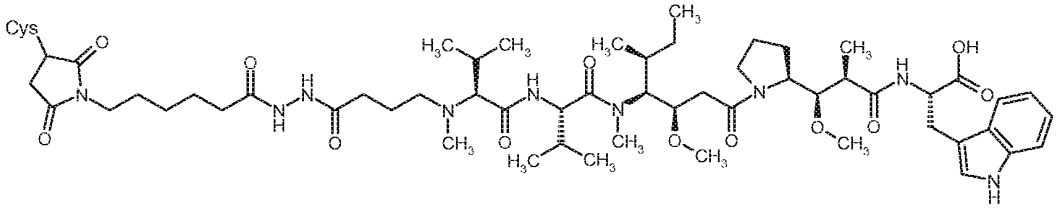
[5914] 10 mg (10 μmol)의 중간체 157를 5.2 ml의 DMF에서 취하고 2.28 mg (20 μmol)의 L-시스테인과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축하고 차후에 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 5.8 mg (48%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5915] HPLC (방법 5): R_t = 1.45 분;

[5916] LC-MS (방법 1): R_t = 0.74 분; MS (ESIpos): m/z = 1184 $(M+H)^+$.

[5917] **실시예 72**

[5918] N-(4-{2-[6-(3-{[(2R)-2-아미노-2-카복시에틸]설파닐}-2,5-디옥소피롤리딘-1-일)헥사노일]히드라지노}-4-옥소부틸)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S)-1-카복시-2-(1H-인돌-3-일)에틸]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5919]

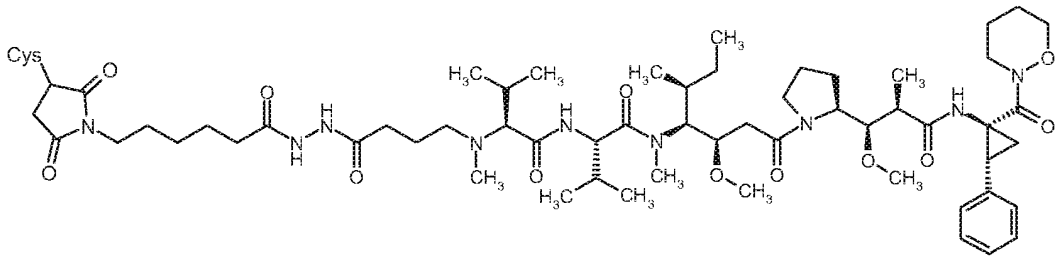
[5920] 10 mg (10 μmol)의 중간체 113을 5.2 ml의 DMF에서 취하고 2.28 mg (20 μmol)의 L-시스테인과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축하고 차후에 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 6 mg (54%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5921] HPLC (방법 5): R_t = 1.5 분;

[5922] LC-MS (방법 1): R_t = 0.77 분; MS (ESIpos): m/z = 1185 $(M+H)^+$.

[5923] **실시예 73**

[5924] N-(4-{2-[6-(3-{[(2R)-2-아미노-2-카복시에틸]설파닐}-2,5-디옥소피롤리딘-1-일)헥사노일] 히드라지노}-4-옥소부틸)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1S,2R)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5925]

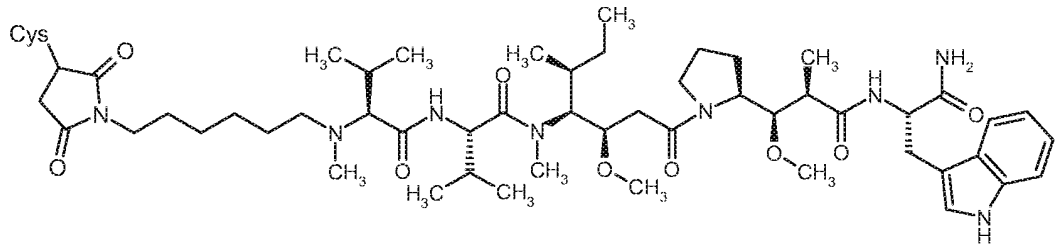
[5926] 9 mg (8.3 μmol)의 중간체 132를 4 ml의 DMF에서 취하고 3 mg (24.4 μmol)의 L-시스테인과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축하고 차후에 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 6.8 mg (68%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[5927] HPLC (방법 12): R_t = 1.8 분;

[5928] LC-MS (방법 1): R_t = 0.78 분; MS (ESIpos): m/z = 1227 $(M+H)^+$.

[5929] **실시예 74**

[5930] N-[6-(3-{[(2R)-2-아미노-2-카복시에틸]설파닐}-2,5-디옥소피롤리딘-1-일)헥실]-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-아미노-3-(1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일] 아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5931]

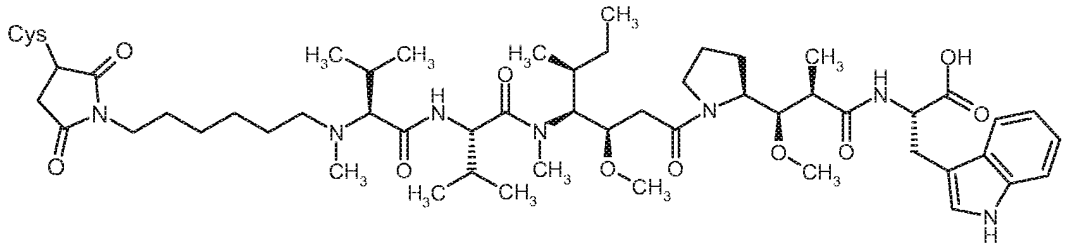
[5932] 10 mg (10 μmol)의 중간체 106을 5.8 ml의 DMF에서 취하고 2.5 mg (20 μmol)의 L-시스테인과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축하고 차후에 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 5.2 mg (이론의 46%)의 표제 화합물을 수득했다.

[5933] HPLC (방법 5): R_t = 1.5 분;

[5934] LC-MS (방법 11): R_t = 0.71 분; MS (ESIpos): m/z = 1070 $(M+H)^+$.

[5935] **실시예 75**

[5936] N-[6-(3-{[(2R)-2-아미노-2-카복시에틸]설파닐}-2,5-디옥소피롤리딘-1-일)헥실]-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S)-1-카복시-2-(1H-인돌-3-일)에틸]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5937]

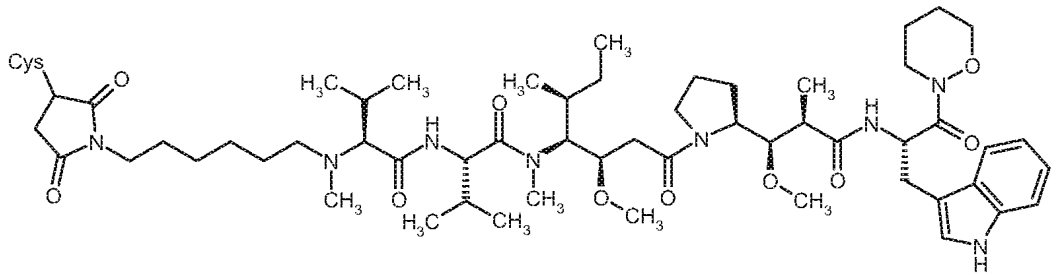
[5938] 10 mg (10 μmol)의 중간체 124를 4 ml의 DMF에서 취하고 2.5 mg (20 μmol)의 L-시스테인과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축하고 차후에 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 7.2 mg (이론의 64%)의 표제 화합물을 수득했다.

[5939] HPLC (방법 5): R_t = 1.6 분;

[5940] LC-MS (방법 1): R_t = 0.8 분; MS (ESIpos): m/z = 1071 $(M+H)^+$.

[5941] **실시예 76**

[5942] N-[6-(3-{[(2R)-2-아미노-2-카복시에틸]설파닐}-2,5-디옥소피롤리딘-1-일)헥실]-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5943]

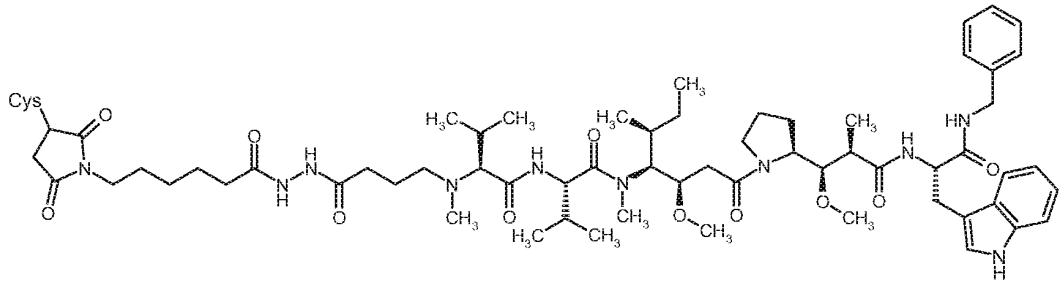
[5944] 10 mg (10 μmol)의 중간체 125를 4 ml의 DMF에서 취하고 2.4 mg (20 μmol)의 L-시스테인과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축하고 차후에 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 7.7 mg (이론의 69%)의 표제 화합물을 수득했다.

[5945] HPLC (방법 5): R_t = 1.7 분;

[5946] LC-MS (방법 2): R_t = 1.91 분; MS (ESIpos): m/z = 1140 $(M+H)^+$.

[5947] **실시예 77**

[5948] N-(4-{2-[6-(3-{[(2R)-2-아미노-2-카복시에틸]설파닐}-2,5-디옥소피롤리딘-1-일)헥사노일] 히드라지노}-4-옥소부틸)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-(벤질아미노)-3-(1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필] 피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5949]

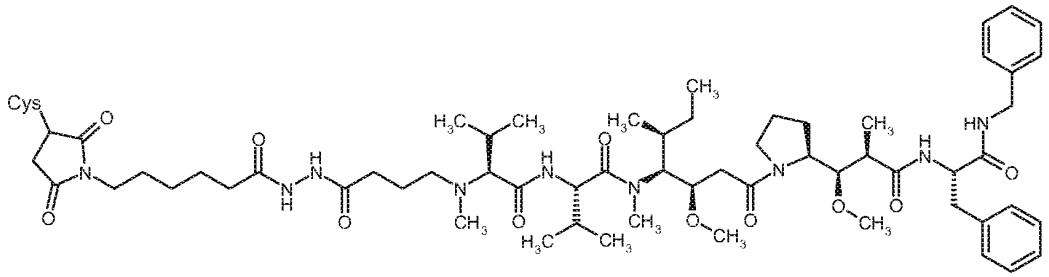
[5950] 10 mg (10 μmol)의 중간체 160을 3 ml의 DMF에서 취하고 2.1 mg (20 μmol)의 L-시스테인과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축하고 차후에 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 8.1 mg (이론의 73%)의 표제 화합물을 수득했다.

[5951] HPLC (방법 5): R_t = 1.7 분;

[5952] LC-MS (방법 1): R_t = 0.86 분; MS (ESIpos): m/z = 1274 $(M+H)^+$.

[5953] **실시예 78**

[5954] N-(4-{2-[6-(3-{[(2R)-2-아미노-2-카복시에틸]설파닐}-2,5-디옥소피롤리딘-1-일)헥사노일] 히드라지노}-4-옥소부틸)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-(벤질아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[5955]

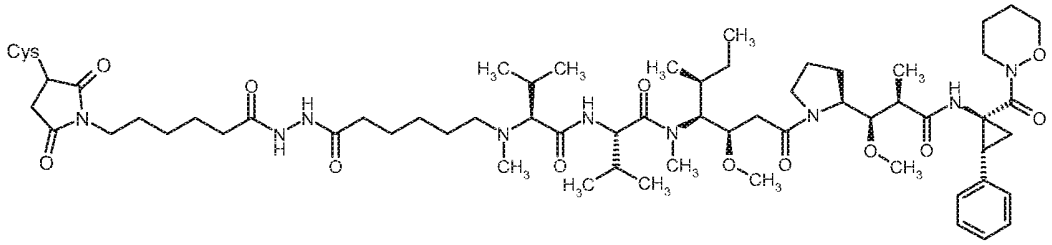
[5956] 3.5 mg (3 μmol)의 중간체 159를 1 ml의 DMF에서 취하고 0.76 mg (6 μmol)의 L-시스테인과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축하고 차후에 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 2.6 mg (이론의 65%)의 표제 화합물을 수득했다.

[5957] HPLC (방법 5): R_t = 1.75 분;

[5958] LC-MS (방법 1): R_t = 0.85 분; MS (ESIpos): m/z = 1235 $(M+H)^+$.

[5959] **실시예 79**

[5960] N-(6-{2-[6-(3-{[(2R)-2-아미노-2-카복시에틸]설파닐}-2,5-디옥소피롤리딘-1-일)헥사노일] 히드라지노}-6-옥소헥실)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-3-메톡시-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-{[(1S,2R)-1-(1,2-옥사지난-2-일카보닐)-2-페닐사이클로프로필]아미노}-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



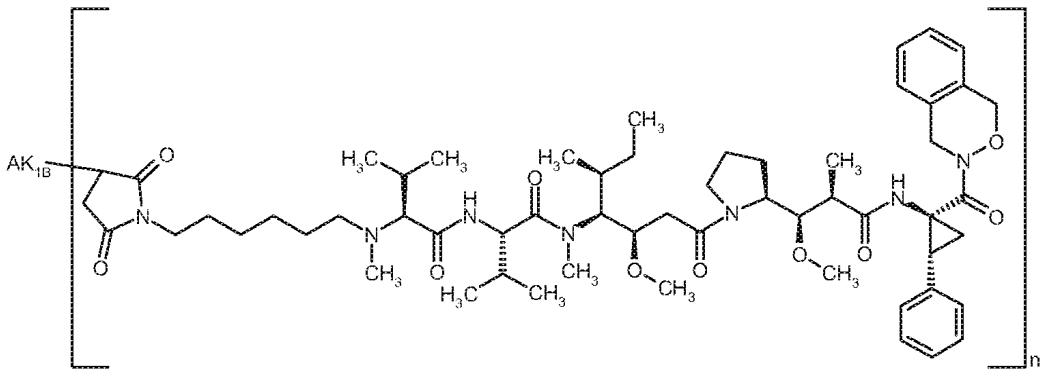
[5961]

[5962] 3.6 mg (3 μmol)의 중간체 129를 1 ml의 DMF에서 취하고 0.77 mg (6 μmol)의 L-시스테인과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축하고 차후에 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 1.55 mg (이론의 39%)의 표제 화합물을 수득했다.

[5963] HPLC (방법 5): R_t = 1.6 분;

[5964] LC-MS (방법 1): R_t = 0.87 분; MS (ESIpos): m/z = 1255 $(M+H)^+$.

[5965] **실시예 80**



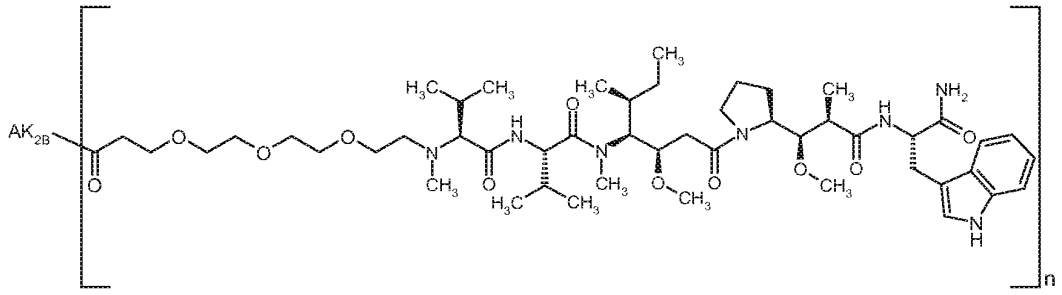
[5966]

[5967] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[5968] 단백질 농도: 0.83 mg/ml

[5969] 약물/mAb 비: 1.6

[5970] **실시예 81**



[5971]

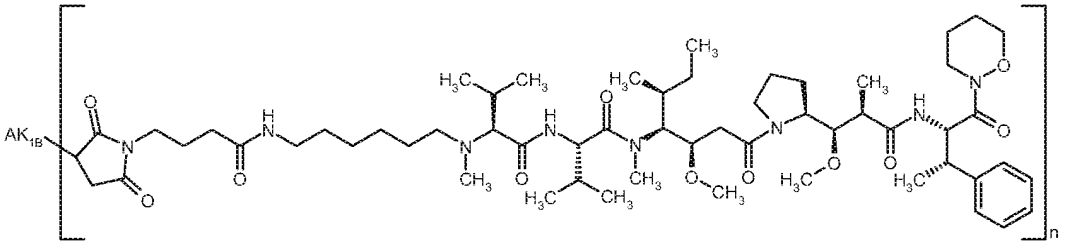
[5972] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[5973] 단백질 농도: 1.59 mg/ml

[5974] 약물/mAb 비: 3.1

[5975] 약물/mAb 비: 2.9

[5976] **실시예 82**



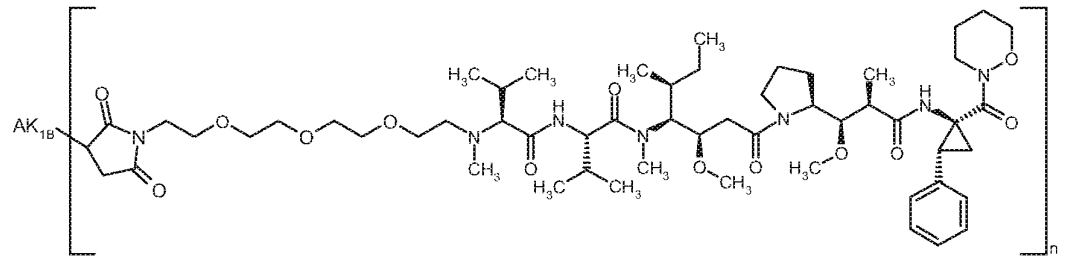
[5977]

[5978] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[5979] 단백질 농도: 1.25 mg/ml

[5980] 약물/mAb 비: 4.0

[5981] **실시예 83**



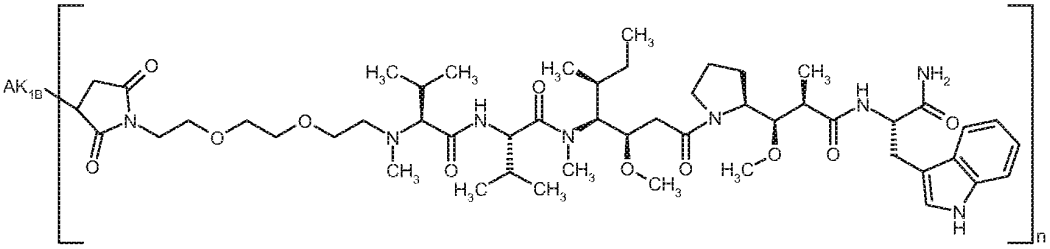
[5982]

[5983] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[5984] 단백질 농도: 1.27 mg/ml

[5985] 약물/mAb 비: 3.6

[5986] **실시예 84**



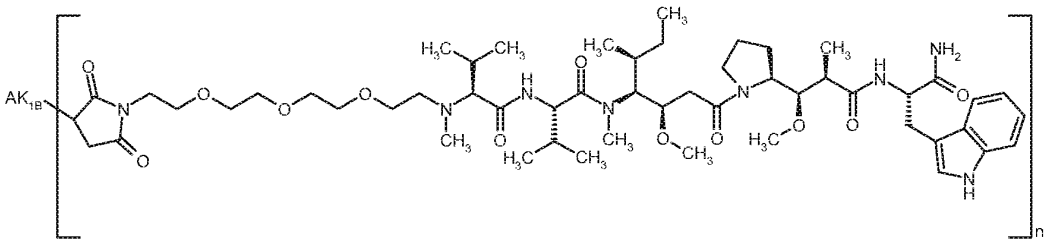
[5987]

[5988] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[5989] 단백질 농도: 1.54 mg/ml

[5990] 약물/mAb 비: 4.7

[5991] **실시예 85**



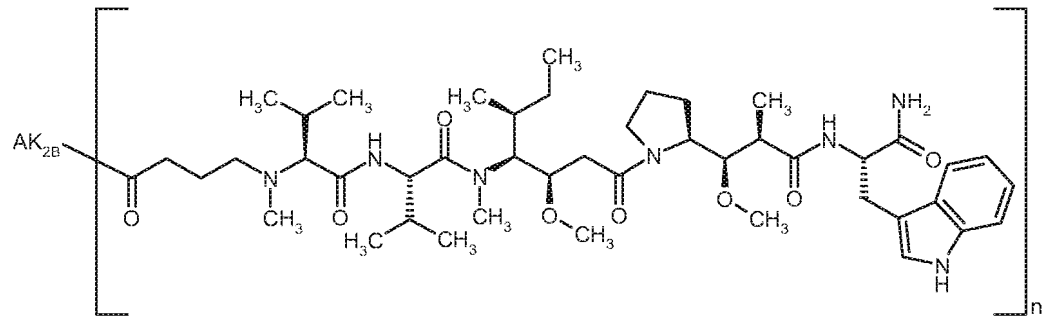
[5992]

[5993] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[5994] 단백질 농도: 1.73 mg/ml

[5995] 약물/mAb 비: 4.7

[5996] **실시예 86**



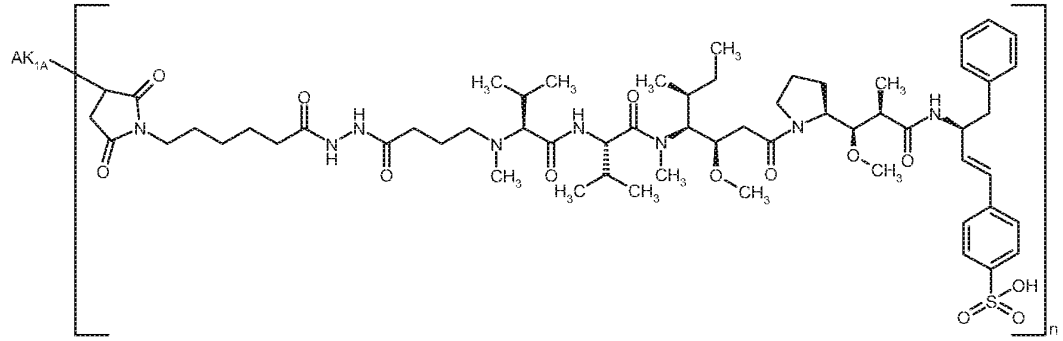
[5997]

[5998] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[5999] 단백질 농도: 1.66 mg/ml

