(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0036840**

(51)[8] **A61K 47/48**; A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2017-04293
(22) 25/03/2016
(86) PCT/US2016/024343 25/03/2016
(87) WO 2016/160615 06/10/2016
(30) 62/139,044 27/03/2015 US; 62/252,239 06/11/2015 US
(45) 25/09/2023 426
(43) 26/04/2018 361A
(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 (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH RỐI LOẠN TĂNG SINH, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất các hợp chất là dẫn xuất của maytansinoit, các thể liên hợp của chúng, và các dược phẩm chứa chúng để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh tăng sinh.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

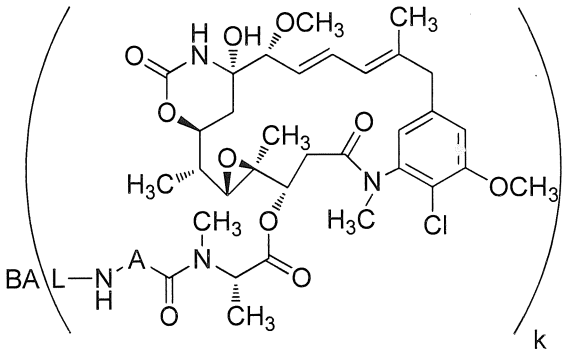
Sáng chế đề cập đến dẫn xuất maytansinoit, thể liên hợp của nó để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh tăng sinh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các bệnh tăng sinh, ví dụ ung thư, được đặc trưng bởi sự phát triển không kiểm soát được của các tế bào bất thường. Các phương pháp điều trị đối với bệnh tăng sinh hiện nay bao gồm phẫu thuật, chiếu xạ, hóa trị liệu, trị liệu dựa trên hocmon và/hoặc trị liệu miễn dịch. Nhiều phương pháp điều trị này, đặc biệt là hóa trị liệu, sử dụng thuốc chống tăng sinh có tác dụng làm hạn chế sự lan rộng của các tế bào bất thường. Tuy nhiên, các thuốc này thường có khả năng tiêu diệt tế bào một cách không chọn lọc, tác động đến cả tế bào bình thường và tế bào bất thường. Để khắc phục vấn đề này, rất nhiều phương pháp phân phối thuốc nhắm đích đã được nghiên cứu, bao gồm việc sử dụng thể liên hợp của các mẫu dò nhắm đích khối u (như kháng thể hoặc yếu tố sinh trưởng) với độc tố, nhằm gắn đích chọn lọc các tế bào bất thường. Thể liên hợp kháng thể thuốc (Antibody drug conjugate - ADC) là các hợp chất cấu tạo từ kháng thể mà được liên kết, thông qua cầu nối hóa học, với tác nhân gây độc tế bào. Các hợp chất này tận dụng tính đặc hiệu liên kết của kháng thể đối với đích của nó để phân phối chất gây độc tế bào đến tế bào bất thường. Do đó, cần có các hợp chất chống tăng sinh và các thể liên hợp của nó.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



(I)

hoặc muối dược dụng của chúng,

trong đó:

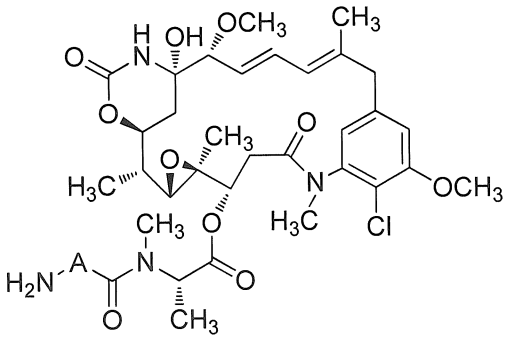
A là arylen hoặc heteroarylen;

L là cầu nối;

BA là chất liên kết; và

k là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 30. Sáng chế còn đề xuất các chất đồng phân lập thể của hợp chất có Công thức (I).

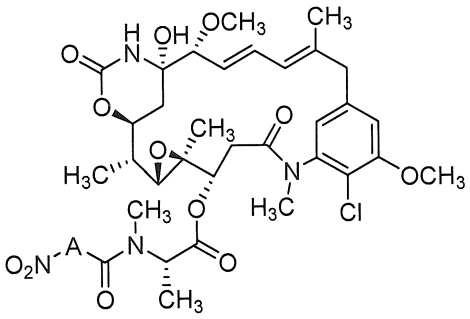
Sáng chế còn đề xuất hợp chất có Công thức (II):



(II)

hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó A là arylen hoặc heteroarylen. Sáng chế còn đề xuất các chất đồng phân lập thể của hợp chất có Công thức (II).

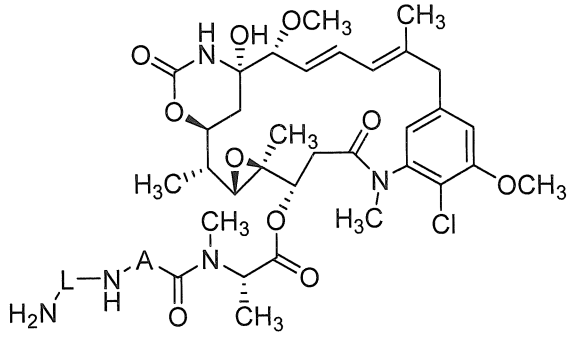
Sáng chế còn đề xuất hợp chất có Công thức PP5:



PP5

hoặc muối của nó, trong đó A là arylen hoặc heteroarylen. Sáng chế còn đề xuất các chất đồng phân lập thể của hợp chất có Công thức PP5.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có Công thức PT1:



PT1

PT1

hoặc muối của nó, trong đó A là arylen hoặc heteroarylen và L là cầu nối. Sáng chế còn đề xuất các chất đồng phân lập thể của hợp chất có Công thức PT1.

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

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

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất các phương pháp điều chế hợp chất có Công thức (I) bao gồm bước cho kháng thể khử glycosyl hóa hoặc kháng thể không glycosyl hóa phản ứng với hợp chất có Công thức (PT1) khi có mặt transglutaminaza.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG.1 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-4-aminobenzamido-xitrulin-valin-caprolyl-6-maleimidyl.

FIG.2 thể hiện đồ thị của % tế bào sống sót theo Log_{10} [M] của các hợp chất nhất định được thử nghiệm trong Ví dụ 41.

FIG.3 thể hiện đồ thị của % tế bào sống sót theo Log_{10} [M] của các hợp chất nhất định được thử nghiệm trong Ví dụ 41.

FIG.4 thể hiện đồ thị của % tế bào sống sót theo Log_{10} [M] của các hợp chất nhất định được thử nghiệm trong Ví dụ 41.

FIG.5 thể hiện đồ thị của % tế bào sống sót theo Log_{10} [M] của các hợp chất nhất định được thử nghiệm trong Ví dụ 41.

FIG.6 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-(4-amino-2-flo)benzamido-Cit-Val-Cap-Mal.

FIG.7 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-(4-amino-2-triflometyl)benzamido-Cit-Val-Cap-Mal.

FIG.8 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-(4-amino-2-metoxy)benzamido-Cit-Val-Cap-Mal.

FIG.9 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-4-aminobenzamit.

FIG.10 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-(2-flo-4-amino)benzamit

FIG.11 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-(2-triflometyl-4-amino)benzamit.

FIG.12 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-(2-metoxy-4-amino)benzamit.

FIG.13 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(3-triflometyl-4-amino)benzamit.

FIG.14 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(2-clo-4-amino-5-flo)benzamit.

FIG.15 thể hiện trình tự tổng hợp chung để điều chế hợp chất có Công thức (II) trong đó nhóm thế R được xác định như nêu trong bản mô tả này và ở phần dưới đây.

FIG.16 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(2,5-diflo-4-amino)benzamit.

FIG.17 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-flo-4-amino)benzamit

FIG.18 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-clo-4-amino)benzamit.

FIG.19 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-(5-amino-8-carboxyquinolin)carboxamit.

FIG.20 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-bromo-4-amino)benzamit.

FIG.21 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-metoxy-4-amino)benzamit.

FIG.22 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-(2-metyl-4-amino)benzamit.

FIG.23 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-metyl-4-amino)benzamit.

FIG.24 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-(8-amino-5-carboxyquinolin)carboxamit.

FIG.25 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-metoxy-4-amino)benzamido-Cit-Val-Cap-Mal.

FIG.26 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-(2-flo-4-amino)benzamido-Cit-Val-Cap-6-amin.

FIG.27 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(2-metoxy-5-amino)benzamit.

FIG.28 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(3-amino-4-metoxy)benzamit.

FIG.29 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(3-amino-5-flo)benzamit.

FIG.30 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(2-flo-5-amino)benzamit.

FIG.31 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(3-amino)benzamit.

FIG.32 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(3-amino-4-flo)benzamit.

FIG.33 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-N-4-aminobenzamit-adipic-NHS.

FIG.34 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-4-aminobenzamit-Cap-Mal.

FIG.35 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(3-metylsulfonyl-4-amino)benzamit.

FIG.36 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(3-hydroxy-4-amino)benzamit.

FIG.37 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(2-amino)benzamit.

FIG.38 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(4-metoxy-2-amino)benzamit.

FIG.39 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(3-morpholino-4-amino)benzamit.

FIG.40 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(3-axetamido-4-amino)benzamit.

FIG.41 thể hiện trình tự tổng hợp dùng để điều chế maytansin-N-metyl-L-alanin-N-4-aminobenzamit-Cit-Val-cap-diBrommetylacrylamit.

FIG.42 thể hiện phổ thu được bằng cách đo phổ khối (mass spectroscopy - MS) giải chập của thể liên hợp kháng thể-dược chất, thể liên hợp PRLR-Q-63 từ Ví dụ 43.

FIG.43 thể hiện phổ thu được bằng cách đo phổ khối giải chập của thể liên hợp đối chứng isotyp-Q-63 từ ví dụ 43.

FIG.44 thể hiện đồ thị của % tế bào sống sót theo Log_{10} [M] của các hợp chất nhất định được thử nghiệm trong Ví dụ 45.

FIG.45 thể hiện đồ thị của % tế bào sống sót theo Log_{10} [M] của các hợp chất nhất định được thử nghiệm trong Ví dụ 45.

FIG.46 thể hiện đồ thị của % tế bào sống sót theo Log_{10} [M] của các hợp chất nhất định được thử nghiệm trong Ví dụ 45.

FIG.47 thể hiện đồ thị của % tế bào sống sót theo Log_{10} [M] của các hợp chất nhất định được thử nghiệm trong Ví dụ 45.

Mô tả chi tiết sáng chế

A. Định nghĩa

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkyl" chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một và no. Alkyl được thế tùy ý và có thể có dạng mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc mạch vòng, tức là, xycloalkyl. Alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc có 1-20 nguyên tử cacbon, tức là, C_{1-20} alkyl; 1-12 nguyên tử cacbon, tức là, C_{1-12} alkyl; 1-8 nguyên tử cacbon, tức là, C_{1-8} alkyl; 1-6 nguyên tử cacbon, tức là, C_{1-6} alkyl; và 1-3 nguyên tử cacbon, tức 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 này, thuật ngữ "haloalkyl" chỉ alkyl, như được xác định ở trên, trong đó alkyl gồm ít nhất một nhóm thế được chọn từ halogen, ví dụ, F, Cl, Br, hoặc I.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkenyl" chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một chứa ít nhất hai nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon không thơm. Alkenyl được thế tùy ý và có thể có dạng mạch thẳng,

mạch nhánh, hoặc mạch vòng. Alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc có 2-20 nguyên tử cacbon, tức là, C_{2-20} alkenyl; 2-12 nguyên tử cacbon, tức là, C_{2-12} alkenyl; 2-8 nguyên tử cacbon, tức là, C_{2-8} alkenyl; 2-6 nguyên tử cacbon, tức là, C_{2-6} alkenyl; và 2-4 nguyên tử cacbon, tức là, C_{2-4} 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 này, thuật ngữ "alkynyl" chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một chứa ít nhất hai nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon. Alkynyl được thế tùy ý và có thể có dạng mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc mạch vòng. Alkynyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc có 2-20 nguyên tử cacbon, tức là, C_{2-20} alkynyl; 2-12 nguyên tử cacbon, tức là, C_{2-12} alkynyl; 2-8 nguyên tử cacbon, tức là, C_{2-8} alkynyl; 2-6 nguyên tử cacbon, tức là, C_{2-6} alkynyl; và 2-4 nguyên tử cacbon, tức là, C_{2-4} 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 này, thuật ngữ "alkoxy" chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một và no trong đó hydrocacbon gồm một liên kết đơn với nguyên tử oxy và trong đó gốc này được gắn vào nguyên tử oxy, ví dụ, $CH_3CH\text{-}O\cdot$ cho etoxy. Các nhóm thế alkoxy liên kết với hợp chất mà chúng thay thế thông qua nguyên tử oxy này của nhóm thế alkoxy. Alkoxy được thế tùy ý và có thể có dạng mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc mạch vòng, tức là, xycloalkoxy. Alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc có 1-20 nguyên tử cacbon, tức là, C_{1-20} alkoxy; 1-12 nguyên tử cacbon, tức là, C_{1-12} alkoxy; 1-8 nguyên tử cacbon, tức là, C_{1-8} alkoxy; 1-6 nguyên tử cacbon, tức là, C_{1-6} alkoxy; và 1-3 nguyên tử cacbon, tức là, C_{1-3} 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, xyclopentoxy, và xyclohexoxy.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "haloalkoxy" chỉ alkoxy, như được xác định ở trên, trong đó alkoxy bao gồm ít nhất một nhóm thế được chọn từ halogen, ví dụ, F, Cl, Br, hoặc I.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "aryl" chỉ gốc hóa trị một mà là gốc của hợp chất thơm trong đó các nguyên tử vòng là nguyên tử cacbon. Aryl được thế tùy ý và có thể có dạng vòng đơn hoặc đa vòng, ví dụ, dạng vòng đôi hoặc dạng vòng ba. Ví dụ về các gốc aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc có từ 6 đến

20 nguyên tử cacbon vòng, tức là, C_{6-20} aryl; 6 đến 15 nguyên tử cacbon vòng, tức là, C_{6-15} aryl, và 6 đến 10 nguyên tử cacbon vòng, tức là, C_{6-10} aryl. Ví dụ về các gốc aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phenyl, naphtyl, floenyl, azulenyl, anthryl, phenanthryl, và pyrenyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "arylen" chỉ gốc hóa trị hai của hợp chất thơm trong đó các nguyên tử vòng chỉ là nguyên tử cacbon. Arylen được thế tùy ý và có thể có dạng vòng đơn hoặc đa vòng, ví dụ, dạng vòng đôi hoặc dạng vòng ba. Ví dụ về các gốc arylen bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon vòng, tức là, C_{6-20} arylen; 6 đến 15 nguyên tử cacbon vòng, tức là, C_{6-15} arylen, và 6 đến 10 nguyên tử cacbon vòng, tức là, C_{6-10} arylen.

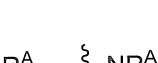
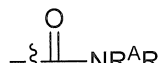
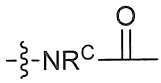
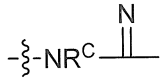
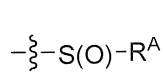
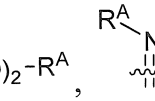
Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkaryl" chỉ aryl mà được thế bởi ít nhất một alkyl. Alkaryl được thế tùy ý.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "heteroalkyl" chỉ alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thay thế bởi các nguyên tử khác loại. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "heteroalkenyl" chỉ alkenyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thay thế bởi các nguyên tử khác loại. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "heteroalkynyl" chỉ alkynyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thay thế bởi các nguyên tử khác loại. Các nguyên tử khác loại thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nguyên tử nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Heteroalkyl được thế tùy ý. Ví dụ về các gốc heteroalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, aminoalkyl, sulfonylalkyl, sulfinylalkyl. Ví dụ về các gốc heteroalkyl cũng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metylamino, metylsulfonyl, và metylsulfinyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "heteroaryl" chỉ gốc hóa trị một mà là gốc của hợp chất thơm trong đó các 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 được thế tùy ý.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "heteroarylen" chỉ arylen trong đó một hoặc nhiều nguyên tử vòng của vòng thơm được thay thế bằng nguyên tử oxy, lưu huỳnh, nitơ, hoặc phospho. Heteroarylen được thế tùy ý.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "heteroxycloalkyl" chỉ xycloalkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thay thế bởi các nguyên tử khác loại. Các nguyên tử khác loại thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nguyên tử nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Heteroxycloalkyl được thế tùy ý. Ví dụ về các gốc heteroxycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, morpholinyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, imidazolidinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, dioxolanyl, dithiolanyl, oxanyl, hoặc thianyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "được thế tùy ý," khi được dùng để mô tả một gốc, ví dụ, alkyl được thế tùy ý, nhằm chỉ rằng gốc đó được liên kết tùy ý với một hoặc nhiều nhóm thế. Ví dụ về các nhóm thế này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, halo, xyano, nitro, haloalkyl, azido, epoxy, heteroaryl được thế tùy ý, heteroxycloalkyl được thế tùy ý, , , , ,  ,  ,  , ,  ,  , , , , , hoặc  , trong đó R^A, R^B, và R^C mỗi lần xuất hiện độc lập là nguyên tử hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, alkaryl, aralkyl, heteroalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl, hoặc R^A và R^B, cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết với, tạo thành vòng cacbon no hoặc chưa no, trong đó vòng này được thế tùy ý và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử vòng được thay thể tùy ý bằng một nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, R^A, R^B, và R^C không là nguyên tử hydro. Trong một số ví dụ, R^A là metyl. Trong một số ví dụ, R^A là metylamino, metylsulfonyl, và metylsulfinyl. Trong một số ví dụ, R^A là metylamino. Theo các phương án nhất định, khi một gốc được thế tùy ý bởi heteroaryl được thế tùy ý, heteroxycloalkyl được thế tùy ý, hoặc vòng cacbon no hoặc chưa no được thế tùy ý, nhóm thế tại heteroaryl được thế tùy ý, heteroxycloalkyl được thế tùy ý, hoặc vòng cacbon no hoặc chưa no được thế tùy ý, nếu chúng được thế, không được thế bởi nhóm thế mà sẽ được thế tùy ý tiếp bởi nhóm thế khác nữa. Theo một số phương án, khi một nhóm được nêu trong bản mô tả này được thế tùy ý, nhóm thế liên kết với nhóm này không được thế trừ khi có quy định khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chất liên kết" chỉ phân tử bất kỳ có khả năng liên kết với tính đặc hiệu với đối tác liên kết đã cho.

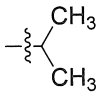
Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "cầu nối" chỉ gốc hóa trị hai mà liên kết cộng hóa trị chất liên kết với các dẫn xuất maytansinoit được nêu trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "các điều kiện tổng hợp amit" chỉ các điều kiện phản ứng thích hợp để tạo ra được amit, ví dụ, bằng phản ứng của axit carboxylic, axit carboxylic hoạt hóa, hoặc axyl halogenua với amin. Trong một số ví dụ, các điều kiện tổng hợp amit chỉ các điều kiện phản ứng thích hợp để tạo ra được liên kết amit giữa axit carboxylic và amin. Trong một số ví dụ này, axit carboxylic trước hết được chuyển hóa thành axit carboxylic hoạt hóa trước khi axit carboxylic hoạt hóa phản ứng với amin để tạo thành amit. Các điều kiện thích hợp để tạo ra được amit bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các điều kiện sử dụng các chất phản ứng để gây ra phản ứng giữa axit carboxylic và amin, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dixyclohexylcarbodiimit (DCC), diisopropylcarbodiimit (DIC), (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (BOP), (benzotriazol-1-yloxy)tripyrolidinophosphoni hexaflophosphat (PyBOP), (7-azabenzotriazol-1-yloxy)tripyrolidinophosphoni hexaflophosphat (PyAOP), bromtripyrolidinophosphoni hexaflophosphat (PyBrOP), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HBTU), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloborat (TBTU), 1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-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 hết được chuyển hóa thành este carboxylic hoạt hóa trước khi phản ứng với amin để tạo thành liên kết amit. Theo các phương án nhất định, axit carboxylic được phản ứng với chất phản ứng. Chất phản ứng này hoạt hóa axit carboxylic bằng cách khử proton của axit carboxylic và sau đó tạo thành sản phẩm phức với axit carboxylic đã được khử proton do kết quả tấn công ái nhân bởi axit carboxylic đã được khử proton trên chất phản ứng đã proton hóa. Đối với một số axit carboxylic nhất định, este được hoạt hóa này sau đó nhạy hơn

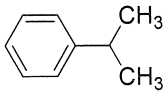
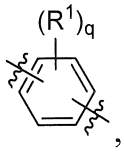
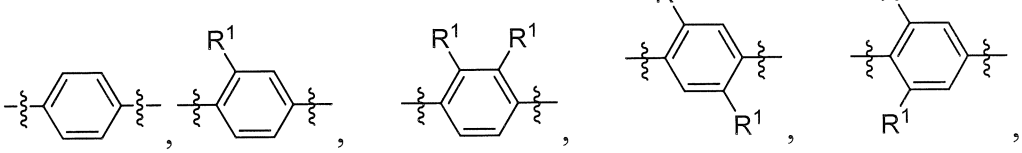
với sự tấn công ái nhân bởi amin so với axit carboxylic trước khi được chuyển hóa. Phương pháp này tạo ra liên kết amit. Như vậy, axit carboxylic được mô tả là được hoạt hóa. Ví dụ về chất phản ứng bao gồm DCC và DIC.

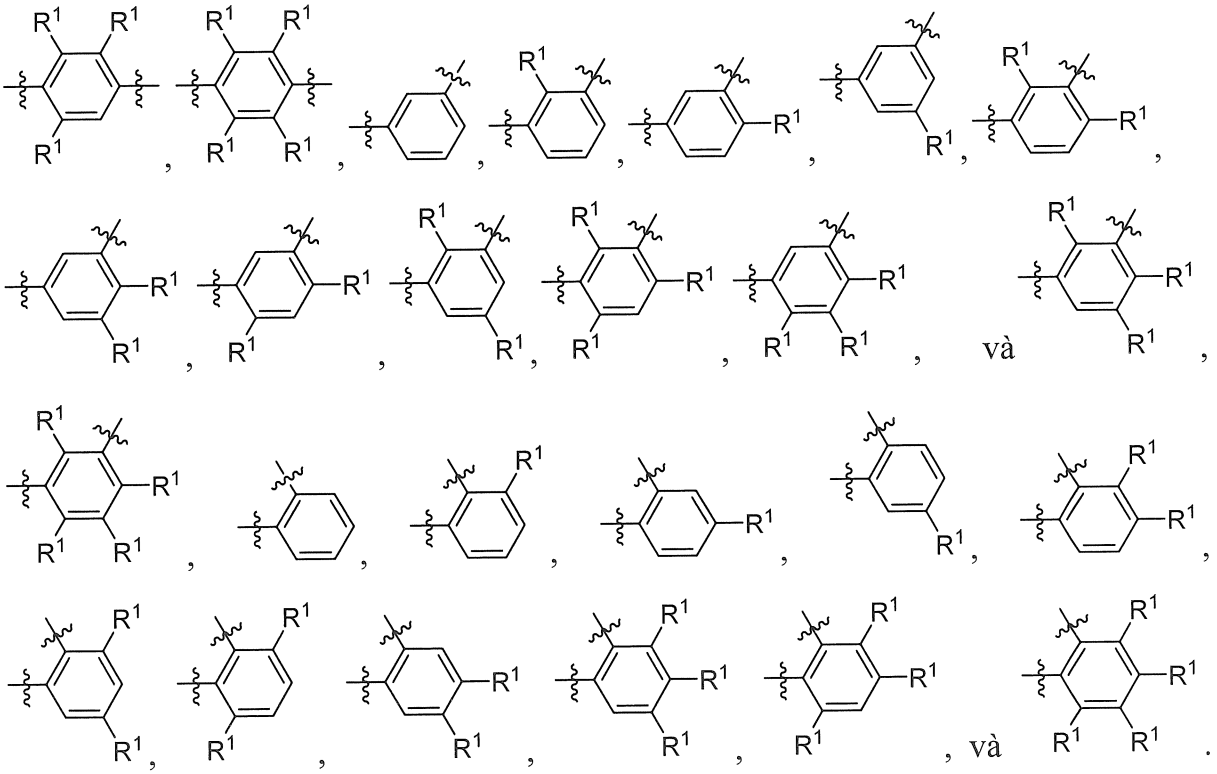
Như được sử dụng trong bản mô tả này, "lượng cho hiệu quả điều trị" chỉ lượng (của một hợp chất) đủ để tạo ra lợi ích điều trị cho bệnh nhân trong quá trình điều trị hoặc kiểm soát bệnh hoặc rối loạn, hoặc để làm chậm hoặc làm giảm thiểu một hoặc nhiều triệu chứng có liên quan đến bệnh hoặc rối loạn.

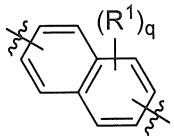
Các nhóm, gốc, nhóm thế, và nguyên tử nhất định được mô tả bằng đường lượn sóng cắt qua liên kết hoặc các liên kết để thể hiện nguyên tử mà qua đó các nhóm, gốc, nhóm thế, nguyên tử được liên kết vào. Ví dụ, nhóm phenyl được thế bằng nhóm propyl được mô tả dưới dạng:

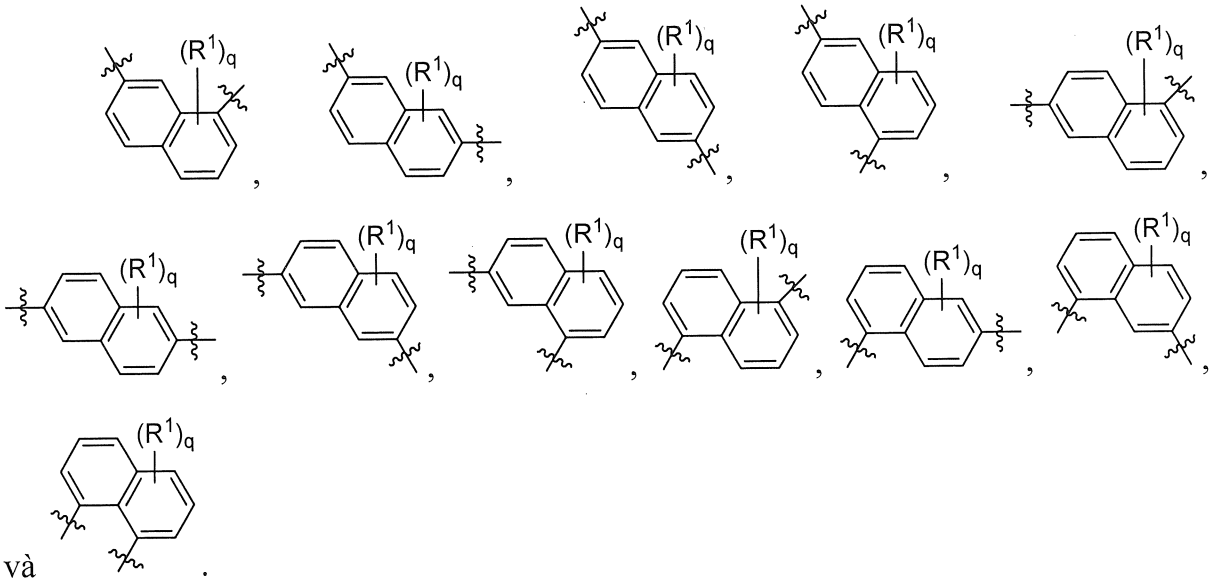


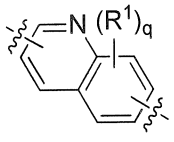
có cấu trúc sau:

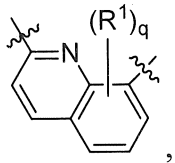
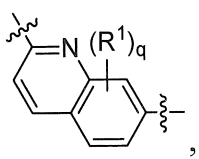
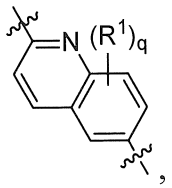
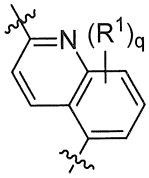
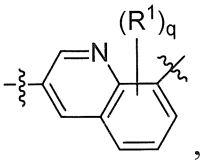
 . Như được sử dụng trong bản mô tả này, các ví dụ minh họa thể hiện nhóm thế được liên kết với nhóm vòng (ví dụ, vòng thơm, dị vòng thơm, vòng dung hợp, và xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl no hoặc chưa no) nhờ liên kết giữa nguyên tử vòng có nghĩa là, trừ khi có quy định khác, nhóm vòng có thể được thế bằng nhóm thế tại vị trí vòng bất kỳ trong nhóm vòng hoặc trên vòng bất kỳ trong nhóm vòng ngưng tụ, theo các kỹ thuật nêu trong bản mô tả này hoặc theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực sáng chế đề cập đến. Ví dụ, nhóm,  , trong đó chỉ số dưới q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4 và trong đó các vị trí của nhóm thế R^1 được mô tả chung, bao gồm các nhóm sau đây trong đó các vị trí của nhóm thế R^1 được mô tả cụ thể:  ,

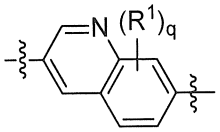
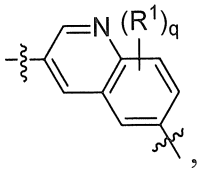
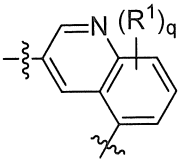
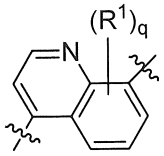
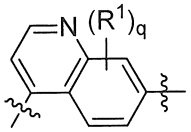
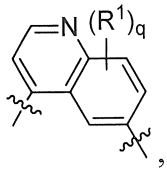


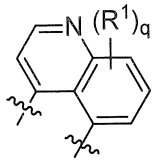
Ngoài ra và ví dụ, nhóm,  , trong đó các vị trí của nhóm thế không phải R^1 mà liên kết với nhóm vòng thông qua liên kết giữa các nguyên tử vòng được mô tả chung, bao gồm các nhóm sau đây trong đó các vị trí của các nhóm thế không phải R^1 này được mô tả cụ thể:

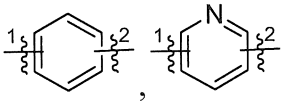
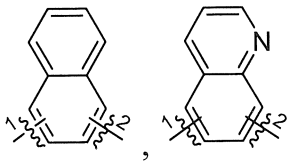
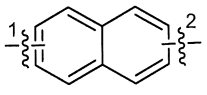
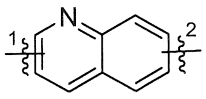


Tương tự, ví dụ nhóm,  , trong đó các vị trí của nhóm thế không phải R^1 mà liên kết với nhóm vòng thông qua liên kết giữa các nguyên tử vòng được mô tả chung, bao gồm các nhóm sau đây trong đó các vị trí của các nhóm thế không phải R^1 này được mô tả cụ thể:

 ,  ,  ,  ,  ,

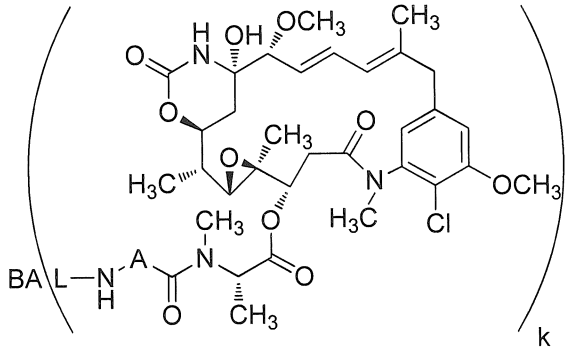
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

và  . Trong mỗi cấu trúc trong số này, trong đó các vị trí của nhóm thế không phải R^1 được mô tả cụ thể, nhóm thế R^1 có thể được liên kết với vị trí vòng bất kỳ trong nhóm vòng hoặc trên vòng bất kỳ trong nhóm vòng ngưng tụ mà không bị chiếm giữ bởi một trong số các nhóm thế không phải R^1 này. Các ví dụ đại diện nhưng không giới hạn sau đây cho thấy nhóm vòng có thể được thế bởi nhóm thế đã chỉ định tại vị trí vòng bất kỳ hoặc trên một trong các vòng trong nhóm vòng ngưng tụ:

 ,  ,  , hoặc  .

B. Thể liên hợp

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



(I)

hoặc muối dược dụng của chúng,

trong đó:

A là arylen hoặc heteroarylen;

L là cầu nối;

BA là chất liên kết; và

k là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 30.

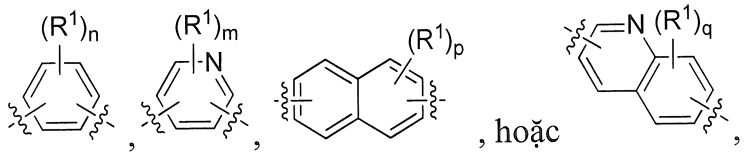
1. Gốc "A"

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 thu hồi electron và/hoặc một hoặc nhiều nhóm cho electron.

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

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

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

R^1, trong mỗi lần xuất hiện độc lập là alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, heteroaryl, heteroxycloalkyl, hydroxyl, xyano, nitro, $-OR^A$, $-SO_2R^A$, $-C(=O)R^A$, hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl hoặc heteroalkyl;

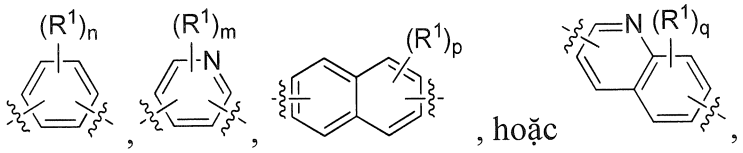
n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5.

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

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

trong đó R^A là alkyl hoặc heteroalkyl;

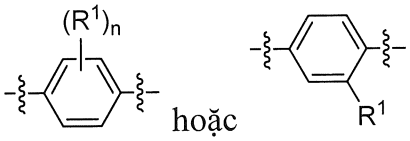
n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5.

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

R^1 mỗi lần xuất hiện độc lập là halo, haloalkyl, hydroxyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, aralkyl, heteroaryl, heteroalkyl, heteroxycloalkyl, xyano, nitro, , , , hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl hoặc heteroalkyl;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5.

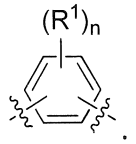
Theo một số phương án, R^1 là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkoxy. Theo một số trong số các phương án này, R^1 là metyl, etyl, metoxy, hoặc etoxy. Theo một số trong số các phương án này, R^1 là metoxy.

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, iot, 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.

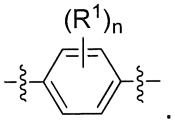
Theo một số phương án, R^1 là $-\S-SO_2R^A$. Theo một số phương án, R^1 là $-\S-SO_2R^A$ trong đó R^A là metyl. Theo một số phương án, R^1 là hydroxyl. Theo một số phương án, R^1 là N-metylformamit. Theo một số phương án, R^1 là morpholinyl.

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, iot, 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.

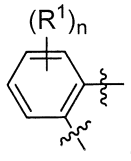
Theo một số phương án, A là:



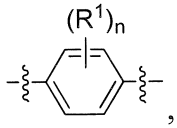
Theo một số phương án, A là:



Theo một số phương án, A là:

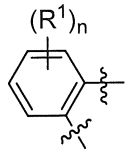


Theo một số phương án, A là:



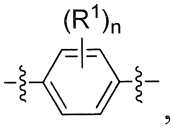
trong đó n là 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, A là:



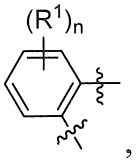
trong đó n là 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, A là:



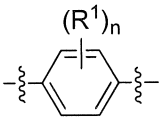
trong đó n là 0 hoặc 1; và R^1 là alkoxy, halo, hoặc haloalkyl.

Theo một số phương án, A là:



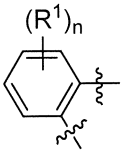
trong đó n là 0 hoặc 1; và R^1 là alkoxy, halo, hoặc haloalkyl. Trong một số ví dụ, R^1 là alkoxy.

Theo một số phương án, A là:



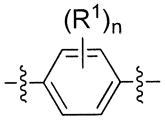
trong đó n là 0 hoặc 1; và R^1 là C_{1-6} alkoxy, halo, hoặc C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án, A là:

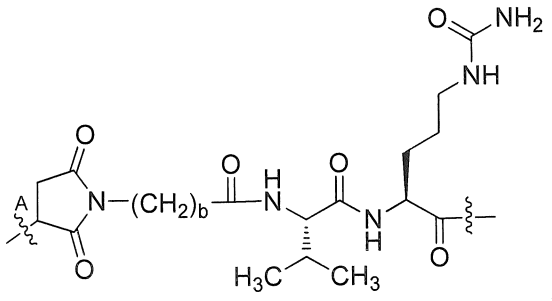


trong đó n là 0 hoặc 1; và R^1 là C_{1-6} alkoxy, halo, hoặc C_{1-6} haloalkyl. Trong một số ví dụ, R^1 là C_{1-6} alkoxy.

Theo một số phương án, A là:

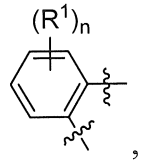


trong đó n là 0 hoặc 1; R^1 là C_{1-6} alkoxy, halo, hoặc C_{1-6} haloalkyl; và L là:



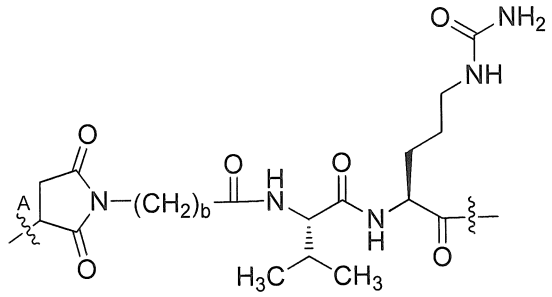
, trong đó b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8 và là liên kết với chất liên kết.

Theo một số phương án, A là:



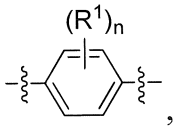
,

trong đó n là 0 hoặc 1; R^1 là C_{1-6} alkoxy, halo, hoặc C_{1-6} haloalkyl; và L là:



, trong đó b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8 và là liên kết với chất liên kết.

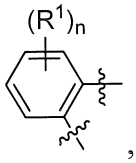
Theo một số phương án, A là:



,

trong đó n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4.

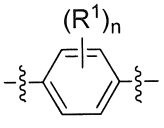
Theo một số phương án, A là:



,

trong đó n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4.

Theo một số phương án, A là:

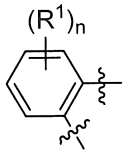


trong đó:

R^1 là C_{1-6} alkyl, halo, hoặc C_{1-6} haloalkyl; và

n là 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, A là:

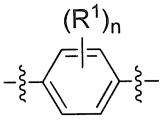


trong đó:

R^1 là C_{1-6} alkyl, halo, hoặc C_{1-6} haloalkyl; và

n là 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, A là:

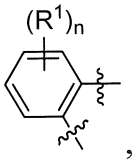


trong đó:

R^1 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo, C_{1-6} haloalkyl, hoặc C_{1-6} haloalkoxy; và

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4.

Theo một số phương án, A là:

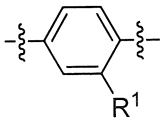


trong đó:

R^1 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo, C_{1-6} haloalkyl, hoặc C_{1-6} haloalkoxy; và

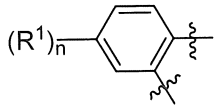
n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4.

Theo một số phương án, A là:

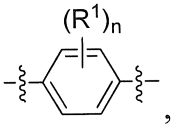


trong đó R^1 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo, hoặc C_{1-6} haloalkyl. Theo một số phương án nhất định trong số các phương án này, R^1 là metoxy hoặc metyl. Theo một số phương án cụ thể, R^1 là metoxy.

Theo một số phương án, A là:



Theo một số phương án, A là:

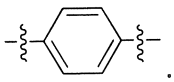


trong đó:

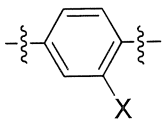
R^1 là halo hoặc triflometyl; và

n là 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, A là:



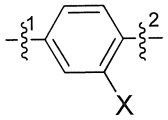
Theo một số phương án, A là:



trong đó:

X là nguyên tử hydro, halo, hoặc triflometyl.

Theo một số phương án, A là:



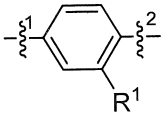
trong đó:

X là nguyên tử hydro, halo, hoặc triflometyl;

$-\overset{1}{\sim}-$ là liên kết với nguyên tử nitơ; và

$-\overset{2}{\sim}-$ là liên kết với cacbonyl.

Theo một số phương án, A là:

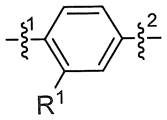


trong đó:

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

$-\overset{1}{\}}-$ là liên kết với nguyên tử nitơ; và

$-\overset{2}{\}}-$ là liên kết với cacbonyl. Theo một số phương án, R^1 là 1-metyletyl-thiol, phenyl, 2-flophenyl, pyridinyl, 4-pyridinyl, pyrolidinyl, hoặc 1-pyrolidinyl. 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, A là:



trong đó:

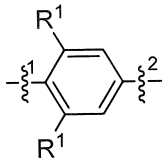
R^1 mỗi lần xuất hiện độc lập là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, aryl, heteroalkyl, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hoặc hydroxyl;

$-\overset{1}{\}}-$ là liên kết với nguyên tử nitơ; và

$-\overset{2}{\}}-$ là liên kết với cacbonyl. Theo một số phương án, R^1 là 1-metyletyl-thiol, phenyl, 2-flophenyl, pyridinyl, 4-pyridinyl, pyrolidinyl, hoặc 1-pyrolidinyl. 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, R^1 là sulfonyl. Theo một số phương án, R^1 là N-metylformamit. Theo một số phương án, R^1 là hydroxyl. Theo một số phương án, R^1 là morpholinyl.

Theo một số phương án, A là:



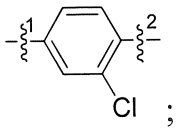
trong đó:

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

$-\overset{1}{\}}-$ là liên kết với nguyên tử nitơ; và

$-\overset{2}{\}}-$ là liên kết với cacbonyl. 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 flo. Theo một số phương án, R^1 là hydro.

