



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 498/18; A61K 31/535; A61P 35/00 (13) B

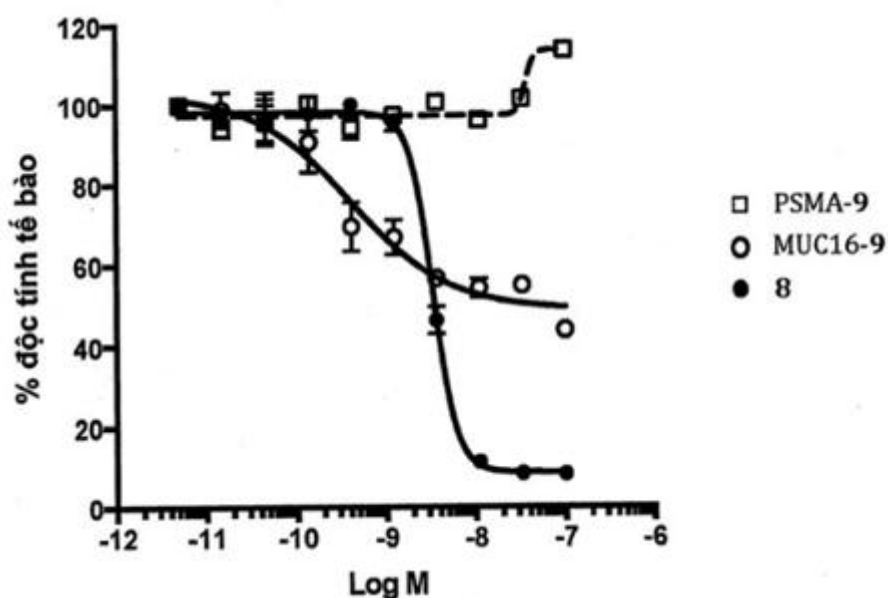


1-0032268

(21) 1-2018-03666 (22) 24/01/2017
(86) PCT/US2017/014782 24/01/2017 (87) WO 2017/132173 03/08/2017
(30) 62/286,858 25/01/2016 US
(45) 25/06/2022 411 (43) 25/02/2019 371A
(73) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (US)
777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591, United States of America
(72) NITTOLI, Thomas (US); MARKOTAN, Thomas P. (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT MAYTANSINOIT, THỂ LIÊN HỢP CỦA NÓ VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất maytansinoit, dẫn xuất của nó, thể liên hợp của nó, và phương pháp điều chế hợp chất này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

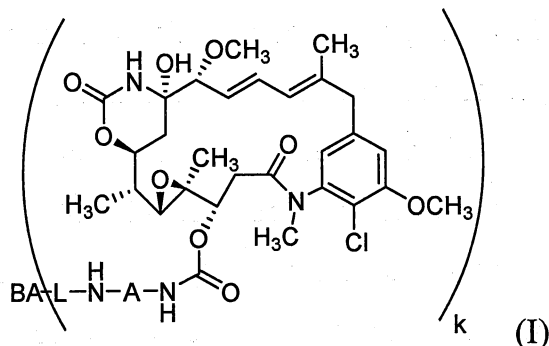
Sáng chế đề cập đến hợp chất maytansinoit, dẫn xuất của nó, thể liên hợp của nó, và phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh tăng sinh bằng các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các bệnh tăng sinh, ví dụ bệnh ung thư, được đặc trưng bởi sự tăng trưởng không kiểm soát được của các tế bào bất thường. Các điều trị hiện nay đối với các bệnh tăng sinh bao gồm phẫu thuật, chiếu xạ, hóa trị liệu, liệu pháp hormon và/hoặc liệu pháp miễn dịch. Nhiều phương pháp điều trị này, đặc biệt là phương pháp hóa trị liệu, sử dụng thuốc chống tăng sinh hạn chế sự lan rộng của các tế bào bất thường. Tuy nhiên, các thuốc này thường không có khả năng phân biệt khi tiêu diệt tế bào, ảnh hưởng đến cả tế bào bình thường và tế bào bất thường. Để giải quyết vấn đề này, nhiều phương pháp khác nhau để phân phối thuốc nhắm đích đã được nghiên cứu, bao gồm việc sử dụng các thể liên hợp của đoạn dò nhắm đích khối u (như kháng thể hoặc yếu tố tăng trưởng) với độc tố, để nhắm đích chọn lọc các tế bào bất thường. Thể liên hợp kháng thể được chất (ADC) là các hợp chất gồm kháng thể được liên kết, thông qua thành phần liên kết hóa học, với chất gây độc tế bào. Các hợp chất này lợi dụng tính đặc hiệu liên kết của kháng thể đối với mục tiêu của nó để phân phối chất gây độc tế bào đến tế bào bất thường. Do đó, có nhu cầu về các hợp chất chống tăng sinh và thể liên hợp của chúng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

A là arylen hoặc heteroarylen, tùy ý được thể như được nêu trong bản mô tả;

L là thành phần liên kết, tùy ý được thể như được nêu trong bản mô tả;

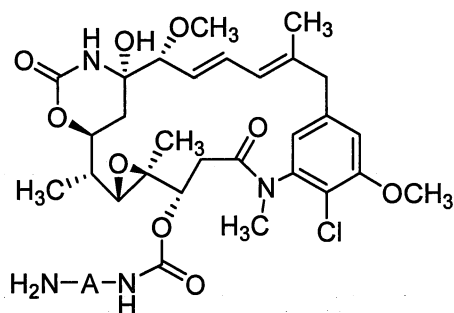
BA là chất liên kết; và

k là số nguyên từ 1 đến 30.

Sáng chế còn đề xuất chất đồng phân lập thể của hợp chất có công thức

(I).

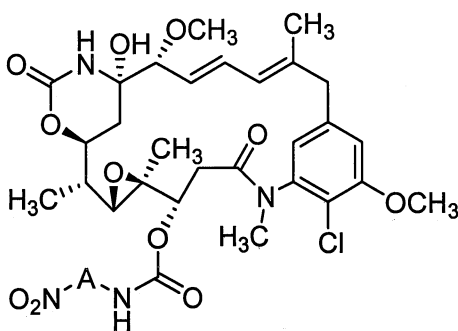
Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (II):



(II)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là arylen hoặc heteroarylen, tùy ý được thể như được nêu trong bản mô tả. Sáng chế còn đề xuất chất đồng phân lập thể của hợp chất có công thức (II).

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức PP5:



PP5

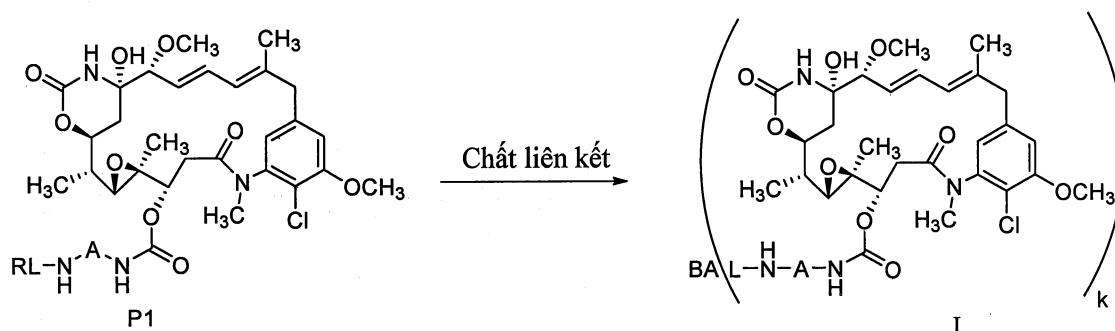
hoặc muối của nó, trong đó A là arylen hoặc heteroarylen, tùy ý được thể như được

nêu trong bản mô tả. Sáng chế còn đề xuất chất đồng phân lập thể của hợp chất có công thức PP5.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị các bệnh tăng sinh bao gồm bước sử dụng hợp chất được nêu trong bản mô tả.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị các bệnh tăng sinh bao gồm bước sử dụng thể liên hợp được nêu trong bản mô tả.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) bao gồm bước cho hợp chất có công thức P1 tiếp xúc với chất liên kết,



Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức P1, bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) tiếp xúc với thành phần liên kết có tính phản ứng (RL) được nêu trong bản mô tả.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (II), bao gồm bước cho hợp chất có công thức PP5 tiếp xúc với chất khử thích hợp.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức PP5 bao gồm bước cho maytansinol tiếp xúc với nitro-phenyl-isoxyanat.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là đồ thị mô tả tỷ lệ % sống sót tế bào OVCAR3 đối với Log₁₀ [M] của hợp chất thử nghiệm nhất định trong Ví dụ 28.

FIG 2 là đồ thị mô tả tỷ lệ % sống sót tế bào SKBr3 đối với Log₁₀ [M] của hợp chất thử nghiệm nhất định trong Ví dụ 28.

FIG. 3 là đồ thị mô tả tỷ lệ % sống sót tế bào SKBr3 đối với Log₁₀ [M] của hợp chất thử nghiệm nhất định trong Ví dụ 28.

FIG 4 là đồ thị mô tả tỷ lệ % sống sót tế bào SKBr3 đối với Log₁₀ [M] của hợp chất thử nghiệm nhất định trong Ví dụ 28.

FIG. 5 là đồ thị mô tả tỷ lệ % sống sót tế bào SKBr3 đối với $\text{Log}_{10} [\text{M}]$ của hợp chất thử nghiệm nhất định trong Ví dụ 28.

FIG 6 là đồ thị mô tả tỷ lệ % sống sót tế bào C4-2 đối với $\text{Log}_{10} [\text{M}]$ của hợp chất thử nghiệm nhất định trong Ví dụ 28.

FIG. 7 là đồ thị mô tả tỷ lệ % sống sót tế bào C4-2 đối với $\text{Log}_{10} [\text{M}]$ của hợp chất thử nghiệm nhất định trong Ví dụ 28.

FIG 8 là đồ thị mô tả tỷ lệ % sống sót tế bào C4-2 đối với $\text{Log}_{10} [\text{M}]$ của hợp chất thử nghiệm nhất định trong Ví dụ 28.

FIG. 9 mô tả sơ đồ phản ứng nêu trong Ví dụ 1.

FIG. 10 mô tả sơ đồ phản ứng nêu trong Ví dụ 2.

FIG. 11 mô tả sơ đồ phản ứng nêu trong Ví dụ 3.

FIG. 12 mô tả sơ đồ phản ứng nêu trong Ví dụ 4.

FIG. 13 mô tả sơ đồ phản ứng nêu trong Ví dụ 5.

FIG. 14 mô tả sơ đồ phản ứng nêu trong Ví dụ 6.

FIG. 15 mô tả sơ đồ phản ứng nêu trong Ví dụ 7.

FIG. 16 mô tả sơ đồ phản ứng nêu trong Ví dụ 8.

FIG. 17 mô tả sơ đồ phản ứng nêu trong Ví dụ 9.

FIG. 18 thể hiện phổ khối lượng giải chập (Deconvoluted Mass Spectrum) của MCC-DM1 được liên hợp mAb từ Ví dụ 26.

Mô tả chi tiết sáng chế

A. Định nghĩa

Như được sử dụng trong bản mô tả, “alkyl” chỉ gốc nhóm hydrocacbon hóa trị một và no. Alkyl tùy ý được thể và có thể là mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc mạch vòng, nghĩa là, xycloalkyl. Alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc có 1-20 nguyên tử cacbon, nghĩa là, C_{1-20} alkyl; 1-12 nguyên tử cacbon, nghĩa là, C_{1-12} alkyl; 1-8 nguyên tử cacbon, nghĩa là, C_{1-8} alkyl; 1-6 nguyên tử cacbon, nghĩa là, C_{1-6} alkyl; và 1-3 nguyên tử cacbon, nghĩa là, C_{1-3} alkyl. Ví dụ về các gốc alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *s*-butyl, *t*-butyl, *i*-butyl, gốc pentyl, gốc hexyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “haloalkyl” chỉ alkyl, như được định nghĩa ở trên, trong đó alkyl bao gồm ít nhất một phần tử thể được chọn từ halogen, ví dụ, F, Cl, Br, hoặc I.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “alkenyl” chỉ gốc nhóm hydrocacbon hóa trị một chứa ít nhất hai nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon không thơm. Alkenyl tùy ý được thể và có thể là mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc mạch vòng. Alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc có 2-20 nguyên tử cacbon, nghĩa là, C₂₋₂₀ alkenyl; 2-12 nguyên tử cacbon, nghĩa là, C₂₋₁₂ alkenyl; 2-8 nguyên tử cacbon, nghĩa là, C₂₋₈ alkenyl; 2-6 nguyên tử cacbon, nghĩa là, C₂₋₆ alkenyl; và 2-4 nguyên tử cacbon, nghĩa là, C₂₋₄ alkenyl. Ví dụ về các gốc alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở vinyl, propenyl, butenyl, và xyclohexenyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “alkynyl” chỉ gốc nhóm hydrocacbon hóa trị một chứa ít nhất hai nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon. Alkynyl tùy ý được thể và có thể là mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc mạch vòng. Alkynyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc có 2-20 nguyên tử cacbon, nghĩa là, C₂₋₂₀ alkynyl; 2-12 nguyên tử cacbon, nghĩa là, C₂₋₁₂ alkynyl; 2-8 nguyên tử cacbon, nghĩa là, C₂₋₈ alkynyl; 2-6 nguyên tử cacbon, nghĩa là, C₂₋₆ alkynyl; và 2-4 nguyên tử cacbon, nghĩa là, C₂₋₄ alkynyl. Ví dụ về các gốc alkynyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở etynyl, propynyl, và butynyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “alkoxy” chỉ gốc nhóm hydrocacbon hóa trị một và no, trong đó hydrocacbon bao gồm liên kết đơn với nguyên tử oxy và trong đó gốc này được bố trí trên nguyên tử oxy, ví dụ, CH₃CH₂-O· đối với etoxy. Phần tử thế alkoxy liên kết với hợp chất mà chúng thay thế qua nguyên tử oxy này của phần tử thế alkoxy. Alkoxy tùy ý được thể và có thể là mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc mạch vòng, nghĩa là, xycloalkoxy. Alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc có 1-20 nguyên tử cacbon, nghĩa là, C₁₋₂₀ alkoxy; 1-12 nguyên tử cacbon, nghĩa là, C₁₋₁₂ alkoxy; 1-8 nguyên tử cacbon, nghĩa là, C₁₋₈ alkoxy; 1-6 nguyên tử cacbon, nghĩa là, C₁₋₆ alkoxy; và 1-3 nguyên tử cacbon, nghĩa là, C₁₋₃ alkoxy. Ví dụ về các gốc alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở metoxy, etoxy, *n*-propoxy, *i*-propoxy, *n*-butoxy, *s*-butoxy, *t*-butoxy, *i*-butoxy, gốc pentoxy, gốc hexoxy, xyclopropoxy, xyclobutoxy, xyclopentoxo, và xyclohexoxy.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “haloalkoxy” chỉ alkoxy, như được định nghĩa ở trên, trong đó alkoxy bao gồm ít nhất một phần tử thế được chọn từ halogen, ví dụ, F, Cl, Br, hoặc I.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “aryl” chỉ gốc hóa trị một là gốc của hợp

chất thơm trong đó nguyên tử vòng là nguyên tử cacbon. Aryl tùy ý được thế và có thể là vòng đơn hoặc đa vòng, ví dụ, hai vòng hoặc ba vòng. Ví dụ về các gốc aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở các gốc có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon vòng, nghĩa là, C₆₋₂₀ aryl; 6 đến 15 nguyên tử cacbon vòng, nghĩa là, C₆₋₁₅ aryl, và 6 đến 10 nguyên tử cacbon vòng, nghĩa là, C₆₋₁₀ aryl. Ví dụ về các gốc aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phenyl, naphtyl, fluorenyl, azulenyl, anthryl, phenanthryl, và pyrenyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “arylen” chỉ gốc hóa trị hai của hợp chất thơm trong đó nguyên tử vòng chỉ là nguyên tử cacbon. Arylen tùy ý được thế và có thể là vòng đơn hoặc đa vòng, ví dụ, hai vòng hoặc ba vòng. Ví dụ về các gốc aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở các gốc có 6 đến 20 nguyên tử cacbon vòng, nghĩa là, C₆₋₂₀ arylen; 6 đến 15 nguyên tử cacbon vòng, nghĩa là, C₆₋₁₅ arylen, và 6 đến 10 nguyên tử cacbon vòng, nghĩa là, C₆₋₁₀ arylen.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “alkaryl” chỉ aryl được thế bằng ít nhất một alkyl. Alkaryl tùy ý được thế.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “heteroalkyl” chỉ alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thay bằng nguyên tử khác loại. Như được sử dụng trong bản mô tả, “heteroalkenyl” chỉ alkenyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thay bằng nguyên tử khác loại. Như được sử dụng trong bản mô tả, “heteroalkynyl” chỉ alkenyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thay bằng nguyên tử khác loại nguyên tử khác loại. Nguyên tử khác loại thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nguyên tử nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Heteroalkyl tùy ý được thế.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “heteroaryl” chỉ gốc hóa trị một là gốc của hợp chất thơm trong đó nguyên tử vòng chứa nguyên tử cacbon và ít nhất một nguyên tử oxy, lưu huỳnh, nitơ, hoặc phospho. Ví dụ về các gốc heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở các gốc có từ 5 đến 20 nguyên tử vòng; 5 đến 15 nguyên tử vòng; và 5 đến 10 nguyên tử vòng. Heteroaryl tùy ý được thế.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “heteroarylen” chỉ arylen trong đó một hoặc nhiều nguyên tử vòng cacbon của vòng thơm được thay bằng nguyên tử oxy, lưu huỳnh, nitơ, hoặc phospho. Heteroarylen tùy ý được thế và có thể là vòng đơn hoặc đa vòng, ví dụ, hai vòng hoặc ba vòng.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “tùy ý được thế”, khi dùng để mô tả gốc

nhóm, ví dụ, alkyl tùy ý được thế, nghĩa là gốc này được liên kết tùy ý với một hoặc nhiều phần tử thế. Ví dụ về các phần tử thế này bao gồm, nhưng không giới hạn ở halo, xyano, nitro, haloalkyl, azido, epoxy, heteroaryl tùy ý được thế, heterocycloalkyl

tùy ý được thế, $-\zeta-OR^A$, $-\zeta-SR^A$, $-\zeta-NR^A R^B$, $-\zeta-\overset{\text{O}}{\parallel}-R^A$, $-\zeta-\overset{\text{O}}{\parallel}-OR^A$, $-\zeta-\overset{\text{O}}{\parallel}-NR^A R^B$,
 $-\zeta-NR^C-\overset{\text{O}}{\parallel}-R^A$, $-\zeta-\overset{\text{N}}{\parallel}-NR^A R^B$, $-\zeta-NR^C-\overset{\text{N}}{\parallel}-NR^A R^B$, $-\zeta-S(O)-R^A$, $-\zeta-S(O)_2-R^A$, $\overset{R^A}{\underset{\text{N}}{\text{N}}}$, $\overset{\text{O}}{\underset{\text{N}}{\text{N}}}$,

hoặc $\overset{\text{S}}{\underset{\text{N}}{\text{N}}}$, trong đó R^A , R^B , và R^C , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là nguyên tử hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroaryl, hoặc heterocycloalkyl, hoặc R^A và R^B , cùng với nguyên tử chúng liên kết với, tạo thành vòng cacbon no hoặc không no, trong đó vòng này tùy ý được thế và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử vòng tùy ý được thay bằng nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, R^A , R^B , và R^C không phải là nguyên tử hydro.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “chất liên kết” chỉ phân tử bất kỳ có khả năng liên kết đặc hiệu với đối tác liên kết xác định.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “thành phần liên kết” chỉ gốc hóa trị hai liên kết cộng hóa trị chất liên kết với hợp chất maytansinoid và dẫn xuất được nêu trong bản mô tả.

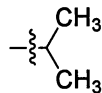
Như được sử dụng trong bản mô tả, “điều kiện tổng hợp amit” chỉ điều kiện phản ứng thích hợp để tạo thành amit, ví dụ, bằng phản ứng của axit carboxylic, axit carboxylic hoạt hóa, hoặc axyl halogenua với amin. Theo một số ví dụ, điều kiện tổng hợp amit là điều kiện phản ứng thích hợp để tạo thành liên kết amit giữa axit carboxylic và amin. Theo một vài trong số các ví dụ này, axit carboxylic trước tiên được chuyển hóa thành axit carboxylic hoạt hóa trước khi axit carboxylic hoạt hóa phản ứng với amin để tạo thành amit. Điều kiện thích hợp để tạo thành amit bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sử dụng các chất phản ứng để thực hiện phản ứng giữa axit carboxylic và amin, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dicyclohexylcarbodiimide (DCC), diisopropylcarbodiimide (DIC), (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat (BOP), (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat (PyBOP), (7-azabenzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat (PyAOP), bromotripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat (PyBrOP), O-(benzotriazol-1-yl)-

N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HBTU), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetraflororat (TBTU), 1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (HATU), 2-Etoxy-1-etoxycacbonyl-1,2-dihydroquinolin (EEDQ), 1-Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit (EDC), 2-clo-1,3-dimetylimidazolidini hexaflophosphat (CIP), 2-clo-4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin (CDMT), và cacbonyldiimidazol (CDI). Trong một số ví dụ, axit carboxylic trước tiên được chuyển hóa thành este carboxylic hoạt hóa trước khi phản ứng với amin để tạo thành liên kết amit. Theo phương án nhất định, axit carboxylic được cho phản ứng với chất phản ứng. Chất phản ứng hoạt hóa axit carboxylic bằng cách lấy đi proton ở axit carboxylic và sau đó tạo thành phức hợp sản phẩm với axit carboxylic đã khử proton do sự tấn công ái nhân bởi axit carboxylic đã khử proton lên chất phản ứng được proton hóa. Đối với axit carboxylic nhất định, este đã hoạt hóa này sau đó dễ bị tấn công ái nhân hơn bởi amin so với axit carboxylic là trước khi nó được chuyển hóa thành este hoạt hóa. Điều này dẫn đến sự tạo thành liên kết amit. Như vậy, axit carboxylic được mô tả là đã được hoạt hóa. Chất phản ứng ví dụ bao gồm DCC và DIC.

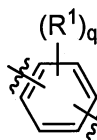
Như được sử dụng trong bản mô tả, “lượng có hiệu quả điều trị” chỉ lượng (của hợp chất) đủ để đem lại lợi ích điều trị cho bệnh nhân trong việc điều trị hoặc kiểm soát bệnh hoặc rối loạn, hoặc trì hoãn hoặc giảm thiểu một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh hoặc rối loạn.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “axit Lewis” chỉ phân tử hoặc ion chấp nhận cặp một electron. Axit Lewis được sử dụng trong phương pháp được nêu trong bản mô tả là các axit khác ngoài các proton. Axit lewis bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit phi kim loại, axit kim loại, axit Lewis cứng, và axit Lewis mềm. Axit Lewis bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit Lewis của nhôm, bo, sắt, thiếc, titan, magie, đồng, antimon, phospho, bạc, ytebi, scandi, niken, và kẽm. Axit Lewis được lấy ví dụ minh họa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, AlBr_3 , AlCl_3 , BCl_3 , bo triclo methyl sulfua, BF_3 , bo triflorua metyl etherat, bo triflorua metyl sulfua, bo triflorua tetrahydrofuran, dixyclohexylbo triflometansulfonat, sắt (III) bromua, sắt (III) clorua, thiếc (IV) clorua, titan (IV) clorua, titani (IV) isopropoxit, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, CuCl_2 , CuBr_2 , kẽm clorua, alkylnhôm halogenua ($\text{R}_n\text{AlX}_{3-n}$, trong đó R là hydrocarbyl), $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, ZnCl_2 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, MgBr_2 , NiCl_2 , $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, $\text{Ni}(\text{OTf})_2$, và $\text{Mg}(\text{OTf})_2$.

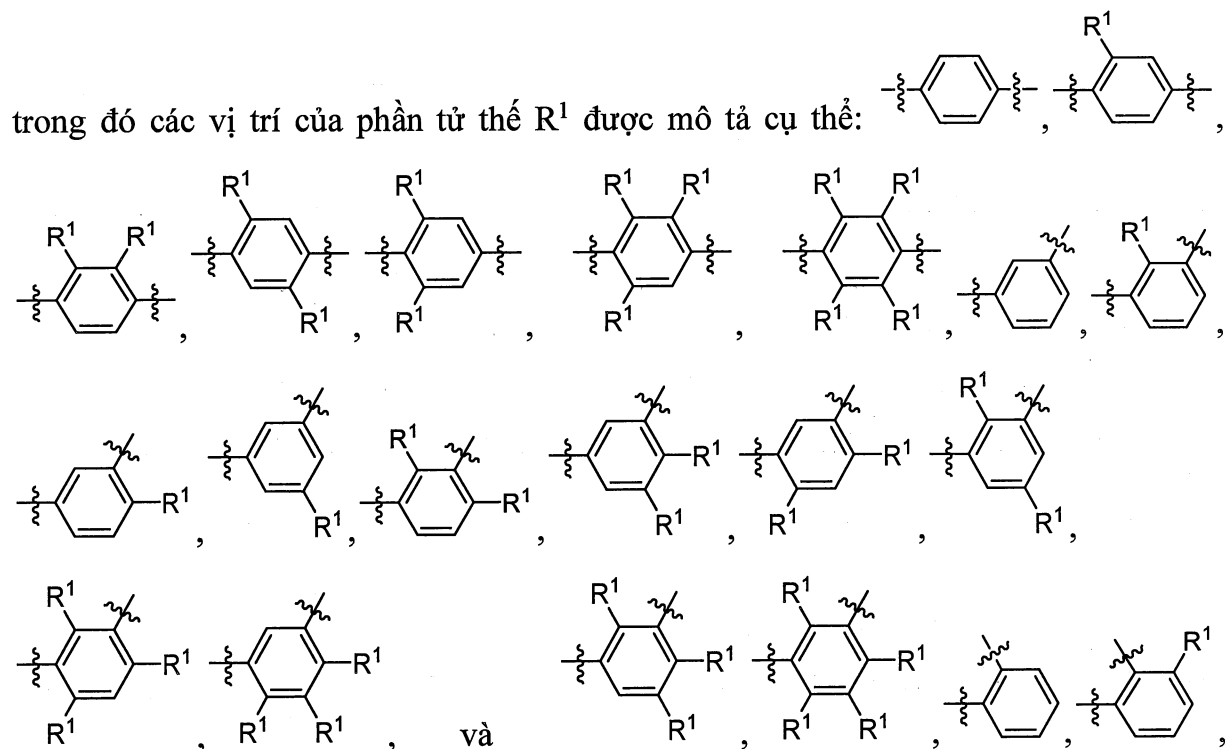
Các nhóm, các gốc, phần tử thể, và nguyên tử nhất định được mô tả bằng đường lượn sóng mà phân cắt liên kết hoặc các liên kết để chỉ nguyên tử qua đó các nhóm, các gốc, phần tử thể, nguyên tử này được liên kết. Ví dụ, nhóm phenyl được thể bằng nhóm propyl được mô tả là:



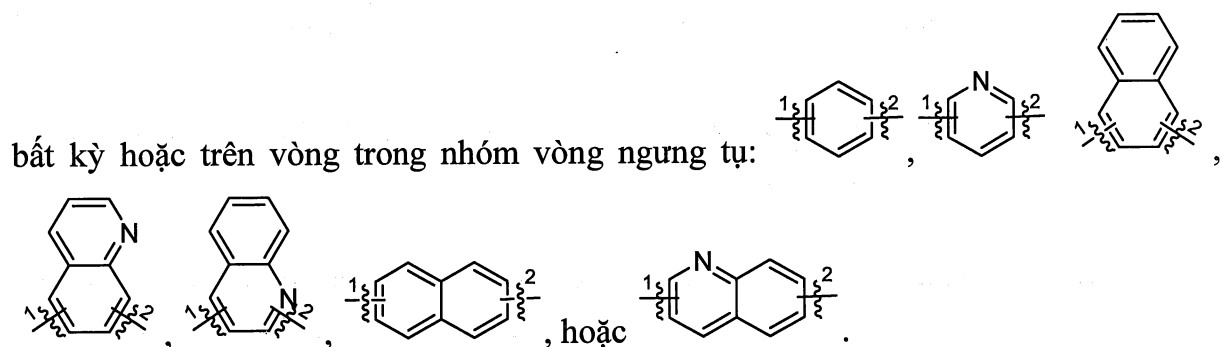
có cấu trúc sau: . Như được sử dụng trong bản mô tả, các minh họa thể hiện phần tử thể liên kết với nhóm vòng (ví dụ, vòng thơm, thơm khác loại, ngưng tụ, và xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl no hoặc không no) thông qua liên kết giữa nguyên tử vòng nghĩa là chỉ, trừ khi được quy định khác, nhóm vòng có thể được thể bằng phần tử thể ở vị trí vòng bất kỳ trong nhóm vòng hoặc trên vòng bất kỳ trong nhóm vòng ngưng tụ, theo kỹ thuật nêu trong bản mô tả hoặc được biết đến trong lĩnh



vực của sáng chế. Ví dụ, nhóm, , trong đó chỉ số dưới q là số nguyên từ 0 đến 4 và trong đó các vị trí của phần tử thể R^1 được mô tả chung, bao gồm các nhóm sau



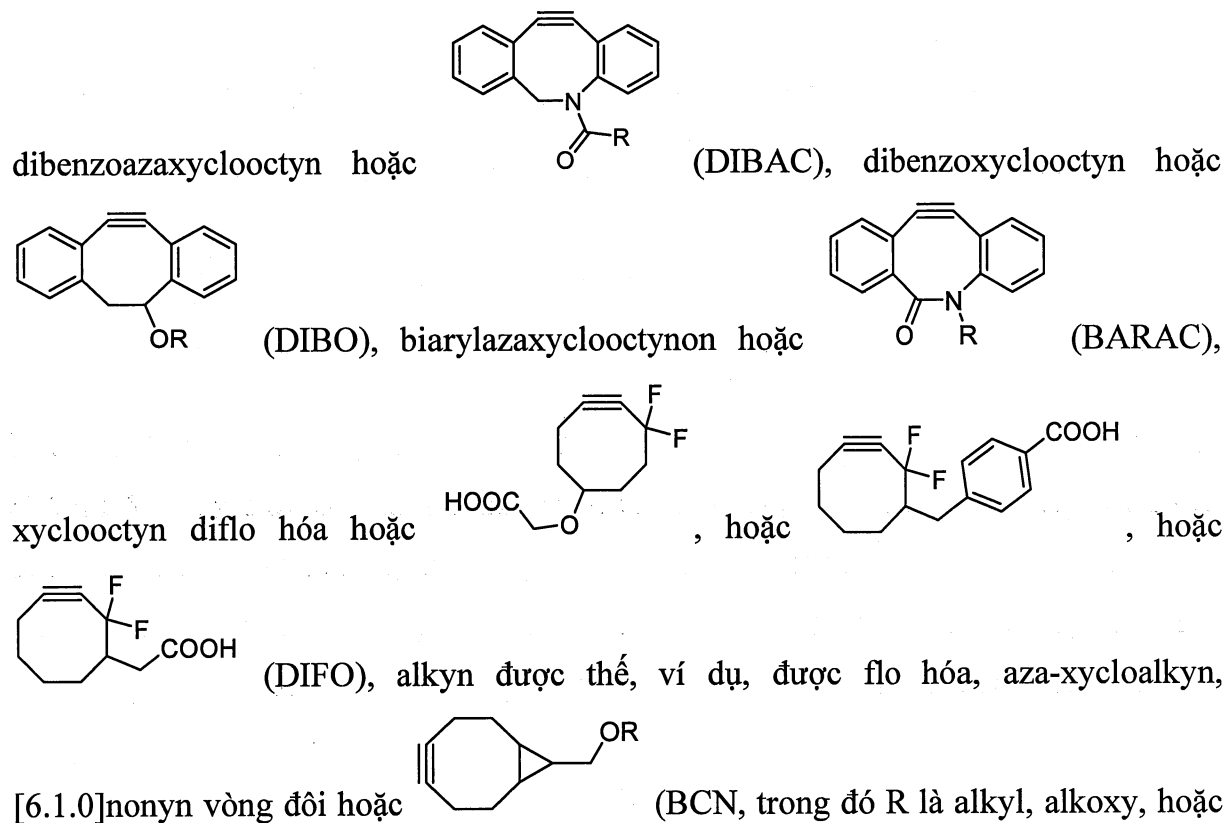
một trong số các phần tử thể này khác ngoài R^1 . Các minh họa tiêu biểu không hạn chế sau đây chỉ ra rằng nhóm vòng có thể được thể bằng phần tử thể chỉ định ở vị trí vòng

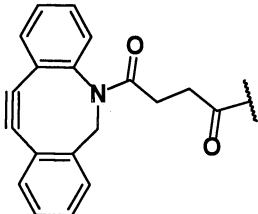


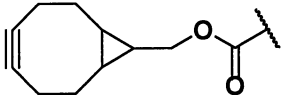
Khi nhóm được nêu trong bản mô tả tùy ý được thể, phần tử thể liên kết với nhóm không được thể trừ khi được chỉ định khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả, cụm từ “thành phần liên kết có tính phản ứng” hoặc từ viết tắt “RL” chỉ nhóm hóa trị một bao gồm nhóm phản ứng và nhóm đệm, được mô tả, ví dụ là $RG-SP-\text{X}$, trong đó RG là nhóm phản ứng và SP là nhóm đệm. Như được nêu trong bản mô tả, thành phần liên kết có tính phản ứng có thể bao gồm nhiều hơn một nhóm phản ứng và nhiều hơn một nhóm đệm. Nhóm đệm là gốc hóa trị hai bất kỳ nối nhóm phản ứng với nhóm khác, như tải có ích. Thành phần liên kết có tính phản ứng (RL), cùng với các tải có ích mà chúng liên kết, tạo ra các hợp chất trung gian (“thành phần liên kết-tải có ích”) hữu ích để làm chất tiền thân tổng hợp để điều chế thể liên hợp kháng thể được nêu trong bản mô tả. Thành phần liên kết có tính phản ứng chứa nhóm phản ứng (“RG”), là nhóm chức hoặc gốc có khả năng phản ứng với phần có tính phản ứng của nhóm khác, ví dụ, kháng thể, kháng thể biến đổi, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, hoặc nhóm tăng cường. Gốc thu được từ phản ứng của nhóm phản ứng với kháng thể, kháng thể biến đổi, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, cùng với nhóm liên kết, bao gồm phần “thành phần liên kết chất liên kết” (“BL”) của thể liên hợp, được nêu trong bản mô tả. Theo phương án nhất định, “nhóm phản ứng” là nhóm chức hoặc gốc (ví dụ, maleimide hoặc *N*-hydroxysuccinimide (NHS) ester) phản ứng với gốc cysteine hoặc lysine của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó. Theo phương án nhất định, “nhóm phản ứng” là nhóm chức hoặc gốc có khả năng tham gia phản ứng hóa học click (xem, ví dụ, hóa học click, Huisgen *Proc. Chem. Soc.* **1961**, Wang *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2003**, và Agard *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2004**). Theo một số phương án về phản ứng hóa học click, nhóm phản ứng là alkyn có khả năng tham gia phản ứng cộng 1,3-xyclo với azit.

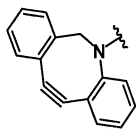
Nhóm phản ứng thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkyn kéo căng, ví dụ, nhóm thích hợp cho phản ứng cộng hợp xyclo hóa alkyn-azit được thúc đẩy bằng sức căng (SPAAC), xycloalkyn, ví dụ, xyclooctyn, alkyn benzannul hóa, và alkyn có khả năng tham gia phản ứng cộng hợp 1,3-xyclo hóa với alkyn khi không có mặt chất xúc tác đồng. Các alkyn thích hợp còn bao gồm, nhưng không giới hạn ở,



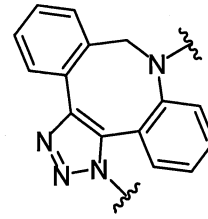
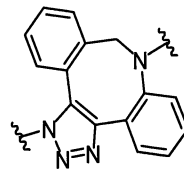
acyl), và dẫn xuất của nó. Các alkyn đặc biệt hữu ích bao gồm  và

 . Thành phần liên kết-trọng tải bao gồm các nhóm phản ứng này là hữu ích để liên hợp kháng thể được tạo chức bằng nhóm azido. Kháng thể được tạo chức này bao gồm kháng thể được tạo chức với nhóm azido-polyetylen glycol. Theo phương án nhất định, kháng thể được tạo chức này thu được bằng việc xử lý kháng thể có ít nhất một gốc glutamin, ví dụ, chuỗi nặng Gln195, bằng hợp chất mang nhóm azit, khi có mặt enzym transglutaminaza.

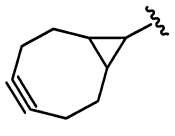
Theo một số ví dụ, nhóm phản ứng là alkyn, ví dụ,



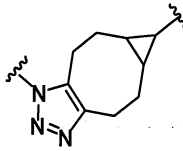
, có thể phản ứng qua phản ứng hóa học click với azit, ví dụ, $\text{N}=\text{N}=\text{N}$, để



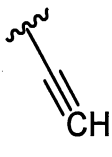
tạo thành sản phẩm hóa học click, ví dụ, hoặc . Theo một số ví dụ, nhóm phản ứng với azit trên kháng thể biến đổi hoặc mảnh liên kết kháng

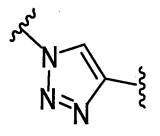
nguyên của nó. Theo một số ví dụ, nhóm phản ứng là alkyn, ví dụ, , có thể

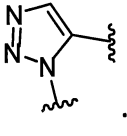
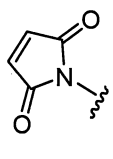
phản ứng qua phản ứng qua phản ứng hóa học click với azit, ví dụ, $\text{N}=\text{N}=\text{N}$ để tạo

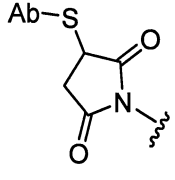


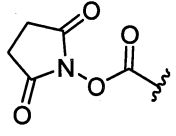
thành sản phẩm hóa học click, ví dụ, . Theo một số ví dụ, nhóm phản

ứng là alkyn, ví dụ, , có thể phản ứng qua phản ứng qua phản ứng hóa học

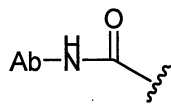
click với azit, ví dụ, $\text{N}=\text{N}=\text{N}$, để tạo thành sản phẩm hóa học click, ví dụ, 

hoặc . Theo một số ví dụ, nhóm phản ứng là nhóm chức, ví dụ, , phản ứng với gốc xystein trên kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, để tạo

thành liên kết với nó, ví dụ, , trong đó Ab chỉ kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó và S chỉ nguyên tử S trên gốc xystein qua đó nhóm chức liên

kết với Ab. Theo một số ví dụ, nhóm phản ứng là nhóm chức, ví dụ, , phản ứng với gốc lysin trên kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, để tạo

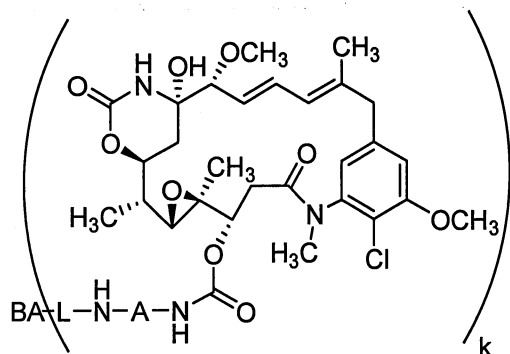
thành liên kết với nó, ví dụ,



thành liên kết với nó, ví dụ, , trong đó Ab chỉ kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó và NH chỉ nguyên tử NH trên gốc mạch bên lysin qua đó nhóm chức liên kết với Ab.

B. THẺ LIÊN HỢP

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối được dung của nó,

trong đó:

A là arylen hoặc heteroarylen;

L là thành phần liên kết;

BA là chất liên kết; và

k là số nguyên từ 1 đến 30.

1. Gốc “A”

Theo một số phương án, A là arylen. Theo một số phương án, A là heteroarylen. Theo một số phương án, arylen hoặc heteroarylen được thế bằng một hoặc nhiều nhóm lấy electron và/hoặc một hoặc nhiều nhóm cho electron.

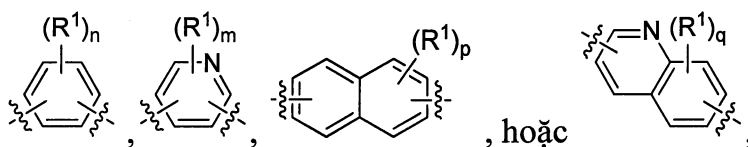
Theo một số phương án, A là gốc hóa trị hai của benzen, pyridin, naphtalen, hoặc quinolon, tùy ý được thế.

Theo một số phương án, A là gốc hóa trị hai của benzen tùy ý được thế bằng thành phần được chọn từ nhóm gồm amino, amido, alkyl, halo, haloalkyl, alkoxy, và haloalkoxy.

Theo một số phương án, A là gốc hóa trị hai của benzen tùy ý được thể bằng

thành phần được chọn từ nhóm gồm alkyl, alkoxy, haloalkyl, và halo. Theo một số phương án, A là gốc hóa trị hai của benzen tùy ý được thế bằng thành phần được chọn từ nhóm gồm metyl, metoxy, triflometyl, flo, clo, và brom. Theo một số phương án, A là gốc hóa trị hai của benzen tùy ý được thế bằng thành phần được chọn từ nhóm gồm halo, haloalkyl, haloalkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroalkyl, heteroxycloalkyl, xyano, nitro, amino, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, hoặc azido, trong đó R^A là alkyl.

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo, haloalkyl, haloalkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroalkyl,

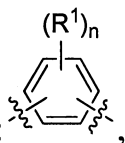
heteroxycloalkyl, xyano, nitro, amino, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, hoặc azido, trong đó R^A là alkyl;

n là số nguyên từ 0 đến 4;

m là số nguyên từ 0 đến 3;

p là số nguyên từ 0 đến 6; và

q là số nguyên từ 0 đến 5.



Theo một số phương án, A là:

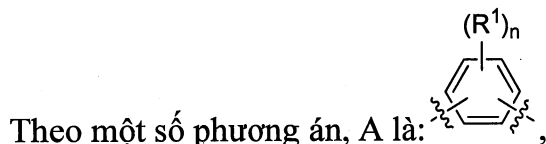
trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo, haloalkyl, haloalkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroalkyl,

heteroxycloalkyl, xyano, nitro, amino, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, hoặc azido, trong đó R^A là alkyl; và

n là số nguyên từ 0 đến 4. Theo một số phương án, n là 0, 1, 2, hoặc 3. Theo một số phương án, n là 0, 1, hoặc 2. Theo một số phương án, n là 0 hoặc 1. Theo một

số phương án, n là 1.

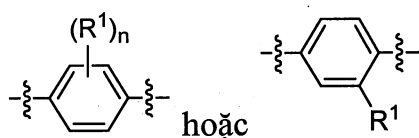


trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, và heteroxycloalkyl; và

n là số nguyên từ 0 đến 4. Theo một số phương án, n là 0, 1, 2, hoặc 3. Theo một số phương án, n là 0, 1, hoặc 2. Theo một số phương án, n là 0 hoặc 1. Theo một số phương án, n là 1.

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo, haloalkyl, haloalkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroalkyl,

heteroxycloalkyl, xyano, nitro, amino, $-\xi-OR^A$, $-\xi-SO_2R^A$, $-\xi-\overset{O}{\parallel}-R^A$, hoặc azido, trong đó R^A là alkyl;

n là số nguyên từ 0 đến 4;

m là số nguyên từ 0 đến 3;

p là số nguyên từ 0 đến 6; và

q là số nguyên từ 0 đến 5.

Theo một số phương án, R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo, haloalkyl, haloalkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroaryl,

heteroalkyl, heteroxycloalkyl, xyano, nitro, amino, $-\xi-OR^A$, $-\xi-SO_2R^A$, $-\xi-\overset{O}{\parallel}-R^A$, hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl;

Theo một số phương án, R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, và heteroxycloalkyl.

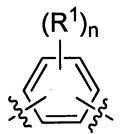
Theo một số phương án, R^1 là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkoxy. Theo một số phương

án, R^1 là C_1 alkyl. Theo một số phương án, R^1 là C_1 alkoxy. Theo một số phương án, R^1 là halo. Theo một số phương án, R^1 là haloalkyl. Theo một số phương án, R^1 là heteroxycloalkyl. Theo một vài trong số các phương án này, R^1 là metyl, etyl, metoxy, hoặc etoxy. Theo một vài trong số các phương án này, R^1 là metyl. Theo một vài trong số các phương án này, R^1 là metoxy. Theo một vài trong số các phương án này, R^1 là triflometyl. Theo một số phương án, R^1 là flo, clo, hoặc brom. Theo một số phương án, R^1 là flo. Theo một số phương án, R^1 là clo. Theo một số phương án, R^1 là brom. Theo một vài trong số các phương án này, R^1 là pyrrolidiny. Theo một vài trong số các phương án này, R^1 là morpholinyl.

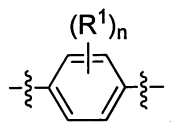
Theo một số phương án, R^1 độc lập là alkyl hoặc halo. Theo một số phương án, R^1 độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hoặc halo. Theo một số phương án, R^1 độc lập là halo. Theo một số phương án, R^1 độc lập là flo, clo, brom, iodo, hoặc triflometyl. Theo một số phương án, n, m, p , hoặc q là 0, 1 hoặc 2. Theo một số phương án, n, m, p , hoặc q là 0 hoặc 1. Theo một số phương án, n, m, p , hoặc q là 0.

Theo một số phương án, R^1 độc lập là alkyl, alkoxy, hoặc halo. Theo một số phương án, R^1 độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, hoặc halo. Theo một số phương án, R^1 độc lập là halo. Theo một số phương án, R^1 độc lập là flo, clo, brom, iodo, hoặc triflometyl. Theo một số phương án, R^1 là C_1 alkoxy. Theo một số phương án, R^1 là halo. Theo một vài trong số các phương án này, R^1 là metyl. Theo một vài trong số các phương án này, R^1 là metoxy. Theo một vài trong số các phương án này, R^1 là triflometyl. Theo một số phương án, R^1 là flo, clo, hoặc brom. Theo một số phương án, R^1 là flo. Theo một số phương án, R^1 là clo. Theo một số phương án, R^1 là brom. Theo một số phương án, n, m, p , hoặc q là 0, 1 hoặc 2. Theo một số phương án, n, m, p , hoặc q là 0 hoặc 1. Theo một số phương án, n, m, p , hoặc q là 0.

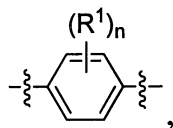
Theo một số phương án, A là:



Theo một số phương án, A là:

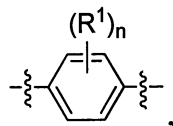


Theo một số phương án, A là:



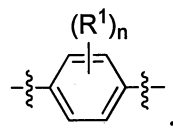
trong đó n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4.

Theo một số phương án, A là:



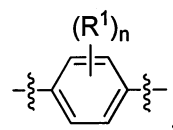
trong đó n là 0, 1, hoặc 2. Theo một số ví dụ, n là 0 hoặc 1; và R¹ là alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, hoặc haloalkoxy. Theo một số ví dụ, R¹ là alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl. Theo một số phương án, R¹, độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo, haloalkyl, haloalkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroalkyl, heteroxycloalkyl, xyano, nitro, amino, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, hoặc azido, trong đó R^A là alkyl.

Theo một số phương án, A là:

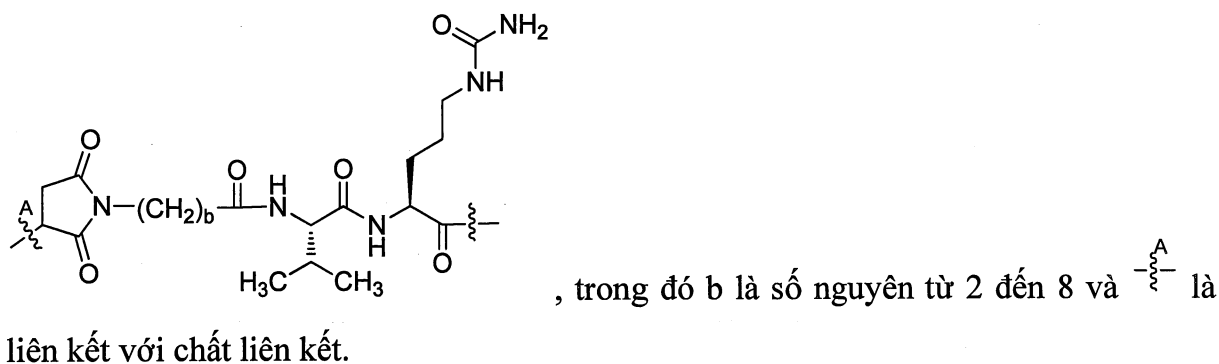


trong đó n là 0, 1, hoặc 2. Theo một số ví dụ, n là 0 hoặc 1; và R¹ là C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, halo, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy. Theo một số ví dụ, R¹ là heteroxycloalkyl. Theo một số phương án, R¹ là metyl, metoxy, triflometyl, flo, clo, hoặc bromo. Theo một số phương án, R¹ là metyl. Theo một số phương án, R¹ là metoxy. Theo một số phương án, R¹ là triflometyl. Theo một số phương án, R¹ là flo. Theo một số phương án, R¹ là brom. Theo một số phương án, R¹ là clo. Theo một số ví dụ, R¹ là pyrrolidinyl. Theo một số ví dụ, R¹ là morpholinyl.

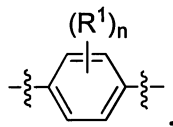
Theo một số phương án, A là:



trong đó n là 0, 1, hoặc 2. Theo một số ví dụ, n là 0 hoặc 1; R¹ là C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, halo, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy, hoặc heteroxycloalkyl; và L là

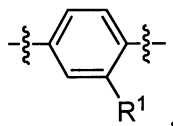


Theo một số phương án, A là:



trong đó n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4.

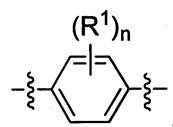
Theo một số phương án, A là:



trong đó R^1 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, hoặc heteroxycloalkyl. Theo một vài trong số các phương án này, R^1 là metoxy hoặc metyl. Theo một số phương án cụ thể, R^1 là metoxy. Theo một số phương án, R^1 là metyl. Theo một số phương án, R^1 là metyl, metoxy, triflometyl, flo, clo, hoặc brom. Theo một số phương án, R^1 là metyl. Theo một số phương án, R^1 là metoxy. Theo một số phương án, R^1 là triflometyl. Theo một số phương án, R^1 là flo. Theo một số phương án, R^1 là brom. Theo một số phương án, R^1 là clo. Theo một số ví dụ, R^1 là pyrrolidinyl. Theo một số ví dụ, R^1 là morpholinyl. Theo một số ví dụ, R^1 là alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl. Theo một số phương án, R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo, haloalkyl, haloalkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroalkyl, heteroxycloalkyl, xyano, nitro, amino,

$\text{---}\text{OR}^A$, $\text{---}\text{SO}_2\text{R}^A$, $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{R}^A$, hoặc azido, trong đó R^A là alkyl.

Theo một số phương án, A là:

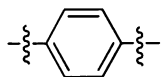


trong đó:

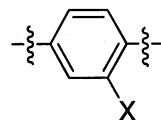
R^1 là halo, metyl, metoxy, hoặc triflometyl; và

n là 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, A là:



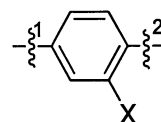
Theo một số phương án, A là:



trong đó:

X là nguyên tử hydro, halo, metyl, metoxy, hoặc triflometyl.

Theo một số phương án, A là:

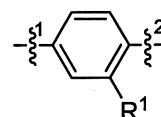


trong đó:

X là nguyên tử hydro, halo, metyl, metoxy, hoặc triflometyl;

$\text{---}\overset{1}{\underset{2}{\text{---}}}$ là liên kết với nguyên tử nitơ của amino-este liên kết trực tiếp với phân tử dược chất; và $\text{---}\overset{2}{\underset{2}{\text{---}}}$ là liên kết với nguyên tử nitơ liên kết với thành phần liên kết.

Theo một số phương án, A là:

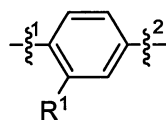


trong đó:

R^1 là, độc lập ở mỗi lần xuất hiện, nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, aryl, heteroalkyl, heterocycloalkyl, halo, haloalkyl, hoặc haloalkoxy;

$\text{---}\overset{1}{\underset{2}{\text{---}}}$ và $\text{---}\overset{2}{\underset{2}{\text{---}}}$ như được định nghĩa ở trên. Theo một số phương án, R^1 là 1-metyletyl-thiol, phenyl, 2-flophenyl, pyridinyl, 4-pyridinyl, pyrrolidinyl, hoặc 1-pyrrolidinyl. Theo một số phương án, R^1 là triflometyl. Theo một số phương án, R^1 là metyl. Theo một số phương án, R^1 là metoxy. Theo một số phương án, R^1 là flo. Theo một số phương án, R^1 là clo. Theo một số phương án, R^1 là brom. Theo một số phương án, R^1 là hydro.

Theo một số phương án, A là:

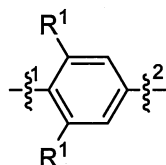


trong đó:

R^1 là, độc lập ở mỗi lần xuất hiện, nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, aryl, heteroalkyl, heteroxycloalkyl, halo, haloalkyl, haloalkoxy;

$-\xi^1-$ và $-\xi^2-$ như được định nghĩa ở trên. Theo một số phương án, R^1 là 1-metyletyl-thiol, phenyl, 2-flophenyl, pyridinyl, 4-pyridinyl, pyrrolidinyl, hoặc 1-pyrrolidinyl. Theo một số phương án, R^1 là triflometyl. Theo một số phương án, R^1 là metyl. Theo một số phương án, R^1 là metoxy. Theo một số phương án, R^1 là flo. Theo một số phương án, R^1 là clo. Theo một số phương án, R^1 là brom. Theo một số phương án, R^1 là hydro.

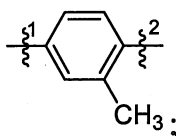
Theo một số phương án, A là:



trong đó:

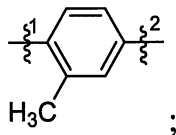
R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, aryl, heteroalkyl, heteroxycloalkyl, halo, haloalkyl, hoặc haloalkoxy; $-\xi^1-$ và $-\xi^2-$ như được định nghĩa ở trên. Theo một số phương án, R^1 là, độc lập ở mỗi lần xuất hiện, nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, aryl, heteroalkyl, heteroxycloalkyl, halo, haloalkyl, hoặc haloalkoxy. Theo một số phương án, R^1 là alkyl hoặc alkoxy. Theo một số phương án cụ thể, R^1 là propylamino, diflo-metoxy, phenyl, 2-flophenyl. Theo một số phương án, R^1 là triflometyl. Theo một số phương án, R^1 là metoxy. Theo một số phương án, R^1 là metyl. Theo một số phương án, R^1 là flo. Theo một số phương án, R^1 là clo. Theo một số phương án, R^1 là brom. Theo một số phương án, R^1 là hydro. Theo một số ví dụ, R^1 là pyrrolidinyl. Theo một số ví dụ, R^1 là morpholinyl.

Theo một số phương án, A là:



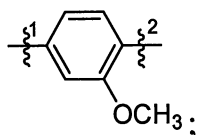
$-\xi^1-$ và $-\xi^2-$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



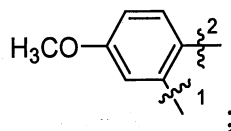
$-\xi^1-$ và $-\xi^2-$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



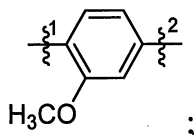
$-\xi^1-$ và $-\xi^2-$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



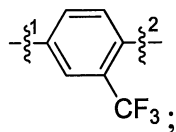
$-\xi^1-$ và $-\xi^2-$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



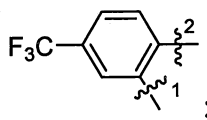
$-\xi^1-$ và $-\xi^2-$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



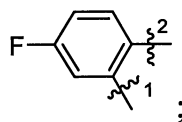
$-\xi^1-$ và $-\xi^2-$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



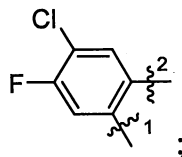
$-\xi^1-$ và $-\xi^2-$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



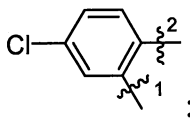
$\text{---}\xi^1\text{---}$ và $\text{---}\xi^2\text{---}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



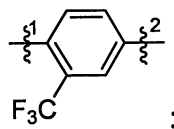
$\text{---}\xi^1\text{---}$ và $\text{---}\xi^2\text{---}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



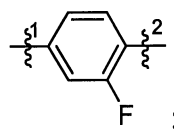
$\text{---}\xi^1\text{---}$ và $\text{---}\xi^2\text{---}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



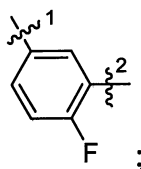
$\text{---}\xi^1\text{---}$ và $\text{---}\xi^2\text{---}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



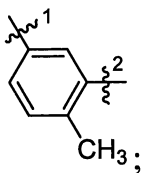
$\text{---}\xi^1\text{---}$ và $\text{---}\xi^2\text{---}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



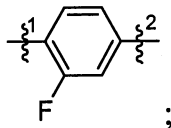
$\text{---}\xi^1\text{---}$ và $\text{---}\xi^2\text{---}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



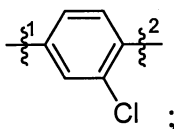
$\text{---}\xi^1\text{---}$ và $\text{---}\xi^2\text{---}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



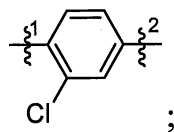
$\text{---}\xi^1\text{---}$ và $\text{---}\xi^2\text{---}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



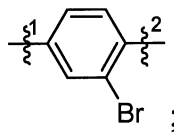
$\text{---}\xi^1\text{---}$ và $\text{---}\xi^2\text{---}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



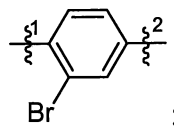
$\text{---}\xi^1\text{---}$ và $\text{---}\xi^2\text{---}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



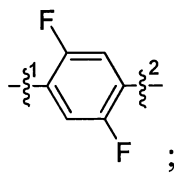
$\text{---}\xi^1\text{---}$ và $\text{---}\xi^2\text{---}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



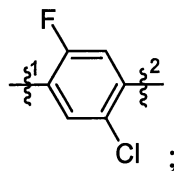
$\text{---}\xi^1\text{---}$ và $\text{---}\xi^2\text{---}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



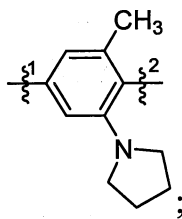
ξ^1 và ξ^2 như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



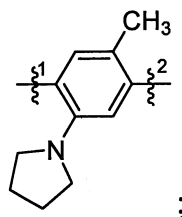
ξ^1 và ξ^2 như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



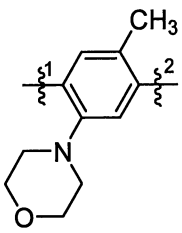
ξ^1 và ξ^2 như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



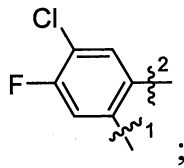
ξ^1 và ξ^2 như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



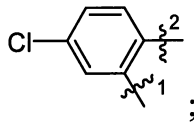
ξ^1 và ξ^2 như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



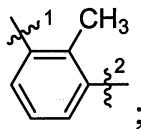
$\text{---}\overset{1}{\underset{2}{\text{C}}}\text{---}$ và $\text{---}\overset{2}{\underset{1}{\text{C}}}\text{---}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



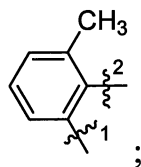
$\text{---}\overset{1}{\underset{2}{\text{C}}}\text{---}$ và $\text{---}\overset{2}{\underset{1}{\text{C}}}\text{---}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



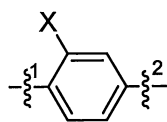
$\text{---}\overset{1}{\underset{2}{\text{C}}}\text{---}$ và $\text{---}\overset{2}{\underset{1}{\text{C}}}\text{---}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:

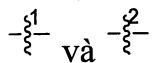


$\text{---}\overset{1}{\underset{2}{\text{C}}}\text{---}$ và $\text{---}\overset{2}{\underset{1}{\text{C}}}\text{---}$ như được định nghĩa ở trên.

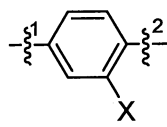
Theo một số phương án, A là:



, trong đó X là F, Cl, Br, CN, metoxy, metyl, triflometyl, dimetylamino hoặc xyclopropyl;



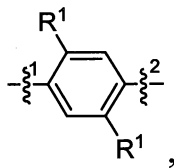
, như được định nghĩa ở trên. Theo một số phương án, A là:



, trong đó X là F, Cl, Br, CN, metoxy, metyl, triflometyl, dimetylamino, 1-metyl-etyl-thio hoặc xyclopropyl;

$-\overset{1}{\underset{\text{z}}{\text{z}}}-$ và $-\overset{2}{\underset{\text{z}}{\text{z}}}-$ như được định nghĩa ở trên .

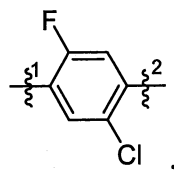
Theo một số phương án, A là:



trong đó mỗi R^1 độc lập, ở mỗi lần xuất hiện, là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, hoặc haloalkoxy;

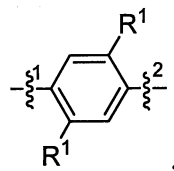
$-\overset{1}{\underset{\text{z}}{\text{z}}}-$ và $-\overset{2}{\underset{\text{z}}{\text{z}}}-$ như được định nghĩa ở trên. Theo một số phương án, R^1 là hydro, flo, metyl, triflometyl, hoặc metoxy. Theo một số phương án, R^1 là flo, clo, brom, hoặc iodo.

Theo một số phương án, A là:



trong đó $-\overset{1}{\underset{\text{z}}{\text{z}}}-$ và $-\overset{2}{\underset{\text{z}}{\text{z}}}-$ như được định nghĩa ở trên .

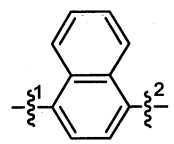
Theo một số phương án, A là:



trong đó mỗi R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo,

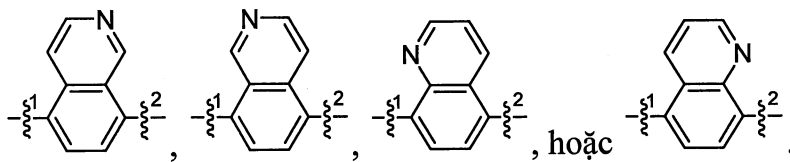
haloalkyl, hoặc haloalkoxy; trong đó $-\overset{1}{\underset{\text{z}}{\text{z}}}-$ và $-\overset{2}{\underset{\text{z}}{\text{z}}}-$ như được định nghĩa ở trên .

Theo một số phương án, A là:

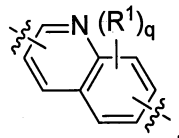


trong đó $-\overset{1}{\underset{\text{z}}{\text{z}}}-$ và $-\overset{2}{\underset{\text{z}}{\text{z}}}-$ như được định nghĩa ở trên .

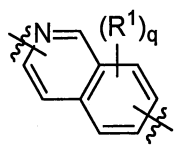
Theo một số phương án, A là:



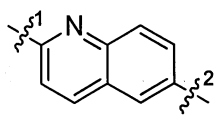
Theo một số phương án, A là:



Theo một số phương án, A là:



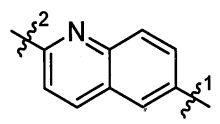
Theo một số phương án, A là:



trong đó:

trong đó $\frac{1}{2}$ và $\frac{2}{2}$ như được định nghĩa ở trên .

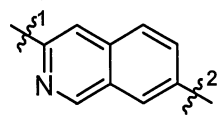
Theo một số phương án, A là:



trong đó:

trong đó $\frac{1}{2}$ và $\frac{2}{2}$ như được định nghĩa ở trên .

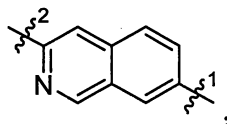
Theo một số phương án, A là:



trong đó:

trong đó $\frac{1}{2}$ và $\frac{2}{2}$ như được định nghĩa ở trên .

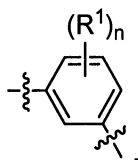
Theo một số phương án, A là:



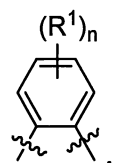
trong đó:

trong đó $\text{---}\frac{1}{2}\text{---}$ và $\text{---}\frac{2}{2}\text{---}$ như được định nghĩa ở trên .

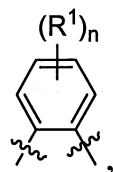
Theo một số phương án, A là:



Theo một số phương án, A là:

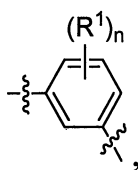


Theo một số phương án, A là:



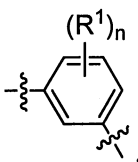
trong đó n là 0, 1 2, hoặc 3.

Theo một số phương án, A là:



trong đó n là 0, 1 2, hoặc 3.

Theo một số phương án, A là:

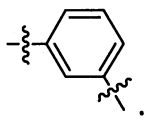


trong đó:

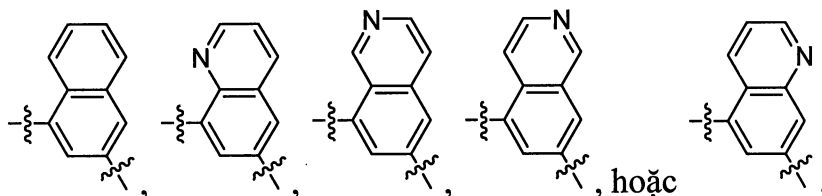
R^1 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} heteroalkyl, hoặc heteroxycloalkyl; và n là 0, 1 2, 3 hoặc 4. Theo một số phương án, R^1 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} heteroalkyl,

hoặc heteroxycloalkyl.

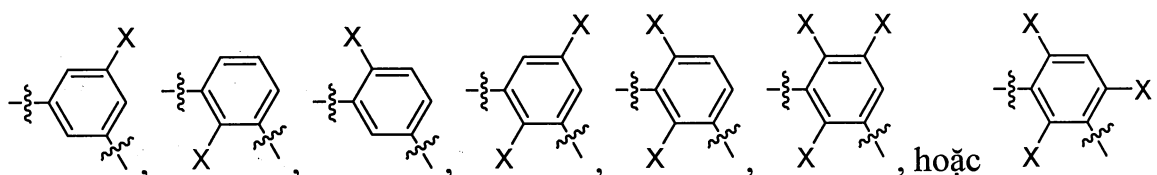
Theo một số phương án, A là:



Theo một số phương án, A là:



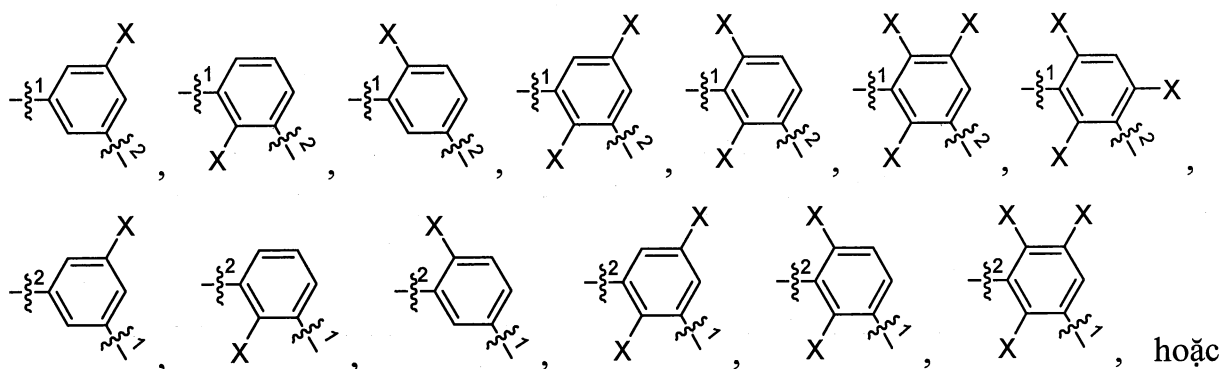
Theo một số phương án, A là:

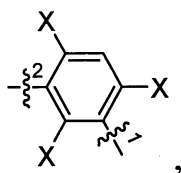


trong đó:

X là, độc lập ở mỗi lần xuất hiện, nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroalkyl, hoặc heteroxycloalkyl. Theo một số phương án, X độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroalkyl, hoặc heteroxycloalkyl. Theo một số phương án, X là flo, clo, brom, iodo, dimethylamino, metylamino, metyl, metoxy, etoxy, hoặc triflometyl. Theo một số phương án, X là metyl. Theo một số phương án, X là metoxy. Theo một số phương án, X là triflometyl. Theo một số phương án, X là flo. Theo một số phương án, X là clo. Theo một số phương án, X là brom. Theo một số phương án, X là morpholinyl. Theo một số phương án, X là pyrrolidinyl.

Theo một số phương án, A là:



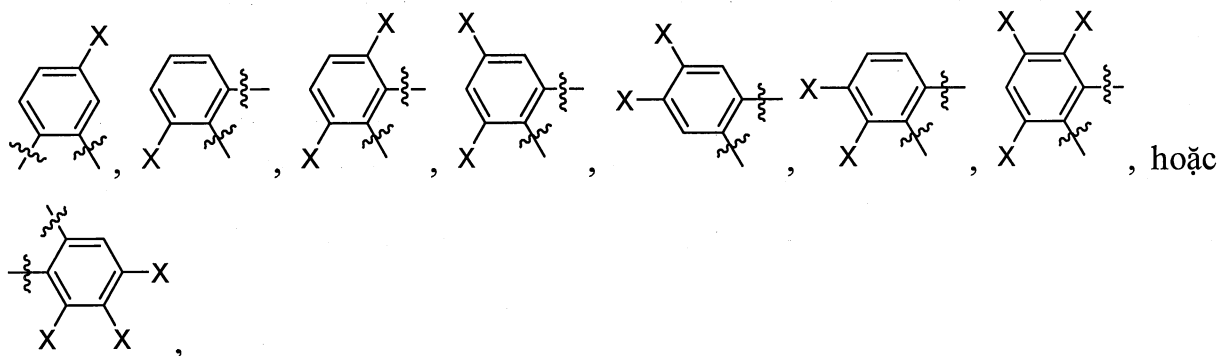


trong đó:

X, độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroalkyl, hoặc heteroxycloalkyl. Theo một số phương án, X độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroalkyl, hoặc heteroxycloalkyl. Theo một số phương án, X, độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là flo, clo, brom, iodo, dimetylamino, metyl, metylamino, metoxy, etoxy, triflometyl metoxy, pyrrolidinyl, hoặc morpholinyl;

trong đó $\text{---}\frac{1}{2}\text{---}$ và $\text{---}\frac{2}{2}\text{---}$ như được định nghĩa ở trên. Theo một số phương án, X là metyl. Theo một số phương án, X là metoxy. Theo một số phương án, X là triflometyl. Theo một số phương án, X là flo. Theo một số phương án, X là clo. Theo một số phương án, X là brom. Theo một số phương án, X là morpholinyl. Theo một số phương án, X là pyrrolidinyl.

Theo một số phương án, A là:

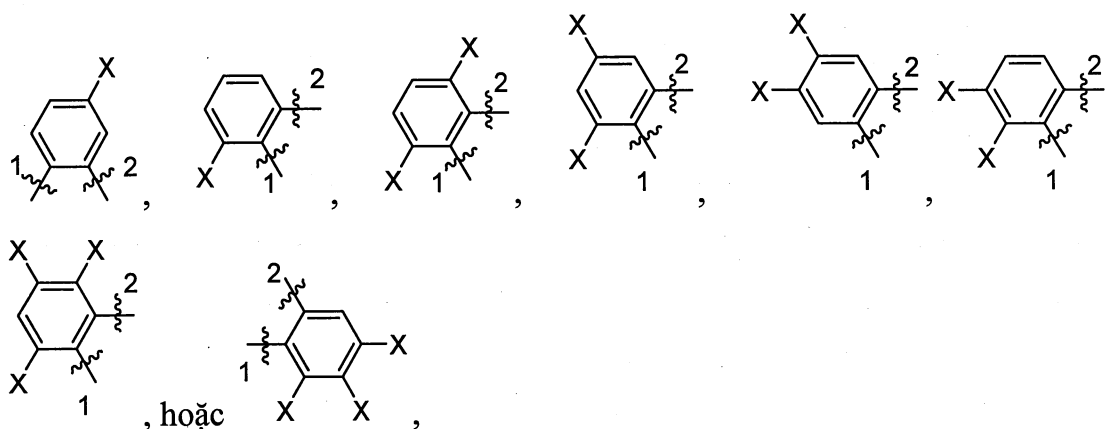


trong đó:

X, độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroalkyl, hoặc heteroxycloalkyl. Theo một số phương án, X độc lập ở mỗi lần xuất hiện là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroalkyl, hoặc heteroxycloalkyl. Theo một số phương án, X là flo, clo, brom, iodo, dimetylamino, metylamino, metyl, metoxy, etoxy, hoặc triflometyl. Theo một số phương án, X là metyl. Theo một số phương án, X là metoxy. Theo một số phương án, X là triflometyl. Theo một số phương án, X là flo. Theo một số phương án,

X là clo. Theo một số phương án, X là brom. Theo một số phương án, X là morpholinyl. Theo một số phương án, X là pyrrolidinyl.

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

X, độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroalkyl, hoặc heteroxycloalkyl. Theo một số phương án, X, độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là flo, clo, brom, iodo, dimethylamino, methyl, methylamino, metoxy, etoxy, triflometyl metoxy, pyrrolidinyl, hoặc morpholinyl;

trong đó $\text{---}\overset{1}{\underset{\text{X}}{\text{C}}}\text{---}$ và $\text{---}\overset{2}{\underset{\text{X}}{\text{C}}}\text{---}$ như được định nghĩa ở trên. Theo một số phương án, X là methyl. Theo một số phương án, X là metoxy. Theo một số phương án, X là triflometyl. Theo một số phương án, X là flo. Theo một số phương án, X là clo. Theo một số phương án, X là brom. Theo một số phương án, X là morpholinyl. Theo một số phương án, X là pyrrolidinyl.

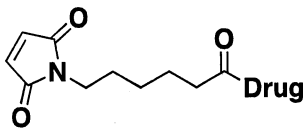
2. Thành phần liên kết

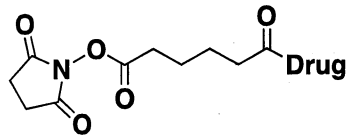
Thành phần liên kết của thể liên hợp được nêu trong bản mô tả là gốc hóa trị hai liên kết cộng hóa trị chất liên kết với hợp chất maytansinoit và dẫn xuất được nêu trong bản mô tả. Thành phần liên kết thích hợp bao gồm thành phần giải phóng ít nhất là phần maytansinoit khi có mặt enzyme hoặc ở khoảng hoặc giá trị pH cụ thể.

Theo một số phương án, thành phần liên kết chứa gốc phân cắt được bằng enzyme. Gốc phân cắt được bằng enzyme lấy ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, liên kết peptit, liên kết este, hydrazon, và liên kết disulfua. Theo một số phương án, thành phần liên kết gồm thành phần liên kết phân cắt được bằng cathepsin.

Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng chứa gốc không

phân cắt được. Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng không

phân cắt được là  hoặc gốc của nó. Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng không phân cắt được là

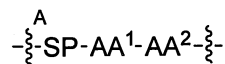
 hoặc gốc của nó.

Thành phần liên kết thích hợp còn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các thành phần liên kết hóa học với hai gốc xystein của chất liên kết đơn, ví dụ, kháng thể. Thành phần liên kết này có thể có vai trò bắt chước liên kết disulfua của kháng thể bị phá vỡ do quá trình liên hợp.

Theo một số phương án, thành phần liên kết chứa một hoặc nhiều axit amin. Axit amin thích hợp bao gồm axit amin tự nhiên, không tự nhiên, chuẩn, không chuẩn, sinh protein, không sinh protein, và kiểu L-, hoặc D- α . Theo một số phương án, thành phần liên kết gồm alanin, valin, leuxin, isoleuxin, methionin, tryptophan, phenylalanin, prolin, serin, threonin, xystein, tyrosin, asparagin, glutamin, axit aspartic, axit glutamic, lysin, arginin, histidin, hoặc xitrullin, hoặc dẫn xuất của nó.

Theo một số phương án, thành phần liên kết gồm valin và xitrullin.

Theo một số phương án, thành phần liên kết là:



trong đó:

SP là phần đệm;

$-\overset{\text{A}}{\underset{\sim}{\text{Z}}}-$ là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết;

AA¹ là axit amin; và

AA² là axit amin.

Theo một số phương án, thành phần liên kết là:



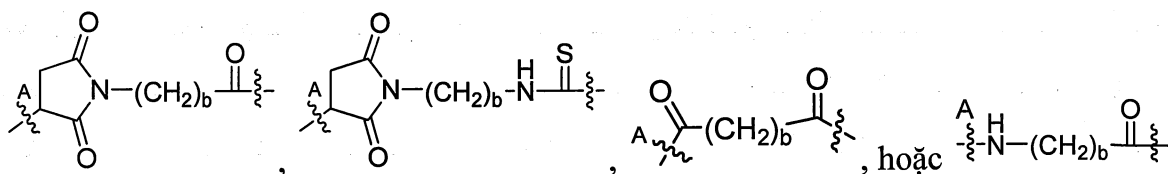
trong đó:

SP là phần đệm; và

$-\overset{\text{A}}{\underset{\sim}{\text{Z}}}-$ là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết

Theo một số ví dụ, phần đệm là gốc hóa trị hai nối gốc AA^1-AA^2 với chất liên kết (BA). Phần đệm thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các thành phần gồm alkylen hoặc polyetylen glycol. Đầu của phần đệm, nghĩa là, phần trong phần đệm liên kết trực tiếp với chất liên kết hoặc AA^1 , có thể là các gốc thu được từ các gốc có tính phản ứng được sử dụng cho mục đích ghép cặp kháng thể trần hoặc AA^1 với phần đệm trong quá trình tổng hợp hóa học của thể liên hợp. Theo một số ví dụ, đầu của phần đệm, nghĩa là, phần trong phần đệm liên kết trực tiếp với chất liên kết hoặc AA^1 , có thể là gốc trong số các gốc có tính phản ứng được sử dụng cho mục đích ghép cặp kháng thể trần hoặc AA^1 với phần đệm trong quá trình tổng hợp hóa học của thể liên hợp.

Theo một số phương án, phần đệm gồm alkylen. Theo một số phương án, phần đệm gồm C_{5-7} alkylen. Theo một số phương án, phần đệm là:

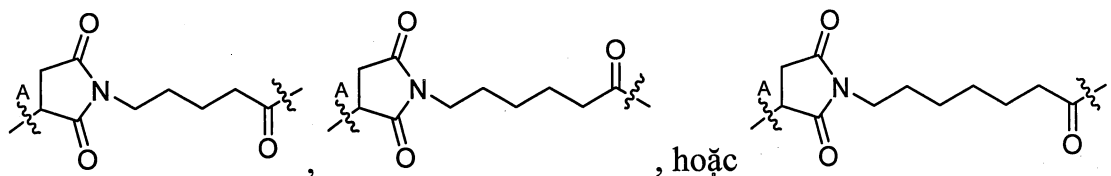


trong đó:

$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ là liên kết với chất liên kết; và

b là số nguyên từ 2 đến 8. Theo một số ví dụ, b được chọn từ 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8. Theo một số ví dụ, b là 2. Theo một số ví dụ, b là 3. Theo một số ví dụ, b là 4. Theo một số ví dụ, b là 5. Theo một số ví dụ, b là 6. Theo một số ví dụ, b là 7. Theo một số ví dụ, b là 8.

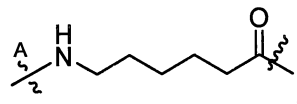
Theo một số phương án, phần đệm là:



trong đó:

$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ là liên kết với chất liên kết.

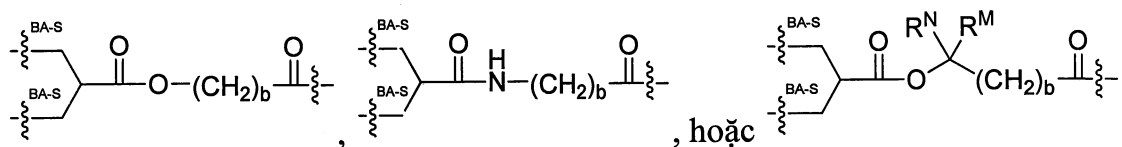
Theo một số phương án, phần đệm là:



trong đó:

$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ là liên kết với chất liên kết.

Theo một số phương án, phân độn là:



trong đó:

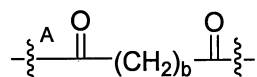
R^N là nguyên tử hydro hoặc alkyl;

R^M là alkyl;

hai liên kết được biểu diễn bởi $\text{---}\overset{\text{BA-S}}{\text{---}}$ là liên kết với xystein của chất liên kết; và

b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, phân độn là:

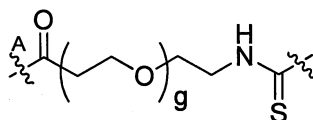


trong đó:

$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ là liên kết với chất liên kết; và

b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, phân độn là:



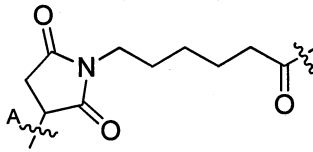
trong đó:

$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ là liên kết với chất liên kết; và

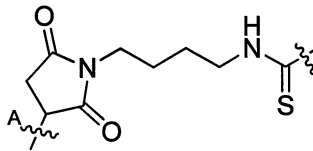
g là số nguyên từ 2 đến 20. Theo một số phương án, g là 2-8. Theo một

số phương án, g là 2, 4, 6, hoặc 8.

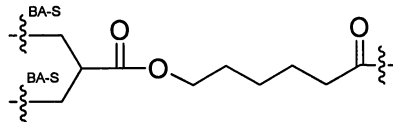
Theo một số phương án, phần đệm là:



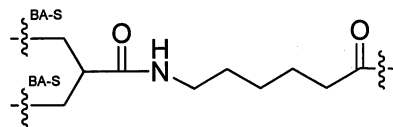
Theo một số phương án, phần đệm là:



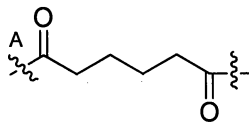
Theo một số phương án, phần đệm là:



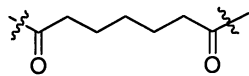
Theo một số phương án, phần đệm là:



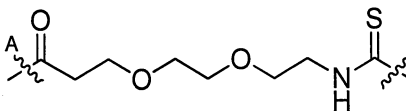
Theo một số phương án, phần đệm là:



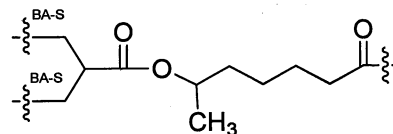
Theo một số phương án, phần đệm là:



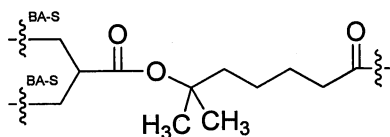
Theo một số phương án, phần đệm là:



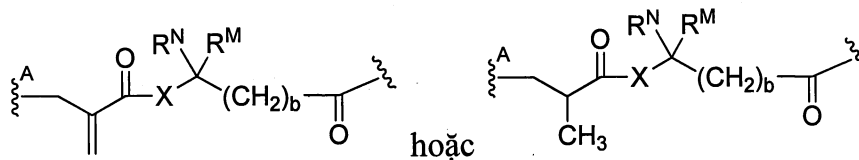
Theo một số phương án, phần đệm là:



Theo một số phương án, phần đệm là:



Theo một số phương án, phần đệm là:



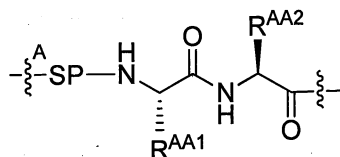
trong đó $\sim^A$ là liên kết với chất liên kết;

X là N hoặc O; mỗi R^N và R^M độc lập là hydro hoặc alkyl; và b là số nguyên từ 1 đến 8.

Theo một số phương án, AA^1-AA^2 là: valin-xitrullin, xitrullin-valin, lysin-phenylalanin, phenylalanin-lysin, valin-asparagin, asparagin-valin, asparagin-threonin, threonin-asparagin, serin-asparagin, asparagin-serin, phenylalanin-asparagin, asparagin-phenylalanin, leuxin-asparagin, asparagin-leuxin, isoleuxin-asparagin, asparagin-isoleuxin, glyxin-asparagin, asparagin-glyxin, axit glutamic-asparagin, asparagin-axit glutamic, xitrullin-asparagin, asparagin-xitrullin, alanin-asparagin, asparagin-alanin, valin-alanin, alanin-valin, valin-glyxin, hoặc glyxin-valin.

Theo một số phương án, AA^1-AA^2 là: valin-xitrullin hoặc xitrullin-valin. Theo một số phương án, AA^1-AA^2 là: valin-xitrullin.

Theo một số phương án, thành phần liên kết là:



trong đó:

SP là phần đệm;

$\sim^A$ là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết;

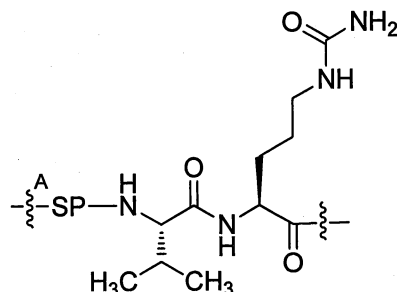
R^{AA1} là mạch bên axit amin; và

R^{AA2} là mạch bên axit amin.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “mạch bên axit amin” chỉ phần tử thể không phải hydro, hóa trị một, liên kết với α -cacbon của α -axit amin, bao gồm axit

amin tự nhiên và không tự nhiên. Các mạch bên axit amin lấy ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phần tử thế α -cacbon của alanin, valin, leuxin, isoleuxin, methionin, tryptophan, phenylalanin, prolin, serin, threonin, xystein, tyrosin, asparagin, glutamin, axit aspartic, axit glutamic, lysin, arginin, histidin, và xitrullin.

Theo một số phương án, thành phần liên kết là:

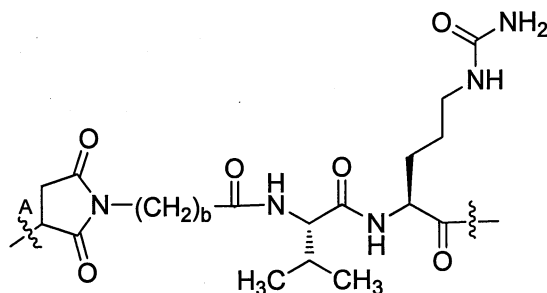


trong đó:

SP là phần đệm; và

$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết.

Theo một số phương án, thành phần liên kết là:

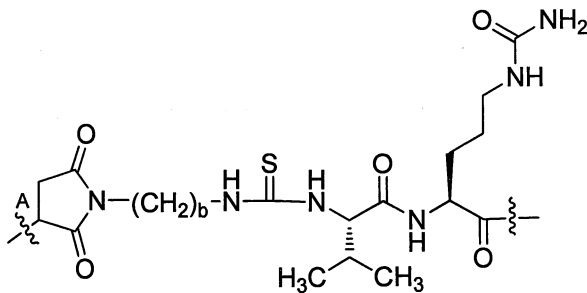


trong đó:

$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ là liên kết với chất liên kết; và

b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, thành phần liên kết là:

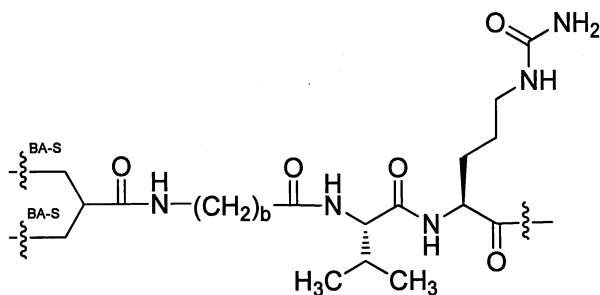


trong đó:

$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ là liên kết với chất liên kết; và

b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, BA là kháng thể và thành phần liên kết là:



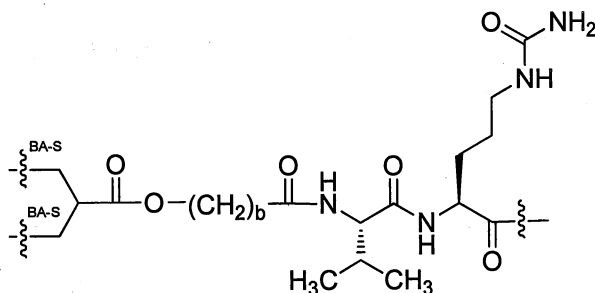
trong đó:

hai liên kết được biểu diễn bởi BA-S là liên kết với xystein của kháng thể;

và

b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, BA là kháng thể và thành phần liên kết là:



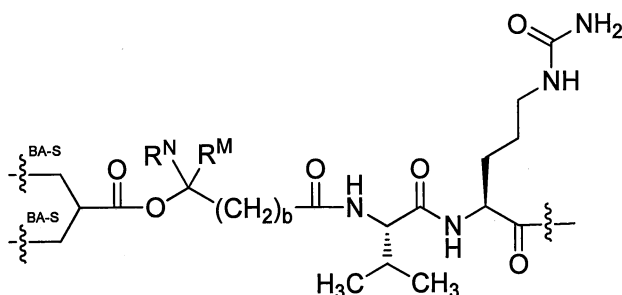
trong đó:

hai liên kết được biểu diễn bởi BA-S là liên kết với xystein của kháng thể;

và

b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, BA là kháng thể và thành phần liên kết là:



trong đó:

R^N là nguyên tử hydro hoặc alkyl;

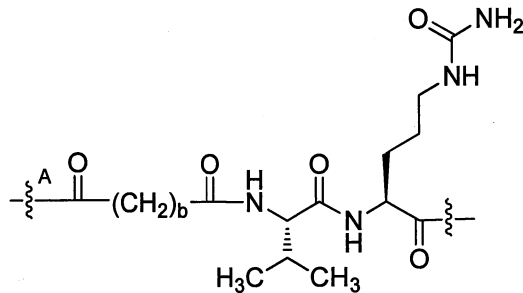
R^M là alkyl;

hai liên kết được biểu diễn bởi $\text{---}^{\text{BA-S}}$ là liên kết với xystein của kháng thể;

và

b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, thành phần liên kết là:

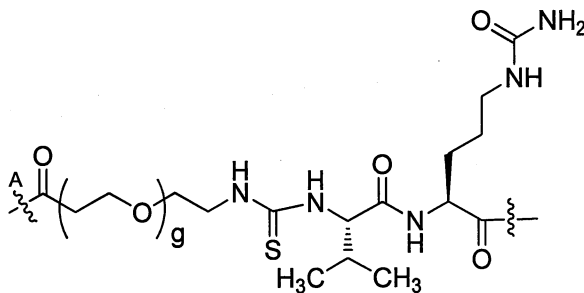


trong đó:

---^{A} là liên kết với chất liên kết; và

b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, thành phần liên kết là:



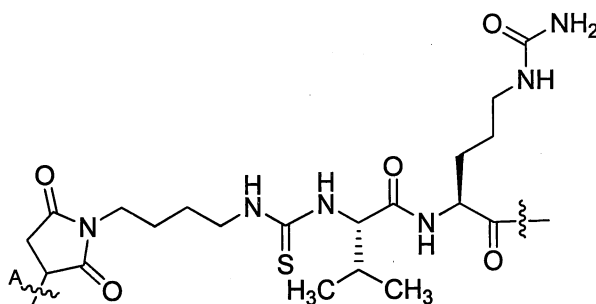
trong đó:

---^{A} là liên kết với chất liên kết; và

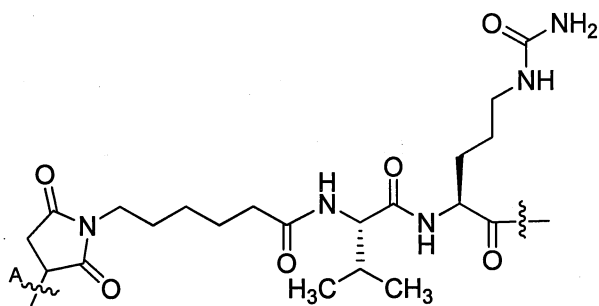
g là số nguyên từ 2 đến 20. Theo một số phương án, g là từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, g là 2, 4, 6, hoặc 8.

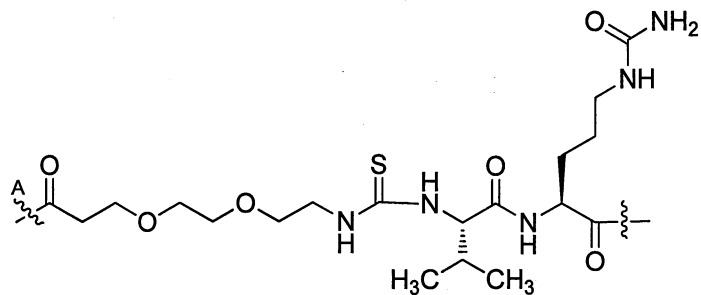
Theo một số phương án, thành phần liên kết là:



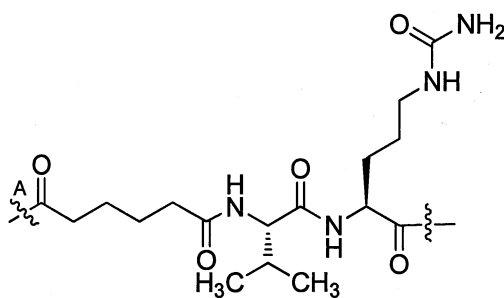
Theo một số phương án, thành phần liên kết là:



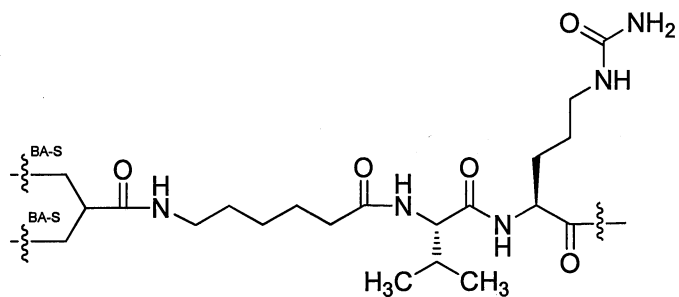
Theo một số phương án, thành phần liên kết là:



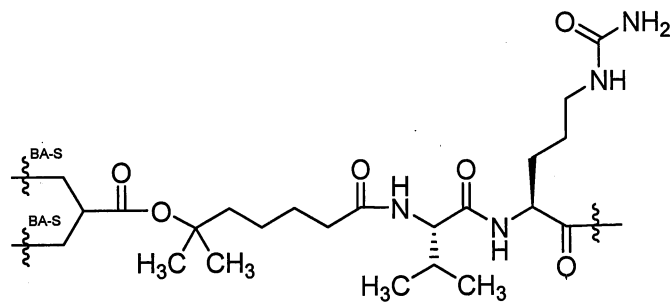
Theo một số phương án, thành phần liên kết là:



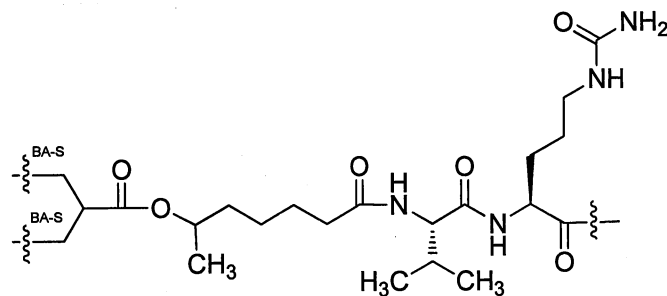
Theo một số phương án, thành phần liên kết là:



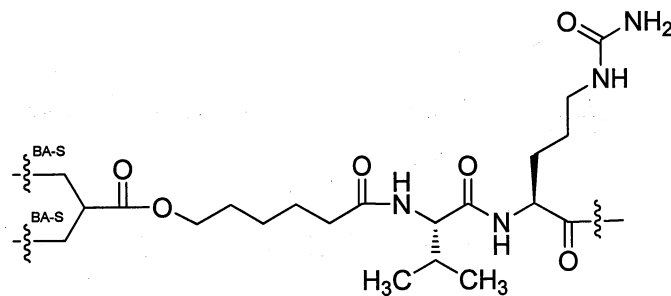
Theo một số phương án, thành phần liên kết là:



Theo một số phương án, thành phần liên kết là:



Theo một số phương án, thành phần liên kết là:



3. Chất liên kết

Chất liên kết thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kháng thể, lymphokin, hormon, yếu tố tăng trưởng, thụ thể virus, interleukin, hoặc phân tử hoặc cơ chất liên kết tế bào hoặc liên kết peptit khác.

Theo một số phương án, chất liên kết là kháng thể. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đơn dòng, kháng thể đa dòng, mảnh kháng thể (Fab, Fab', và F(ab)₂, kháng thể mini, diabody, tribody, và tương tự), hoặc kháng thể đặc hiệu kép. Kháng thể ở đây có thể được làm cho tương thích với người bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong Patent Mỹ số 6,596,541 và đơn sáng chế Mỹ số công bố 2012/0096572, được kết hợp vào bản mô tả bằng cách viện dẫn.

Khi chất liên kết là kháng thể, nó liên kết với đối tác liên kết kháng nguyên mà là polypeptit và có thể là phân tử xuyên màng (ví dụ, thụ thể) hoặc yếu tố tăng trưởng mà có thể được glycosyl hóa hoặc phosphoryl hóa. Kháng nguyên lấy ví dụ bao gồm,

nhưng không giới hạn ở, các phân tử như renin; hormon tăng trưởng, bao gồm hormon tăng trưởng của người và hormon tăng trưởng của bò; yếu tố giải phóng hormon tăng trưởng; hormon parathyroid; hormon kích thích tuyến giáp; lipoprotein; alpha1-antitrypsin; insulin chuỗi A; insulin chuỗi B; proinsulin; hormon kích thích nang; calcitonin; luteinizing hormon; glucagon; yếu tố đông tụ như yếu tố vmc, yếu tố IX, yếu tố mô (TF), và yếu tố von Willebrands; yếu tố chống đông như Protein C; yếu tố natri lợi niệu tâm nhĩ; chất hoạt động bề mặt của phổi; chất hoạt hóa plasminogen, như urokinaza hoặc nước tiểu của người hoặc chất hoạt hóa plasminogen dạng mô (t-PA); bombesin; thrombin; yếu tố tăng trưởng tạo huyết; yếu tố hoại tử khối u-alpha và -beta; enkephalinaza; RANTES (điều tiết sự hoạt hóa tế bào T thông thường được biểu hiện và được tiết); protein viêm đại thực bào của người (MIP-I-alpha); albumin huyết thanh, như albumin huyết thanh của người; chất ức chế Muellierian; relaxin chuỗi A; relaxin chuỗi B; prorelaxin; peptit đi kèm gonadotropin của chuột; protein vi khuẩn, như betalactamaza; DNaza; 19E; kháng nguyên đi kèm lympho bào T gây độc tế bào (CTLA), như CTLA-4; inhibin; activin; yếu tố tăng trưởng nội mô mạch (VEGF); thụ thể đối với các hormon hoặc yếu tố tăng trưởng; protein A hoặc D; yếu tố dạng khớp; yếu tố dinh dưỡng thần kinh như yếu tố dinh dưỡng thần kinh có nguồn gốc từ xương (BDNF), neurotrophin-3, -4, -5, hoặc -6 (NT-3, NT4, NT-5, hoặc NT-6), hoặc yếu tố tăng trưởng thần kinh như NGF- β ; yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGF); yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi như aFGF và bFGF; thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2 (FGFR2), yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF); yếu tố tăng trưởng biến đổi (TGF) như TGF-alpha và TGF-beta, bao gồm TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, TGF- β 4, hoặc TGF- β 5; yếu tố tăng trưởng giống insulin I và II (IGF-I và IGF-II); des(I-3)-IGF-I (IGF-I ở não), protein liên kết yếu tố tăng trưởng giống insulin, EpCAM, GD3, FLT3, PSMA, PSCA, MUC1, MUC16, STEAP, STEAP2, CEA, TENB2, thụ thể EphA, thụ thể EphB, thụ thể folat, FOLRI, mesothelin, cripto, alphavbeta6, integrin, VEGF, VEGFR, EGFR, thụ thể transferrin, IRTA1, IRTA2, IRTA3, IRTA4, IRTA5; protein CD như CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD8, CD11, CD14, CD19, CD20, CD21, CD22, CD25, CD26, CD28, CD30, CD33, CD36, CD37, CD38, CD40, CD44, CD52, CD55, CD56, CD59, CD70, CD79, CD80, CD81, CD103, CD105, CD134, CD137, CD138, CD152, hoặc kháng thể liên kết với một hoặc nhiều kháng nguyên đi kèm khối u hoặc thụ thể bề mặt tế bào được bộc lộ trong đơn sáng chế Mỹ số công bố 2008/0171040

hoặc đơn sáng chế Mỹ số công bố 2008/0305044 và được kết hợp bằng cách viện dẫn; erythropoietin; yếu tố cảm ứng xương; độc tố miễn dịch; protein tạo hình xương (BMP); interferon, như interferon-alpha, -beta, và -gamma; yếu tố kích thích khuẩn lạc (CSF), ví dụ, M-CSF, GM-CSF, và G-CSF; interleukin (IL), ví dụ, IL-1 đến IL-10; superoxit dismutaza; thụ thể tế bào T; protein màng bề mặt; yếu tố tăng nhanh sự phân hủy; kháng nguyên virus như, ví dụ, phần vỏ HIV; protein vận chuyển; thụ thể hướng cư trú; addressin; protein điều tiết; các integrin, như CD11a, CD11b, CD11c, CD18, ICAM, VLA-4 và VCAM; kháng nguyên đi kèm khối u như AFP, ALK, B7H4, protein BAGE, β -catenin, bcr-abl, BRCA1, BORIS, CA9 (cacbonic anhydrase IX), caspase-8, CD20, CD40, CD123, CDK4, CEA, CLEC12A, c-kit, cMET, CTLA4, cyclin-B1, CYP1B1, EGFR, EGFRvIII, endoglin, Epcam, EphA2, ErbB2/Her2, ErbB3/Her3, ErbB4/Her4, ETV6-AML, Fra-1, FOLR1, protein GAGE, GD2, GD3, GloboH, glypican-3, GM3, gp100, Her2, HLA/B-raf, HLA/EBNA1, HLA/k-ras, HLA/MAGE-A3, hTERT, IGF1R, LGR5, LMP2, protein MAGE, MART-1, mesothelin, ML-IAP, Muc1, Muc16, CA-125, MUM1, NA17, NGEP, NY-BR1, NY-BR62, NY-BR85, NY-ESO1, OX40, p15, p53, PAP, PAX3, PAX5, PCTA-1, PDGFR- α , PDGFR- β , PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C, PDGF-D, PLAC1, PRLR, PRAME, PSCA, PSGR, PSMA (FOLH1), protein RAGE, Ras, RGS5, Rho, SART-1, SART-3, Steap-1, Steap-2, STn, survivin, TAG-72, TGF- β , TMPRSS2, Tn, TNFRSF17, TRP-1, TRP-2, tyrosinaza, và uroplakin-3, và các mảnh của polypeptit bất kỳ được nêu ở trên. Theo một số ví dụ, protein GAGE được chọn từ GAGE-1 và GAGE-2. Theo một số ví dụ, protein MAGE được chọn từ MAGE-1, -2, -3, -4, -6, và -12.

Kháng nguyên lấy ví dụ còn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, BCMA, SLAMF7, B7H4, GPNMB, UPK3A, và LGR5. Kháng nguyên lấy ví dụ còn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, MUC16, PSMA, STEAP2, và HER2.

Theo một số phương án, kháng nguyên bao gồm thụ thể prolactin (PRLR) hoặc kháng nguyên màng đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSMA). Theo một số phương án, kháng nguyên bao gồm MUC16. Theo một số phương án, kháng nguyên bao gồm STEAP2. Theo một số phương án, kháng nguyên bao gồm PSMA. Theo một số phương án, kháng nguyên bao gồm HER2. Theo một số phương án, kháng nguyên là thụ thể prolactin (PRLR) hoặc kháng nguyên màng đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSMA). Theo một số phương án, kháng nguyên là MUC16. Theo một số phương án, kháng nguyên bao

gồm PSMA. Theo một số phương án, kháng nguyên là HER2. Theo một số phương án, kháng nguyên là STEAP2.

Chất liên kết còn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, protein lặp ankyrin, interferon, các lymphokin như IL-2 hoặc IL-3, các hormon như insulin và glucocorticoid, yếu tố tăng trưởng như EGF, transferrin và fibronectin typ III.

Theo một số phương án, chất liên kết tương tác với hoặc liên kết với kháng nguyên khối u, bao gồm kháng nguyên đặc hiệu loại khối u hoặc kháng nguyên được chia sẻ, được biểu hiện quá hoặc được biến đổi về loại khối u cụ thể. Ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở: alpha-actinin-4 với bệnh ung thư phổi, ARTC1 với u melanin, protein dung hợp BCR-ABL với bạch cầu dòng tủy mãn tính, B-RAF, CLPP hoặc Cdc27 với u melanin, CASP-8 với caxinom tế bào vảy, và hsp70-2 với caxinom tế bào thận cũng như các kháng nguyên đặc hiệu khối u chia sẻ sau đây, ví dụ: BAGE-1, GAGE, GnTV, KK-LC-1, MAGE-A2, NA88-A, TRP2-INT2.

Theo một số phương án, chất liên kết là kháng thể. Theo một số phương án, chất liên kết là kháng thể đơn dòng. Theo một số phương án, chất liên kết là kháng thể đa dòng. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể kháng PSMA, kháng MUC16, kháng HER2, hoặc kháng EGFRvIII, hoặc kháng STEAP-2.

Thành phần liên kết có thể được liên kết với chất liên kết, ví dụ, kháng thể hoặc phân tử liên kết kháng nguyên, thông qua việc gắn ở axit amin cụ thể trong kháng thể hoặc phân tử liên kết kháng nguyên. Axit amin gắn có thể được sử dụng trong sáng chế ở khía cạnh này bao gồm, ví dụ, lysin (xem, ví dụ, US 5,208,020; US 2010/0129314; Hollander *et al.*, *Bioconjugate Chem.*, 2008, 19:358-361; WO 2005/089808; US 5,714,586; US 2013/0101546; và US 2012/0585592), cystein (xem, ví dụ, US 2007/0258987; WO 2013/055993; WO 2013/055990; WO 2013/053873; WO 2013/053872; WO 2011/130598; US 2013/0101546; và US 7,750,116), selenocystein (xem, ví dụ, WO 2008/122039; và Hofer *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2008, 105:12451-12456), formyl glyxin (xem, ví dụ, Carrico *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, 2007, 3:321-322; Agarwal *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2013, 110:46-51, và Rabuka *et al.*, *Nat. Protocols*, 2012, 10:1052-1067), axit amin không tự nhiên (xem, ví dụ, WO 2013/068874, và WO 2012/166559), và axit amin axit (xem, ví dụ, WO 2012/05982). Thành phần liên kết có thể được liên hợp qua glutamin thông qua phản ứng liên hợp hóa enzym dựa vào transglutaminaza (xem, ví dụ, Dennler *et al.*,

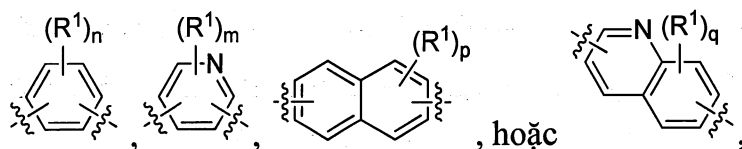
Bioconjugate Chem. 2014, 25, 569-578). Thành phần liên kết cũng có thể được liên hợp với protein liên kết kháng nguyên thông qua việc gắn vào các hydrat cacbon (xem, ví dụ, US 2008/0305497, WO 2014/065661, và Ryan *et al.*, *Food & Agriculture Immunol.*, 2001, 13:127-130) và thành phần liên kết disulfua (xem, ví dụ, WO 2013/085925, WO 2010/010324, WO 2011/018611, WO 2014/197854, và Shaunak *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, 2006, 2:312-313).

Theo một số phương án, chất liên kết là kháng thể, và kháng thể được liên kết với thành phần liên kết thông qua gốc lysin. Theo một số phương án, kháng thể được liên kết với thành phần liên kết thông qua gốc xystein.

4. Các phương án minh họa

Theo một số phương án,

A là:



trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo, haloalkyl, haloalkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl,

heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl;

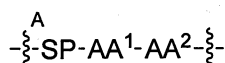
n là số nguyên từ 0 đến 4;

m là số nguyên từ 0 đến 3;

p là số nguyên từ 0 đến 6; và

q là số nguyên từ 0 đến 5; và

L là:



trong đó:

SP là phân đệm;

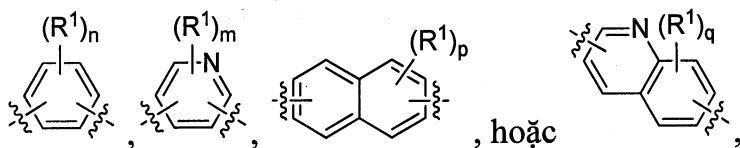
$-\text{AA}^A-$ là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết;

AA^1 là axit amin; và

AA^2 là axit amin.

Theo một số phương án,

A là:



trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl,

C_{1-6} haloalkoxy, hoặc halo;

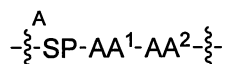
n là số nguyên từ 0 đến 4;

m là số nguyên từ 0 đến 3;

p là số nguyên từ 0 đến 6; và

q là số nguyên từ 0 đến 5; và

L là:



trong đó:

SP là phần đệm;

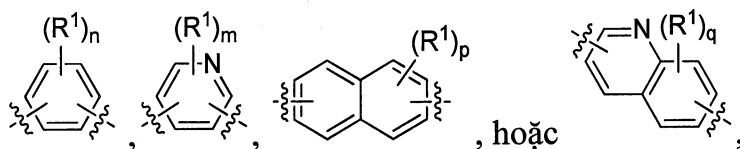
$\overset{A}{-}\text{[]}-$ là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết;

AA^1 là axit amin; và

AA^2 là axit amin.

Theo một số phương án,

A là:



trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo, haloalkyl, haloalkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl,

heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, hoặc azido,

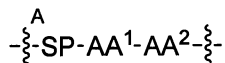
trong đó R^A là alkyl;

m là số nguyên từ 0 đến 3;

p là số nguyên từ 0 đến 6; và

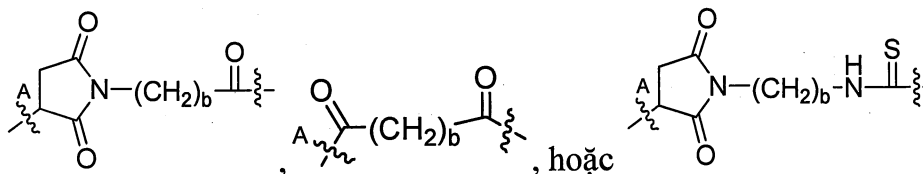
q là số nguyên từ 0 đến 5; và

L là:



trong đó:

SP là:



trong đó:

$\text{--}\overset{\text{A}}{\underset{\text{z}}{\text{z}}}\text{--}$ là liên kết với chất liên kết; và

b là số nguyên từ 2 đến 8; và

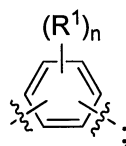
AA¹ là axit amin; và

AA² là axit amin.

Theo một số phương án,

trong đó:

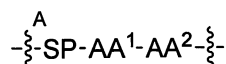
A là:



R¹, độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, và heteroxycloalkyl;

n là số nguyên từ 0 đến 4; và

L là:



trong đó:

SP là phần đệm;

$\text{--}\overset{\text{A}}{\underset{\text{z}}{\text{z}}}\text{--}$ là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết;

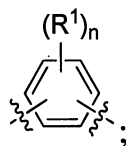
AA¹ là axit amin; và

AA² là axit amin.

Theo một số phương án,

trong đó:

A là:



R¹, độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, và heteroxycloalkyl;

n là số nguyên từ 0 đến 4; và

L là:



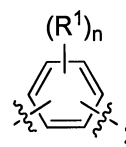
trong đó:

SP là phần đệm; và

$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết.

Theo một số phương án,

A là:

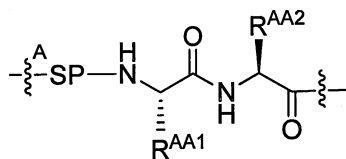


trong đó

R¹ là, độc lập ở mỗi lần xuất hiện, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy, halo, hoặc heteroxycloalkyl; và

n là 0, 1, hoặc 2; và

L là:



trong đó:

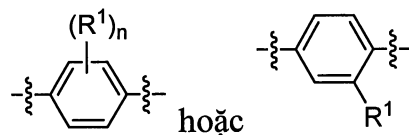
SP là phần đệm;

$-\overset{\text{A}}{\underset{\text{A}}{\text{C}}}-$ là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết;

R^{AA1} là mạch bên axit amin; và

R^{AA2} là mạch bên axit amin.

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

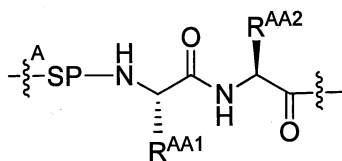
R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo, haloalkoxy, haloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroalkyl,

heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-\overset{\text{A}}{\text{O}}-$, $-\overset{\text{A}}{\text{S}}(\text{O})_2-$, $-\overset{\text{A}}{\text{C}}(\text{O})-$, hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl;

trong đó n là số nguyên từ 0 đến 4;

L là:



trong đó:

SP là phần đệm;

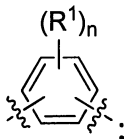
$-\overset{\text{A}}{\underset{\text{A}}{\text{C}}}-$ là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết;

R^{AA1} là mạch bên axit amin; và

R^{AA2} là mạch bên axit amin.

Theo một số phương án,

A là:

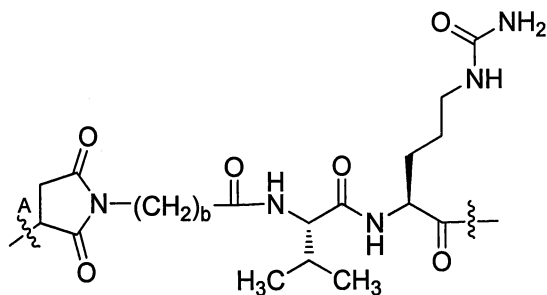


trong đó

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo; và

n là 0, 1, hoặc 2; và

L là:

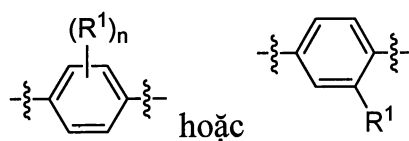


trong đó:

$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ là liên kết với chất liên kết; và

b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, A là:

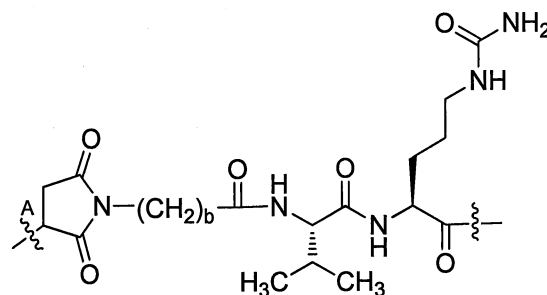


trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo, haloalkoxy, haloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroalkyl,

heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $\text{---}\text{OR}^A$, $\text{---}\text{SO}_2\text{R}^A$, $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, hoặc azido, trong đó R^A là alkyl;

L là:



trong đó:

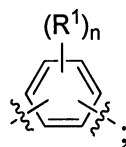
$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ là liên kết với chất liên kết;

trong đó n là số nguyên từ 0 đến 4; và

b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án,

A là:

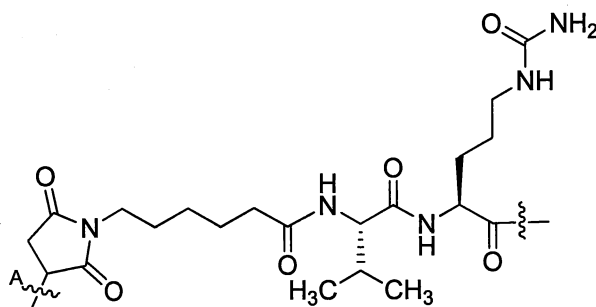


trong đó

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo; và

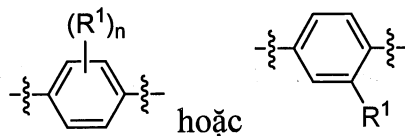
n là 0, 1, hoặc 2; và

L là:



trong đó $\text{---}\overset{\text{A}}{\underset{\text{~}}{\text{C}}}\text{---}$ là liên kết với chất liên kết.

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

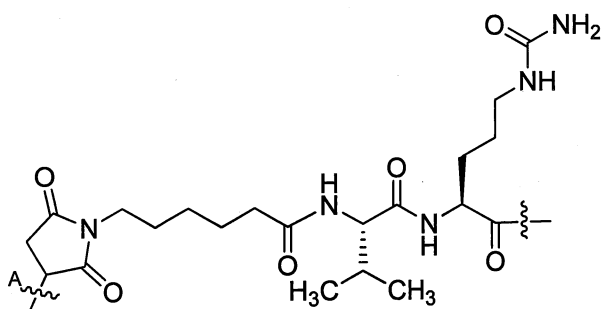
R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo, haloalkoxy, haloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroalkyl,

heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $\text{---}\text{OR}^A$, $\text{---}\text{SO}_2\text{R}^A$, $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{R}^A$, hoặc azido,

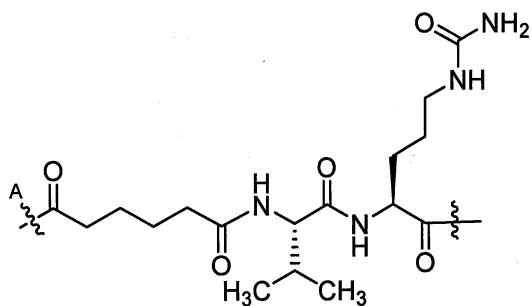
trong đó R^A là alkyl;

trong đó n là số nguyên từ 0 đến 4;

L là:



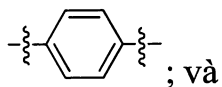
hoặc



trong đó $\text{---}\overset{\text{A}}{\underset{\text{---}}{\text{C}}}\text{---}$ là liên kết với chất liên kết.

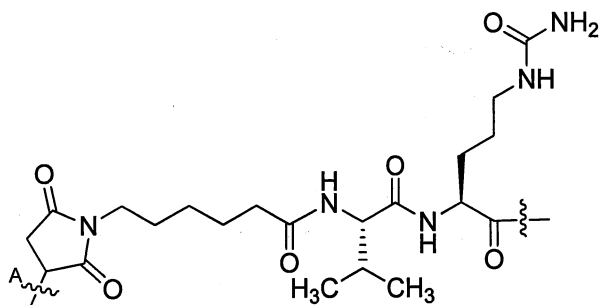
Theo một số phương án,

A là:

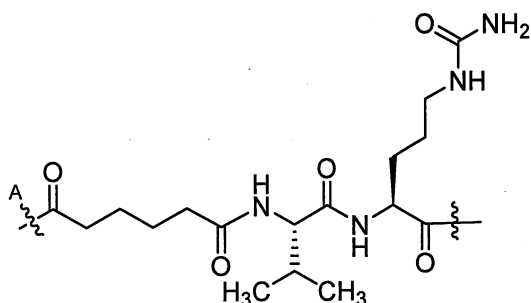


; và

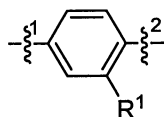
L là



hoặc



Theo một số phương án, A là:



trong đó:

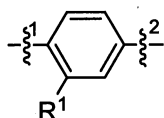
R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, aryl,

heteroalkyl, halo, haloalkoxy, hoặc haloalkyl; $\text{---}\overset{1}{\underset{\text{---}}{\text{C}}}\text{---}$ là liên kết với nguyên tử nitơ của

amino-este được liên kết trực tiếp với phân tử được chất; và $\text{---}\overset{2}{\underset{\text{---}}{\text{C}}}\text{---}$ là liên kết với nguyên tử nitơ được liên kết với thành phần liên kết. Theo một số phương án, R^1 là 1-

metyletyl-thiol, phenyl, 2-flophenyl, pyridinyl, 4-pyridinyl, pyrrolidinyl, hoặc 1-pyrrolidinyl. Theo một số phương án, R^1 là triflometyl. Theo một số phương án, R^1 là metyl. Theo một số phương án, R^1 là metoxy. Theo một số phương án, R^1 là flo. Theo một số phương án, R^1 là clo. Theo một số phương án, R^1 là brom. Theo một số phương án, R^1 là hydro.

Theo một số phương án, A là:



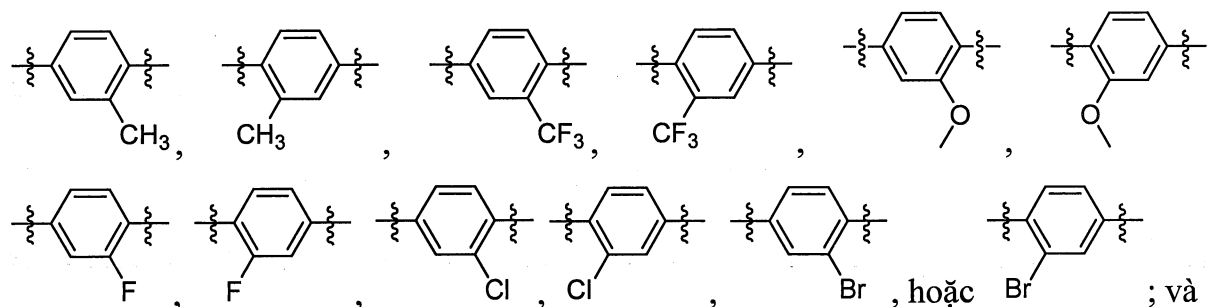
trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, aryl, heteroalkyl, halo, haloalkyl, haloalkoxy;

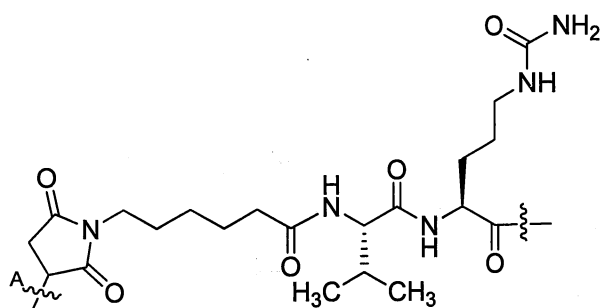
$\text{---}\overset{1}{\underset{\text{z}}{\text{C}}}\text{---}$ là liên kết với nguyên tử nitơ của amino-este được liên kết trực tiếp với phân tử dược chất; và $\text{---}\overset{2}{\underset{\text{z}}{\text{C}}}\text{---}$ là liên kết với nguyên tử nitơ được liên kết với thành phần liên kết. Theo một số phương án, R^1 là 1-metyletyl-thiol, phenyl, 2-flophenyl, pyridinyl, 4-pyridinyl, pyrrolidinyl, hoặc 1-pyrrolidinyl. Theo một số phương án, R^1 là triflometyl. Theo một số phương án, R^1 là metyl. Theo một số phương án, R^1 là metoxy. Theo một số phương án, R^1 là flo. Theo một số phương án, R^1 là clo. Theo một số phương án, R^1 là brom. Theo một số phương án, R^1 là hydro.

Theo một số phương án,

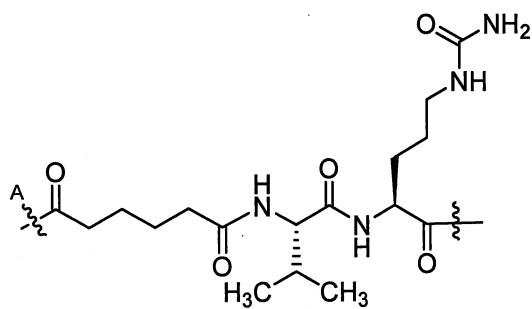
A là:



L là

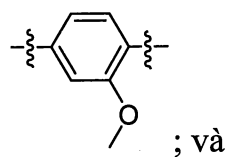


hoặc



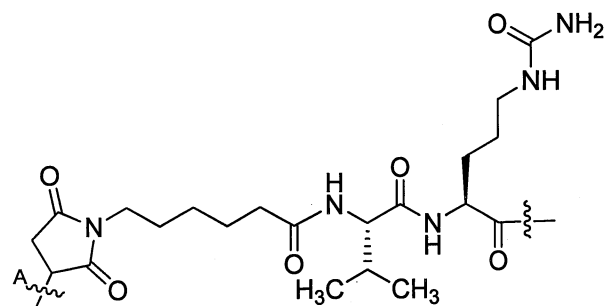
Theo một số phương án,

A là:

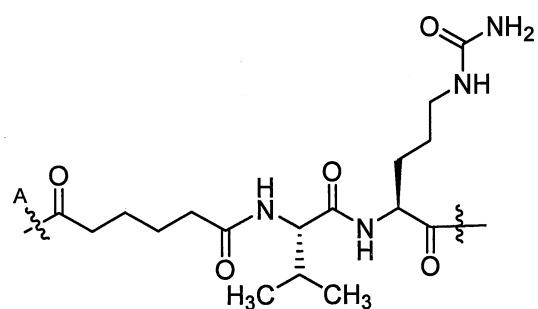


; và

L là



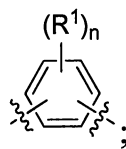
hoặc



Theo một số phương án,

BA là kháng thể,

A là:

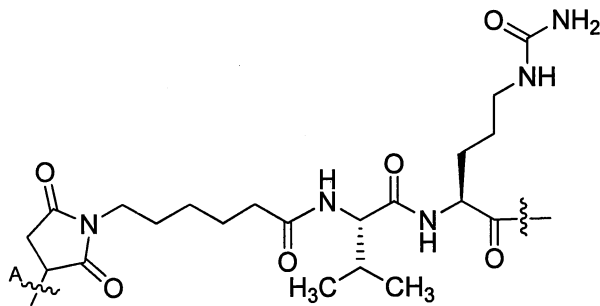


trong đó

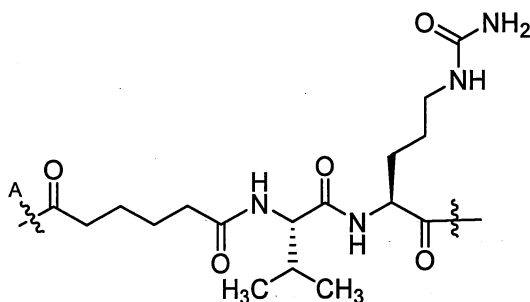
R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo; và

n là 0, 1, hoặc 2; và

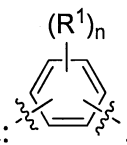
L là:



hoặc



trong đó $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ là liên kết với chất liên kết.



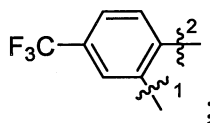
Theo một số phương án, bao gồm phương án bất kỳ nêu trên, A là:

trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, và heteroxycloalkyl; và

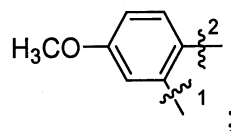
n là số nguyên từ 0 đến 4.

Theo một số phương án, bao gồm phương án bất kỳ nêu trên, A là:



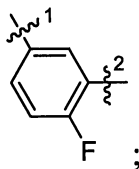
$\text{---}\overset{1}{\text{---}}$ và $\text{---}\overset{2}{\text{---}}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, bao gồm phương án bất kỳ nêu trên, A là:



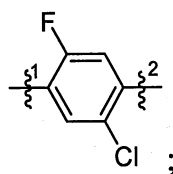
$\text{---}\xi^1\text{---}$ và $\text{---}\xi^2\text{---}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, bao gồm phương án bất kỳ nêu trên, A là:



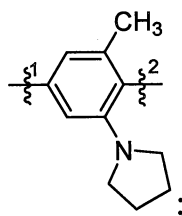
$\text{---}\xi^1\text{---}$ và $\text{---}\xi^2\text{---}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, bao gồm phương án bất kỳ nêu trên, A là:



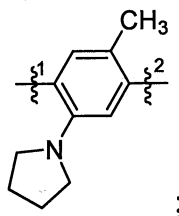
$\text{---}\xi^1\text{---}$ và $\text{---}\xi^2\text{---}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, bao gồm phương án bất kỳ nêu trên, A là:



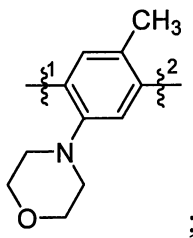
$\text{---}\xi^1\text{---}$ và $\text{---}\xi^2\text{---}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, bao gồm phương án bất kỳ nêu trên, A là:



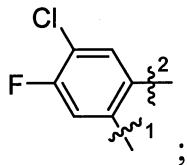
$\text{---}\xi^1\text{---}$ và $\text{---}\xi^2\text{---}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



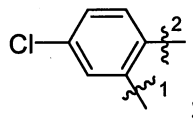
$\text{---}\overset{1}{\text{---}}$ và $\text{---}\overset{2}{\text{---}}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, A là:



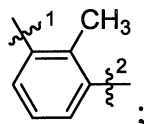
$\text{---}\overset{1}{\text{---}}$ và $\text{---}\overset{2}{\text{---}}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, bao gồm phương án bất kỳ nêu trên, A là:



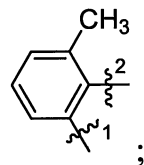
$\text{---}\overset{1}{\text{---}}$ và $\text{---}\overset{2}{\text{---}}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, bao gồm phương án bất kỳ nêu trên, A là:



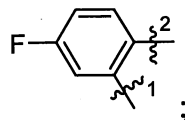
$\text{---}\overset{1}{\text{---}}$ và $\text{---}\overset{2}{\text{---}}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, bao gồm phương án bất kỳ nêu trên, A là:



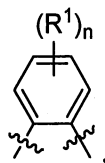
$\text{---}\overset{1}{\text{---}}$ và $\text{---}\overset{2}{\text{---}}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, bao gồm phương án bất kỳ nêu trên, A là:

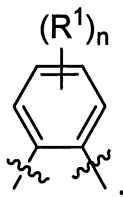


$-\overset{\xi^1}{\underset{\xi}{-}}$ và $-\overset{\xi^2}{\underset{\xi}{-}}$ như được định nghĩa ở trên.

Theo một số phương án, bao gồm phương án bất kỳ nêu trên, A là:



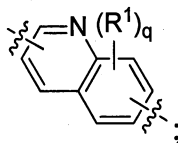
Theo một số phương án, bao gồm phương án bất kỳ nêu trên, A là:



trong đó n là 0, 1 2, hoặc 3.

Theo một số phương án,

A là:

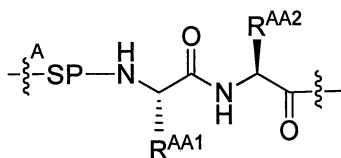


trong đó

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo, haloalkoxy, haloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroalkyl,

heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-\overset{\xi}{\underset{\xi}{-}}-OR^A$, $-\overset{\xi}{\underset{\xi}{-}}-SO_2R^A$, $-\overset{\xi}{\underset{\xi}{-}}-\overset{O}{\parallel}R^A$, hoặc azido; và q là số nguyên từ 0 đến 5; và

L là:



trong đó:

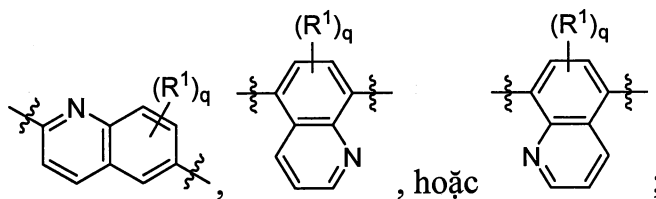
SP là phần đệm;

$-\overset{A}{\underset{\xi}{\xi}}-$ là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết;

R^{AA1} là mạch bên axit amin; và

R^{AA2} là mạch bên axit amin.

Theo một số phương án, A là:



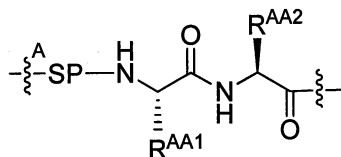
trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo, haloalkoxy, haloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroalkyl,

heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, hoặc azido;

trong đó q là số nguyên từ 0 đến 5;

L là:



trong đó:

SP là phần đệm;

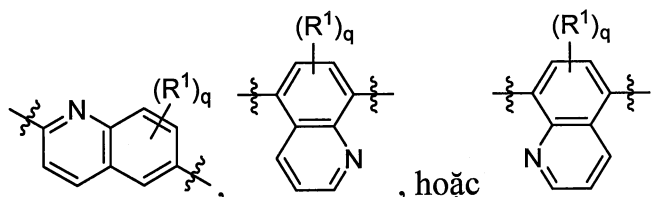
$-\text{A}-$ là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết;

R^{AA1} là mạch bên axit amin; và

R^{AA2} là mạch bên axit amin.

Theo một số phương án,

A là:



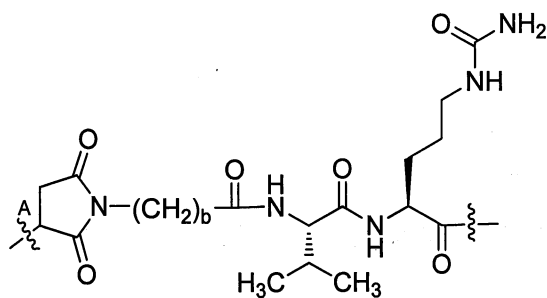
trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo, haloalkoxy, haloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroalkyl,

heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, hoặc azido;

trong đó q là số nguyên từ 0 đến 5; và

L là:



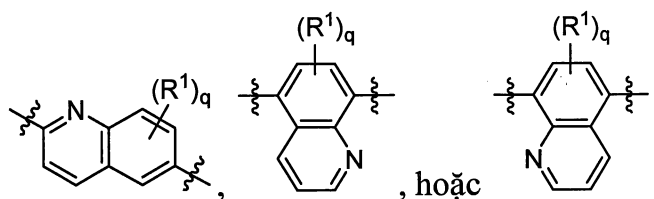
trong đó:

$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ là liên kết với chất liên kết; và

b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án,

A là:



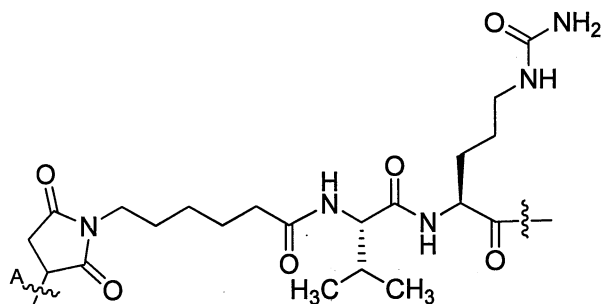
trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo, haloalkoxy, haloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroalkyl,

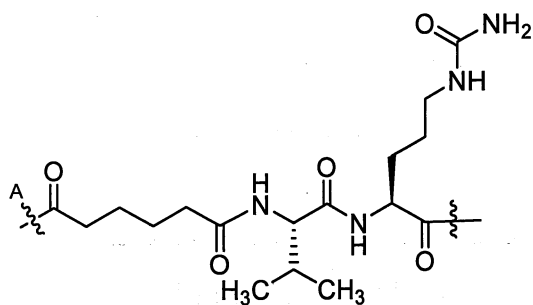
heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $\text{---}\text{OR}^A$, $\text{---}\text{SO}_2\text{R}^A$, $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{---}\text{R}^A$, hoặc azido; và

q là số nguyên từ 0 đến 5; và

L là:

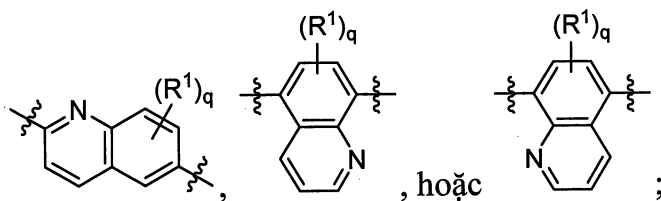


hoặc



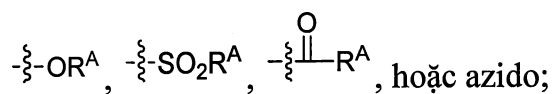
trong đó $\text{---}\overset{\text{A}}{\underset{\text{---}}{\text{---}}}$ là liên kết với chất liên kết.

Theo một số phương án, A là:



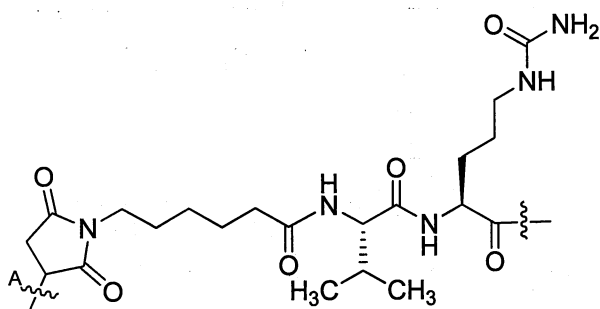
trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo, haloalkoxy, haloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroalkyl, heteroxycloalkyl, xyano, nitro,

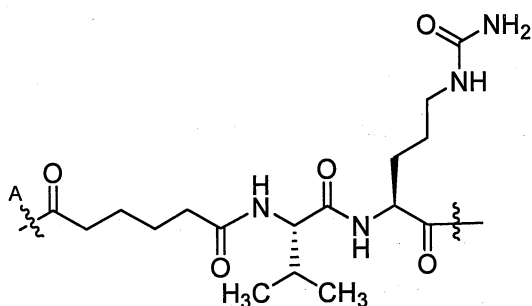


trong đó q là số nguyên từ 0 đến 5;

L là:



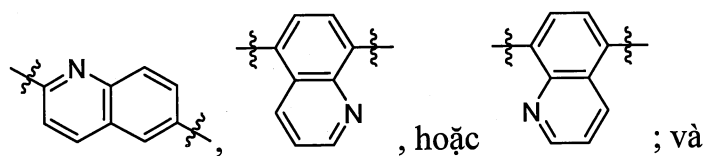
hoặc



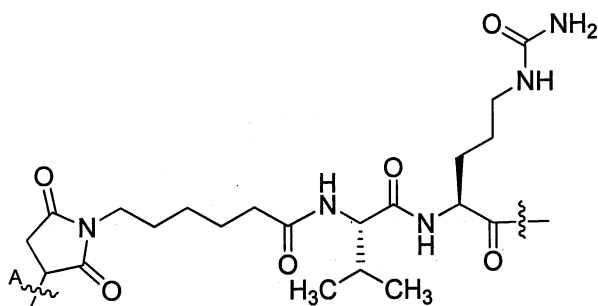
trong đó $\text{---}\overset{\text{A}}{\underset{\text{---}}{\text{---}}}$ là liên kết với chất liên kết.

Theo một số phương án,

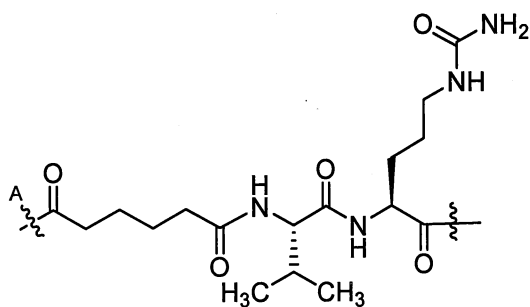
A là:



L là

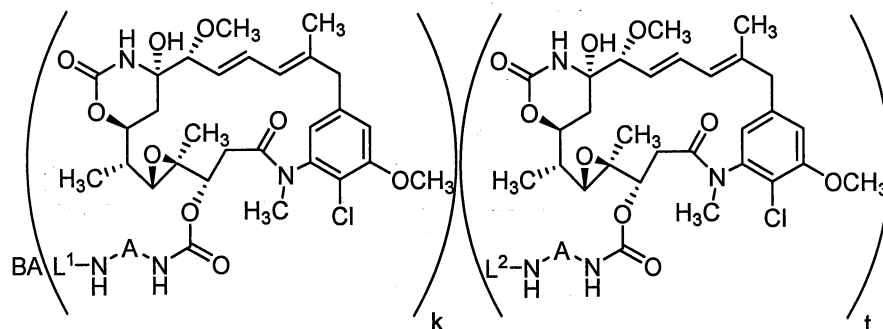


hoặc



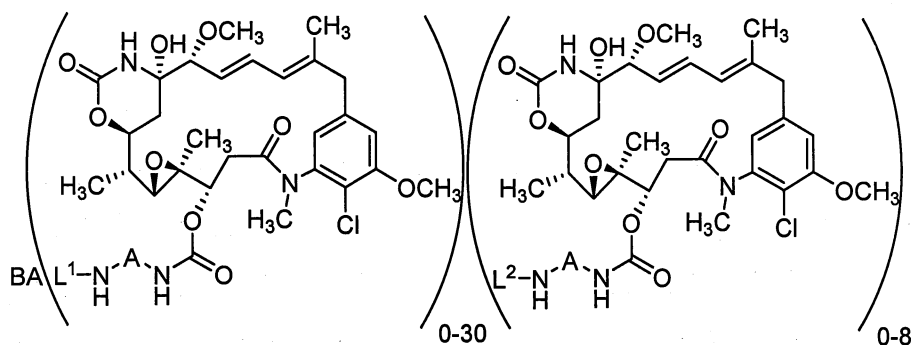
. Theo một số phương án, hợp chất có công thức

I là:



trong đó A là arylen hoặc heteroarylen, L^1 và L^2 là thành phần liên kết, BA là chất liên kết, k là số nguyên từ 0 đến 30, và t là số nguyên từ 0 đến 8. Theo một số phương án, L^1 là thành phần liên kết mà liên kết với BA thông qua gốc lysin. Theo một số phương án này, chỉ số dưới, k, là số thành phần liên kết, L^1 , được liên kết với BA thông qua gốc lysin trên BA. Theo một số phương án này, L^2 là thành phần liên kết liên kết với BA thông qua gốc cystein. Theo một số phương án này, chỉ số dưới, t, là số thành phần liên kết, L^2 , được liên kết với BA thông qua gốc cystein trên BA. Theo một số phương án, khi thành phần liên kết, L^2 , là thành phần liên kết đơn cang, t là số nguyên từ 0 đến 8. Theo một số phương án, khi thành phần liên kết, L^2 , là thành phần liên kết hai cang, t là số nguyên từ 0 đến 4. Theo một vài trong số các ví dụ này, tổng k + t bằng 1-8.

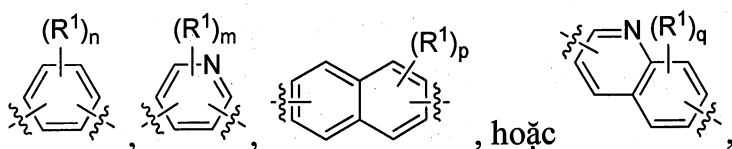
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I là:



trong đó A là arylen hoặc heteroarylen, L^1 và L^2 là thành phần liên kết, và BA là chất liên kết. Theo một số phương án này, L^1 là thành phần liên kết mà liên kết với BA thông qua gốc lysin. Theo một số phương án này, L^2 là thành phần liên kết mà liên kết với BA thông qua gốc xystein.

