



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2907824 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/48 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/50 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.08.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.04.11
(86)	European Application Nr.	13845596.9
(86)	European Filing Date	2013.10.10
(87)	The European Application's Publication Date	2015.08.19
(30)	Priority	2012.10.11, JP, 2012225887
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Daiichi Sankyo Company, Limited, 3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426, JP-Japan
(72)	Inventor	MASUDA, Takeshi, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, JP-Japan NAITO, Hiroyuki, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, JP-Japan NAKADA, Takashi, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo140-8710, JP-Japan YOSHIDA, Masao, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, JP-Japan ASHIDA, Shinji, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, JP-Japan MIYAZAKI, Hideki, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, JP-Japan KASUYA, Yuji, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, JP-Japan MORITA, Koji, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, JP-Japan ABE, Yuki, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa- ku, Tokyo 140-8710, JP-Japan OGITANI, Yusuke, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, JP-Japan

(54) Title **ANTIBODY-DRUG CONJUGATE**

(56) References

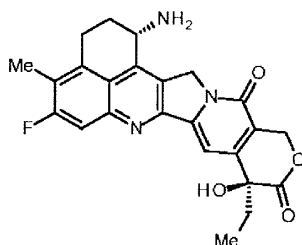
Cited:

JP-A- 2008 521 828, JP-A- 2009 538 629, JP-A- H1 095 802, WO-A1-03/015826, JP-A- H1 192 405, JP-A- 2005 511 627, WO-A1-02/00734, DOSIO, F. ET AL.: 'Antibody-targeted leucinoctatin A.' JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE vol. 32, no. 1, November 1994, pages 37 - 44, XP025567275, NAKADA TAKASHI ET AL: "Novel antibodydrug conjugates containing exatecan derivative-based cytotoxic payloads", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 26, no. 6, 8 February 2016 (2016-02-08), pages 1542-1545, XP029436554, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2016.02.020

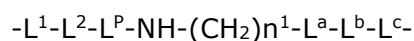
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Antistofflegemiddelkonjugat hvori en antitumorforbindelse representert av den følgende formelen:



konjugeres til et antistoff via et bindeledd som har en struktur representert av følgende formel:



hvori antistoffet forbindes til enden av L^1 , antitumorforbindelsen forbindes til enden av L^c med nitrogenatomet i aminogruppen i posisjon 1 som forbindelsesposisjonen, hvori

n^1 representerer et heltall fra 0 til 6,
 L^1 representerer $-(\text{suksinimid-3-yl-N})-(CH_2)n^2-C(=O)-$,
 $-CH_2-C(=O)-NH-(CH_2)n^3-C(=O)-$,
 $-C(=O)-\text{syk. heks}(1,4)-CH_2-(N\text{-ly-3-diminiccuS})-$, eller
 $-C(=O)-(CH_2)n^4-C(=O)-$,

hvori n^2 er et heltall fra 2 til 8, n^3 representerer et heltall fra 1 til 8, n^4 er et heltall fra 1 til 8,

L^2 representerer $-NH-(CH_2-CH_2-O)n^5-CH_2-CH_2-C(=O)-$,
 $-S-(CH_2)n^6-C(=O)-$, eller en enkeltbinding,

hvori n^5 representerer et heltall fra 1 til 6, n^6 representerer et heltall fra 1 til 6,

L^P representerer en tetrapeptidrest av GGFG,

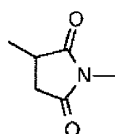
L^a representerer $-O-$ eller en enkeltbinding,

L^b representerer $-CR^2(-R^3)-$ eller en enkeltbinding,

hvori R^2 og R^3 hver uavhengig representerer et hydrogenatom,

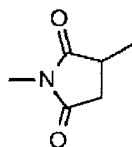
L^c representerer $-C(=O)-$,

$-(\text{suksinimid-3-yl-N})-$ har en struktur representert av følgende formel:



som er forbundet til antistoffet i posisjon 3 derav og er forbundet til en metylengruppe i

bindeleddstrukturen som inneholder denne strukturen på nitrogenatomet i posisjon 1, -(N-ly-3-diminiccuS)- har en struktur representert av følgende formel:



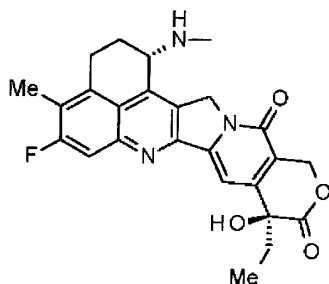
som er forbundet til L² i posisjon 3 derav og er forbundet til en metylengruppe i

- 5 bindeleddstrukturen som inneholder denne strukturen på nitrogenatomet i posisjon 1, syk.heks(1,4) representerer en 1,4-sykloheksylengruppe, og når L² er -S-(CH₂)_n⁶-C(=O)-, er L¹ -C(=O)-syk.heks(1,4)-CH₂-(N-ly-3-diminiccuS)-.

2. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 6, hvori strukturen til bindeleddet er en struktur valgt fra følgende gruppe:

- 10 -(suksinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX)
 -(suksinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX)
 -(suksinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX)
 -(suksinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX)
 15 -(suksinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX)
 -(suksinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX)
 -(suksinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX)
 -(suksinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-
 20 CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX)
 -(suksinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-
 CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX)
 -(suksinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-
 C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX)
 25 -(suksinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-
 C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX)
 -CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX)
 -C(=O)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX)
 -C(=O)-syk.heks(1,4)-CH₂-(N-ly-3-diminiccuS)-S-CH₂CH₂-C(=O) GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-
 30 C(=O)-(NH-DX)

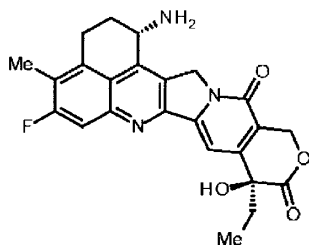
hvor $-(NH-DX)$ representerer en gruppe representert av følgende formel:



hvor nitrogenatomet i aminogruppen i posisjon 1 er forbindelsesposisjonen, og $-GGFG-$ representerer en peptidrest av $-Gly-Gly-Phe-Gly-$.

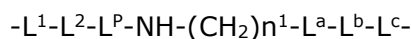
5

3. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 1 hvor en antitumorforbindelse representert av den følgende formelen:



konjugeres til et antistoff via et bindeledd som har en struktur representert av følgende formel:

10



hvor antistoffet forbindes til enden av L^1 , antitumorforbindelsen forbindes til enden av L^c med nitrogenatomet i aminogruppen i posisjon 1 som forbindelsesposisjonen, hvor

15

n^1 representerer et heltall fra 0 til 6,

n^1 representerer $-(\text{suksinimid-3-yl-N})-(CH_2)_{n^2}-C(=O)-$, hvor n^2 representerer et heltall fra 2 til 5,

20

L^2 representerer $-NH-(CH_2-CH_2-O)_{n^5}-CH_2-CH_2-C(=O)-$ eller en enkeltbinding, hvor n^5 representerer et heltall fra 2 eller 4,

L^P representerer en tetrapeptidrest av GGFG,

L^a representerer $-O-$ eller en enkeltbinding,

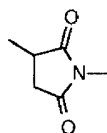
L^b representerer $-CR^2(-R^3)-$ eller en enkeltbinding,

25

hvor R^2 og R^3 hver uavhengig representerer et hydrogenatom,

L^c representerer $-C(=O)-$, og

$-(\text{suksinimid-3-yl-N})-$ har en struktur representert av følgende formel:



som forbindes til antistoffet i posisjon 3 derav og forbindes til en metylengruppe i bindeleddstrukturen som inneholder denne strukturen på nitrogenatomet i posisjon 1.

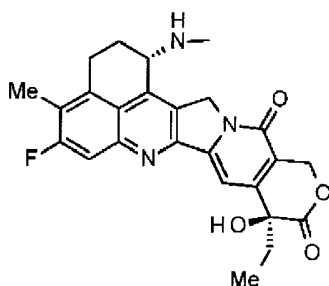
- 5 **4.** Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 3, hvori $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-L}^a\text{-L}^b\text{-L}^c\text{-}$ er $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_3\text{-C(=O)-}$, $\text{-NH-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C(=O)-}$, eller $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-CH}_2\text{-C(=O)-}$.

- 10 **5.** Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 4, hvori $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-L}^a\text{-L}^b\text{-L}^c\text{-}$ er $\text{-NH-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C(=O)-}$.

6. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge ett av kravene 3 til 5, hvori strukturen til bindeleddet er en struktur valgt fra følgende gruppe:

- 15 $\text{-(suksinimid-3-yl-N)-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-GGFG-NH-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C(=O)-(NH-DX)}$
 $\text{-(suksinimid-3-yl-N)-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-GGFG-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C(=O)-(NH-DX)}$
 $\text{-(suksinimid-3-yl-N)-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-GGFG-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-(NH-DX)}$

hvor -(NH-DX) representerer en gruppe representert av følgende formel:



- 20 hvori nitrogenatomet i aminogruppen i posisjon 1 er en forbindelsesposisjon.

7. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 6, hvori strukturen til bindeleddet er: $\text{-(suksinimid-3-yl-N)-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-GGFG-NH-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C(=O)-(NH-DX)}$.

- 25 **8.** Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge ett av kravene 1 til 4, hvori et gjennomsnittlig antall enheter av den valgte ene legemiddelbindeleddstrukturen konjugert per antistoff er i et område på fra 2 til 8.

9. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge ett av kravene 1 til 4, hvori et gjennomsnittlig antall enheter av den valgte ene legemiddelbindeleddstrukturen konjugert per antistoff er i et område på fra 3 til 8.

5 **10.** Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge ett av kravene 1 til 4, hvori en celle som målrettes av antistofflegemiddelkonjugatet er en tumorcelle.

11. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge ett av kravene 1 til 4, hvori antistoffet er et anti-A33-antistoff, et anti-B7-H3-antistoff, et anti-CanAg-antistoff, et anti-CD20-
10 antistoff, et anti-CD22-antistoff, et anti-CD30-antistoff, et anti-CD33-antistoff, et anti-CD56-antistoff, et anti-CD70-antistoff, et anti-CEA-antistoff, et anti-Cripto-antistoff, et anti-EphA2-antistoff, et anti-G250-antistoff, en anti-MUC1-antistoff, et anti-GPNMB-antistoff, et anti-integrinantistoff, et anti-PSMA-antistoff, et anti-tenascin-C-antistoff, et anti-SLC44A4-antistoff eller et anti-mesotelinantistoff.

15 **12.** Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge ett av kravene 1 til 4, hvori antistoffet er et anti-B7-H3-antistoff, et anti-CD30-antistoff, et anti-CD33-antistoff, eller et anti-CD70-antistoff.

20 **13.** Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge ett av kravene 1 til 4, hvori antistoffet er et anti-B7-H3-antistoff.

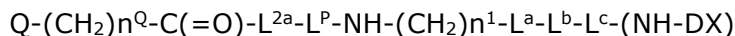
14. Legemiddel som inneholder antistofflegemiddelkonjugatet ifølge ett av kravene 1 til 4, eller et salt derav.

25 **15.** Antitumorlegemiddel og/eller anti-kreftlegemiddel som inneholder antistofflegemiddelkonjugatet ifølge ett av kravene 1 til 4, eller et salt derav.

16. Antitumorlegemiddel og/eller anti-kreftlegemiddel som definert i ett av kravene 1 til
30 4, for anvendelse mot lungekreft, nyrekreft, urotelkreft, kolorektalkreft, prostatakreft, glioblastoma multiforme, eggstokkreft, bukspyttkjertelkreft, brystkreft, melanom, leverkreft, blærekreft, magekreft eller spiserørskreft.

17. Farmasøytisk sammensetning som inneholder antistofflegemiddelkonjugatet ifølge
35 ett av kravene 1 til 4, eller et salt derav som en aktiv komponent, og en farmasøytisk akseptabel formuleringskomponent.

18. Legemiddelbindeleddmellomproduktforbindelse representert av følgende formel:



hvor Q representerer (maleimid-N-yl)-

5 n^Q representerer et heltall fra 2 til 8,

L^{2a} representerer $-NH-(CH_2-CH_2-O)_{n^5}-CH_2-CH_2-C(=O)-$ eller en enkeltbinding,

hvor n^5 representerer et heltall fra 1 til 6,

L^P representerer en tetrapeptidrest av GGFG

n^1 representerer et heltall fra 0 til 6,

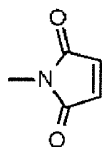
10 L^a representerer $-O-$ eller en enkeltbinding,

L^b representerer $-CR^2(-R^3)-$ eller en enkeltbinding,

hvor R^2 og R^3 hver uavhengig representerer et hydrogenatom,

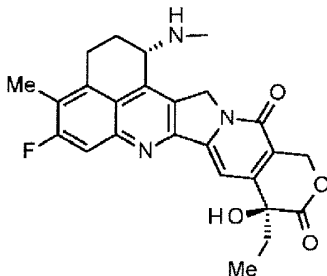
L^c representerer $-C(=O)-$,

(maleimid-N-yl)- er en gruppe representert av følgende formel:



15

hvor nitrogenatomet er en forbindelsesposisjon, og $-(NH-DX)$ er en gruppe representert av følgende formel:



hvor nitrogenatomet i aminogruppen i posisjon 1 er en forbindelsesposisjon.

20

19. Legemiddelbindeleddmellomproduktforbindelsen ifølge krav 18, hvor

n^5 er et heltall fra 2 eller 4,

$-NH-(CH_2)_{n^1}-L^a-L^b-$ er

$-NH-CH_2CH_2CH_2-$,

25 $-NH-CH_2-O-CH_2-$, eller

$-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-$.