Theo một số phương án, A là:

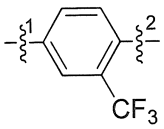


;

$-\overset{1}{\}}-$ là liên kết với nguyên tử nitơ; và

$-\overset{2}{\}}-$ là liên kết với cacbonyl.

Theo một số phương án, A là:

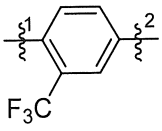


;

$-\overset{1}{\}}-$ là liên kết với nguyên tử nitơ; và

$-\overset{2}{\}}-$ là liên kết với cacbonyl.

Theo một số phương án, A là:

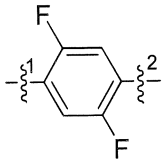


;

$-\overset{1}{\}}-$ là liên kết với nguyên tử nitơ; và

$-\overset{2}{\}}-$ là liên kết với cacbonyl.

Theo một số phương án, A là:

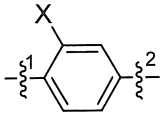


;

$-\overset{1}{\}}-$ là liên kết với nguyên tử nitơ; và

$-\overset{2}{\}}-$ là liên kết với cacbonyl.

Theo một số phương án, A là:

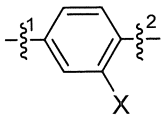


, trong đó X là F, Cl, Br, CN, metoxy, dimetylamino hoặc xyclopropyl;

$-\overset{1}{\sim}-$ là liên kết với nguyên tử nitơ; và

$-\overset{2}{\sim}-$ là liên kết với cacbonyl.

Theo một số phương án, A là:

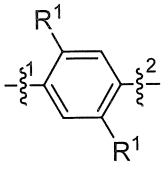


, trong đó X là F, Cl, Br, CN, metoxy, dimetylamino, 1-metyl-etyl-thio hoặc xyclopropyl;

$-\overset{1}{\sim}-$ là liên kết với nguyên tử nitơ; và

$-\overset{2}{\sim}-$ là liên kết với cacbonyl.

Theo một số phương án, A là:



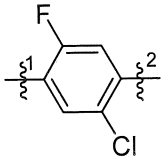
,

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

$-\overset{1}{\sim}-$ là liên kết với nguyên tử nitơ; và

$-\overset{2}{\sim}-$ là liên kết với cacbonyl. Theo một số phương án, R^1 là hydro, flo, triflometyl, hoặc metoxy. Theo một số phương án, R^1 là flo, clo, brom, hoặc iot.

Theo một số phương án, A là:

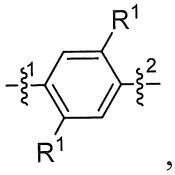


,

trong đó $-\overset{1}{\sim}-$ là liên kết với nguyên tử nitơ; và

$-\overset{2}{\sim}-$ là liên kết với cacbonyl.

Theo một số phương án, A là:



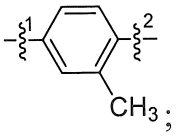
,

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

$-\overset{1}{\sim}-$ là liên kết với nguyên tử nitơ; và

$-\overset{2}{\sim}-$ là liên kết với cacbonyl.

Theo một số phương án, A là:

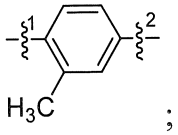


;

$-\overset{1}{\sim}-$ là liên kết với nguyên tử nitơ; và

$-\overset{2}{\sim}-$ là liên kết với cacbonyl.

Theo một số phương án, A là:

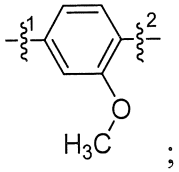


;

$-\overset{1}{\sim}-$ là liên kết với nguyên tử nitơ; và

$-\overset{2}{\sim}-$ là liên kết với cacbonyl.

Theo một số phương án, A là:

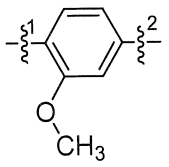


;

$-\overset{1}{\sim}-$ là liên kết với nguyên tử nitơ; và

$-\overset{2}{\sim}-$ là liên kết với cacbonyl.

Theo một số phương án, A là:

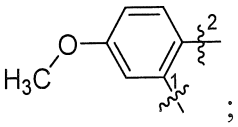


;

$-\overset{1}{\sim}-$ là liên kết với nguyên tử nitơ; và

$-\overset{2}{\sim}-$ là liên kết với cacbonyl.

Theo một số phương án, A là:

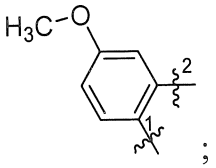


;

$-\overset{1}{\sim}-$ là liên kết với nguyên tử nitơ; và

$-\overset{2}{\sim}-$ là liên kết với cacbonyl.

Theo một số phương án, A là:

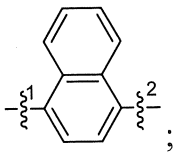


;

$-\overset{1}{\sim}-$ là liên kết với nguyên tử nitơ; và

$-\overset{2}{\sim}-$ là liên kết với cacbonyl.

Theo một số phương án, A là:

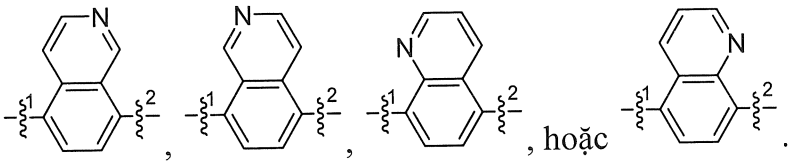


;

$-\overset{1}{\sim}-$ là liên kết với nguyên tử nitơ; và

$-\overset{2}{\sim}-$ là liên kết với cacbonyl.

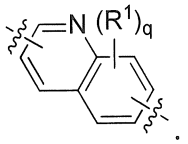
Theo một số phương án, A là:



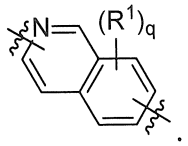
, hoặc

.

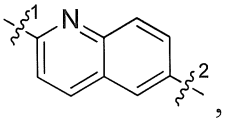
Theo một số phương án, A là:



Theo một số phương án, A là:



Theo một số phương án, A là:

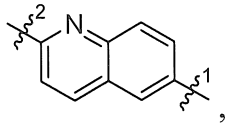


trong đó:

là liên kết với nguyên tử nitơ; và

là liên kết với cacbonyl.

Theo một số phương án, A là:

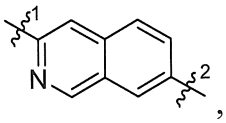


trong đó:

là liên kết với nguyên tử nitơ; và

là liên kết với cacbonyl.

Theo một số phương án, A là:

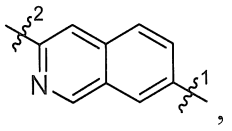


trong đó:

là liên kết với nguyên tử nitơ; và

là liên kết với cacbonyl.

Theo một số phương án, A là:

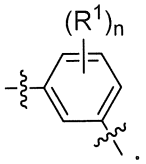


trong đó:

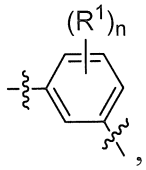
là liên kết với nguyên tử nitơ; và

là liên kết với cacbonyl.

Theo một số phương án, A là:

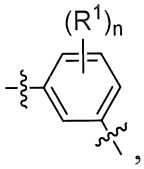


Theo một số phương án, A là:



trong đó n là 0, 1, 2, hoặc 3.

Theo một số phương án, A là:

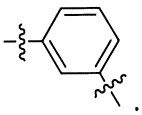


trong đó:

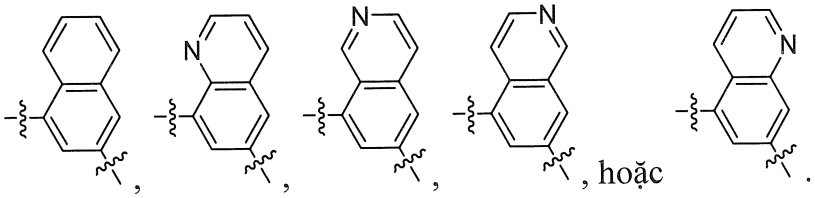
R^1 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} heteroalkyl; và

n là 0, 1, 2, 3 hoặc 4.

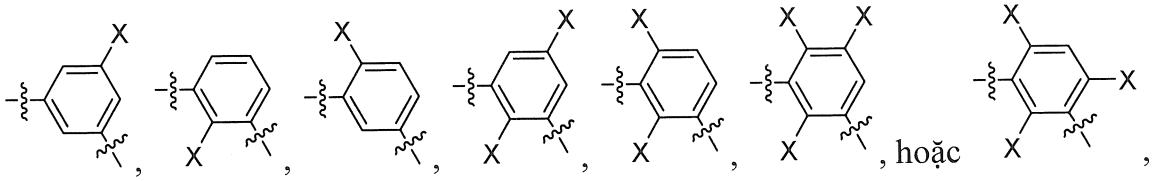
Theo một số phương án, A là:



Theo một số phương án, A là:



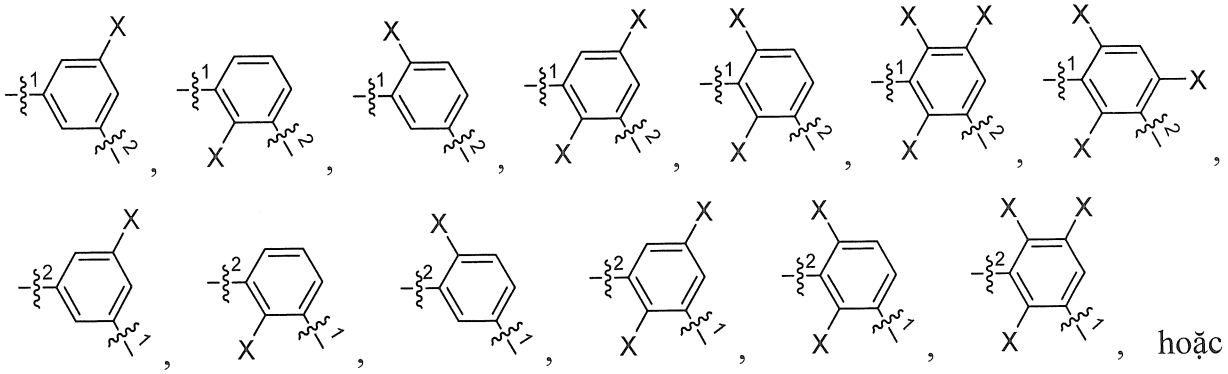
Theo một số phương án, A là:



trong đó:

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

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

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

 là liên kết với nguyên tử nitơ; và

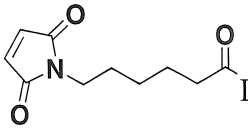
 là liên kết với cacbonyl.

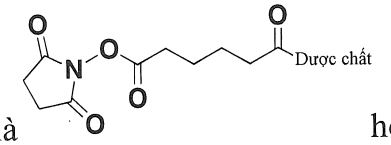
2. Các cầu nối

Phần cầu nối của các thể liên hợp được nêu trong bản mô tả này là gốc hóa trị hai mà liên kết cộng hóa trị chất liên kết với các dẫn xuất maytansinoit được nêu trong bản mô tả này. Các cầu nối thích hợp bao gồm các cầu nối mà giải phóng phần maytansinoit khi có mặt một enzym hoặc ở khoảng hoặc giá trị pH cụ thể.

Theo một số phương án, cầu nối này bao gồm gốc có thể phân cắt bằng enzym. Các gốc có thể phân cắt bằng enzym minh họa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các liên kết peptit, các liên kết este, hydrazon, và các liên kết disulfua. Theo một số phương án, cầu nối này bao gồm cầu nối có thể phân cắt bằng cathepsin.

Theo một số phương án, cầu nối này bao gồm gốc không thể phân cắt được.

Dược chất  Dược chất

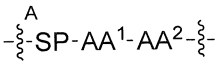
Theo một số phương án, cầu nối không thể phân cắt được là hoặc gốc của nó. Theo một số phương án, cầu nối không thể phân cắt được là  hoặc gốc của nó.

Các cầu nối thích hợp cũng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các cầu nối mà liên kết hóa học với hai gốc xystein của một chất liên kết duy nhất, ví dụ, kháng thể. Các cầu nối này có thể đóng vai trò bắt chước liên kết disulfua của kháng thể mà bị phá vỡ do quy trình liên hợp.

Theo một số phương án, cầu nối này bao gồm một hoặc nhiều axit amin. Các axit amin thích hợp bao gồm các axit tự nhiên, không tự nhiên, chuẩn, không chuẩn, tạo protein, không tạo protein, và L-, hoặc D- α- axit amin. Theo một số phương án, cầu nối này bao gồm alanin, valin, leuxin, isoleuxin, methionin, tryptophan, phenylalanin, prolin, serin, threonin, xystein, tyrosin, asparagin, glutamin, axit aspartic, axit glutamic, lysin, arginin, histidin, hoặc xitrulin, hoặc các dẫn xuất của chúng.

Theo một số phương án, cầu nối này bao gồm valin và xitrulin.

Theo một số phương án, cầu nối là:



trong đó:

SP là đoạn đệm;

 là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết;

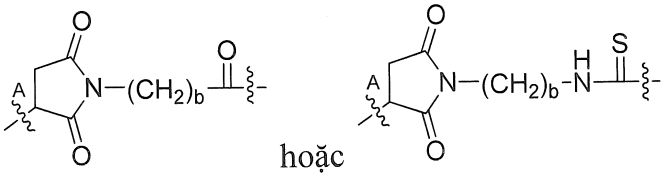
AA^1 là axit amin; và

AA^2 là axit amin.

Đoạn đệm là gốc hóa trị hai mà gắn kết gốc AA^1-AA^2 với chất liên kết (BA). Đoạn đệm thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đoạn đệm bao gồm alkylen hoặc polyetylen glycol. Các đầu của các đoạn đệm này, tức là, phần của đoạn đệm mà liên kết trực tiếp với chất liên kết hoặc AA^1, có thể là các gốc thu được từ các gốc phản ứng mà được dùng cho mục đích kết hợp kháng thể trần hoặc AA^1 vào đoạn đệm khi tổng hợp hóa học thể liên hợp.

Trong một số ví dụ, các đoạn đệm thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkylen có đầu tận cùng là amin bậc 1 hoặc polyetylen glycol có đầu tận cùng là amin bậc 1. Đầu tận cùng là amin bậc 1 của đoạn đệm có thể được liên kết trực tiếp với kháng thể khử glycosyl hóa hoặc kháng thể không glycosyl hóa khi có mặt enzym transglutaminaza.

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

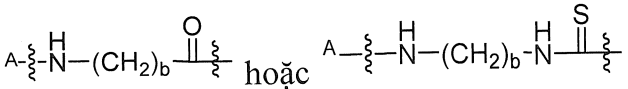


trong đó:

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

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, đoạn đệm bao gồm alkylen có đầu tận cùng là amin bậc 1. Theo một số phương án, đoạn đệm bao gồm NH_2-C_{5-7} alkylen. Theo một số phương án, đoạn đệm là:

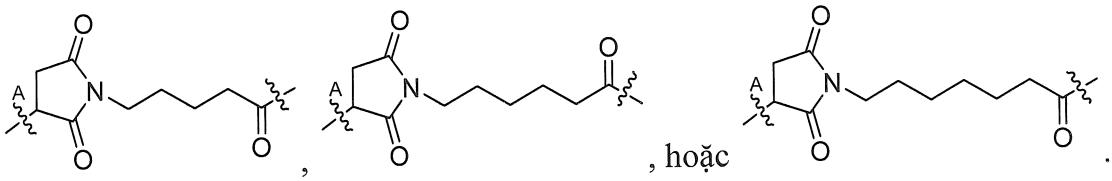


trong đó:

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

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

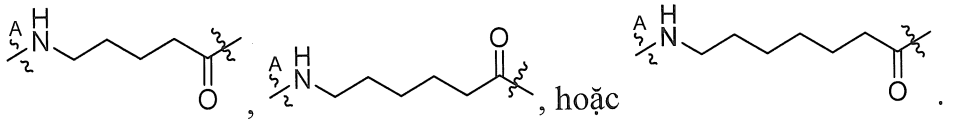
Theo một số phương án, đoạn đệm là:



trong đó:

là liên kết với chất liên kết.

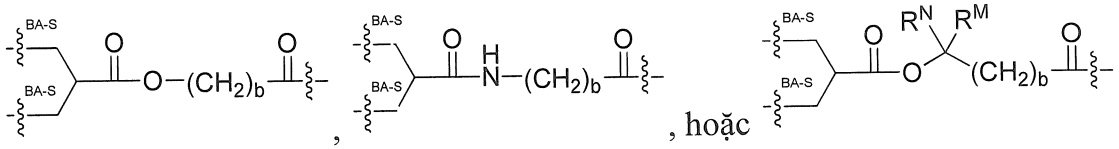
Theo một số phương án, đoạn đệm là:



trong đó:

là liên kết với chất liên kết.

Theo một số phương án, đoạn đệm là:



trong đó:

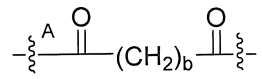
R^N là nguyên tử hydro hoặc alkyl;

R^M là alkyl;

hai liên kết được biểu diễn bởi là các liên kết với xystein của chất liên kết; và

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, đoạn đệm là:

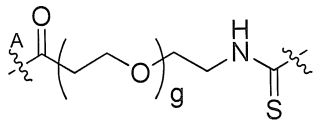


trong đó:

 là liên kết với chất liên kết; và

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

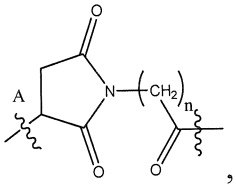
Theo một số phương án, đoạn đệm là:



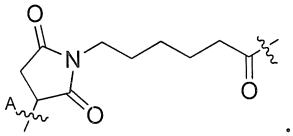
trong đó:

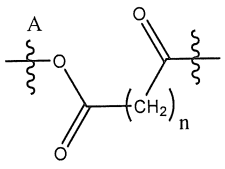
là liên kết với chất liên kết; và

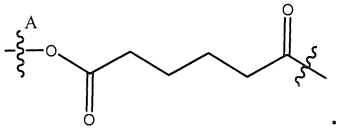
g là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 20. Theo một số phương án, g là 2-8. Theo một số phương án, g là 2, 4, 6, hoặc 8.

Theo một số phương án, đoạn đệm là  , trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 4 đến 10. Theo một số phương án, n là 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

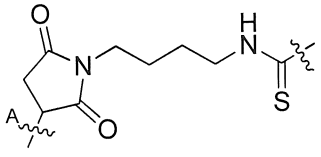
Theo một số phương án, đoạn đệm là:

 .

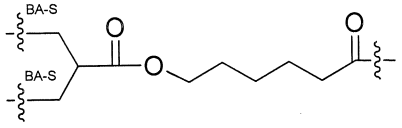
Theo một số phương án, đoạn đệm là  , trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 4 đến 10. Theo một số phương án, n là 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Theo một số phương án, đoạn đệm là  .

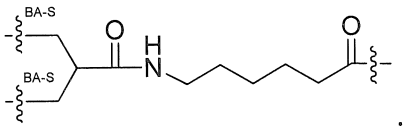
Theo một số phương án, đoạn đệm là:

 .

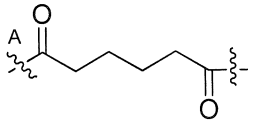
Theo một số phương án, đoạn đệm là:

 .

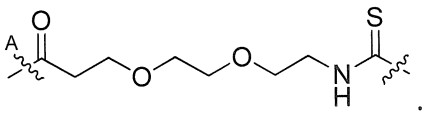
Theo một số phương án, đoạn đệm là:



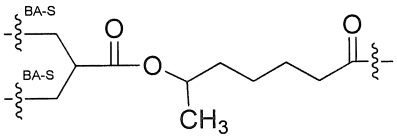
Theo một số phương án, đoạn đệm là:



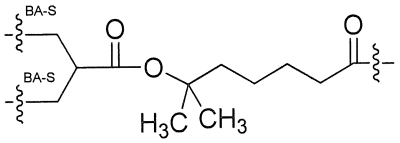
Theo một số phương án, đoạn đệm là:



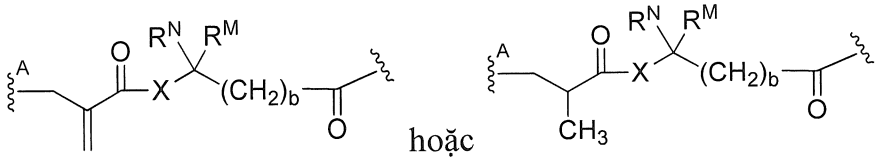
Theo một số phương án, đoạn đệm là:



Theo một số phương án, đoạn đệm là:



Theo một số phương án, đoạn đệm là:



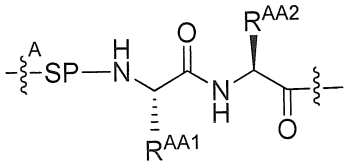
trong đó là liên kết với chất liên kết;

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

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

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

Theo một số phương án, cầu nối là:



trong đó:

SP là đoạn đệm;

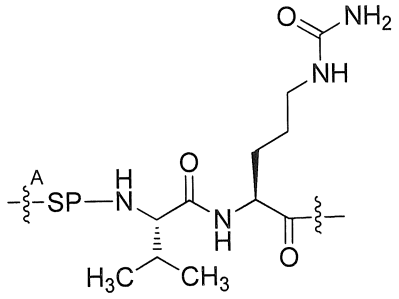
 là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết;

R^{AA1} là chuỗi bên axit amin; và

R^{AA2} là chuỗi bên axit amin.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chuỗi bên axit amin" chỉ nhóm thế hóa trị một không chứa hydro liên kết với cacbon α của α-axit amin, bao gồm các axit amin xuất hiện trong tự nhiên và không xuất hiện trong tự nhiên. Ví dụ về các chuỗi bên axit amin bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm thế tại cacbon α của alanin, valin, leuxin, isoleuxin, metionin, tryptophan, phenylalanin, prolin, serin, threonin, xystein, tyrosin, asparagin, glutamin, axit aspartic, axit glutamic, lysin, arginin, histidin, và xitrulin.

Theo một số phương án, cầu nối là:

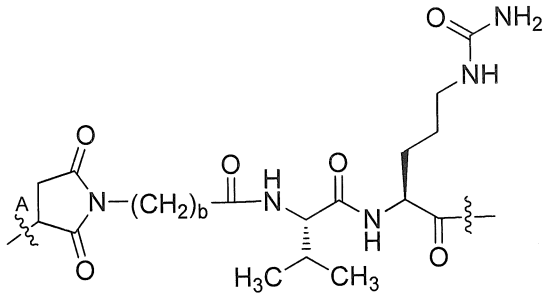


trong đó:

SP là đoạn đệm; và

 là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết.

Theo một số phương án, cầu nối là:

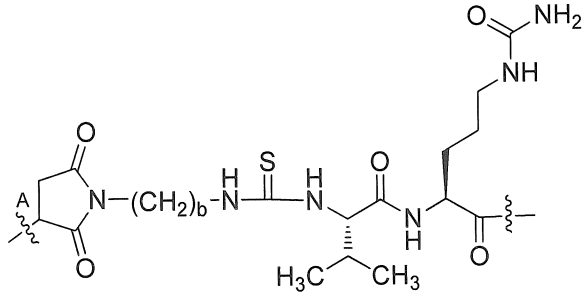


trong đó:

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

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, cầu nối là:

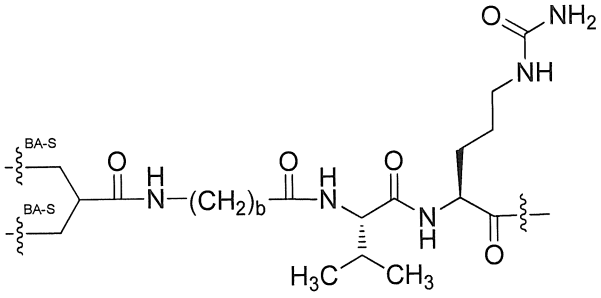


trong đó:

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

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, BA là kháng thể và cầu nối là:

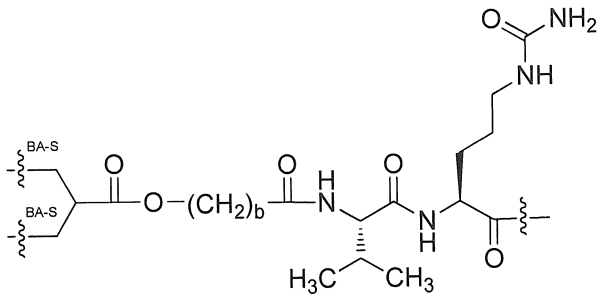


trong đó:

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

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, BA là kháng thể và cầu nối là:

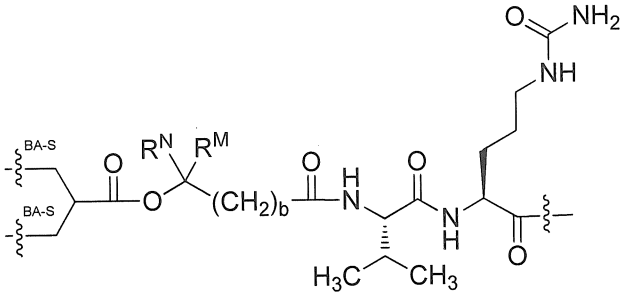


trong đó:

hai liên kết được biểu diễn bởi là các liên kết với xystein của kháng thể; và

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, BA là kháng thể và cầu nối là:



trong đó:

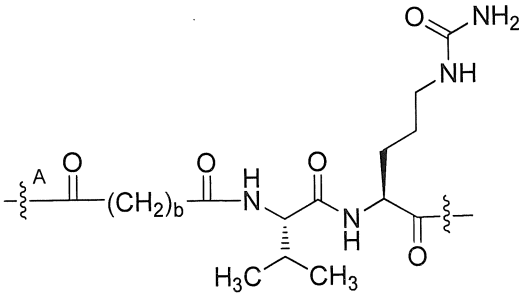
R^N là nguyên tử hydro hoặc alkyl;

R^M là alkyl;

hai liên kết được biểu diễn bởi là các liên kết với xystein của kháng thể; và

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, cầu nối là:

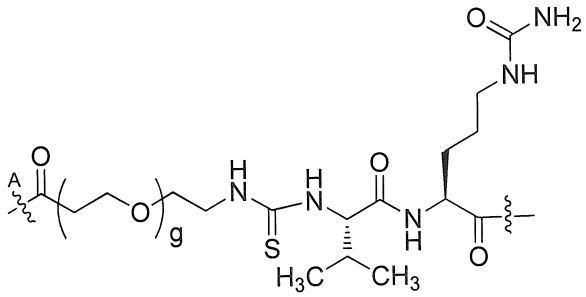


trong đó:

là liên kết với chất liên kết; và

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, cầu nối là:

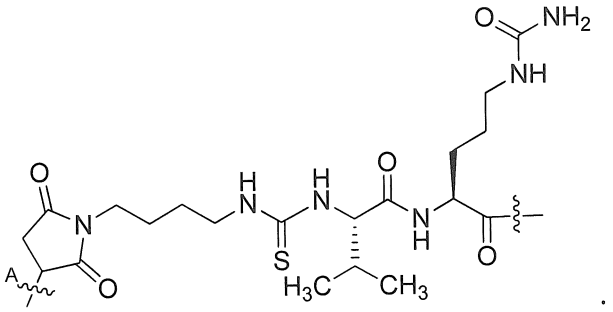


trong đó:

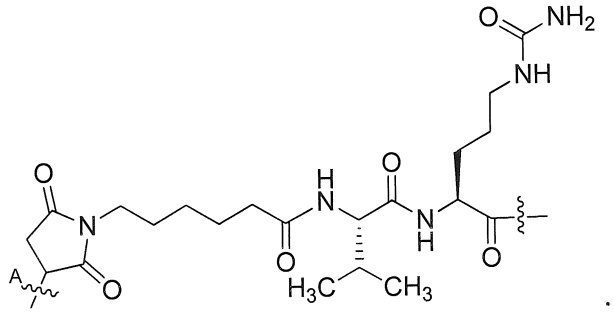
là một liên kết với chất liên kết; và

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

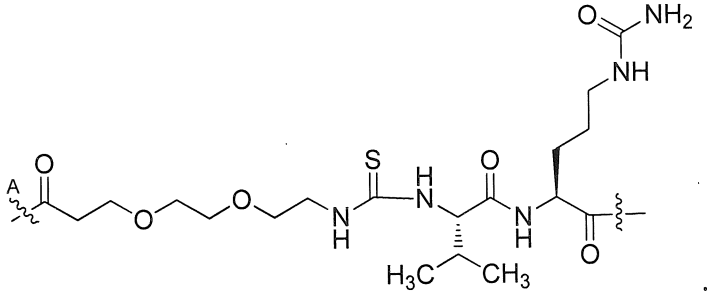
Theo một số phương án, cầu nối là:



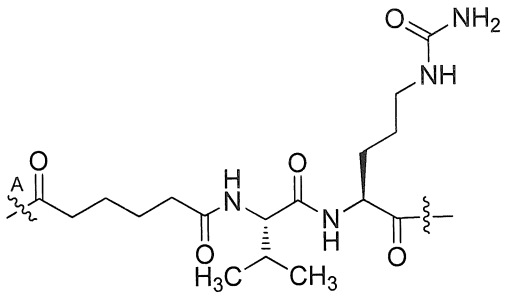
Theo một số phương án, cầu nối là:



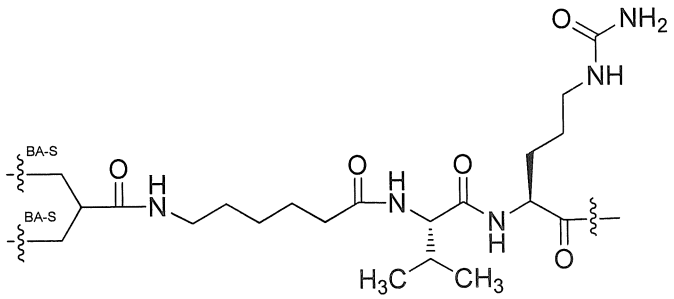
Theo một số phương án, cầu nối là:



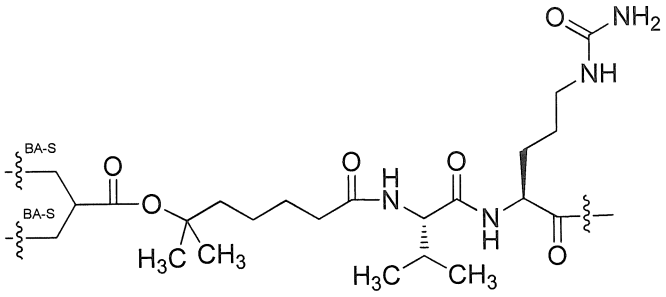
Theo một số phương án, cầu nối là:



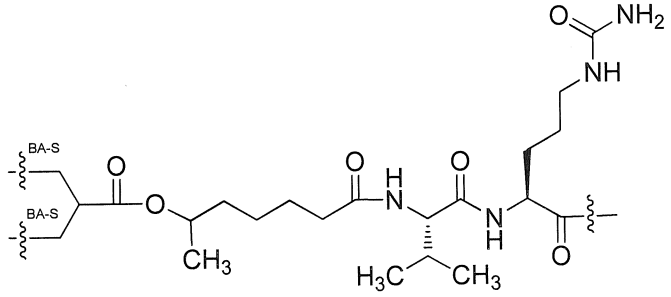
Theo một số phương án, cầu nối là:



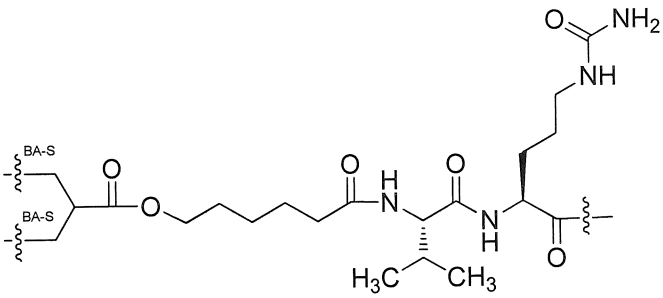
Theo một số phương án, cầu nối là:



Theo một số phương án, cầu nối là:



Theo một số phương án, cầu nối là:



3. Các chất liên kết

Các chất liên kết thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kháng thể, lymphokin, hocmon, yếu tố sinh trưởng, thụ thể của virut, các intơleukin, hoặc phân tử hoặc hợp chất liên kết với peptit hoặc liên kết với tế bào bất kỳ 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 nhỏ, kháng thể kép, kháng thể ba và các dạng tương tự), hoặc kháng thể đặc hiệu kép. Kháng thể theo sáng chế có thể được làm tương thích với người bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong Patent Mỹ số 6,596,541 và Công bố đơn Mỹ số 2012/0096572, các tài liệu này đều được đưa vào đây bằng cách viện dẫn tới toàn bộ nội dung của chúng.

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 sinh trưởng mà có thể được glycosyl hóa hoặc phosphoryl hóa. Ví dụ về các kháng nguyên này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các phân tử như renin; hocmon sinh trưởng, bao gồm hocmon sinh trưởng ở người và hocmon sinh trưởng ở bò; yếu tố giải phóng hocmon sinh trưởng; hocmon tuyến cận giáp; hocmon kích thích tuyến giáp; các lipoprotein; alpha 1-antitrypsin; chuỗi A của insulin; chuỗi B của insulin; proinsulin; hocmon kích thích nang; calcitonin; hocmon lutein hóa; glucagon; các yếu tố đông máu như yếu tố vmc, yếu tố IX, yếu tố mô (Tissue Factor - TF), và yếu tố von Willebrands; yếu tố chống đông máu như Protein C; yếu tố natri lợi tiểu tâm nhĩ; chất hoạt động bề mặt phổi; chất hoạt hóa plasminogen, như urokinaza hoặc yếu tố hoạt hóa plasminogen kiểu nước tiểu hoặc kiểu mô người (tissue-type plasminogen activator - t-PA); bombesin; thrombin; yếu tố sinh trưởng tạo máu; yếu tố hoại tử u alpha và -beta; enkephalinaza; RANTES (được điều hòa khi hoạt hóa bình thường tế bào T được biểu hiện và được tiết); protein viêm đại thực bào ở người (human macrophage inflammatory protein – MIP-I-alpha); albumin huyết thanh, như albumin huyết thanh người; hợp chất ức chế Muellerian; chuỗi A của relaxin; chuỗi B của relaxin; prorelaxin; peptit gắn với gonadotropin ở chuột; protein vi sinh vật, như betalactamaza; DNase; 19E; kháng nguyên gắn với lympho bào T gây độc tế bào (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen - CTLA), như CTLA-4; inhibin; activin; yếu tố sinh trưởng màng trong mạch (vascular endothelial growth factor - VEGF); các

thụ thể cho hocmon hoặc yếu tố sinh trưởng; protein A hoặc D; các yếu tố thấp khớp; yếu tố dinh dưỡng thần kinh như yếu tố dinh dưỡng thần kinh có nguồn gốc từ xương (bone-derived neurotrophic factor - BDNF), neurotrophin-3, -4, -5, hoặc -6 (NT-3, NT4, NT-5, hoặc NT-6), hoặc yếu tố sinh trưởng thần kinh như NGF-β; yếu tố sinh trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (platelet-derived growth factor - PDGF); yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi như aFGF và bFGF; thụ thể yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi 2 (fibroblast growth factor receptor 2 - FGFR2), yếu tố sinh trưởng biểu bì (epidermal growth factor - EGF); yếu tố sinh trưởng chuyển đổi (transforming growth factor - TGF) như TGF-alpha và TGF-beta, bao gồm TGF-β1, TGF-β2, TGF- β3, TGF-β4, hoặc TGF- β5; yếu tố sinh trưởng giống insulin I và -II (IGF-l và IGF-II); des(I-3)-IGF-l (IGF-l não), protein liên kết với yếu tố sinh trưởng giống insulin, EpCAM, GD3, FLT3, PSMA, PSCA, MUC1, MUC16, STEAP, CEA, TENB2, các thụ thể EphA, các thụ thể EphB, thụ thể folat, FOLRI, mesothelin, cripto, alphavbeta6, các integrin, VEGF, VEGFR, EGFR, thụ thể transferrin, IRTA1, IRTA2, IRTA3, IRTA4, IRTA5; các 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 gắn kết u hoặc các thụ thể trên bề mặt tế bào được bộc lộ trong Công bố đơn Mỹ số 2008/0171040 hoặc Công bố đơn Mỹ số 2008/0305044 và nội dung của các công bố đơn này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn; erythropoietin; các yếu tố kích thích tạo xương; các độc tố miễn dịch; protein tạo hình thái cho xương (bone morphogenetic protein - BMP); interferon, như interferon-alpha, -beta, và -gamma; yếu tố kích thích cụm (colony stimulating factor - CSF), ví dụ, M-CSF, GM-CSF, và G-CSF; các intơleukin (IL), ví dụ, IL-1 đến IL-10; superoxit dismutaza; các thụ thể tế bào T; các protein màng bề mặt; yếu tố tăng tốc phân hủy; kháng nguyên virut như, ví dụ, một phần của vỏ của HIV; protein vận chuyển; thụ thể cư trú; các addressin; các protein điều hòa; các integrin, như CD11a, CD11b, CD11c, CD18, ICAM, VLA-4 và VCAM; kháng nguyên gắn với u như AFP, ALK, B7H4, các protein BAGE, β-catenin, brc-abl, BRCA1, BORIS, CA9 (cacbonic anhydraza IX), caspaza-8, CD20, CD40, CD123, CDK4, CEA, CLEC12A, c-kit, cMET, CTLA4, xyclin-B1, CYP1B1, EGFR, EGFRvIII, endoglin, Epcam, EphA2, ErbB2/Her2, ErbB3/Her3, ErbB4/Her4, ETV6-

AML, Fra-1, FOLR1, các protein GAGE (ví dụ, GAGE-1, -2), GD2, GD3, GloboH, glypican-3, GM3, gp100, Her2, HLA/B-raf, HLA/EBNA1, HLA/k-ras, HLA/MAGE-A3, hTERT, IGF1R, LGR5, LMP2, các protein MAGE (ví dụ, MAGE-1, -2, -3, -4, -6, và -12), 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), các 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 trong số các polypeptit nêu trên.

Các ví dụ về các kháng nguyên cũng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, BCMA, SLAMF7, B7H4, GPNMB, UPK3A, và LGR5.

Theo một số phương án, các kháng nguyên bao gồm thụ thể prolactin (PRLR) hoặc kháng nguyên màng đặc hiệu tuyến tiền liệt (prostate-specific membrane antigen - PSMA).

Các chất liên kết cũng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, protein lặp ankyrin, các interferon, các lymphokin như IL-2 hoặc IL-3, các hocmon giống insulin và glucocorticoit, yếu tố sinh trưởng như EGF, transferrin và fibronectin loại III.

Theo một số phương án, các chất liên kết tương tác với hoặc liên kết với các kháng nguyên u, bao gồm các kháng nguyên đặc hiệu với một loại u hoặc các kháng nguyên mà được sử dụng chung, được biểu hiện quá mức hoặc được biến đổi trên một loại u cụ thể. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở: alpha-actinin-4 với ung thư phổi, ARTC1 với u hắc tố, protein dung hợp BCR-ABL với bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính, B-RAF, CLPP hoặc Cdc27 với u hắc tố, CASP-8 với caxinom tế bào vảy, và hsp70-2 với caxinom tế bào thận cũng như các kháng nguyên đặc hiệu u được sử dụng chung 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 thể kháng-MUC16, hoặc kháng thể kháng-EGFRvIII, hoặc kháng thể kháng-STEAP-2.

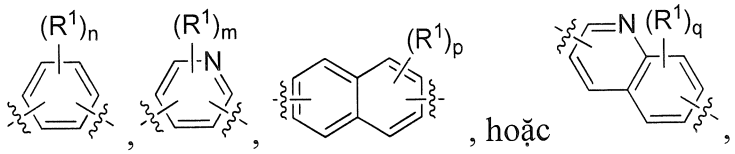
Các cầu nối này có thể được gắn vào chất liên kết, ví dụ, kháng thể hoặc phân tử liên kết kháng nguyên, thông qua sự gắn kết ở một axit amin cụ thể bên trong kháng thể hoặc phân tử liên kết kháng nguyên này. Các ví dụ về sự gắn kết axit amin có thể được sử dụng trong nội dung của khía cạnh này theo sáng chế 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), xystein (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), selenoxystein (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), các axit amin không có trong tự nhiên (xem, ví dụ, WO 2013/068874, và WO 2012/166559), và các axit amin có tính axit (xem, ví dụ, WO 2012/05982). Các cầu nối có thể được liên hợp qua glutamin thông qua sự liên hợp enzym hóa học dựa trên transglutaminaza (xem, ví dụ, Dennler et al., Bioconjugate Chem. 2014, 25, 569-578). Các cầu nối có thể cũng được liên hợp với protein liên kết kháng nguyên thông qua sự gắn kết với các hydratcacbon (xem, ví dụ, US 2008/0305497, WO 2014/065661, và Ryan et al., Food & Agriculture Immunol., 2001, 13:127-130) và các cầu nối 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 này liên kết với cầu nối thông qua gốc lysin. Theo một số phương án, kháng thể liên kết với cầu nối thông qua gốc xystein.

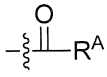
4. Các phương án minh họa

Theo một số phương án,

A là:



trong đó:

R^1, trong mỗi lần xuất hiện độc lập là alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, heteroaryl, heteroxycloalkyl, hydroxyl, xyano, nitro, , ,  , hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl hoặc heteroalkyl;

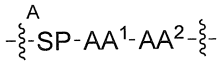
n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

L là:



trong đó:

SP là đoạn đệm;

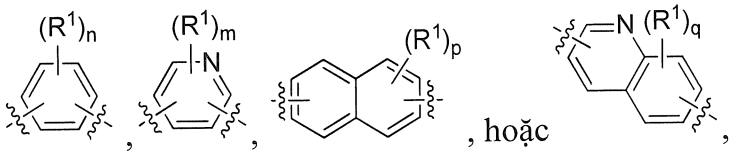
 là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết;

AA^1 là axit amin; và

AA^2 là axit amin.