Theo một số phương án,

A là:



trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo, haloalkyl, haloalkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, xyano, nitro,

$-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, hoặc azido,

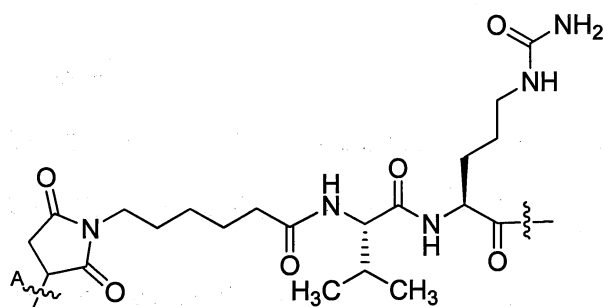
trong đó R^A là alkyl;

m là số nguyên từ 0 đến 3;

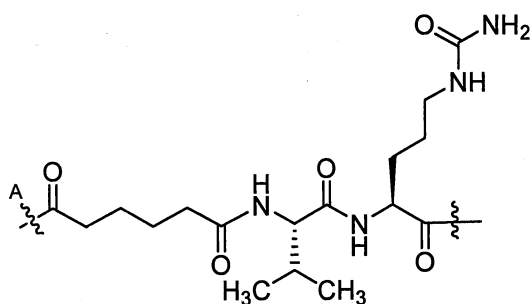
p là số nguyên từ 0 đến 6; và

q là số nguyên từ 0 đến 5;

L là

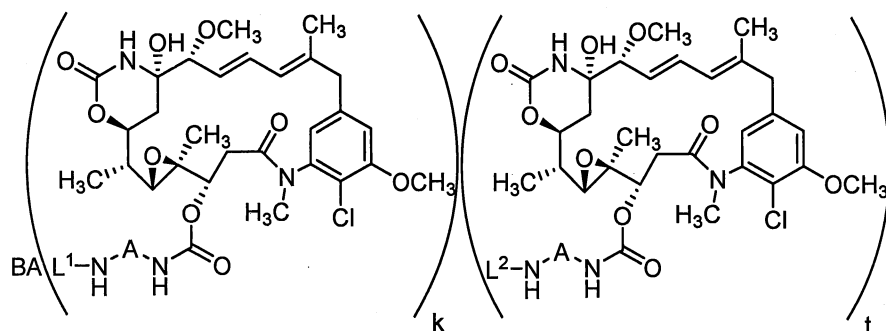


hoặc



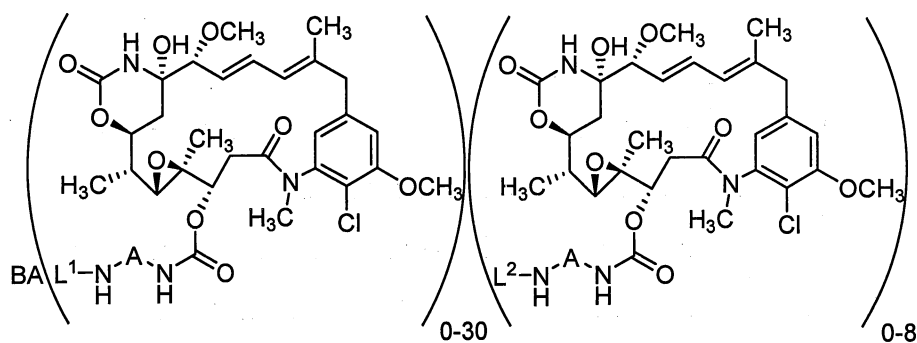
. Theo một số phương án, hợp chất có công thức

I là:



trong đó A là arylen hoặc heteroarylen, L^1 và L^2 là thành phần liên kết, BA là chất liên kết, k là số nguyên từ 0 đến 30, và t là số nguyên từ 0 đến 8. Theo một số phương án này, L^1 là thành phần liên kết mà liên kết với BA qua gốc lysin. Theo một số phương án này, chỉ số dưới, k, là số thành phần liên kết, L^1 , được liên kết với BA qua gốc lysin trên BA. Theo một số phương án này, L^2 là thành phần liên kết mà liên kết với BA thông qua gốc xystein. Theo một số phương án này, chỉ số dưới, t, là số thành phần liên kết, L^2 , được liên kết với BA thông qua gốc xystein trên BA. Theo một số phương án, khi thành phần liên kết, L^2 , là thành phần liên kết đơn cang, t là số nguyên từ 0 đến 8. Theo một số phương án, khi thành phần liên kết, L^2 , là thành phần liên kết hai cang, t là số nguyên từ 0 đến 4. Theo một vài trong số các ví dụ này, tổng k + t bằng 1-8.

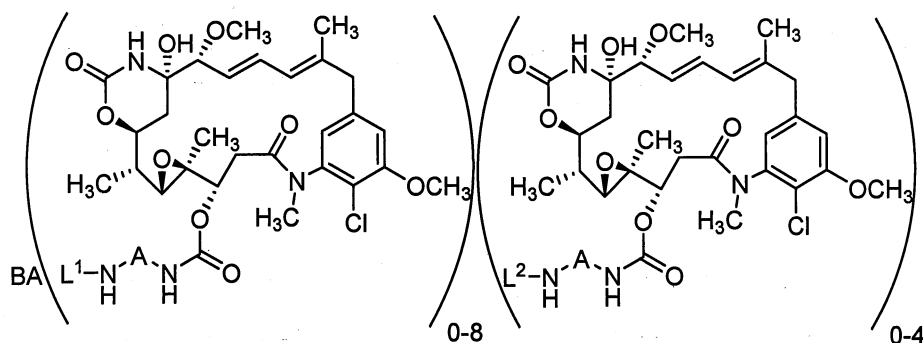
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I là:



trong đó A là arylen hoặc heteroarylen, L^1 và L^2 là thành phần liên kết, và BA là chất liên kết. Theo một số phương án này, L^1 là thành phần liên kết mà liên kết với BA qua

gốc lysin. Theo một số phương án này, L^2 là thành phần liên kết mà liên kết với BA thông qua gốc xystein.

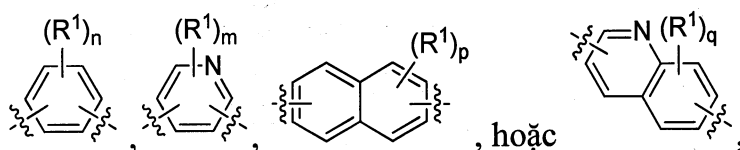
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I là:



trong đó A là arylen hoặc heteroarylen, L^1 và L^2 là thành phần liên kết, và BA là chất liên kết. Theo một số phương án này, L^1 là thành phần liên kết mà liên kết với BA qua gốc lysin. Theo một số phương án này, L^2 là thành phần liên kết mà liên kết với BA thông qua gốc xystein.

Theo một số phương án,

A là:



trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo, haloalkyl, haloalkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, xyano, nitro,

$-\text{S}-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl;

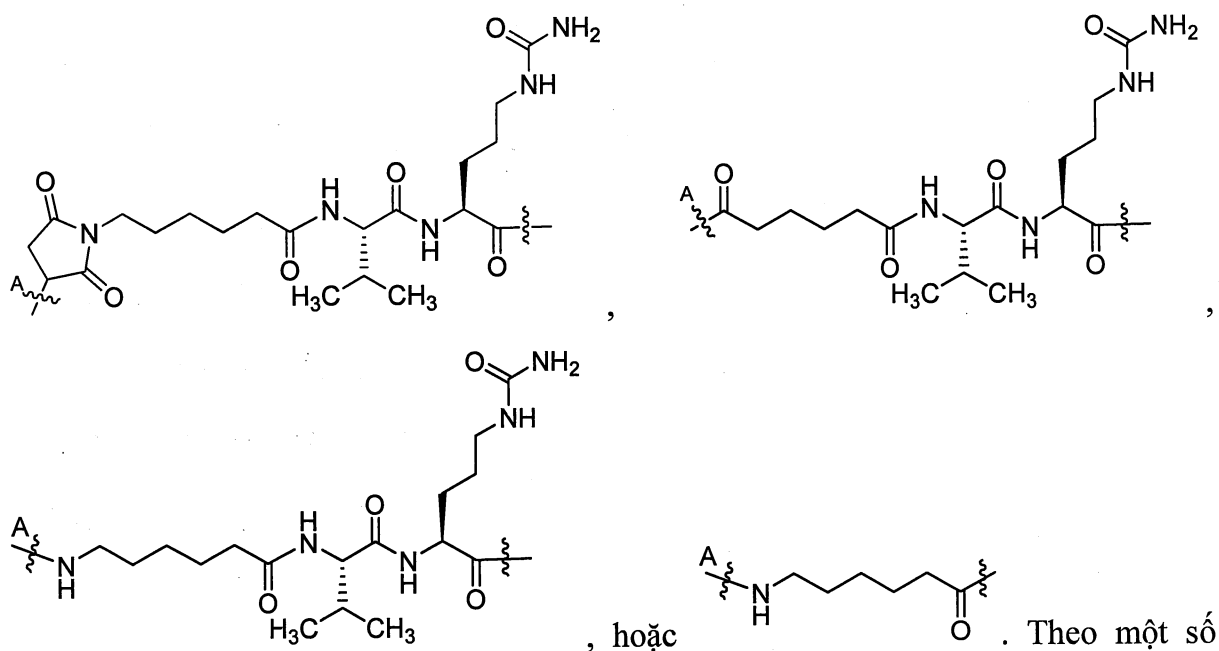
n là số nguyên từ 0 đến 4;

m là số nguyên từ 0 đến 3;

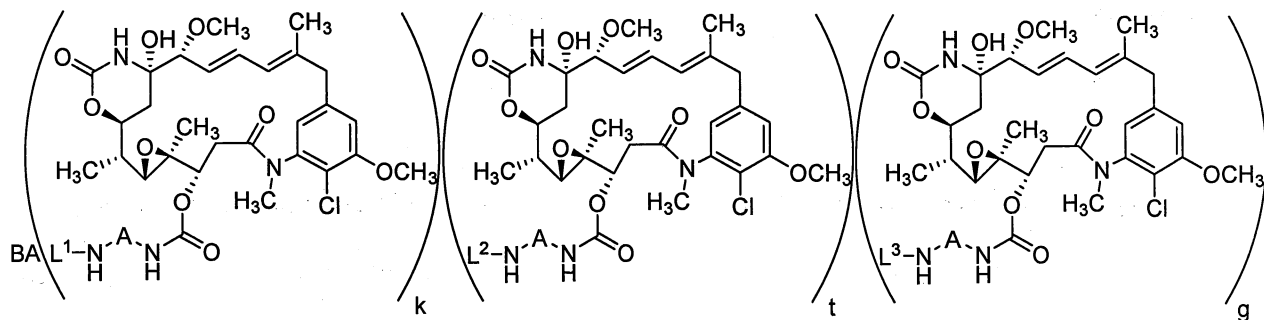
p là số nguyên từ 0 đến 6; và

q là số nguyên từ 0 đến 5;

L là



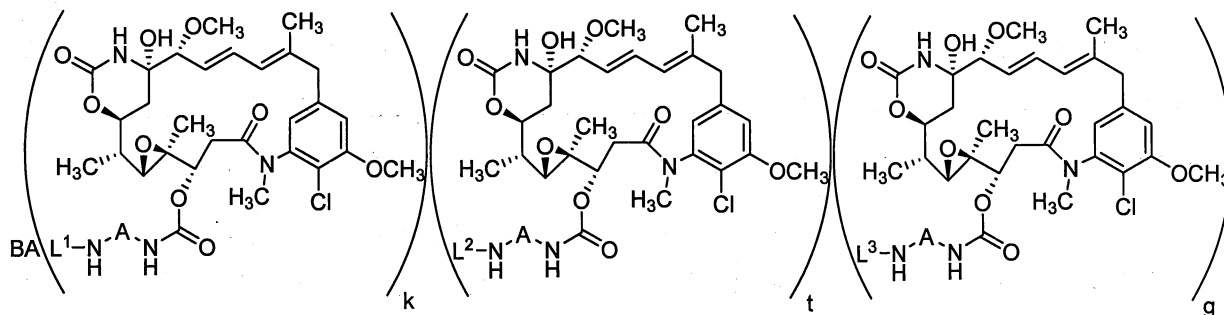
phương án, hợp chất có công thức I là:



trong đó A là arylen hoặc heteroarylen, L^1 , L^2 , và L^3 là thành phần liên kết, BA là chất liên kết, k là số nguyên từ 0 đến 30, t là số nguyên từ 0 đến 8, và g là số nguyên từ 0 đến 4. Theo một số phương án này, L^1 là thành phần liên kết mà liên kết với BA qua gốc lysin. Theo một số phương án này, chỉ số dưới, k, là số thành phần liên kết, L^1 , được liên kết với BA qua gốc lysin trên BA. Theo một số phương án này, L^2 là thành phần liên kết mà liên kết với BA thông qua gốc xystein. Theo một số phương án này, chỉ số dưới, t, là số thành phần liên kết, L^2 , được liên kết với BA thông qua gốc xystein trên BA. Theo một số phương án, khi thành phần liên kết, L^2 , là thành phần liên kết đơn cang, t là số nguyên từ 0 đến 8. Theo một số phương án, khi thành phần liên kết, L^2 , là thành phần liên kết hai cang, t là số nguyên từ 0 đến 4. Theo một vài trong số các ví dụ này, tổng k + t bằng 1-8. Theo một số phương án này, L^3 là thành phần liên kết mà liên kết với BA thông qua gốc glutamin. Theo một số phương án này, chỉ số dưới, g, là số thành phần liên kết, L^3 , được liên kết với BA thông qua gốc

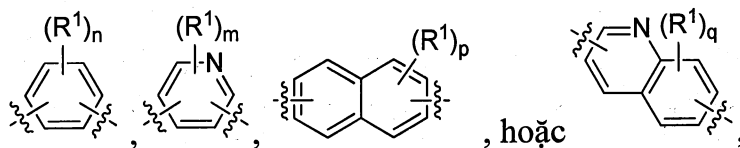
glutamin trên BA.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I là:



trong đó A là arylen hoặc heteroarylen, L^1 , L^2 , và L^3 là thành phần liên kết, và BA là chất liên kết. Theo một số phương án này, L^1 là thành phần liên kết mà liên kết với BA qua gốc lysin. Theo một số phương án này, L^2 là thành phần liên kết mà liên kết với BA thông qua gốc xystein. Theo một số phương án này, L^3 là thành phần liên kết mà liên kết với BA qua gốc glutamin.

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo, haloalkyl, haloalkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, haloalkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroalkyl,

heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl;

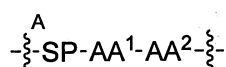
n là số nguyên từ 0 đến 4;

m là số nguyên từ 0 đến 3;

p là số nguyên từ 0 đến 6; và

q là số nguyên từ 0 đến 5.

Theo một số phương án, thành phần liên kết là:



trong đó:

SP là phần đệm;

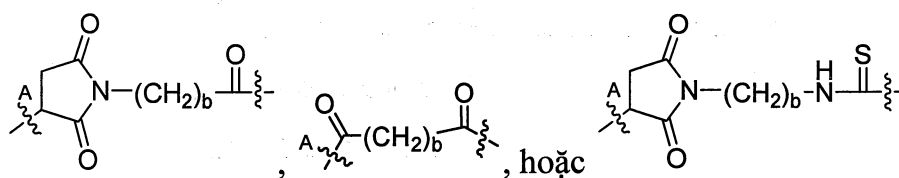
$\text{---}\overset{\text{A}}{\underset{\text{---}}{\text{---}}}\text{---}$ là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết;

AA^1 là axit amin; và

AA^2 là axit amin.

Phần đệm là gốc hóa trị hai nối gốc AA^1 - AA^2 với chất liên kết (BA). Phần đệm thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkylen hoặc polyetylen glycol. Đầu của phần đệm, nghĩa là, phần của phần đệm được liên kết trực tiếp với chất liên kết hoặc AA^1 , có thể là các gốc thu được từ các gốc có tính phản ứng được sử dụng cho mục đích ghép kháng thể hoặc AA^1 với phần đệm trong quá trình tổng hợp hóa học thể liên hợp.

Theo một số phương án, phần đệm gồm alkylen. Theo một số phương án, phần đệm gồm C_{5-7} alkylen. Theo một số phương án, phần đệm là:

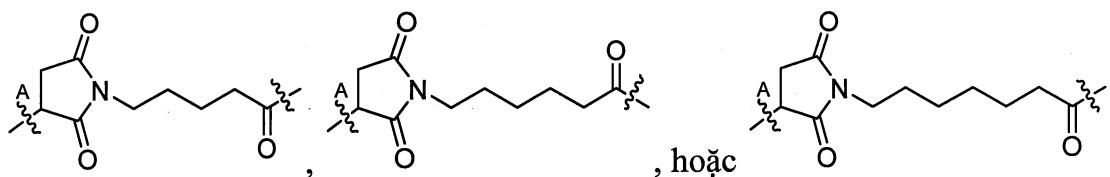


trong đó:

$\text{---}\overset{\text{A}}{\underset{\text{---}}{\text{---}}}\text{---}$ là liên kết với chất liên kết; và

b là số nguyên từ 2 đến 8.

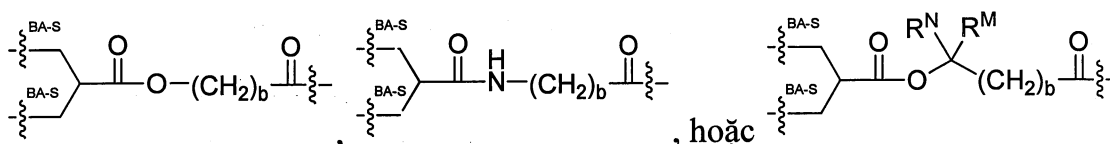
Theo một số phương án, phần đệm là:



trong đó:

$\text{---}\overset{\text{A}}{\underset{\text{---}}{\text{---}}}\text{---}$ là liên kết với chất liên kết.

Theo một số phương án, phần đệm là:



trong đó:

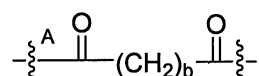
R^N là nguyên tử hydro hoặc alkyl;

R^M là alkyl;

hai liên kết được biểu diễn bởi $\frac{2}{3} \text{BA-S}$ là liên kết với xystein của chất liên kết; và

b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, phần đệm là:

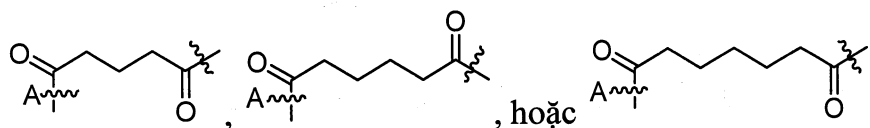


trong đó:

 là liên kết với chất liên kết; và

b là số nguyên từ 2 đến 8.

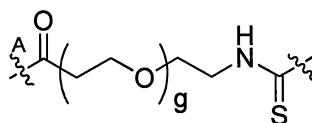
Theo một số phương án, phần đệm là:



trong đó:

 là liên kết với chất liên kết.

Theo một số phương án, phần đệm là:

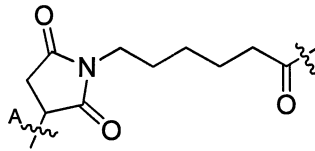


trong đó:

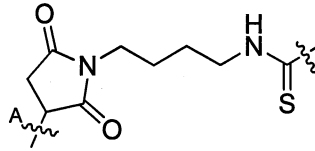
 là liên kết với chất liên kết; và

g là số nguyên từ 2 đến 20. Theo một số phương án, g là 2-8. Theo một số phương án, g là 2, 4, 6, hoặc 8.

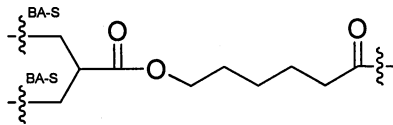
Theo một số phương án, phần đệm là:



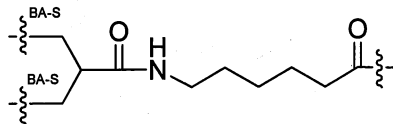
Theo một số phương án, phần đậm là:



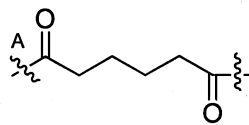
Theo một số phương án, phần đậm là:



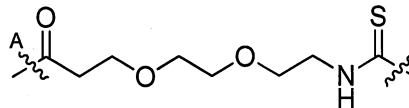
Theo một số phương án, phần đậm là:



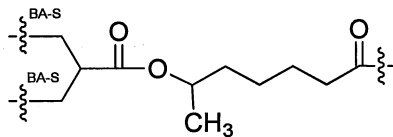
Theo một số phương án, phần đậm là:



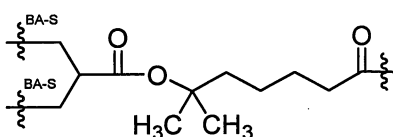
Theo một số phương án, phần đậm là:



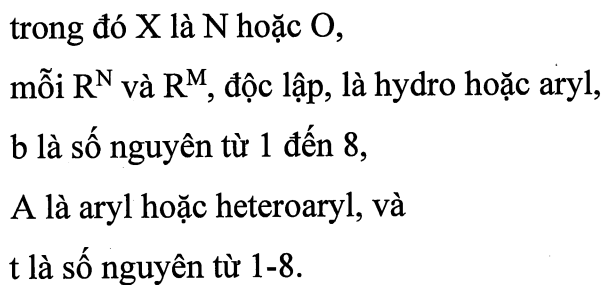
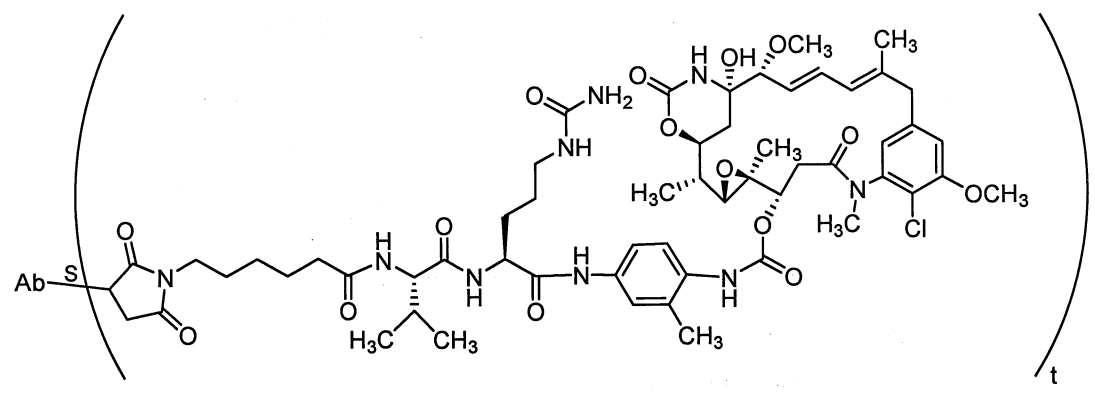
Theo một số phương án, phần đậm là:

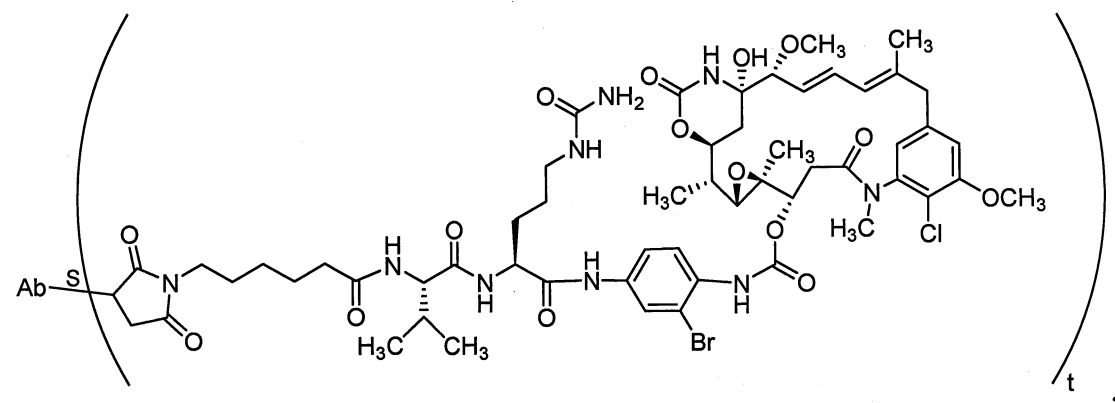
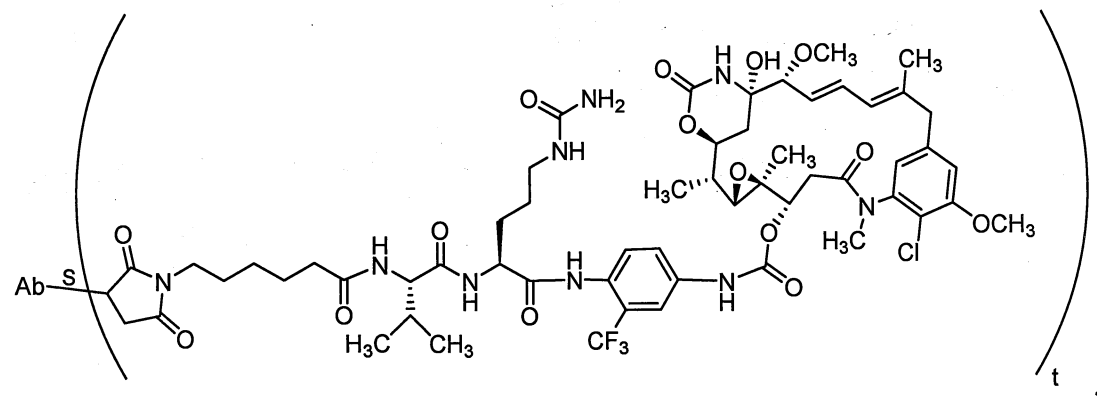
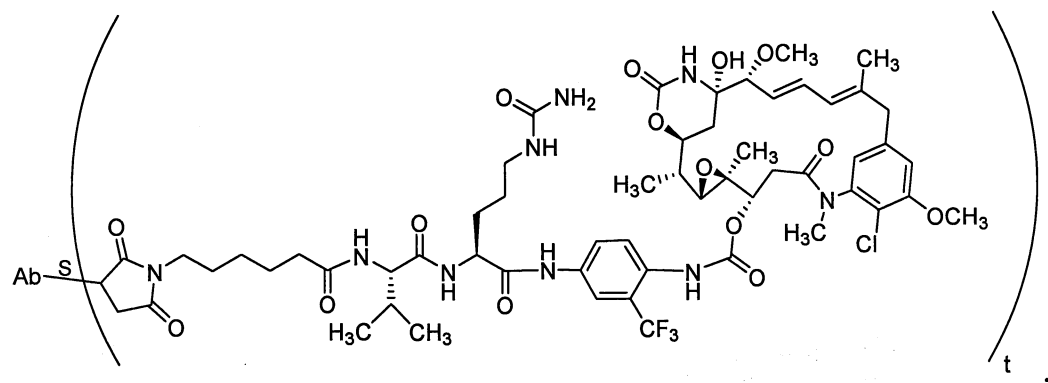
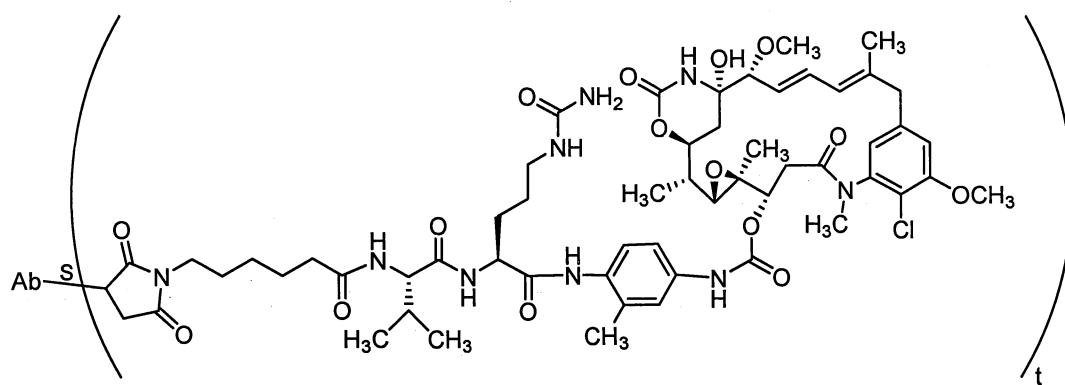


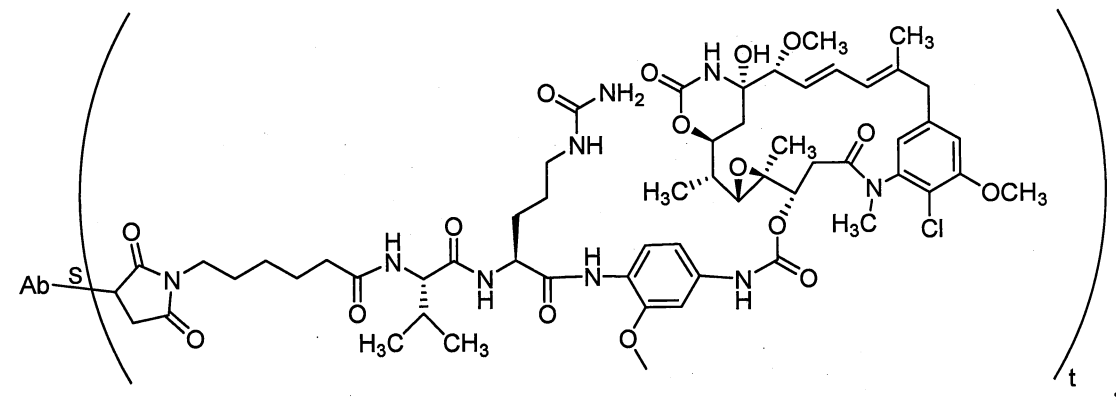
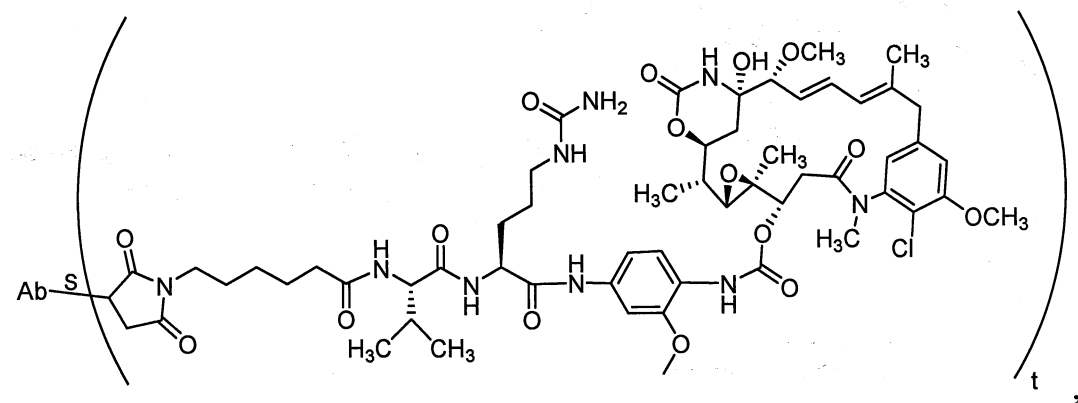
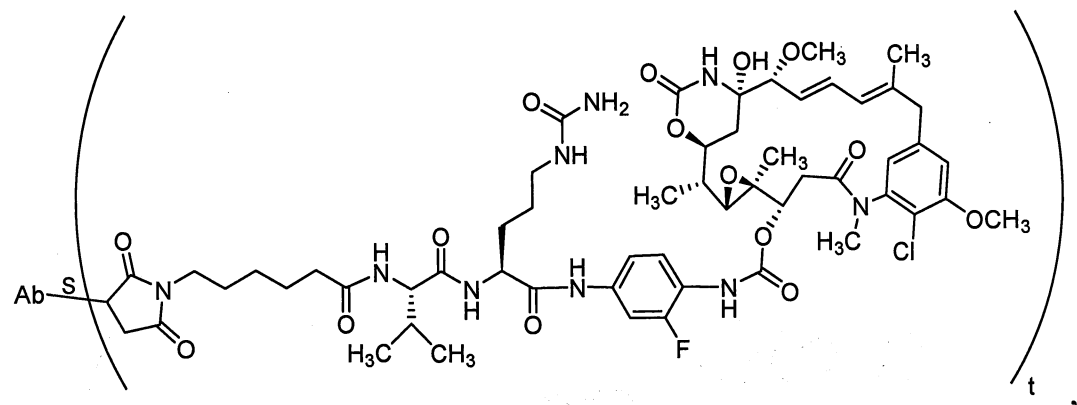
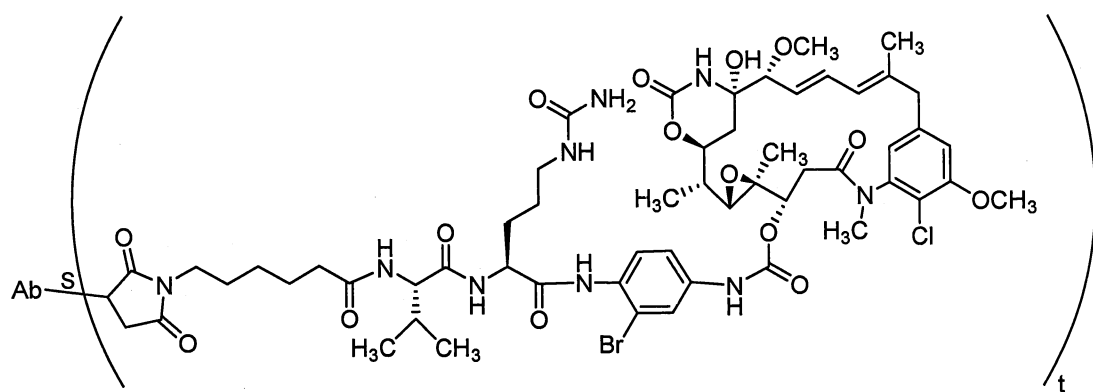
Theo một số phương án, phần đậm là:

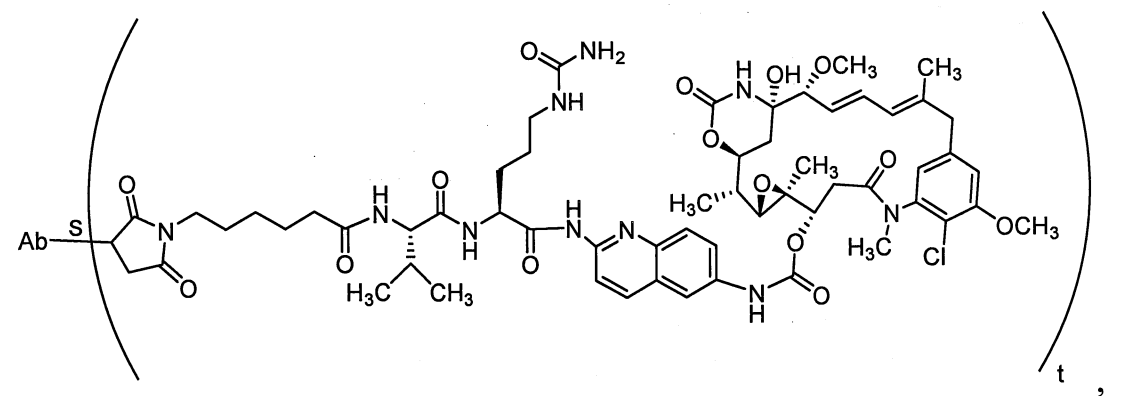
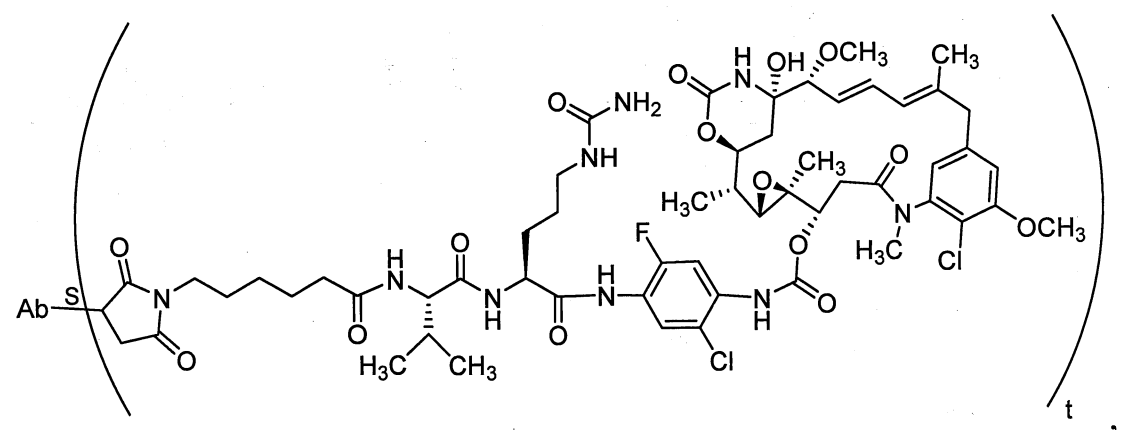
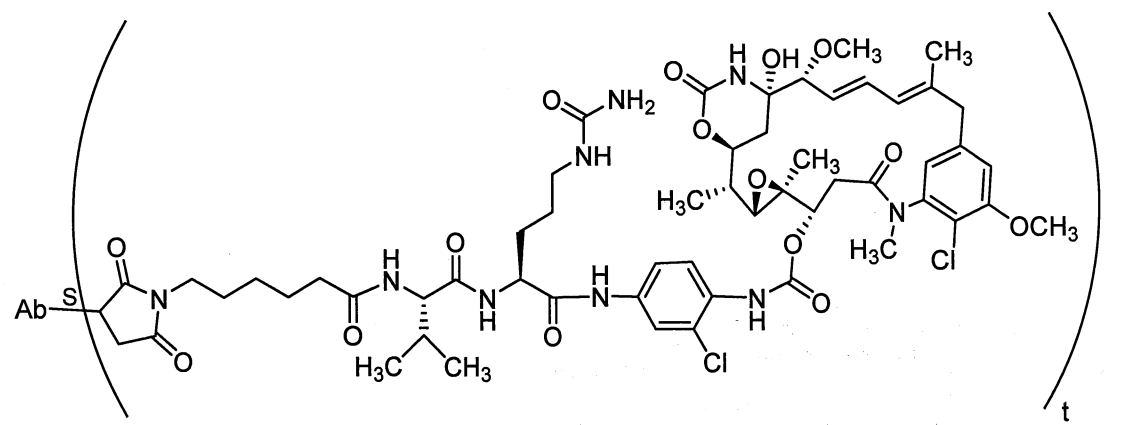
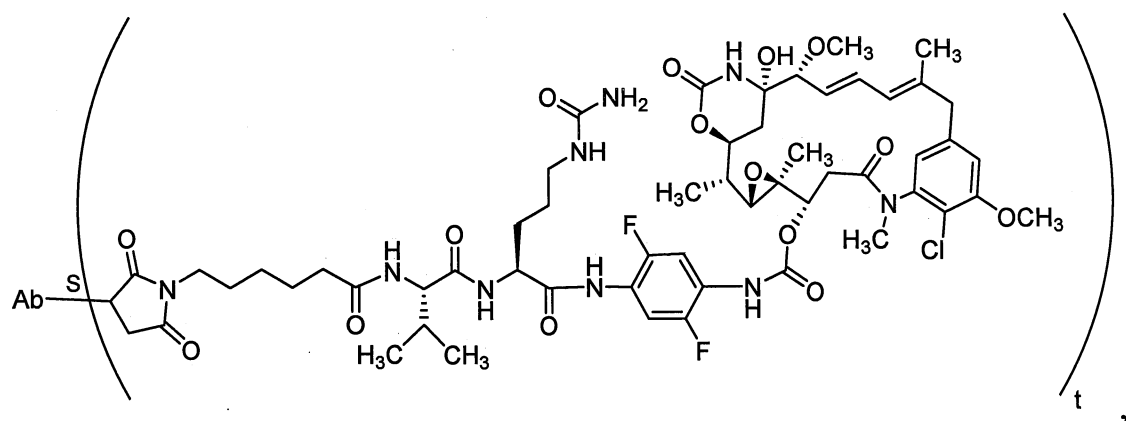


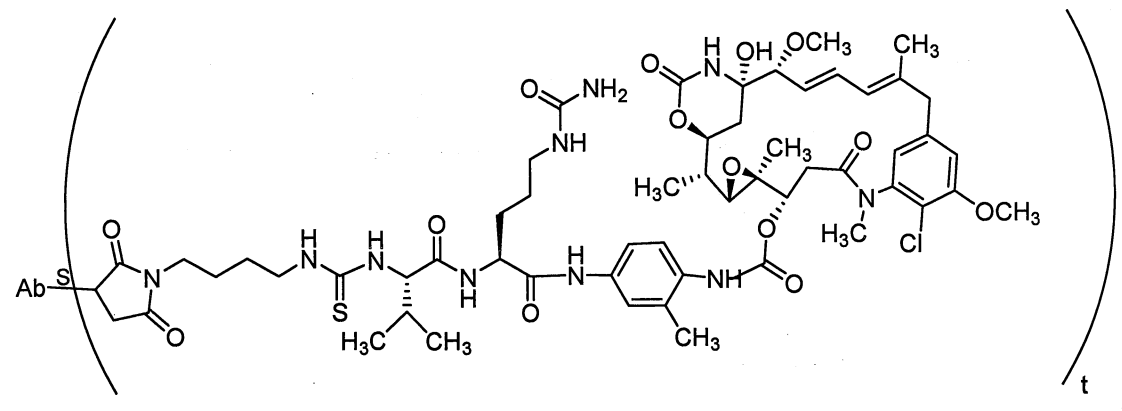
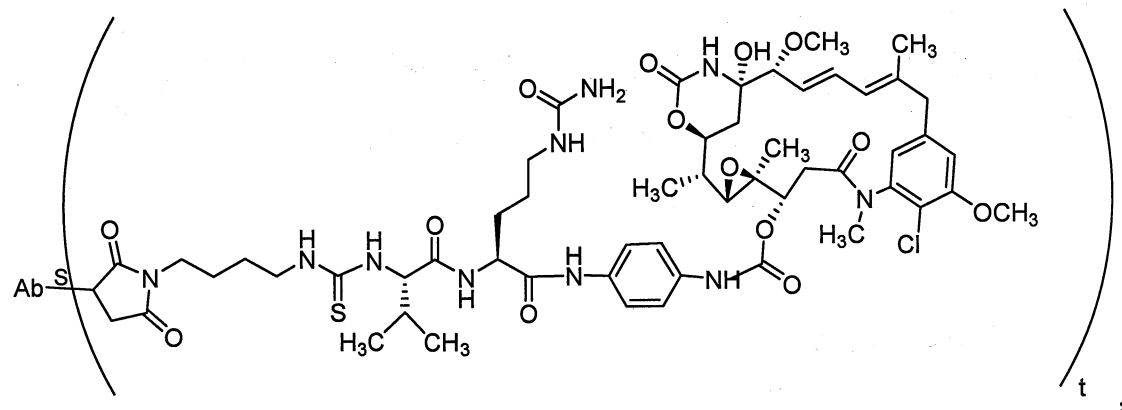
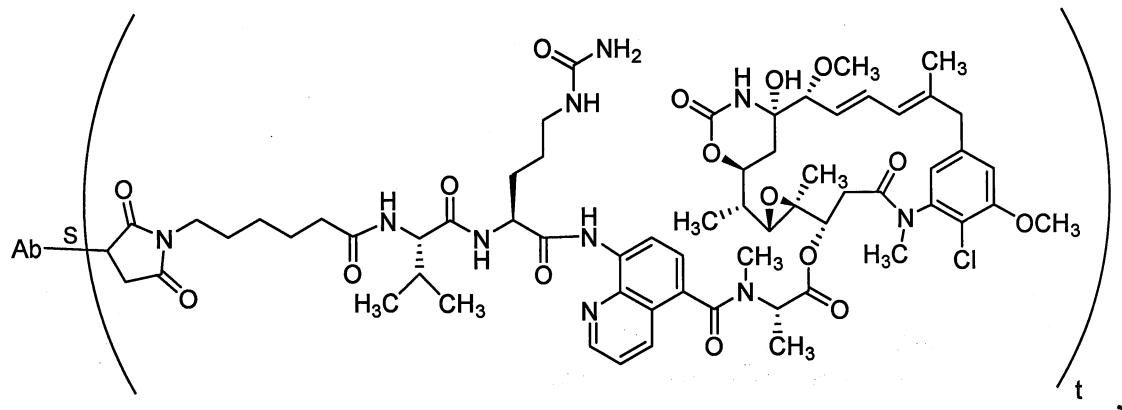
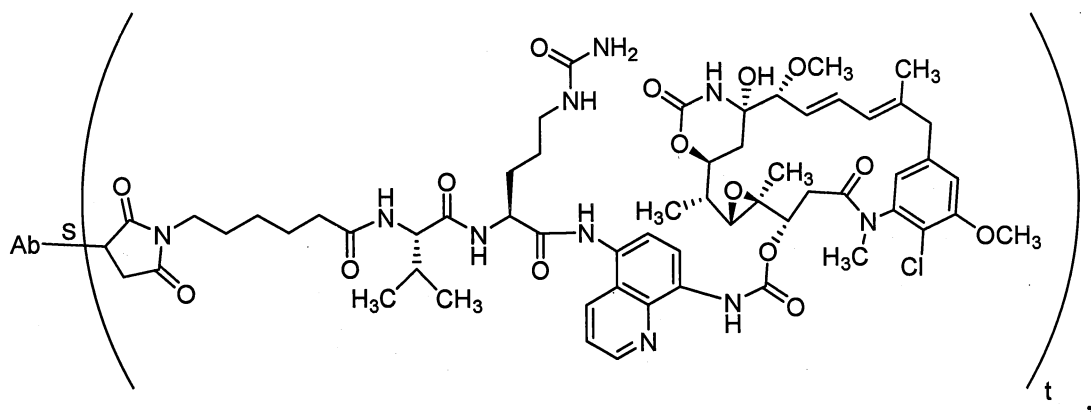
Theo một số phương án, phần đậm là:

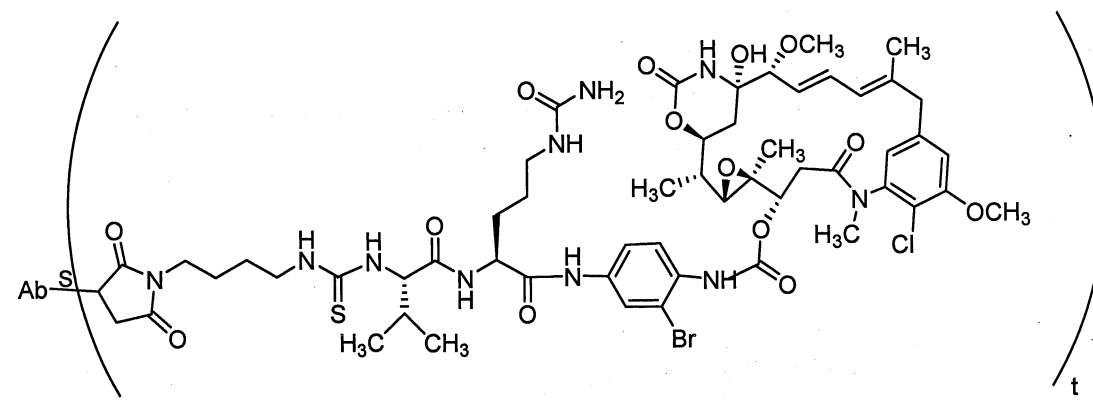
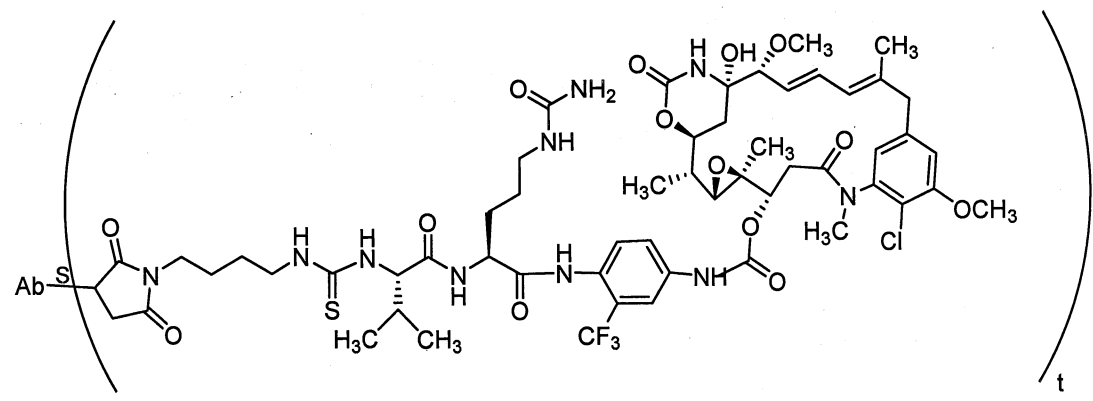
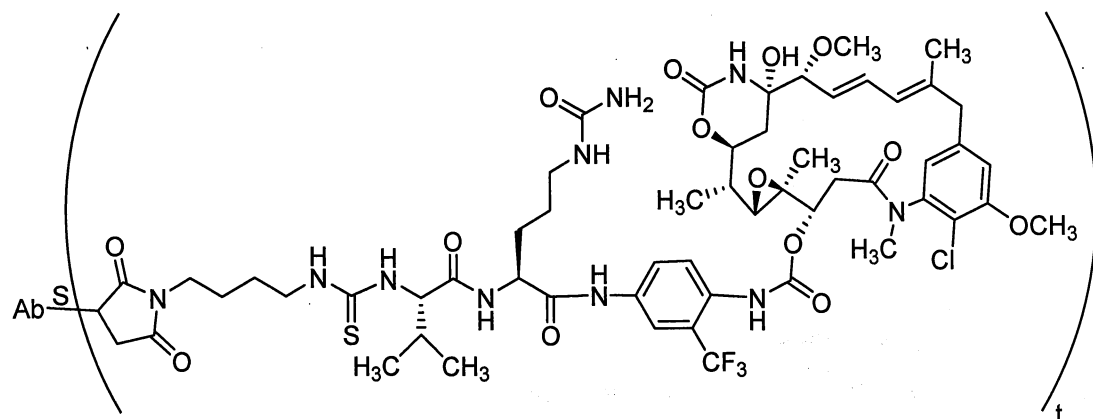
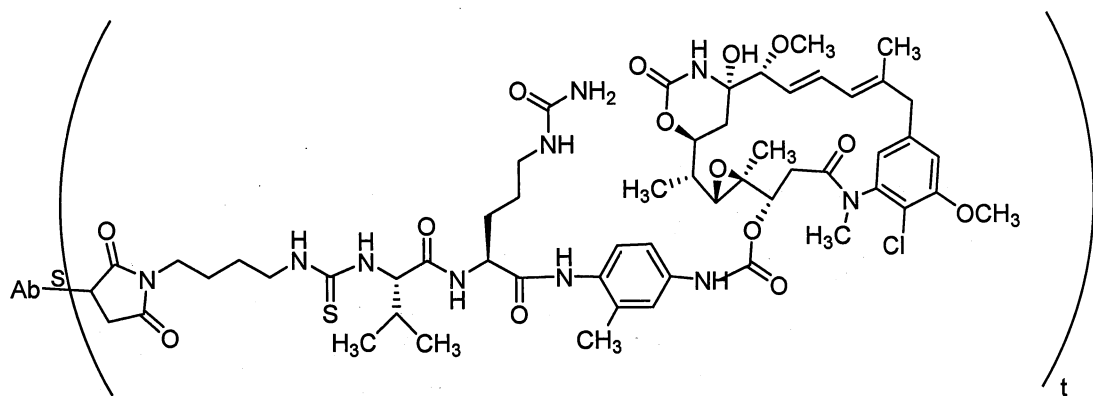
COC1=CC=C(C=C1C(=O)Nc2ccc(NC(=O)C[C@H](NC(=O)Nc3ccc(NC(=O)NCCCCC4C(=O)N(CCCC4)S5CCCCC5)C(=O)N)C)C)C

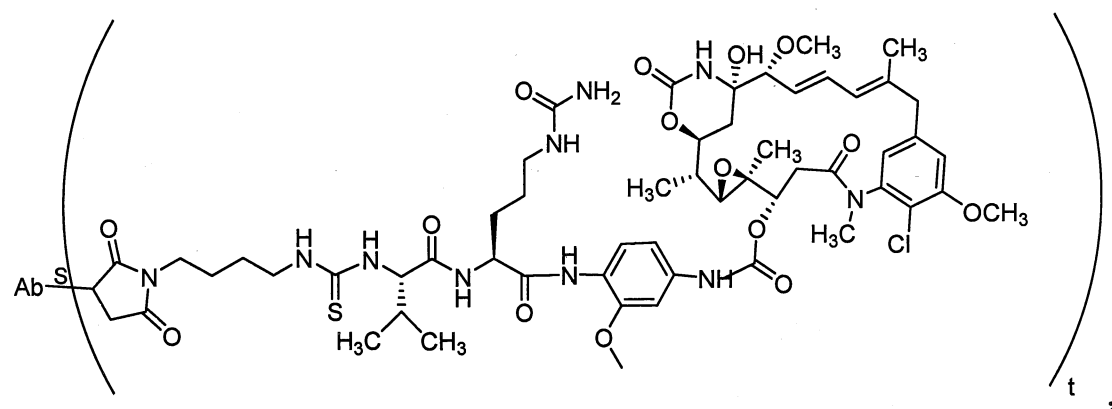
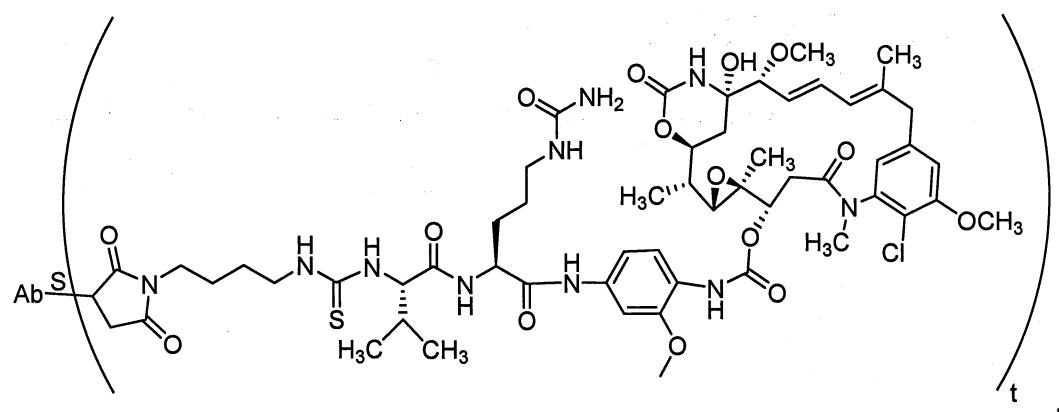
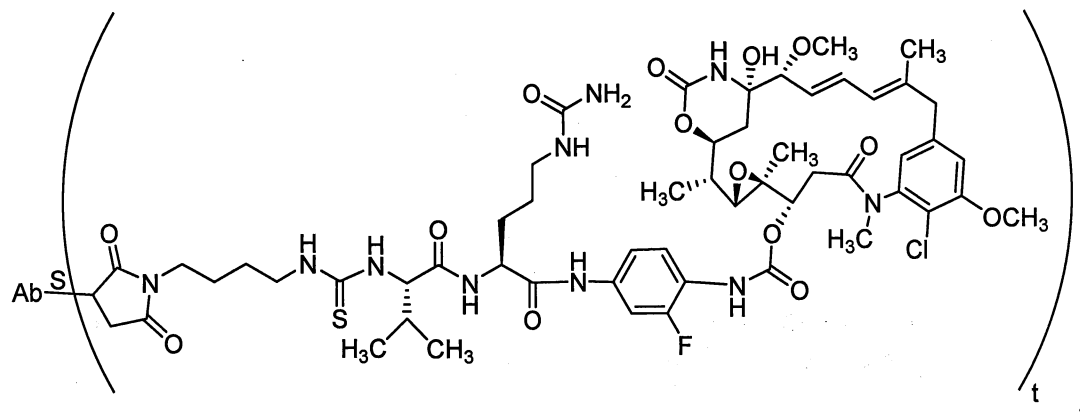
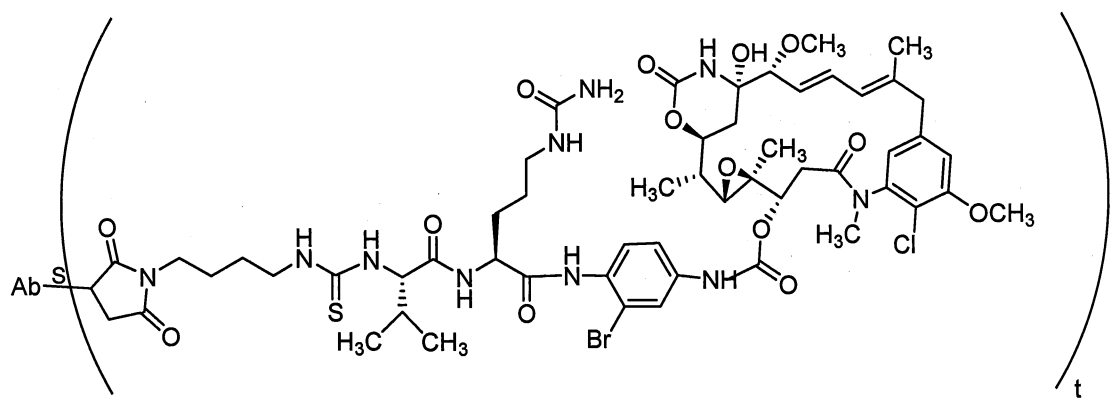


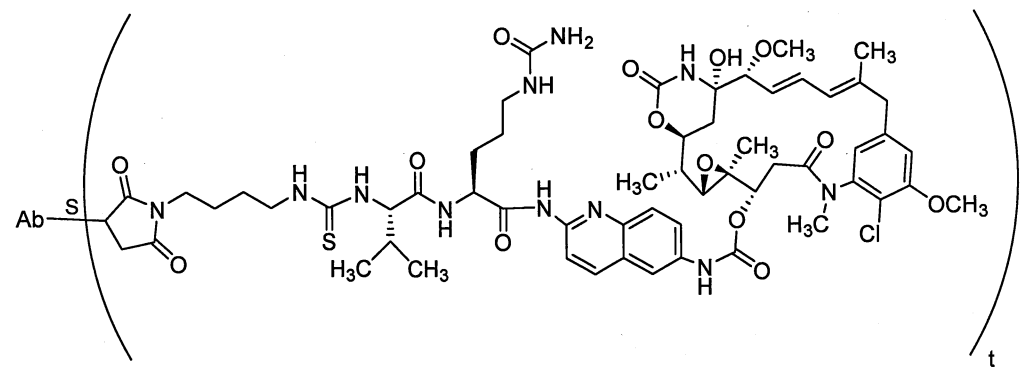
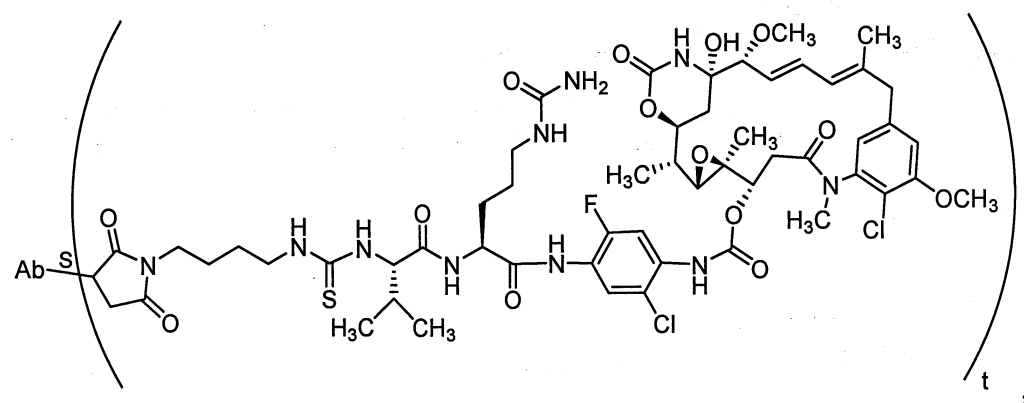
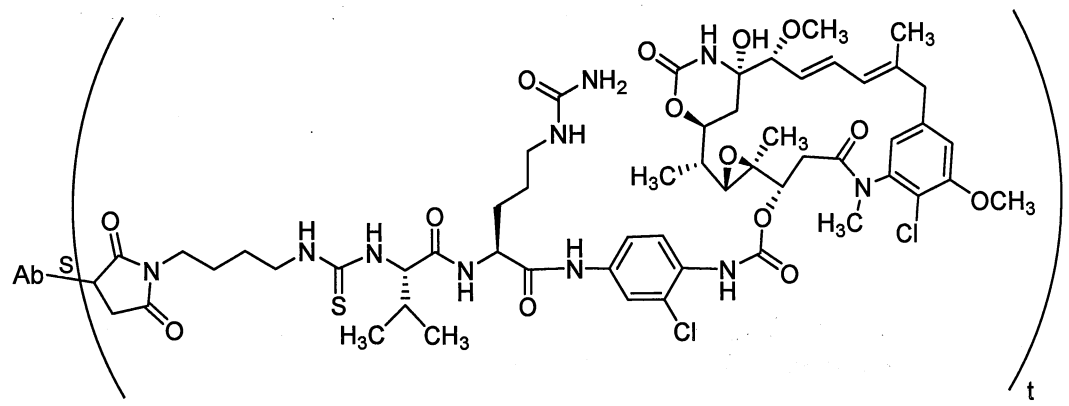
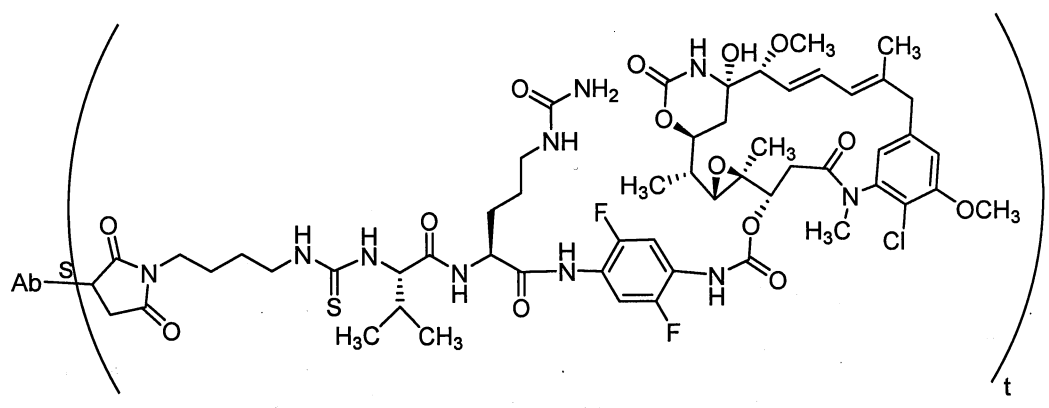


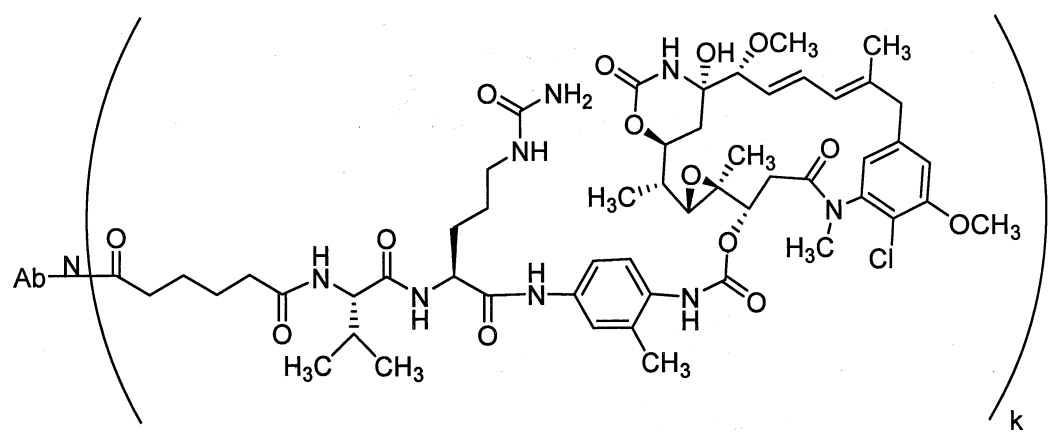
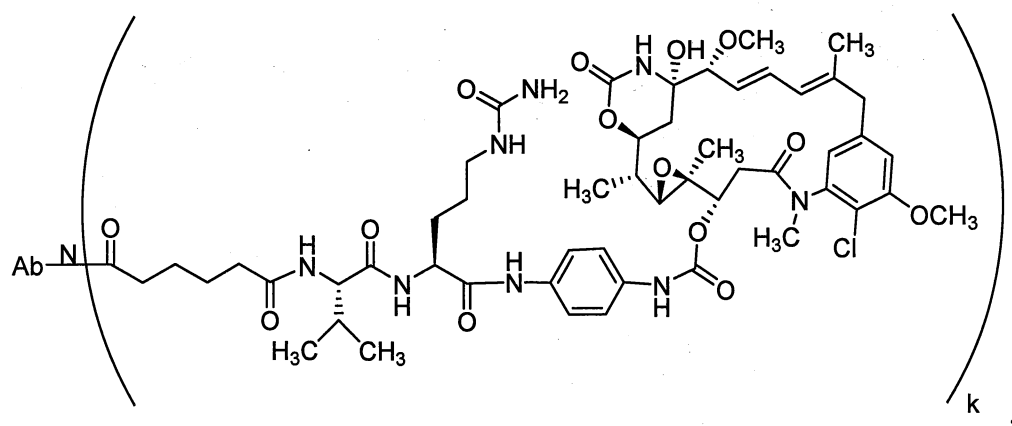
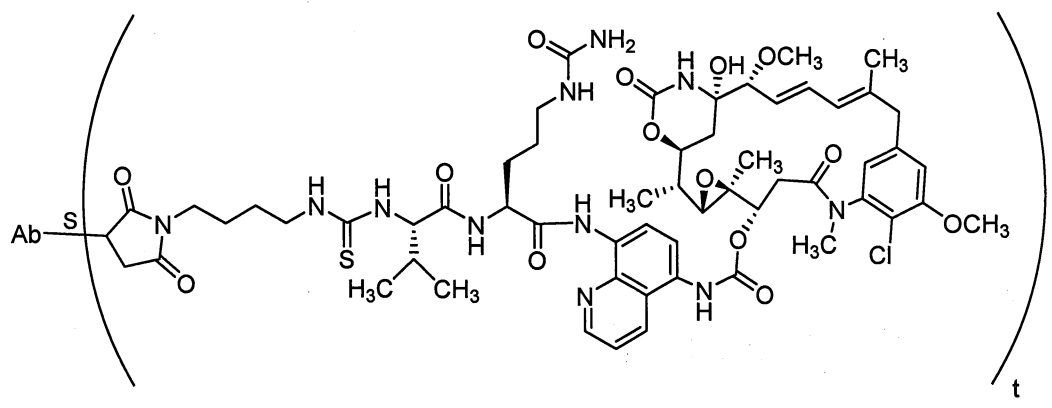
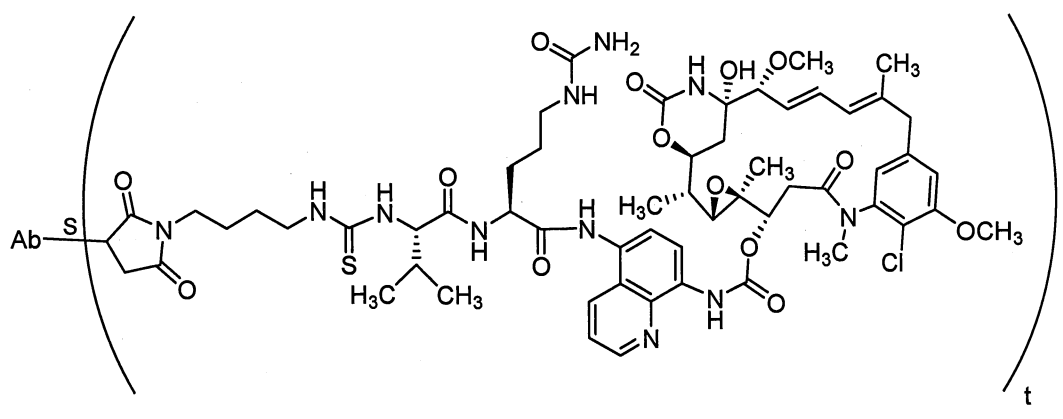


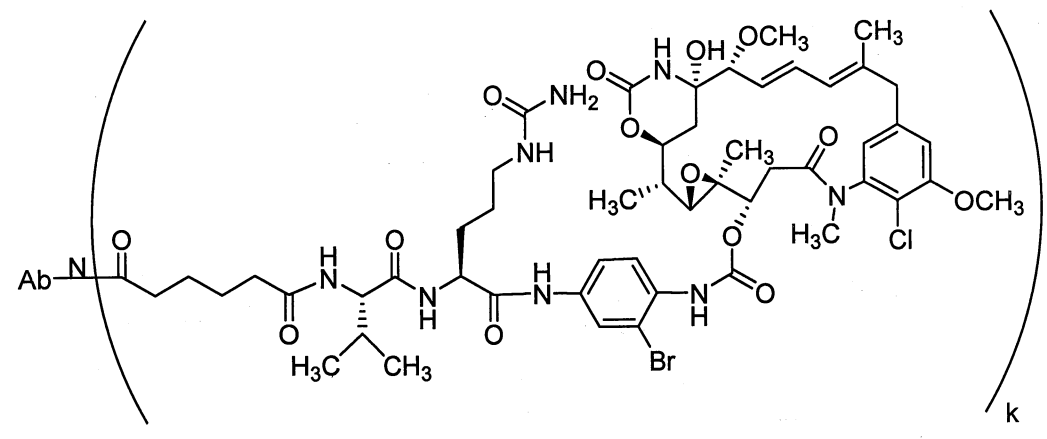
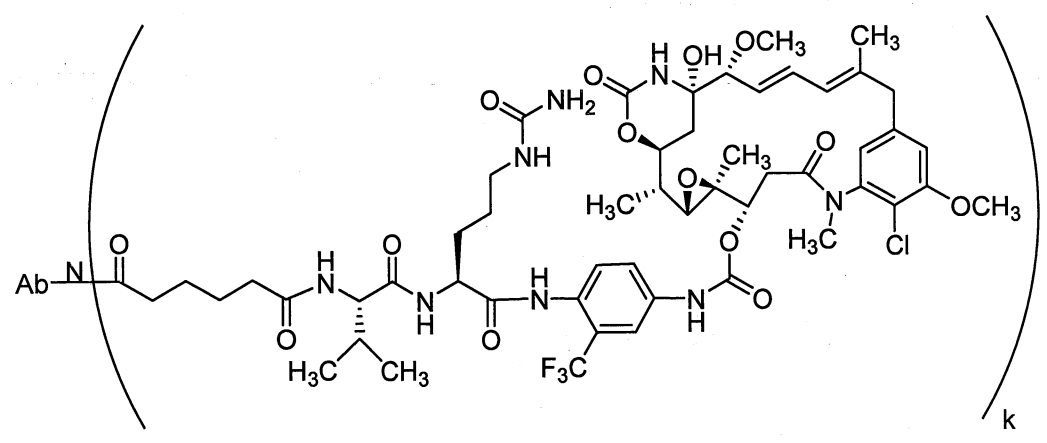
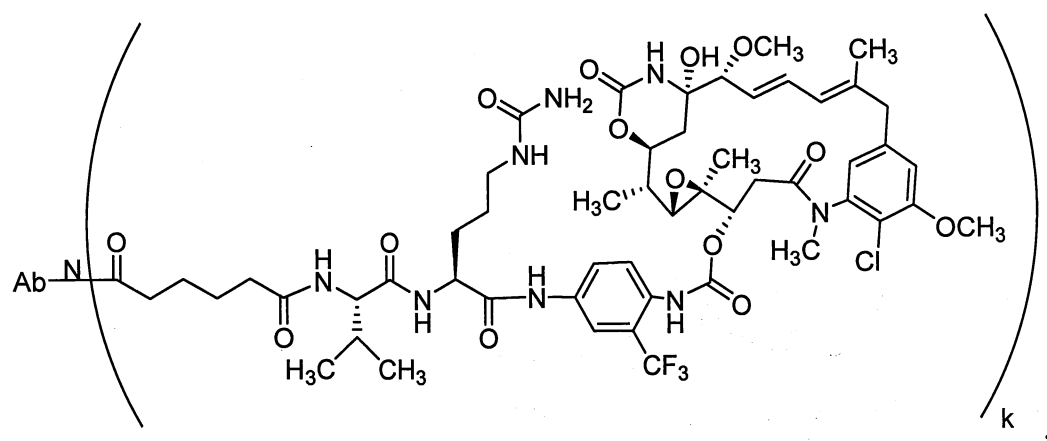
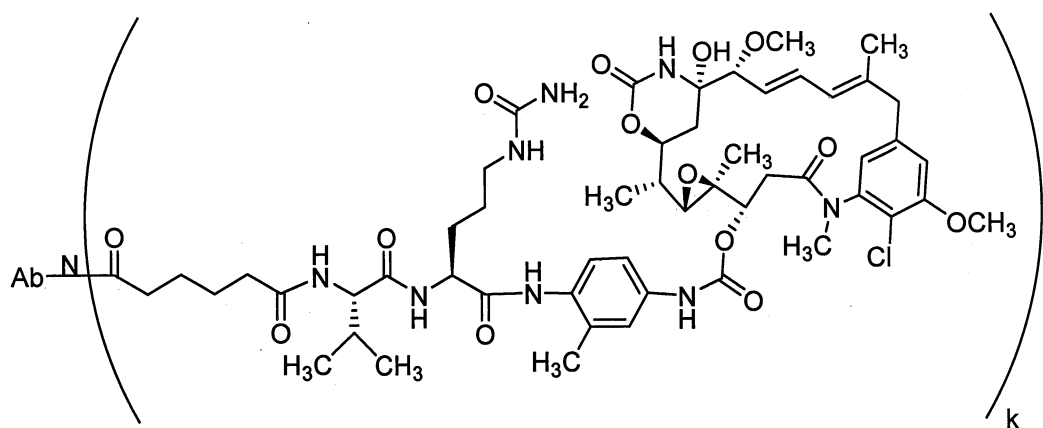


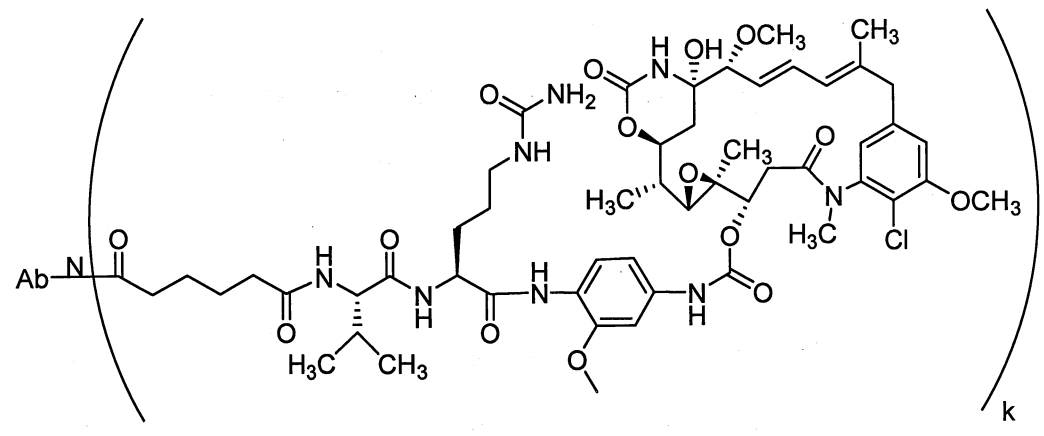
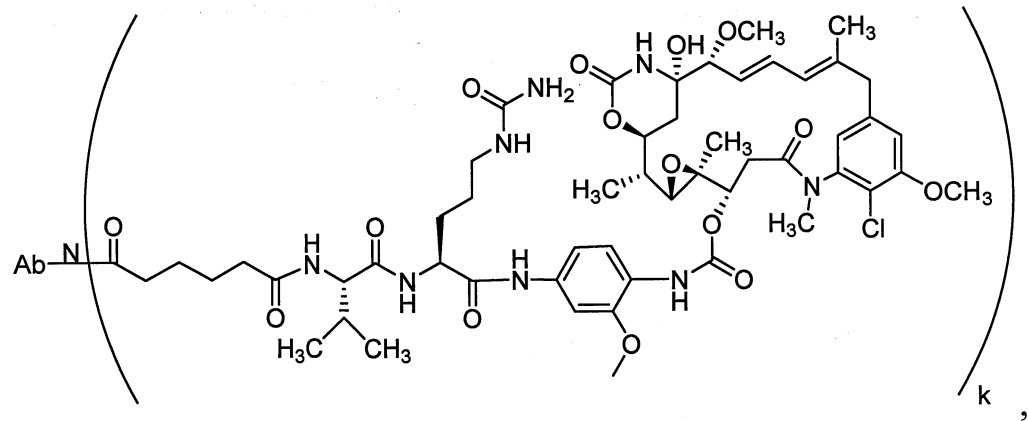
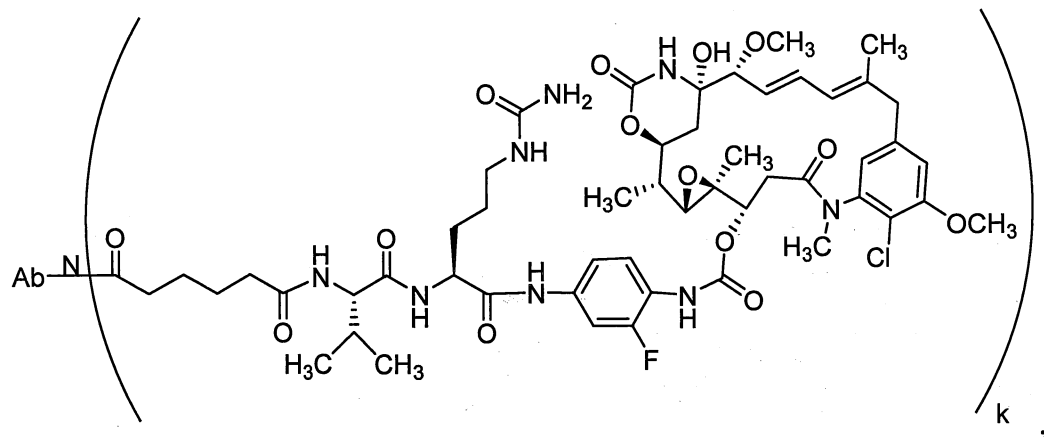
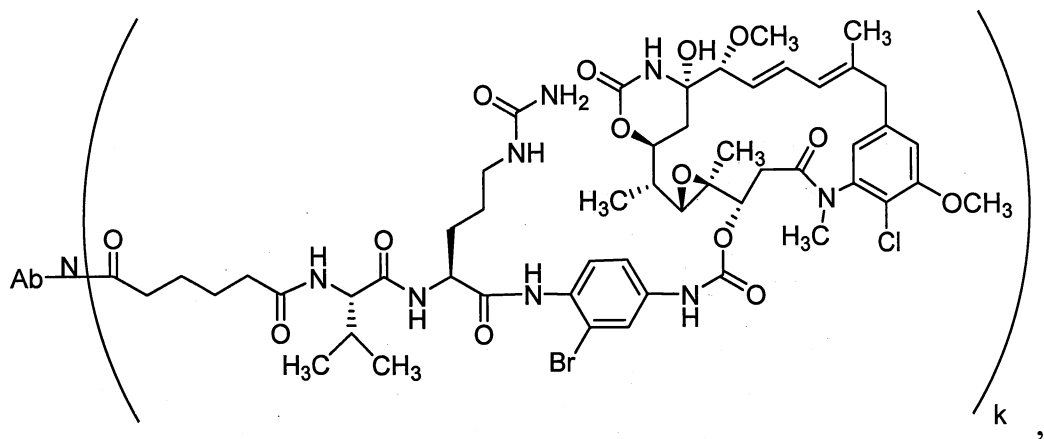


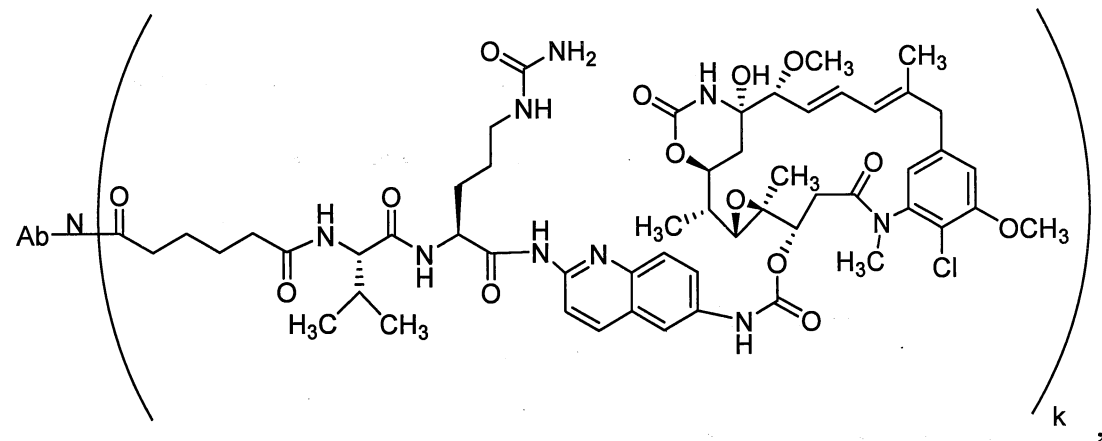
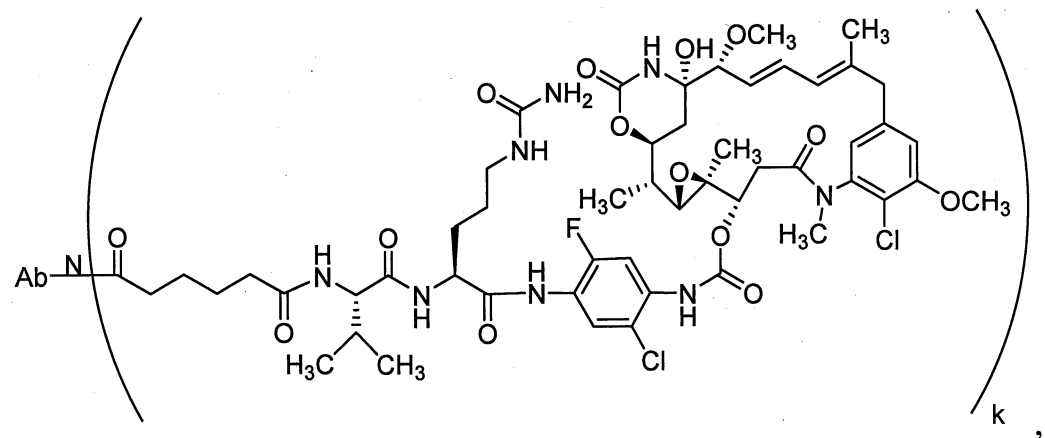
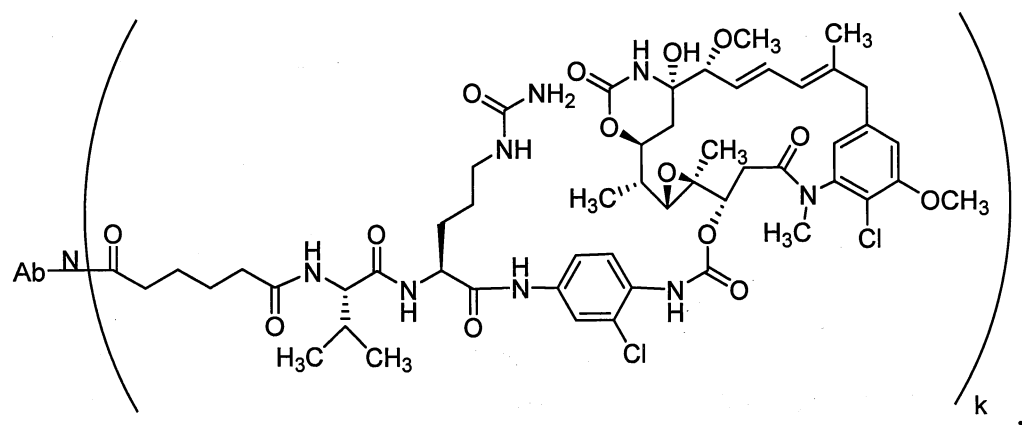
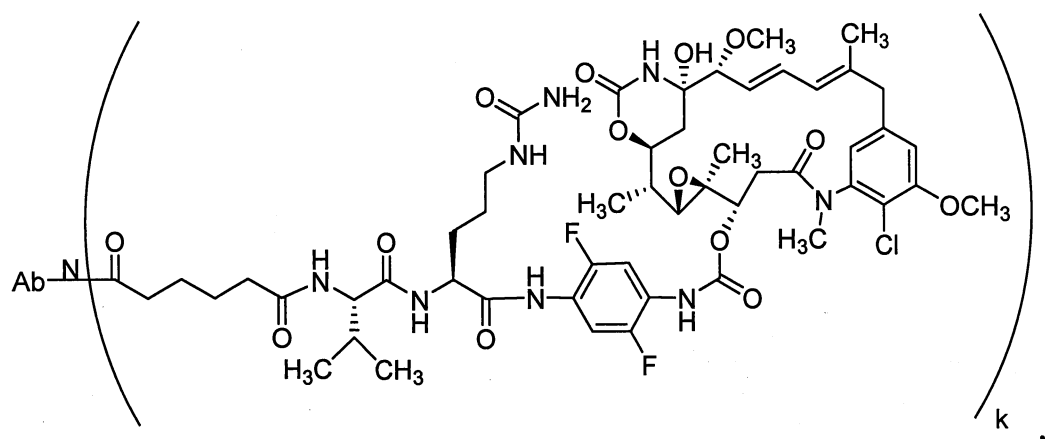


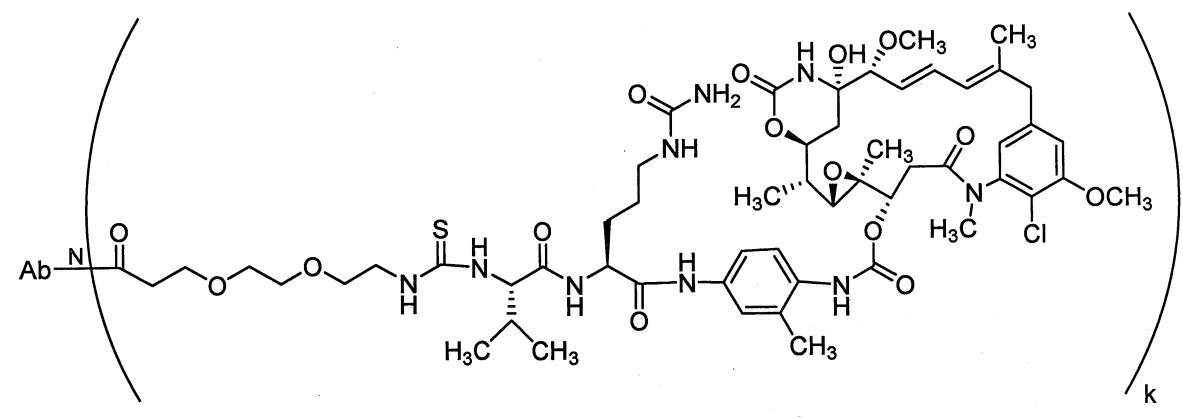
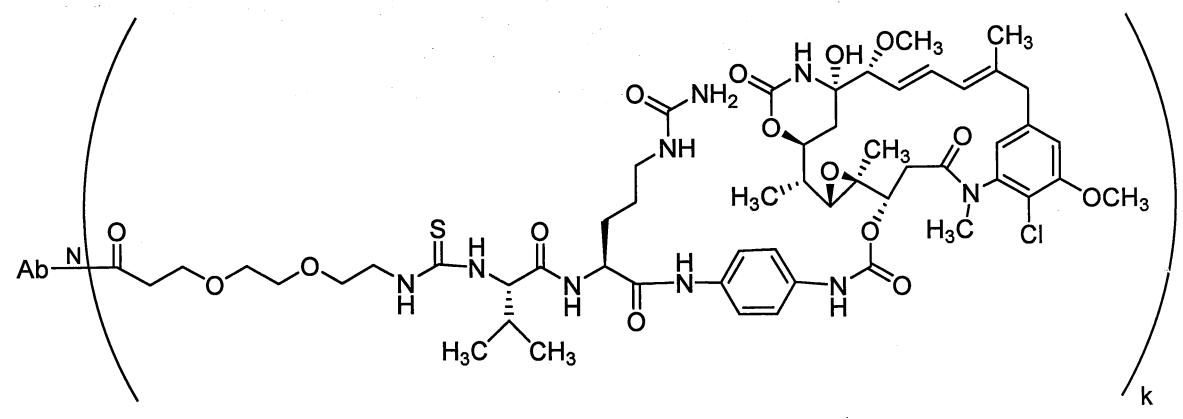
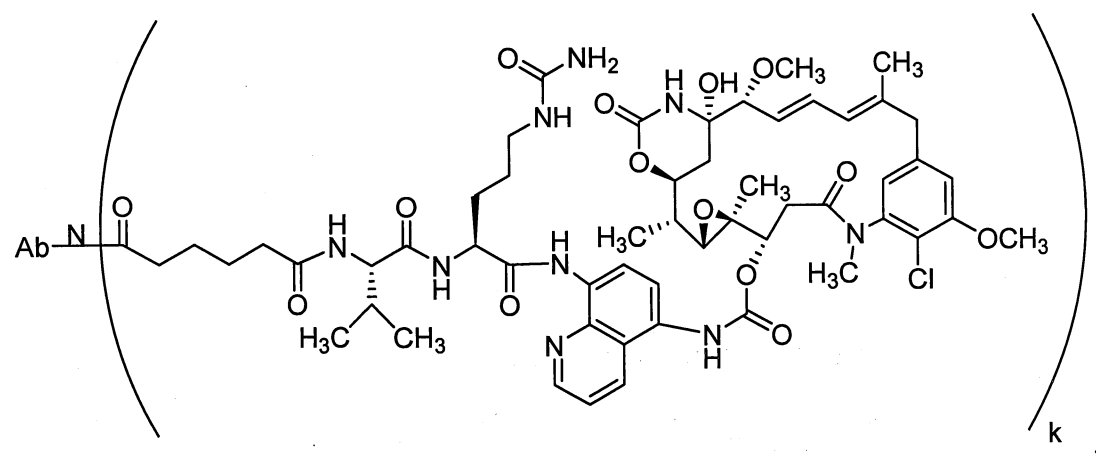
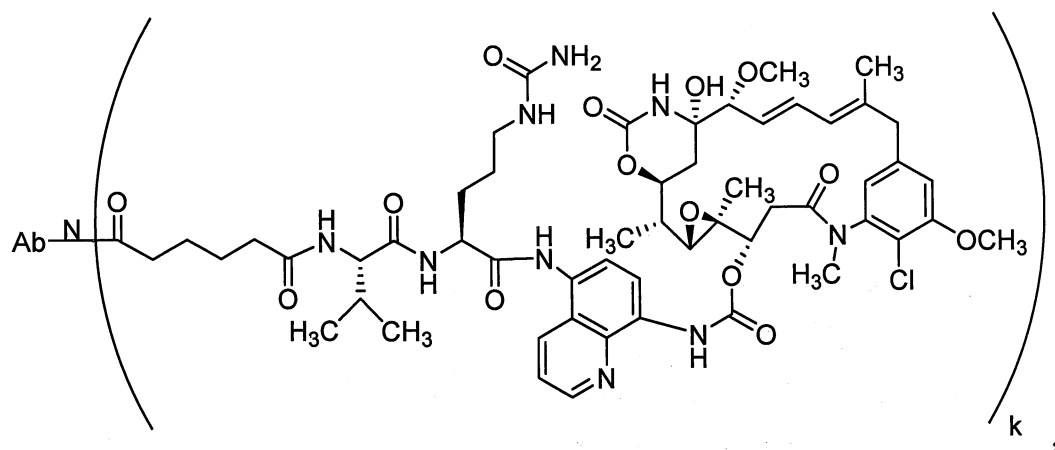


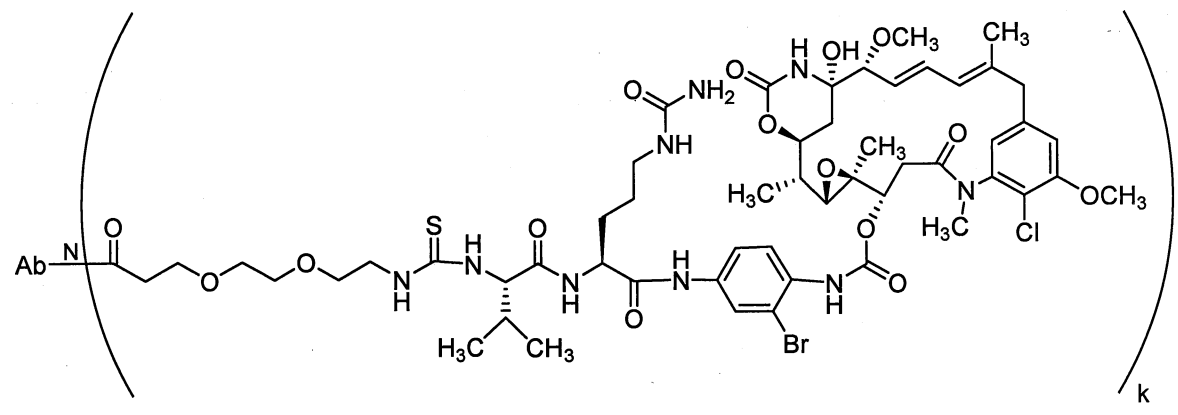
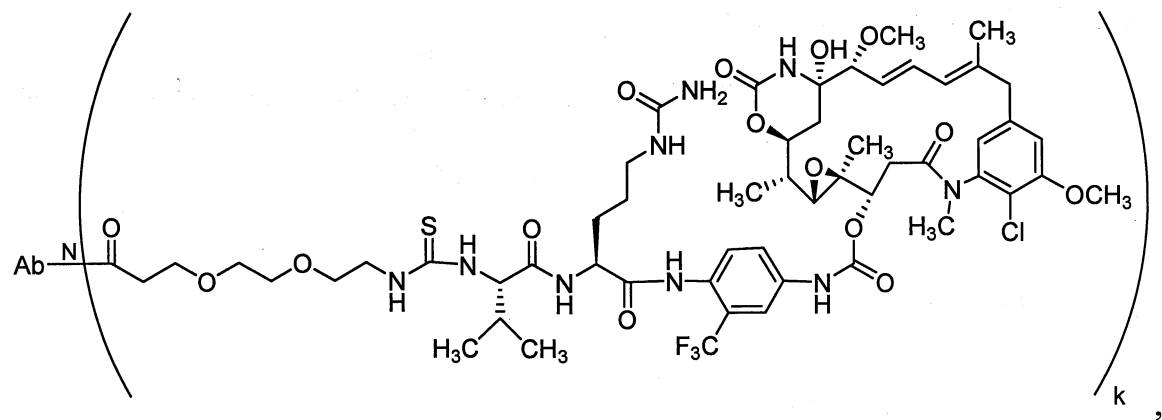
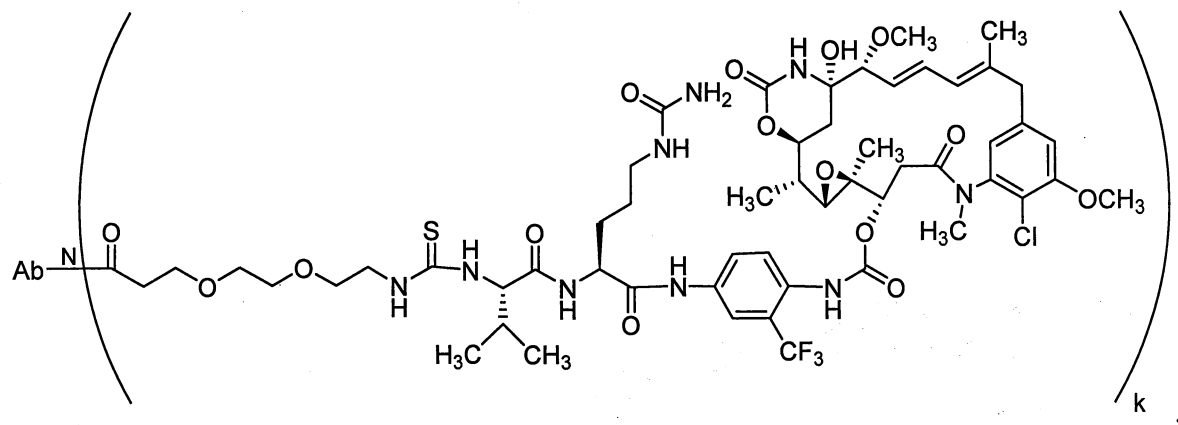
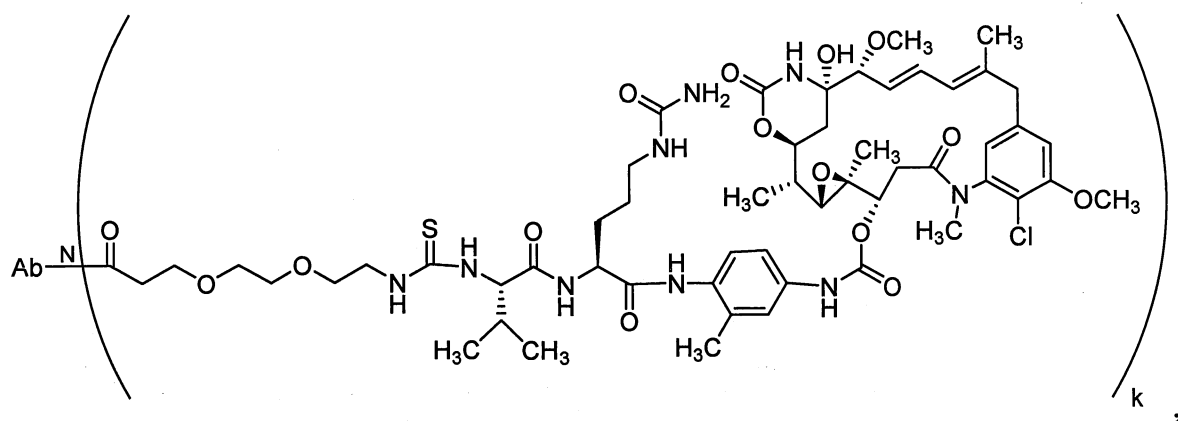


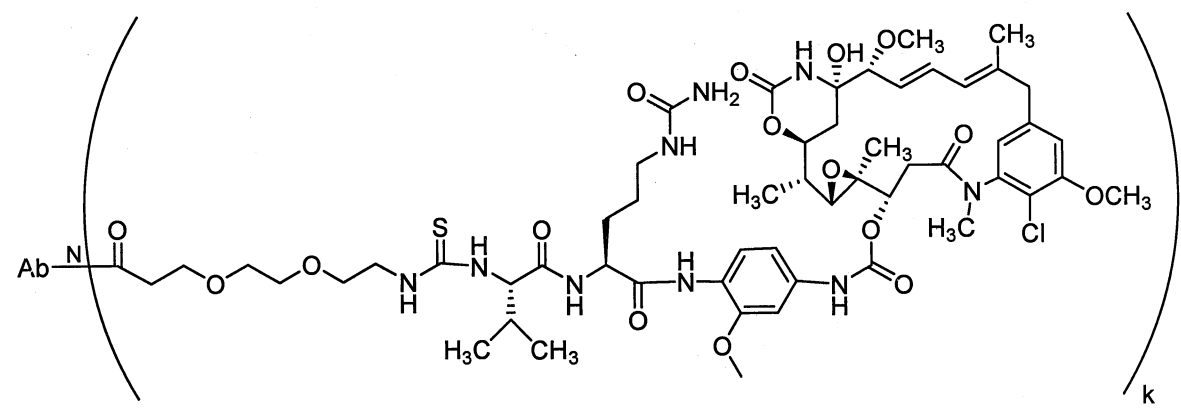
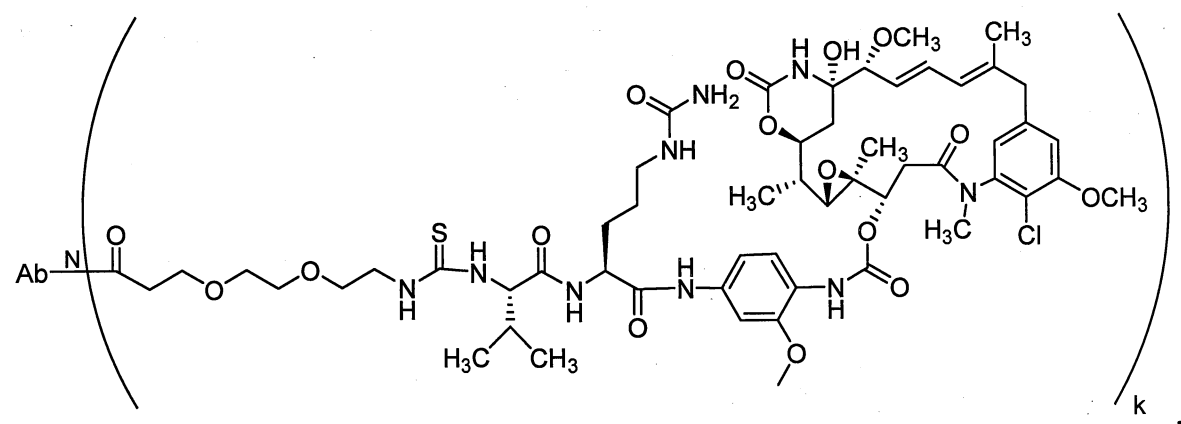
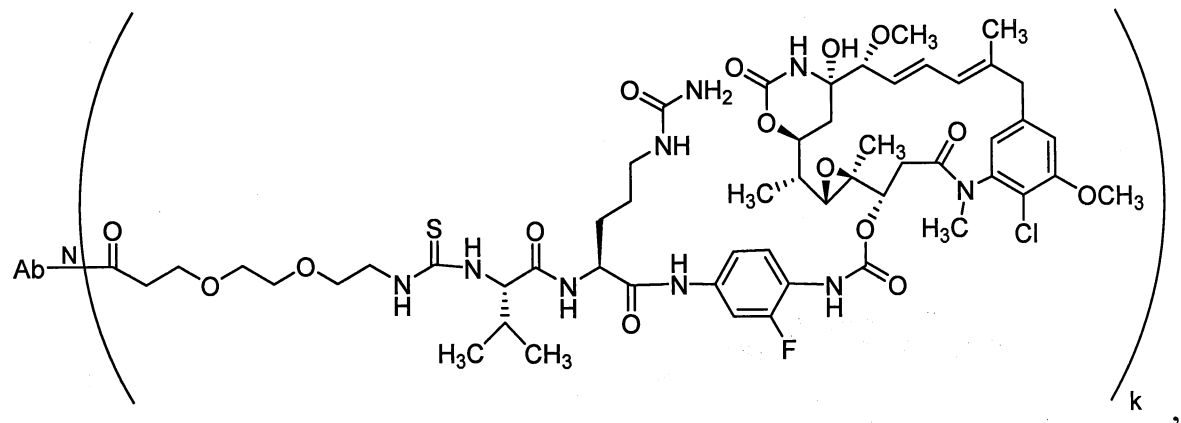
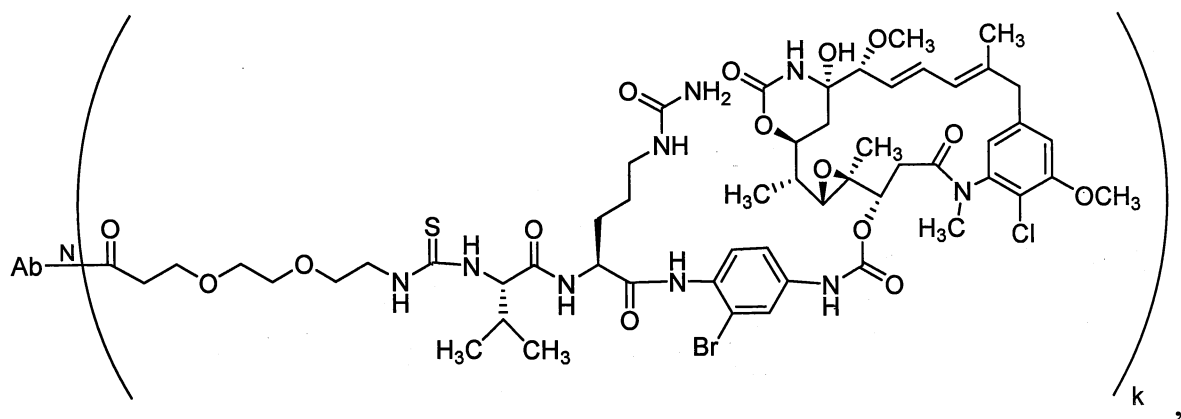


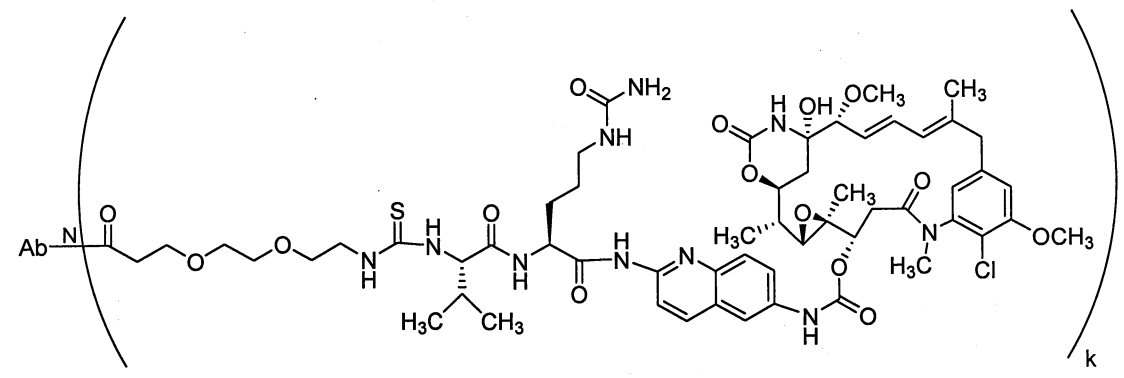
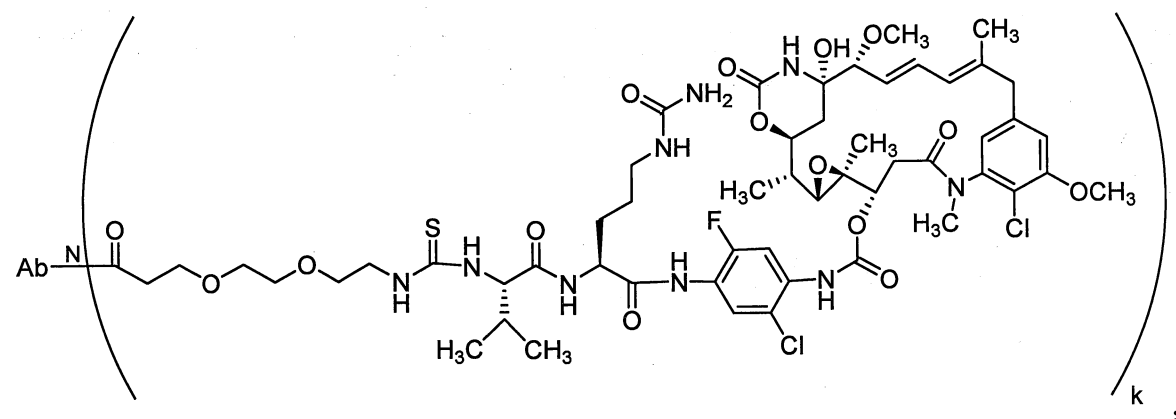
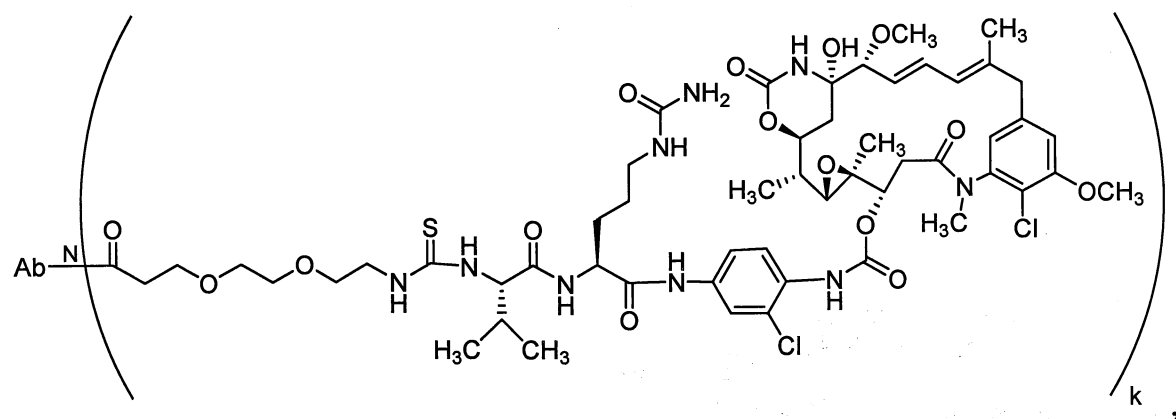
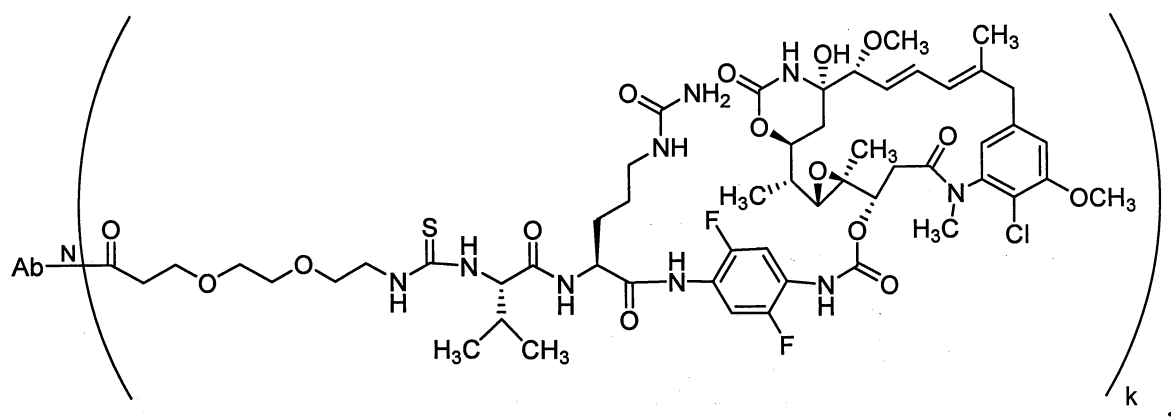


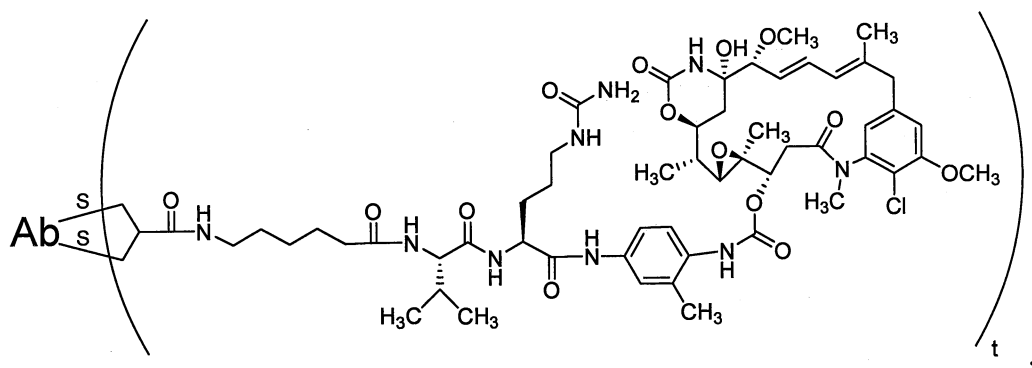
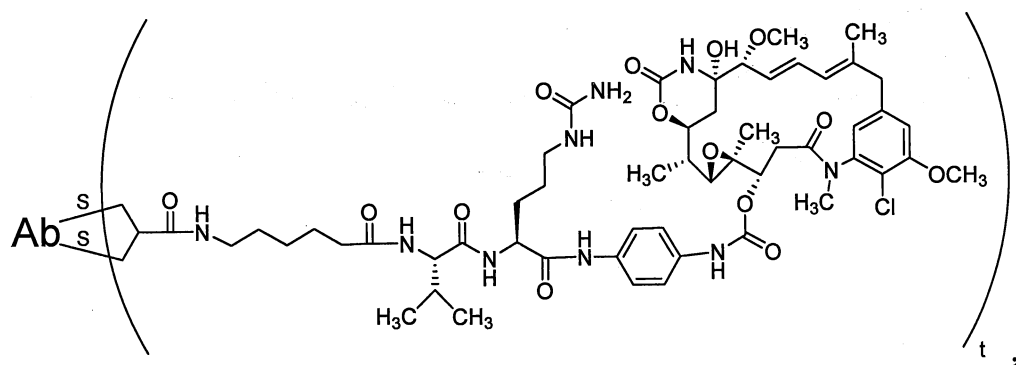
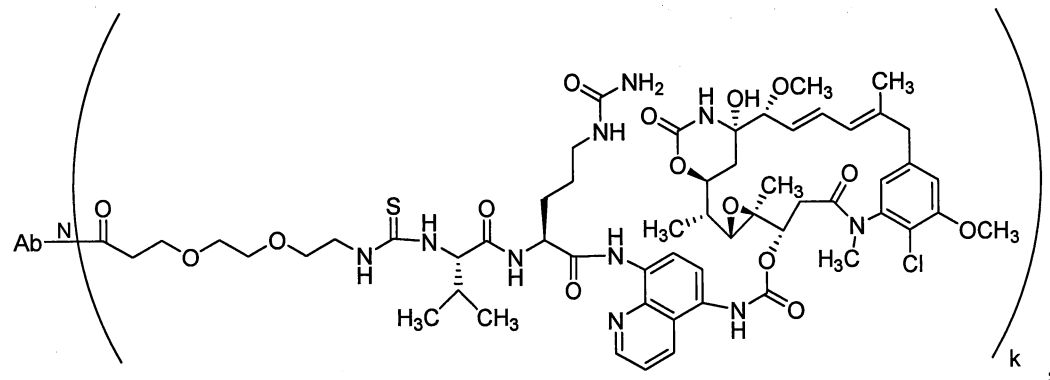
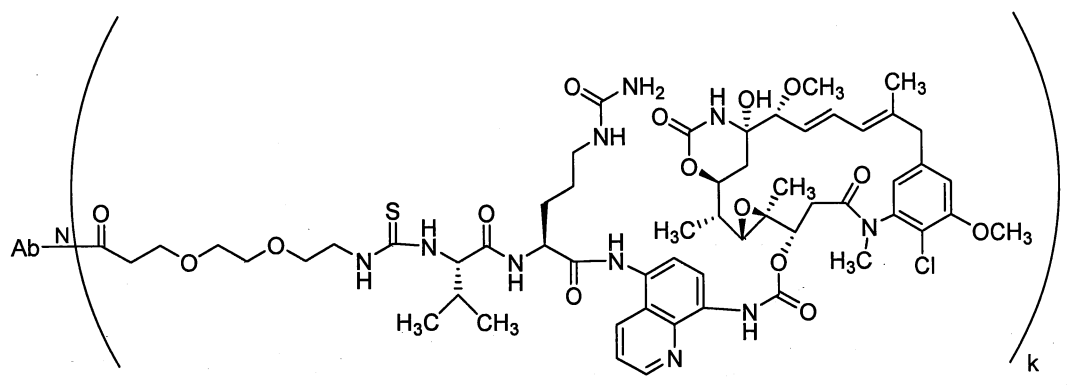


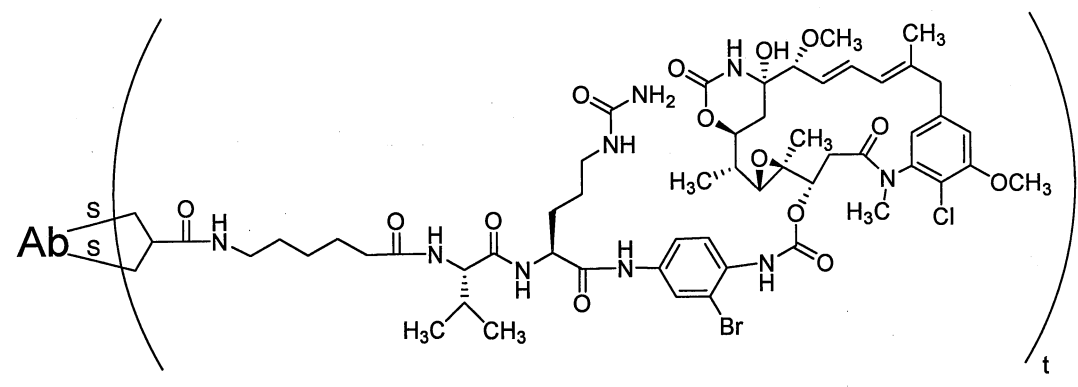
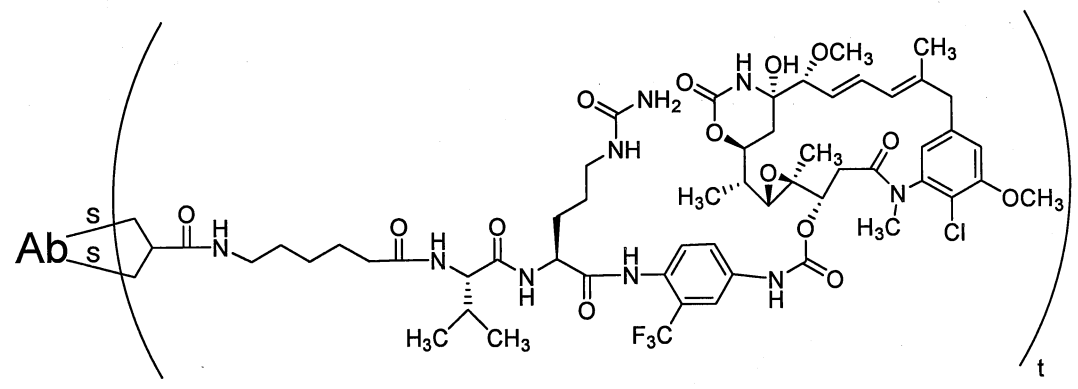
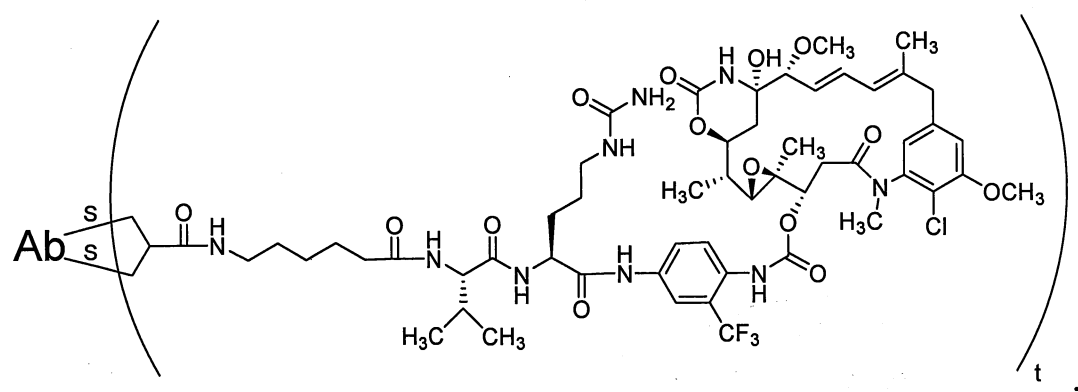
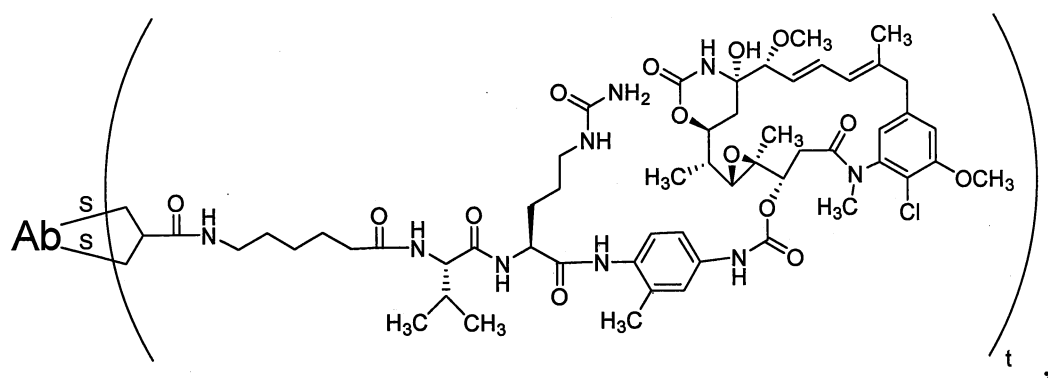


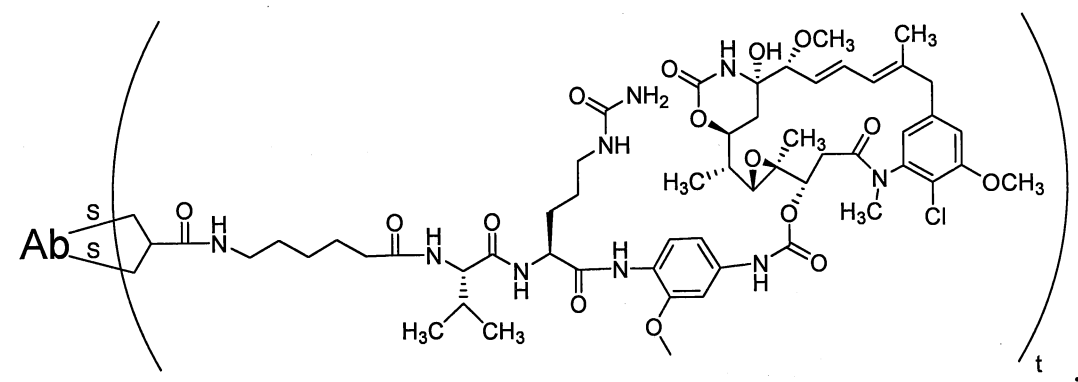
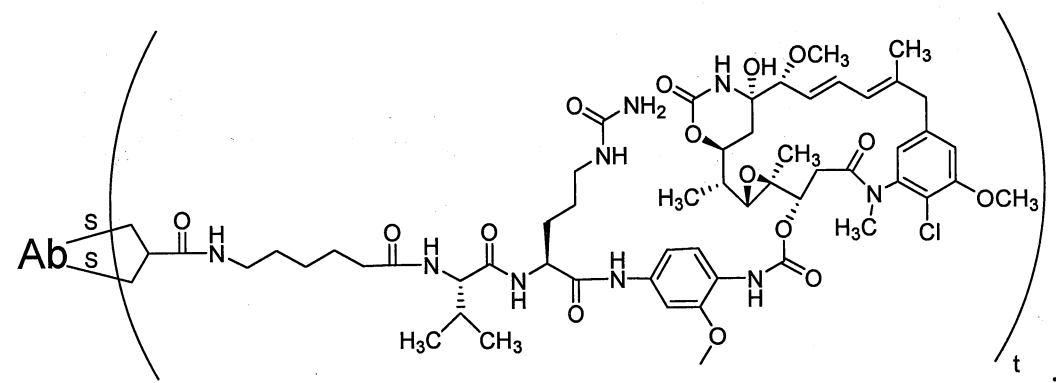
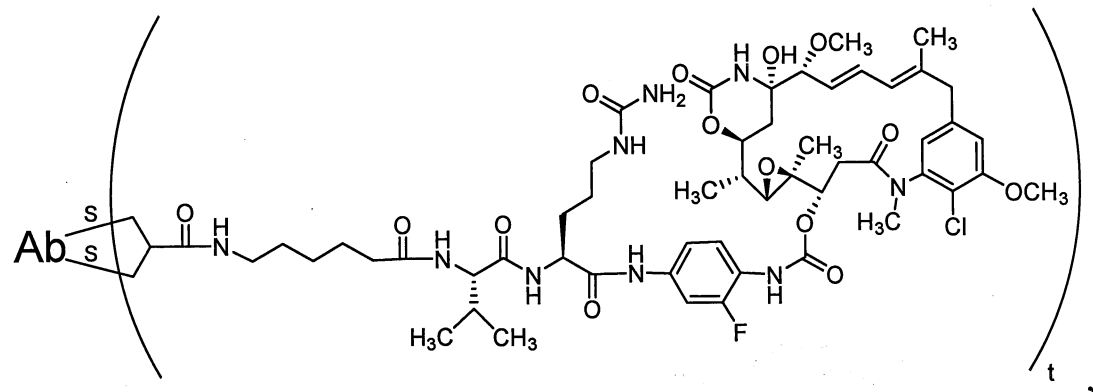
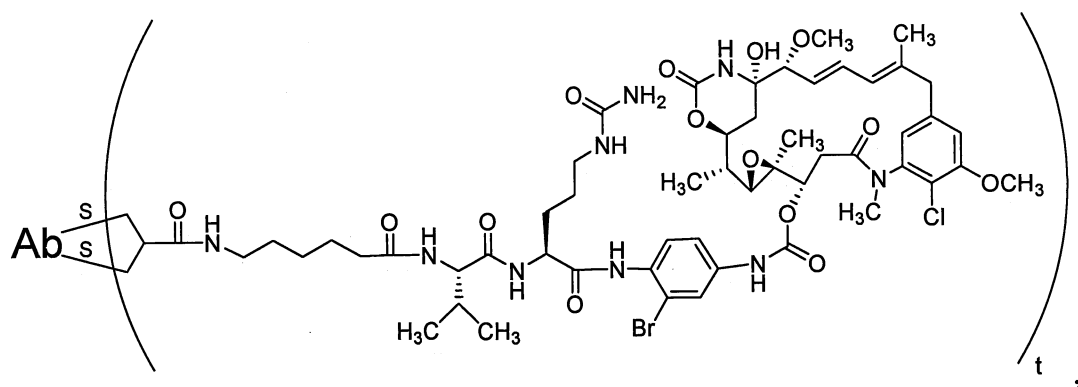


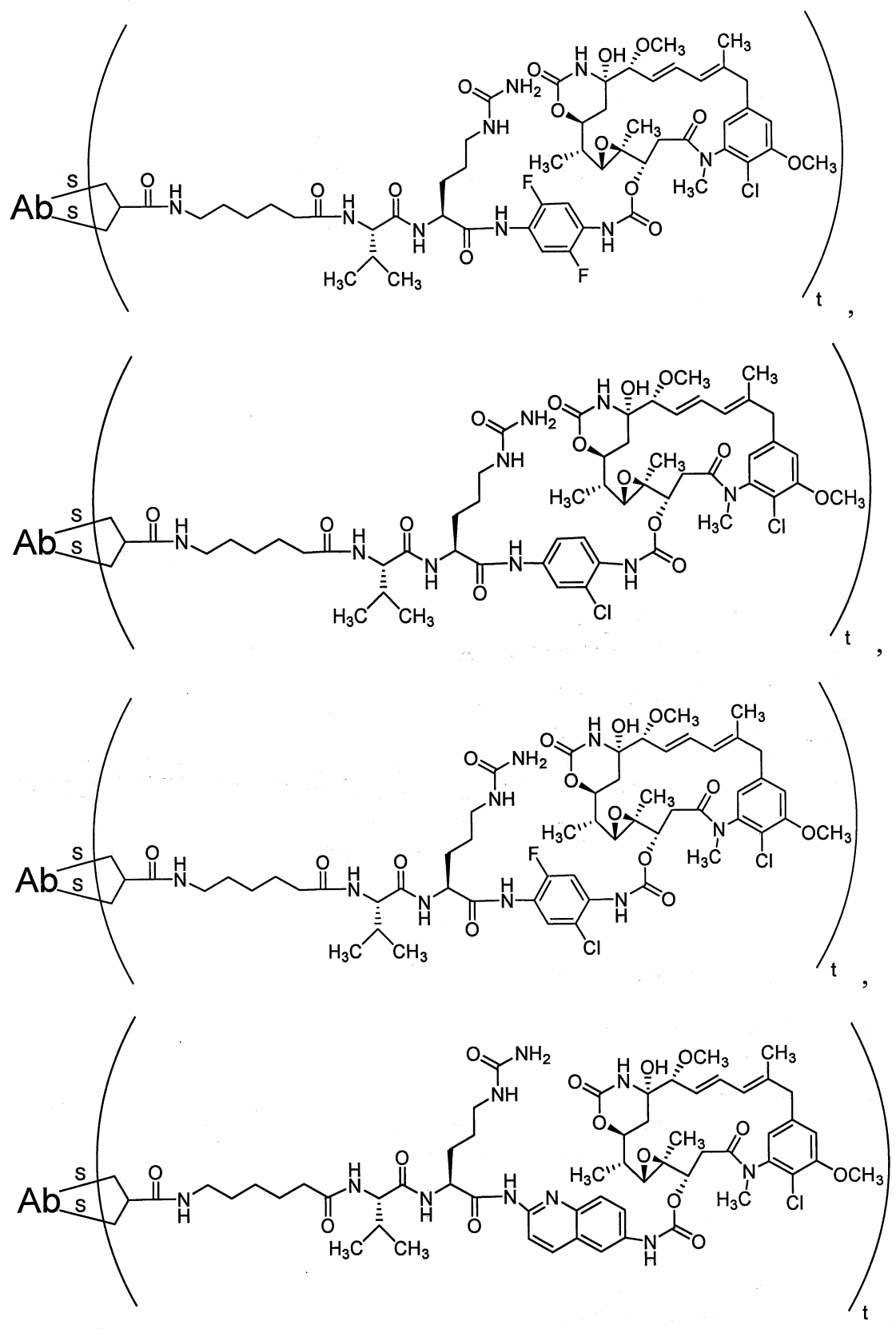


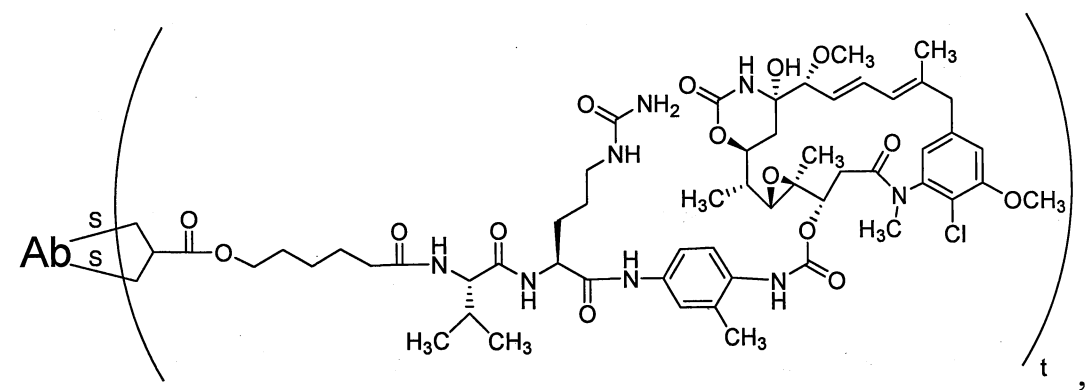
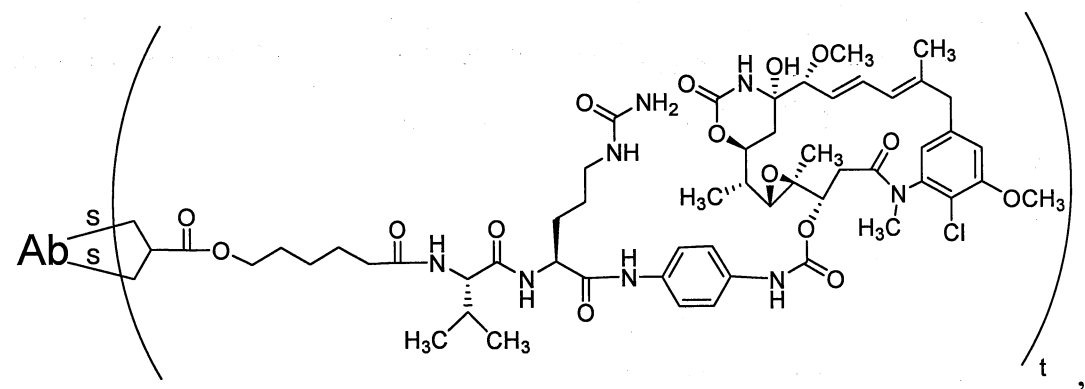
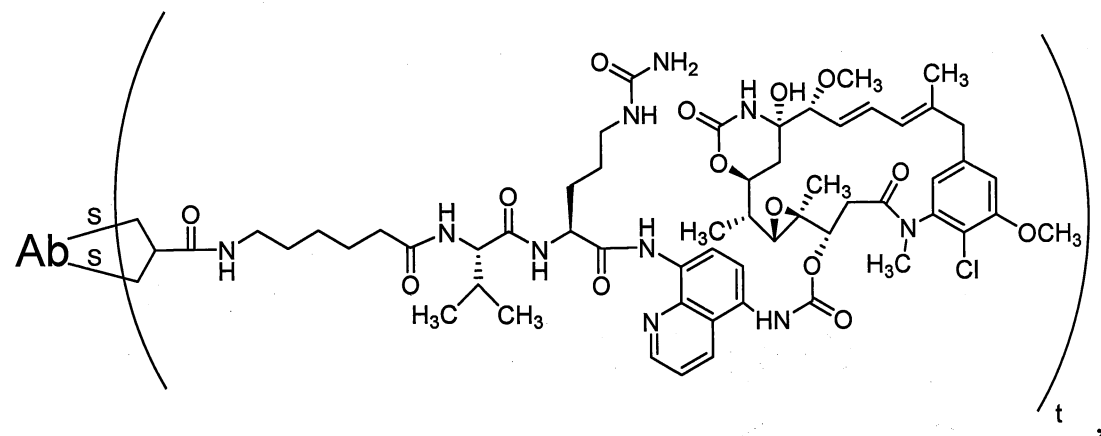
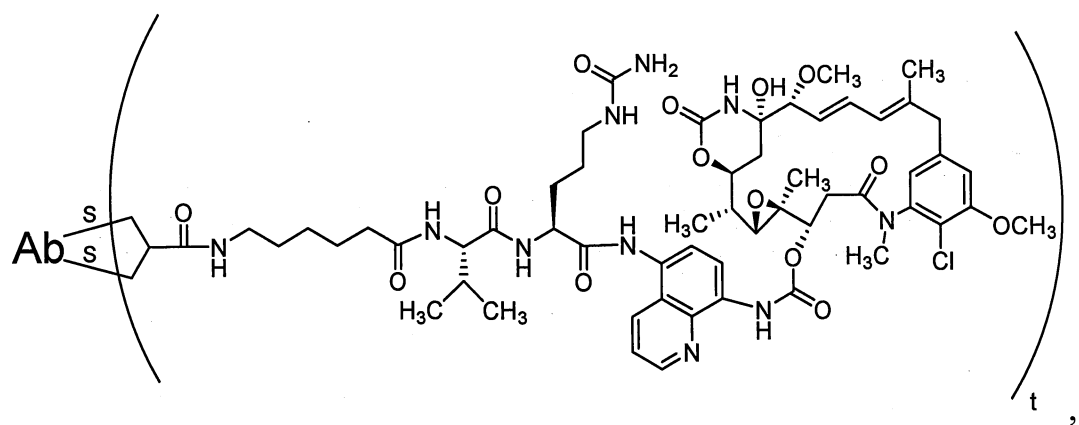


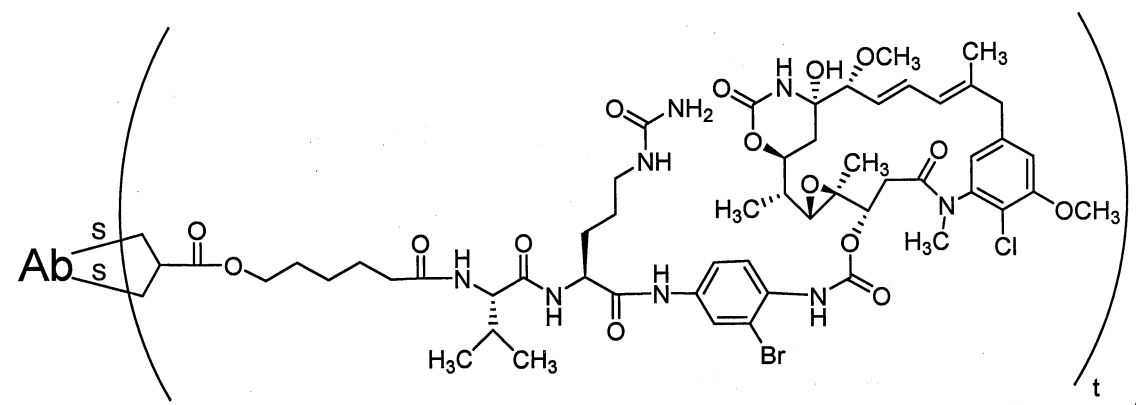
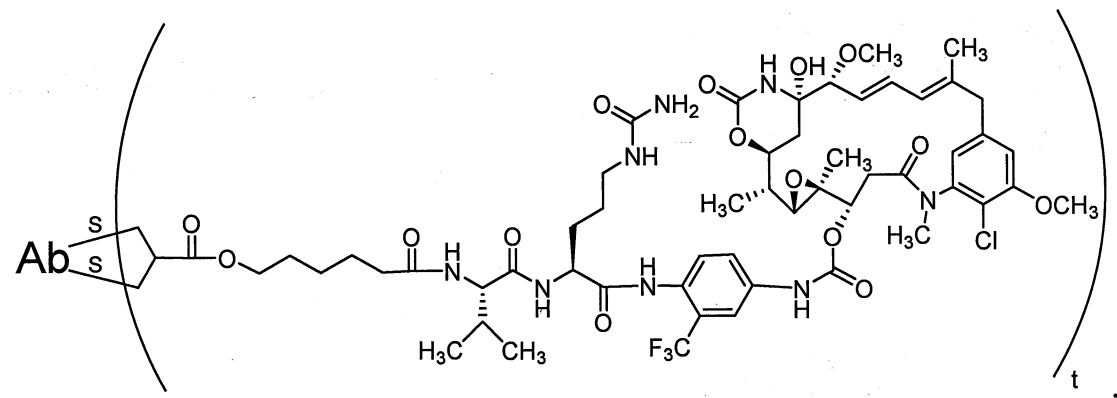
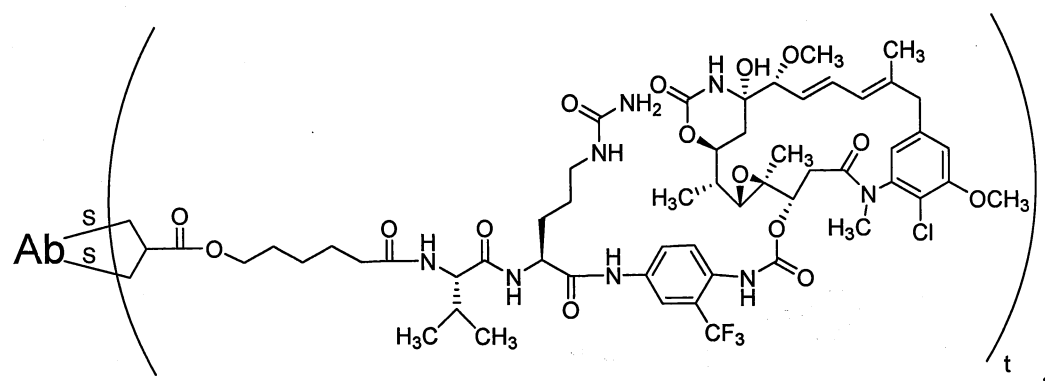
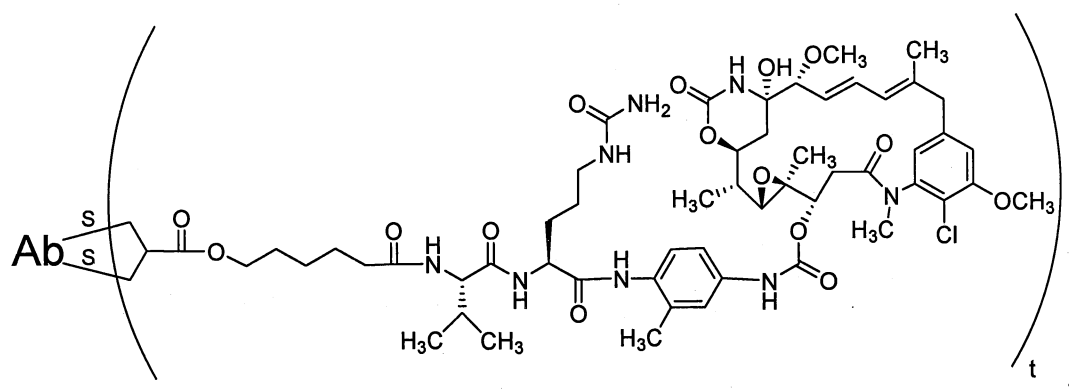


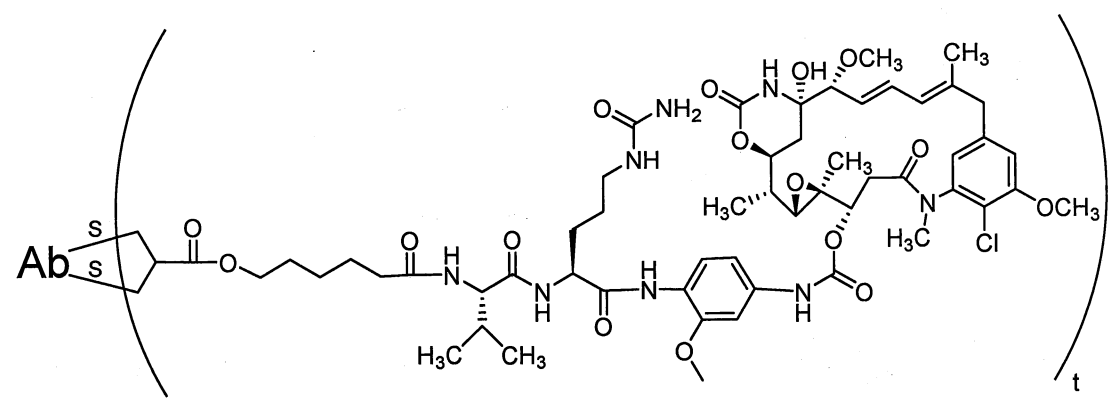
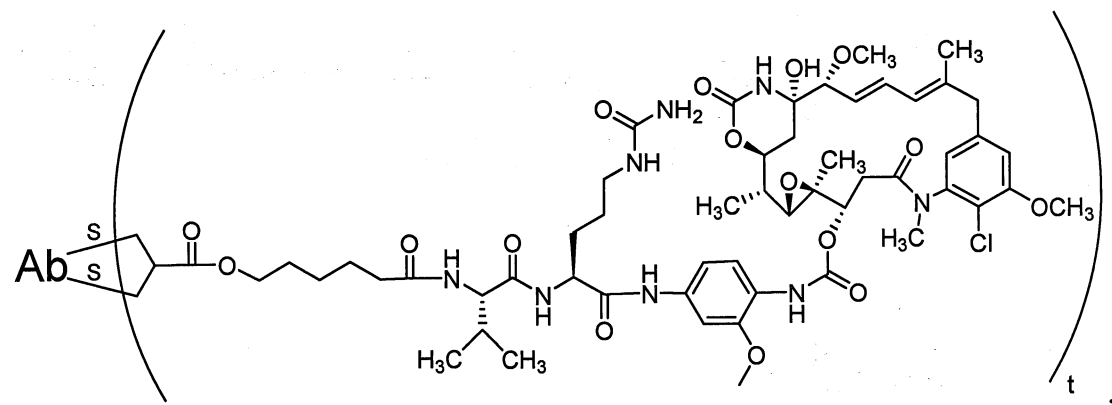
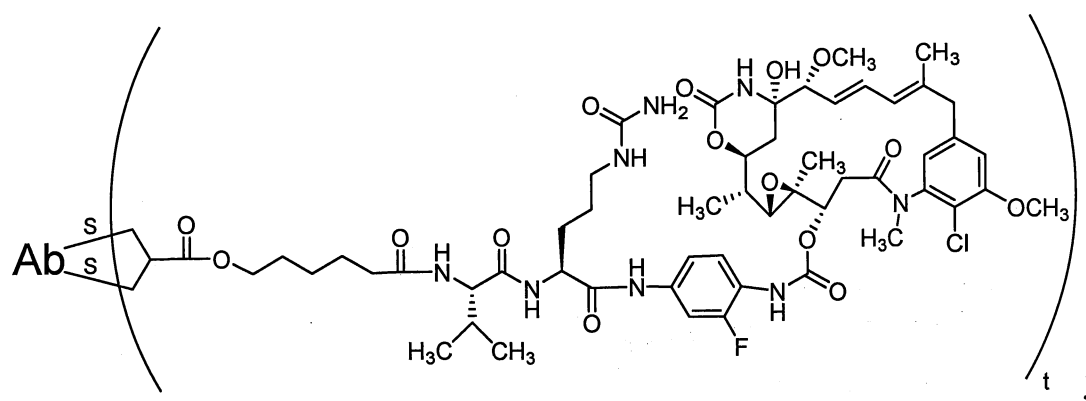
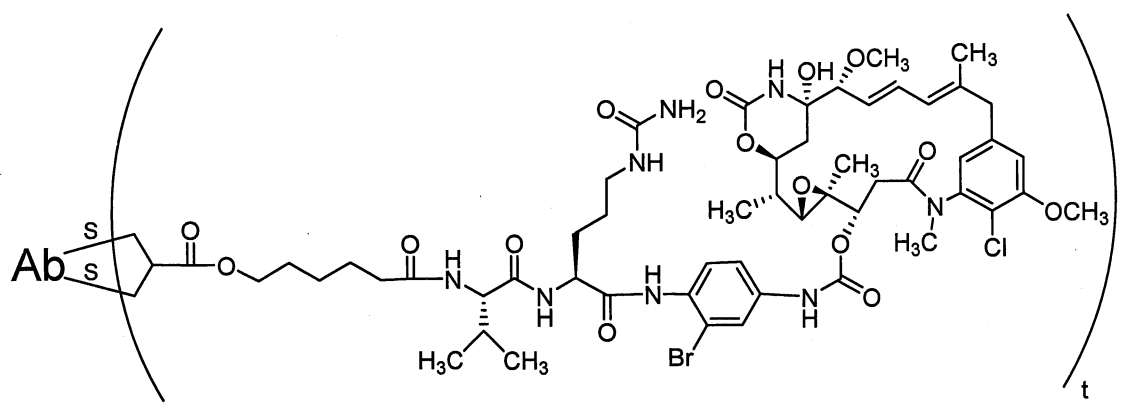