[6000] 약물/mAb 비: 1.3

[6001] **실시예 87**

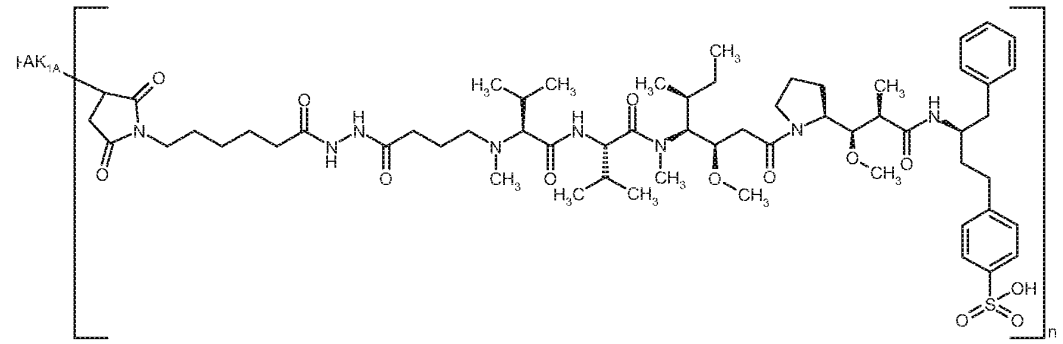


[6002]

[6003] 단백질 농도: 2.11 mg/ml

[6004] 약물/mAb 비: 5.5

[6005] **실시예 88**

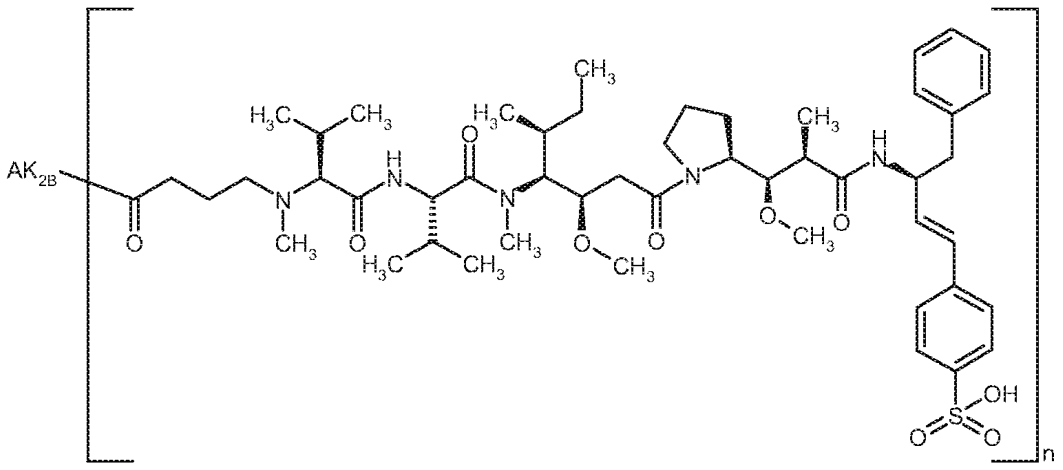


[6006]

[6007] 단백질 농도: 1.53 mg/ml

[6008] 약물/mAb 비: 3.4

[6009] **실시예 89**

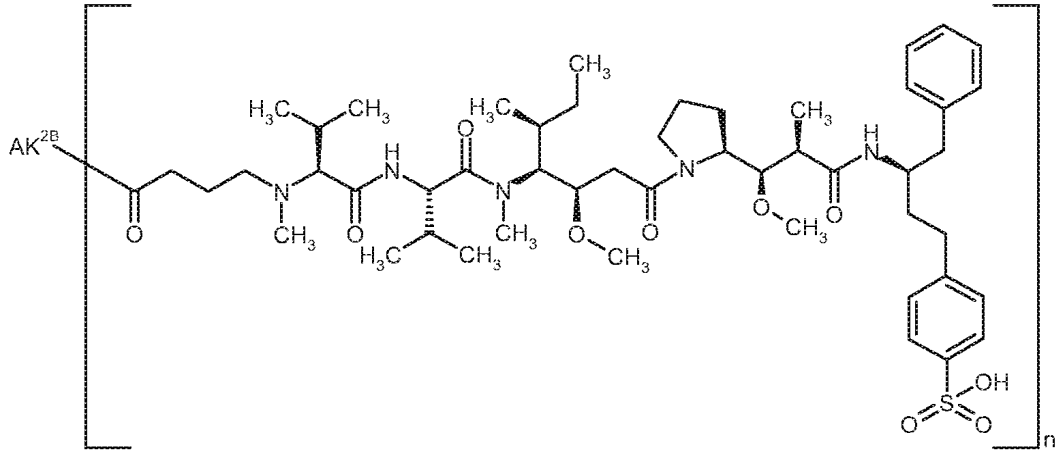


[6010]

[6011] 단백질 농도: 1.5 mg/ml

[6012] 약물/mAb 비: 0.2

[6013] **실시예 90**

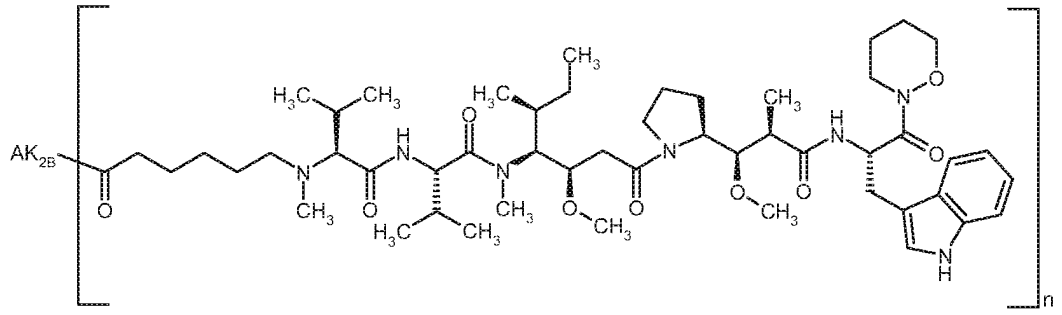


[6014]

[6015] 단백질 농도: 1.32 mg/ml

[6016] 약물/mAb 비: 0.1

[6017] **실시예 91**



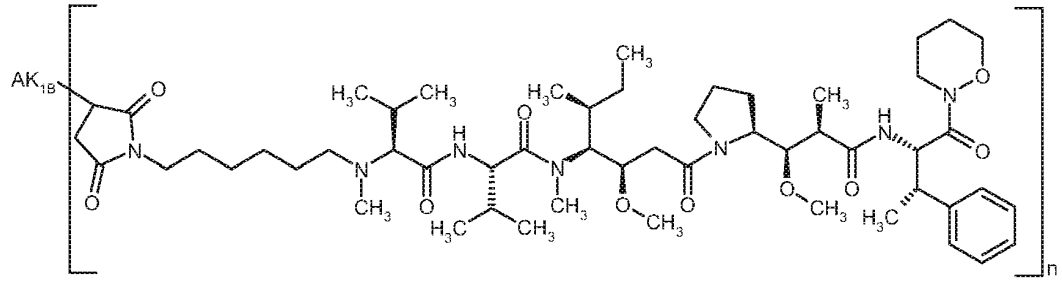
[6018]

[6019] 여기의 커플링을 PBS 중 80 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고 Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고, PBS로 재희석하고 다시 농축했다.

[6020] 단백질 농도: 10.3 mg/ml

[6021] 약물/mAb 비: 3.1

[6022] **실시예 92**



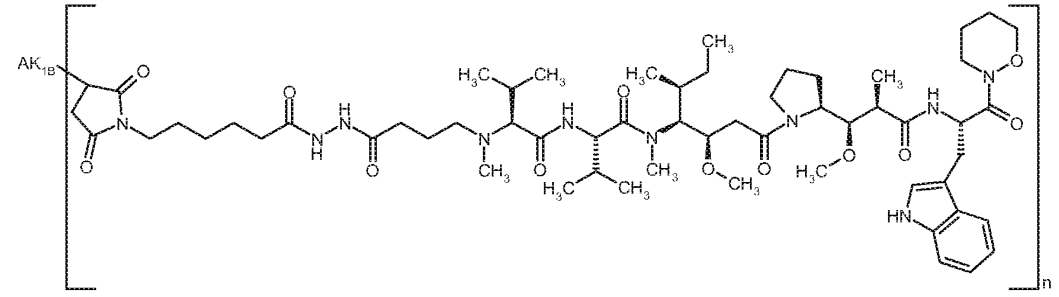
[6023]

[6024] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[6025] 단백질 농도: 1.09 mg/ml

[6026] 약물/mAb 비: 1.8

[6027] **실시예 93**



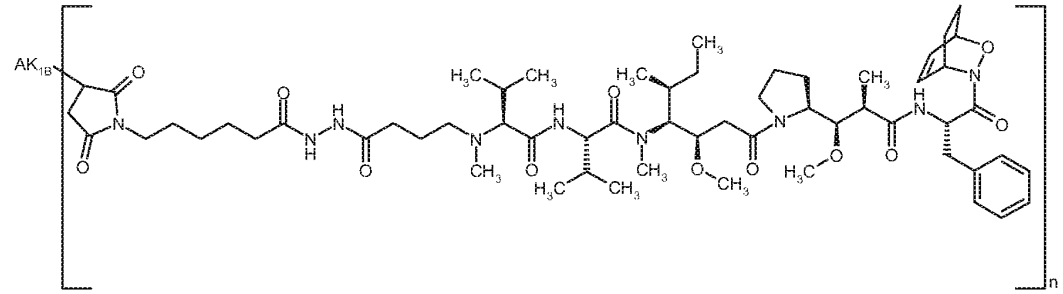
[6028]

[6029] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[6030] 단백질 농도: 1.52 mg/ml

[6031] 약물/mAb 비: 4.2

[6032] **실시예 94**



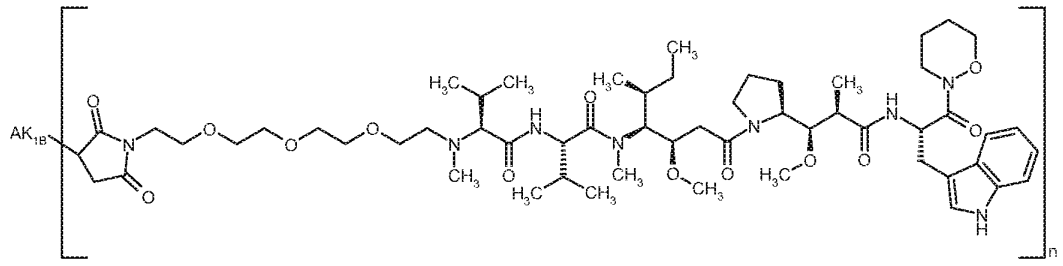
[6033]

[6034] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[6035] 단백질 농도: 1.1 mg/ml

[6036] 약물/mAb 비: 3.3

[6037] **실시예 95**



[6038]

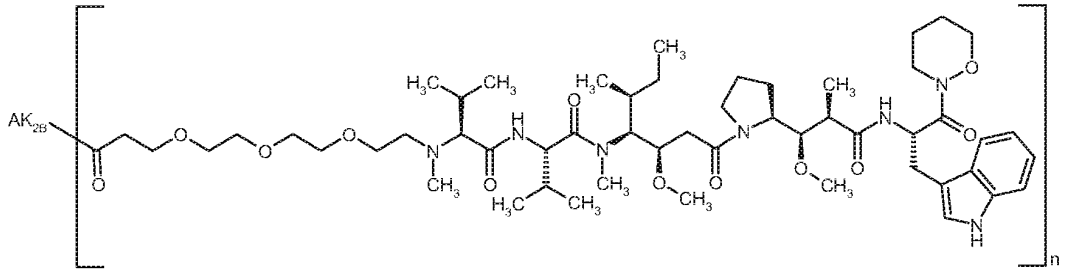
[6039] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[6040] 단백질 농도: 1.43 mg/ml

[6041] 약물/mAb 비: 4.8

[6042] **실시예 96**

[6043] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고, PBS로 재희석하고 다시 농축했다.



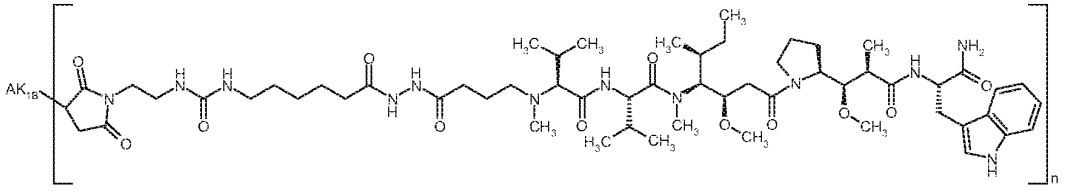
[6044]

[6045] 단백질 농도: 1.36 mg/ml

[6046] 약물/mAb 비: 4.6

[6047] **실시예 97**

[6048] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

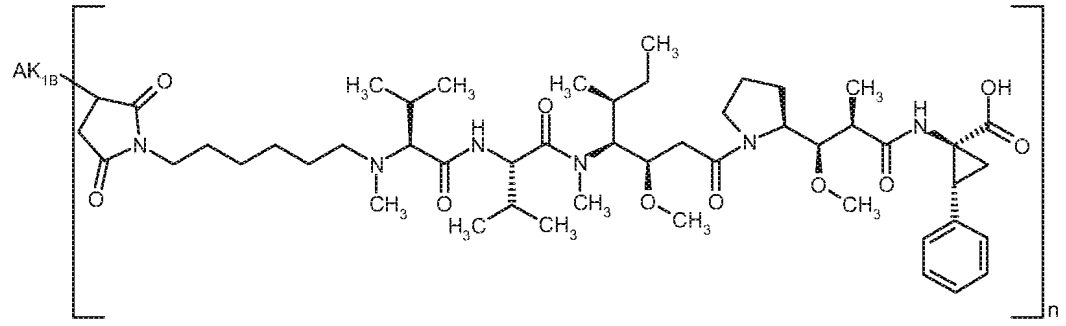


[6049]

[6050] 단백질 농도: 1.33 mg/ml

[6051] 약물/mAb 비: 4.0

[6052] **실시예 98**



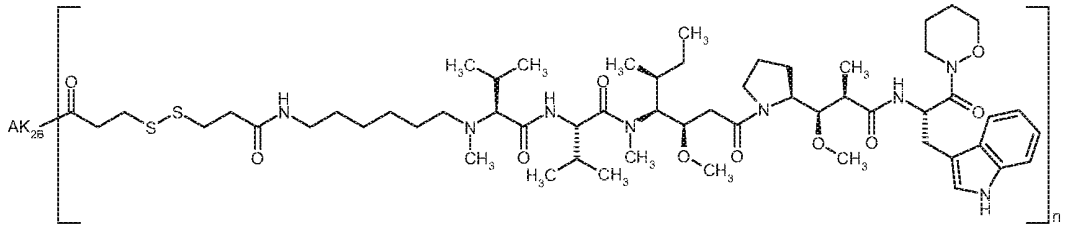
[6053]

[6054] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[6055] 단백질 농도: 1.33 mg/ml

[6056] 약물/mAb 비: 4.6

[6057] **실시예 99**



[6058]

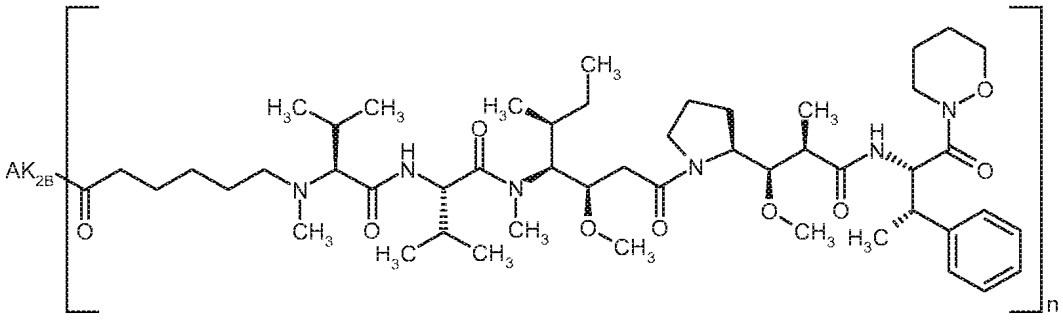
[6059] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리

로 농축하고 재희석했다.

[6060] 단백질 농도: 1.47 mg/ml

[6061] 약물/mAb 비: 1.6

[6062] **실시예 100**

[6063] 

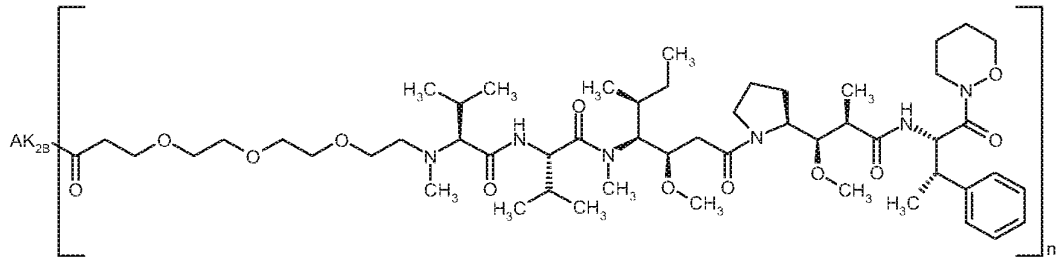
[6064] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[6065] 단백질 농도: 1.49 mg/ml

[6066] 약물/mAb 비: 4.5

[6067] **실시예 101**

[6068] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

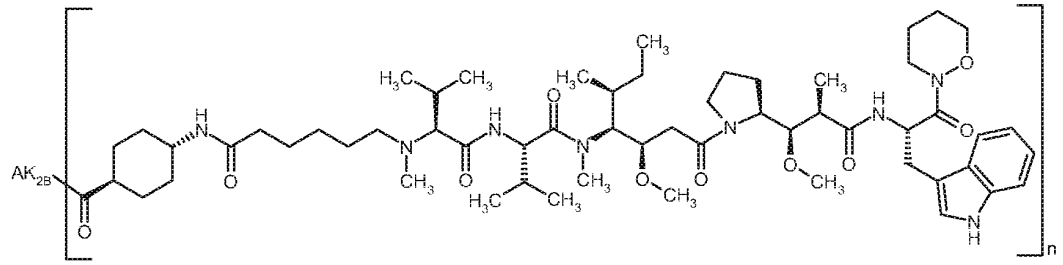
[6069] 

[6070] 단백질 농도: 1.29 mg/ml

[6071] 약물/mAb 비: 3.3

[6072] **실시예 102**

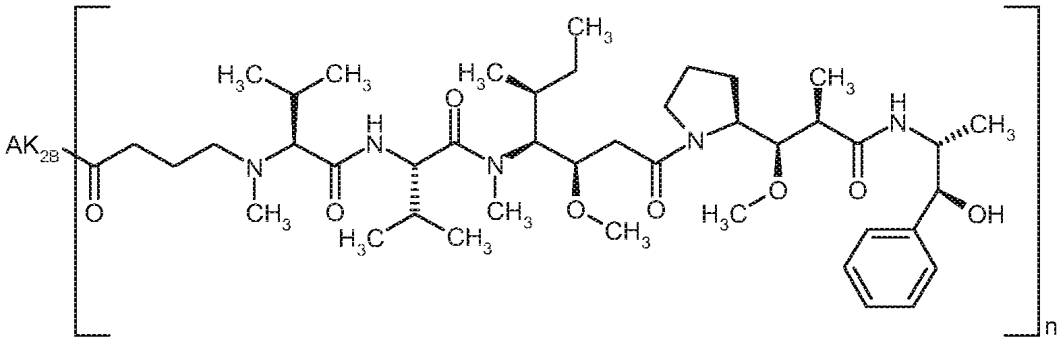
[6073] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[6074] 

[6075] 단백질 농도: 1.74 mg/ml

[6076] 약물/mAb 비: 3.5

[6077] 실시예 103



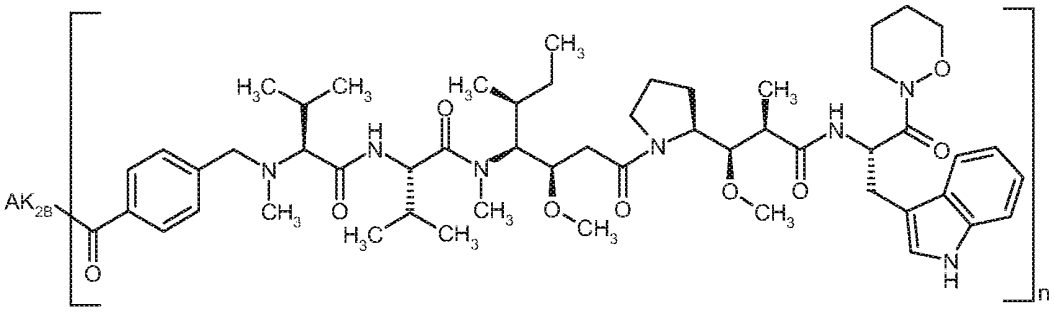
[6078]

[6079] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[6080] 단백질 농도: 1.09 mg/ml

[6081] 약물/mAb 비: 3.2

[6082] 실시예 104



[6083]

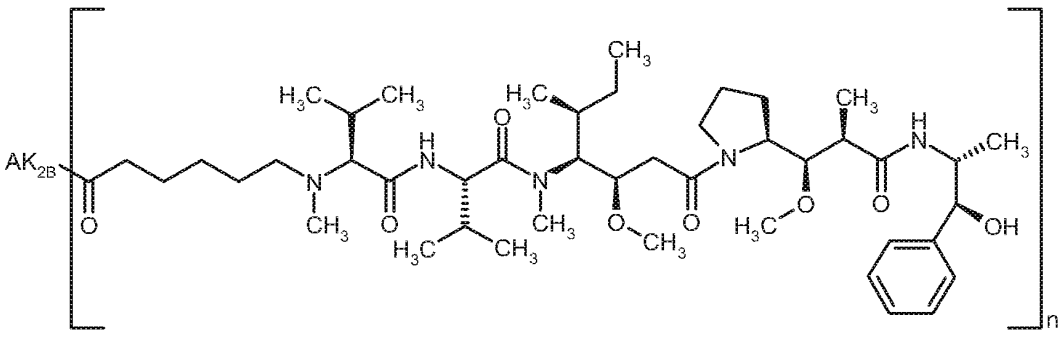
[6084] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[6085] 단백질 농도: 1.63 mg/ml