Theo một số phương án,

A là:



trong đó:

R^1, trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hoặc halo;

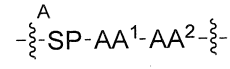
n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

L là:



trong đó:

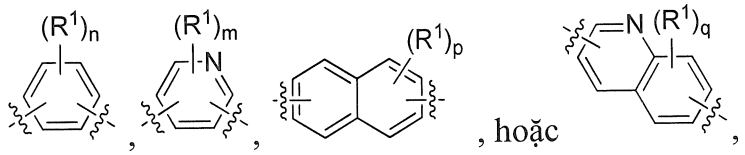
SP là đoạn đệm;

$-\overset{A}{\S}-$ 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, trong mỗi lần xuất hiện độc lập là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, haloalkyl, haloalkoxy, heteroaryl, heteroalkyl, heteroxycloalkyl, hydroxyl, xyano, nitro, $-\S-OR^A$, $-\S-SO_2R^A$, $-\S-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R^A$, hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl hoặc heteroalkyl;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

L là:

$$-\overset{A}{\S}-SP-AA^1-AA^2-\S-$$

trong đó:

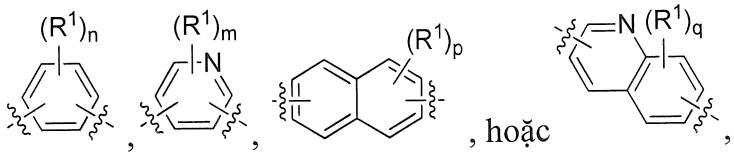
SP là đoạn đệm;

$-\overset{A}{\S}-$ 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, trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hoặc halo;

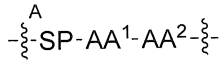
n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

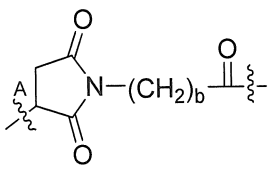
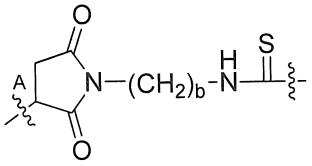
q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

L là:



trong đó:

SP là:

 hoặc 

trong đó:

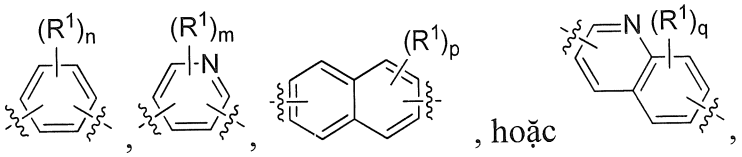
là liên kết với chất liên kết; và

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8; và

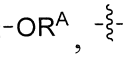
AA^1 là axit amin; và

AA^2 là axit amin.

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

R^1, trong mỗi lần xuất hiện độc lập là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroaryl, heteroalkyl, heteroxycloalkyl, hydroxyl, xyano, nitro, ,  , , hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl hoặc heteroalkyl;

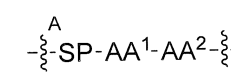
n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

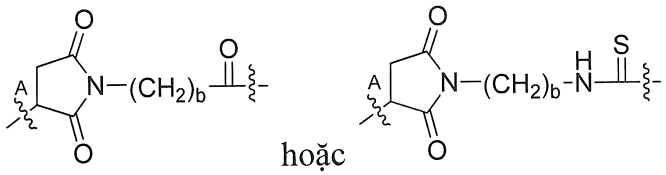
q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

L là:



trong đó:

SP là:



trong đó:

 là liên kết với chất liên kết; và

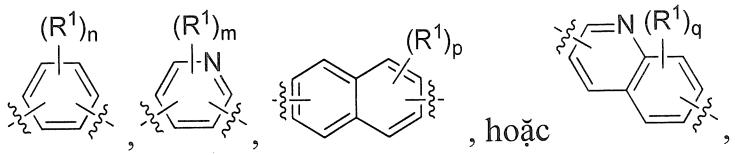
b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8; và

AA^1 là axit amin; và

AA^2 là axit amin.

Theo một số phương án,

A là:



trong đó:

R^1, trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hoặc halo;

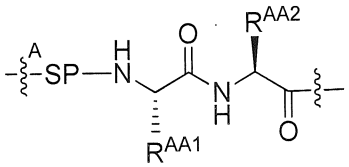
n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

L là:



trong đó:

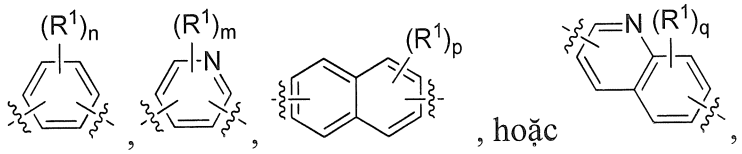
SP là đoạn đệm;

 là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết;

R^{AA1} là chuỗi bên axit amin; và

R^{AA2} là chuỗi bên axit amin.

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

R^1, trong mỗi lần xuất hiện độc lập là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroaryl, heteroalkyl, heteroxycloalkyl, hydroxyl, xyano, nitro, , , , hoặc azido,

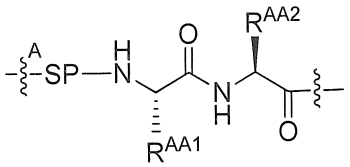
trong đó R^A, là alkyl hoặc heteroalkyl n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

L là:



trong đó:

SP là đoạn đệm;

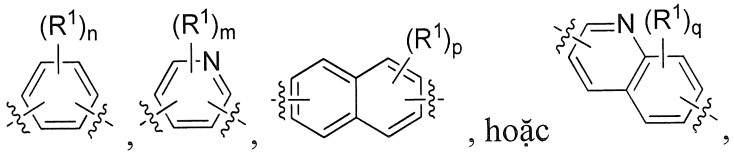
 là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết;

R^{AA1} là chuỗi bên axit amin; và

R^{AA2} là chuỗi bên axit amin.

Theo một số phương án,

A là:



trong đó:

R^1, trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hoặc halo;

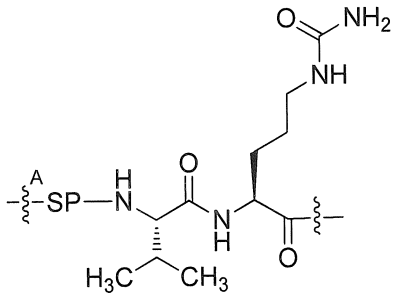
n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

L là:

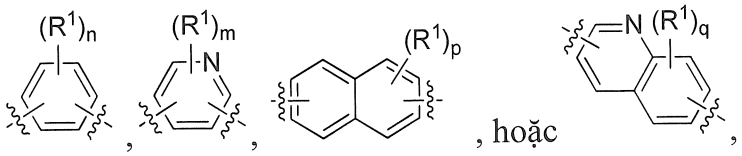


trong đó:

SP là đoạn đệm; và

là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết.

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

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

trong đó R^A là alkyl;

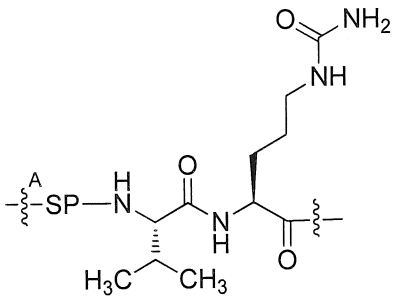
n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

L là:



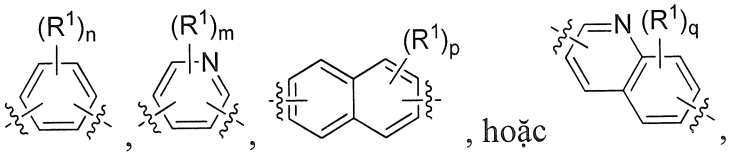
trong đó:

SP là đoạn đệm; và

là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết.

Theo một số phương án,

A là:



trong đó:

R^1, trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hoặc halo;

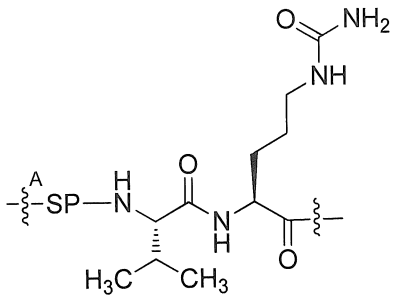
n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

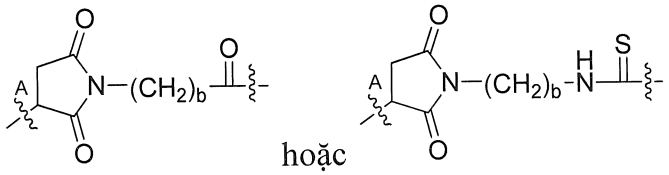
q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

L là:



trong đó:

SP là:

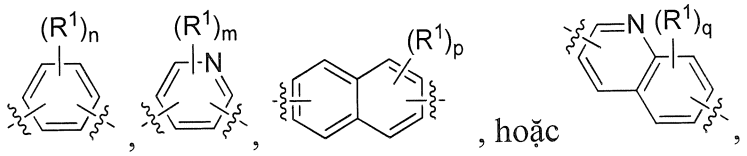


trong đó:

 là liên kết với chất liên kết; và

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

R^1, trong mỗi lần xuất hiện độc lập là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroaryl, heteroalkyl, heteroxycloalkyl, hydroxyl, xyano, nitro, , , , hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl hoặc heteroalkyl;

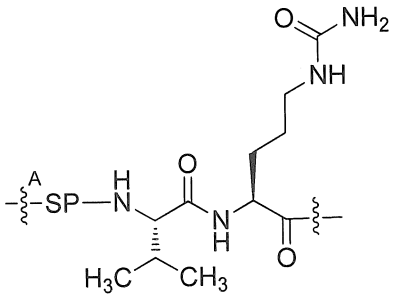
n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

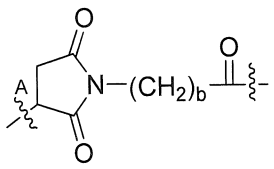
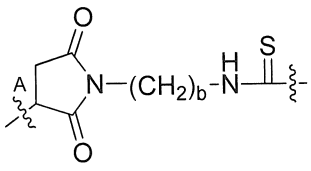
q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

L là:



trong đó:

SP là:

 hoặc 

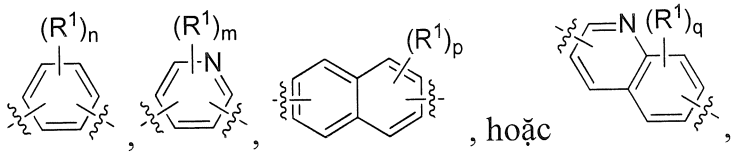
trong đó:

 là liên kết với chất liên kết; và

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án,

A là:

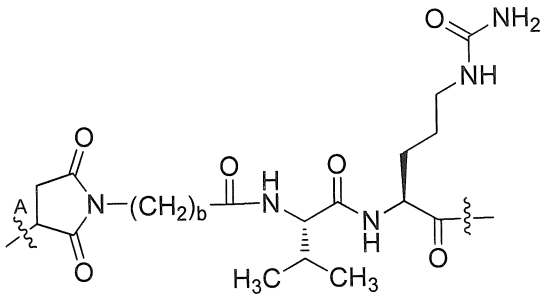


trong đó:

R^1, trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hoặc halo; và

n, m, p, và q là 0, 1, hoặc 2; và

L là

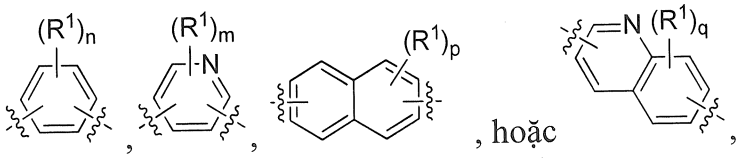


trong đó:

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

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

R^1, trong mỗi lần xuất hiện độc lập là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroaryl, heteroalkyl, heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-\overset{}{\sim}OR^A$, $-\overset{}{\sim}SO_2R^A$, $-\overset{}{\sim}\overset{O}{\overset{\|}{C}}R^A$, hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl;

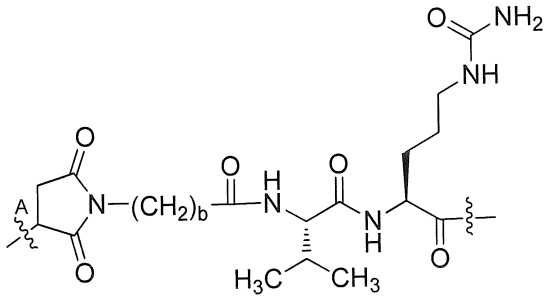
n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

L là:



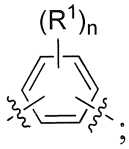
trong đó:

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

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án,

A là:

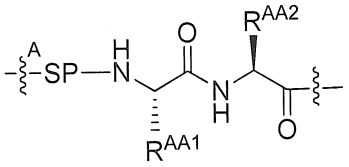


trong đó

R^1, trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-6} haloalkyl, hoặc halo; và

n là 0, 1, hoặc 2; và

L là:



trong đó:

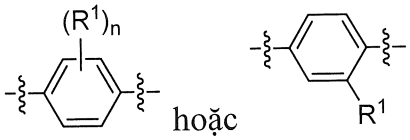
SP là đoạn đệm;

là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết;

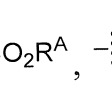
R^{AA1} là chuỗi bên axit amin; và

R^{AA2} là chuỗi bên axit amin.

Theo một số phương án, A là:



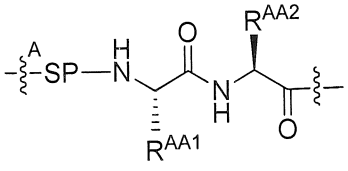
trong đó:

R^1, trong mỗi lần xuất hiện độc lập là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroaryl, heteroalkyl, heteroxycloalkyl, hydroxyl, xyano, nitro, , ,  , hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl hoặc heteroalkyl;

trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

L là:



trong đó:

SP là đoạn đệm;

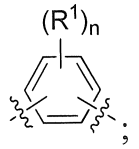
$-\overset{A}{\}}-$ là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết;

R^{AA1} là chuỗi bên axit amin; và

R^{AA2} là chuỗi bên axit amin.

Theo một số phương án,

A là:

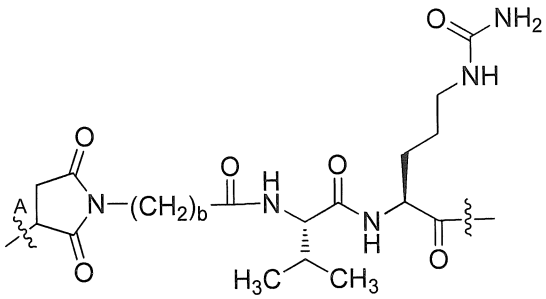


trong đó

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

n là 0, 1, hoặc 2; và

L là:

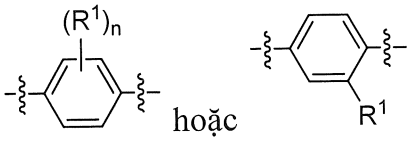


trong đó:

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

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, A là:

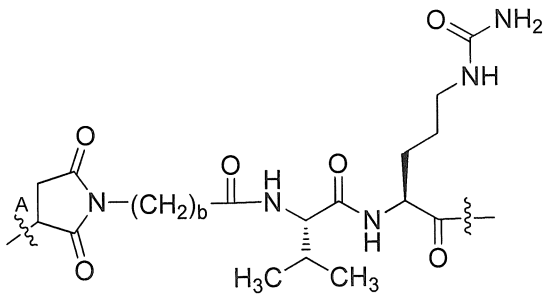


trong đó:

R^1, trong mỗi lần xuất hiện độc lập là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroaryl, heteroalkyl, heteroxycloalkyl, hydroxyl, xyano, nitro, $-\}-OR^A$, $-\}-SO_2R^A$, $-\overset{O}{\overset{\|}{\}}}-R^A$, hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl hoặc heteroalkyl;

L là:



trong đó:

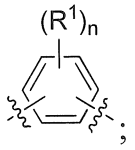
là liên kết với chất liên kết;

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

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án,

A là:

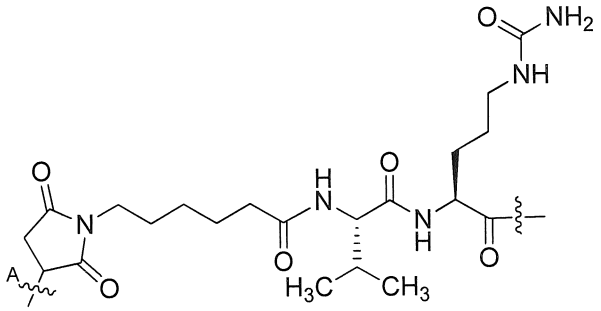


trong đó

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

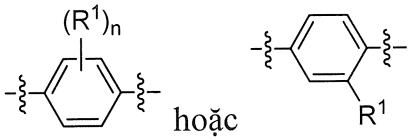
n là 0, 1, hoặc 2; và

L là:



trong đó là liên kết với chất liên kết.

Theo một số phương án, A là:



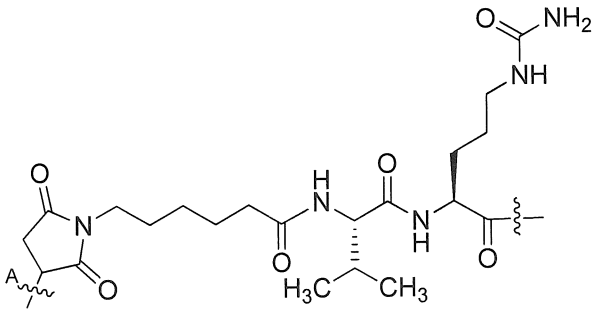
trong đó:

R^1, trong mỗi lần xuất hiện độc lập là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroaryl, heteroalkyl, heteroxycloalkyl, hydroxyl, xyano, nitro, , , , hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl hoặc heteroalkyl;

trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

L là:



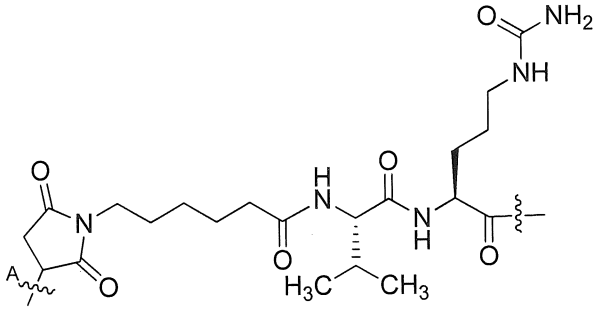
trong đó là liên kết với chất liên kết.

Theo một số phương án,

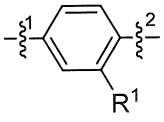
A là:

; và

L là:

 .

Theo một số phương án, A là:



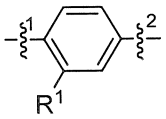
trong đó:

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

là liên kết với nguyên tử nitơ; và

$-\overset{2}{\}}-$ là liên kết với cacbonyl. Theo một số phương án, R^1 là 1-metyletyl-thiol, phenyl, 2-flophenyl, pyridinyl, 4-pyridinyl, pyrolidinyl, hoặc 1-pyrolidinyl. 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, A là:



trong đó:

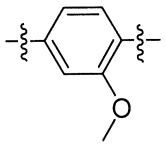
R^1 mỗi lần xuất hiện độc lập là nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, aryl, heteroalkyl, halo, haloalkyl, haloalkoxy;

$-\overset{1}{\}}-$ là liên kết với nguyên tử nitơ; và

$-\overset{2}{\}}-$ là liên kết với cacbonyl. Theo một số phương án, R^1 là 1-metyletyl-thiol, phenyl, 2-flophenyl, pyridinyl, 4-pyridinyl, pyrolidinyl, hoặc 1-pyrolidinyl. 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.

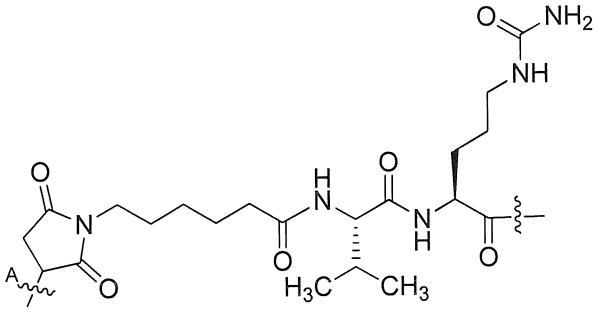
Theo một số phương án,

A là:



; và

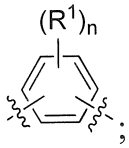
L là:



Theo một số phương án,

BA là kháng thể,

A là:

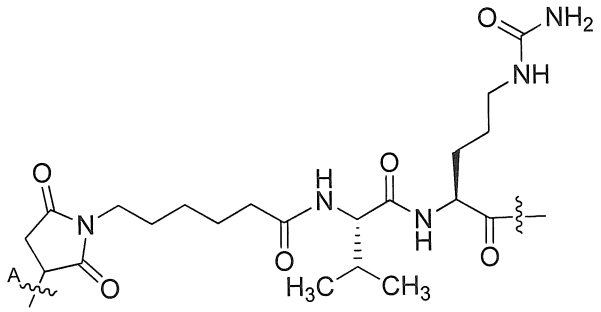


trong đó

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

n là 0, 1, hoặc 2; và

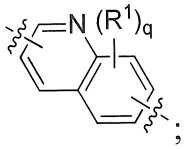
L là:



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

Theo một số phương án,

A là:

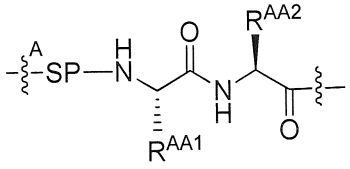


trong đó

R^1, trong mỗi lần xuất hiện độc lập là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroaryl, heteroalkyl, heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-\sim-OR^A$, $-\sim-SO_2R^A$, $-\sim-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R^A$, hoặc azido; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

L là:



trong đó:

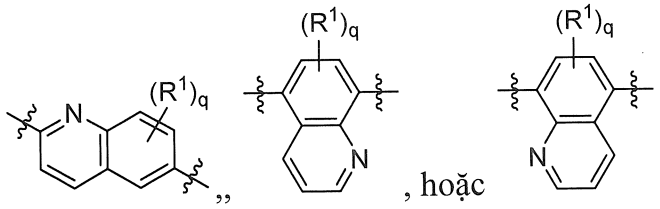
SP là đoạn đệm;

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

R^{AA1} là chuỗi bên axit amin; và

R^{AA2} là chuỗi bên axit amin.

Theo một số phương án, A là:

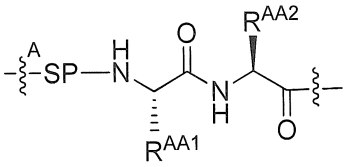


trong đó:

R^1, trong mỗi lần xuất hiện độc lập là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroaryl, heteroalkyl, heteroxycloalkyl, xyano, nitro, , , , hoặc azido;

trong đó q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5;

L là:



trong đó:

SP là đoạn đệm;

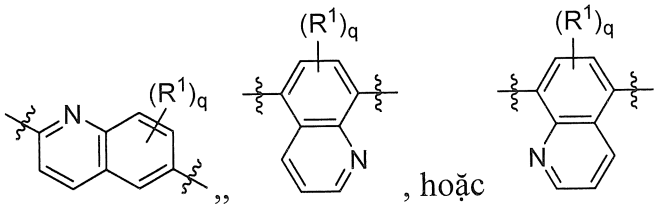
 là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết;

R^{AA1} là chuỗi bên axit amin; và

R^{AA2} là chuỗi bên axit amin.

Theo một số phương án,

A là:

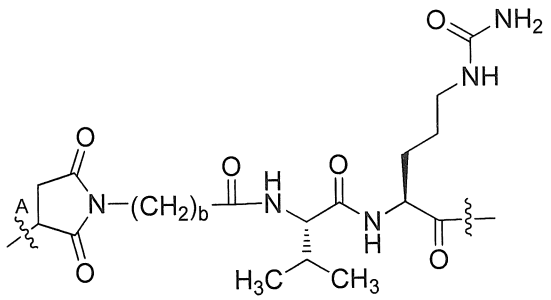


trong đó:

R^1, trong mỗi lần xuất hiện độc lập là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroaryl, heteroalkyl, heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-OR^A$, $-SO_2R^A$, $-C(=O)R^A$, hoặc azido;

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

L là:



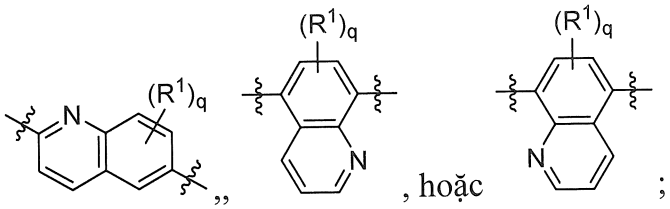
trong đó:

$-A-$ là liên kết với chất liên kết; và

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án,

A là:

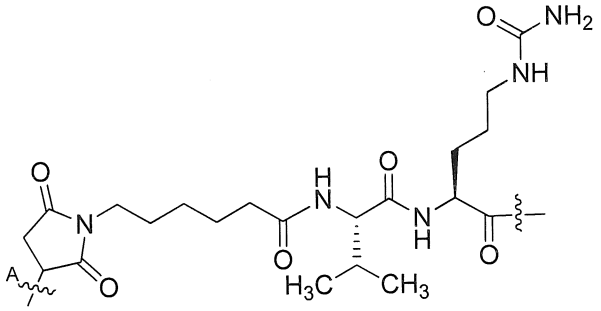


trong đó:

R^1, trong mỗi lần xuất hiện độc lập là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroaryl, heteroalkyl, heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-OR^A$, $-SO_2R^A$, $-C(=O)R^A$, hoặc azido; và

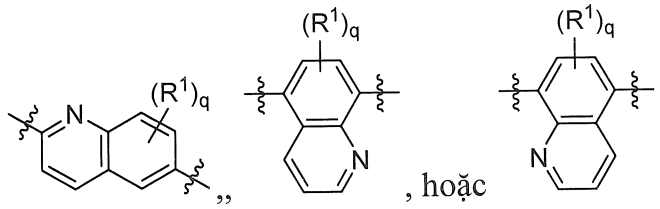
q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

L là:



trong đó là liên kết với chất liên kết.

Theo một số phương án, A là:

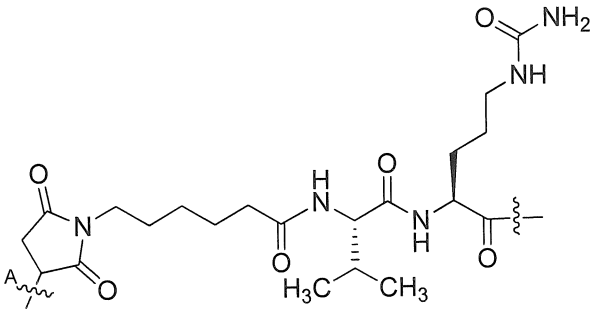


trong đó:

R^1, trong mỗi lần xuất hiện độc lập là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroaryl, heteroalkyl, heteroxycloalkyl, xyano, nitro, , , , hoặc azido;

trong đó q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5;

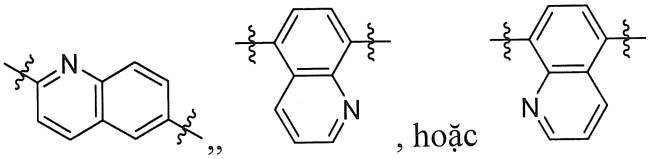
L là:



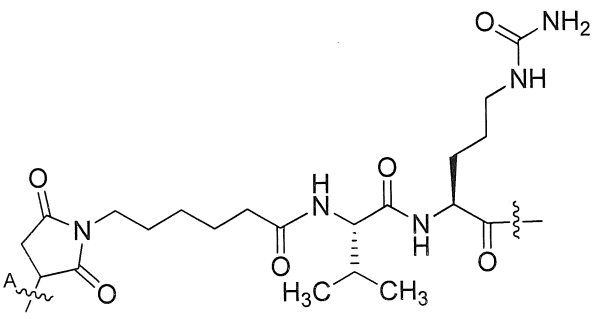
trong đó là liên kết với chất liên kết.

Theo một số phương án,

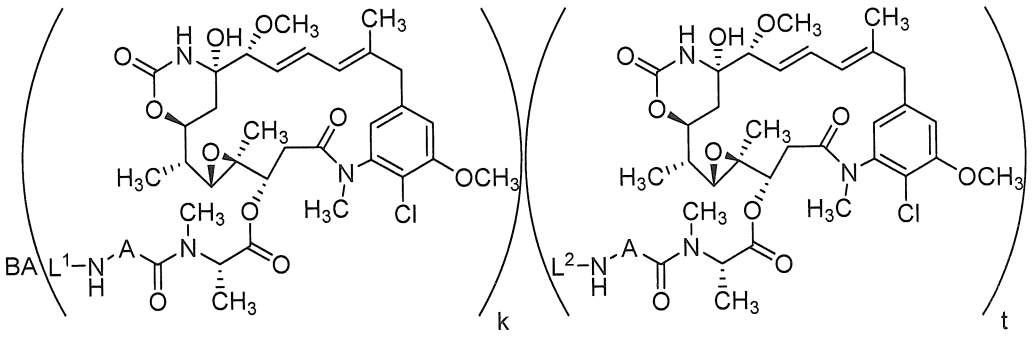
A là:



L là

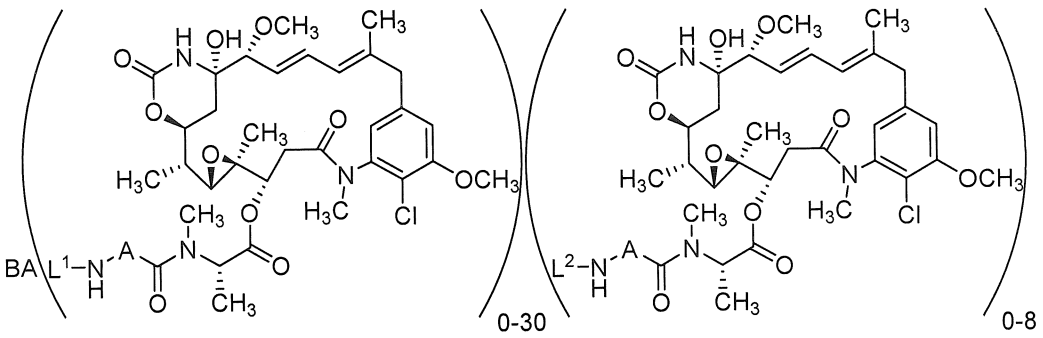


Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I là:



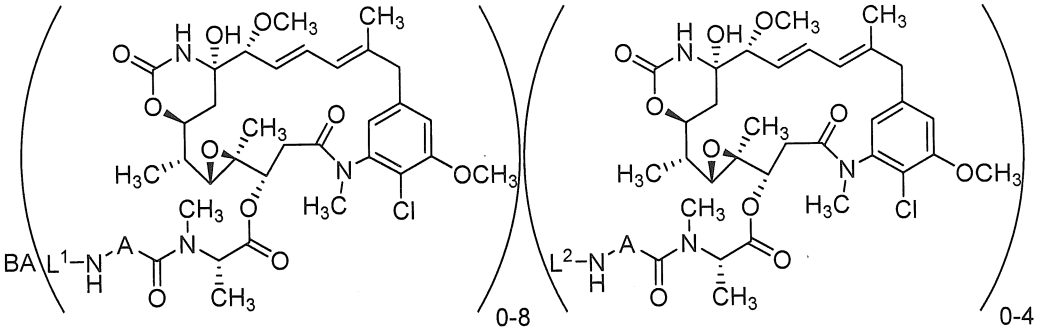
trong đó A là arylen hoặc heteroarylen, L^1 và L^2 là cầu nối, BA là chất liên kết, k là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 30, và t là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 8. Theo một số trong số các phương án này, L^1 là cầu nối liên kết với BA thông qua gốc lysin. Theo một số trong số các phương án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

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



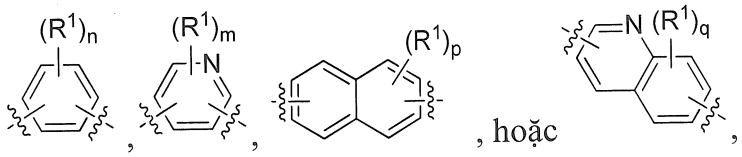
trong đó A là arylen hoặc heteroarylen, L^1 và L^2 là cầu nối, và BA là chất liên kết. Theo một số trong số các phương án này, L^1 là cầu nối liên kết với BA thông qua gốc lysin. Theo một số trong số các phương án này, L^2 là cầu nối liên kết với BA thông qua gốc xystein.

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 cầu nối, và BA là chất liên kết. Theo một số trong số các phương án này, L^1 là cầu nối liên kết với BA thông qua gốc lysin. Theo một số trong số các phương án này, L^2 là cầu nối liên kết với BA thông qua gốc xystein.

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

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

trong đó R^A là alkyl hoặc heteroalkyl;

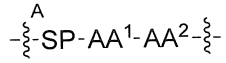
n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5.

Theo một số phương án, cầu nối là:



trong đó:

SP là đoạn đệm;

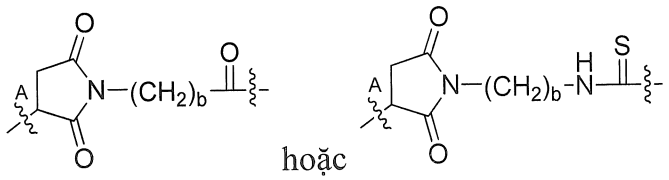
 là một hoặc nhiều liên kết với chất liên kết;

AA^1 là axit amin; và

AA^2 là axit amin.

Đoạn đệm là gốc hóa trị hai mà gắn kết nhóm AA^1-AA^2 với chất liên kết (BA). Đoạn đệm thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các đoạn đệm bao gồm alkylen hoặc polyetylen glycol. Các đầu của đoạn đệm, tức là, phần của đoạn đệm liên kết trực tiếp với chất liên kết hoặc AA^1, có thể là các nhóm thu được từ các nhóm phản ứng mà được dùng cho mục đích kết hợp kháng thể hoặc AA^1 với đoạn đệm trong quá trình tổng hợp hóa học thể liên hợp.

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

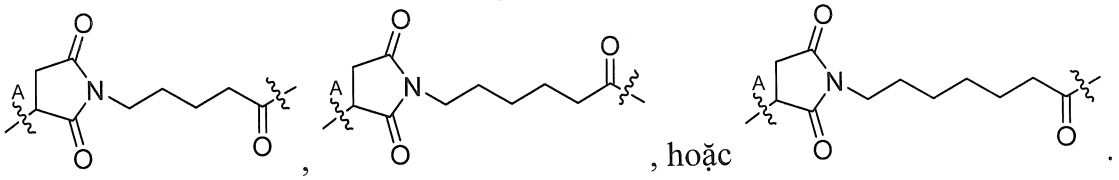


trong đó:

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

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

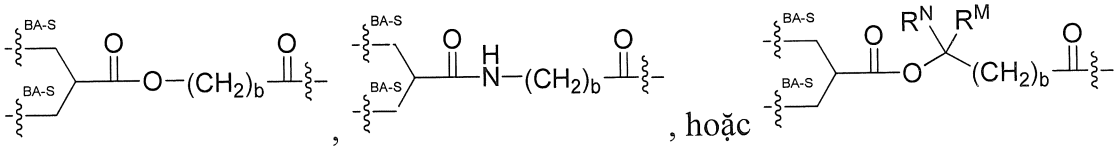
Theo một số phương án, đoạn đệm là:



trong đó:

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

Theo một số phương án, đoạn đệm là:



trong đó:

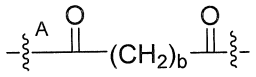
R^N là nguyên tử hydro hoặc alkyl;

R^M là alkyl;

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

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, đoạn đệm là:

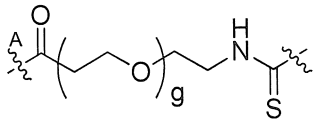


trong đó:

là liên kết với chất liên kết; và

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, đoạn đệm là:

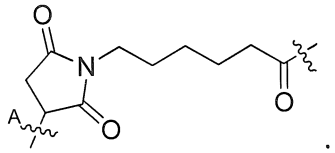


trong đó:

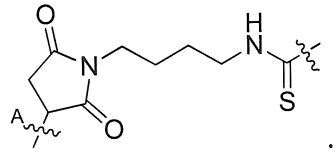
là liên kết với chất liên kết; và

g là số nguyên nằm trong khoảng 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.

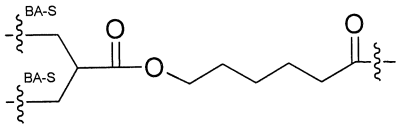
Theo một số phương án, đoạn đệm là:



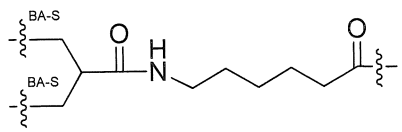
Theo một số phương án, đoạn đệm là:



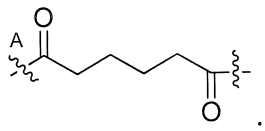
Theo một số phương án, đoạn đệm là:



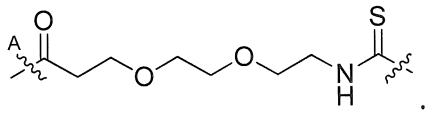
Theo một số phương án, đoạn đệm là:



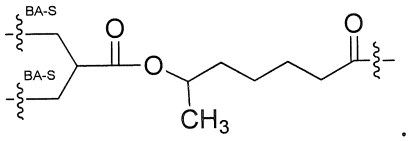
Theo một số phương án, đoạn đệm là:



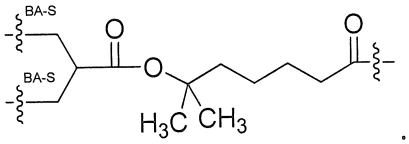
Theo một số phương án, đoạn đệm là:



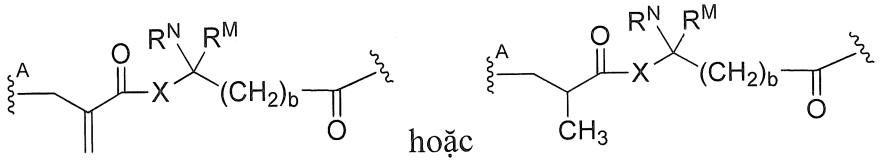
Theo một số phương án, đoạn đệm là:



Theo một số phương án, đoạn đệm là:



Theo một số phương án, đoạn đệm là:



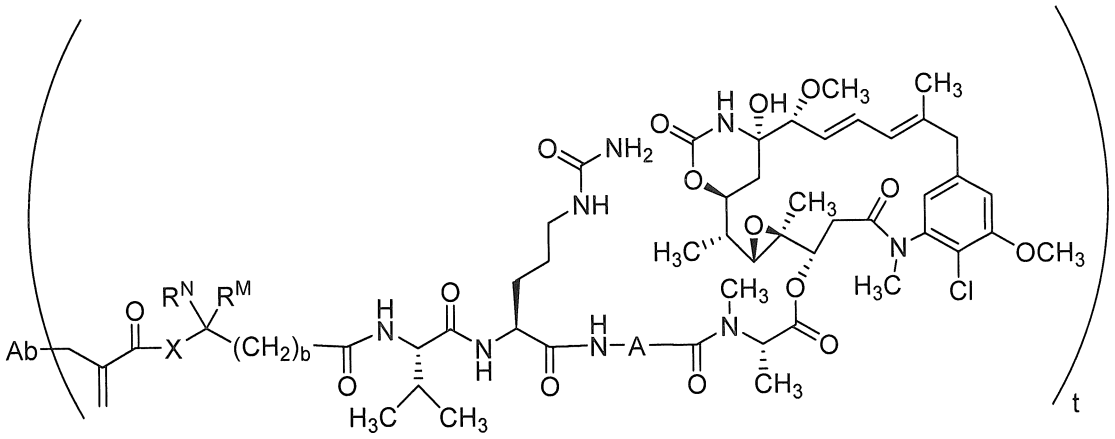
trong đó là liên kết với chất liên kết;

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

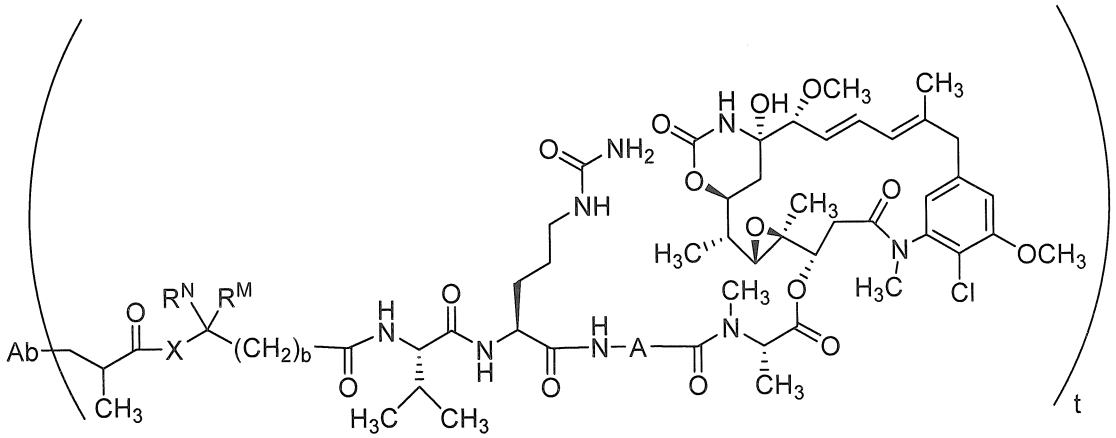
Theo một số phương án, AA^1-AA^2 là: valin-xitrulin, xitrulin-valin, lysin-phenylalanin, phenylalanin-lysin, valin-asparagin, asparagin-valin, threonin-asparagin, asparagin-threonin, serin-asparagin, asparagin-serin, phenylalanin-asparagin, asparagin-phenylalanin, leuxin-asparagin, asparagin-leuxin,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

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

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



hoặc



trong đó X là N hoặc O,

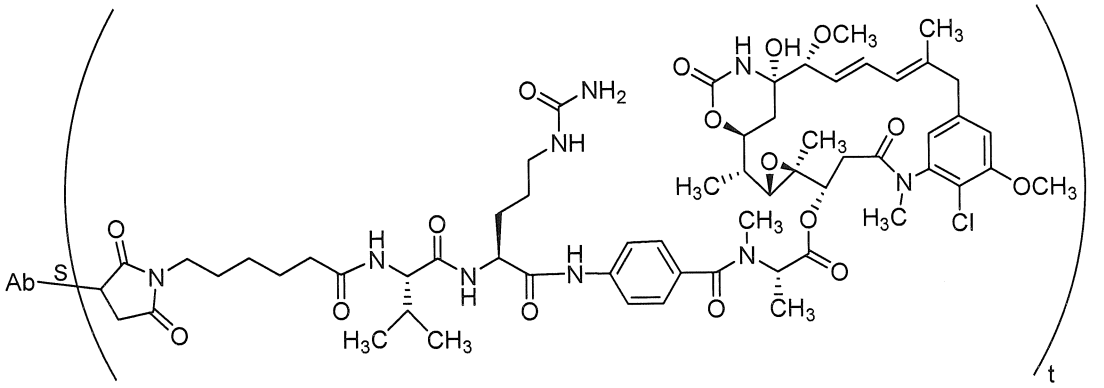
mỗi R^N và R^M độc lập là hydro hoặc aryl,

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 8,

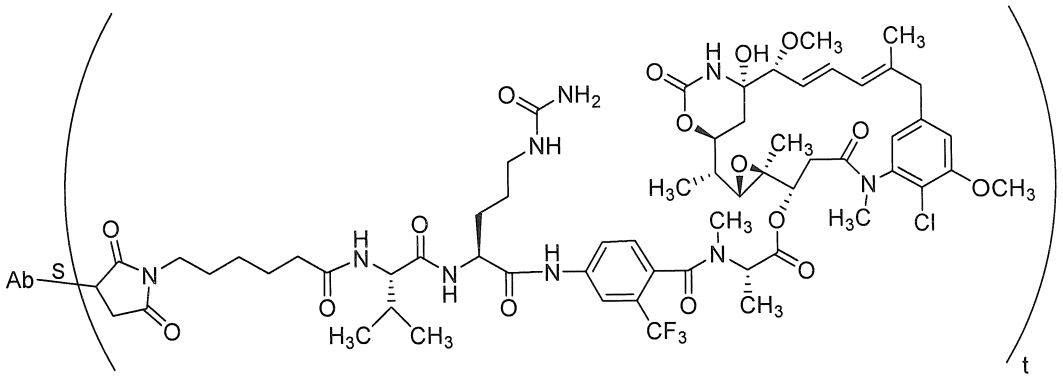
A là aryl hoặc heteroaryl, và

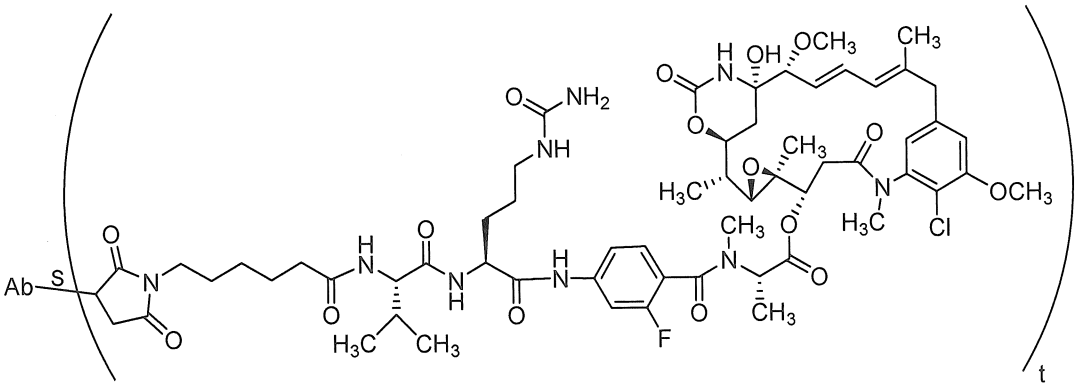
t là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 8.