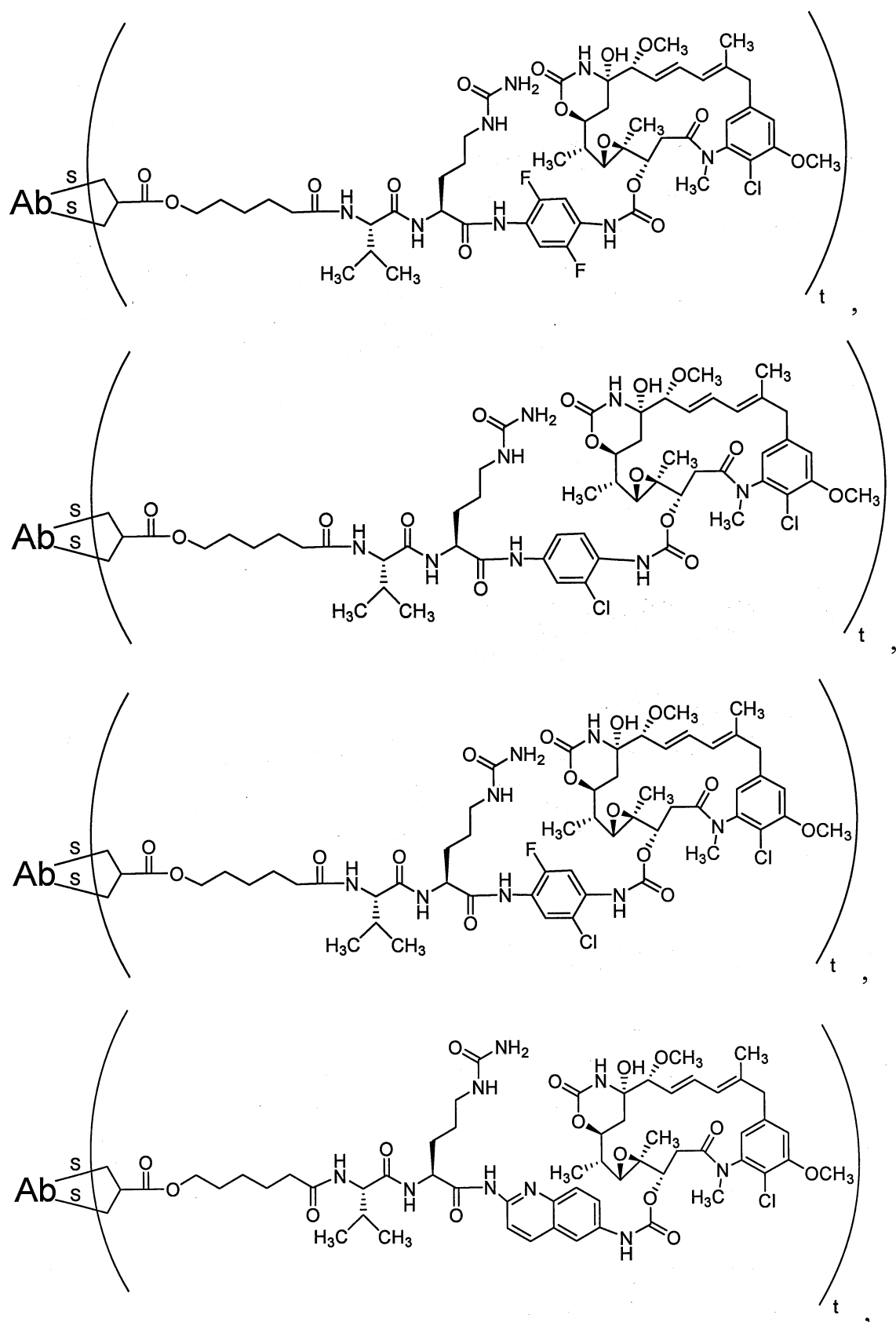


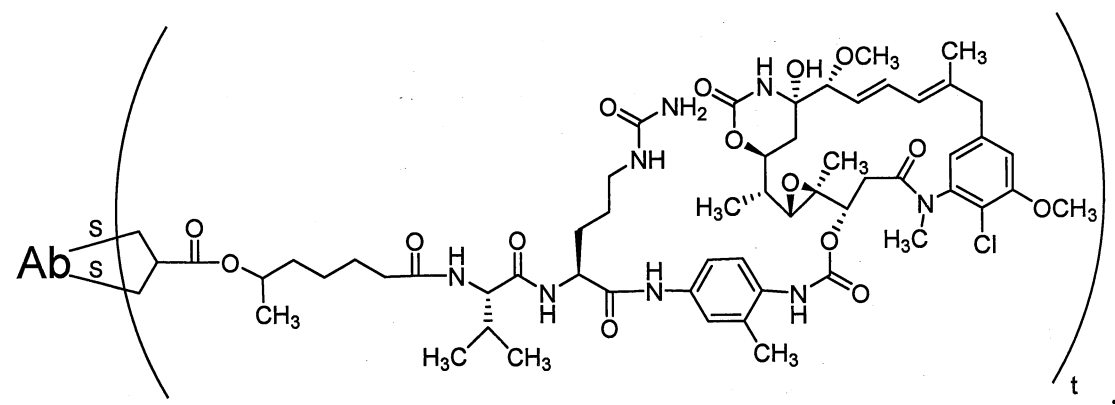
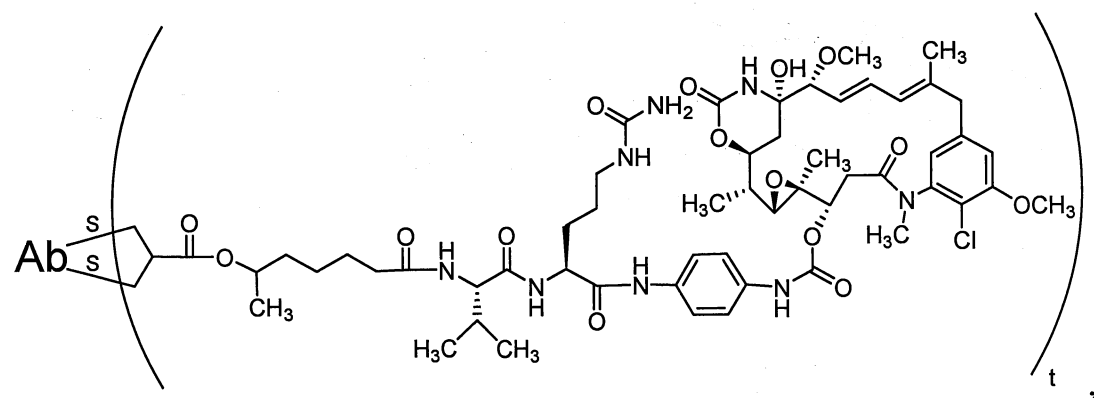
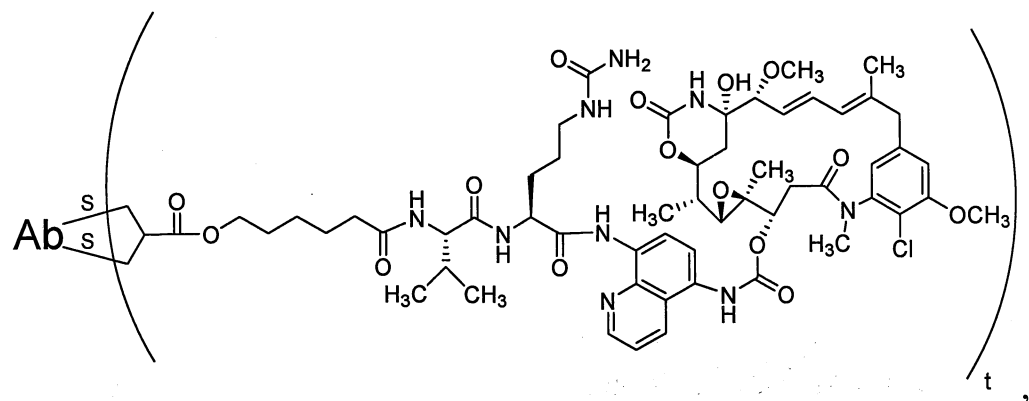
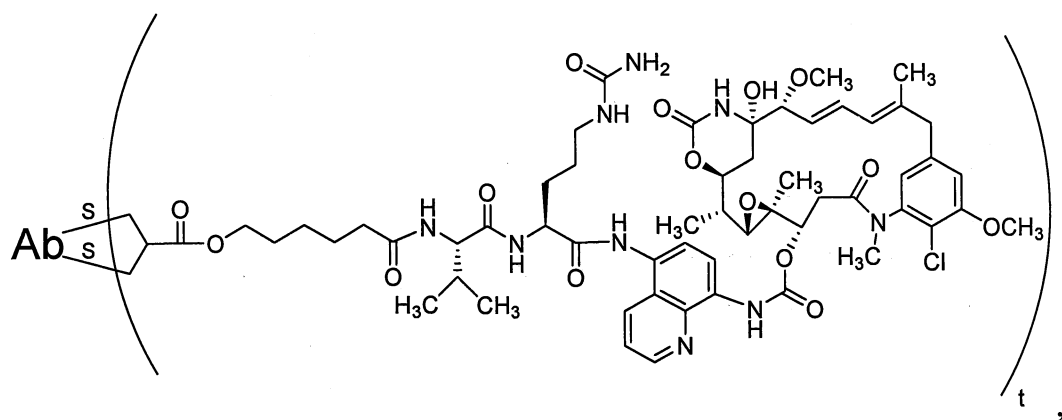


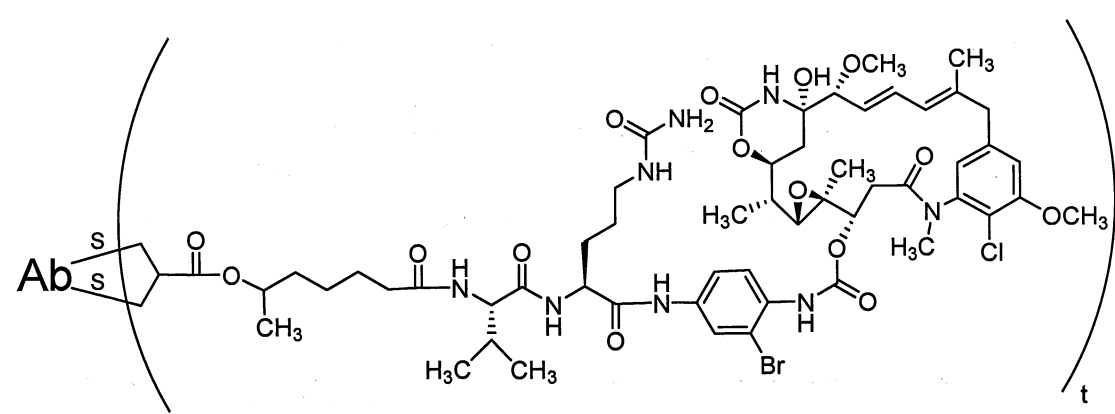
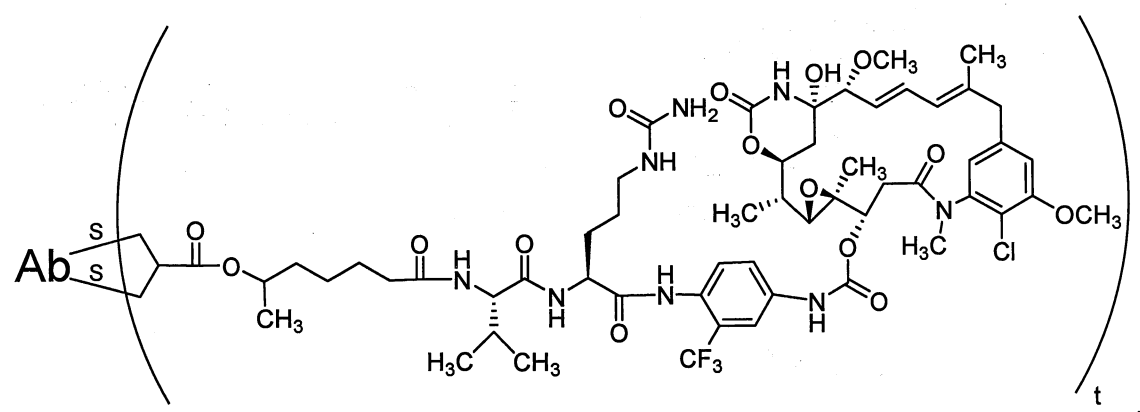
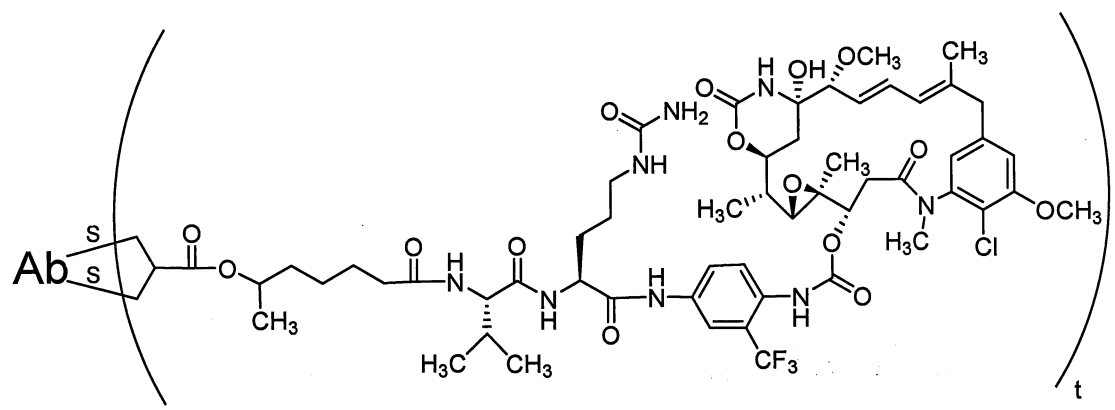
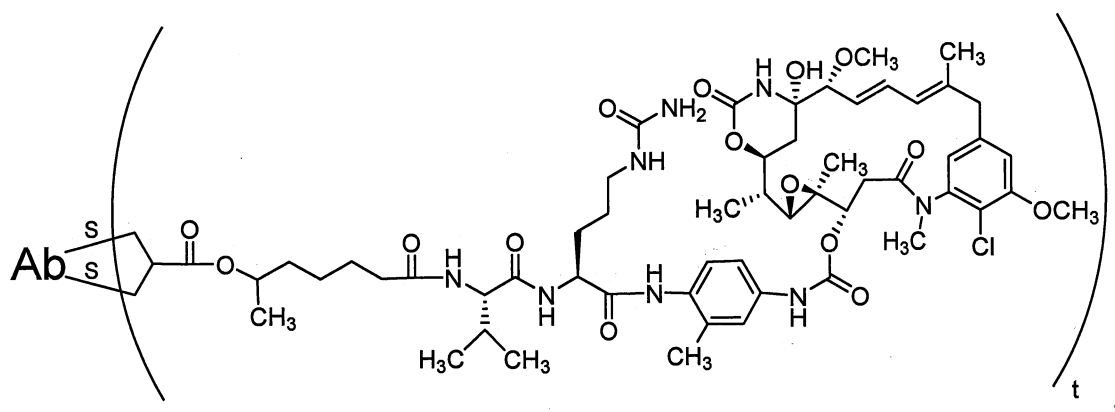


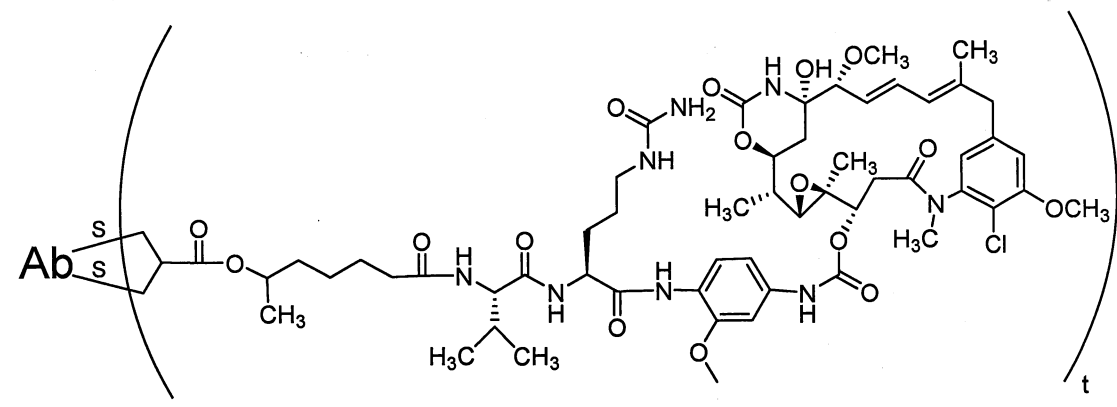
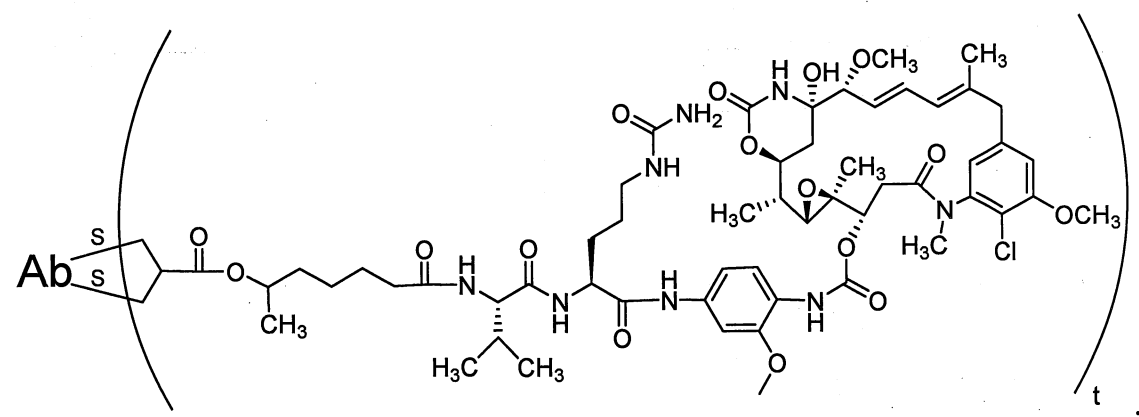
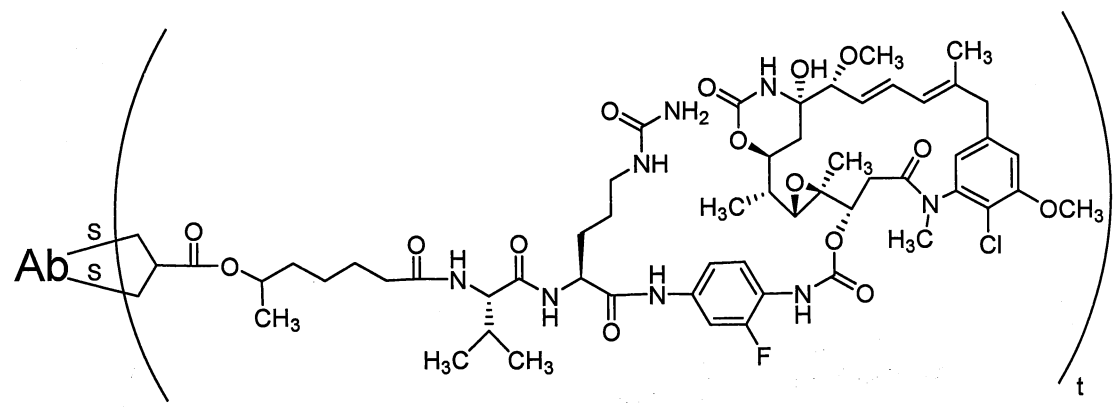
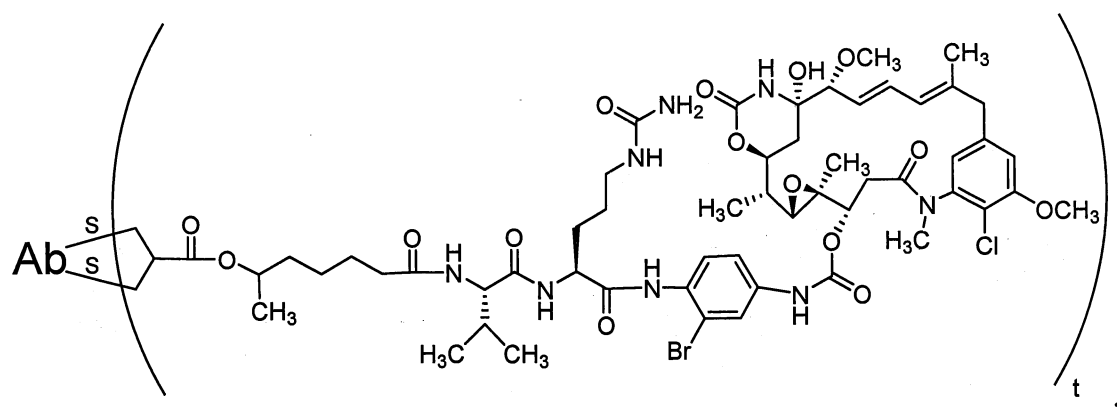


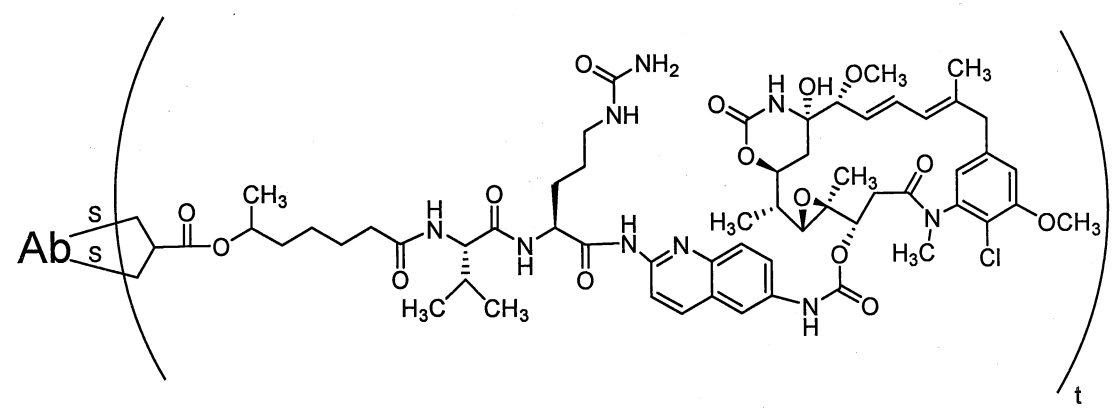


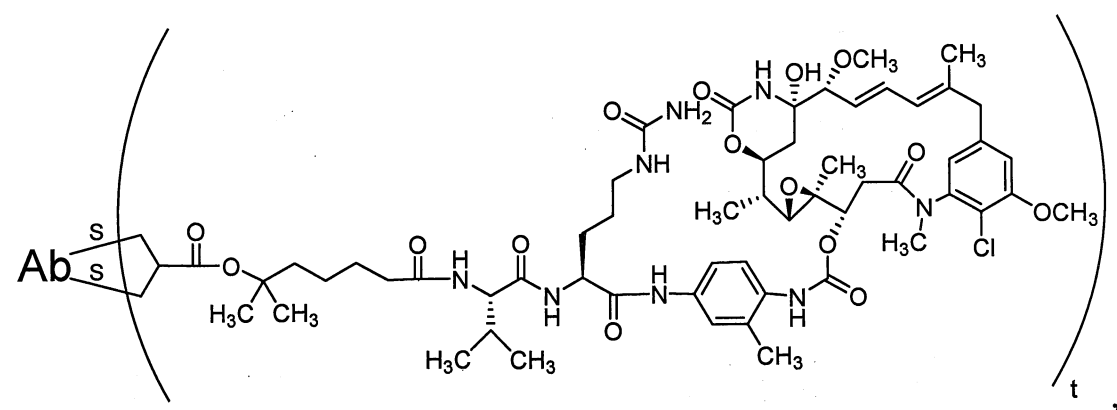
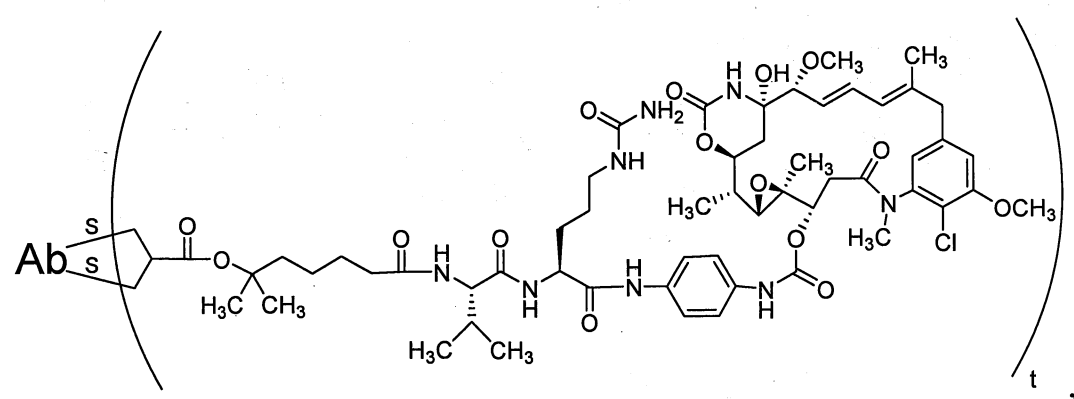
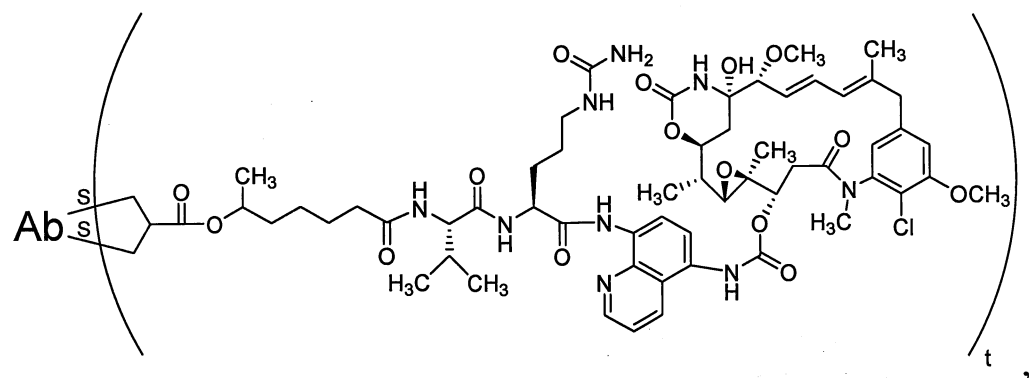
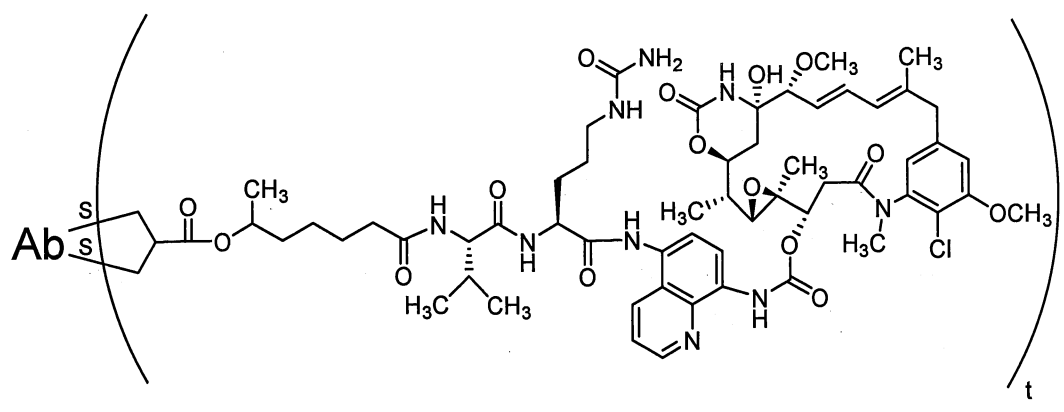


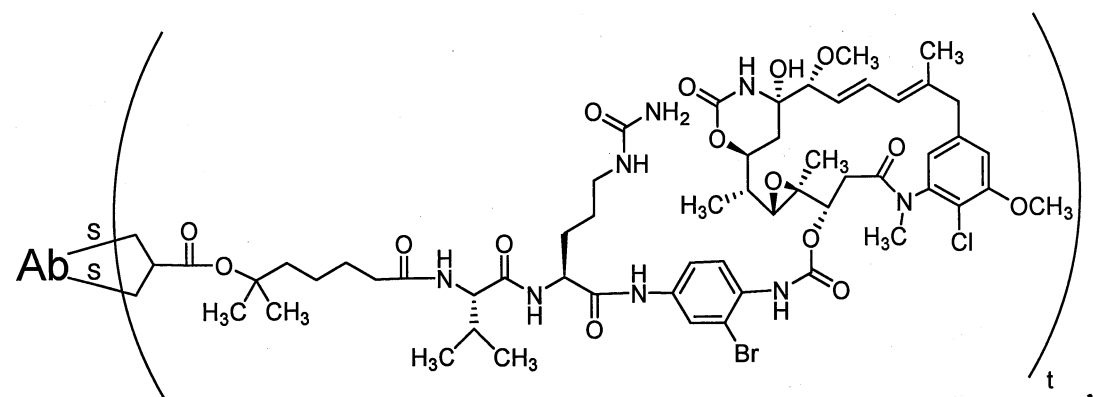
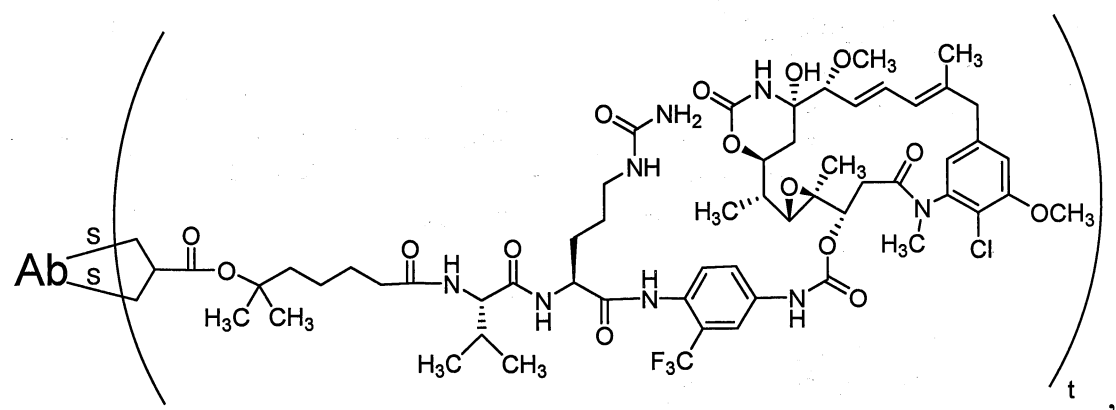
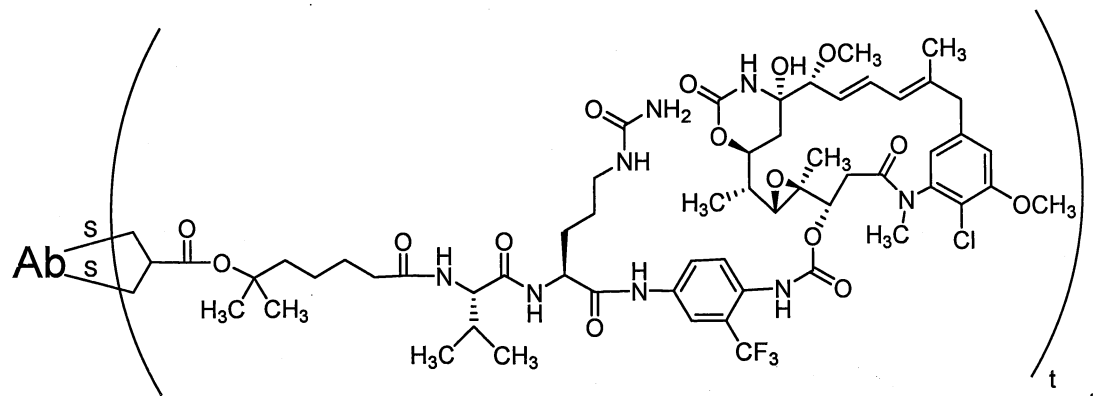
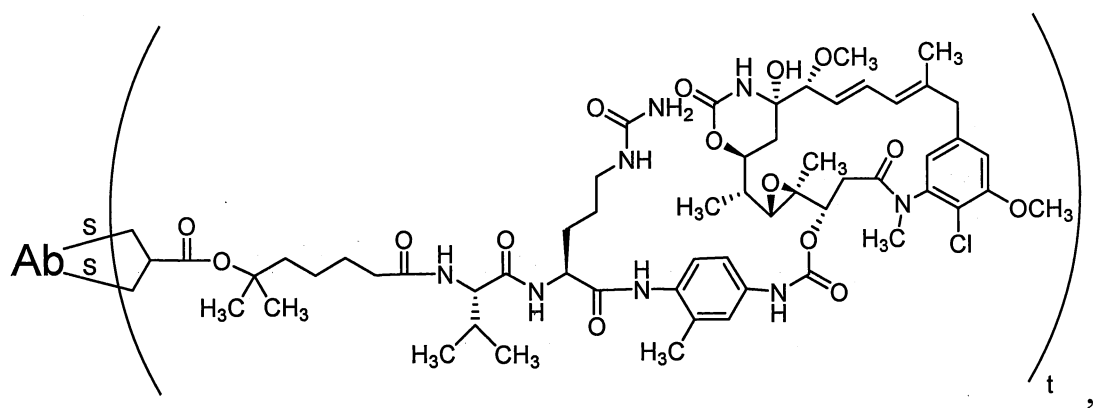


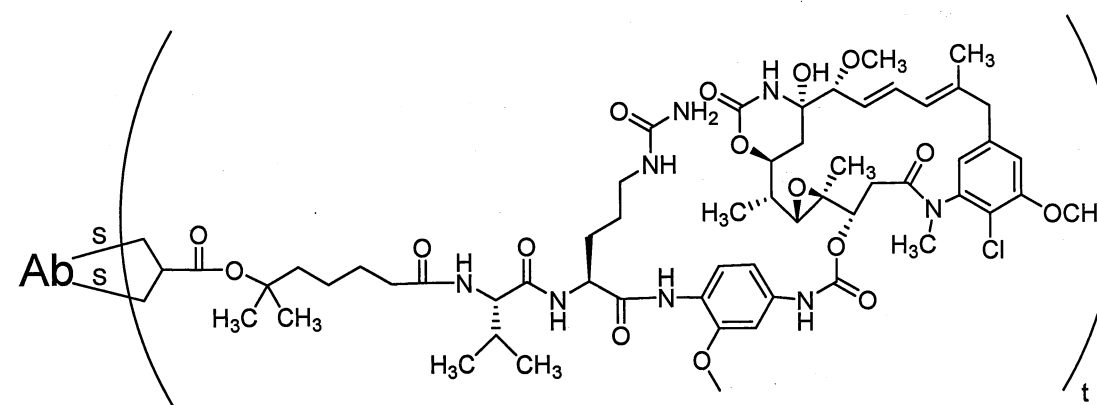
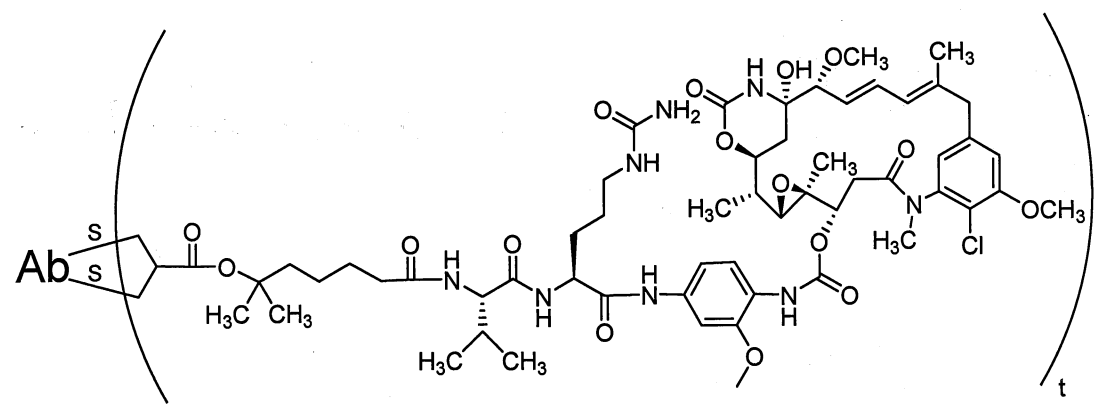
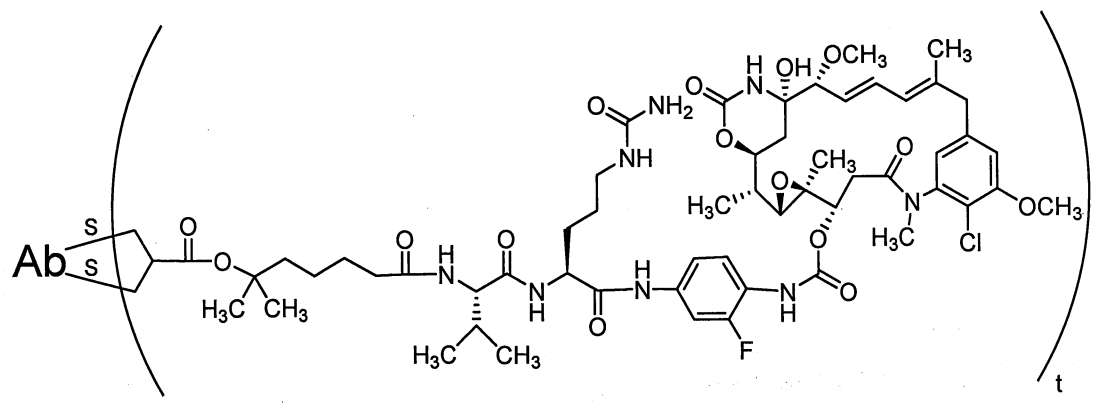
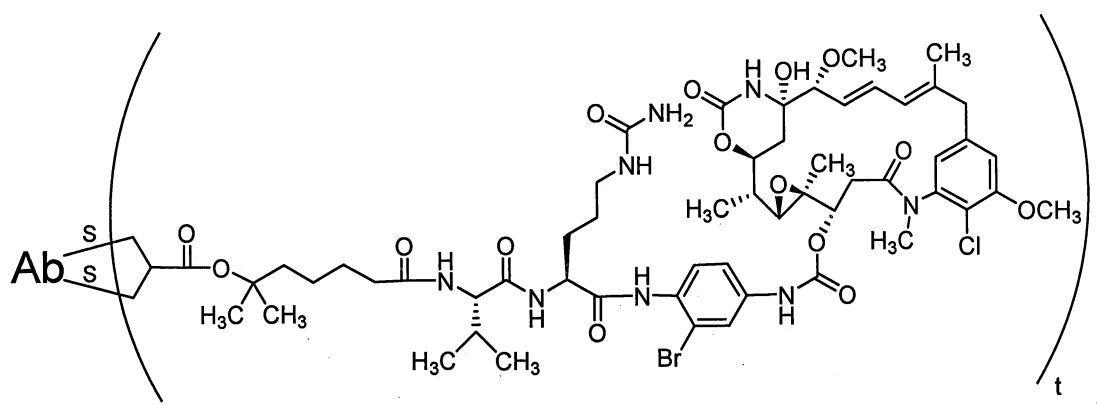


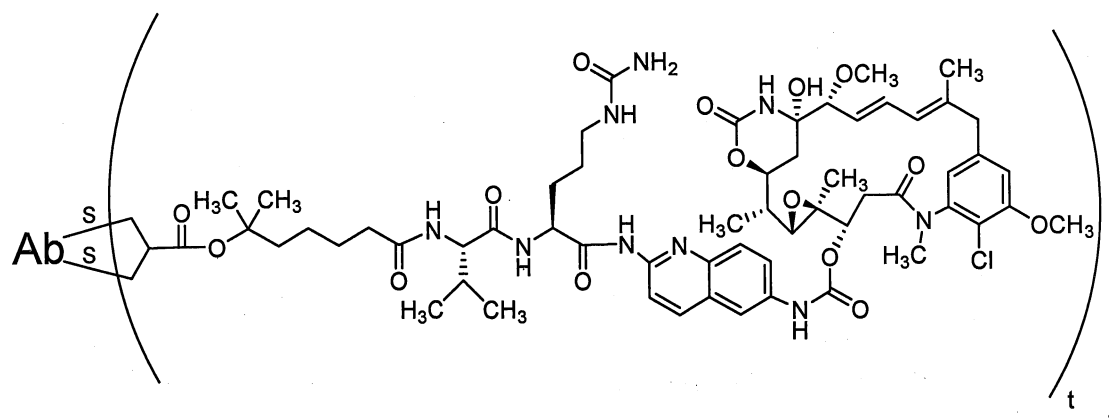
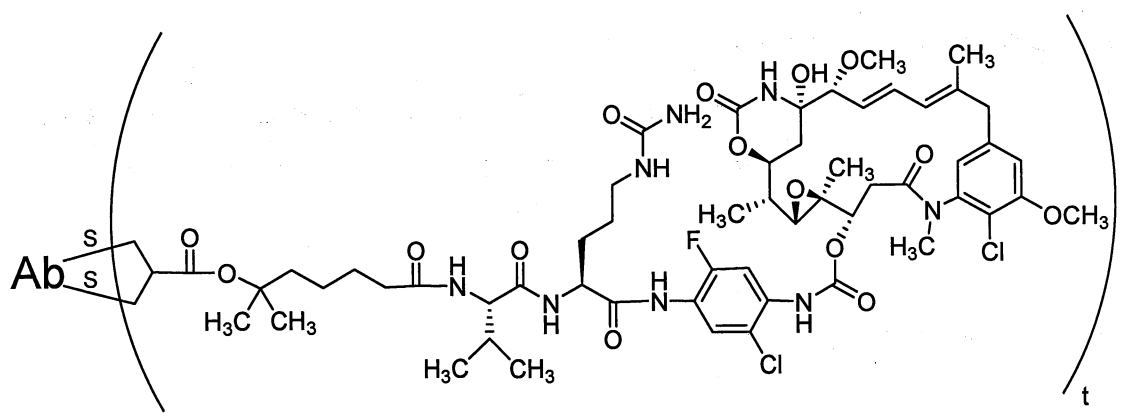
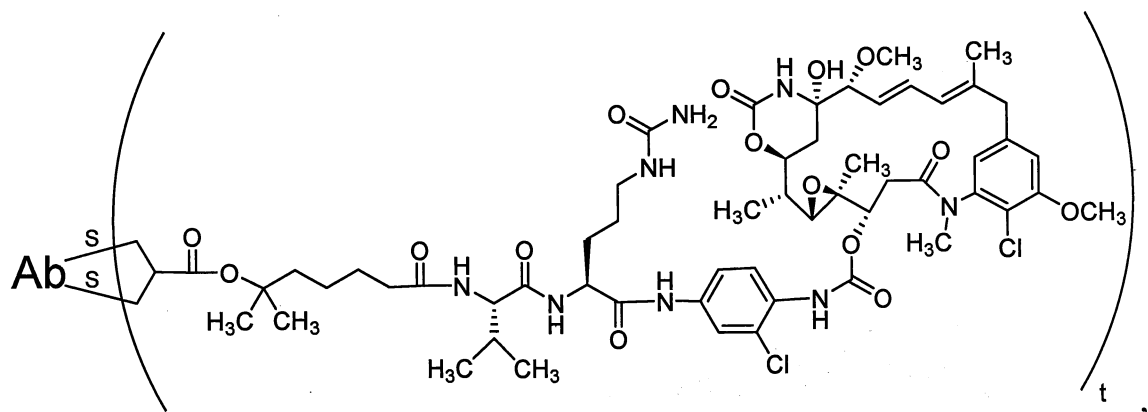
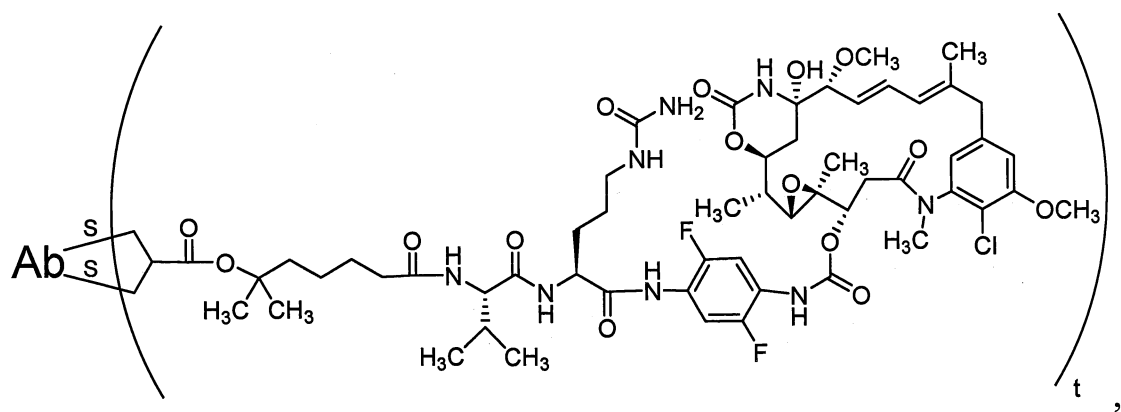


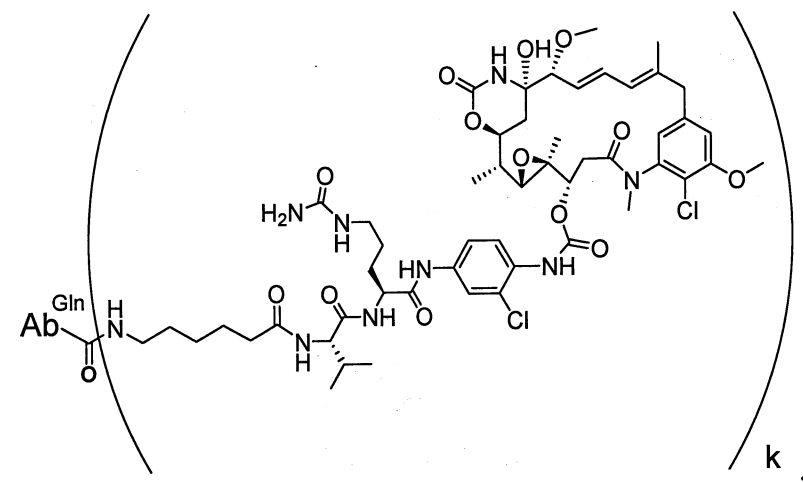
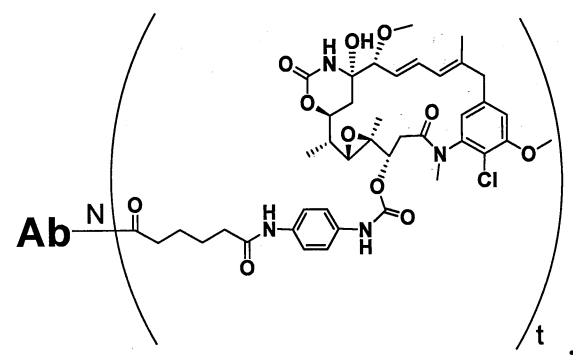
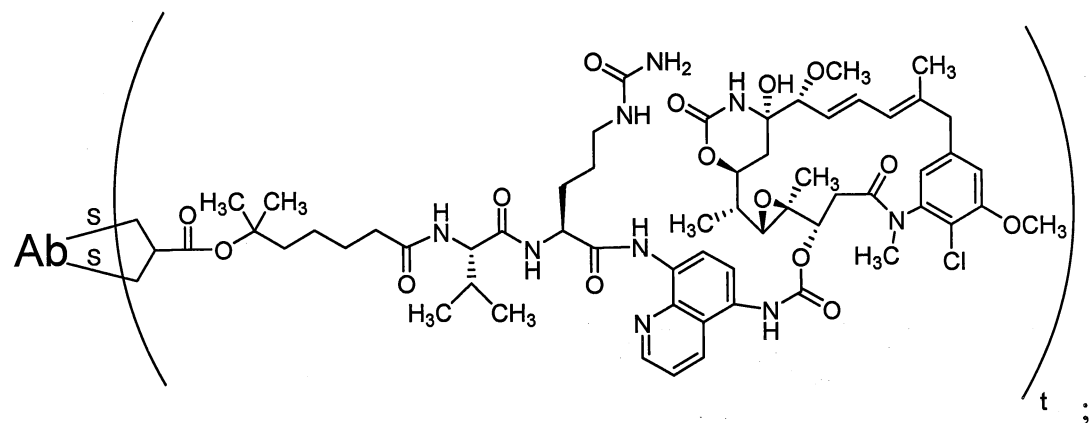
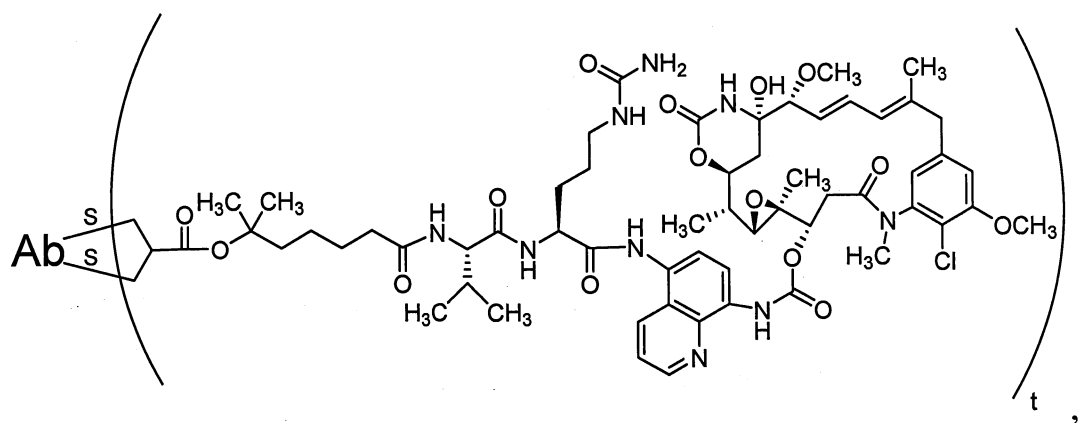


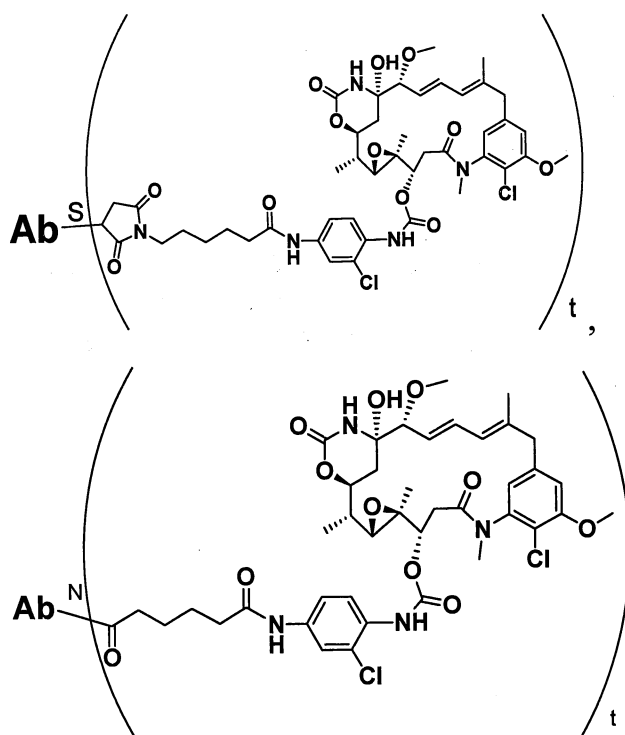












và

trong đó:

Ab là kháng thể;

S là liên kết với xystein của kháng thể;N là liên kết với lysin của kháng thể;

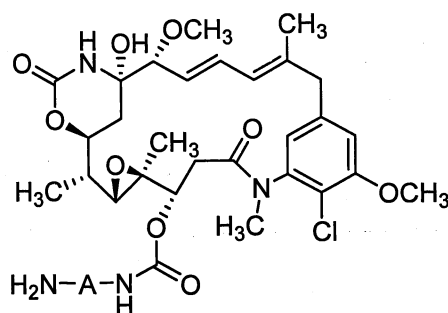
k là số nguyên từ 1 đến 30; và

t là số nguyên từ 1 đến 8. Theo một số ví dụ, k là số nguyên từ 1 đến 8. Theo một số ví dụ, t là số nguyên từ 1 đến 4. Theo một số ví dụ, khi S là liên kết với xystein của kháng thể, tối đa 8 thể liên hợp được nêu trong bản mô tả được liên kết với kháng thể. Theo một số ví dụ, khi N là liên kết với lysin của kháng thể, tối đa 30 thể liên hợp được nêu trong bản mô tả có thể được liên kết với kháng thể.

Theo một số phương án, k là số nguyên từ 1 đến 30. Theo một số phương án, k là số nguyên từ 1 đến 8. Theo một số phương án, k là số nguyên từ 1 đến 6. Theo một số phương án, k là số nguyên từ 1 đến 4. Theo một số phương án, k là số nguyên từ 1 đến 3. Theo một số phương án, tỷ lệ được chất-kháng thể (DAR) của thể liên hợp nằm trong khoảng từ 1 đến 30.

C. HỢP CHẤT

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II):



(II)

hoặc muối được dụng của nó,

trong đó A là arylen hoặc heteroarylen.

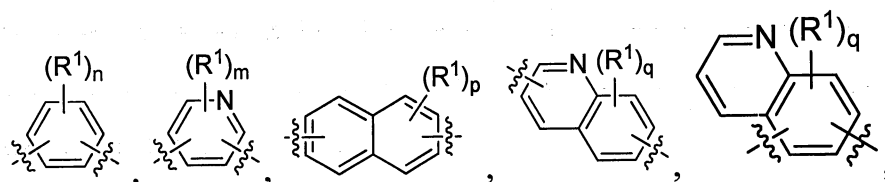
Theo phương án nhất định, các hợp chất này là phân trọng tải của thể liên hợp được nêu trong bản mô tả và được giải phóng, ví dụ, bằng sự phân giải protein bằng enzym, sau khi nhập thể liên hợp vào tế bào. Phương pháp theo sáng chế bao gồm phương pháp điều trị bệnh tăng sinh, ví dụ, bệnh ung thư, bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng có hiệu quả điều trị của thể liên hợp, ví dụ, thể liên hợp kháng thể-được chất giải phóng hợp chất có công thức (II) sau khi nhập thể liên hợp này vào tế bào ở bệnh nhân nêu trên.

Theo một số phương án, các hợp chất này là sản phẩm chuyển hóa của thể liên hợp được nêu trong bản mô tả, ví dụ, sản phẩm phân giải protein bằng enzym. Theo một số phương án, các hợp chất này là sản phẩm chuyển hóa của thể liên hợp được nêu trong bản mô tả. Theo một số phương án, các hợp chất này là sản phẩm tế bào của thể liên hợp được nêu trong bản mô tả.

Theo một số phương án, A là gốc hóa trị hai của benzen, pyridin, naphtalen, hoặc quinolon, tùy ý được thể.

Theo một số phương án, A là arylen.

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo, haloalkyl, haloalkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroalkyl,

heteroxycloalkyl, xyano, nitro, amino, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, hoặc azido, trong đó R^A là alkyl;

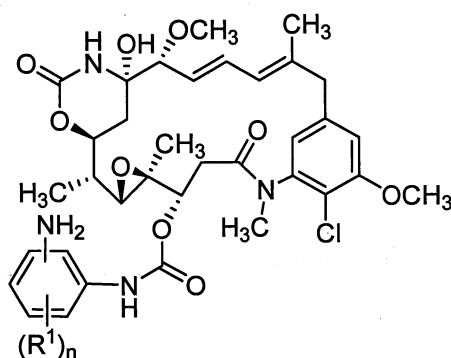
n là số nguyên từ 0 đến 4;

m là số nguyên từ 0 đến 3;

p là số nguyên từ 0 đến 6; và

q là số nguyên từ 0 đến 5.

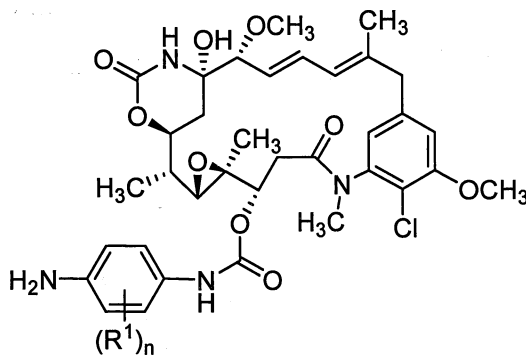
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức:



trong đó R^1 và n như được định nghĩa trong bản mô tả.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức

(IIA):

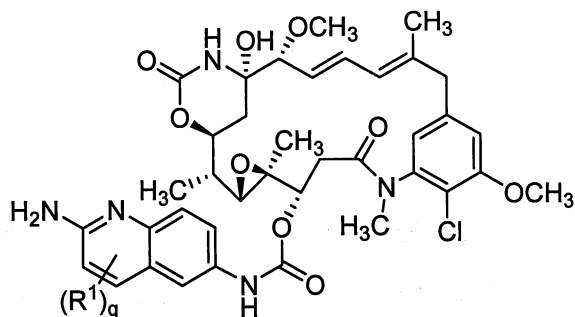


(IIA)

trong đó R^1 và n như được định nghĩa trong bản mô tả. Theo một số phương án, R^1 là alkyl, alkoxy, haloalkyl, hoặc halo. Theo một số phương án, R^1 là metyl, triflometyl, metoxy, flo, clo, hoặc brom. Theo một số phương án, R^1 là metyl. Theo một số phương án, R^1 là metoxy. Theo một số phương án, R^1 là triflometyl. Theo một số phương án, R^1 là flo. Theo một số phương án, R^1 là clo. Theo một số phương án, R^1 là brom.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức

(IIB):

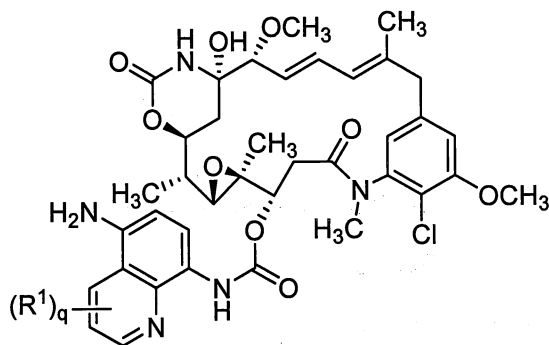


(IIB)

trong đó R¹ và q như được định nghĩa trong bản mô tả.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức

(IIB2):

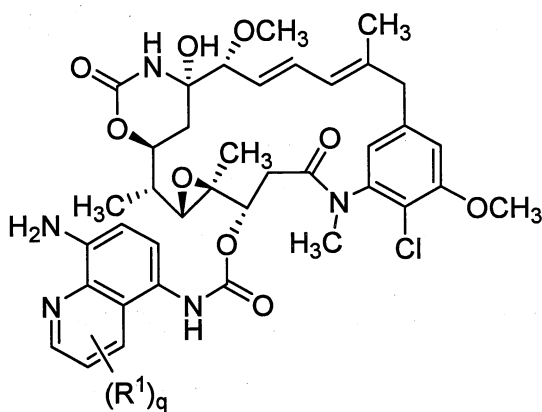


(IIB2)

trong đó R¹ và q như được định nghĩa trong bản mô tả.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức

(IIB3):

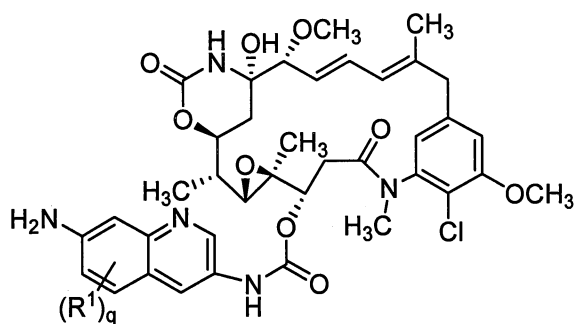


(IIB3)

trong đó R¹ và q như được định nghĩa trong bản mô tả.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức

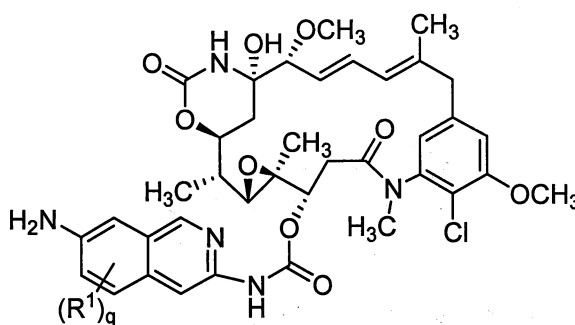
(IIC):



(IIC)

trong đó R^1 và q như được định nghĩa trong bản mô tả.

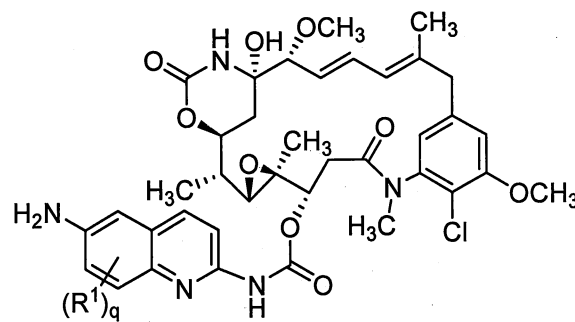
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức (IID):



(IID)

trong đó R^1 và q như được định nghĩa trong bản mô tả.

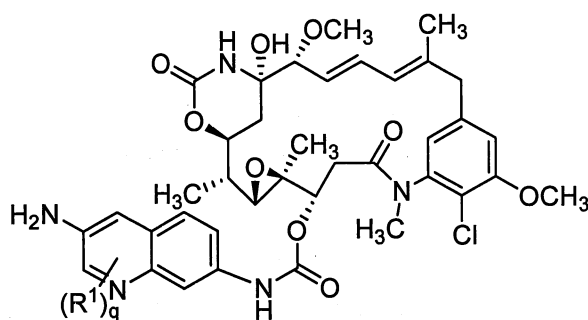
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức (IIE):



(IIE)

trong đó R^1 và q như được định nghĩa trong bản mô tả.

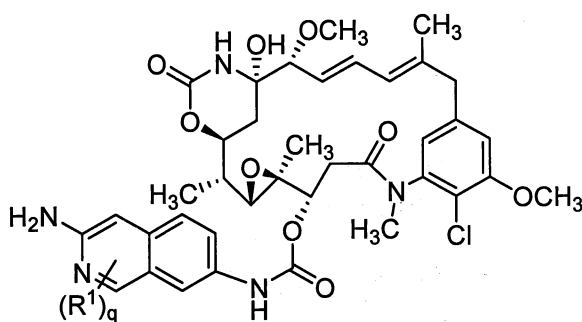
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức (IIF):



(IIF)

trong đó R^1 và q như được định nghĩa trong bản mô tả.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức (IIG):



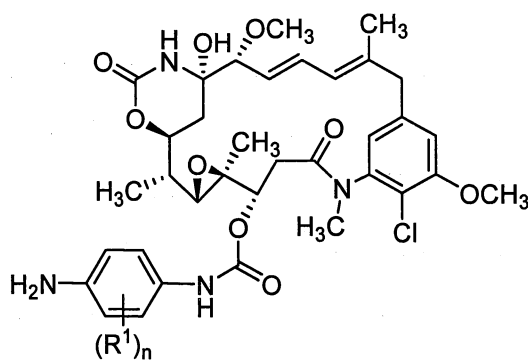
(IIG)

trong đó R^1 và q như được định nghĩa trong bản mô tả.

Theo một số phương án, R^1 độc lập là alkyl hoặc halo. Theo một số phương án, R^1 độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hoặc halo. Theo một số phương án, R^1 độc lập là C_{1-6} haloalkyl hoặc halo. Theo một số phương án, R^1 độc lập là halo. Theo một số phương án, R^1 độc lập là flo, clo, brom, iodo, hoặc triflometyl. Theo một số phương án, R^1 độc lập là flo, clo, brom, iodo, hoặc triflometyl. Theo một số phương án, n , m , p , hoặc q là 0, 1 hoặc 2. Theo một số phương án, n , m , p , hoặc q là 0 hoặc 1. Theo một số phương án, n , m , p , hoặc q là 0.

Theo một số phương án, R^1 độc lập là alkyl, alkoxy, heteroalkyl, halo, haloalkyl, hoặc haloalkoxy. Theo một số phương án, R^1 độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, hoặc halo. Theo một số phương án, R^1 độc lập là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkoxy. Theo một số phương án, R^1 độc lập là alkoxy. Theo một số phương án, R^1 độc lập là metoxy, etoxy, propoxy. Theo một số phương án, n , m , p , hoặc q là 0, 1 hoặc 2. Theo một số phương án, n , m , p , hoặc q là 0 hoặc 1. Theo một số phương án, n , m , p , hoặc q là 0.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức (IIA):



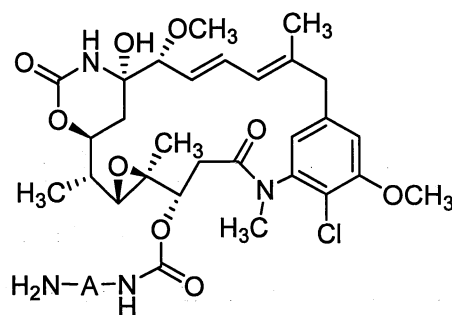
(IIA)

trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo, metyl, metoxy, hoặc triflometyl; và n là 0, 1, hoặc 2. Theo một số phương án, R^1 là alkyl, alkoxy, haloalkyl, hoặc halo. Theo một số phương án, R^1 là metyl, triflometyl, metoxy, flo, clo, hoặc brom. Theo một số phương án, R^1 là metyl. Theo một số phương án, R^1 là metoxy. Theo một số phương án, R^1 là triflometyl. Theo một số phương án, R^1 là flo. Theo một số phương án, R^1 là clo. Theo một số phương án, R^1 là brom. Theo một số ví dụ, R^1 là heteroxycloalkyl.

Theo một số ví dụ, R^1 là pyrrolidinyl. Theo một số ví dụ, R^1 là morpholinyl.

Hợp chất có công thức IIA1-3:

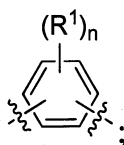


(IIA1-3)

hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

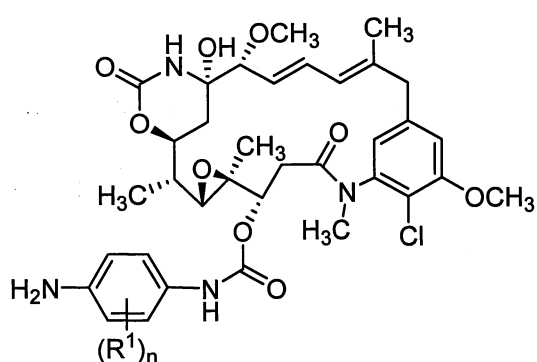
A là:



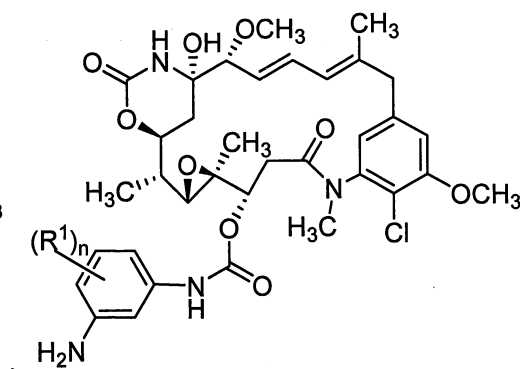
R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, và

heteroxycloalkyl; và n là số nguyên từ 0 đến 4.

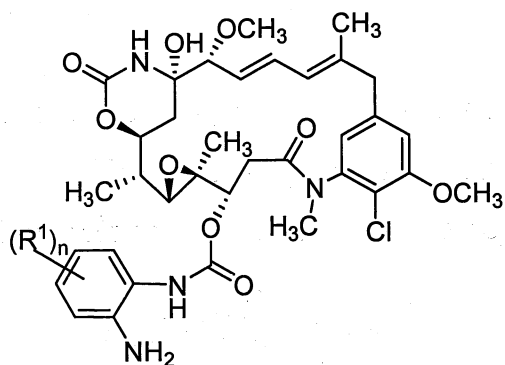
Theo một số phương án, hợp chất được chọn từ hợp chất có công thức (IIA1), hợp chất có công thức (IIA2), và hợp chất có công thức (IIA3):



(IIA1)



(IIA2)



(IIA3).

Theo một số phương án, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 31-32, trong đó n là 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 31-32, trong đó R¹, độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, halo, C₁₋₆ haloalkyl, và heteroxycloalkyl.

Theo một số phương án, R¹, độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ metyl, metoxy, flo, clo, brom, triflometyl, pyrrolidinyl, và morpholinyl.

Theo một số phương án, R¹ là metyl.

Theo một số phương án, R¹, độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ flo, clo, và brom.

Theo một số phương án, R¹ là clo.

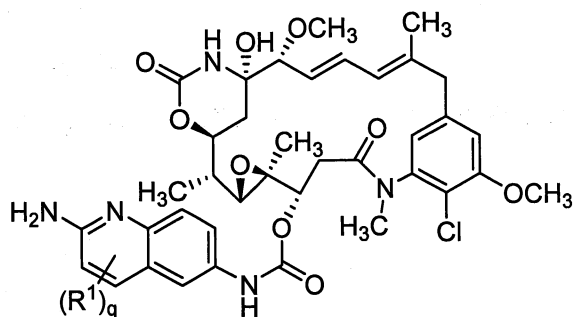
Theo một số phương án, R¹ là triflometyl.

Theo một số phương án, R¹ là metoxy.

Theo một số phương án, R¹, độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ metyl,

morpholinyl, và pyrrolidinyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức (IIB):



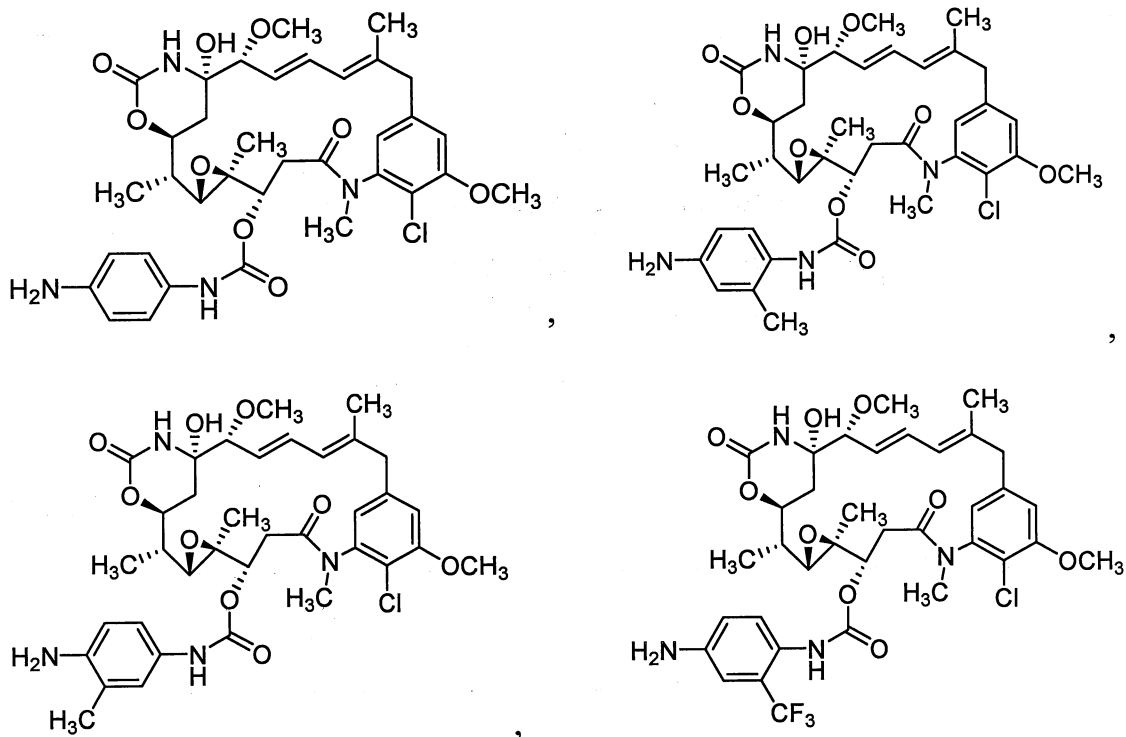
(IIB)

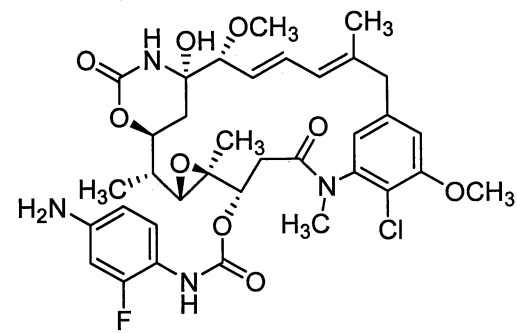
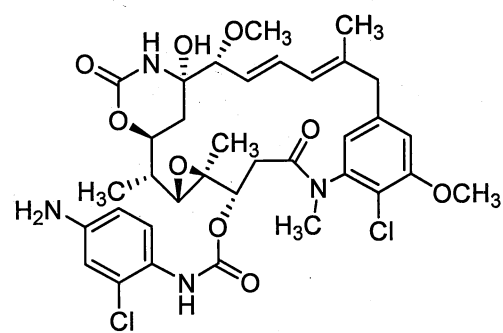
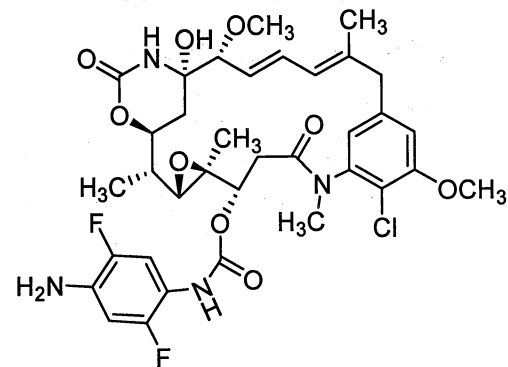
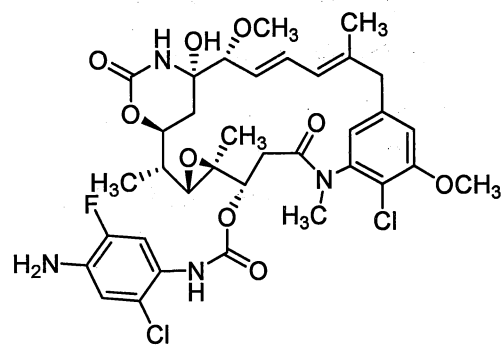
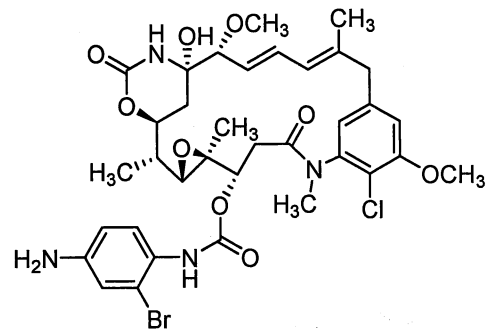
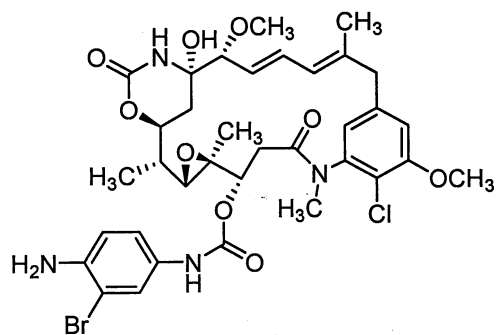
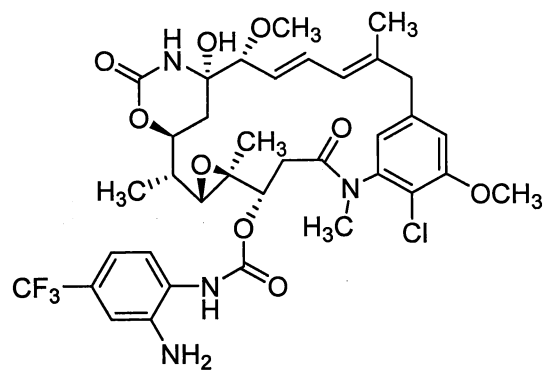
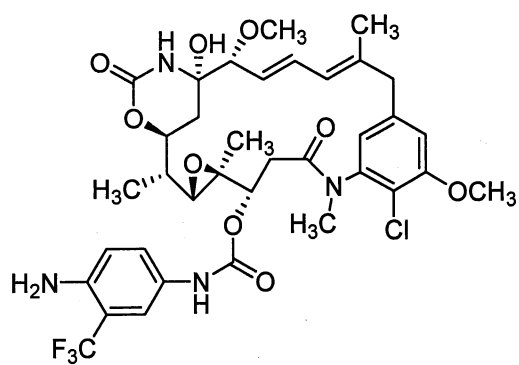
trong đó:

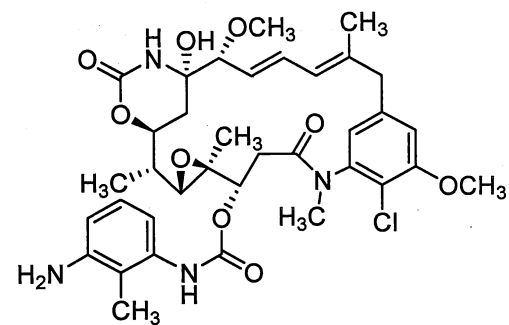
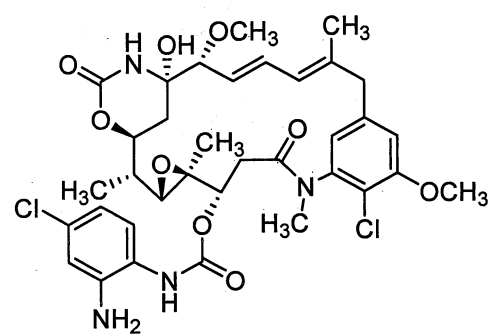
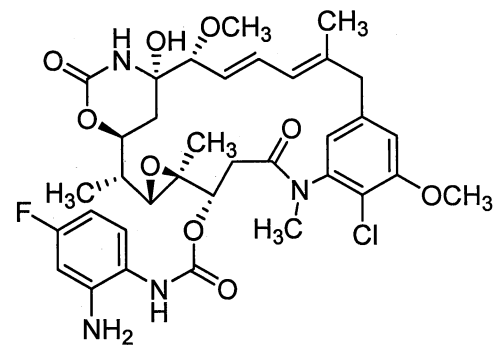
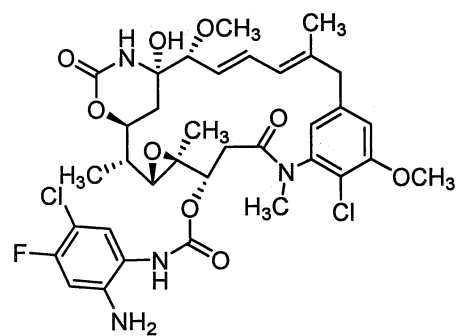
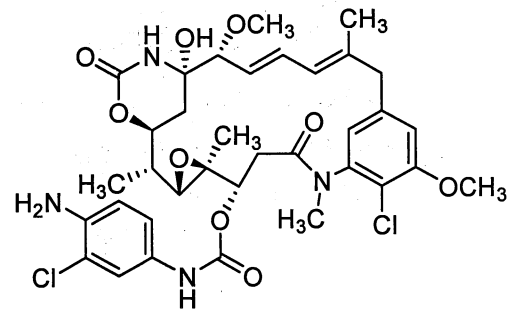
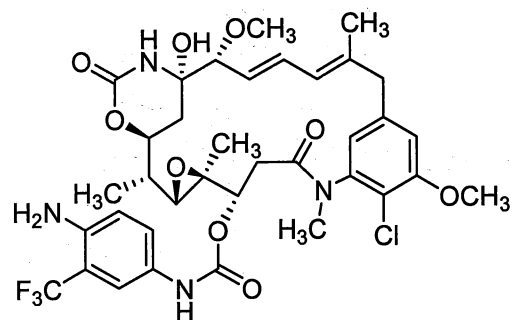
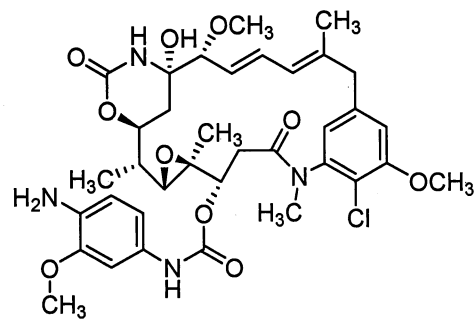
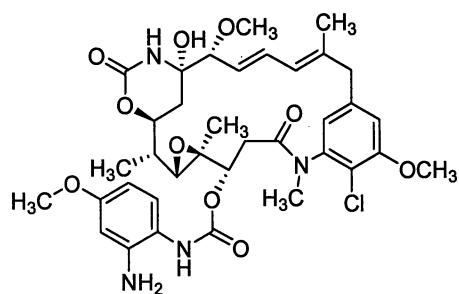
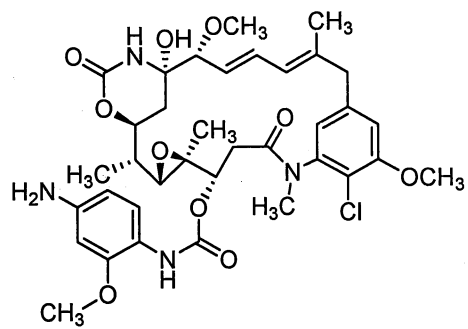
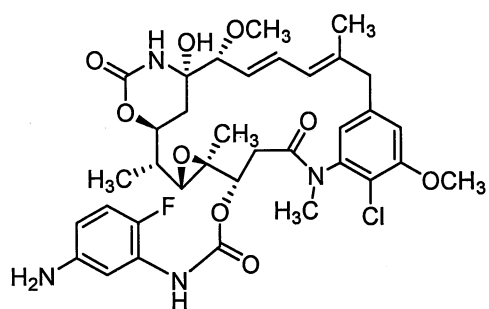
R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo hoặc triflometyl; và

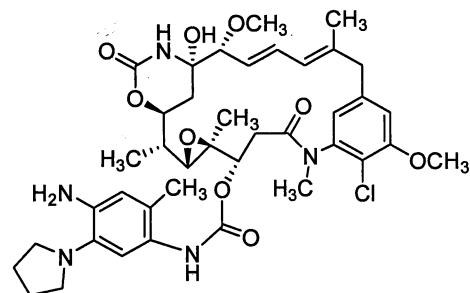
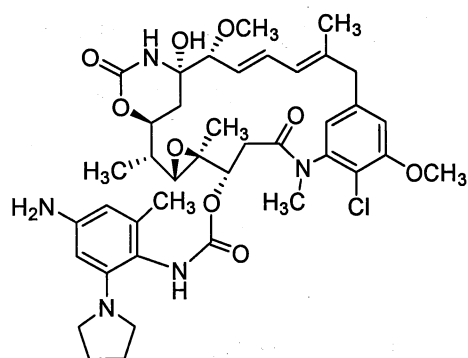
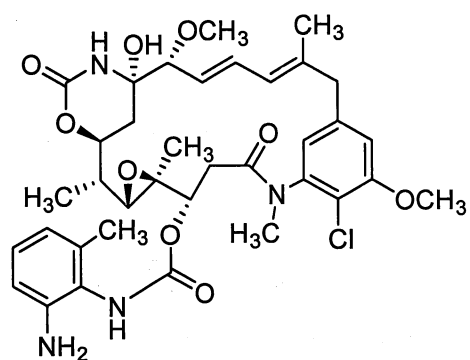
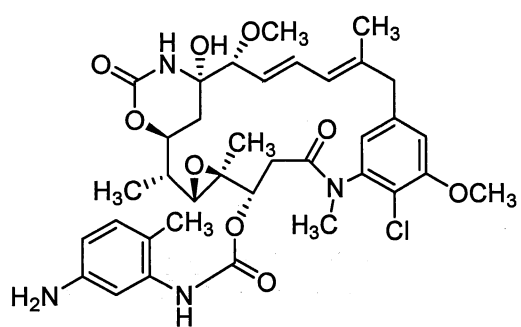
q là 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) là:

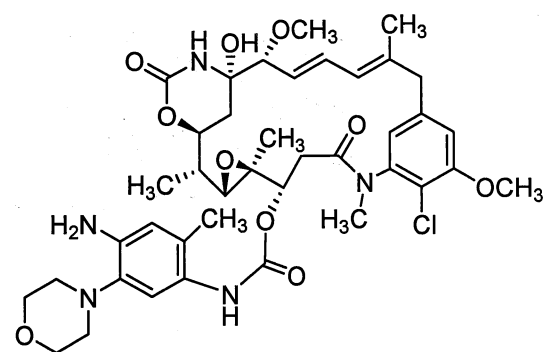




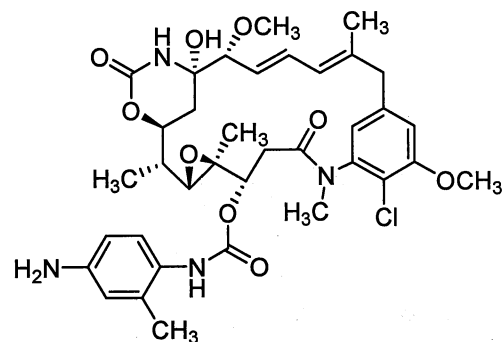
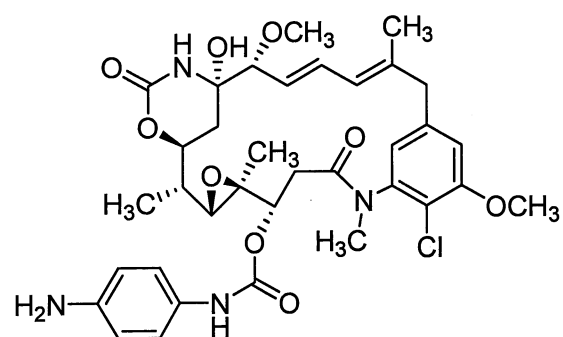


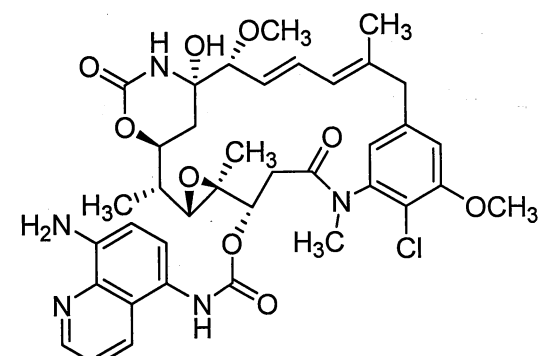
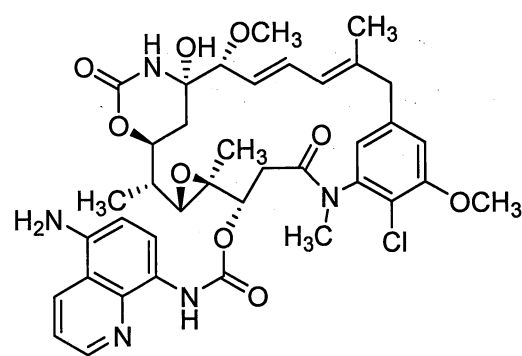
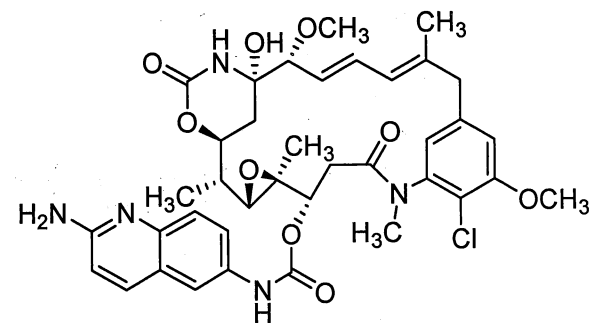
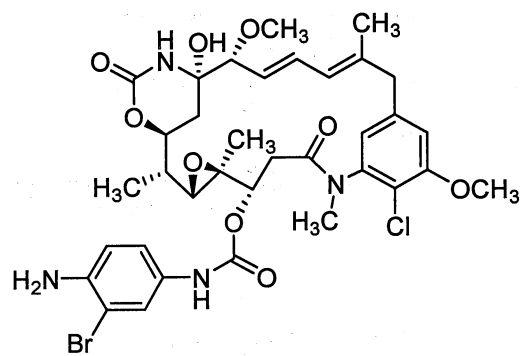
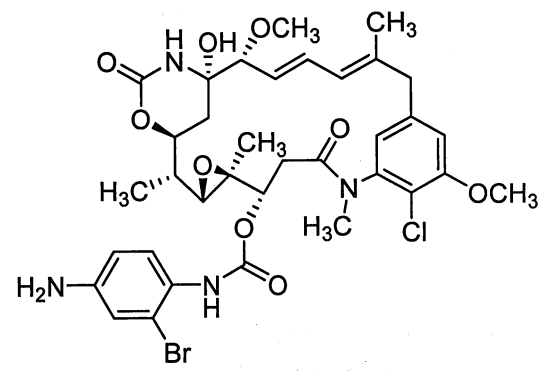
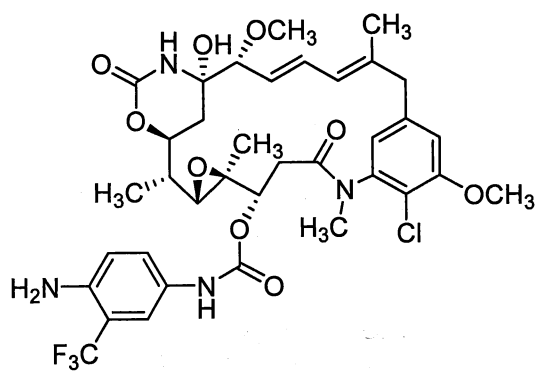
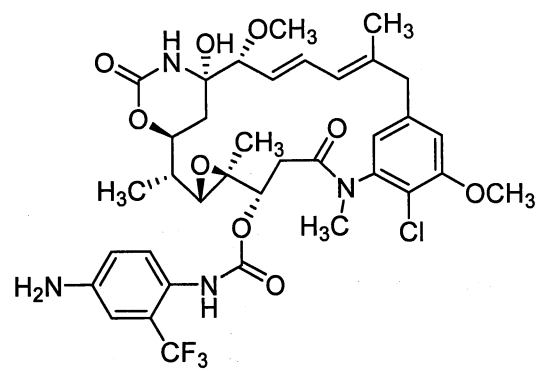
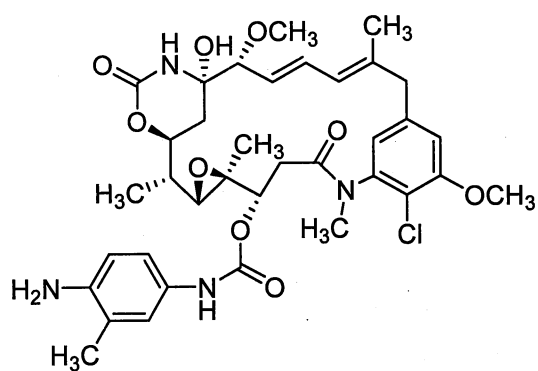


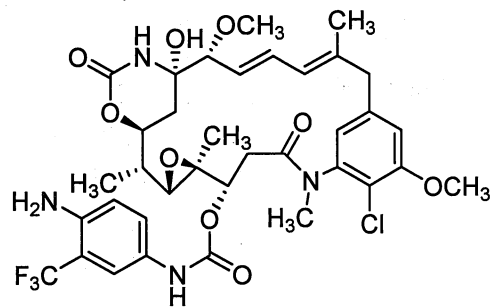
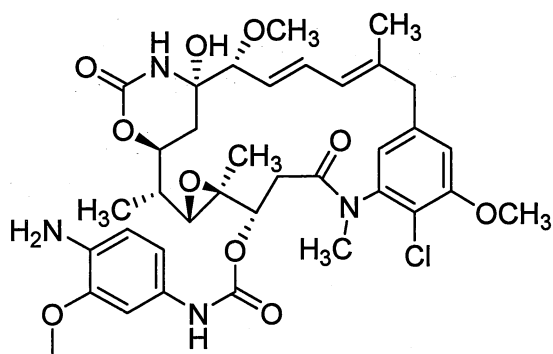
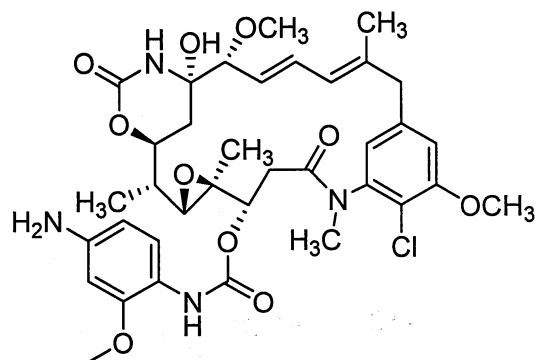
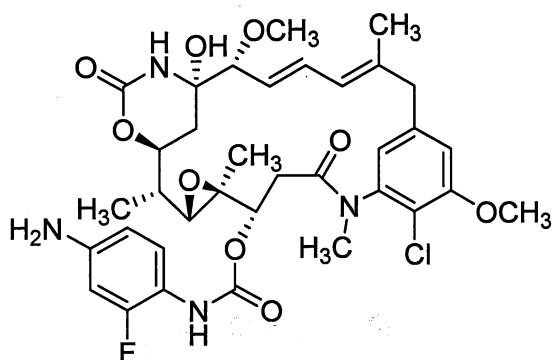
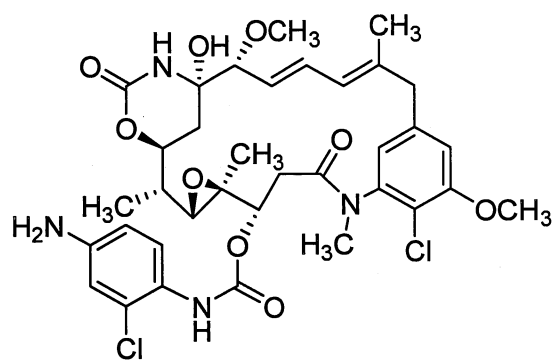
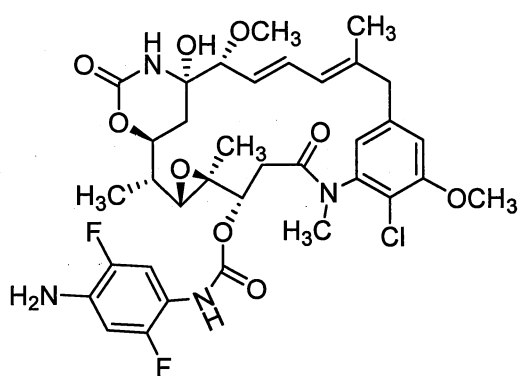
và



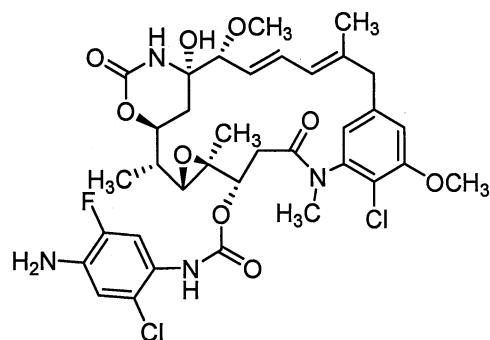
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) là:







hoặc



Theo phương án nhất định, các hợp chất này là phần tải có ích của thể liên hợp được nêu trong bản mô tả và được giải phóng, ví dụ, bằng sự phân hủy protein bằng enzym, sau khi nhập thể liên hợp vào tế bào. Phương pháp theo sáng chế bao gồm phương pháp điều trị bệnh tăng sinh, ví dụ, bệnh ung thư, bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng có hiệu quả điều trị của thể liên hợp, ví dụ, thể liên hợp kháng thể-

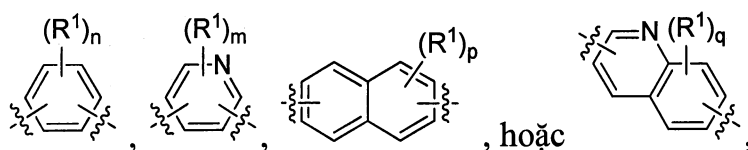
được chất giải phóng hợp chất có công thức (II) sau khi nhập thể liên hợp vào tế bào ở bệnh nhân nêu trên.

Theo một số phương án, các hợp chất này là sản phẩm chuyển hóa của thể liên hợp được nêu trong bản mô tả, ví dụ, sản phẩm phân hủy protein bằng enzym.

Theo một số phương án, A là gốc hóa trị hai của benzen, pyridin, naphtalen, hoặc quinolon, tùy ý được thế.

Theo một số phương án, A là arylen.

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, alkaryl, arylalkyl, halo, haloalkoxy, heteroaryl, heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl;

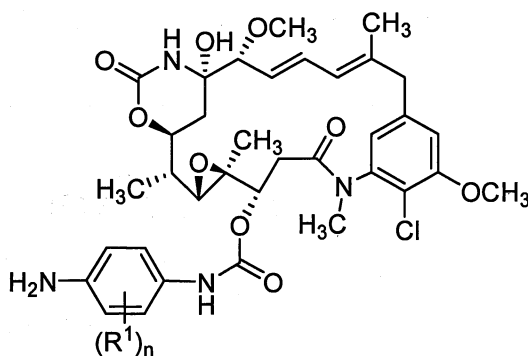
n là số nguyên từ 0 đến 4;

m là số nguyên từ 0 đến 3;

p là số nguyên từ 0 đến 6; và

q là số nguyên từ 0 đến 5.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức (IIA):

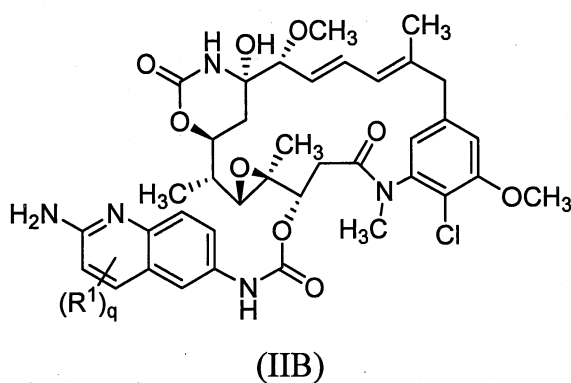


(IIA)

trong đó R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là metyl, metoxy, halo hoặc triflometyl; và

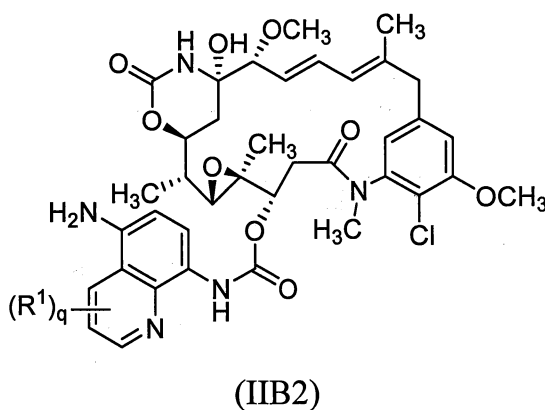
n là 0, 1, hoặc 2. Theo một số phương án, R^1 là metyl, triflometyl, metoxy, flo, clo, hoặc brom. Theo một số phương án, R^1 là metyl. Theo một số phương án, R^1 là metoxy. Theo một số phương án, R^1 là triflometyl. Theo một số phương án, R^1 là flo. Theo một số phương án, R^1 là clo. Theo một số phương án, R^1 là brom.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức (IIB):



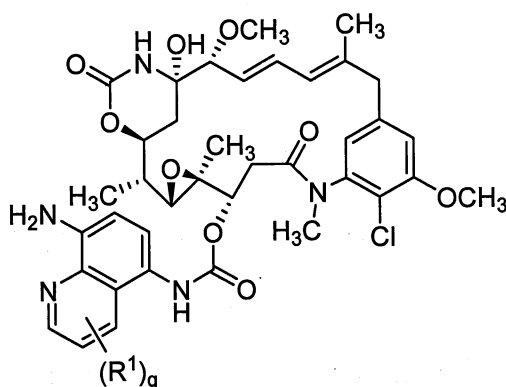
trong đó R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là metoxy, metyl, halo hoặc triflometyl; và q là 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức (IIB2):



trong đó R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là metoxy, halo hoặc triflometyl; và q là 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức (IIB3):



(IIB3)

trong đó R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là metoxy, halo hoặc triflometyl; và q là 0, 1, hoặc 2. Theo một số phương án, R^1 độc lập là alkyl hoặc halo. Theo một số phương án, R^1 độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hoặc halo. Theo một số phương án, R^1 độc lập là C_{1-6} haloalkyl hoặc halo. Theo một số phương án, R^1 độc lập là halo. Theo một số phương án, R^1 độc lập là flo, clo, brom, iodo, hoặc triflometyl. Theo một số phương án, n , m , p , hoặc q là 0, 1 hoặc 2. Theo một số phương án, n , m , p , hoặc q là 0 hoặc 1. Theo một số phương án, n , m , p , hoặc q là 0.

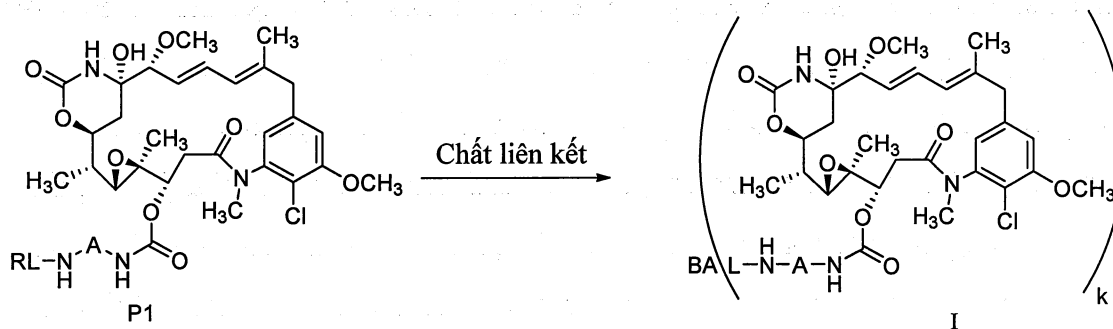
Theo một số phương án, R^1 độc lập là alkyl, alkoxy, heteroalkyl, halo, haloalkyl, hoặc haloalkoxy. Theo một số phương án, R^1 độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, hoặc halo. Theo một số phương án, R^1 độc lập là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkoxy. Theo một số phương án, R^1 độc lập là alkoxy. Theo một số phương án, R^1 độc lập là metoxy, etoxy, propoxy. Theo một số phương án, n , m , p , hoặc q là 0, 1 hoặc 2. Theo một số phương án, n , m , p , hoặc q là 0 hoặc 1. Theo một số phương án, n , m , p , hoặc q là 0.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất bao gồm hợp chất bất kỳ được nêu trong bản mô tả được liên kết cộng hóa trị với thành phần liên kết và/hoặc chất liên kết như được nêu trong bản mô tả. Theo một số ví dụ, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất maytansinoid được nêu trong bản mô tả được liên kết cộng hóa trị với thành phần liên kết và/hoặc chất liên kết như được nêu trong bản mô tả.

D. ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT

Hợp chất có công thức I có thể được tổng hợp bằng cách ghép hợp chất có công thức P1 với chất liên kết, ví dụ, kháng thể ở điều kiện liên hợp chuẩn (xem, ví dụ, Doronina *et al.*, *Nature Biotechnology* 2003, 21, 7, 778, được kết hợp vào bản mô tả

bằng cách viện dẫn). Khi chất liên kết là kháng thể, kháng thể có thể được ghép với hợp chất có công thức P1 thông qua một hoặc nhiều xystein hoặc gốc lysin của kháng thể. Hợp chất có công thức P1 có thể được ghép với gốc xystein, ví dụ, bằng cách đưa kháng thể qua chất khử, ví dụ, dithiotheritol, để cắt liên kết disulfua của kháng thể, tinh chế kháng thể sau khi bị khử, ví dụ, bằng phương pháp lọc gel, và sau đó cho kháng thể phản ứng với hợp chất có công thức P1 chứa gốc có tính phản ứng, ví dụ, nhóm maleimido. Các dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở nước, DMA, DMF, và DMSO. Hợp chất có công thức P1 chứa gốc có tính phản ứng, ví dụ, este hoạt tính hoặc nhóm axit halogenua, có thể được ghép với gốc lysin. Dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở nước, DMA, DMF, và DMSO. Hợp chất có công thức I có thể được tinh chế bằng cách sử dụng kỹ thuật protein đã biết, bao gồm, ví dụ, sắc ký loại trừ kích thước, thẩm tách, và siêu lọc/lọc thẩm tách.

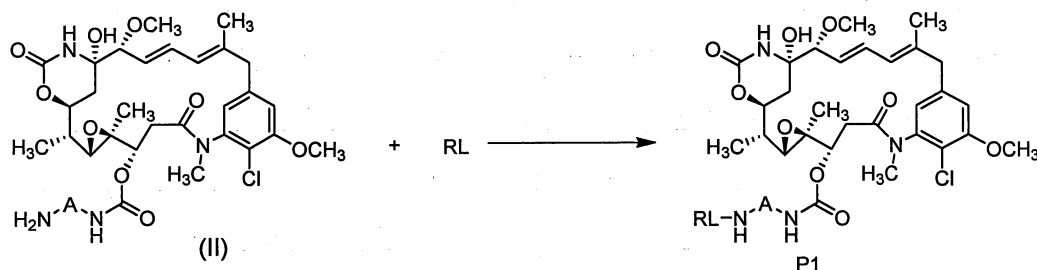


trong đó RL là thành phần liên kết có tính phản ứng, A là arylen hoặc heteroarylen, L là thành phần liên kết, và BA là chất liên kết.

Theo một số ví dụ, được nêu trong bản mô tả là phương pháp tạo ra hợp chất có công thức (I) trong đó phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất có công thức P1 tiếp xúc với chất liên kết. Theo một vài trong số các phương pháp này, bước tiếp xúc là ở điều kiện liên hợp kháng thể chuẩn. Theo một vài trong số các ví dụ này, chất liên kết là kháng thể. Theo một vài trong số các ví dụ này, chất liên kết là mảnh kháng thể. Theo một số ví dụ, phương pháp bao gồm bước cho hợp chất có công thức P1 tiếp xúc với một hoặc nhiều gốc xystein hoặc gốc lysin của kháng thể. Theo một số ví dụ, phương pháp bao gồm bước cho hợp chất có công thức P1 tiếp xúc với một hoặc nhiều gốc xystein hoặc gốc lysin của kháng thể trong dung môi. Theo một số phương án, dung môi là hợp chất đơn. Theo một số phương án, dung môi là hỗn hợp của hai hoặc nhiều hợp chất. Theo một số ví dụ, phương pháp bao gồm bước cho hợp chất có công thức P1 tiếp xúc với một hoặc nhiều gốc xystein hoặc gốc lysin của kháng thể trong

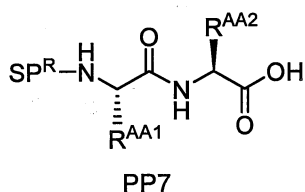
dung môi được chọn từ nước, DMA, DMF, hoặc DMSO.

Theo một số ví dụ, được nêu trong bản mô tả là phương pháp tạo ra hợp chất có công thức P1, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với thành phần liên kết có tính phản ứng (RL), trong đó RL là thành phần liên kết có tính phản ứng như đã nêu và được mô tả trong bản mô tả.



Theo một số ví dụ, được nêu trong bản mô tả là phương pháp tạo ra hợp chất có công thức P1, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với thành phần liên kết có tính phản ứng đã nêu và được mô tả trong bản mô tả. Theo một số ví dụ, phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất có công thức P1 phản ứng với RL khi có mặt dung môi. Theo một số ví dụ, dung môi là DCM. Theo một số ví dụ khác, dung môi là metanol. Theo một số ví dụ khác, dung môi là metanol khan. Theo ví dụ nhất định khác, dung môi là hỗn hợp của DCM và metanol. Theo một số ví dụ khác, dung môi là hỗn hợp của DCM và metanol khan.

Theo một số ví dụ, RL được chọn từ hợp chất có công thức PP7



, trong đó SP^R là phần đệm có tính phản ứng; R^{AA1} là mạch bên axit amin; R^{AA2} là mạch bên axit amin. Theo một số ví dụ, R^{AA1} và R^{AA2} độc lập là các mạch bên axit amin tự nhiên hoặc không tự nhiên. Theo một số ví dụ về phương pháp tạo ra hợp chất có công thức P1, phương pháp bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với hợp chất có công thức PP7 ở điều kiện tổng hợp amit. Theo một vài trong số các ví dụ này, hợp chất có công thức PP7 được chuyển hóa thành este hoạt tính trước khi cho phản ứng với hợp chất có công thức (II).

Theo một số ví dụ về phương pháp tạo ra hợp chất có công thức P1, phương pháp bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) tiếp xúc với RL. Theo một vài trong số các ví dụ này, phương pháp bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) tiếp xúc với RL ở điều kiện tổng hợp amit. Theo một số ví dụ, RL bao gồm nhóm axit

carboxylic ở đầu tận cùng của hợp chất RL. Như được thể hiện trong công thức (II), hợp chất có công thức (II) bao gồm ít nhất một nhóm amino ở đầu tận cùng của hợp chất. Theo một số ví dụ, phương pháp bao gồm bước chuyển hóa nhóm axit carboxylic của hợp chất RL thành este đã hoạt hóa. Theo một số ví dụ, phương pháp còn bao gồm bước cho este đã hoạt hóa phản ứng với nhóm amino trên hợp chất có công thức (II). Theo một số ví dụ, phương pháp chuyển hóa axit carboxylic thành este đã hoạt hóa bao gồm việc cho axit carboxylic tiếp xúc với chất phản ứng. Theo một số ví dụ, phương pháp chuyển hóa axit carboxylic của RL thành este đã hoạt hóa bao gồm bước cho RL tiếp xúc với chất phản ứng được chọn từ dicyclohexylcarbodiimide (DCC), diisopropylcarbodiimide (DIC), (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat (BOP), (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat (PyBOP), (7-azabenzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat (PyAOP), bromotripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat (PyBrOP), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HBTU), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetraflorurat (TBTU), 1-[Bis(dimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (HATU), 2-Etoxy-1-etoxycacbonyl-1,2-dihydroquinolin (EEDQ), 1-Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimide (EDC), 2-Clo-1,3-dimetylimidazolidini hexaflophosphat (CIP), 2-clo-4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin (CDMT), hoặc cacbonyldiimidazol (CDI). Theo một số ví dụ, phương pháp bao gồm, bước chuyển hóa nhóm axit carboxylic của hợp chất RL thành axyl clorua. Theo một số ví dụ, phương pháp bao gồm bước chuyển hóa nhóm axit carboxylic của hợp chất RL thành axyl clorua, ví dụ bằng cách cho axit carboxylic của RL tiếp xúc với EEDQ. Theo một số ví dụ, axit carboxylic của RL được chuyển hóa thành anhydrit hỗn hợp, ví dụ bằng cách cho axit carboxylic của RL tiếp xúc với EEDQ. Theo một số ví dụ, phương pháp chuyển hóa axit carboxylic của RL thành anhydrit hỗn hợp bao gồm bước cho axit carboxylic của RL tiếp xúc với EEDQ. Theo một số ví dụ, phương pháp chuyển hóa axit carboxylic của RL thành anhydrit hỗn hợp bao gồm bước cho axit carboxylic của RL tiếp xúc với EEDQ trong dung môi được chọn từ DCM.

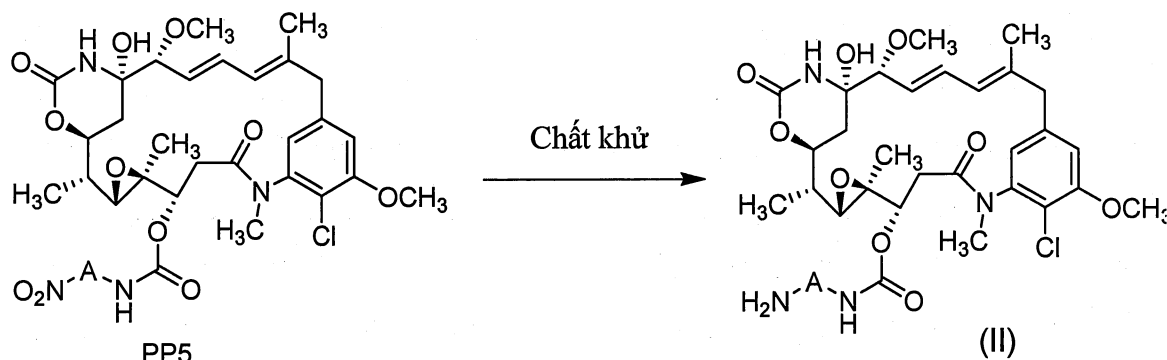
Theo một số ví dụ, được nêu trong bản mô tả là phương pháp tạo ra hợp chất có công thức P1, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II)

phản ứng với RL trong đó RL là 6-maleimidyl-caproamidyl-L-valin-L-xitrullin. Theo một số ví dụ, 6-maleimidyl-caproamidyl-L-valin-L-xitrullin được hoạt hóa để tạo thành este hoạt hóa trước khi phản ứng với hợp chất có công thức (II). Theo một số ví dụ, phương pháp theo sáng chế bao gồm bước tạo ra 6-maleimidyl-caproamidyl-L-valin-L-xitrullin bằng cách cho L-valin-L-xitrullin được bảo vệ bởi BOC phản ứng với axit 2-(2-amino-3-metyl-butyrylamino)-5-ureido-pentanoic và 2,5-dioxo-pyrolidin-1-yl este của axit 6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrol-1-yl)-hexanoic. Theo một số phương pháp trong bản mô tả, phương pháp này bao gồm việc tạo ra 6-maleimidyl-caproamidyl-L-valin-L-xitrullin bằng cách cho L-valin-L-xitrullin được bảo vệ bởi BOC phản ứng với axit 2-(2-amino-3-metyl-butyrylamino)-5-ureido-pentanoic và 2,5-dioxo-pyrolidin-1-yl este của axit 6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrol-1-yl)-hexanoic trong DMF. Theo một số phương pháp, phương pháp bao gồm bước tạo ra 6-maleimidyl-caproamidyl-L-valin-L-xitrullin bằng cách cho L-valin-L-xitrullin được bảo vệ bởi BOC phản ứng với axit 2-(2-amino-3-metyl-butyrylamino)-5-ureido-pentanoic và 2,5-dioxo-pyrolidin-1-yl este của axit 6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrol-1-yl)-hexanoic trong DIEA.

Theo một số ví dụ của phương pháp tạo ra hợp chất có công thức P1, phương pháp bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với adipic anhydrit. Theo các phương pháp này, adipic anhydrit là este được hoạt hóa. Theo một vài trong số các ví dụ này, phương pháp bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với adipic anhydrit và trietylamin. Theo một số ví dụ, phương pháp bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với adipic anhydrit và trietylamin trong tetrahydrofuran. Theo một vài trong số các ví dụ này, phương pháp bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với adipic anhydrit và trietylamin trong dimetylformamit. Theo một vài trong số các ví dụ này, phương pháp bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với adipic anhydrit và trietylamin trong tetrahydrofuran và dimetylformamit (DMF). Theo một số ví dụ, các phương pháp này còn bao gồm bước cho N-hydroxysuxinimit phản ứng với sản phẩm của các phương pháp đã nêu trước đó. Theo một vài trong số các ví dụ khác này, các phương pháp này còn bao gồm bước cho N-hydroxysuxinimit và EDC hydroclorua phản ứng với sản phẩm của các phương pháp đã nêu trước đó.

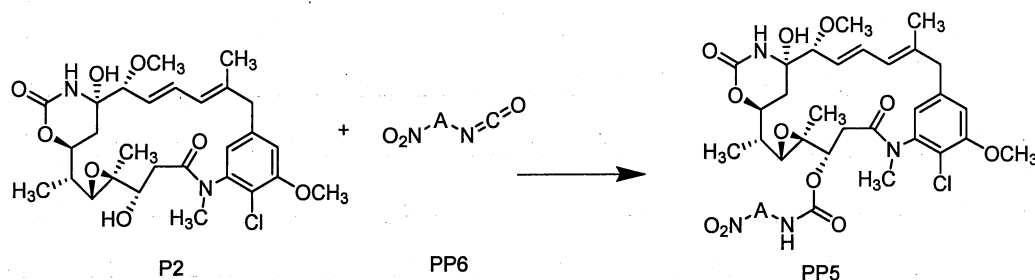
Theo một số ví dụ, được nêu trong bản mô tả là phương pháp tạo ra hợp chất có

công thức (II). Theo một số ví dụ, các phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất có công thức PP5 phản ứng với chất khử thích hợp.



Theo một vài trong số các phương pháp tạo ra hợp chất có công thức (II) này, chất khử thích hợp bao gồm kim loại, lá kim loại, bột kim loại, bụi kim loại, amalgam kim loại, hoặc mặt kim loại. Theo phương án nhất định, kim loại được chọn từ kẽm, sắt, nhôm, paladi, hoặc niken Raney. Theo một vài trong số các phương pháp này, chất khử thích hợp là lá Zn, bột Zn, bụi Zn, amalgam Zn, hoặc mặt Zn. Theo một vài trong số các phương pháp này, chất khử thích hợp là lá Zn. Theo một vài trong số các phương pháp này, chất khử thích hợp là bột Zn. Theo một vài trong số các phương pháp này, chất khử thích hợp là bụi Zn. Theo một vài trong số các phương pháp này, chất khử thích hợp là amalgam Zn. Theo một vài trong số các phương pháp này, chất khử thích hợp là mặt Zn. Theo một số phương pháp, phương pháp còn bao gồm bước khử hợp chất có công thức PP5 khi có mặt dung môi. Theo một số ví dụ, dung môi là axit axetic. Theo một số ví dụ, dung môi là tetrahydrofuran. Theo một số ví dụ, dung môi là hỗn hợp của axit axetic và tetrahydrofuran. Theo một số ví dụ, dung môi là axetonitril. Theo một số ví dụ, dung môi là axetonitril và nước.

Theo một số ví dụ, được nêu trong sáng chế là phương pháp tạo ra hợp chất có công thức PP5. Theo một số ví dụ, các phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất có công thức P2 phản ứng với hợp chất có công thức PP6.



Theo một vài trong số các ví dụ này, A là arylen hoặc heteroarylen, tùy ý được thể như được nêu trong bản mô tả.

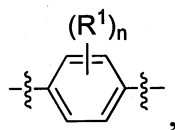
Theo một số ví dụ về phương pháp tạo ra hợp chất có công thức PP5, phương pháp bao gồm bước cho hợp chất có công thức P2 phản ứng với hợp chất có công thức PP6 ở điều kiện axit Lewis. Theo một số ví dụ, hợp chất có công thức PP6 là para-nitro-phenyl-isoxyanat. Theo một số ví dụ, hợp chất có công thức PP6 là meta-nitro-phenyl-isoxyanat. Theo một số ví dụ, điều kiện axit Lewis bao gồm việc sử dụng axit Lewis trong quá trình phản ứng của hợp chất có công thức P2 với hợp chất có công thức PP6. Theo một số ví dụ, hợp chất có công thức P2 được cho phản ứng với hợp chất có công thức PP6 khi có mặt axit Lewis. Axit Lewis thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, AlBr_3 , AlCl_3 , BCl_3 , bo trichlorua metyl sulfua, BF_3 , bo triflorua metyl eterat, bo triflorua metyl sulfua, bo triflorua tetrahydrofuran, dixyclohexylbo triflometansulfonat, sắt (III) bromua, sắt (III) clorua, tin (IV) clorua, titan (IV) clorua, titan (IV) isopropoxit, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, CuCl_2 , CuBr_2 , kẽm clorua, alkyl nhôm halogenua ($\text{R}_n\text{AlX}_{3-n}$, trong đó R là hydrocarbyl và n từ 0 đến 3), $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, MgBr_2 , NiCl_2 , $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, $\text{Ni}(\text{OTf})_2$, hoặc $\text{Mg}(\text{OTf})_2$. Theo một số ví dụ, axit Lewis là ZnCl_2 . Theo một số ví dụ, điều kiện axit Lewis bao gồm sử dụng axit Lewis và dung môi hữu cơ trong quá trình phản ứng của hợp chất có công thức P2 với hợp chất có công thức PP6. Theo một số ví dụ, hợp chất có công thức P2 được cho phản ứng với hợp chất có công thức PP6 khi có mặt axit Lewis và dung môi hữu cơ. Theo một số ví dụ, dung môi hữu cơ là diclometan (DCM). Theo một số ví dụ, hợp chất có công thức P2 được cho phản ứng với hợp chất có công thức PP6 khi có mặt ZnCl_2 và DCM. Theo một số ví dụ, hợp chất có công thức P2 được cho phản ứng với hợp chất có công thức PP6 khi có mặt ZnCl_2 , DCM, và dietyl ete. Theo một số ví dụ, hợp chất có công thức P2 được cho phản ứng với hợp chất có công thức PP6 khi có mặt DCM và cả dung dịch dietyl ete của ZnCl_2 . Theo một số ví dụ, hợp chất có công thức P2 được cho phản ứng với hợp chất có công thức PP6 khi có mặt DCM trong đó ZnCl_2 được bổ sung trong quá trình phản ứng dưới dạng dung dịch dietyl ete của ZnCl_2 . Theo một số ví dụ, phương pháp theo sáng chế bao gồm bước cho hợp chất có công thức P2 phản ứng với hợp chất có công thức PP6 ở điều kiện axit Lewis trong ít nhất 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, hoặc 24 giờ. Theo một số ví dụ, phương pháp theo sáng chế bao gồm bước cho hợp chất có công thức P2 phản ứng với hợp chất có công thức PP6 ở điều kiện axit Lewis trong 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, hoặc 24 giờ. Theo một số ví dụ, phương pháp theo sáng chế bao gồm bước cho hợp chất có công thức P2

phản ứng với hợp chất có công thức PP6 ở điều kiện axit Lewis trong 16 giờ. Theo một số ví dụ, phương pháp theo sáng chế bao gồm bước cho hợp chất có công thức P2 phản ứng với hợp chất có công thức PP6 ở điều kiện axit Lewis trong 18 giờ. Theo một số ví dụ, phương pháp theo sáng chế bao gồm bước cho hợp chất có công thức P2 phản ứng với hợp chất có công thức PP6 ở điều kiện axit Lewis trong 20 giờ. Theo một số ví dụ, phương pháp theo sáng chế bao gồm bước cho hợp chất có công thức P2 phản ứng với hợp chất có công thức PP6 ở điều kiện axit Lewis trong 24 giờ.

Theo một số ví dụ, sau khi hợp chất có công thức P2 phản ứng với hợp chất có công thức PP6, sản phẩm được pha loãng bằng nước và chiết một lần, hai lần, hoặc ba lần bằng dung môi hữu cơ. Theo một số ví dụ, dung môi hữu cơ được sử dụng cho bước chiết này được chọn từ etyl axetat (EtOAc).

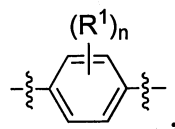
Theo một số ví dụ, sau khi hợp chất có công thức P2 phản ứng với hợp chất có công thức PP6, sản phẩm được cô đến khô. Theo một số ví dụ, sau khi hợp chất có công thức P2 phản ứng với hợp chất có công thức PP6, sản phẩm được cô đến khô và được tinh chế bằng sắc ký.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 bao gồm A, trong đó A là:



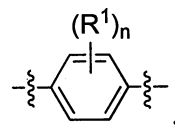
trong đó n là 0 hoặc 1; và R¹ là alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, hoặc haloalkyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 bao gồm A, trong đó A là:

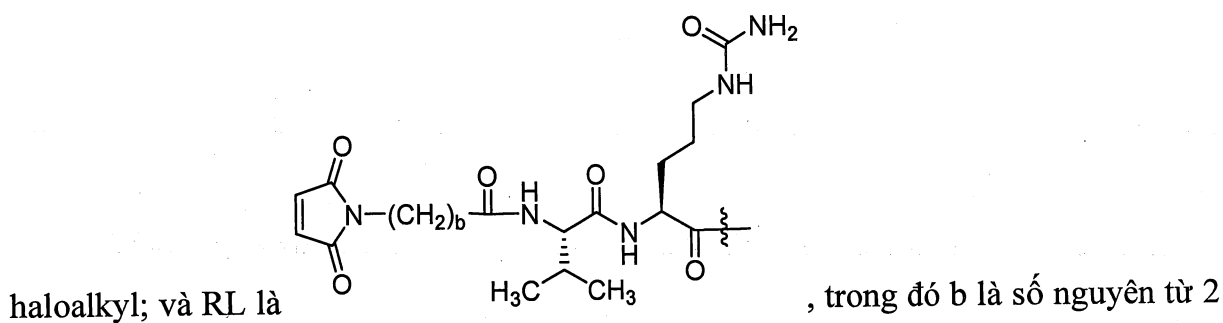


trong đó n là 0 hoặc 1; và R¹ là C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, halo, C₁₋₆ haloalkoxy, hoặc C₁₋₆ haloalkyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 bao gồm A, trong đó A là:

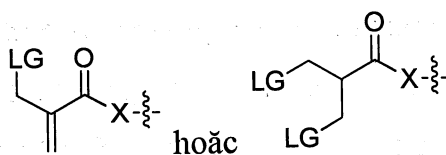


trong đó n là 0 hoặc 1; R¹ là C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, halo, C₁₋₆ haloalkoxy, hoặc C₁₋₆ haloalkyl.



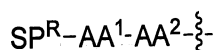
đến 8 và $\overset{A}{\underset{\sim}{\text{---}}}$ là liên kết với chất liên kết. Theo một số phương án, R¹ là alkyl, alkoxy, haloalkyl, hoặc halo. Theo một số phương án, R¹ là metyl, triflometyl, metoxy, flo, clo, hoặc brom. Theo một số phương án, R¹ là metyl. Theo một số phương án, R¹ là metoxy. Theo một số phương án, R¹ là triflometyl. Theo một số phương án, R¹ là flo. Theo một số phương án, R¹ là clo. Theo một số phương án, R¹ là brom.

Thành phần liên kết có tính phản ứng là gốc chứa phần trong cấu trúc của nó có khả năng phản ứng với chất liên kết (ví dụ, phản ứng với kháng thể ở gốc xystein hoặc lysin của nó) để tạo ra hợp chất có công thức I. Sau khi liên hợp với chất liên kết, thành phần liên kết có tính phản ứng trở thành gốc thành phần liên kết (L) của hợp chất có công thức I. Thành phần liên kết có tính phản ứng lấy ví dụ, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, haloaxetyl, isothioxyanat, amin bậc một đầu cuối hoặc phần maleimit có khả năng phản ứng với chất liên kết. Các phần phản ứng còn bao gồm các gốc có cấu trúc sau:



trong đó X là –O– hoặc –NH– và LG là nhóm rời chuyển, ví dụ, Br.

Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:



trong đó:

SP^R là phần đệm có tính phản ứng;

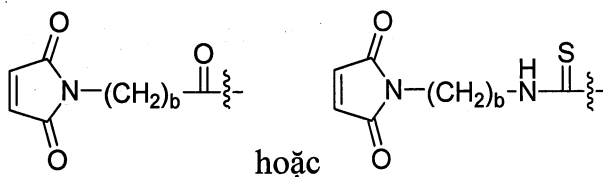
AA¹ là axit amin; và

AA² là axit amin.

Phần đệm có tính phản ứng là gốc chứa phần thành phần liên kết có tính phản ứng nêu trên có khả năng phản ứng với chất liên kết và nối phần này với AA¹. Phần đệm thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các phần chứa alkylen hoặc

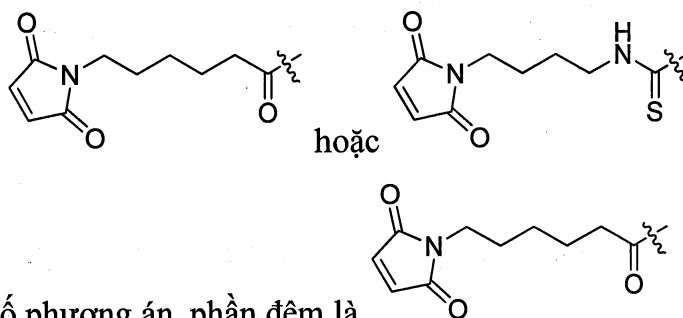
polyetylen glycol nối AA¹ với phần có khả năng phản ứng với chất liên kết (ví dụ, haloaxetyl, isothioxyanat, hoặc maleimit).

Theo một số phương án, phần đệm có tính phản ứng là:

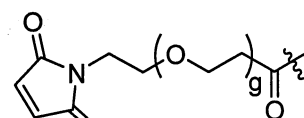


trong đó b là số nguyên từ 2 đến 8.

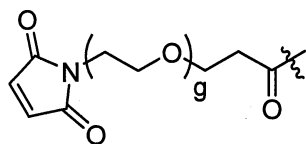
Theo một số phương án, phần đệm có tính phản ứng là:



Theo một số phương án, phần đệm là

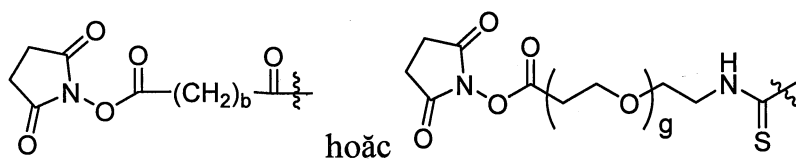


Theo một số phương án, phần đệm là hoặc



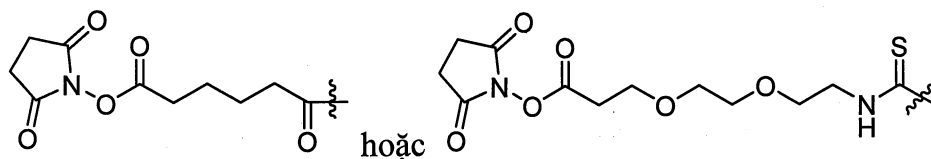
, trong đó g là số nguyên từ 1 đến 24.

Theo một số phương án, phần đệm có tính phản ứng là:



trong đó b là số nguyên từ 2 đến 8 và g là số nguyên từ 2 đến 20.

Theo một số phương án, phần đệm có tính phản ứng là:

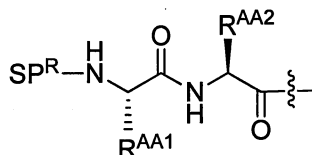


Theo một số phương án, AA¹-AA² là: valin-xitrullin, xitrullin-valin, lysin-phenylalanin, phenylalanin-lysin, valin-asparagin, asparagin-valin, threonin-asparagin, serin-asparagin, asparagin-serin, phenylalanin-asparagin, asparagin-phenylalanin,

leuxin-asparagin, asparagin-leuxin, isoleuxin-asparagin, asparagin-isoleuxin, glyxin-asparagin, asparagin-glyxin, axit glutamic-asparagin, asparagin-axit glutamic, xitrullin-asparagin, asparagin-xitrullin, alanin-asparagin, asparagin-alanin, valin-alanin, alanin-valin, valin-glyxin, hoặc glyxin-valin.

Theo một số phương án, AA¹-AA² là: valin-xitrullin hoặc xitrullin-valin. Theo một số phương án, AA¹-AA² là: valin-xitrullin.

Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:



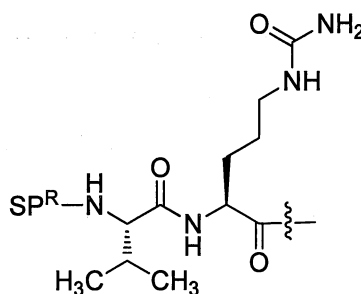
trong đó:

SP^R là phần đệm có tính phản ứng;

R^{AA1} là mạch bên axit amin; và

R^{AA2} là mạch bên axit amin.

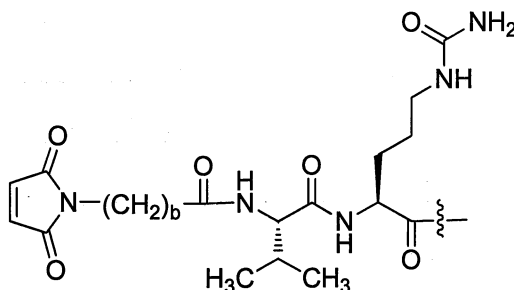
Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:



trong đó:

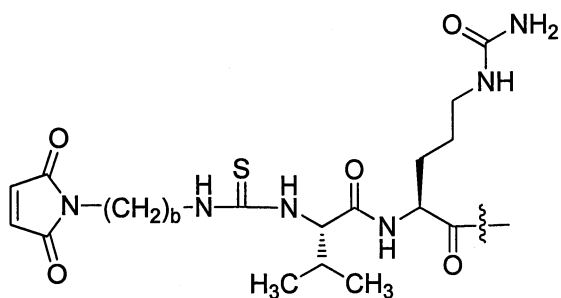
SP là phần đệm có tính phản ứng.

Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:



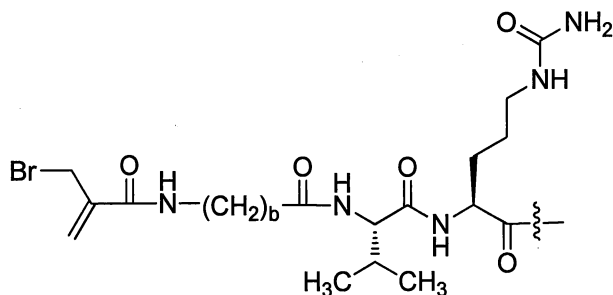
trong đó b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:



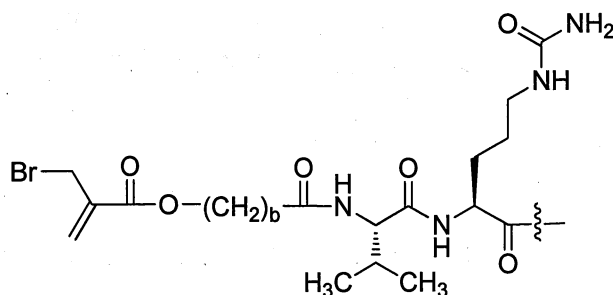
trong đó b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:



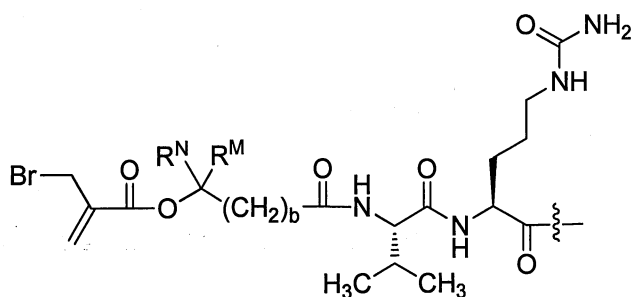
trong đó b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:



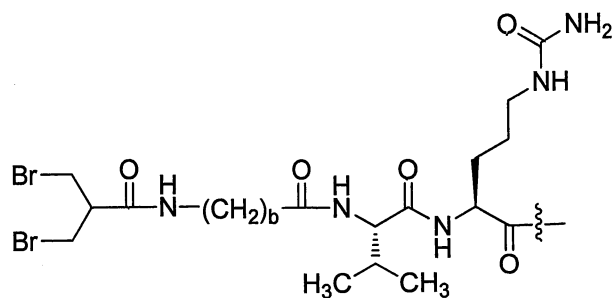
trong đó b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:



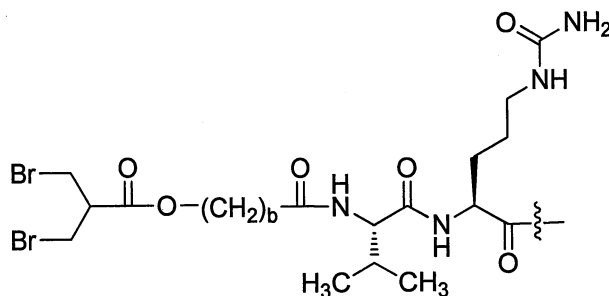
trong đó b là số nguyên từ 2 đến 8, R^N là nguyên tử hydro hoặc alkyl, và R^M là alkyl.

Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:



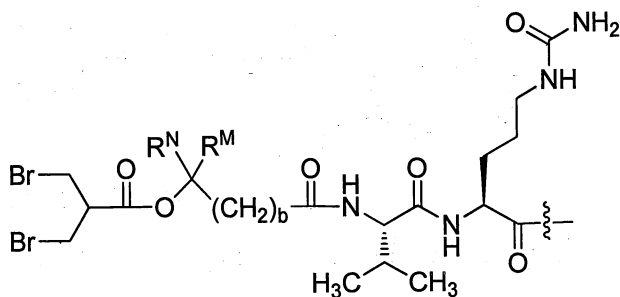
trong đó b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:



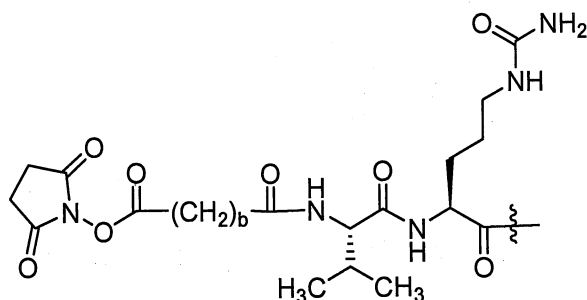
trong đó b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:



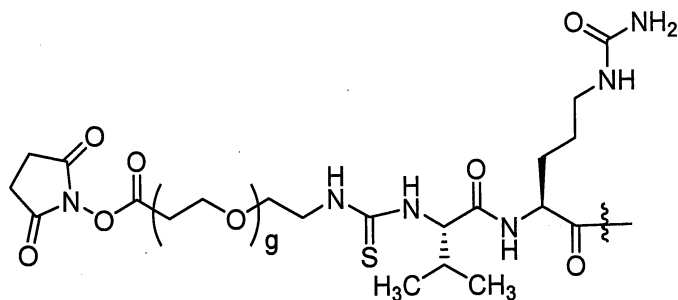
trong đó b là số nguyên từ 2 đến 8; R^N là nguyên tử hydro hoặc alkyl; và R^M là alkyl.

Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:



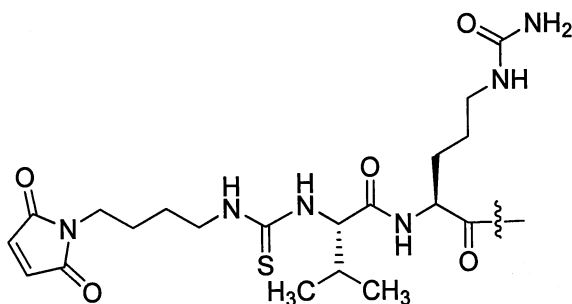
trong đó b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:

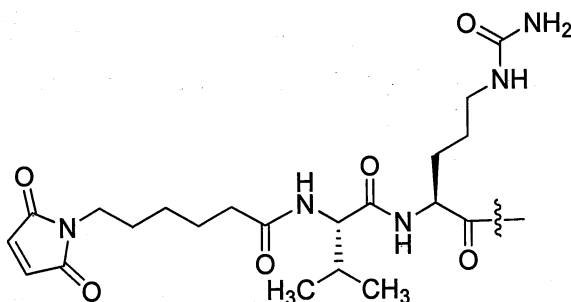


trong đó g là số nguyên từ 2 đến 8.