[6086] 약물/mAb 비: 0.2

[6087] 실시예 105

[6088] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

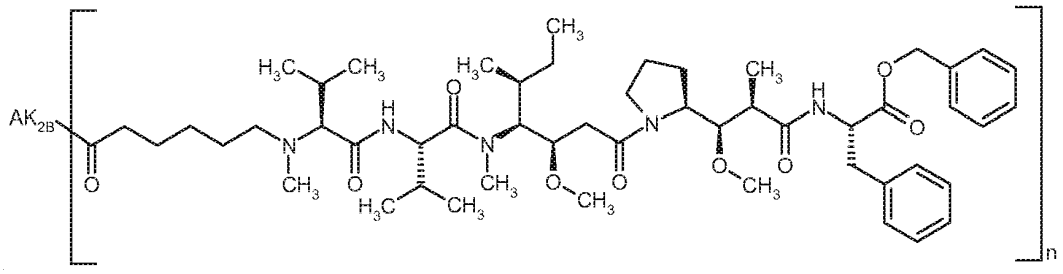


[6089]

[6090] 단백질 농도: 1.41 mg/ml

[6091] 약물/mAb 비: 7.6

[6092] 실시예 106



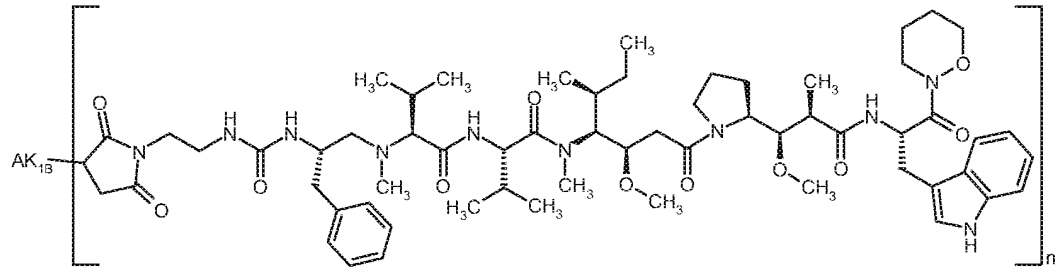
[6093]

[6094] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[6095] 단백질 농도: 2.0 mg/ml

[6096] 약물/mAb 비: 1.6

[6097] 실시예 107



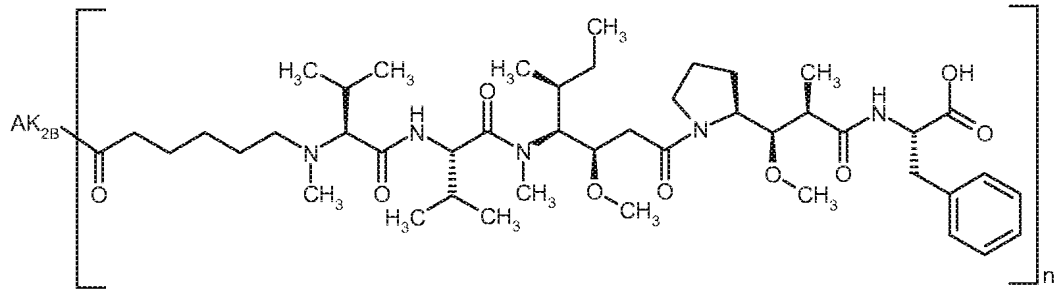
[6098]

[6099] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[6100] 단백질 농도: 1.67 mg/ml

[6101] 약물/mAb 비: 2.8

[6102] 실시예 108



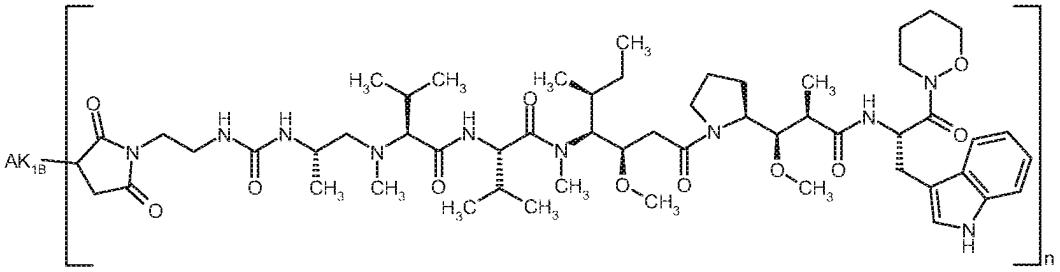
[6103]

[6104] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[6105] 단백질 농도: 1.91 mg/ml

[6106] 약물/mAb 비: 5.3

[6107] **실시예 109**



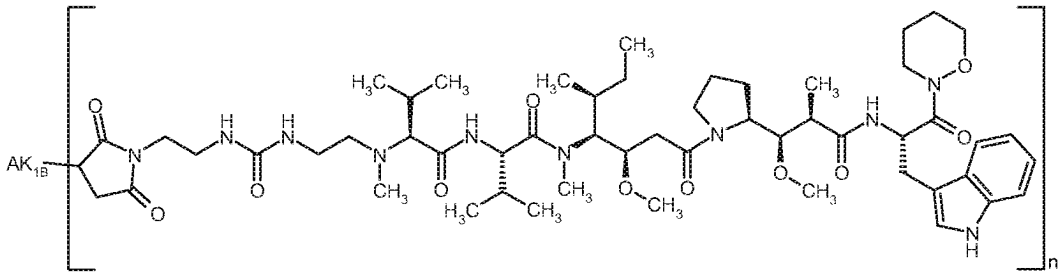
[6108]

[6109] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[6110] 단백질 농도: 1.82 mg/ml

[6111] 약물/mAb 비: 4.6

[6112] **실시예 110**



[6113]

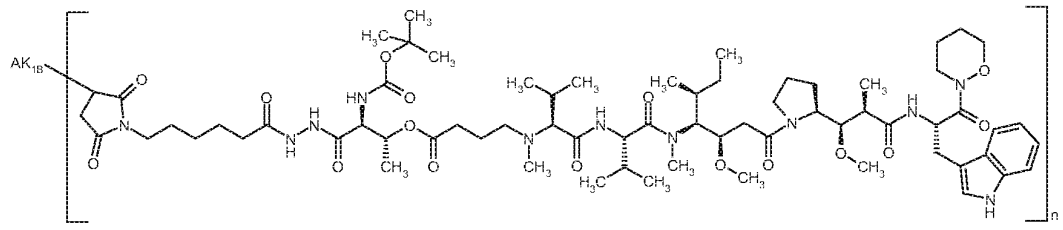
[6114] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[6115] 단백질 농도: 1.9 mg/ml

[6116] 약물/mAb 비: 4.2

[6117] **실시예 111**

[6118] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.



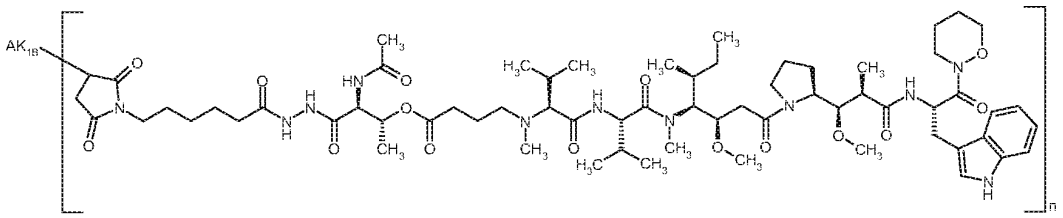
[6119]

[6120] 단백질 농도: 1.89 mg/ml

[6121] 약물/mAb-비: 2.7

[6122] **실시예 112**

[6123] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.



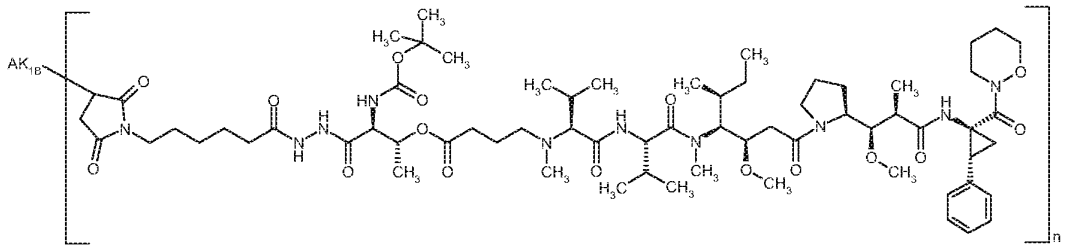
[6124]

[6125] 단백질 농도: 1.73 mg/ml

[6126] 약물/mAb-비: 2.3

[6127] **실시예 113**

[6128] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

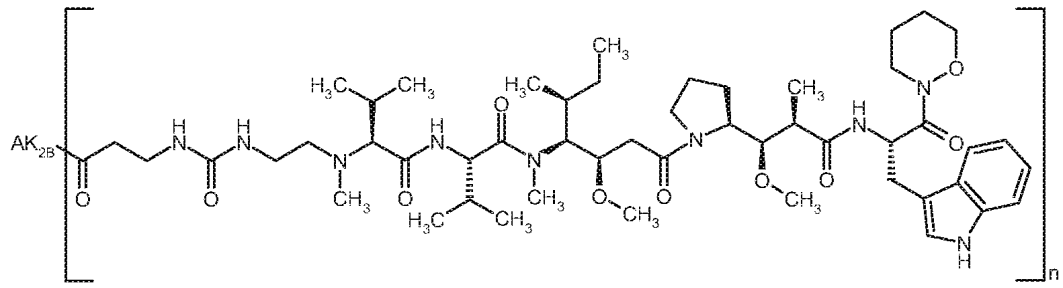


[6129]

[6130] 단백질 농도: 1.71 mg/ml

[6131] 약물/mAb-비: 3.3

[6132] **실시예 114**



[6133]

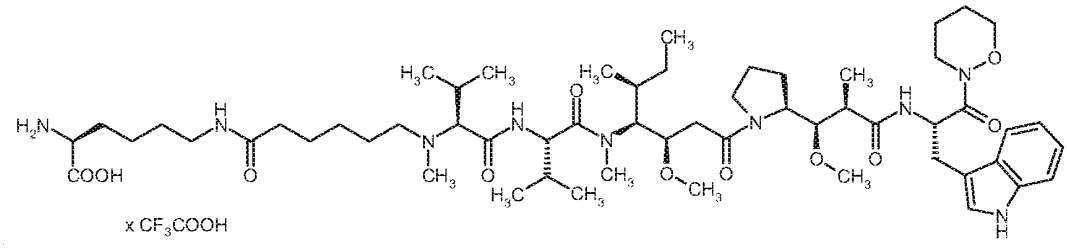
[6134] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[6135] 단백질 농도: 1.47 mg/ml

[6136] 약물/mAb 비: 3.9

[6137] **실시예 115**

[6138] N-(6-{[(5S)-5-아미노-5-카복시펜틸]아미노}-6-옥소헥실)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트



[6139]

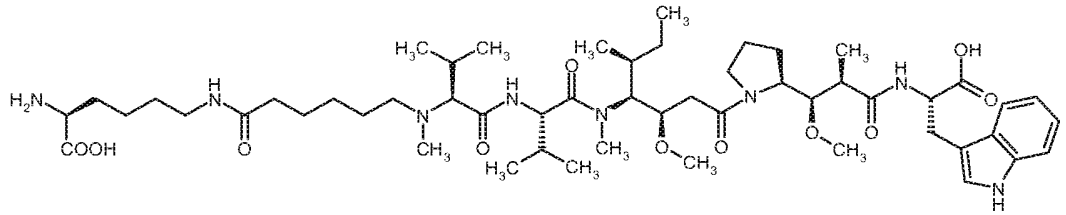
[6140] 15.5 mg (15 μmol)의 중간체 210을 5 ml의 DMF에서 취하고 4.4 mg (18 μmol)의 N^2-(tert-부톡시카보닐)-L-일신 및 또한 7.7 μL (44 μmol)의 *N,N*-디이소프로필에틸아민과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 차후에 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 14 mg (81%, 이론적)의 표제 화합물의 보호된 중간체를 수득했고, 이것을 차후에 1 ml의 디클로로메탄에서 취하고 1 ml의 트리플루오로아세트산로 탈보호했다. 배치를 농축하고, 아세토니트릴/물 (1:1)로부터 잔여물의 동결건조 다음에, 15 mg (97%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[6141] HPLC (방법 12): R_t = 1.8 분;

[6142] LC-MS (방법 1): R_t = 0.79 분; MS (ESIpos): m/z = 1083 $(M+H)^+$.

[6143] **실시예 116**

[6144] N-(6-{[(5S)-5-아미노-5-카복시펜틸]아미노}-6-옥소헥실)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S)-1-카복시-2-(1H-인돌-3-일)에틸]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드



[6145]

[6146] 40 mg (40 μmol)의 중간체 227을 5 ml의 DMF에서 취하고 11.5 mg (40 μmol)의 N^2-[(벤질옥시)카보닐]-L-일신 및 또한 13 μL (80 μmol)의 *N,N*-디이소프로필에틸아민과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축하고 차후에 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 32.5 mg (70%, 이론적)의 표제 화합물의 보호된 중간체를 수득했다.

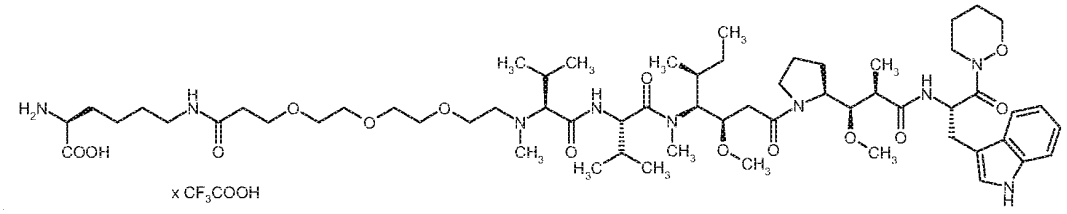
[6147] 32.5 mg의 이러한 중간체를 10 ml의 메탄올에서 용해시키고, 2 mg의 10% 활성탄 상 팔라듐의 부가 다음에, 표준 수소 압력 하에서 실온에서 30분 동안 수소부가했다. 그 다음 촉매를 여과로 제거하고 용매를 감압 하에서 제거했다. 디옥산/물 1:1로부터 잔여물을 동결건조하여 26 mg (99%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[6148] HPLC (방법 12): R_t = 1.7 분;

[6149] LC-MS (방법 1): R_t = 0.76 분; MS (ESIpos): m/z = 1014 $(M+H)^+$.

[6150] **실시예 117**

[6151] N-[(18S)-18-아미노-18-카복시-12-옥소-3,6,9-트리옥사-13-아자옥타덱-1-일]-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트



[6152]

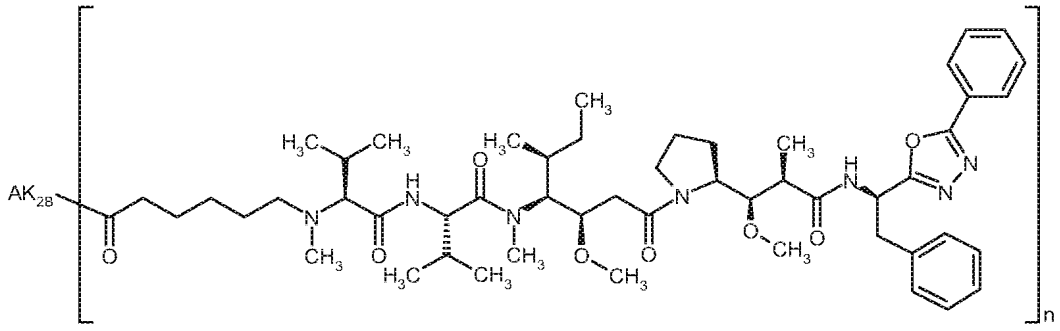
[6153] 3.5 mg (3 μmol)의 중간체 202를 2 ml의 DMF에서 취하고 0.8 mg (3 μmol)의 N^2-(tert-부톡시카보닐)-L-일신 및 또한 1.6 μL (10 μmol)의 *N,N*-디이소프로필에틸아민과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 아세토니트릴/물: (1:1)에서 취하고, 트리플루오로아세트산으로 pH 2로 만들고 그 다음 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 1 mg (25%, 이론적)의 표제 화합물의 보호된 중간체를 수득했

고, 이것을 차후에 500 μl의 디클로로메탄에서 취하고 500 μl의 트리플루오로아세트산으로 탈보호했다. 배치를 농축하고, 아세토니트릴/물 (1:1)로부터 잔여물을 동결건조 다음에, 1 mg (89%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[6154] HPLC (방법 12): R_t = 1.9 분;

[6155] LC-MS (방법 1): R_t = 0.82 분; MS (ESIpos): m/z = 1173 $(M+H)^+$.

[6156] **실시예 118**

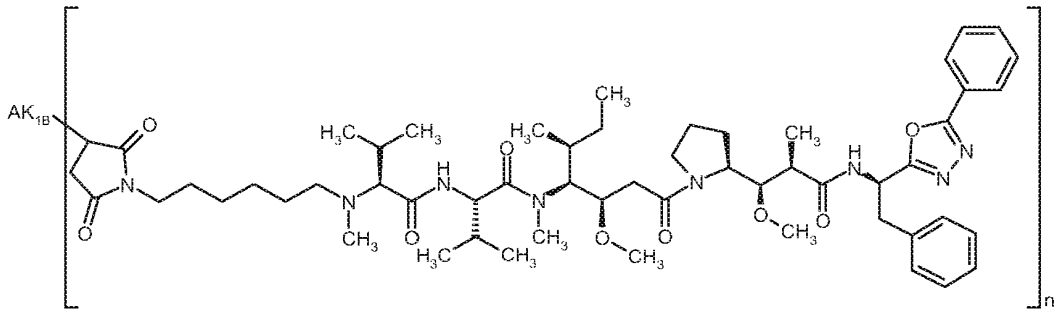
[6157] 

[6158] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[6159] 단백질 농도: 0.89 mg/ml

[6160] 약물/mAb 비: 1.8

[6161] **실시예 119**

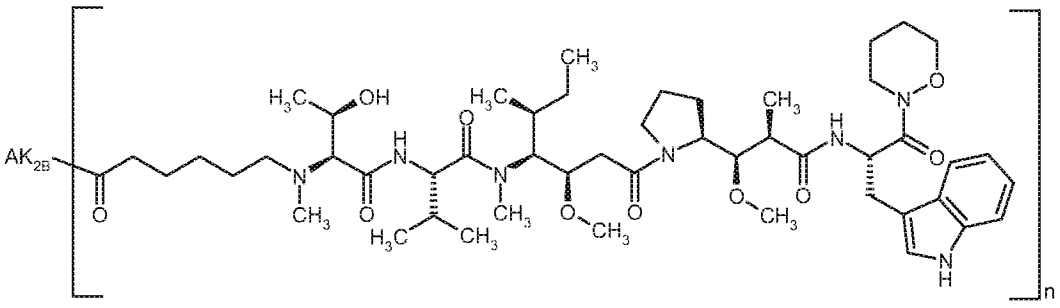
[6162] 

[6163] 여기의 커플링을 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고 Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[6164] 단백질 농도: 0.57 mg/ml

[6165] 약물/mAb 비: 1.5

[6166] **실시예 120**

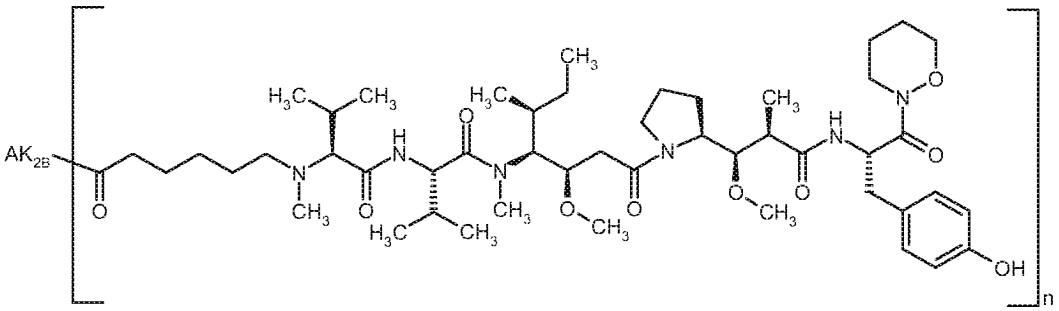
[6167] 

[6168] 여기의 커플링을 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고 Sephadex 정제 다음에, 반응 혼합물을 초원심분리로 농축하고 PBS로 재희석했다.

[6169] 단백질 농도: 1.39 mg/ml

[6170] 약물/mAb 비: 7.1

[6171] **실시예 121**



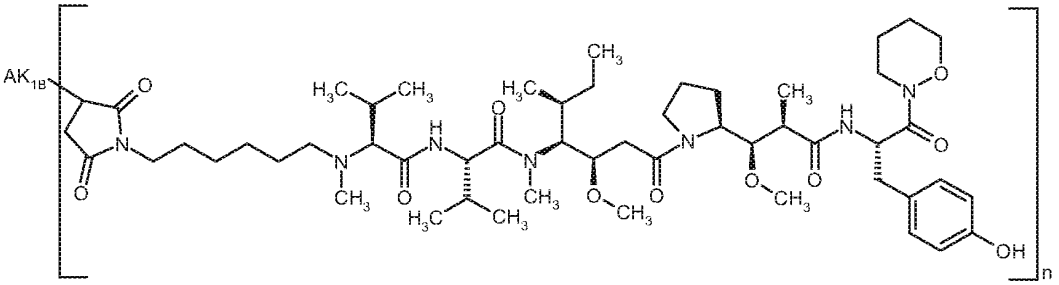
[6172]

[6173] 여기의 커플링을 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고 Sephadex 정제 다음에, 반응 혼합물을 초원심분리로 농축하고 PBS로 재희석했다.