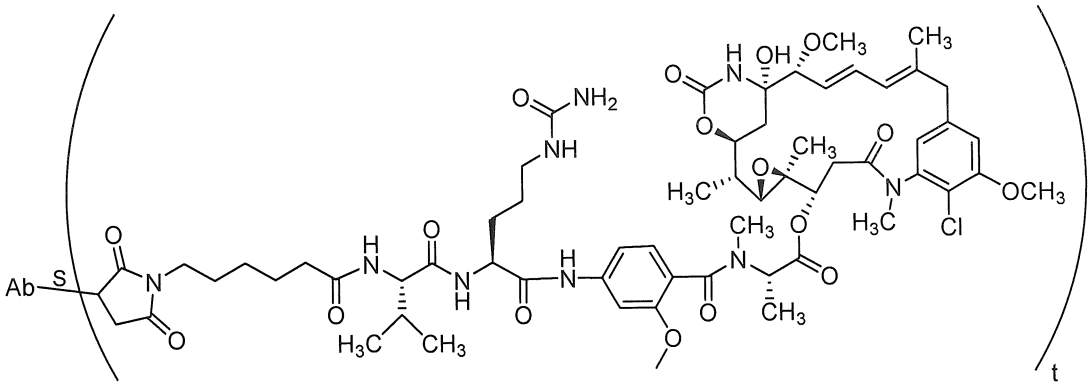
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I là:

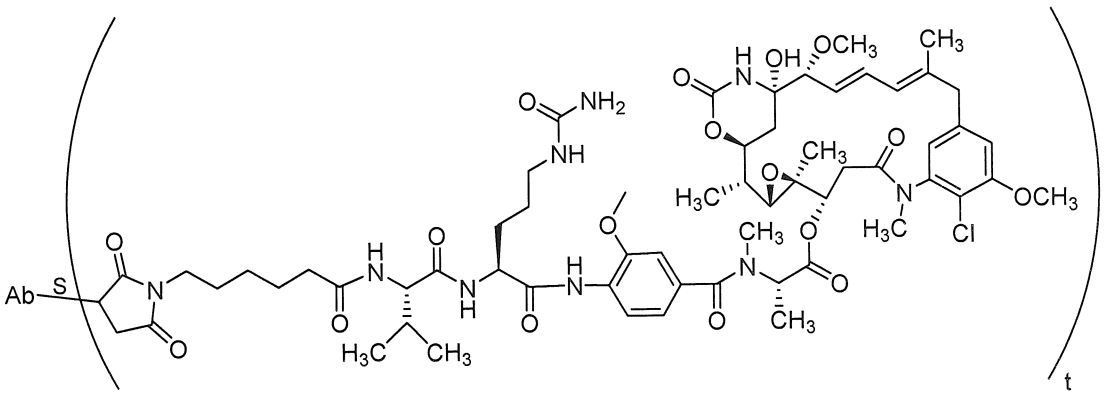


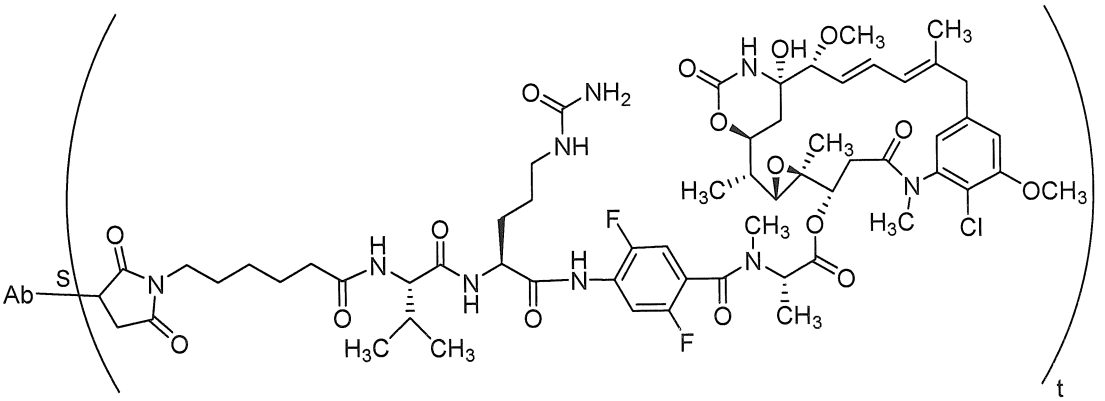
,

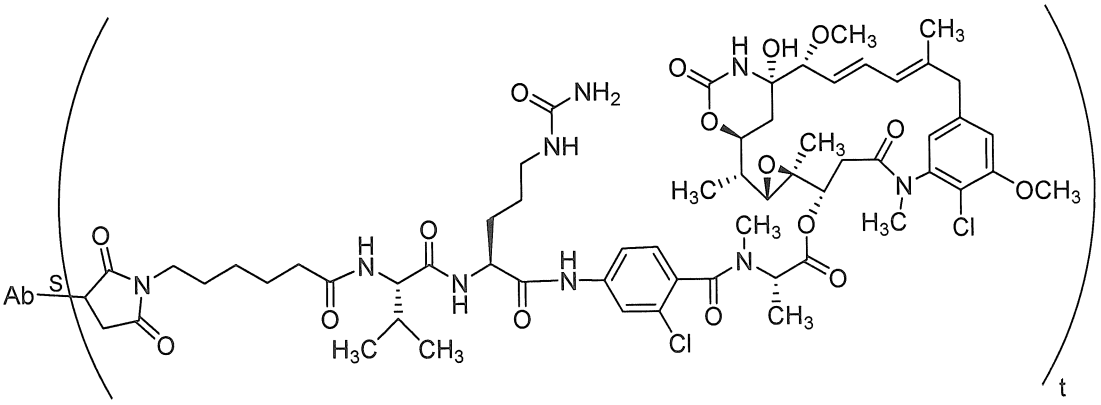


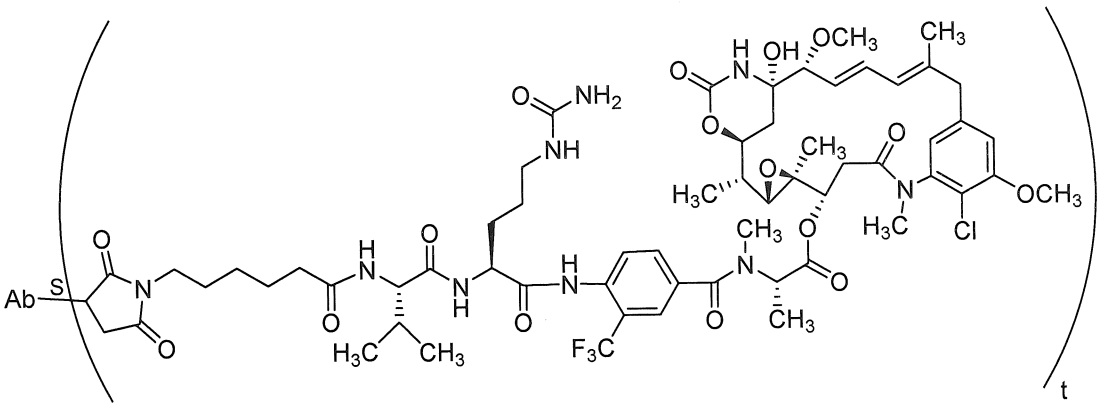


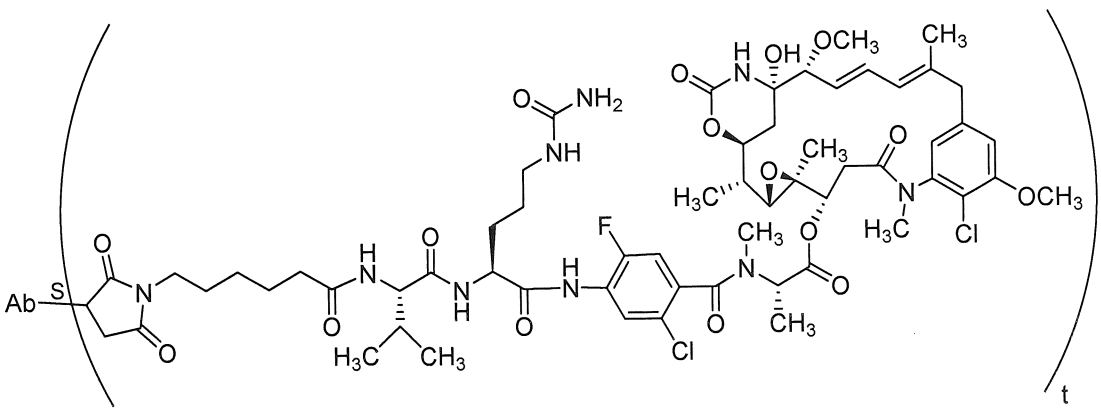


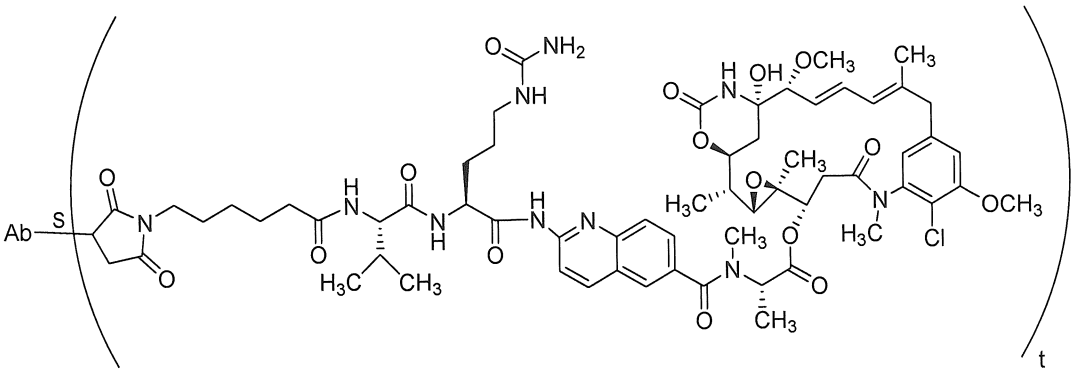




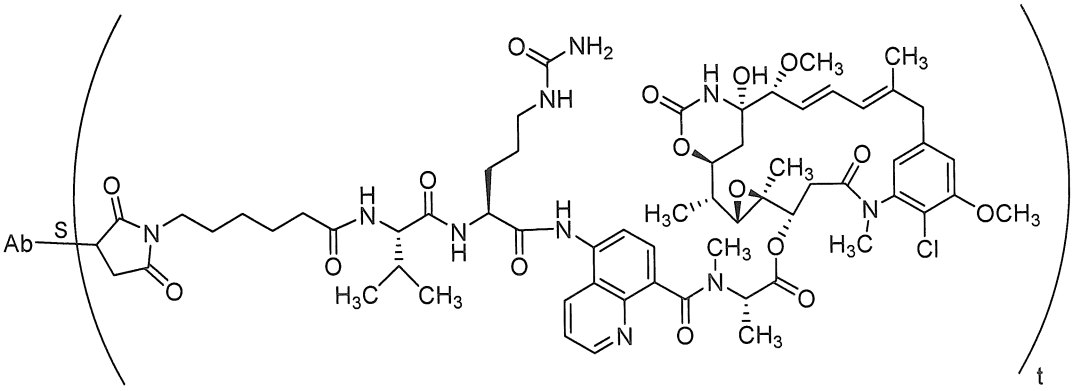




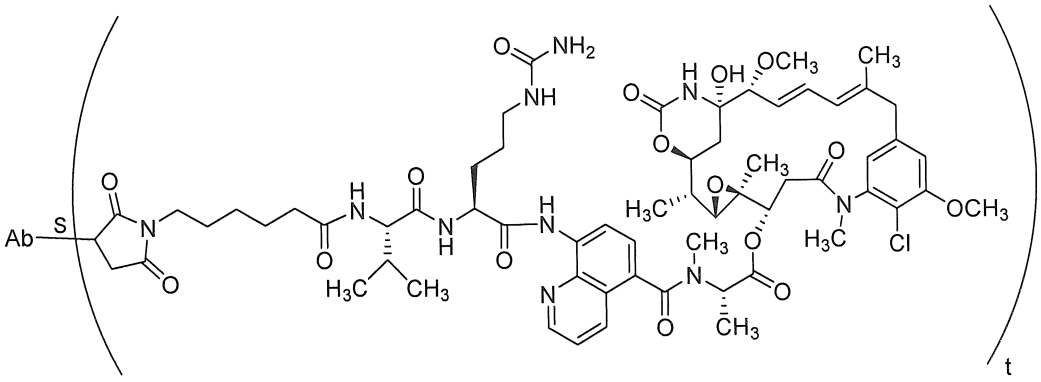




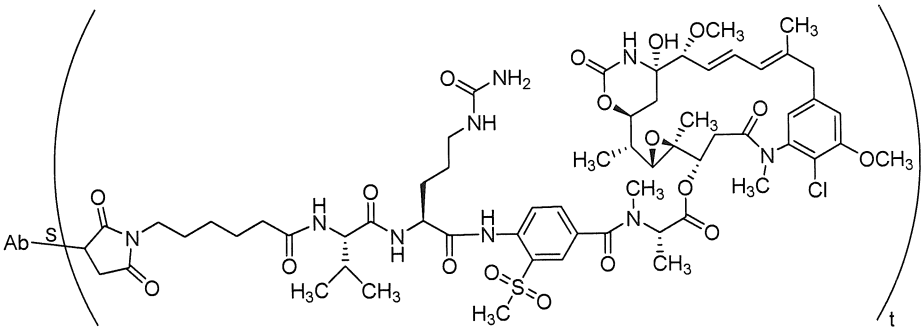
t ,



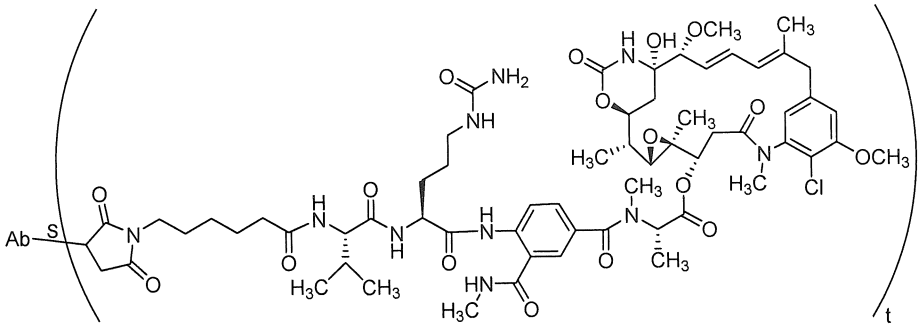
t ,



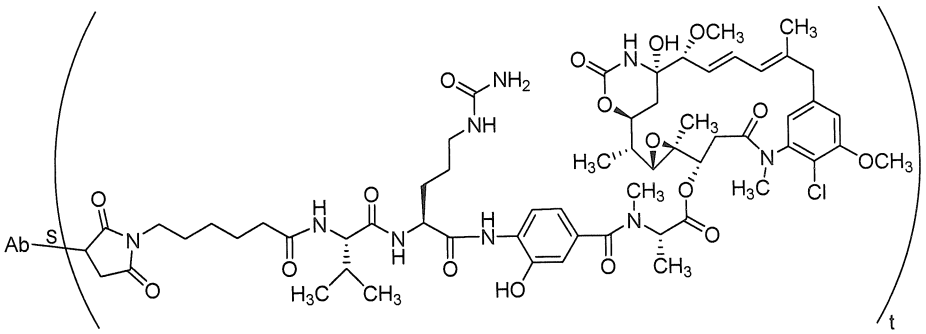
t ,



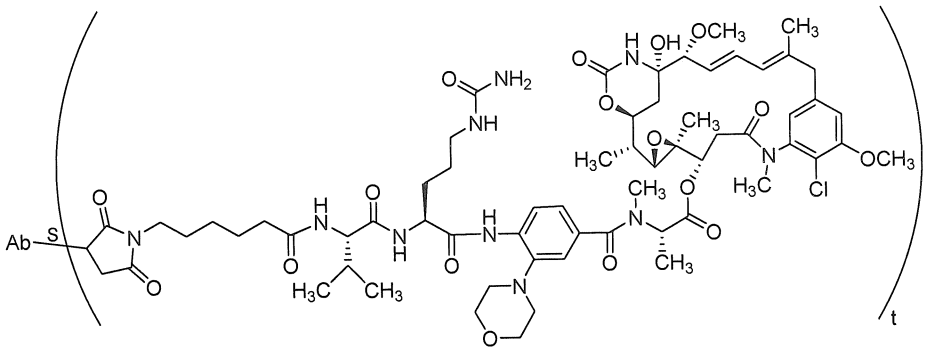
t ,



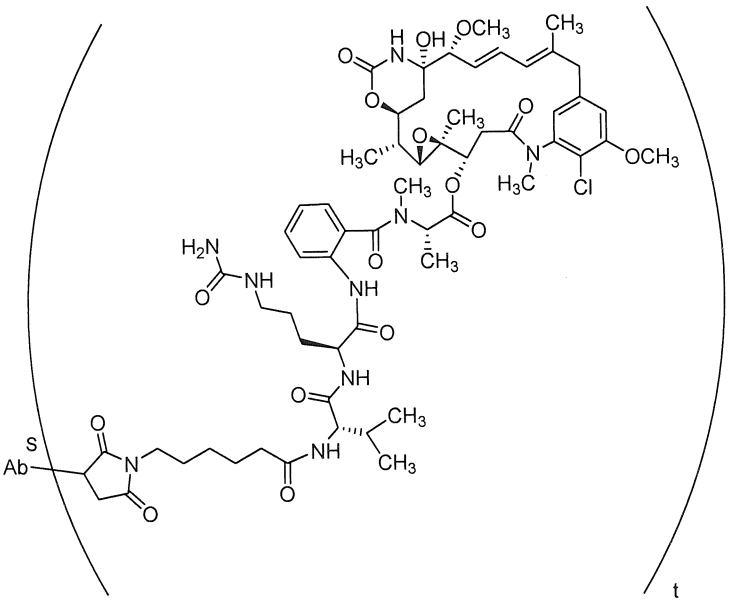
,



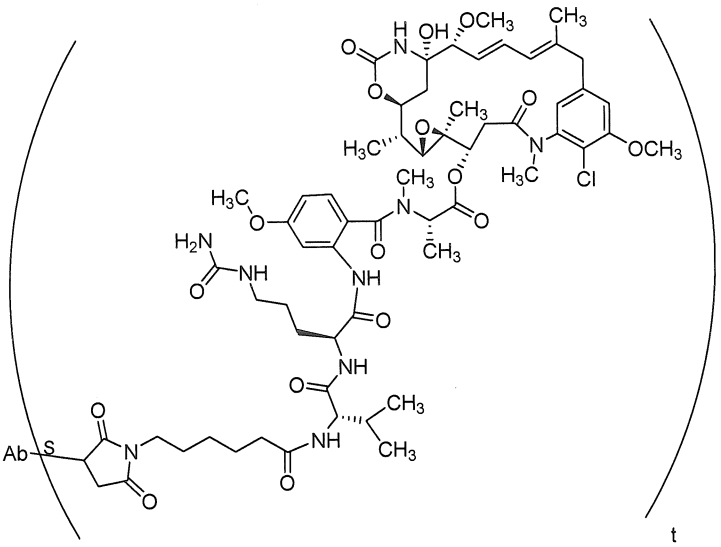
,



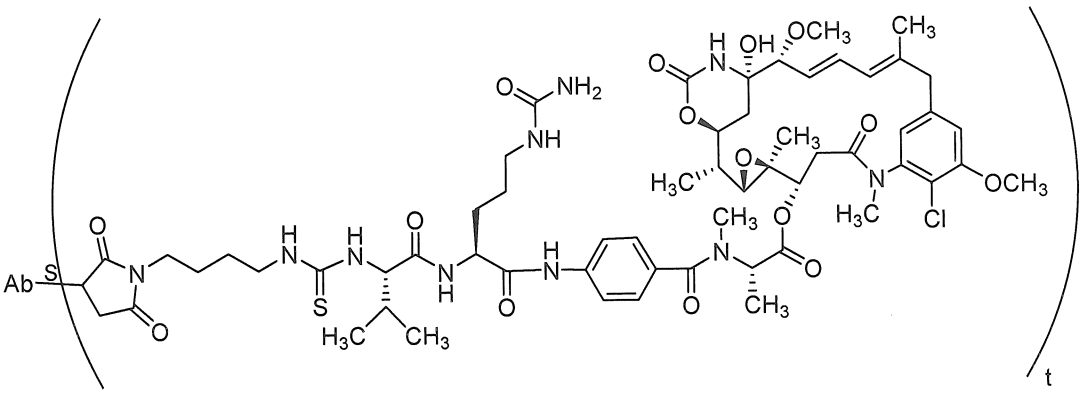
,



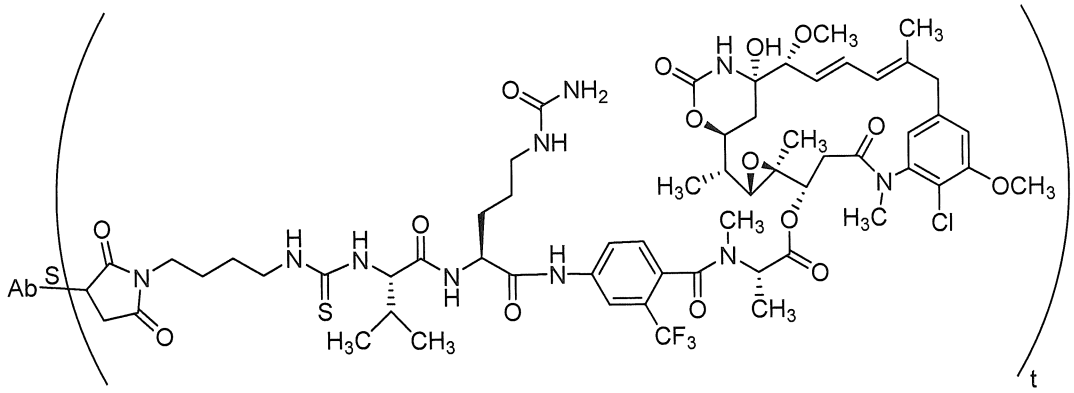
,



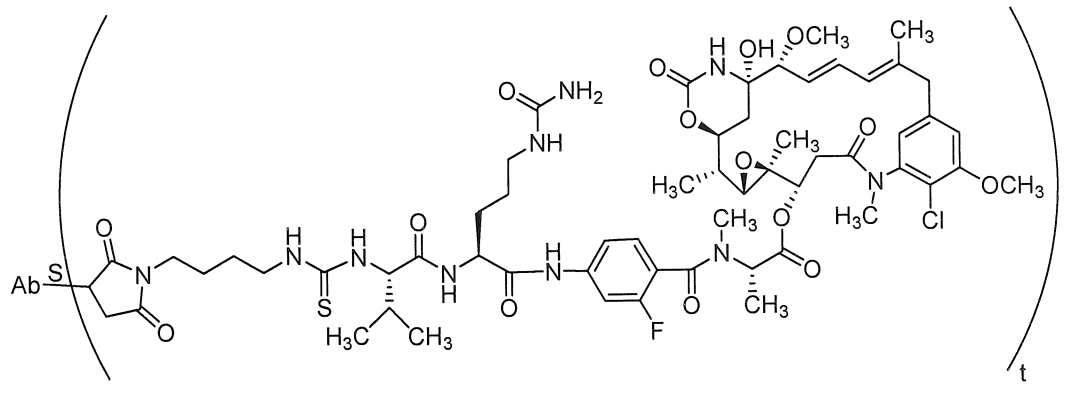
t ,



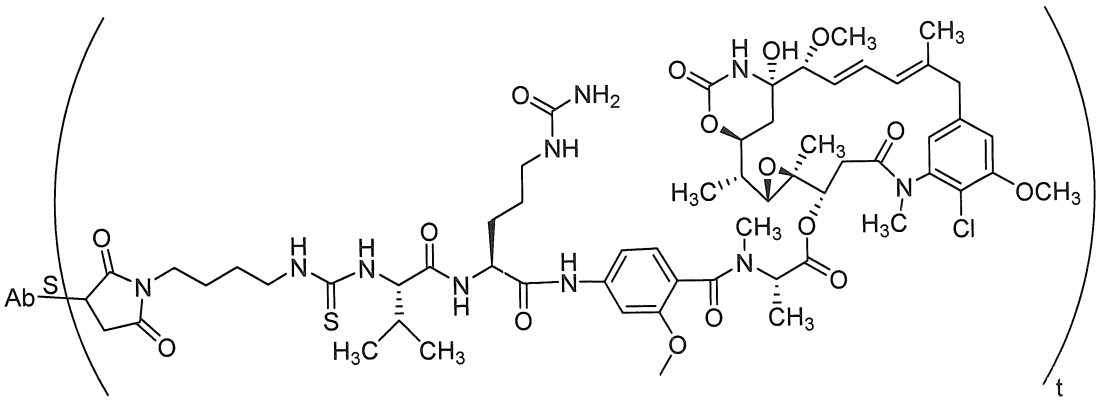
t ,



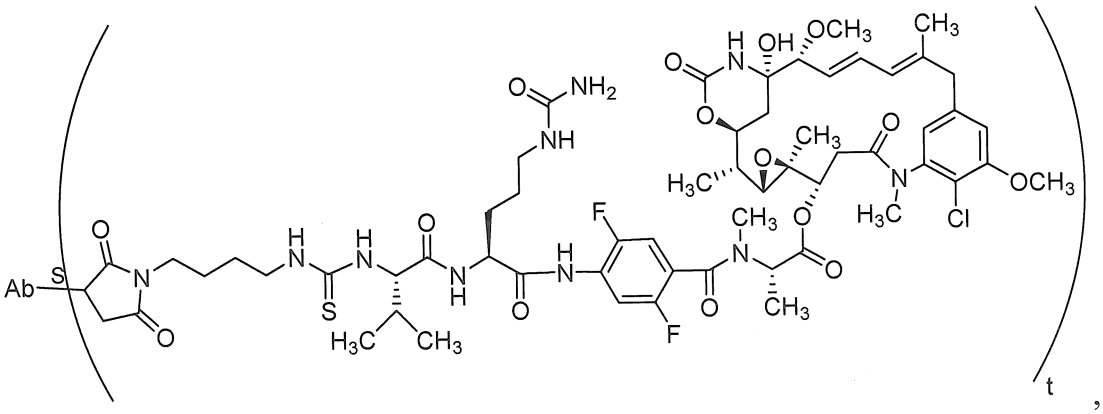
t ,



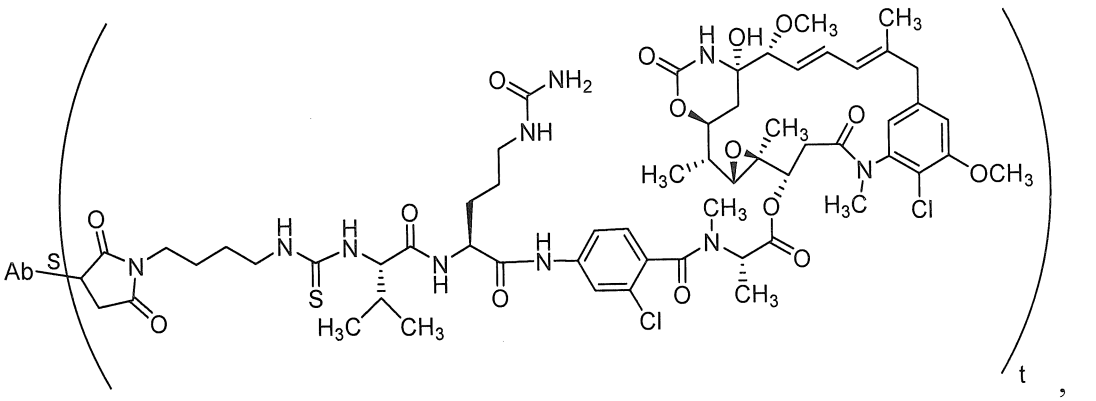
t ,



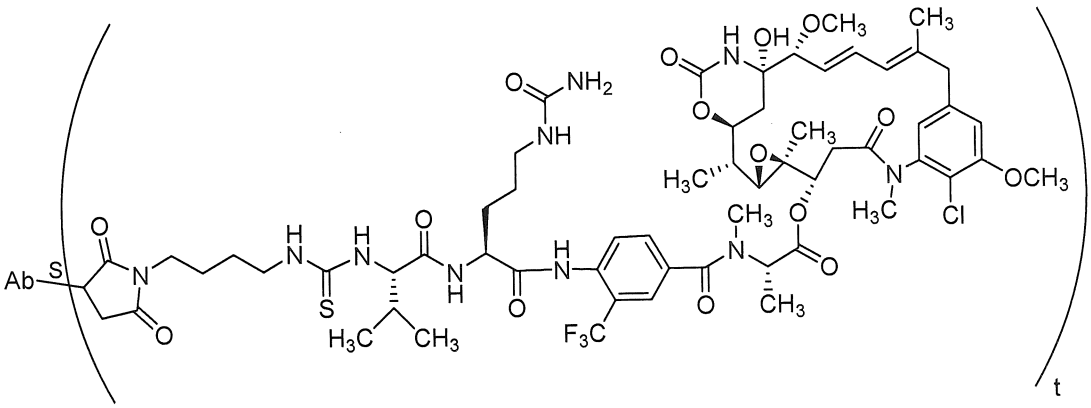
t ,



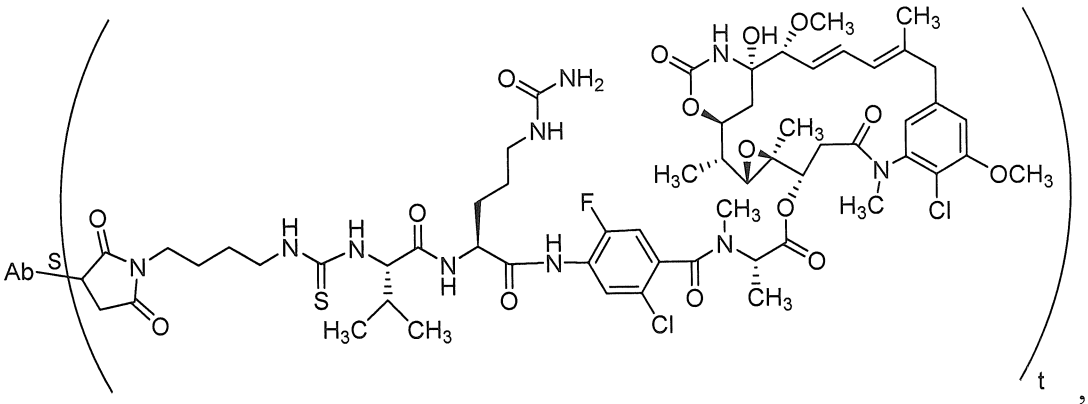
t ,



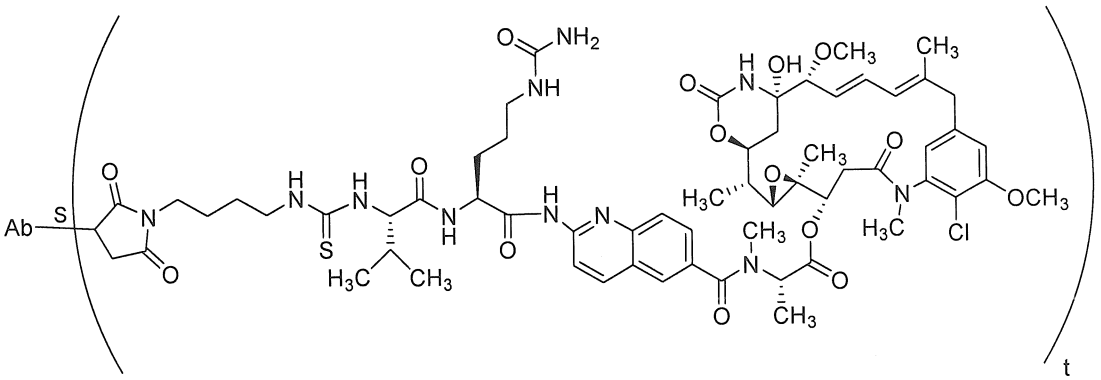
t ,



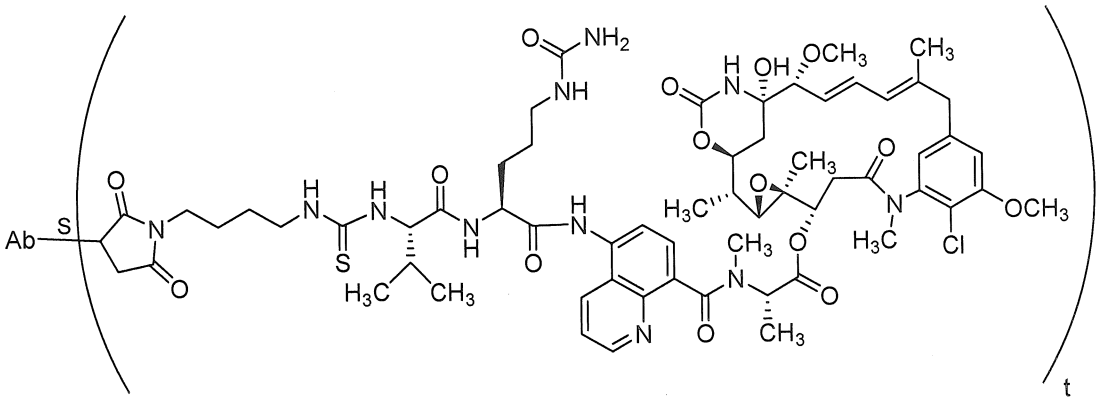
t ,



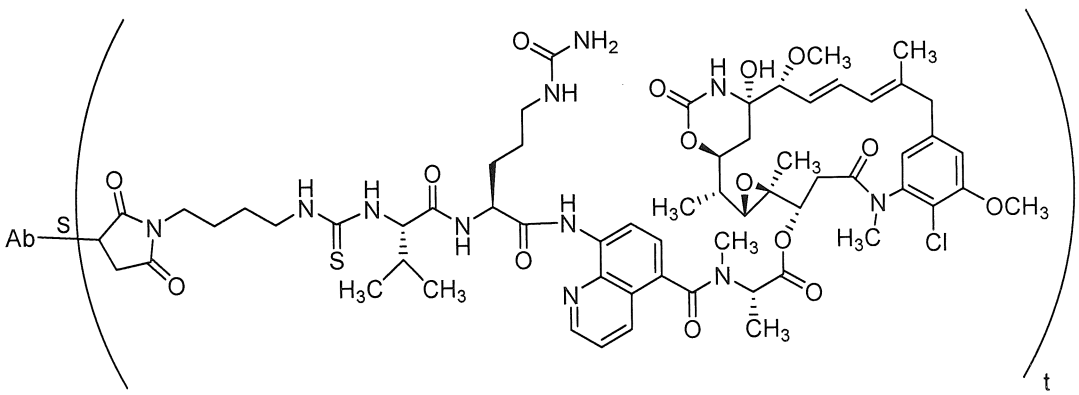
t ,



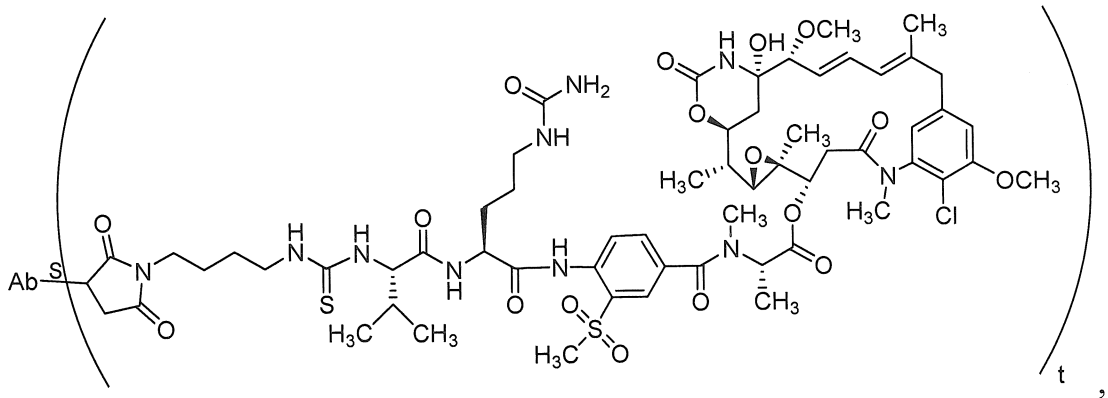
t ,



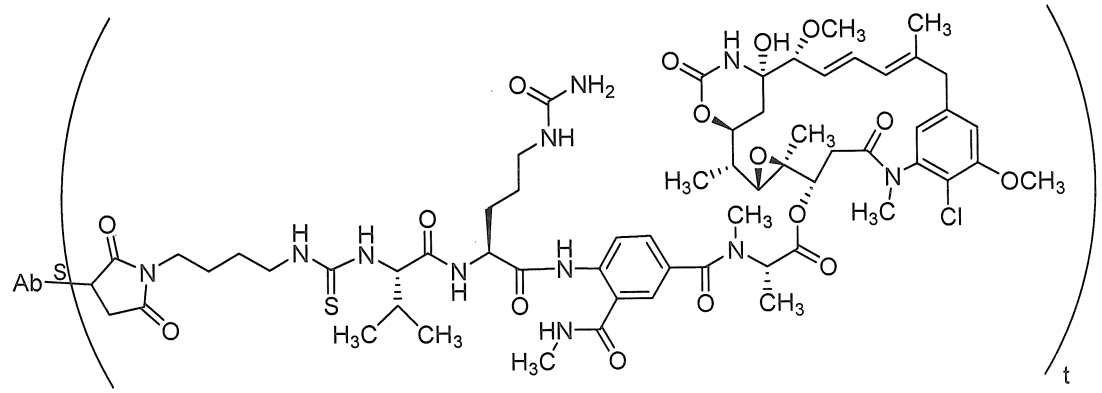
t ,



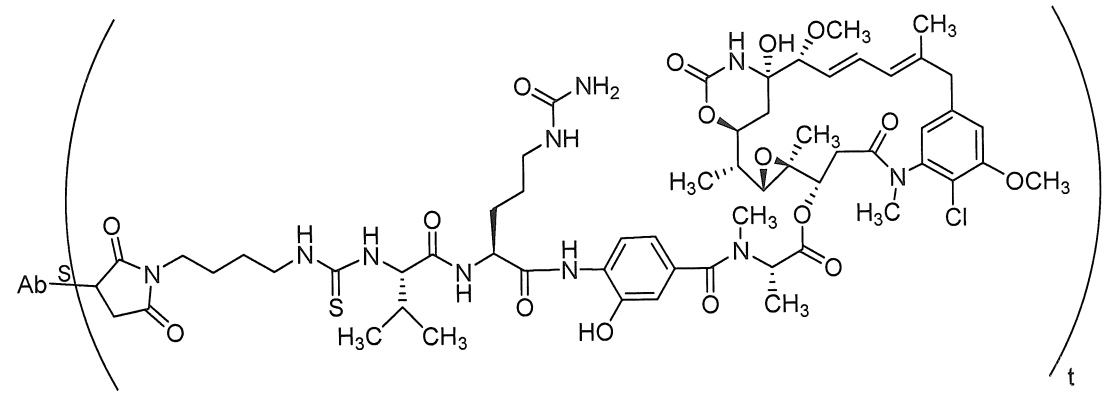
t ,



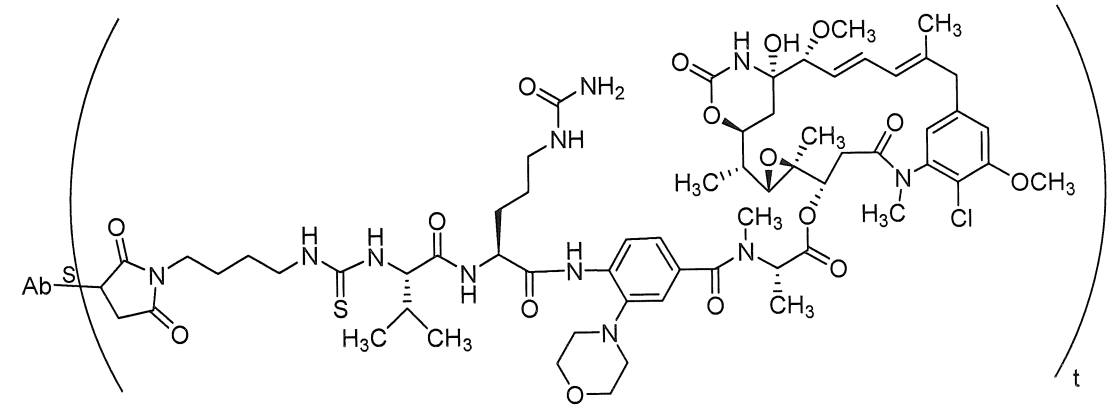
t ,



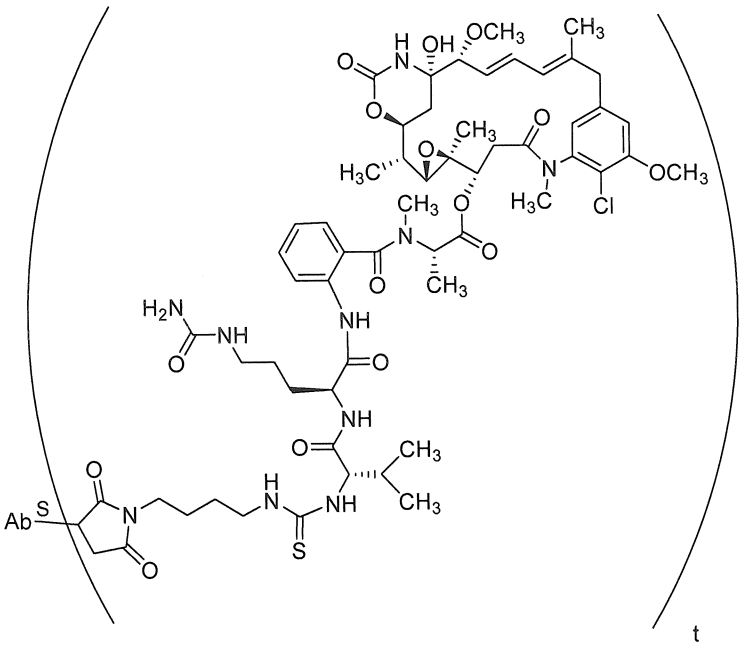
t ,



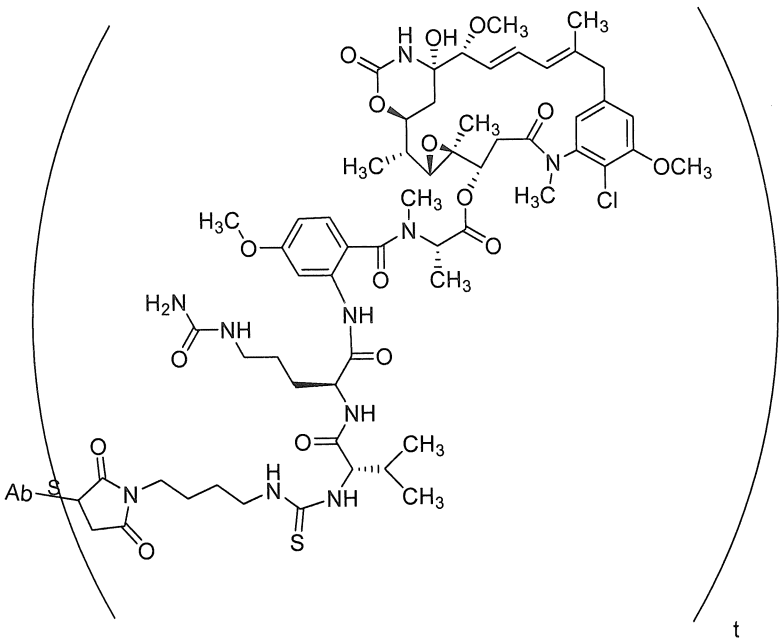
t ,



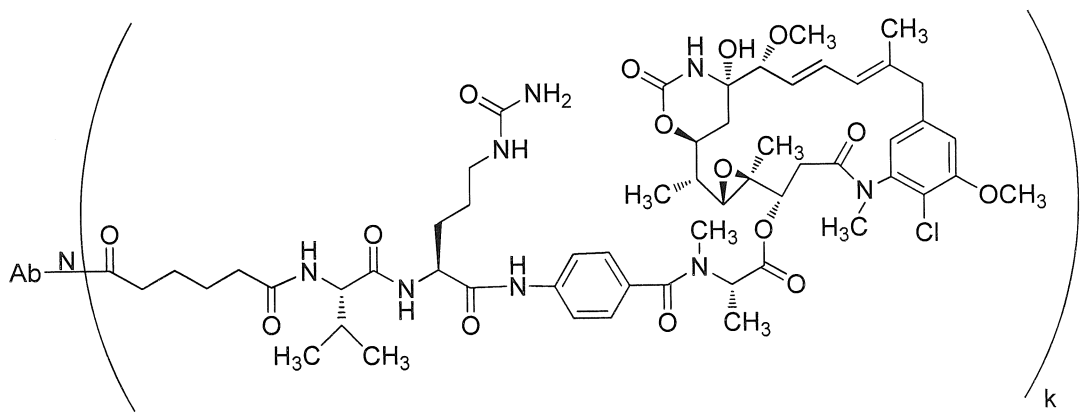
t ,



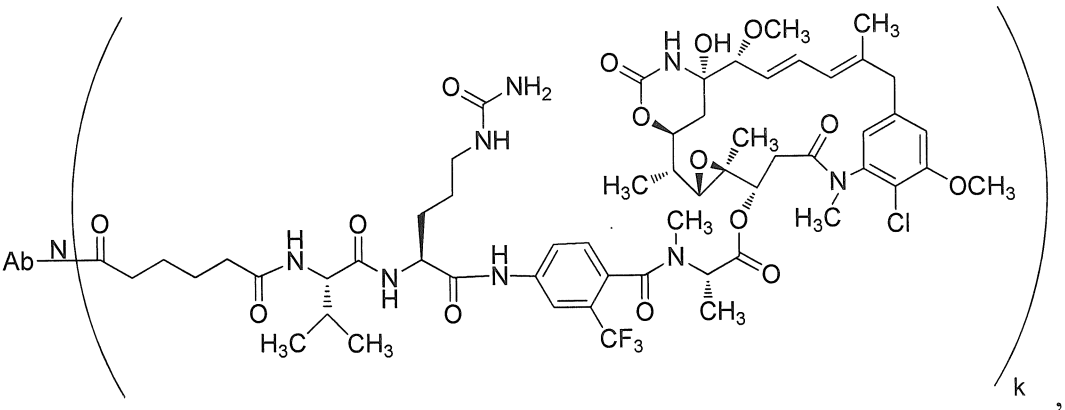
t ,

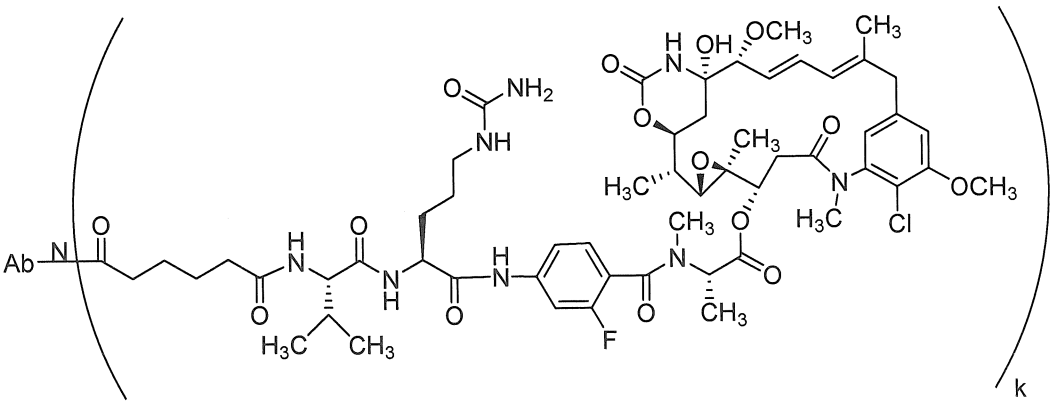


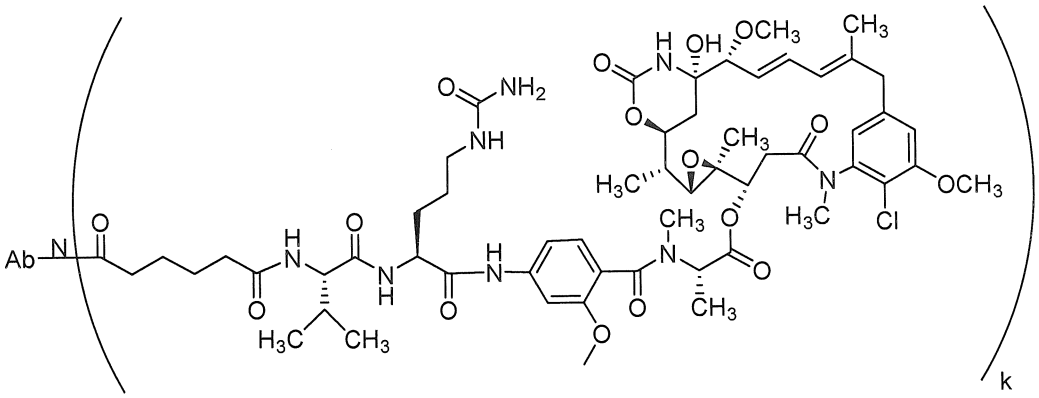
t ,

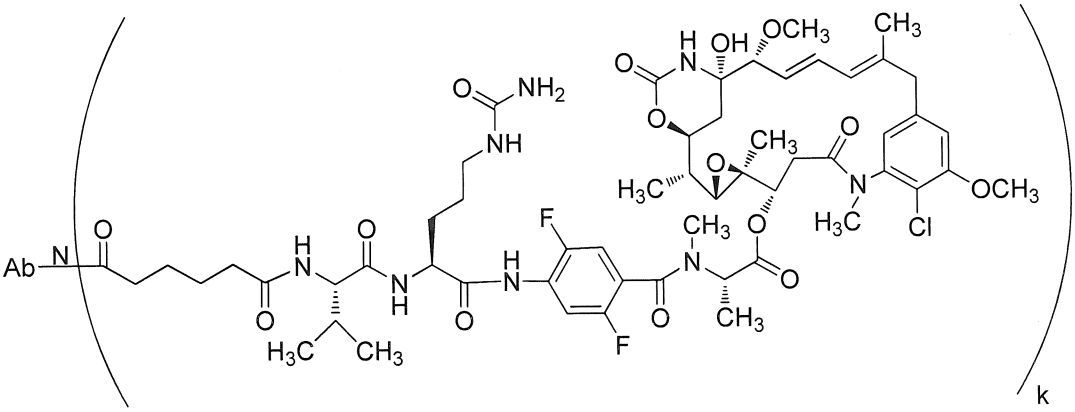


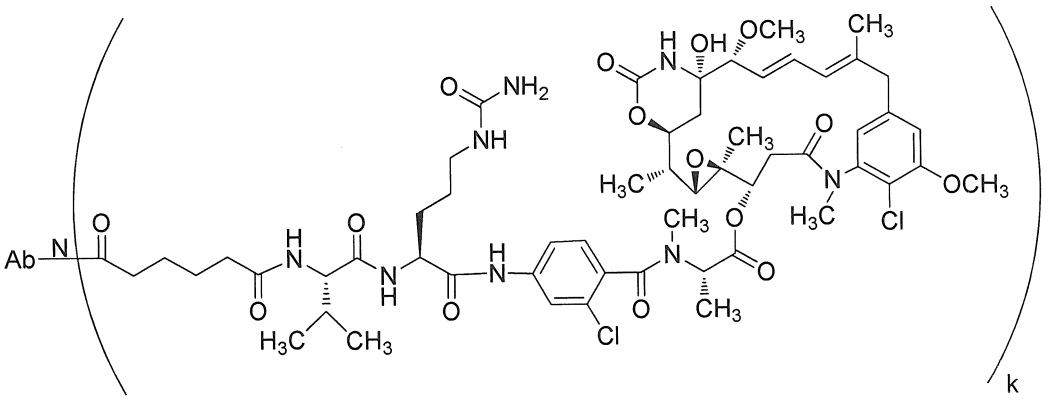
k ,



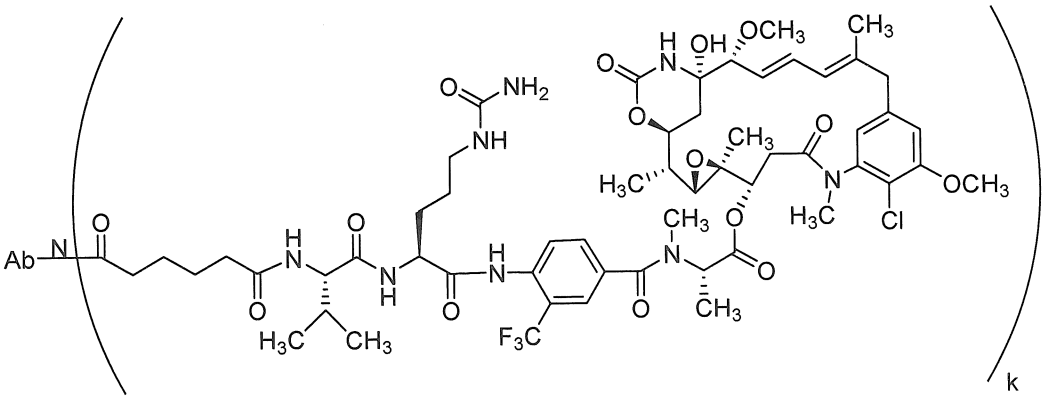




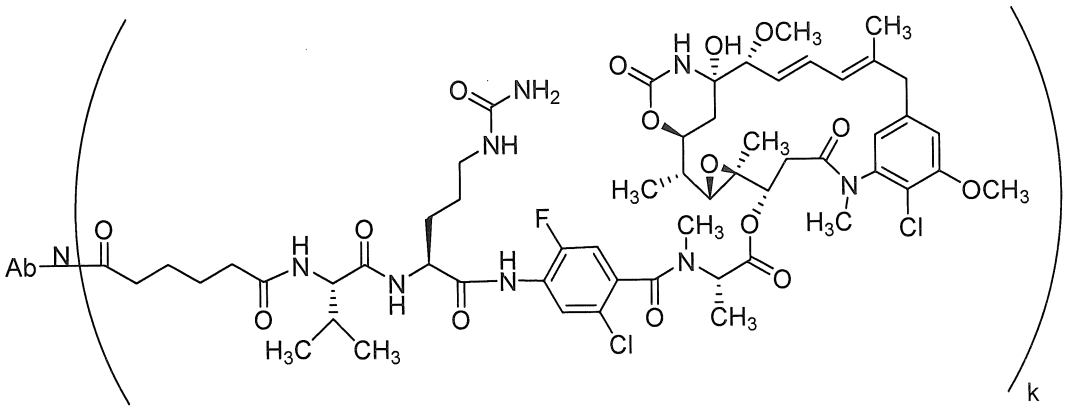




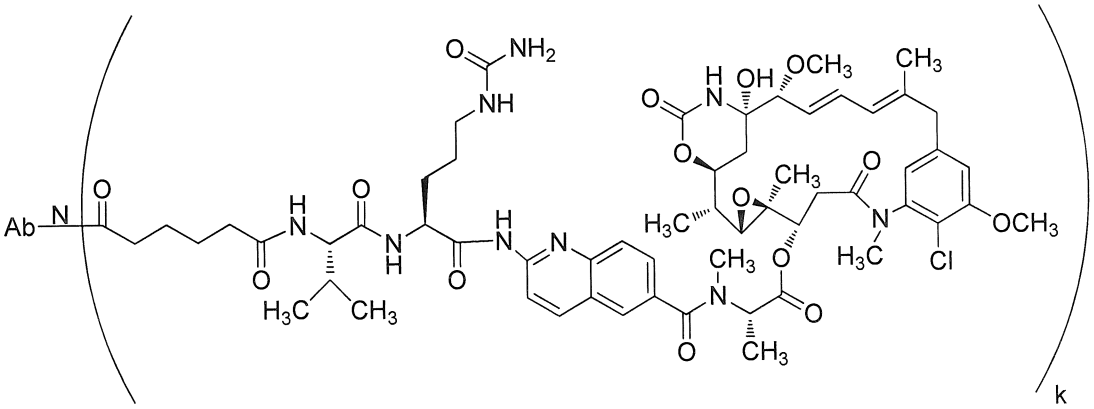
k ,



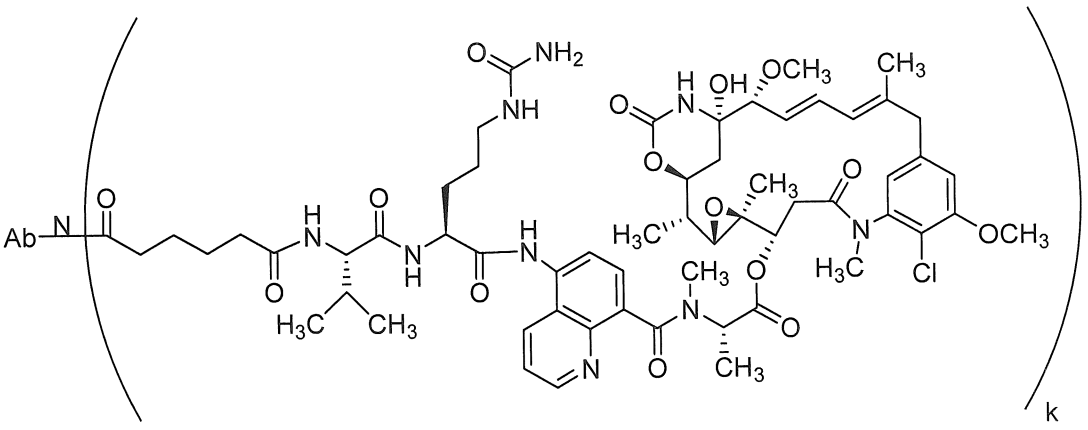