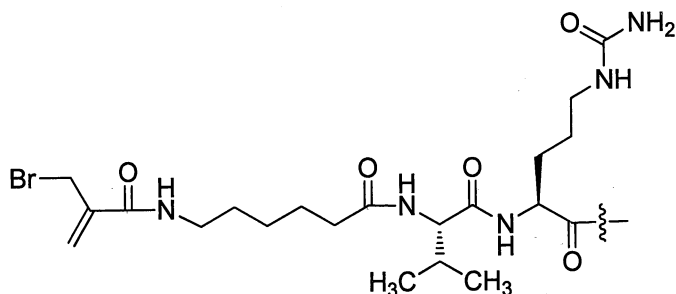
Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:



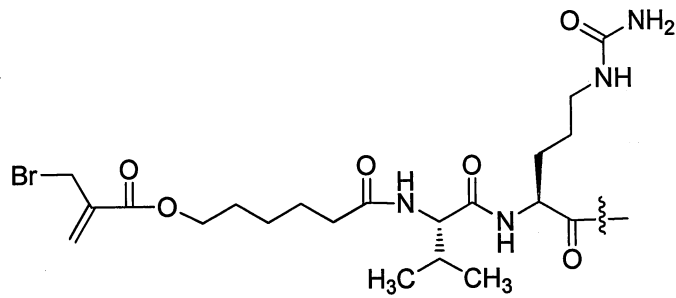
Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:



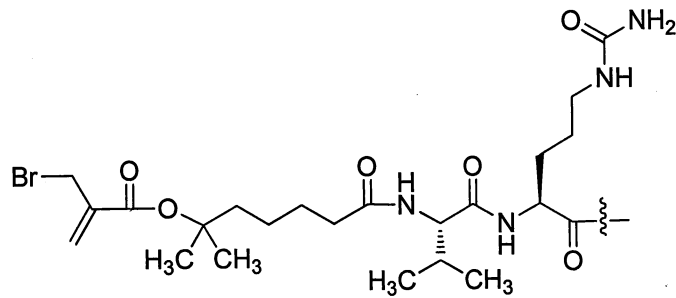
Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:



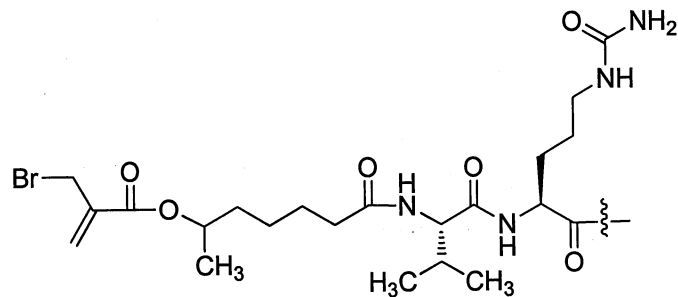
Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:



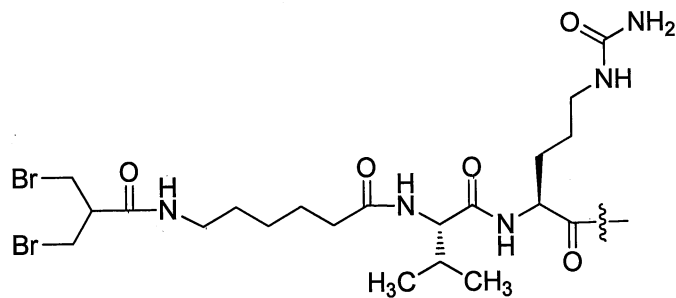
Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:



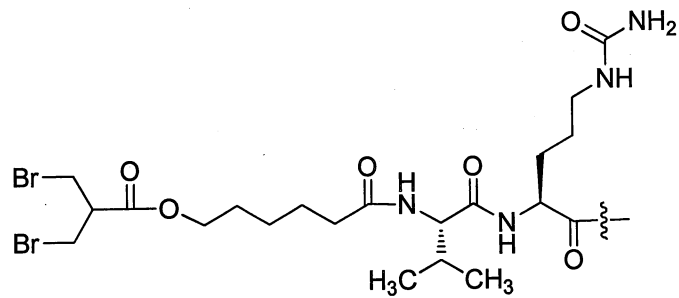
Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:



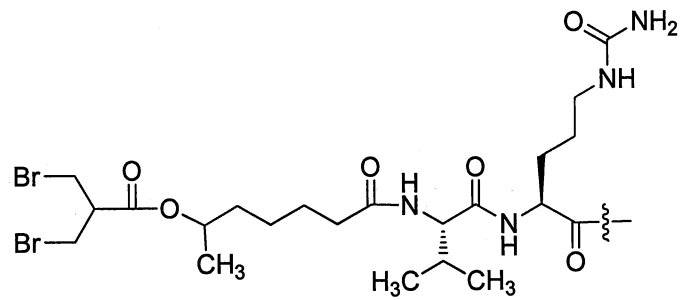
Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:



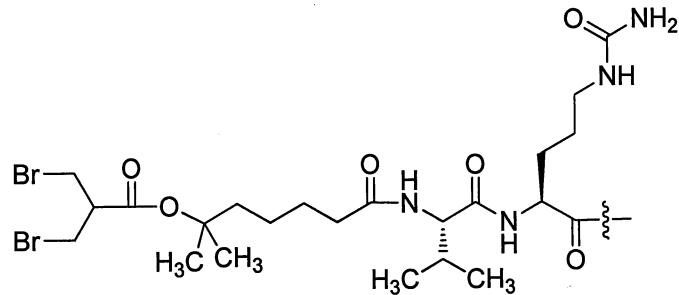
Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:



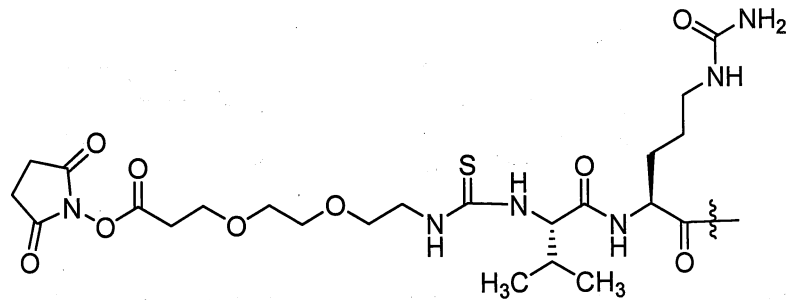
Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:



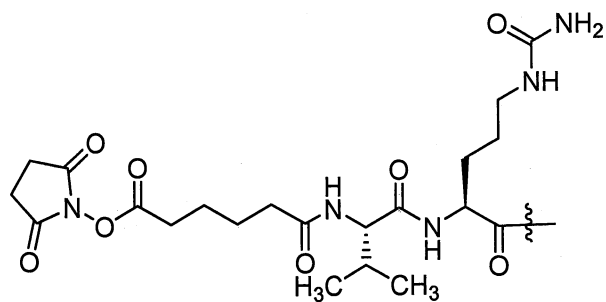
Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:



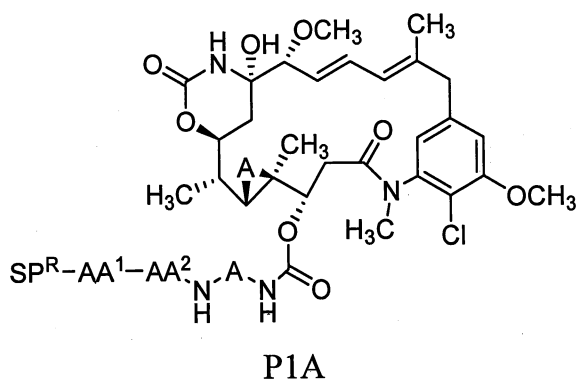
Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:



Theo một số phương án, thành phần liên kết có tính phản ứng là:

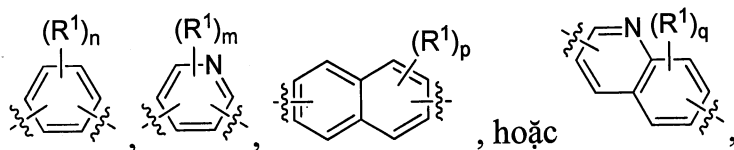


Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1A:



trong đó:

A là:



trong đó:

R^1 là halo, haloalkoxy, haloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-\xi-OR^A$, $-\xi-SO_2R^A$, $-\xi-\overset{\text{O}}{\parallel}R^A$, hoặc azido, trong đó R^A là alkyl;

n là số nguyên từ 0 đến 4;

m là số nguyên từ 0 đến 3;

p là số nguyên từ 0 đến 6; và

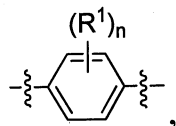
q là số nguyên từ 0 đến 5;

SP^R là phần đệm có tính phản ứng;

AA^1 là axit amin; và

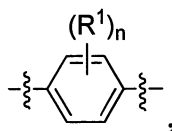
AA^2 là axit amin.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1A là hợp chất bao gồm A, trong đó A là:



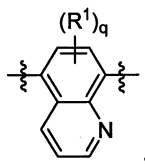
trong đó n là 0 hoặc 1; và R^1 là alkoxy, alkyl, halo, haloalkoxy, hoặc haloalkyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1A là hợp chất bao gồm A, trong đó A là:



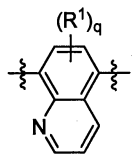
trong đó n là 0 hoặc 1; và R^1 là C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, halo, C_{1-6} haloalkoxy, hoặc C_{1-6} haloalkyl. Theo một số phương án, R^1 là alkyl, alkoxy, haloalkyl, hoặc halo. Theo một số phương án, R^1 là metyl, triflometyl, metoxy, flo, clo, hoặc brom. Theo một số phương án, R^1 là metyl. Theo một số phương án, R^1 là metoxy. Theo một số phương án, R^1 là triflometyl. Theo một số phương án, R^1 là flo. Theo một số phương án, R^1 là clo. Theo một số phương án, R^1 là brom.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1A là hợp chất bao gồm A, trong đó A là:



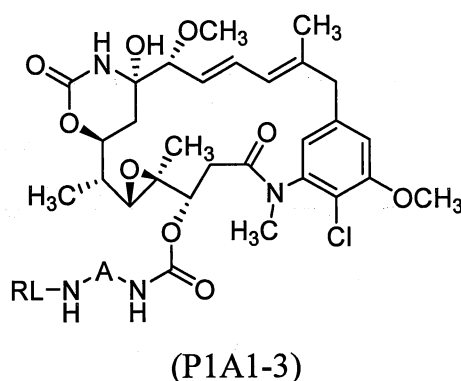
trong đó q là số nguyên từ 0 đến 5; và R^1 là C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, halo, C_{1-6} haloalkoxy, hoặc C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1A là hợp chất bao gồm A, trong đó A là:



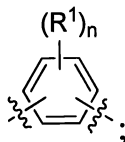
trong đó q là số nguyên từ 0 đến 5; và R^1 là C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, halo, C_{1-6} haloalkoxy, hoặc C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1A1-3:



trong đó:

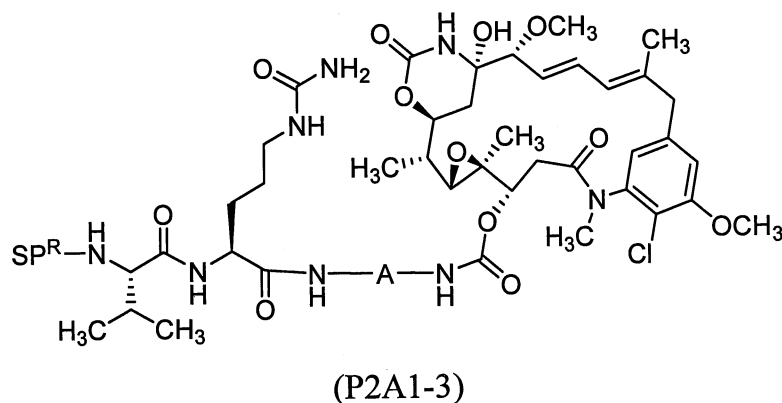
A là:



R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, và heteroxycloalkyl;

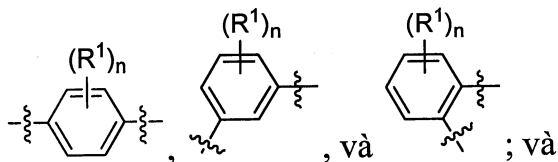
n là số nguyên từ 0 đến 4; và RL là thành phần liên kết có tính phản ứng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1A1-3 là hợp chất có công thức P2A1-3:



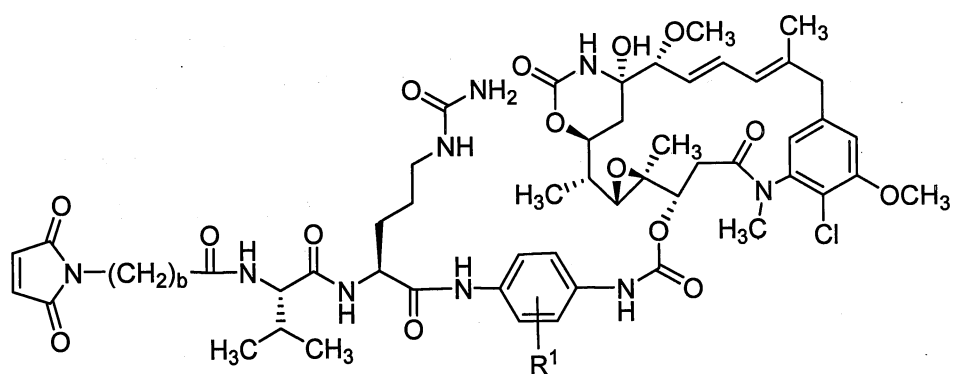
trong đó:

A được chọn từ:

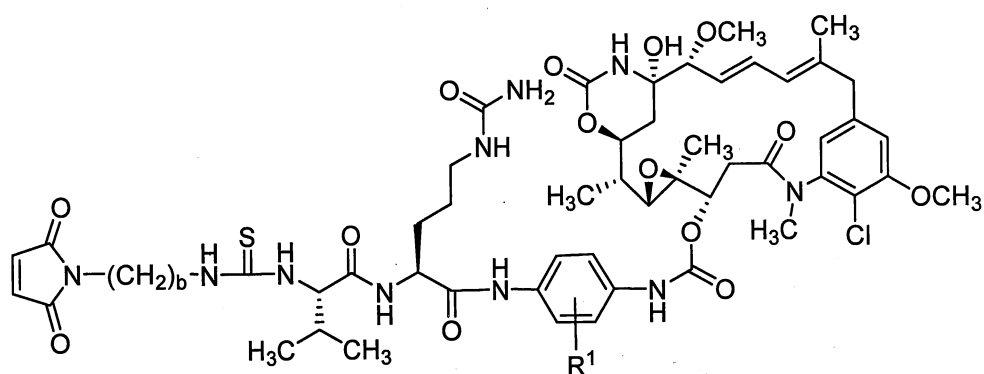


SP^R là phần đệm có tính phản ứng.

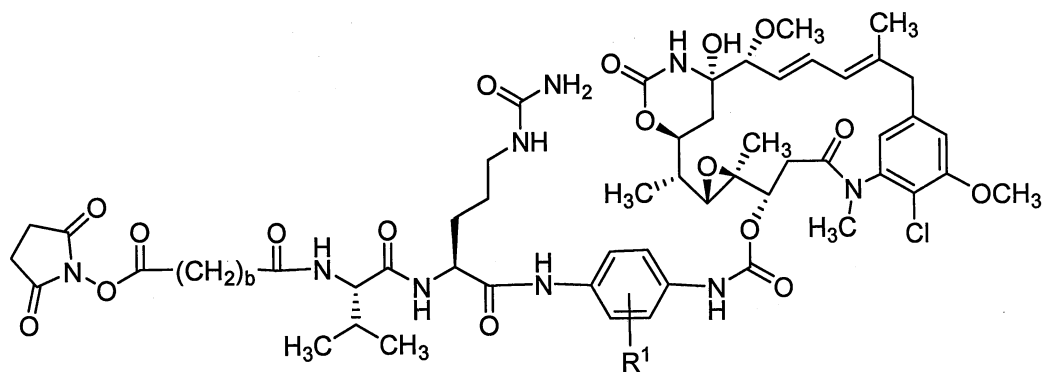
Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1A1-3 được chọn từ hợp chất có công thức P1H1, hợp chất có công thức P1I1, hợp chất có công thức P1V1, hợp chất có công thức P1W1, hợp chất có công thức P1K1, hợp chất có công thức P1TG1, hợp chất có công thức P1ZZ1, và hợp chất có công thức P1ZZ2, trong đó b là số nguyên từ 2 đến 8:



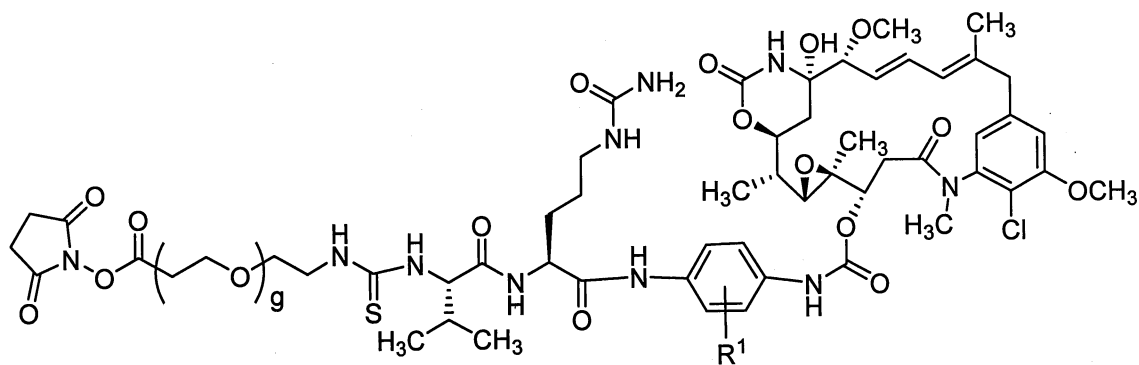
(P1H1)



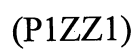
(P1I1)

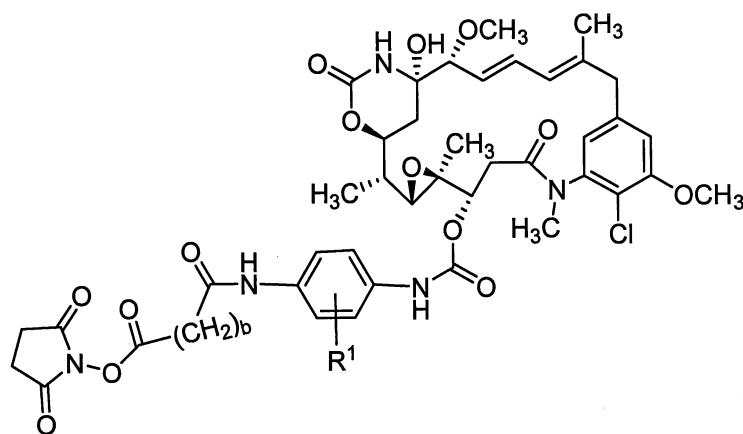


(P1V1)



(P1W1)

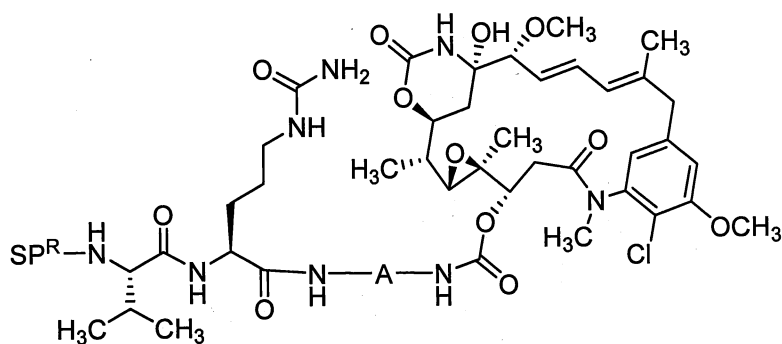




(P1ZZ2)

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức

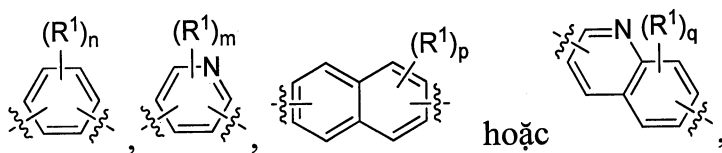
P1B:



P1B

trong đó

A là:



hoặc

trong đó:

R^1 là halo, haloalkoxy, haloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, xyano, nitro,

$-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, hoặc azido, trong đó R^A là alkyl;

n là số nguyên từ 0 đến 4;

m là số nguyên từ 0 đến 3;

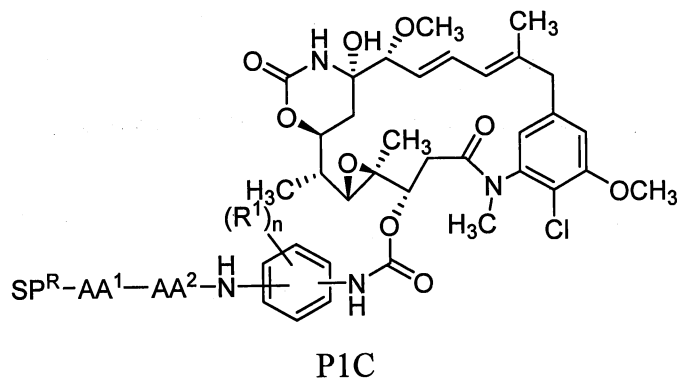
p là số nguyên từ 0 đến 6; và

q là số nguyên từ 0 đến 5; và

SP^R là phân độn có tính phản ứng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức

P1C:



trong đó:

SP^R là phân đệm có tính phản ứng;

AA^1 là axit amin;

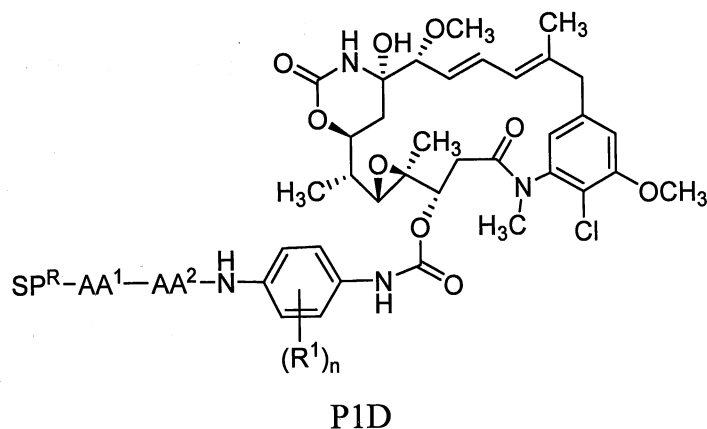
AA^2 là axit amin;

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hoặc triflometyl, và

n là 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức

P1D:



trong đó:

SP^R là phân đệm có tính phản ứng;

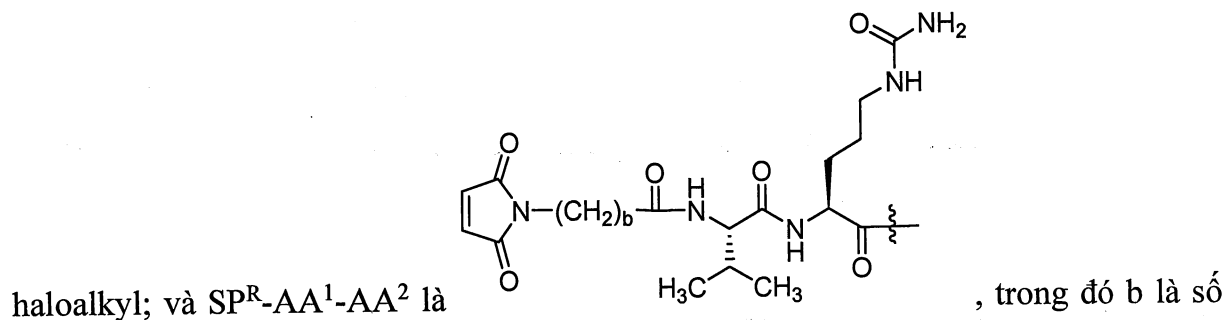
AA^1 là axit amin;

AA^2 là axit amin;

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hoặc triflometyl, và n là 0, 1, hoặc 2. Theo một số phương án, n là 0. Theo một số phương án, n là 1. Theo một số phương án, n là 2.

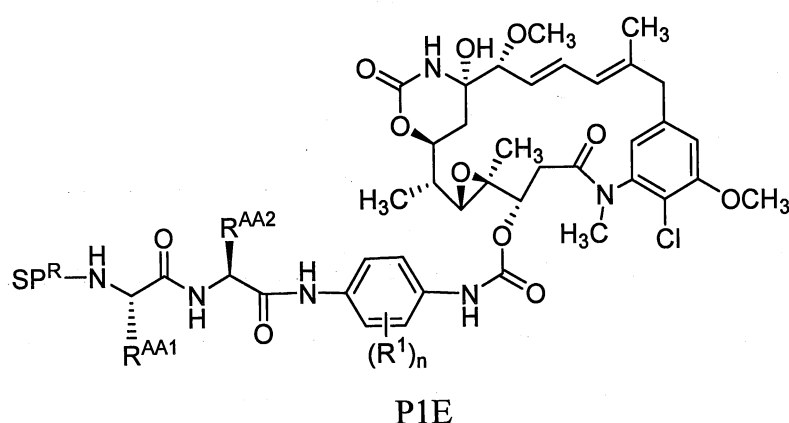
Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1D, trong đó R^1 là alkoxy, alkyl, halo, haloalkoxy, hoặc haloalkyl. Theo một số phương án, và R^1 là C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, halo, C_{1-6} haloalkoxy, hoặc C_{1-6} haloalkyl. Theo một số phương án, n là 0. Theo một số phương án, n là 1. Theo một số phương án, n là 2.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1D, trong đó và R^1 là C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, halo, C_{1-6} haloalkoxy, hoặc C_{1-6}



nguyên từ 2 đến 8 và $\frac{A}{Z}$ là liên kết với chất liên kết. Theo một số phương án, n là 0. Theo một số phương án, n là 1. Theo một số phương án, n là 2. Theo một số phương án b là 2. Theo một số phương án b là 3. Theo một số phương án b là 4. Theo một số phương án b là 5. Theo một số phương án b là 6. Theo một số phương án b là 7. Theo một số phương án b là 8.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1E:



trong đó:

SP^R là phần đệm có tính phản ứng;

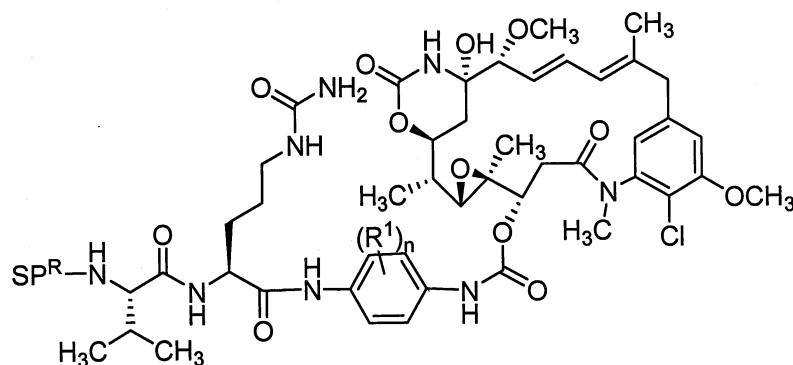
R^{AA1} là mạch bên axit amin;

R^{AA2} là mạch bên axit amin;

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hoặc triflometyl, và

n là 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1F:



P1F

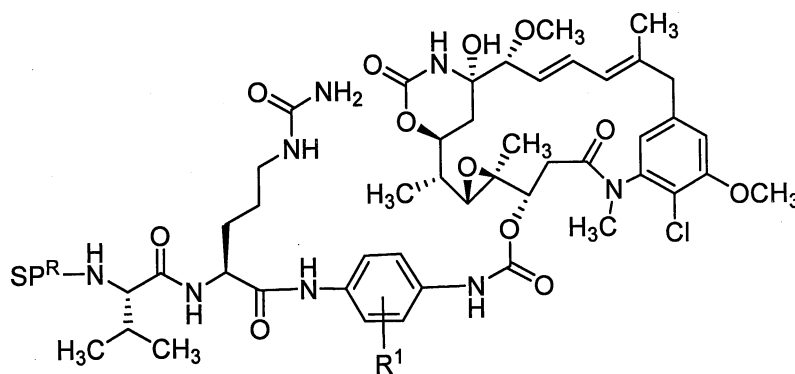
trong đó:

SP^R là phân độn có tính phản ứng;

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hoặc triflometyl, và

n là 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1G:



P1G

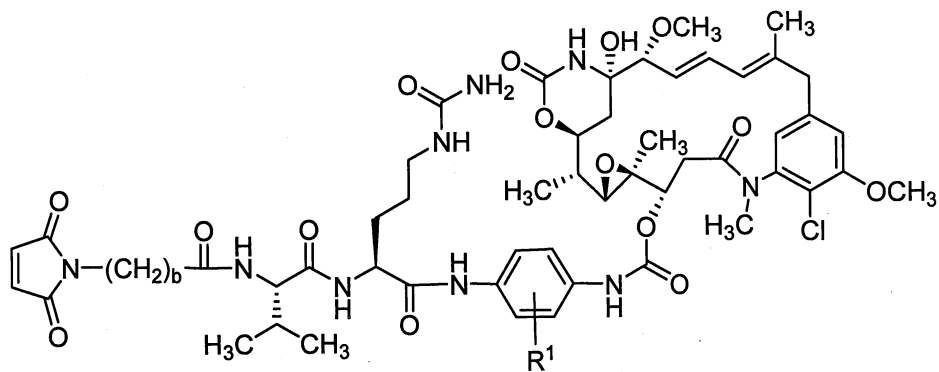
trong đó:

SP^R là phân độn có tính phản ứng; và

R^1 là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hoặc triflometyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức

P1H:



P1H

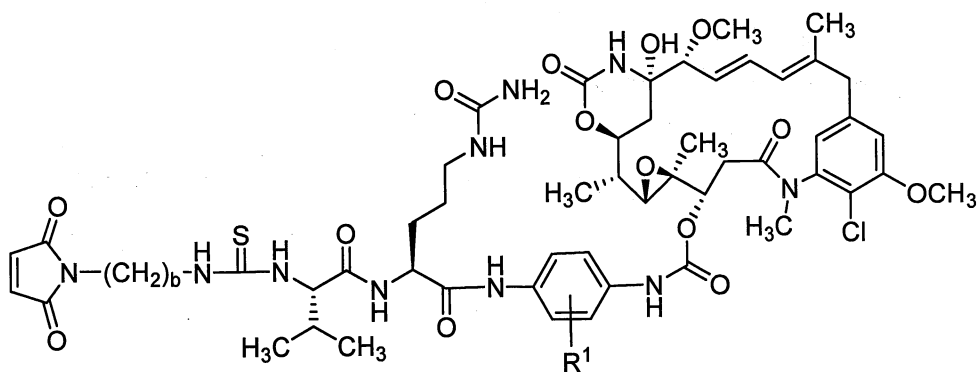
trong đó:

R^1 là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hoặc triflometyl; và

b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức

P1I:



P1I

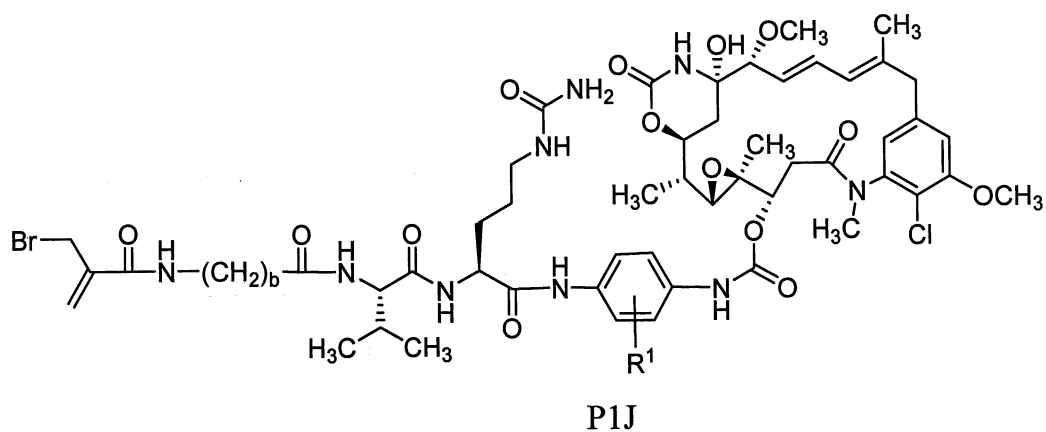
trong đó:

R^1 là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hoặc triflometyl; và

b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức

P1J:

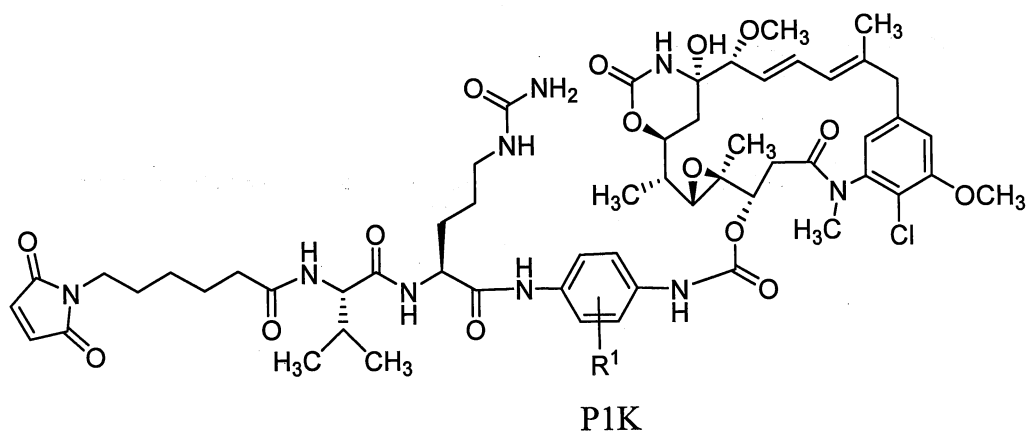


trong đó:

R^1 là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hoặc triflometyl; và

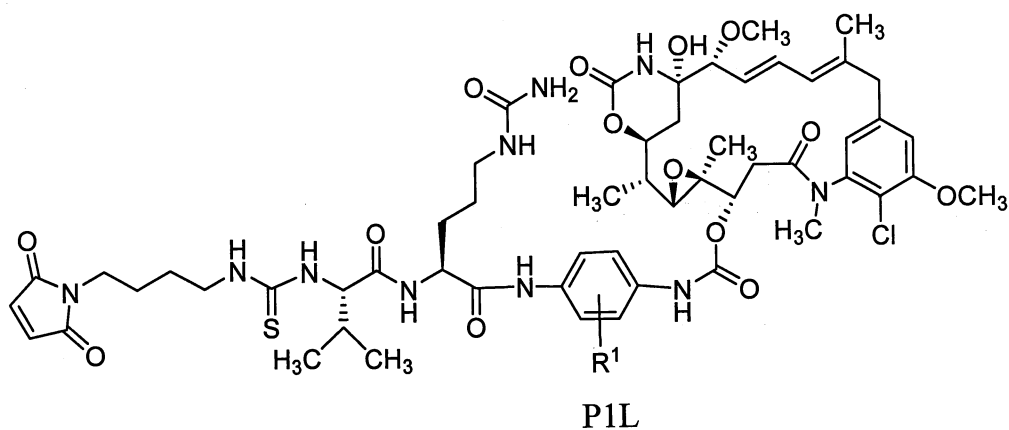
b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1K:



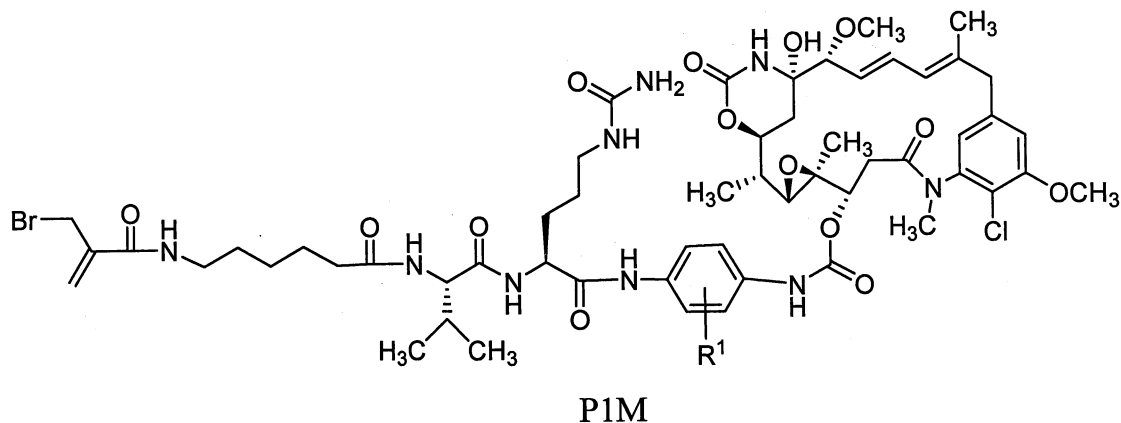
trong đó R^1 là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hoặc triflometyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1L:



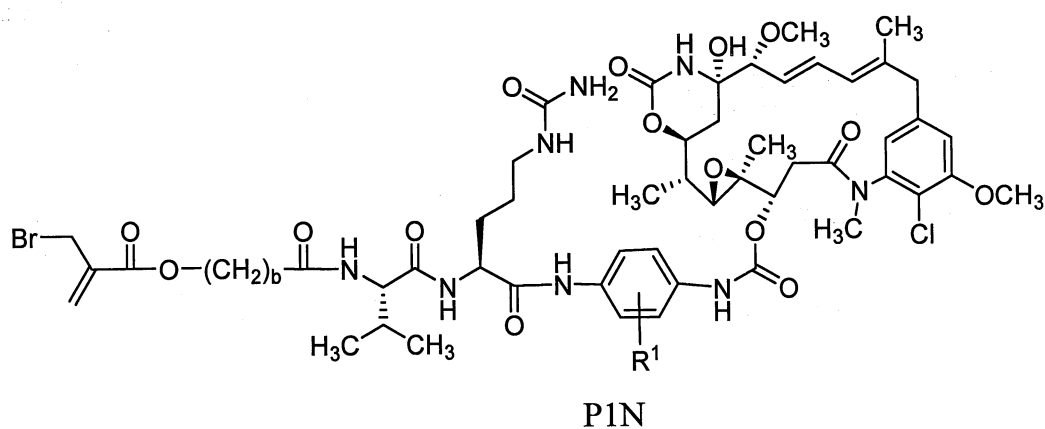
trong đó R^1 là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hoặc triflometyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1M:



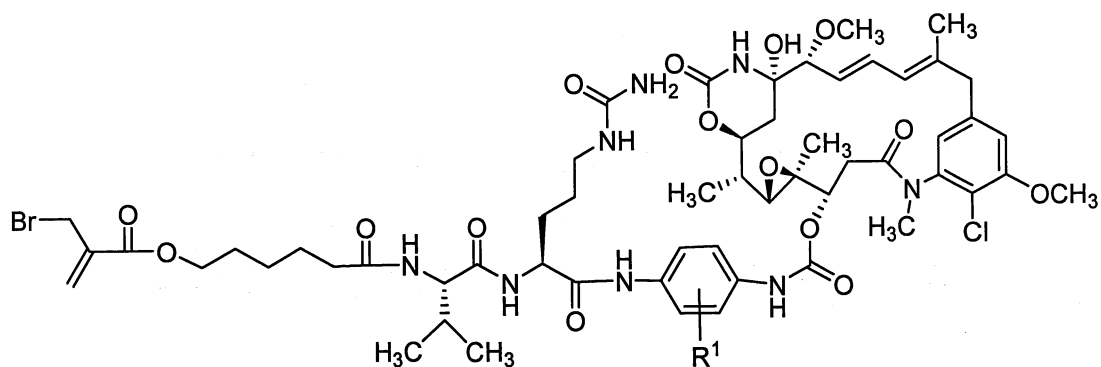
trong đó R^1 là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hoặc triflometyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1N:



trong đó R^1 là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hoặc triflometyl, và b là số nguyên từ 2 đến 8.

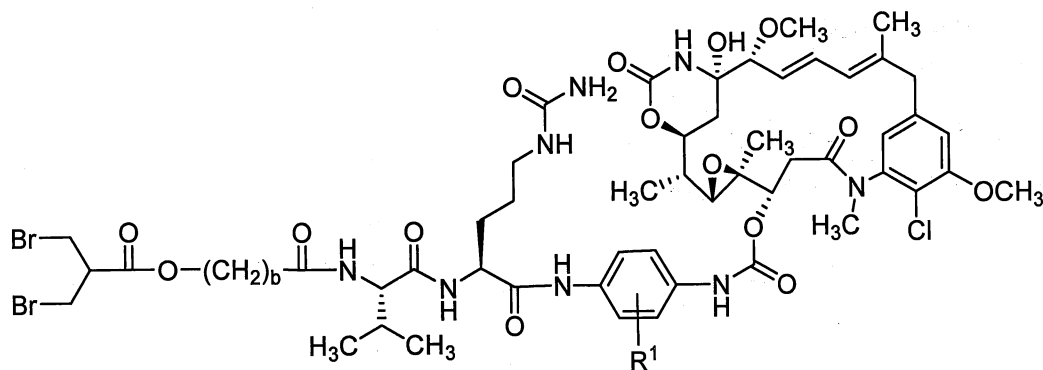
Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1O:



P10

trong đó R^1 là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hoặc triflometyl.

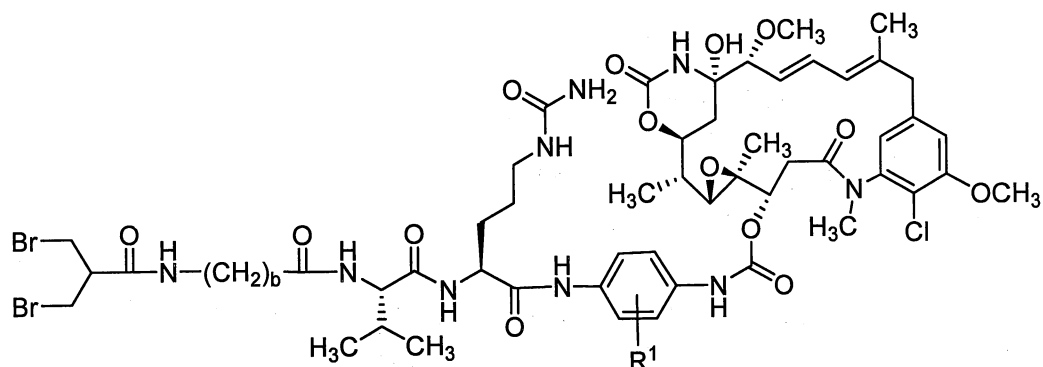
Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1P:



P1P

trong đó R^1 là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hoặc triflometyl, và b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1Q:



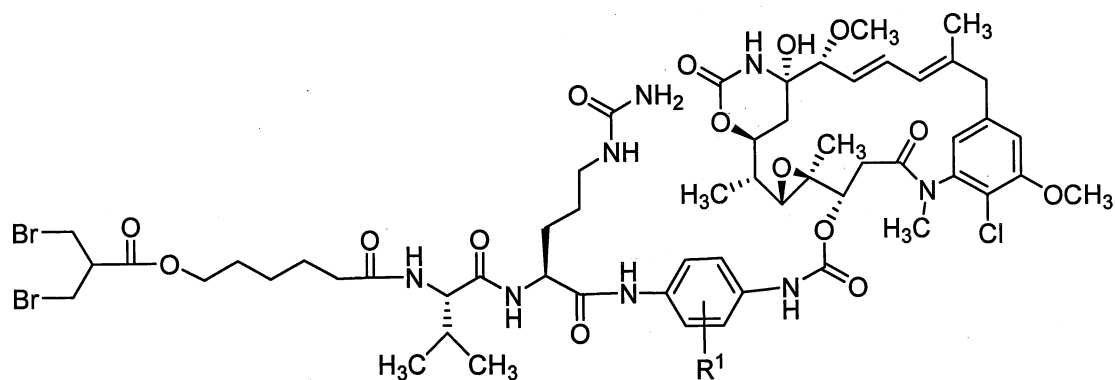
P1Q

trong đó R^1 là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hoặc

triflometyl, và b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức

P1R:

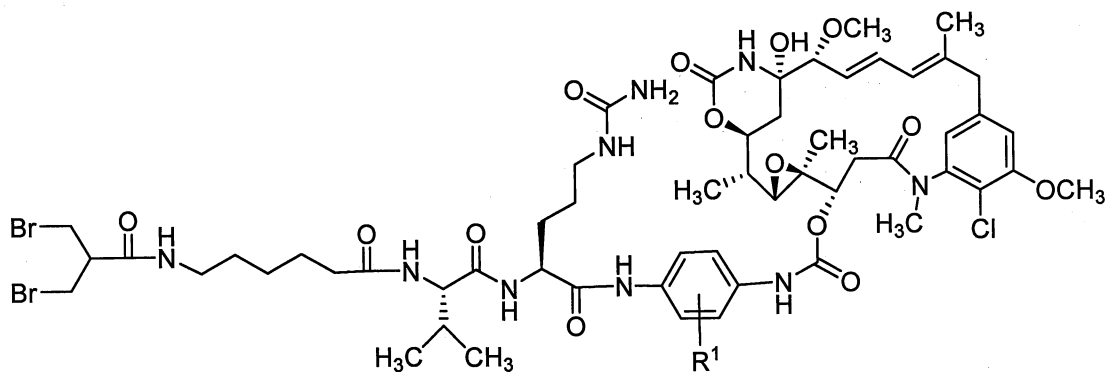


P1R

trong đó R^1 là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hoặc triflometyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức

P1S:

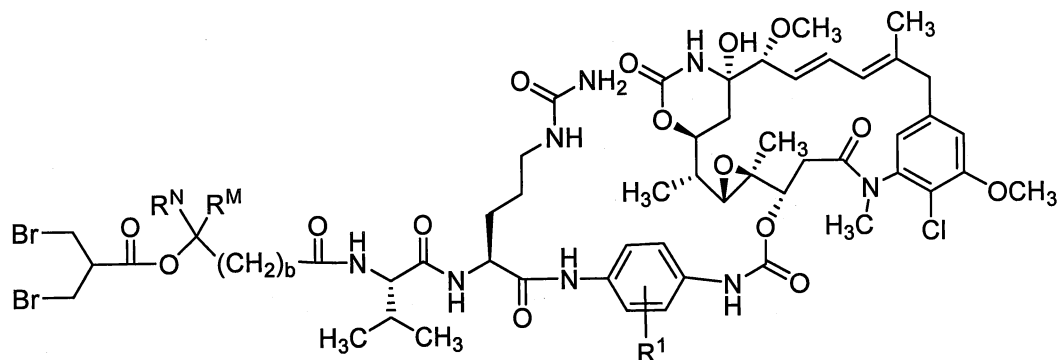


P1S

trong đó R^1 là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hoặc triflometyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức

P1T:

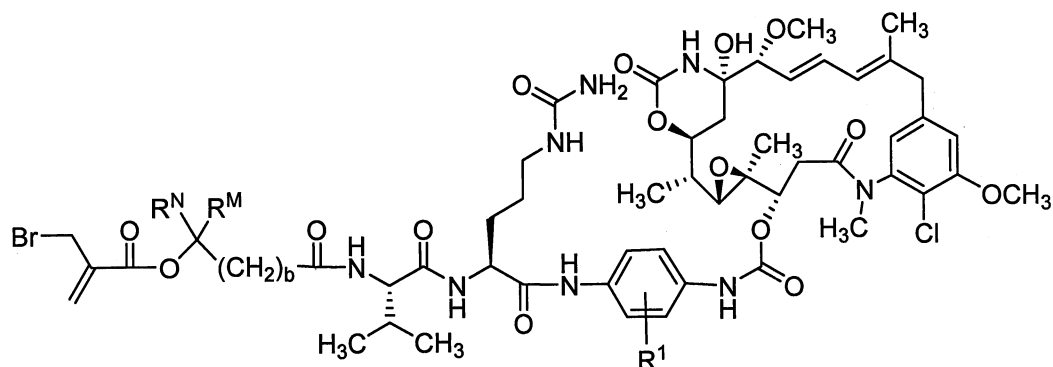


P1T

trong đó R^N là nguyên tử hydro hoặc alkyl, R^M là alkyl, R^1 là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hoặc triflometyl, và b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức

P1U:

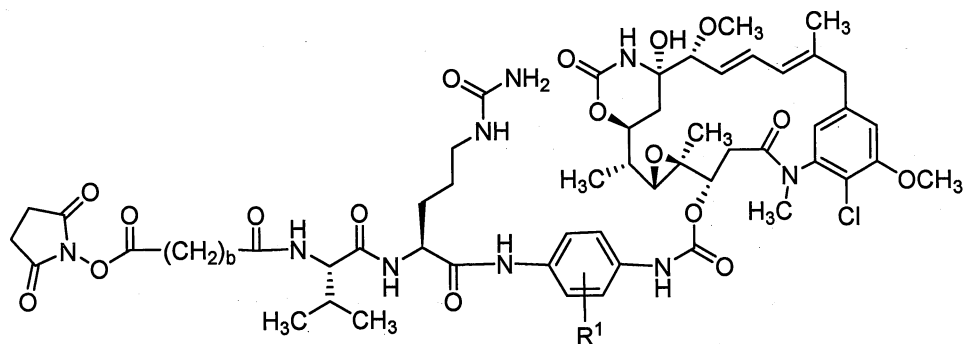


P1U

trong đó R^N là nguyên tử hydro hoặc alkyl, R^M là alkyl, R^1 là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hoặc triflometyl, và b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức

P1V:

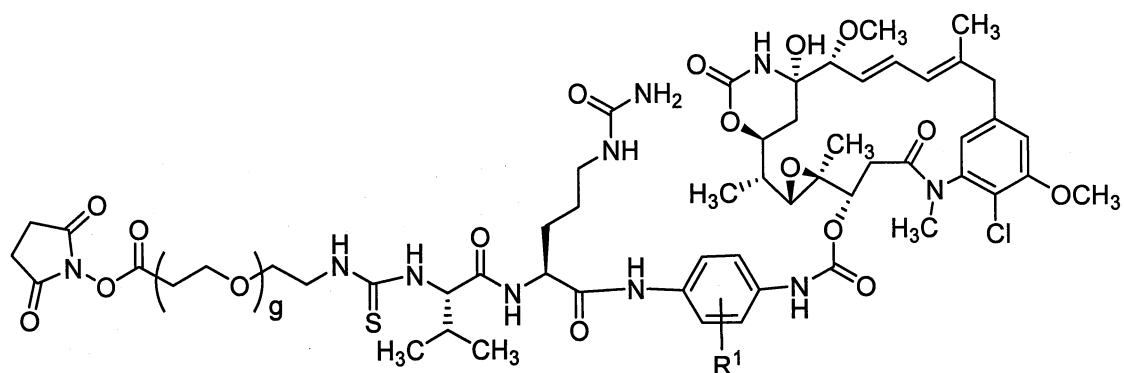


P1V

trong đó R^1 là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hoặc triflometyl, và b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức

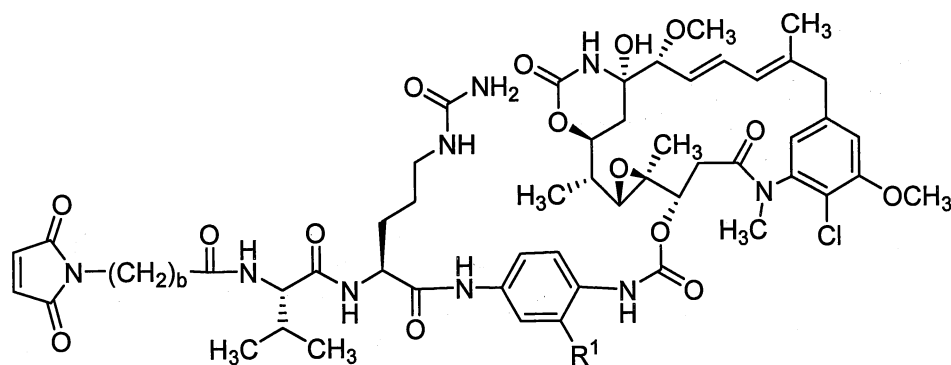
P1W:



P1W

trong đó R^1 là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hoặc triflometyl, g là số nguyên từ 2 đến 20; và b là số nguyên từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1X:

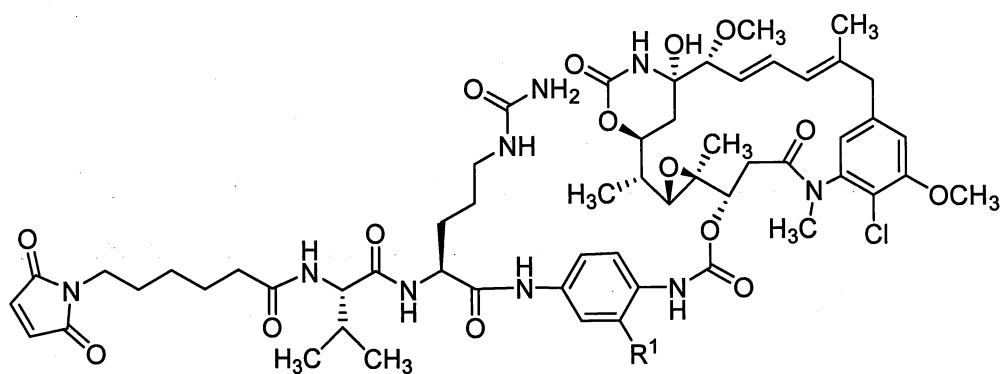


P1X

trong đó:

R^1 là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, heteroalkyl, halo, haloalkyl, hoặc haloalkoxy; và b là số nguyên từ 2 đến 8. Theo một số phương án, R^1 là metyl, etyl, metoxy, hoặc etoxy. Theo một số phương án này, R^1 là metoxy. Theo một số phương án, R^1 là 1-metyletyl-thiol, phenyl, 2-flophenyl, pyridinyl, 4-pyridinyl, pyrrolidinyl, hoặc 1-pyrrolidinyl. Theo một số phương án, R^1 là triflometyl. Theo một số phương án, R^1 là flo. Theo một số phương án, R^1 là hydro.

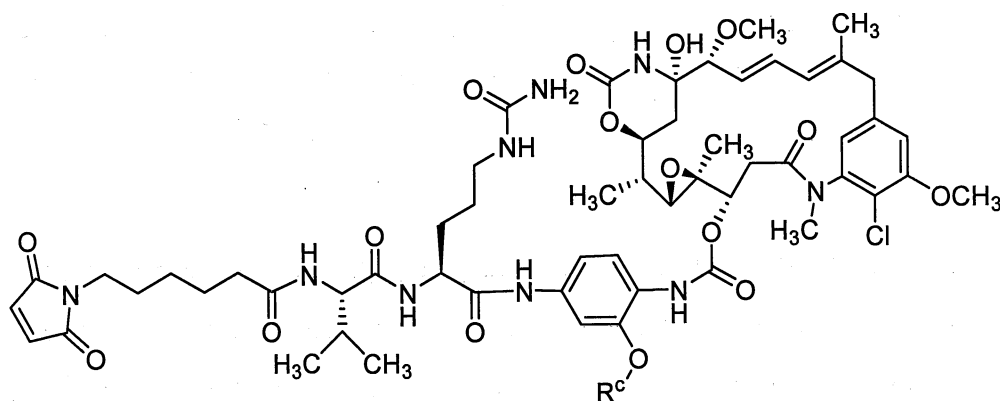
Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1Y:



P1Y

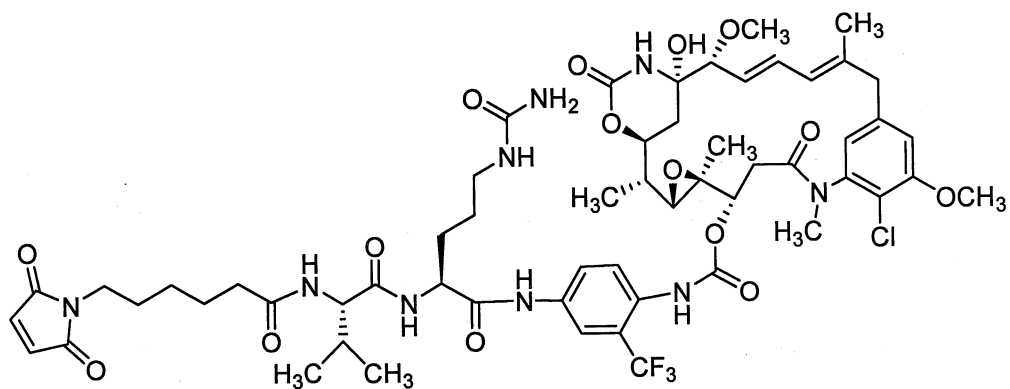
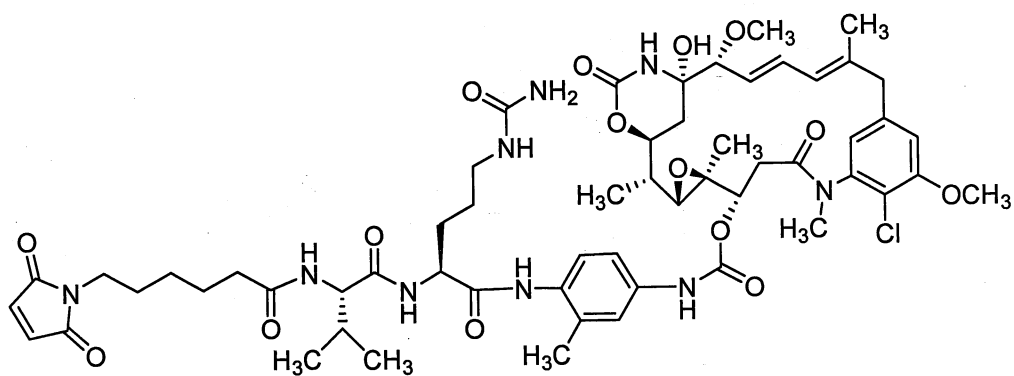
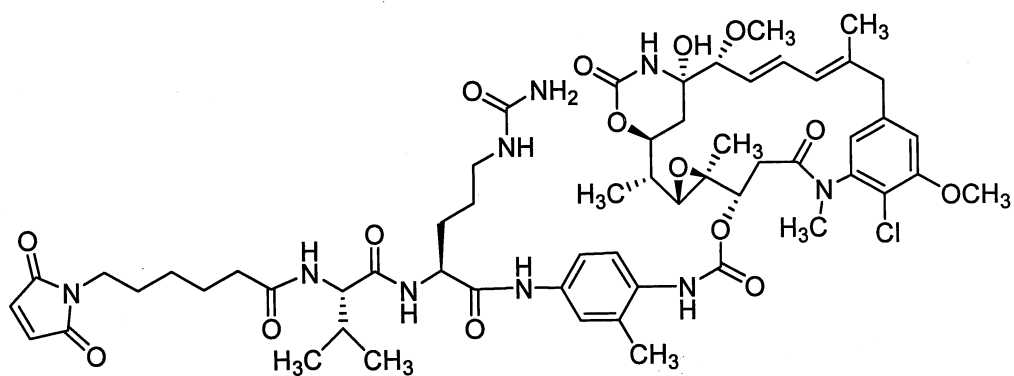
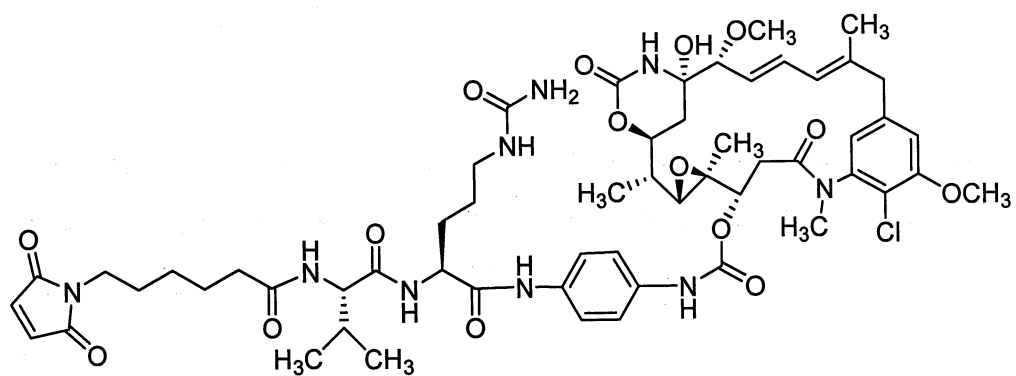
trong đó R^1 là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, heteroalkyl, halo, haloalkyl, haloalkoxy. Theo một số phương án, R^1 là metyl, etyl, metoxy, hoặc etoxy. Theo một số phương án này, R^1 là metoxy. Theo một số phương án, R^1 là 1-metyletyl-thiol, phenyl, 2-flophenyl, pyridinyl, 4-pyridinyl, pyrrolidinyl, hoặc 1-pyrrolidinyl. Theo một số phương án, R^1 là triflometyl. Theo một số phương án, R^1 là flo. Theo một số phương án, R^1 là hydro.

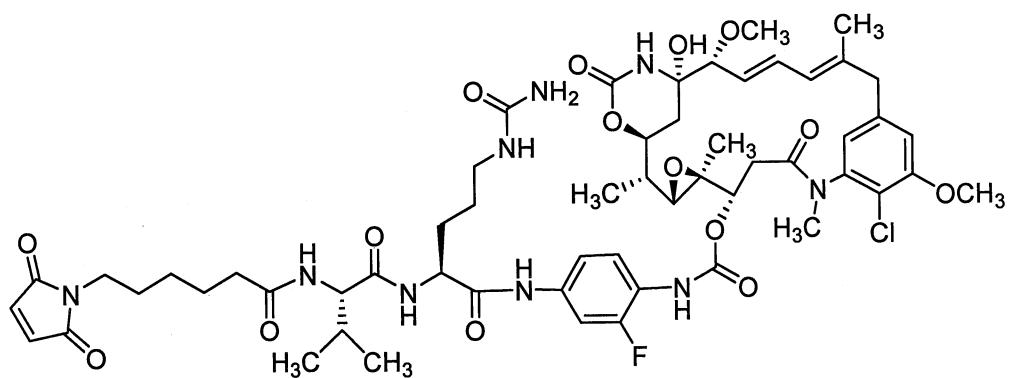
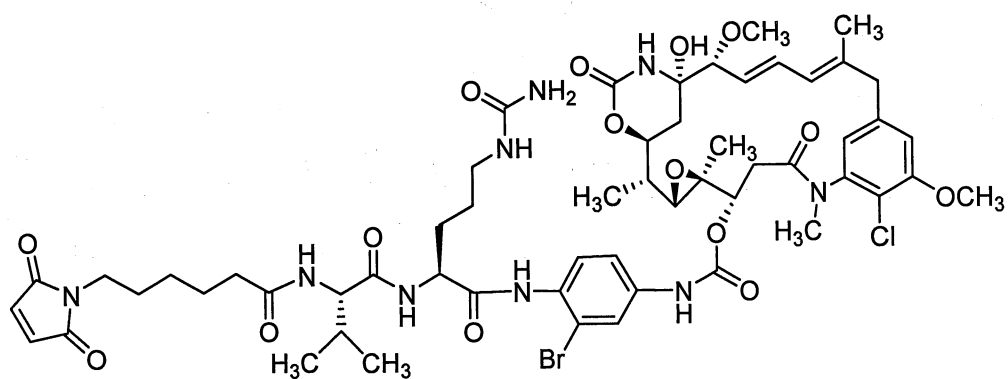
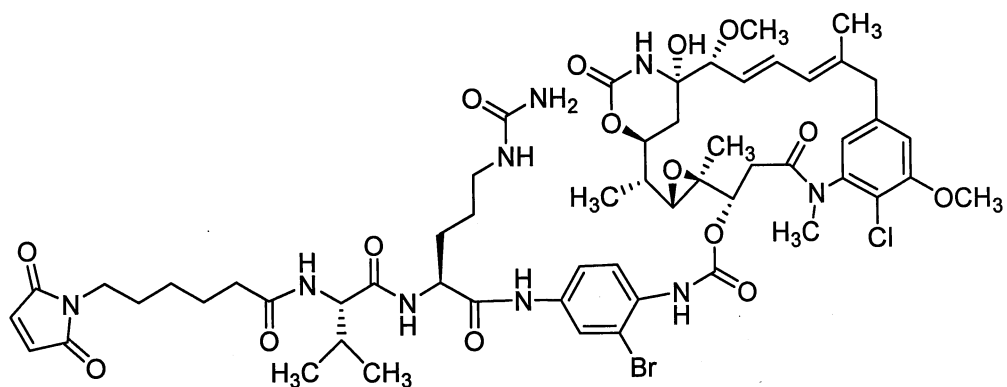
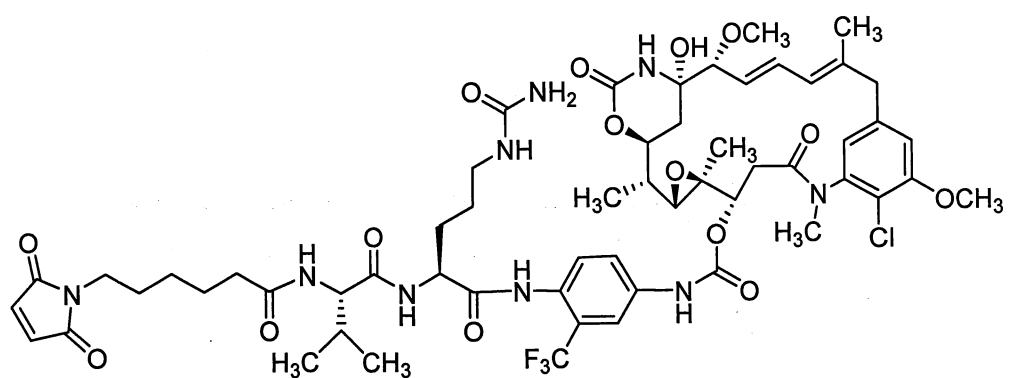
Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1Z:

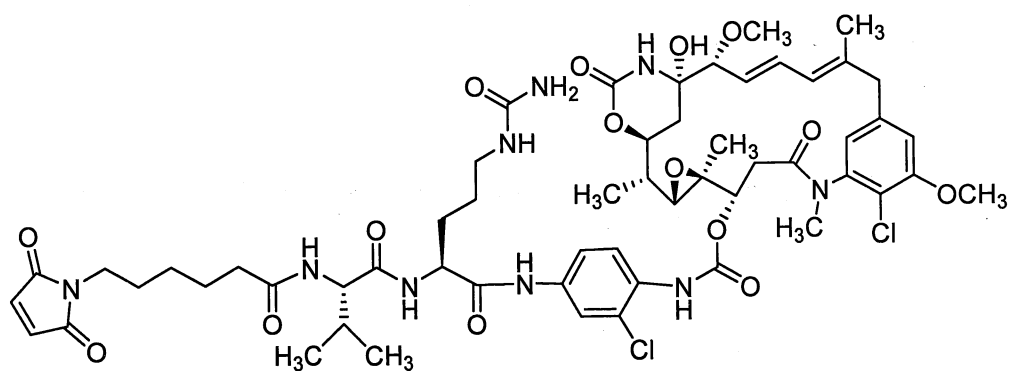
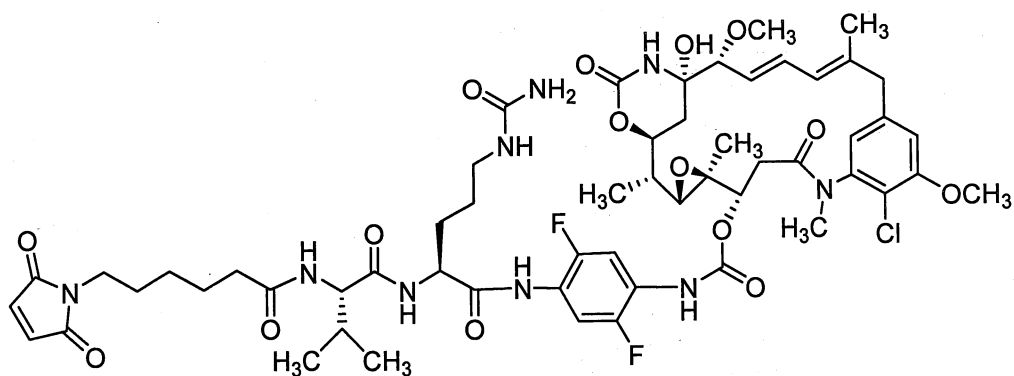
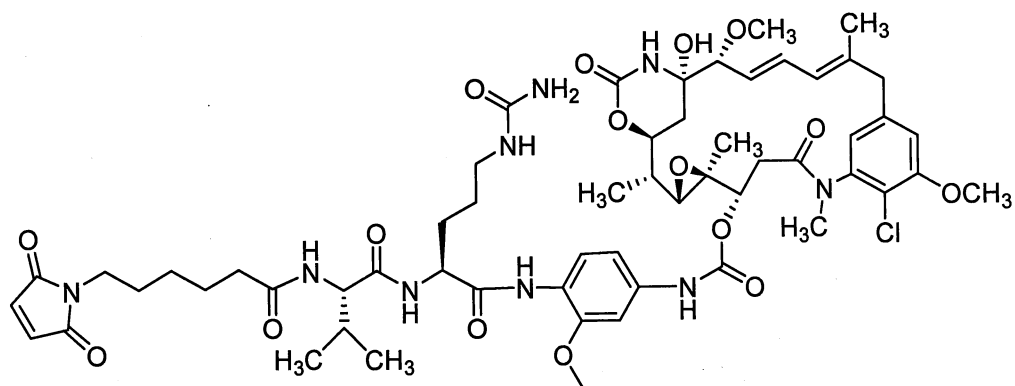
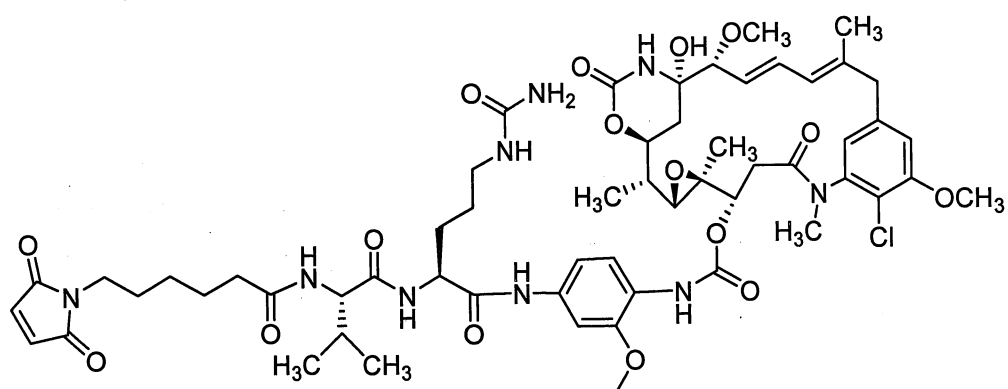


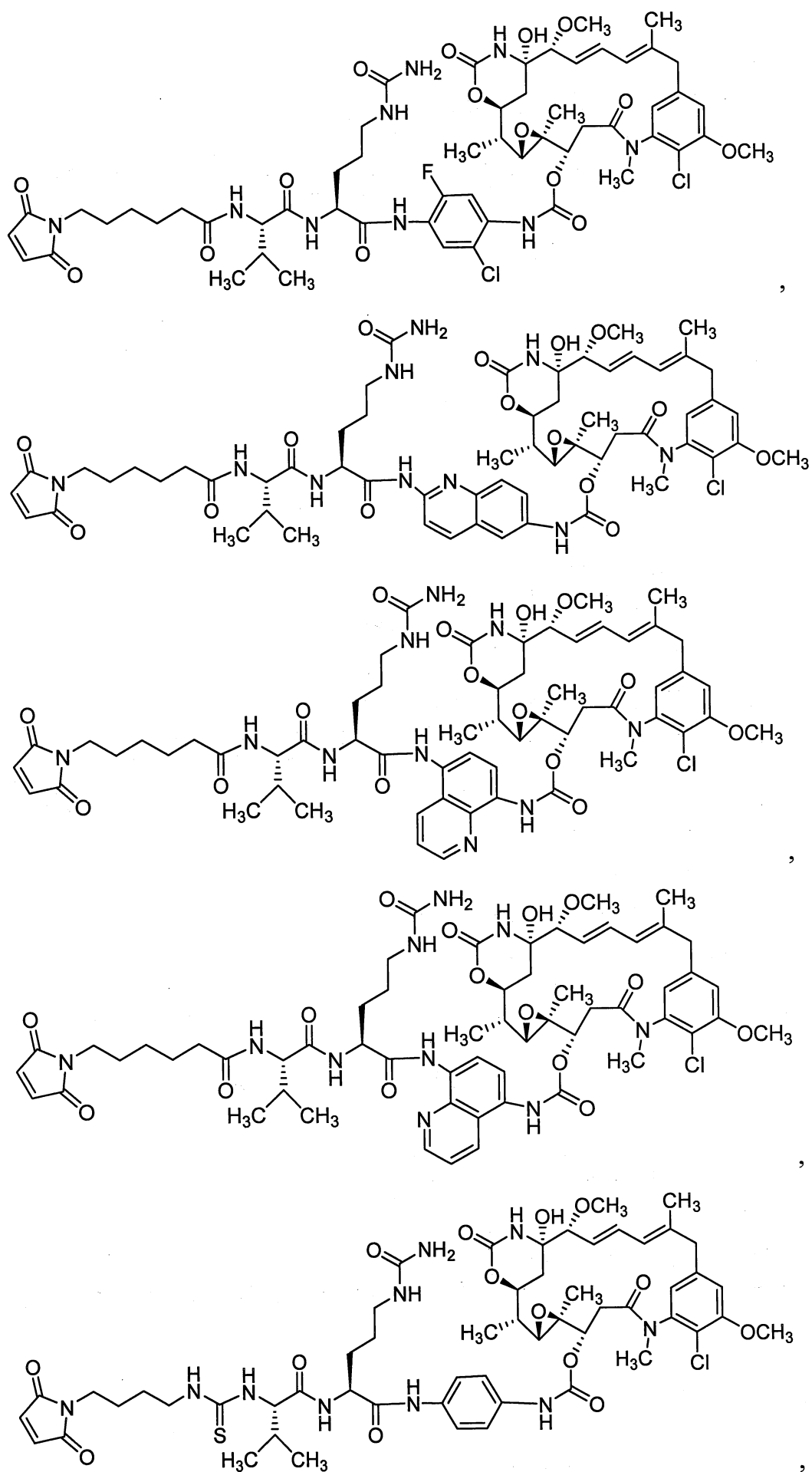
P1Z,

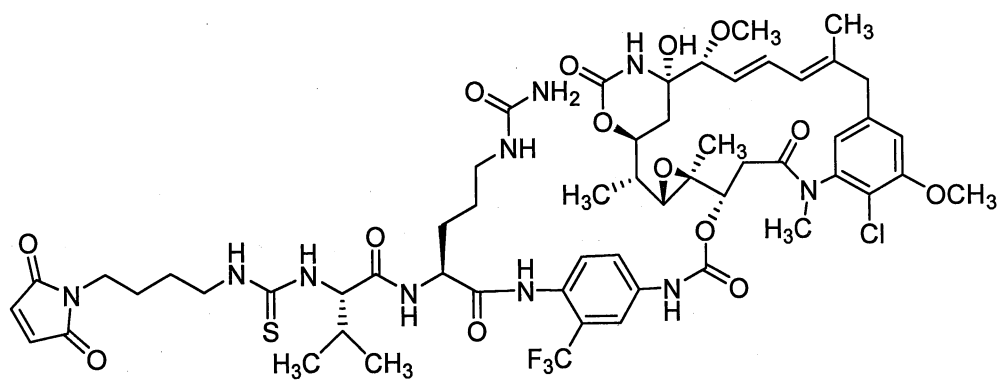
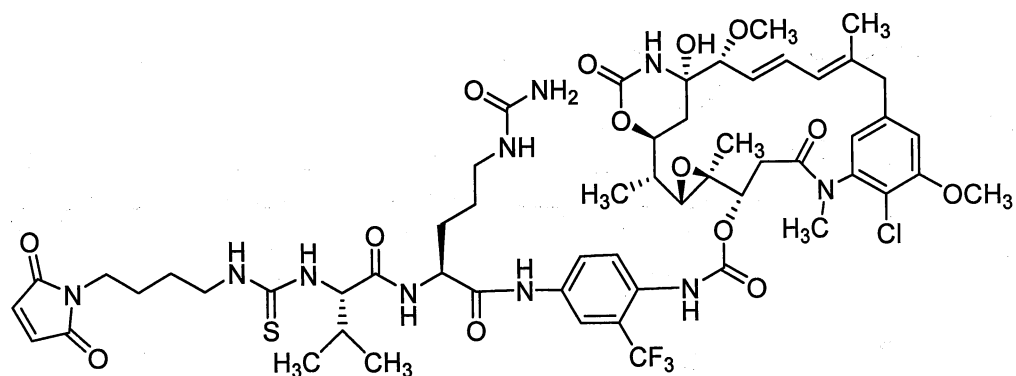
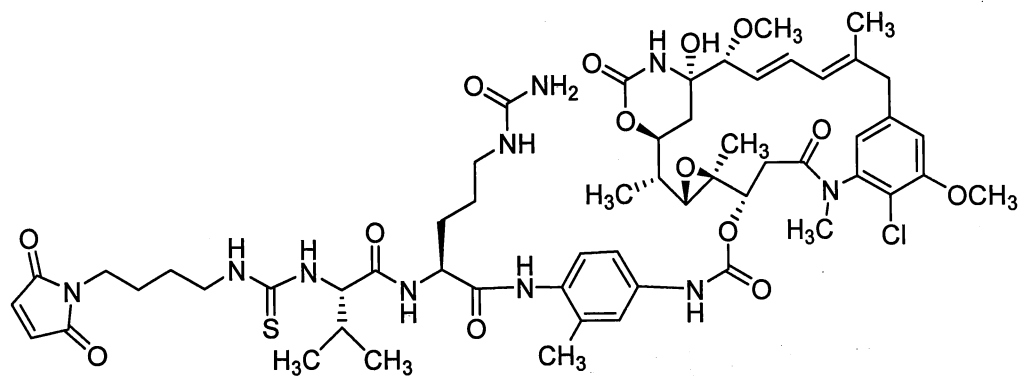
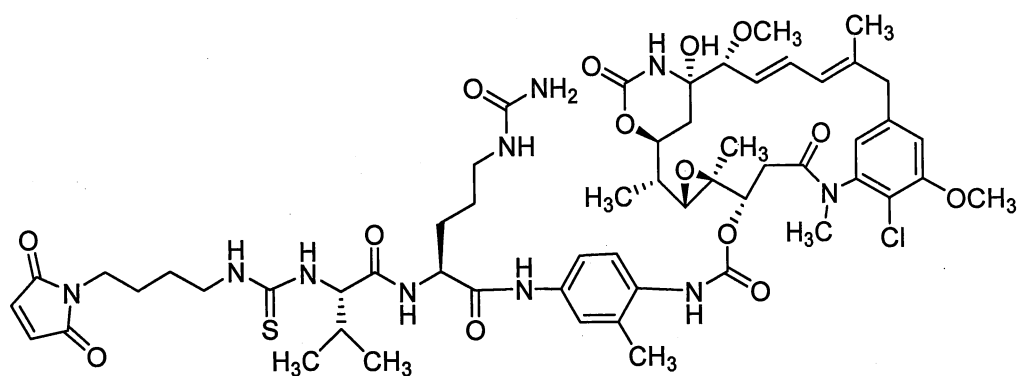
trong đó R^c được chọn từ alkyl hoặc haloalkyl và trong đó alkyl hoặc haloalkyl là mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc mạch vòng. Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có một trong số các cấu trúc sau đây:

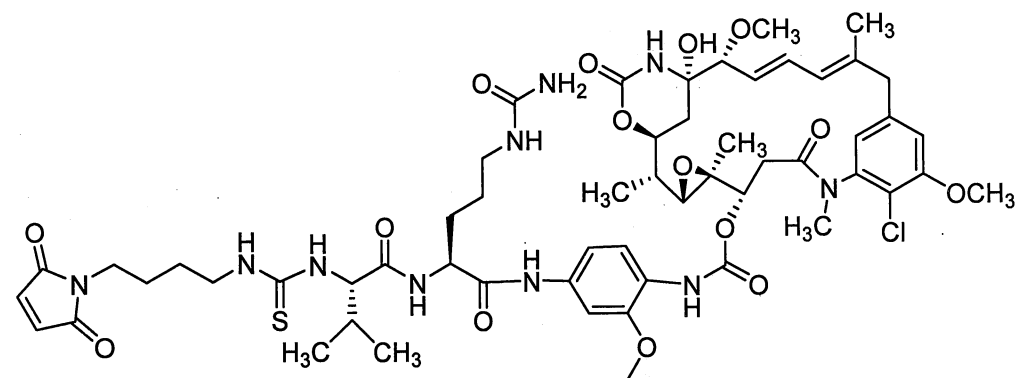
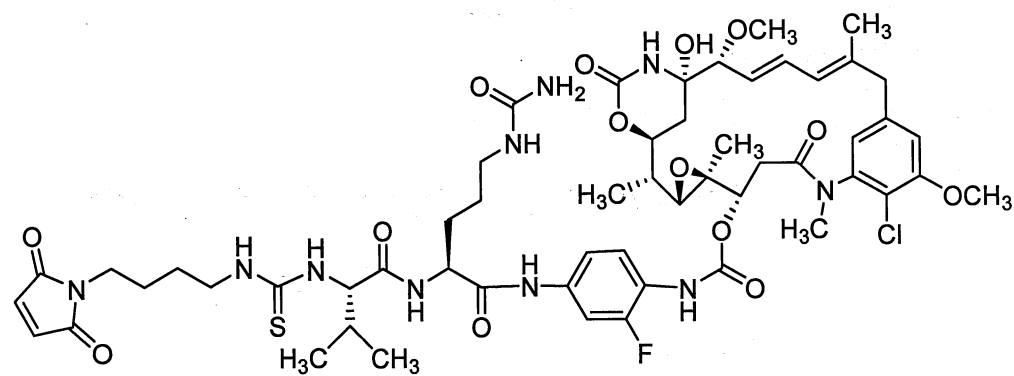
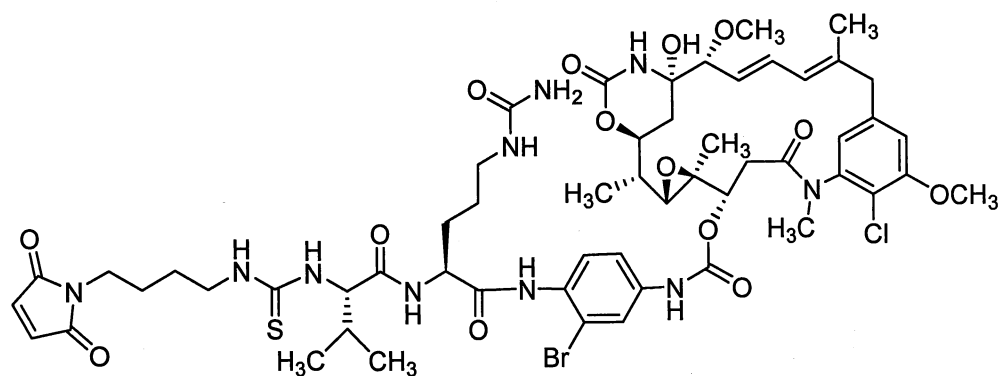
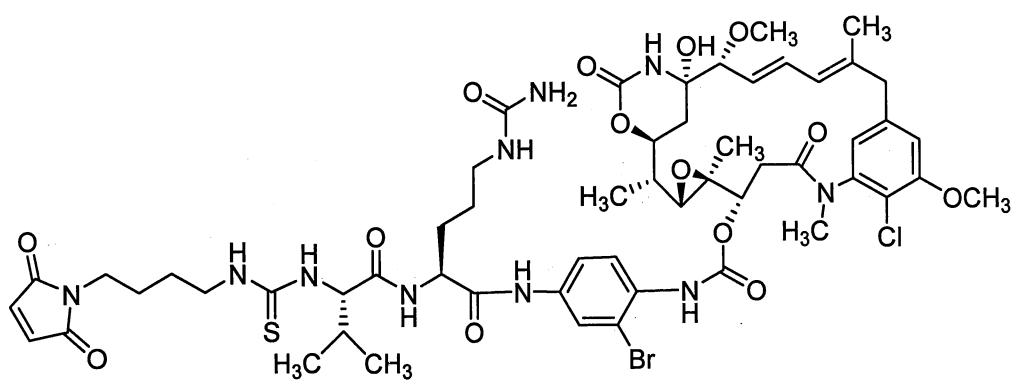


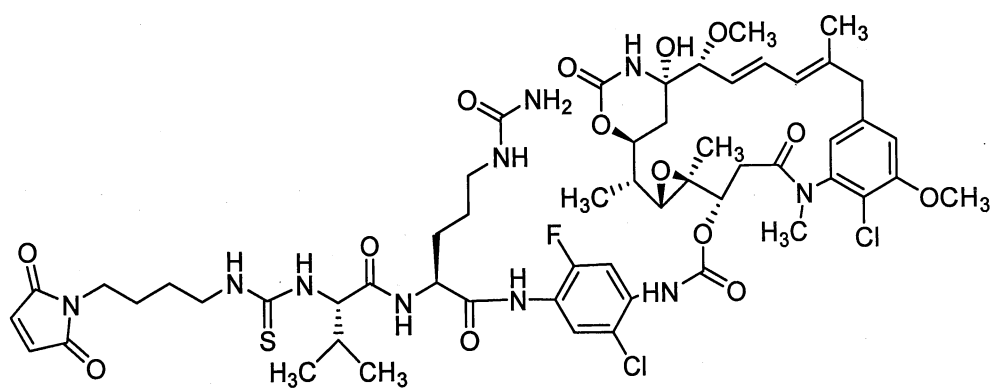
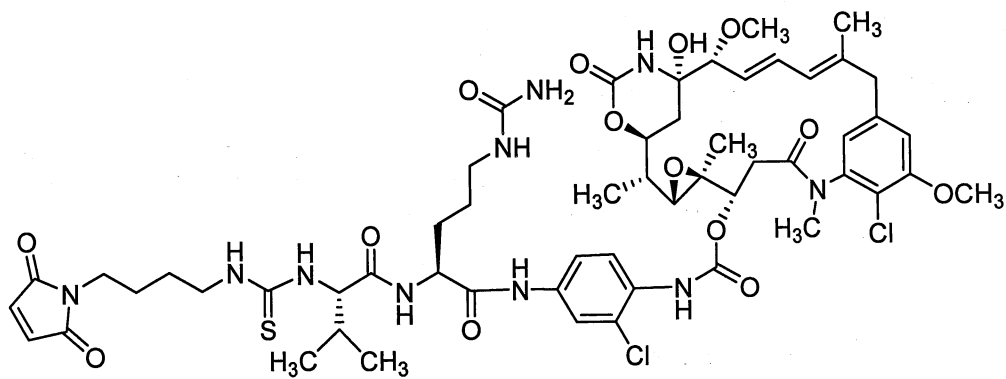
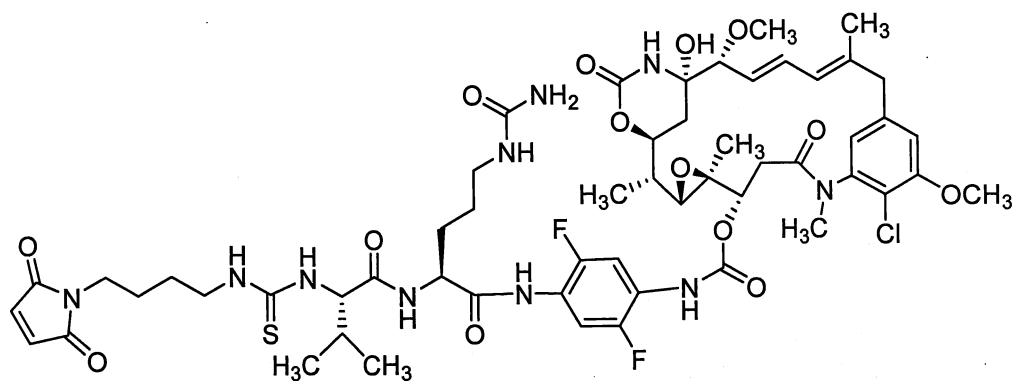
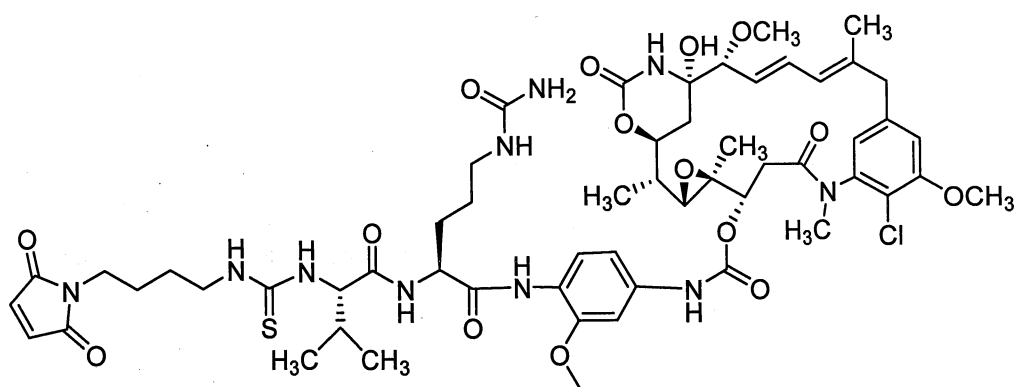


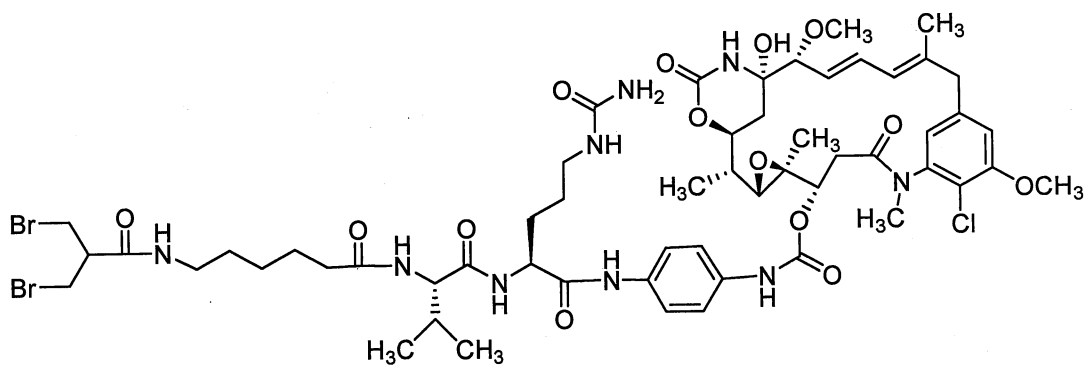
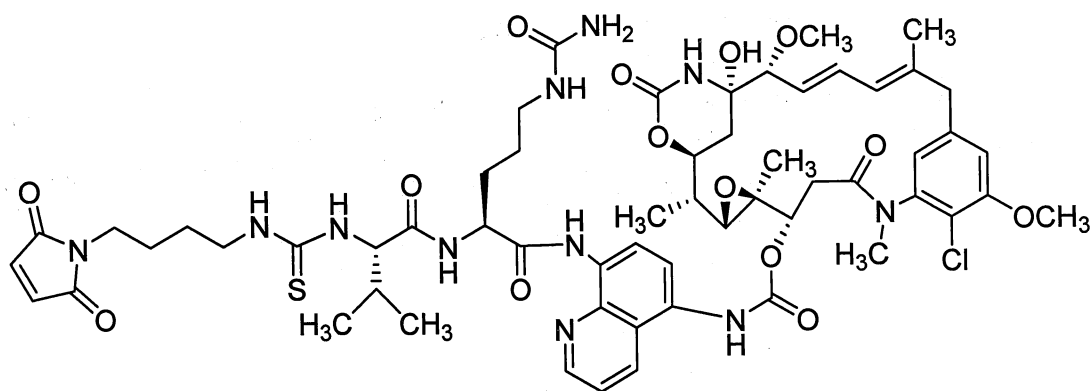
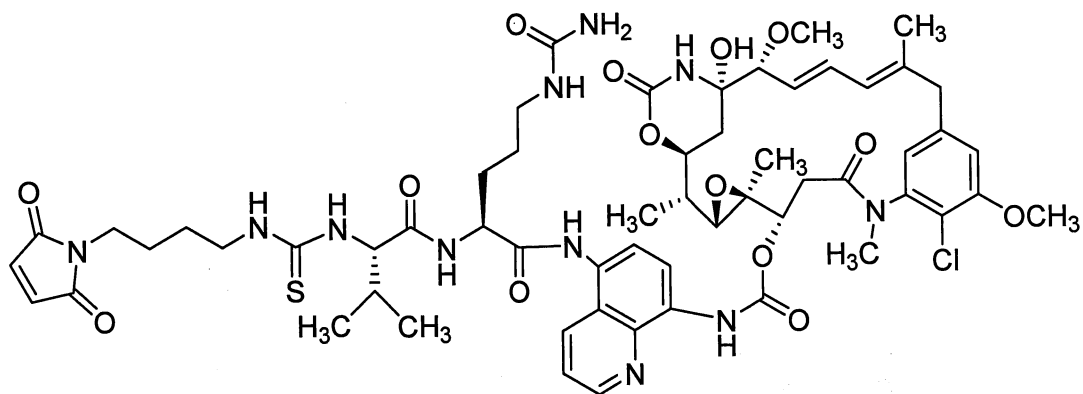
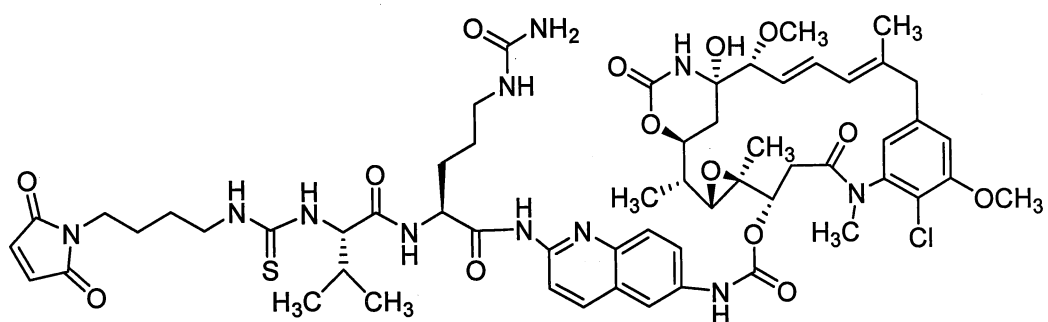


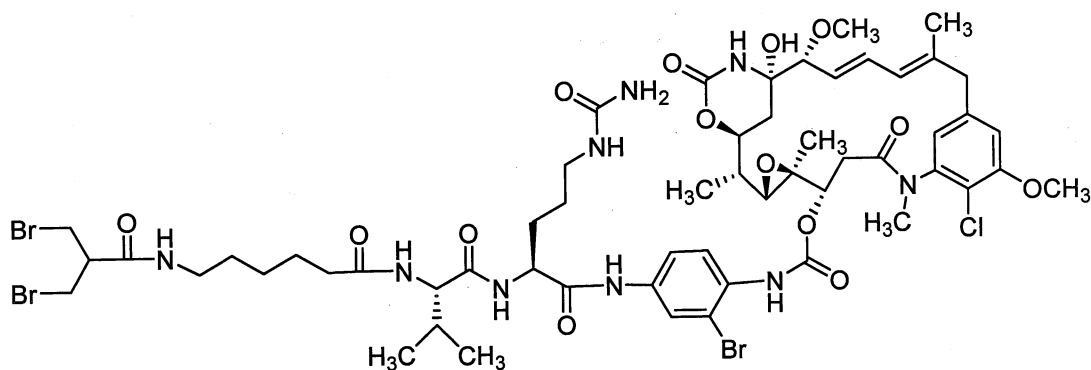
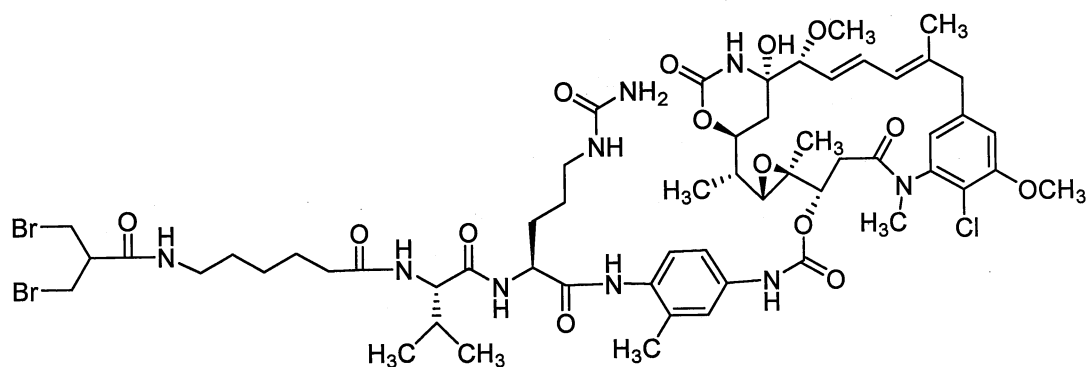
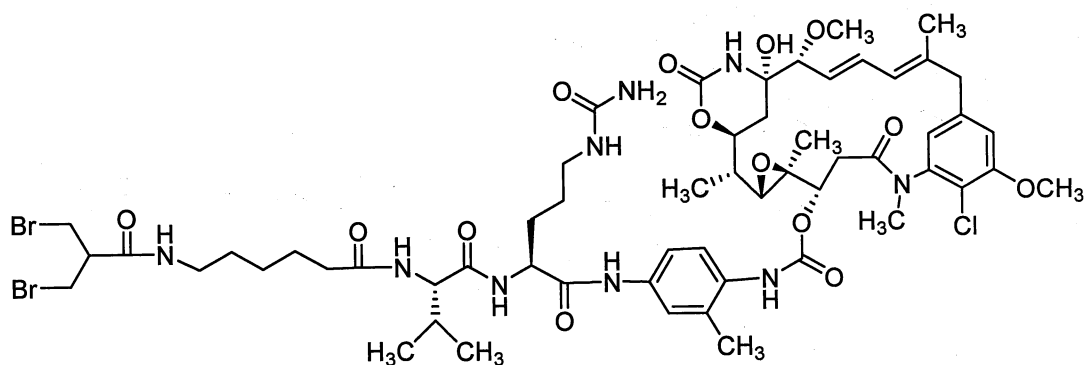
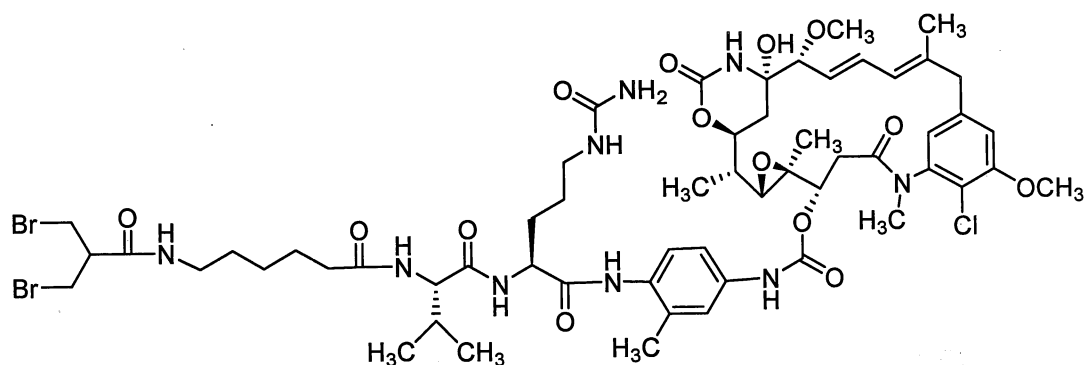
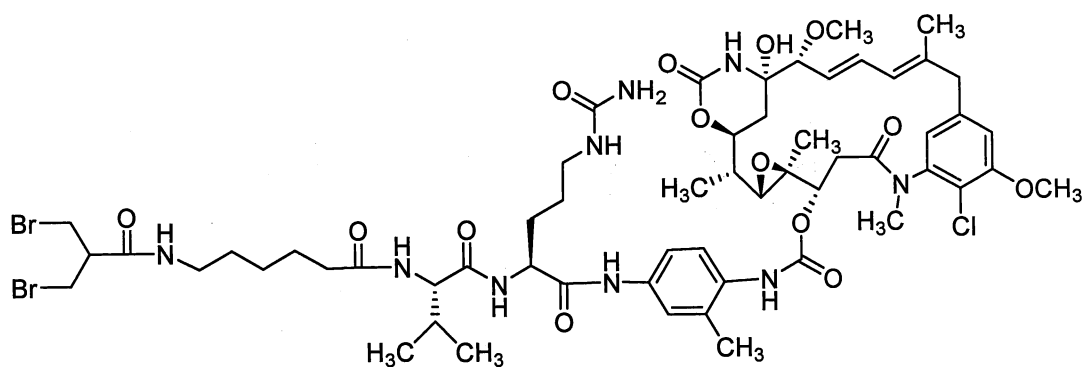


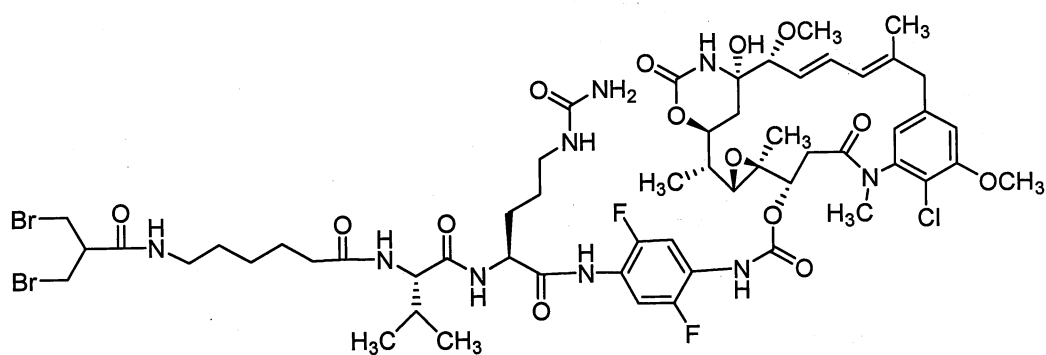
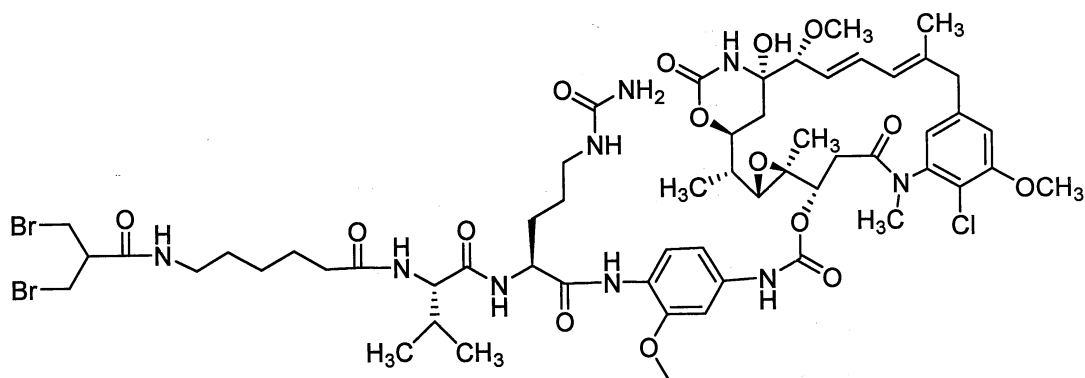
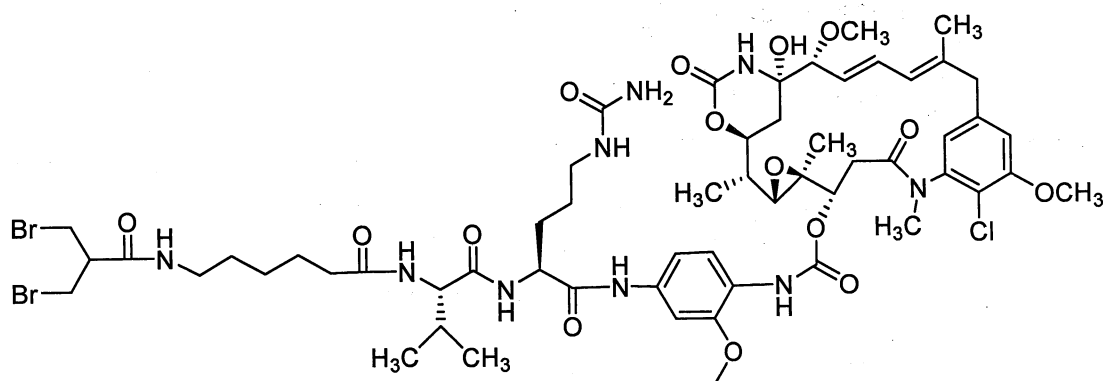
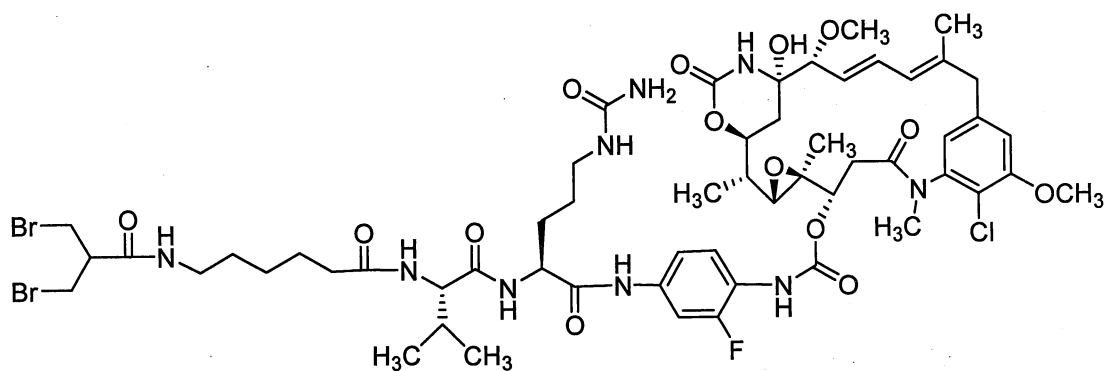
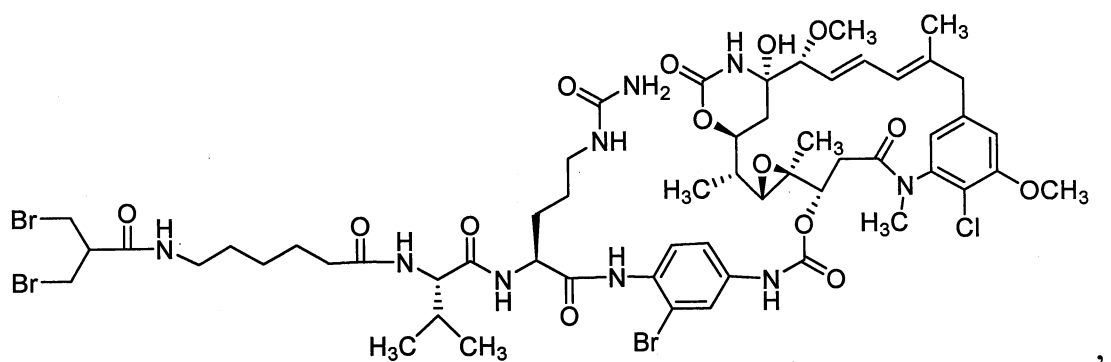


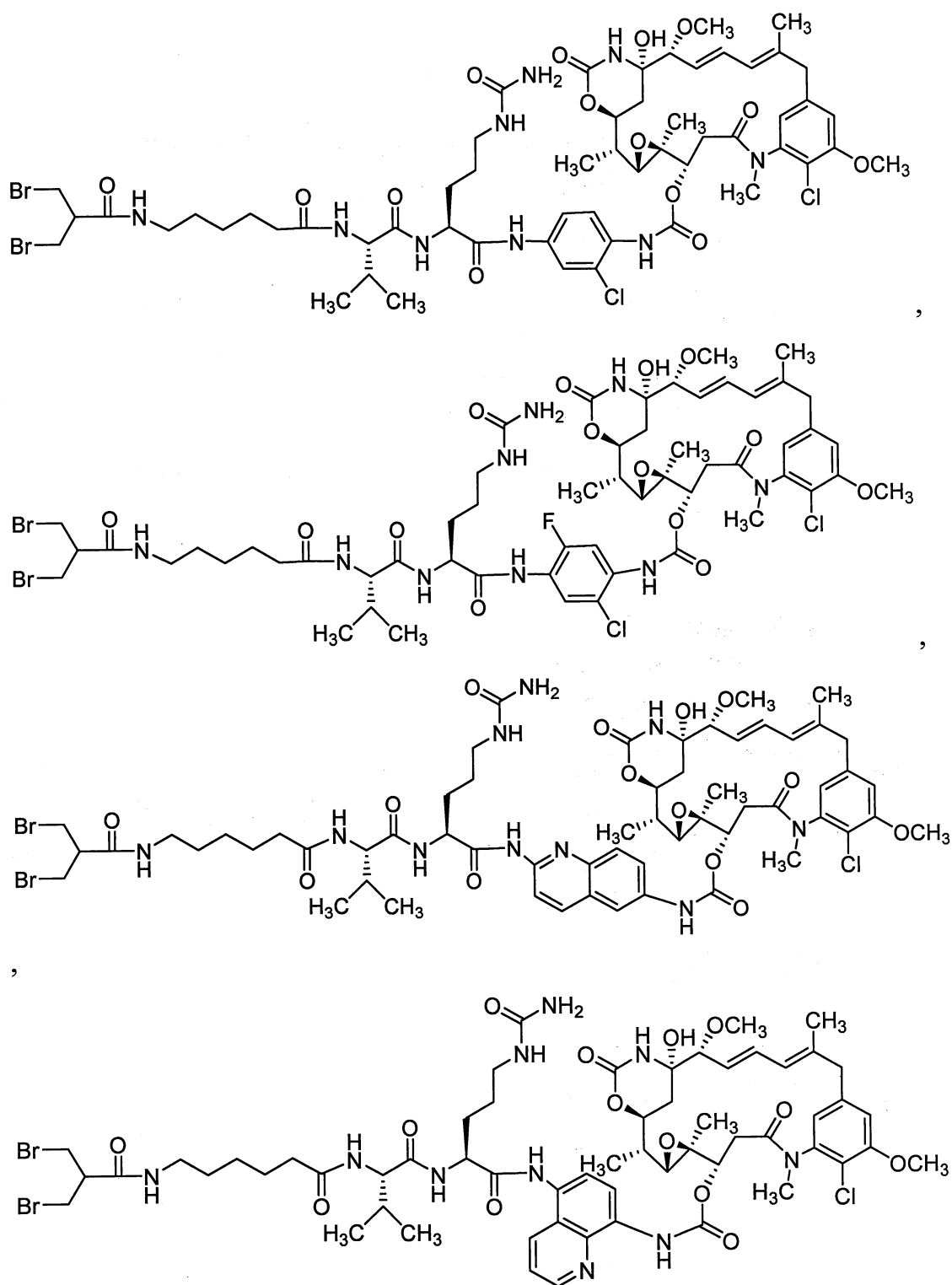


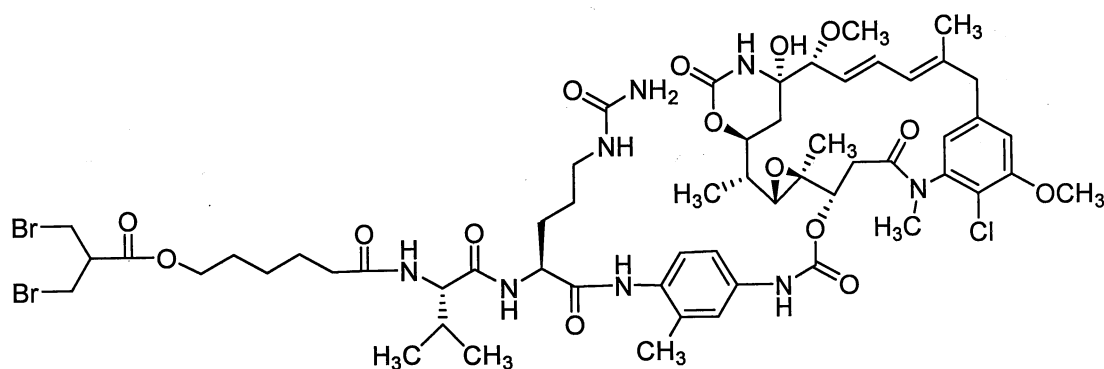
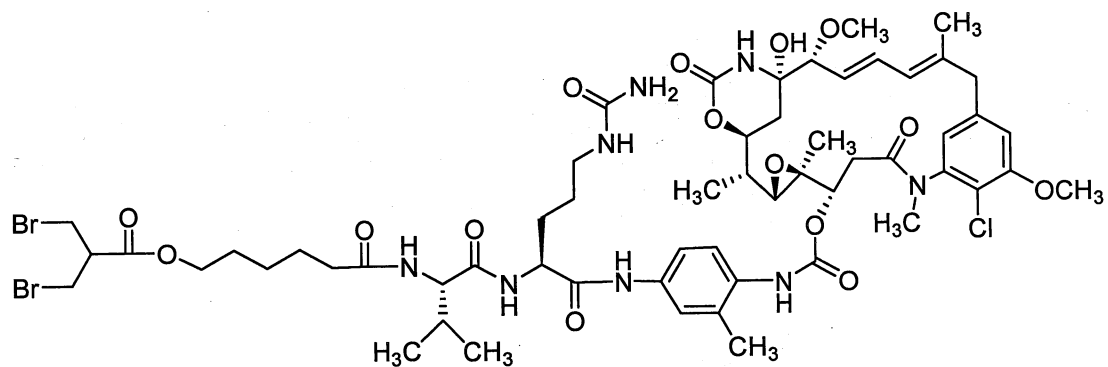
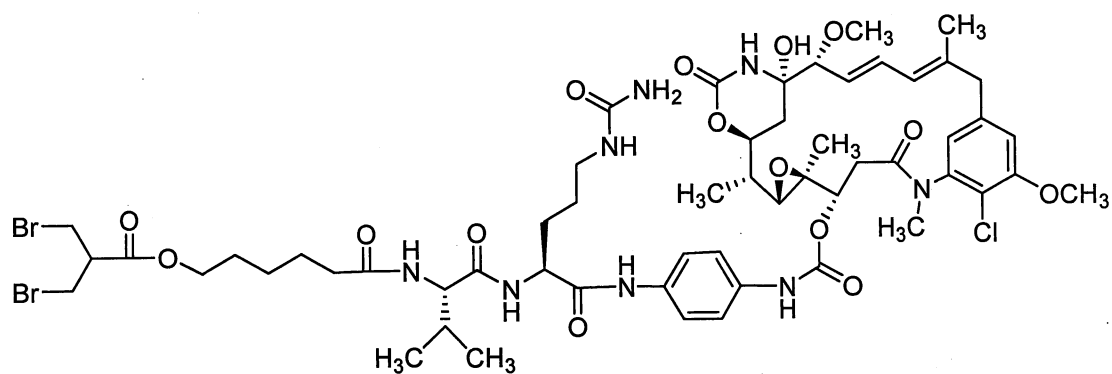
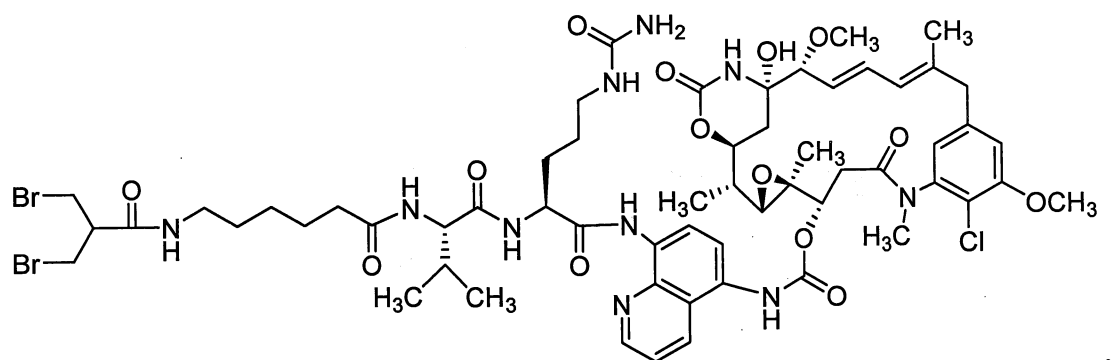


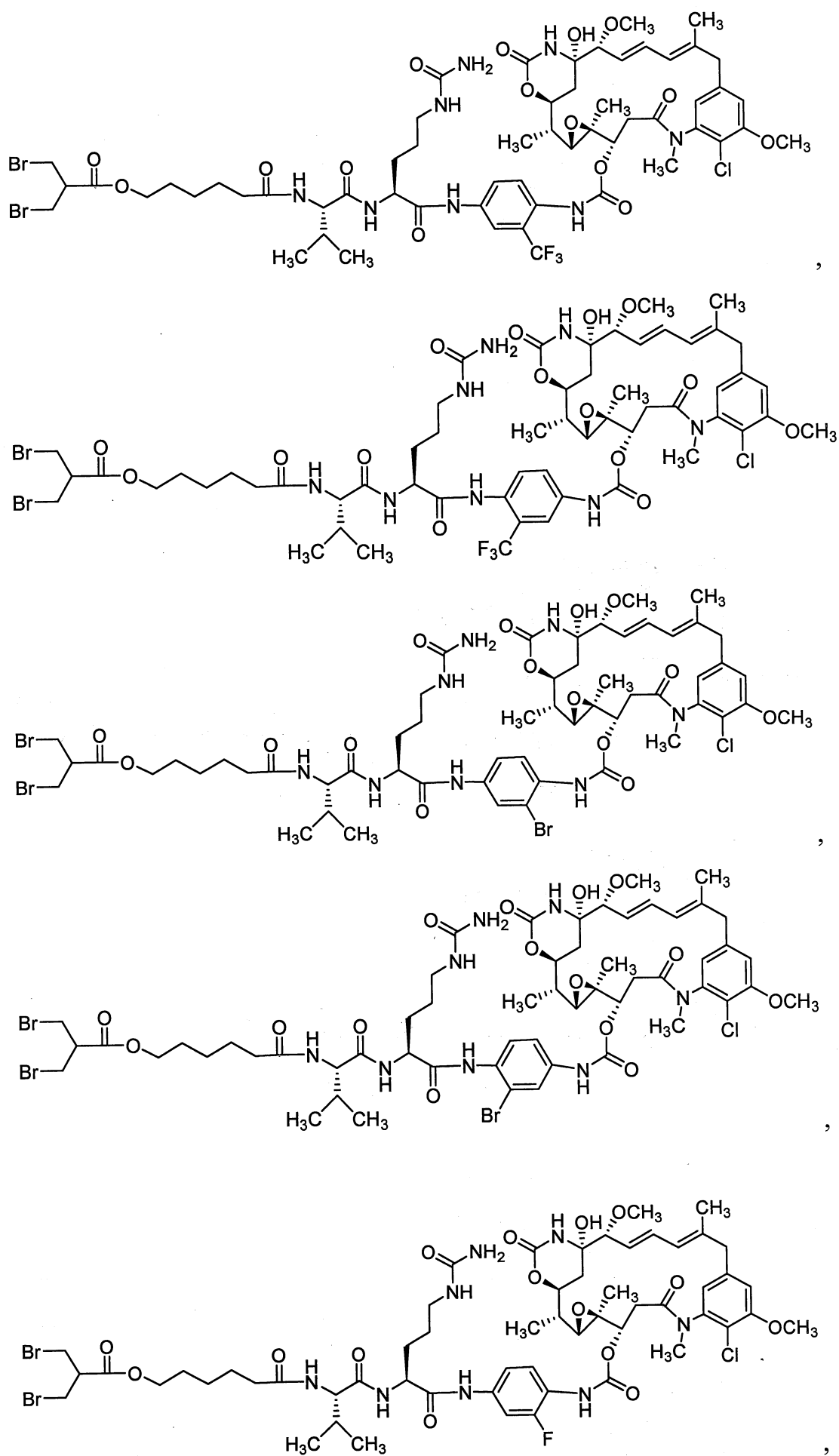


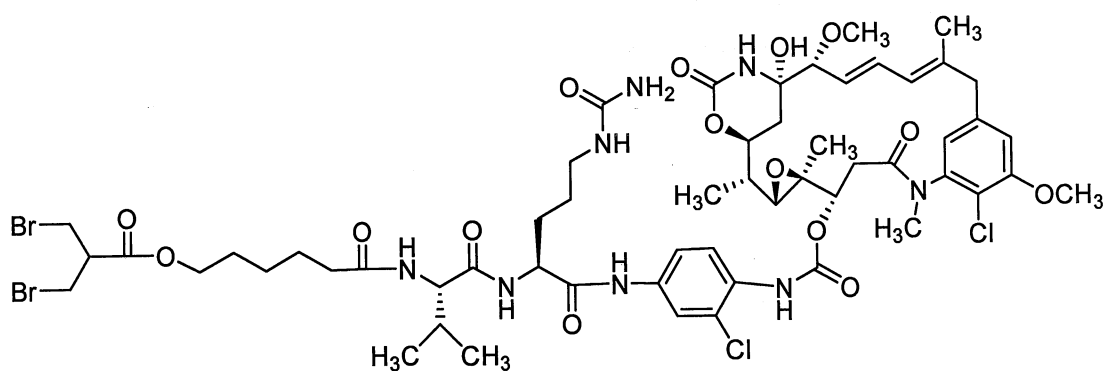
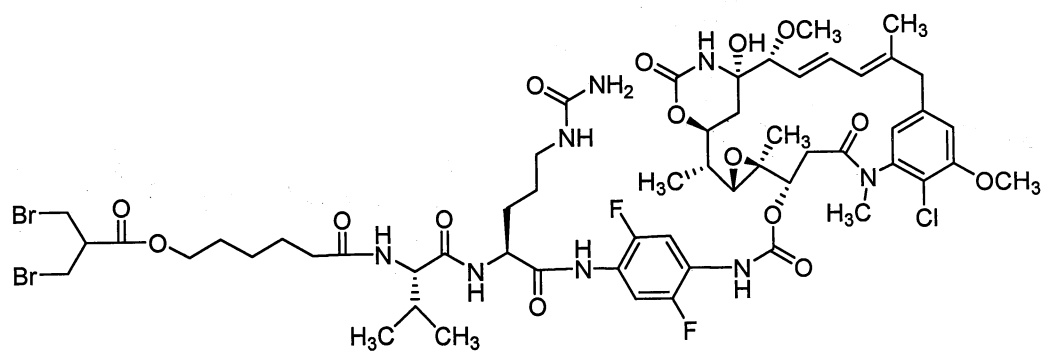
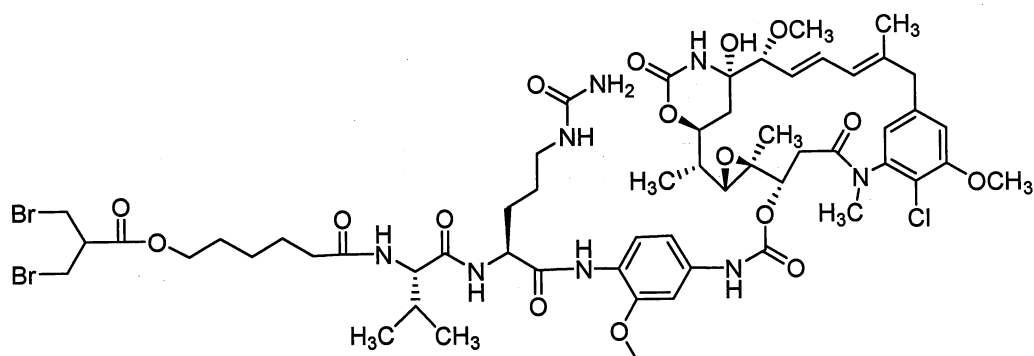
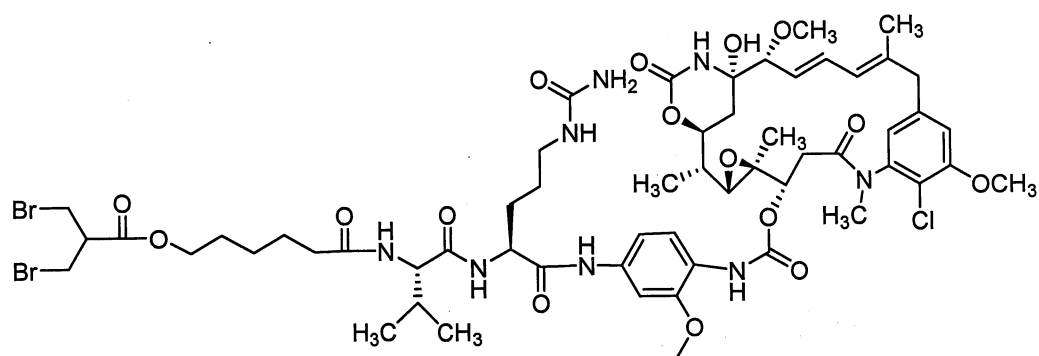


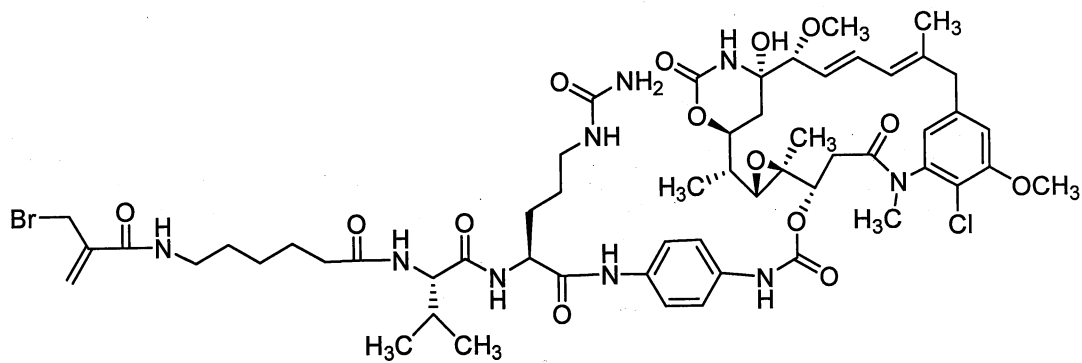
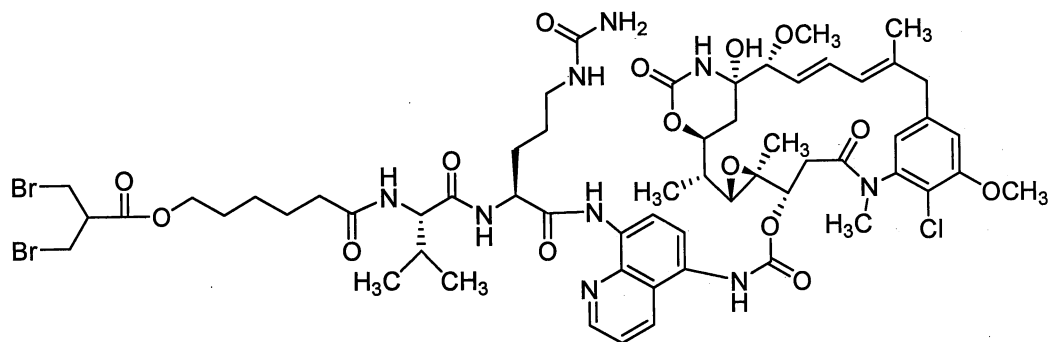
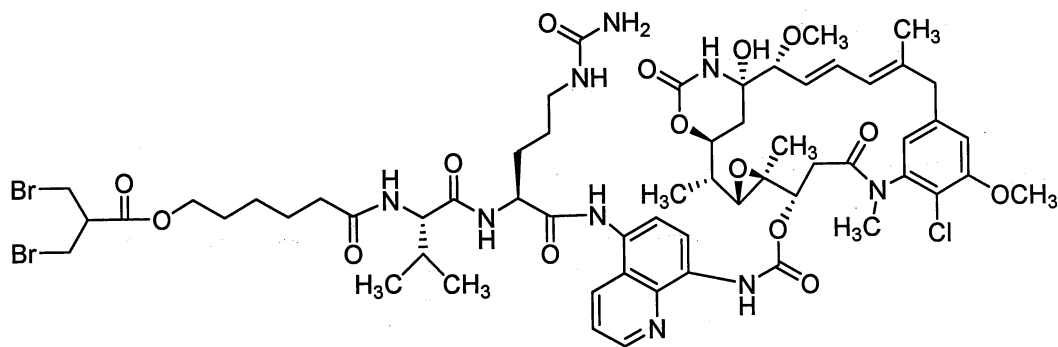
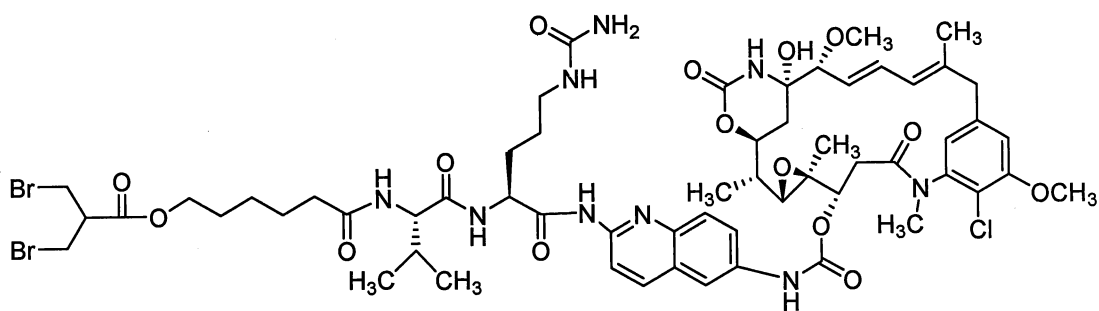
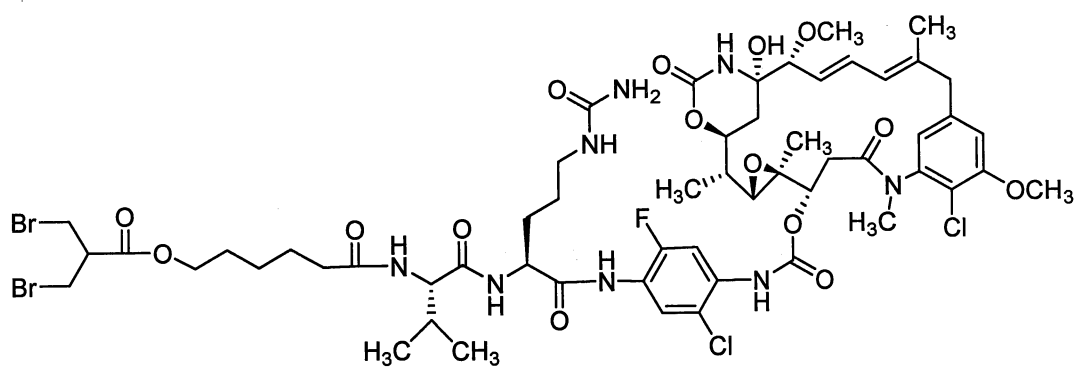


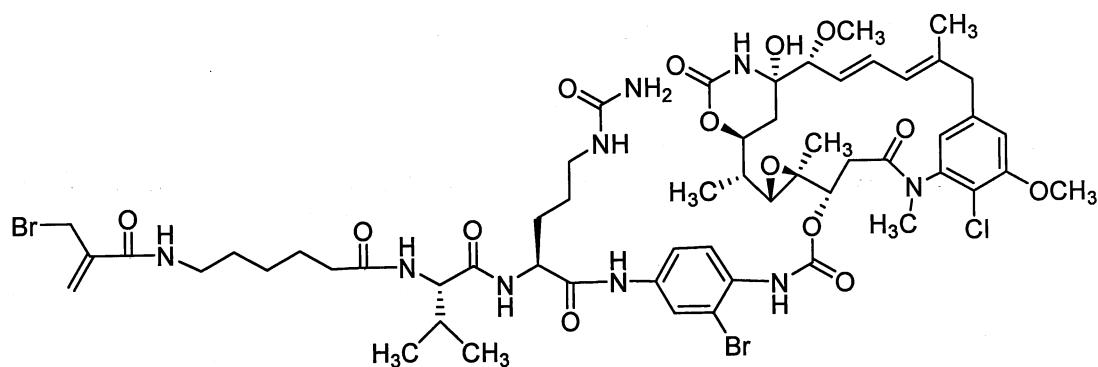
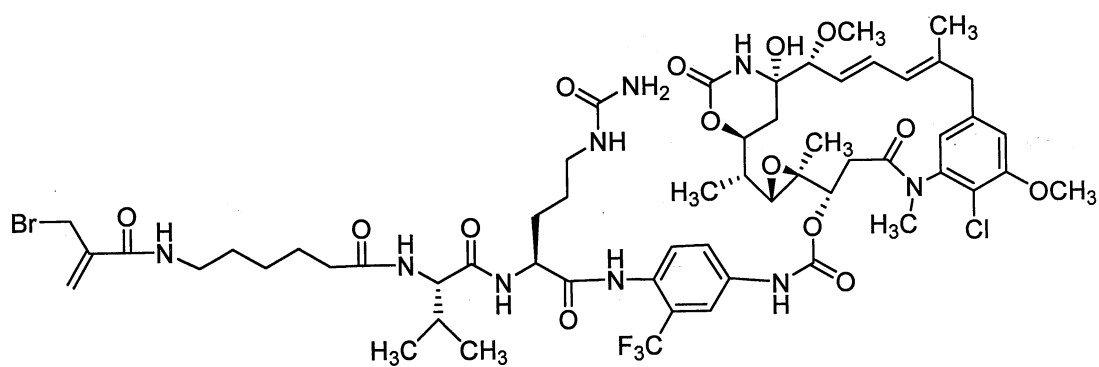
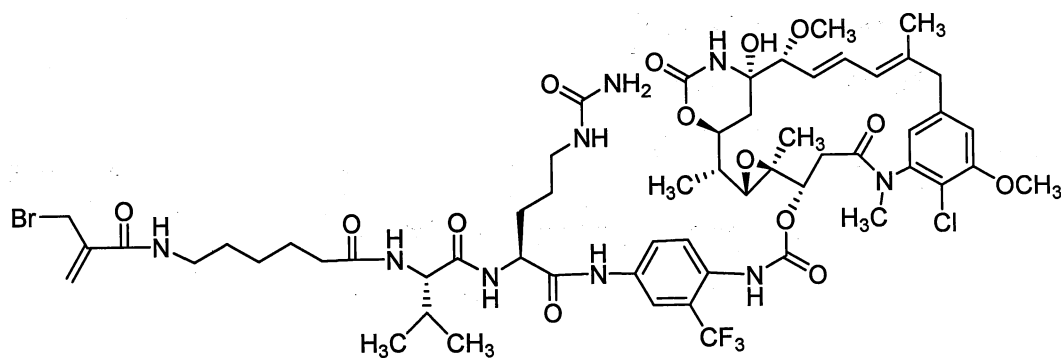
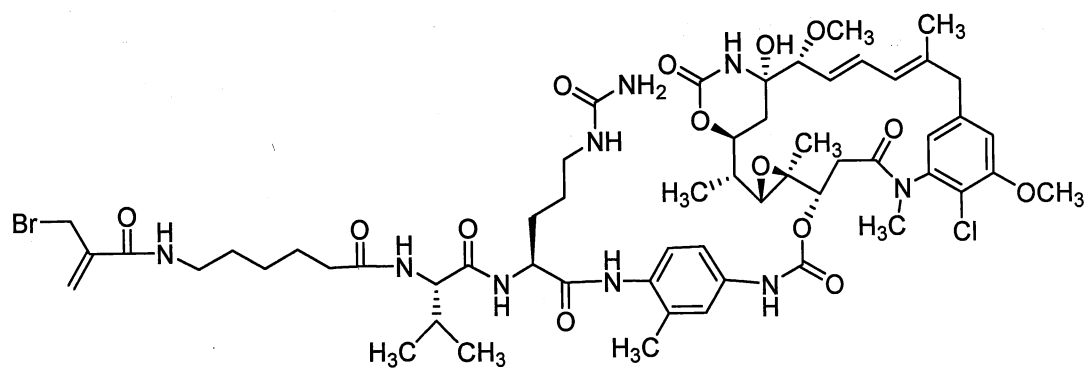
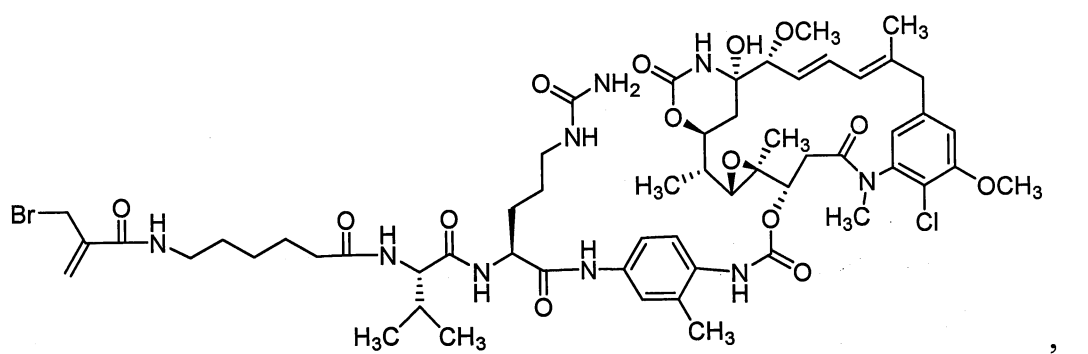


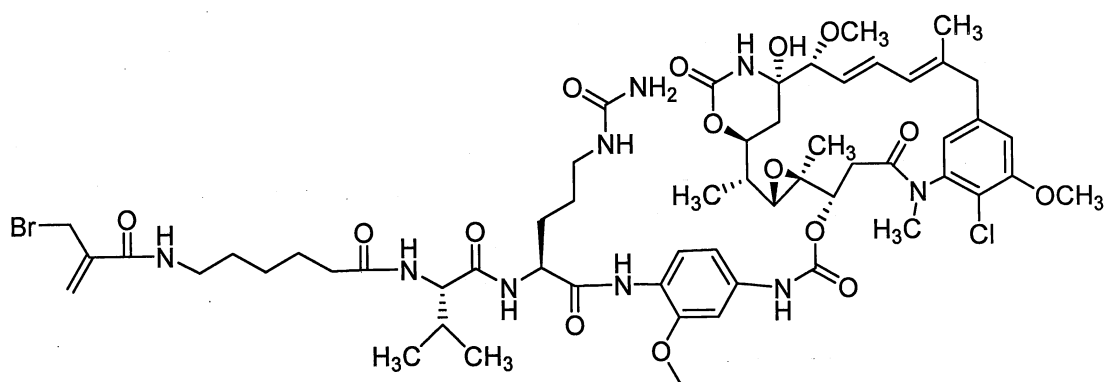
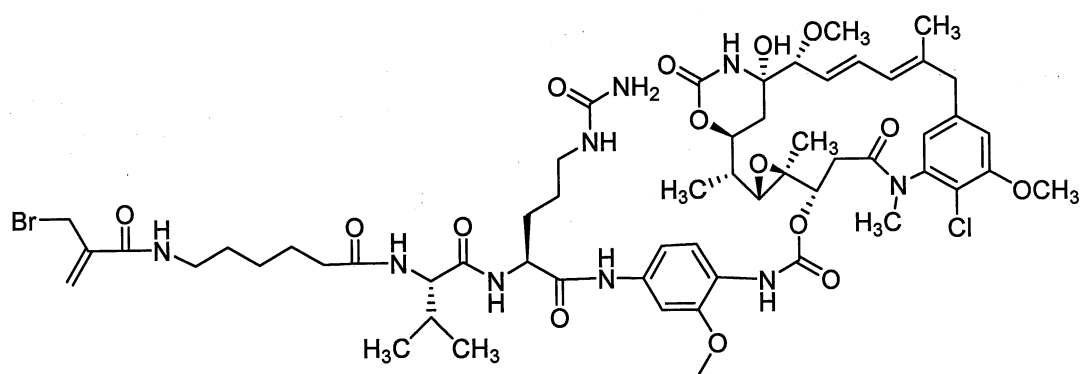
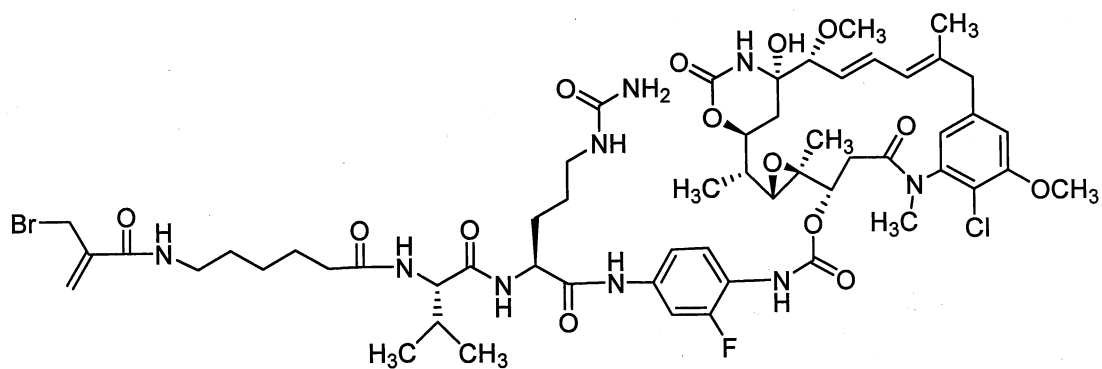
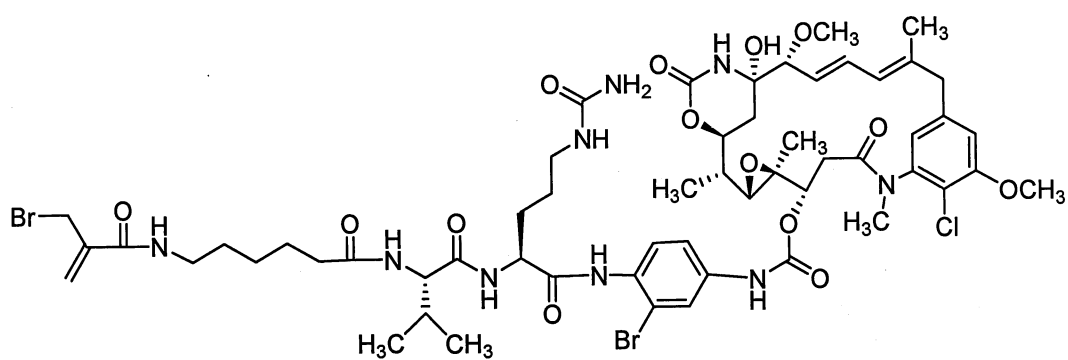