[6174] 단백질 농도: 1.54 mg/ml

[6175] 약물/mAb 비: 2.4

[6176] **실시예 122**



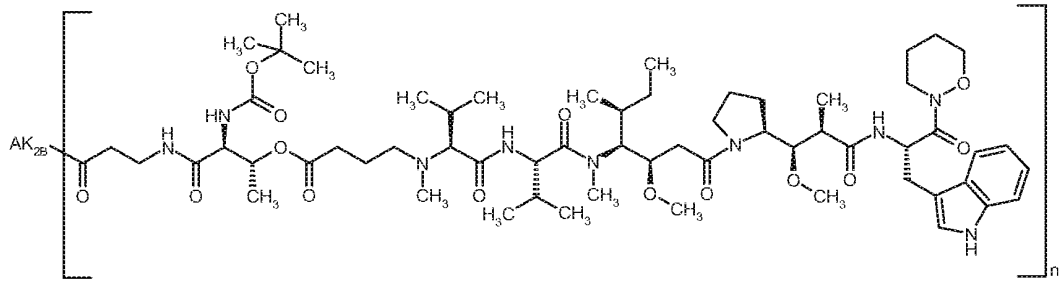
[6177]

[6178] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[6179] 단백질 농도: 1.48 mg/ml

[6180] 약물/mAb 비: 2.4

[6181] **실시예 123**



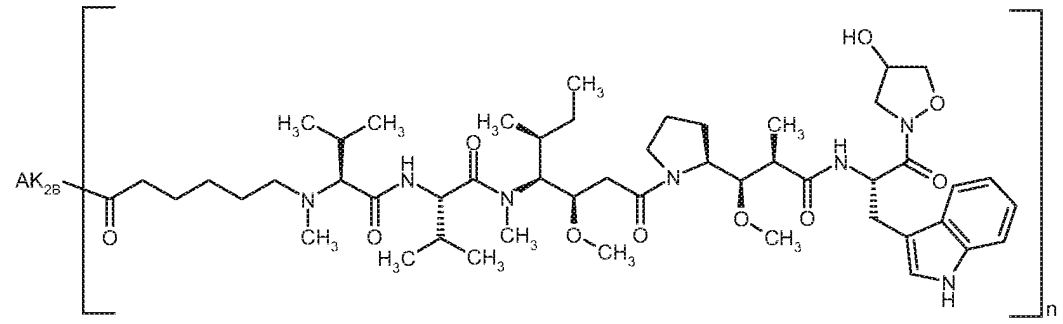
[6182]

[6183] 여기의 커플링을 PBS 중 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 재희석했다.

[6184] 단백질 농도: 1.43 mg/ml

[6185] 약물/mAb-비: 3.6

[6186] **실시예 124 부분입체이성질체 1**

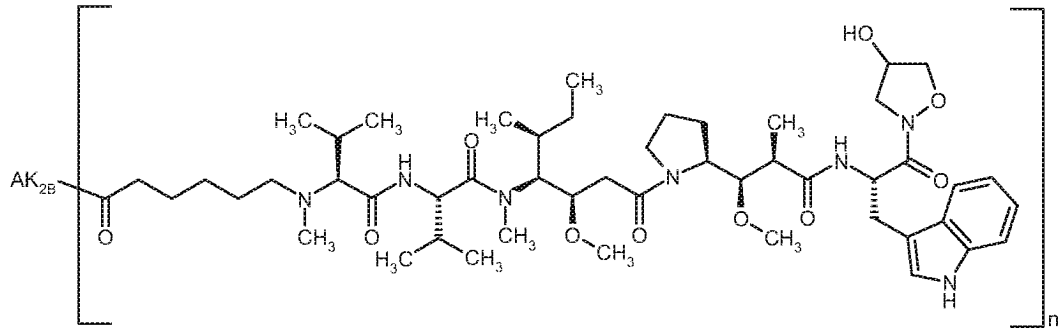
[6187] 

[6188] 여기의 커플링을 PBS 중 중간체 247a 및 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 PBS로 재희석했다.

[6189] 단백질 농도: 1.45 mg/ml

[6190] 약물/mAb 비: 3.8

[6191] **실시예 125 부분입체이성질체 2**

[6192] 

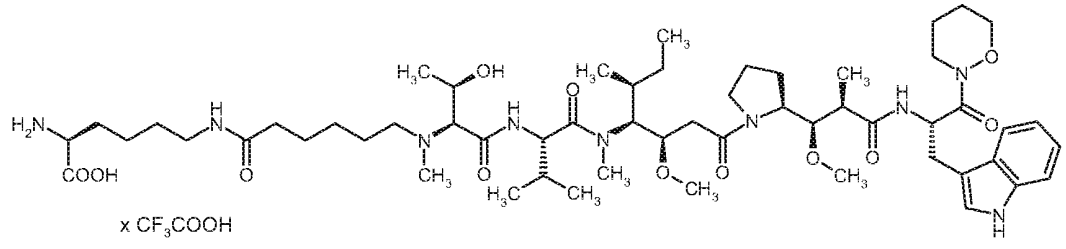
[6193] 여기의 커플링을 PBS 중 중간체 247a 및 5 mg의 항-C4.4a B01-3을 사용하여 수행하고, Sephadex 정제 다음에 배치를 초원심분리로 농축하고 PBS로 재희석했다.

[6194] 단백질 농도: 1.42 mg/ml

[6195] 약물/mAb 비: 4.0

[6196] **실시예 126**

[6197] N-(6-{[(5S)-5-아미노-5-카복시펜틸]아미노}-6-옥소헥실)-N-메틸-L-트레오닐-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트

[6198] 

[6199] 8.6 mg (8 μmol)의 중간체 240을 5 ml의 DMF에서 취하고 4.0 mg (16 μmol)의 N^2-(tert-부톡시카보닐)-L-일신 및 또한 2 μL (16 μmol)의 *N,N*-디이소프로필에틸아민과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 그 다음 동일한 양의 N^2-(tert-부톡시카보닐)-L-일신 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민과 다시 혼합하고, 실온

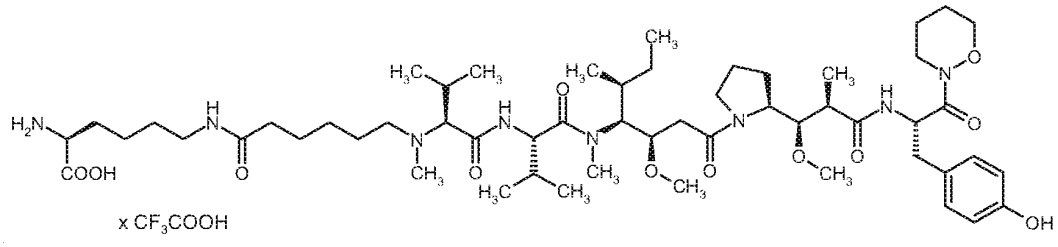
에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 차후에 감압 하에서 농축했다. 그 다음 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 이로써 7 mg (72%, 이론적)의 표제 화합물의 보호된 중간체를 수득했고, 이것을 차후에 1 ml의 디클로로메탄에서 취하고 0.5 ml의 트리플루오로아세트산으로 탈보호했다. 반응 혼합물을 농축하고 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 고진공 하에서 건조시켜 3.3 mg (47%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[6200] HPLC (방법 5): R_t = 1.5 분;

[6201] LC-MS (방법 1): R_t = 0.8 분; MS (ESIpos): m/z = 1084 $(M+H)^+$.

[6202] **실시예 127**

[6203] N-(6-{[(5S)-5-아미노-5-카복시펜틸]아미노}-6-옥소헥실)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(4-하이드록시페닐)-1-(1,2-옥사지난-2-일)-1-옥소프로판-2-일]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트

[6204] 

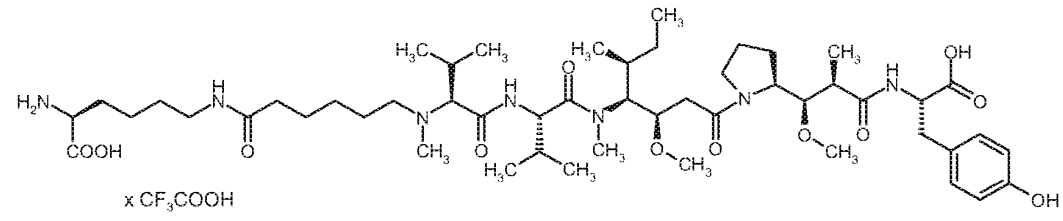
[6205] 8 mg (8 μmol)의 중간체 242를 3 ml의 DMF에서 취하고 2.9 mg (12 μmol)의 N^2-(tert-부톡시카보닐)-L-일신 및 또한 2.7 μL (16 μmol)의 *N,N*-디이소프로필에틸아민과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음 동일한 양의 N^2-(tert-부톡시카보닐)-L-일신 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민과 다시 혼합하고, 실온에서 추가 4 시간 동안 교바했다. 반응 혼합물을 차후에 감압 하에서 농축했다. 그 다음 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 아세토니트릴/물로부터 동결건조하여 6.5 mg (72%, 이론적)의 표제 화합물의 보호된 중간체를 수득했고, 이것을 차후에 5 ml의 디클로로메탄에서 취하고 0.75 ml의 트리플루오로아세트산으로 탈보호했다. 배치를 농축하고, 디옥산/물로부터 잔여물을 동결건조하여 5 mg (76%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[6206] HPLC (방법 12): R_t = 1.7 분;

[6207] LC-MS (방법 1): R_t = 0.69 분; MS (ESIpos): m/z = 1059 $(M+H)^+$.

[6208] **실시예 128**

[6209] N-(6-{[(5S)-5-아미노-5-카복시펜틸]아미노}-6-옥소헥실)-N-메틸-L-발릴-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S)-1-카복시-2-(4-하이드록시페닐)에틸]아미노}-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필]피롤리딘-1-일}-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일]-N-메틸-L-발린아마이드 트리플루오로아세테이트

[6210] 

[6211] 38 mg (41 μmol)의 중간체 248을 먼저 N-하이드록시석신이마이드 에스테르로 전환시켰다. 수득한 72 mg의 조생성물을 5 ml의 DMF에서 취하고 24 mg (100 μmol)의 N^2-(tert-부톡시카보닐)-L-일신 및 23 μl의 *N,N*-디이소프로필에틸아민과 혼합했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음 16 mg의 N^2-(tert-부톡시카보닐)-L-일신 및 12 μl의 *N,N*-디이소프로필에틸아민과 다시 혼합하고, 차후에 초음파 배쓰에서 추가 2 시간 동안 처리했다. 배치를 그 다음 감압 하에서 농축하고 잔여물을 분취 HPLC로 정제했다. 아세토니트릴/물로부터 동결건조하여 20 mg (50%, 이론적)의 표제 화합물의 보호된 중간체를 수득했다.

[6212] 15 mg (12 μmol)의 이러한 중간체를 차후에 3 ml의 디클로로메탄에서 취하고 1 ml의 트리플루오로아세트산과 혼합했다. 실온에서 교반 40 분 후, 추가 1.5 ml의 트리플루오로아세트산을 부가하고 배치를 초음파 배쓰에서 1 시간 동안 처리했다. 그 후에 반응 혼합물을 농축하고, 디옥산/물로부터 잔여물을 동결건조하여 13 mg (90%, 이론적)의 표제 화합물을 수득했다.

[6213] HPLC (방법 12): R_t = 1.5 분;

[6214] LC-MS (방법 1): R_t = 0.68 분; MS (ESIpos): m/z = 990 $(M+H)^+$.

[6215] **C: 생물학적 활성의 평가:**

[6216] 본 발명의 화합물의 생물학적 효과는 하기에 기재된 검정에서 실증되었다

[6217] C-1. C4.4a에 대항하여 유도된 ADC의 세포독성 효과의 분석

[6218] 항-C4.4a ADC의 세포독성 효과는 상이한 세포주에서 분석된다:

[6219] - 완전한 C4.4a 수용체에 대해 서열로 전달감염된 A549 (CCL-185, ATCC),

[6220] - 모의 전달감염된 A549,

[6221] - A549 야생형 (DSMZ, 로트 11)

[6222] - NCI-H292, C4.4a 내인성 발현 폐 암 세포주 (CRL-1848, ATCC)

[6223] - SCC-4, C4.4a 내인성 발현 편평상피 상피 암종 세포주 (CRL-1624, ATCC)

[6224] - SCC-9, C4.4a 내인성 발현 편평상피 상피 암종 세포주 (CRL-1629, ATCC)

[6225] - HCT-116, C4.4a 내인성 발현 결장 암종 세포주 (CCL-247, ATCC)

[6226] - HCT-116/VM46, VM46으로 전달감염된 HCT-116

[6227] - A431NS (CRL-2592, ATCC)

[6228] 세포는 각 세포주에 대해 American Tissue Type Collection (ATCC)에서 표시된 바와 같이 표준 방법에 의해 배양된다. 절차에 대해, 세포는 PBS (Biochrom AG #L2143) 중 트립신 (0.05%) 및 EDTA (0.02%)의 용액을 사용하여 떼어내고, 펠렛화되고, 배양 배지에서 재현탁되고, 카운팅되고, 백색 염기 (Costar #3610)로 96-웰 배양판으로 씨딩되고 (100 μl/웰 중2500개의 세포), 5% 이산화탄소와 함께 37 ℃에서 인큐베이터에서 배양된다. 24시간 후, 100 μl의 배양 배지 중 항체-약물 콘주게이트는 10^{-7} M 내지 10^{-11} M의 농도 (중복 값)에서 세포에 적용되고 5% 이산화탄소와 함께 37 ℃에서 인큐베이터에서 배양되었다. 72 시간 후, 세포 생존력은 Cell Titer Glow 발광 세포 생존력 검정 (Promega #G7573 및 #G7571)을 사용하여 측정된다. 이를 위해, 100 μl의 기질은 세포 배치당 부가되고, 플레이트는 차후에 알루미늄 포일로 덮이고, 180 rpm에서 플레이트 진탕기에서 2 분 동안 진탕되고, 실험실 벤치 상에 8 분 동안 정치되고, 그 다음 Victor X2 (Perkin Elmer)를 사용하여 측정된다. 기질은 살아 있는 세포의 ATP 함량을 검출하고, 이는 세포의 활력에 직접적으로 비례하는 정도의 발광 신호를 생성한다. 측정된 데이타는 Graph Pad Prism 실험실 소프트웨어를 사용하여 IC_{50}를 계산하기 위해 사용된다.

[6229] 표 3은 이 검정으로부터 대표적인 예의 IC_{50} 값[1)]을 열거한다:

[6230] 표 3

실시예	IC_{50} [nM] A549 :C4.4a	IC_{50} [nM] A549 모의	실시예	IC_{50} [nM] A549 :C4.4a	IC_{50} [nM] A549 모의	실시예	IC_{50} [nM] A549 :C4.4a	IC_{50} [nM] A549 모의
1	0.081	11.15	41	0.4	2	90	>100	>100
2	0.7	50	42	0.1	14	91	0.15	kH
3	0.47	4.75	43	0.062	6.33	92	0.29	>100
4	0.6	100	44	0.044	6.93	93	0.04	>100
5	0.4	20	45	0.058	4.01	94	0.035	100
	0.2	26						
	0.1	17						
6	0.53	4.50	46	0.062	7.74	95	0.036	>100
7	0.39	32	47	0.066	9.11	96	0.018	>100
8	0.01	0.15	48	0.061	6.78	97	0.062	>100
9	0.43	10	49	0.076	100	98	0.06	>100
10	0.01	25	50	0.02	0.02	99	0.1	80
11	4	>100	51	0.044	44	100	0.1	kH
12	0.58	6.36	52	0.04	45	101	0.3	kH
13	0.7	14.9	53	0.046	26	102	0.1	kH
14	0.1	65.5	54	0.074	>100	103	0.2	30
15	0.030	9.53	55	0.053	>100	104	3	kH
16	3.8	21	56	0.037	60	105	0.03	50
17	0.62	4.19	57	0.3	1	106	0.05	20
18	0.4	>100	58	0.04	>100	107	>100	kH
19	1.2	66.1	59	0.1	>100	108	0.03	>100
20	0.46	4.20	60	0.04	>100	109	1	>100
21	4.5	12.7	61	0.44	6.8	110	0.2	kH
22	5	16	62	0.09	50	112	0.27	>100
23	0.4	0.7	63	0.1	0.4	113	3	>100
24	0.3	23	64	0.04	0.52	114	0.05	>100
25	5.4	53	65	0.03	0.04	118	0.29	20
26	0.052	11.27	66	0.03	0.04	119	0.32	15
27	0.65	6.70	67	0.08	26	120	0.07	>100
28	0.062	>100	68	0.02	>100	121	0.03	7
29	0.02	2.5	69	0.17	0.27	122	0.04	>100
30	0.1	71	70	0.06	7	123	0.02	>100
31	0.32	9	80	3.0	>100	124	0.04	>100
32	0.035	6.19	81	0.045	>100	125	0.04	>100
33	0.037	~30	82	0.06	>100			
34			83	0.27	>100			
35	0.3	20	84	0.13	>100			
36	0.08	>100	85	0,14	>100			
37	0.1	kH	86	0.17	>100			

[6231]

실시예	IC_{50} [nM] A549 :C4.4a	IC_{50} [nM] A549 모의	실시예	IC_{50} [nM] A549 :C4.4a	IC_{50} [nM] A549 모의	실시예	IC_{50} [nM] A549 :C4.4a	IC_{50} [nM] A549 모의
38	0.03	50	87	0.28	>100			
39	0.04	1.5	88	1.1	>100			
40	0.6	50	89	1.3	>100			

[1] 보고된 활성 데이타는 표시된 약물/mAB 비와 함께 본 실험 섹션에서 기재된 실시예에 관한 것이다. 값은 상이한 약물/mAB 비에 대해 벗어날 수 있다.

[6232]

[6233] C-2. 튜불린 중합에 대한 효과의 측정

[6234] 암 세포는 증가된 세포 분열의 결과로서 종양이 또한 빈번히 형성되는 변성된 세포이다. 미세소관은 스핀들 장치의 스핀들 섬유를 형성하고 세포 주기의 필수적인 성분이다. 미세소관의 조절된 구성 및 파손은 딸 세포 중에서 염색체의 정확한 분할을 허용하고, 연속적인 동적 과정을 구성한다. 이 동적 과정에 대한 붕괴로 부정확한 세포 분열이 있고 결국 세포 사멸이 생긴다. 그러나 암 세포의 증가된 세포 분열은, 또한 세포를 화학요법의 고

정된 성분을 구성하는 스핀들 섬유 독을 향해 특히 민감하게 만든다. 스핀들 섬유 독 예컨대 파클리탁셀 또는 에포틸론은 미세소관의 빈틈없이 증가된 중합 속도로 되고, 한편 빈카 알카로이드 그렇지 않으면 모노메틸-아우리스타틴 E (MMAE)은 미세소관의 빈틈없이 감소된 중합 속도로 된다. 둘 경우에, 세포 주기의 필요한 활력은 비판적으로 파열된다. 본 발명의 문맥에서 조사된 화합물은 미세소관의 중합 속도를 감소시킨다.

[6235] 튜불린 중합은 세포골격으로부터 "형광-기반 미세소관 중합 검정 키트"를 사용하여 조사되었다 (Denver, Colorado, USA; 주문 번호: BK011). 이 검정과 함께, GTP는 비중합화된 튜불린에 부가되는데, 이는 중합이 동시에 일어나는 것을 허용한다. 검정은 형광단 4',6-디-아미디노-2-페닐인돌 (DAPI)의 튜불린에의 결합을 기반으로 한다. 유리 및 결합된 DAPI는 상이한 방출 스펙트럼을 기반으로 분화될 수 있다. DAPI가 비-중합화된 튜불린과 비교하여 중합화된 튜불린에 대해 유의미하게 높은 친화도를 나타내기 때문에, 튜불린 중합은 결합된 DAPI 형광단의 형광의 증가를 통해 뒤따를 수 있다.

[6236] 이 검정의 실행에 대해, DMSO 중 용액 중 본 발명의 화합물은 물 중 그것의 초기 농도 10 mM 내지 1 μm로부터 희석되었다. 완충액 조절 외에, 중합 증가 효과를 갖는 파클리탁셀, 및 중합 억제 효과를 갖는 빈블라스틴은 검정 대조군으로서 부가적으로 시행된다. 측정은 기준 면적의 반을 갖는 96-웰 플레이트를 사용하여 수행되었다. 튜불린 중합의 동력학은 형광계에서 37 ℃에서 1시간 동안 모니터링되었다. 여기 파장은 355 nm이고 방출은 에서 모니터링되었다. 첫 번째 10 분 내에 선형 증가의 영역에 대해, 분당 형광 변화 (ΔF/분)을 계산했는데, 이것는 미세소관의 중합 속도를 나타낸다. 시험 물질의 효능은 중합 속도의 그것의 각 감소을 기반으로 정량화되었다.

[6237] 1 μm의 농도에서 MMAF의 억제 값은 100%인 것으로 설정된다.

[6238] 표 4는 대표적인 예에 의해 튜불린 중합의 억제에 대한 데이터를 보여준다.

[6239] 표 4.

실시예	독성기의 농도 [μm]	독성기의 존재에서 튜불린 중합 [%]. 100%에서 설정된 1 μm MMAF 에서 튜불린 중합 속도
MMAF	1	100
MMAF	10	34
MMAF	100	0
115	1	45
115	10	1
116	1	80
116	10	14
117	1	60
117	10	0
71	1	88
71	10	25
72	1	109
72	10	27
73	1	120
74	1	117
74	10	64
75	1	107
75	10	25

[6240]

실시예	독성기의 농도 [μm]	독성기의 존재에서 튜불린 중합 [%]. 100%에서 설정된 1 μm MMAF 에서 튜불린 중합 속도
76	1	121
76	10	35
77	1	111
77	10	45
78	1	110
117	1	78
117	10	24
126	1	102
126	10	31
127	1	88
127	10	21
128	1	90
128	10	17

[6241]

[6242] MMAF 독성기 및 실시예는 그것의 농도의 함수로서 튜불린 중합을 억제한다. 100 μm MMAF에서, 튜불린 중합은 완전히 억제된다. 실시예 115는 1 μm MMAF에 대해 측정된 값의 45%로 1 μm에서 튜불린 중합을 억제한다.

[6243] C-3. 세포 투과도를 측정하기 위한 시험관내 시험

[6244] 물질의 세포 투과도는 Caco-2 세포를 사용하여 유동 검정으로 시험관내 시험에 의해 조사되었다 [M.D. Troutman 및 D.R. Thakker, *Pharm. Res.* 20 *(8)*, 1210-1224 (2003)]. 이를 위해, 세포는 24-웰 필터 플레이트 상에서 15-16 일 동안 배양되었다. 투과의 측정에 대해, 각 실시예는 HEPES 완충액에서 정점으로 (A) 또는 바닥으로 (B) 세포에 적용되었고 2시간 동안 배양되었다. 0 시간 및 2시간 후, 샘플은 시스 및 트랜스 칸막이로부터 취했다. 샘플은 역상 칼럼을 사용하여 HPLC (Agilent 1200, Boeblingen, Germany)에 의해 분리되었다. HPLC 시스템은 Turbo Ion Spray Interface를 통해 Triple Qua-dro-pol 질량 분광분석기 API 4000 (Applied Biosystems Applesra, Darmstadt, Germany)에 커플링되었다. 투과도는 P_{app} 값을 기반으로 계산되었고, 이것은 Schwab 등에 의해 공개된 식을 사용하여 계산되었다 [D. Schwab *등, J. Med. Chem.* 46, 1716-1725 (2003)].