k ,

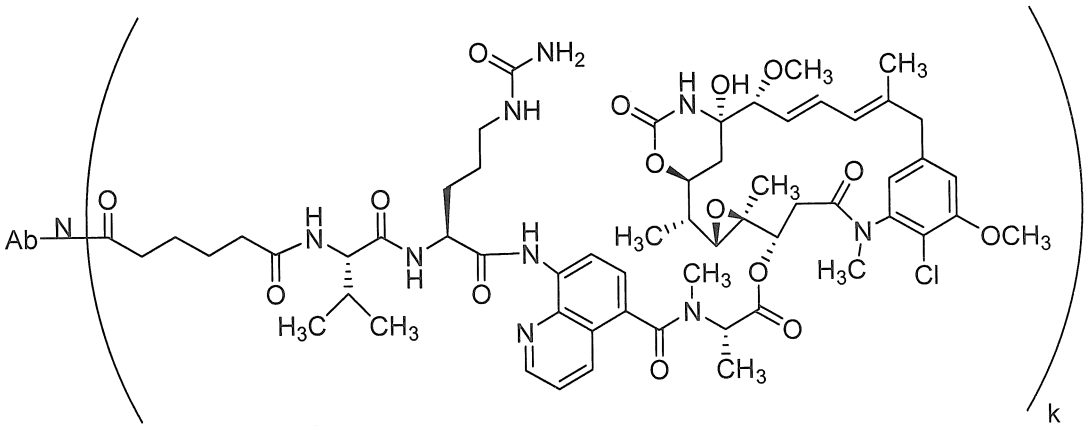


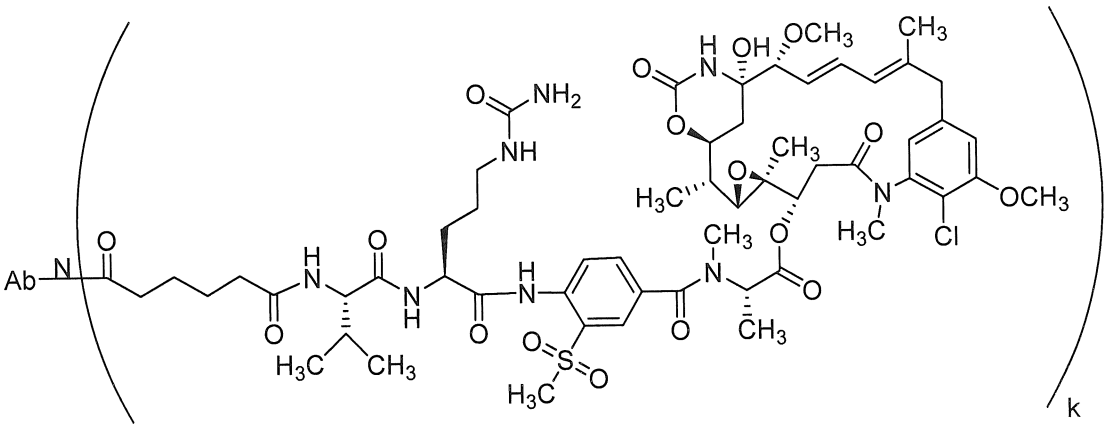
k ,

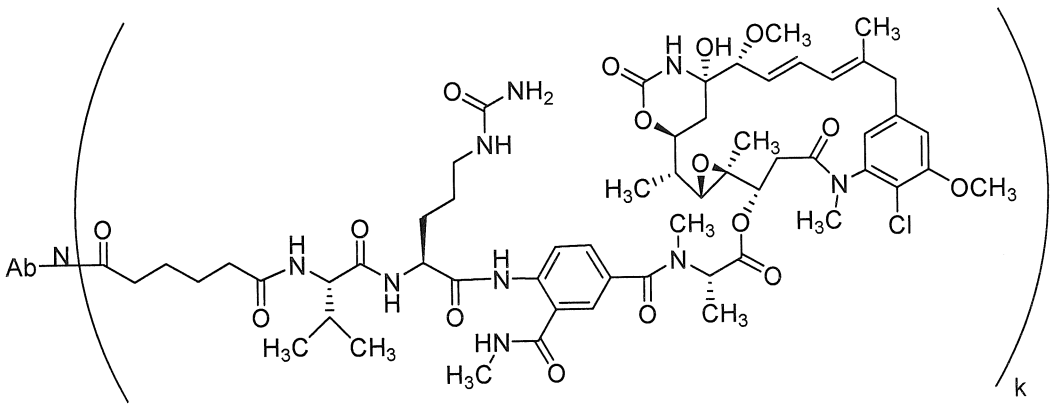


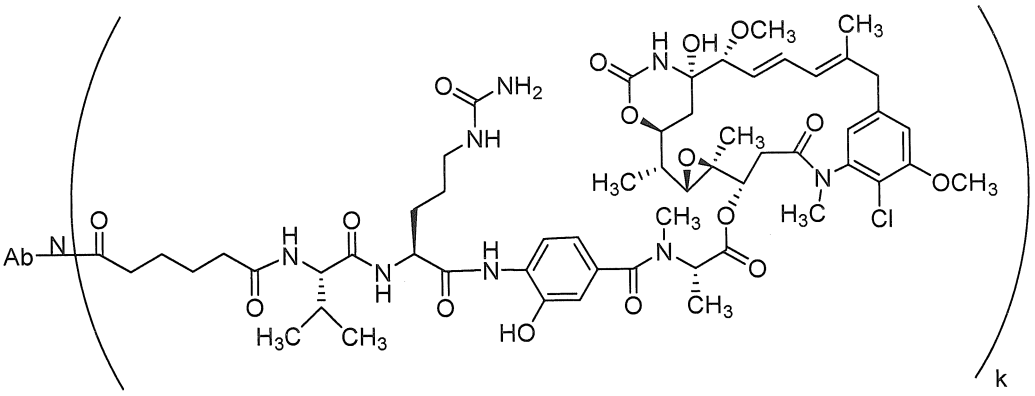
k ,

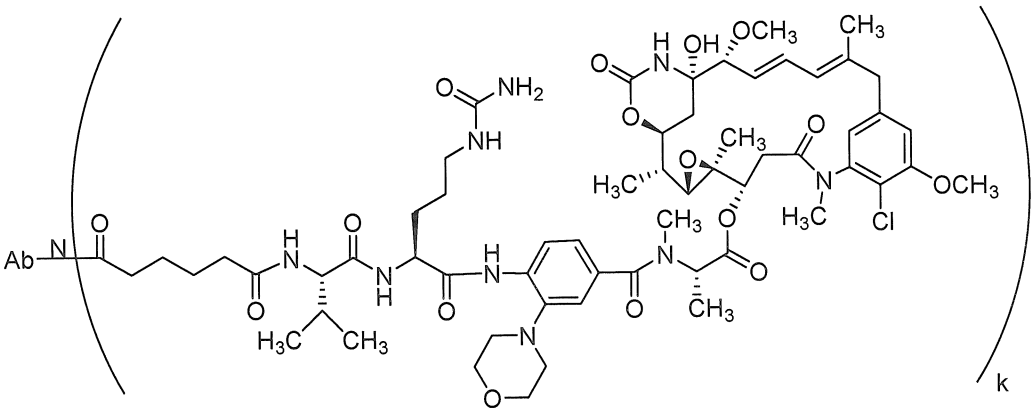


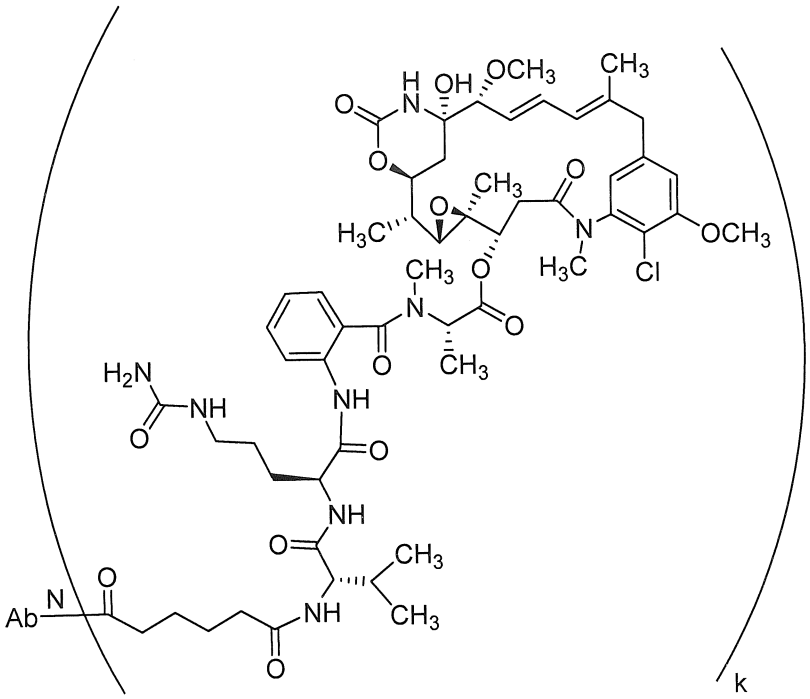


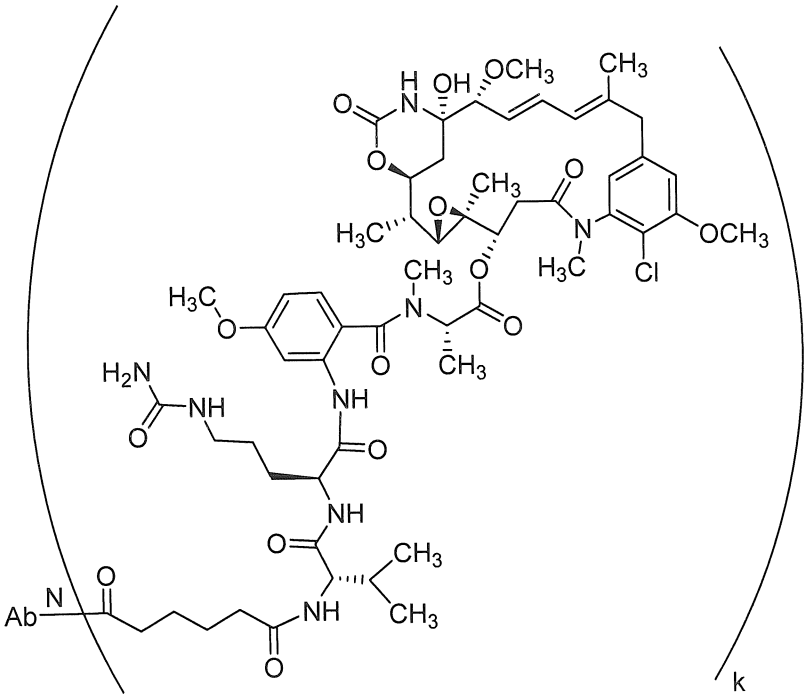


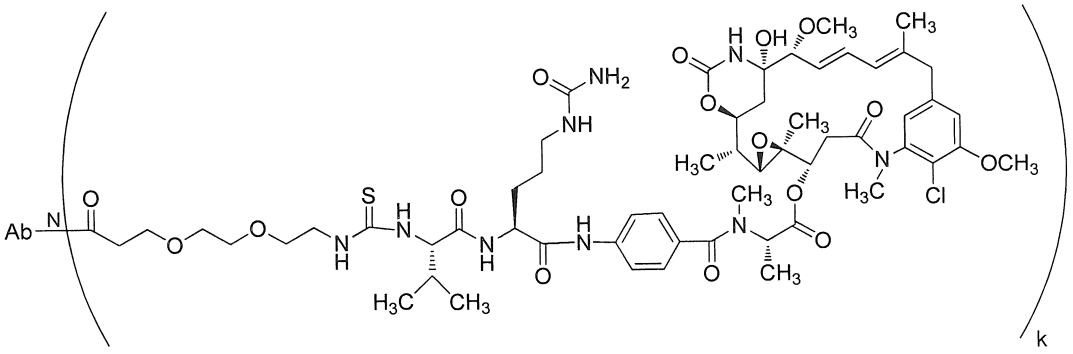


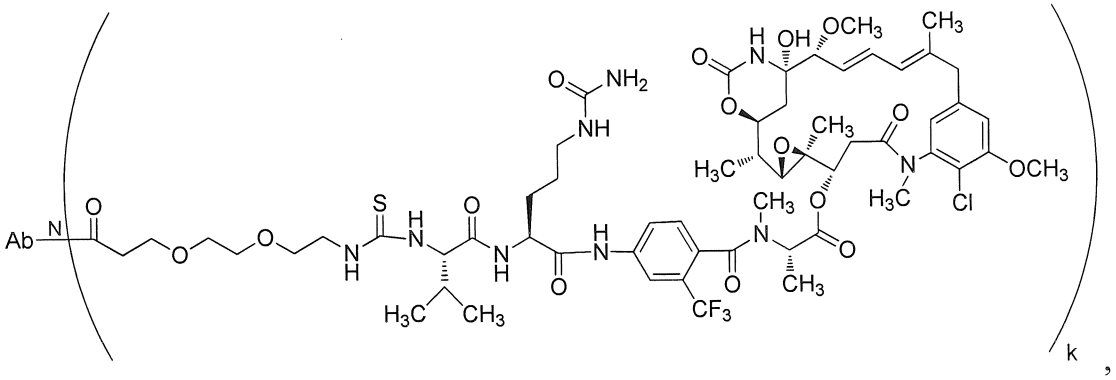


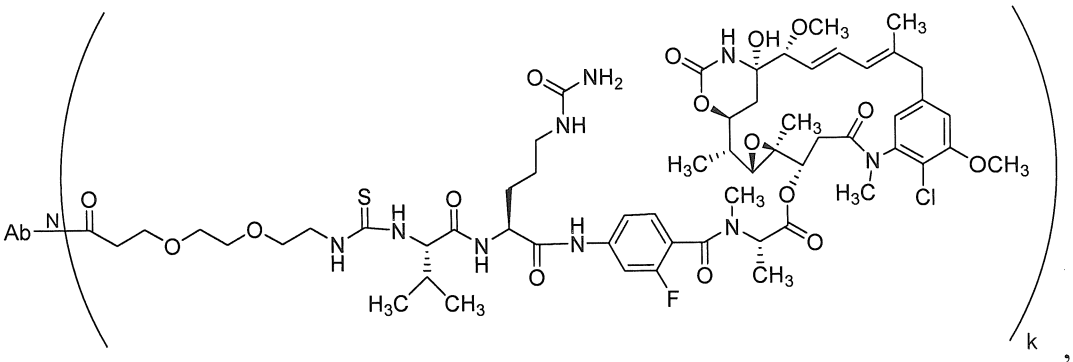




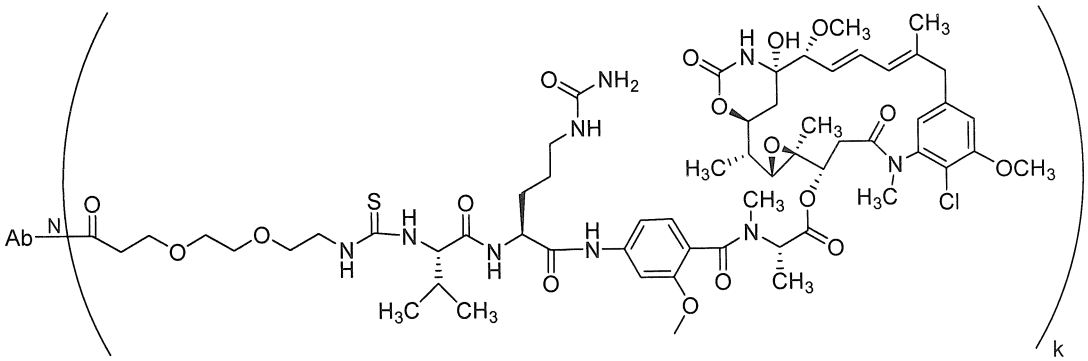




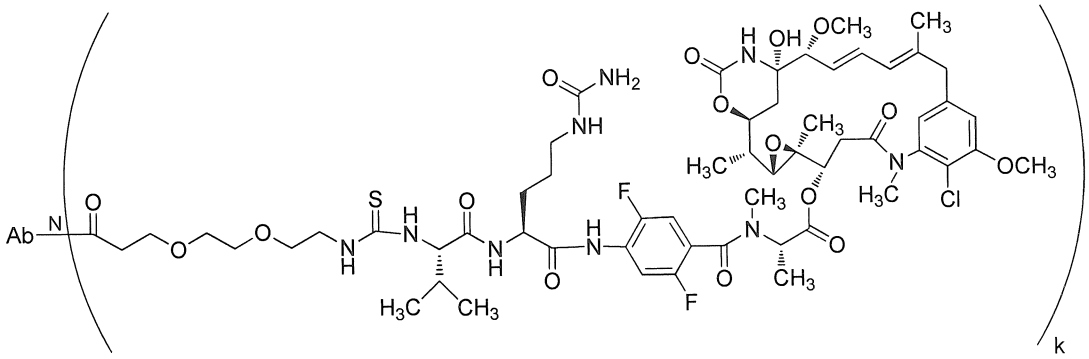




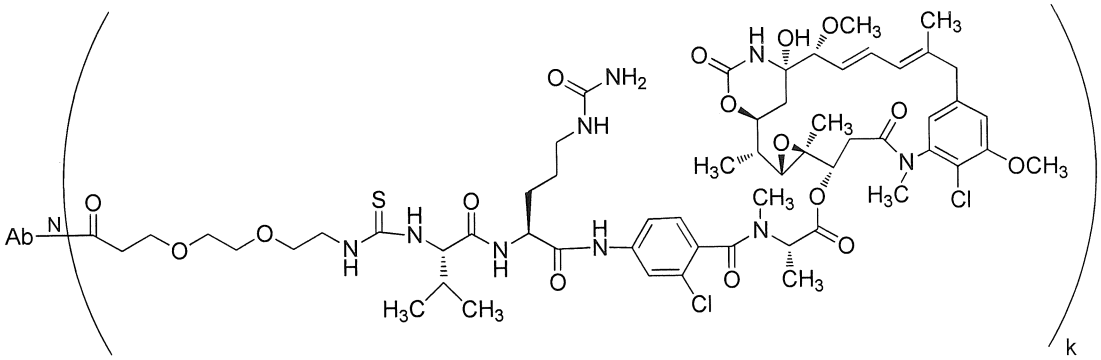
k ,



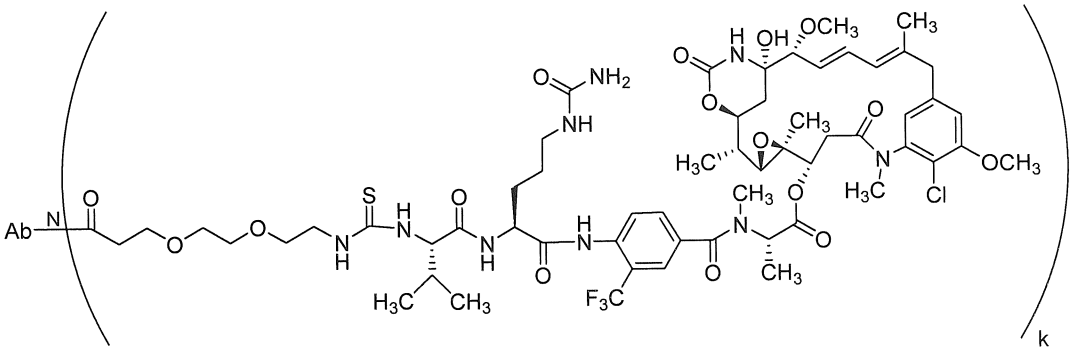
k ,

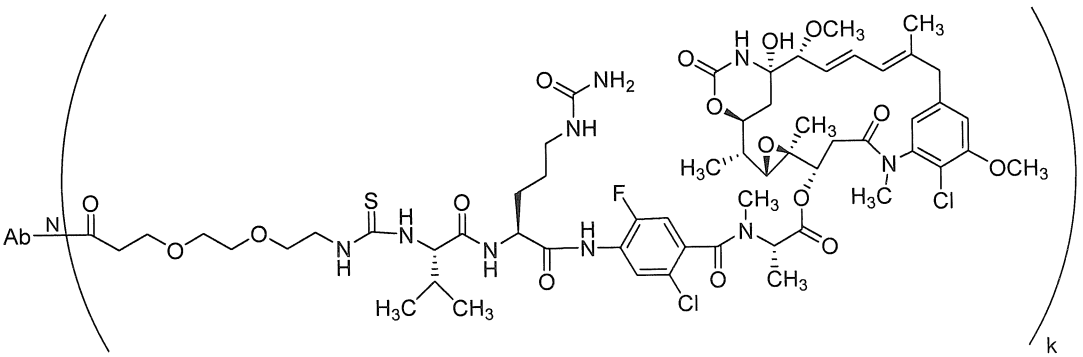


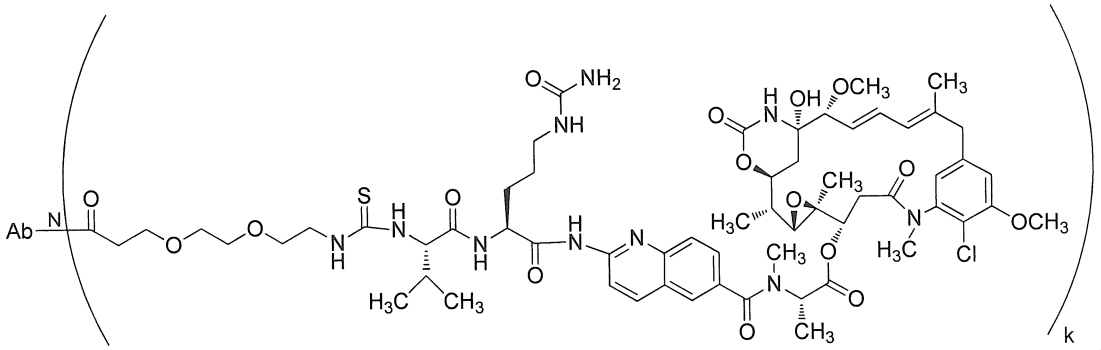
k ,

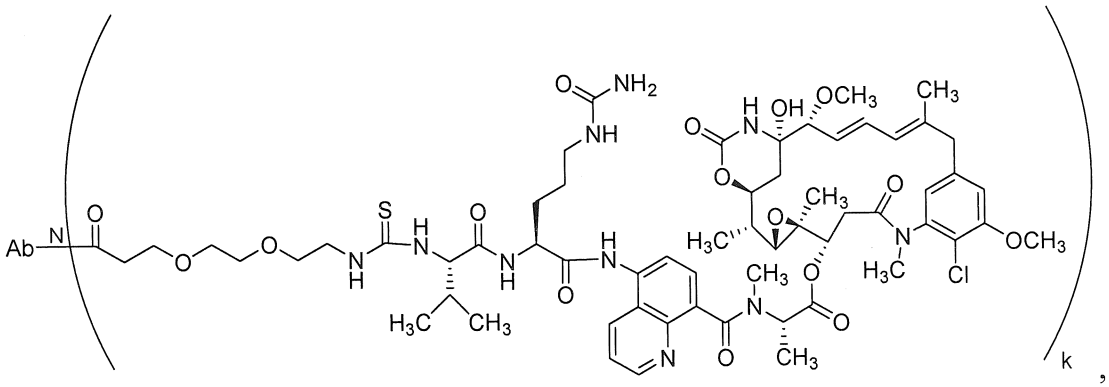


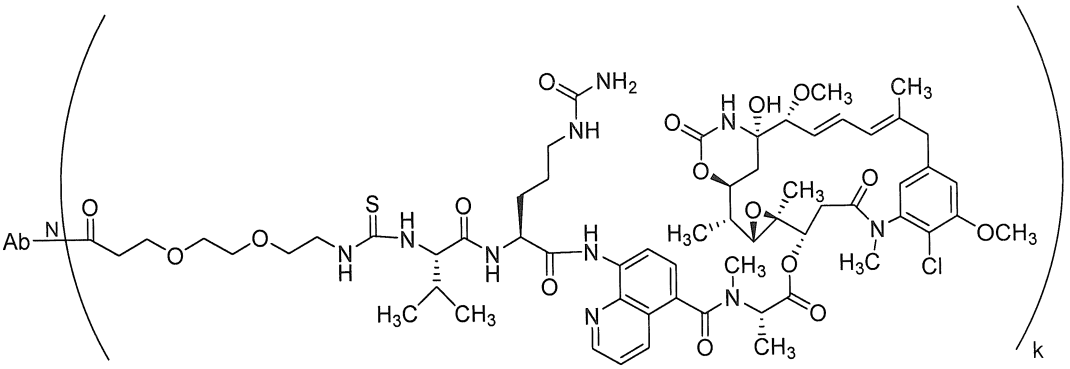
k ,

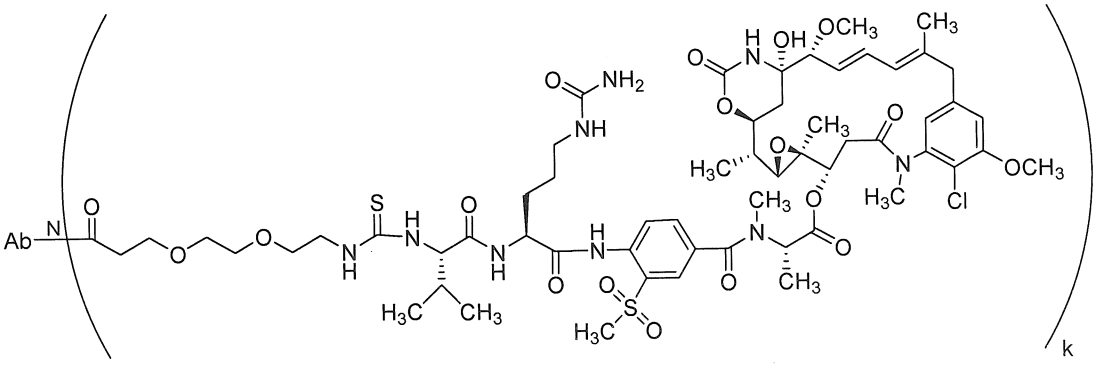


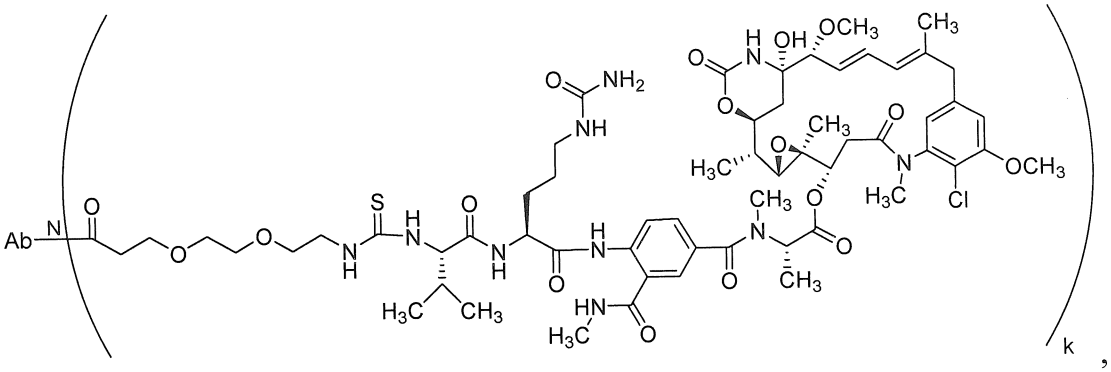


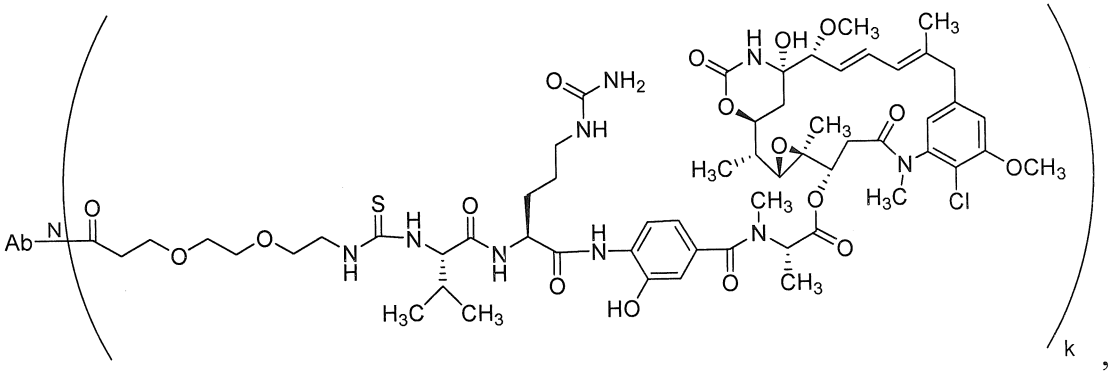


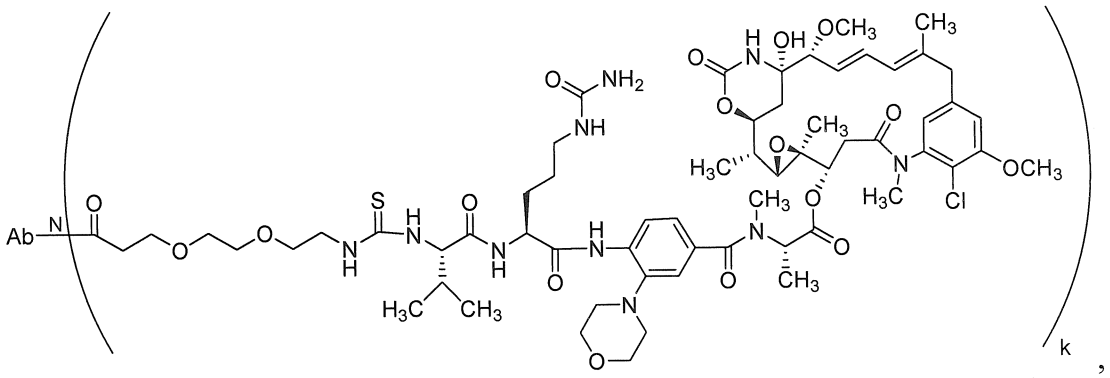




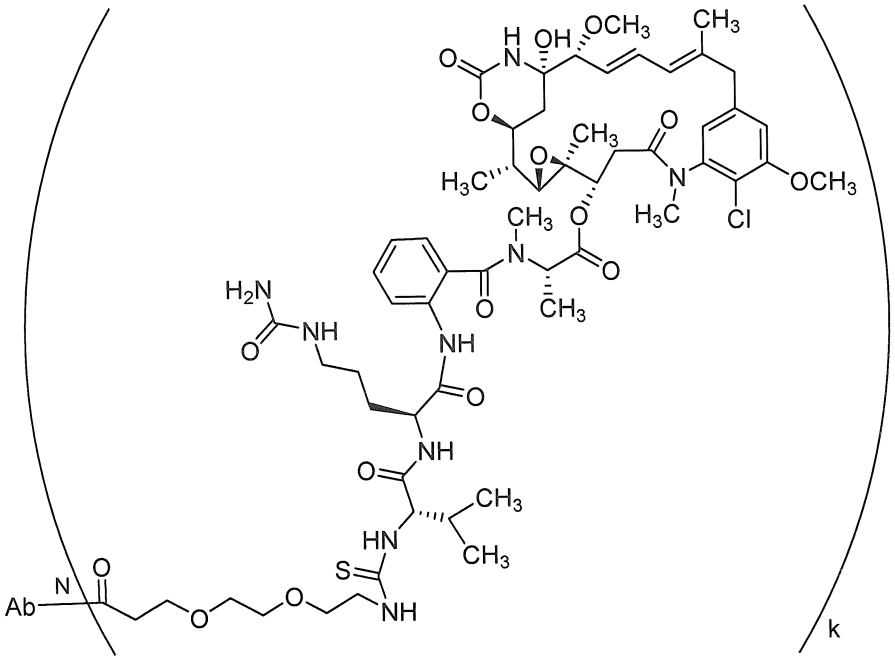




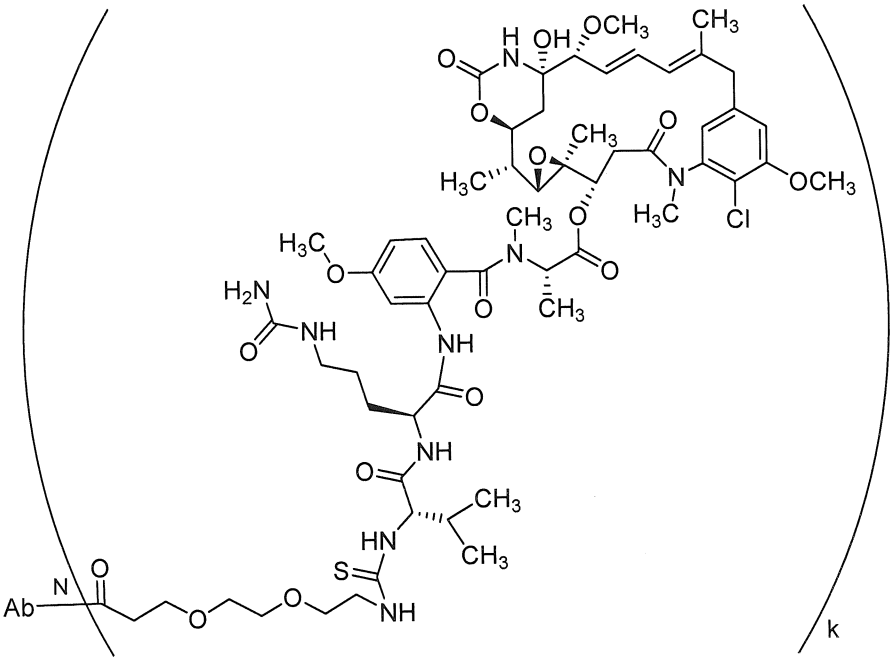




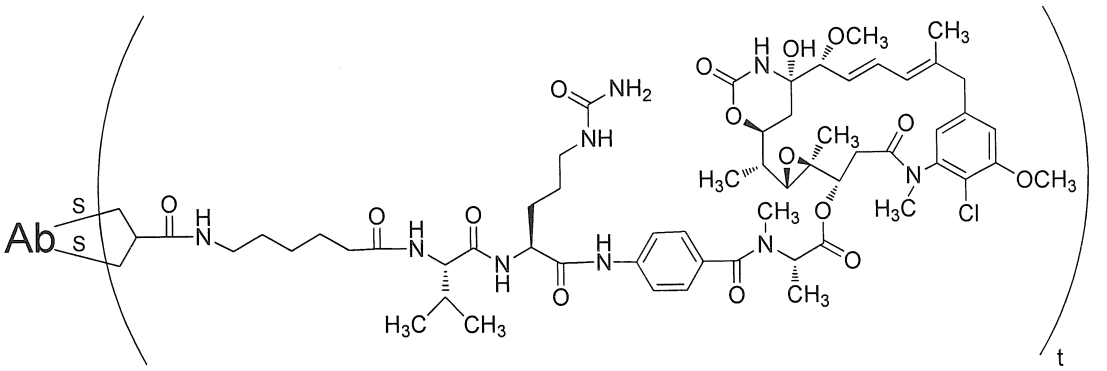
,



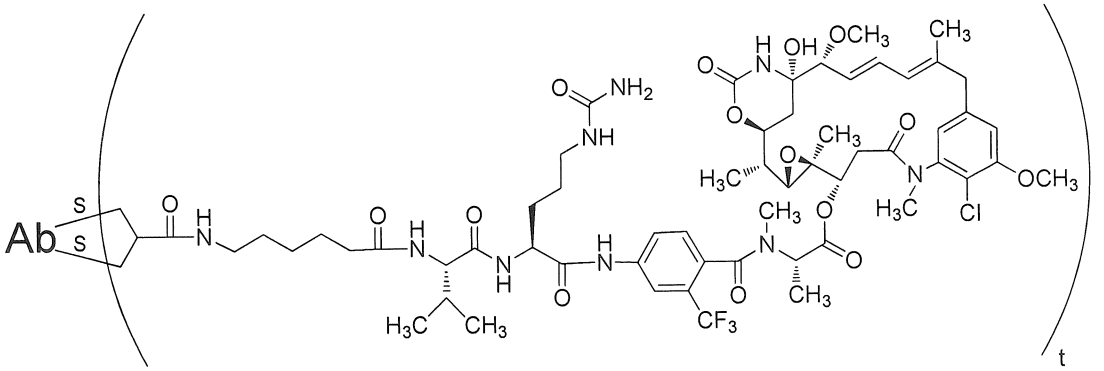
,



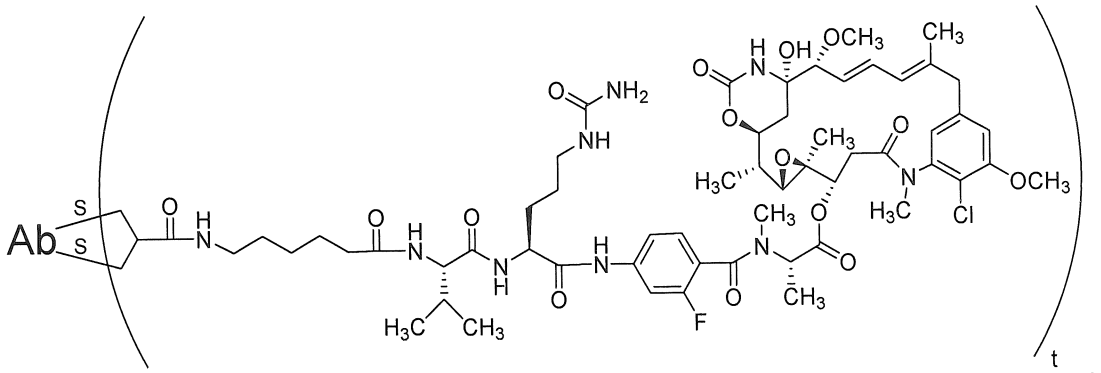
,



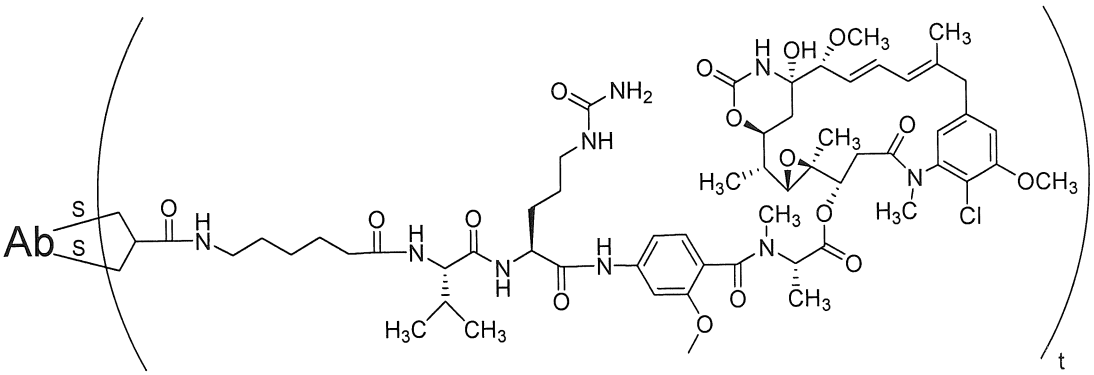
,

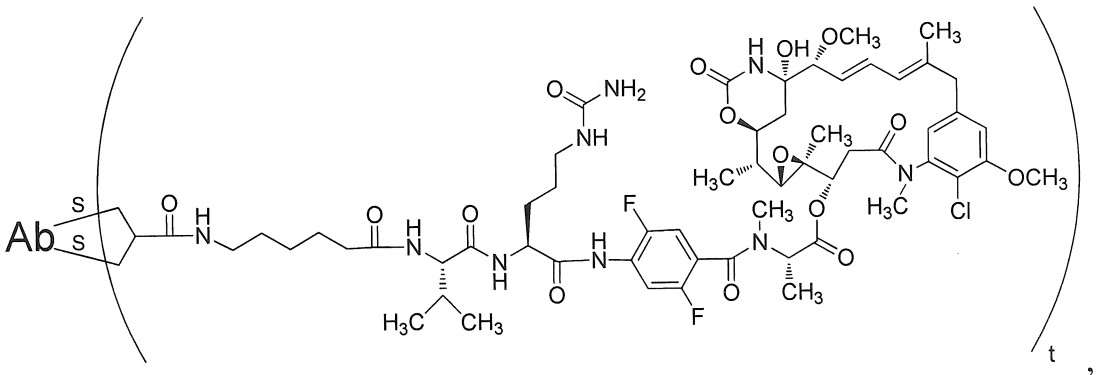


,

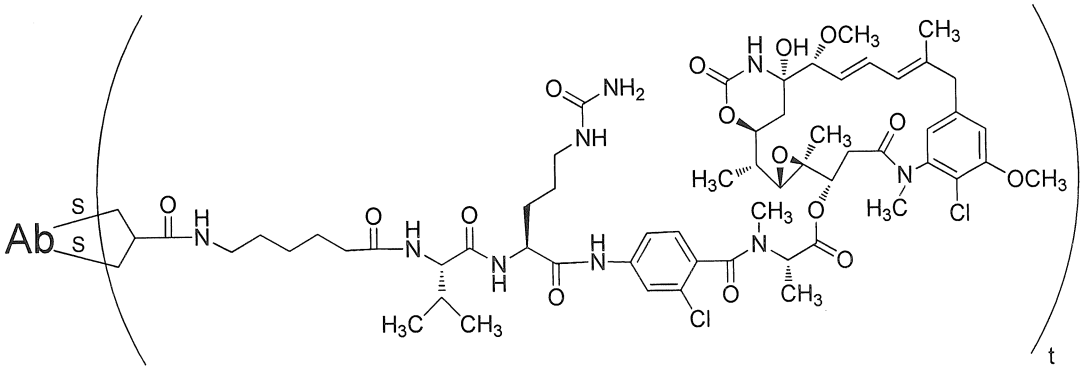


,

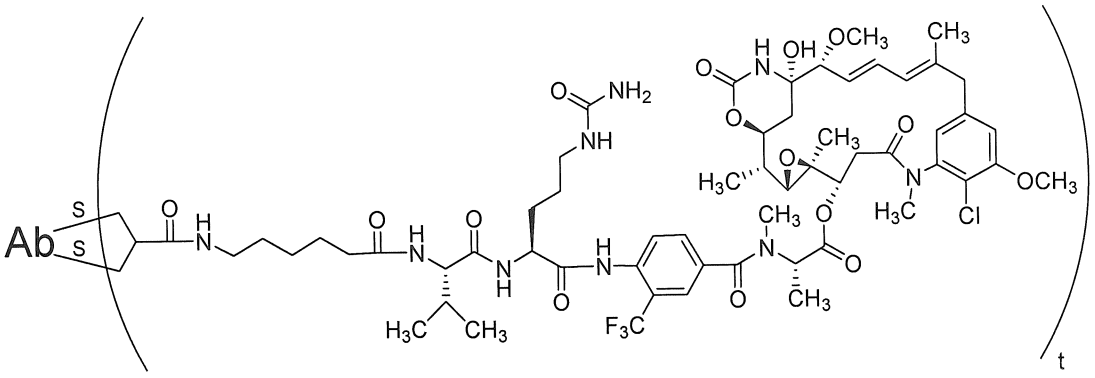




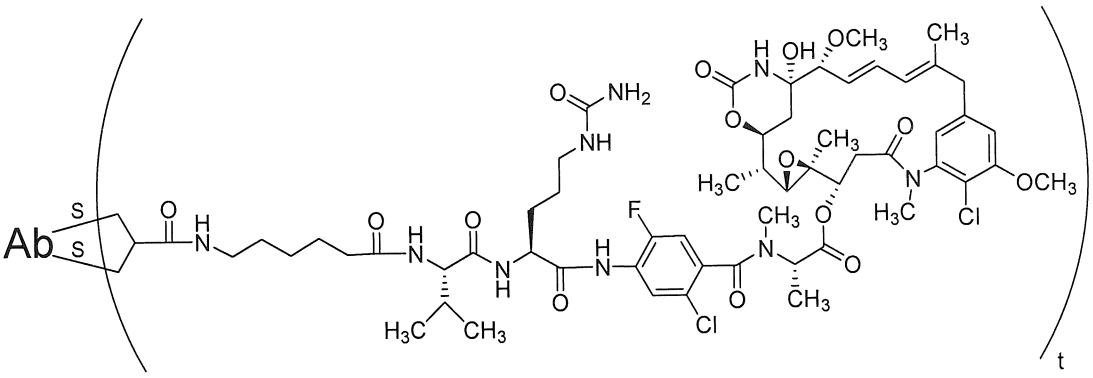
t ,



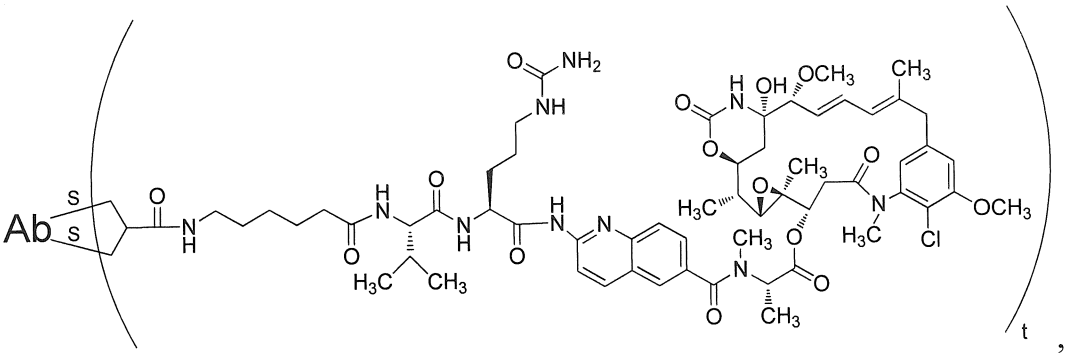
t ,

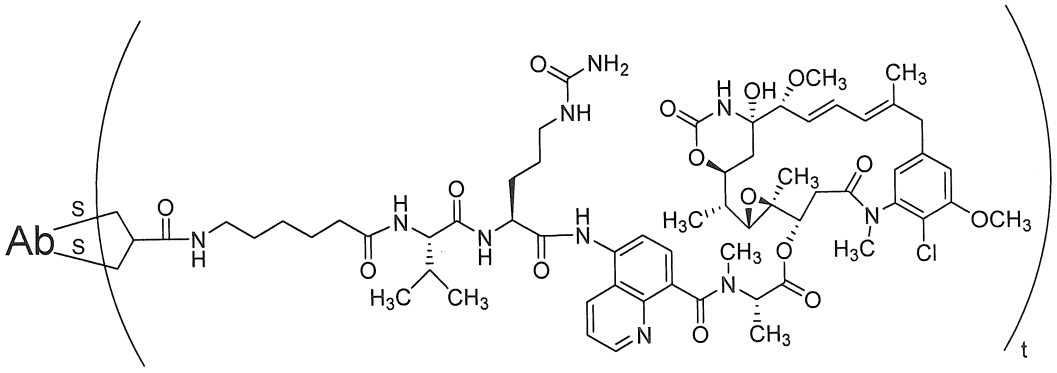


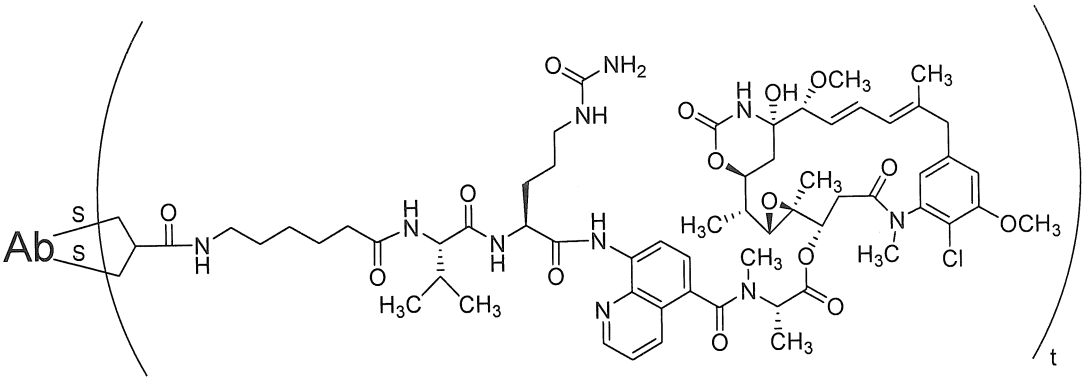
t ,

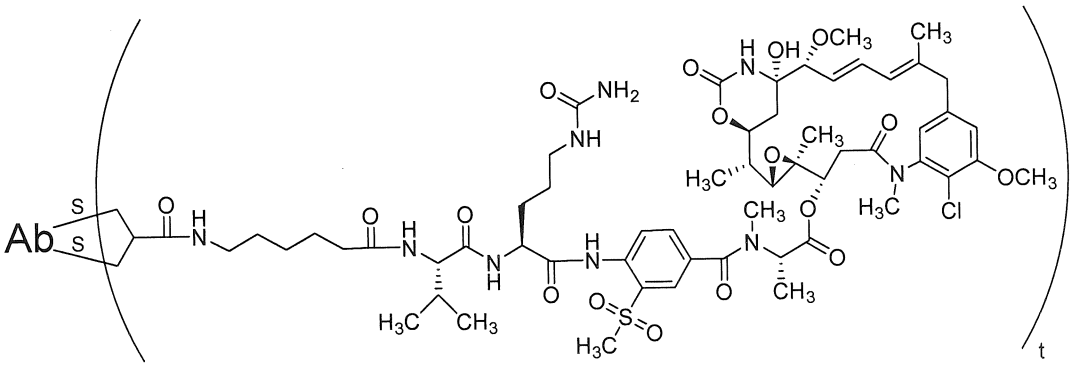


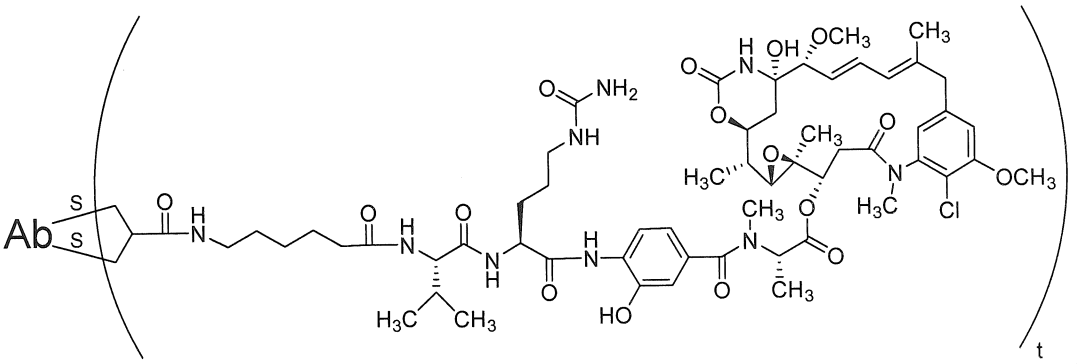
t ,

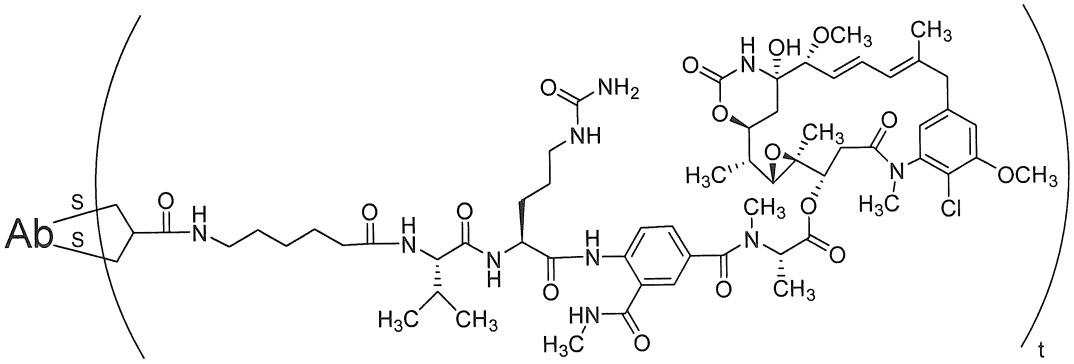


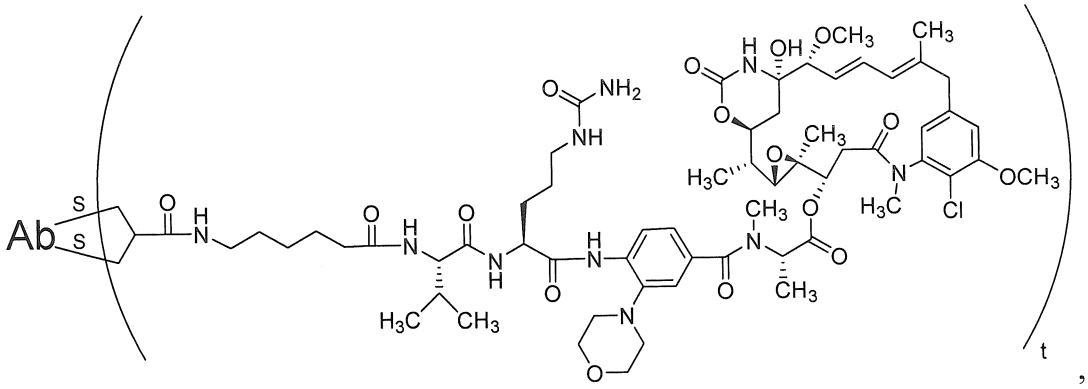


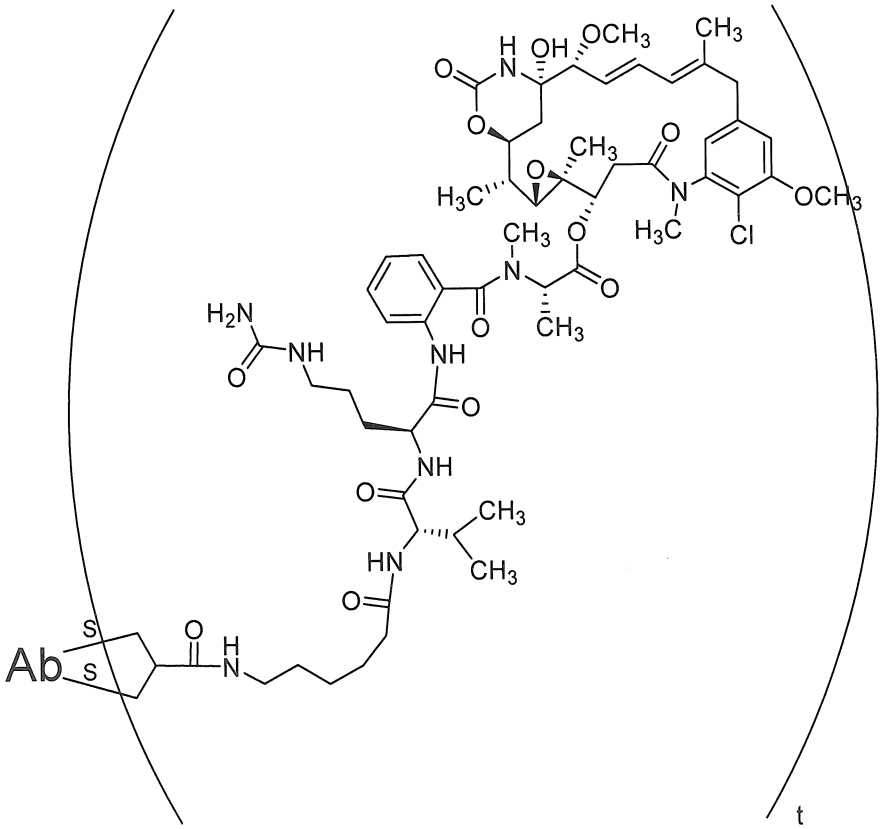




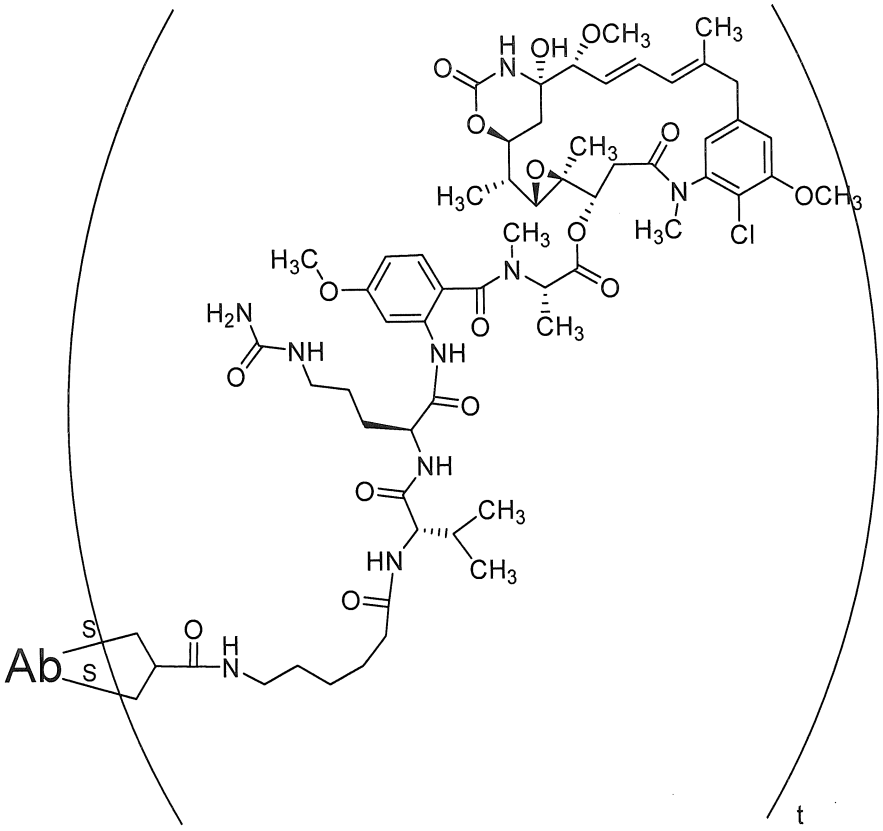




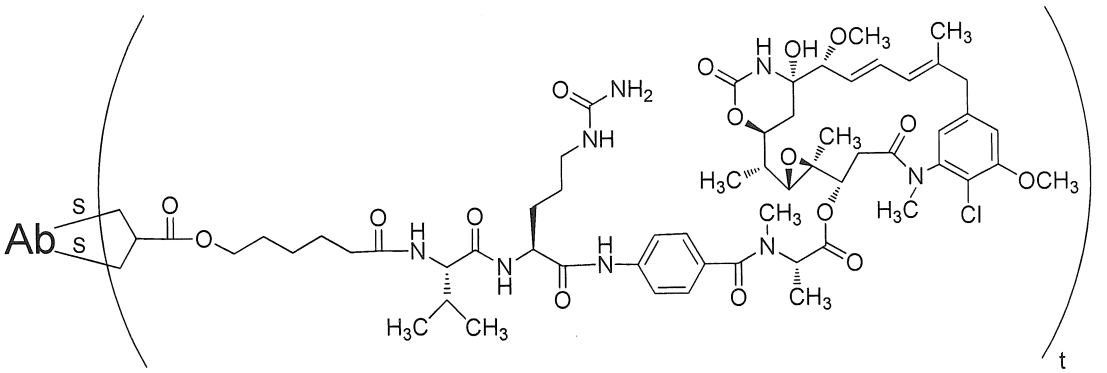