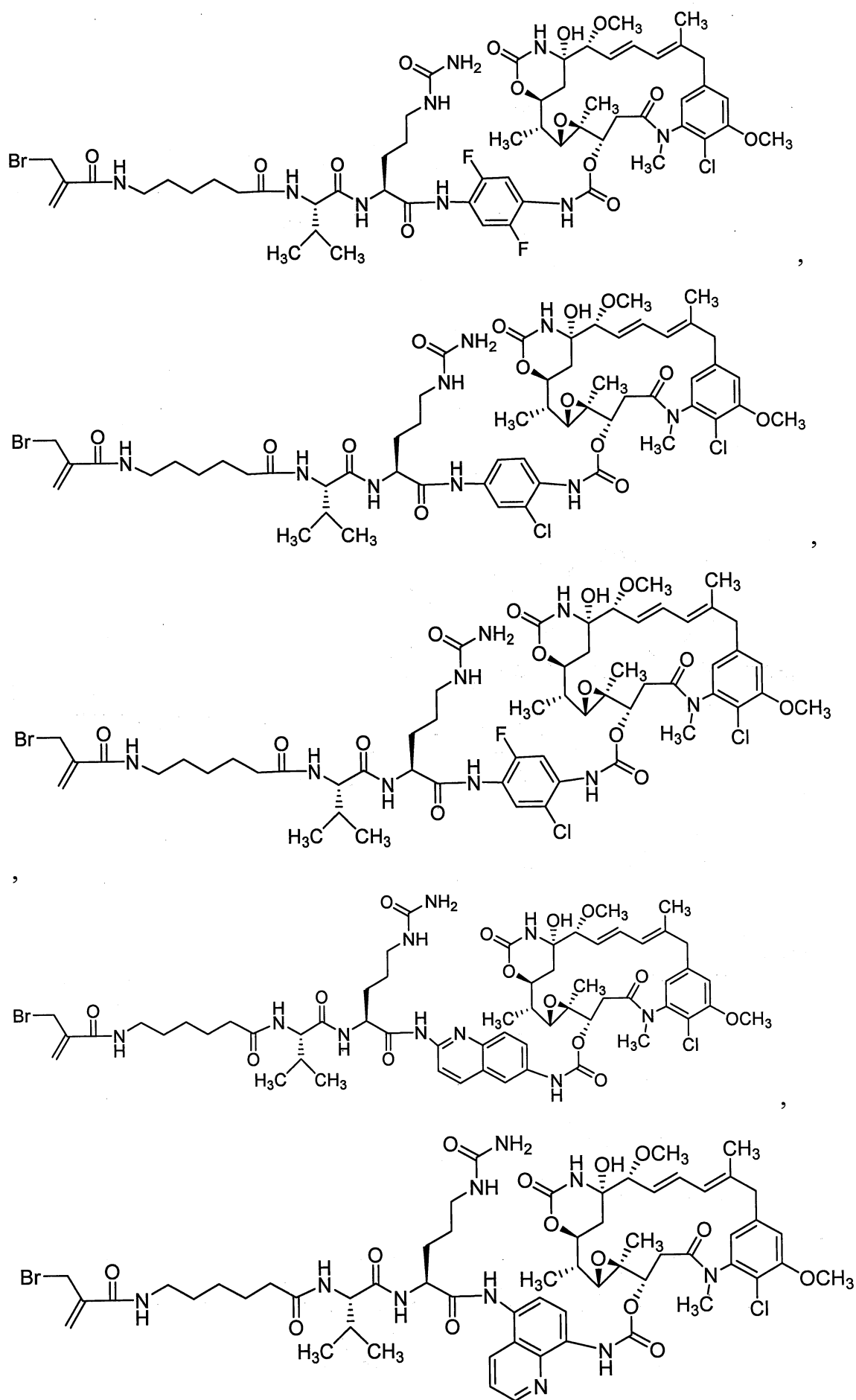


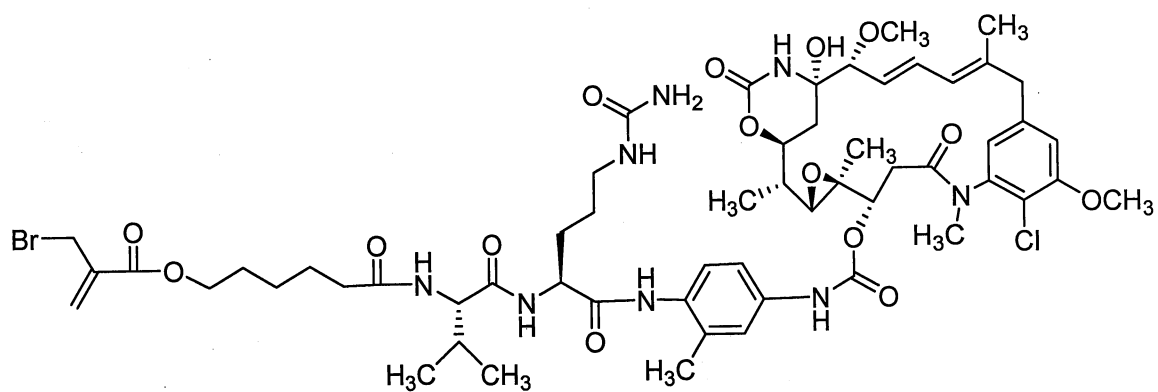
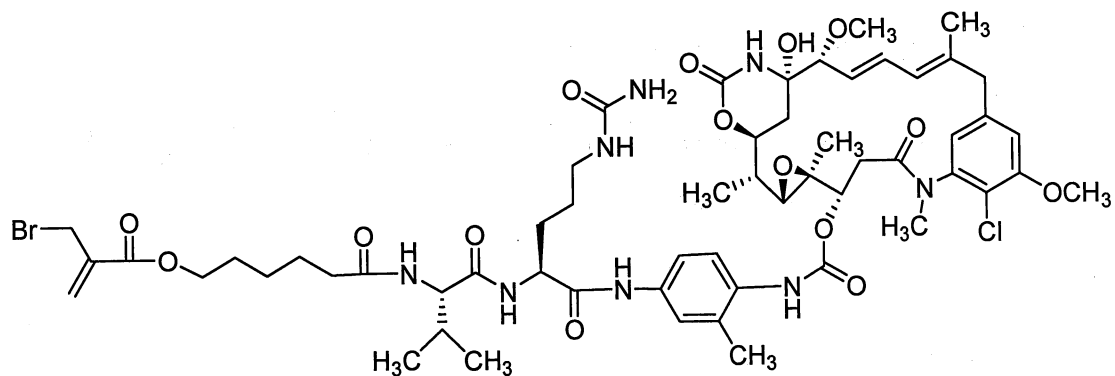
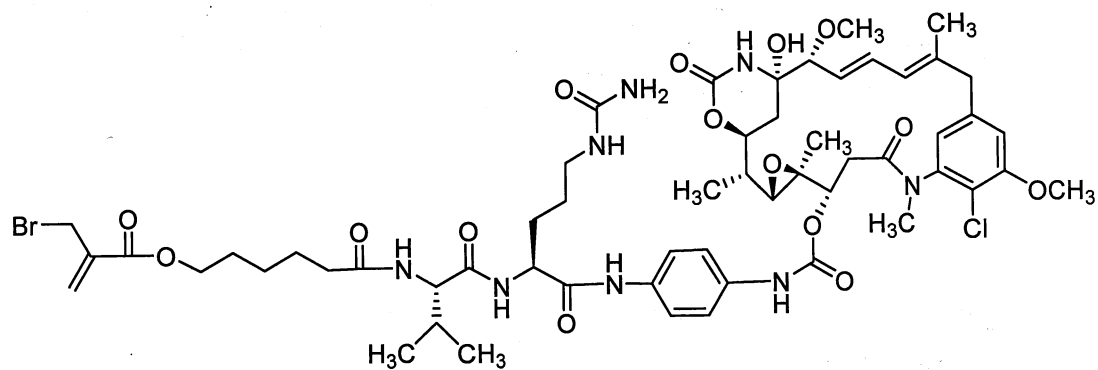
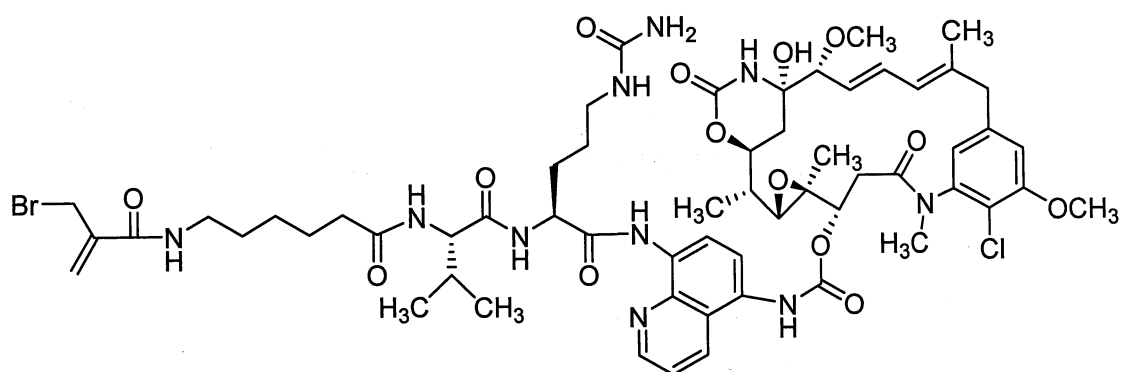


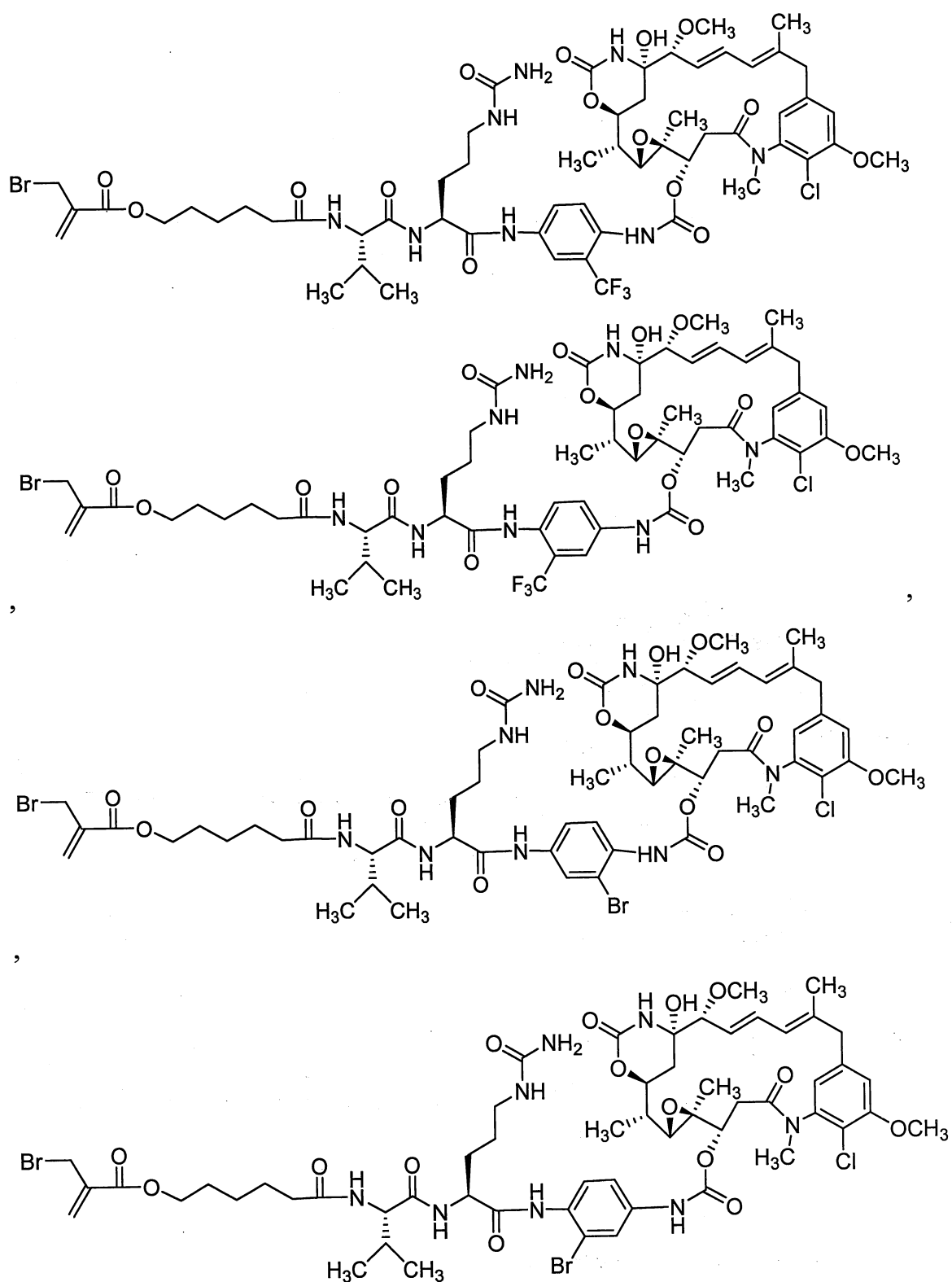


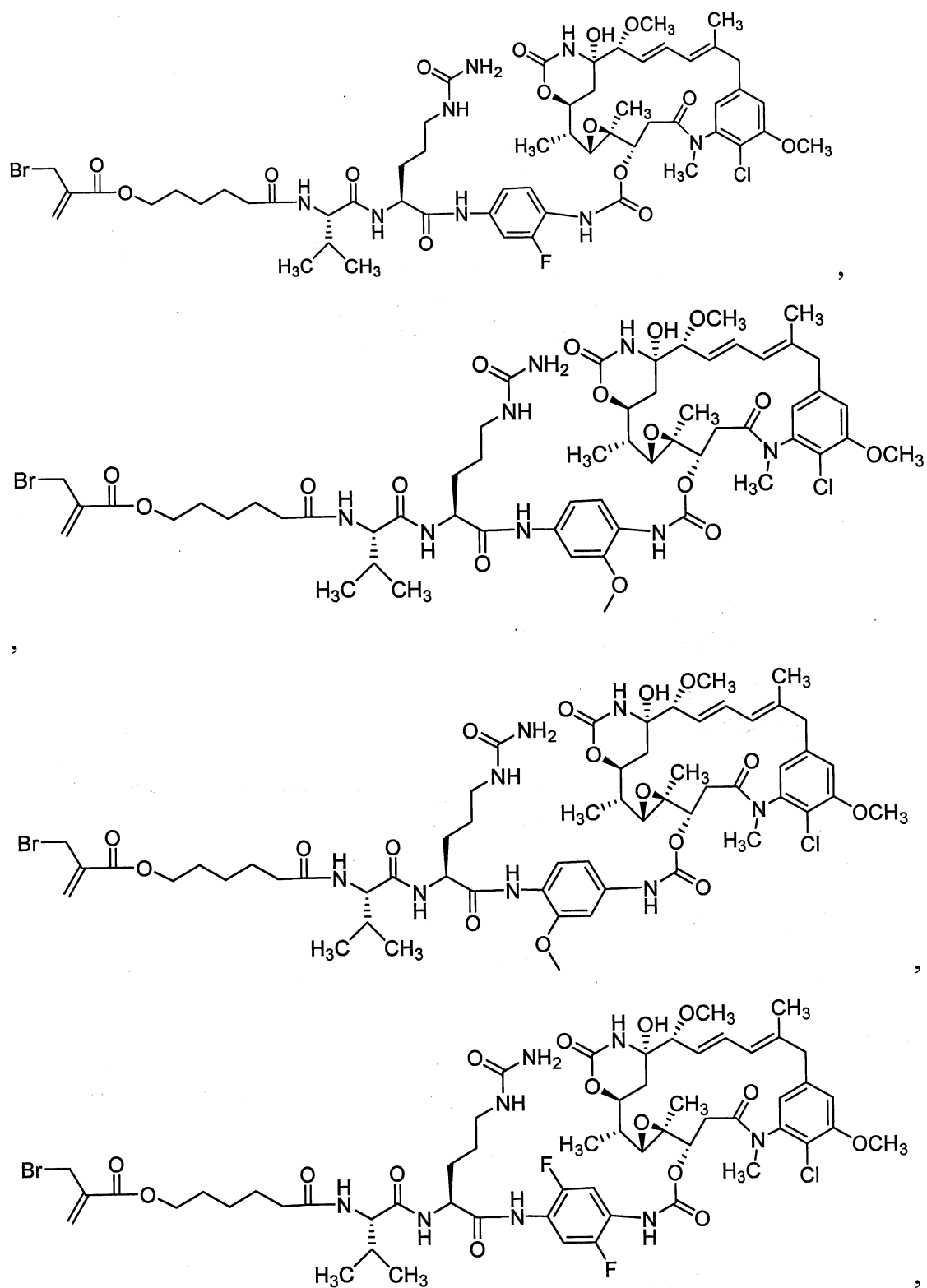


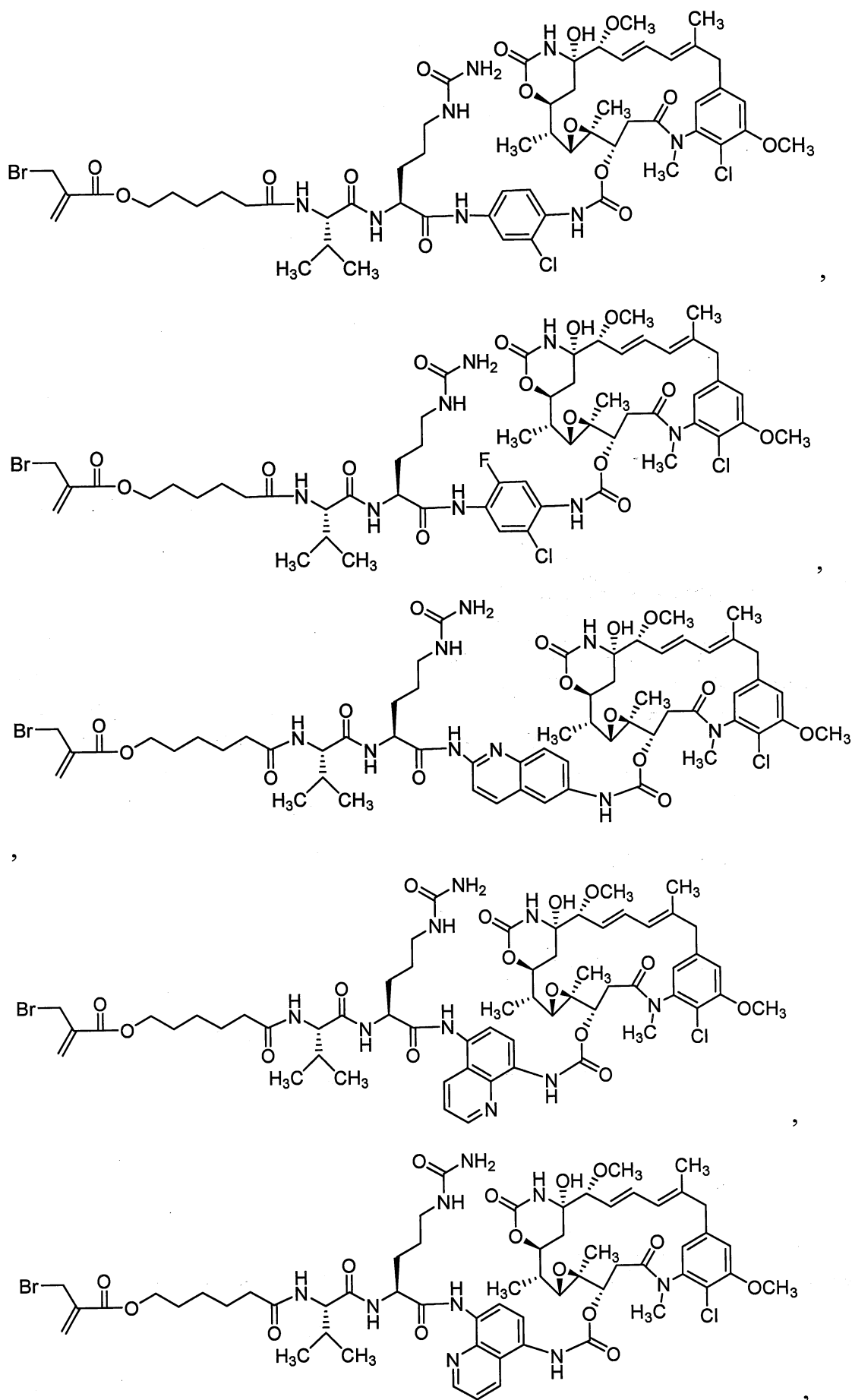


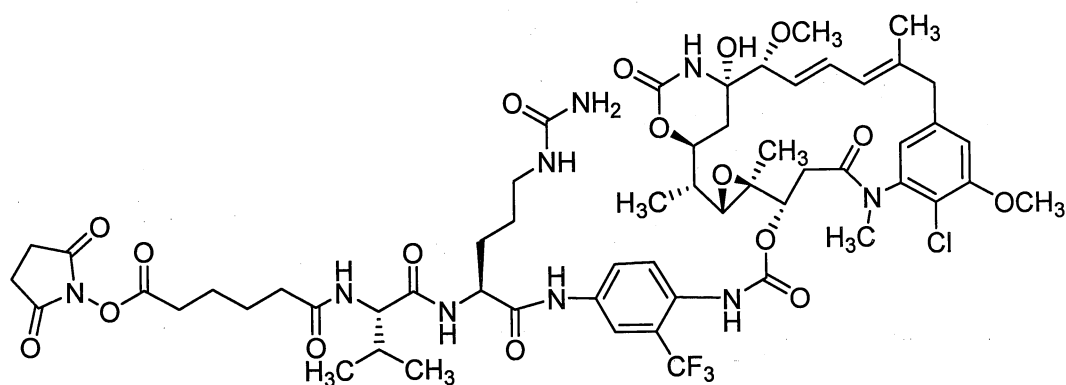
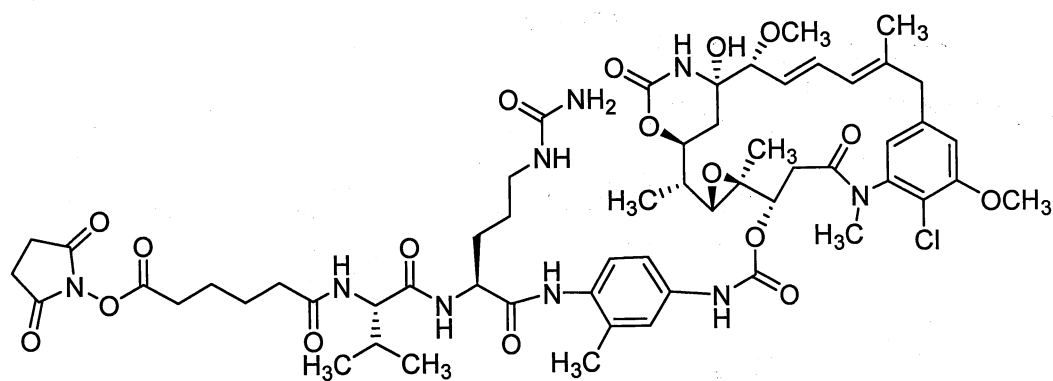
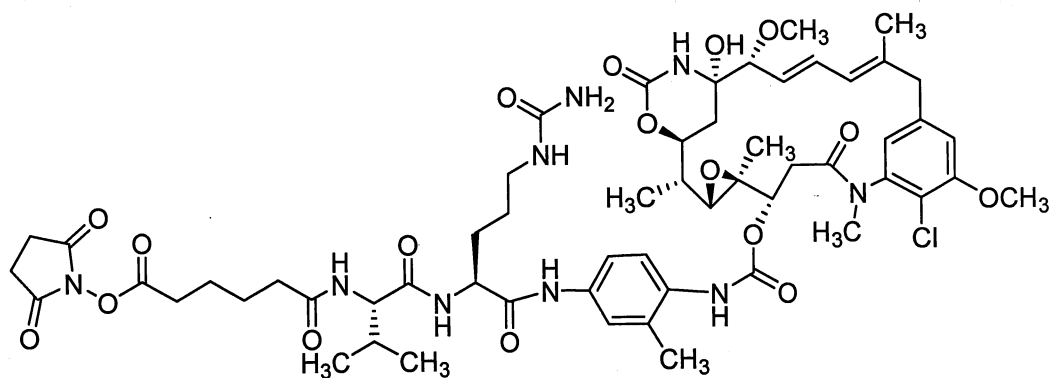
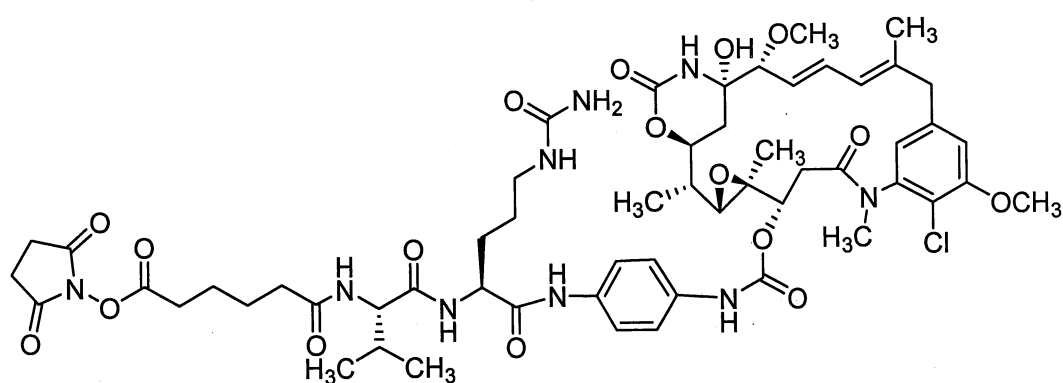


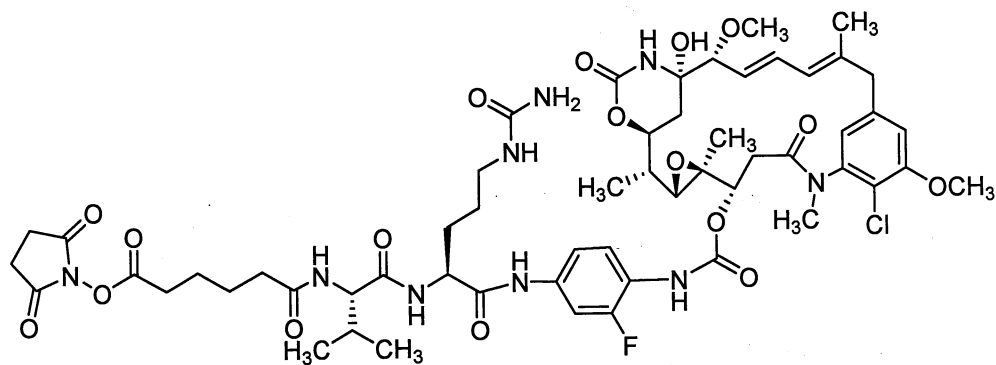


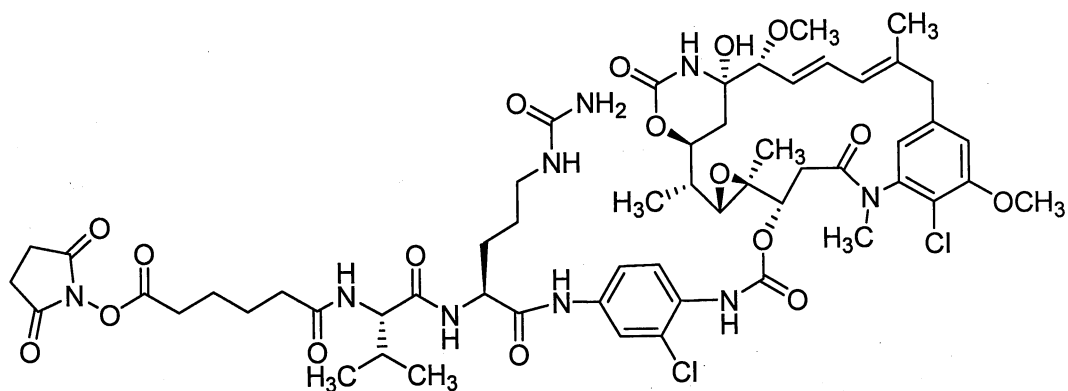
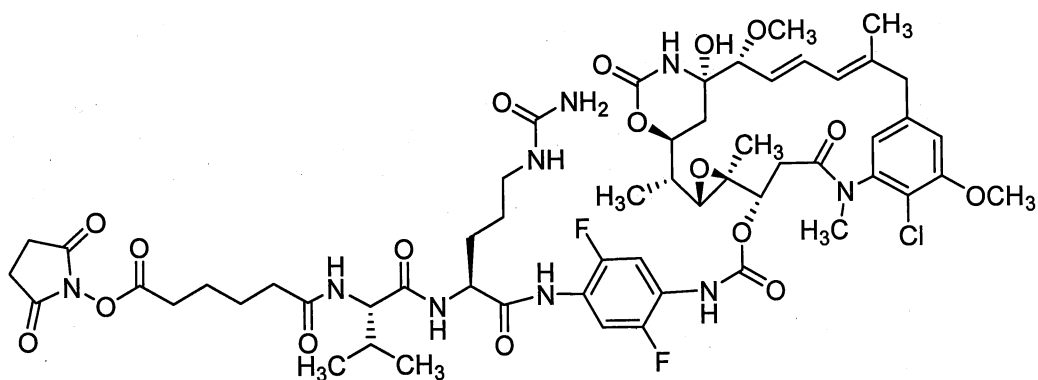
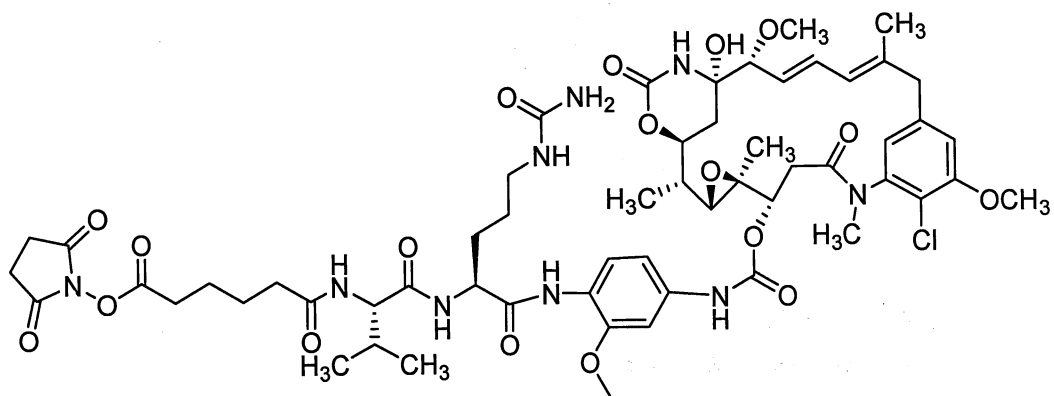
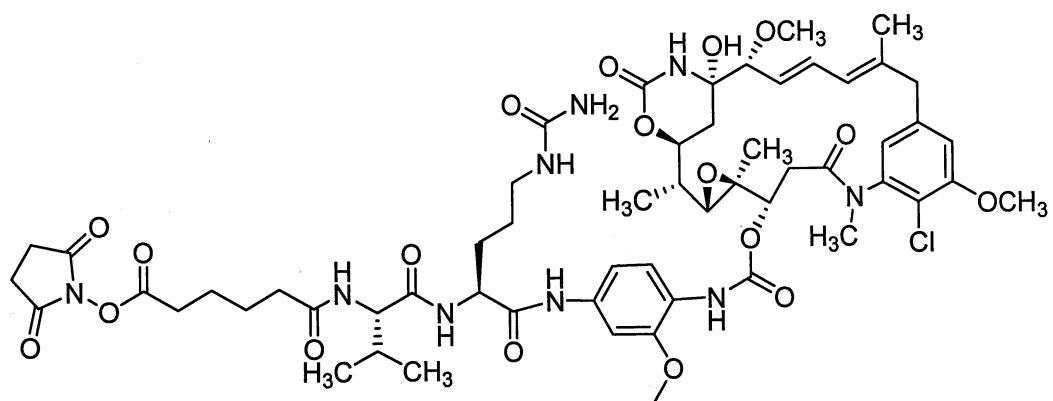


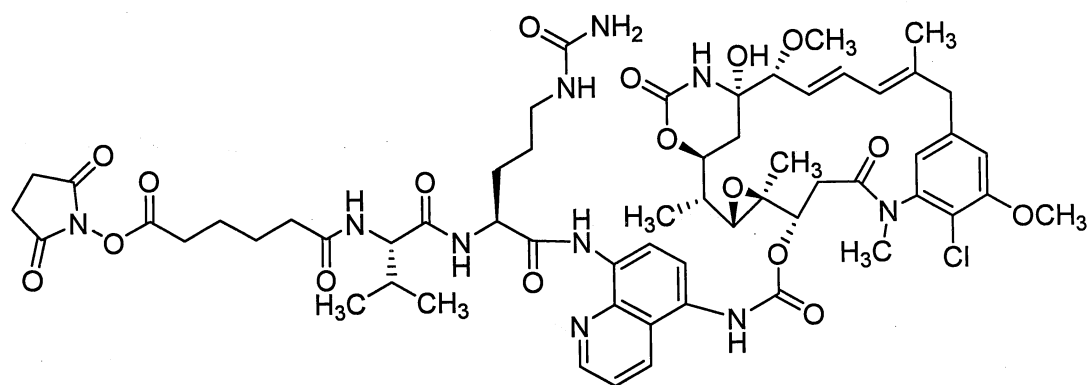
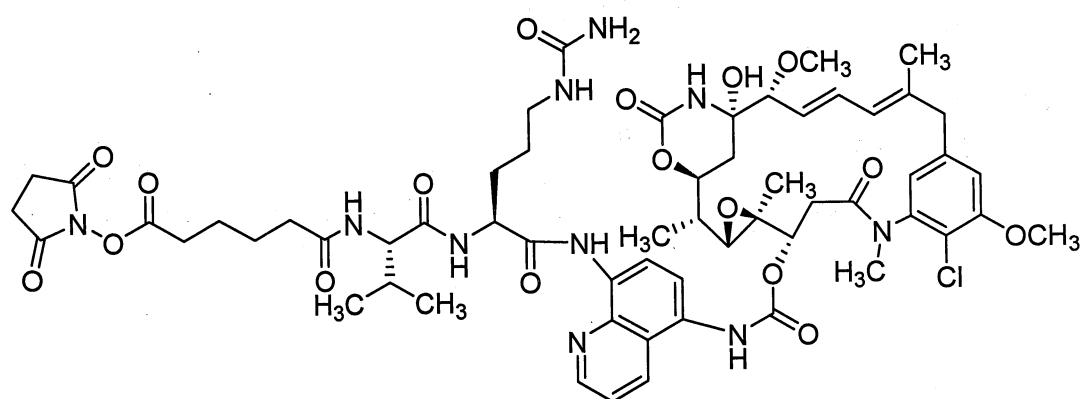
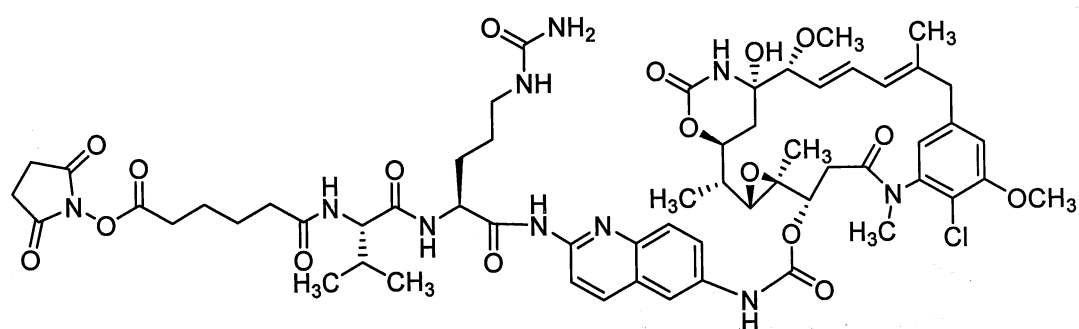
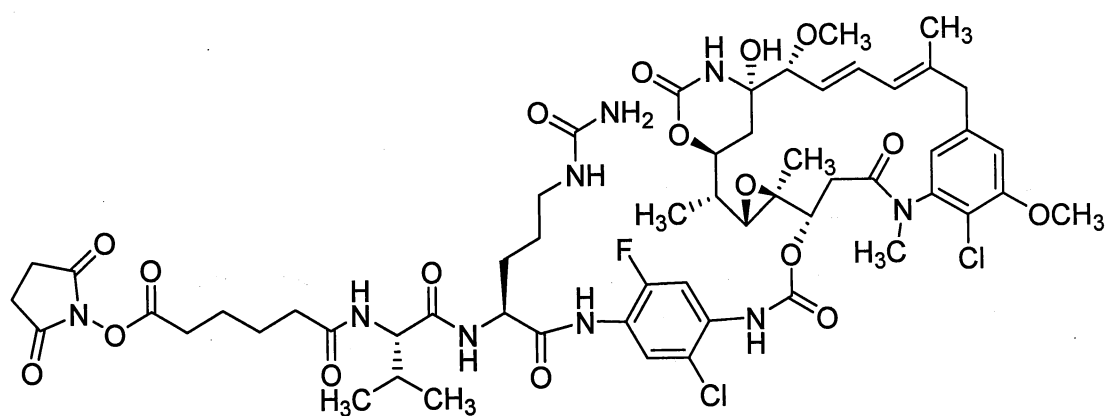


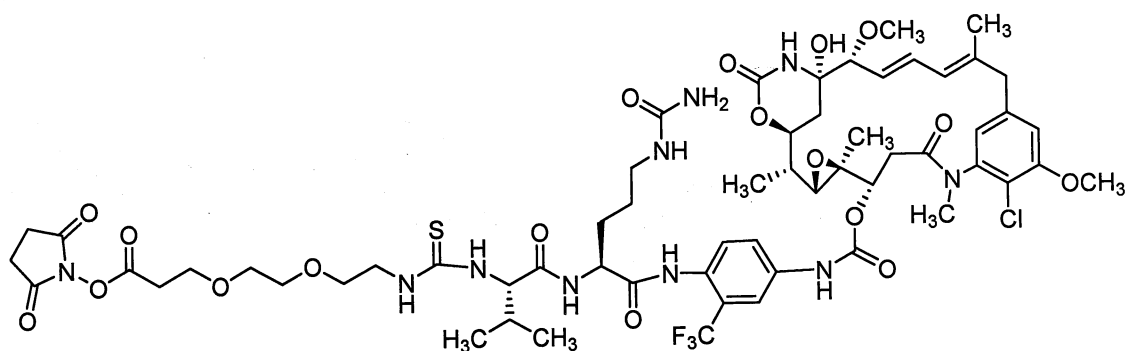
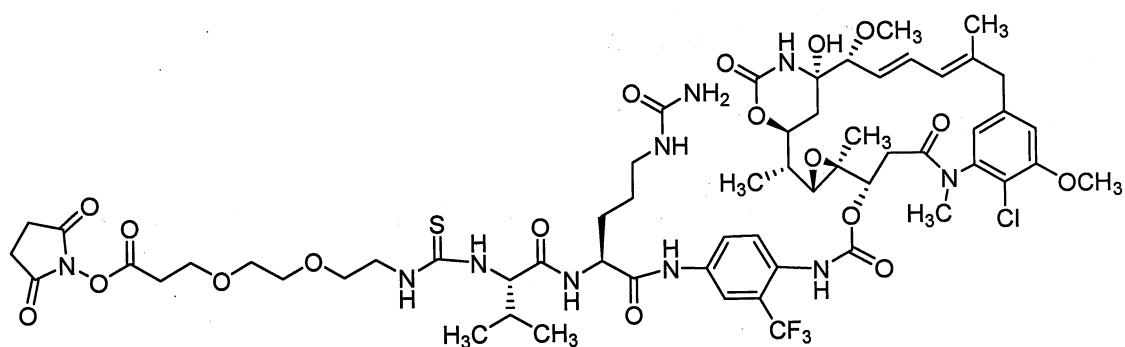
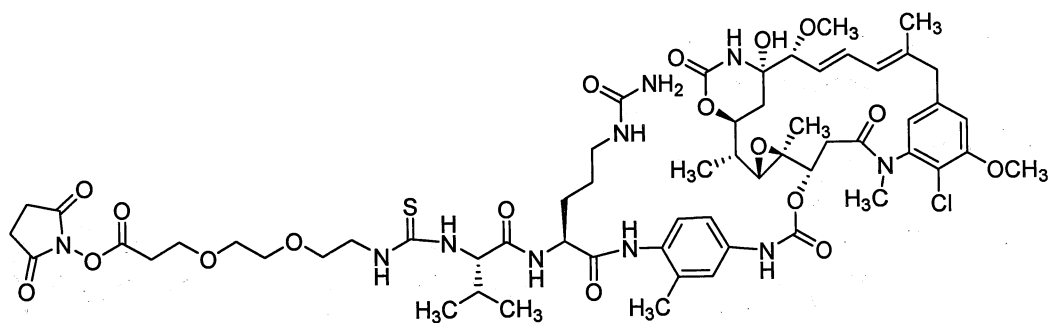
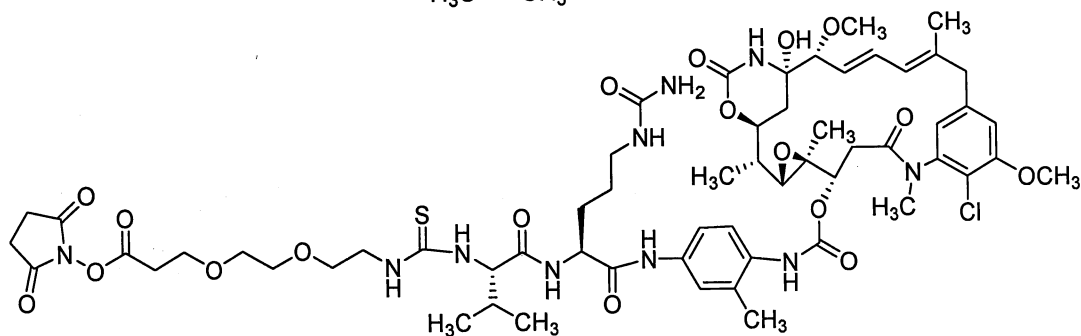
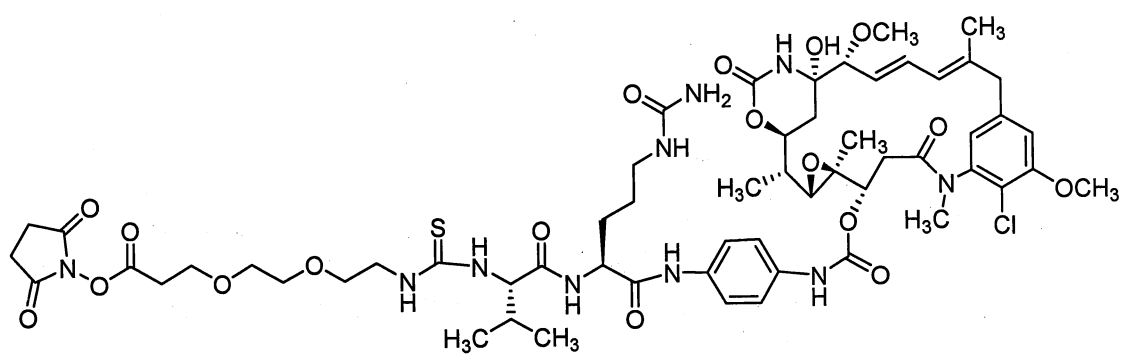


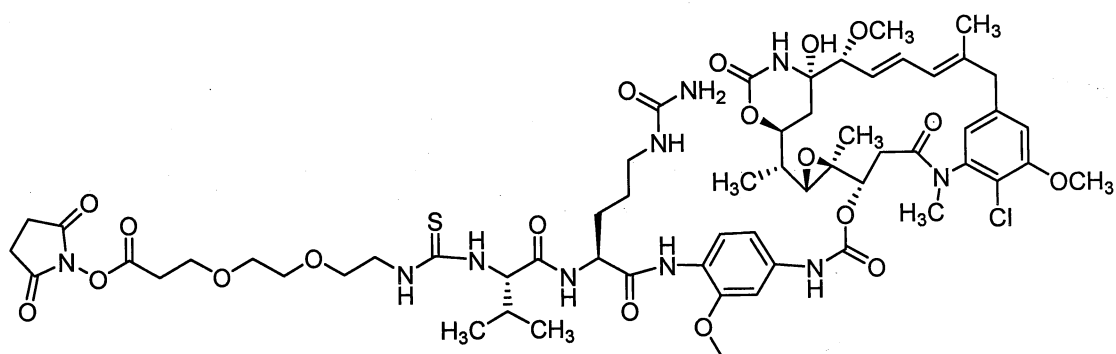
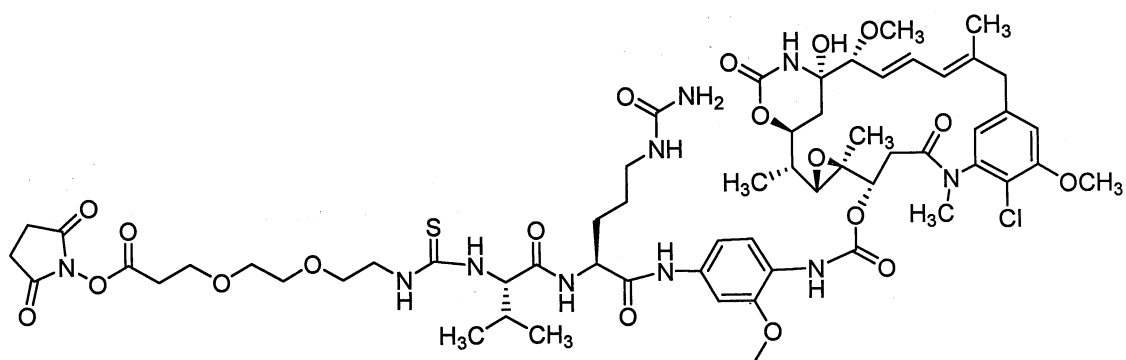
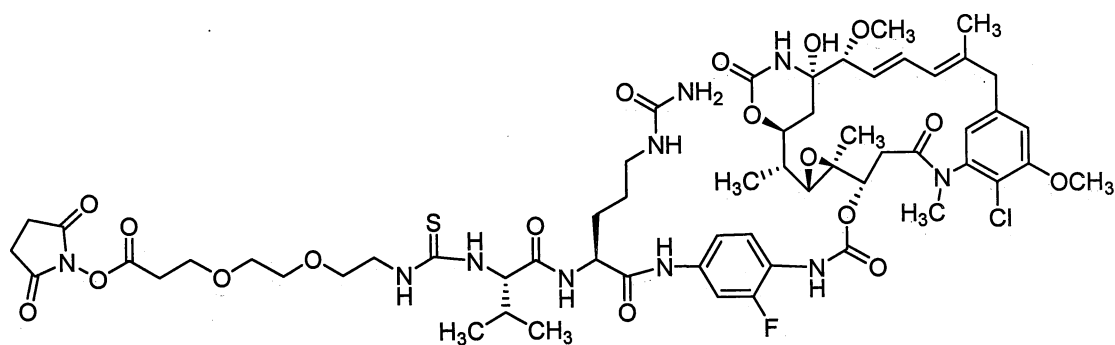
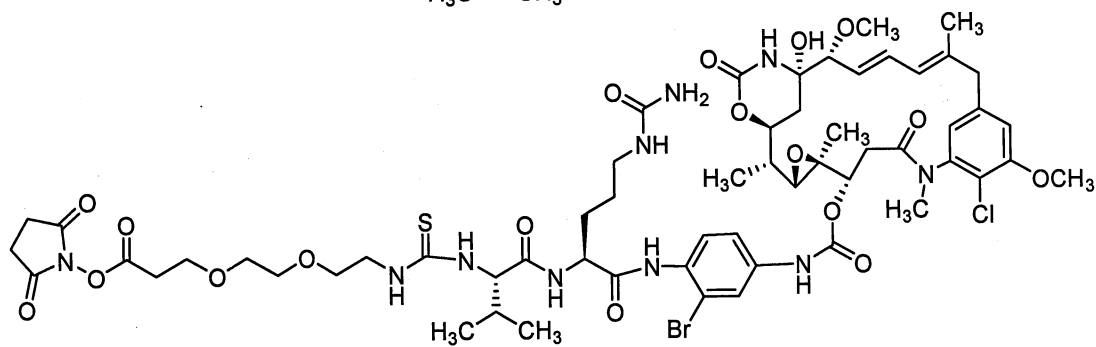
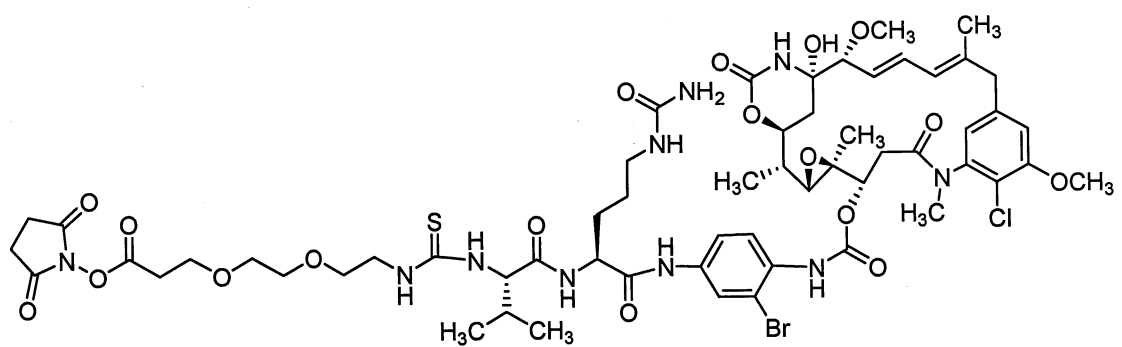


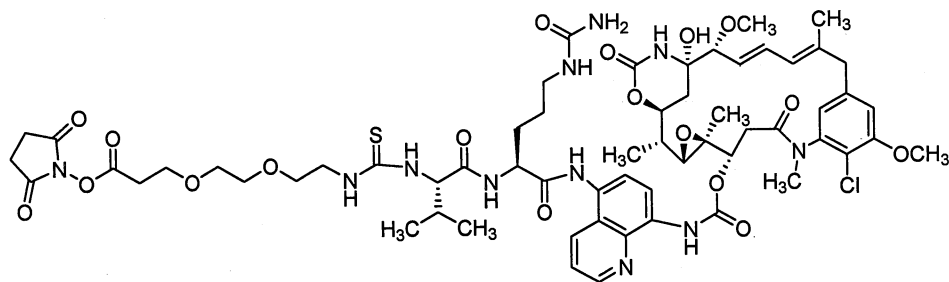
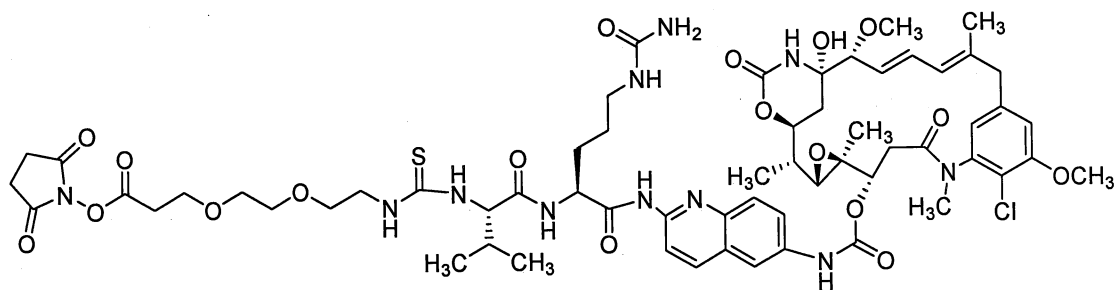
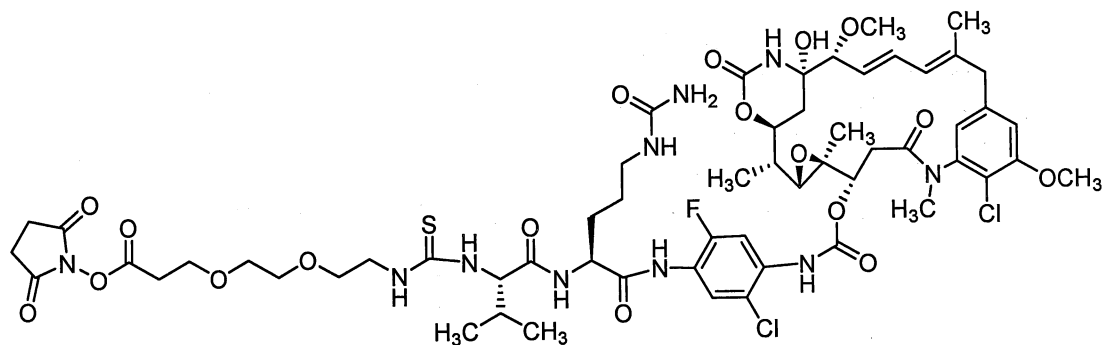
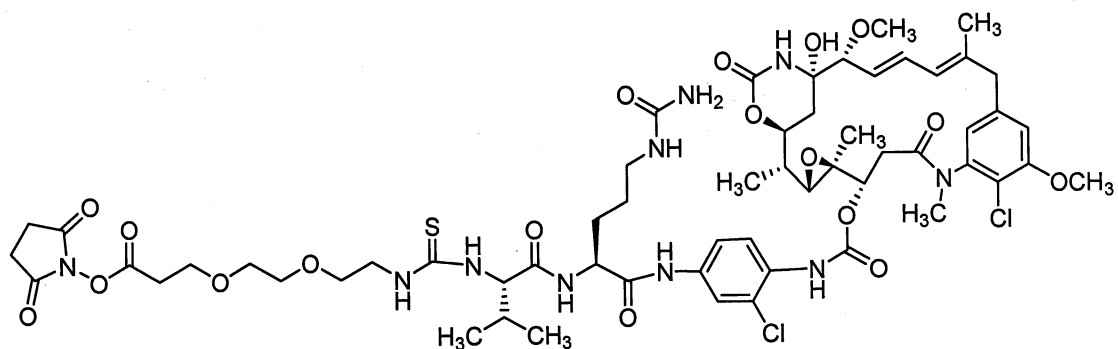
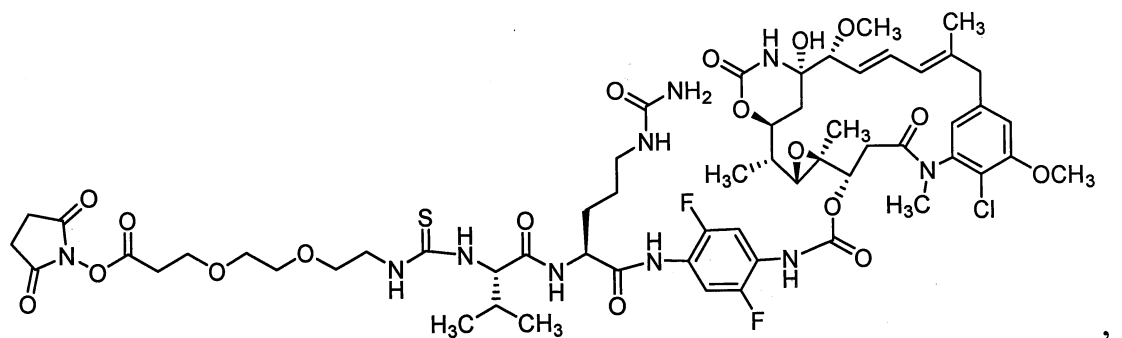


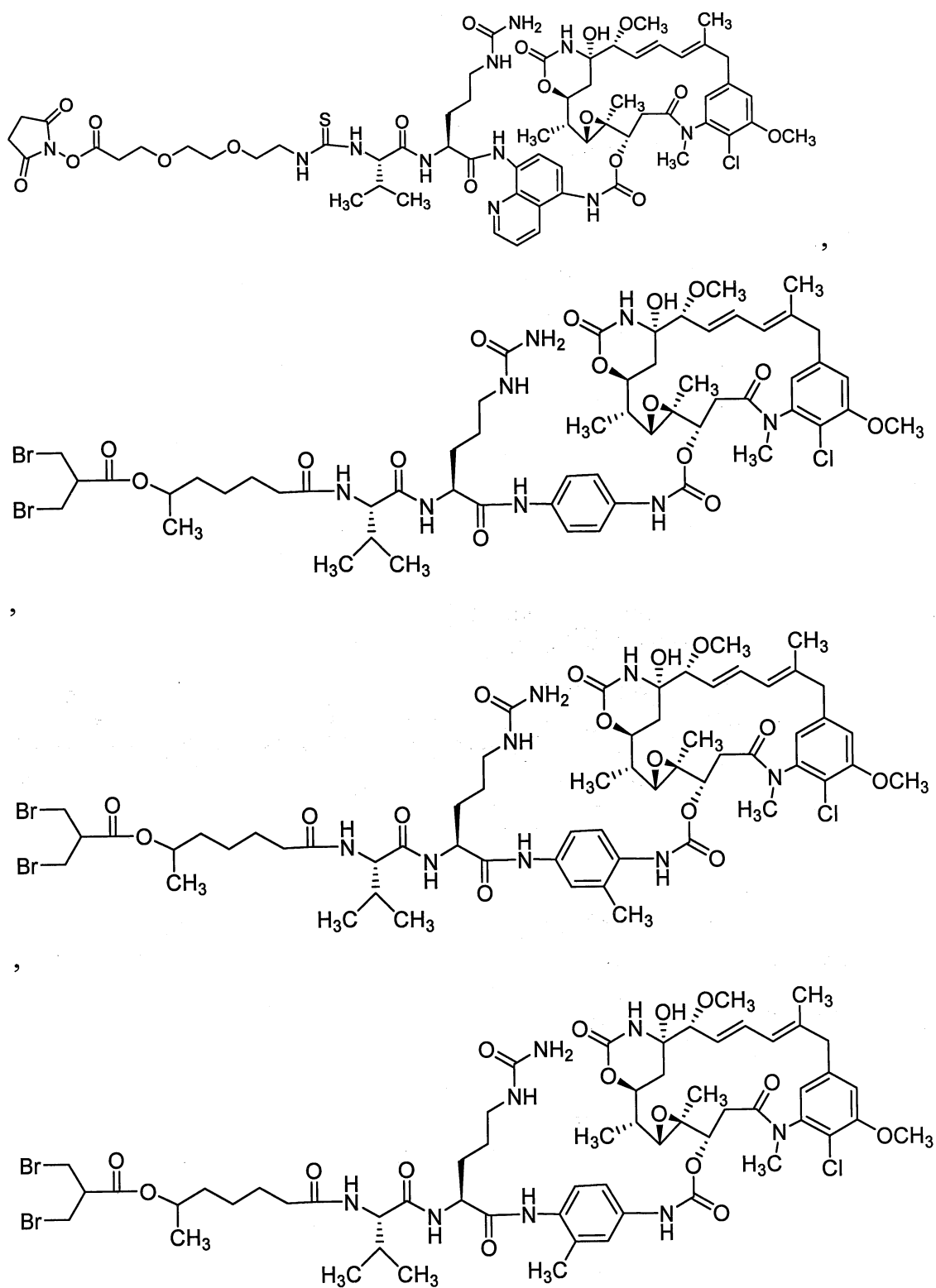


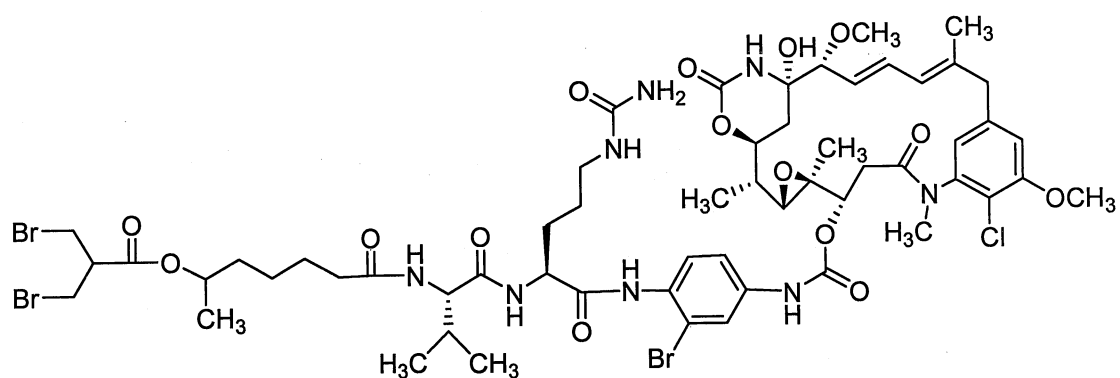
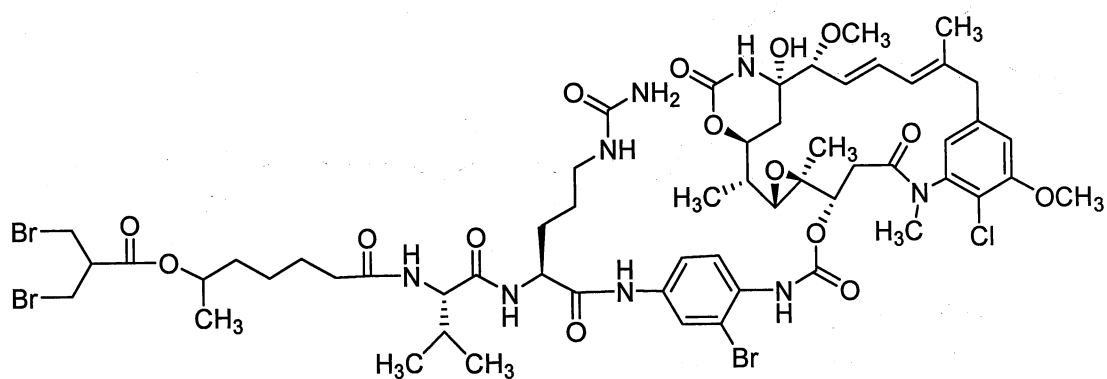
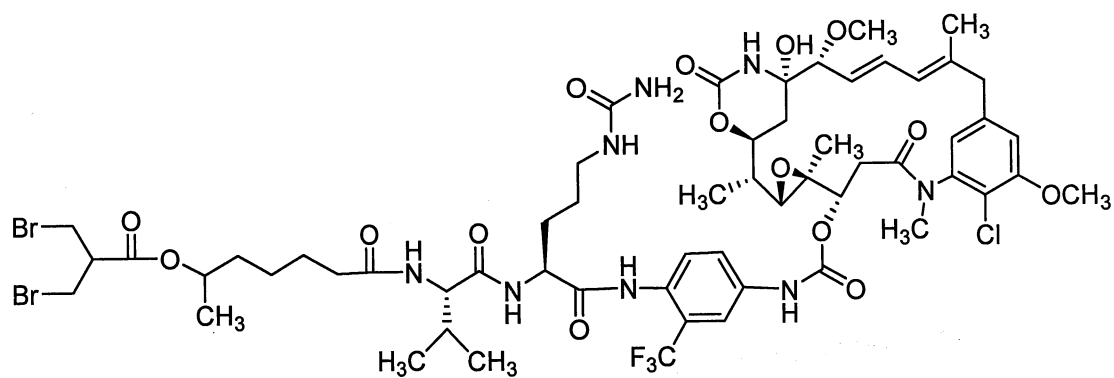
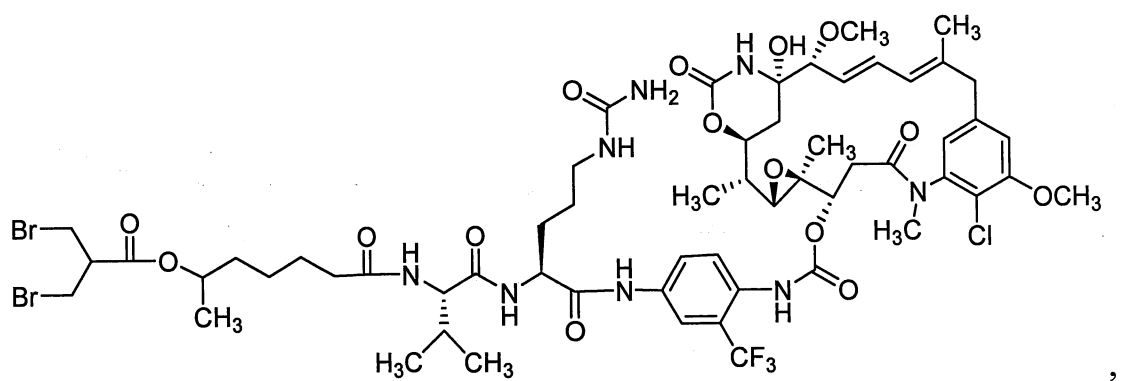


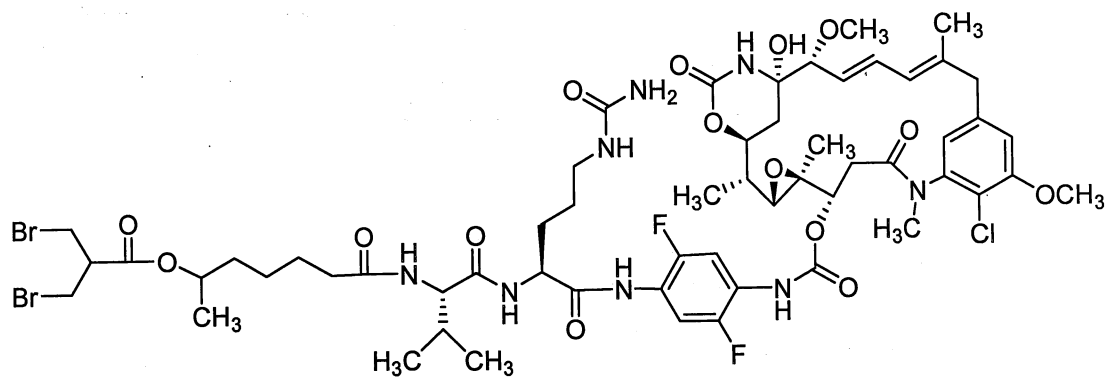
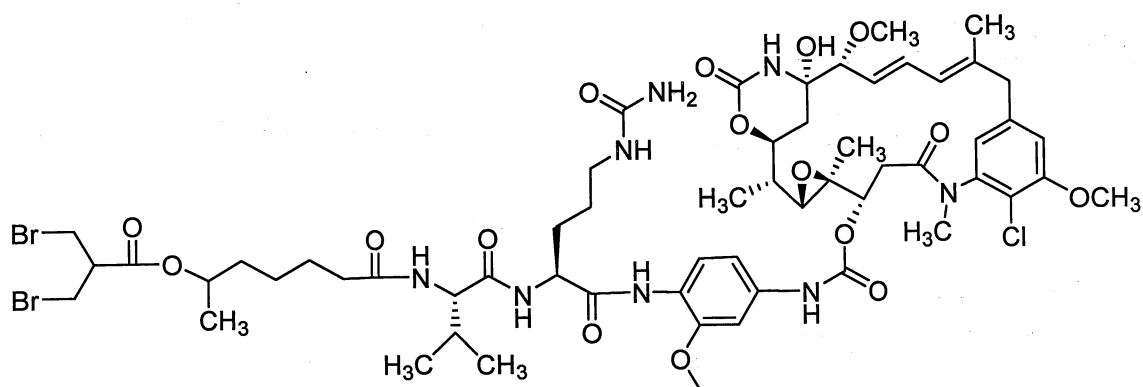
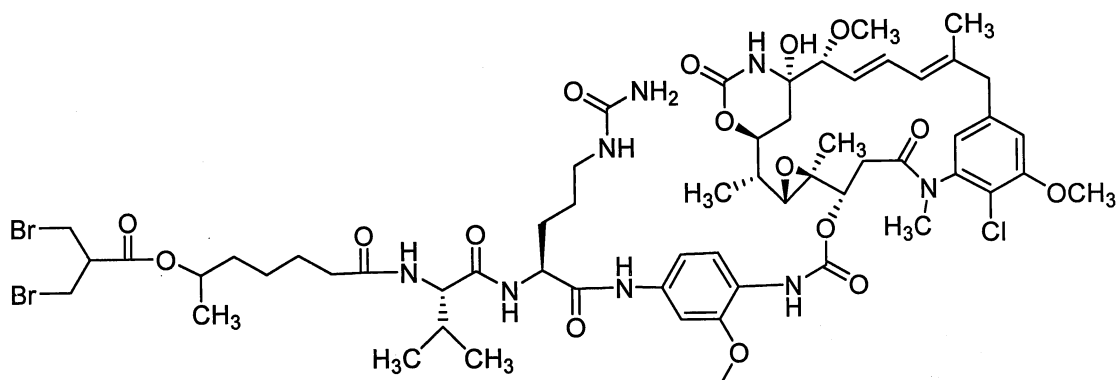
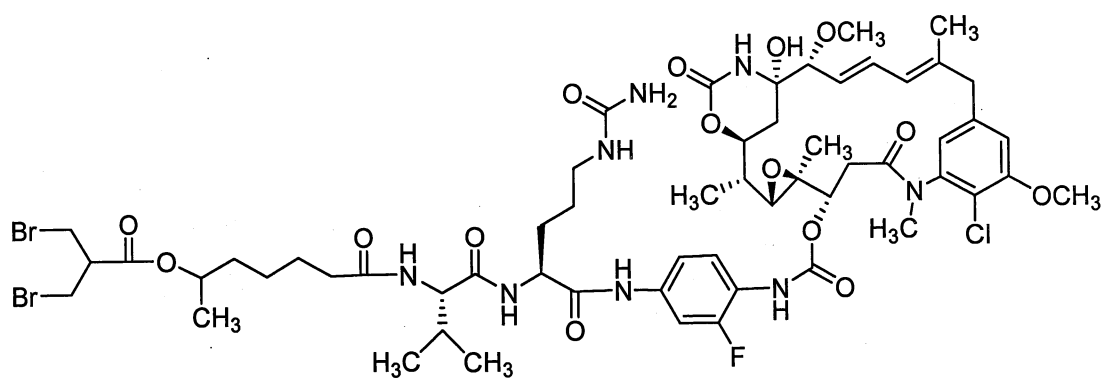


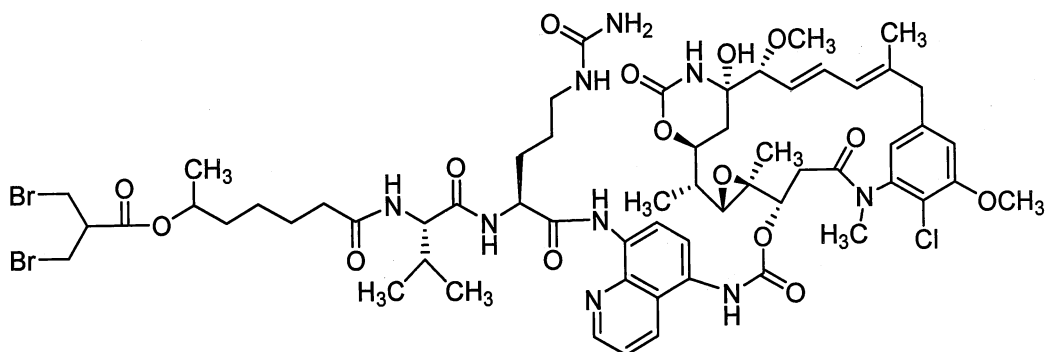
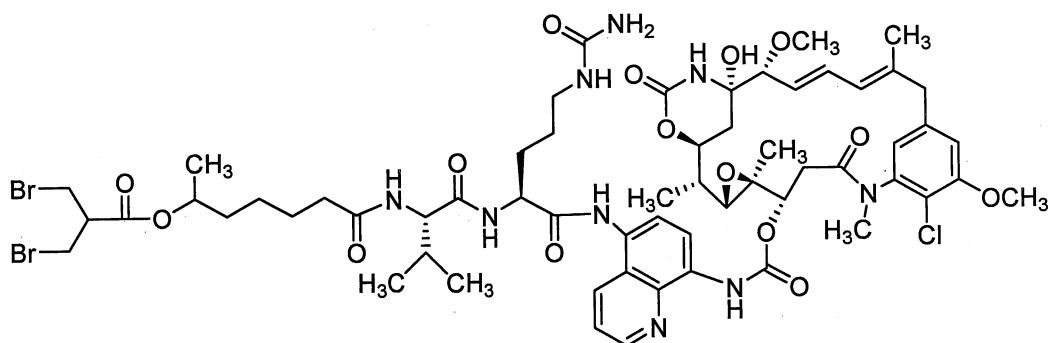
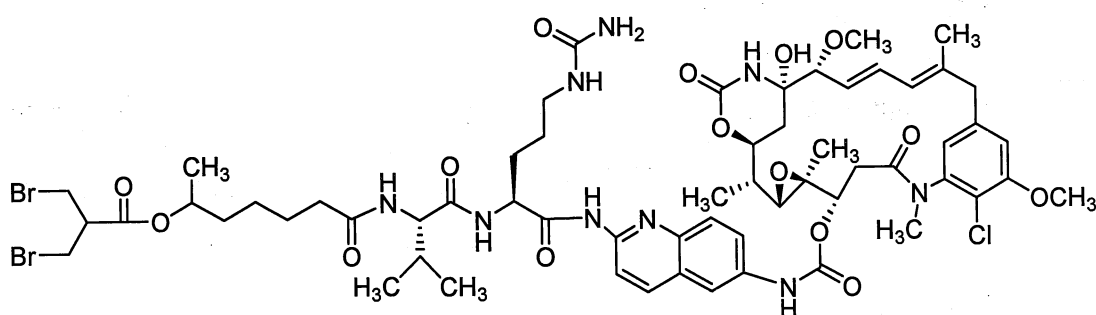
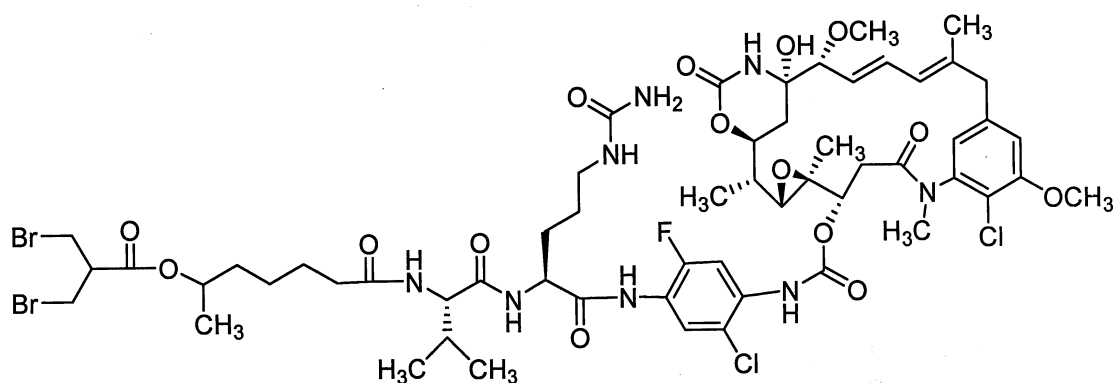
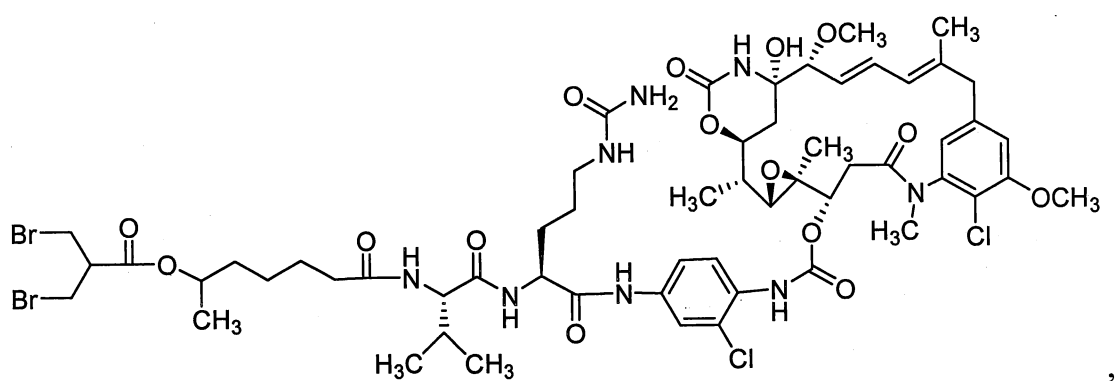


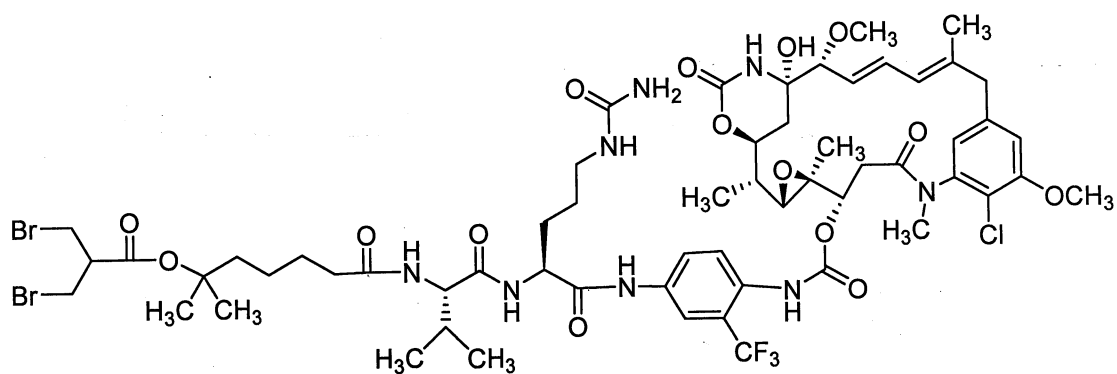
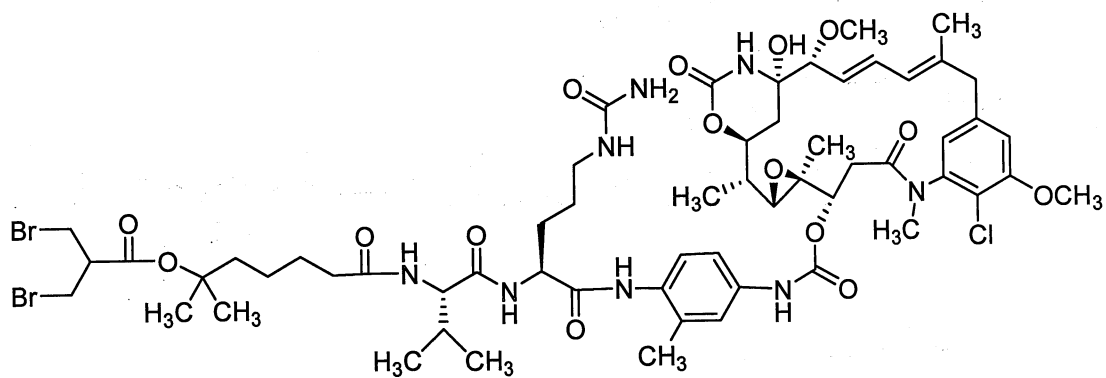
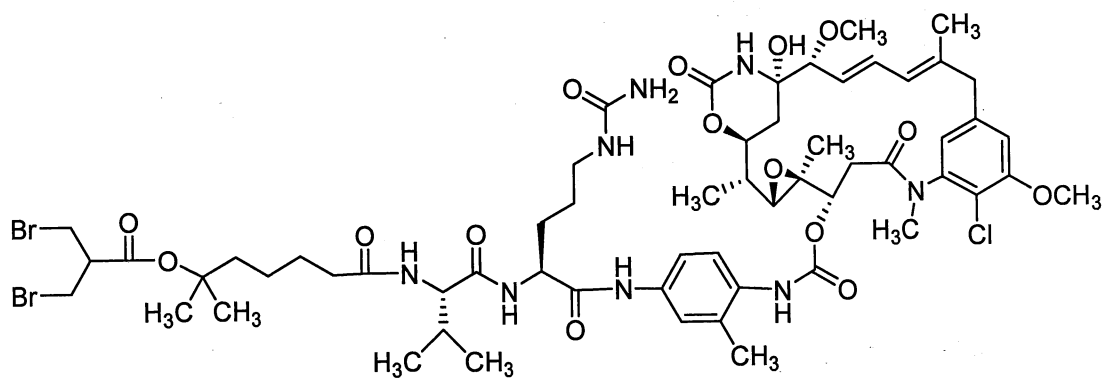
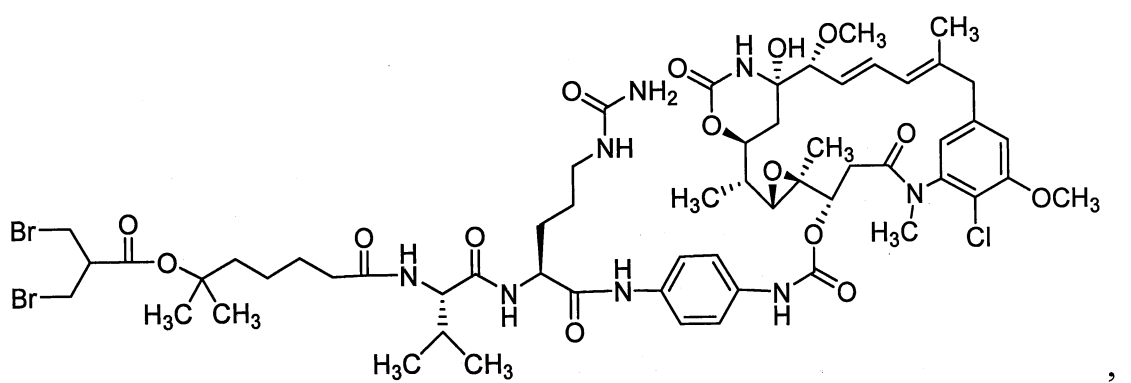


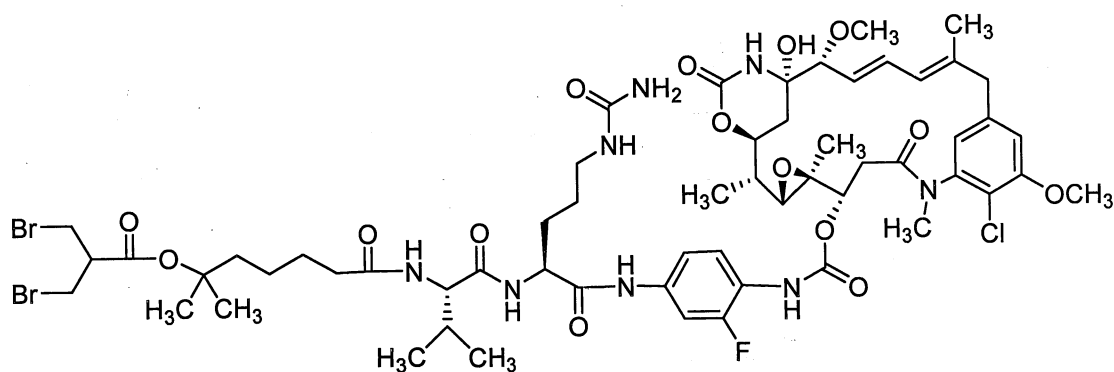
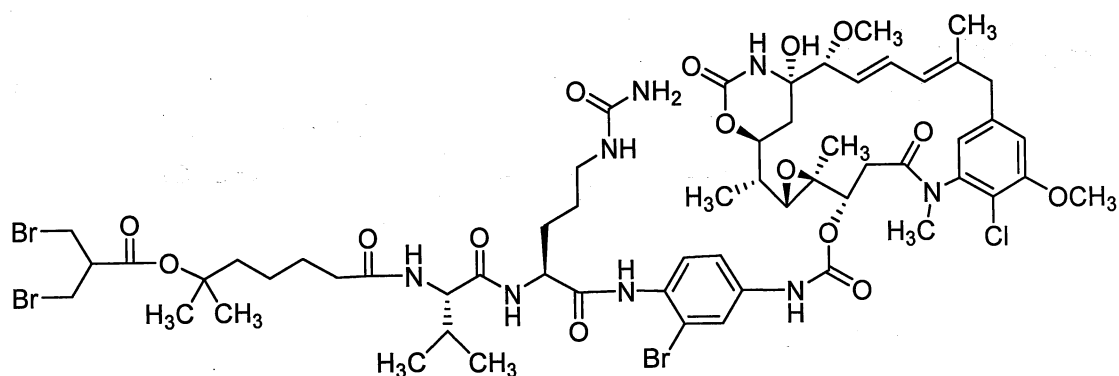
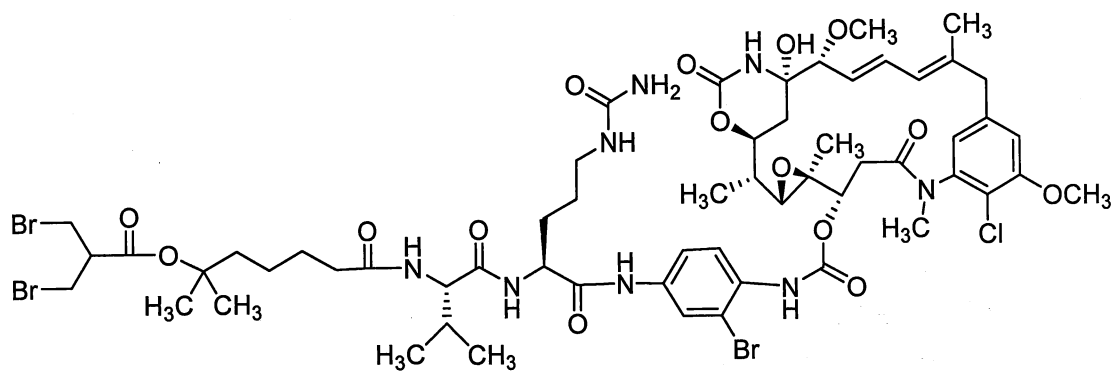
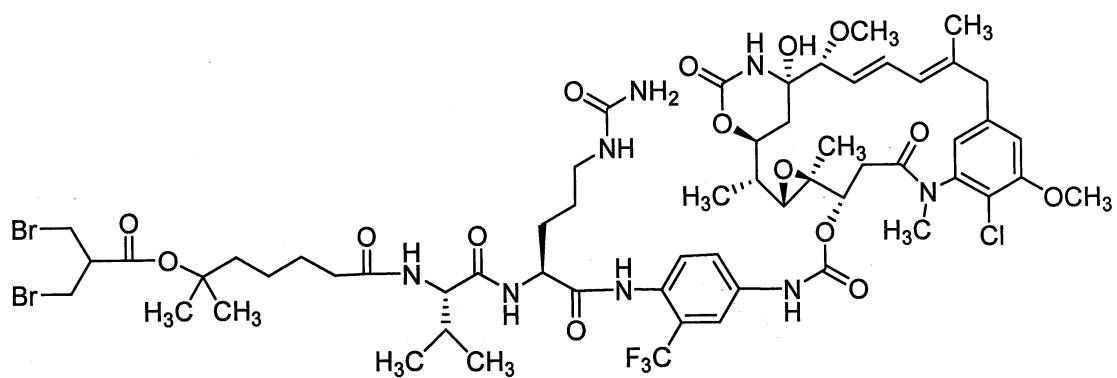


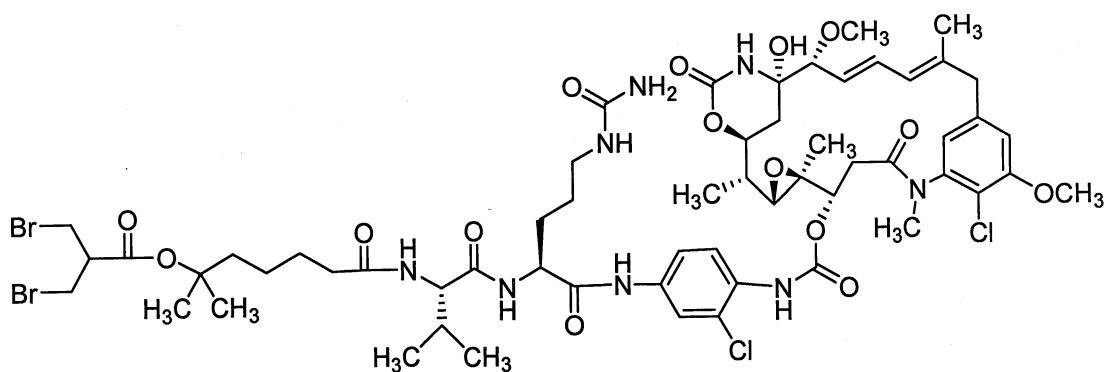
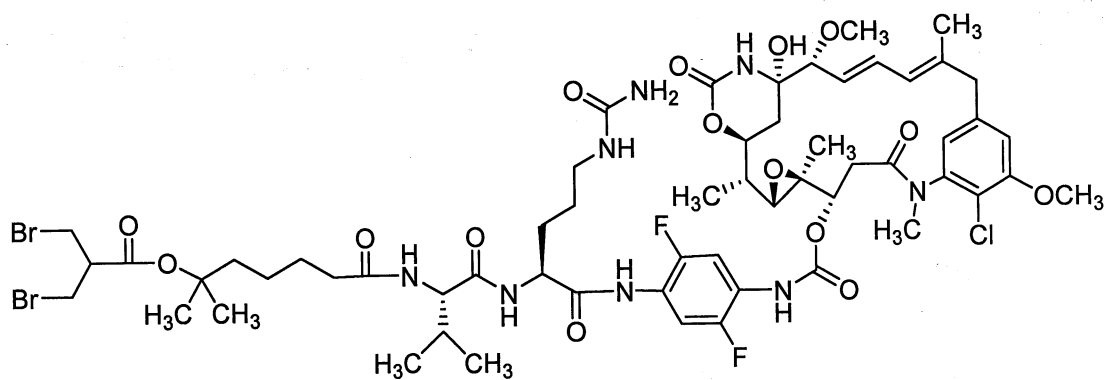
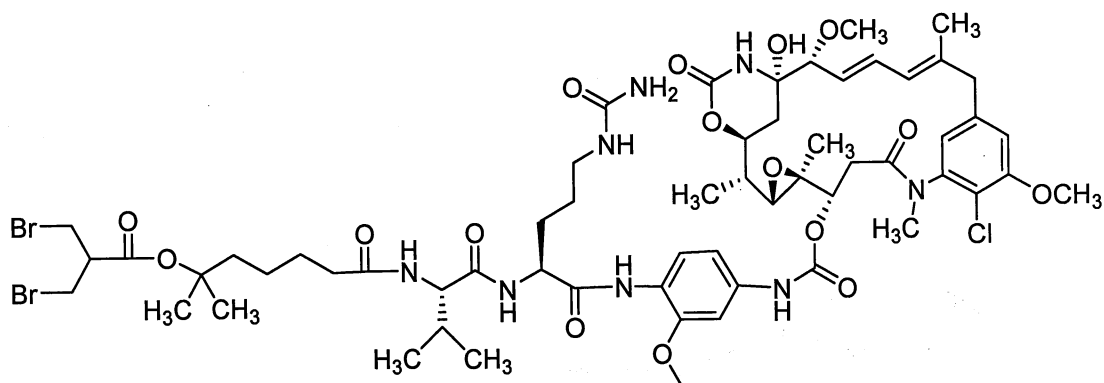
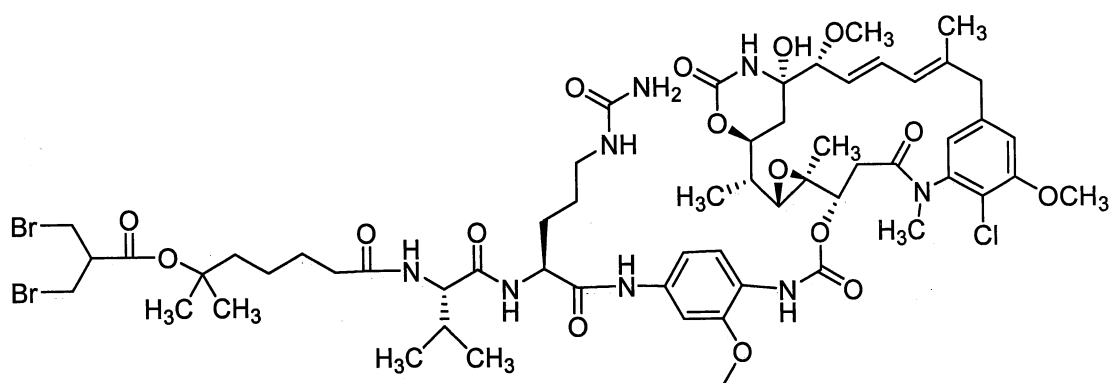


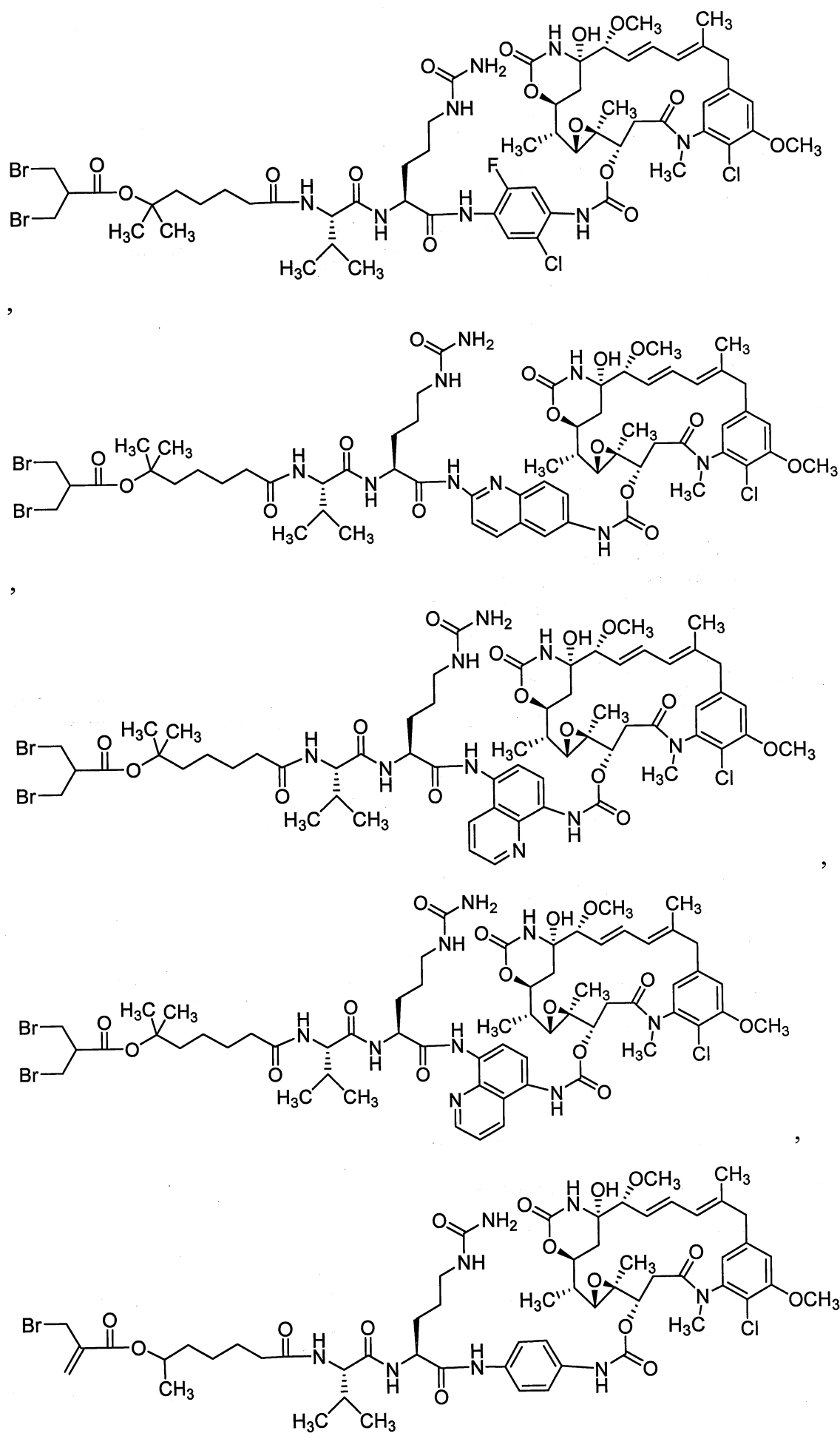


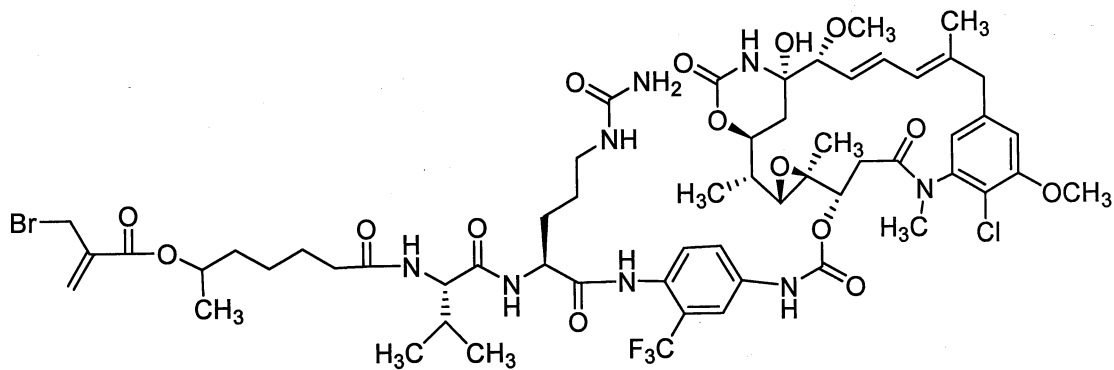
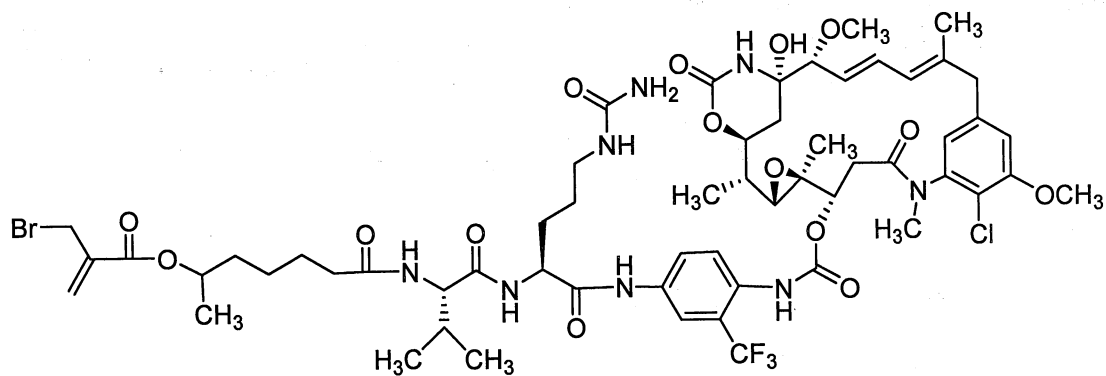
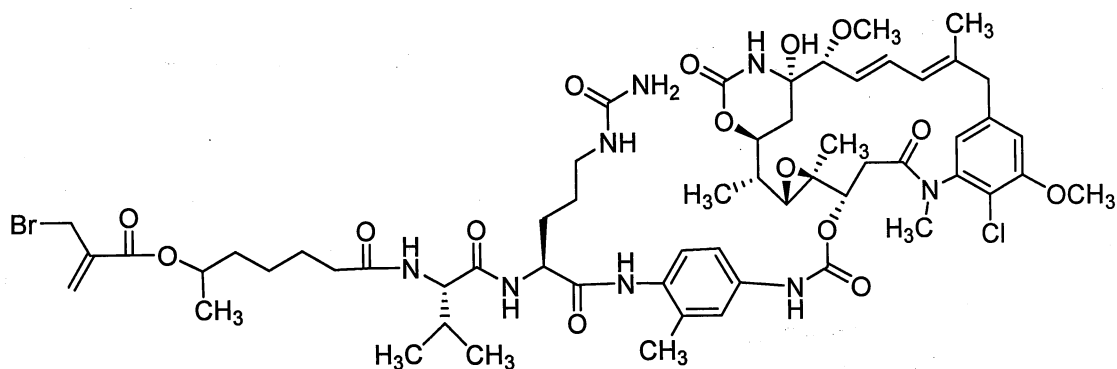
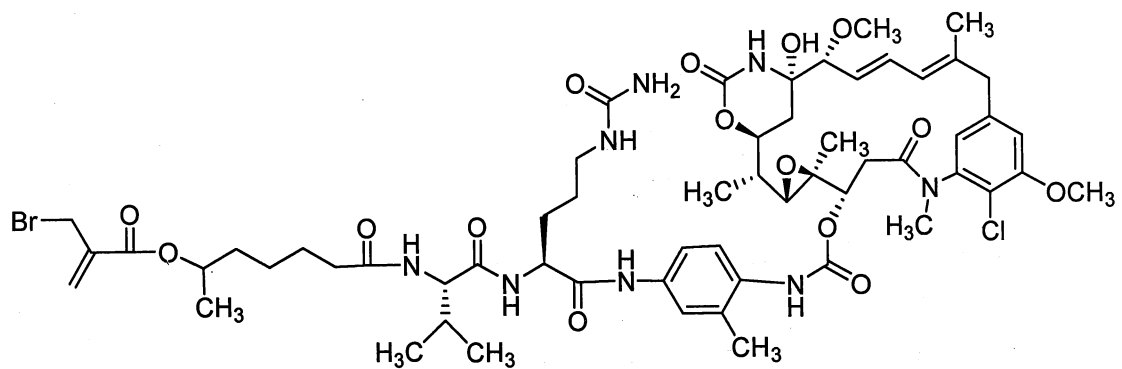


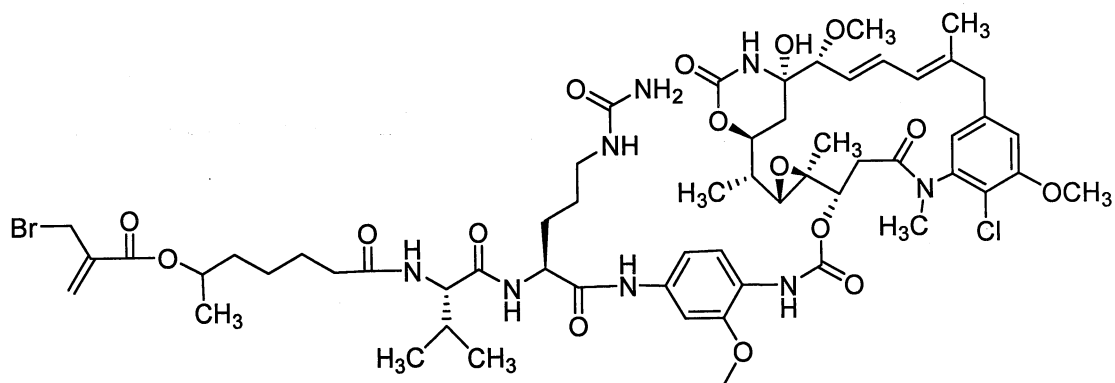
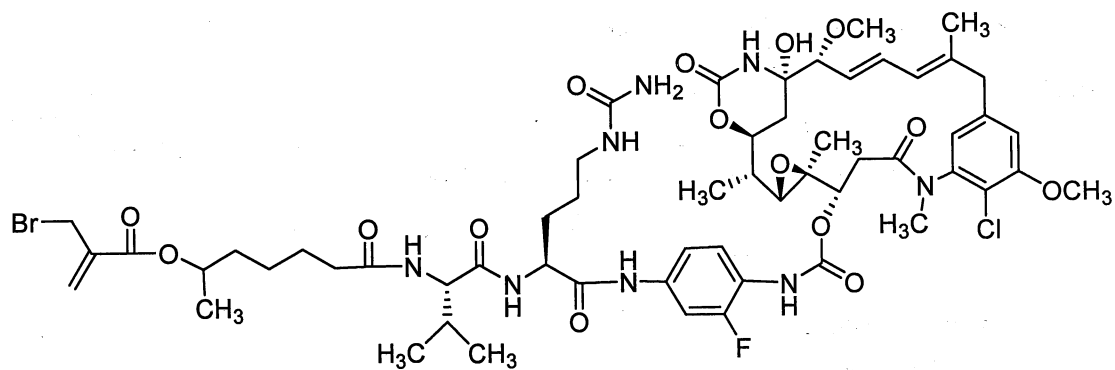
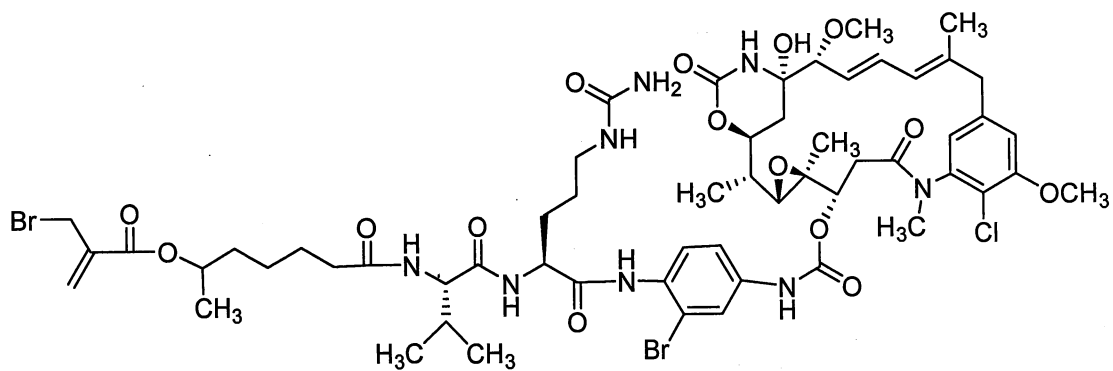
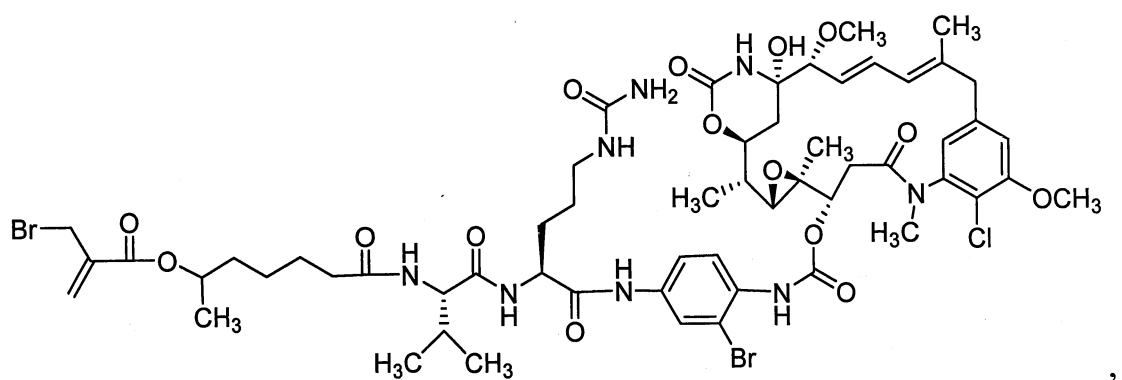


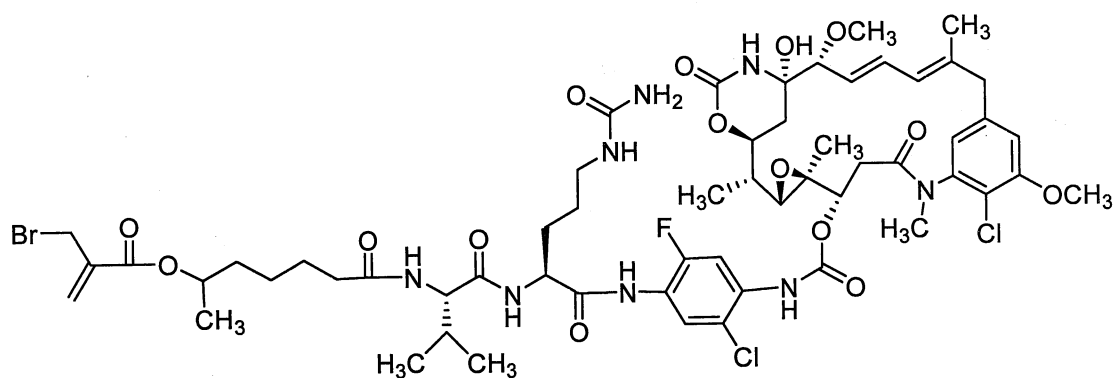
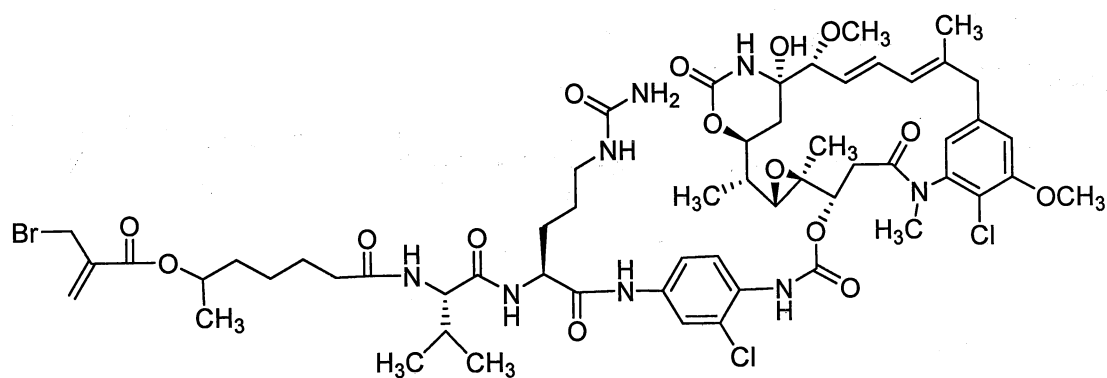
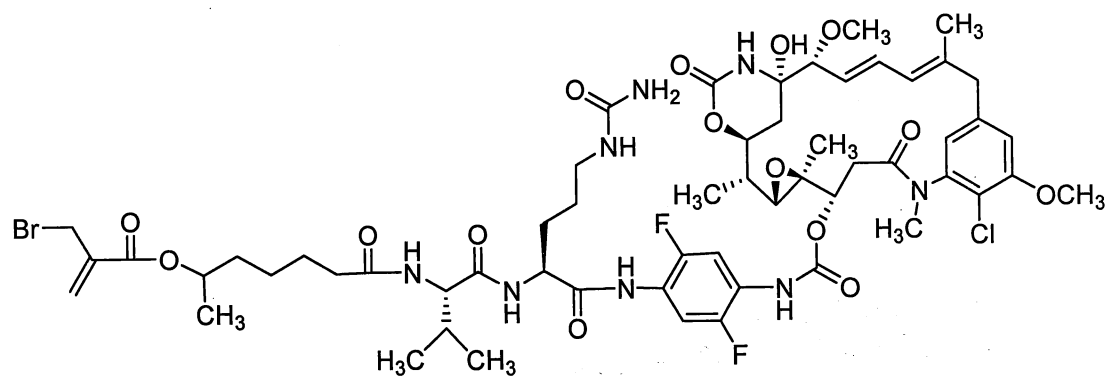
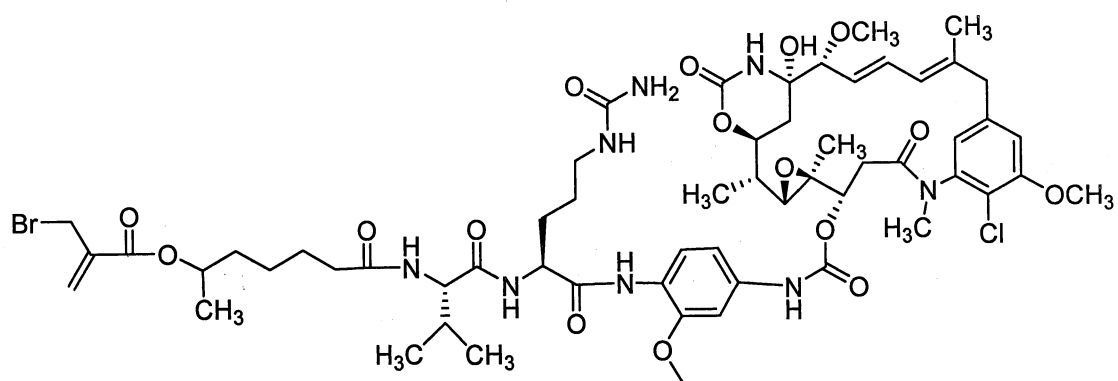


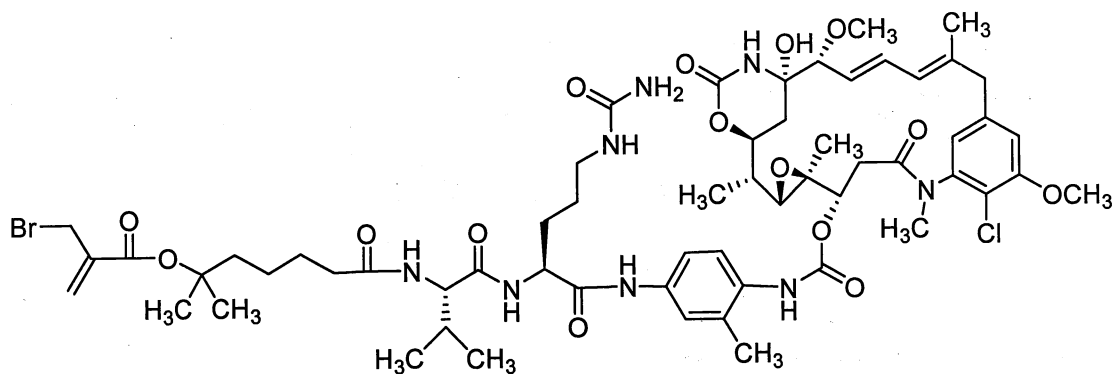
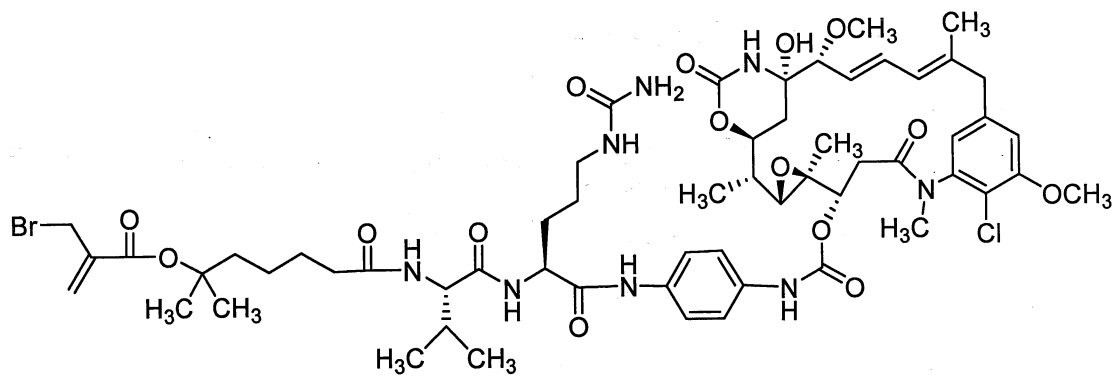
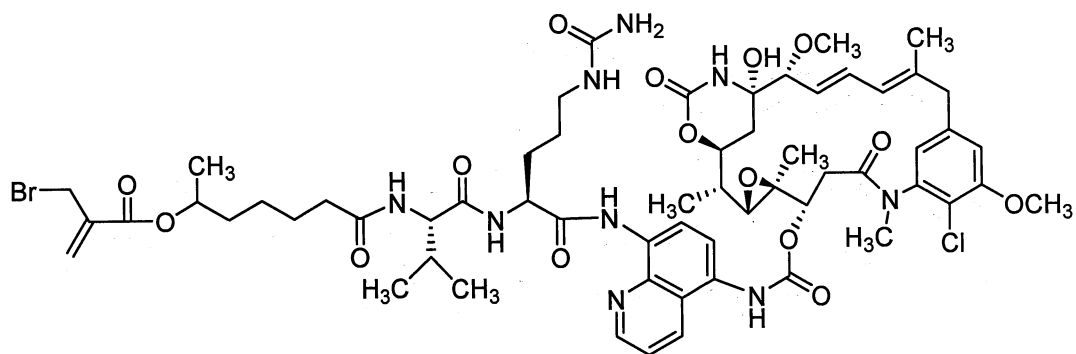
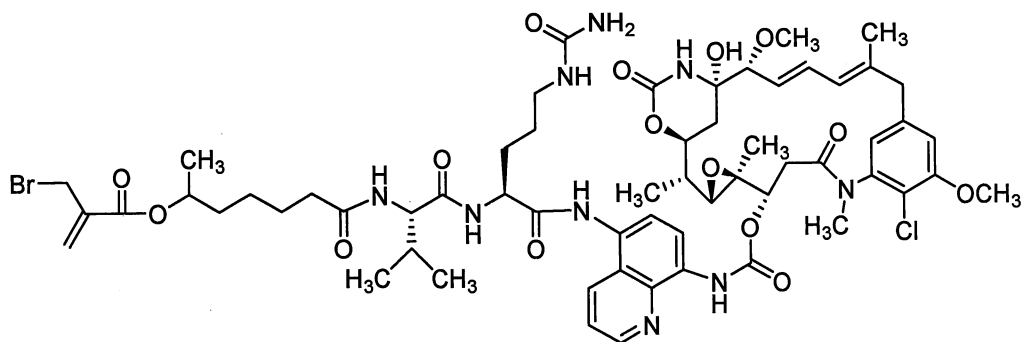
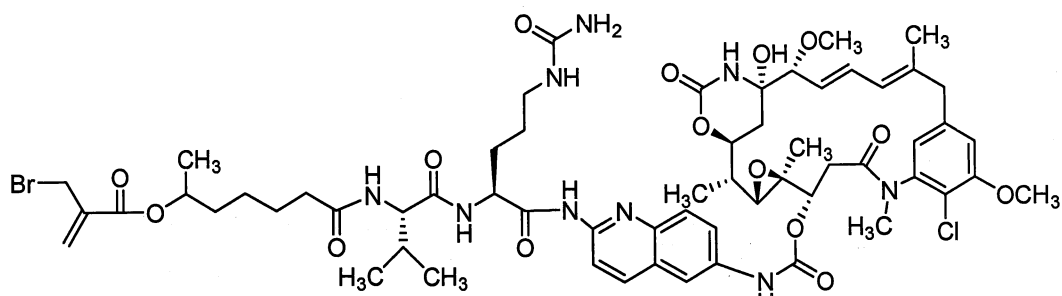


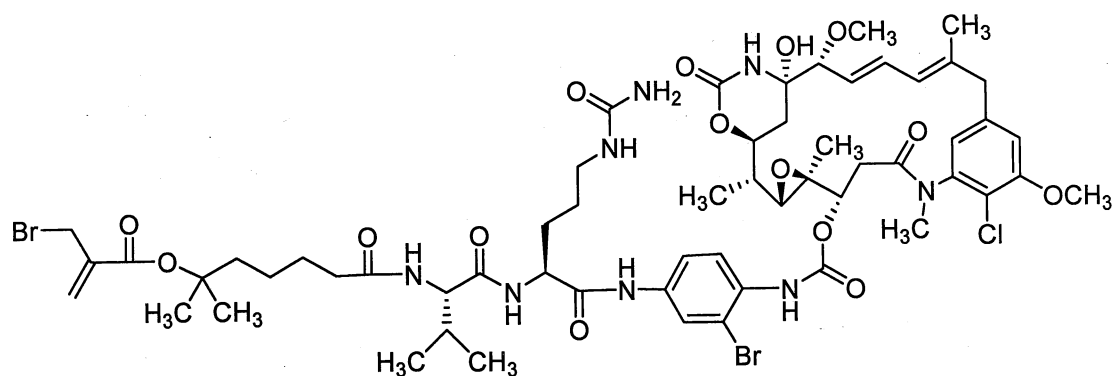
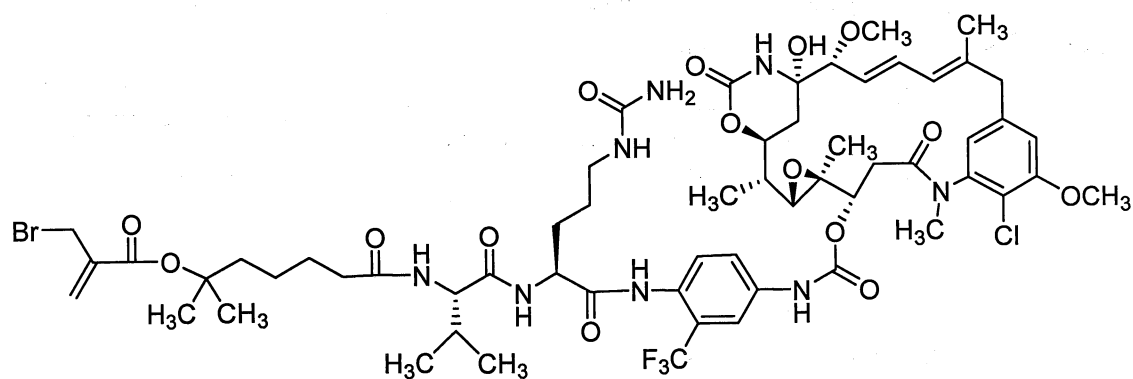
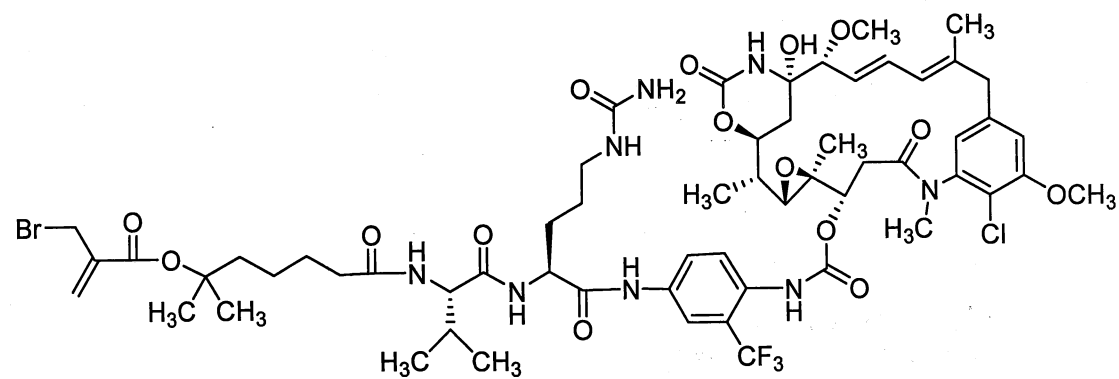
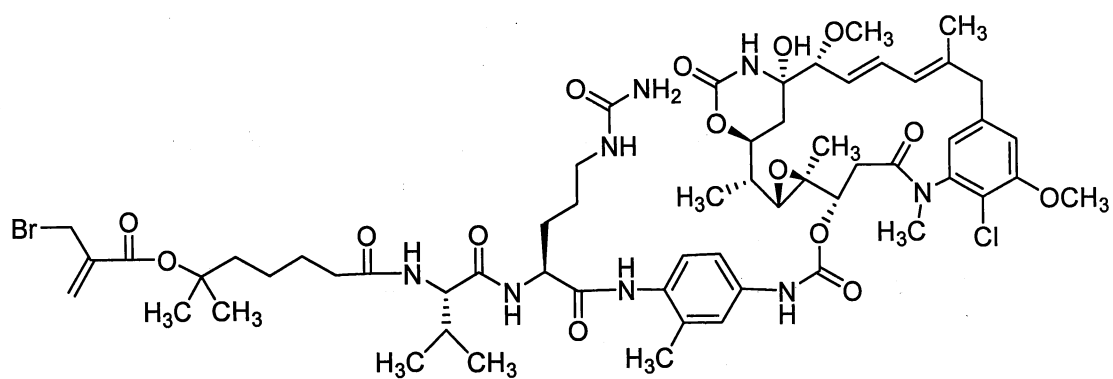


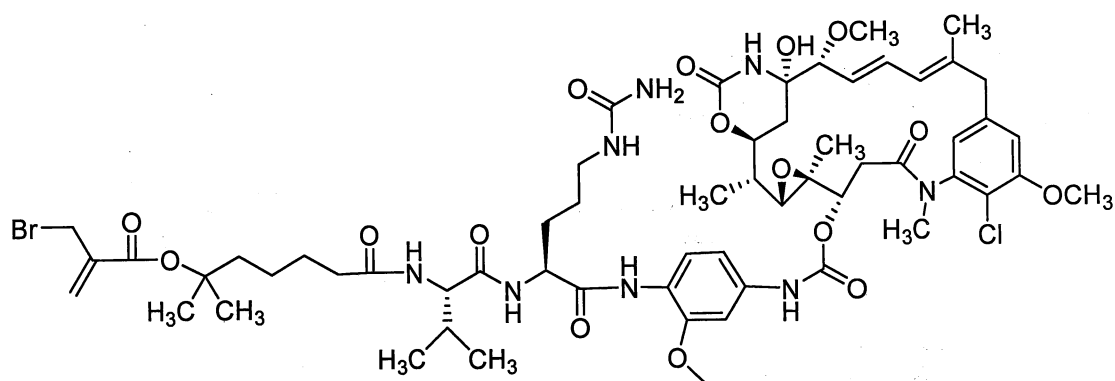
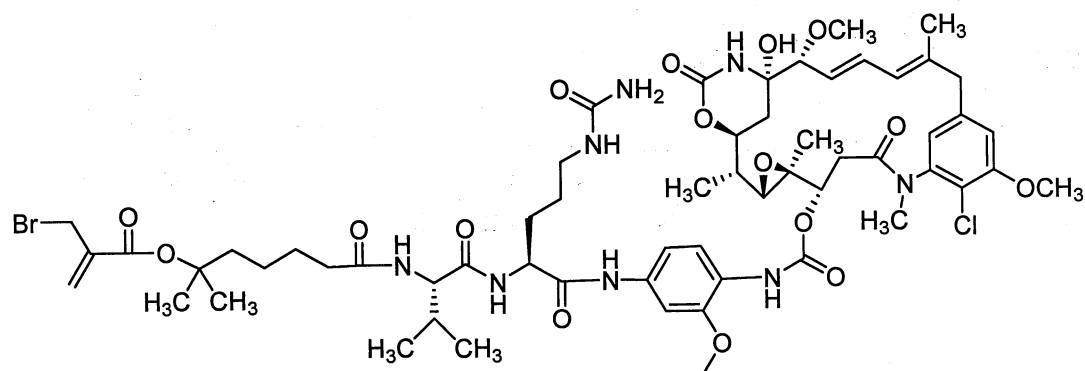
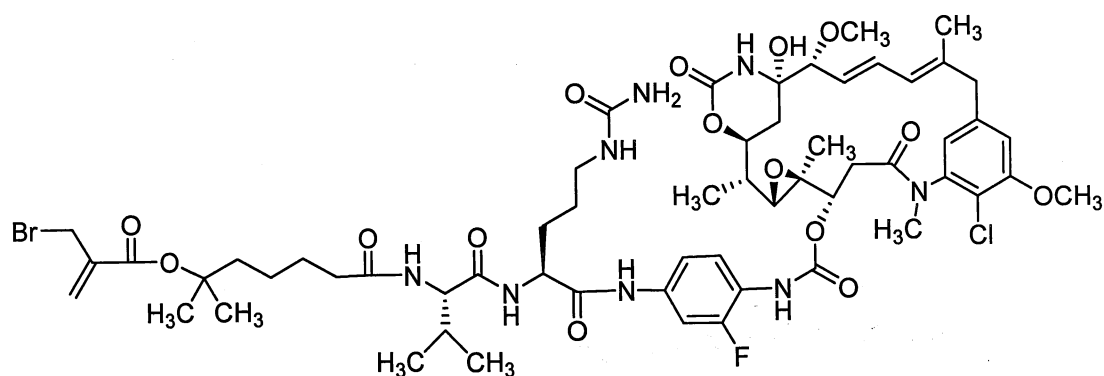
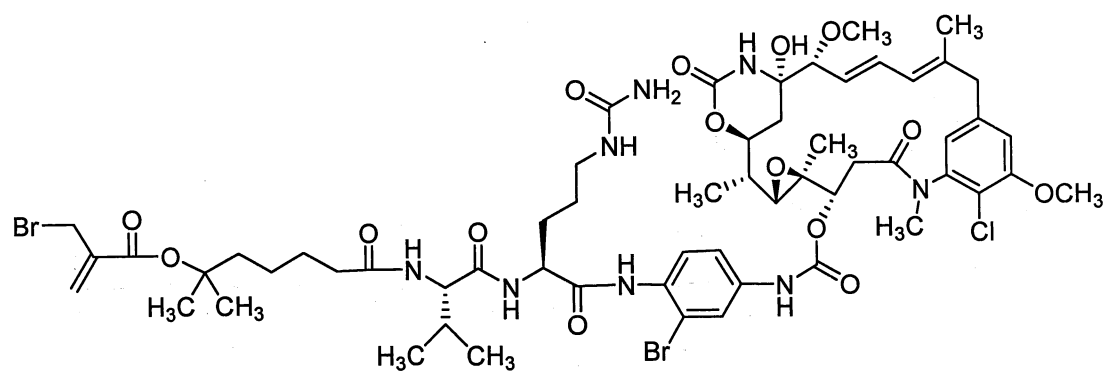


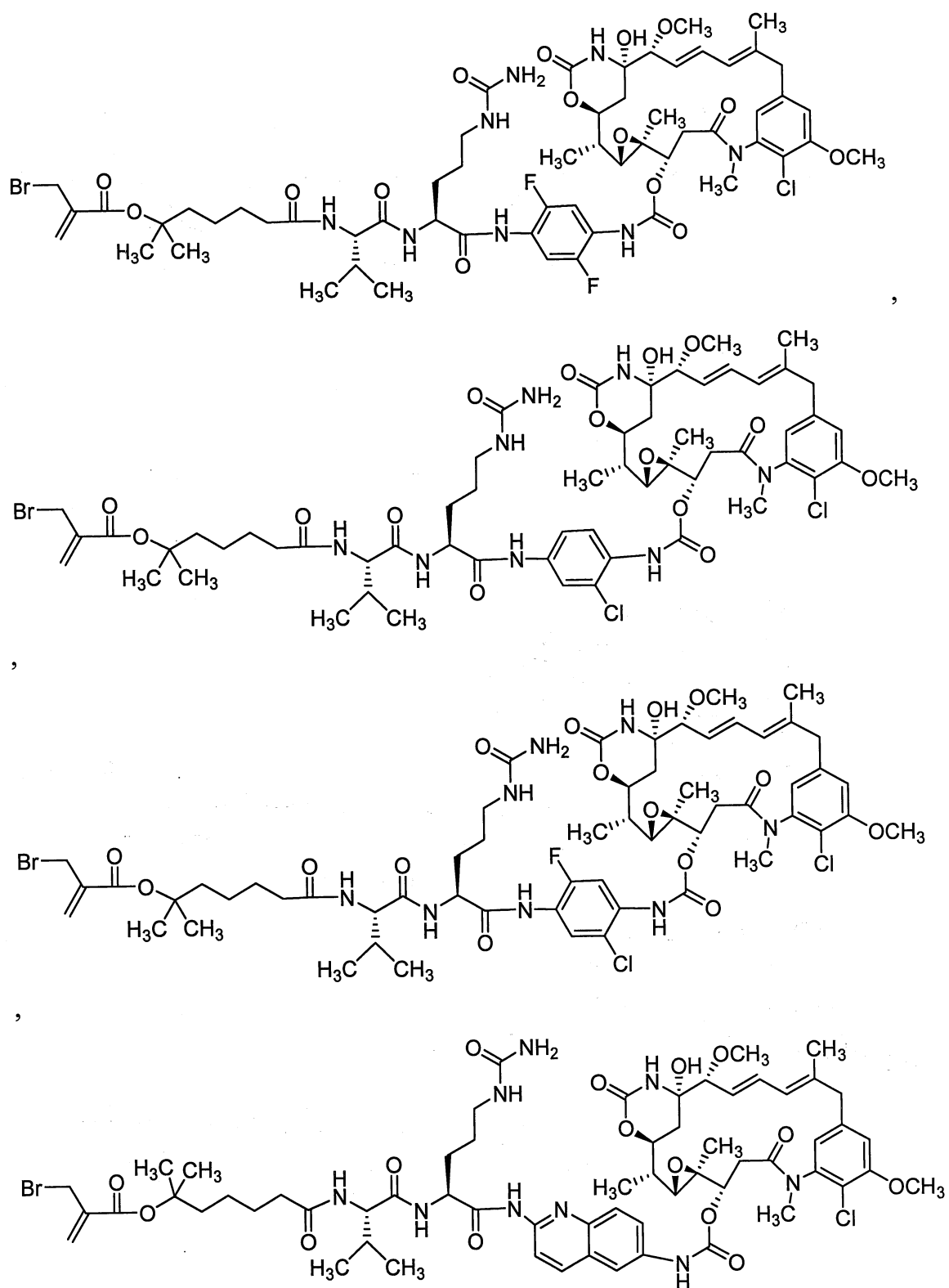


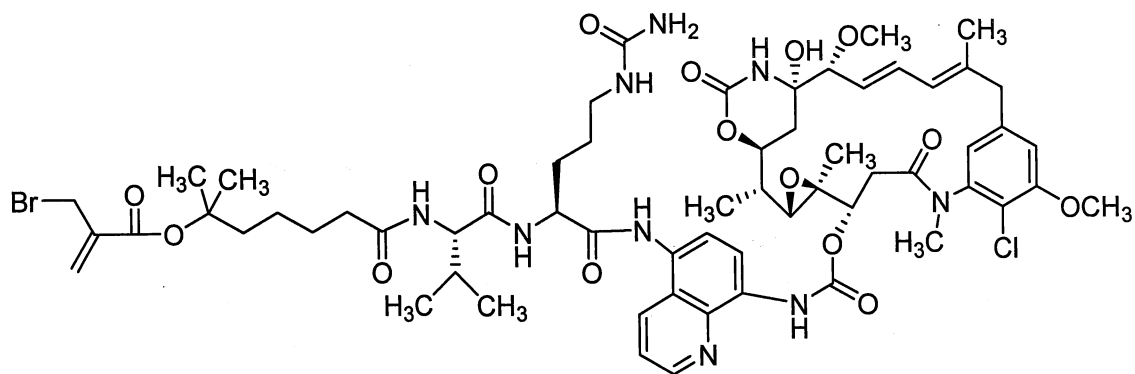




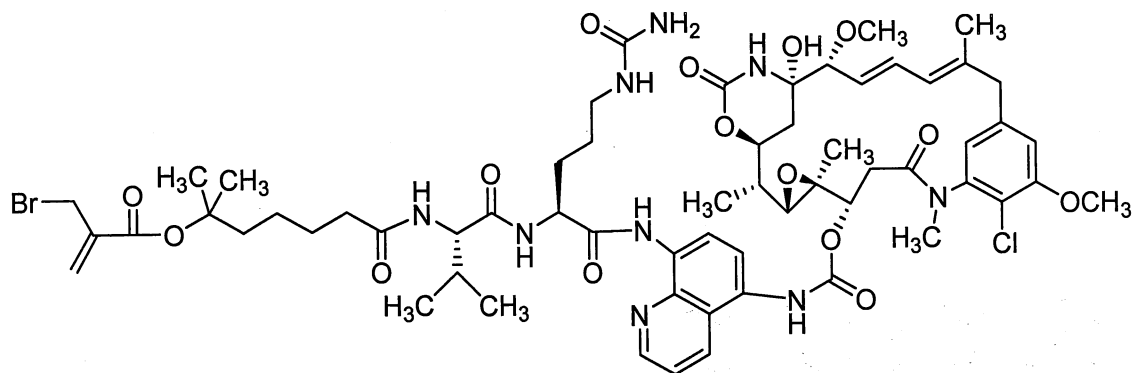




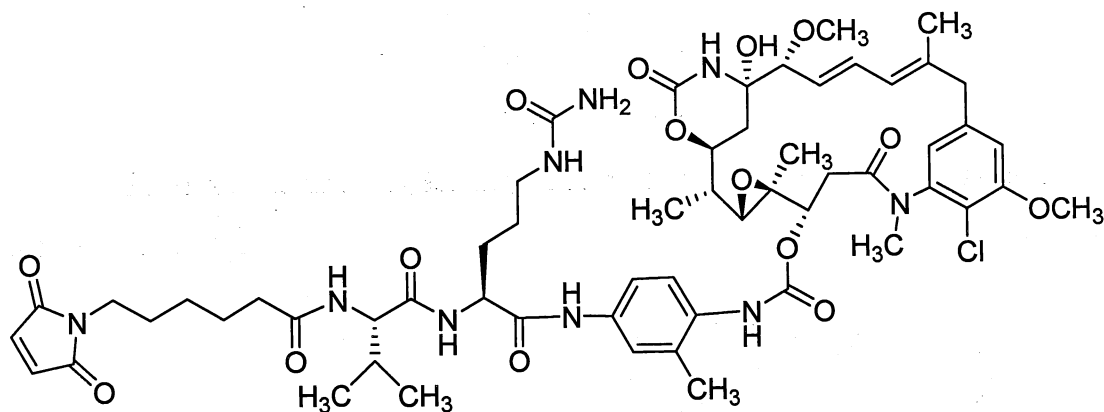
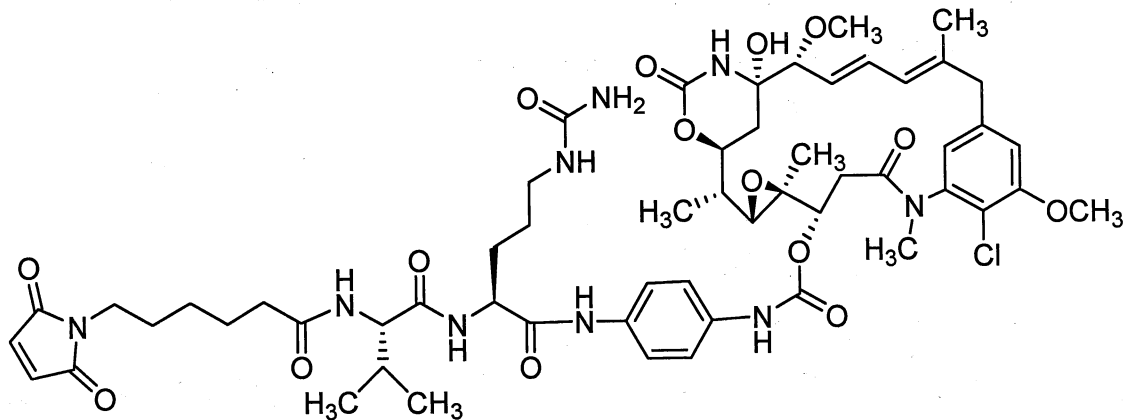


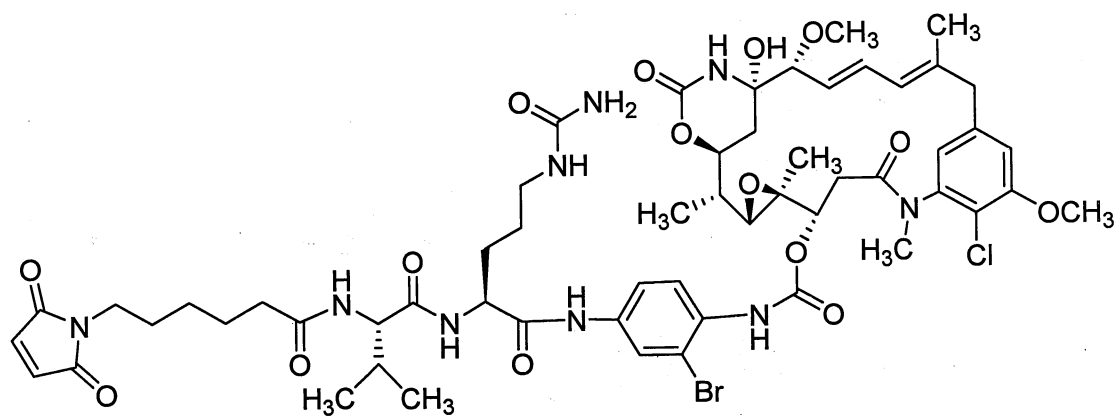
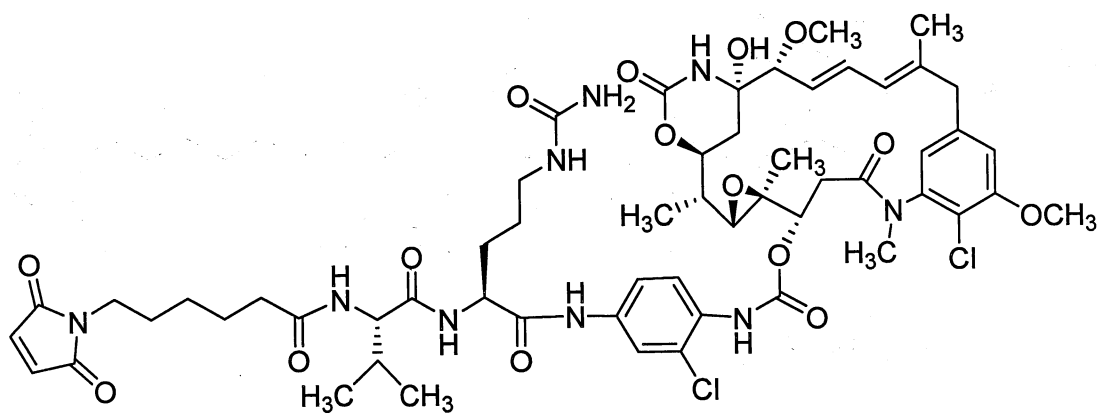
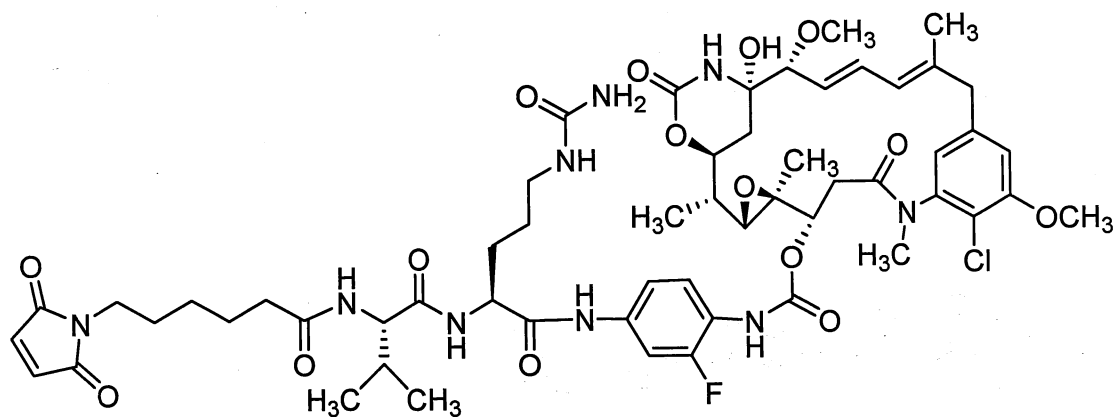
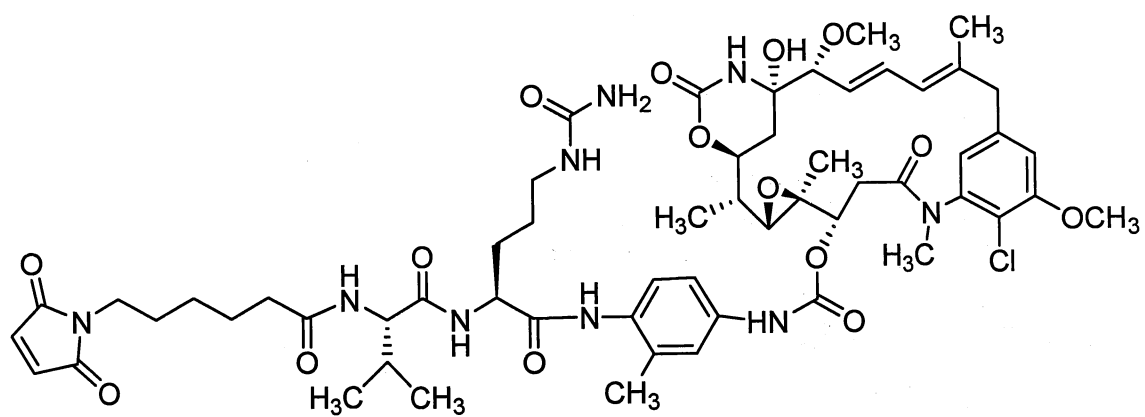


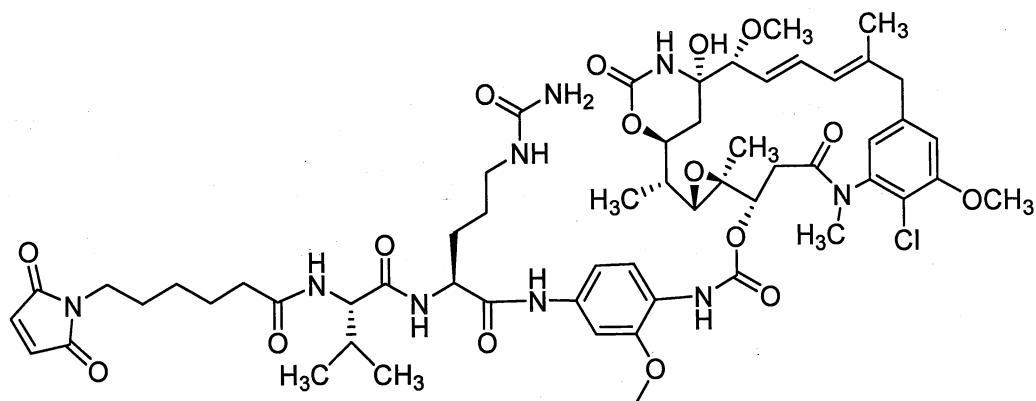
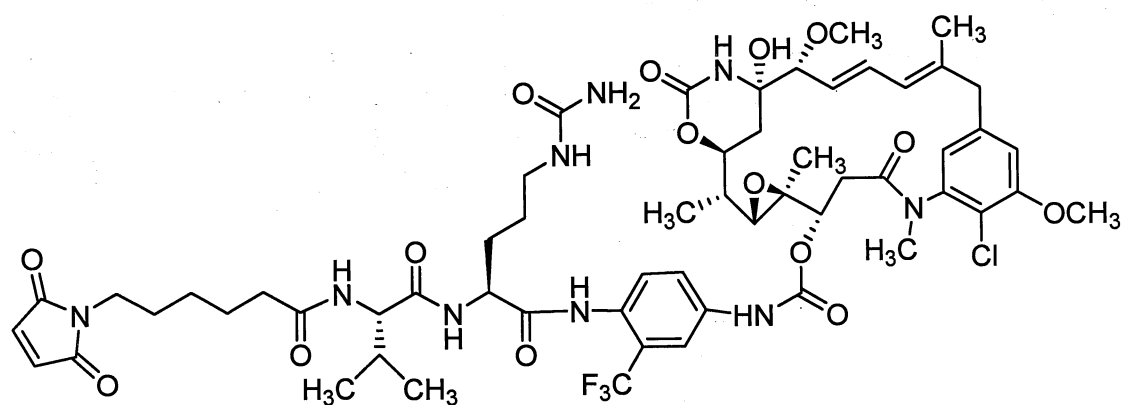
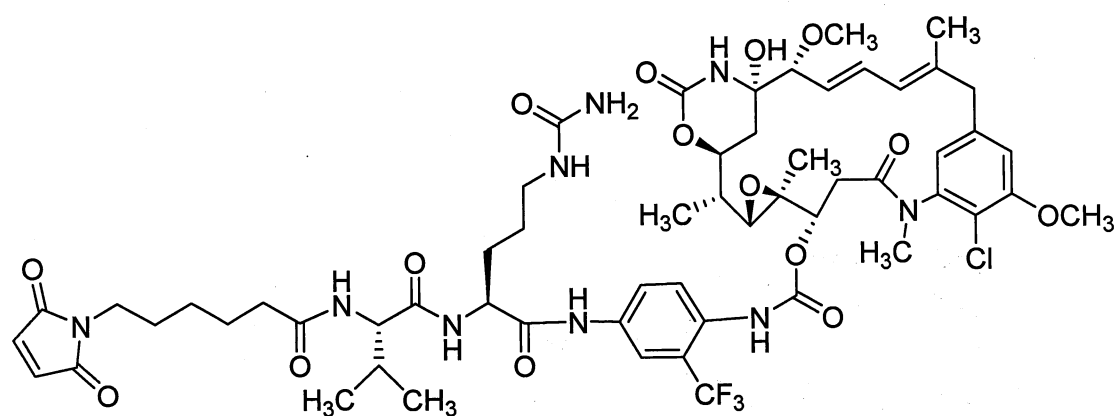
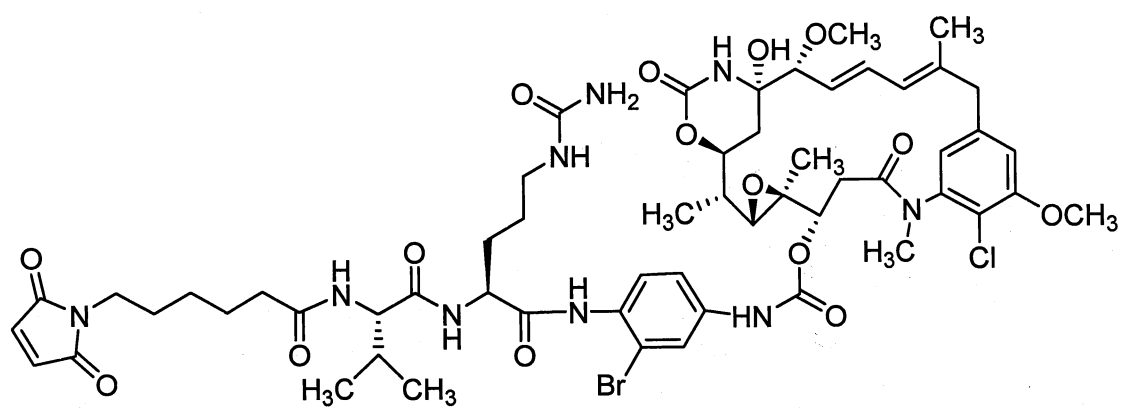
, hoặc

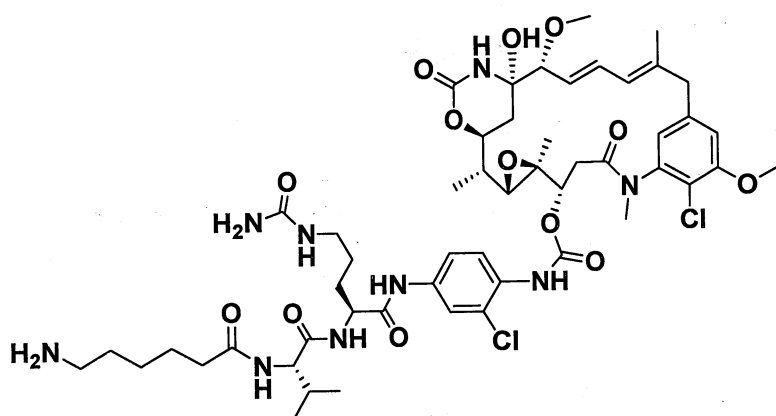
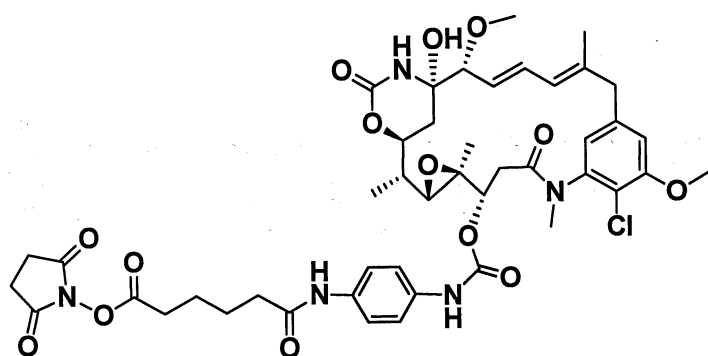
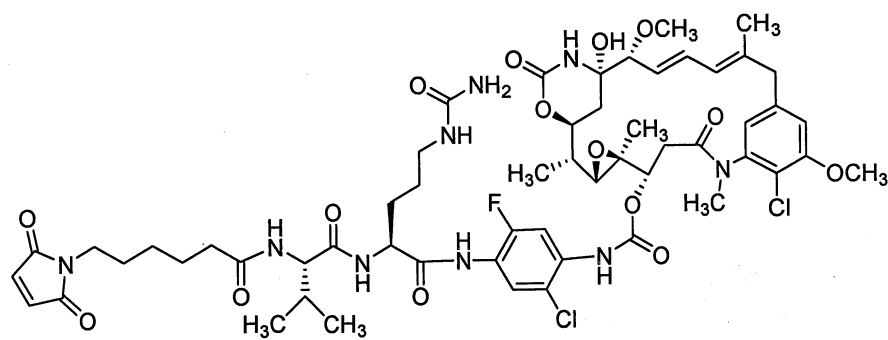
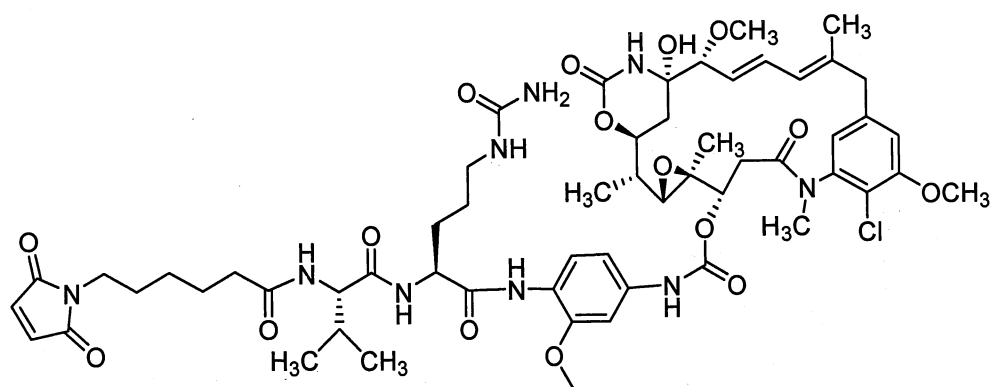


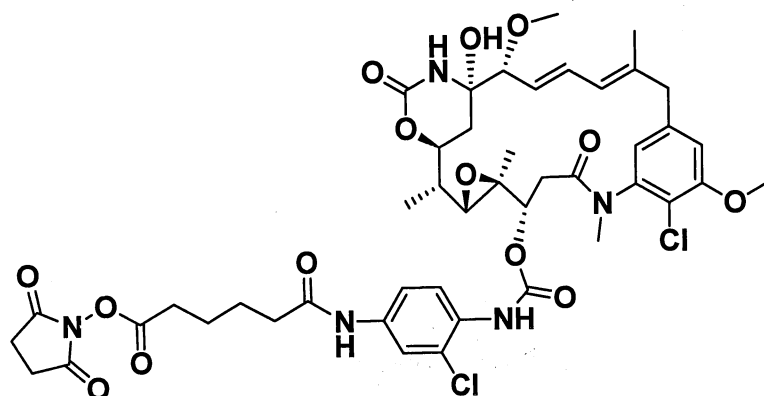
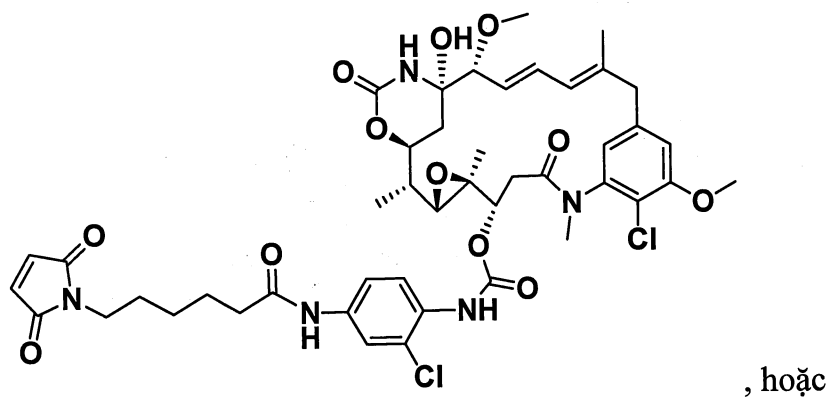
Theo một số phương án, hợp chất có công thức P1 là hợp chất có một trong số các cấu trúc sau đây:



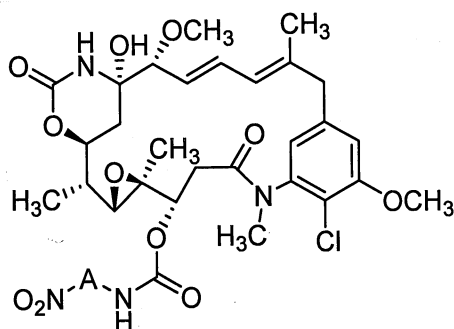








Hợp chất có công thức (II) có thể được tổng hợp bằng cách cho hợp chất có công thức PP5 tiếp xúc với chất khử thích hợp:



PP5,

trong đó A là arylen hoặc heteroarylen.