[6245] 세포내로 방출되는 독성기에 대해 B로보터 [P_{app} (B-A)]로의 투과도가 대단히 중요하다: 이 투과도가 더 낮을수록, 세포내 방출 다음에 세포에서 실시예의 체류 시간은 더 길어지고, 따라서 또한 생화학적 표적과의 상호작용을 위해 이용가능한 시간이 더 길어진다 (이 경우에: 튜불린).

[6246] 이하의 표 5는 이 검정으로부터 대표적인 실시예에에 대해 투과도 데이터를 설정한다:

[6247] 표 5

실시예	P_{app} (B-A) [nm/s]
71	2
72	1.6
73	2.5
74	5
75	1
77	7
115	2
116	1
126	1.8
127	1.5

[6248]

[6249] 실시예는 B로부터 [P_{app} (B-A)]로의 낮은 투과도를 나타내고 따라서 CaCo-2 세포에서 더 긴 체류 시간을 갖는다. 비교하자면, 이 시험에서 모노메틸아우리스타틴 E (MMAE) 및 모노메틸아우리스타틴 F (MMAF)는 P_{app} (B-A) 값 73 nm/s을 나타내고, 따라서 Caco-2 세포에서 유의미하게 더 짧은 체류 시간을 갖는다.

[6250] C-4. P-당단백질 (P-gp)에 대한 기질 특성을 측정하기 위함 시험관내 시험

[6251] 많은 종양 세포는 약물에 대해 수송체 단백질을 발현시키고. 이것은 세포정지성을 향한 내성의 발달을 빈번히 동반한다. 그와 같은 수송체 단백질, 예컨대 P-당단백질 (P-gp) 또는 BCRP의 기질이 아닌 물질은 따라서 개선된 활성 프로파일을 나타낼 수 있다.

[6252] P-gp (ABCB1)에 대한 물질의 기질 특성은 P-gp (L-MDR1 세포)를 과발현시키는 LLC-PK1 세포를 사용하여 유동 검정에 의해 측정되었다 [A.H. Schinkel 등, *J. Clin. Invest.* 96, 1698-1705 (1995)]. 이를 위해, LLC-PK1 세포 또는 L-MDR1 세포는 96-웰 필터 플레이트 상에서 3-4 일 동안 배양되었다. 투과의 측정에 대해, 각 시험 물질은, 단독으로 억제제 (예컨대 이베르멕틴 또는 베라파밀, 예를 들면)의 존재에서, HEPES 완충액에서 정점으로 (A) 또는 바닥으로 (B) 세포에 적용되었고 2시간 동안 배양되었다. 0 시간 및 2시간 후, 샘플은 시스 및 트랜스 칸막이로부터 취했다. 샘플은 역상 칼럼을 사용하여 HPLC (Agilent 1200, Boeblingen, Germany)에 의해 분리되었다. HPLC 시스템은 Turbo Ion Spray Interface를 통해 Triple Qua-dro-pol 질량 분광분석기 API 4000 (Applied Biosystems Applesra, Darmstadt, Germany)에 커플링되었다. 투과도는 P_{app} 값을 기반으로 계산되었고, 이것은 Schwab 등에 의해 공개된 식을 사용하여 계산되었다 [D. Schwab 등, *J. Med. Chem.* 46, 1716-1725 (2003)].

[6253] 세포내로 방출되는 독성기에 대해 B로보터 [P_{app} (B-A)]로의 투과도가 대단히 중요하다: 이 투과도가 더 낮을수록, 세포내 방출 다음에 세포에서 실시예의 체류 시간은 더 길어지고, 따라서 또한 생화학적 표적과의 상호작용을 위해 이용가능한 시간이 더 길어진다 (이 경우에: 튜불린).

[6254] 이하의 표 6은 L-MDR1 세포에서 수행된 이 검정으로부터 대표적인 실시예에 대한 투과도 데이터를 열거한다:

[6255] 표 6

실시예	P_{app} (B-A) [nm/s]
71	3
72	3.6
73	2.1
74	3.6
75	4
77	2
115	6
116	4

[6256]

[6257] 실시예는 B로부터 [P_{app} (B-A)]로 낮은 투과도를 나타내고 따라서 L-MDR1 세포에서 더 긴 체류 시간을 갖는다.

[6258] C-5. 생체내 활성 시험

[6259] 본 발명의 콘주게이트의 활성은, 예를 들면, 이종이식 모델에 의해 생체내에서 시험되었다. 숙련가는 본 발명의 콘주게이트의 활성을 시험하기 위해 선행기술의 방법을 알고 있다 (참고, 예를 들면, WO 2005/081711; Polson 등, Cancer Res. 2009 Mar 15;69(6):2358-64). 이를 위해, 예를 들면, 설치류 (예를 들면 마우스)는 결합제의 표적 분자를 발현시키는 종양 세포주가 이식되었다. 이들 종양-보유 설치류는 본 발명의 콘주게이트 또는 대조군 항체 콘주게이트, 또는 등장 염 용액이 차후에 투여되었다. 투여는 종종 단회 이상 일어난다. 종양 성장은 슬라이딩 캘리퍼의 도움으로 매주 2회 측정되었다. 몇 주 동안 종양 성장 후, 콘주게이트-처리된 동물의 종양 크기는 대조군 그룹의 크기와 비교되었다. 콘주게이트-처리된 동물은 유의미하게 더 낮은 종양 크기를 보여주었다.

[6260] C-5a. 마우스에서 실험 종양에서 ADC의 시험

[6261] 면역독소 요법의 경우에 임상 상황에 대한 마우스 이종이식 종양 모델의 예측력은, 한편으로 치료 항체와 쥣과 종과의 결핍된 교차-반응성에 의해, 및 다른 한편으로 쥣과 또는 키메라 항체의 투여시 인간 몸체에서 항-약물 항체 (ADAs)의 발생정도에 의해 종종 제한된다. 암 치료를 위한 특이적 C4.4a 발현의 전체 잠재성을 이용하기 위해, 면역콘주게이트 접근법에 대해, 예를 들면, 친화도도가 높고, 선택적이며 발명에 따라 바람직하게 이용된 종류의 종 교차-반응성을 나타내는 인간 항체에 대한 필요가 있다. 그와 같은 항체에 의해, 마우스 이종이식 종양 모델은 임상 상황에 대해 의미있는 조사결과를 얻는다.

[6262] C4.4a를 발현시키는 인간 종양 세포는 면역억제된 마우스, 예컨대 누드 마우스 또는 SCID 마우스의 옆구리에 피하로 예방접종된다. 1-10 백 만 개 세포는 세포 배양으로부터 떨어지고 원심분리되고 100 μl의 매질 또는 50% 매질/50% Matrigel로 재현탁된다. 세포 서스펜션은 마우스의 피부 아래에 주입된다.

[6263] 며칠 내에, 종양이 성장한다. 치료는 25 mm^2의 종량 크기를 갖는 종양 확립 후 전에 시작한다.

[6264] ADC에 의한 치료는 마우스의 꼬리단부 정맥으로 정맥내 경로에 의해 일어난다. ADC는 PBS에서 용해되고 10 ml/kg의 용적으로 투여된다.

[6265] 치료 계획은 항체의 약동학에 의해 관리된다. 표준으로서, 치료는 삼일 간격으로 3회 일어난다. 그러나, 치료는 더욱이 계석될 수 있거나, 3일의 치료와 함께 제2 사이클은 나중에는 적기에 뒤따를 수 있다.

[6266] 표준 기준으로서, 8마리 동물이 치료 그룹당 사용된다. 이 수는, 종양 성장 중 또는 치료 후 특히 강한 변동이 기대되면 더 많을 수 있다. 활성 물질을 수용하는 그룹뿐만 아니라, 하나의 그룹은, 대조군 그룹으로서, 동일한 계획에 따라 완충액만으로 치료된다.

[6267] 실험의 과정에서, 종양의 면적은 2개의 치수 (길이/폭)에서 슬라이딩 캘리퍼를 사용하여 규칙적으로 측정된다.

[6268] 실험의 말기에서, 종양은 제거되고 무게를 잰다. 요법 그룹 (T) 대 대조군 그룹 (C)에 대한 평균 종양 중량의

비는 T/C로서 표현된다. 대조군 그룹 및 치료 그룹이 상이한 시간에 종료되는 경우, T/C 값은 모든 치료 그룹 및 대조군 그룹의 마지막 조인트 측정의 종량 면적을 기준으로 계산된다.

[6269] 1 백만 SCC-4 세포는 암컷 NMRI 누드 마우스의 옆구리로 피하로 예방접종되었다.

[6270] ADC에 의한 정맥내 치료는 30-35 mm^2의 평균 종양 크기에서 시작된다. 대조군 그룹이 최대 허용된 크기에 도달했을 때, 실험은 종료되고 종양은 제거하고 무게를 재었더. 모든 ADC는, 표적 C4.4a가 용량-의존 방식으로 종양 성장을 억제했다는 것을 시험했다. 30 mg/kg의 용량에서, 실시예 54, 실시예 49, 실시예 51 및 실시예 53 각각은 < 0.1의 T/C에 도달했다. 대조군과 비교된 유의미한 항-종양 활성은 15 mg/kg 미만의 용량에서 실시예 49, 52, 53, 54 및 56에 대해 달성되었는데, 이것은 ≤ 0.29의 T/C 값을 달성했다.

[6271] 1 백만 NCI-H292 세포는 암컷 NMRI 누드 마우스의 옆구리로 피하로 예방접종되었다.

[6272] ADC에 의한 정맥내 치료는 30-35 mm^2의 평균 종양 크기에서 시작된다. 대조군 그룹 및 치료 그룹 각각은 최대 허용가능한 종양 크기에 도달할 때 종료된다. 이런 식으로, 치료의 종료 후 종양의 추가 성장의 차이는 ADC의 추가 특성화에 기여할 수 있다. 결과적으로, 측정 시간에서 마지막 조인트 지점에서의 종양 면적은 대조군과 비교된 항-종양 활성 (T/C)을 측정하기 위해 이용되었다. 사용된 NCI-H292 마우스 모델에서, 시험된 모든 ADC는 대조군과 비교하여 용량 의존적 종양 성장을 감소시킨다는 것을 보여준다. 유의미한 항-종양 효과는 예를 들면 1.9 mg/kg 미만의 용량에서 실시예 54에서, 및 예를 들면 3.75 mg/kg 미만의 용량에서 실시예 49에서 얻었다. 이 모델에서 수득한 최소 T/C 값은 실시예 54에서 30 mg/kg에서 0.16의 T/C, 실시예 49에서 30 mg/kg에서 0.17의 T/C, 실시예 53에서 30 mg/kg에서 0.16의 T/C, 실시예 51에서 15 mg/kg에서 0.17의 T/C, 및 실시예 70에서 3.75 mg/kg에서 0.19의 T/C이다. 7.5 mg/kg의 일정한 용량에 의한 ADC의 비교 투여시, 각각의 실시예 49 및 54에 의해 0.20의 T/C, 실시예 51에 의해 0.27의 T/C, 실시예 52에 의해 0.22의 T/C, 실시예 53에 의해 0.23의 T/C, 실시예 55에 의해 0.24의 T/C, 실시예 56에 의해 0.21의 T/C 및 실시예 70에 의해 0.17의 T/C를 달성할 수 있었다.

[6273] C-6. C4.4a-전달감염된 및 비-전달감염된 A549 세포를 갖는 A549 종양 모델에서의 약동학

[6274] 7-30 mg/kg의 다양한 ADC의 정맥내 투여 다음에, ADC 및 또한 잠재적인 대사물의 혈장 농도 및 종양 농도는 측정되었고, 곡선 (AUC) 및 반감기 ($t_{1/2}$) 하의 약력학적 파라미터 예컨대 소거 (CL) 면적이 계산되었다.

[6275] 잠재적인 대사물을 정량화하기 위한 분석

[6276] 혈장 및 종양 중 화합물은 측정은 탠덤 질량 분광분석기 (MS)와 커플링된 고-압력 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 메탄올에 의한 단백질의 침전 다음에 일어났다.

[6277] 100 μl의 혈장의 가공에 대해, 400 μl의 메탄올 및 10 μl의 내부 표준 (ISTD, 메탄올 중 50 ng/mL)와 혼합되었고 10 초 동한 진탕했다. 5분 동안 at 16 000 g에서 원심분리한 후, 250 μl의 상청액은 250 μl의 암모늄 아세테이트 완충액 (AAC, 10 mM, pH 6.8)으로 만들어진 자동시료주입기 바이알로 이동되었고, 다시 진탕되었다.

[6278] 종양의 가공을 위해, 4배의 양의 메탄올과 혼합되었다. Tissuelyser II (Quiagen)에서, 샘플은 6 분 동안 분당 30회의 충격으로 분쇄되었고 그 다음 16 000 g에서 5분 동안 원심분리되었다. 50 μl의 상청액은 자동시료주입기 바이알로 이동되었고, 이 바이알은 50 μl의 암모늄 아세테이트 완충액 (10 mM, pH 6.8) 및 5 μl의 ISTD로 만들어졌다. 다시 진탕한 후, 종양 샘플은 측정 준비가 되었다.

[6279] 매트릭스 샘플 둘 모두의 측정은 API4000 기기 (SCIEX) 상에서 Turbo Ion Spray Interface (TISP)에 의해 HPLC-커플링된, 대기압 이온화/탠덤 질량 분광분석기 상에서 마지막으로 일어났다.

[6280] HPLC/LC-MSMS (TISP) 분석은 Gemini 칼럼 (5 μm C18 110 A, 50 × 3 mm, Phenomenex)을 갖는 HP1100 펌프 (Agilent) 상에서 실행되었다.

[6281] 보정을 위해, 혈장 샘플은 0.5 - 2000 μg/L의 농축물과 혼합되었다. 검출 한계 (LOQ)는 약 2 μg/L였다. 선형 범위는 2로부터 1000 μg/L로 연장했다

[6282] 종양 샘플의 보정을 위해, 미처리된 종양의 상청액은 0.5 - 200 μg/L의 농축물과 혼합되었다. 검출 한계는 5 μg/L였다. 선형 범위는 5로부터 200 μg/L로 연장했다.

[6283] 유효성 시험을 위한 품질 조절은 혈장 중 부가적 500 μg/L와 함께 5 및 50 μg/L를 함유했다. 이들 샘플에 대

해 발견된 농도는 의도된 값으로부터 최대 20% 까지 이탈된다 (데이터 미부착).

[6284] **D. 약제학적 조성물에 대한 실시예**

[6285] 본 발명의 화합물은 약제학적 제제로 하기와 같이 전환될 수 있다:

[6286] **i.v. 용액:**

[6287] 본 발명의 화합물은 생리적으로 용인된 용매 (예를 들면 등장 식염수 용액, D-PBS, 또는 폴리소르베이트 80의 부가를 갖는 시트레이트 완충액 중 글리신 및 나트륨 클로라이드를 갖는 제형)에서 포화 용해도 미만의 농도에서 용해된다. 용액에 대해 멸균 여과가 수행되고 멸균 및 발열물질-없는 주사 용기로 분배된다.

[6288] **i.v. 용액:**

[6289] 본 발명의 화합물은 인용된 투여 형태로 전환될 수 있다. 이것은 불활성, 비-독성, 약제학적으로 적당한 부형제 (예를 들면 완충액 물질, 안정제, 가용화제, 보존제)와 "혼합하여" 또는 그것에서 "용해시켜서" 공지된 방식으로 달성될 수 있다. 하기가, 예를 들면, 존재할 수 있다: 아미노산 (글리신, 히스티딘, 메티오닌, 아르기닌, 라이신, 류신, 이소류신, 트레오닌, 글루탐산, 페닐알라닌 및 다른 것들), 당류 및 관련 화합물 (글루코오스, 사카로오스, 만니톨, 트레할로오스, 수크로오스, 만노스, 락토오스, 소르비톨), 글리세롤, 나트륨 염, 칼륨, 암모늄 염 및 칼슘 염 (예를 들면 나트륨 클로라이드, 칼륨 클로라이드 또는 디나트륨수소포스페이트 및 많은 다른 것들), 아세테이트/아세트산 완충계, 포스페이트 완충계, 시트르산 및 시트레이트 완충계, 트로메타몰 (TRIS 및 TRIS 염), 폴리소르베이트 (예를 들면 폴리소르베이트 80 및 폴리소르베이트 20), 폴록사머 (예를 들면 폴록사머 188 및 폴록사머 171), 매크로골 (PEG 유도체, 예를 들면 3350), Triton X-100, EDTA 염, 글루타티온, 알부민 (예를 들면 인간), 우레아, 벤질 알코올, 페놀, 클로로크레졸, 메타크레졸, 벤즈알코늄 클로라이드 및 많은 다른 것들.

[6290] **i.v., s.c. 또는 i.m. 용액으로의 차후의 전환을 위한 리오필리제이트:**

[6291] 대안적으로 본 발명의 화합물은 안정한 리오필리제이트 (가능하면 상기 언급된 부형제의 도움과 함께)로 전환될 수 있고, 투여되기 전에, 재구성된 적당한 용매 (예를 들면 주사-등급 물, 등장 식염수 용액)로 재구성되고 투여될 수 있다.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Seattle Genetics, Inc.

<120> NOVEL BINDER-DRUG CONJUGATES (ADCS) AND USE THEREOF

<130> BHC-00513 / BHC111010

<160> 411

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 278

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 1

Leu Glu Cys Tyr Ser Cys Val Gln Lys Ala Asp Asp Gly Cys Ser Pro

1 5 10 15

Asn Lys Met Lys Thr Val Lys Cys Ala Pro Gly Val Asp Val Cys Thr

20 25 30

Glu Ala Val Gly Ala Val Glu Thr Ile His Gly Gln Phe Ser Leu Ala
35 40 45
Val Arg Gly Cys Gly Ser Gly Leu Pro Gly Lys Asn Asp Arg Gly Leu
50 55 60
Asp Leu His Gly Leu Leu Ala Phe Ile Gln Leu Gln Gln Cys Ala Gln
65 70 75 80
Asp Arg Cys Asn Ala Lys Leu Asn Leu Thr Ser Arg Ala Leu Asp Pro
85 90 95

Ala Gly Asn Glu Ser Ala Tyr Pro Pro Asn Gly Val Glu Cys Tyr Ser
100 105 110
Cys Val Gly Leu Ser Arg Glu Ala Cys Gln Gly Thr Ser Pro Pro Val
115 120 125
Val Ser Cys Tyr Asn Ala Ser Asp His Val Tyr Lys Gly Cys Phe Asp
130 135 140
Gly Asn Val Thr Leu Thr Ala Ala Asn Val Thr Val Ser Leu Pro Val
145 150 155 160

Arg Gly Cys Val Gln Asp Glu Phe Cys Thr Arg Asp Gly Val Thr Gly
165 170 175
Pro Gly Phe Thr Leu Ser Gly Ser Cys Cys Gln Gly Ser Arg Cys Asn
180 185 190
Ser Asp Leu Arg Asn Lys Thr Tyr Phe Ser Pro Arg Ile Pro Pro Leu
195 200 205
Val Arg Leu Pro Pro Pro Glu Pro Thr Thr Val Ala Ser Thr Thr Ser
210 215 220

Val Thr Thr Ser Thr Ser Ala Pro Val Arg Pro Thr Ser Thr Thr Lys
225 230 235 240
Pro Met Pro Ala Pro Thr Ser Gln Thr Pro Arg Gln Gly Val Glu His
245 250 255
Glu Ala Ser Arg Asp Glu Glu Pro Arg Leu Thr Gly Gly Ala Ala Gly
260 265 270

His Gln Asp Arg Ser Asn
275

<210> 2

<211> 293

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400
> 2

Leu Glu Cys Tyr Ser Cys Val Gln Lys Ala Asp Asp Gly Cys Ser Pro
1 5 10 15

His Arg Met Lys Thr Val Lys Cys Gly Pro Gly Val Asp Val Cys Thr
20 25 30

Glu Ala Val Gly Ala Val Glu Thr Ile His Gly Gln Phe Ser Val Ala
35 40 45

Val Arg Gly Cys Gly Ser Gly Ile Pro Gly Lys Asn Asp Arg Gly Leu
50 55 60

Asp Leu His Gly Leu Leu Ala Phe Phe Gln Leu Gln Gln Cys Ser Glu
65 70 75 80

Asp Arg Cys Asn Ala Lys Leu Asn Leu Thr Leu Arg Gly Leu Asn Pro
85 90 95

Ala Gly Asn Glu Ser Ala Tyr Glu Pro Asn Gly Ala Glu Cys Tyr Ser
100 105 110

Cys Val Gly Leu Ser Arg Glu Lys Cys Gln Gly Ser Met Pro Pro Val
115 120 125

Val Asn Cys Tyr Asn Ala Ser Gly Arg Val Tyr Lys Gly Cys Phe Asp
130 135 140

Gly Asn Val Thr Leu Thr Ala Ala Asn Val Thr Val Ser Leu Pro Val
145 150 155 160

Arg Gly Cys Val Gln Asp Glu Thr Cys Thr Arg Asp Gly Val Thr Gly
165 170 175

Pro Gly Phe Thr Leu Ser Gly Ser Cys Cys Gln Gly Pro Arg Cys Asn
180 185 190

Ala Asp Leu Arg Asn Lys Thr Tyr Phe Ser Pro Arg Ile Pro Pro Leu
195 200 205

Val Leu Leu Pro Pro Pro Thr Thr Ala Ala Pro Ser Thr Arg Ala Gln
210 215 220

Asn Ser Ser Ser Thr Thr Ser Thr Ala Ala Pro Thr Thr Thr Thr Ser
225 230 235 240

Ile Ile Lys Pro Thr Thr Ala Gln Ala Ser His Thr Ser Pro His Glu
245 250 255

Met Asp Leu Glu Val Ile Gln Glu Glu Gly Ala Ser Leu Ser Gly Gly
260 265 270

Ala Ala Gly His Gly Gly Thr Ala Gly His Gly Gly Ala Ala Gly His
275 280 285

Gln Asp Arg Ser Asn
290

<210> 3

<211> 346

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 3

Met Asp Pro Ala Arg Lys Ala Gly Ala Gln Ala Met Ile Trp Thr Ala
1 5 10 15

Gly Trp Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Gly Gly Ala Gln Ala Leu Glu
20 25 30

Cys Tyr Ser Cys Val Gln Lys Ala Asp Asp Gly Cys Ser Pro Asn Lys
35 40 45

Met Lys Thr Val Lys Cys Ala Pro Gly Val Asp Val Cys Thr Glu Ala
50 55 60

Val Gly Ala Val Glu Thr Ile His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Arg
65 70 75 80