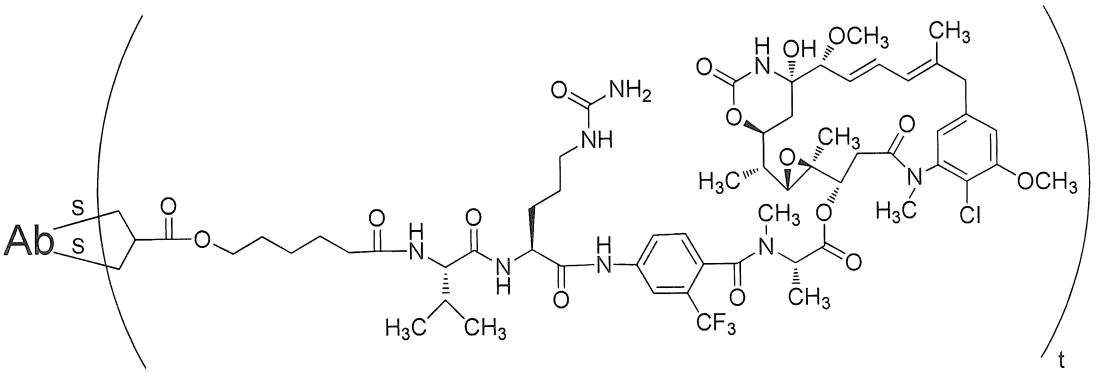
t ,



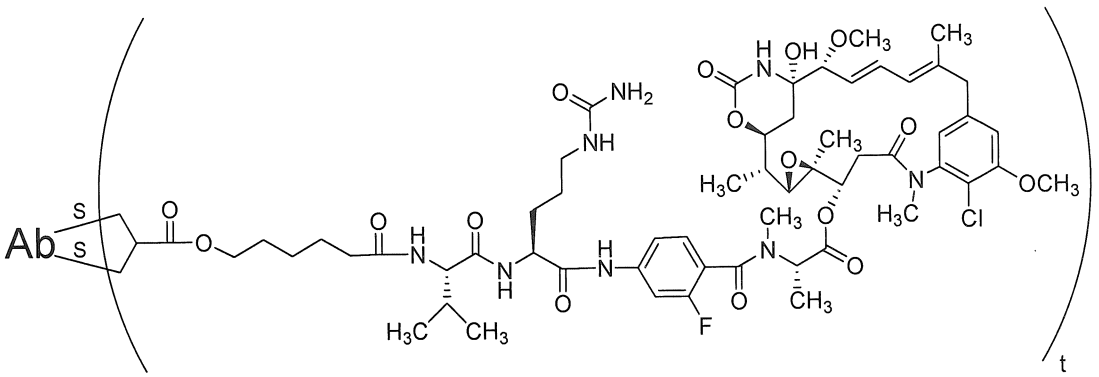
t ,



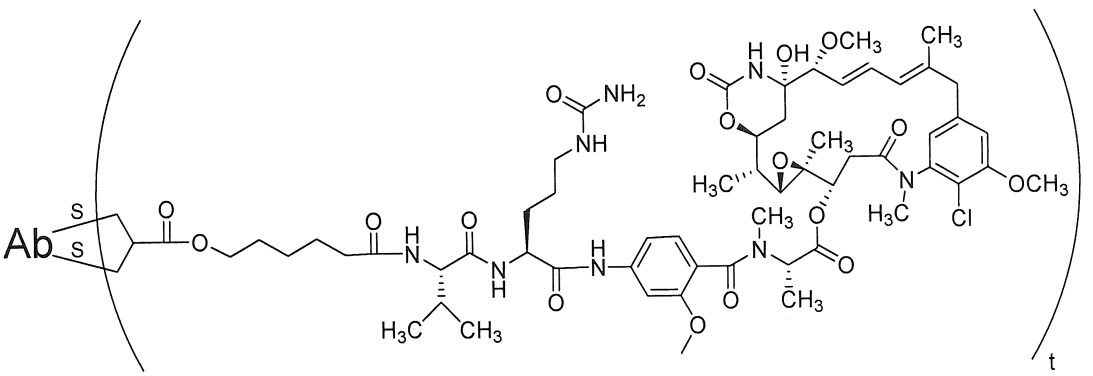
,

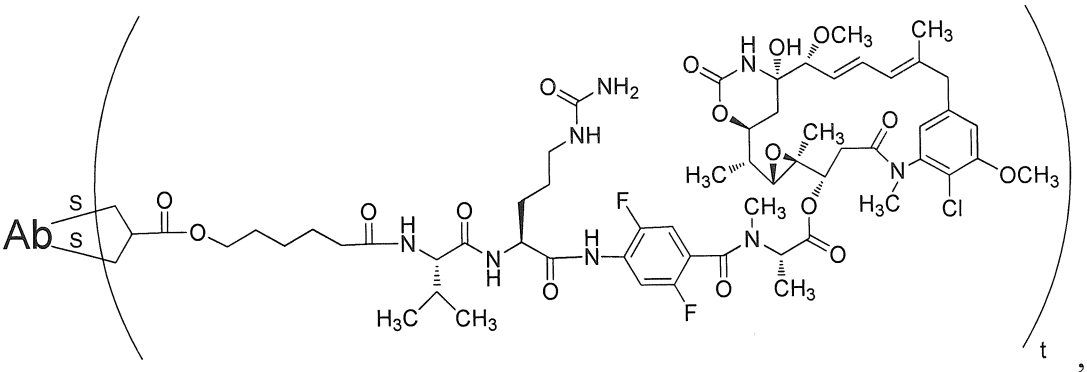


,

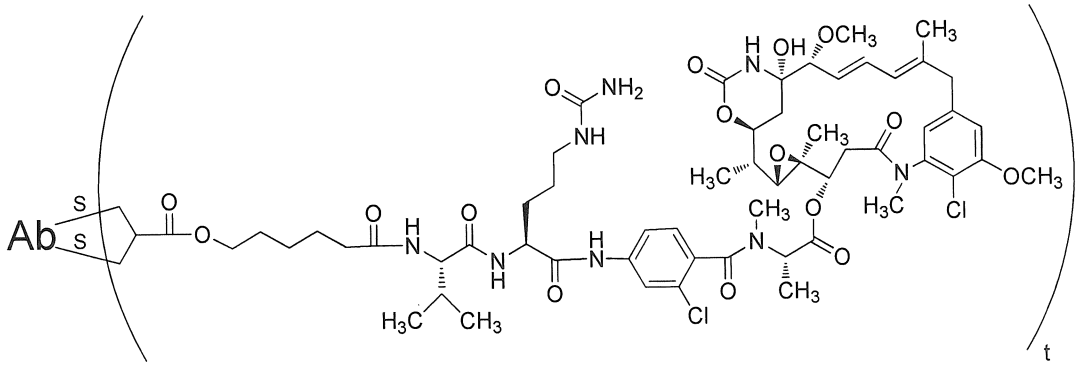


,



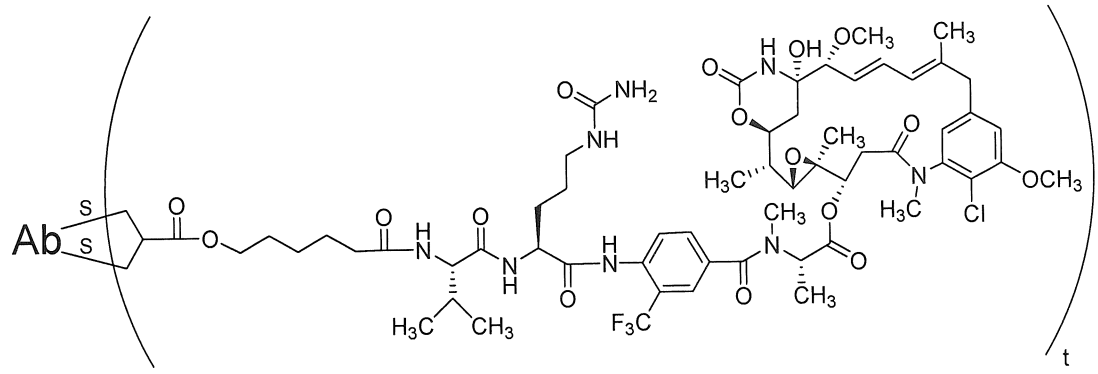


t ,

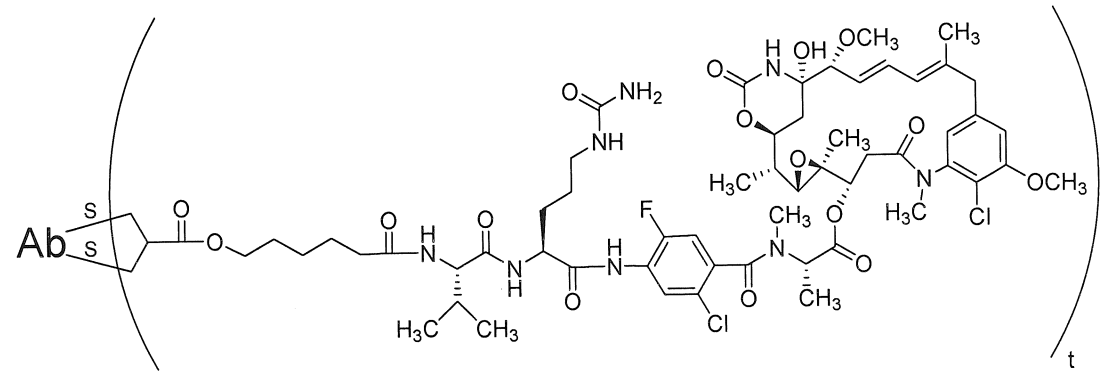


t ,

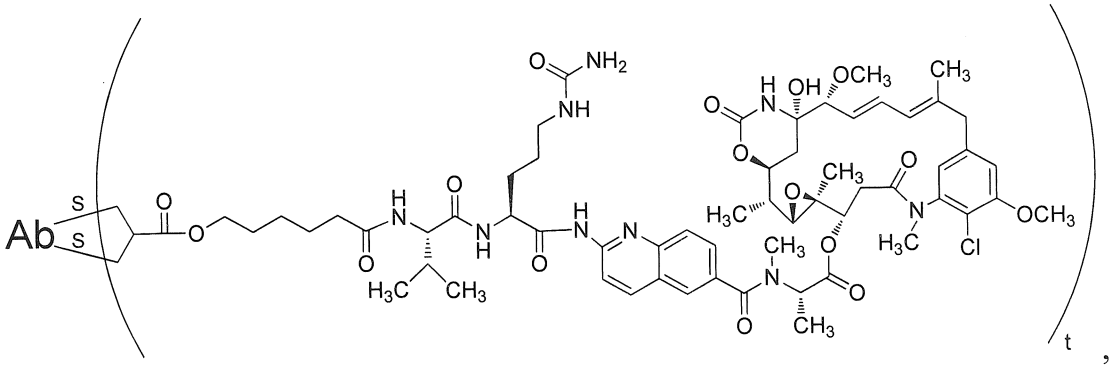
,



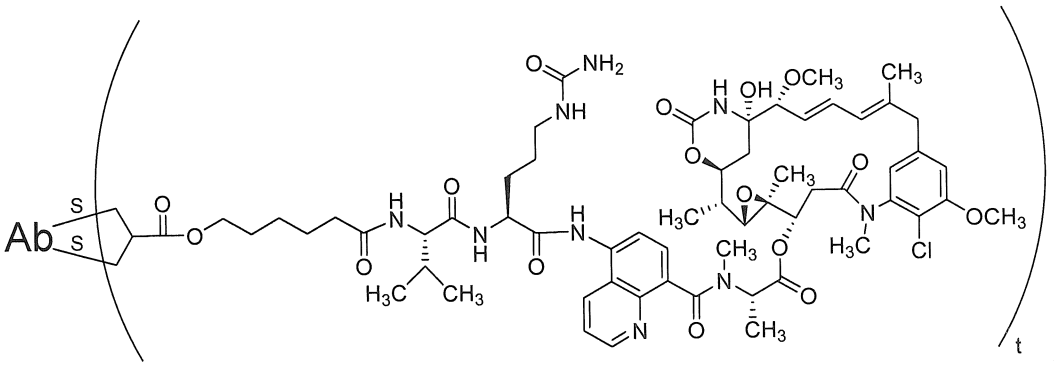
t ,



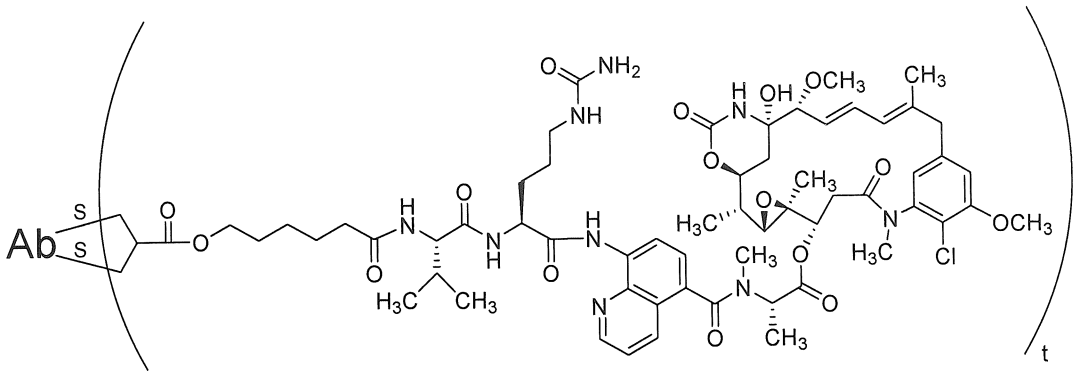
t ,



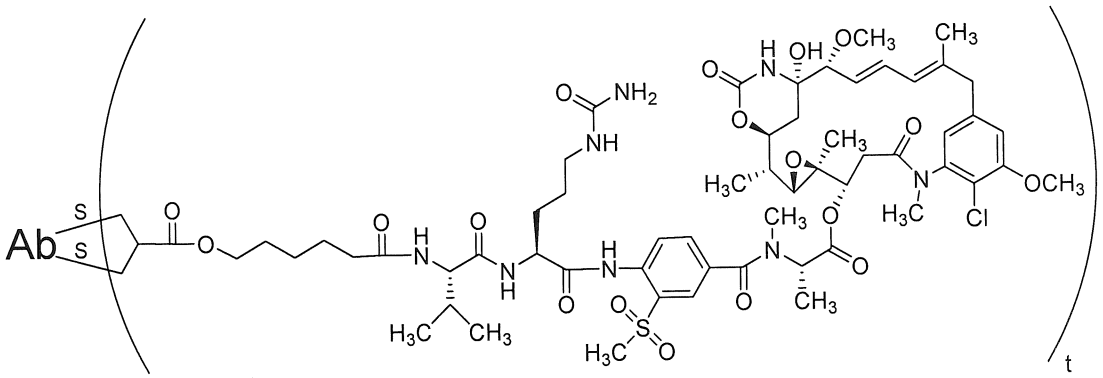
t ,



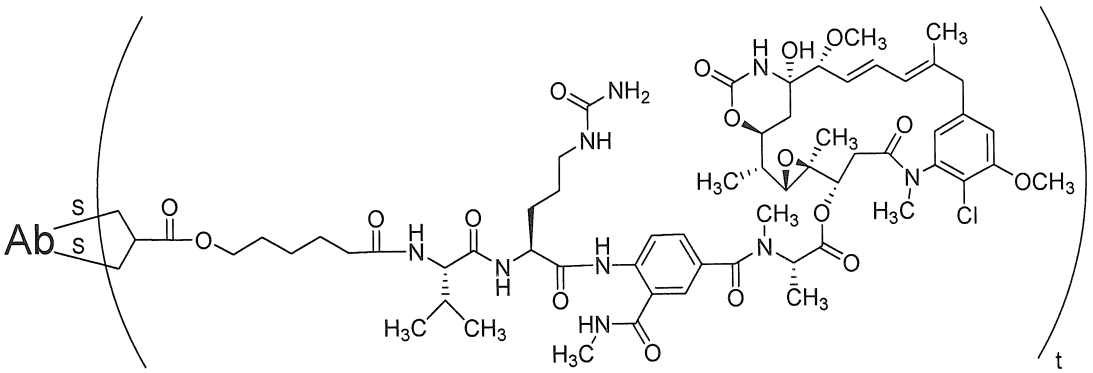
t ,



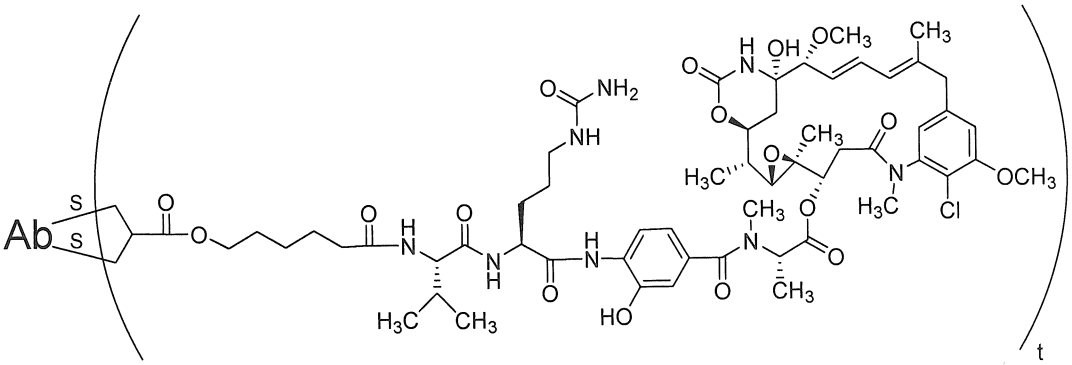
t ,



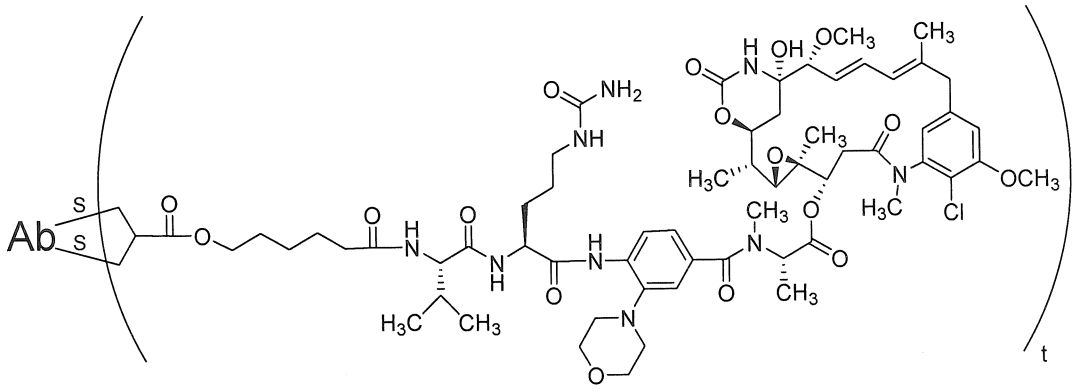
t ,



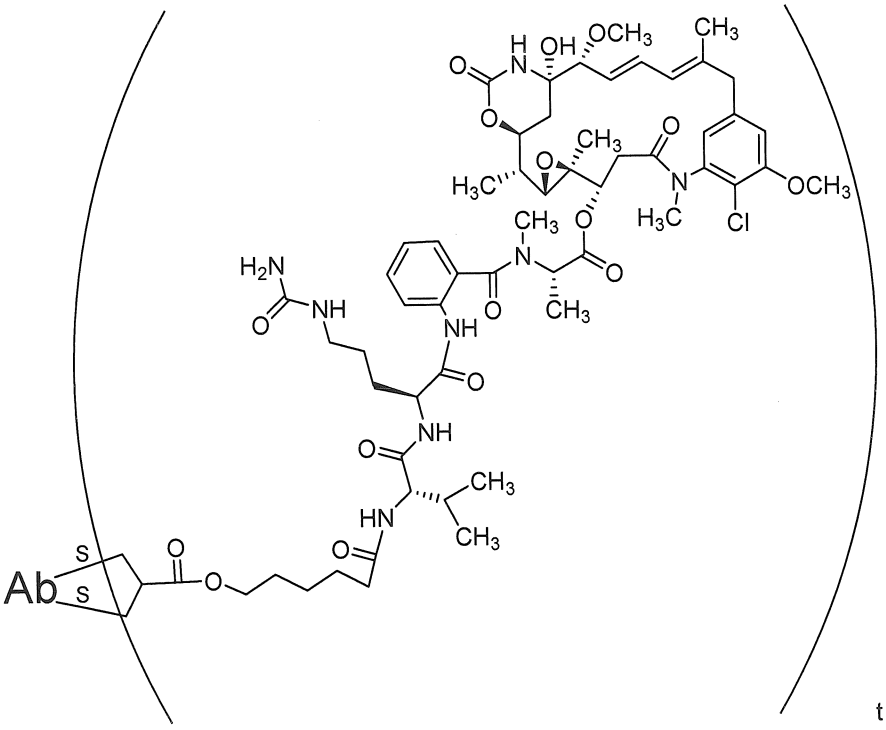
,



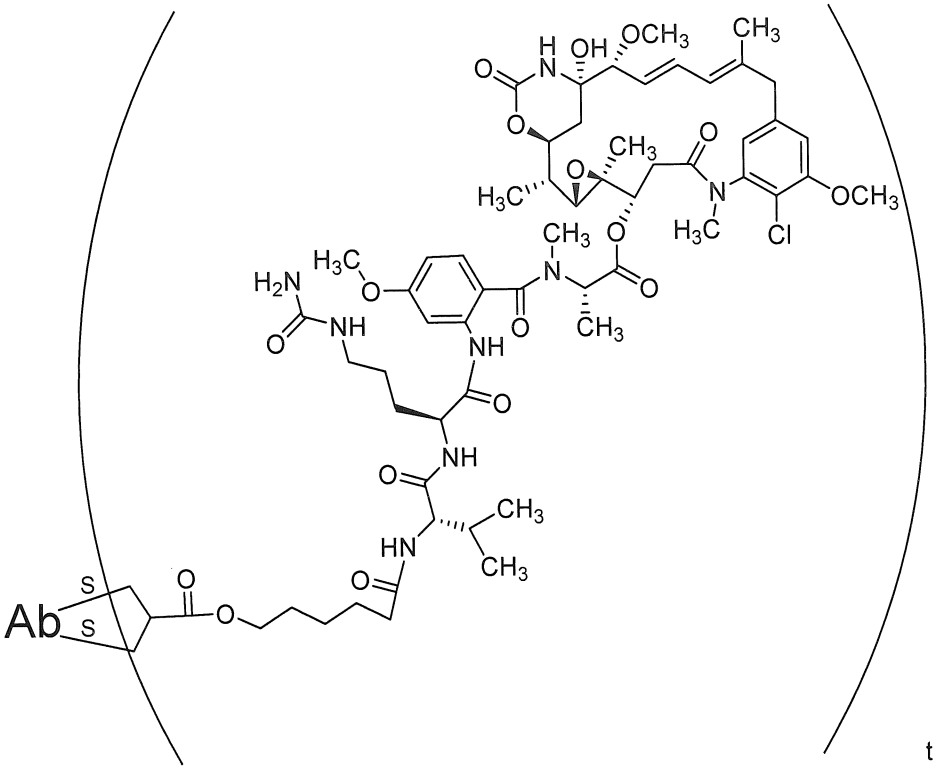
,



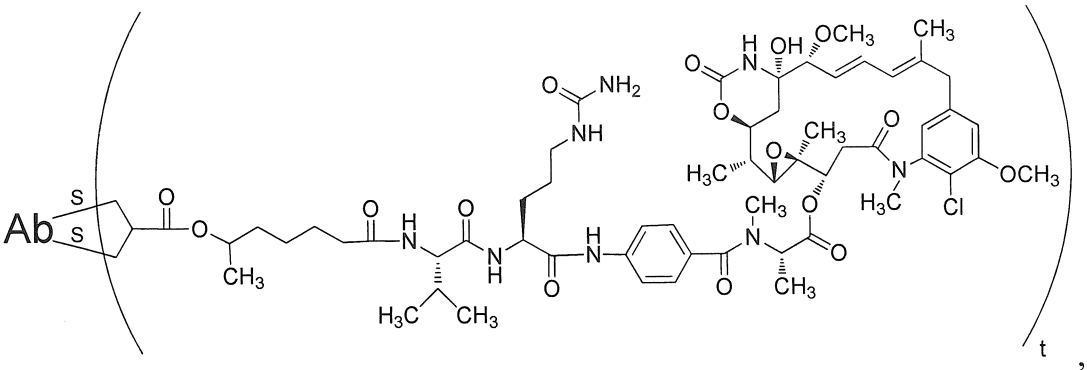
,



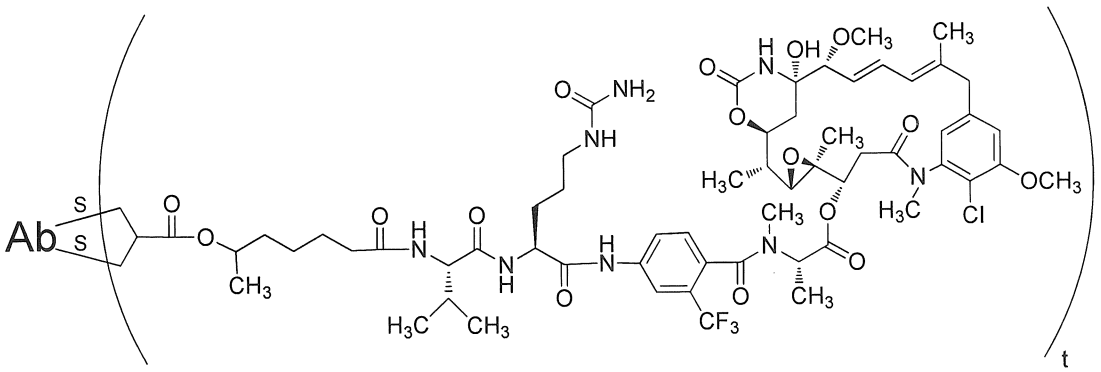
t,



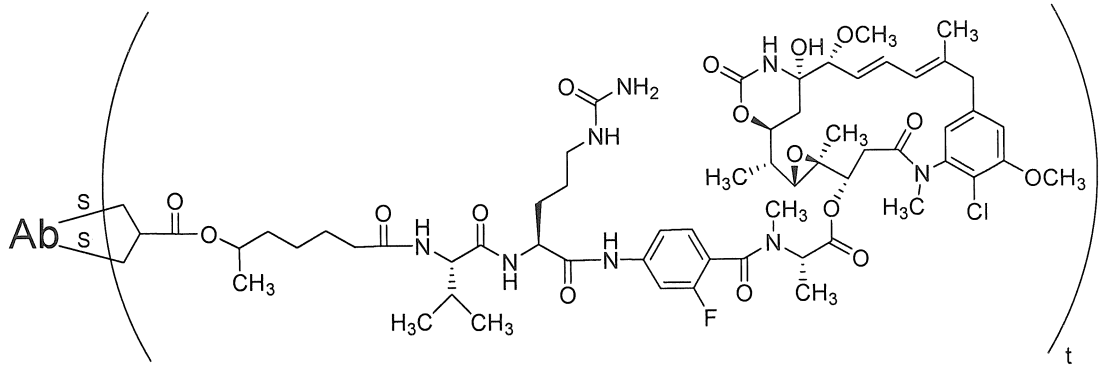
t,



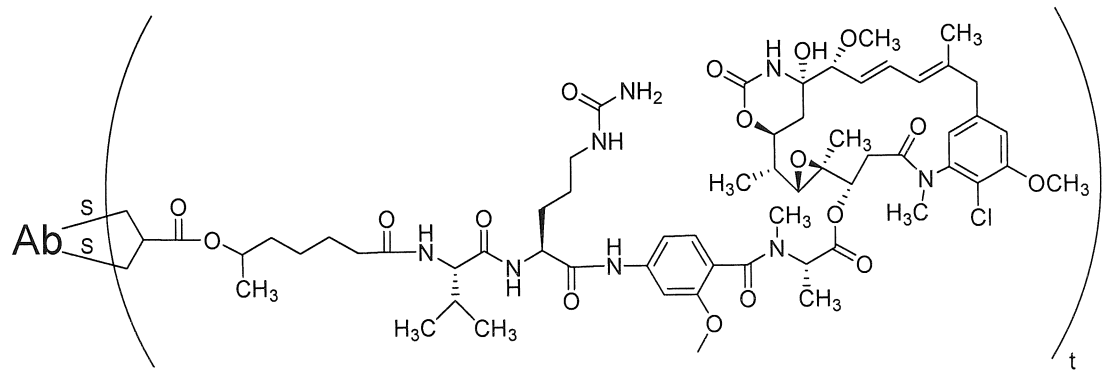
t ,



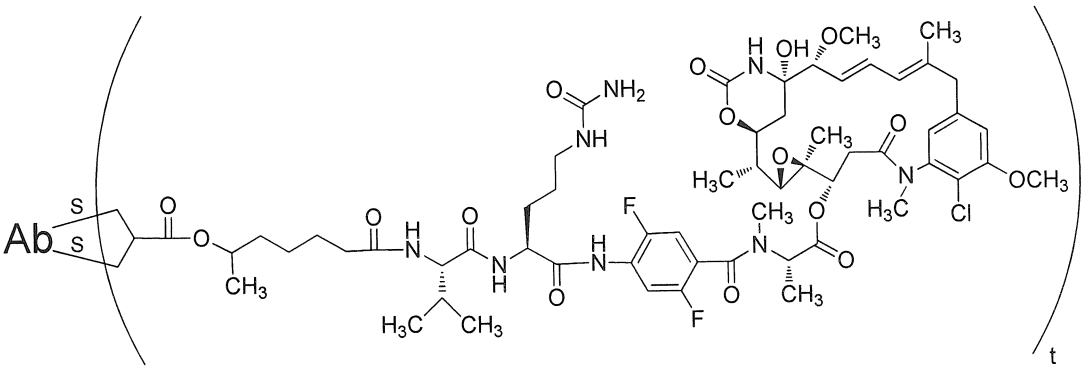
t ,



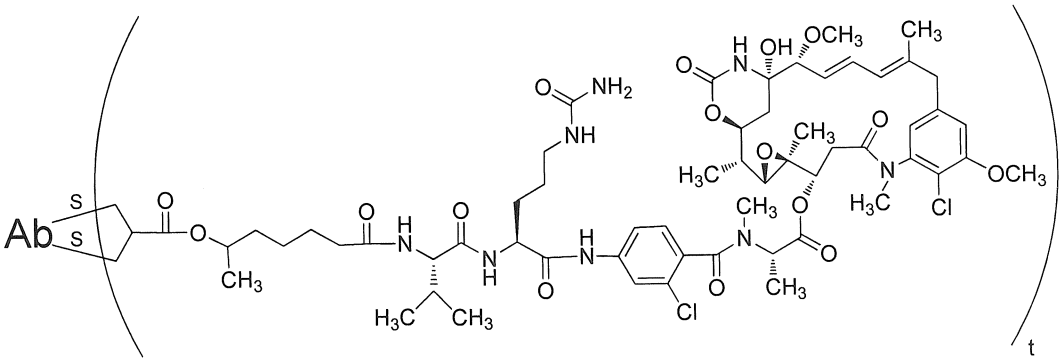
t ,



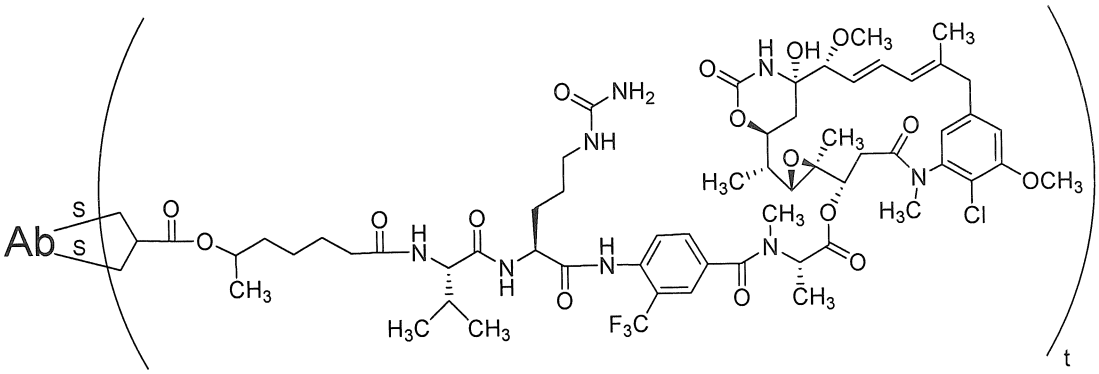
t ,



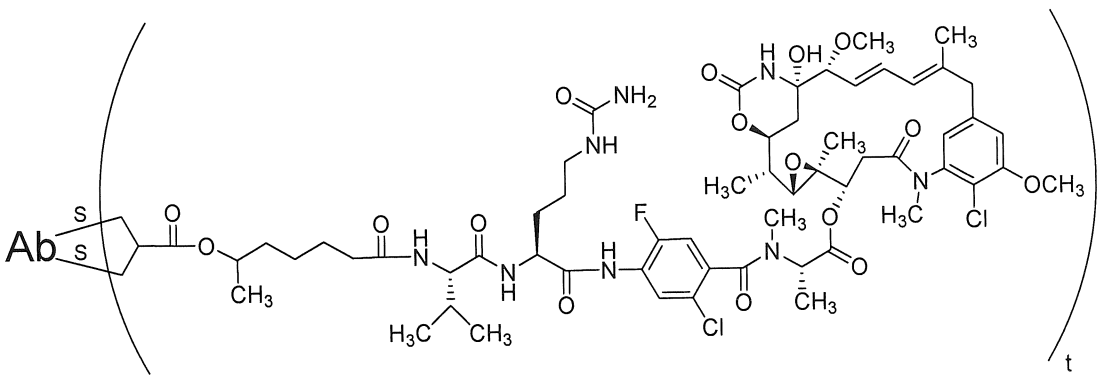
t ,



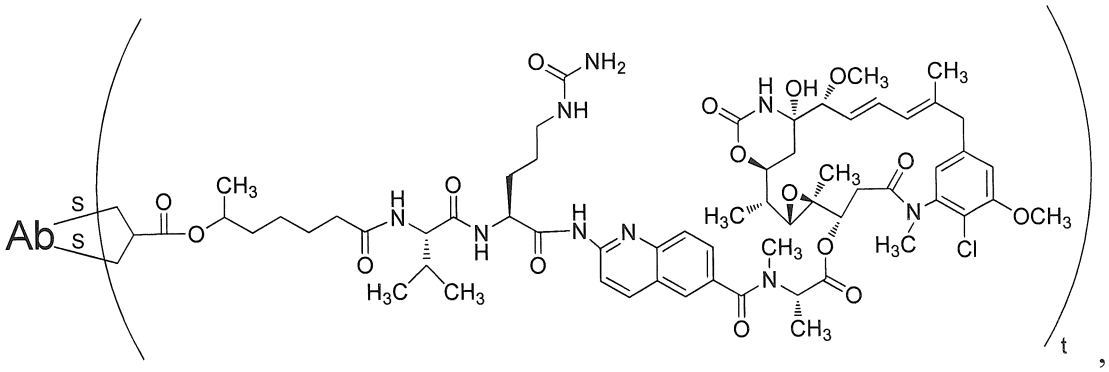
t ,

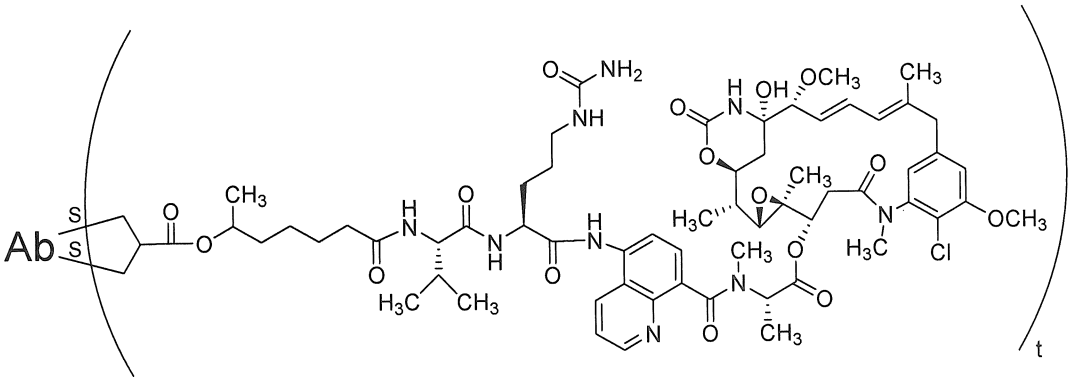


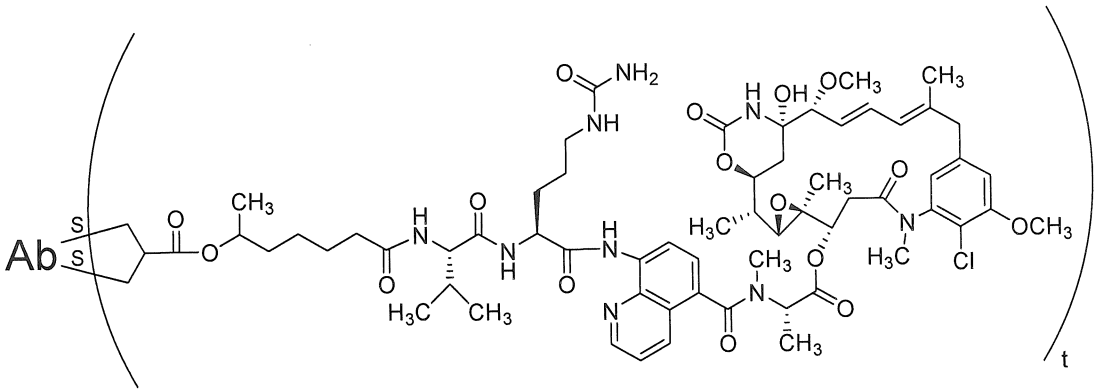
t ,

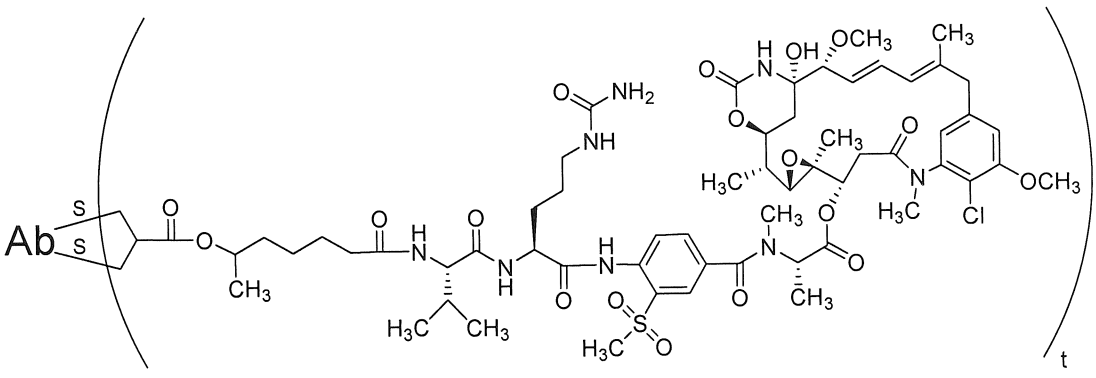


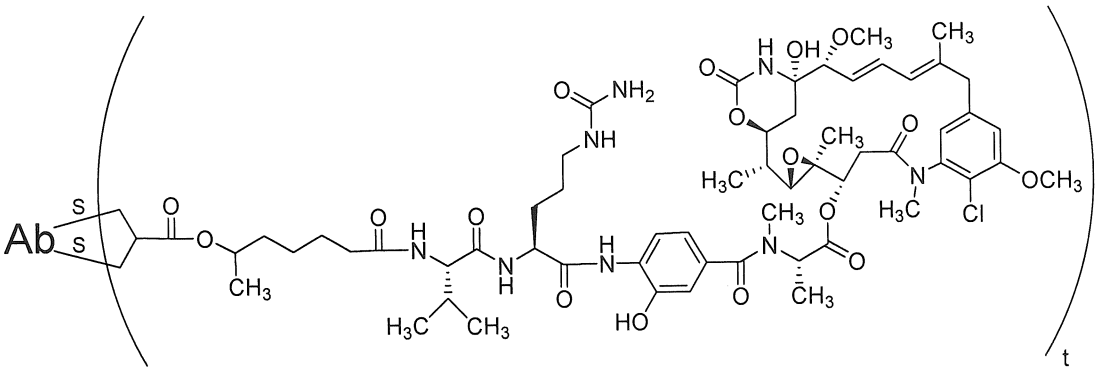
t ,



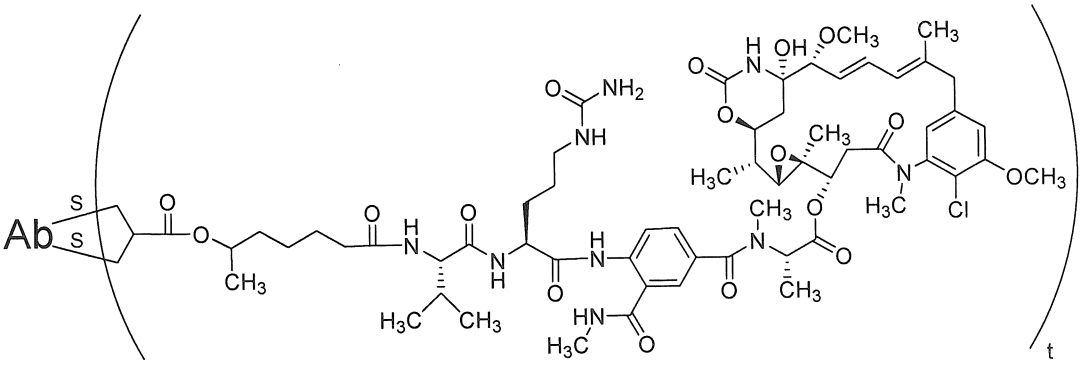




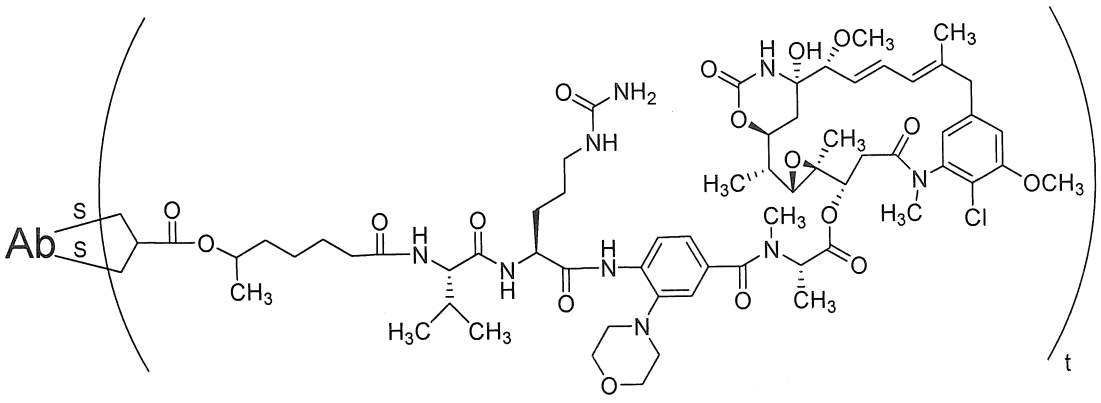



Ab
S
S
t

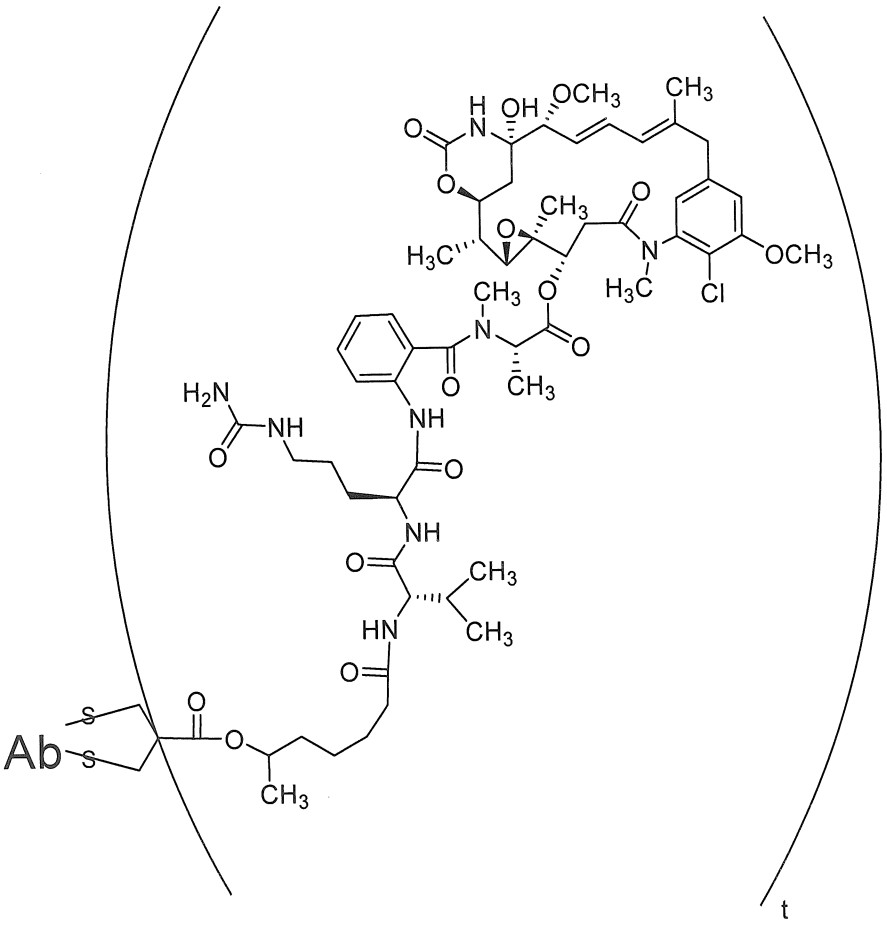
,


Ab
S
S
t

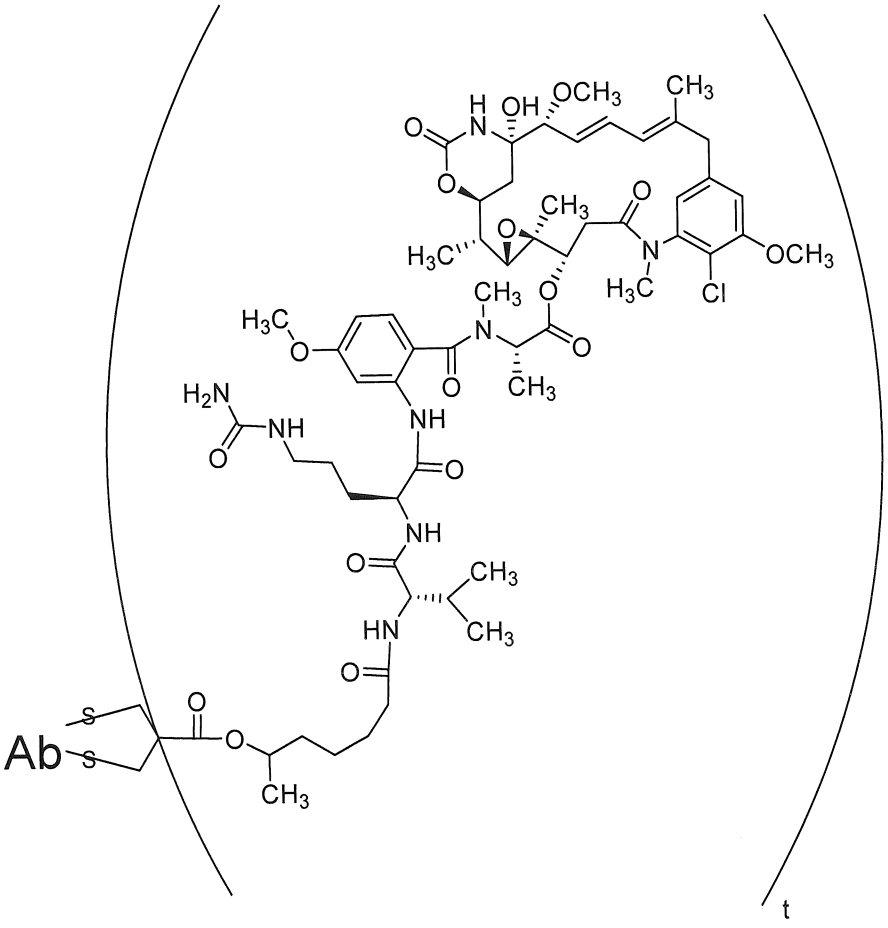
,


Ab
S
S
t

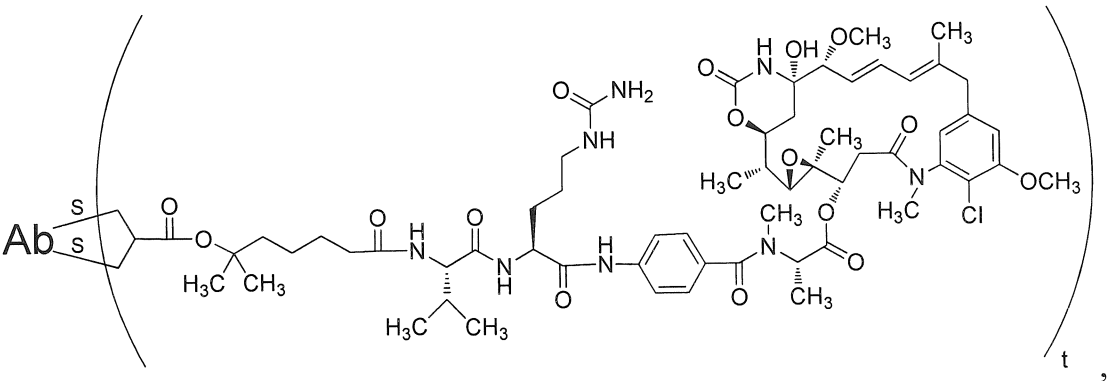
,


H
OH
OCH3
CH3
O
N
O
O
CH3
O
H3C
O
N
OCH3
CH3
O
H3C
Cl
CH3
N
O
O
CH3
O
O
H2N
NH
O
NH
O
NH
O
CH3
HN
CH3
O
S
O
Ab
S
O
CH3
t

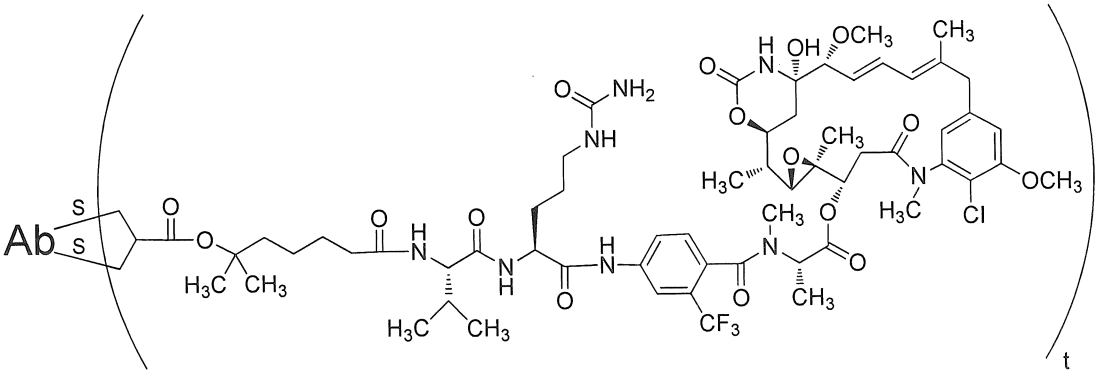
,


H
OH
OCH3
CH3
O
N
O
O
CH3
O
H3C
O
N
OCH3
CH3
O
H3C
Cl
H3C
O
CH3
N
O
O
CH3
O
H2N
NH
O
NH
O
NH
O
CH3
HN
CH3
O
S
O
Ab
S
O
CH3
t