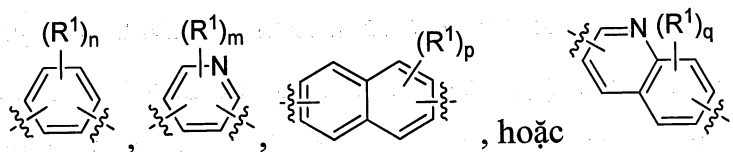
Theo một số phương án, chất khử thích hợp bao gồm kim loại, lá kim loại, bột kim loại, bụi kim loại, amalgam kim loại, hoặc mặt kim loại. Theo phương án nhất định, kim loại được chọn từ kẽm, sắt, nhôm, paladi, hoặc niken Raney.

Ví dụ, theo một số phương án, các điều kiện khử sau đây được sử dụng. Với lượng hợp chất PP5, ví dụ, theo một số phương pháp trong bản mô tả, khoảng hai mươi (20) đương lượng bụi kẽm và bốn mươi (40) đương lượng axit axetic được kết

hợp. Theo một số ví dụ, phản ứng khử được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng từ 1 đến 24 giờ. Theo một vài trong số các ví dụ này, axit axetic nêu trên được thế bằng axit trung bình thích hợp khác hoặc chất cho proton. Ví dụ về axit trung bình hoặc chất cho proton thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở axit formic, pTsOH, và NH_4Cl . Theo một vài trong số các ví dụ này, kim loại khử được thay thế bằng chất khử thích hợp được chọn từ sắt, nhôm, paladi, hoặc niken Raney. Theo một vài trong số các ví dụ này, dung môi thích hợp bao gồm các dung môi có 10-50% nước (theo thể tích) trong dung môi hữu cơ trộn lẫn được. Ví dụ về dung môi hữu cơ trộn lẫn được bao gồm, nhưng không giới hạn ở THF, Dioxan, và dietyl ete. Theo một số ví dụ, phản ứng khử đã nêu trong bản mô tả được thực hiện ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C . Theo một số ví dụ, phản ứng khử đã nêu trong bản mô tả được thực hiện ở thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 1 đến 40 giờ.

Axit thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit axetic.

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, alkaryl, arylalkyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl,

xyano, nitro, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl;

n là số nguyên từ 0 đến 4;

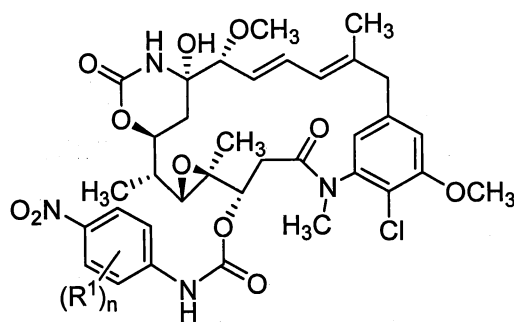
m là số nguyên từ 0 đến 3;

p là số nguyên từ 0 đến 6; và

q là số nguyên từ 0 đến 5.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức PP5 là hợp chất có công thức

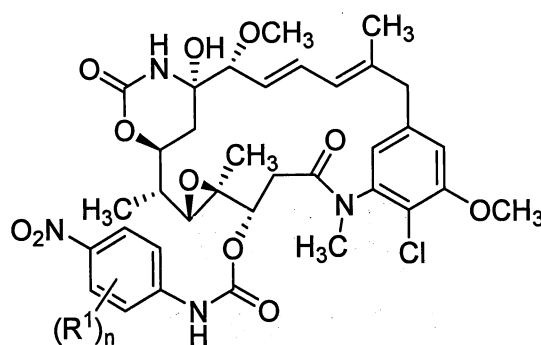
PP5A:



PP5A,

trong đó R^1 và n như được định nghĩa trong bản mô tả.

Theo một số phương án, hợp chất PP5 là hợp chất có công thức PP5A1:



(PP5A1)

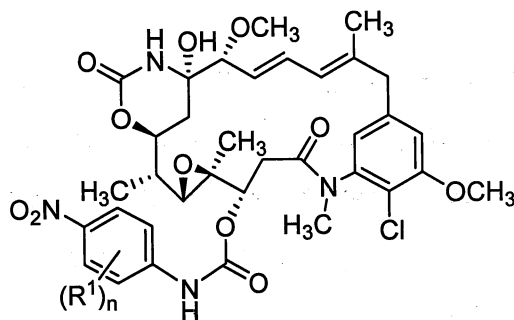
trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, và heteroxycloalkyl; và

n là số nguyên từ 0 đến 4.

Theo một số phương án, R^1 độc lập là alkyl, alkoxy, heteroalkyl, halo, haloalkyl, hoặc haloalkoxy. Theo một số phương án, R^1 độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, hoặc halo. Theo một số phương án, R^1 độc lập là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkoxy. Theo một số phương án, R^1 là halo. Theo một số phương án, R^1 độc lập là alkoxy. Theo một số phương án, R^1 độc lập là metoxy, etoxy, hoặc propoxy. Theo một số phương án, R^1 là metyl. Theo một số phương án, R^1 là metoxy. Theo một số phương án, R^1 là triflometyl. Theo một số phương án, R^1 là flo. Theo một số phương án, R^1 là clo. Theo một số phương án, R^1 là brom. Theo một số phương án, n , m , p , hoặc q là 0, 1 hoặc 2. Theo một số phương án, n , m , p , hoặc q là 0 hoặc 1. Theo một số phương án, n , m , p , hoặc q là 0.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức PP5 là hợp chất có công thức PP5A:



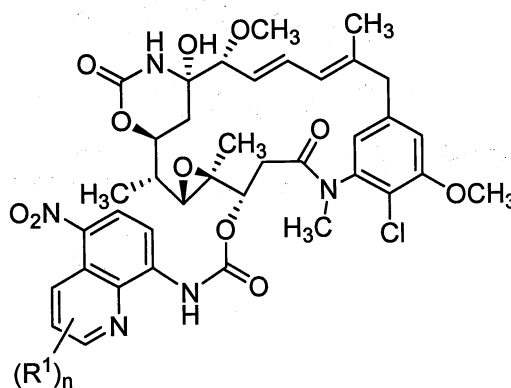
PP5A,

trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo hoặc triflometyl; và
 n là 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức PP5 là hợp chất có công thức

PP5A2:



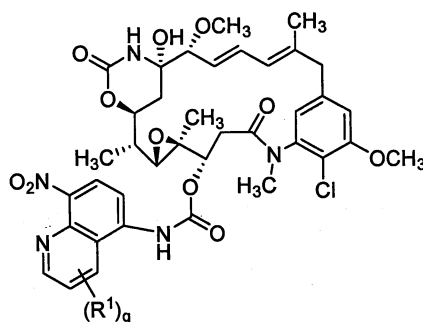
PP5A2,

trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo hoặc triflometyl; và
 q là số nguyên từ 0 đến 5.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức PP5 là hợp chất có công thức

PP5A3:

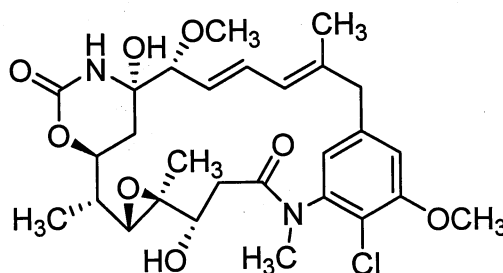


PP5A3,

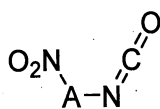
trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo hoặc triflometyl; và q là số nguyên từ 0 đến 5. Theo một số phương án, R^1 là 1-metyletyl-thiol, phenyl, 2-flophenyl, pyridinyl, 4-pyridinyl, pyrrolidinyl, hoặc 1-pyrrolidinyl. Theo một số phương án, R^1 là triflometyl. Theo một số phương án, R^1 là metoxy. Theo một số phương án, R^1 là flo. Theo một số phương án, R^1 là hydro.

Hợp chất có công thức PP5 có thể được tổng hợp bằng cách cho hợp chất có công thức P2 tiếp xúc với hợp chất có công thức PP6 ở điều kiện axit Lewis:



P2,

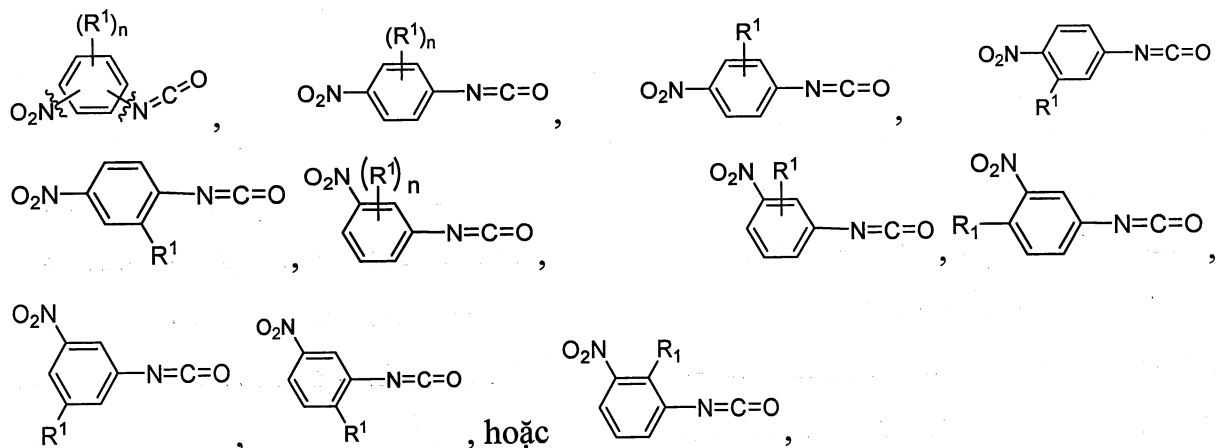


PP6.

Hợp chất thích hợp có công thức PP6 bao gồm, nhưng không giới hạn ở,

4-isoxyanato-2-metyl-1-nitro-benzen,	1-isoxyanato-2-metyl-4-nitro-benzen,
2-bromo-4-isoxyanato-1-nitro-benzen,	2-clo-1-isoxyanato-4-nitro-benzen,
3-clo-1-isoxyanato-4-nitro-benzen,	2-flo-1-isoxyanato-4-nitro-benzen,
2-bromo-1-isoxyanato-4-nitro-benzen,	4-isoxyanato-2-metoxi-1-nitro-benzen,
1-isoxyanato-2-metoxi-4-nitro-benzen,	4-isoxyanato-1-nitro-2-triflometyl-benzen,
hoặc 1-isoxyanato-4-nitro-2-triflometyl-benzen.	

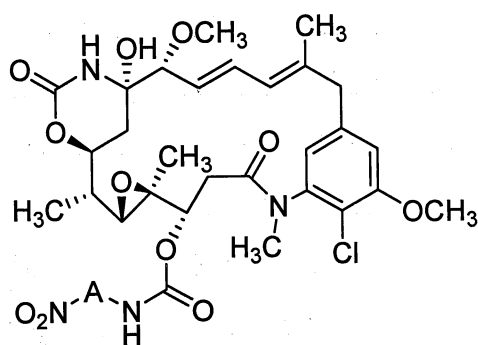
Hợp chất thích hợp có công thức PP6 bao gồm hợp chất có một trong số các công thức dưới đây:



trong đó R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo, C_{1-6} haloalkyl, hoặc C_{1-6} haloalkoxy, trong đó n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4. Theo phương án nhất định trong số các phương án này, R^1 là metoxy hoặc metyl. Theo một số phương án cụ thể, R^1 là metoxy, metyl, flo, clo, brom hoặc triflometyl. Theo phương án nhất định, n là 1 hoặc 2. Theo một số phương án này, n là 1. Theo một số phương án, R^1 là flo, clo, brom, hoặc iodo. Theo một số phương án, R^1 là metyl. Theo một số phương án, R^1 là metoxy. Theo một số phương án, R^1 là triflometyl. Theo một số phương án, R^1 là flo. Theo một số phương án, R^1 là clo. Theo một số phương án, R^1 là brom.

Theo một số phương án, R^1 là 1-metyletyl-thiol, phenyl, 2-flophenyl, pyridinyl, 4-pyridinyl, pyrrolidinyl, hoặc 1-pyrrolidinyl. Theo một số phương án, R^1 là triflometyl. Theo một số phương án, R^1 là metoxy. Theo một số phương án, R^1 là flo. Theo một số phương án, R^1 là hydro.

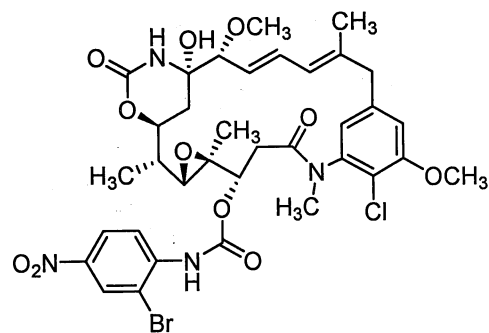
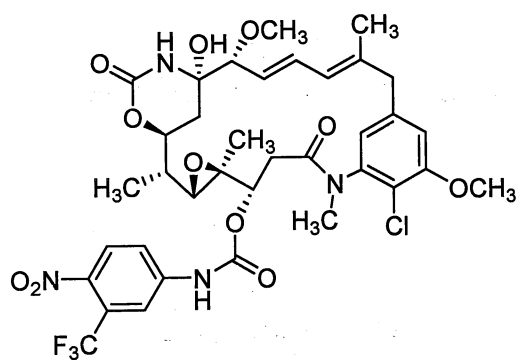
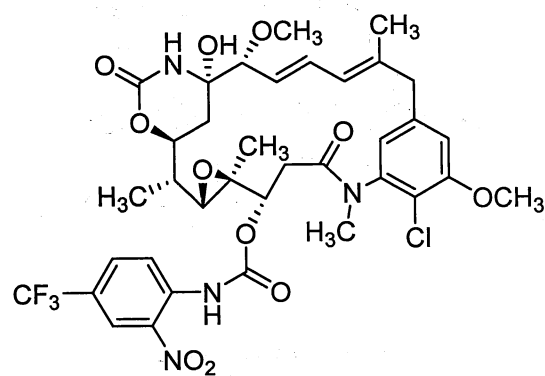
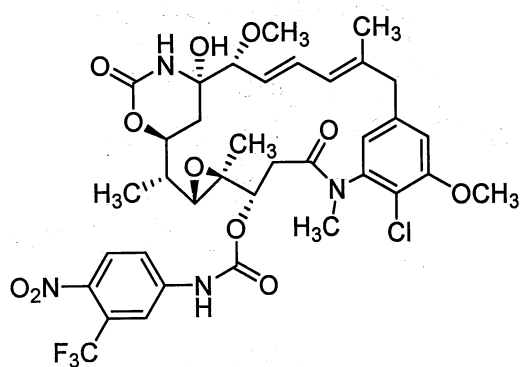
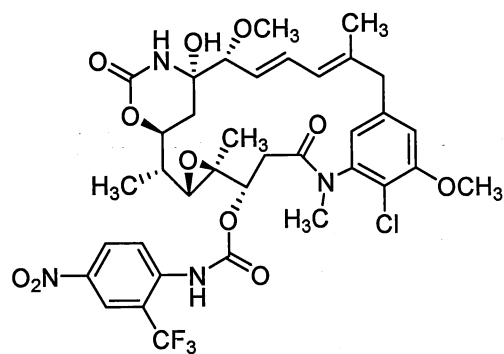
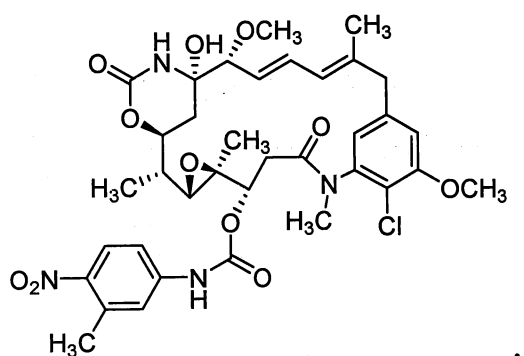
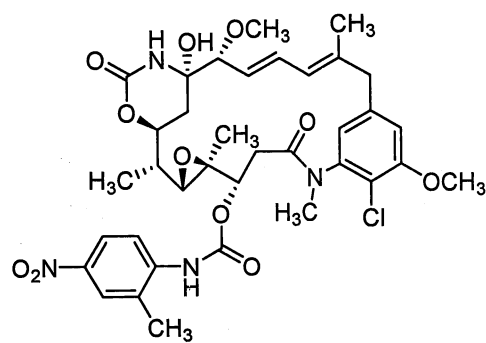
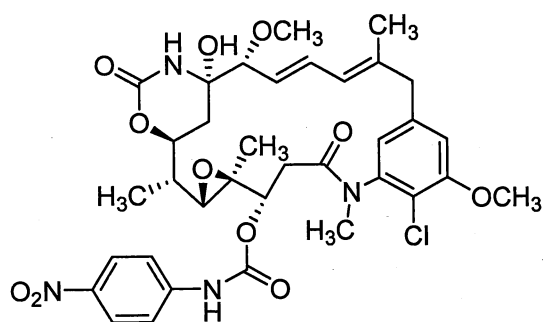
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức PP5:

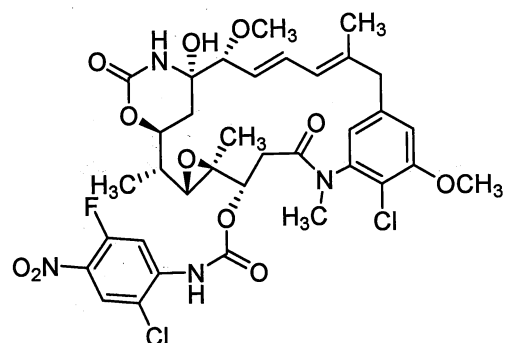
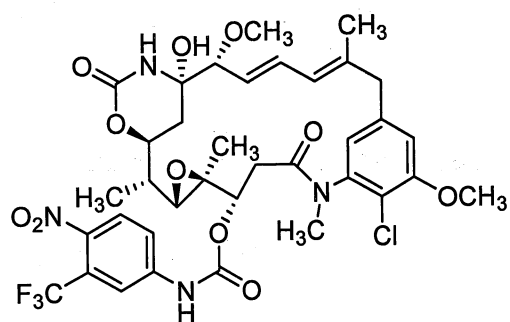
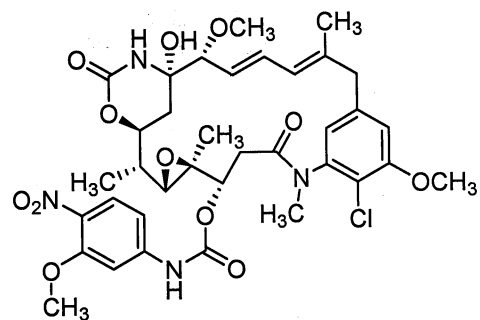
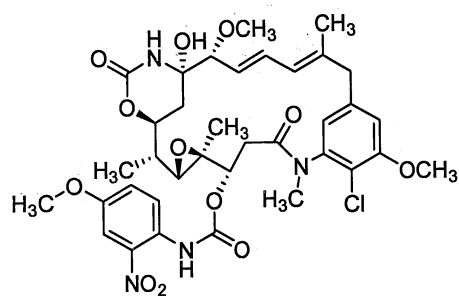
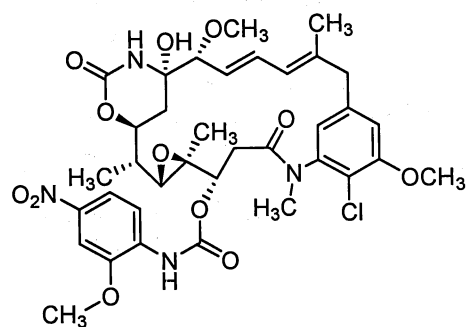
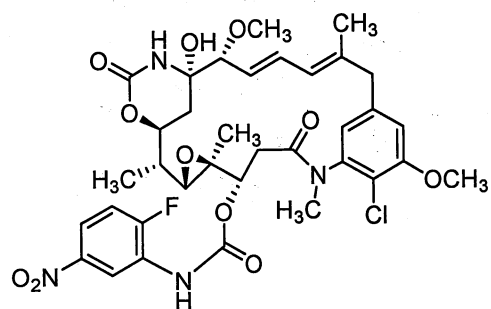
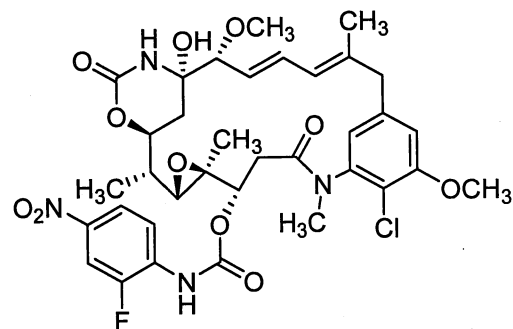
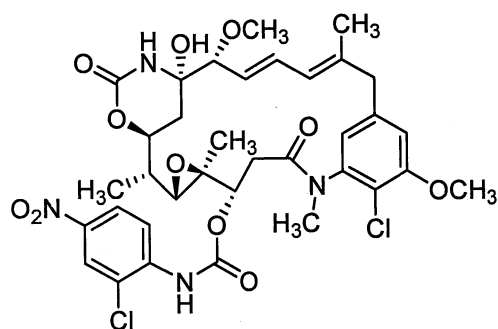
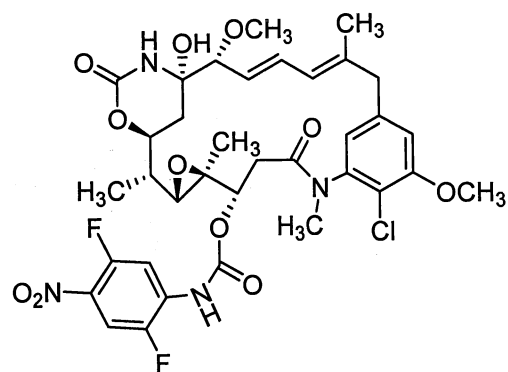
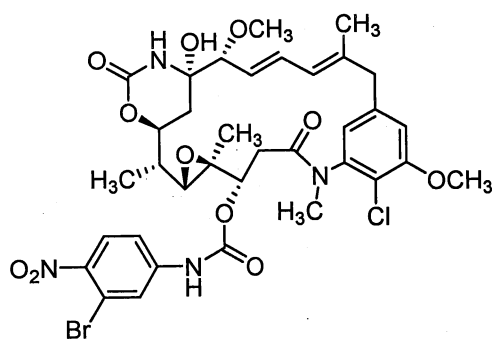


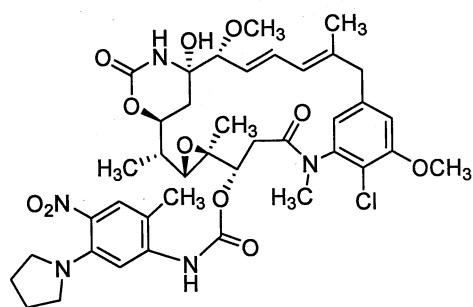
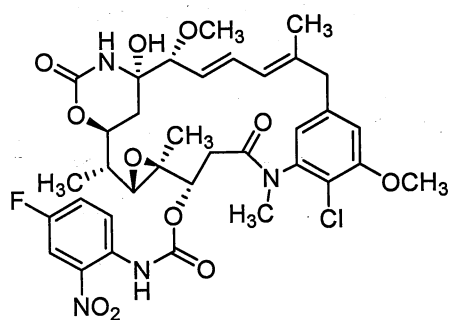
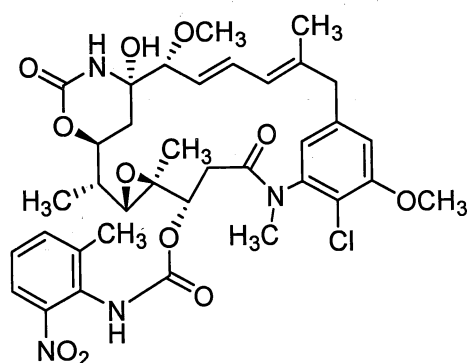
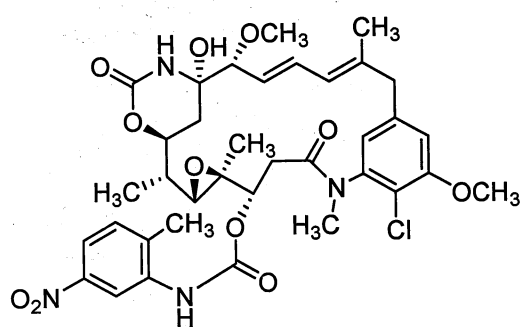
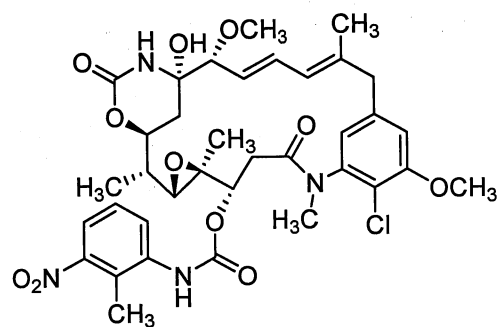
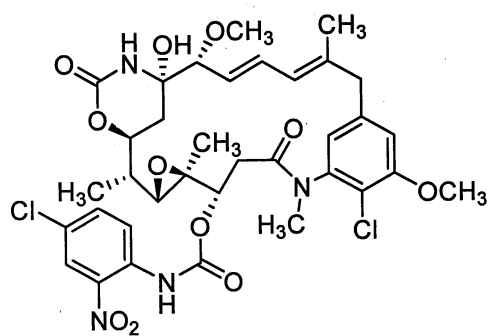
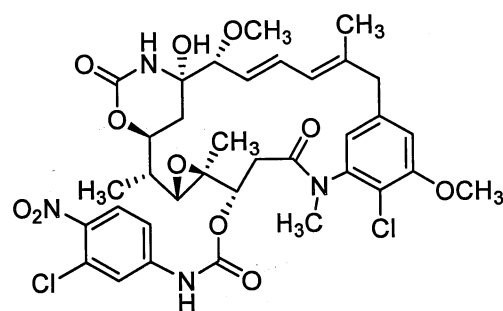
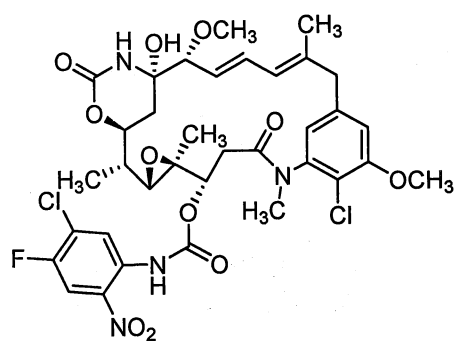
PP5,

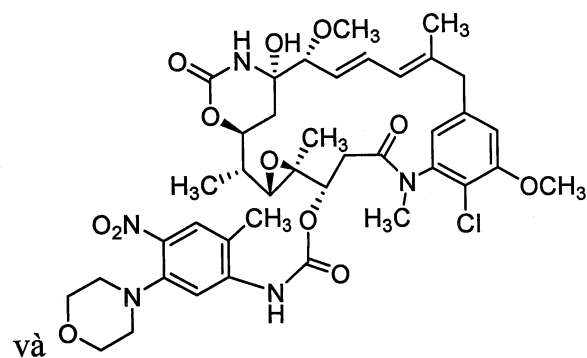
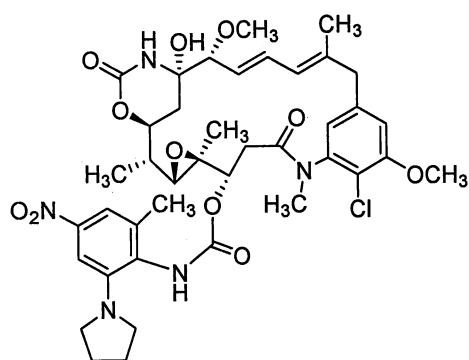
trong đó A là arylen hoặc heteroarylen.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức PP5 là hợp chất được chọn từ

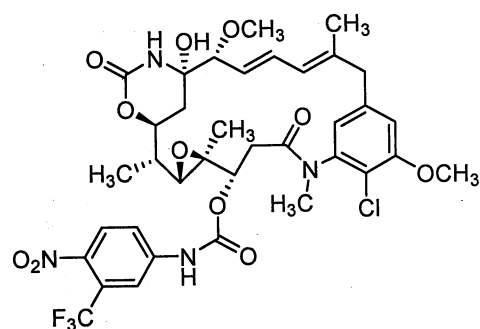
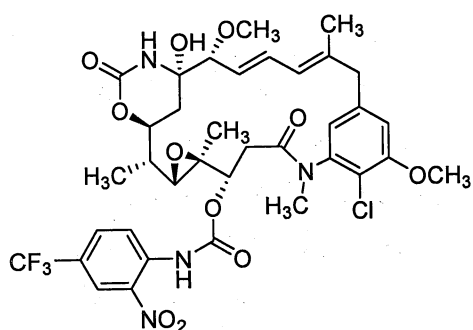
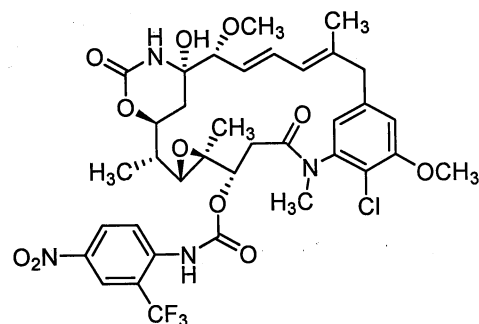
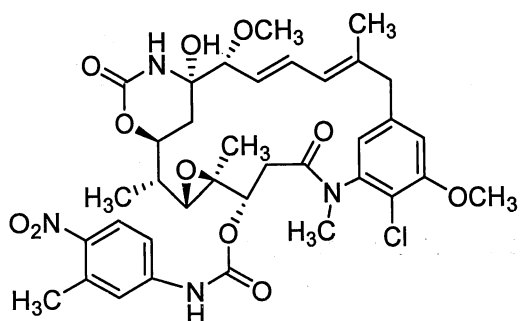
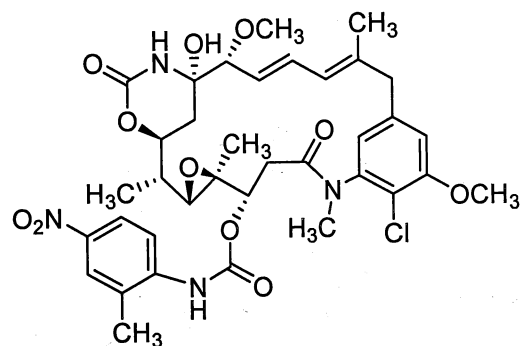
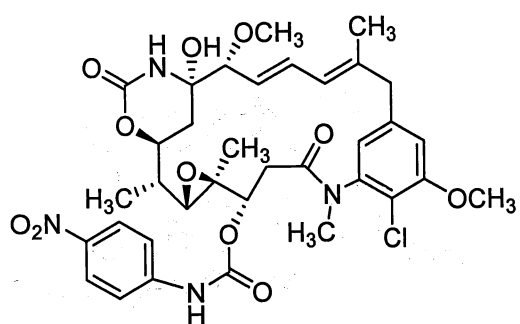


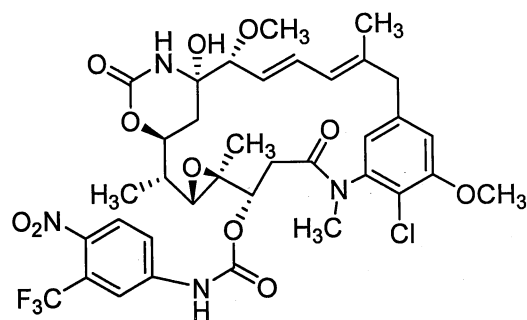
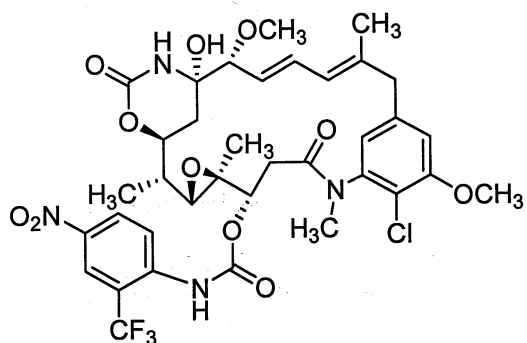
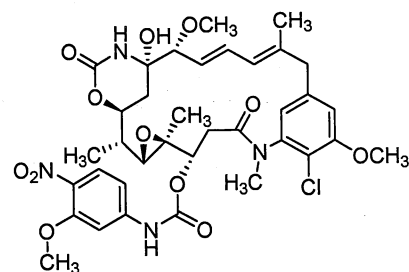
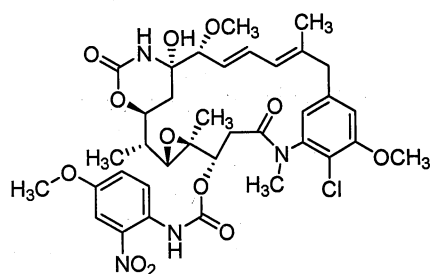
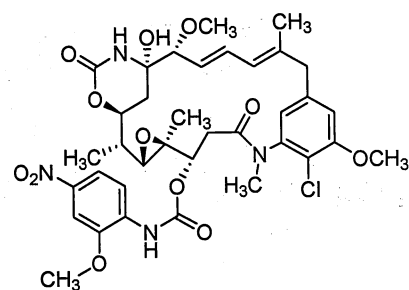
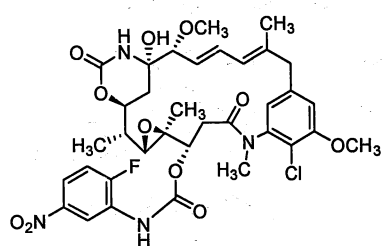
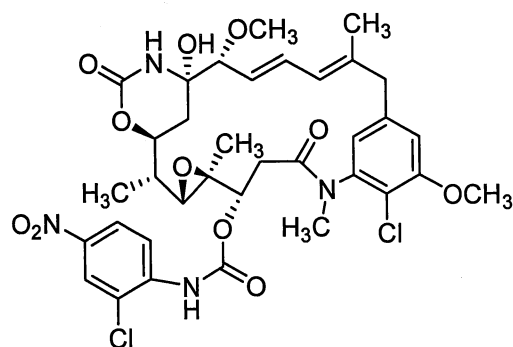
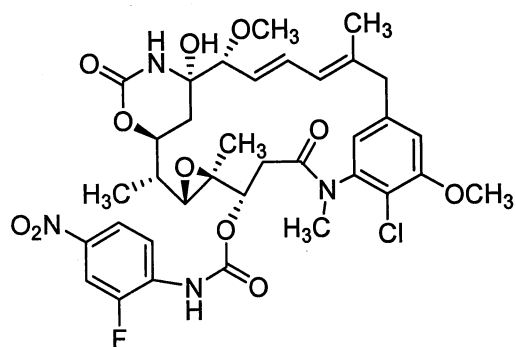
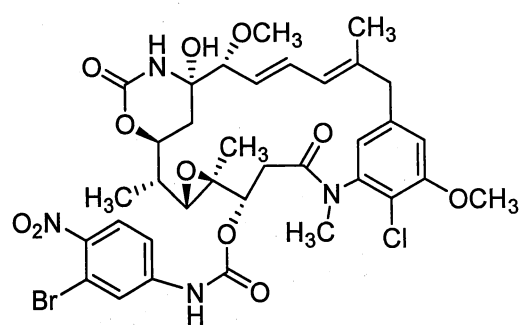
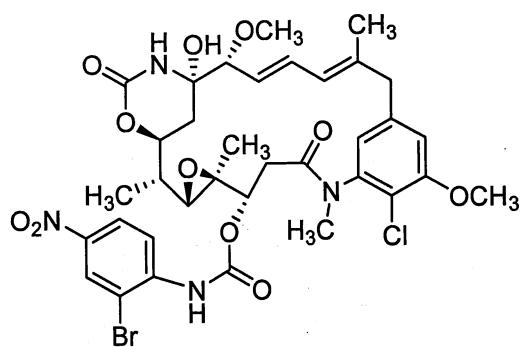


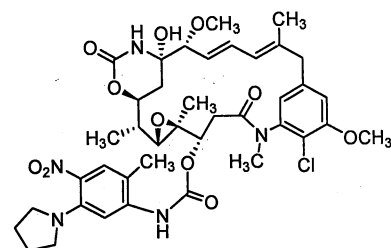
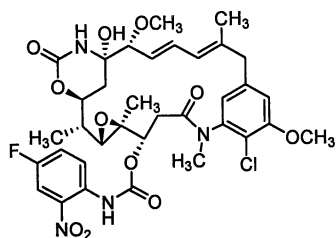
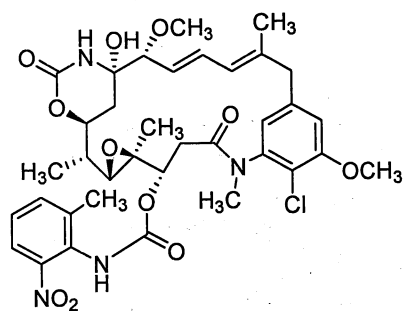
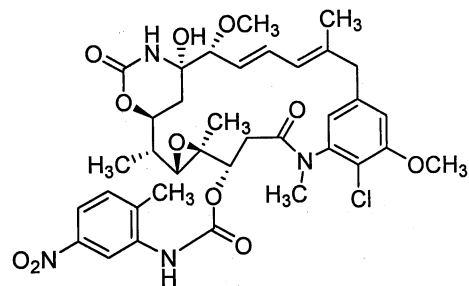
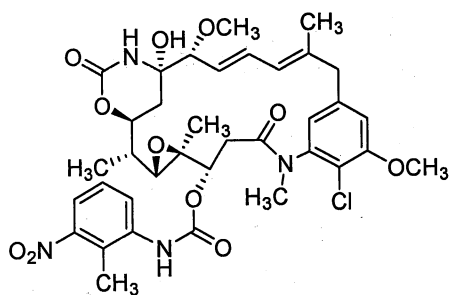
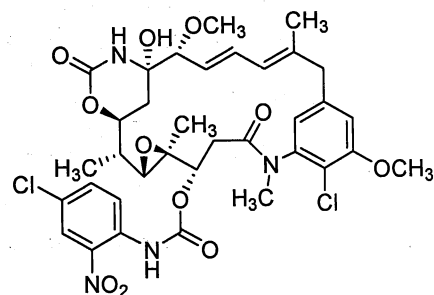
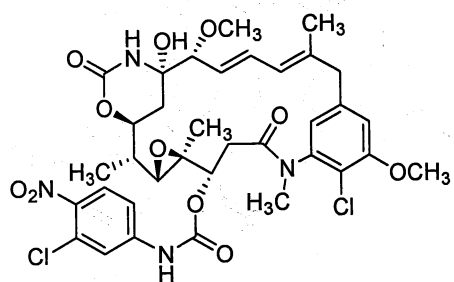
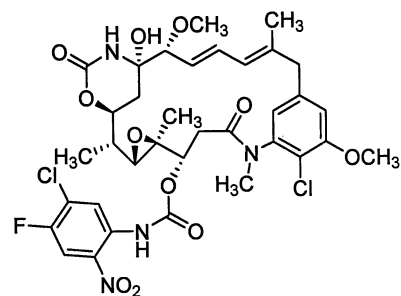
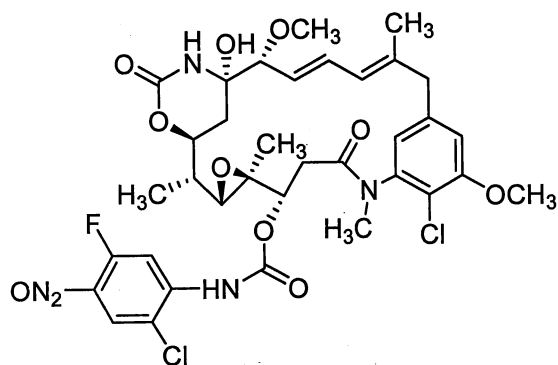
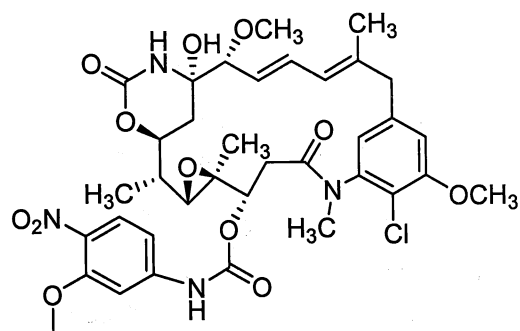
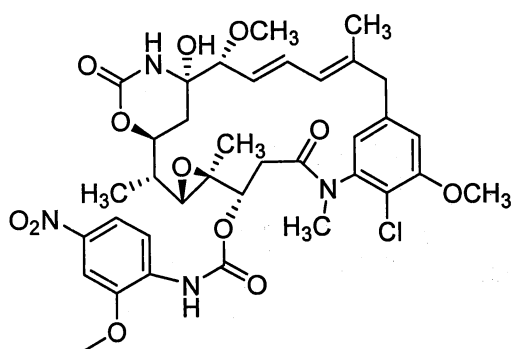


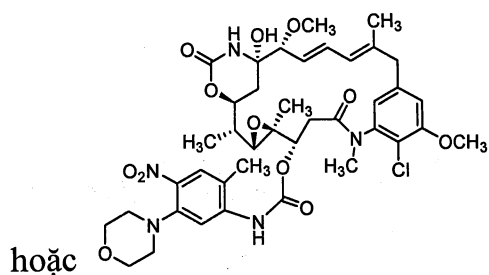


Theo một số phương án, hợp chất có công thức PP5 là hợp chất được chọn từ

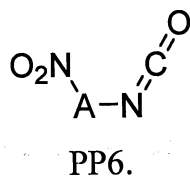
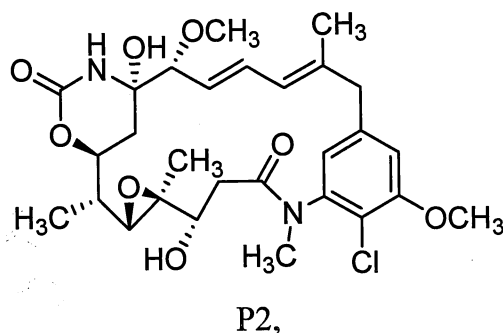








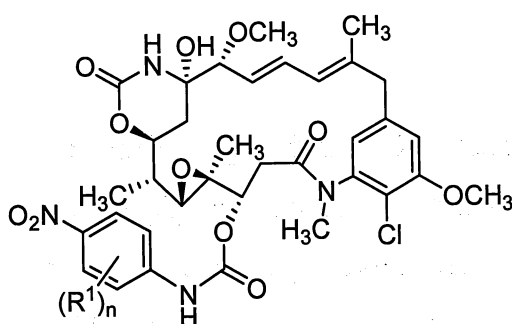
Theo một số ví dụ, được nêu trong bản mô tả là phương pháp điều chế hợp chất có công thức PP5. Theo một số ví dụ, các phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất có công thức P2 tiếp xúc với hợp chất có công thức PP6 ở điều kiện axit Lewis:



Theo một vài trong số các phương pháp theo sáng chế, bước cho hợp chất có công thức P2 tiếp xúc với hợp chất có công thức PP6 là với axit Lewis và dung môi không proton trong bước tiếp xúc này. Theo một số ví dụ, axit Lewis được chọn từ AlBr_3 , AlCl_3 , BCl_3 , bo trichlorua metyl sulfua, BF_3 , bo triflorua metyl etherat, bo triflorua metyl sulfua, bo triflorua tetrahydrofuran, dixyclohexylbo triflometansulfonat, sắt (III) bromua, sắt (III) clorua, thiếc (IV) clorua, titan (IV) clorua, titan (IV) isopropoxit, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, CuCl_2 , CuBr_2 , kẽm clorua, alkyl nhôm halogenua ($\text{R}_n\text{AlX}_{3-n}$, trong đó R là hydrocarbyl), $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, MgBr_2 , NiCl_2 , $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, $\text{Ni}(\text{OTf})_2$, hoặc $\text{Mg}(\text{OTf})_2$. Theo một số ví dụ, axit Lewis là kẽm clorua. Theo một số ví dụ, dung môi không proton được chọn từ perflohexan ($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_4\text{CF}_3$), a,a,a-triflotoluen, pentan, hexan, xyclohexan, metylxyclohexan, dioxan, cacbon tetrachlorua, freon-11 (CFCl_3), benzen, toluen, trietyl amin, cacbon disulfua, diisopropyl ete, dietyl ete, t-butyl metyl ete, cloroform, etyl axetat, 1,2-dimetoxyetan (glyme), 2-metoxyetyl ete (diglyme), tetrahydrofuran,

diclometan (metylene clorua), pyridin, 2-butanon (MEK), axeton, hexametylphosphoramit, N-metylpyrolidinon, nitrometan, dimetylformamit, axetonitril, sulfolan, dimetyl sulfoxit, hoặc propylen cacbonat. Theo một số ví dụ, dung môi không proton là diclometan. Theo một số phương pháp theo sáng chế, bước tiếp xúc của hợp chất có công thức P2 với hợp chất có công thức PP6 bao gồm việc cho kẽm clorua và diclometan tiếp xúc với hợp chất có công thức P2 và hợp chất có công thức PP6.

Theo một vài trong số các phương pháp này, hợp chất có công thức PP5 có công thức PP5A:

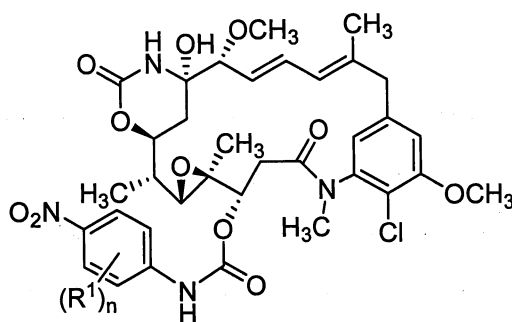


PP5A,

trong đó R^1 và n như được định nghĩa trong bản mô tả.

Theo một vài trong số các phương pháp này, R^1 độc lập là alkyl, alkoxy, heteroalkyl, halo, haloalkyl, hoặc haloalkoxy. Theo một số phương án, R^1 độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, hoặc halo. Theo một số phương án, R^1 độc lập là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkoxy. Theo một số phương án, R^1 là halo. Theo một số phương án, R^1 độc lập là alkoxy. Theo một số phương án, R^1 độc lập là metoxy, etoxy, hoặc propoxy. Theo một số phương án, R^1 là metyl. Theo một số phương án, R^1 là metoxy. Theo một số phương án, R^1 là triflometyl. Theo một số phương án, R^1 là flo. Theo một số phương án, R^1 là clo. Theo một số phương án, R^1 là brom. Theo một số phương án, n , m , p , hoặc q là 0, 1 hoặc 2. Theo một số phương án, n , m , p , hoặc q là 0 hoặc 1. Theo một số phương án, n , m , p , hoặc q là 0.

Theo một vài trong số các phương pháp này, hợp chất có công thức PP5 có công thức PP5A:



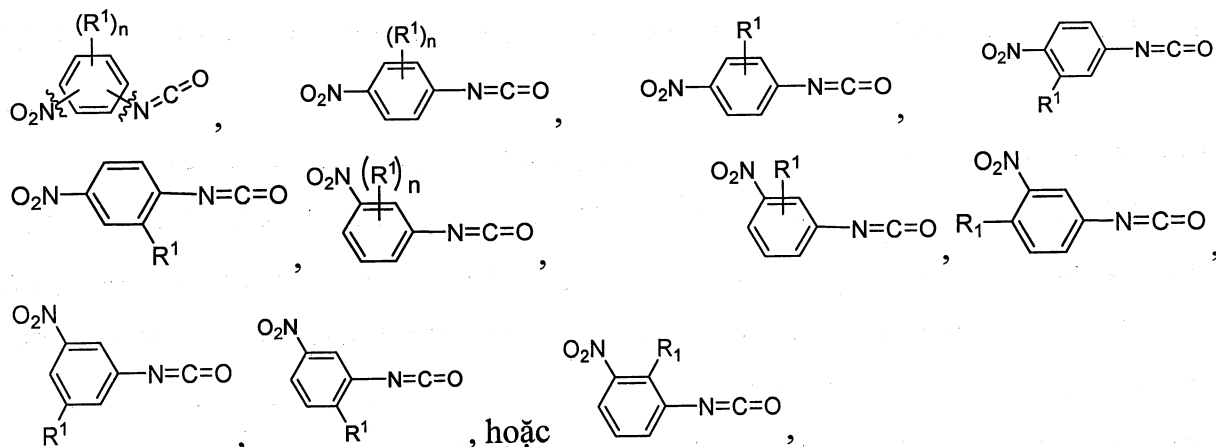
PP5A,

trong đó:

R^1 độc lập là alkyl, alkoxy, heteroalkyl, halo, haloalkyl, hoặc haloalkoxy; và n là 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả bao gồm hợp chất PP6 được chọn từ 4-isoxyanato-2-metyl-1-nitro-benzen, 1-isoxyanato-2-metyl-4-nitro-benzen, 2-bromo-4-isoxyanato-1-nitro-benzen, 2-clo-1-isoxyanato-4-nitro-benzen, 3-clo-1-isoxyanato-4-nitro-benzen, 2-flo-1-isoxyanato-4-nitro-benzen, 2-bromo-1-isoxyanato-4-nitro-benzen, 4-isoxyanato-2-metoxi-1-nitro-benzen, 1-isoxyanato-2-metoxi-4-nitro-benzen, 4-isoxyanato-1-nitro-2-triflometyl-benzen, hoặc 1-isoxyanato-4-nitro-2-triflometyl-benzen.

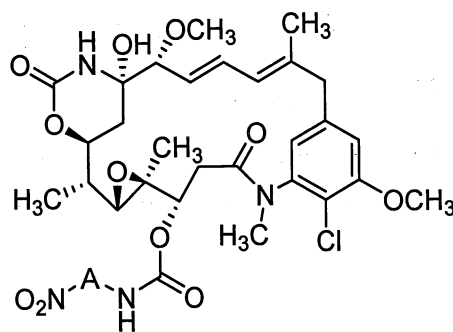
Theo một số phương án, phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả bao gồm hợp chất PP6 có một trong số các công thức sau:



trong đó R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo, C_{1-6} haloalkyl, hoặc C_{1-6} haloalkoxy, trong đó n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4. Theo phương án nhất định trong số các phương án này, R^1 là metoxy hoặc metyl. Theo một số phương án cụ thể, R^1 là metoxy, metyl, flo, clo, bromo hoặc triflometyl. Theo phương án nhất định, n là 1 hoặc 2. Theo một số phương án này, n là 1. Theo một số phương án, R^1 là flo, clo, brom,

hoặc iodo. Theo một số phương án, R^1 là metyl. Theo một số phương án, R^1 là metoxy. Theo một số phương án, R^1 là triflometyl. Theo một số phương án, R^1 là flo. Theo một số phương án, R^1 là clo. Theo một số phương án, R^1 là brom.

Theo một số phương án, phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả còn bao gồm bước khử hợp chất có công thức PP5 bằng cách cho hợp chất có công thức PP5 tiếp xúc với chất khử thích hợp:



PP5,

trong đó A là arylen hoặc heteroarylen.

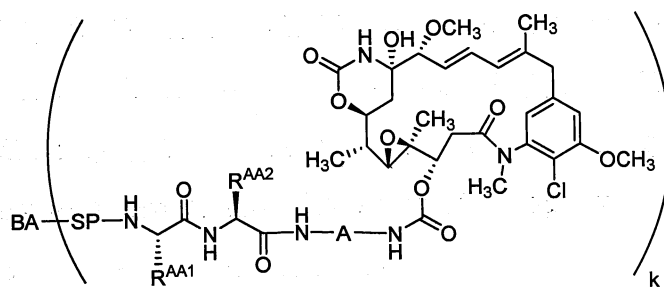
Theo một vài trong số các phương án này, chất khử thích hợp bao gồm kim loại, lá kim loại, bột kim loại, bụi kim loại, amalgam kim loại, hoặc mặt kim loại. Theo phương án nhất định, kim loại được chọn từ kẽm, sắt, nhôm, paladi, hoặc niken Raney. Theo một vài trong số các phương án này, chất khử thích hợp là kẽm. Theo một vài trong số các phương án này, chất khử thích hợp là kẽm trong axit axetic. Theo một vài trong số các phương án này, chất khử thích hợp là bụi kẽm trong axit axetic.

Theo một số phương án, phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả còn bao gồm bước khử hợp chất có công thức PP5 bằng cách cho hợp chất có công thức PP5 tiếp xúc với chất khử thích hợp ở điều kiện chất khử cụ thể. Theo một số ví dụ, phương pháp bao gồm bước khử hợp chất có công thức PP5 bằng chất khử được chọn từ bụi kẽm, sắt, nhôm, paladi, hoặc niken Raney. Theo một số ví dụ, phương pháp bao gồm bước khử hợp chất có công thức PP5 bằng bụi kẽm. Theo một số ví dụ, phương pháp bao gồm bước khử hợp chất có công thức PP5 bằng bụi kẽm và dung môi được chọn từ axit axetic, axit formic, pTsOH, hoặc NH_4Cl . Theo một số ví dụ, phương pháp bao gồm bước khử hợp chất có công thức PP5 bằng bụi kẽm và axit axetic. Theo một số ví dụ, phương pháp bao gồm bước khử hợp chất có công thức PP5 bằng khoảng hai mươi (20) đương lượng bụi kẽm và bốn mươi (40) đương lượng axit axetic. Theo một số ví dụ, bước khử được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 70°C. Theo

một số ví dụ, bước khử được thực hiện ở nhiệt độ bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, hoặc 70°C. Theo một số ví dụ, bước khử được thực hiện trong từ 1 đến 40 giờ. Theo một số ví dụ, bước khử được thực hiện trong 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, hoặc 40 giờ. Theo một số ví dụ, bước khử được thực hiện trong 24 giờ. Theo một số ví dụ, bước khử được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng từ 1 đến 24 giờ.

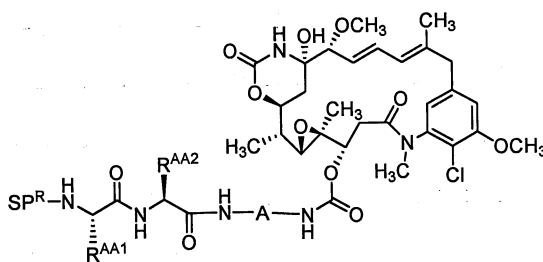
Theo một số ví dụ, các bước của phương pháp được thực hiện hoặc tiến hành trong dung môi có 10-50% nước (theo thể tích) trong dung môi hữu cơ trộn lẫn được. Theo một số ví dụ, dung môi hữu cơ trộn lẫn được là THF, Dioxan, hoặc diethyl ete.

Hợp chất có công thức III:



III

có thể được tổng hợp bằng cách cho hợp chất có công thức PP1:



PP1

tiếp xúc với chất liên kết ở điều kiện liên hợp,

trong đó:

BA là chất liên kết;

SP là phần đệm;

SP^R là phần đệm có tính phản ứng;

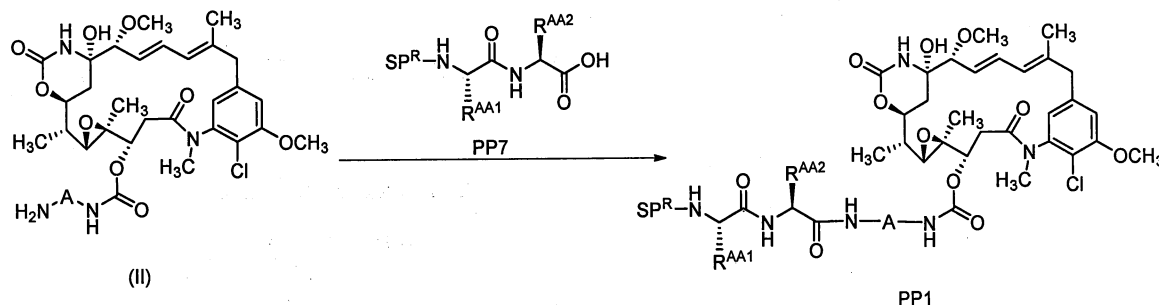
R^{AA1} là mạch bên axit amin;

R^{AA2} là mạch bên axit amin;

A là arylen hoặc heteroarylen; và

k là số nguyên từ 1 đến 30.

Hợp chất có công thức PP1 có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (II) tiếp xúc hợp chất có công thức PP7:



trong đó:

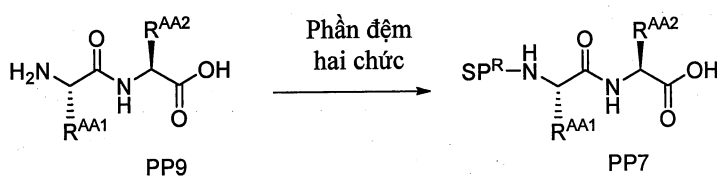
SP^R là phần đệm có tính phản ứng;

R^{AA1} là mạch bên axit amin;

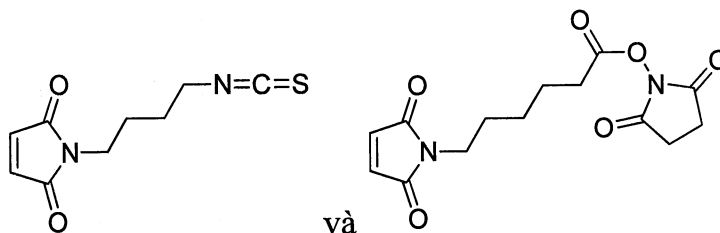
R^{AA2} là mạch bên axit amin; và

A là arylen hoặc heteroarylen.

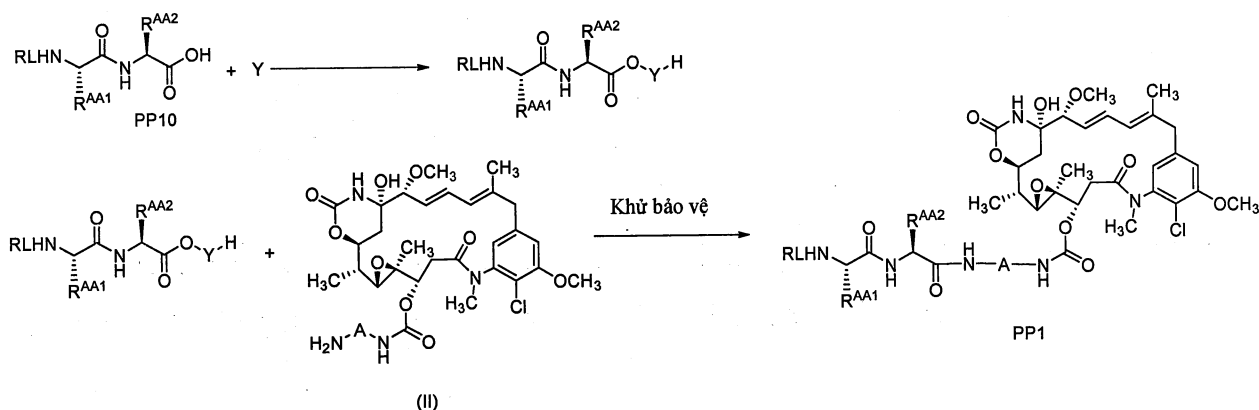
Hợp chất có công thức PP7 có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức PP9 tiếp xúc với phần đệm hai chức:



Phần đệm hai chức được lấy ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

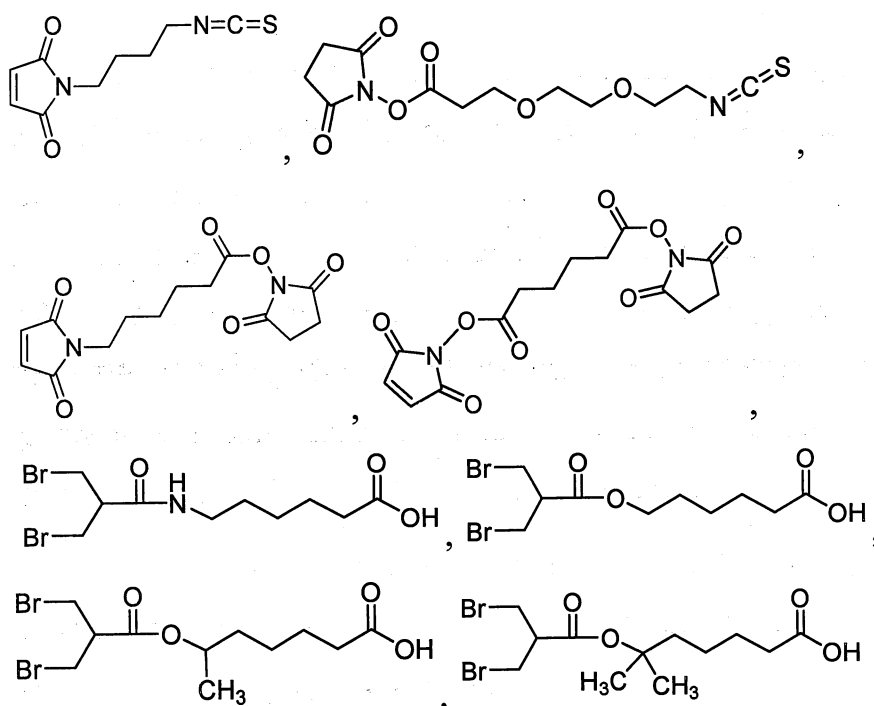


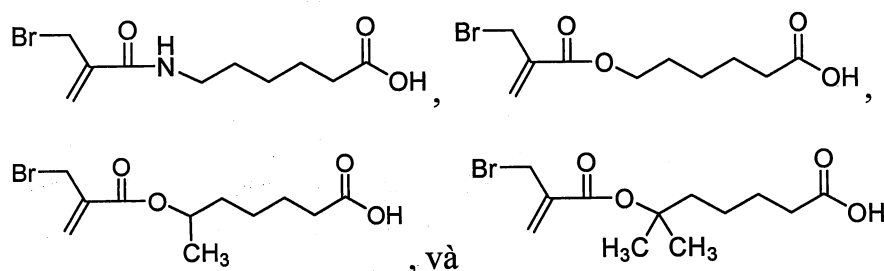
Hợp chất có công thức PP1 có thể được điều chế bằng cách cho dạng hoạt hóa của hợp chất có công thức PP10 tiếp xúc với hợp chất có công thức (II):



trong đó Y là gốc làm cho nhóm carboxylic mà nó được gắn vào trở thành ưa điện tử. Hợp chất có công thức PP10 có thể được điều chế bằng cách trước hết ghép axit amin tương ứng của nó bằng cách sử dụng kỹ thuật ghép axit amin chuẩn, bao gồm, ví dụ, tạo thành este hoạt tính sử dụng HATU, BOP/HOBt, hoặc EDC/N-hydroxysuxinamit khi có mặt DIEA, DBU, EEDG hoặc tributylamin. Hợp chất có công thức PP10 có thể được điều chế bằng cách sau đó gắn RL sử dụng kỹ thuật ghép chuẩn, bao gồm, ví dụ, tạo thành este hoạt tính sử dụng HATU, BOP/HOBt, hoặc EDC/N-hydroxysuxinamit khi có mặt DIEA, DBU, EEDQ hoặc tributylamin.

Phần đệm hai chức là các hợp chất phản ứng với hợp chất có công thức PP9 để gắn gốc SP^R có mặt trong các hợp chất có công thức PP7. Phần đệm hai chức lấy ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở:





E. PHƯƠNG PHÁP SỬ DỤNG VÀ DƯỢC PHẨM

Sáng chế bao gồm phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn ví dụ, các bệnh tăng sinh như bệnh ung thư, bao gồm bước sử dụng lượng có hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả, ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) hoặc (II). Bệnh, rối loạn, và/hoặc tình trạng bệnh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các bệnh, rối loạn, và/hoặc tình trạng bệnh liên quan đến các kháng nguyên được nêu trong bản mô tả. Theo một số phương án, kháng nguyên là PSMA, MUC16, STEAP2, hoặc EGFRvIII.

Hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả có thể được sử dụng để điều trị các khối u nguyên phát và/hoặc di căn xuất hiện trong não và màng não, vòm họng, phổi và cây phế quản, tuyến dạ dày ruột, tuyến sinh dục nam và nữ, cơ, xương, da và các phần phụ, mô liên kết, lách, hệ miễn dịch, các tế bào tạo máu và tủy xương, gan và đường niệu, và các cơ quan giác quan cụ thể như mắt. Theo phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế được sử dụng để điều trị một hoặc nhiều trong số các bệnh ung thư sau đây: caxinom tế bào thận, caxinom tụy, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, u thần kinh đệm ác tính, sacôm xương, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư dạ dày (ví dụ, ung thư dạ dày với sự khuếch đại MET), u trung biểu mô, đa u tủy xương, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, sacôm hoạt dịch, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư vú, hoặc u melamin. Theo một số phương án, bệnh ung thư là ung thư vú.

Hợp chất được nêu trong bản mô tả có thể được sử dụng một mình hoặc cùng với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung. Một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung có thể được sử dụng ngay trước, đồng thời, hoặc ngay sau việc sử dụng hợp chất được nêu trong bản mô tả. Sáng chế còn bao gồm dược phẩm chứa bất kỳ trong số các hợp chất được nêu trong bản mô tả kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung, và phương pháp điều trị bao gồm bước sử dụng các hỗn hợp này cho đối tượng có nhu cầu.

Chất trị liệu bổ sung thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở: chất đối

kháng EGFR (ví dụ, kháng thể kháng EGFR [ví dụ, cetuximab hoặc panitumumab] hoặc chất ức chế phân tử nhỏ của EGFR [ví dụ, gefitinib hoặc erlotinib]), chất đối kháng của thành viên họ EGFR khác như Her2/ErbB2, ErbB3 hoặc ErbB4 (ví dụ, kháng ErbB2 [ví dụ, trastuzumab hoặc T-DM1 {KADCYLA®}], kháng thể kháng ErbB3 hoặc kháng ErbB4 hoặc chất ức chế phân tử nhỏ đối với hoạt tính ErbB2, ErbB3 hoặc ErbB4), chất đối kháng của EGFRvIII (ví dụ, kháng thể liên kết đặc hiệu với EGFRvIII), chất đối kháng cMET (ví dụ, kháng thể kháng cMET), chất đối kháng IGF1R (ví dụ, kháng thể kháng IGF1R), chất ức chế B-raf (ví dụ, vemurafenib, sorafenib, GDC-0879, PLX-4720), chất ức chế PDGFR- α (ví dụ, kháng thể kháng PDGFR- α), chất ức chế PDGFR- β (ví dụ, kháng thể kháng PDGFR- β hoặc chất ức chế kinaza phân tử nhỏ như, ví dụ, imatinib mesylat hoặc sunitinib malat), chất ức chế phối tử PDGF (ví dụ, kháng thể kháng PDGF-A, -B, -C, hoặc -D, aptame, siARN, v.v.), chất đối kháng VEGF (ví dụ, VEGF-Trap như aflibercept, xem, ví dụ, US 7,087,411 (còn được đề cập đến trong bản mô tả là "protein dung hợp ức chế VEGF"), kháng thể kháng VEGF (ví dụ, bevacizumab), chất ức chế kinaza phân tử nhỏ của thụ thể VEGF (ví dụ, sunitinib, sorafenib hoặc pazopanib)), chất đối kháng DLL4 (ví dụ, kháng thể kháng DLL4 được bộc lộ trong US 2009/0142354 như REGN421), chất đối kháng Ang2 (ví dụ, kháng thể kháng Ang2 được bộc lộ trong US 2011/0027286 như H1H685P), chất đối kháng FOLH1 (ví dụ, kháng thể kháng FOLH1), chất đối kháng STEAP1 hoặc STEAP2 (ví dụ, kháng thể kháng STEAP1 hoặc kháng thể kháng STEAP2), chất đối kháng Tmprss2 (ví dụ, kháng thể kháng Tmprss2), chất đối kháng MSLN (ví dụ, kháng thể kháng MSLN), chất đối kháng CA9 (ví dụ, kháng thể kháng CA9), chất đối kháng uroplakin (ví dụ, kháng thể kháng uroplakin [ví dụ, kháng UPK3A]), chất đối kháng MUC16 (ví dụ, kháng thể kháng MUC16), chất đối kháng kháng nguyên Tn (ví dụ, kháng thể kháng Tn), chất đối kháng CLEC12A (ví dụ, kháng thể kháng CLEC12A), chất đối kháng TNFRSF17 (ví dụ, kháng thể kháng TNFRSF17), chất đối kháng LGR5 (ví dụ, kháng thể kháng LGR5), chất đối kháng CD20 hóa trị một (ví dụ, kháng thể kháng CD20 hóa trị một như rituximab), v.v. Các chất khác có thể được sử dụng có lợi trong hỗn hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ, tamoxifen, chất ức chế aromataza, và chất ức chế xytokin, bao gồm chất ức chế xytokin phân tử nhỏ và kháng thể liên kết với xytokin như IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, hoặc với thụ thể tương ứng

của chúng.

Chất trị liệu thích hợp còn bao gồm, nhưng không giới hạn ở chất hóa trị liệu, bao gồm các chất alkyl hóa như thiotepa và xyclophosphamit (CytosanTM); các alkyl sulfonat như busulfan, improsulfan và piposulfan; các aziridin như benzodopa, carboquon, meturedopa, và uredopa; các etylenimin và metylamelamin bao gồm altretamin, trietylenmelamin, trietylenphosphoromit, trietylenphosphoramit và trimetylolomelamin; mù tạt nitơ như clorambuxil, clornaphazin, cholophosphamit, estramustin, ifosfomit, meclorothamin, meclorothamin oxit hydroclorua, melphalan, novembichin, phenesterin, prednimustin, trofosfomit, mù tạt uraxil; các nitrosure như carmustin, clozotocin, fotemustin, lomustin, nimustin, ranimustin; các thuốc kháng sinh như aclacinomysin, actinomycin, authramycin, azaserin, bleomycin, cactinomycin, calicheamixin, carabixin, carminomycin, carzinophilin, chromomycin, dactinomycin, daunorubixin, detorubixin, 6-diazo-5-oxo-L-norleuxin, doxorubixin, epirubixin, esorubixin, idarubixin, marcellomycin, mitomycin, axit mycophenolic, nogalamycin, olivomycin, peplomycin, potfiromycin, puromycin, quelamycin, rodorubixin, streptonigrin, streptozoxin, tubercidin, ubenimex, zinostatin, zorubixin; kháng chất chuyển hóa như methotrexat và 5-flouraxil (5-FU); chất tương tự axit folic như denopterin, methotrexat, pteropterin, trimetrexat; chất tương tự purin như fludarabin, 6-mercaptopurin, thiamiprin, thioguanin; chất tương tự pyrimidin như ancitabin, azacitidin, 6-azauridin, carmofur, cytarabin, dideoxyuridin, doxifluridin, enocitabin, floxuridin; các androgen như calusteron, dromostanolon propionat, epitioctanol, mepitioctan, testolacton; kháng adrenal như aminoglutethimit, mitotan, trilostan; chất đệm axit folic như axit frolinic; axeglaton; aldophosphamit glycosit; axit aminolevulinic; amsacrin; bestrabuxil; bisantren; edatraxat; defofamin; demecolxin; diaziqon; elfornithin; eliptini axetat; etoglucid; gali nitrat; hydroxyure; lentinan; lonidamin; mitoguazon; mitoxantron; mopidamol; nitracrin; pentostatin; phenamet; pirarubixin; axit podophylinic; 2-etylhydrazit; procarbazin; PSKTM; razoxan; sizofiran; spirogermani; axit tenuazonic; triaziqon; 2,2',2''-trichlorotrietylamin; uretan; vindesin; dacarbazin; mannomustin; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacytosin; arabinosit ("Ara-C"); xyclophosphamit; thiotepa; taxan, ví dụ paclitaxel (TaxolTM, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) và docetaxel (TaxotereTM, Aventis Antony, France); clorambuxil; gemcitabin; 6-thioguanin; mercaptopurin; methotrexat; chất

tương tự platin như cisplatin và carboplatin; vinblastin; platin; etoposid (VP-16); ifosfamid; mitomycin C; mitoxantron; vincristin; vinorelbin; navelbin; novantron; teniposid; daunomycin; aminopterin; xeloda; ibandronat; CPT-11; chất ức chế topoisomeraza RFS 2000; diflometylornithin (DMFO); axit retinoic; esperamixin; capecitabin; và muối được dùng, axit hoặc dẫn xuất của chất bất kỳ nêu trên. Còn được bao gồm trong định nghĩa này là chất kháng hormon có vai trò điều tiết hoặc ức chế hormon đối với các khối u như chất kháng estrogen bao gồm ví dụ tamoxifen, raloxifen, aromataza ức chế 4(5)-imidazol, 4-hydroxytamoxifen, trioxifen, keoxifen, LY 117018, onapriston, và toremifen (Fareston); và chất kháng androgen như flutamid, nilutamit, bicalutamit, leuprolit, và goserelin; và muối được dùng, axit hoặc dẫn xuất của chất bất kỳ nêu trên.

Hợp chất được nêu trong bản mô tả cũng có thể được sử dụng và/hoặc tạo chế phẩm đồng thời trong hỗn hợp với chất kháng virus, chất kháng sinh, thuốc giảm đau, corticosteroid, steroid, oxy, chất chống oxy hóa, chất ức chế COX, chất bảo vệ tim, chất chelat kim loại, IFN-gamma, và/hoặc NSAID.

Theo một số phương án của phương pháp được nêu trong bản mô tả, nhiều liều của hợp chất được nêu trong bản mô tả (hoặc được phẩm chứa hỗn hợp của hợp chất được nêu trong bản mô tả và chất bất kỳ trong số các chất trị liệu bổ sung nêu trong bản mô tả) có thể được sử dụng cho đối tượng trong khoảng thời gian xác định. Phương pháp theo khía cạnh này của sáng chế bao gồm bước lần lượt cho đối tượng sử dụng nhiều liều hợp chất được nêu trong bản mô tả. Như được sử dụng trong bản mô tả, "lần lượt cho sử dụng" nghĩa là mỗi liều hợp chất được sử dụng cho đối tượng ở các thời điểm khác nhau, ví dụ, vào các ngày khác nhau được cách ra một khoảng định trước (ví dụ, giờ, ngày, tuần hoặc tháng). Sáng chế bao gồm phương pháp gồm bước lần lượt cho bệnh nhân sử dụng liều ban đầu của hợp chất được nêu trong bản mô tả, sau đó là một hoặc nhiều liều thứ hai của hợp chất, và tùy ý sau đó là một hoặc nhiều liều thứ ba của hợp chất.

Thuật ngữ "liều ban đầu", "liều thứ hai" và "liều thứ ba" chỉ thứ tự sử dụng hợp chất được nêu trong bản mô tả theo thời gian. Do đó, "liều ban đầu" là liều được sử dụng vào lúc bắt đầu chế độ điều trị (còn được gọi là "liều cơ sở"); "liều thứ hai" là liều được sử dụng sau liều ban đầu; và "liều thứ ba" là liều được sử dụng sau liều thứ hai. Các liều ban đầu, thứ hai, và thứ ba có thể đều chứa cùng một lượng hợp chất

được nêu trong bản mô tả, nhưng thường có thể khác nhau về tần suất sử dụng. Theo phương án nhất định, lượng hợp chất có mặt trong liều ban đầu, thứ hai và/hoặc thứ ba thay đổi so với nhau (ví dụ, được điều chỉnh tăng hoặc giảm khi thích hợp) trong giai đoạn điều trị. Theo phương án nhất định, hai hoặc nhiều (ví dụ, 2, 3, 4, hoặc 5) liều được sử dụng khi bắt đầu chế độ điều trị dưới dạng "liều nạp" sau đó là liều được sử dụng với tần suất thấp hơn (ví dụ, "liều duy trì").

Theo phương án nhất định được lấy ví dụ của sáng chế, mỗi liều thứ hai và/hoặc thứ ba được sử dụng trong từ 1 đến 26 (ví dụ, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½, 15, 15½, 16, 16½, 17, 17½, 18, 18½, 19, 19½, 20, 20½, 21, 21½, 22, 22½, 23, 23½, 24, 24½, 25, 25½, 26, 26½, hoặc lâu hơn) tuần sau liều liền trước đó. Cụm từ "liều liền trước đó" như được sử dụng trong bản mô tả, nghĩa là, theo thứ tự của việc sử dụng nhiều liều, liều hợp chất được sử dụng cho bệnh nhân trước khi sử dụng liều liền sau theo thứ tự mà không có liều xen giữa.

Phương pháp theo khía cạnh này của sáng chế có thể bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng số lượng bất kỳ của liều thứ hai và/hoặc thứ ba của hợp chất. Ví dụ, theo phương án nhất định, chỉ một liều thứ hai được sử dụng cho bệnh nhân. Theo phương án khác, hai hoặc nhiều (ví dụ, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, hoặc nhiều hơn) liều thứ hai được sử dụng cho bệnh nhân. Tương tự, theo phương án nhất định, chỉ một liều thứ ba được sử dụng cho bệnh nhân. Theo phương án khác, hai hoặc nhiều hơn (ví dụ, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, hoặc nhiều hơn) liều thứ ba được sử dụng cho bệnh nhân. Chế độ sử dụng có thể được tiến hành một cách không xác định trong suốt quãng đời của đối tượng cụ thể, hoặc cho đến khi việc điều trị này không còn cần thiết cho mục đích trị liệu hoặc không mang lại lợi ích.

Theo các phương án liên quan đến nhiều liều thứ hai, mỗi liều thứ hai có thể được sử dụng ở cùng tần suất như liều thứ hai khác. Ví dụ, mỗi liều thứ hai có thể được sử dụng cho bệnh nhân từ 1 đến 2 tuần hoặc 1 đến 2 tháng sau liều liền trước. Tương tự, theo các phương án liên quan đến nhiều liều thứ ba, mỗi liều thứ ba có thể được sử dụng ở cùng tần suất như liều thứ ba khác. Ví dụ, mỗi liều thứ ba có thể được sử dụng cho bệnh nhân từ 2 đến 12 tuần sau liều liền trước. Theo phương án nhất định của sáng chế, tần suất ở đó liều thứ hai và/hoặc liều thứ ba được sử dụng cho bệnh nhân có thể thay đổi trong khoảng thời gian của chế độ điều trị. Tần suất sử dụng cũng

có thể được điều chỉnh trong quá trình điều trị bởi thầy thuốc tùy vào nhu cầu của từng bệnh nhân sau khi xét nghiệm lâm sàng.

Sáng chế bao gồm các chế độ sử dụng trong đó 2 đến 6 liều nạp được sử dụng cho bệnh nhân ở tần suất thứ nhất (ví dụ, một tuần một lần, hai tuần một lần, ba tuần một lần, một tháng một lần, hai tháng một lần, v.v.), sau đó sử dụng hai hoặc nhiều liều duy trì cho bệnh nhân với tần suất thấp hơn. Ví dụ, theo khía cạnh này của sáng chế, nếu liều nạp được sử dụng ở tần suất một tháng một lần, thì liều duy trì có thể được sử dụng cho bệnh nhân sáu tuần một lần, hai tháng một lần, ba tháng một lần, v.v.

Sáng chế bao gồm được phẩm chứa hợp chất và/hoặc thể liên hợp được nêu trong bản mô tả, ví dụ, hợp chất có công thức (I) và (II), ví dụ, được phẩm chứa hợp chất được nêu trong bản mô tả, muối, chất đồng phân lập thể, chất đa hình của nó, và chất mang được dụng, chất pha loãng, và/hoặc tá dược. Ví dụ về chất mang, chất pha loãng và tá dược thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở: đệm để duy trì pH của chế phẩm thích hợp (ví dụ, đệm xitrat, đệm suxinat, đệm axetat, đệm phosphat, đệm lactat, đệm oxalat và chất tương tự), protein mang (ví dụ, albumin huyết thanh của người), nước muối, polyol (ví dụ, trehaloza, sucroza, xylitol, sorbitol, và chất tương tự), chất hoạt động bề mặt (ví dụ, polysorbat 20, polysorbat 80, polyoxolat, và chất tương tự), chất kháng khuẩn, và chất chống oxy hóa.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phổ Proton NMR của các thành phần liên kết thu được trên công cụ Varian 300 MHz, trong khi phổ trọng tải và trọng tải-thành phần liên kết thu được trên công cụ Varian 500 MHz. Phổ khối được thu thập trên công cụ Agilent LCMS bằng cách sử dụng ion hóa tia điện và thiết bị phân tích khối bẫy ion hoặc thiết bị phân tích tứ cực đơn. Đối với tất cả các Ví dụ, chỉ có các chất đồng vị phổ biến nhất thu được bằng phép đo phổ khối được báo cáo. Tất cả các vật liệu ban đầu đều được mua trên thị trường và được sử dụng mà không tinh chế, trừ khi được nêu khác đi, trong khi các dung môi được mua trên thị trường và được sấy khô nếu cần thiết thông qua các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Dưới đây là danh sách viết tắt được sử dụng trong các Ví dụ, trong ngoặc đơn là tên hóa học đầy đủ của chúng: Ahx (axit 6-aminohexanoic), Boc (*N*-*tert*-butoxycarbonyl), Cap (caproyl), CDCl₃ (cloform-*d*), CD₃OD (metanol-*d*₄), Cit (L-xitruilin), DCM (diclometan), DIEA (*N,N*-

diisopropyletylamin), DMF (*N,N*-dimetylformamit), EDC (*N*-(3-Dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua), EEDQ (2-Etoxy-1-etoxycacbonyl-1,2-dihydroquinolin), EtOAc (etyl axetat), Fmoc (9-fluorenylmetoxycacbonyl), HATU (1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexaflophosphat), HCl (dung dịch axit clohydric), HOAc (axit axetic băng), HOAT (1-hydroxy-7-azabenzotriazol), HPLC (sắc ký lỏng hiệu năng cao), LCMS (HPLC tiếp đôi và phép đo phổ khối), Mal (maleimit), MeCN (axetonitril), MeOH (metanol), MS (phép đo phổ khối phân giải thấp), NaHCO₃ (natri bicacbonat), Na₂SO₄ (natri sulfat khan), NH₄Cl (amoni clorua), NHS (*N*-hydroxysuxinimit), NMR (phổ cộng hưởng từ nhân), OSu (suxinat este), TEA (trietylamin), TFA (axit trifloaxetic), THF (tetrahydrofuran), TLC (sắc ký lớp mỏng), Val (L-valin), ZnCl₂ (kẽm clorua).

Ví dụ 1

Ví dụ 1 chỉ hợp chất được minh họa trên Fig.9.

Maytan-3-O-carbamoyl-N-phenyl-p-(amino-Cit-Val-Cap-Mal) (9)

Bước A: L-valin-L-xitrulin (2):

Bình tam giác đáy tròn dung tích 50mL được trang bị thanh khuấy từ và đầu vào nitơ được nạp Boc-L-valin-L-xitrulin (1, 0,5g; 1,3mmol), axetonitril (10mL) và nước (10mL). Dung dịch chứa nước chứa HCl 1M (13mL; 13mmol) được bổ sung và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ (h). Dung dịch này được cấp đông và làm khô lạnh thành chất rắn màu trắng. Chất rắn này được chiết bằng MeOH 10% trong DCM, lớp hữu cơ được sấy khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,4g, hiệu suất 98%) dưới dạng dầu trong không màu. MS (ESI, dương & âm): được tính đối với C₁₁H₂₂N₄O₄, 274,2; được phát hiện ra 275,2 (M+H), 273,2 (M-H).

Bước B: 6-Maleimidyl-caproamidyl-L-valin-L-xitrulin (4):

Bình tam giác đáy tròn dung tích 25mL được trang bị thanh khuấy từ và đầu vào nitơ được nạp L-valin-L-xitrulin (2, 0,4g; 1,3mmol), suxinat este của axit 6-maleimido-caproic (3, 0,6g; 2,0mmol) trong DMF (3mL) sau đó là DIEA (0,4mL; 2,0mmol). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ, được pha loãng với nước (2mL) và được nạp lên trên cột C18 rửa giải bằng MeCN 5-95% trong nước (chứa HOAc 0,05%). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp, được cấp đông và

làm khô lạnh để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (0,3g, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI, dương & âm): được tính đối với $C_{21}H_{33}N_5O_7$, 467,2; được phát hiện ra 468,4 (M+H), 466,4 (M-H).

Bước C: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-nitrobenzen) (7):

Bình tam giác đáy tròn khô được cân maytansinol (6) (được điều chế như được mô tả trước đây trong lĩnh vực này, 114mg, 0,202mmol) và p-nitrophenyl isoxyanat (5, 73mg, 0,445mmol). Hỗn hợp này được hòa tan trong DCM khô (10mL) và được xử lý từng giọt bằng dung dịch 1,0M chứa kẽm clorua trong dietyl ete (0,50mL, 0,50mmol). Bình tam giác này được bịt kín bằng vách cao su, làm sạch bằng agon thông qua kim nhọn, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn của maytansinol. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước và được chiết ba lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã được kết hợp được rửa bằng $NaHCO_3$ chứa nước (aq.) bão hòa và nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4 , và được lọc. Sản phẩm đã bay hơi không tan lắm trong MeCN/nước, vì vậy nó được cô đến khô một lần nữa trong điều kiện chân không, được hòa tan trong EtOAc/DCM, và được lọc trên Na_2SO_4 . Sau đó dịch lọc được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (gradien rửa giải: 50 – 100% EtOAc trong hexan) và các phần chứa sản phẩm được kết hợp, được cô, và được sấy khô trong điều kiện chân không để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (50mg, 34%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{35}H_{41}N_4O_{11}Cl$, 728,3; được phát hiện ra 729,2 (M+H).

Bước D: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-aminobenzen) (8):

Sản phẩm thu được từ bước trước đó (7,49mg, 0,067mmol) và bụi kẽm (85mg, 1,30mmol) được cân vào bình tam giác đáy tròn và được xử lý bằng THF (4mL), nước (1mL), và HOAc (0,100mL, 1,75mmol). Bình tam giác này được bịt kín bằng vách cao su, làm sạch bằng agon, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên Xelit, các chất rắn được rửa bằng axetonitril (MeCN, 3 x 5mL), và dịch lọc được cô trong điều kiện chân không thành dầu màu hổ phách. Dầu này được tinh chế trực tiếp trên cột C18 Aq RediSep Gold thông qua ISCO (gradien rửa giải: 20 – 80% MeCN trong nước, axit axetic 0,05% trong cả hai, trong 12 phút). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp, được cô một phần trong điều kiện chân không, được cấp đông trên đá khô, và làm khô lạnh trong 3 ngày

(d) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu kem (32mg, 63%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{35}H_{43}N_4O_9Cl$, 698,3; được phát hiện ra 699,2 (M+H).

Bước E: Maytan-3-O-carbamoyl-N-phenyl-p-(amino-Cit-Val-Cap-Mal) (9):

Sản phẩm thu được từ bước trước đó (8, 16mg, 0,021mmol), 6-Maleimidyl-caproamidyl-L-valin-L-xitrulin (4, 16mg, 0,034mmol), và EEDQ (15mg, 0,061mmol) được cân vào bình tam giác đáy tròn và được hòa tan trong DCM khô (2mL) và metanol khan (1mL). Bình tam giác này được bịt kín bằng vách cao su, làm sạch bằng agon, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện chân không, được hòa tan trong MeCN/nước, và được tinh chế trực tiếp trên cột C18 Aq RediSep Gold thông qua ISCO (gradient rửa giải: 20 – 80% MeCN trong nước, axit axetic 0,05% trong cả hai, trong 12 phút). Sản phẩm này không phân tách tốt, vì vậy các phần sản phẩm không tinh khiết được làm khô lạnh và được tinh chế lại hai lần bằng HPLC điều chế trên cột C18 Phenomenex Gemini 5u, 30x150mm (trước tiên là 40 – 80% sau đó là 20 – 80% MeCN trong nước, HOAc 0,1% trong cả hai, trong 20 phút, 30mL/phút). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp, được cô một phần trong điều kiện chân không, được cấp đông trên đá khô, và làm khô lạnh qua đêm để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (5mg, 21%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{56}H_{74}N_9O_{15}Cl$, 1147,5; được phát hiện ra 1148,5 (M+H), 1130,4 (M-H₂O+H), 1170,5 (M+Na). ¹H NMR (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ: 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,40 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 15,4, 11,1 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 15,4, 8,7 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 11,9, 2,9 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 8,9, 5,2 Hz, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 1H), 4,07 (dd, J = 12,0, 7,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,50 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,38 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,18 – 3,13 (m, 2H), 3,11 (s, 4H), 3,09 – 2,97 (m, 2H), 2,90 (dd, J = 9,8, 3,7 Hz, 1H), 2,58 – 2,47 (m, 1H), 2,18 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,14 – 2,04 (m, 2H), 2,00 – 1,92 (m, 1H), 1,87 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 1,80 (dd, J = 10,0, 4,8 Hz, 1H), 1,67 (dd, J = 13,7, 2,1 Hz, 2H), 1,63 (s, 4H), 1,59 – 1,41 (m, 8H), 1,41 – 1,33 (m, 2H), 1,25 – 1,17 (m, 4H), 1,17 – 1,09 (m, 4H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 0,94 (dd, J = 11,7, 6,7 Hz, 1H), 0,87 (dt, J = 7,9, 4,0 Hz, 6H), 0,77 (s, 3H).

Ví dụ 2

Ví dụ 2 chỉ hợp chất được minh họa trên Fig.10.

Suxinat este của axit maytan-3-O-carbamoyl-N-phenyl-p-amino-adipic (**10**)

Bước A: axit maytan-3-O-carbamoyl-N-phenyl-p-amino-adipic:

Sản phẩm thu được từ Ví dụ 1, bước D (**8**, 20mg, 0,0263mmol) và adipic anhydrit (a.k.a- oxepan-2,7-dion, 20mg, 0,156mmol) được cân vào bình tam giác đáy tròn, được hòa tan trong THF (2,0mL), và được xử lý bằng triethylamin (0,010mL, 0,0717mmol). Các chất rắn sẽ không hòa tan, vì thế DMF (1,0mL) được bổ sung, bình tam giác được bịt kín bằng vách cao su, làm sạch bằng agon, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường. Sau 18 giờ, LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn của **2**, vì vậy hỗn hợp phản ứng được cô thành dầu trong điều kiện chân không, được hòa tan trong MeCN/nước, và được tinh chế trên cột C18 Aq RediSep Gold thông qua ISCO (gradient rửa giải: 20 – 80% MeCN trong nước, axit axetic 0,05% trong cả hai). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp, được cô một phần trong điều kiện chân không, được cấp đông trên đá khô, và làm khô lạnh trong 18 giờ thu được hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (19mg, 86%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{41}H_{51}ClN_4O_{12}$, 826,3; được phát hiện ra 827,3 (M+H), 849,3 (M+Na).

Bước B: suxinat este của axit maytan-3-O-carbamoyl-N-phenyl-p-amino-adipic (**10**):

Sản phẩm thu được từ bước trước đó (18mg, 0,0218mmol), N-hydroxysuxinimit (19mg, 0,165mmol), và EDC hydroclorua (34mg, 0,177mmol) được cân vào bình tam giác đáy tròn, được hòa tan trong DCM (3mL), bình tam giác được bịt kín bằng vách cao su, làm sạch bằng agon, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường. Sau 20 giờ hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện chân không, được hòa tan trong MeCN, được xử lý bằng vài giọt axit axetic chứa nước 10%, và được tinh chế trên cột C18 Aq RediSep Gold thông qua ISCO (gradient rửa giải: 30 – 90% MeCN trong nước, axit axetic 0,05% trong cả hai). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp, được cô một phần trong điều kiện chân không, được cấp đông trên đá khô, và làm khô lạnh trong 18 giờ thu được hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (10mg, 50%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{45}H_{54}N_5O_{14}Cl$, 923,3; được phát hiện ra 924,3 (M+H), 946,3 (M+Na). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,62 (s, 1H), 7,54 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7,39 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 6,84 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6,69 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6,58 (s, 1H), 6,47 (dd, 1H, $J = 16$ Hz, 11 Hz), 6,18 (s, 1H),

6,10 (d, 1H, $J = 11$ Hz), 5,37 (dd, 1H, $J = 16$ Hz, 9 Hz), 4,81 (dd, 1H, $J = 12$ Hz, 2 Hz), 4,32 (t, 1H, $J = 10$ Hz), 4,00 (s, 3H), 3,50 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 3,47 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 3,31 (s, 3H), 3,27 (d, 1H, $J = 13$ Hz), 3,20 (s, 3H), 2,89 (m, 6H), 2,68 (m, 2H), 2,51 (dd, 1H, $J = 14$ Hz, 12 Hz), 2,43 (m, 2H), 2,26 (dd, 1H, $J = 14$ Hz, 2 Hz), 1,89 (m, 5H), 1,71 (s, 3H), 1,29 (m, 5H), 0,91 (s, 3H).

Ví dụ 3

Ví dụ 3 chỉ hợp chất được minh họa trên Fig.11.

Suxinat este của axit maytan-3-O-carbamoyl-N-phenyl-p-amino-Cit-Val-adipic (**14**):

Bước A: Maytan-3-O-carbamoyl-N-phenyl-p-amino-Cit-Val-Fmoc (**12**):

Sản phẩm thu được từ Ví dụ 1, bước D (**8**, 54mg, 0,071mmol) và Fmoc-L-valin-L-xitruin (**11**, 151mg, 0,304mmol) được kết hợp thông qua phương pháp trong Ví dụ 1, bước E để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (51mg, 61%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{61}H_{73}ClN_8O_{14}$, 1176,5; được phát hiện ra 1178,1 (M+H), 1200,1 (M+Na).

Bước B: Maytan-3-O-carbamoyl-N-phenyl-p-amino-Cit-Val (**13**):

Sản phẩm thu được từ bước trước đó (**12**, 49mg, 0,042mmol) được hòa tan trong dung dịch 5% thể tích/thể tích chứa piperidin trong DMF (2,0mL), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường. Sau 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng một vài giọt axit axetic chứa nước 10%, được pha loãng với MeCN và nước (khoảng 1mL mỗi loại), và được tinh chế trên cột C18 Aq RediSep Gold thông qua ISCO (gradient rửa giải: 20 – 80% MeCN trong nước, axit axetic 0,05% trong cả hai). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp, được cô một phần trong điều kiện chân không, được cấp đông trên đá khô, và làm khô lạnh trong 18 giờ để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu kem (34mg, 81%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{46}H_{63}ClN_8O_{12}$, 954,5; được phát hiện ra 955,9 (M+H), 977,9 (M+Na).

Bước C: axit maytan-3-O-carbamoyl-N-phenyl-p-amino-Cit-Val-adipic:

Sản phẩm thu được từ bước trước đó (**13**, 49mg, 0,042mmol) và adipic anhydrit (a.k.a- oxepan-2,7-dion, 20mg, 0,156mmol) được cân vào bình tam giác đáy tròn, được hòa tan trong pyridin (2mL), bình tam giác được bịt kín bằng vách cao su, làm sạch bằng agon, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đến khô trong chân không cao, được axit hóa bằng một vài giọt axit axetic chứa nước 10%, được hòa tan trong MeCN, và được tinh chế trên

cột C18 Aq RediSep Gold thông qua ISCO (gradient rửa giải: 20 – 80% MeCN trong nước, axit axetic 0,05% trong cả hai). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp, được cô một phần trong điều kiện chân không, được cấp đông trên đá khô, và làm khô lạnh trong 3 ngày để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (14mg, 40%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{52}H_{71}ClN_8O_{15}$, 1082,5; được phát hiện ra 1084,0 (M+H), 1106,1 (M+Na).

Bước D: Suxinat este của axit maytan-3-O-carbamoyl-N-phenyl-p-amino-Cit-Val-adipic (**14**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 2, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (13mg, 0,012mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng (7mg, 50%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{56}H_{74}ClN_9O_{17}$, 1179,5; được phát hiện ra 1182,1 (M+H), 1203,2 (M+Na). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,91 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,59 – 6,46 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,30 (dd, $J = 15,1, 9,1$ Hz, 1H), 4,44 – 4,31 (m, 2H), 4,27 – 4,18 (m, 1H), 4,14 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,63 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,42 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,18 (s, 4H), 3,10 (s, 3H), 3,06 – 2,98 (m, 1H), 2,98 – 2,91 (m, 1H), 2,89 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 2,81 (s, 4H), 2,73 – 2,65 (m, 2H), 2,30 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 2,14 (m, 1H), 2,06 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 1,97 (dd, $J = 12,5, 5,6$ Hz, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,60 (d, $J = 5,5$ Hz, 5H), 1,53 – 1,30 (m, 6H), 1,23 (s, 1H), 1,11 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,85 (dd, $J = 15,2, 6,7$ Hz, 6H), 0,75 (s, 3H).

Ví dụ 4

Ví dụ 4 chỉ hợp chất được minh họa trên Fig.12.

Maytan-3-O-carbamoyl-N-phenyl-2-clo-4-(amino-Cit-Val-Cap-Mal) (**19**)

Bước A: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(2-clo-4-nitro)benzen (**16**):

Bình tam giác khô đáy tròn được cân 2-clo-4-nitrophenyl isoxyanat (**15**, 525mg, 2,64mmol) và maytansinol (**6**, 503mg, 0,890mmol). Hỗn hợp này được hòa tan trong DCM khô (10mL) và được xử lý từng giọt bằng dung dịch 1,0M chứa kẽm clorua trong dietyl ete (1,20mL, 1,20mmol). Bình tam giác này được bịt kín bằng vách cao su, làm sạch bằng agon thông qua kim, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường. Sau 18 giờ, phản ứng là chưa hoàn toàn theo LCMS, vì vậy bình tam

giác được đặt bình ngưng nước trên chóp và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 50°C. Sau 6 giờ, hầu hết maytansinol được tiêu thụ bởi LCMS vì vậy hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ môi trường và được khuấy qua đêm. Sau 18 giờ nữa, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện chân không, được hòa tan trong MeCN/DCM, và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (gradient rửa giải: 10 – 50% MeCN trong DCM). Các phần sản phẩm vận hành chậm được kết hợp, được cô, và được sấy khô trong điều kiện chân không trong 3 ngày để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu cam (396mg, 58%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{35}H_{40}Cl_2N_4O_{11}$, 762,2; được phát hiện ra 763,1 (M+H).

Bước B: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(2-clo-4-amino)benzen (17):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (16, 388mg, 0,509mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng (301mg, 75%) bằng cách sử dụng phương pháp trong Ví dụ 1, bước D, ngoại trừ việc MeCN được sử dụng thay cho THF và hỗn hợp phản ứng này được khuấy chỉ trong 2 giờ. MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{35}H_{42}Cl_2N_4O_9$, 732,2; được phát hiện ra 733,1 (M+H). 1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,74 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J = 15,4, 11,0$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 6,20 – 6,13 (m, 1H), 5,23 (dd, $J = 15,3, 9,0$ Hz, 1H), 4,80 (dd, $J = 11,8, 2,5$ Hz, 1H), 4,37 (ddd, $J = 12,4, 10,5, 2,0$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,56 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,43 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,26 (s, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,04 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,85 – 2,73 (m, 1H), 2,49 (dd, $J = 13,7, 11,8$ Hz, 1H), 2,23 (dd, $J = 13,7, 2,5$ Hz, 1H), 1,78 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,54 – 1,43 (m, 2H), 1,31 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,23 (t, $J = 12,6$ Hz, 1H), 0,88 (s, 3H).

Bước C: Maytan-3-O-carbamoyl-N-2-clo-4-(aminophenyl-Cit-Val-Fmoc):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 3, bước A, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (17, 150mg, 0,189mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng (174mg, 76%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{61}H_{72}Cl_2N_8O_{14}$, 1210,5; được phát hiện ra 1213,2 (M+H), 1235,3 (M+Na).

Bước D: Maytan-3-O-carbamoyl-N-2-clo-4-(aminophenyl-Cit-Val) (18):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 3, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (172mg, 0,142mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng (51mg, 34%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{46}H_{62}Cl_2N_8O_{12}$,

988,4; được phát hiện ra 989,3 (M+H), 1011,3 (M+Na).

Bước E: Maytan-3-O-carbamoyl-N-phenyl-2-clo-4-(amino-Cit-Val-Cap-Mal) (19):

Sản phẩm thu được từ bước trước đó (18, 14mg, 0,013mmol) và suxinat este của axit 6-maleimidyl-caproic (3, 20mg, 0,065mmol) được hòa tan trong MeCN (2,0mL) và nước (0,5mL), được xử lý bằng một giọt NaHCO₃ chứa nước bão hòa, bình tam giác được bịt kín bằng vách cao su, làm sạch bằng agon, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường. Sau 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng một vài giọt axit axetic chứa nước 10%, được hòa tan trong MeCN (khoảng 2mL), và được tinh chế trên cột C18 Aq RediSep Gold thông qua ISCO (gradient rửa giải: 30 – 90% MeCN trong nước, axit axetic 0,05% trong cả hai). Các phân chứa sản phẩm được kết hợp, được cô một phần trong điều kiện chân không, được cấp đông trên đá khô, và làm khô lạnh trong 4 ngày để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (10mg, 63%). MS (ESI, dương): được tính đối với C₅₆H₇₃Cl₂N₉O₁₅, 1181,5; được phát hiện ra 1183,1 (M+H), 1204,1 (M+Na). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,16 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 15,2, 2,3 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,71 – 7,59 (m, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 15,1, 11,2 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,98 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,91 – 5,84 (m, 1H), 5,47 – 5,34 (m, 3H), 4,45 (dd, *J* = 12,0, 2,6 Hz, 1H), 4,40 – 4,29 (m, 1H), 4,19 (dd, *J* = 8,6, 6,8 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,57 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,21 (d, *J* = 3,7 Hz, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,05 – 2,98 (m, 1H), 2,98 – 2,88 (m, 1H), 2,78 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,43 (t, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,24 – 2,05 (m, 2H), 2,01 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 1,98 – 1,91 (m, 1H), 1,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,61 (dd, *J* = 9,2, 4,9 Hz, 1H), 1,54 – 1,40 (m, 8H), 1,40 – 1,30 (m, 1H), 1,19 (td, *J* = 15,8, 14,8, 8,2 Hz, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,88 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 0,84 (dd, *J* = 17,0, 6,8 Hz, 6H), 0,81 (s, 2H).

Ví dụ 5

Ví dụ 5 chỉ hợp chất được minh họa trên Fig.13.

Suxinat este của axit Maytan-3-O-carbamoyl-N-phenyl-2-clo-4-(amino-Cit-Val-adipic) (20):

Bước A: axit Maytan-3-O-carbamoyl-N-phenyl-2-clo-4-(amino-Cit-Val-adipic):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 3, bước C, hợp chất nêu trong tiêu đề được

điều chế từ sản phẩm thu được từ Ví dụ 4, bước D (**18**, 19mg, 0,018mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng (11mg, 55%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{52}H_{70}Cl_2N_8O_{15}$, 1116,4; được phát hiện ra 1119,2 (M+H), 1139,2 (M+Na).

Bước B: Suxinat este của axit Maytan-3-O-carbamoyl-N-phenyl-2-clo-4-(amino-Cit-Val-adipic) (**20**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 2, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (11mg, 0,010mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng (4mg, 33%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{56}H_{73}Cl_2N_9O_{17}$, 1213,5; được phát hiện ra 1216,2 (M+H), 1236,3 (M+Na). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,16 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,64 – 6,50 (m, 1H), 6,44 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 5,87 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,41 (q, $J = 7,6, 6,4$ Hz, 3H), 4,50 – 4,39 (m, 1H), 4,34 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,28 – 4,17 (m, 1H), 4,13 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,56 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 3,52 – 3,42 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,03 (dt, $J = 13,1, 6,7$ Hz, 2H), 2,98 – 2,90 (m, 2H), 2,82 – 2,74 (m, 5H), 2,69 – 2,64 (m, 2H), 2,24 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 2,21 – 2,13 (m, 1H), 2,00 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 1,98 – 1,93 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,60 (d, $J = 6,5$ Hz, 5H), 1,51 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 1,47 – 1,40 (m, 3H), 1,39 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 1,11 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,85 (dd, $J = 16,2, 6,8$ Hz, 6H), 0,80 (s, 3H).

Ví dụ 6

Ví dụ 6 chỉ hợp chất được minh họa trên Fig.14.

Maytan-3-O-carbamoyl-N-phenyl-2-clo-4-(amino-Cit-Val-6-Ahx) (**22**):

Bước A: Maytan-3-O-carbamoyl-N-phenyl-2-clo-4-(amino-Cit-Val-6-Ahx-Fmoc):

Sản phẩm thu được từ Ví dụ 4, bước D (**18**, 40mg, 0,040mmol) và suxinat este của axit Fmoc-6-aminohecanoic (**21**, 92mg, 0,204mmol) được kết hợp thông qua phương pháp trong Ví dụ 4, bước E, để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (31mg, 57%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{67}H_{83}Cl_2N_9O_{15}$, 1323,5; được phát hiện ra 1326,5 (M+H), 1346,6 (M+Na).

Bước B: Maytan-3-O-carbamoyl-N-2-clo-4-(aminophenyl-Cit-Val-6-Ahx) (**22**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 3, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (30mg, 0,023mmol) dưới dạng chất

rắn màu trắng (9mg, 35%) sau khi tinh chế lại bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex Gemini 5u, 30x150mm C18 (10 – 90% MeCN trong nước, HOAc 0,05% trong cả hai, trong 22 phút, 40 mL/phút). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{52}H_{73}Cl_2N_9O_{13}$, 1101,5; được phát hiện ra 1102,8 (M+H). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,93 – 7,85 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,57 (dd, J = 15,1, 11,1 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,50 – 5,32 (m, 2H), 4,49 – 4,39 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,23 – 4,06 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,03 – 2,92 (m, 3H), 2,78 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,41 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,30 – 2,23 (m, 1H), 2,18 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,05 – 1,93 (m, 3H), 1,81 (s, 2H), 1,75 – 1,67 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,54 – 1,41 (m, 7H), 1,41 – 1,32 (m, 4H), 1,30 – 1,17 (m, 5H), 1,11 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,85 (dd, J = 11,5, 6,7 Hz, 6H), 0,80 (s, 2H).

Ví dụ 7

Ví dụ 7 chỉ hợp chất được minh họa trên Fig.15.

Maytan-3-O-carbamoyl-N-phenyl-2-clo-4-(amino-Cap-Mal) (24):

Sản phẩm thu được từ Ví dụ 4, bước B (17, 20mg, 0,025mmol) và axit 6-maleimidyl-caproic (23, 28mg, 0,133mmol) được kết hợp thông qua phương pháp trong Ví dụ 1, bước E để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (21mg, 91%) sau khi tinh chế ISCO lần thứ hai. MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{45}H_{53}Cl_2N_5O_{12}$, 925,3; được phát hiện ra 926,2 (M+H), 948,2 (M+Na). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,96 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,58 (dd, J = 15,2, 11,1 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,43 (dd, J = 15,3, 9,1 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 11,9, 2,6 Hz, 1H), 4,18 (ddd, J = 12,4, 10,4, 2,3 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,57 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,42 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,79 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 13,8, 11,9 Hz, 1H), 2,31 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,09 – 1,98 (m, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,65 – 1,57 (m, 2H), 1,55 (q, J = 7,2 Hz, 3H), 1,46 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,34 – 1,21 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,83 (s, 3H).

Ví dụ 8

Ví dụ 8 chỉ hợp chất được minh họa trên Fig.16.

Maytan-3-O-carbamoyl-N-phenyl-2-clo-4-(Suxinat este của axit amino-adipic) (26):

Bước A: Maytan-3-O-carbamoyl-N-phenyl-2-clo-4-(axit amino-adipic):

Sản phẩm thu được từ Ví dụ 4, bước B (**17**, 17mg, 0,021mmol) và axit adipic (**25**, 18mg, 0,123mmol) được kết hợp thông qua phương pháp trong Ví dụ 1, bước E để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (11mg, 59%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{41}H_{50}Cl_2N_4O_{12}$, 860,3; được phát hiện ra 861 (M+H), 883 (M+Na).

Bước B: Maytan-3-O-carbamoyl-N-phenyl-2-clo-4-(Suxinat Este của axit amino-adipic) (**26**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 2, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (10mg, 0,012mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng (11mg, 100%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{45}H_{53}Cl_2N_5O_{14}$, 957,3; được phát hiện ra 958,0 (M+H), 980,0 (M+Na). 1H NMR (500 MHz, Cloroform-*d*) δ : 8,18 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,08 – 6,93 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,40 (dd, $J = 15,0$, 10,9 Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 6,14 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,19 (dd, $J = 15,1$, 9,0 Hz, 1H), 4,81 (dd, $J = 11,8$, 2,6 Hz, 1H), 4,39 – 4,28 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,74 – 3,65 (m, 3H), 3,55 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,28 – 3,21 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 3,05 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,93 – 2,87 (m, 6H), 2,86 (s, 6H), 2,82 (d, $J = 5,4$ Hz, 8H), 2,68 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,51 (dd, $J = 13,9$, 11,9 Hz, 1H), 2,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,23 (dd, $J = 13,8$, 2,6 Hz, 1H), 1,88 (d, $J = 5,4$ Hz, 5H), 1,74 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,52 (s, 1H), 1,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,25 – 1,18 (m, 1H), 0,87 (s, 3H).

Ví dụ 9

Ví dụ 9-25 chỉ hợp chất được minh họa trên Fig.17, là sơ đồ tổng quát để tạo ra trọng tải **30a-q**.

Maytan-3-O-carbamoyl-N-(3-clo-4-amino)benzen (**30a**)

Bước A: 1-isoxyanato-3-clo-4-nitrobenzen (**28a**):

Tuân theo quy trình nêu bởi Cai et al. (*Org. Lett.* **2012**, *14*, 3332-35), triphosgen (301mg, 1,01mmol) được hòa tan trong 2mL EtOAc khô, và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C trong môi trường Ar. Dung dịch chứa Et_3N (15 μ L, 0,11mmol) và 3-clo-4-nitroanilin (**27a**, 173mg, 1,00mmol) trong 3mL EtOAc khô được bổ sung từng giọt trong 20 phút. Bình phản ứng tam giác được làm ấm đến nhiệt

độ môi trường và được khuấy trong 1 giờ, sau đó đặt bình ngưng nước trên chóp và được gia nhiệt đến 80°C trong 18 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện chân không và phần cặn được rửa bằng Et₂O/hexan 1:1 (3 x 10mL) trên thiết bị lọc làm từ thủy tinh frit. Dịch lọc được làm bay hơi và được sấy khô trong điều kiện chân không để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (177mg, 89%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,29 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H).

Bước B: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(3-clo-4-nitro)benzen (**29a**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 1, bước C, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**28a**, 87mg, 0,438mmol) và maytansinol (**6**, 103mg, 0,182mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (78mg, 56%). MS (ESI, dương): được tính đối với C₃₅H₄₀Cl₂N₄O₁₁, 762,2; được phát hiện ra 763,1 (M+H).

Bước C: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(3-clo-4-amino)benzen (**30a**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**29a**, 77mg, 0,101mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng (59mg, 74%). MS (ESI, dương): được tính đối với C₃₅H₄₂Cl₂N₄O₉, 732,2; được phát hiện ra 733,1 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, Cloroform-*d*) δ: 7,43 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,46 (dd, *J* = 15,4, 11,1 Hz, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,07 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,38 (dd, *J* = 15,4, 8,7 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,34 (t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 1H), 3,53 – 3,44 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,26 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,98 (s, 1H), 2,90 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 2,50 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,26 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 1,87 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,50 (dd, *J* = 10,8, 4,4 Hz, 2H), 1,30 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,24 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 0,90 (s, 3H).

Ví dụ 10

Maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-clo-2-amino)benzen (**30b**)

Bước A: 1-isoxyanato-4-clo-2-nitrobenzen (**28b**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 9, bước A, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 4-clo-2-nitroanilin (**27b**, 172mg, 0,997mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng (198mg, 100%). ¹H NMR (300 MHz, Cloroform-*d*) δ: 8,14 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H).

Bước B: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-clo-2-nitro)benzen (**29b**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước A, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**28b**, 98mg, 0,493mmol) và maytansinol (**6**, 54mg, 0,096mmol) dưới dạng chất rắn màu cam (46mg, 63%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{35}H_{40}Cl_2N_4O_{11}$, 762,2; được phát hiện ra 763,5 (M+H).

Bước C: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-clo-2-amino)benzen (**30b**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**29b**, 44mg, 0,058mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng (34mg, 74%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{35}H_{42}Cl_2N_4O_9$, 732,2; được phát hiện ra 733,5 (M+H). 1H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ : 7,43 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,46 (dd, $J = 15,4, 11,1$ Hz, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,07 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 5,38 (dd, $J = 15,4, 8,7$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,34 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 1H), 3,54 – 3,44 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,26 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,98 (s, 1H), 2,90 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 2,50 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,26 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 1,87 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,50 (dd, $J = 10,8, 4,4$ Hz, 2H), 1,30 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,24 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H), 0,90 (s, 3H).

Ví dụ 11

Maytan-3-O-carbamoyl-N-(2-metyl-4-amino)benzen (**30c**)

Bước A: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(2-metyl-4-nitro)benzen (**29c**):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 2-metyl-4-nitrophenyl isoxyanat (**28c**, 41mg, 0,230mmol) và maytansinol (**6**, 53mg, 0,094mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng (10mg, 14%), sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước A, ngoại trừ việc nó được tinh chế trên cột C18 Aq RediSep Gold thông qua hệ thống tinh chế Teledyne ISCO (gradien rửa giải: 20 – 80% MeCN trong nước, axit axetic 0,05% trong cả hai). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{36}H_{43}ClN_4O_{11}$, 742,3; được phát hiện ra 743,2 (M+H).

Bước B: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(2-metyl-4-amino)benzen (**30c**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**29c**, 10mg, 0,014mmol) dưới dạng chất rắn màu kem (6mg, 60%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{35}H_{42}Cl_2N_4O_9$,

712,3; được phát hiện ra 713,2 (M+H). ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-*d*) δ : 7,33 – 7,30 (m, 1H), 6,84 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,55 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J = 8,4, 2,7$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 15,5, 10,9$ Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,22 – 6,15 (m, 1H), 6,10 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 5,46 (dd, $J = 15,5, 8,9$ Hz, 1H), 4,80 (dd, $J = 11,7, 2,4$ Hz, 1H), 4,42 – 4,29 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,53 – 3,41 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,24 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,14 (s, 1H), 2,89 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,49 (dd, $J = 13,7, 11,7$ Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,22 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 1,94 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,51 – 1,45 (m, 1H), 1,34 – 1,21 (m, 5H), 0,91 (s, 3H).

Ví dụ 12

Maytan-3-O-carbamoyl-N-(2-metyl-3-amino)benzen (**30d**)

Bước A: 1-isoxyanato-2-metyl-3-nitrobenzen (**28d**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 9, bước A, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 2-metyl-3-nitroanilin (**27d**, 153mg, 1,01mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (178mg, 99%). ^1H NMR (300 MHz, Cloroform-*d*) δ : 7,68 (dd, $J = 7,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 2H), 2,49 (s, 3H).

Bước B: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(2-metyl-3-nitro)benzen (**29d**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước A, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**28d**, 70mg, 0,393mmol) và maytansinol (**6**, 73mg, 0,129mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng (41mg, 43%). MS (ESI, dương): được tính đối với $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{ClN}_4\text{O}_{11}$, 742,3; được phát hiện ra 743,5 (M+H).

Bước C: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(2-metyl-3-amino)benzen (**30d**):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**29d**, 44mg, 0,058mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng (12mg, 29%) bằng cách sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước B, ngoại trừ việc nó phải được tinh chế lại bằng HPLC điều chế trên cột C18 Phenomenex Gemini 5u, 30x150mm (20 – 80% MeCN trong nước, HOAc 0,05% trong cả hai, trong 15 phút, 50 mL/phút). MS (ESI, dương): được tính đối với $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{ClN}_4\text{O}_9$, 712,3; được phát hiện ra 713,5 (M+H). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7,92 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,63 – 6,53 (m, 1H), 6,49 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 5,54 (dd, $J = 15,0, 9,1$ Hz, 1H), 4,48 (dd, $J = 12,1, 2,7$ Hz, 1H), 4,13 (t, $J = 11,3$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,58 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,16 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 3,09 (s, 3H),

2,73 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 2,45 – 2,38 (m, 1H), 2,06 – 1,94 (m, 5H), 1,66 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 1,44 (d, $J = 12,2$ Hz, 2H), 1,10 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,79 (s, 3H).

Ví dụ 13

Maytan-3-O-carbamoyl-N-(6-metyl-3-amino)benzen (**30e**)

Bước A: 1-isoxyanato-6-metyl-3-nitrobenzen (**28e**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 9, bước A, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 6-metyl-3-nitroanilin (**27e**, 1,00mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng (100mg, hiệu suất 56%). ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-*d*) δ : 7,98 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,95 (dd, 1H, $J = 2,5, 8,5$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz).

Bước B: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(6-metyl-3-nitro)benzen (**29e**):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**28e**, 0,422mmol) và maytansinol (**6**, 100mg, 0,176mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng (21mg, hiệu suất 16%) bằng cách sử dụng phương pháp trong Ví dụ 1, bước C, ngoại trừ việc nó được tinh chế trên cột C18 Aq RediSep Gold thông qua ISCO (gradien rửa giải: 20 – 80% MeCN trong nước, axit axetic 0,05% trong cả hai). MS (ESI, dương): được tính đối với $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{ClN}_4\text{O}_{11}$, 742,3; được phát hiện ra 725,2 (M+H- H_2O), 765,2 (M+Na).

Bước C: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(6-metyl-3-amino)benzen (**30e**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**29e**, 21mg, 0,028mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng (6,0mg, hiệu suất 29%). MS (ESI, dương): được tính đối với $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{ClN}_4\text{O}_9$, 712,3, được phát hiện ra 713,3 (M+H), 695,3 (M+H- H_2O). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,25-7,22 (m, 1H), 6,96 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 6,84 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,45-6,40 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,10 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 5,35 (dd, 1H, $J = 8,5, 11,7$ Hz), 4,77 (dd, 1H, $J = 2,5, 11,7$ Hz), 4,37 (dd, 1H, $J = 10,5, 10,5$ Hz), 3,99 (s, 3H), 3,48 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 3,45 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 3,28 (s, 3H), 3,24 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 3,19 (s, 3H), 2,97 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 2,50 (dd, 1H, $J = 11,5, 11,5$ Hz), 2,28-2,22 (m, 4H), 1,86 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 1,70 (s, 3H), 1,53-1,49 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,27-1,22 (m, 1H), 0,89 (s, 3H).

Ví dụ 14

Maytan-3-O-carbamoyl-N-(6-metyl-2-amino)benzen (**30f**)

Bước A: 1-isoxyanato-6-metyl-2-nitrobenzen (**28f**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 9, bước A, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 6-metyl-2-nitroanilin (**27f**, 1,00mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng (135mg, hiệu suất 76%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,92 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,49 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,22 (dd, 1H, $J = 8,5, 8,5$ Hz), 2,43 (s, 3H).

Bước B: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(6-metyl-2-nitro)benzen (**29f**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 13, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**28f**, 0,422mmol) và maytansinol (6, 100mg, 0,176mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng (33mg, hiệu suất 25%). MS (ESI, dương): được tính đối với $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{ClN}_4\text{O}_{11}$, 742,3; được phát hiện ra 743,2 (M+H).

Bước C: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(6-metyl-2-amino)benzen (**30f**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**29f**, 33mg, 0,044mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng (15,0mg, hiệu suất 53%). MS (ESI, dương): được tính đối với $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{ClN}_4\text{O}_9$, 712,3, được phát hiện ra 713,30 (M+H). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,01- 6,98 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,67-6,62 (m, 2H), 6,50-6,45 (m, 1H), 6,35 (bs, 1H), 6,16 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 5,98 (s, 1H), 5,63 (dd, 1H, $J = 8,5, 14,7$ Hz), 4,96 (d, 1H, $J = 11,5$ Hz), 4,28 (dd, 1H, $J = 10,5, 10,5$ Hz), 3,98 (s, 3H), 3,50-3,45 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,21 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 3,18 (s, 3H), 2,81 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 2,54 (dd, 1H, $J = 13,5, 13,5$ Hz), 2,25-2,23 (m, 4H), 1,90 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz), 1,70 (s, 3H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,35-1,27 (m, 4H), 0,92 (s, 3H).

Ví dụ 15

Maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-flo-2-amino)benzen (**30g**)

Bước A: 1-isoxyanato-4-flo-2-nitrobenzen (**28g**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 9, bước A, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 4-flo-2-nitroanilin (**27g**, 1,00mmol) dưới dạng chất rắn màu cam (223mg, hiệu suất 81%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (dd, 1H, $J = 3,0, 7,5$ Hz), 7,33 (dd, 1H, $J = 3,0, 7,5$ Hz), 7,25 (dd, 1H, $J = 4,0, 9,0$ Hz).

Bước B: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-flo-2-nitro)benzen (**29g**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 13, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**28g**, 0,422mmol) và maytansinol (6, 10mg, 0,176mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng (16mg, hiệu suất 12%). MS (ESI, dương): được tính đối với $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{ClFN}_4\text{O}_{11}$, 746,2; được phát hiện ra 747,2 (M+H).

Bước C: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-flo-2-amino)benzen (**30g**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**29g**, 16mg, 0,021mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng (4,0mg, hiệu suất 26%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{35}H_{42}ClFN_4O_9$, 716,3; được phát hiện ra 717,2 (M+H). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,25-7,21 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,73 (bs, 1H), 6,52 (dd, 1H, $J = 2,5, 8,5$ Hz), 6,50-6,48 (2H, m), 6,39 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,11 (1H, bs), 5,52 (dd, 1H, $J = 8,5, 15,7$ Hz), 4,87 (dd, 1H, $J = 2,5, 11,5$ Hz), 4,27 (dd, 1H, $J = 11,5, 11,5$ Hz), 3,99 (s, 3H), 3,49 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 3,45 (bs, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,18 (bs, 1H), 2,84-2,83 (m, 1H), 2,52 (dd, 1H, $J = 11,5, 13,5$ Hz), 2,28 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 1,86 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 1,68 (s, 3H), 1,51-1,45 (m, 1H), 1,27 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz), 1,27-1,23 (m, 1H), 0,89 (s, 3H).

Ví dụ 16

Maytan-3-O-carbamoyl-N-(2-flo-5-amino)benzen (**30h**)

Bước A: 1-isoxyanato-2-flo-5-nitrobenzen (**28h**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 9, bước A, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 2-flo-5-nitroanilin (**27h**, 155mg, 0,99mmol) dưới dạng chất rắn màu cam (168mg, hiệu suất 93%). 1H NMR (300 MHz, Cloroform- d) δ : 8,10 (dd, $J = 8,7, 4,1$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 6,7, 2,8$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H).

Bước B: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(2-flo-5-nitro)benzen (**29h**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 13, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**28h**, 61mg, 0,335mmol) và maytansinol (**6**, 67mg, 0,119mmol) dưới dạng chất rắn màu cam (21mg, hiệu suất 24%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{35}H_{40}ClFN_4O_{11}$, 746,2; được phát hiện ra 747,5 (M+H).

Bước C: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(2-flo-5-amino)benzen (**30h**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**29h**, 20mg, 0,027mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng (6mg, hiệu suất 29%) sau khi tinh chế ISCO pha đảo lần thứ hai (gradien rửa giải: 30 – 90% MeCN trong nước, axit axetic 0,05% trong cả hai). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{35}H_{42}ClFN_4O_9$, 716,3; được phát hiện ra 717,5 (M+H). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,70 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,07

(s, 1H), 7,03 (dd, $J = 7,0, 2,8$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 10,6, 8,7$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,56 (dd, $J = 15,3, 11,1$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 6,32 (dt, $J = 8,7, 3,3$ Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,49 (dd, $J = 15,2, 9,1$ Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,50 (dd, $J = 11,7, 2,5$ Hz, 1H), 4,14 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,56 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,48 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,79 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 2,44 (dd, $J = 14,0, 11,9$ Hz, 2H), 2,03 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,52 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 1,44 (dd, $J = 18,3, 10,2$ Hz, 2H), 1,12 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,80 (s, 3H).

Ví dụ 17

Maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-metoxi-2-amino)benzen (**30i**)

Bước A: 1-isoxyanato-4-metoxi-2-nitrobenzen (**28i**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 9, bước A, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 4-metoxi-2-nitroanilin (**27i**, 1,00mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng (100mg, hiệu suất 51%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,10 (dd, 1H, $J = 3,0, 8,7$ Hz), 7,90 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 4,06 (s, 3H).

Bước B: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-metoxi-2-nitro)benzen (**29i**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 13, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**28i**, 0,422mmol) và maytansinol (**6**, 100mg, 0,176mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng (25mg, hiệu suất 19%). MS (ESI, dương): được tính đối với $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{ClN}_4\text{O}_{12}$, 758,3; được phát hiện ra 759,2 (M+H).

Bước C: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-metoxi-2-amino)benzen (**30i**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**29i**, 25mg, 0,033mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng (2,0mg, hiệu suất 9%). MS (ESI, dương): được tính đối với $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{ClN}_4\text{O}_{10}$, 728,3; được phát hiện ra 729,2 (M+H). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,14 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 6,83 (s, 1H), 6,49-6,38 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,20 (bs, 1H), 5,55-5,51 (m, 1H), 4,89 (d, 1H, $J = 11$ Hz), 4,30 (dd, 1H, $J = 11,0, 11,0$ Hz), 3,99 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,49-3,48 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,20-3,17 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,54-2,49 (m, 1H), 2,25 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 1,90 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 1,69 (s, 3H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).

Ví dụ 18

Maytan-3-O-carbamoyl-N-(3-metoxi-4-amino)benzen (**30j**)

Bước A: 1-isoxyanato-3-metoxi-4-nitrobenzen (**28j**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 9, bước A, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 3-metoxi-4-nitroanilin (**27j**, 169mg, 1,00mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng (102mg, hiệu suất 52%). ^1H NMR (300 MHz, Cloroform-*d*) δ : 8,01 – 7,81 (m, 1H), 6,85 – 6,65 (m, 2H), 3,96 (s, 4H).

Bước B: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(3-metoxi-4-nitro)benzen (**29j**):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**28j**, 100mg, 0,515mmol) và maytansinol (**6**, 71mg, 0,126mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng (64mg, 67%) bằng cách sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước A, ngoại trừ việc phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. MS (ESI, dương): được tính đối với $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{ClN}_4\text{O}_{12}$, 758,3; được phát hiện ra 759,5 (M+H).

Bước C: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(3-metoxi-4-amino)benzen (**30j**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**29j**, 63mg, 0,083mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng (37mg, 57%). MS (ESI, dương): được tính đối với $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{ClN}_4\text{O}_{10}$, 728,3; được phát hiện ra 729,5 (M+H). ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-*d*) δ : 6,84 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,66 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 6,52 – 6,38 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,13 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 5,41 (dd, $J = 15,5, 8,6$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 4,33 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,55 – 3,39 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,27 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,90 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,49 (dd, $J = 13,9, 11,6$ Hz, 1H), 2,25 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 2,11 (s, 2H), 1,87 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,25 (dd, $J = 15,1, 10,5$ Hz, 1H), 0,90 (s, 3H).

Ví dụ 19

Maytan-3-O-carbamoyl-N-(2-metoxi-4-amino)benzen (**30k**)

Bước A: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(2-metoxi-4-nitro)benzen (**29k**):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 1-isoxyanato-2-metoxi-4-nitrobenzen (**28k**, 62mg, 0,319mmol) và maytansinol (**6**, 53mg, 0,094mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (25mg, 35%) bằng cách sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước A, ngoại trừ việc hỗn hợp phản ứng được tinh chế trên cột C18 Aq RediSep Gold thông qua ISCO (gradient rửa giải: 20 – 80% MeCN trong nước, axit axetic 0,05% trong cả hai). MS (ESI, dương): được tính đối với $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{ClN}_4\text{O}_{12}$, 758,3; được phát hiện ra 759,5 (M+H).

Bước B: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(2-metoxi-4-amino)benzen (**30k**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**29k**, 24mg, 0,032mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng (9mg, 36%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{36}H_{45}ClN_4O_{10}$, 728,3; được phát hiện ra 729,5 (M+H), 751,5 (M+Na). 1H NMR (500 MHz, Cloroform-*d*) δ : 7,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J = 15,1, 10,9$ Hz, 1H), 6,36 – 6,24 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,31 (dd, $J = 15,1, 9,1$ Hz, 1H), 4,79 (dd, $J = 11,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,41 – 4,29 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,52 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 3,41 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,29 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,02 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,47 (dd, $J = 13,8, 11,8$ Hz, 1H), 2,22 (dd, $J = 13,7, 2,4$ Hz, 1H), 2,13 (s, 2H), 1,78 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,50 (dd, $J = 10,2, 6,4$ Hz, 1H), 1,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 12,9$ Hz, 1H), 0,86 (s, 3H).

Ví dụ 20

Maytan-3-O-carbamoyl-N-(3-triflometyl-4-amino)benzen (**30l**)

Bước A: 1-isoxyanato-3-triflometyl-4-nitrobenzen (**28l**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 9, bước A, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 3-triflometyl-4-nitroanilin (**27l**, 103mg, 0,500mmol) dưới dạng chất rắn có dầu màu vàng (63mg, hiệu suất 54%). 1H NMR (300 MHz, Cloroform-*d*) δ : 7,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,53 (dt, $J = 2,4, 0,5$ Hz, 1H), 7,41 (ddd, $J = 8,7, 2,3, 0,5$ Hz, 1H).

Bước B: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(3-triflometyl-4-nitro)benzen (**29l**):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**28l**, 59mg, 0,254mmol) và maytansinol (**6**, 57mg, 0,101mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng (27mg, 34%) bằng cách sử dụng phương pháp trong Ví dụ 19, bước A. MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{36}H_{40}ClF_3N_4O_{11}$, 796,2; được phát hiện ra 797,4 (M+H).

Bước C: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(3-triflometyl-4-amino)benzen (**30l**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**29l**, 25mg, 0,031mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng (16mg, 62%) sau khi tinh chế ISCO pha đảo lần thứ hai. MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{36}H_{42}ClF_3N_4O_9$, 766,3; được phát hiện ra 767,5 (M+H). 1H NMR (500 MHz, Cloroform-*d*) δ : 7,47 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 2,5$ Hz,

1H), 6,84 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,71 – 6,61 (m, 1H), 6,50 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,49 – 6,42 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,06 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 5,37 (dd, $J = 15,5, 8,5$ Hz, 1H), 4,79 (dd, $J = 11,5, 2,2$ Hz, 1H), 4,32 (ddd, $J = 12,2, 10,5, 1,9$ Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,54 – 3,44 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,26 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,97 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,50 (dd, $J = 14,0, 11,6$ Hz, 1H), 2,27 (dd, $J = 14,0, 2,3$ Hz, 1H), 1,86 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,50 (td, $J = 10,2, 6,3$ Hz, 1H), 1,29 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,25 (t, $J = 12,6$ Hz, 1H), 0,90 (s, 3H).

Ví dụ 21

Maytan-3-O-carbamoyl-N-(2-bromo-4-amino)benzen (**30m**)

Bước A: 1-isoxyanato-2-bromo-4-nitrobenzen (**28m**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 9, bước A, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 2-bromo-4-nitroanilin (**27m**, 108mg, 0,498mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng (109mg, hiệu suất 90%). ^1H NMR (300 MHz, Cloroform-*d*) δ : 8,49 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,16 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,8, 0,3$ Hz, 1H).

Bước B: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(2-bromo-4-nitro)benzen (**29m**):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**28m**, 55mg, 0,226mmol) và maytansinol (**6**, 46mg, 0,081mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng (30mg, 45%) bằng cách sử dụng phương pháp trong Ví dụ 19, bước A. MS (ESI, dương): được tính đối với $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{BrClN}_4\text{O}_{11}$, 806,2; được phát hiện ra 809,0 (M+H).

Bước C: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(2-bromo-4-amino)benzen (**30m**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**29m**, 28mg, 0,035mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng (10mg, 34%). MS (ESI, dương): được tính đối với $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{BrClN}_4\text{O}_9$, 776,2; được phát hiện ra 779,0 (M+H). ^1H NMR (300 MHz, Cloroform-*d*) δ : 7,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,64 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 6,50 – 6,29 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,22 (dd, $J = 14,6, 9,0$ Hz, 1H), 4,79 (dd, $J = 11,8, 2,6$ Hz, 1H), 4,38 (t, $J = 11,1$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,69 (s, 1H), 3,60 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 3,43 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,26 (s, 4H), 3,20 (s, 4H), 3,05 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,49 (dd, $J = 13,7, 11,9$ Hz, 1H), 2,22 (dd, $J = 13,7, 2,6$ Hz, 1H), 1,79 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 1,69 (s, 4H), 1,49 (dd, $J = 10,3, 6,2$ Hz, 1H), 1,31 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,28 – 1,16 (m,

2H), 0,87 (s, 3H).

Ví dụ 22

Maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-triflometoxy-2-amino)benzen (**30n**)

Bước A: 1-isoxyanato-4-triflometoxy-2-nitrobenzen (**28n**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 9, bước A, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 4-triflometoxy-2-nitroanilin (**27n**, 223mg, 1,00mmol) dưới dạng chất rắn có dầu màu cam (228mg, hiệu suất 92%). ^1H NMR (300 MHz, Cloroform-*d*) δ : 8,03 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 1H), 7,32 (dt, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H).

Bước B: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-triflometoxy-2-nitro)benzen (**29n**):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**28n**, 215mg, 0,867mmol) và maytansinol (**6**, 84mg, 0,149mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng (87mg, 72%) bằng cách sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước A. MS (ESI, dương): được tính đối với $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_{12}$, 812,2; được phát hiện ra 813,5 (M+H), 835,4 (M+Na).

Bước C: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-triflometoxy-2-amino)benzen (**30n**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**29n**, 85mg, 0,105mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng (59mg, 67%) sau khi tinh chế ISCO pha đảo lần thứ hai. MS (ESI, dương): được tính đối với $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_{10}$, 782,3; được phát hiện ra 783,5 (M+H), 805,5 (M+Na). ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-*d*) δ : 7,31 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,63 (m, 2H), 6,43 (dd, $J = 15,4, 10,9$ Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,58 (dd, $J = 15,4, 8,8$ Hz, 1H), 4,88 – 4,77 (m, 1H), 4,28 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,44 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,39 (p, $J = 1,7$ Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,15 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 2,84 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,57 – 2,47 (m, 1H), 2,28 – 2,22 (m, 1H), 1,84 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,54 – 1,43 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 1,26 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 0,87 (s, 3H).

Ví dụ 23

Maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-flo-5-clo-2-amino)benzen (**30o**)

Bước A: 1-isoxyanato-4-flo-5-clo-2-nitrobenzen (**28o**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 9, bước A, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 4-flo-5-clo-2-nitroanilin (**27o**, 70mg, 0,367mmol) dưới dạng dầu màu vàng (72mg, hiệu suất 91%). ^1H NMR (300 MHz, Cloroform-*d*) δ : 8,01 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H),

7,35 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H).

Bước B: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-flo-5-clo-2-nitro)benzen (**29o**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**28o**, 70mg, 0,323mmol) và maytansinol (**6**, 48mg, 0,085mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng (35mg, hiệu suất 53%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{35}H_{39}Cl_2FN_4O_{11}$, 780,2; được phát hiện ra 781,4 (M+H).

Bước C: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-flo-5-clo-2-amino)benzen (**30o**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**29o**, 34mg, 0,044mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng (21mg, hiệu suất 60%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{35}H_{41}Cl_2FN_4O_9$, 750,2; được phát hiện ra 751,5 (M+H); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,97 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 6,66 – 6,30 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 5,52 (dd, $J = 14,9, 9,3$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,52 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 4,15 (t, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,47 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,17 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,75 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 2,43 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 2,08 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,52 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 1,45 (t, $J = 12,9$ Hz, 2H), 1,11 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,77 (s, 3H).