Gly Cys Gly Ser Gly Leu Pro Gly Lys Asn Asp Arg Gly Leu Asp Leu
85 90 95

His Gly Leu Leu Ala Phe Ile Gln Leu Gln Gln Cys Ala Gln Asp Arg

100 105 110

Cys Asn Ala Lys Leu Asn Leu Thr Ser Arg Ala Leu Asp Pro Ala Gly

115 120 125

Asn Glu Ser Ala Tyr Pro Pro Asn Gly Val Glu Cys Tyr Ser Cys Val

130 135 140

Gly Leu Ser Arg Glu Ala Cys Gln Gly Thr Ser Pro Pro Val Val Ser

145 150 155 160

Cys Tyr Asn Ala Ser Asp His Val Tyr Lys Gly Cys Phe Asp Gly Asn

165 170 175

Val Thr Leu Thr Ala Ala Asn Val Thr Val Ser Leu Pro Val Arg Gly

180 185 190

Cys Val Gln Asp Glu Phe Cys Thr Arg Asp Gly Val Thr Gly Pro Gly

195 200 205

Phe Thr Leu Ser Gly Ser Cys Cys Gln Gly Ser Arg Cys Asn Ser Asp

210 215 220

Leu Arg Asn Lys Thr Tyr Phe Ser Pro Arg Ile Pro Pro Leu Val Arg

225 230 235 240

Leu Pro Pro Pro Glu Pro Thr Thr Val Ala Ser Thr Thr Ser Val Thr

245 250 255

Thr Ser Thr Ser Ala Pro Val Arg Pro Thr Ser Thr Thr Lys Pro Met

260 265 270

Pro Ala Pro Thr Ser Gln Thr Pro Arg Gln Gly Val Glu His Glu Ala

275 280 285

Ser Arg Asp Glu Glu Pro Arg Leu Thr Gly Gly Ala Ala Gly His Gln

290 295 300

Asp Arg Ser Asn Ser Gly Gln Tyr Pro Ala Lys Gly Gly Pro Gln Gln

305 310 315 320

Pro His Asn Lys Gly Cys Val Ala Pro Thr Ala Gly Leu Ala Ala Leu

325 330 335

Leu Leu Ala Val Ala Ala Gly Val Leu Leu

340 345

<210> 4

<211> 363

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 4

Met Asp Ala Ala Arg Arg Gly Asp Thr Gln Pro Val Met Trp Thr Thr
1 5 10 15

Gly Trp Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Leu Cys Glu Gly Ala Gln Ala
20 25 30

Leu Glu Cys Tyr Ser Cys Val Gln Lys Ala Asp Asp Gly Cys Ser Pro
35 40 45

His Arg Met Lys Thr Val Lys Cys Gly Pro Gly Val Asp Val Cys Thr
50 55 60

Glu Ala Val Gly Ala Val Glu Thr Ile His Gly Gln Phe Ser Val Ala
65 70 75 80

Val Arg Gly Cys Gly Ser Gly Ile Pro Gly Lys Asn Asp Arg Gly Leu
85 90 95

Asp Leu His Gly Leu Leu Ala Phe Phe Gln Leu Gln Gln Cys Ser Glu
100 105 110

Asp Arg Cys Asn Ala Lys Leu Asn Leu Thr Leu Arg Gly Leu Asn Pro
115 120 125

Ala Gly Asn Glu Ser Ala Tyr Glu Pro Asn Gly Ala Glu Cys Tyr Ser
130 135 140

Cys Val Gly Leu Ser Arg Glu Lys Cys Gln Gly Ser Met Pro Pro Val
145 150 155 160

Val Asn Cys Tyr Asn Ala Ser Gly Arg Val Tyr Lys Gly Cys Phe Asp
165 170 175

Gly Asn Val Thr Leu Thr Ala Ala Asn Val Thr Val Ser Leu Pro Val
180 185 190

Arg Gly Cys Val Gln Asp Glu Thr Cys Thr Arg Asp Gly Val Thr Gly
195 200 205

Pro Gly Phe Thr Leu Ser Gly Ser Cys Cys Gln Gly Pro Arg Cys Asn

210 215 220

Ala Asp Leu Arg Asn Lys Thr Tyr Phe Ser Pro Arg Ile Pro Pro Leu
225 230 235 240

Val Leu Leu Pro Pro Pro Thr Thr Ala Ala Pro Ser Thr Arg Ala Gln
245 250 255

Asn Ser Ser Ser Thr Thr Ser Thr Ala Ala Pro Thr Thr Thr Thr Ser
260 265 270

Ile Ile Lys Pro Thr Thr Ala Gln Ala Ser His Thr Ser Pro His Glu
275 280 285

Met Asp Leu Glu Val Ile Gln Glu Glu Gly Ala Ser Leu Ser Gly Gly
290 295 300

Ala Ala Gly His Gly Gly Thr Ala Gly His Gly Gly Ala Ala Gly His
305 310 315 320

Gln Asp Arg Ser Asn Met Glu Lys Tyr Pro Gly Lys Gly Gly Ala Gln
325 330 335

Ile Pro Ala Lys Gly Gly Ser Gly Thr Leu Gly Ser Trp Leu Ser Ala
340 345 350

Val Leu Leu Thr Val Val Ala Gly Ala Met Leu
355 360

<210> 5

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 5

Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser Trp Val
1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 6

Phe Ser Asp Tyr Gln Met Thr Trp Ile

1 5

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 7

Phe Gly His Tyr Tyr Met Phe Trp Ile

1 5

<210> 8

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 8

Phe Ser Ser Asn Tyr Met Ser Trp

1 5

<210> 9

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 9

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 10

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> C4.4a binder

<400> 10

Val Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ala Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 11

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 11

Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Tyr Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 12

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 12

Val Ser Ala Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 13

Ala Arg Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 14

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 14

Ala Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ala Tyr Tyr Phe Asp Ser

1 5 10 15

<210> 15

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 15

Ala Arg Leu Pro Tyr Gly Ser Gln Ser Gly Val Asp Tyr

1 5 10

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 16

Ala Arg Glu Ser Gly Gly Ser Gly Pro Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 17

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 17

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His

1 5 10

<210> 18

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 18

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Ser Asn Pro Val Asn

1 5 10

<210> 19

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 19

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His

1 5 10

<210> 20

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 20

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His

1 5 10

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> C4.4a binder

<400> 21

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 22

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 22

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 23

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 23

Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 24

Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 25

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 25

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu Asn Gly Pro Val

1 5 10

<210> 26

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 26

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu Asn Gly Trp Val

1 5 10

<210> 27

<211> 10

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 27

Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser His Val Leu

1 5 10

<210> 28

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 28

Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Ser Leu Arg Gly Trp Val

1 5 10

<210> 29

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 29

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg

85 90 95

Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln

<210> 30

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 30

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Ser Asn

20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu

85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

<210> 31

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 31

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 32

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 32

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Ser

85 90 95

Leu Arg Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln

<210> 33

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 33

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ala

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Thr Ser

115

<210> 34

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 34

Glu Val Gln Leu Leu 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 Asp Tyr
20 25 30
Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ala Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ala Tyr Tyr Phe Asp Ser Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Thr Ser
115 120

<210> 35

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 35

Glu Val Gln Leu Leu 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 Gly His Tyr
20 25 30
Tyr Met Phe Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Tyr Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Leu Pro Tyr Gly Ser Gln Ser Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Thr Ser

115 120

<210> 36

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 36

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Asn

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Ser Gly Gly Ser Gly Pro Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Thr Ser

115 120

<210> 37

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 37

cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ctgggcagag ggtcaccatc 60

tcctgcactg ggagcagctc caacattggg gcgggttatg ttgtacattg gtatcagcag 120

ctcccaggaa cggcccccaa actcctcatc tatgacaata ataagcgacc ctcaggggtc 180

cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cagtgggctc 240

cggtccgagg atgaggctga ttattactgt gcagcatggg atgacaggct gaatggtccg 300

gtgttcggcg gaggaaccaa gttaaccgtc ctaggtcag 339

<210> 38

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 38

cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacgtcggg agtaatcctg taaactggta tcagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acaggctgaa tggttgggtg 300

ttcggcggag gaaccaagct gacggtccta ggtcag 336

<210> 39

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 39

cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcctgcactg ggagcagctc caacattggg gcgggttatg ttgtacattg gtatcagcag 120

ctcccaggaa cggcccccaa actcctcatc tatagtaata atcagcggcc ctcaggagtc 180

cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cagtgggctc 240

cggtccgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcca tgttttattc 300

ggcggaggaa ccaagctgac ggtcctaggt cag 333

<210> 40

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 40

cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcctgcactg ggagcagctc caacattggg gcgggttatg ttgtacattg gtatcagcag 120

ctcccaggaa cggcccccaa actcctcatc tatagtaata atcagcggcc ctcaggggtc 180

cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cagtgggctc 240

cggtccgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagaagcct gcgtggttgg 300

gtgttcggcg gaggaaccaa gctgacggtc ctaggtcag 339

<210> 41

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 41

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac actgccgtgt attactgtgc gagagaaggg 300

ttatgggcct ttgactactg gggccagggt accctggtca ccgtgactag t 351

<210> 42

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 42

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactatcaga tgacctggat ccgccagact 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtatcgggt gttagttgga atggcgctag gacgcactat 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctacaaatga acagcctgag agccgaggac actgccgtgt attactgtgc gaagggcgac 300

tacctggttt actccgcata ctactttgac tcctggggcc agggtaccct ggtcaccgtg 360

actagt 366

<210> 43

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 43

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcggt cactactata tgttctggat ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggttatag cacacactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac actgccgtgt attactgtgc gagactgcca 300

tatggttcgc agagtggcgt tgactactgg ggccagggta ccctggtcac cgtgactagt 360

<210> 44

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 44

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agcaactaca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtagta gtggtagtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac actgccgtgt attactgtgc gagagaatct 300

ggtgggagcg gaccgaacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg taccctggtc 360

accgtgacta gt 372

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 45

Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser Trp Val

1 5

<210> 46

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 46

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 47

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 47

Ala Arg Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 48

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 48

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His

1 5 10

<210> 49

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 49

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 50

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 50

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu Asn Gly Pro Val

1 5 10

<210> 51

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 51

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ala

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 52
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> C4.4a binder
<400> 52
Glu Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg
85 90 95
Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110
Gln

<210> 53
<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 53

gaggtgcagc tgctggaaag cggcggagga ctggtgcagc ctggaggcag cctgagactg 60

tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc aacgcctgga tgagctgggt ccgacaggct 120

cctggcaagg gcctggaatg ggtgtcctac atcagcagca gcggcagcac catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc cagagaaggc 300

ctgtgggcct tcgactactg gggccagggc accctggtca ccgtgtctag c 351

<210> 54

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 54

gagagcgtgc tgacccagcc tcctagcgtg tccggcgctc ctggccagag agtgaccatc 60

agctgcaccg gcagcagcag caacatcgga gccggctacg tggtgcactg gtatcagcag 120

ctgcccggca ccgcccccaa gctgctgatc tacgacaaca acaagcggcc tagcggcgtg 180

cccgacagat tcagcggcag caagagcggc accagcgcca gcctggccat cagcggcctg 240

agaagcgagg acgaggccga ctactactgc gccgcctggg acgacagact gaacggccct 300

gtgttcggcg gaggcaccaa gctgaccgtg ctgggacag 339

<210> 55

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 55

Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser Trp Val

1 5

<210> 56

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 56

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 57

Ala Arg Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 58

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> C4.4a binder

<400> 58

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His

1 5 10

<210> 59

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 59

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 60

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 60

Cys Ala Ala Tyr Asp Asp Ser Leu Ser Gly Pro Val

1 5 10

<210> 61

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 61

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ala

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 62

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 62

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 63

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 63

gaggtgcagc tgctggaatc cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60

tcctgcgccg ccagcggctt taccttctcc aacgcctgga tgtcctgggt ccgacaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtcctac atctcctcct ccggctccac catctactac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgagagggc 300

ctgtgggcct tcgattattg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

<210> 64

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 64

cagtccgtgc tgacccagcc cccttctgtg tctggcgccc ctggccagag agtgaccatc 60

tcttgcaccg gctcctccag caacatcggc gctggctacg tggtgcactg gtatcagcag 120

ctgcccggca ccgcccccaa gctgctgatc tacgacaaca acaagcggcc ctccggcgtg 180

cccgacagat tctccggctc caagtccggc acctccgcct ccctggccat ctccggcctg 240

agatctgagg acgaggccga ctactactgc gccgcctacg acgactccct gtccggccct 300

gtgttcggcg gaggcacaaa gttaaccgtg ctgggccag 339

<210> 65

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 65

Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser Trp Val

1 5

<210> 66

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 66

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 67

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 67

Ala Arg Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 68

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 68

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His

1 5 10

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 69

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210

> 70

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 70

Cys Ala Ala Phe Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val

1 5 10

<210> 71

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 71

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ala

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Lys Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 72

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 72

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Phe Asp Asp Arg

85 90 95

Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln

<210> 73

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 73

gaggtgcagc tgctggaatc cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60

tcctgcgccg cctccggctt taccttctcc aacgcctgga tgtcctgggt ccgacaggct 120

cctggcaagg gcctggaatg ggtgtcctac atctcctcct ccggctccac catctactac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgagagggc 300

ctgtgggcct tcgataagtg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

<210> 74

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 74

cagtccgtgc tgacccagcc tccttccgcc tctggcaccc ctggccagag agtgaccatc 60

tcctgcaccg gctcctccag caacatcggc gctggctacg tggtgcactg gtatcagcag 120

ctgcccggca ccgcccccaa gctgctgatc tacgacaaca acaagcggcc ctccggcgtg 180

cccgacagat tctccggctc caagtccggc acctccgcct ccctggccat ctccggcctg 240

agatctgagg acgaggccga ctactactgc gccgccttcg acgaccggct gaacggccct 300

gtgttcggcg gaggcacaaa gttaaccgtg ctgggccag 339

<210> 75

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 75

Phe Ser Ser Ala Trp Met Ser Trp Val

1 5

<210> 76

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 76

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 77

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 77

Ala Arg Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 78

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 78

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His

1 5 10

<210> 79

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 79

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 80

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 80

Cys Ala Ala Tyr Asp Asp Ser Leu Ser Gly Pro Val

1 5 10

<210> 81

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 81

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Ala

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 82

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 82

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Asp Asp Ser

85 90 95

Leu Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln

<210> 83

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 83

gaggtgcagc tgctggaatc cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60

tcctgcgccg ccagcggctt taccttctcc agcgcctgga tgtcctgggt ccgacaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtcctac atctcctcct ccggctccac catctactac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgagagggc 300

ctgtgggcct tcgattattg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

<210> 84

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 84

cagtccgtgc tgacccagcc cccttctgtg tctggcgccc ctggccagag agtgaccatc 60

tcttgcaccg gctcctccag caacatcggc gctggctacg tggtgcactg gtatcagcag 120

ctgcccggca ccgcccccaa gctgctgatc tacgacaaca acaagcggcc ctccggcgtg 180

cccgacagat tctccggctc caagtccggc acctccgcct ccctggccat ctccggcctg 240

agatctgagg acgaggccga ctactactgc gccgcctacg acgactccct gtccggccct 300

gtgttcggcg gaggcacaaa gttaaccgtg ctgggccag 339

<210> 85

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 85

Phe Ser Ser Ala Trp Met Ser Trp Val

1 5

<210> 86

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 86

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 87

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 87

Ala Arg Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Lys

1 5 10

<210> 88

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> C4.4a binder

<400> 88

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His

1 5 10

<210> 89

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 89

Asp Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 90

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 90

Cys Ala Ala Phe Asp Asp Arg Leu Ser Gly Pro Val

1 5 10

<210> 91

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 91

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Ala

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Lys Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 92

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 92

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Phe Asp Asp Arg

85 90 95

Leu Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln

<210> 93

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 93

gaggtgcagc tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggaag cctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttcagc agcgcctgga tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctggcaagg gcctggaatg ggtgtcctac atcagcagca gcggcagcag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc cagagaaggc 300

ctgtgggcct tcgataagtg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

<210> 94

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 94

cagagcgtgc tgacccagcc tcctagcgcc tctggcaccc ctggccagag agtgaccatc 60

agctgcagcg gcagcagcag caacatcgga gccggctacg tggtgcactg gtatcagcag 120

ctgcccggca ccgcccccaa gctgctgatc tacgacaaca accagcggcc cagcggcgtg 180

cccgacagat tttccggcag caagagcggc accagcgcca gcctggccat cagcggcctg 240

agaagcgagg acgaggccga ctactactgc gccgccttcg acgacagact gagcggccct 300

gtgttcggcg gaggcacaaa gttaaccgtg ctgggccag 339

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 95

Phe Ser Asp Tyr Gln Met Thr Trp Ile

1 5

<210> 96

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 96

Val Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ala Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 97

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 97

Ala Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ala Tyr Tyr Phe Asp Ser

1 5 10 15

<210> 98

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 98

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Ser Asn Pro Val Asn

1 5 10

<210> 99

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 99

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 100

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 100

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu Asn Gly Trp Val

1 5 10

<210> 101

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 101

Glu Val Gln Leu Leu 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 Asp Tyr

20 25 30

Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ala Tyr Tyr Phe Asp Ser Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 102

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 102

Glu Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu

85 90 95

Asn Gly Trp Gly Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

<210> 103

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 103

gaggtgcagc tgctggaaag cggcggagga ctggtgcagc ctggaggcag cctgagactg 60

tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc gactaccaga tgacctggat ccgacagacc 120

cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccggc atcagctgga acggaggcag cacccactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caagggcgac 300

tacctggtgt acagcgccta ctacttcgac agctggggcc agggcaccct ggtcaccgtg 360

tctagc 366

<210> 104

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 104

gagagcgtgc tgacccagcc tcctagcgcc tctggcaccc ctggccagag agtgaccatc 60

agctgctctg gcagcagcag caacatcgga agcaaccccg tgaactggta tcagcagctg 120

cccggcaccg cccccaagct gctgatctac cggaacaacc agcggcctag cggcgtgccc 180

gacagattca gcggcagcaa gagcggcacc agcgccagcc tggccatcag cggcctgaga 240

agcgaggacg aggccgacta ctactgcgcc gcctgggacg acagactgaa cggctggggc 300

ttcggcggag gcaccaagct gaccgtgctg ggacag 336

<210> 105

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 105

Phe Ser Asp Tyr Gln Met Thr Trp Ile

1 5

<210> 106

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 106

Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 107

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 107

Ala Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser

1 5 10 15

<210> 108

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 108

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Pro Val Asn

1 5 10

<210> 109

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 109

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 110

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 110

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu Ser Gly Trp Ala

1 5 10

<210> 111

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 111

Glu Val Gln Leu Leu 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 Asp Tyr

20 25 30

Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 112

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 112

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95

Ser Gly Trp Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

<210> 113

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 113

gaggtgcagc tgctggaatc cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60

tcctgcgccg cctccggctt caccttctcc gactaccaga tgacctggat cagacagacc 120

cccggcaagg gcctggaatg ggtgtccggc atctcctgga acggcggctc cacccactac 180

gccgactctg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caagggcgac 300

tacctggtgt actcctccta ctacttcaag tcctggggcc agggcaccct ggtcaccgtc 360

agctca 366

<210> 114

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 114

cagtccgtgc tgacccagcc tccttccgcc tctggcaccc ctggccagag agtgaccatc 60

tcctgctccg gctcctcctc caacatcggc tccaaccccg tgaactggta tcagcagctg 120

cccggcaccg cccccaagct gctgatctac cggaacaacc agcggccctc cggcgtgccc 180

gacagattct ccggctccaa gtccggcacc tccgcctccc tggccatctc cggcctgaga 240

tctgaggacg aggccgacta ctactgcgcc gcctgggacg accggctgtc tggctgggct 300

tttggcggcg gaacaaagtt aaccgtgctg ggccag 336

<210> 115

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 115

Phe Ser Asp Tyr Gln Met Thr Trp Ile

1 5

<210> 116

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 116

Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 117

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 117

Ala Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Lys Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser

1 5 10 15

<210> 118

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 118

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Pro Val Asn

1 5 10

<210> 119

<211> 7

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 119

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 120

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 120

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp Ala

1 5 10

<210> 121

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 121

Glu Val Gln Leu Leu 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 Asp Tyr

20 25 30

Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Lys Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 122

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 122

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Ser Gly Trp Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

<210> 123

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 123

gaggtgcagc tgctggaatc cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60

tcctgcgccg cctccggctt caccttctcc gactaccaga tgacctggat cagacagacc 120

cccggcaagg gcctggaatg ggtgtccggc atctcctgga acggcggctc cacccactac 180

gccgactctg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caagggcgac 300

tacctggtgt acaagtccta ctacttcaag tcctggggcc agggcaccct ggtcaccgtc 360

agctca 366

<210> 124

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 124

cagtccgtgc tgacccagcc tccttccgcc tctggcaccc ctggccagag agtgaccatc 60

tcctgctccg gctcctcctc caacatcggc tccaaccccg tgaactggta tcagcagctg 120

cccggcaccg cccccaagct gctgatctac cggaacaacc agcggccctc cggcgtgccc 180

gacagattct ccggctccaa gtccggcacc tccgcctccc tggccatctc cggcctgaga 240

tctgaggacg aggccgacta ctactgcgcc gcctgggacg actccctgtc tggctgggct 300

tttggcggcg gaacaaagtt aaccgtgctg ggccag 336

<210> 125

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 125

Phe Ser Asp Tyr Gln Met Thr Trp Ile

1 5

<210> 126

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 126

Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 127

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 127

Ala Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser

1 5 10 15

<210> 128

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 128

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Pro Val Asn

1 5 10

<210> 129

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 129

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 130

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 130

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu Ser Gly Trp Gly

1 5 10

<210> 131

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 131

Glu Val Gln Leu Leu 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 Asp Tyr

20 25 30

Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 132

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 132

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95

Ser Gly Trp Gly Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 133

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 133

gaggtgcagc tgctggaatc cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60

tcctgcgccg cctccggctt caccttctcc gactaccaga tgacctggat cagacagacc 120

cccggcaagg gcctggaatg ggtgtccggc atctcctgga acggcggctc cacccactac 180

gccgactctg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caagggcgac 300

tacctggtgt actcctccta ctacttcaag tcctggggcc agggcaccct ggtcaccgtc 360

agctca 366

<210> 134

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 134

cagtccgtgc tgacccagcc tccttccgcc tctggcaccc ctggccagag agtgaccatc 60

tcctgctccg gctcctcctc caacatcggc tccaaccccg tgaactggta tcagcagctg 120

cccggcaccg cccccaagct gctgatctac cggaacaacc agcggccctc cggcgtgccc 180

gacagattct ccggctccaa gtccggcacc tccgcctccc tggccatctc cggcctgaga 240

tctgaggacg aggccgacta ctactgcgcc gcctgggacg accggctgtc tggctgggga 300

tttggcggcg gaacaaagtt aaccgtgctg ggccag 336

<210> 135

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 135

Phe Ser Ser Tyr Gln Met Thr Trp Ile

1 5

<210> 136

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 136

Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 137

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 137

Ala Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Lys Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser