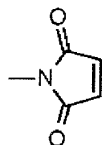
20. Forbindelse med følgende:

(maleimid-N-yl)- $CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$

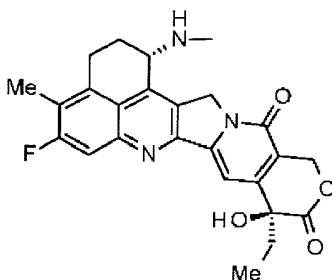
30 $CH_2CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$,

(maleimid-N-yl)- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)$ eller

(maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 hvori (maleimid-N-yl)- er en gruppe representert av følgende formel:



5 hvori nitrogenatomet er en forbindelsesposisjon, og -(NH-DX) er en gruppe representert av følgende formel:

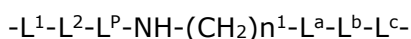


hvor nitrogenatomet i aminogruppen i posisjon 1 er en forbindelsesposisjon.

21. Forbindelsen ifølge krav 20, som er:

10 (maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX).

22. Bindeledd representert av følgende formel:



15 for å oppnå et antistofflegemiddelkonjugat der et legemiddel konjugeres til et antistoff via bindeleddet,

hvor L¹ er en forbindelsesposisjon for antistoffet, L^c er en forbindelsesposisjon for en antitumorforbindelse,

20 hvori

n¹ representerer et heltall fra 0 til 6, L¹ representerer -(suksinimid-3-yl-N)-(CH₂)_{n²}-C(=O)-,

hvor n² representerer et heltall fra 2 til 8,

L² representerer -NH-(CH₂-CH₂-O)_{n⁵}-CH₂-CH₂-C(=O)- eller en enkeltbinding,

25 hvori n⁵ representerer et heltall fra 1 til 6,

L^P representerer en tetrapeptidrest av GGFG,

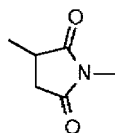
L^a representerer -O- eller en enkeltbinding,

L^b representerer -CR²(-R³)- eller en enkeltbinding,

hvor R² og R³ hver uavhengig representerer et hydrogenatom,

30 L^c representerer -C(=O)-,

-(suksinimid-3-yl-N)- har en struktur representert av følgende formel:



som forbindes til antistoffet i posisjon 3 derav og forbindes til en metylengruppe i bindeleddstrukturen som inneholder denne strukturen på nitrogenatomet i posisjon 1.

- 5 **23.** Bindeleddet ifølge krav 22, som er valgt fra følgende gruppe, forutsatt at den venstre enden er en forbindelsesposisjon med antistoffet og den høyre enden er en forbindelsesposisjon med antitumorforbindelsen:

-(suksinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-

-(suksinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-

- 10 -(suksinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-.

- 24.** Bindeleddet ifølge krav 23, som, forutsatt at den venstre enden er en forbindelsesposisjon med antistoffet og den høyre enden er en forbindelsesposisjon med antitumorforbindelsen, er:

-(suksinimid-3-yl-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-.

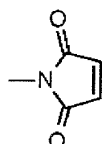
- 25.** Fremgangsmåte for fremstilling av et antistofflegemiddelkonjugat, hvori antistoffet behandles i en reduserende tilstand og deretter omsettes med en forbindelse valgt fra forbindelsesgruppen vist nedenfor:

(maleimid-N-yl)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NHCH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

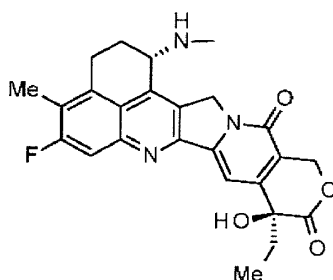
(maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX), eller

(maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),

- 25 i det ovennevnte er (maleimid-N-yl)- en gruppe representert av følgende formel:



hvori nitrogenatomet er en forbindelsesposisjon, og -(NH-DX) er en gruppe representert av følgende formel:



hvor nitrogenatomet i aminogruppen i posisjon 1 er en forbindelsesposisjon.

26. Fremgangsmåten ifølge krav 25, hvor antistoffet behandles i en reduserende tilstand og deretter omsettes med en forbindelse vist nedenfor:

5 (maleimid-N-yl)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX).

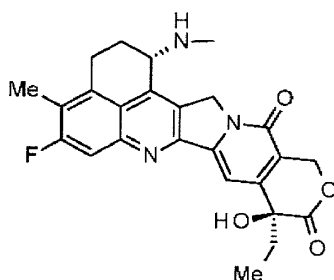
27. Forbindelse valgt fra en gruppe av

NH₂-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

NH₂-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX), eller

10 HO-CH₂-C(=O)-(NH-DX),

hvor -(NH-DX) er en gruppe representert av følgende formel:



hvor nitrogenatomet i aminogruppen i posisjon 1 er en forbindelsesposisjon.

15 **28.** Forbindelsen ifølge krav 27, som er HO-CH₂-C(=O)-(NH-DX).