Ví dụ 24

Maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-amino-2-metyl-5-morpholin-4-yl)benzen (**30p**)

Bước A: (4-nitro-2-metyl-5-morpholin-4-yl)phenyl isoxyanat (**28p**):

Sử dụng quy trình trong Ví dụ 9, bước A, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 2-metyl-5-morpholin-4-yl-4-nitrophenylamin (237mg, 1,00mmol) dưới dạng chất rắn màu cam sáng (230mg, hiệu suất 87%). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,72 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,84 (t, 4H, $J = 5$ Hz), 3,01 (t, 4H, $J = 5$ Hz), 2,31 (s, 3H).

Bước B: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-nitro-2-metyl-5-morpholin-4-yl)benzen (**29p**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 19, bước A, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**28p**, 56mg, 0,21mmol) và maytansinol (**6**, 50mg, 0,09mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng đục (8mg, 11%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{40}H_{50}ClN_5O_{12}$, 827,3; được phát hiện ra 828,2 (M+H).

Bước C: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-amino-2-metyl-5-morpholin-4-yl)benzen (**30p**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**29p**, 8mg, 0,01mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng (3,2mg, 42%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{40}H_{52}ClN_5O_{10}$, 797,3; được phát hiện ra 798,2 (M+H), 820,2 (M+Na). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,54 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,62 – 6,52 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,69 – 5,51 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,45 (dd, $J = 12,0, 2,7$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J = 10,9$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,73 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,64 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,53 – 3,44 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,14 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,77 (q, $J = 4,2, 3,2$ Hz, 4H), 2,69 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,40 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,97 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 1,42 (t, $J = 12,9$ Hz, 2H), 1,09 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,78 (s, 3H).

Ví dụ 25

Maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-amino-2-metyl-5-pyrolidin-1-yl)benzen (**30q**)

Bước A: (4-nitro-2-metyl-5-pyrolidin-1-yl)phenyl isoxyanat (**28q**):

Sử dụng quy trình trong Ví dụ 9, bước A, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 2-metyl-4-nitro-5-pyrolidin-1-yl-phenylamin (221mg, 1,00mmol) dưới dạng chất rắn màu cam sáng (210mg, hiệu suất 85%). 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,65 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,25-3,14 (m, 4H), 2,00-1,94 (m, 4H).

Bước B: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-nitro-2-metyl-5-pyrolidin-1-yl)phenyl (**29q**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 19, bước A, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**28q**, 53mg, 0,21mmol) và maytansinol (**6**, 50mg, 0,09mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng đục (28mg, 39%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{40}H_{50}ClN_5O_{11}$, 811,3; được phát hiện ra 812,2 (M+H).

Bước C: Maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-amino-2-metyl-5-pyrolidin-1-yl)benzen (**30q**):

Sử dụng phương pháp trong Ví dụ 4, bước B, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm thu được từ bước trước đó (**29q**, 28mg, 0,03mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng (8,6mg, 32%). MS (ESI, dương): được tính đối với $C_{40}H_{52}ClN_5O_9$, 781,3; được phát hiện ra 782,2 (M+H), 804,2 (M+Na). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,53 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,93 – 6,86 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,66 – 6,50 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,62 (dd, $J = 14,6, 9,2$ Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,47 (dd, $J = 12,0, 2,7$ Hz, 1H), 4,17 (t, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,65 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H),

3,55 – 3,45 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,15 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (d, $J = 6,7$ Hz, 4H), 2,70 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 2,41 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,98 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 1,89 – 1,76 (m, 4H), 1,66 (s, 3H), 1,58 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 1,43 (t, $J = 12,9$ Hz, 2H), 1,10 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,79 (s, 3H).

Ví dụ 26

Điều chế thể liên hợp và mô tả đặc điểm

Năm kháng thể được liên hợp với các hợp chất thành phần liên kết-trọng tải của sáng chế sử dụng quy trình dưới đây. Bốn kháng thể mục tiêu được sử dụng trong thử nghiệm này là: (1) kháng thể PSMA có miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của dòng vô tính AB-PG1-XG1-006 như được nêu trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2007/002222 A2, có tên sáng chế là PSMA ANTIBODY-DRUG CONJUGATES, (2) kháng thể kháng MUC16 có vùng biến đổi thu được từ dòng vô tính 3A5 theo công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2007001851, có tên sáng chế là COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF TUMOR, (3) kháng thể kháng HER2 có vùng biến đổi thu được từ humAb4D5-8 theo Carter *et al*, PNAS 1992 89 4285, và (4) kháng thể kháng STEAP2. Các công bố đơn sáng chế và các bài báo này được kết hợp vào bản mô tả bằng cách viện dẫn cho tất cả các mục đích. Tất cả các kháng thể đơn dòng được biểu hiện trong tế bào CHO và được tinh chế bằng Protein A. Đối chứng isotyp không liên kết (5) thu được từ kháng nguyên miễn dịch không liên quan đến ung thư cũng được sử dụng.

Phương pháp A: Kháng thể (10mg/ml) trong HEPES 50mM, NaCl 150mM, pH = 7,5, được xử lý bằng dithiothreitol 1mM ở 37°C trong 30 phút. Sau khi lọc gel (G-25, pH = 4,5 natri axetat), dẫn xuất trọng tải thành phần liên kết maleimido (đối với thành phần liên kết-trọng tải **9**, **19**, hoặc **24**; 1,2 đương lượng/nhóm SH) trong DMSO (10 mg/ml) được bổ sung vào kháng thể đã khử và hỗn hợp được điều chỉnh đến pH = 7,0 bằng HEPES 1M (pH = 7,4). Phản ứng liên hợp tùy được dừng bằng N-ethyl maleimide (NEM). Thể liên hợp được tinh chế bằng sắc ký loại trừ kích thước và được lọc vô trùng. Tỷ lệ của nồng độ protein và trọng tải so với kháng thể được xác định bằng phân tích phổ UV theo Hamblett *et al* (American Association for Cancer Research. 2004 Oct 15:10(20):7063-70) hoặc chênh lệch khối lượng, tự nhiên so với được liên hợp. HPLC loại trừ kích thước được thiết lập là tất cả các thể liên hợp được

sử dụng >95% monome, và RP-HPLC được thiết lập là có <0,5% trọng tải thành phần liên kết không được liên hợp. Hiệu suất và tỷ lệ của trọng tải so với kháng thể được báo cáo trong bảng 1.

Phương pháp B: Kháng thể (10-20 mg/ml) trong HEPES 50mM, NaCl 150mM, pH = 8,0, và 10-15% (v/v) DMA được liên hợp với hơn gấp 5-6 lần của **10**, **14**, **20**, **22**, hoặc **26** trong 2 giờ (hr) ở nhiệt độ môi trường. Thể liên hợp được tinh chế bằng sắc ký loại trừ kích thước hoặc siêu lọc sâu và được lọc khử trùng. Nồng độ protein được xác định bằng phân tích phổ UV. HPLC loại trừ kích thước được thiết lập là tất cả các thể liên hợp được sử dụng là >90% monome, và RP-HPLC được thiết lập là có <1% trọng tải thành phần liên kết không được liên hợp. Tất cả các kháng thể được liên hợp được phân tích bằng sự chênh lệch khối lượng, tự nhiên so với được liên hợp. Tỷ lệ của trọng tải so với kháng thể được báo cáo trong bảng 1.

Phương pháp C – Liên hợp Transglutaminaza vi khuẩn: kháng thể được aglycosyl hóa, tách glycosyl hoặc gắn thể glutamin có thể được liên hợp ở 1-10mg/mL trong PBS pH = 7,4. Trọng tải thành phần liên kết **22** có thể được bổ sung trong lượng dư mol gấp 10 đến 25 lần kháng thể và phản ứng enzym có thể được bắt đầu bằng cách bổ sung 1-5 đơn vị transglutaminaza vi khuẩn (Zedira, T1001) với mỗi mg kháng thể và được ủ bằng cách lắc ở 37°C trong 4-16 giờ. Thể liên hợp có thể được tinh chế bằng sắc ký loại trừ kích thước và được lọc khử trùng. Nồng độ protein và trọng tải thành phần liên kết có thể được xác định bằng phân tích phổ UV. HPLC loại trừ kích thước có thể được thiết lập là thể liên hợp có thể >95% monome. Tất cả các kháng thể được liên hợp có thể được phân tích bằng UV đối với các giá trị nạp trọng tải thành phần liên kết theo Hamblett et al, Cancer Res 2004 10 7063. Ngoài ra, thể liên hợp có thể được phân tích bằng ESI-MS đối với việc nạp trọng tải thành phần liên kết sử dụng phép đo phổ khối lượng Waters Synapt G2-Si QTOF kết hợp với Acquity UPLC. Tách sắc ký có thể thu được trên cột C4 (Waters protein BEH C4, 50mm X 1mm, 1,7µm) trong gradien 25 phút (phút:phần trăm pha động B; 0:20%, 1:20%, 18:40%, 18,1:90, 20:95%, 20,8:95%, 20,9:20% 25:20%). Pha động A có thể là axit formic 0,1% trong nước và pha động B có thể là axit formic 0,1% trong axetonitril. Lưu lượng có thể được đặt ở 100µl/phút. Máy quét TOF đầu dò có thể được đặt từ m/z 700-5000 trong 25 phút với các thông số chính được liệt kê (Điện áp mao dẫn 3,2kV; côn lấy mẫu 150; dịch chuyển nguồn ở 80; nhiệt độ nguồn 120°C; nhiệt độ khử solvat 500°C; năng

lượng va chạm bấy 30; năng lượng va chạm chuyển đổi Tất; Kiểm soát khí TẤT; Tự cực phân giải: phân giải LM ở 4,7). Phổ kết hợp có thể được giải chấp bằng hàm MaxEnt trong phần mềm MassLynx.

Thế liên hợp theo phương pháp xác định A DAR

Để xác định tải trọng của thành phần liên kết-trọng tải trên kháng thể (thế liên hợp xystein), thế liên hợp được tách glycosyl, được khử, và được phân tích bằng LC-MS.

Cho phân tích này, 50µg thế liên hợp được pha loãng bằng nước mili-Q đến nồng độ cuối là 1mg/mL. 10µL dung dịch PNGaza F [dung dịch PNGaza F được điều chế bằng cách bổ sung 150µL dung dịch gốc PNGaza F (New England Biolabs, Cat#P0704L) và 850 µL nước mili-Q và trộn kỹ] được bổ sung vào dung dịch thế liên hợp đã pha loãng và sau đó được ủ ở 37°C qua đêm. 2,4µL TCEP 0,5M được bổ sung vào mẫu sao cho chất thu được có nồng độ TCEP cuối là 20mM và dung dịch này sau đó được ủ ở 50°C trong 30 phút. Thực hiện phun 10µL mỗi mẫu lên LC-MS (Waters Synat G2-Si) và giải hấp bằng 0,1mL/phút pha động gradien 20-40% pha động B trong 25 phút (Pha động A: 0,1%v/v FA trong H₂O; Pha động B: 0,1% v/v FA trong Axetonitril). Tách LC thu được trên cột C18 Waters Acquity BEH (1,0 X 50mM, 1,7µM).

Phổ từ phép đo phổ khối lượng được giải chấp và các đỉnh chuỗi nhẹ và chuỗi nặng xác định biểu diễn chuỗi nhẹ (L) với giá trị thành phần liên kết-trọng tải = 0 và 1, chuỗi nặng (H) với giá trị thành phần liên kết-trọng tải = 0, 1, 2, và 3. Từ giá trị độ lớn của mỗi loại, tỷ lệ của được chất với kháng thể (DAR) được tính bằng cách sử dụng phương trình 1 dưới đây đối với thế liên hợp kháng thể homo-dime.

Phương trình 1:

$$\text{DAR} = 2 * \left[\frac{L1}{L0 + L1} + \frac{H1 + 2*H2 + 3*H3}{H0 + H1 + H2 + H3} \right]$$

Thế liên hợp theo phương pháp xác định B DAR

Để xác định trọng tải của thành phần liên kết-trọng tải trên kháng thể (lysin thế liên hợp), thế liên hợp được tách glycosyl, và được phân tích bằng LC-MS.

Cho phân tích này, 50µg thế liên hợp được pha loãng bằng nước milli-Q đến

nồng độ cuối là 1 mg/mL. 10µL dung dịch PNGaza F [dung dịch PNGaza F được điều chế bằng cách bổ sung 150µL dung dịch gốc PNGaza F (New England Biolabs, Cat#P0704L) và 850µL nước milli-Q và trộn kỹ] được bổ sung vào dung dịch thể liên hợp đã pha loãng và sau đó được ủ ở 37°C qua đêm. Thực hiện phun 5µL mỗi mẫu lên LC-MS (Waters Synat G2-Si) và giải hấp bằng 0,1mL/phút pha động gradien 20-50% của pha động B trong 25 phút (Pha động A: 0,1%v/v FA trong H₂O; Pha động B: 0,1% v/v FA trong Axetonitril). Tách LC thu được trên cột C4 Waters Acquity BEH (1,0 X 50mm, 1,7µM) ở 80°C.

Phổ từ phép đo phổ khối lượng được giải chấp sử dụng phần mềm Masslynx và tỷ lệ của dược chất với kháng thể (DAR) được tính bằng cách sử dụng các phương trình dưới đây. Xem FIG.18.

1. Phần trăm tương đối (%) của dược chất (D_n) bởi sự phân bố mật độ đỉnh (PI):

$$a. D_n\% = P_{In} / \Sigma(P_{I0} + P_{I1} + P_{I2} + \dots + P_{Ii}) \times 100$$

$$b. (n = 0, 1, 2, 3, \dots, i)$$

2. Tính DAR trung bình:

$$a. DAR = \Sigma(1 \times D_1\% + 2 \times D_2\% + 3 \times D_3\% + \dots + i \times D_i\%)$$

Bảng 1

Kháng thể	$\epsilon_{252\text{nm}} (\text{cm}^{-1} \text{ M}^{-1})$	$\epsilon_{280\text{nm}} (\text{cm}^{-1} \text{ M}^{-1})$
PSMA	77652	224320
MUC16	85888	247360
HER2	81847	215388
STEAP2	-	-
Đối chứng isotyp	75113	218360

Thế liên hợp kháng thể	Trọng tải: Kháng thể (UV)	Hiệu suất %
PSMA-9	1,3	80
MUC16-9	1,4	70
HER2	1,5	75
Đối chứng isotyp 9	1,5	80

Kháng thể Thế liên hợp	Trọng tải: Kháng thể (ESI-MS)	%Hiệu suất
STEAP2-14	2,7	50
STEAP2-20	1,2	45
STEAP2-24	3,0	40
HER2-10	2,3	60
HER2-20	0,7	50
HER2-24	3,3	40
Đối chứng isotyp 10	2,4	75
Đối chứng isotyp 14	1,3	70
Đối chứng isotyp 20	1,0	50
Đối chứng isotyp 24	3,6	40

Ví dụ 27

Thử nghiệm enzym không chứa tế bào thành phần liên kết-trọng tải *in vitro*

Ủ cathepsin B

Quy trình phân tích enzym không chứa tế bào *in vitro* được làm theo Dubowchik, *et al.* Bioconjugate Chem. **2002** 13 855, nội dung của nó được kết hợp vào bản mô tả bằng cách viện dẫn cho tất cả các mục đích. Trọng tải thành phần liên

kết 9 được đặt ở 100µg/mL cuối cùng trong đệm natri axetat 25mM, EDTA 1mM, pH = 5,0 và được ủ sơ bộ ở 37°C. Cathepsin B (Sigma # C8571) được hoạt hóa ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút với 1 đương lượng của DTT 30mM, EDTA 15mM đến 2 đương lượng dung dịch gốc cathepsin B. Dung dịch cathepsin B hoạt hóa được bổ sung vào dung dịch cơ chất ở tỷ lệ mol 1:20 (H₂O đã được tinh chế, thay cho cathepsin B hoạt hóa được bổ sung đối với mẫu đối chứng). Mẫu được ủ ở 37°C qua đêm và mẫu thu được được phát hiện bằng LC-MS nhờ máy quét Q1 Scan.

Phát hiện bằng LC-MS

Các mẫu được ly tâm ở 12.000g trong 5 phút. Chất nổi bề mặt được thu hồi và được phân tích bằng sắc ký lỏng-khối phổ (Waters Xevo TQ-S) bằng chất pha kết hợp ở 0,3ml/phút pha động B:A tỷ lệ 30:70 (Pha động A: FA 0,1% trong H₂O; Pha động B: FA 0,1% trong Axetonitril) ở 20 µl/phút từ chất nổi bề mặt. MS1 được đặt ở khoảng thích hợp để phát hiện ion phân tử của trọng tải thành phần liên kết hoặc trọng tải. Chất nổi bề mặt chứa trọng tải dự đoán, maytan-3-O-carbamoyl-N-(4-aminobenzen) (8), với khối lượng là 720,9 (M+Na) (khối lượng đơn đồng vị tính được đối với C₃₅H₄₃N₄O₉Cl, 698,3) và mẫu đối chứng không có cathepsin B chứa 9 với khối lượng là 1170,4 (M+Na) (khối lượng đơn đồng vị tính được đối với C₆₀H₈₀ClN₉O₁₆, 1147,50). Không có ion phân tử trọng tải dự đoán nào được phát hiện trong mẫu đối chứng.

Kết quả của ví dụ này có ý nghĩa một phần do sự phân giải protein cathepsin B của 9 chỉ xuất hiện sau khi nhập ADC vào tế bào nơi enzym này tồn tại. Tác dụng lệch mục tiêu cần được giảm vì kháng thể chuyển trọng tải gây độc tế bào trực tiếp đến các tế bào mục tiêu.

Ví dụ 28

Thử nghiệm tính gây độc tế bào in vitro

Trong ví dụ này, khả năng của nhiều thể liên hợp kháng thể-dược chất và trọng tải trần trong việc tiêu diệt các tế bào khối u biểu hiện kháng nguyên *in vitro* được đánh giá.

Tế bào Ovar3 (Muc16+) được gieo trong đĩa 96 giếng ở mật độ 3000 tế bào mỗi giếng trong môi trường phát triển hoàn toàn và được cho sinh trưởng qua đêm. Đối với đường cong sống sót tế bào, thể liên hợp được pha loãng theo dãy hoặc trọng

tải trần được bổ sung vào các tế bào ở nồng độ cuối nằm trong khoảng từ 100nM đến 5pM và được ủ trong 3 ngày. Để đo khả năng sống sót, tế bào được ủ với CCK8 (Dojindo) trong 2 giờ cuối và độ hấp thụ ở 450nm (OD_{450}) được xác định trên Victor (Perkin Elmer). Mức OD_{450} nền được xác định từ tế bào được xử lý với digitonin (40nM) được trừ đi ở tất cả các giếng và khả năng sống sót được biểu diễn theo phần trăm đối chứng chưa được xử lý. Giá trị IC_{50} được xác định từ phương trình lôgít bốn tham số trong đường cong đáp ứng 10 điểm (GraphPad Prism). IC_{50} đối với MUC16-9 ADC là +++ chỉ IC_{50} (nM) lớn hơn hoặc bằng 0,1 và thấp hơn 1,0. Tất cả các đường cong và giá trị IC_{50} được hiệu chỉnh đối với đương lượng trọng tải. Đồ thị % sống sót tế bào so với Log_{10} [M] được chất được thể hiện trên FIG.1. Giá trị IC_{50} trọng tải trần và phần trăm tiêu diệt tế bào được liệt kê trong bảng 2.

Tế bào SKBR3 (Her2+) được gieo trong đĩa 96 giếng ở mật độ 8000 tế bào mỗi giếng trong môi trường phát triển hoàn toàn và được cho sinh trưởng qua đêm. Đối với đường cong sống sót tế bào, thể liên hợp được pha loãng theo dãy hoặc trọng tải trần được bổ sung vào các tế bào ở nồng độ cuối nằm trong khoảng từ 100nM đến 5pM và được ủ trong 3 ngày. Để đo khả năng sống sót, tế bào được ủ với CCK8 (Dojindo) trong 2 giờ cuối và độ hấp thụ ở 450nm (OD_{450}) được xác định trên Victor (Perkin Elmer). Mức OD_{450} nền được xác định từ tế bào được xử lý với digitonin (40nM) được trừ đi ở tất cả các giếng và khả năng sống sót được biểu diễn theo phần trăm đối chứng chưa được xử lý. Giá trị IC_{50} được xác định từ phương trình logitíc bốn tham số trong đường cong đáp ứng 10 điểm (GraphPad Prism). IC_{50} đối với HER2-9, 10, 20, và 24 ADC lần lượt là +++, +++, +++, và +++, trong đó +++ chỉ IC_{50} (nM) lớn hơn hoặc bằng 0,1 và thấp hơn 1,0. Tất cả các đường cong và giá trị IC_{50} được hiệu chỉnh đối với đương lượng trọng tải. Đồ thị % sống sót tế bào so với Log_{10} [M] được chất được thể hiện trên các FIG. 2-5. Giá trị IC_{50} trọng tải trần và phần trăm tiêu diệt tế bào được liệt kê trong bảng 2.

Tế bào C4-2 (STEAP2+) được gieo trong đĩa 96 giếng ở mật độ 4000 tế bào mỗi giếng trong môi trường phát triển hoàn toàn và được cho sinh trưởng qua đêm. Đối với đường cong sống sót tế bào, thể liên hợp được pha loãng theo dãy hoặc trọng tải trần được bổ sung vào các tế bào ở nồng độ cuối nằm trong khoảng từ 100nM đến 5pM và được ủ trong 5 ngày. Để đo khả năng sống sót, tế bào được ủ với chất phản ứng CellTiter-Glo trong 5 phút và sự phát huỳnh quang được xác định trên đầu đọc đĩa

Victor (PerkinElmer). Giá trị IC_{50} được xác định từ phương trình logit bốn tham số trong đường cong đáp ứng 10 điểm (GraphPad Prism). IC_{50} đối với STEAP2-14, 20, và 24 ADC lần lượt là ++, +++, + nM. +++ chỉ IC_{50} (nM) lớn hơn hoặc bằng 0,1 và nhỏ hơn 1,0; ++ chỉ IC_{50} (nM) lớn hơn hoặc bằng 1,0 và nhỏ hơn 10; và + chỉ IC_{50} (nM) lớn hơn hoặc bằng 10.

Tất cả các IC_{50} được biểu diễn theo nồng độ nM và % tiêu diệt được báo cáo cho liều cao nhất. Tất cả các đường cong và giá trị IC_{50} được hiệu chỉnh đương lượng đối với trọng tải. Đồ thị % sống sót tế bào so với Log_{10} [M] được chất được thể hiện trên các FIG. 6-8. Giá trị IC_{50} trọng tải trần và phần trăm tiêu diệt tế bào được liệt kê trong bảng 2.

Các phương án và ví dụ được mô tả ở trên được dự định chỉ nhằm minh họa và không làm giới hạn sáng chế. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết hoặc có thể xác định mà không cần dùng nhiều hơn thử nghiệm thông thường, nhiều dạng tương đương của hợp chất, chất và quy trình cụ thể. Tất cả các dạng tương đương được xem là nằm trong phạm vi và được bao gồm bởi các điểm yêu cầu bảo hộ đính kèm.

Bảng 2

	Ovcar3		C4-2		SKBr-3	
Hợp chất #	IC_{50} (nM)	% tiêu diệt	IC_{50} (nM)	% tiêu diệt	IC_{50} (nM)	% tiêu diệt
8	++	**	+	****	++	****
17	+++++	***	+++	****	++++	*****
30a	+++	***	++	*****	+++	****
30b			+	*	+++	****
30c	++	**	+	**	++	***
30d			++	****	++	****
30e			++	****	++	***
30f			++	****	+++	*****
30g			++	*****	+++	*****
30h			++	*	+++	****
30i			+	*****	++	*****

30j	++	**	+	***	+++	*****
30k	+++	***	+		++	*****
30l	+++	***	+		+++	*****
30m	+++++	**	++++	*****	++++	*****
30n			+	*****	++	*****
30o			+	*	+++	*****
30p			+		+	*
30q			+	***	++	*****

+++++ chỉ IC_{50} (nM) lớn hơn hoặc bằng, 0,001 và nhỏ hơn 0,01;

++++ chỉ IC_{50} (nM) lớn hơn hoặc bằng, 0,01 và nhỏ hơn 0,1;

+++ chỉ IC_{50} (nM) lớn hơn hoặc bằng, 0,1 và nhỏ hơn 1,0;

++ chỉ IC_{50} (nM) lớn hơn hoặc bằng 1,0 và nhỏ hơn 10; và

+ chỉ IC_{50} (nM) lớn hơn hoặc bằng 10.

***** chỉ % tiêu diệt lớn hơn hoặc bằng 99;

**** chỉ % tiêu diệt lớn hơn hoặc bằng 95 và nhỏ hơn 99;

*** chỉ % tiêu diệt lớn hơn hoặc bằng 90 và nhỏ hơn 95;

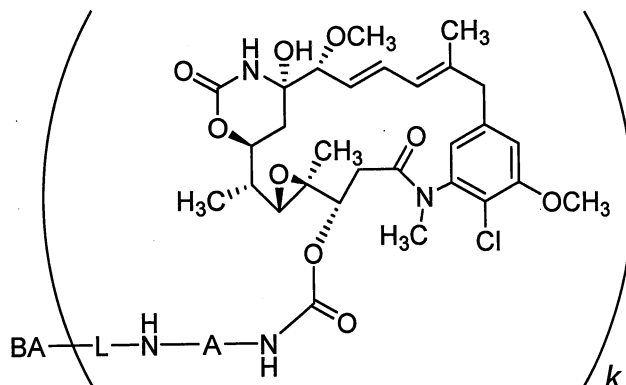
** chỉ % tiêu diệt lớn hơn hoặc bằng 85 và nhỏ hơn 90; và

* chỉ % tiêu diệt thấp hơn 85.

Các phương án và ví dụ được mô tả ở trên được dự định chỉ nhằm minh họa và không làm giới hạn sáng chế. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết hoặc có thể xác định mà không cần dùng nhiều hơn thử nghiệm thông thường, nhiều dạng tương đương của hợp chất, chất và quy trình cụ thể. Tất cả các dạng tương đương được xem là nằm trong phạm vi và được bao gồm bởi các điểm yêu cầu bảo hộ đính kèm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó,
trong đó:

A là arylen hoặc heteroarylen;

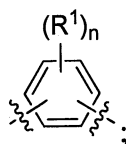
L là thành phần liên kết;

BA là chất liên kết; và

k là số nguyên từ 1 đến 30.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

A là:



R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, halo, haloalkyl, haloalkoxy, heteroalkyl, heteroaryl,

heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-\xi-OR^A$, $-\xi-SO_2R^A$, $-\xi-C(=O)R^A$, và azido;

R^A là alkyl;

n là số nguyên từ 0 đến 4; và

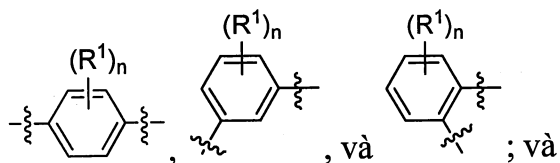
mỗi ξ và ξ biểu thị liên kết từ A đến -NH-.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, và heteroxycloalkyl.

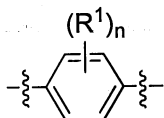
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 2 hoặc 3, trong đó:

A được chọn từ:

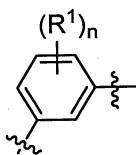


n là 0, 1, 2, hoặc 3.

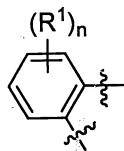
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 4, trong đó R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ metyl, metoxy, flo, clo, brom, triflometyl, pyrrolidinyl, và morpholinyl.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 5, trong đó R^1 là metyl.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 5, trong đó R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ flo, clo, và brom.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 5, trong đó R^1 là clo.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 5, trong đó R^1 là triflometyl.
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 5, trong đó R^1 là metoxy.
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 5, trong đó R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ metyl, morpholinyl, và pyrrolidinyl.
12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 11, trong đó A là



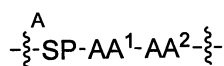
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 11, trong đó A là



14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 11 trong đó A là



15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó L là:



trong đó:

SP là phần đệm;

$\begin{array}{c} \text{A} \\ \text{---} \end{array}$ là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết;

$\begin{array}{c} \text{---} \end{array}$ là liên kết từ A đến -NH-;

AA¹ là axit amin; và

AA² là axit amin.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó L là:



trong đó:

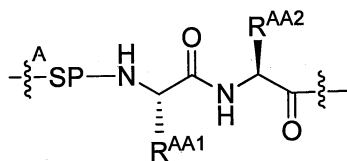
SP là phần đệm;

$\begin{array}{c} \text{A} \\ \text{---} \end{array}$ là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết; và

$\begin{array}{c} \text{---} \end{array}$ là liên kết từ A đến -NH-.

17. Hợp chất theo điểm 15, trong đó AA¹-AA² là: valin-xitrullin, xitrullin-valin, lysin-phenylalanin, phenylalanin-lysin, valin-asparagin, asparagin-valin, threonin-asparagin, asparagin-threonin, serin-asparagin, asparagin-serin, phenylalanin-asparagin, asparagin-phenylalanin, leuxin-asparagin, asparagin-leuxin, isoleuxin-asparagin, asparagin-isoleuxin, glyxin-asparagin, asparagin-glyxin, axit glutamic-asparagin, asparagin-axit glutamic, xitrullin-asparagin, asparagin-xitrullin, alanin-asparagin, asparagin-alanin, valin-alanin, alanin-valin, valin-glyxin, hoặc glyxin-valin.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó L là:



trong đó:

SP là phần đệm;

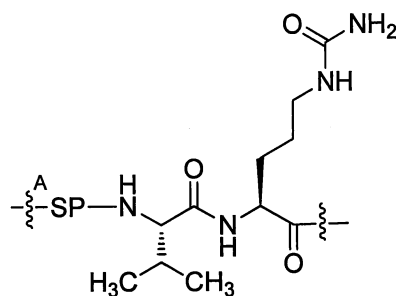
$\begin{array}{c} \text{A} \\ \text{---} \end{array}$ là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết;

$\begin{array}{c} \text{---} \end{array}$ là liên kết từ A đến -NH-;

R^{AA1} là mạch bên axit amin; và

R^{AA2} là mạch bên axit amin.

19. Hợp chất theo điểm 18, trong đó L là:



trong đó:

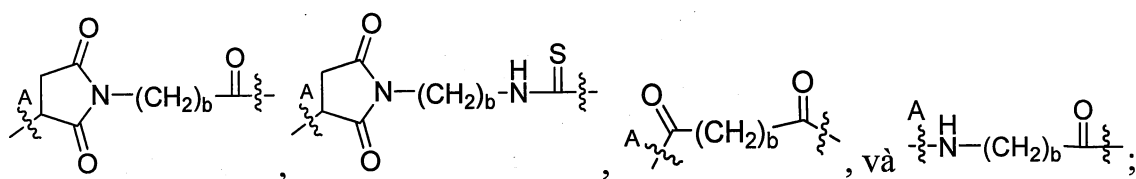
SP là phần đệm; và

$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết; và

$\text{---}\overset{\text{---}}{\text{---}}$ là liên kết từ A đến -NH-.

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 15 đến 19, trong đó SP gồm C₅-7 alkylen.

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 15 đến 20, trong đó SP được chọn từ:



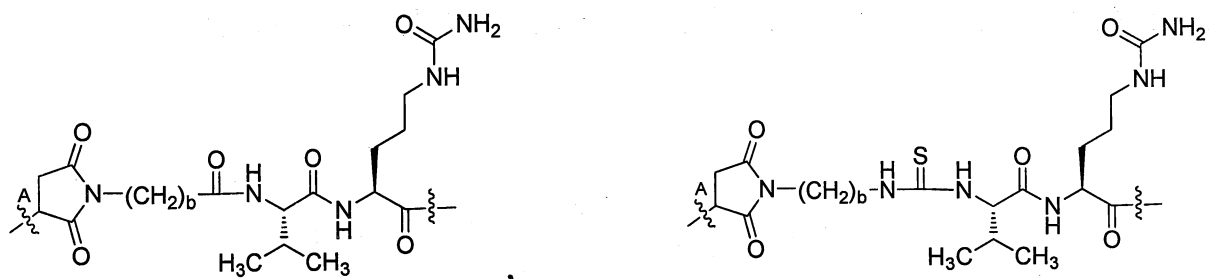
trong đó:

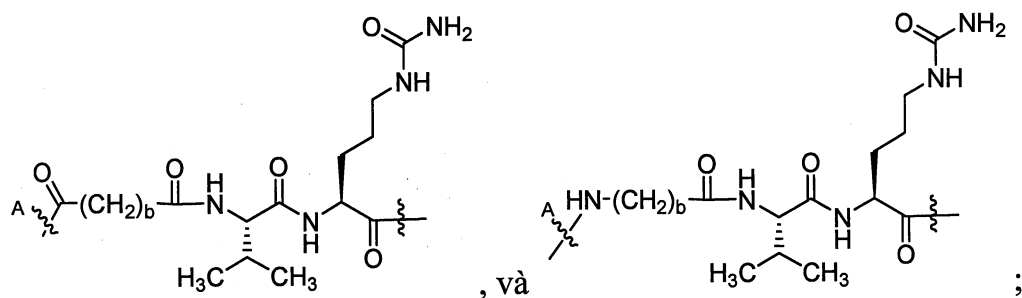
b, độc lập trong mỗi trường hợp, là số nguyên từ 2 đến 8;

$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết; và

$\text{---}\overset{\text{---}}{\text{---}}$ là liên kết từ A đến -NH-.

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 và 17 đến 21, trong đó L được chọn từ





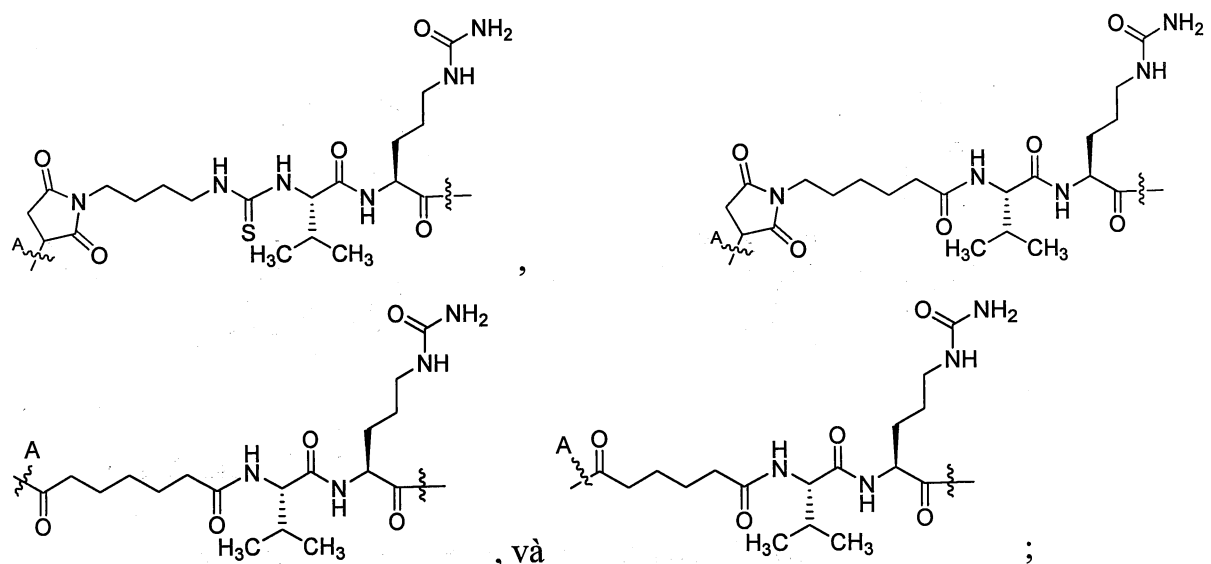
trong đó:

b là số nguyên từ 2 đến 8;

$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết; và

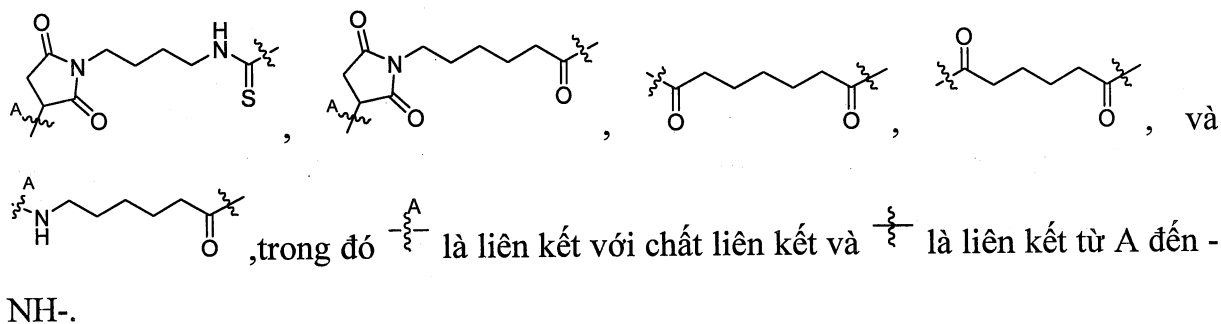
$\text{---}\overset{\text{z}}{\text{---}}$ là liên kết từ A đến -NH-.

23. Hợp chất theo điểm 22, trong đó L được chọn từ

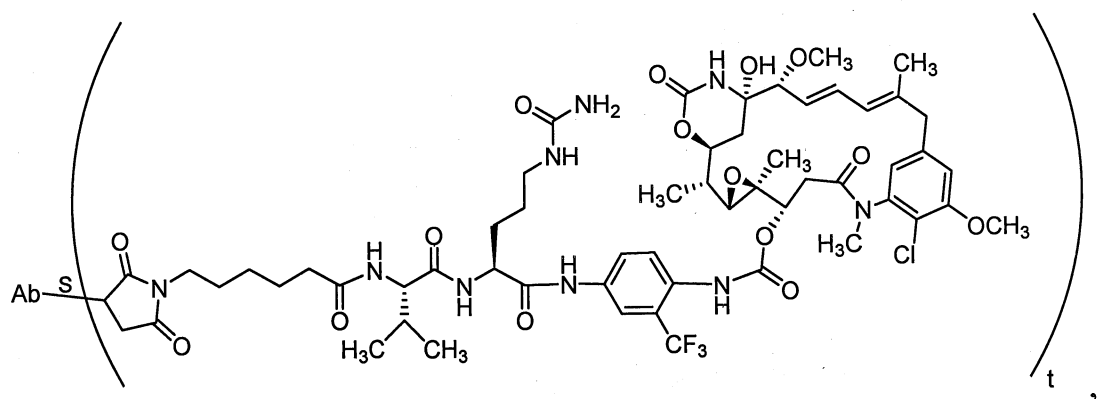
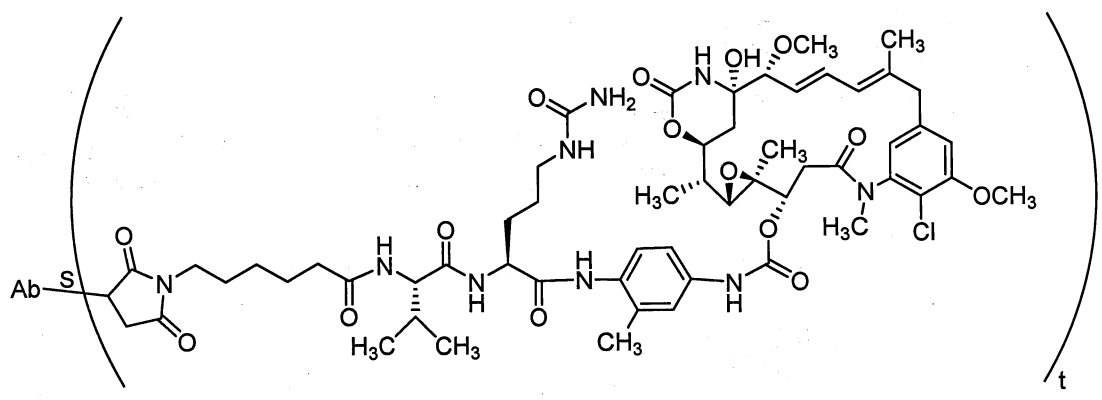
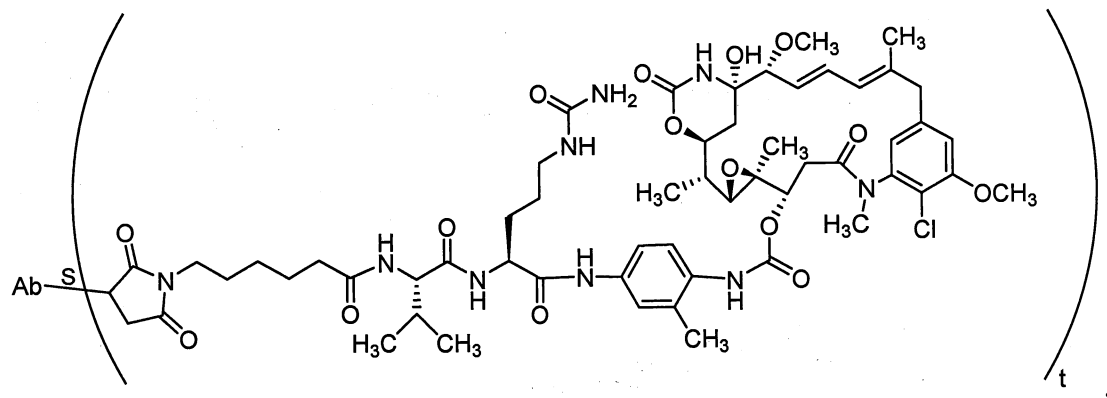
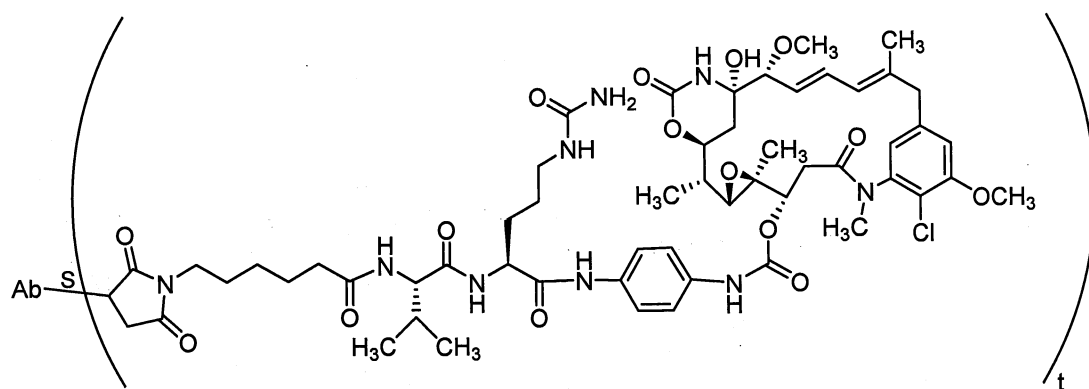


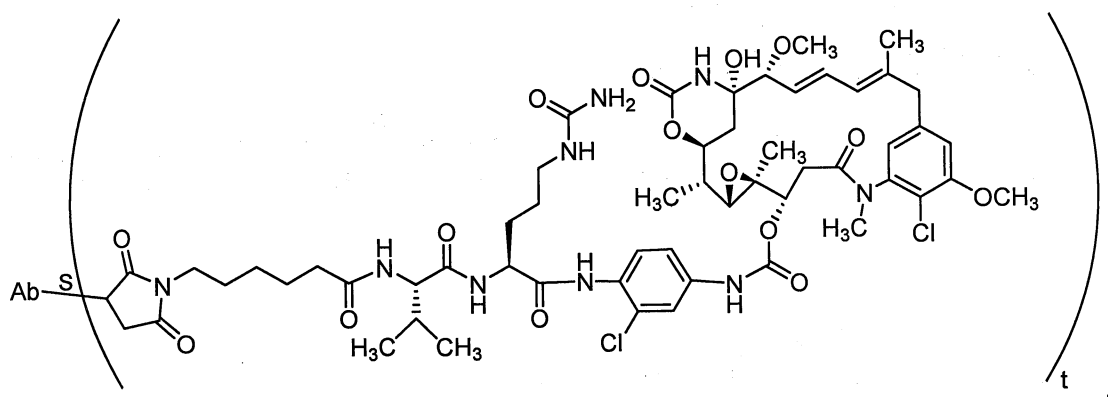
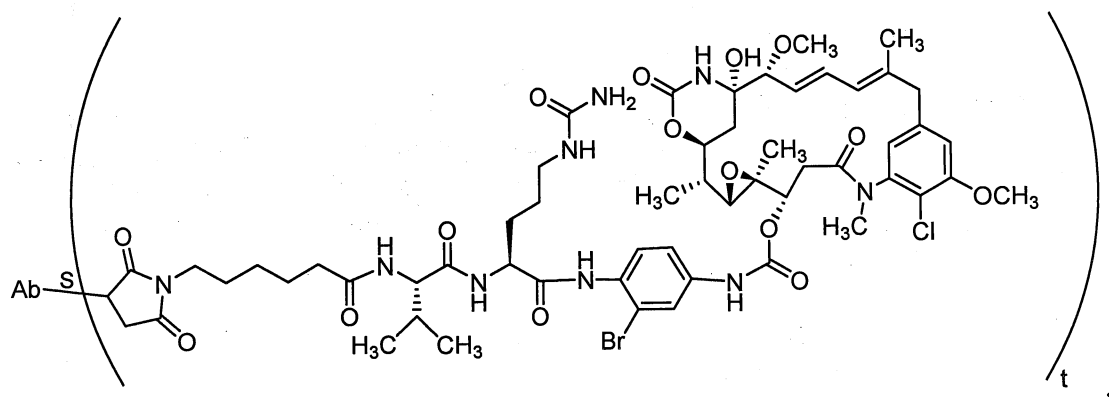
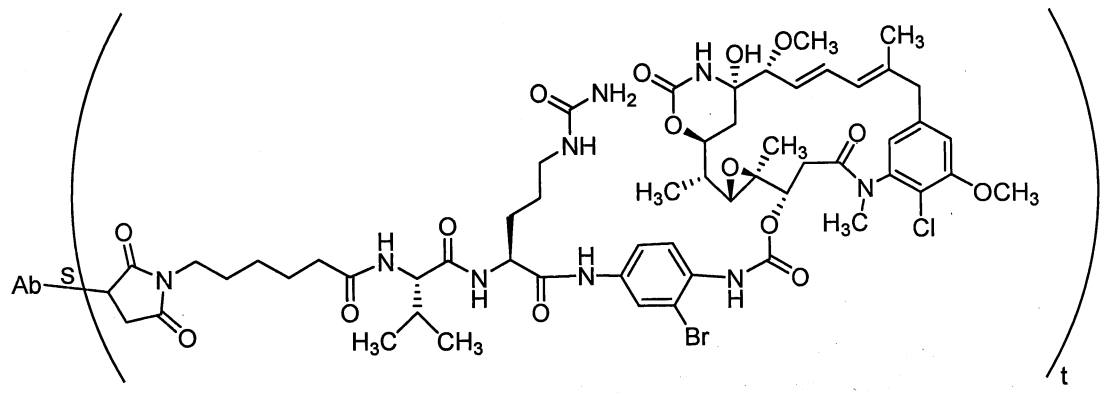
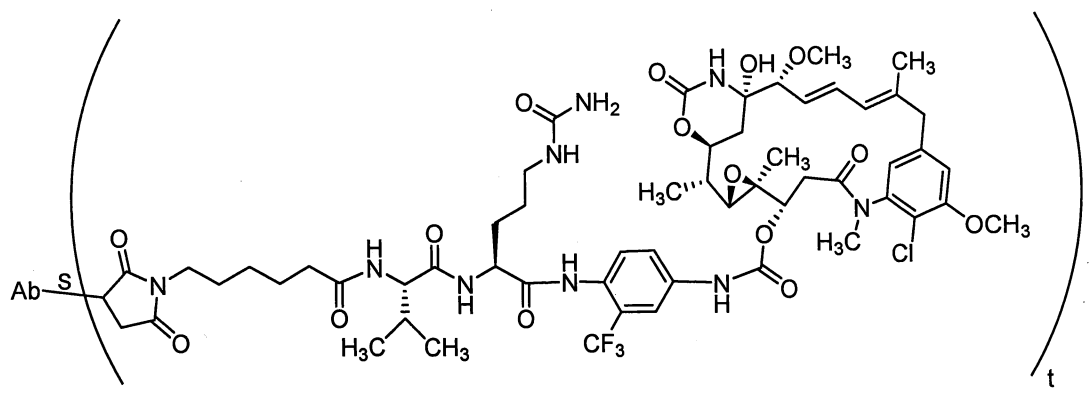
trong đó $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ là liên kết với chất liên kết và $\text{---}\overset{\text{z}}{\text{---}}$ là liên kết từ A đến -NH-.

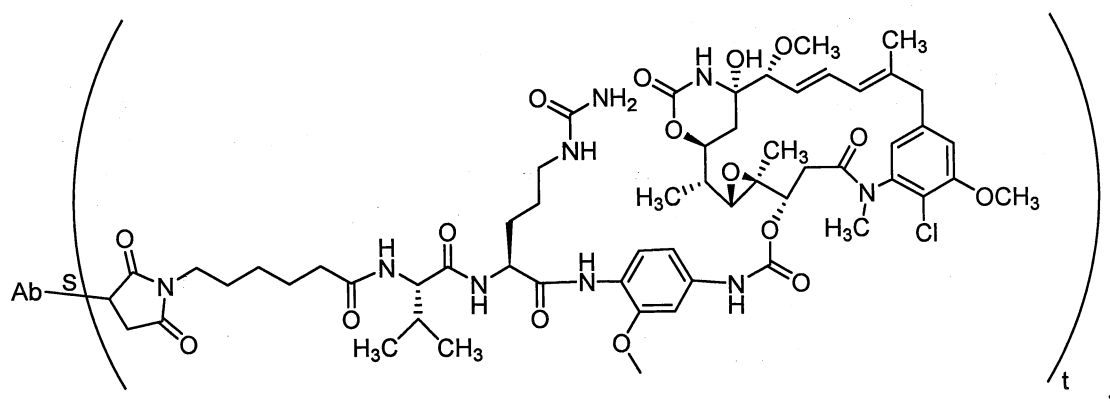
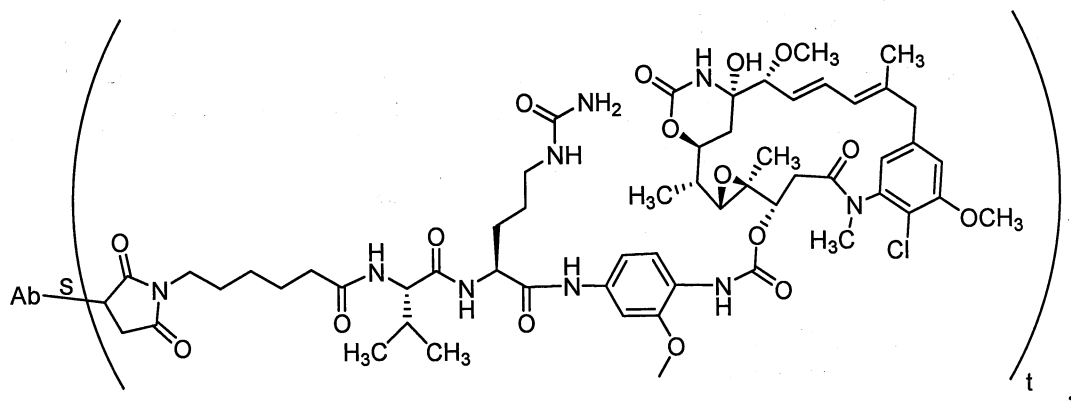
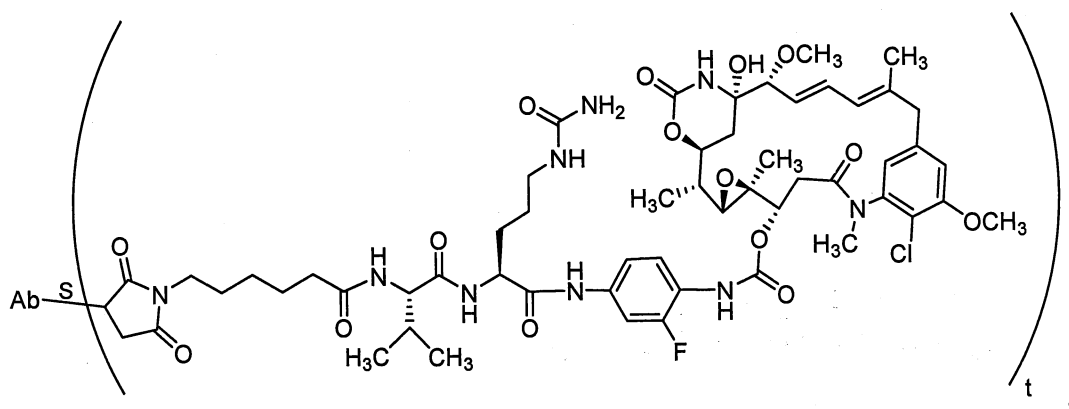
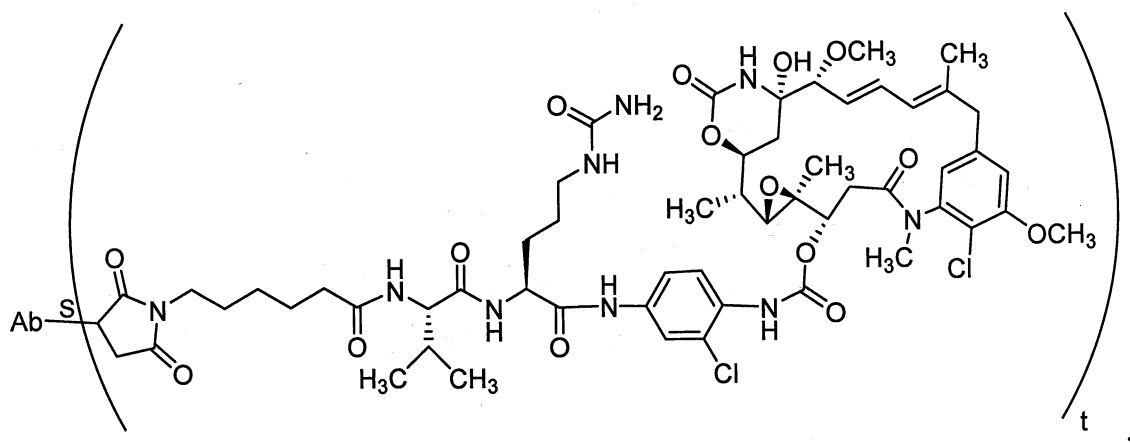
24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, 16, và 20 đến 21 trong đó L được chọn từ

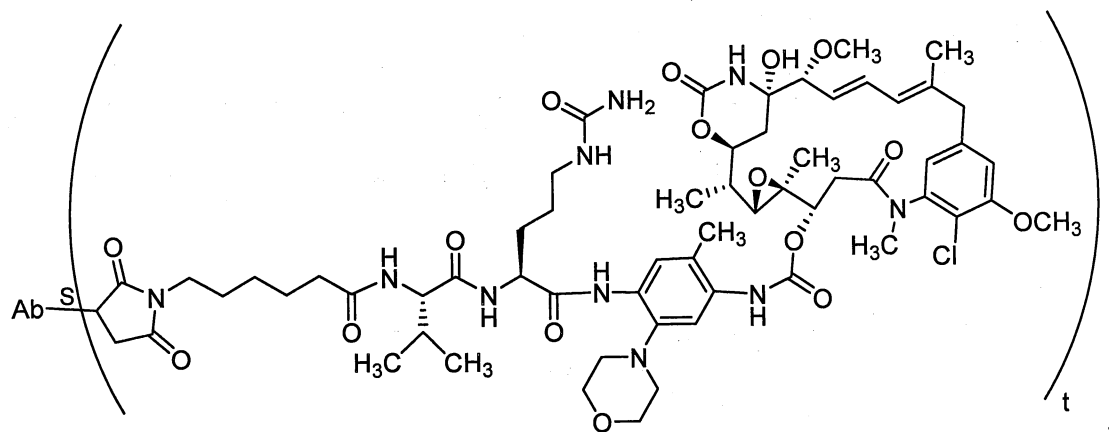
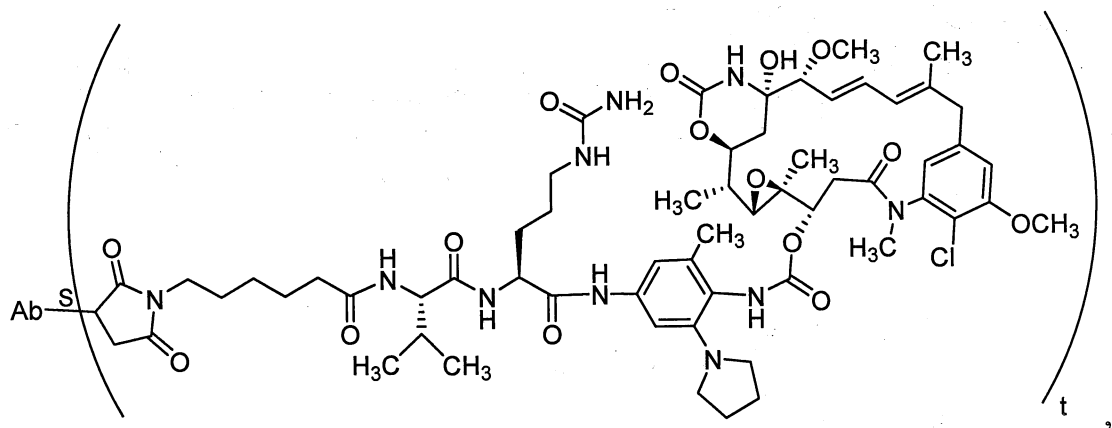
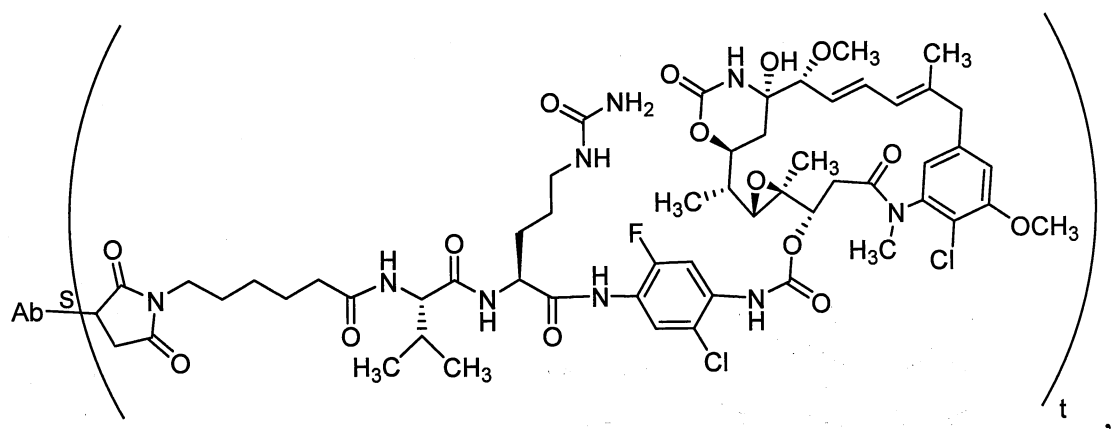
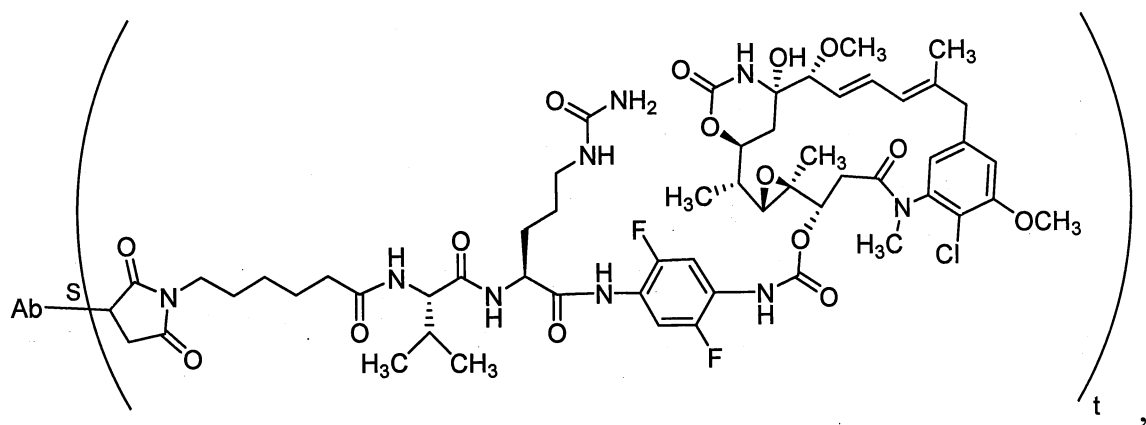


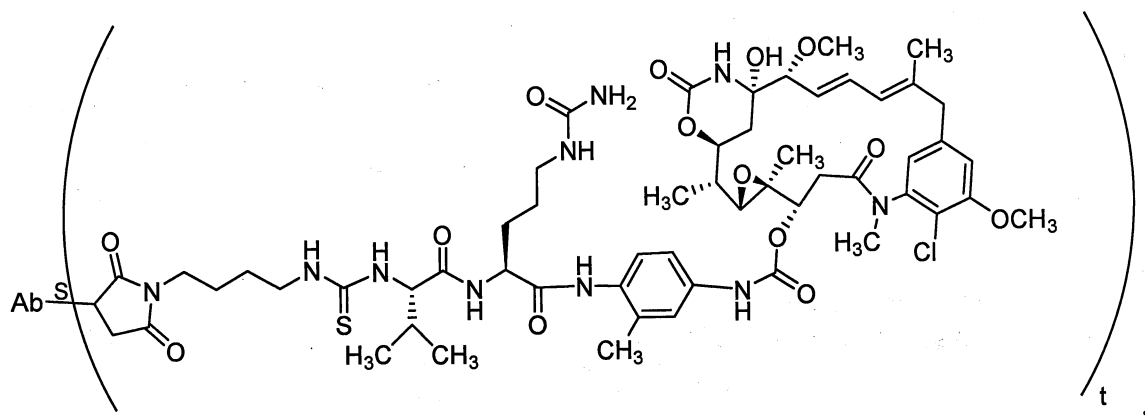
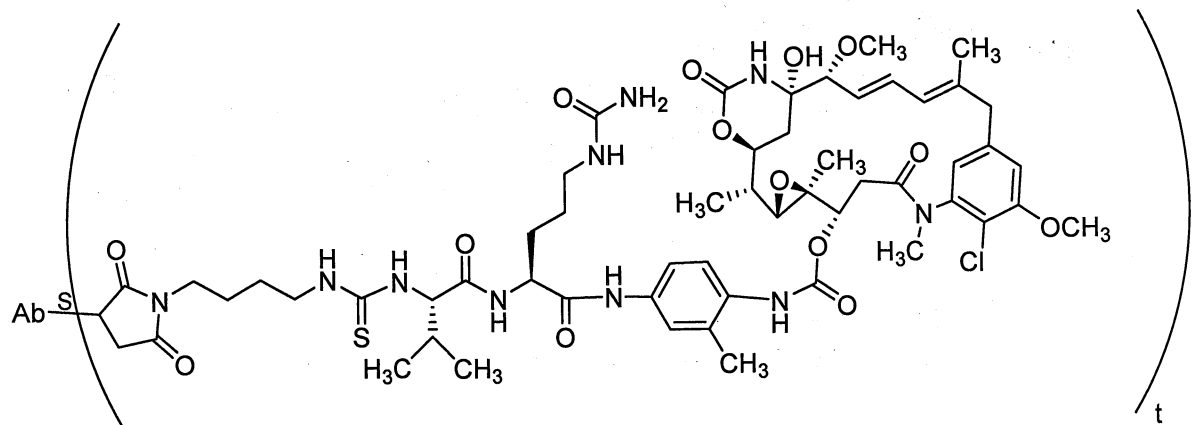
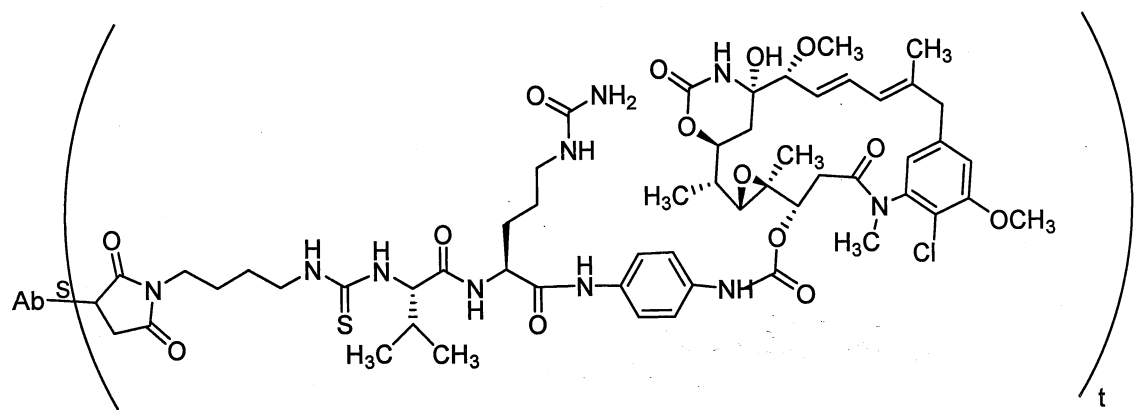
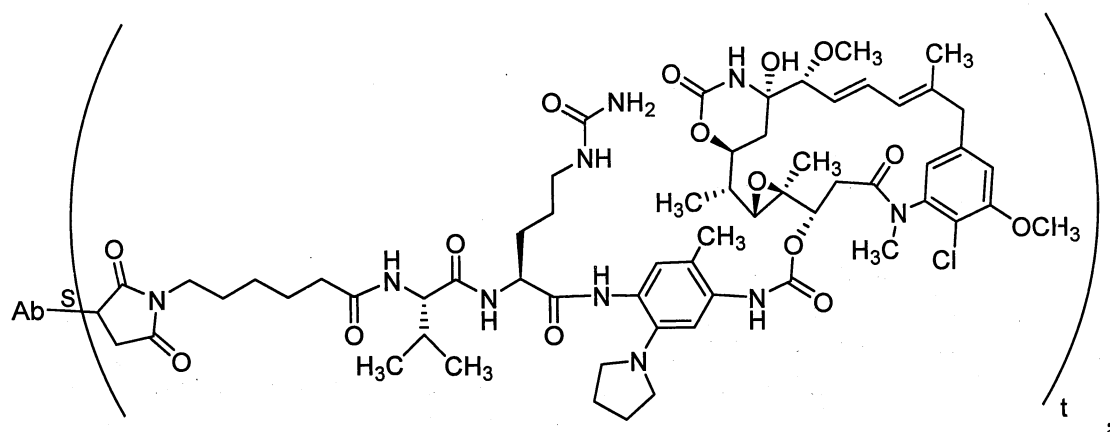
25. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất được chọn từ:

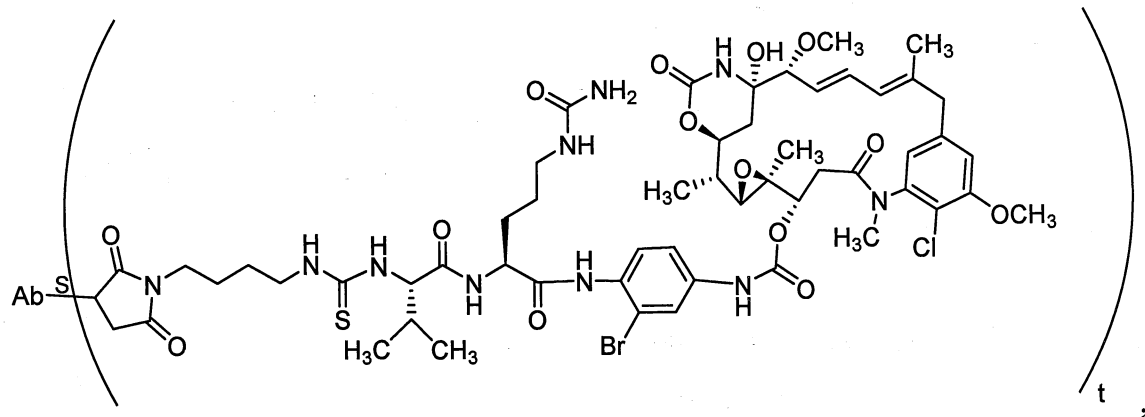
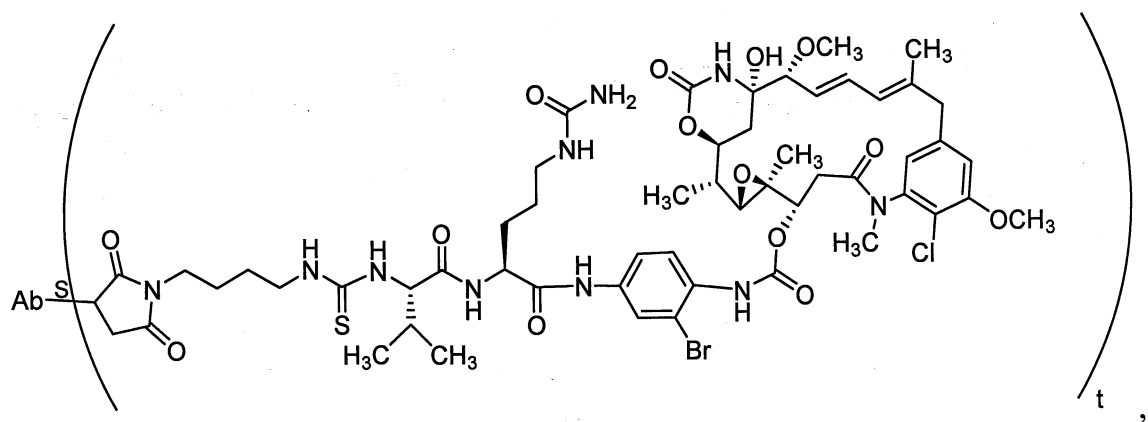
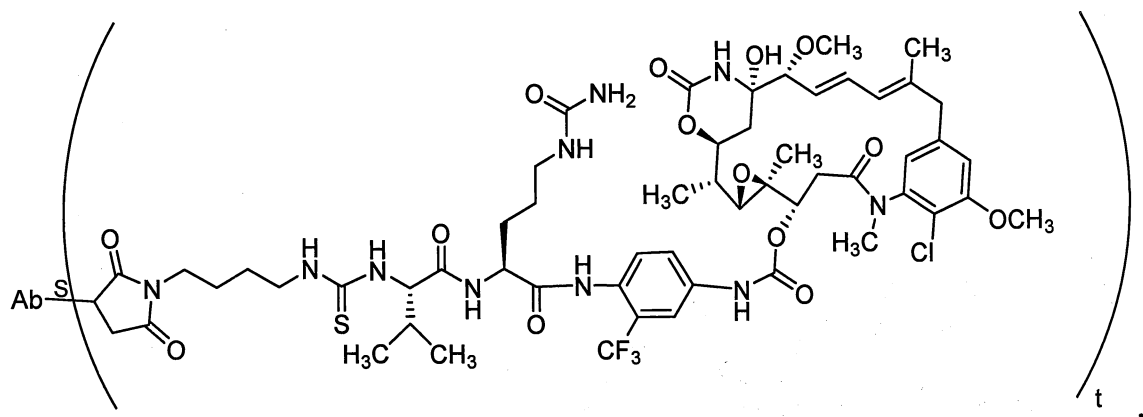
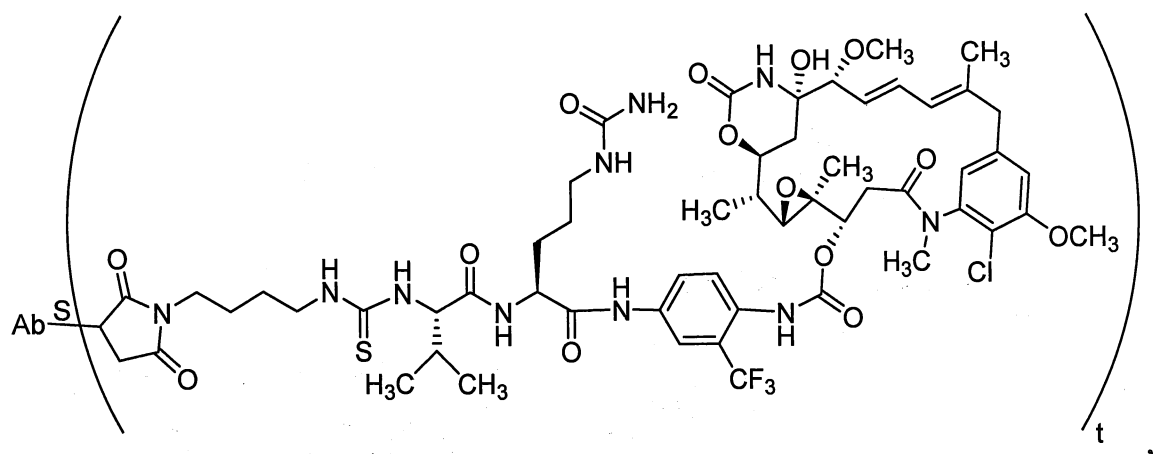


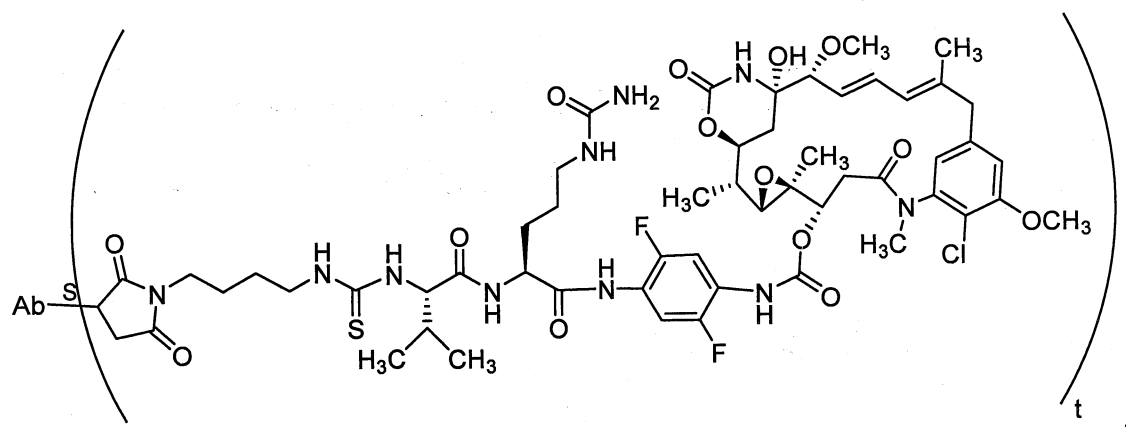
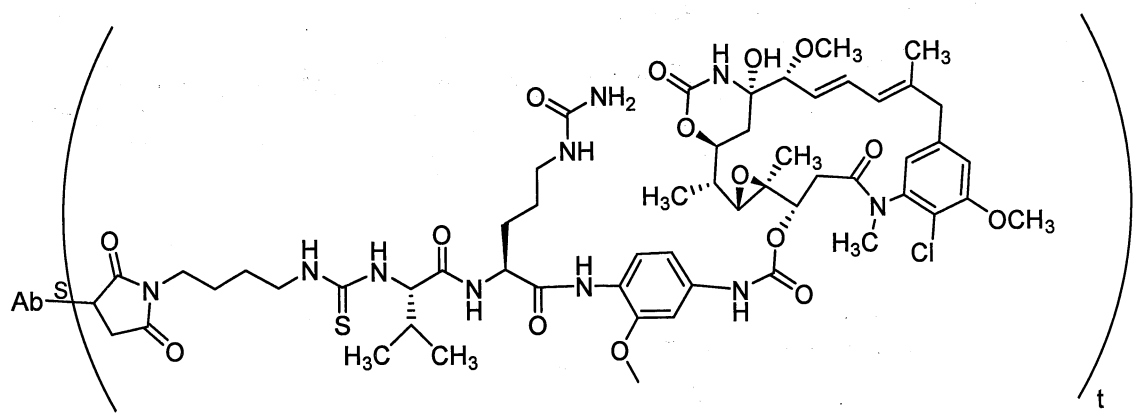
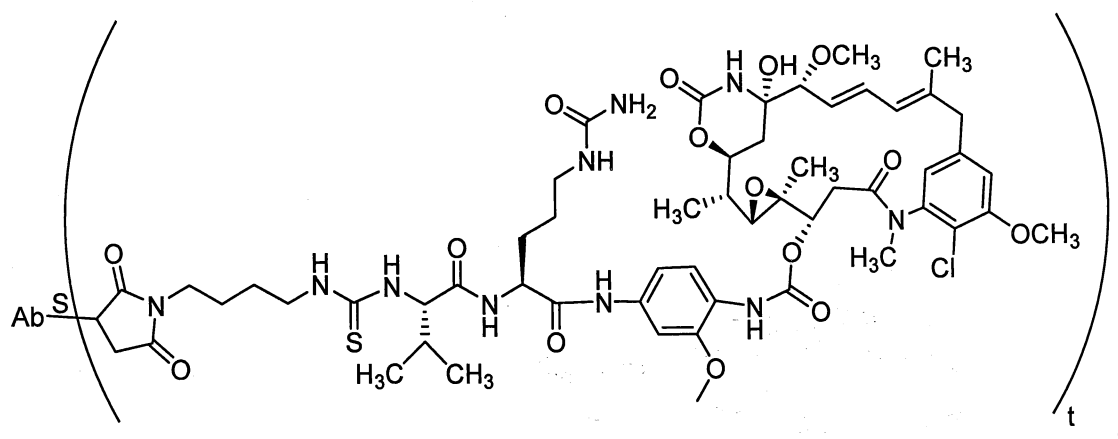
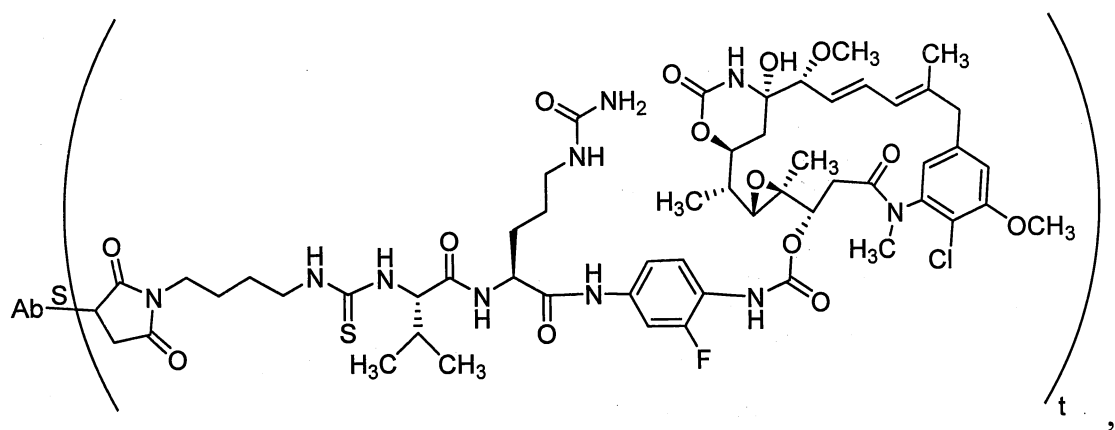


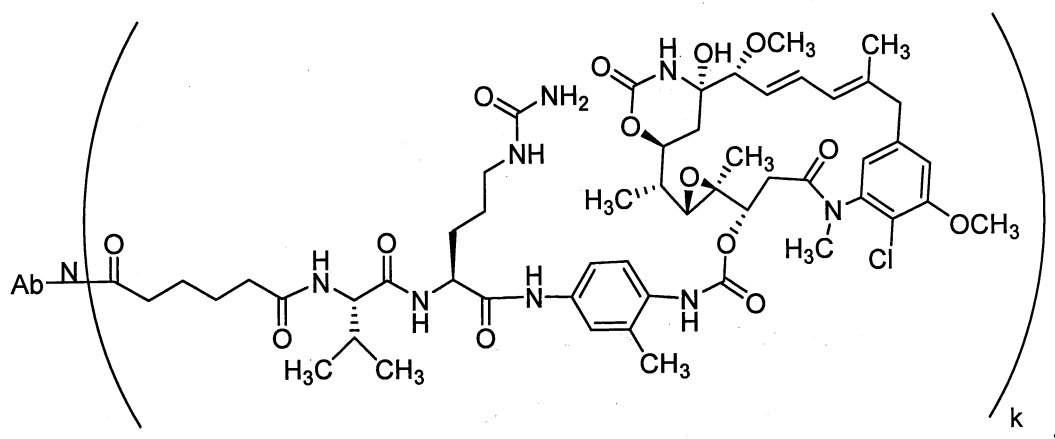
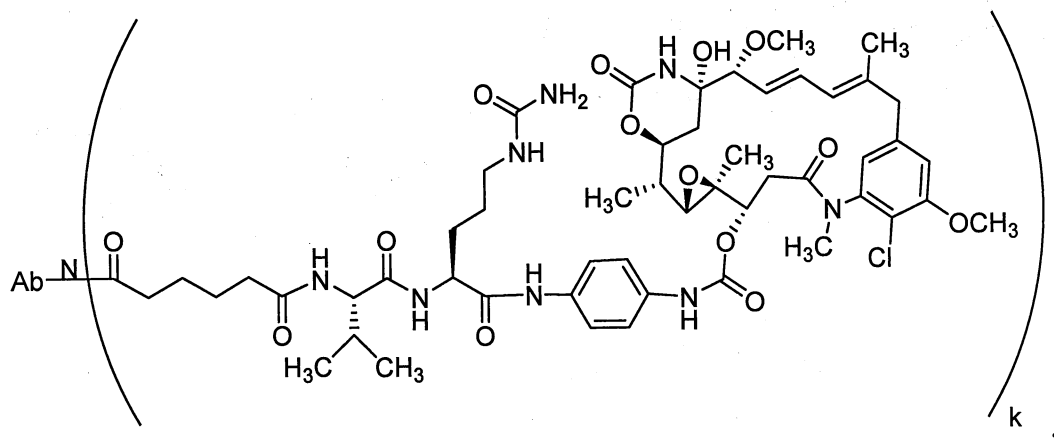
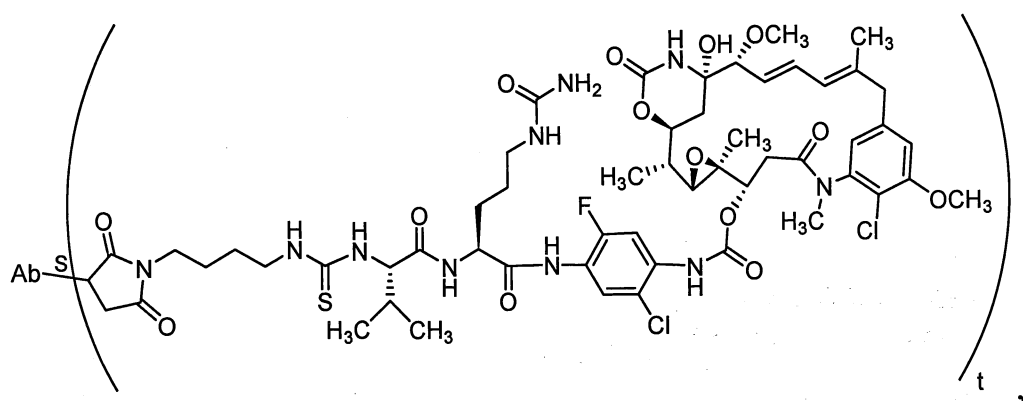
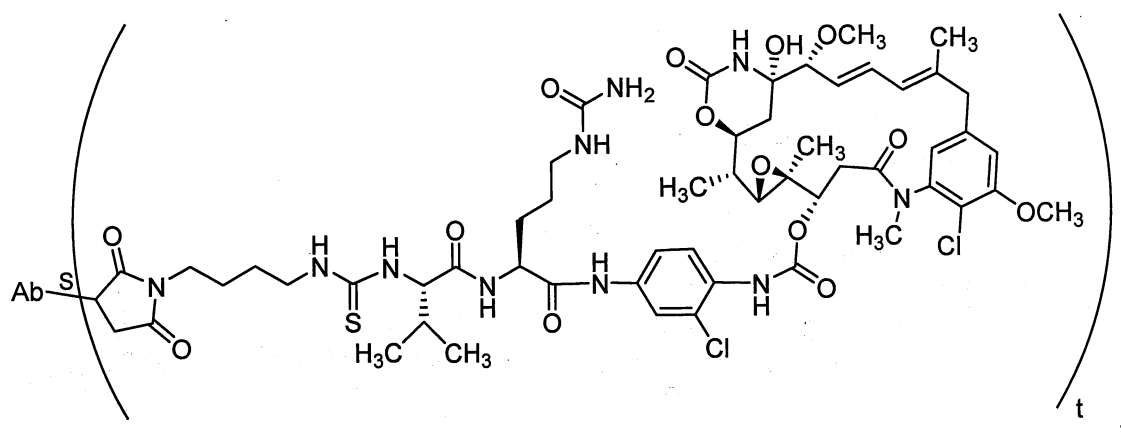


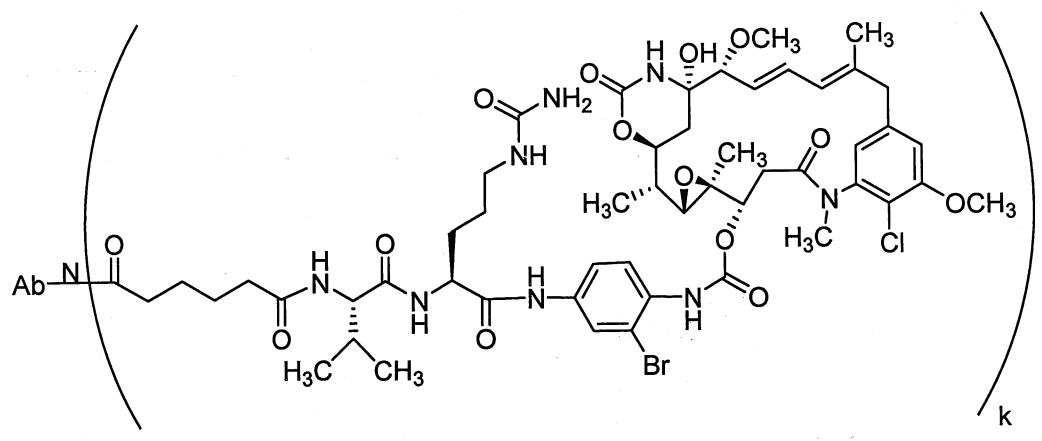
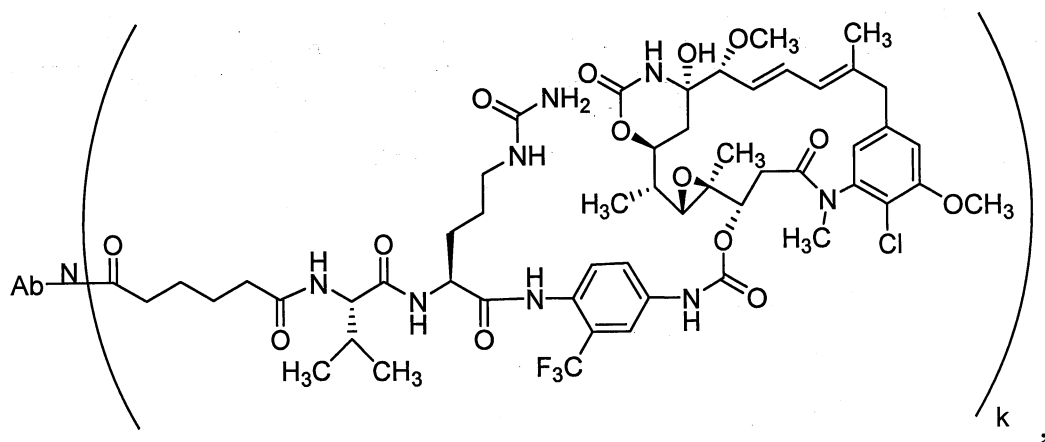
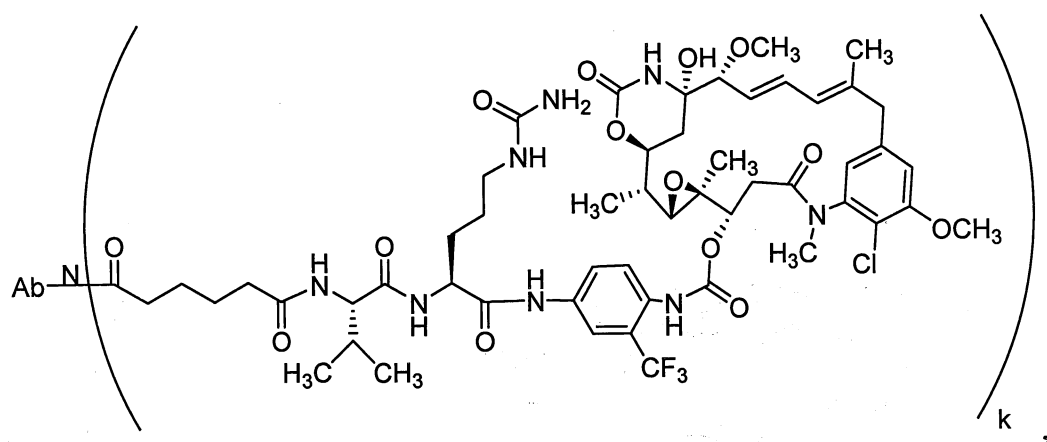
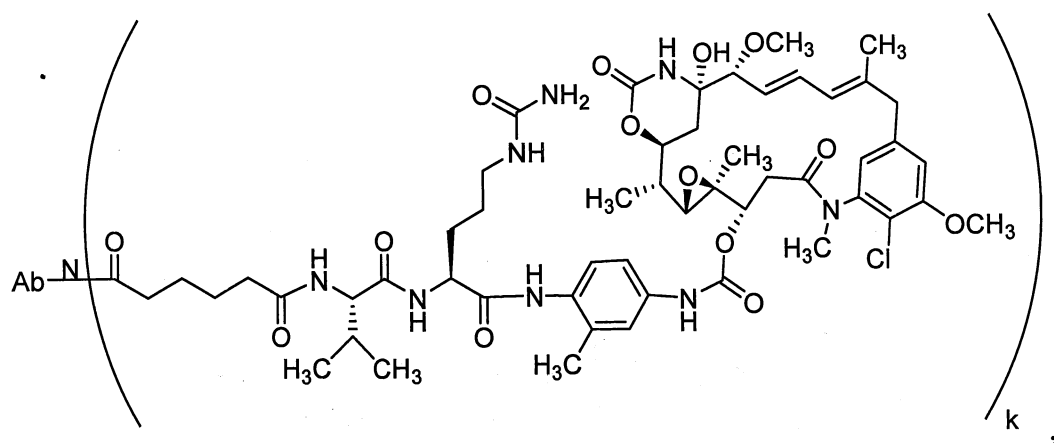


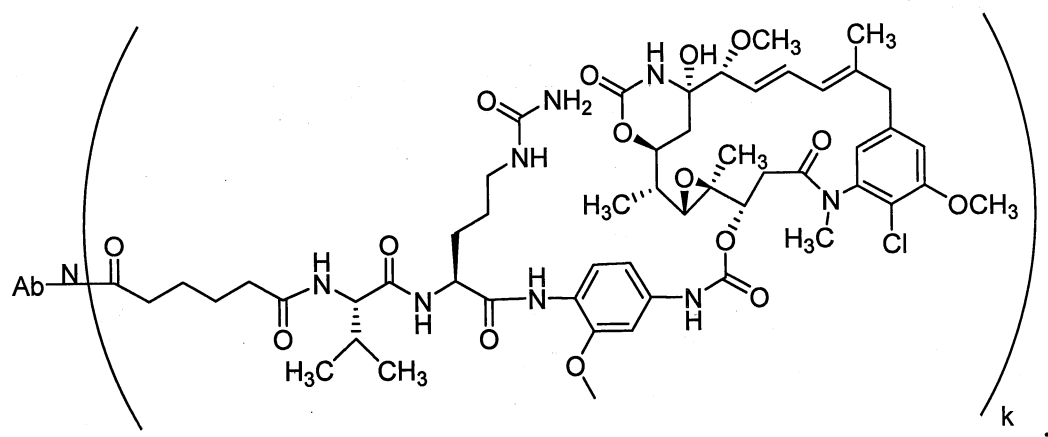
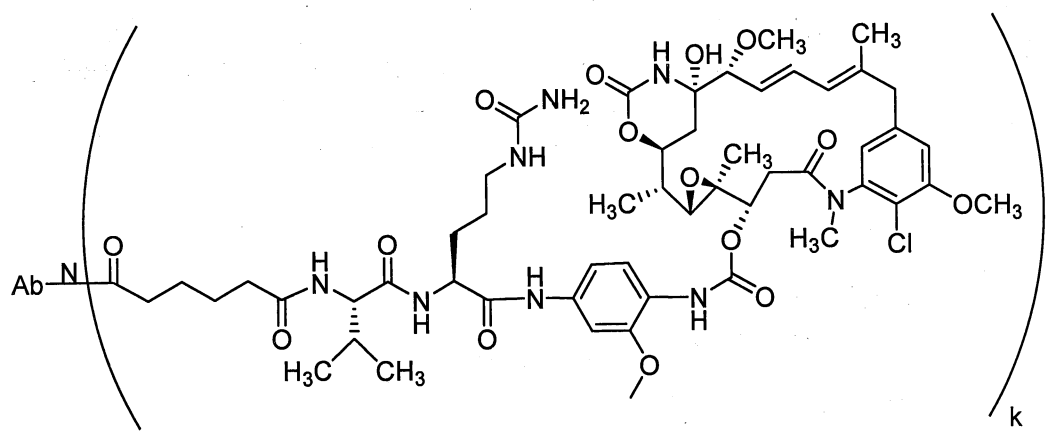
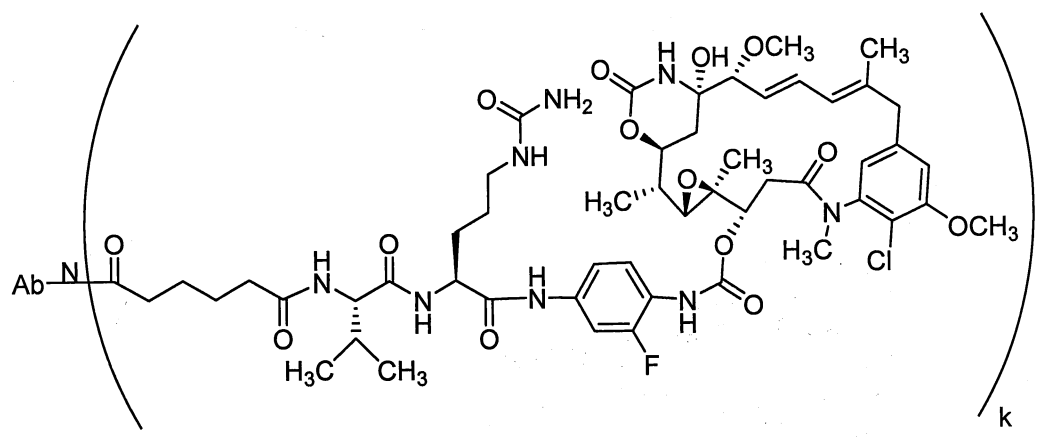
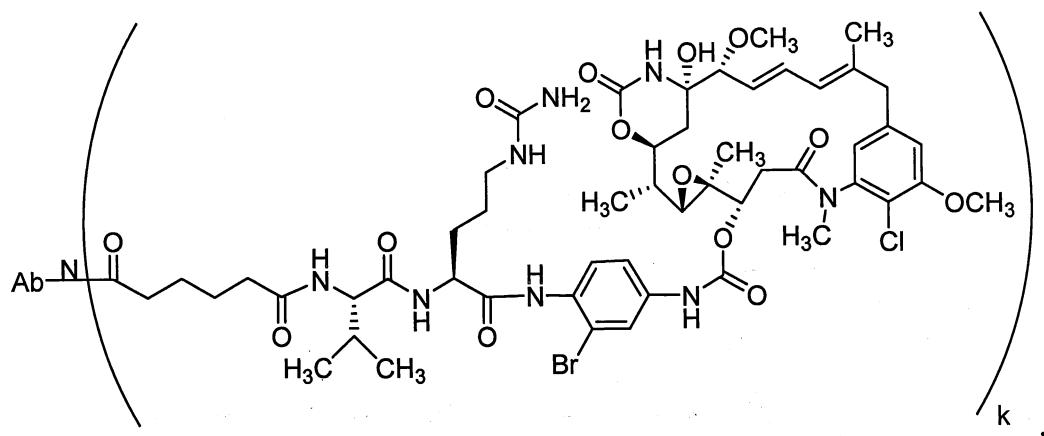


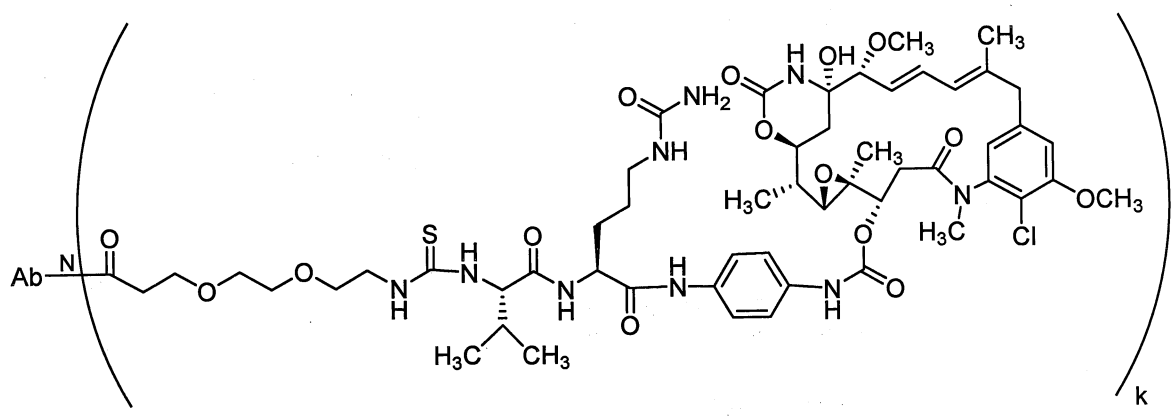
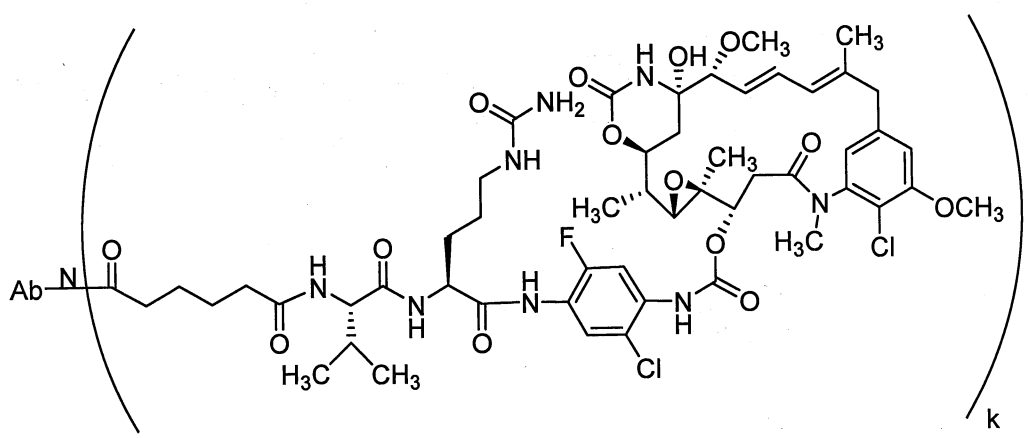
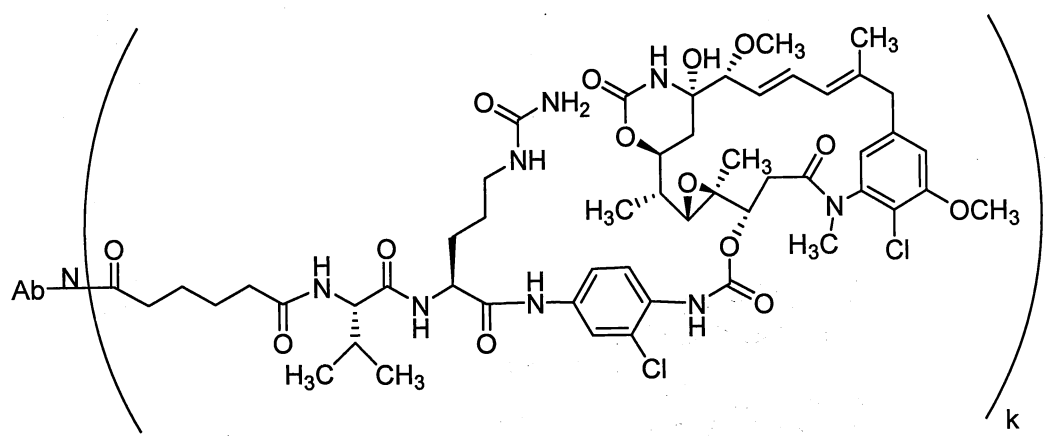
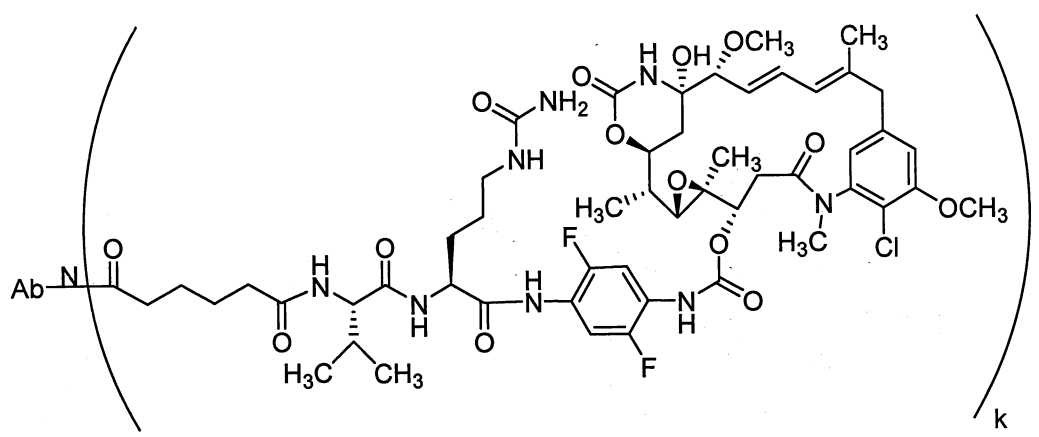


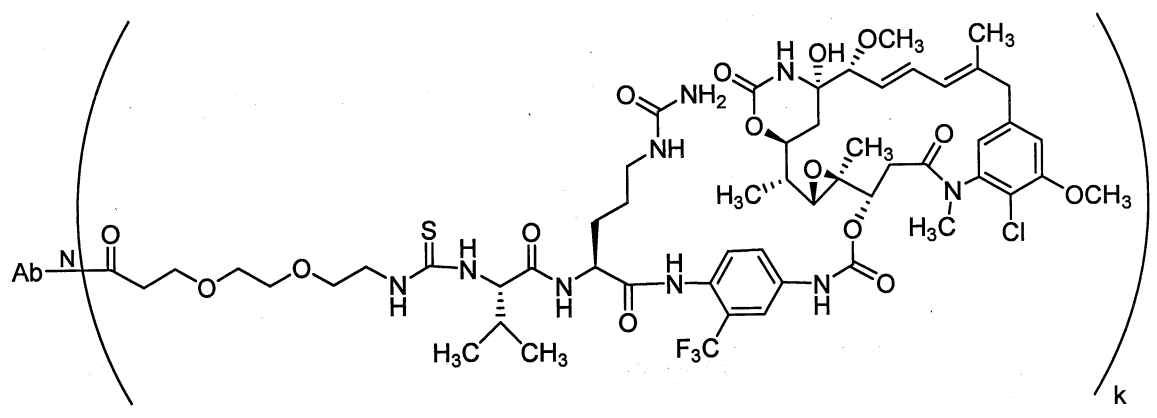
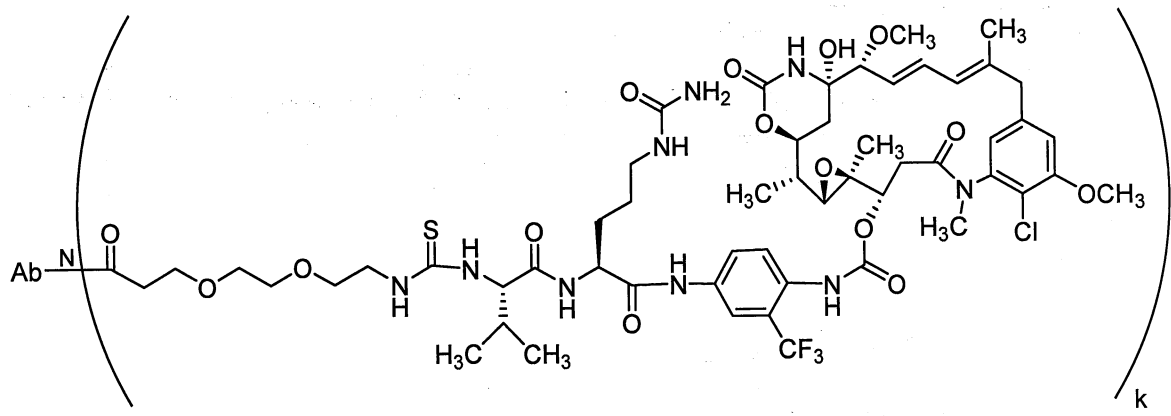
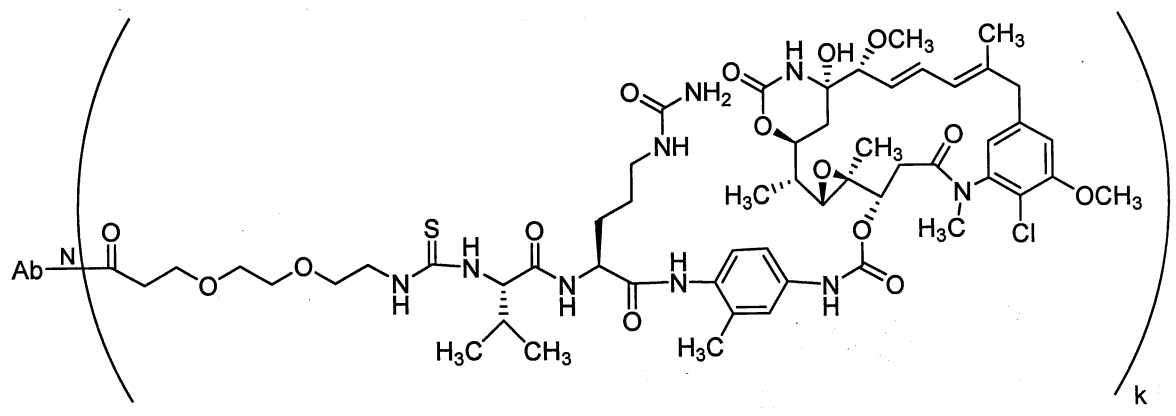
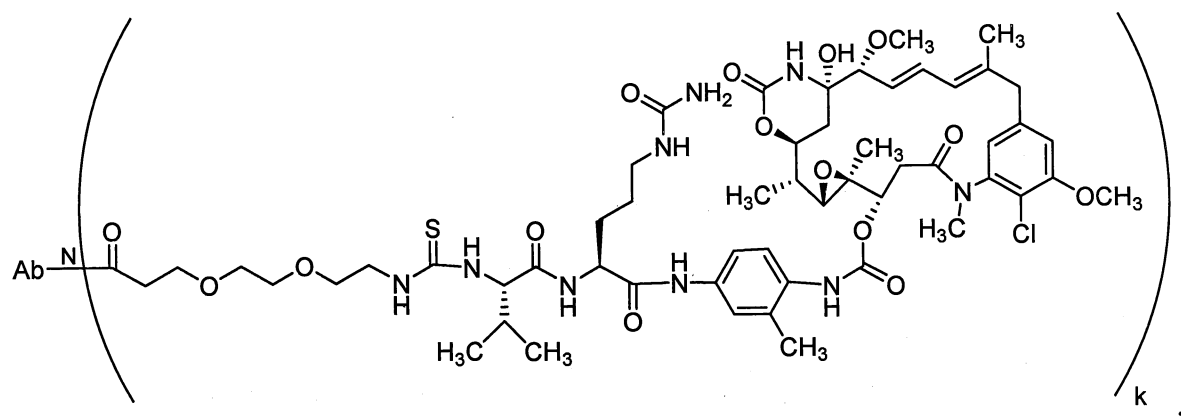


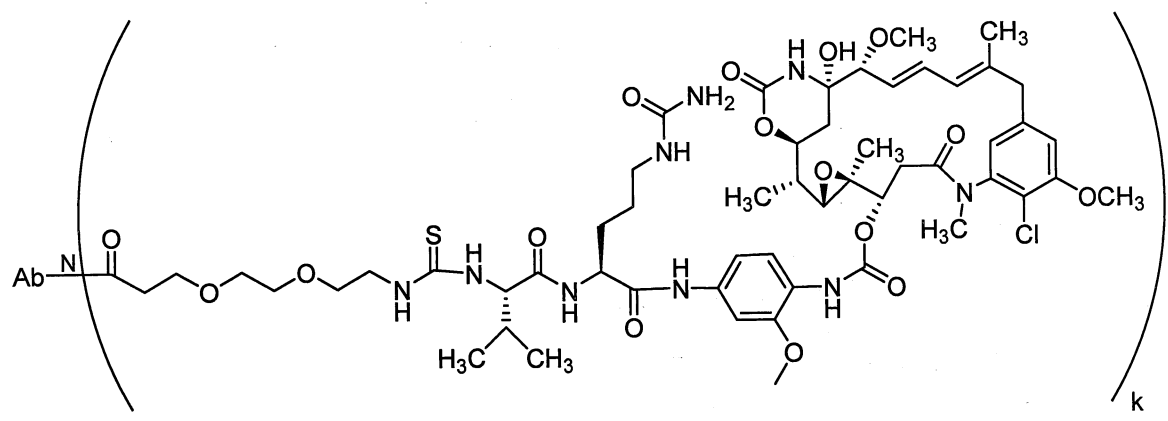
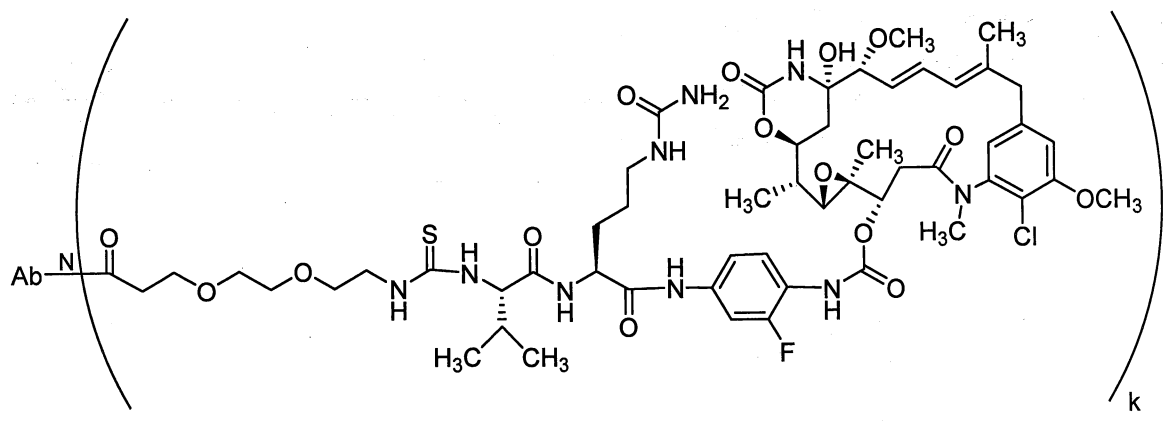
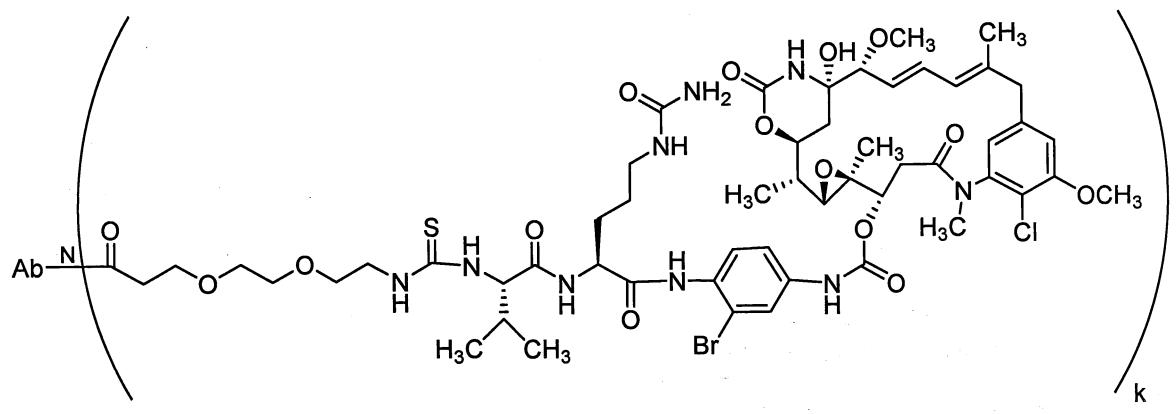
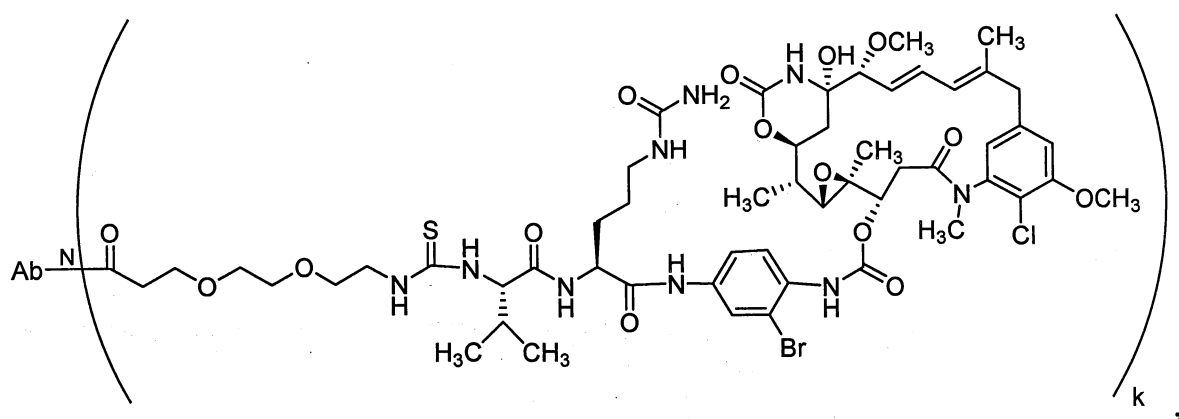


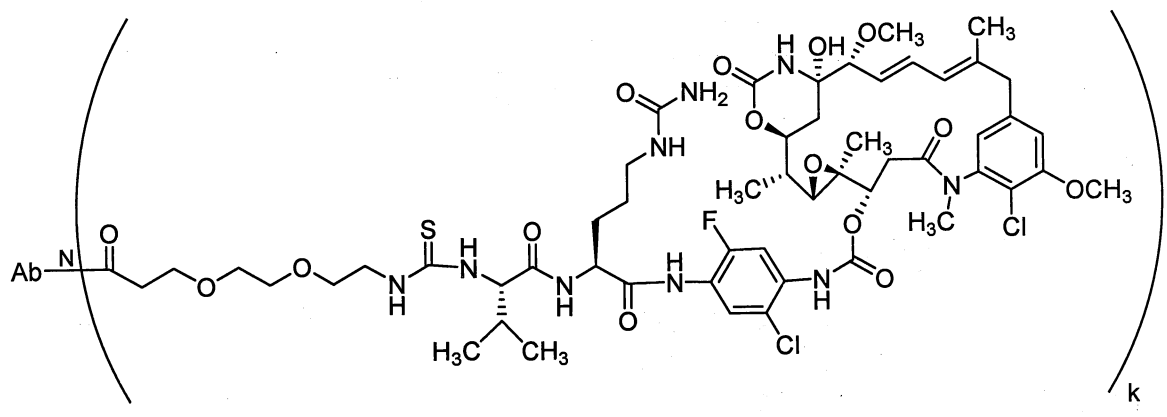
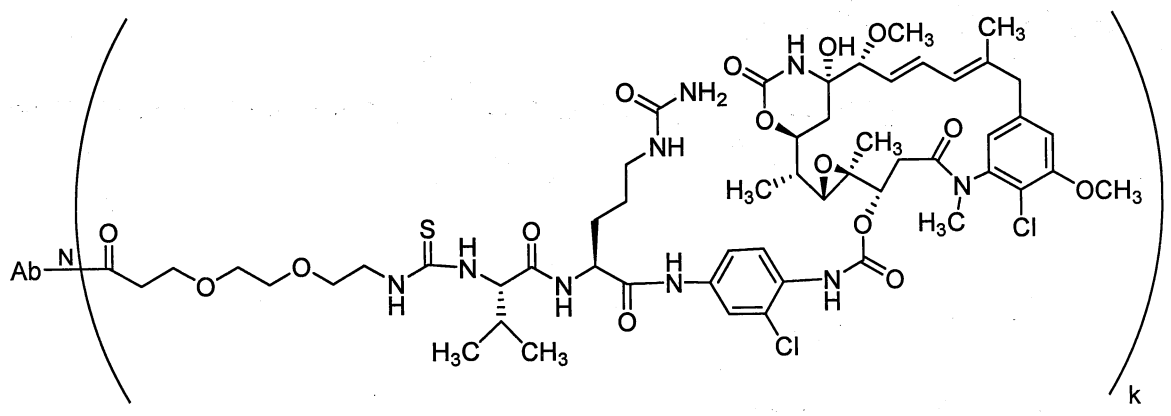
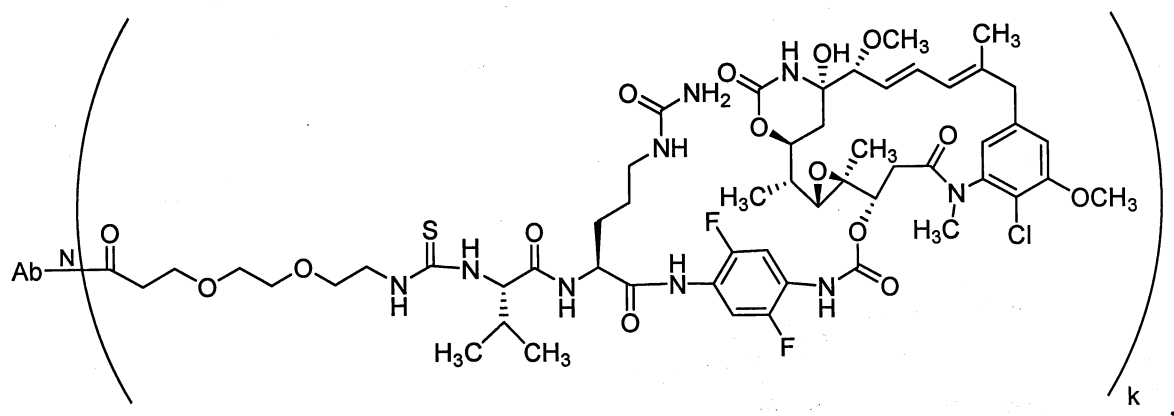
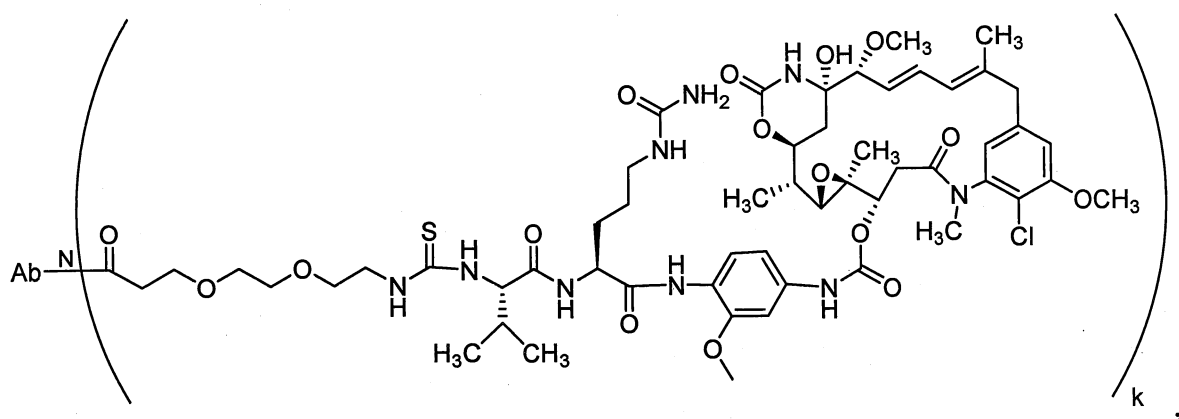


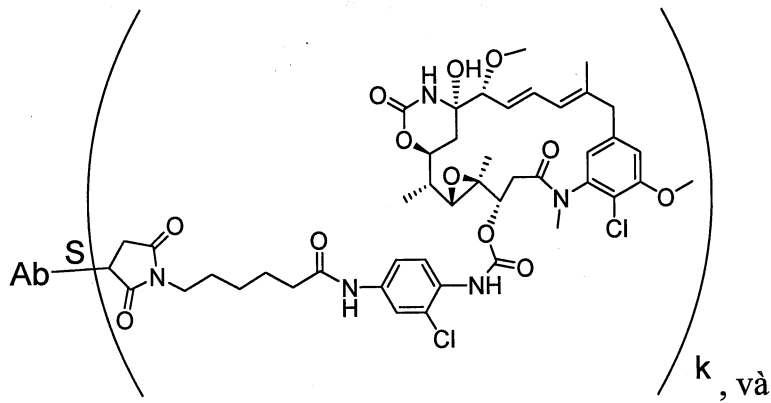
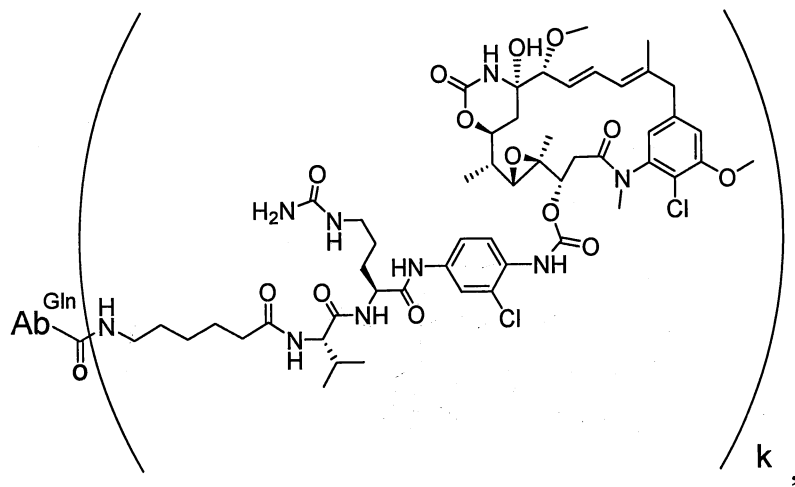
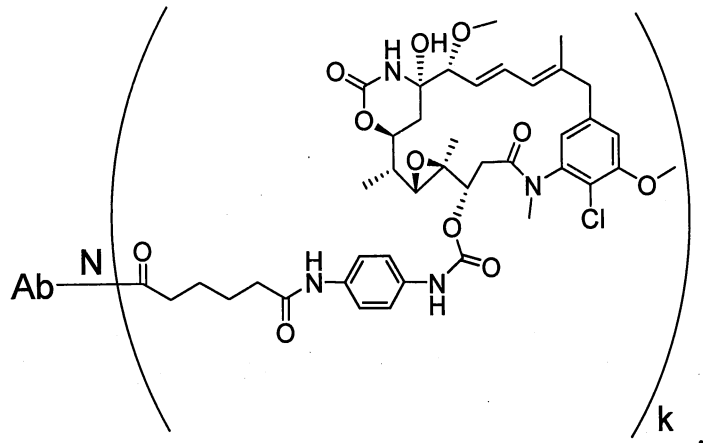


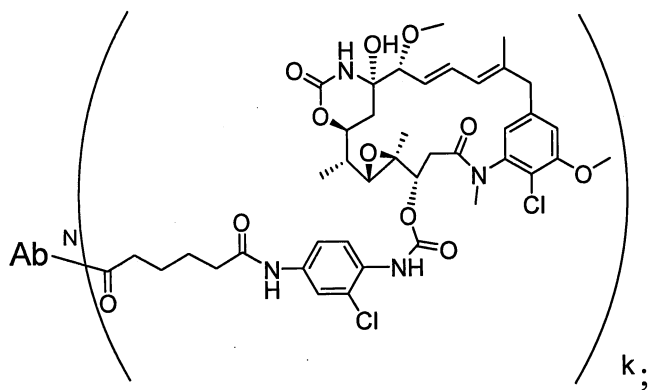












trong đó:

Ab là kháng thể;

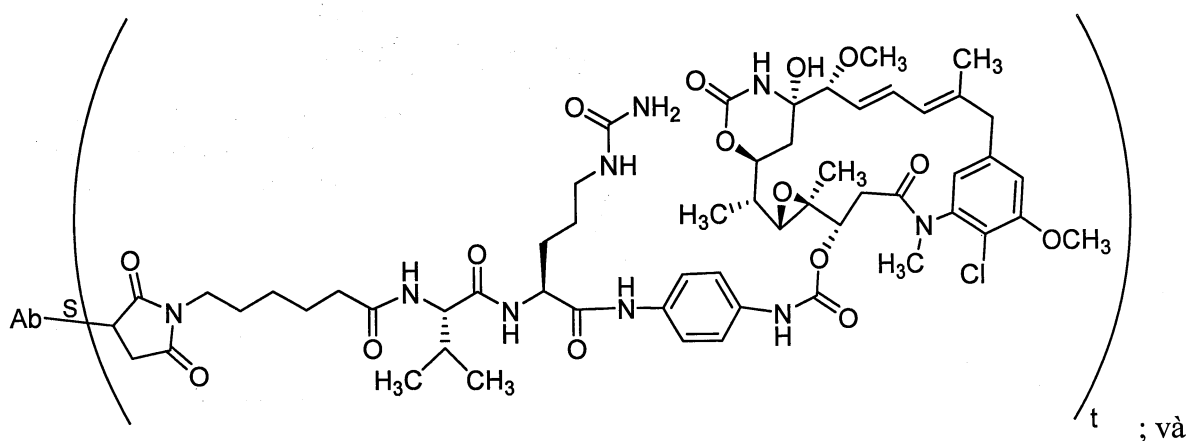
S là liên kết với cystein của kháng thể;

N là liên kết với lysin của kháng thể;

k là số nguyên từ 1 đến 30; và

t là số nguyên từ 1 đến 8.

26. Hợp chất theo điểm 25, trong đó hợp chất là:

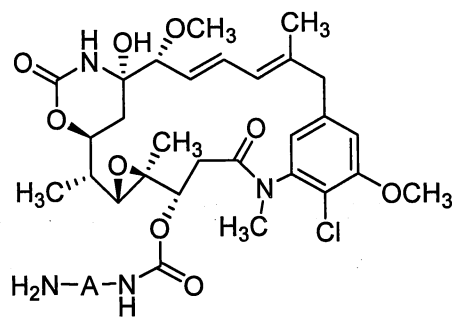


trong đó Ab là kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.

27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, trong đó BA là kháng thể.

28. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, 26 hoặc 27 trong đó kháng thể là kháng thể kháng MUC16, kháng thể kháng PSMA, kháng thể kháng STEAP2 hoặc kháng thể kháng HER2.

29. Hợp chất có công thức II:

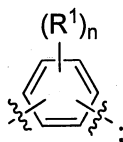


(II)

hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó A là arylen hoặc heteroarylen.

30. Hợp chất theo điểm 29, trong đó:

A là:



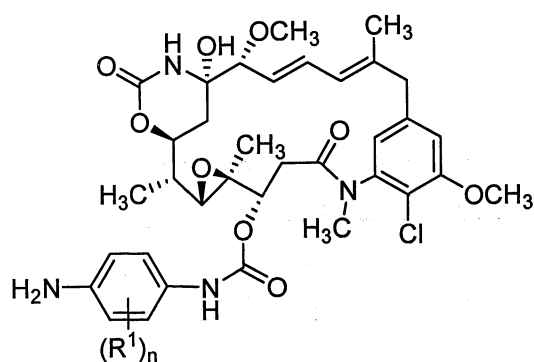
R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, là halo, haloalkyl, haloalkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, aralkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, xyano,

nitro, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, hoặc azido; và

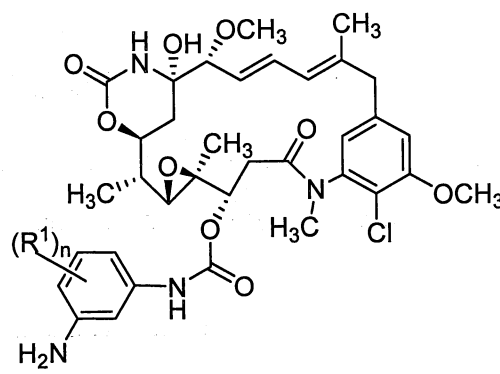
n là số nguyên từ 0 đến 4.

31. Hợp chất theo điểm 30, trong đó R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, và heteroxycloalkyl.

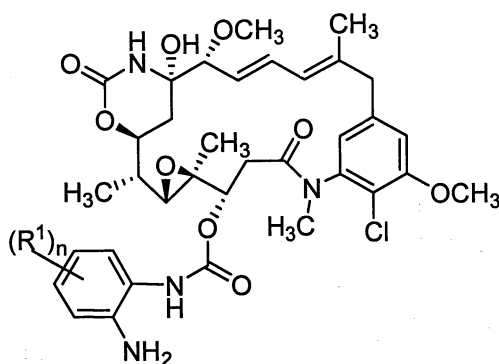
32. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 29 đến 31, trong đó hợp chất có công thức (II) được chọn từ hợp chất có công thức (IIA1), hợp chất có công thức (IIA2), và hợp chất có công thức (IIA3):



(IIA1)

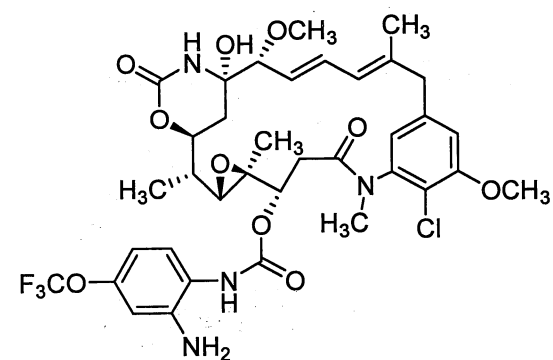
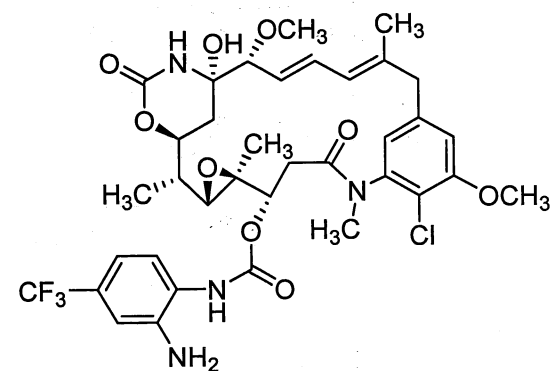
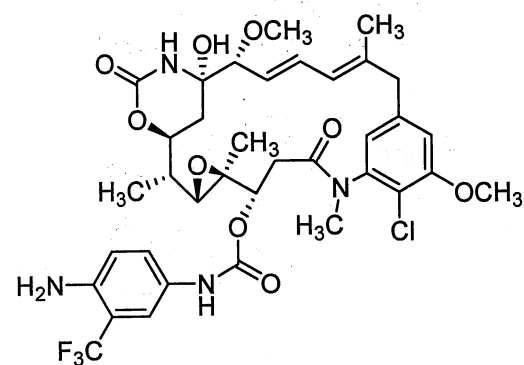
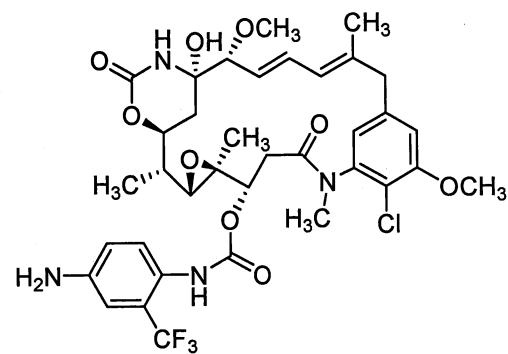
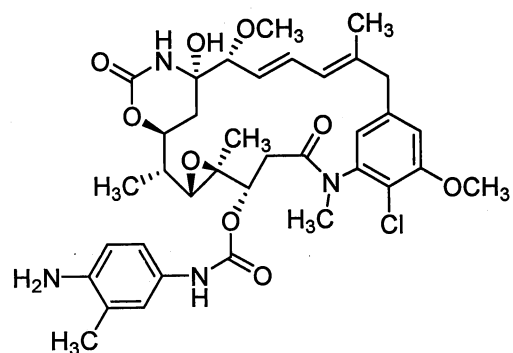
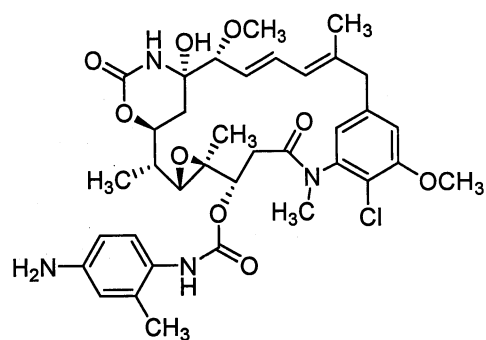
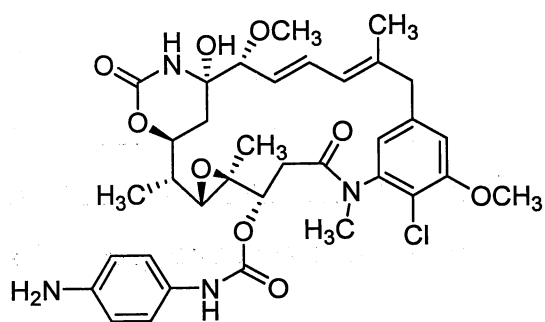


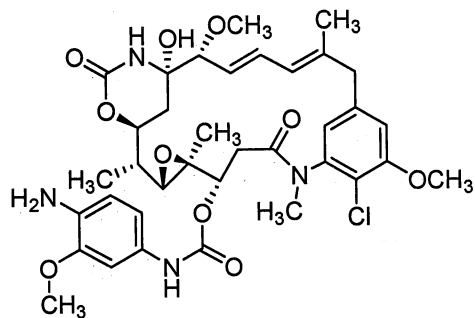
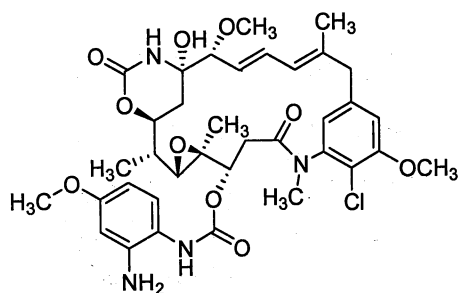
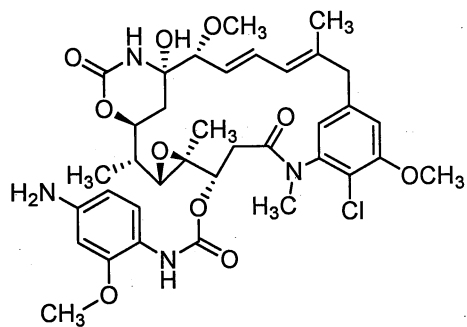
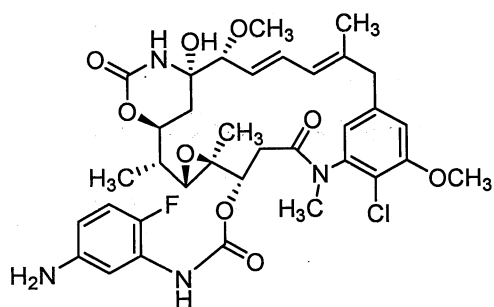
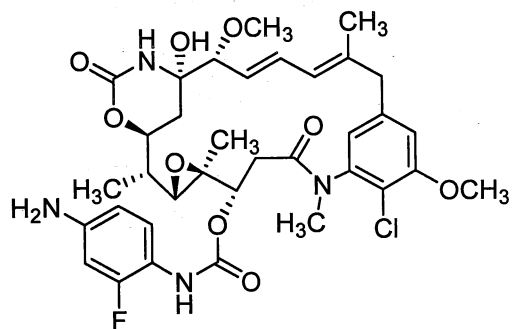
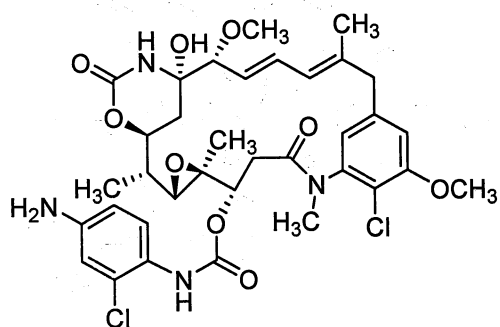
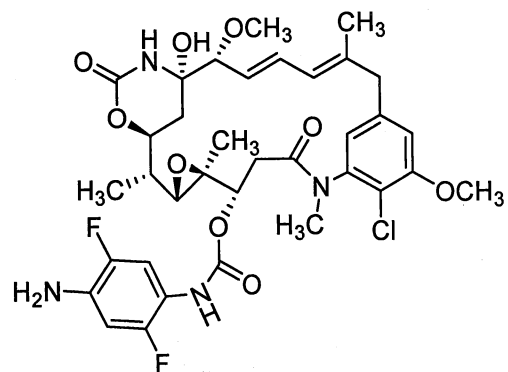
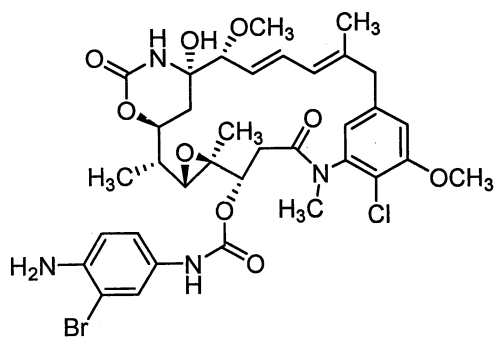
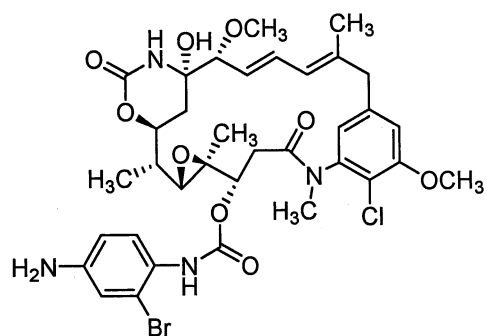
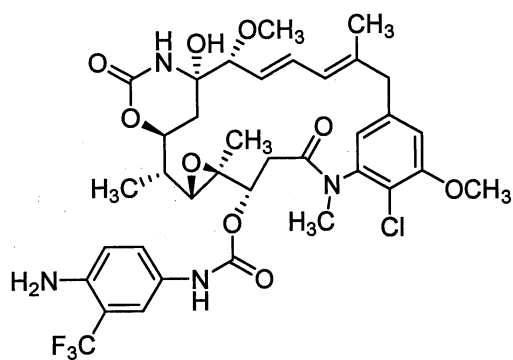
(IIA2)

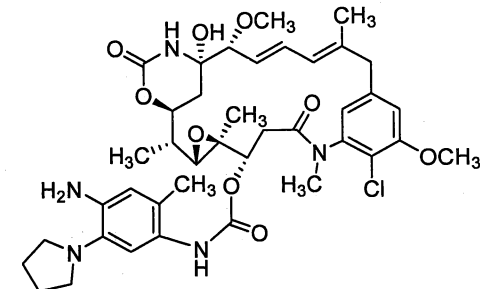
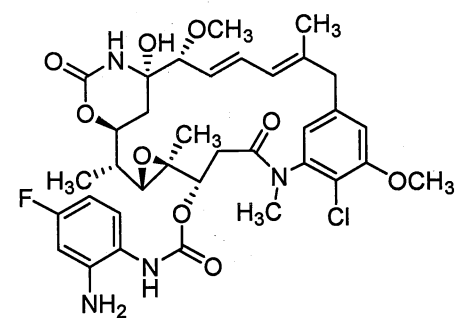
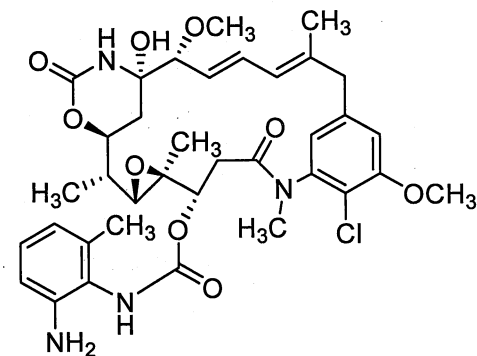
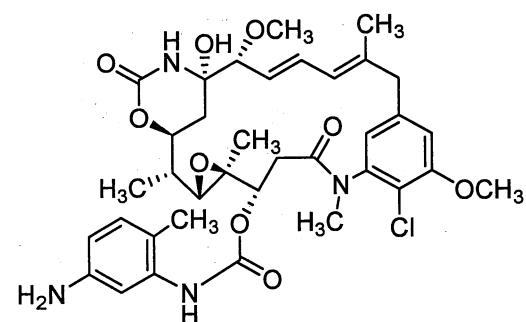
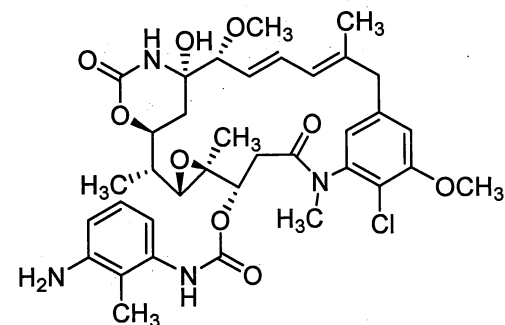
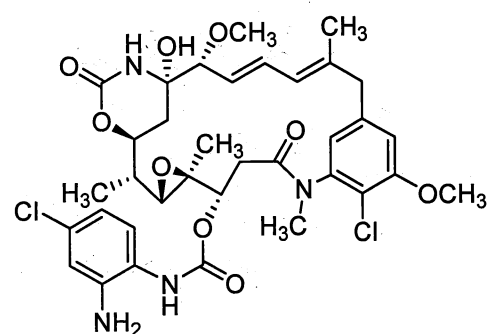
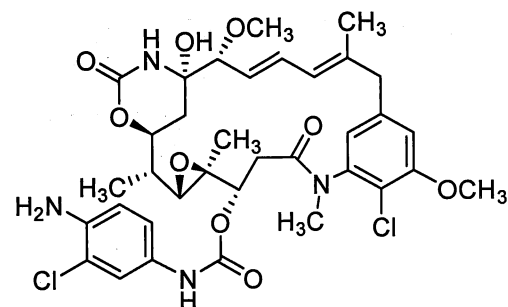
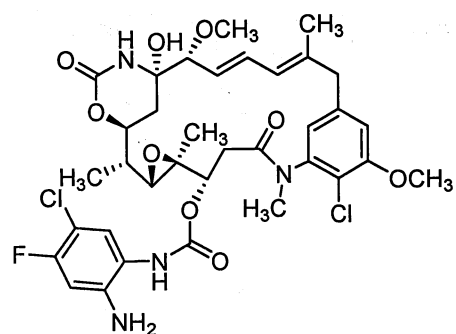
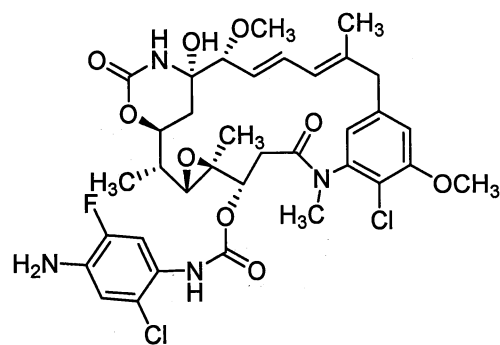
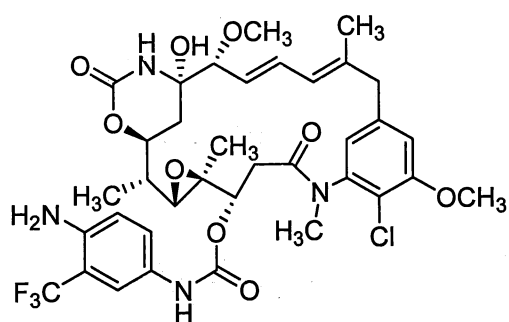


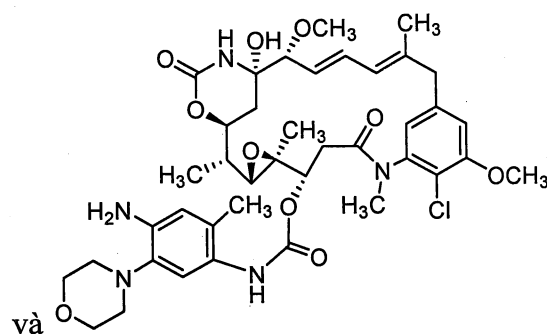
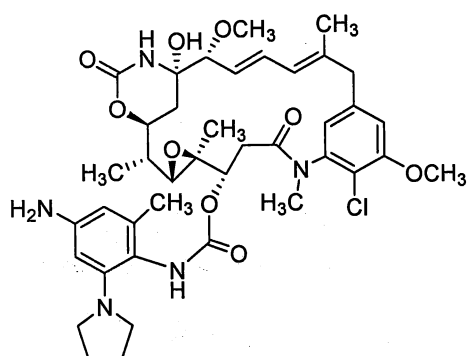
(IIA3).

33. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 30 đến 32, trong đó n là 0, 1, 2, hoặc 3.
34. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 30 đến 33, trong đó R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo, C_{1-6} haloalkyl, và heteroxycloalkyl.
35. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 30 đến 34, trong đó R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ methyl, metoxy, flo, clo, brom, triflometyl, pyrrolidinyl, và morpholinyl.
36. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 30 đến 34, trong đó R^1 là methyl.
37. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 30 đến 34, trong đó R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ flo, clo, và brom.
38. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 30 đến 34, trong đó R^1 là clo.
39. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 30 đến 34, trong đó R^1 là triflometyl.
40. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 30 đến 34, trong đó R^1 là metoxy.
41. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 30 đến 34, trong đó R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ methyl, morpholinyl, và pyrrolidinyl.
42. Hợp chất theo điểm 29, trong đó hợp chất được chọn từ:



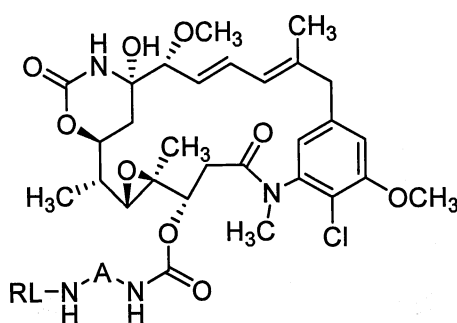






43. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 42 và tá dược được dùng.

44. Hợp chất có công thức P1:

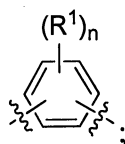


(P1)

trong đó A là arylen hoặc heteroarylen; và RL là thành phần liên kết có tính phản ứng.

45. Hợp chất theo điểm 44, trong đó:

A là:



R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, halo, haloalkyl, haloalkoxy, heteroalkyl, heteroaryl,

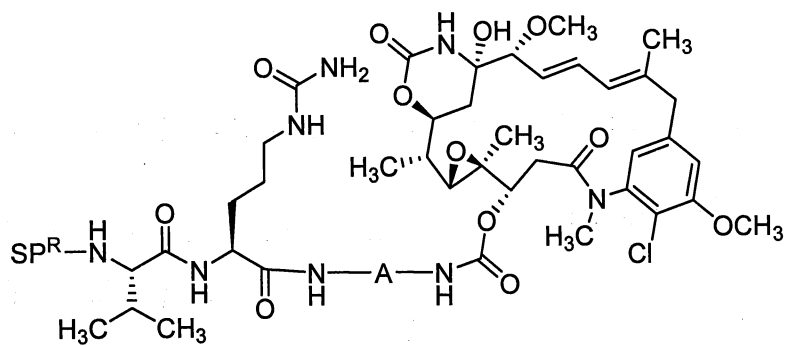
heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, và azido;

R^A là alkyl; và

n là số nguyên từ 0 đến 4.

46. Hợp chất theo điểm 45, trong đó R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, và heteroxycloalkyl;

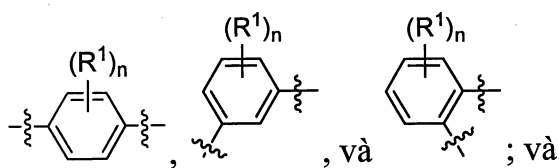
47. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 44 đến 46, trong đó hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P2A1-3:



(P2A1-3)

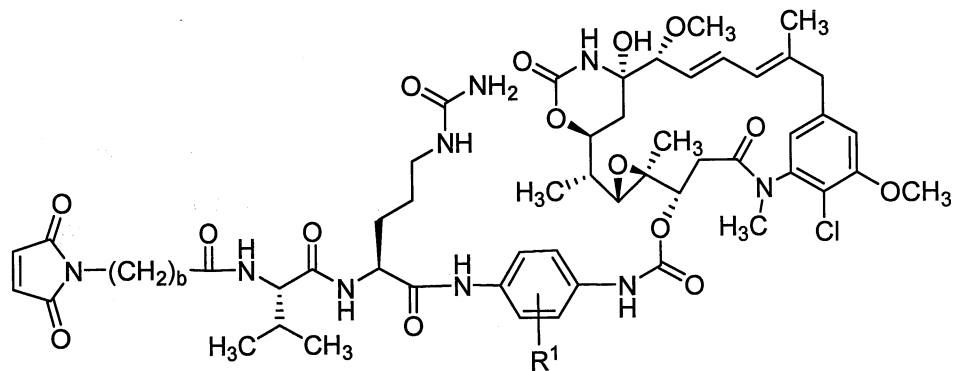
trong đó:

A được chọn từ:

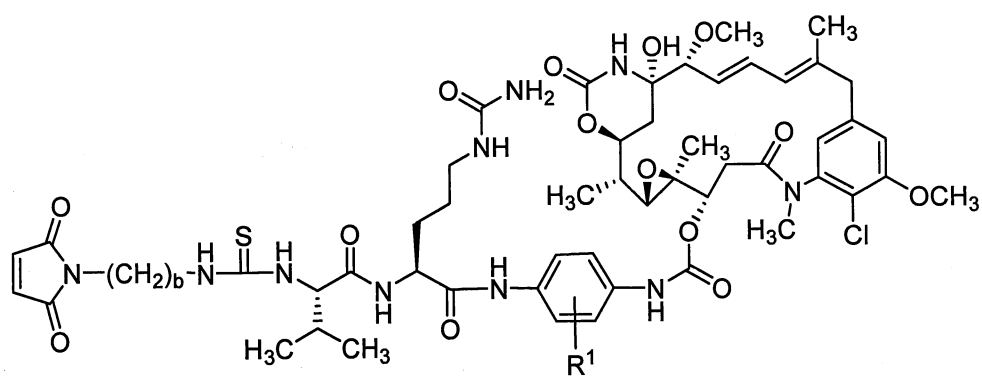


SP^R là phần đệm-nhóm phản ứng.

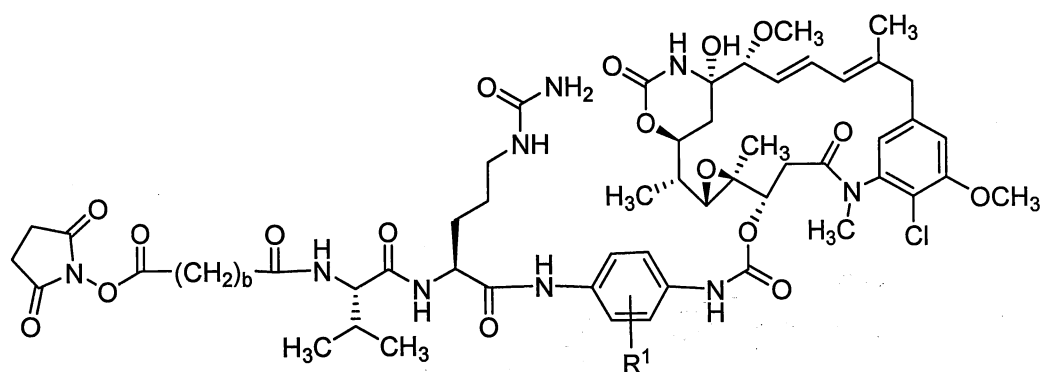
48. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 44 đến 46, trong đó hợp chất có công thức P1 được chọn từ hợp chất có công thức P1H1, hợp chất có công thức P1I1, hợp chất có công thức P1V1, hợp chất có công thức P1W1, hợp chất có công thức P1K1, hợp chất có công thức P1TG1, hợp chất có công thức P1ZZ1, và hợp chất có công thức P1ZZ2:



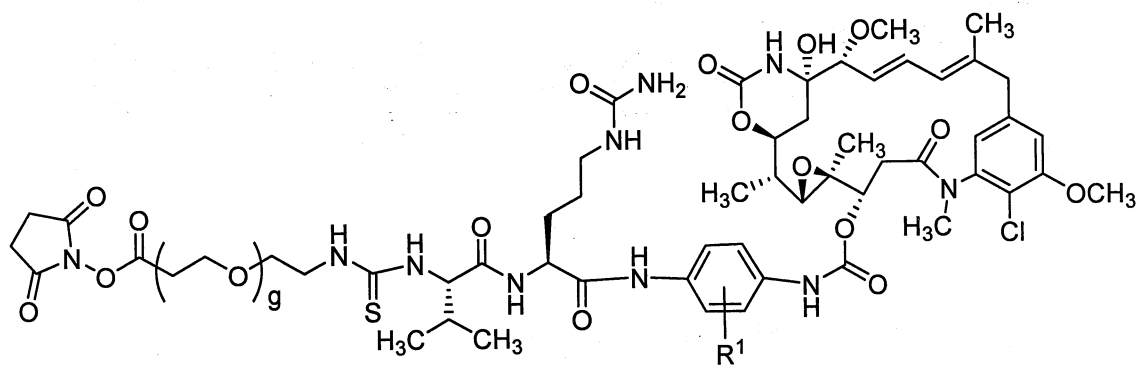
(P1H1)



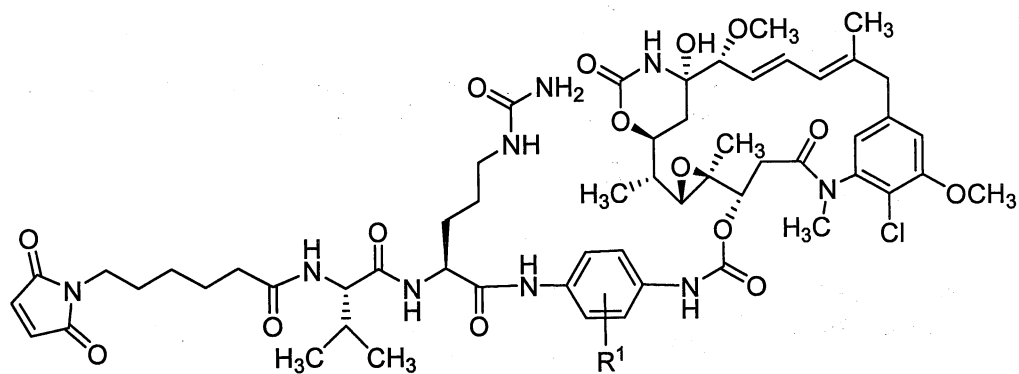
(P1I1)



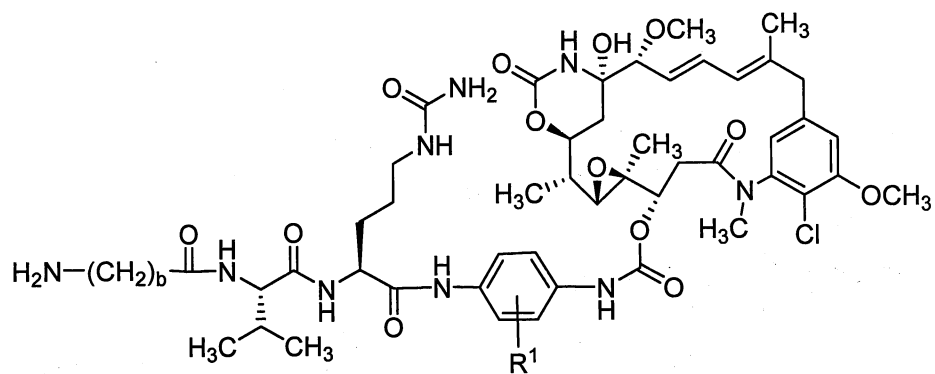
(P1V1)



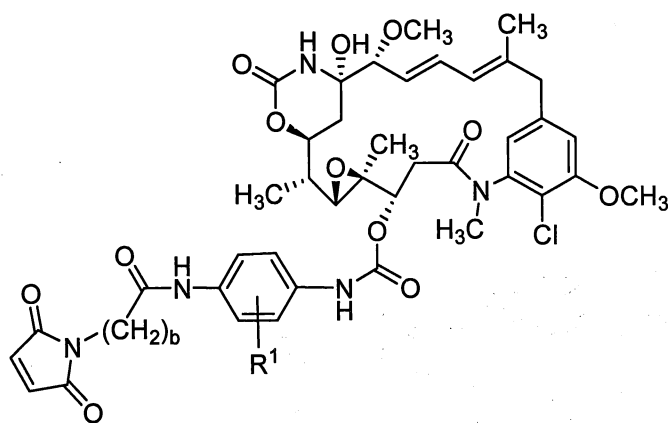
(P1W1)



(P1K1)

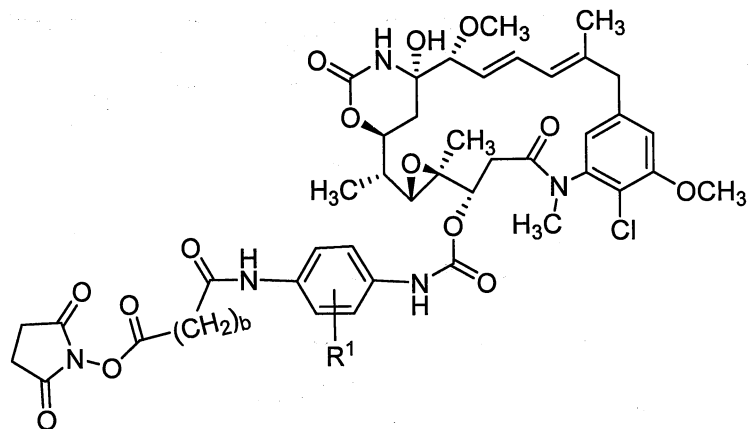


(P1TG1)



, và

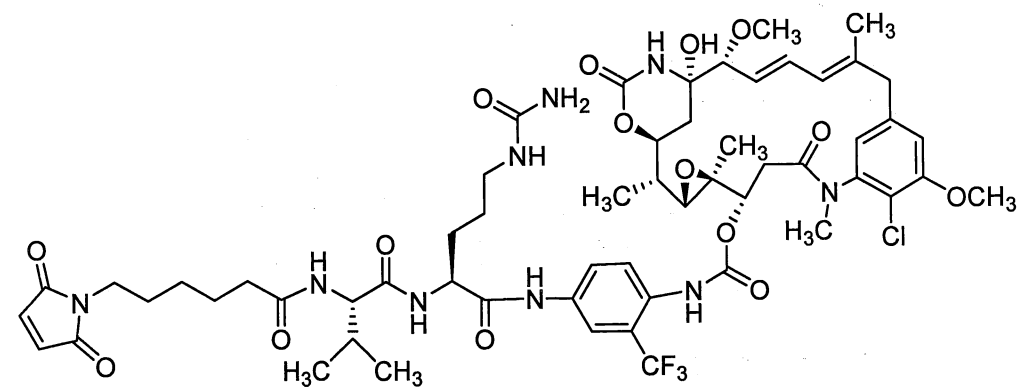
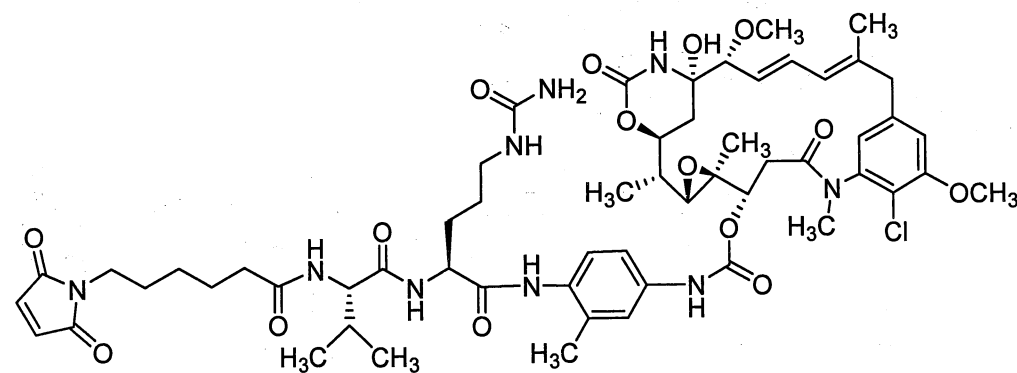
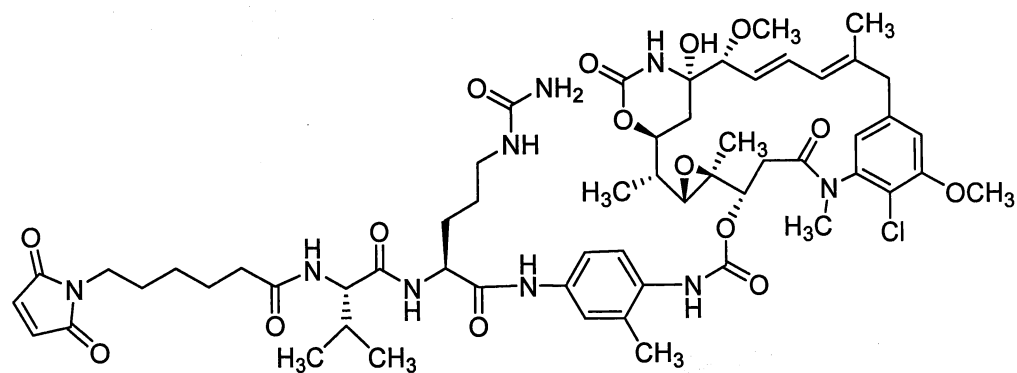
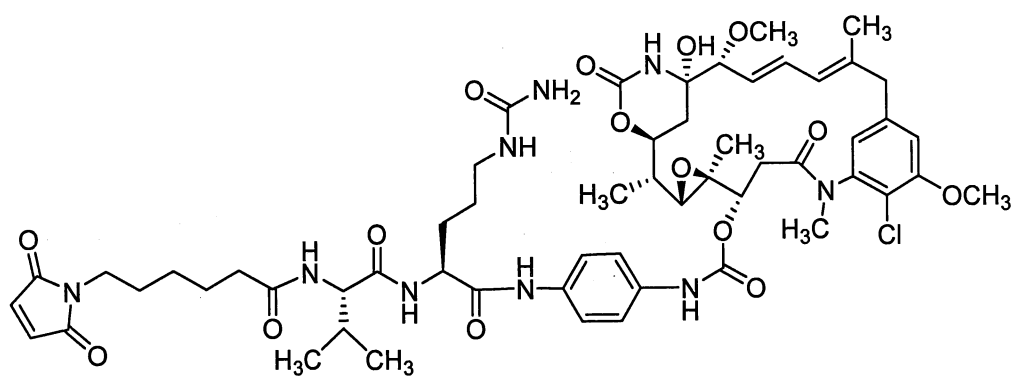
(P1ZZ1)

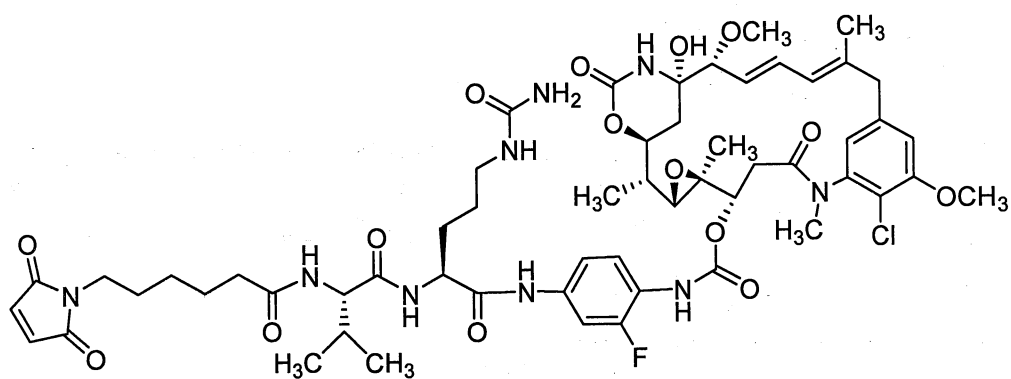
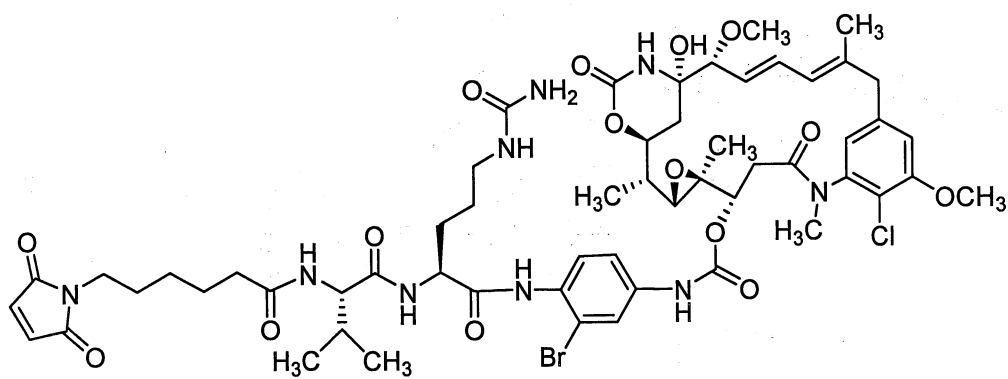
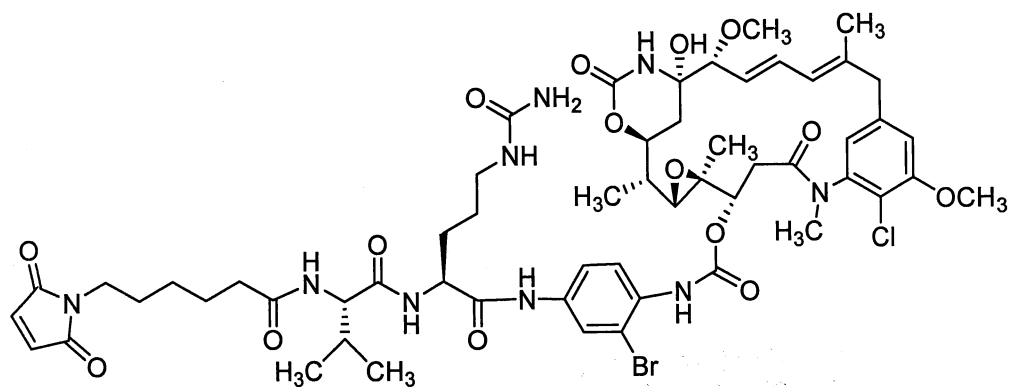
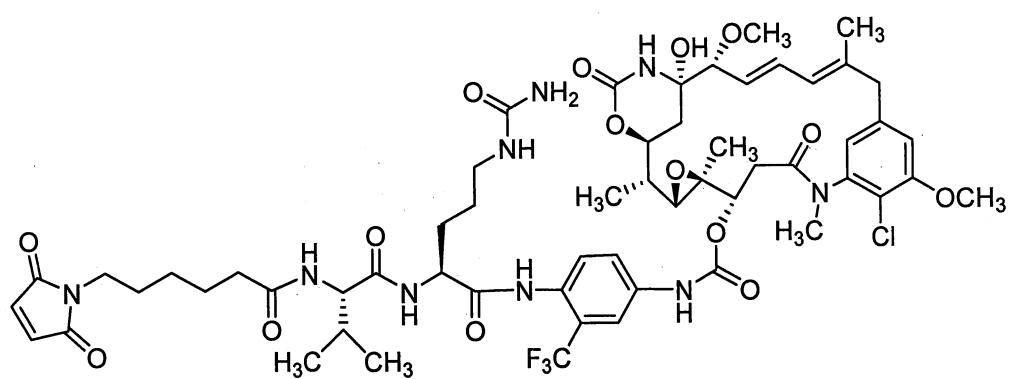


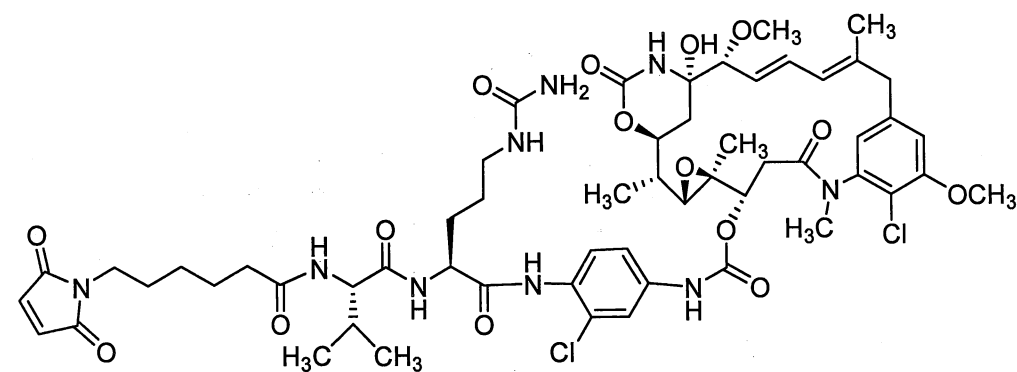
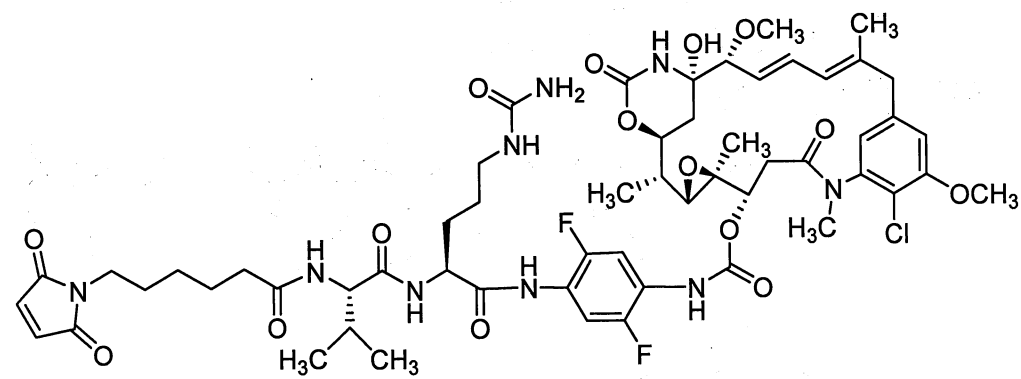
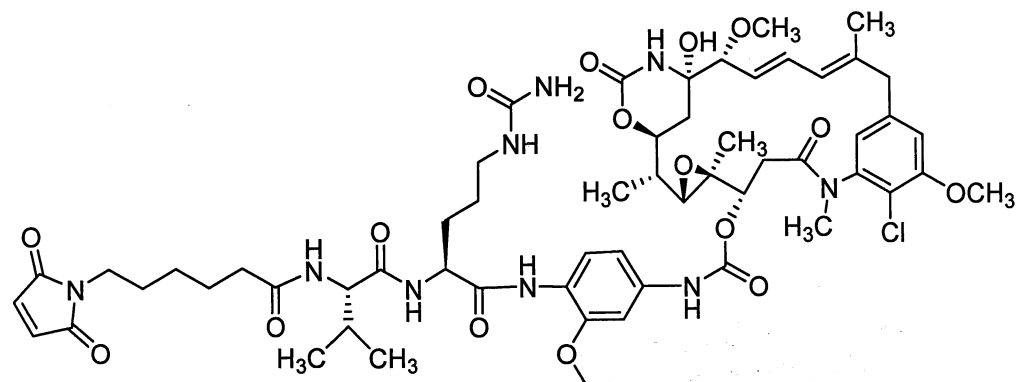
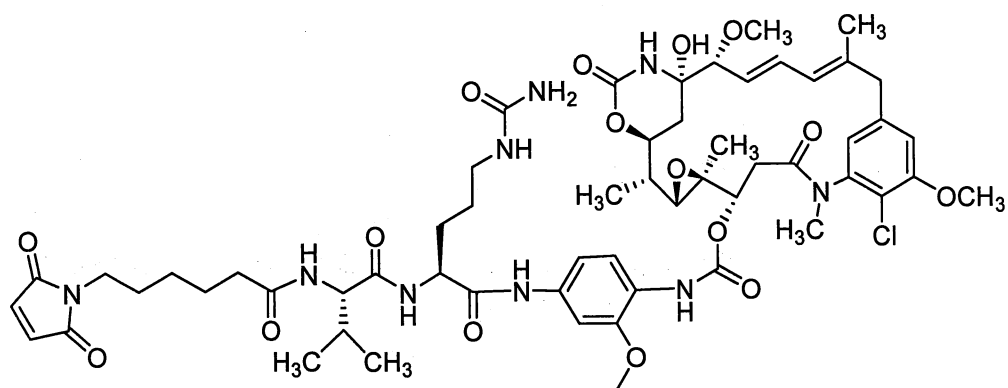
(P1ZZ2);

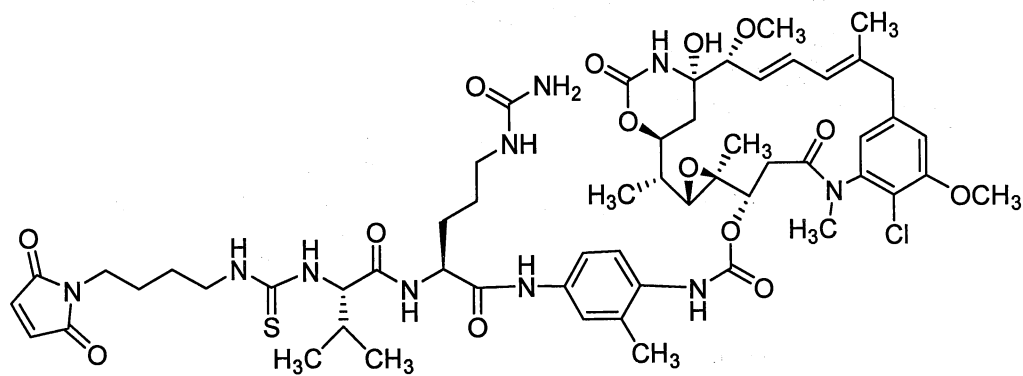
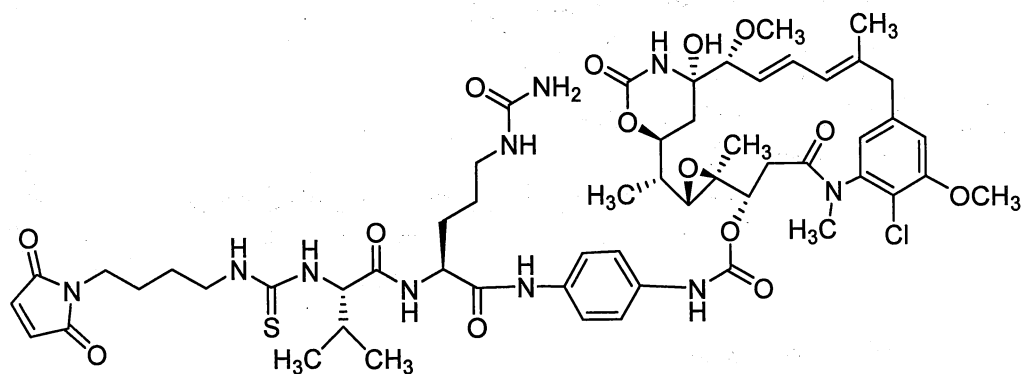
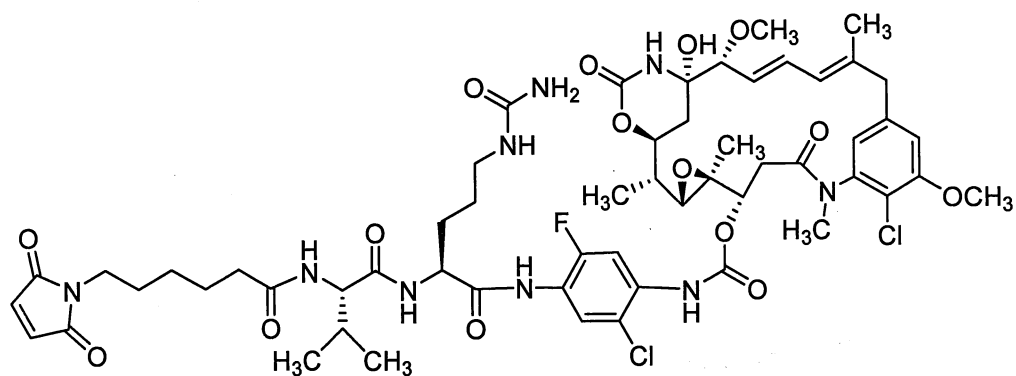
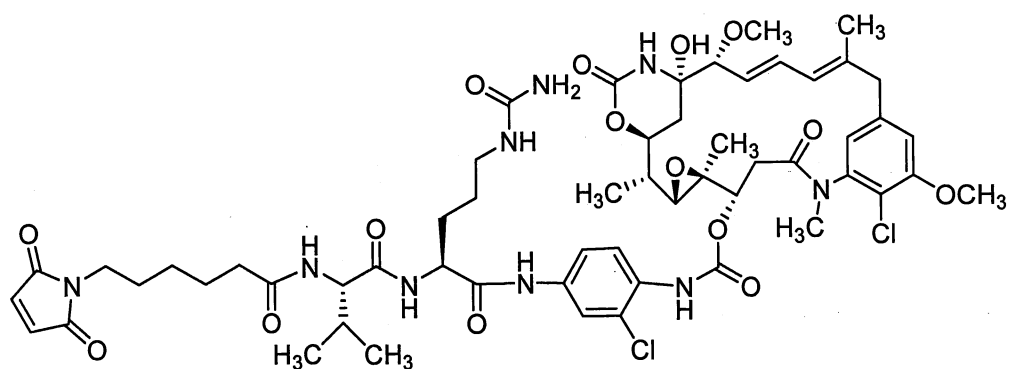
trong đó b là số nguyên từ 2 đến 8; và
g là số nguyên từ 2 đến 20.

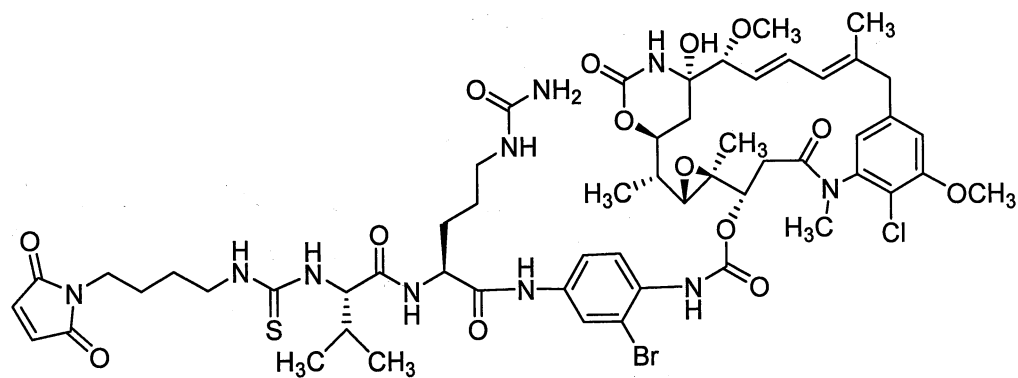
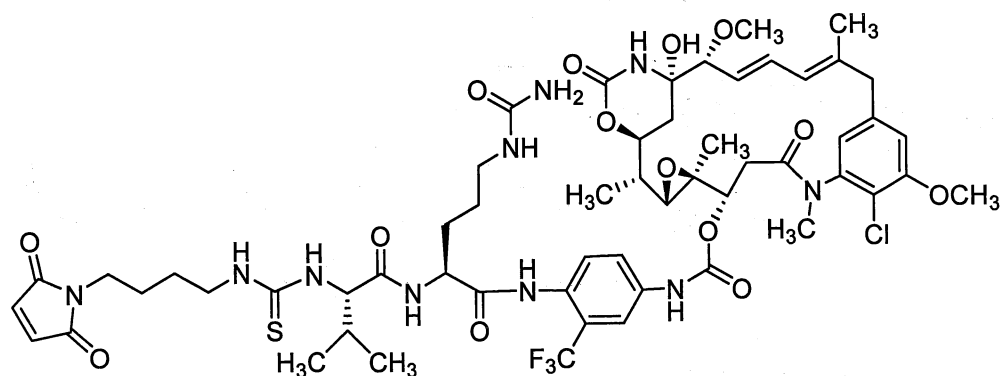
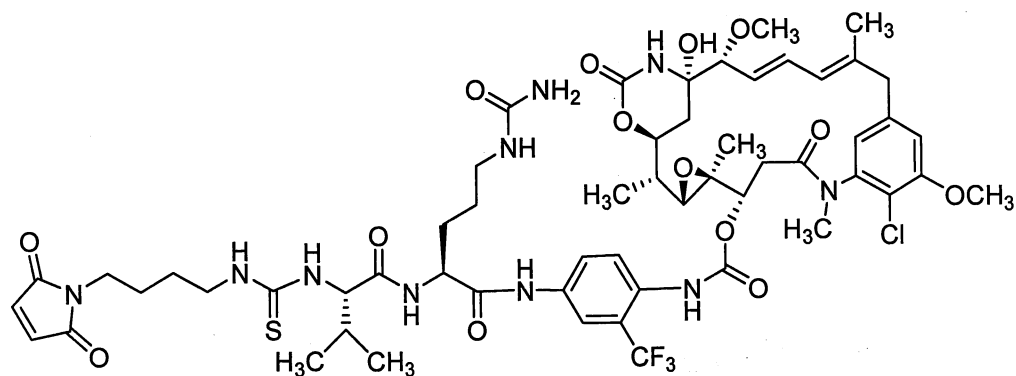
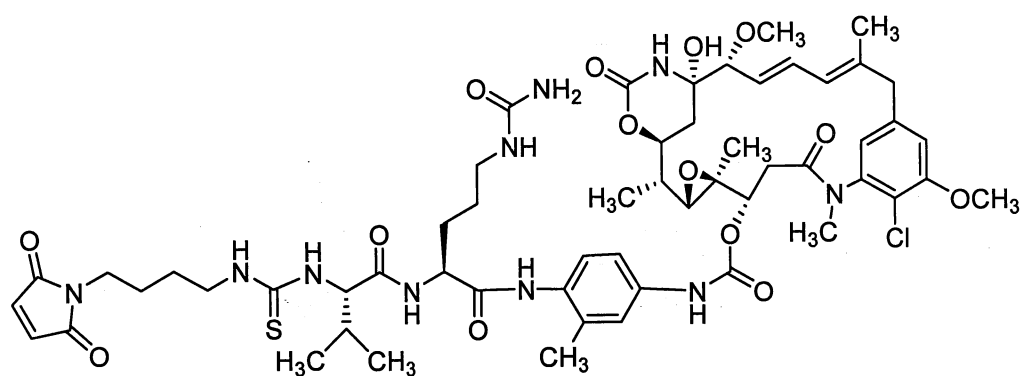
49. Hợp chất theo điểm 44, trong đó hợp chất được chọn từ:

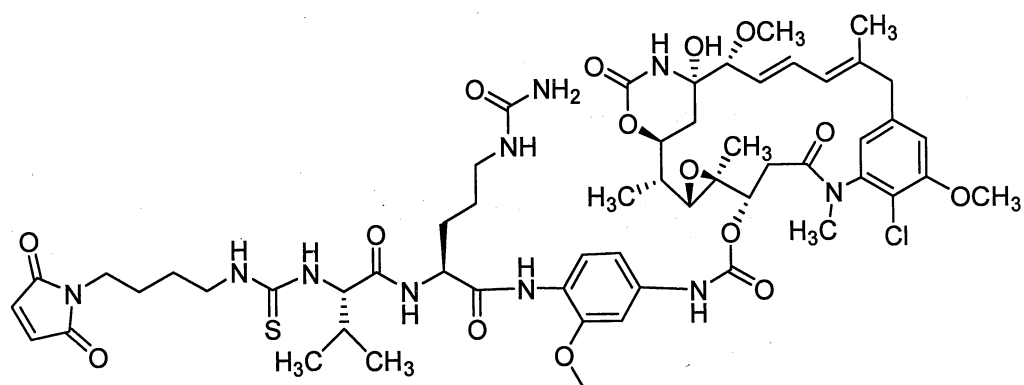
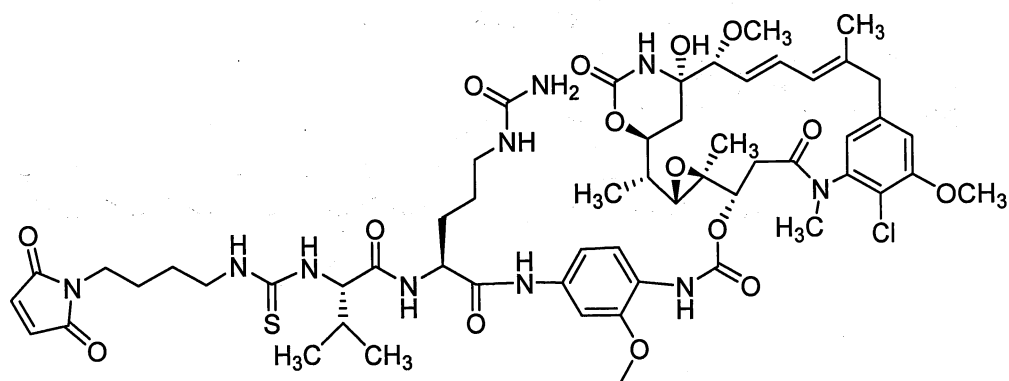
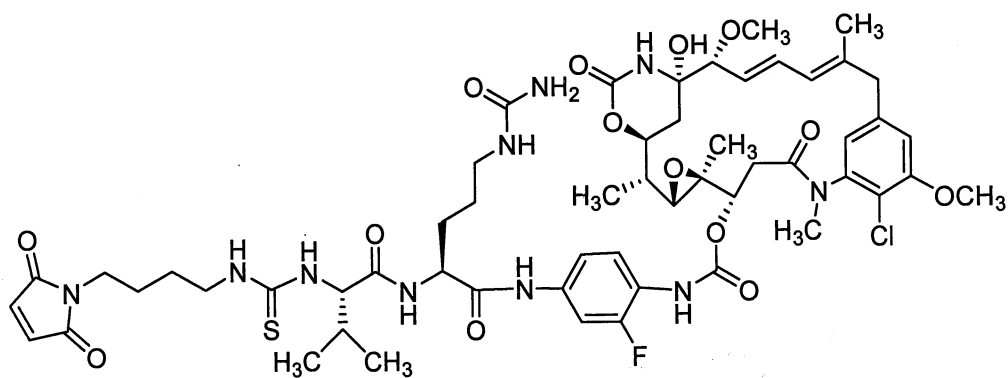
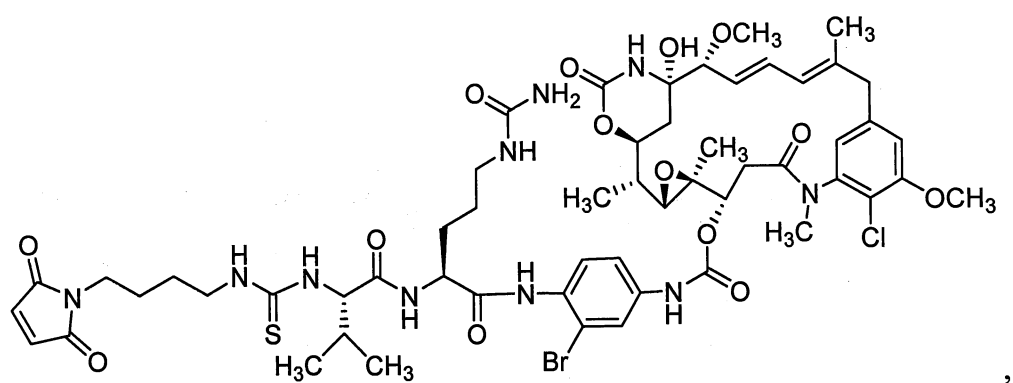


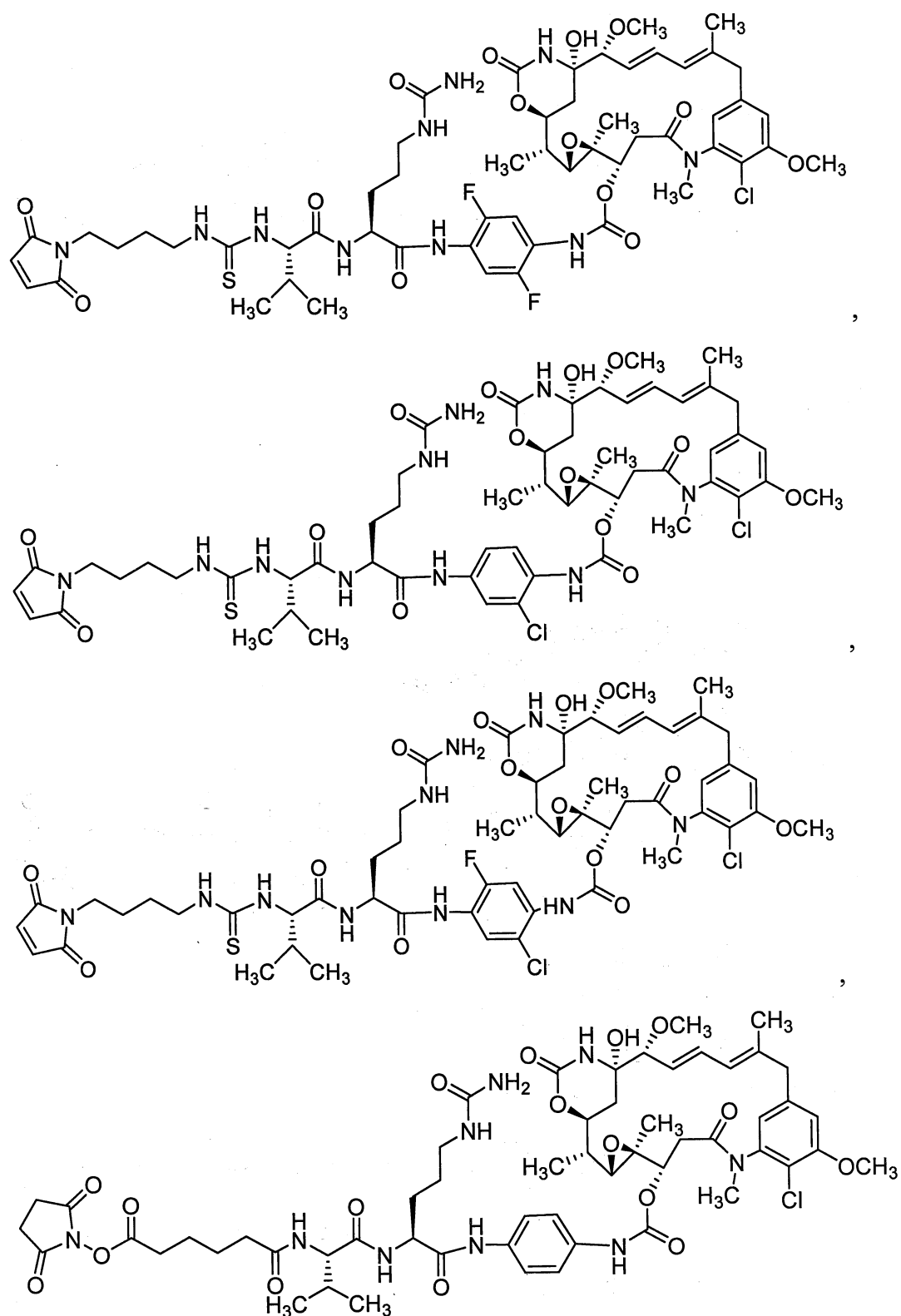


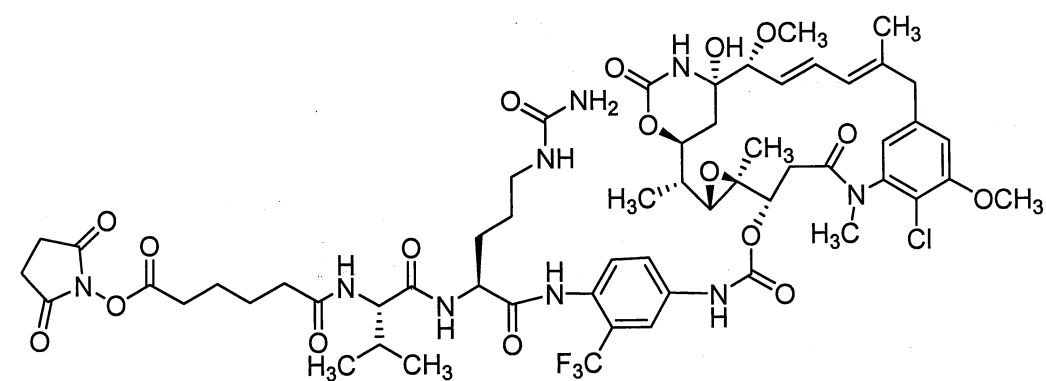
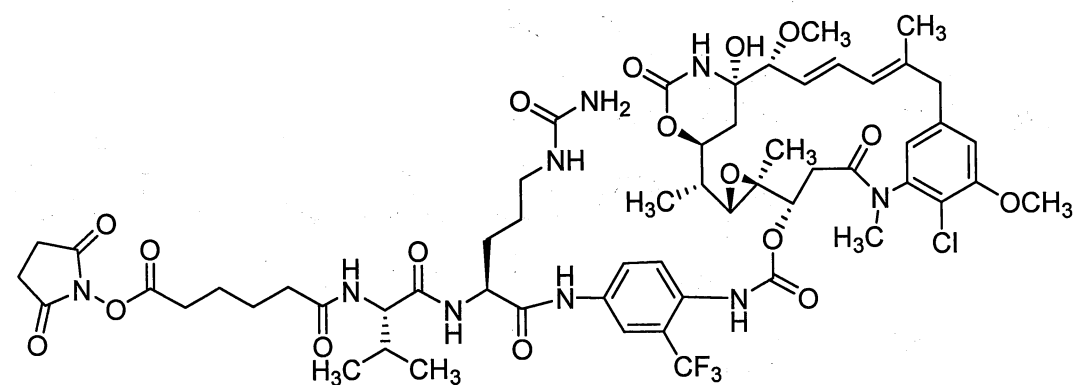
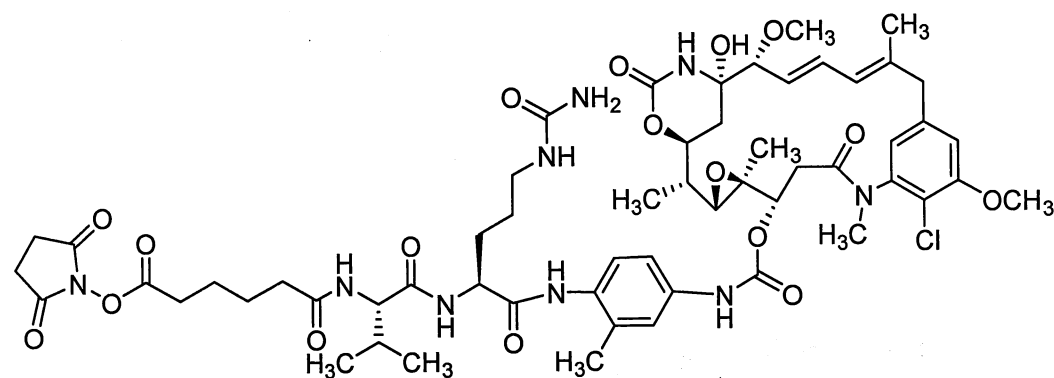
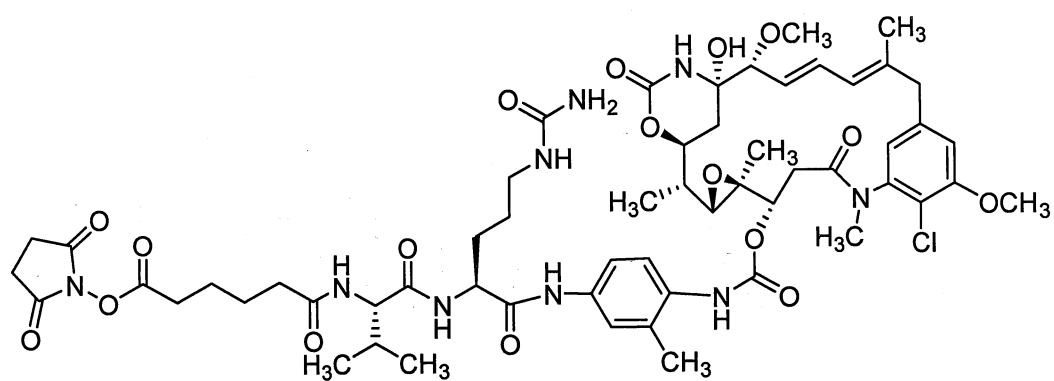


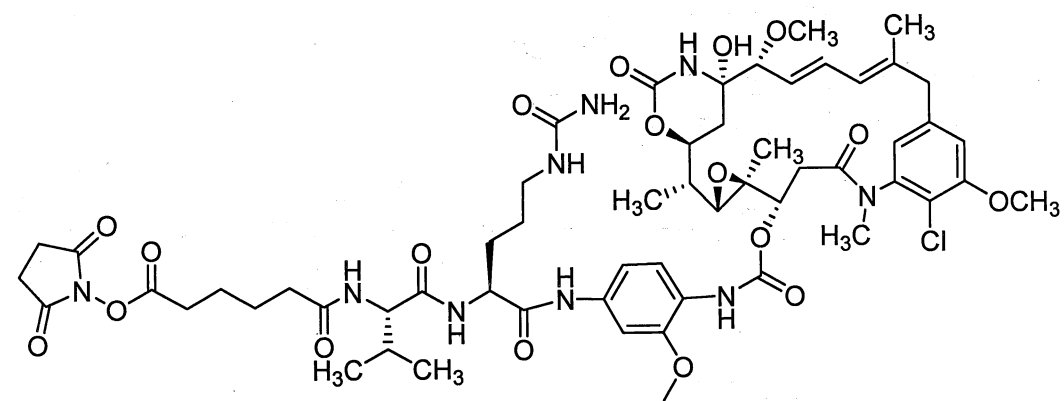
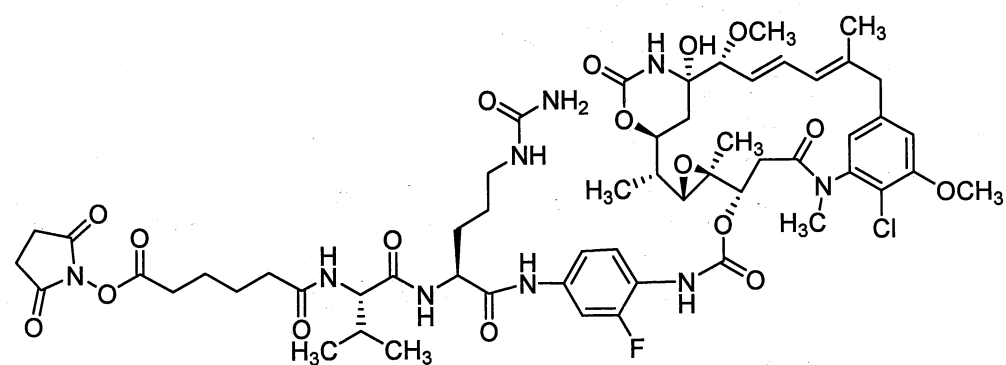
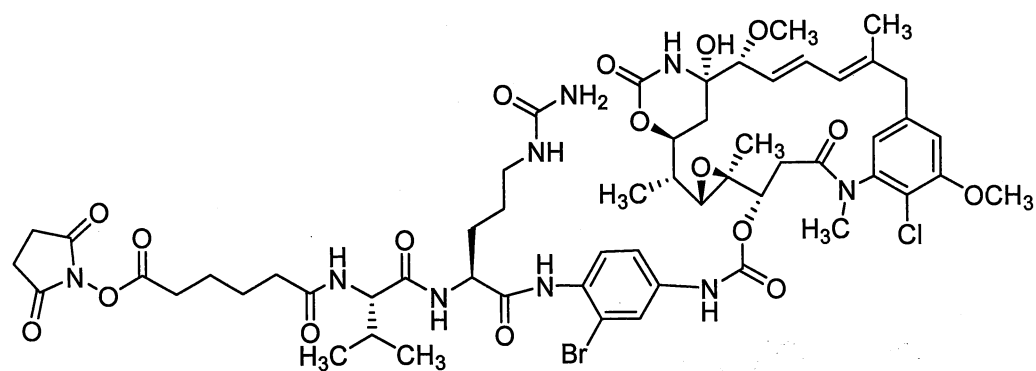
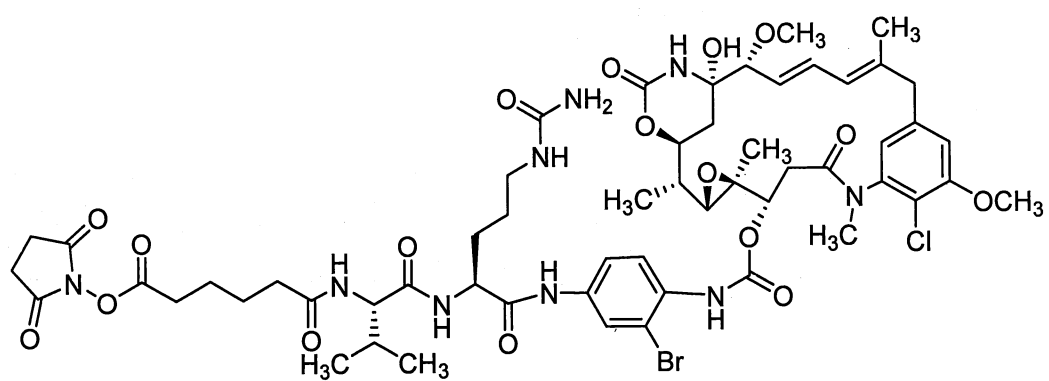


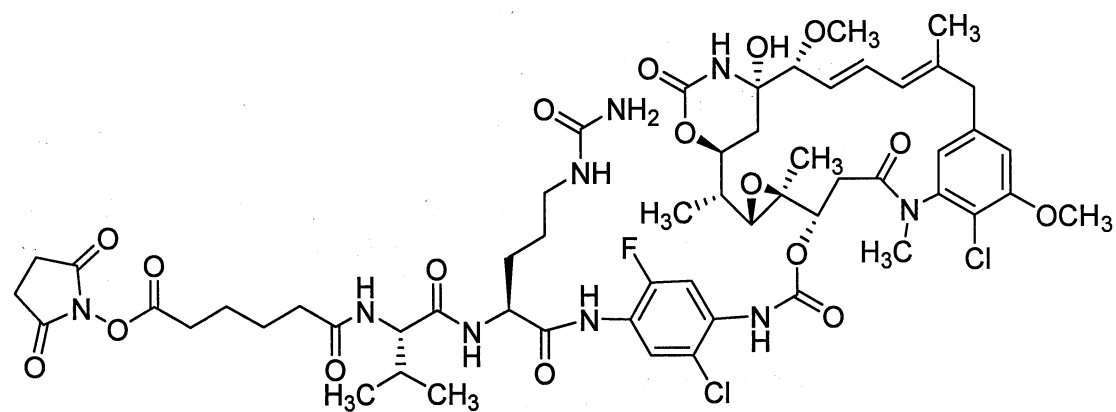
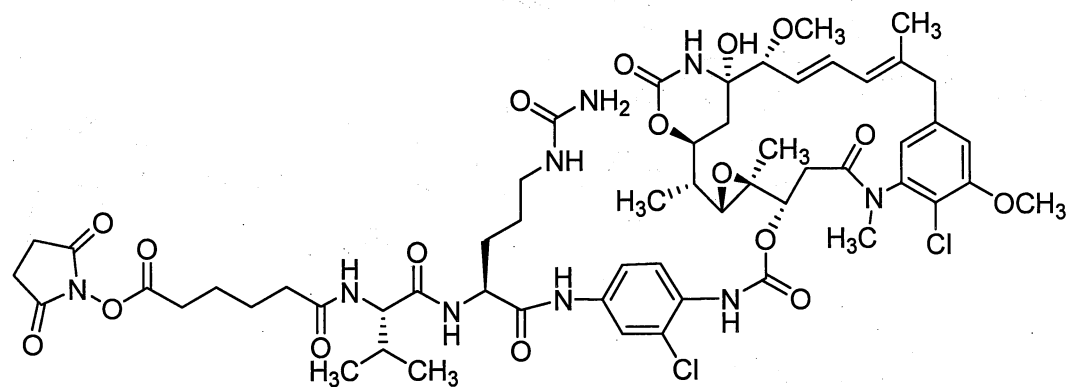
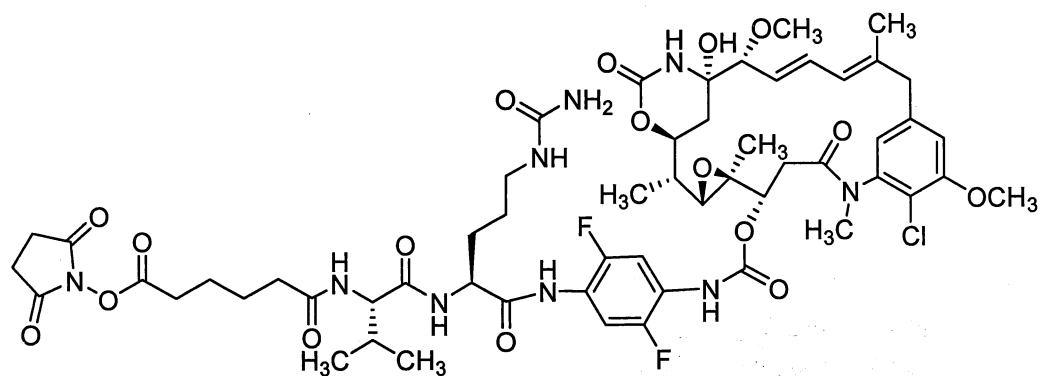
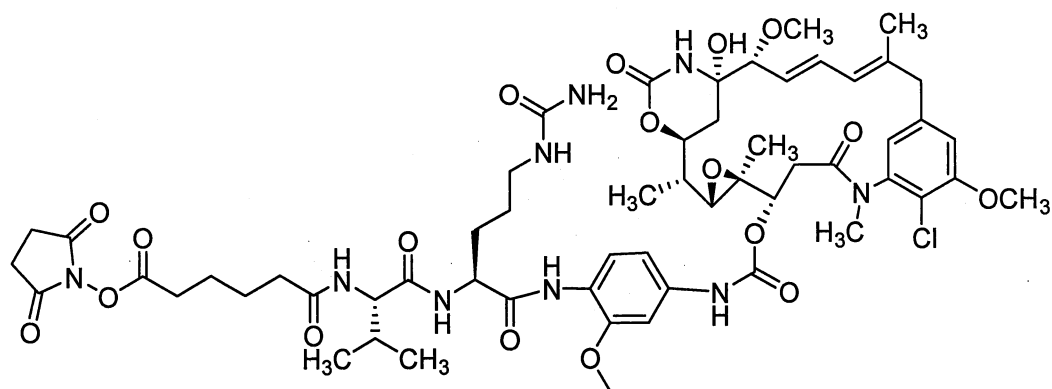


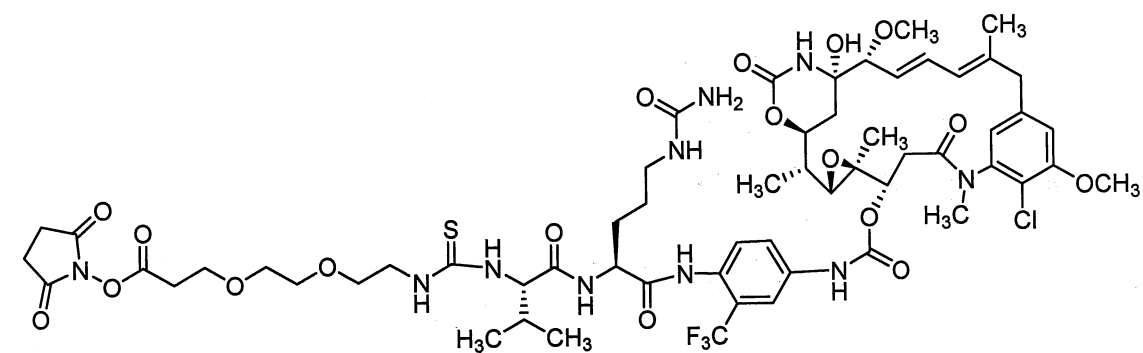
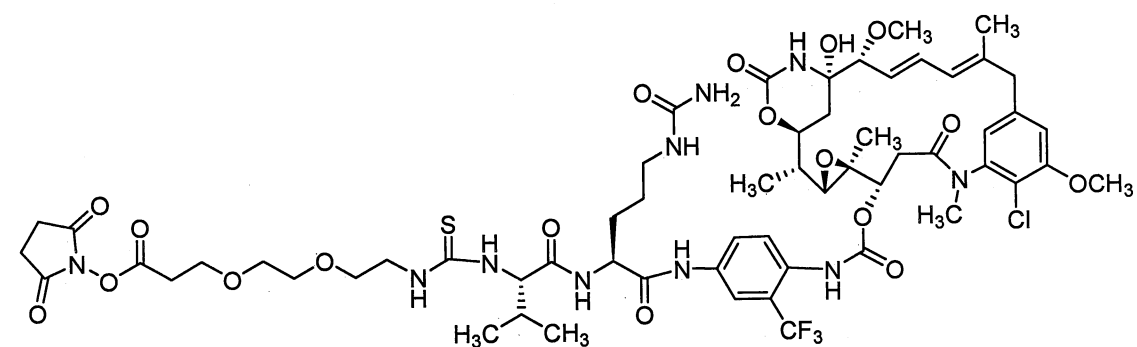
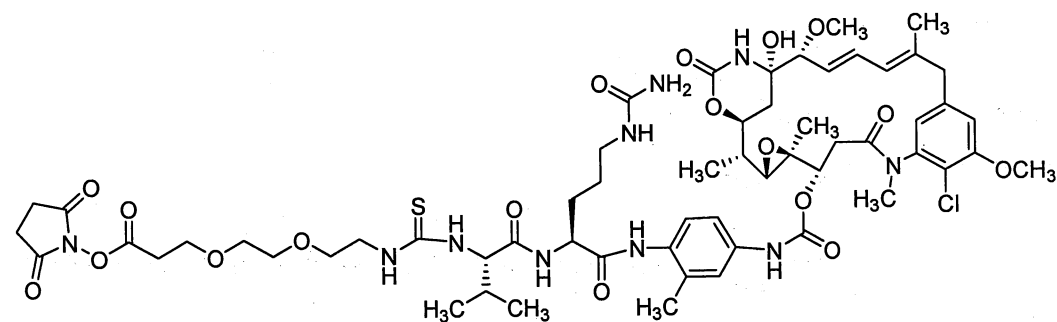
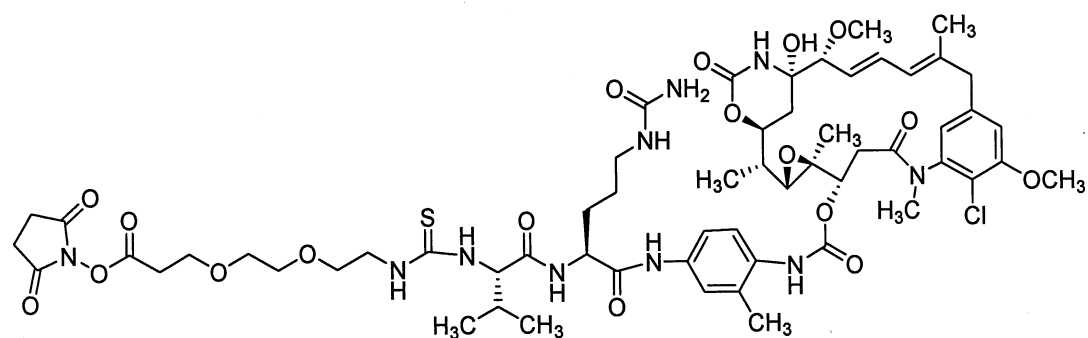


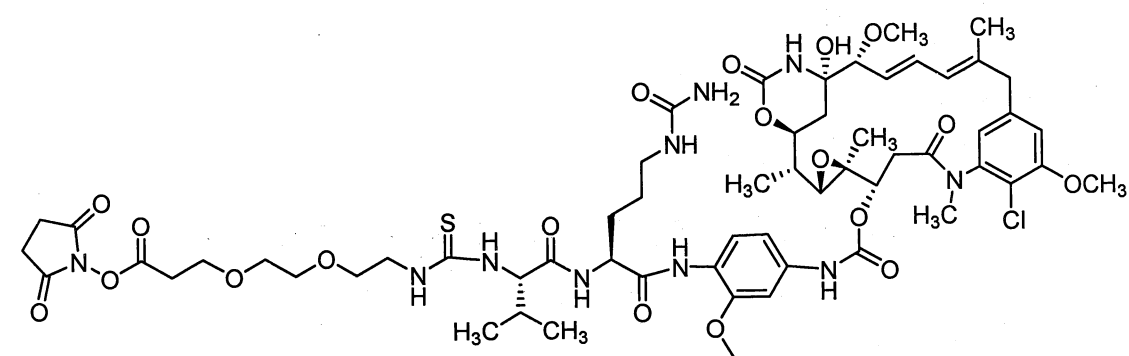
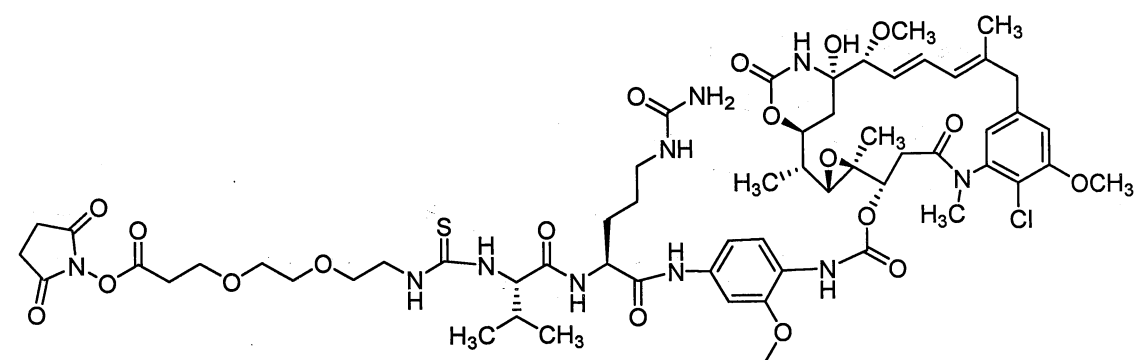
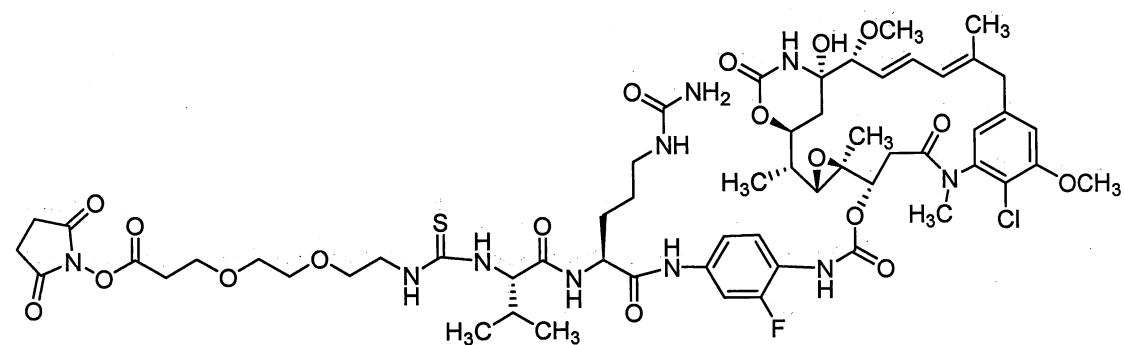
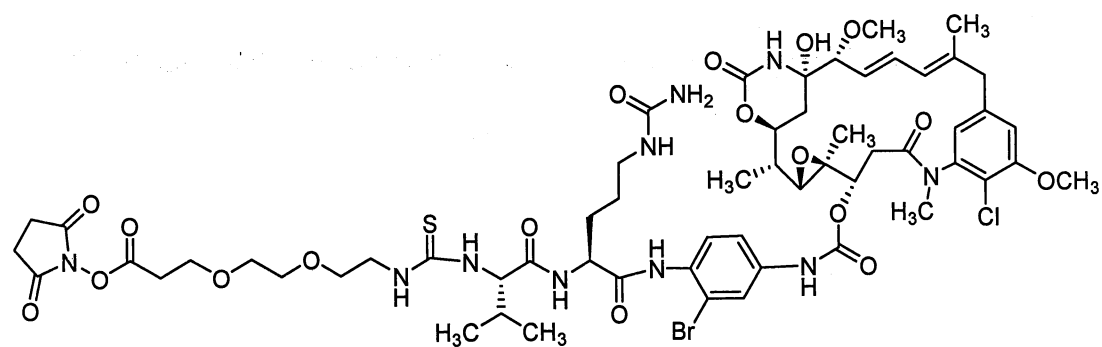
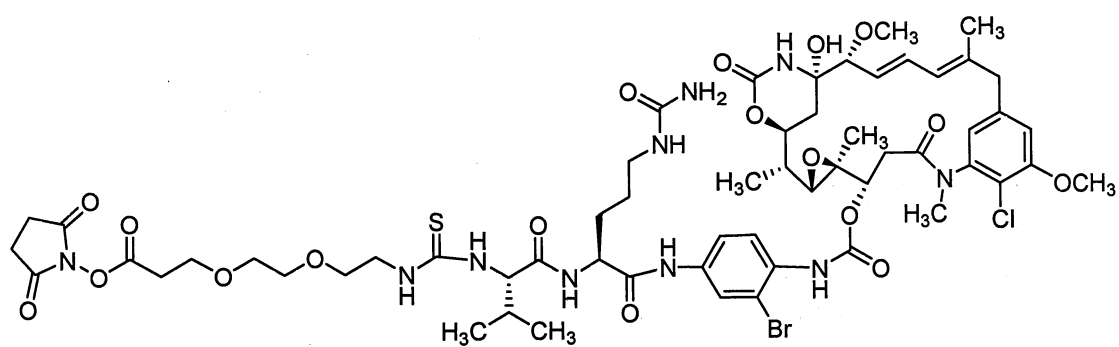


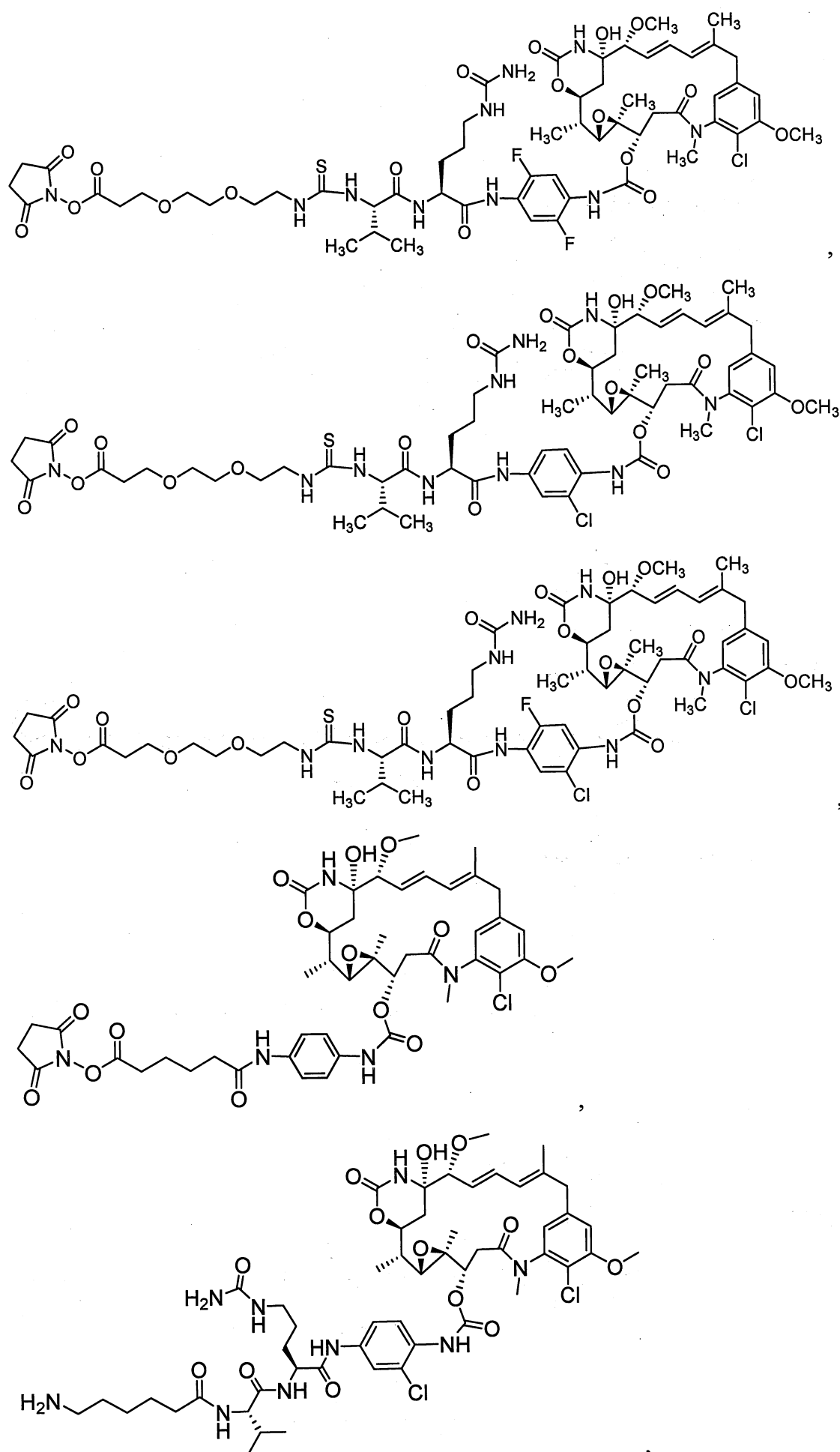


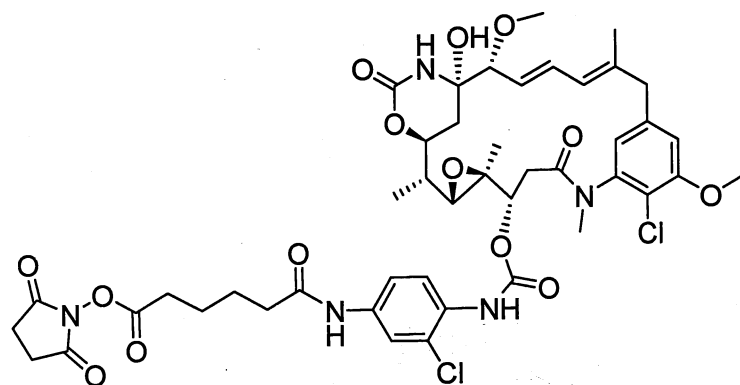
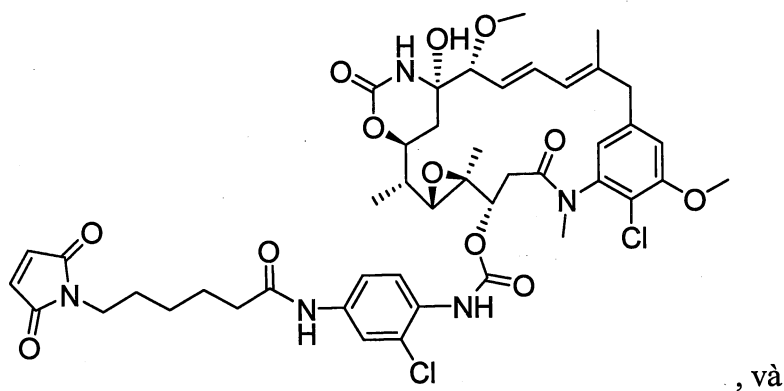




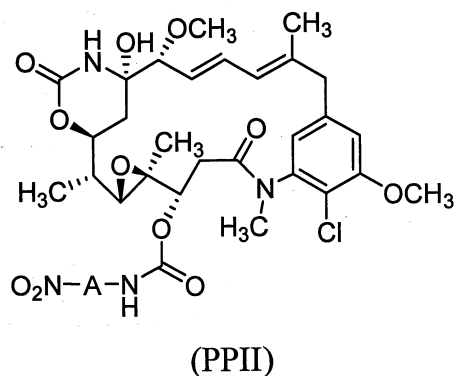








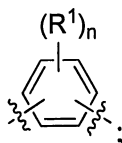
50. Hợp chất có công thức PPII:



trong đó A là arylen hoặc heteroarylen.

51. Hợp chất theo điểm 50, trong đó:

A là:



R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, halo, haloalkyl, haloalkoxy, heteroalkyl, heteroaryl,

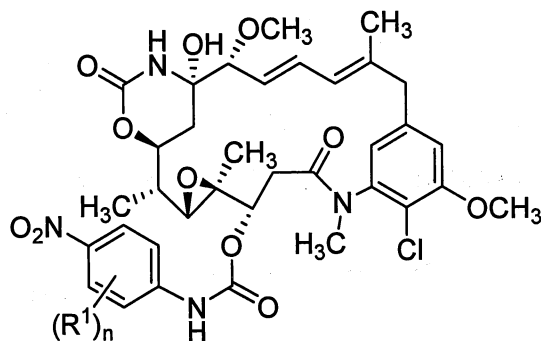
heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, và azido;

R^A là alkyl;

n là số nguyên từ 0 đến 4.

52. Hợp chất theo điểm 51, trong đó R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, và heteroxycloalkyl;

53. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 50 đến 52, trong đó hợp chất có công thức PPII là hợp chất có công thức PP5A1:



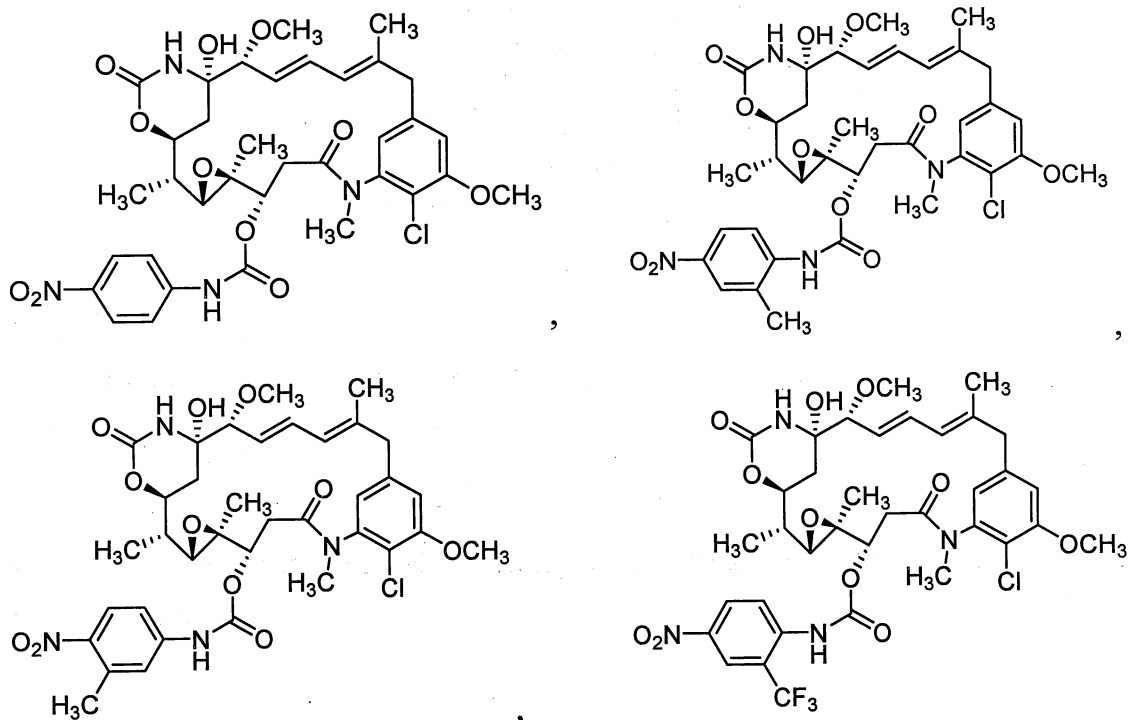
(PP5A1)

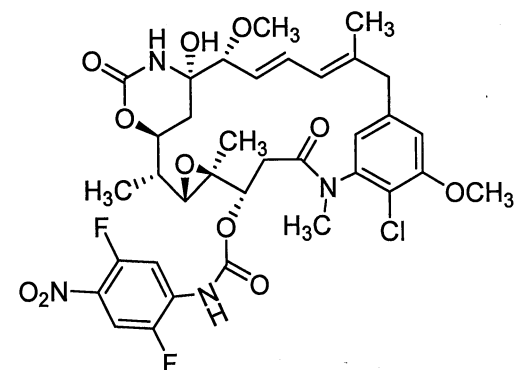
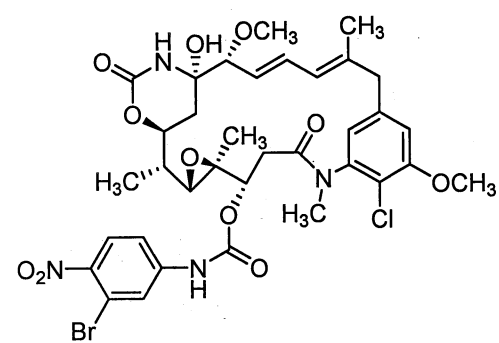
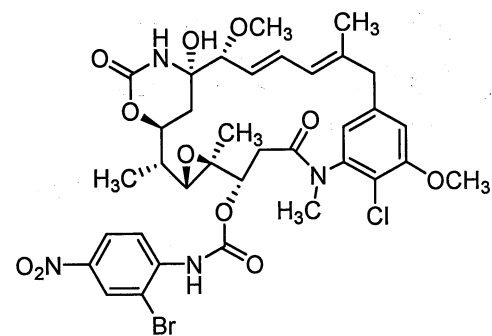
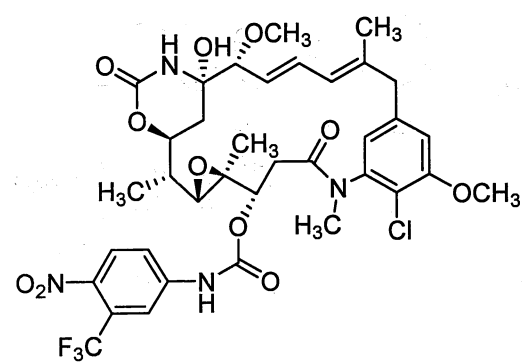
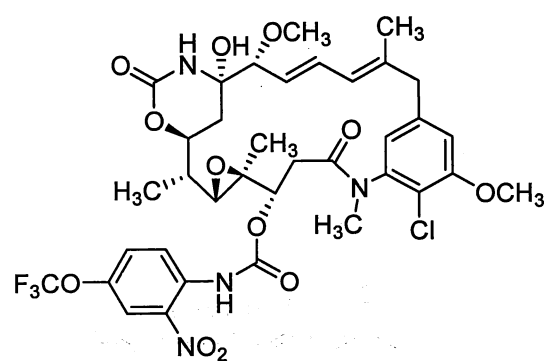
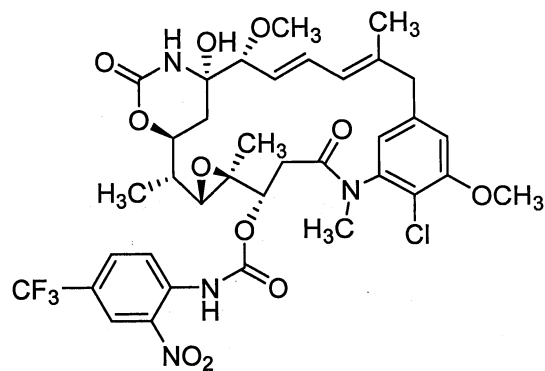
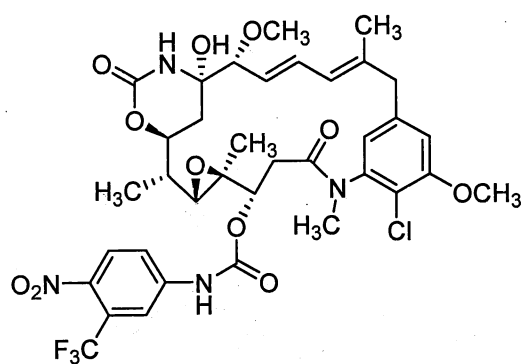
trong đó:

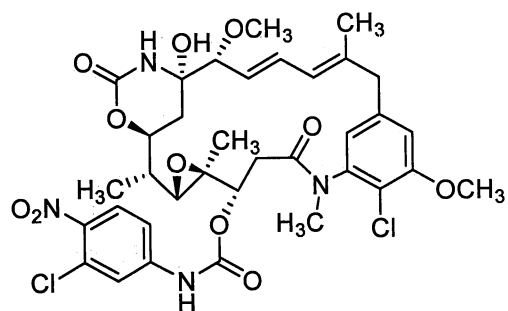
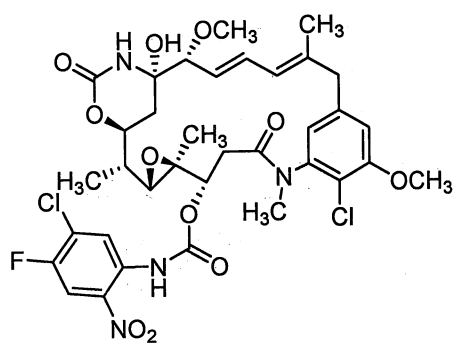
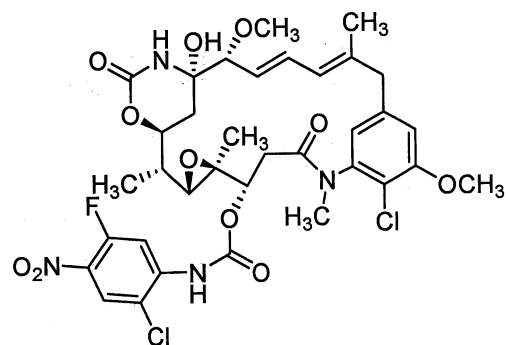
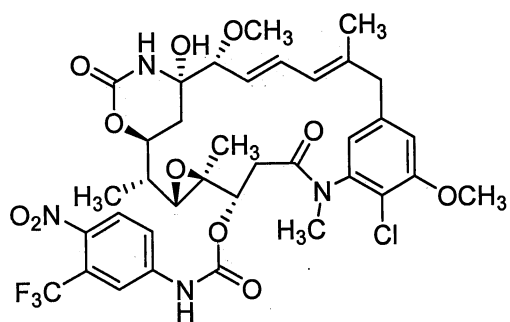
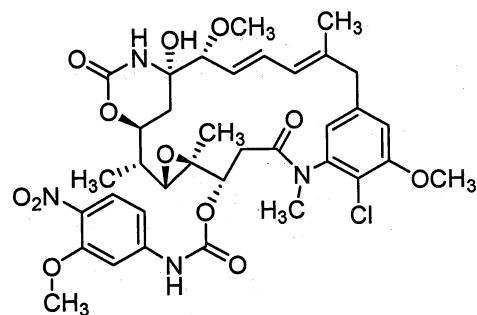
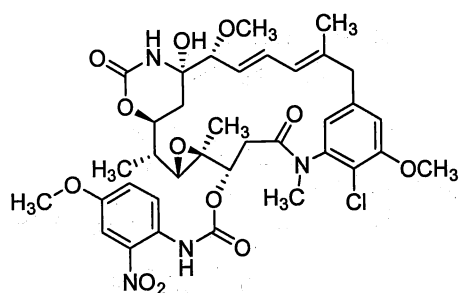
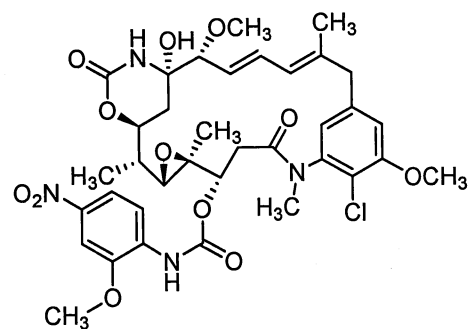
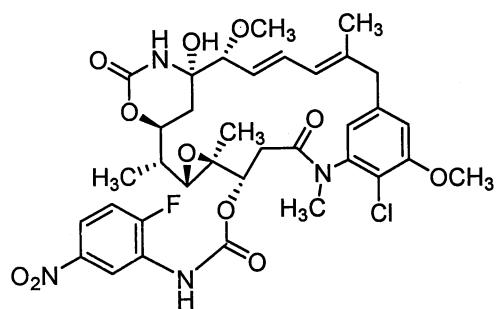
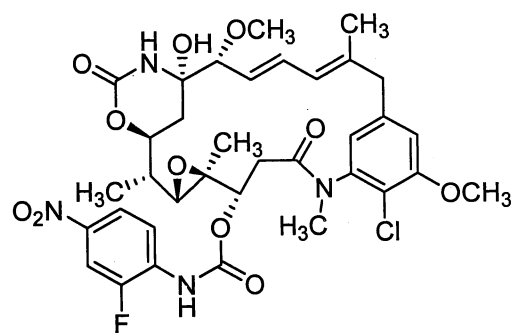
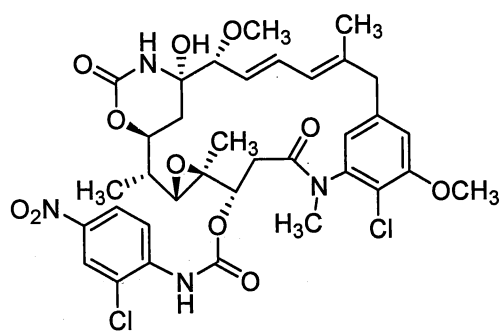
R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, và heteroxycloalkyl; và

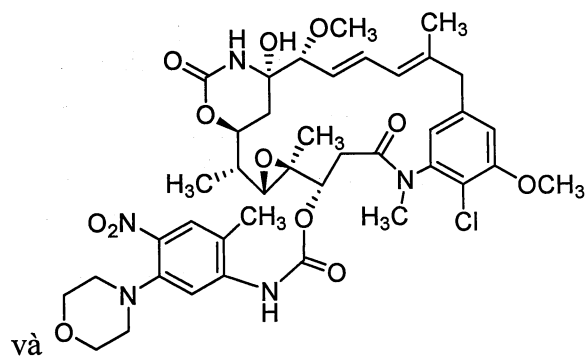
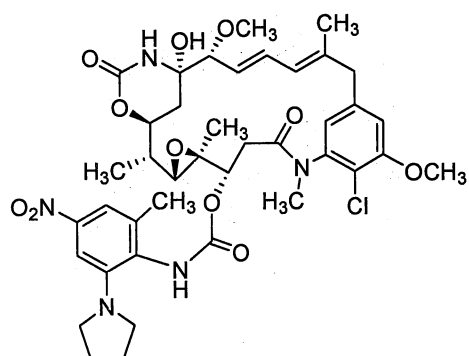
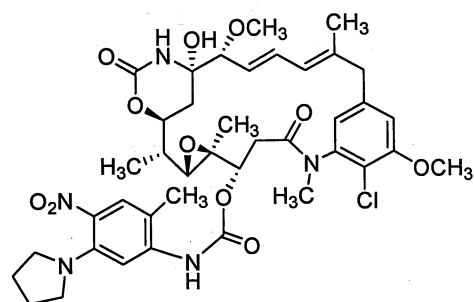
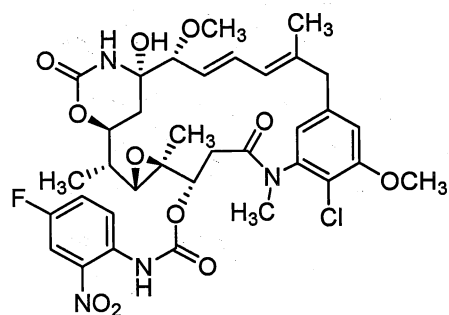
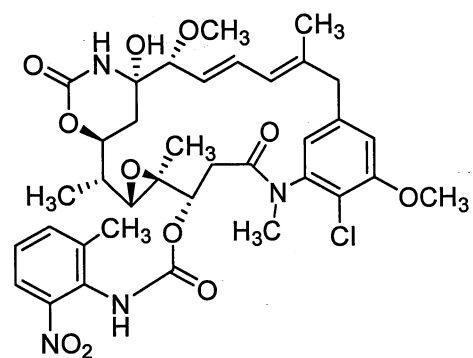
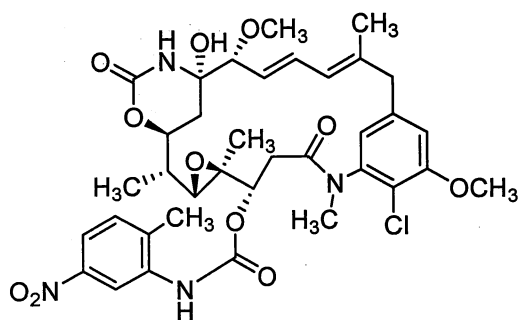
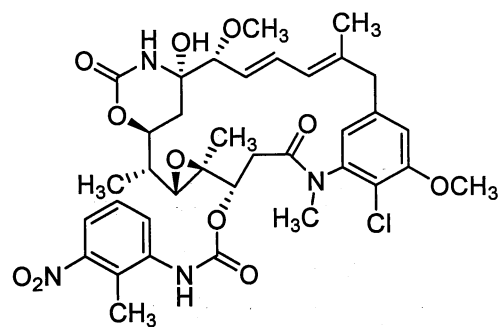
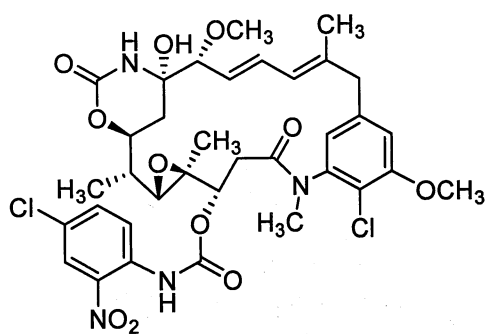
n là số nguyên từ 0 đến 4.

54. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 50 đến 52, trong đó hợp chất được chọn từ:

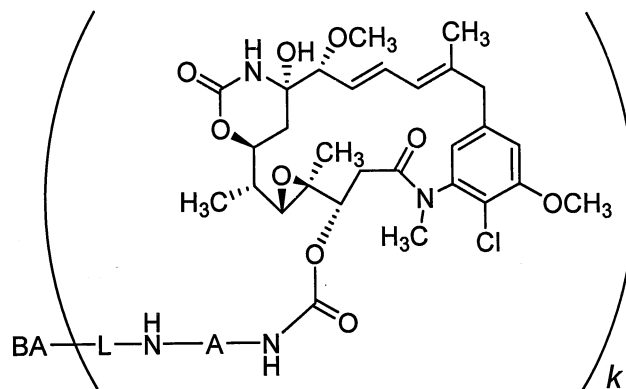






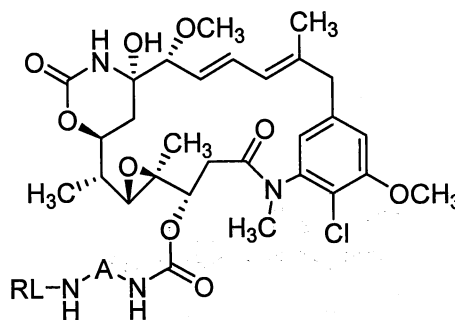


55. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I):



(I)

bao gồm bước cho hợp chất có công thức P1:



(P1)

tiếp xúc với chất liên kết ở các điều kiện liên hợp,

trong đó:

A là arylene hoặc heteroarylen;

L là thành phần liên kết;

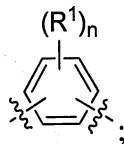
BA là chất liên kết;

k là số nguyên từ 1 đến 10; và

RL là thành phần liên kết có tính phản ứng.

56. Phương pháp theo điểm 55, trong đó:

A là:



R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, halo, haloalkyl, haloalkoxy, heteroalkyl, heteroaryl,

heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, và azido;

R^A là alkyl; và

n là số nguyên từ 0 đến 4.

57. Phương pháp theo điểm 56, trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, và heteroxycloalkyl; và

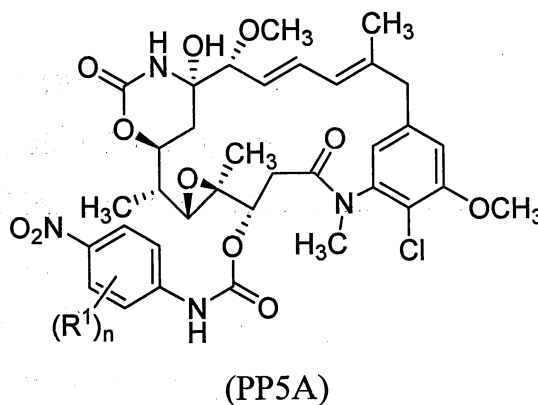
n là số nguyên từ 0 đến 4.

58. Phương pháp theo điểm 55, trong đó:

hợp chất có công thức P1 được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức II tiếp xúc với RL,

RL là thành phần liên kết có tính phản ứng; và

hợp chất có công thức II được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức PP5A tiếp xúc với chất khử thích hợp:



trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, halo, haloalkyl, haloalkoxy, heteroalkyl, heteroaryl,

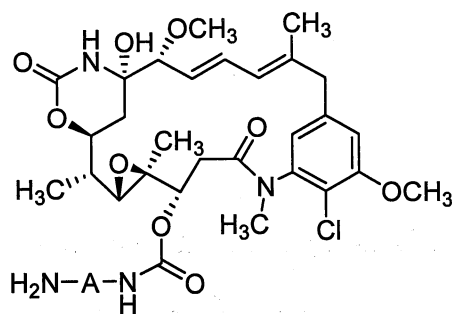
heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-\xi-OR^A$, $-\xi-SO_2R^A$, $-\xi-C(=O)R^A$, và azido;

R^A là alkyl;

n là số nguyên từ 0 đến 4; và

chất khử thích hợp được chọn từ kim loại, lá kim loại, bột kim loại, bụi kim loại, hỗn hống kim loại, hoặc mặt kim loại.

59. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức II:



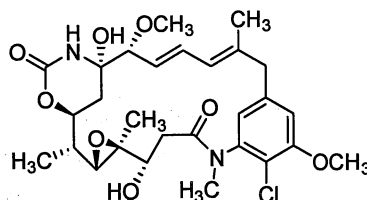
(II),

trong đó:

A là arylen hoặc heteroarylen

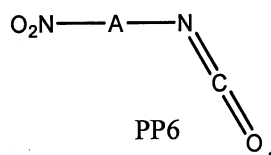
bao gồm bước:

(a) cho hợp chất có công thức P2



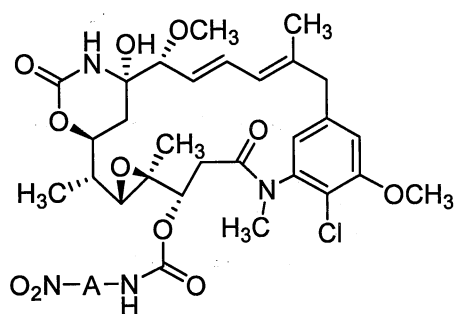
P2

tiếp xúc với hợp chất có công thức PP6:



PP6

trong điều kiện tổng hợp axit Lewis để tạo thành hợp chất có công thức PPII:



; và

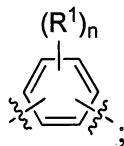
(PPII)

(b) khử hợp chất có công thức PPII bằng cách cho hợp chất có công thức PPII tiếp xúc với chất khử để tạo thành hợp chất có công thức II.

60. Phương pháp theo điểm 59:

trong đó:

A là:



R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, halo, haloalkyl, haloalkoxy, heteroalkyl, heteroaryl,

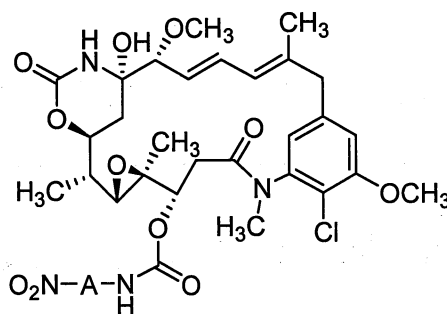
heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, và azido;

R^A là alkyl;

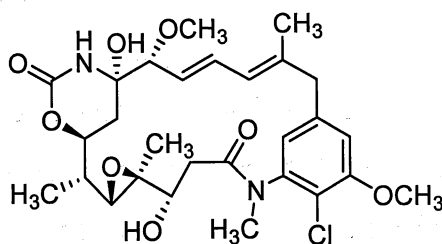
n là số nguyên từ 0 đến 4.

61. Phương pháp theo điểm 59, trong đó R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, và heteroxycloalkyl.

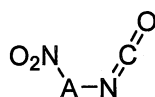
62. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức PPII, bao gồm bước cho hợp chất có công thức P2 tiếp xúc với hợp chất có công thức PP6 ở điều kiện tổng hợp axit Lewis:



(PPII)



P2,



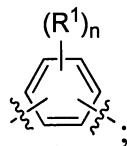
PP6;

trong đó:

A là arylen hoặc heteroarylen.

63. Phương pháp theo điểm 62, trong đó:

A là



R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, arylalkyl, halo, haloalkyl, haloalkoxy, heteroalkyl, heteroaryl,

heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-\dot{\text{z}}-\text{OR}^A$, $-\dot{\text{z}}-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\dot{\text{z}}-\overset{\text{O}}{\parallel}-\text{R}^A$, và azido;

R^A là alkyl;

n là số nguyên từ 0 đến 4.

64. Phương pháp theo điểm 62, trong đó:

R^1 , độc lập ở mỗi lần xuất hiện, được chọn từ alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, và heteroxycloalkyl.

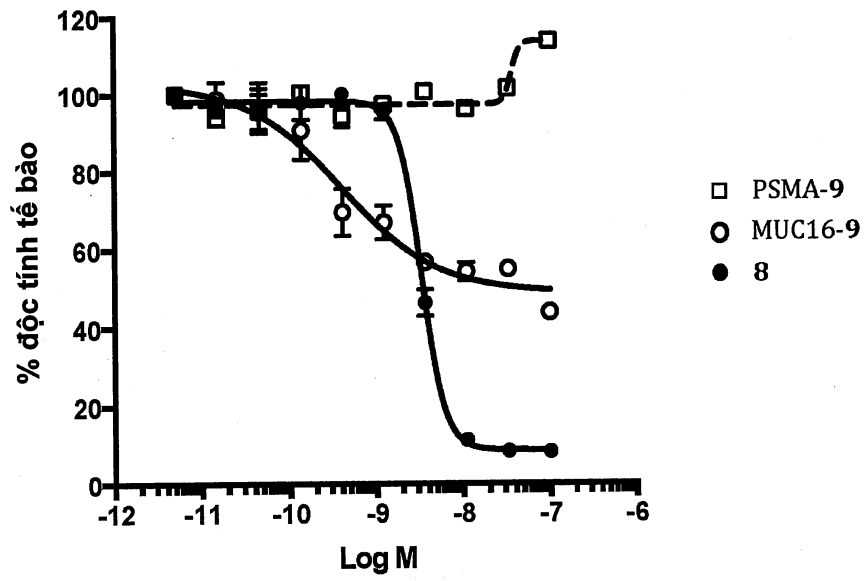


FIG. 1

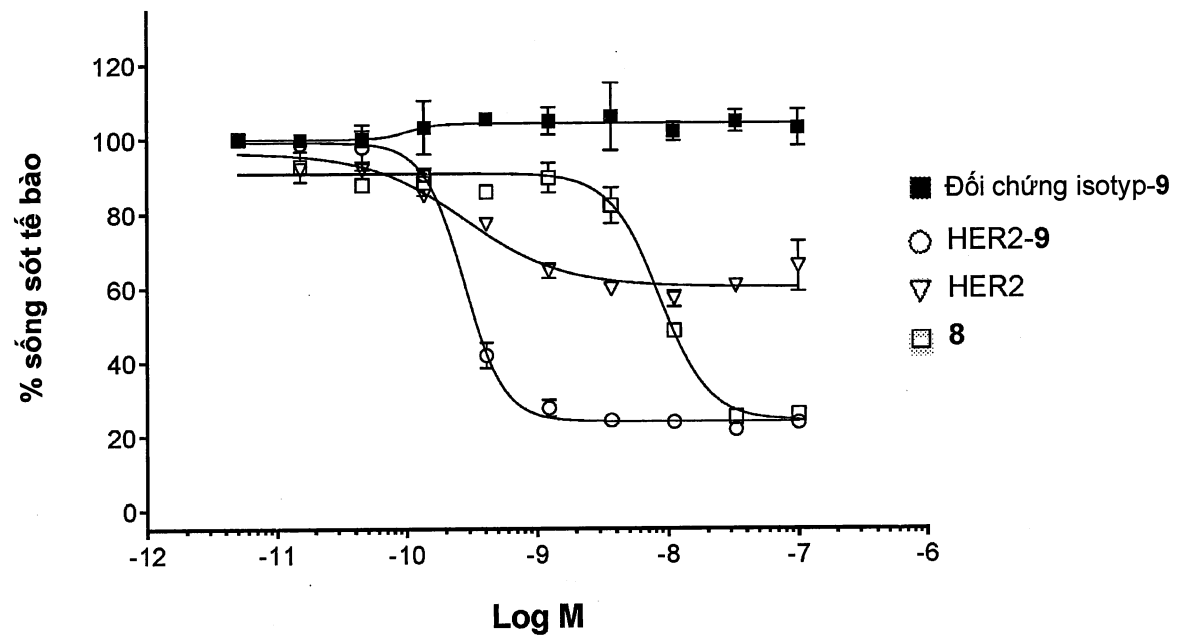


FIG. 2

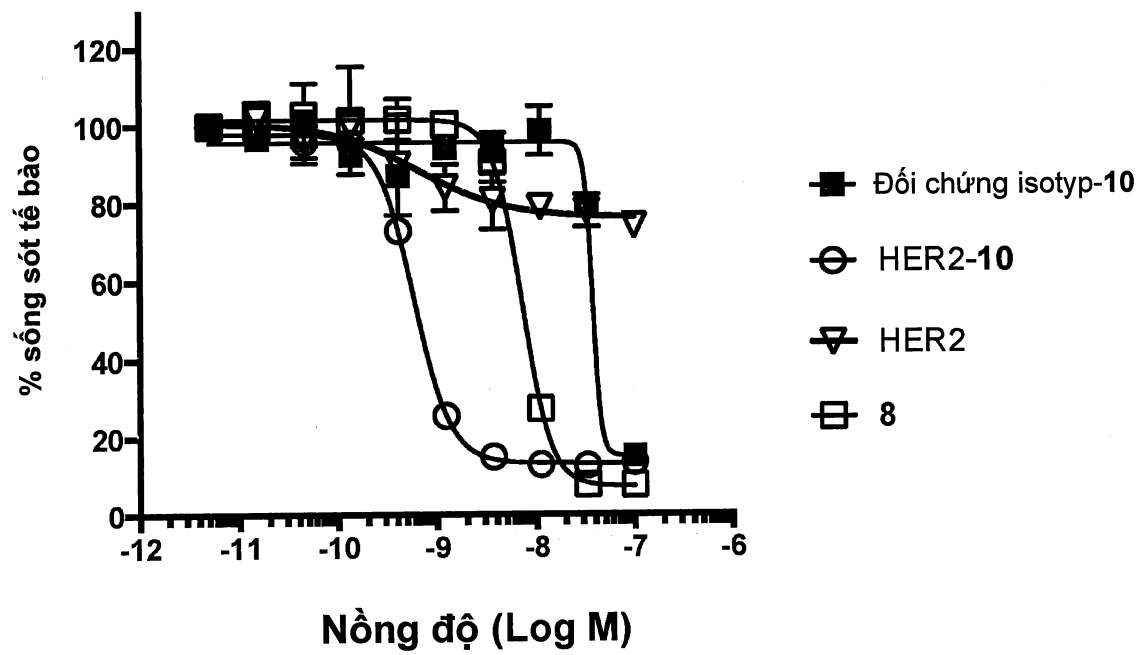


FIG. 3

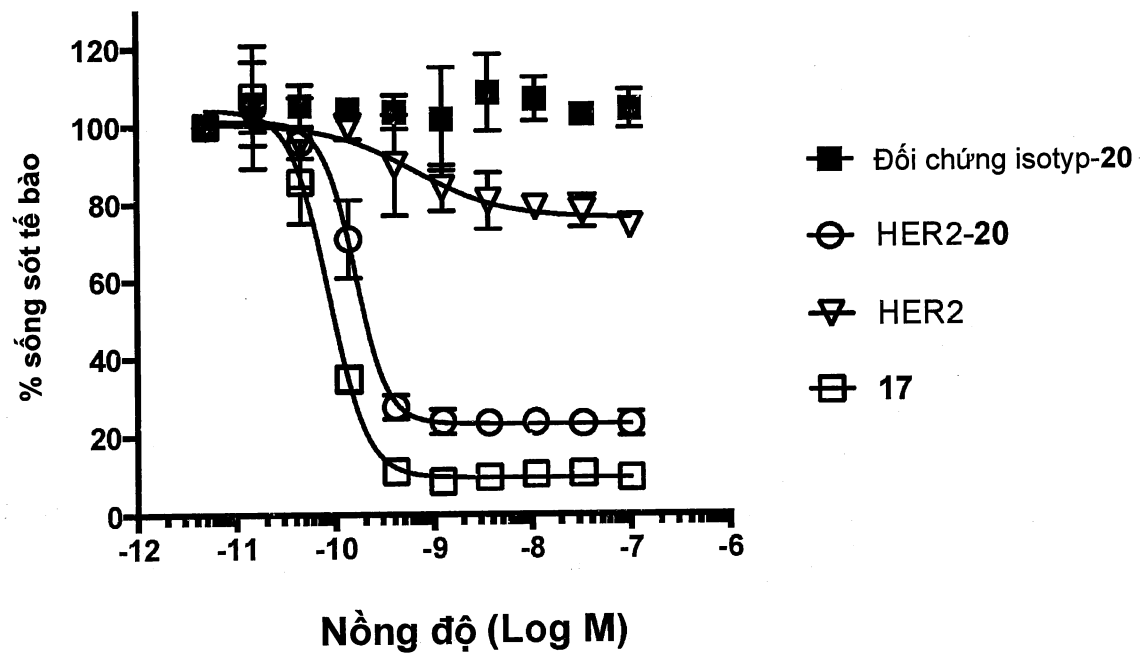


FIG. 4

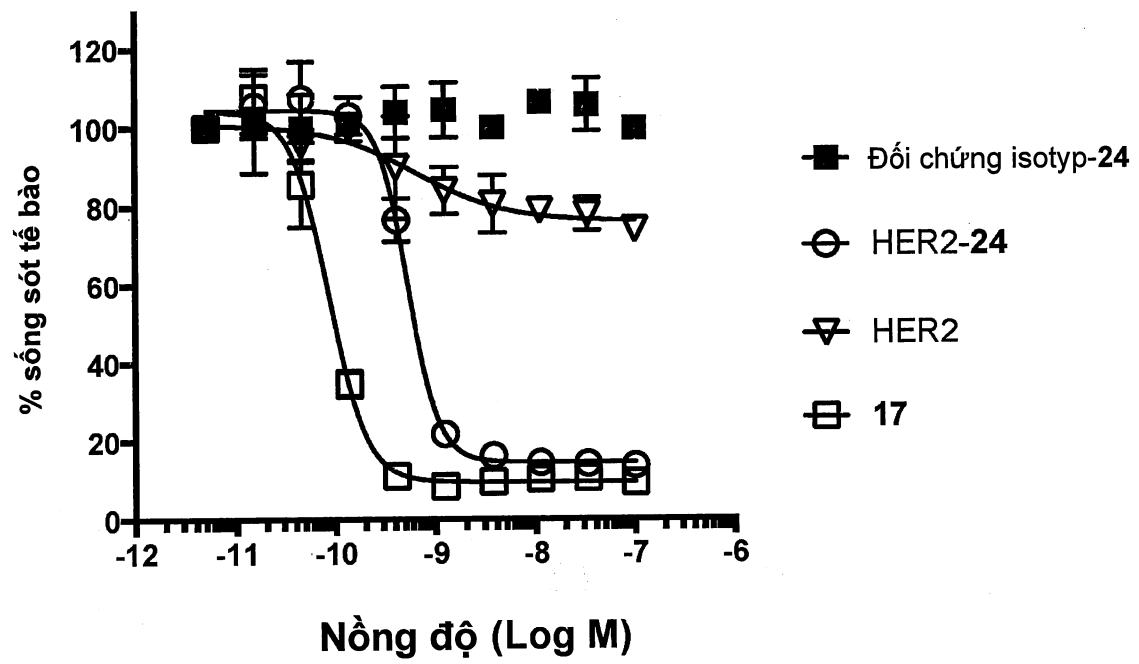


FIG. 5

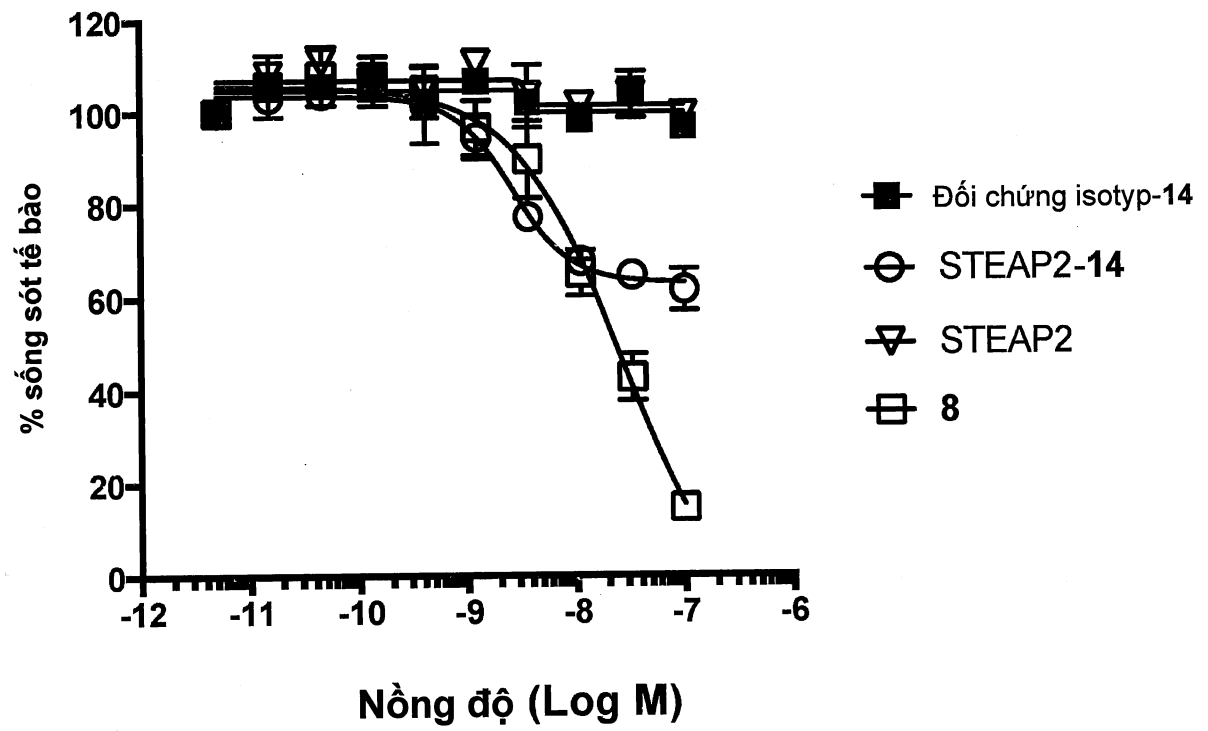


FIG. 6

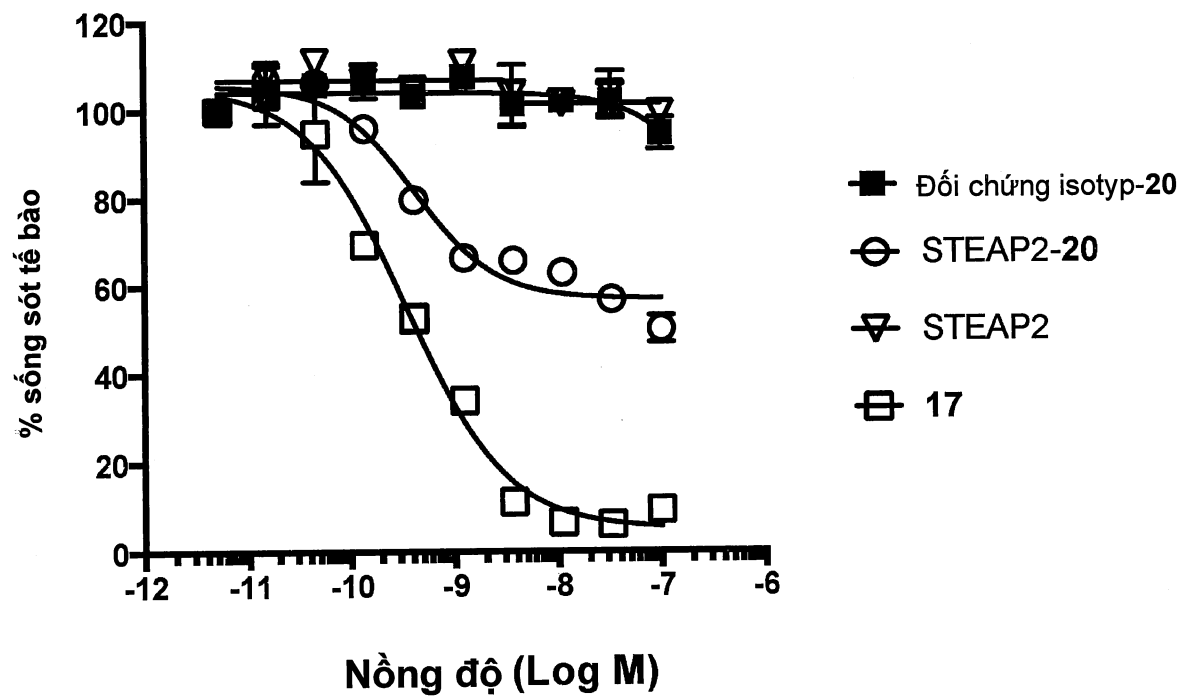


FIG. 7

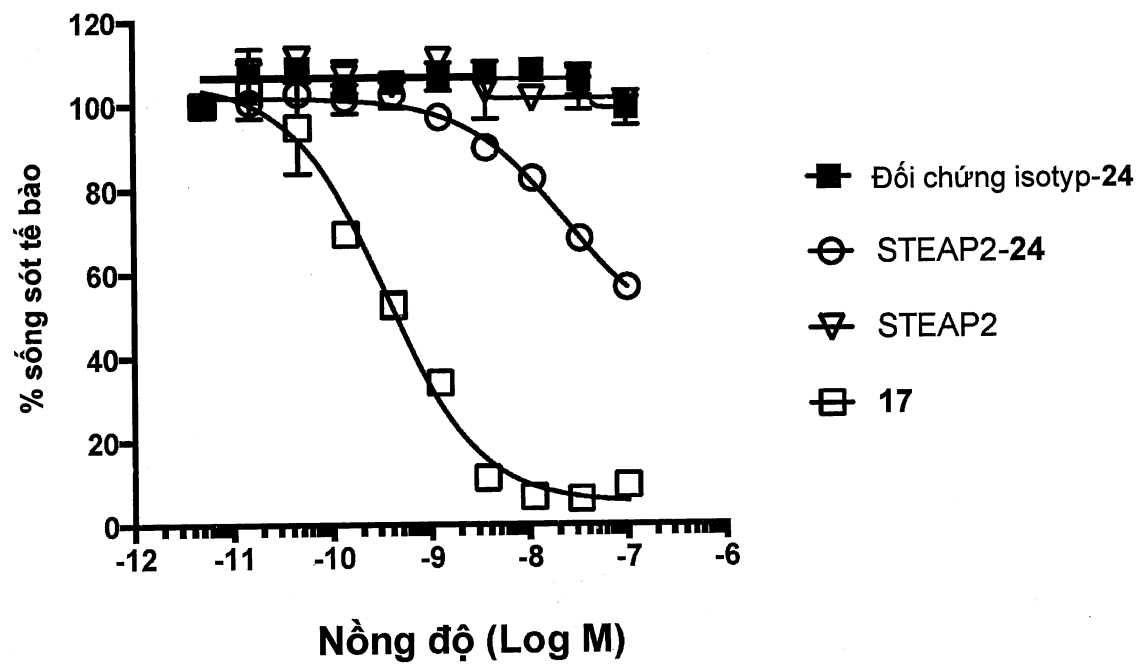


FIG. 8

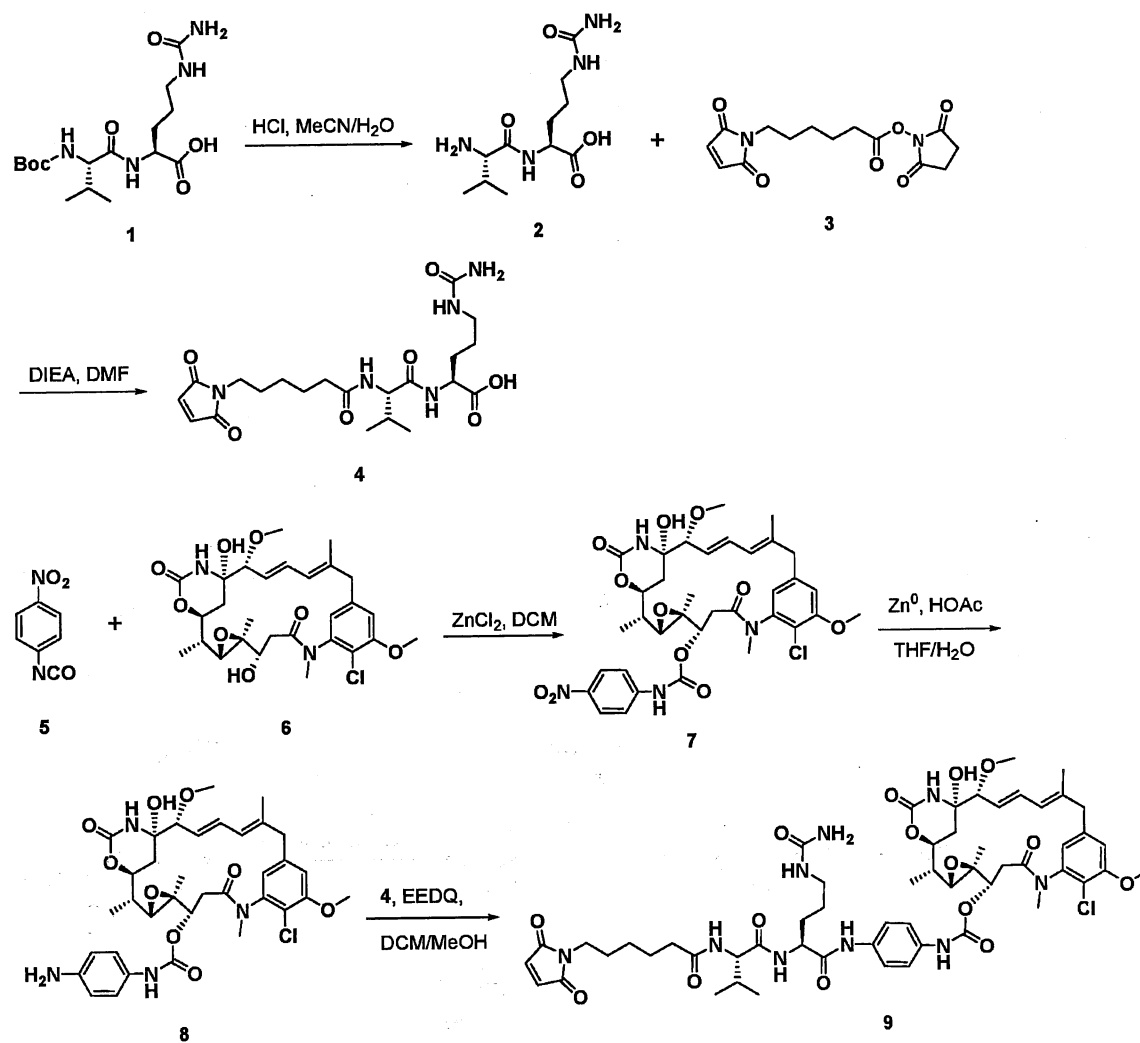


FIG. 9

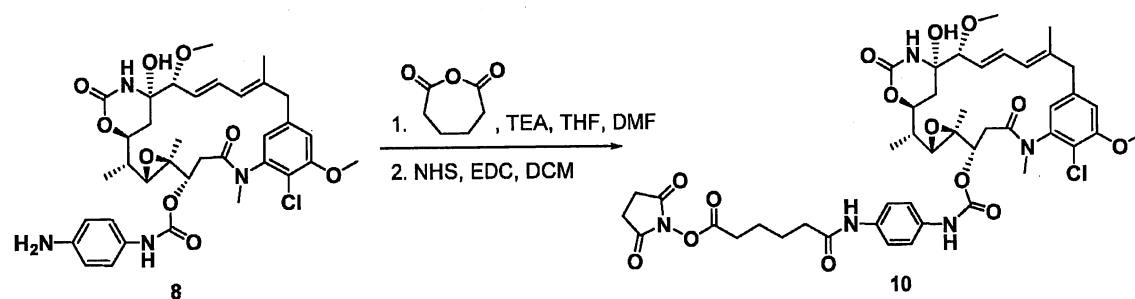


FIG. 10

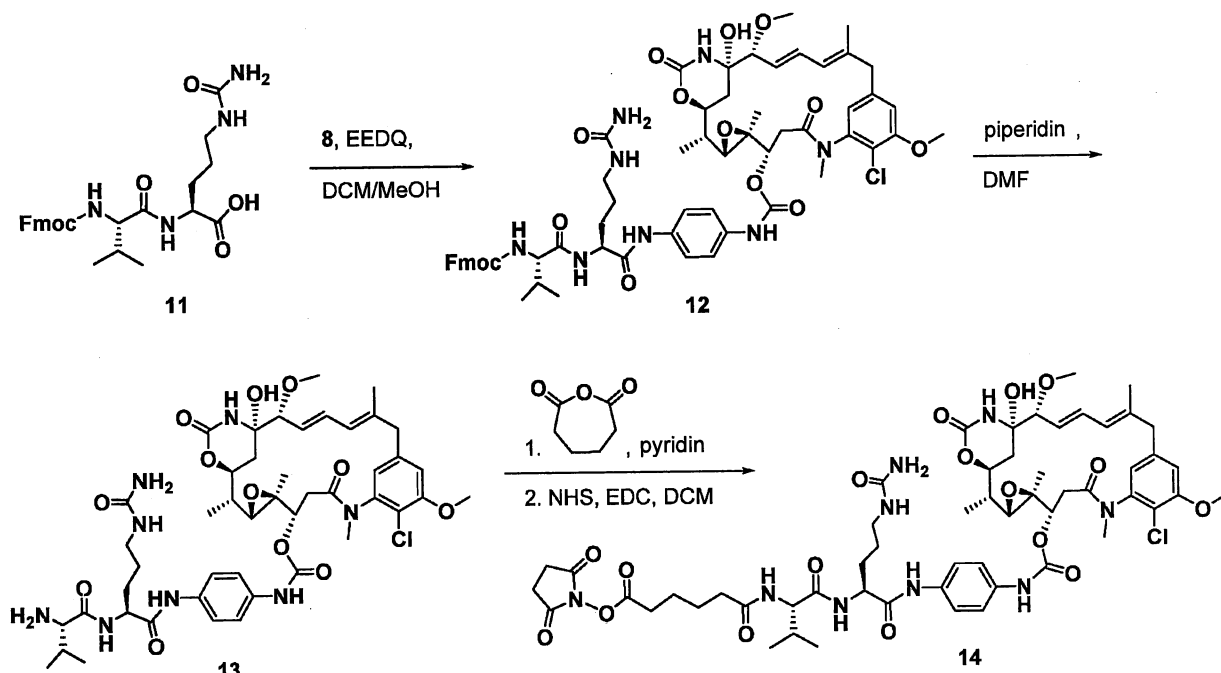


FIG. 11

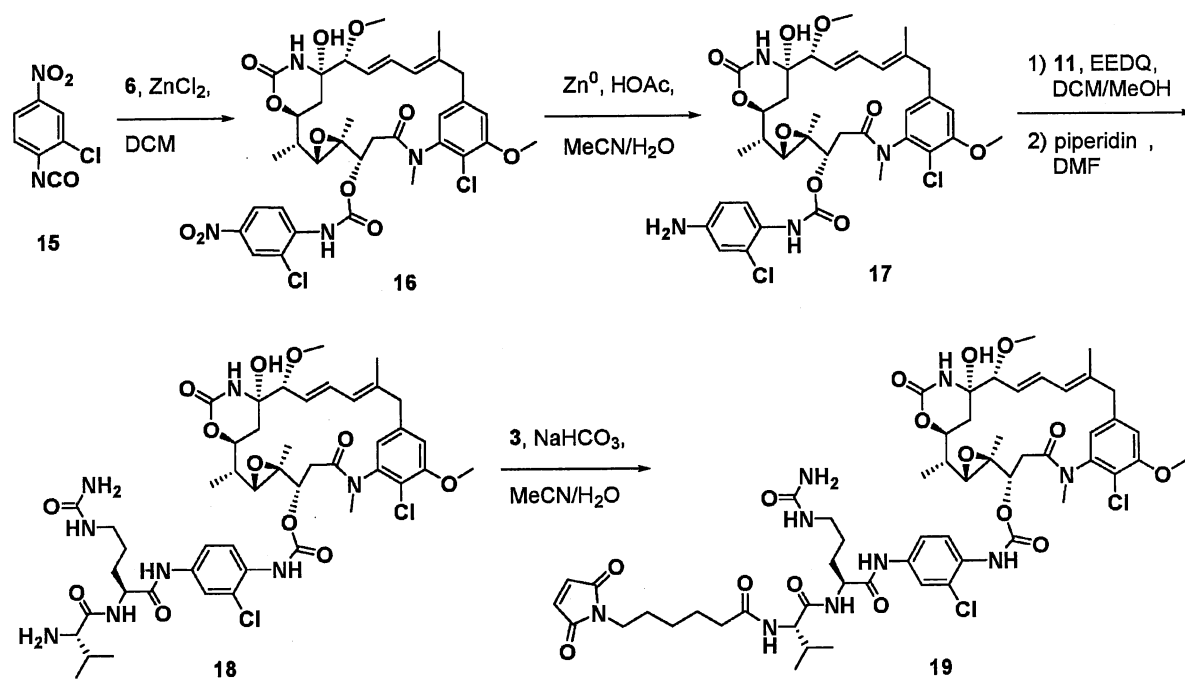


FIG. 12

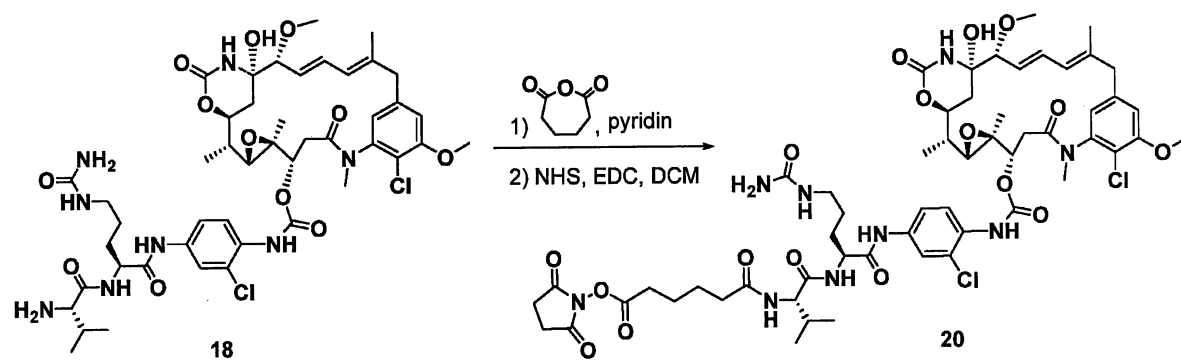


FIG. 13

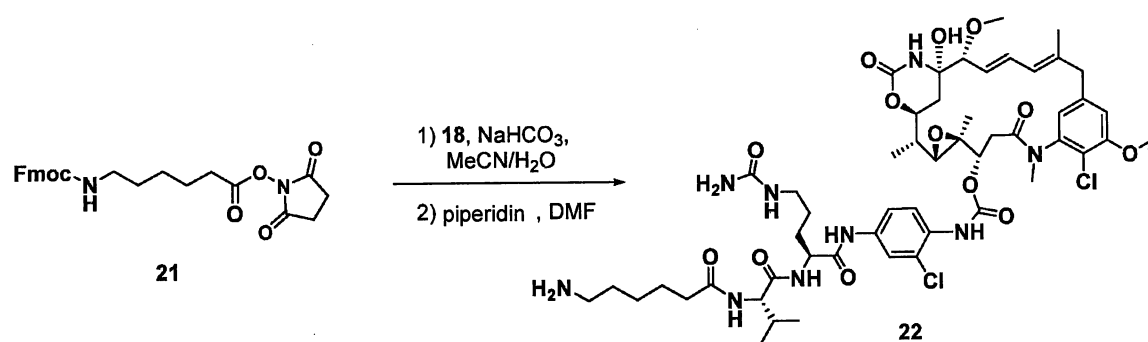


FIG. 14

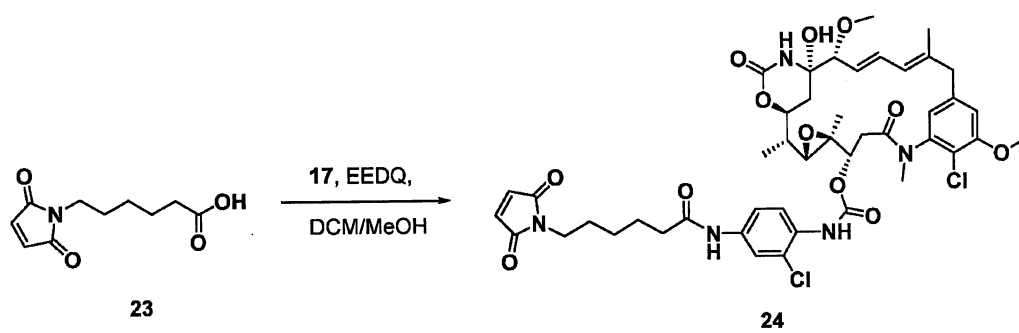


FIG. 15

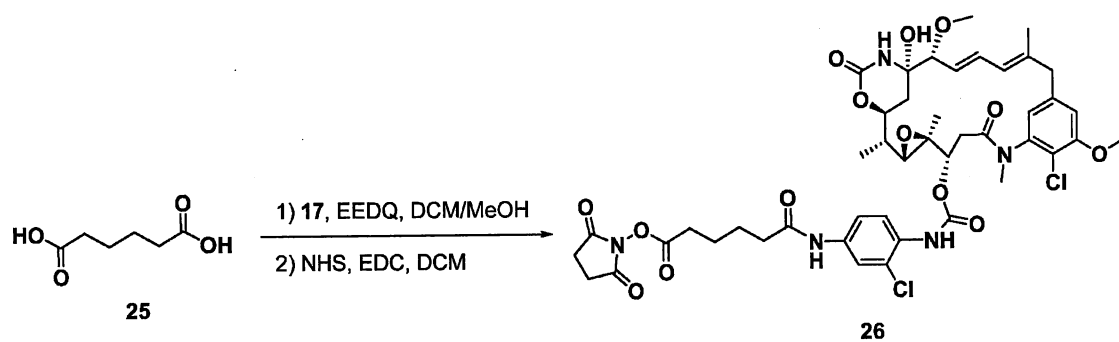


FIG. 16

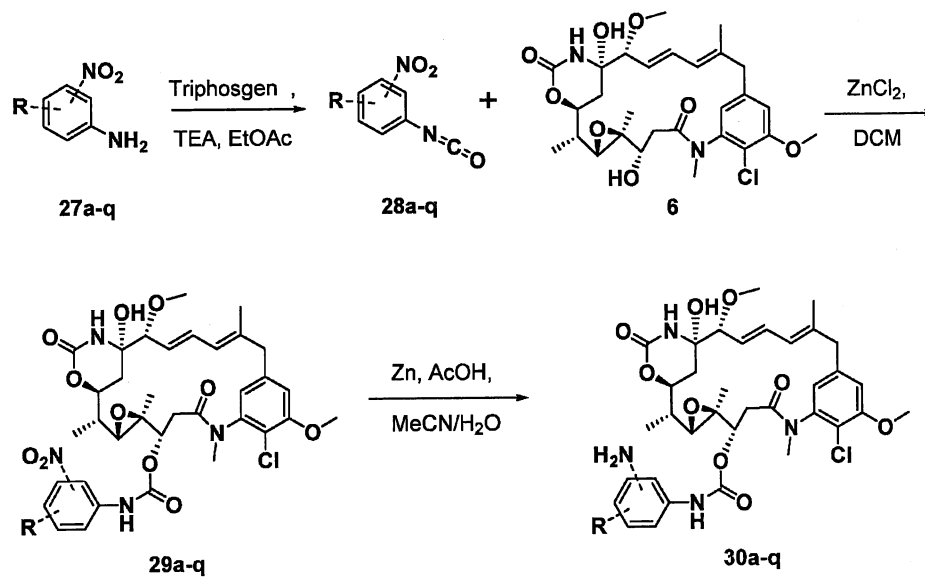


FIG. 17

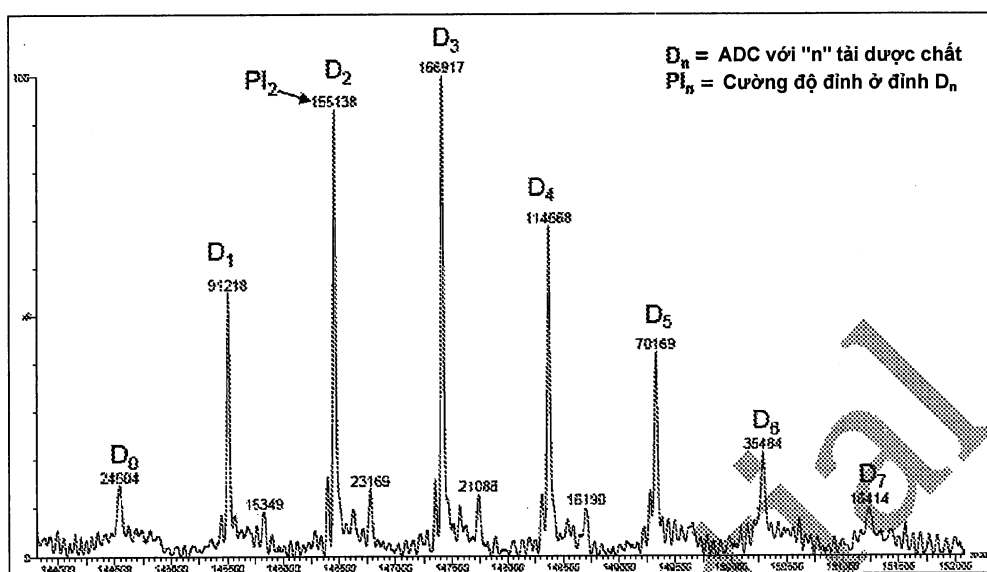


FIG. 18