1 5 10 15

<210> 138

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 138

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Pro Val Asn

1 5 10

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 139

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 140

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 140

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp Ala

1 5 10

<210> 141

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 141

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Tyr
20 25 30

Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Lys Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 142

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 142

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Ser Gly Trp Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

<210> 143

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 143

gaggtgcagc tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggaag cctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttcagc agctaccaga tgacctggat cagacaggcc 120

cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccggc atcagctgga acggcggcag cacccactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caagggcgac 300

tacctggtgt acaagagcta ctacttcaag agctggggcc agggcacact ggtcaccgtc 360

agctca 366

<210> 144

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 144

cagagcgtgc tgacccagcc tcctagcgcc tctggcaccc ctggccagag agtgaccatc 60

agctgcagcg gcagcagcag caacatcggc agcaaccccg tgaactggta tcagcagctg 120

cccggcaccg cccccaagct gctgatctac cggaacaacc agcggcccag cggcgtgccc 180

gacagatttt ccggcagcaa gagcggcacc agcgccagcc tggccatcag cggcctgaga 240

agcgaggacg aggccgacta ctactgcgcc gcctgggacg atagcctgag cggctgggcc 300

tttggcggcg gaacaaagtt aaccgtgctg ggccag 336

<210> 145

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 145

Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser Trp Val

1 5

<210> 146

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 146

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 147

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 147

Ala Arg Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Lys

1 5 10

<210> 148

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 148

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His

1 5 10

<210> 149

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 149

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 150

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 150

Cys Ala Ala Tyr Asp Asp Ser Leu Lys Gly Pro Val

1 5 10

<210> 151

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 151

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ala

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Lys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Thr Ser
115

<210> 152

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 152

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Lys Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 153

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 153

Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser Trp Val

1 5

<210> 154

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 154

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 155

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 155

Ala Arg Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Lys

1 5 10

<210> 156

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 156

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His

1 5 10

<210> 157

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 157

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 158

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 158

Cys Ala Ala Phe Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val

1 5 10

<210> 159

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 159

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ala

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Lys Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Thr Ser

115

<210> 160

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> C4.4a binder

<400> 160

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Phe Asp Asp Ser

85 90 95

Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln

<210> 161

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 161

Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser Trp Val
1 5

<210> 162
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> C4.4a binder
<400> 162
Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15
Val Lys Gly Arg
20

<210> 163
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> C4.4a binder
<400> 163
Ala Arg Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Lys
1 5 10

<210> 164
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> C4.4a binder
<400> 164
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His
1 5 10

<210> 165
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 165

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 166

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 166

Cys Ala Ala Tyr Asp Asp Ser Leu Ser Gly Pro Val

1 5 10

<210> 167

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 167

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ala

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Lys Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Thr Ser

115

<210> 168

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 168

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Phe Asp Asp Ser

85 90 95

Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln

<210> 169

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 169

Phe Ser Ser Ala Trp Met Ser Trp Val

1 5

<210> 170

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 170

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 171

<211> 10

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 171

Ala Arg Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Trp

1 5 10

<210> 172

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 172

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His

1 5 10

<210> 173

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 173

Asp Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 174

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 174

Cys Ala Ala Tyr Asp Asp Ser Leu Ser Gly Pro Val

1 5 10

<210> 175

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 175

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Ala

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Thr Ser

115

<210> 176

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 176

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30
Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Asp Asp Ser

85 90 95
Leu Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110
Gln

<210> 177

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 177

Phe Ser Ser Ala Trp Met Ser Trp Val
1 5

<210> 178

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 178

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 179

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 179

Ala Arg Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Asn

1 5 10

<210> 180

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 180

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His

1 5 10

<210> 181

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 181

Asp Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 182

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 182

Cys Ala Ala Tyr Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val

1 5 10

<210> 183

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 183

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ala

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Thr Ser

115

<210> 184

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 184

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Asp Asp Ser

85 90 95

Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln

<210> 185

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 185

Phe Ser Ser Ala Trp Met Ser Trp Val

1 5

<210> 186

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 186

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 187

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 187

Ala Arg Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 188

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 188

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His

1 5 10

<210> 189

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 189

Asp Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 190

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 190

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu Asn Gly Pro Val

1 5 10

<210> 191

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 191

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210

> 192

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 192

Glu Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg

85 90 95

Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln

<210> 193

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 193

Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser Trp Val

1 5 10

<210> 194

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 194

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 195

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> C4.4a binder

<400> 195

Ala Arg Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 196

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 196

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His

1 5 10

<210> 197

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 197

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 198

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 198

Cys Ala Ala Tyr Asp Asp Arg Leu Asn Gly Pro Val

1 5 10

<210> 199

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 199

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 200
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> C4.4a binder
<400> 200
Glu Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Asp Asp Arg

85 90 95

Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln

<210> 201

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 201

Phe Thr Phe Ser Ser Ala Trp Met Ser Trp Val

1 5 10

<210> 202

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 202

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 203

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 203

Ala Arg Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Gly

1 5 10

<210> 204

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 204

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His

1 5 10

<210> 205

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 205

Asp Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 206

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 206

Cys Ala Ala Tyr Asp Asp Ser Leu Asn Arg Pro Val

1 5 10

<210> 207

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 207

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Ala

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 208

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 208

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Asp Asp Ser

85 90 95

Leu Asn Arg Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln

<210> 209

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 209

Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser Trp Val

1 5 10

<210> 210

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 210

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 211

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 211

Ala Arg Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 212

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 212

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His

1 5 10

<210> 213

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 213

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 214

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 214

Cys Ala Ala Phe Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val

1 5 10

<210> 215

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 215

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ala

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210
> 216
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> C4.4a binder
<400> 216
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Phe Asp Asp Ser
85 90 95
Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110
Gln

<210> 217
<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 217

Phe Ser Ser Ala Trp Met Ser Trp Val

1 5

<210> 218

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 218

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 219

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 219

Ala Arg Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Lys

1 5 10

<210> 220

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 220

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His

1 5 10

<210> 221

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 221

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 222

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 222

Cys Ala Ala Phe Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val

1 5 10

<210> 223

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 223

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Ala

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Lys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Thr Ser
115

<210> 224
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> C4.4a binder
<400> 224

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Phe Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110
Gln

<210> 225
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> C4.4a binder

<400> 225

Phe Thr Phe Ser Ser Ala Trp Met Ser Trp Val

1 5 10

<210> 226

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 226

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 227

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 227

Ala Arg Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Lys

1 5 10

<210> 228

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 228

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His

1 5 10

<210> 229

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 229

Asp Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 230

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 230

Cys Ala Ala Phe Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val

1 5 10

<210> 231

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 231

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Ala

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Lys Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 232

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 232

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Phe Asp Asp Ser

85 90 95

Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln

<210> 233

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 233

Phe Thr Phe Ser Ser Ala Trp Met Ser Trp Val

1 5 10

<210> 234

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 234

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 235

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 235

Ala Arg Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Lys

1 5 10

<210> 236

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 236

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His

1 5 10

<210> 237

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 237

Asp Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 238

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 238

Cys Ala Ala Phe Asp Asp Arg Leu Ser Gly Pro Val

1 5 10

<210> 239

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 239

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Ala

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Lys Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 240

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 240

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Phe Asp Asp Arg
85 90 95

Leu Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 241

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 241

Phe Ser Asp Tyr Gln Met Thr Trp Ile
1 5

<210> 242

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 242

Val Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ala Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 243

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 243

Ala Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser

1 5 10 15

<210> 244

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 244

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Ser Asn Pro Val Asn

1 5 10

<210> 245

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 245

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 246

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 246

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu Asn Gly Trp Thr Gly
1 5 10

<210> 247

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 247

Glu Val Gln Leu Leu 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 Asp Tyr
20 25 30

Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ala Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Thr Ser
115 120

<210> 248

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 248

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Ser Asn
20 25 30
Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95
Asn Gly Trp Gly Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 249
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> C4.4a binder
<400> 249
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gln Met Thr Trp Ile
1 5 10
<210> 250
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder
<400> 250
Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15
Val Lys Gly Arg
20
<210> 251

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 251

Ala Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ala Tyr Tyr Phe Asp Ser

1 5 10 15

<210> 252

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> C4.4a binder

<400> 252

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Pro Val Asn

1 5 10

<210> 253

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 253

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 254

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 254

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu Asn Gly Trp Gly

1 5 10

<210> 255

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 255

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Tyr
20 25 30

Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ala Tyr Tyr Phe Asp Ser Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 256

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 256

Glu Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu

85 90 95

Asn Gly Trp Gly Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

<210> 257

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 257

Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gln Met Thr Trp Ile

1 5 10

<210> 258

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 258

Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 259

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 259

Ala Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ser Tyr Tyr Phe Lys Tyr

1 5 10 15

<210> 260

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 260

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Pro Val Asn

1 5 10

<210> 261

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 261

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210>

262

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 262

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu Asn Gly Trp Ala

1 5 10

<210> 263

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 263

Glu Val Gln Leu Leu 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 Asp Tyr
20 25 30

Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ser Tyr Tyr Phe Lys Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 264
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> C4.4a binder
<400> 264
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30
Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu

85 90 95

Asn Gly Trp Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

<210> 265

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 265

Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gln Met Thr Trp Ile

1 5 10

<210> 266

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 266

Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 267

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 267

Ala Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser

1 5 10 15

<210> 268

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 268

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Pro Val Asn

1 5 10

<210> 269

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 269

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 270

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 270

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Gly

1 5 10

<210> 271

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 271

Glu Val Gln Leu Leu 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 Asp Tyr

20 25 30

Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 272

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 272

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Gly Trp Gly Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

<210> 273

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 273

Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gln Met Thr Trp Ile

1 5 10

<210> 274

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 274

Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 275

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 275

Ala Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Lys Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser

1 5 10 15

<210> 276

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 276

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Pro Val Asn

1 5 10

<210> 277

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 277

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 278

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 278

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu Ser Gly Trp Gly

1 5 10

<210> 279

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 279

Glu Val Gln Leu Leu 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 Asp Tyr

20 25 30

Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Lys Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 280

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 280

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu

85 90 95

Ser Gly Trp Gly Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

<210> 281

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 281

Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gln Met Thr Trp Ile

1 5 10

<210> 282

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 282

Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 283

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 283

Ala Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser

1 5 10 15

<210> 284

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 284

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Pro Val Asn

1 5 10

<210> 285

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 285

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 286

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 286

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu Ser Gly Trp Gly
1 5 10

<210> 287

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 287

Glu Val Gln Leu Leu 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 Asp Tyr
20 25 30

Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 288

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 288

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu

85 90 95

Ser Gly Trp Gly Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

<210> 289

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 289

Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gln Met Thr Trp Ile

1 5 10

<210> 290

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 290

Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 291

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 291

Ala Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Lys Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser

1 5 10 15

<210

> 292

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 292

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Pro Val Asn

1 5 10

<210> 293

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 293

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 294

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 294

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Gly

1 5 10

<210> 295

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 295

Glu Val Gln Leu Leu 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 Asp Tyr

20 25 30

Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Lys Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 296

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 296

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Gly Trp Gly Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

<210> 297

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> consensus sequence for M20 D02 S-A derived CDR H1

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> X = D or S

<400> 297

Phe Ser Xaa Tyr Gln Met Thr Trp Ile

1 5

<210> 298

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> consensus sequence for M20 D02 S-A derived CDRH2

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> X = V or I

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> X = A or G

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> X = R or S

<400> 298

Val Ser Gly Xaa Ser Trp Asn Gly Xaa Xaa Thr His Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 299

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> consensus for M20 D02 S-A derived CDRH3

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> X = S, K, or R

<220

><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> X = A, S or R

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223> X = D, K, E or R

<220><221> VARIANT

<222> (15)..(15)

<223> X = S or Y

<400> 299

Ala Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Xaa Xaa Tyr Tyr Phe Xaa Xaa

1 5 10 15

<210> 300

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> consensus seqeunce derived from M20 D02 S-A CDRL1

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> X = V or I

<400> 300

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Xaa Gly Ser Asn Pro Val Asn

1 5 10

<210> 301

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> consensus sequence derived from M20 D02 S-A derived CDR L3

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> X = A, Q or R

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> X = D or G

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> X = R or S

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> X = N, W or S

<220>

<221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> X = V, A or G

<400> 301

Cys Ala Xaa Trp Xaa Asp Xaa Leu Xaa Gly Trp Xaa

1 5 10

<210> 302

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> consensus sequence derived from M31 B01 CDR H1

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> X = N or S

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> X = A or Y

<400> 302

Phe Ser Xaa Xaa Trp Met Ser Trp Val

1 5

<210

> 303

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> consensus sequence derived from M31 B01 CDR H2

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> X = T or S

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> X = I or T

<400> 303

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Xaa Xaa Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg

20

<210> 304

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> consensus sequence derived from M31 B01 CDR H3

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> X = Y, K, G, W or N

<400> 304

Ala Arg Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Xaa

1 5 10

<210> 305

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> consensus sequence derived from M31 B01 CDR L1

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> X = T or S

<400> 305

Xaa Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His

1 5 10

<210> 306

<211> 7

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> consensus sequence derived from M31 B01 CDR L2

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> X = K or Q

<400> 306

Asp Asn Asn Xaa Arg Pro Ser

1 5

<210> 307

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> consensus sequence derived from M31 B01 CDR L3

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> X = W, E, F or Y

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> X = R, S or M

<220><221> VARIANT

<

222> (9)..(9)

<223> X = N, K or S

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> X = G or R

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> X = P or A

<400> 307

Cys Ala Ala Xaa Asp Asp Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Val

1 5 10

<210> 308

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 308

gaggtgcagc tgctggagag cgggggggggg ctggtgcagc cgggggggag cctgcgcctg 60

agctgcgcgg cgagcgggtt tacctttagc aacgcgtgga tgagctgggt gcgccaggcg 120

ccggggaaag ggctggagtg ggtgagctat attagcagca gcgggagcac catttattat 180

gcggatagcg tgaaagggcg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaggat accgcggtgt attattgcgc gcgcgagggg 300

ctgtgggcgt ttgataaatg ggggcagggg accctggtga ccgtgaccag c 351

<210> 309

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 309

cagagcgtgc tgacccagcc gccgagcgcg agcgggaccc cggggcagcg cgtgaccatt 60

agctgcaccg ggagcagcag caacattggg gcggggtatg tggtgcattg gtatcagcag 120

ctgccgggga ccgcgccgaa actgctgatt tatgataaca acaaacgccc gagcggggtg 180

ccggatcgct ttagcgggag caaaagcggg accagcgcga gcctggcgat tagcgggctg 240

cgcagcgagg atgaggcgga ttattattgc gcggcgtatg atgatagcct gaaagggccg 300

gtgtttgggg gggggaccaa actgaccgtg ctggggcag 339

<210> 310

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 310

gaggtgcagc tgctggagag cgggggggggg ctggtgcagc cgggggggag cctgcgcctg 60

agctgcgcgg cgagcgggtt tacctttagc aacgcgtgga tgagctgggt gcgccaggcg 120

ccggggaaag ggctggagtg ggtgagctat attagcagca gcgggagcac catttattat 180

gcggatagcg tgaaagggcg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaggat accgcggtgt attattgcgc gcgcgagggg 300

ctgtgggcgt ttgataaatg ggggcagggg accctggtga ccgtgaccag c 351

<210> 311

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 311

cagagcgtgc tgacccagcc gccgagcgtg agcggggcgc cggggcagcg cgtgaccatt 60

agctgcaccg ggagcagcag caacattggg gcggggtatg tggtgcattg gtatcagcag 120

ctgccgggga ccgcgccgaa actgctgatt tatgataaca acaaacgccc gagcggggtg 180

ccggatcgct ttagcgggag caaaagcggg accagcgcga gcctggcgat tagcgggctg 240

cgcagcgagg atgaggcgga ttattattgc gcggcgtttg atgatagcct gaacgggccg 300

gtgtttgggg gggggaccaa actgaccgtg ctggggcag 339

<210> 312

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 312

gaggtgcagc tgctggagag cgggggggggg ctggtgcagc cgggggggag cctgcgcctg 60

agctgcgcgg cgagcgggtt tacctttagc aacgcgtgga tgagctgggt gcgccaggcg 120

ccggggaaag ggctggagtg ggtgagctat attagcagca gcgggagcac catttattat 180

gcggatagcg tgaaagggcg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaggat accgcggtgt attattgcgc gcgcgagggg 300

ctgtgggcgt ttgataaatg ggggcagggg accctggtga ccgtgaccag c 351

<210> 313

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 313

cagagcgtgc tgacccagcc gccgagcgtg agcggggcgc cggggcagcg cgtgaccatt 60

agctgcaccg ggagcagcag caacattggg gcggggtatg tggtgcattg gtatcagcag 120

ctgccgggga ccgcgccgaa actgctgatt tatgataaca acaaacgccc gagcggggtg 180

ccggatcgct ttagcgggag caaaagcggg accagcgcga gcctggcgat tagcgggctg 240

cgcagcgagg atgaggcgga ttattattgc gcggcgtttg atgatagcct gaacgggccg 300

gtgtttgggg gggggaccaa actgaccgtg ctggggcag 339

<210> 314

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 314

gaggtgcagc tgctggagag cgggggggggg ctggtgcagc cgggggggag cctgcgcctg 60

agctgcgcgg cgagcgggtt tacctttagc agcgcgtgga tgagctgggt gcgccaggcg 120

ccggggaaag ggctggagtg ggtgagctat attagcagca gcgggagcag cacctattat 180

gcggatagcg tgaaagggcg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaggat accgcggtgt attattgcgc gcgcgagggg 300

ctgtgggcgt ttgattggtg ggggcagggg accctggtga ccgtgaccag c 351

<210> 315

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 315

cagagcgtgc tgacccagcc gccgagcgcg agcgggaccc cggggcagcg cgtgaccatt 60

agctgcagcg ggagcagcag caacattggg gcggggtatg tggtgcattg gtatcagcag 120

ctgccgggga ccgcgccgaa actgctgatt tatgataaca accagcgccc gagcggggtg 180

ccggatcgct ttagcgggag caaaagcggg accagcgcga gcctggcgat tagcgggctg 240

cgcagcgagg atgaggcgga ttattattgc gcggcgtatg atgatagcct gagcgggccg 300

gtgtttgggg gggggaccaa actgaccgtg ctggggcag 339

<210> 316

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 316

gaggtgcagc tgctggagag cgggggggggg ctggtgcagc cgggggggag cctgcgcctg 60

agctgcgcgg cgagcgggtt tacctttagc aacgcgtgga tgagctgggt gcgccaggcg 120

ccggggaaag ggctggagtg ggtgagctat attagcagca gcgggagcac catttattat 180

gcggatagcg tgaaagggcg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaggat accgcggtgt attattgcgc gcgcgagggg 300

ctgtgggcgt ttgattattg ggggcagggg accctggtga ccgtgaccag c 351

<210> 317

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 317

cagagcgtgc tgacccagcc gccgagcgcg agcgggaccc cggggcagcg cgtgaccatt 60

agctgcagcg ggagcagcag caacattggg gcggggtatg tggtgcattg gtatcagcag 120

ctgccgggga ccgcgccgaa actgctgatt tatgataaca accagcgccc gagcggggtg 180

ccggatcgct ttagcgggag caaaagcggg accagcgcga gcctggcgat tagcgggctg 240

cgcagcgagg atgaggcgga ttattattgc gcggcgtatg atgatagcct gaacgggccg 300

gtgtttgggg gggggaccaa actgaccgtg ctggggcag 339

<210> 318

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 318

gaggtgcagc tgctggagag cgggggggggg ctggtgcagc cgggggggag cctgcgcctg 60

agctgcgcgg cgagcgggtt tacctttagc agcgcgtgga tgagctgggt gcgccaggcg 120

ccggggaaag ggctggagtg ggtgagctat attagcagca gcgggagcag cacctattat 180

gcggatagcg tgaaagggcg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaggat accgcggtgt attattgcgc gcgcgagggg 300

ctgtgggcgt ttgattattg ggggcagggg accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 319

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 319

gagagcgtgc tgacccagcc gccgagcgcg agcgggaccc cggggcagcg cgtgaccatt 60

agctgcagcg ggagcagcag caacattggg gcggggtatg tggtgcattg gtatcagcag 120

ctgccgggga ccgcgccgaa actgctgatt tatgataaca accagcgccc gagcggggtg 180

ccggatcgct ttagcgggag caaaagcggg accagcgcga gcctggcgat tagcgggctg 240

cgcagcgagg atgaggcgga ttattattgc gcggcgtggg atgatcgcct gaacgggccg 300

gtgtttgggg gggggaccaa actgaccgtg ctggggcag 339

<210> 320

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 320

gaggtgcagc tgctggagag cgggggggggg ctggtgcagc cgggggggag cctgcgcctg 60

agctgcgcgg cgagcgggtt tacctttagc aacgcgtgga tgagctgggt gcgccaggcg 120

ccggggaaag ggctggagtg ggtgagctat attagcagca gcgggagcac catttattat 180

gcggatagcg tgaaagggcg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaggat accgcggtgt attattgcgc gcgcgagggg 300

ctgtgggcgt ttgattattg ggggcagggg accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 321

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 321

gagagcgtgc tgacccagcc gccgagcgtg agcggggcgc cggggcagcg cgtgaccatt 60

agctgcaccg ggagcagcag caacattggg gcggggtatg tggtgcattg gtatcagcag 120

ctgccgggga ccgcgccgaa actgctgatt tatgataaca acaaacgccc gagcggggtg 180

ccggatcgct ttagcgggag caaaagcggg accagcgcga gcctggcgat tagcgggctg 240

cgcagcgagg atgaggcgga ttattattgc gcggcgtatg atgatcgcct gaacgggccg 300

gtgtttgggg gggggaccaa actgaccgtg ctggggcag 339

<210> 322

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 322

gaggtgcagc tgctggagag cgggggggggg ctggtgcagc cgggggggag cctgcgcctg 60

agctgcgcgg cgagcgggtt tacctttagc agcgcgtgga tgagctgggt gcgccaggcg 120

ccggggaaag ggctggagtg ggtgagctat attagcagca gcgggagcag cacctattat 180

gcggatagcg tgaaagggcg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaggat accgcggtgt attattgcgc gcgcgagggg 300

ctgtgggcgt ttgatgggtg ggggcagggg accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 323

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 323

cagagcgtgc tgacccagcc gccgagcgcg agcgggaccc cggggcagcg cgtgaccatt 60

agctgcagcg ggagcagcag caacattggg gcggggtatg tggtgcattg gtatcagcag 120

ctgccgggga ccgcgccgaa actgctgatt tatgataaca accagcgccc gagcggggtg 180

ccggatcgct ttagcgggag caaaagcggg accagcgcga gcctggcgat tagcgggctg 240

cgcagcgagg atgaggcgga ttattattgc gcggcgtatg atgatagcct gaaccgcccg 300

gtgtttgggg gggggaccaa actgaccgtg ctggggcag 339

<210> 324

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 324

gaggtgcagc tgctggagag cgggggggggg ctggtgcagc cgggggggag cctgcgcctg 60

agctgcgcgg cgagcgggtt tacctttagc aacgcgtgga tgagctgggt gcgccaggcg 120

ccggggaaag ggctggagtg ggtgagctat attagcagca gcgggagcac catttattat 180

gcggatagcg tgaaagggcg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaggat accgcggtgt attattgcgc gcgcgagggg 300

ctgtgggcgt ttgattattg ggggcagggg accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 325

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 325

cagagcgtgc tgacccagcc gccgagcgtg agcggggcgc cggggcagcg cgtgaccatt 60

agctgcaccg ggagcagcag caacattggg gcggggtatg tggtgcattg gtatcagcag 120

ctgccgggga ccgcgccgaa actgctgatt tatgataaca acaaacgccc gagcggggtg 180
ccggatcgct ttagcgggag caaaagcggg accagcgcga gcctggcgat tagcgggctg 240
cgcagcgagg atgaggcgga ttattattgc gcggcgtttg atgatagcct gaacgggccg 300
gtgtttgggg gggggaccaa actgaccgtg ctggggcag 339

<210> 326
<211> 351
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> C4.4a binder
<400> 326

gaggtgcagc tgctggagag cgggggggggg ctggtgcagc cgggggggag cctgcgcctg 60
agctgcgcgg cgagcgggtt tacctttagc agcgcgtgga tgagctgggt gcgccaggcg 120

ccggggaaag ggctggagtg ggtgagctat attagcagca gcgggagcag cacctattat 180
gcggatagcg tgaaagggcg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaggat accgcggtgt attattgcgc gcgcgagggg 300
ctgtgggcgt ttgataaatg ggggcagggg accctggtga ccgtgaccag c 351

<210> 327
<211> 339
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> C4.4a binder
<400> 327

cagagcgtgc tgacccagcc gccgagcgcg agcgggaccc cggggcagcg cgtgaccatt 60
agctgcaccg ggagcagcag caacattggg gcggggtatg tggtgcattg gtatcagcag 120

ctgccgggga ccgcgccgaa actgctgatt tatgataaca acaaacgccc gagcggggtg 180
ccggatcgct ttagcgggag caaaagcggg accagcgcga gcctggcgat tagcgggctg 240
cgcagcgagg atgaggcgga ttattattgc gcggcgtttg atgatagcct gaacgggccg 300
gtgtttgggg gggggaccaa actgaccgtg ctggggcag 339

<210> 328
<211> 351
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 328

gaggtgcagc tgctggagag cgggggggggg ctggtgcagc cgggggggag cctgcgcctg 60

agctgcgcgg cgagcgggtt tacctttagc agcgcgtgga tgagctgggt gcgccaggcg 120

ccggggaaag ggctggagtg ggtgagctat attagcagca gcgggagcag cacctattat 180

gcggatagcg tgaaagggcg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaggat accgcggtgt attattgcgc gcgcgagggg 300

ctgtgggcgt ttgataaatg ggggcagggg accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 329

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a

<400> 329

cagagcgtgc tgacccagcc gccgagcgcg agcgggaccc cggggcagcg cgtgaccatt 60

agctgcagcg ggagcagcag caacattggg gcggggtatg tggtgcattg gtatcagcag 120

ctgccgggga ccgcgccgaa actgctgatt tatgataaca accagcgccc gagcggggtg 180

ccggatcgct ttagcgggag caaaagcggg accagcgcga gcctggcgat tagcgggctg 240

cgcagcgagg atgaggcgga ttattattgc gcggcgtttg atgatagcct gaacgggccg 300

gtgtttgggg gggggaccaa actgaccgtg ctggggcag 339

<210> 330

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 330

gaggtgcagc tgctggagag cgggggggggg ctggtgcagc cgggggggag cctgcgcctg 60

agctgcgcgg cgagcgggtt tacctttagc agcgcgtgga tgagctgggt gcgccaggcg 120

ccggggaaag ggctggagtg ggtgagctat attagcagca gcgggagcag cacctattat 180

gcggatagcg tgaaagggcg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaggat accgcggtgt attattgcgc gcgcgagggg 300

ctgtgggcgt ttgataaatg ggggcagggg accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 331

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 331

cagagcgtgc tgacccagcc gccgagcgcg agcgggaccc cggggcagcg cgtgaccatt 60

agctgcagcg ggagcagcag caacattggg gcggggtatg tggtgcattg gtatcagcag 120

ctgccgggga ccgcgccgaa actgctgatt tatgataaca accagcgccc gagcggggtg 180

ccggatcgct ttagcgggag caaaagcggg accagcgcga gcctggcgat tagcgggctg 240

cgcagcgagg atgaggcgga ttattattgc gcggcgtttg atgatcgcct gagcgggccg 300

gtgtttgggg gggggaccaa actgaccgtg ctggggcag 339

<210> 332

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 332

gaggtgcagc tgctggagag cgggggggggg ctggtgcagc cgggggggag cctgcgcctg 60

agctgcgcgg cgagcgggtt tacctttagc gattatcaga tgacctggat tcgccagacc 120

ccggggaaag ggctggagtg ggtgagcggg gtgagctgga acggggcgcg cacccattat 180

gcggatagcg tgaaagggcg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaggat accgcggtgt attattgcgc gaaaggggat 300

tatctggtgt atagcagcta ttattttaaa agctgggggc aggggaccct ggtgaccgtg 360

accagc 366

<210> 333

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 333

cagagcgtgc tgacccagcc gccgagcgcg agcgggaccc cggggcagcg cgtgaccatt 60

agctgcagcg ggagcagcag caacgtgggg agcaacccgg tgaactggta tcagcagctg 120

ccggggaccg cgccgaaact gctgatttat cgcaacaacc agcgcccgag cggggtgccg 180

gatcgcttta gcgggagcaa aagcgggacc agcgcgagcc tggcgattag cgggctgcgc 240

agcgaggatg aggcggatta ttattgcgcg gcgtgggatg atcgcctgaa cggggtgggg 300

tttgggggggg ggaccaaact gaccgtgctg gggcag 336

<210> 334

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 334

gagcagctgc tggagagcgg gggggggctg gtgcagccgg gggggagcct gcgcctgagc 60

tgcgcggcga gcgggtttac ctttagcagc tatcagatga cctggattcg ccagaccccg 120

gggaaagggc tggagtgggt gagcgggatt agctggaacg gggggagcac ccattatgcg 180

gatagcgtga aagggcgctt taccattagc cgcgataaca gcaaaaacac cctgtatctg 240

cagatgaaca gcctgcgcgc ggaggatacc gcggtgtatt attgcgcgaa aggggattat 300

ctggtgtata gcgcgtatta ttttgatagc tgggggcagg ggaccctggt gaccgtgagc 360

agc 363

<210> 335

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 335

caggtgctga cccagccgcc gagcgcgagc gggaccccgg ggcagcgcgt gaccattagc 60

tgcagcggga gcagcagcaa cattgggagc aacccggtga actggtatca gcagctgccg 120

gggaccgcgc cgaaactgct gatttatcgc aacaaccagc gcccgagcgg ggtgccggat 180

cgctttagcg ggagcaaaag cgggaccagc gcgagcctgg cgattagcgg gctgcgcagc 240

gaggatgagg cggattatta ttgcgcggcg tgggatgatc gcctgaacgg gtgggggttt 300

gggggggggga ccaaactgac cgtgctgggg cag 333

<210> 336

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 336

gaggtgcagc tgctggagag cgggggggggg ctggtgcagc cgggggggag cctgcgcctg 60

agctgcgcgg cgagcgggtt tacctttagc gattatcaga tgacctggat tcgccagacc 120

ccggggaaag ggctggagtg ggtgagcggg attagctgga acgggggggag cacccattat 180

gcggatagcg tgaaagggcg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaggat accgcggtgt attattgcgc gaaaggggat 300

tatctggtgt atagcagcta ttatttttaaa tattgggggc aggggaccct ggtgaccgtg 360

agcagc 366

<210> 337

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 337

cagagcgtgc tgacccagcc gccgagcgcg agcgggaccc cggggcagcg cgtgaccatt 60

agctgcagcg ggagcagcag caacattggg agcaacccgg tgaactggta tcagcagctg 120

ccggggaccg cgccgaaact gctgatttat cgcaacaacc agcgcccgag cggggtgccg 180

gatcgcttta gcgggagcaa aagcgggacc agcgcgagcc tggcgattag cgggctgcgc 240

agcgaggatg aggcggatta ttattgcgcg gcgtgggatg atcgcctgaa cgggtgggcg 300

tttgggggggg ggaccaaact gaccgtgctg gggcag 336

<210> 338

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 338

gaggtgcagc tgctggagag cgggggggggg ctggtgcagc cgggggggag cctgcgcctg 60

agctgcgcgg cgagcgggtt tacctttagc gattatcaga tgacctggat tcgccagacc 120

ccggggaaag ggctggagtg ggtgagcggg attagctgga acgggggggag cacccattat 180

gcggatagcg tgaaagggcg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaggat accgcggtgt attattgcgc gaaaggggat 300

tatctggtgt atagcagcta ttattttaaa agctgggggc aggggaccct ggtgaccgtg 360

agcagc 366

<210> 339

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 339

cagagcgtgc tgacccagcc gccgagcgcg agcgggaccc cggggcagcg cgtgaccatt 60

agctgcagcg ggagcagcag caacattggg agcaacccgg tgaactggta tcagcagctg 120

ccggggaccg cgccgaaact gctgatttat cgcaacaacc agcgcccgag cggggtgccg 180

gatcgcttta gcgggagcaa aagcgggacc agcgcgagcc tggcgattag cgggctgcgc 240

agcgaggatg aggcggatta ttattgcgcg gcgtgggatg atagcctgaa cgggtggggg 300

tttgggggggg ggaccaaact gaccgtgctg gggcag 336

<210> 340

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 340

gaggtgcagc tgctggagag cgggggggggg ctggtgcagc cgggggggag cctgcgcctg 60

agctgcgcgg cgagcgggtt tacctttagc gattatcaga tgacctggat tcgccagacc 120

ccggggaaag ggctggagtg ggtgagcggg attagctgga acgggggggag cacccattat 180

gcggatagcg tgaaagggcg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaggat accgcggtgt attattgcgc gaaaggggat 300

tatctggtgt ataaaagcta ttattttaaa agctgggggc aggggaccct ggtgaccgtg 360

agcagc 366

<210> 341

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 341

cagagcgtgc tgacccagcc gccgagcgcg agcgggaccc cggggcagcg cgtgaccatt 60

agctgcagcg ggagcagcag caacattggg agcaacccgg tgaactggta tcagcagctg 120

ccggggaccg cgccgaaact gctgatttat cgcaacaacc agcgcccgag cggggtgccg 180

gatcgcttta gcgggagcaa aagcgggacc agcgcgagcc tggcgattag cgggctgcgc 240

agcgaggatg aggcggatta ttattgcgcg gcgtgggatg atcgcctgag cgggtggggg 300

tttgggggggg ggaccaaact gaccgtgctg gggcag 336

<210> 342

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 342

gaggtgcagc tgctggagag cgggggggggg ctggtgcagc cgggggggag cctgcgcctg 60

agctgcgcgg cgagcgggtt tacctttagc gattatcaga tgacctggat tcgccagacc 120

ccggggaaag ggctggagtg ggtgagcggg attagctgga acgggggggag cacccattat 180

gcggatagcg tgaaagggcg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaggat accgcggtgt attattgcgc gaaaggggat 300

tatctggtgt atagcagcta ttattttaaa agctgggggc aggggaccct ggtgaccgtg 360

agcagc 366

<210> 343

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 343

cagagcgtgc tgacccagcc gccgagcgcg agcgggaccc cggggcagcg cgtgaccatt 60

agctgcagcg ggagcagcag caacattggg agcaacccgg tgaactggta tcagcagctg 120

ccggggaccg cgccgaaact gctgatttat cgcaacaacc agcgcccgag cggggtgccg 180

gatcgcttta gcgggagcaa aagcgggacc agcgcgagcc tggcgattag cgggctgcgc 240

agcgaggatg aggcggatta ttattgcgcg gcgtgggatg atcgcctgag cgggtggggg 300

tttgggggggg ggaccaaact gaccgtgctg gggcag 336

<210> 344

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 344

gaggtgcagc tgctggagag cgggggggggg ctggtgcagc cgggggggag cctgcgcctg 60

agctgcgcgg cgagcgggtt tacctttagc gattatcaga tgacctggat tcgccagacc 120

ccggggaaag ggctggagtg ggtgagcggg attagctgga acgggggggag cacccattat 180

gcggatagcg tgaaagggcg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaggat accgcggtgt attattgcgc gaaaggggat 300

tatctggtgt ataaaagcta ttattttaaa agctgggggc aggggaccct ggtgaccgtg 360

agcagc 366

<210> 345

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C4.4a binder

<400> 345

cagagcgtgc tgacccagcc gccgagcgcg agcgggaccc cggggcagcg cgtgaccatt 60

agctgcagcg ggagcagcag caacattggg agcaacccgg tgaactggta tcagcagctg 120

ccggggaccg cgccgaaact gctgatttat cgcaacaacc agcgcccgag cggggtgccg 180

gatcgcttta gcgggagcaa aagcgggacc agcgcgagcc tggcgattag cgggctgcgc 240

agcgaggatg aggcggatta ttattgcgcg gcgtgggatg atagcctgaa cgggtggggg 300

tttgggggggg ggaccaaact gaccgtgctg gggcag 336

<210> 346

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 346

Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg

85 90 95

Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Gly Asp Ser Ser Pro Val

145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 347

<211> 447

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 347

Gln Val Glu Leu Leu 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 Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr 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 Asp Glu Leu 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 Lys

435 440 445

<210> 348

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 348

Glu Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg
85 90 95

Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 349

<211> 446

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 349

```
Glu Val Gln Leu Leu 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 Ala
            20                  25                  30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr 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 Asp Glu Leu 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> 350
<211> 217
<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 350

Glu Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg
85 90 95

Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 351

<211> 446

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 351

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Ala

20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr 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 Asp Glu Leu 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> 352
<211> 217
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 352

Glu Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg
85 90 95

Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 353

<211> 446

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 353

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr 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 Asp Glu Leu 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> 354
<211> 217
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 354

Glu Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45
Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Asp Asp Arg
85 90 95
Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

165 170 175
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 355

<211> 446

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 355

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ala

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr 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 Asp Glu Leu 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> 356

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400

> 356

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 357

<211> 446

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 357

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr 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 Asp Glu Leu 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> 358

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 358

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30
Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Asp Asp Ser

85 90 95
Leu Asn Arg Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val

145 150 155 160
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 359
<211> 446
<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 359

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Gly 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 Asp Glu Leu 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> 360

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 360

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Phe Asp Asp Arg
85 90 95
Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215
<210> 361
<211> 446
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 361

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Lys 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 Asp Glu Leu 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> 362

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 362

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Phe Asp Asp Ser

85 90 95

Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val

145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 363

<211> 446

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 363

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr 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 Asp Glu Leu 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> 364

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 364

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215
<210> 365
<211> 446
<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 365

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Tyr 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 Asp Glu Leu 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> 366
<211> 217
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 366

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Phe Asp Asp Ser
85 90 95
Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

115 120 125
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

180 185 190
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215
<210> 367
<211> 446
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 367

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Lys 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 Asp Glu Leu 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> 368
<211> 217
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 368
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Phe Asp Asp Arg
85 90 95
Leu Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 369
<211> 446
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 369

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Gly Leu Trp Ala Phe Asp Lys 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 Asp Glu Leu 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> 370
<211> 216
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 370
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Ser Asn

20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu

85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu

115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr

130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Gly Asp Ser Ser Pro Val Lys

145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr

165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His

180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 371

<211> 452

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 371

Gln Val Glu Leu Leu 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 Asp Tyr

20 25 30

Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ala Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ala Tyr Tyr Phe Asp Ser 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

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Gly Lys

450

<210> 372

<211> 216

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 372

Glu Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Ser Asn
20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 373

<211> 451

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 373

Glu Val Gln Leu Leu 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 Asp Tyr
20 25 30

Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ala Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ala Tyr Tyr Phe Asp Ser 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

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Gly

450

<210> 374

<211> 216

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 374

Glu Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 375

<211> 451

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 375

Glu Val Gln Leu Leu 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 Asp Tyr
20 25 30

Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ala Tyr Tyr Phe Asp Ser 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
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Ser Pro Gly
450
<210> 376

<211> 216

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 376

Glu Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr

165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 377

<211> 451

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 377

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Tyr

20 25 30

Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ala Tyr Tyr Phe Asp Ser 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
225 230 235 240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Ser Pro Gly
450

<210> 378

<211> 216

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 378

Glu Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95

Asn Gly Trp Gly Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 379

<211> 451

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 379

Glu Val Gln Leu Leu 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 Asp Tyr

20 25 30

Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ala Tyr Tyr Phe Asp Ser 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

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Gly

450

<210> 380

<211> 216

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 380

Glu Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95

Asn Gly Trp Gly Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 381
<211> 451
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 381

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Tyr
20 25 30
Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ala Tyr Tyr Phe Asp Ser 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

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 382

<211> 216

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 382

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95

Ser Gly Trp Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr

165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His

180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 383

<211> 451

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 383

Glu Val Gln Leu Leu 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 Asp Tyr

20 25 30

Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser 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
225 230 235 240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Gly

450

<210> 384

<211> 216

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 384

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Ser Gly Trp Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu

115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr

130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys

145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr

165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His

180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 385

<211> 451

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 385

Glu Val Gln Leu Leu 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 Asp Tyr

20 25 30

Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Lys Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser 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
225 230 235 240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Gly

450

<210> 386

<211> 216

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 386

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu

85 90 95

Asn Gly Trp Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu

115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr

130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys

145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215
<210> 387
<211> 451
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 387
Glu Val Gln Leu Leu 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 Asp Tyr
20 25 30
Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ser Tyr Tyr Phe Lys Tyr 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

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Ser Pro Gly
450

<210> 388
<211> 216
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 388
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45
Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Asn Gly Trp Gly Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys

145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr

165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His

180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 389

<211> 451

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 389

Glu Val Gln Leu Leu 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 Asp Tyr

20 25 30

Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser 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

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Gly

450

<210> 390

<211> 216

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 390

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu

85 90 95

Ser Gly Trp Gly Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu

115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His

180 185 190
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 391
<211> 451
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 391
Glu Val Gln Leu Leu 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 Asp Tyr

20 25 30
Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Lys Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser 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

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Ser Pro Gly
450

<210> 392
<211> 216
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 392
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95
Ser Gly Trp Gly Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu

115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr

130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys

145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr

165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His

180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 393

<211> 451

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 393

Glu Val Gln Leu Leu 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 Asp Tyr

20 25 30

Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Ser Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser 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
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Ser Pro Gly
450

<210> 394
<211> 216
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 394
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45
Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Trp Gly Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu

115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr

130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys

145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr

165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His

180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 395

<211> 451

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 395

Glu Val Gln Leu Leu 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 Asp Tyr

20 25 30

Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Lys Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser 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                 240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

            260                 265                 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
```

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Gly

450

<210> 396

<211> 216

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 396

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Trp Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu

115 120 125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His

180 185 190
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215
<210> 397
<211> 451
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 397
Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Tyr

20 25 30
Gln Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Gly Asp Tyr Leu Val Tyr Lys Ser Tyr Tyr Phe Lys Ser 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

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Ser Pro Gly
450

<210> 398
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 398
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 399
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 399
Trp Met Gly Ile Ile Asp Pro Gly Asp Ser Arg Thr Arg Tyr Ser Pro
1 5 10 15

Ser Phe Gln Gly

20

<210> 400

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 400

Gly Gln Leu Tyr Gly Gly Thr Tyr Met Asp Gly

1 5 10

<210> 401

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 401

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser

1 5 10

<210> 402

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 402

Leu Met Ile Tyr Gly Val Asn Asn Arg Pro Ser

1 5 10

<210> 403

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 403

Ser Ser Tyr Asp Ile Glu Ser Ala Thr Pro

1 5 10

<210> 404

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 404

Gln Val Glu Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asp Pro Gly Asp Ser Arg Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Gln Leu Tyr Gly Gly Thr Tyr Met Asp Gly Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 405

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 405

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Gly Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Ile Glu

85 90 95

Ser Ala Thr Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln

<210> 406

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 406

caggtggaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattgga ttggttgggt gcgccaggcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgg gtgatagccg tacccgttat 180

tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgtggtcag 300

ctttatggtg gtacttatat ggatggttgg ggccaaggca ccctggtgac ggttagctca 360

<210> 407

<211> 339

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 407

gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt ggttataatt ctgtgtcttg gtaccagcag 120

catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tatggtgtta ataatcgtcc ctcaggcgtg 180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc tcttcttatg atattgagtc tgctactcct 300

gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtc ctaggtcag 339

<210> 408

<211> 450

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 408

Gln Val Glu Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asp Pro Gly Asp Ser Arg Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gln Leu Tyr Gly Gly Thr Tyr Met Asp Gly Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 409
<211> 217
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 409

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Gly Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Ile Glu

85 90 95

Ser Ala Thr Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Gly Asp Ser Ser Pro Val

145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 410

<211> 1353

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 410

caggtggaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattgga ttggttgggt gcgccaggcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgg gtgatagccg tacccgttat 180

tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgtggtcag 300

ctttatggtg gtacttatat ggatggttgg ggccaaggca ccctggtgac ggttagctca 360

gcctccacca agggtccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 420

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 660

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 780

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 900

agcacgtacc gggtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 1080

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 1353

<210> 411

<211> 654

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 411

gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt ggttataatt ctgtgtcttg gtaccagcag 120

catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tatggtgtta ataatcgtcc ctcaggcgtg 180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc tcttcttatg atattgagtc tgctactcct 300

gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc 360

actctgttcc cgccctcctc tgaggagctt caagccaaca aggccacact ggtgtgtctc 420

ataagtgact tctacccggg agccgtgaca gtggcctgga agggagatag cagccccgtc 480

aaggcgggag tggagaccac cacaccctcc aaacaaagca acaacaagta cgcggccagc 540

agctatctga gcctgacgcc tgagcagtgg aagtcccaca gaagctacag ctgccaggtc 600

acgcatgaag ggagcaccgt ggagaagaca gtggccccta cagaatgttc atag 654