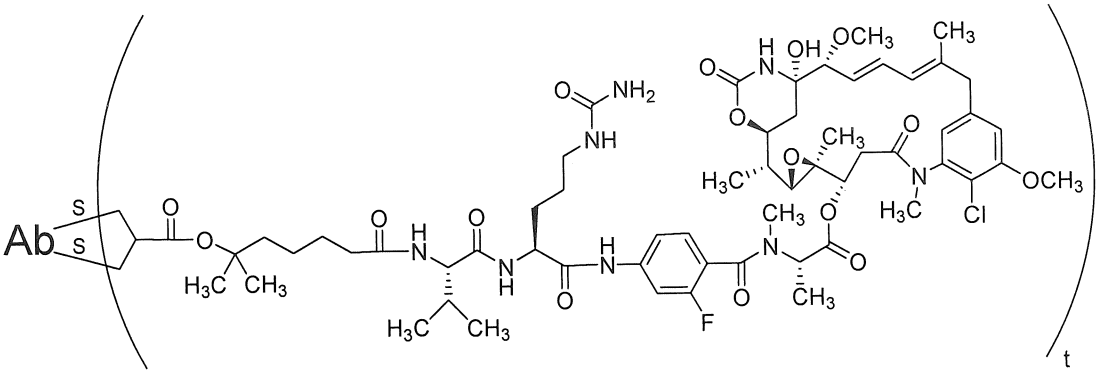
,



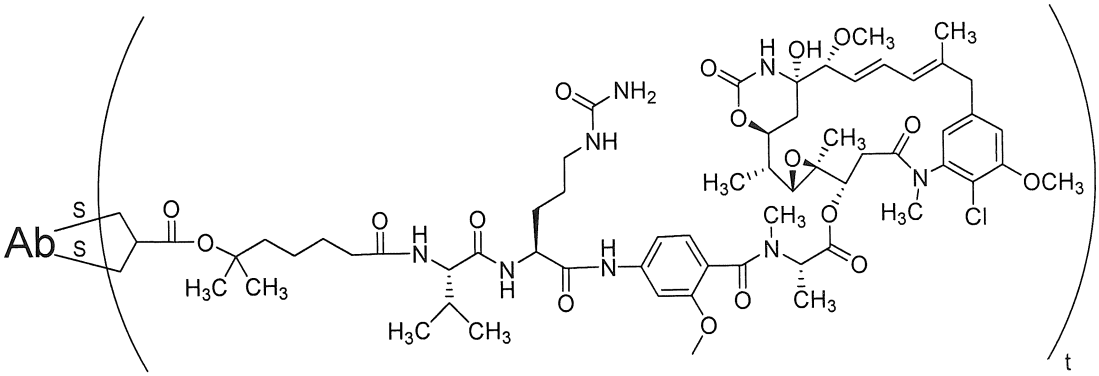
t ,



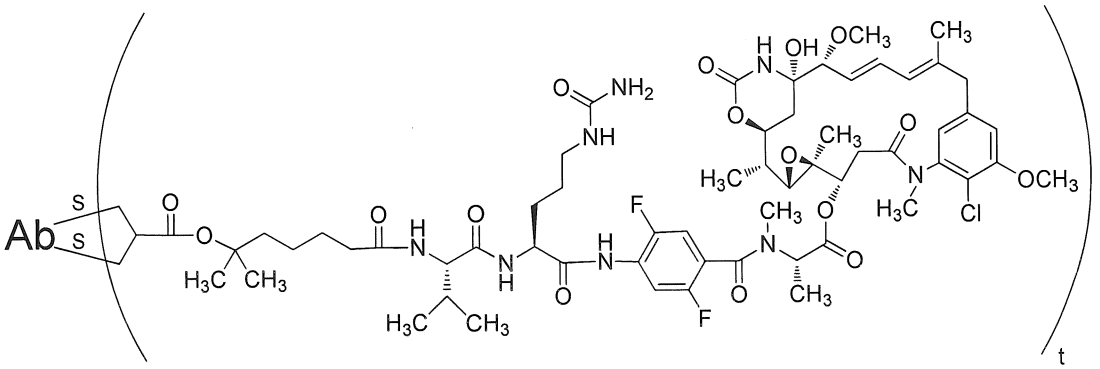
t ,



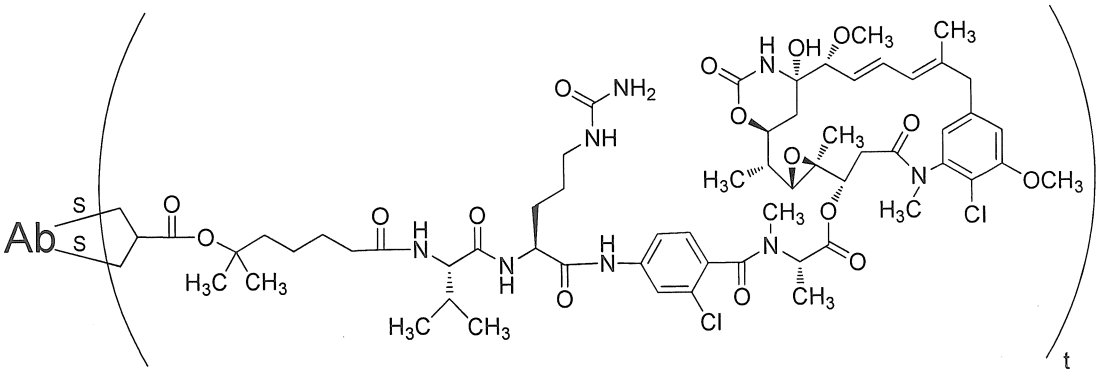
t ,



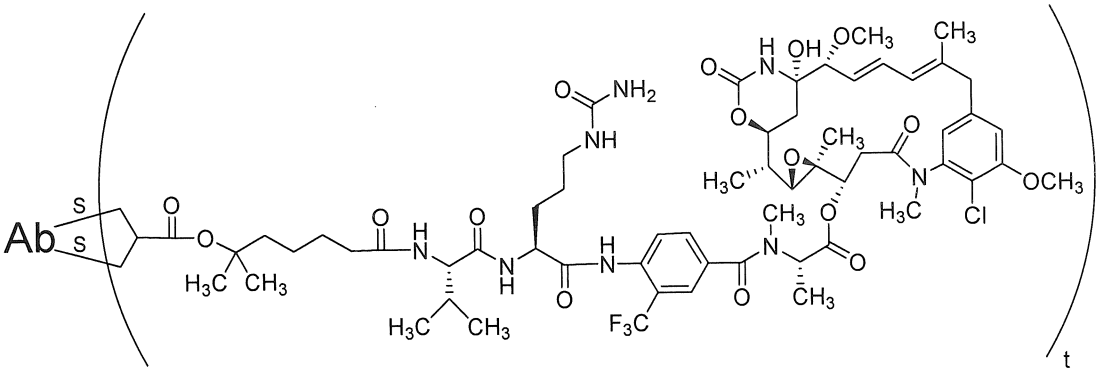
t ,



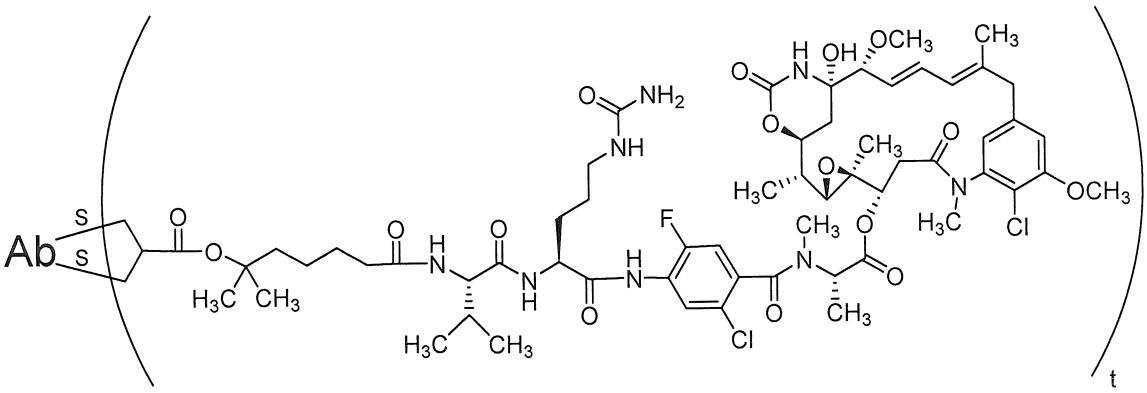
t ,



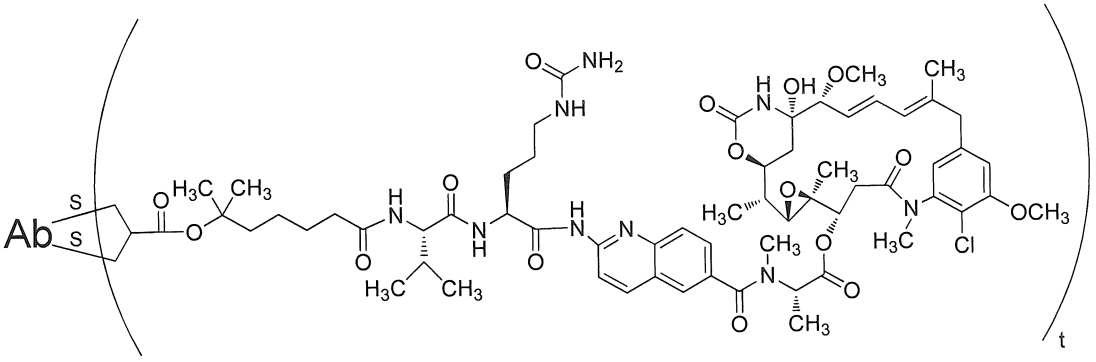
t ,

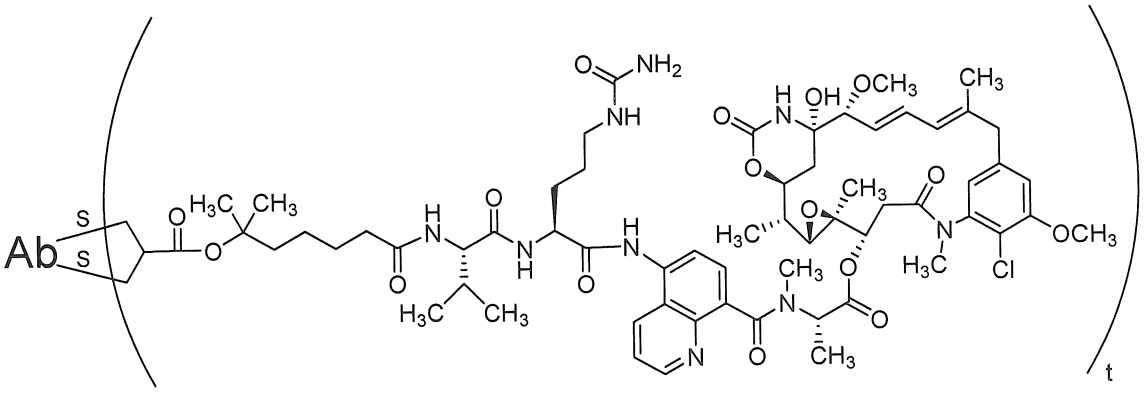


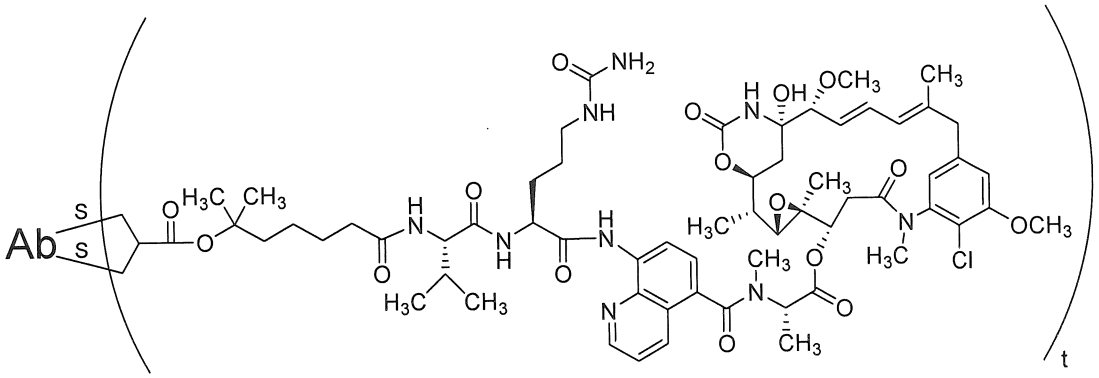
t ,

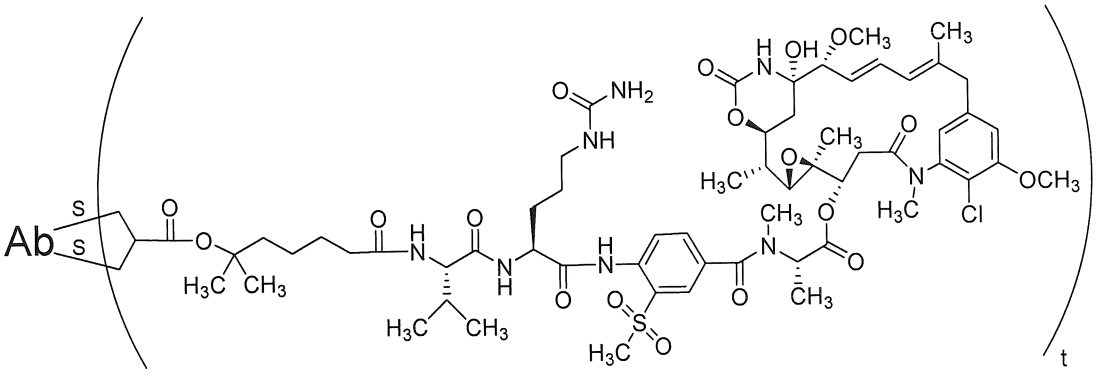


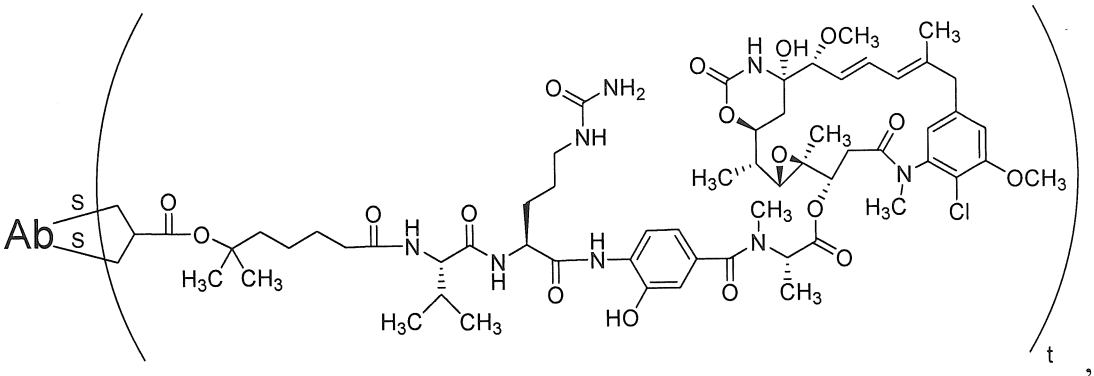
t ,



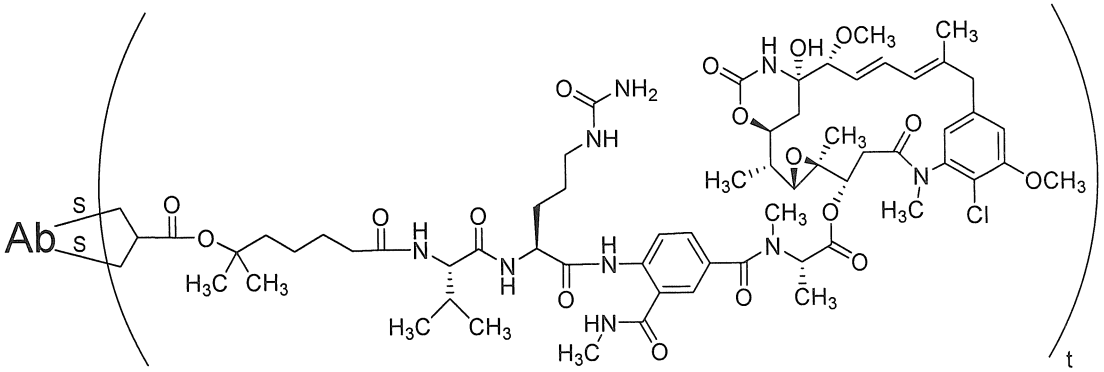




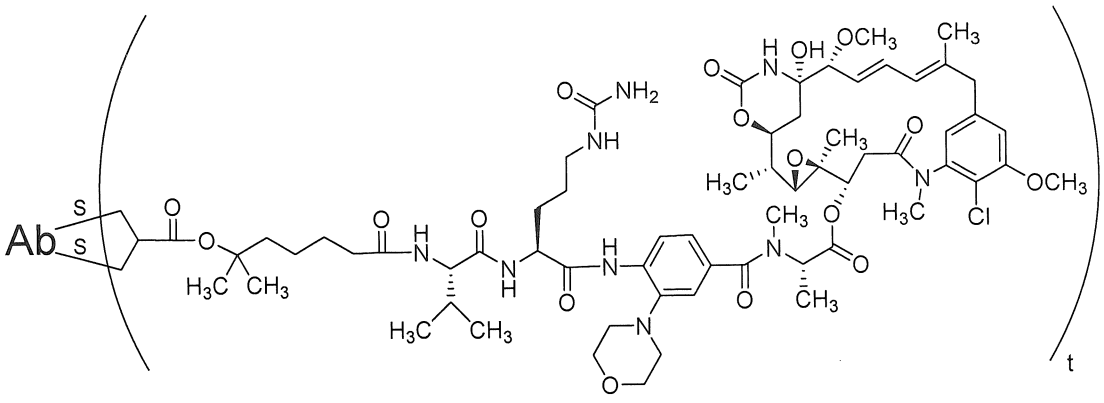




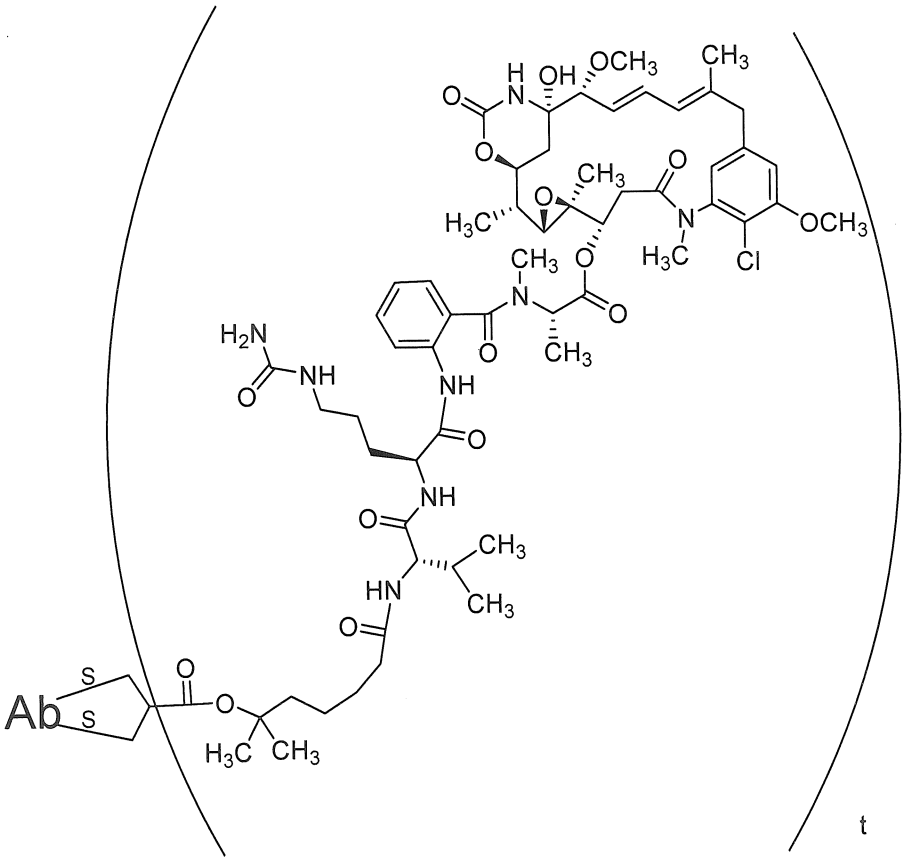
,



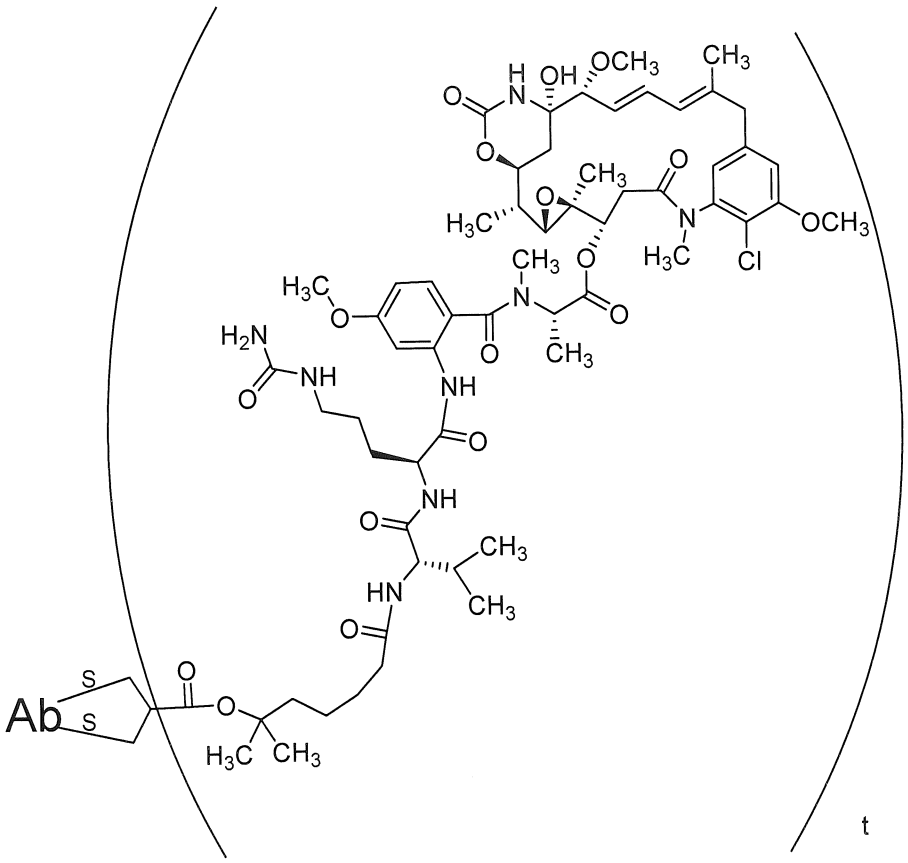
,



,



t , hoặc



t ;

trong đó:

Ab là kháng thể;

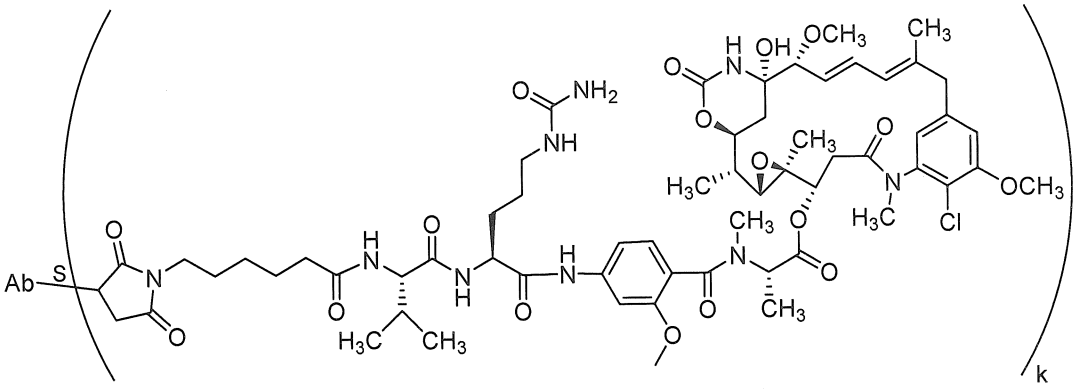
—S— là liên kết với xystein của kháng thể;

—N— là liên kết với lysin của kháng thể;

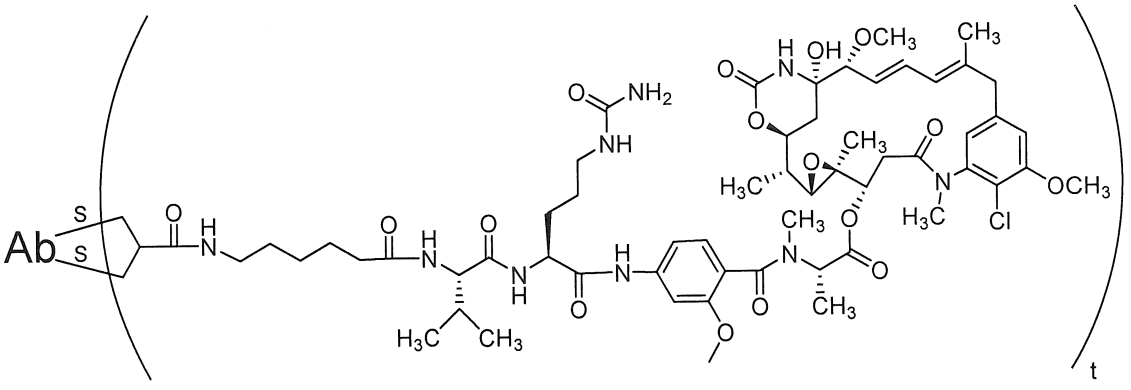
k là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 30; và

t là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 8. Trong một số ví dụ, k là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 8. Trong một số ví dụ, t là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4. Trong một số ví dụ, khi —S— là liên kết với xystein của kháng thể, lên đến 8 thể liên hợp nêu trong bản mô tả này có thể được liên kết với kháng thể này. Trong một số ví dụ, khi —N— là liên kết với lysin của kháng thể, lên đến 30 thể liên hợp nêu trong bản mô tả này có thể được liên kết với kháng thể này.

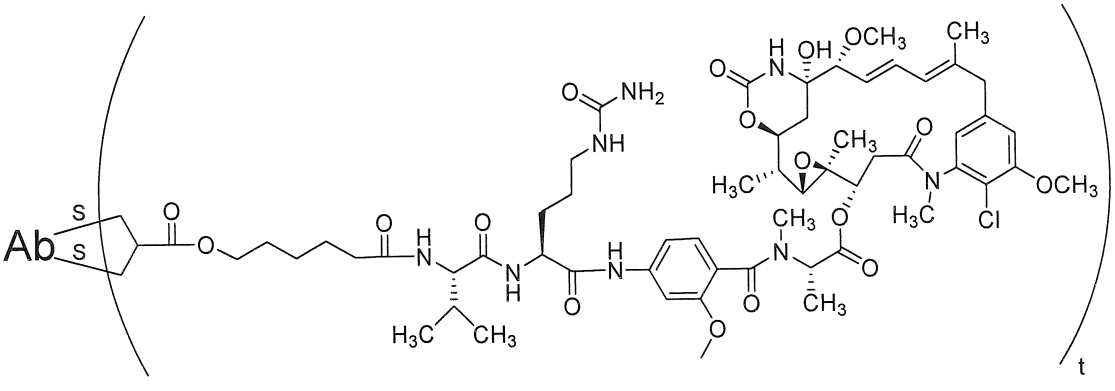
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I là:



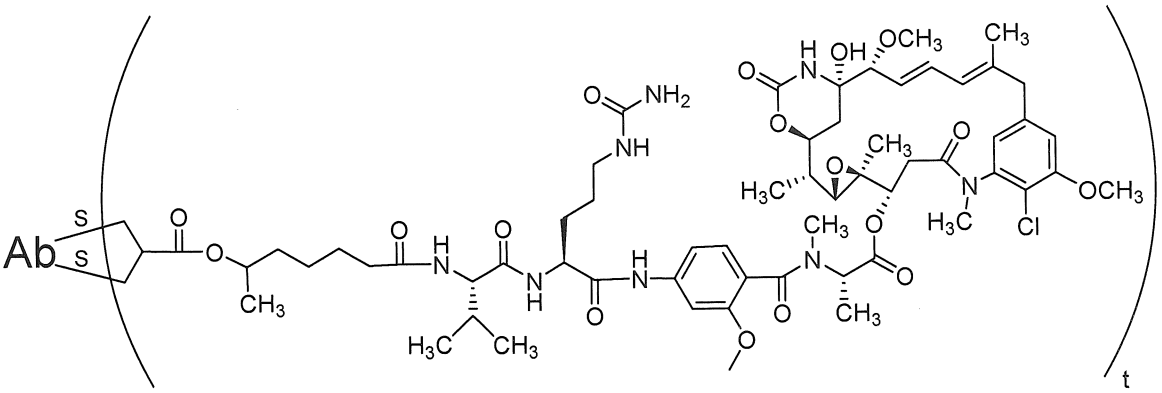
,

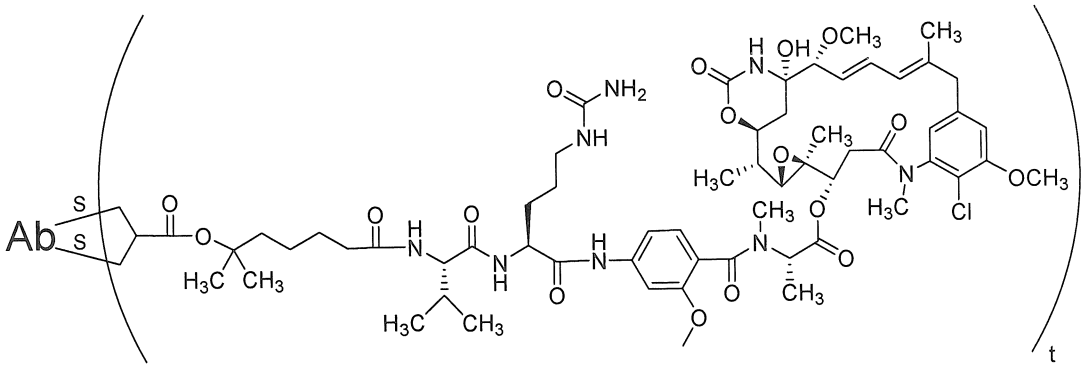


,



,



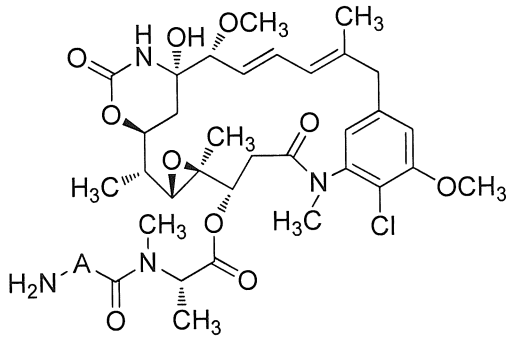


hoặc .

Theo một số phương án, k là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 30. Theo một số phương án, k là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 8. Theo một số phương án, k là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 6. Theo một số phương án, k là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4. Theo một số phương án, k là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3. Theo một số phương án, tỷ lệ dược chất-kháng thể (DAR) của thể liên hợp nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0.

C. Dẫn xuất maytansinoit

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



(II)

hoặc muối dược dụng của chúng,

trong đó A là arylen hoặc heteroarylen.

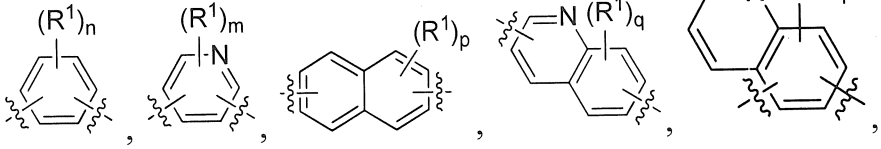
Theo các phương án nhất định, các hợp chất này là phần dược chất được mang của các thể liên hợp được nêu trong bản mô tả này và được giải phóng, ví dụ, bằng cách phân giải protein bằng enzym, sau khi nội bào hóa thể liên hợp vào trong tế bào. Các phương pháp được đề xuất ở đây bao gồm phương pháp điều trị bệnh tăng sinh, ví dụ, ung thư, gồm bước sử dụng cho bệnh nhân lượng cho hiệu quả điều trị của thể liên hợp, ví dụ, thể liên hợp kháng thể-dược chất mà sẽ giải phóng hợp chất có Công thức (II) sau khi nội bào hóa thể liên hợp nêu trên vào trong tế bào của bệnh nhân nêu trên.

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

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

Theo một số phương án, A là arylen.

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

R^1 mỗi lần xuất hiện độc lập là alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, heteroaryl, heteroxycloalkyl, hydroxyl, xyano, nitro, , , , hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl hoặc heteroalkyl;

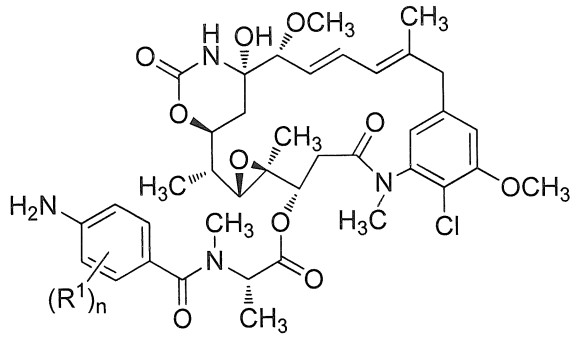
n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5.

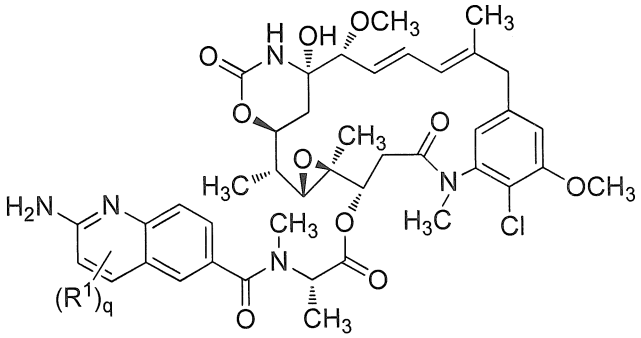
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (II) là hợp chất có Công thức (IIA):



(IIA)

trong đó R^1 và n là như được xác định trong bản mô tả này.

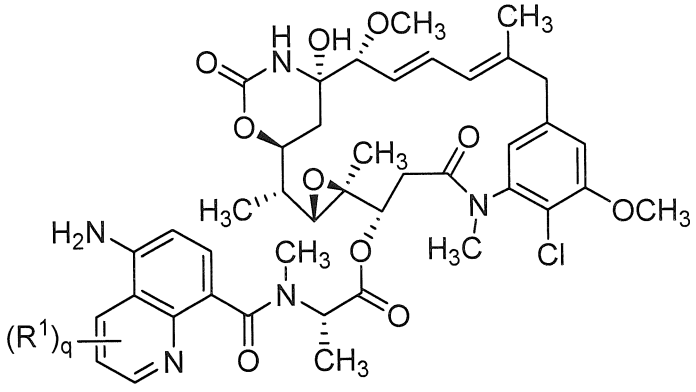
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (II) là hợp chất có Công thức (IIB):



(IIB)

trong đó R^1 và q là như được xác định trong bản mô tả này.

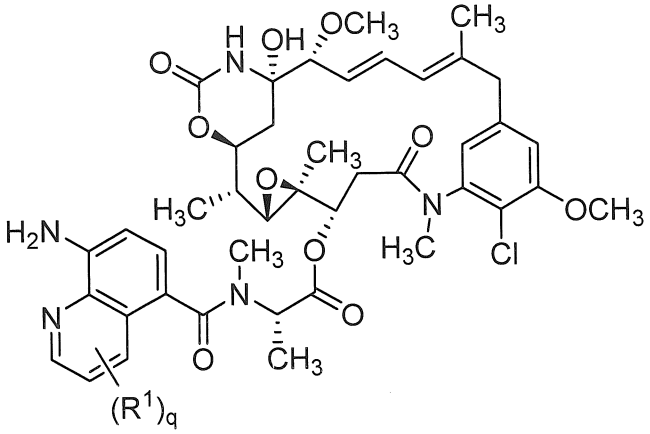
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (II) là hợp chất có Công thức (IIB2):



(IIB2)

trong đó R^1 và q là như được xác định trong bản mô tả này.

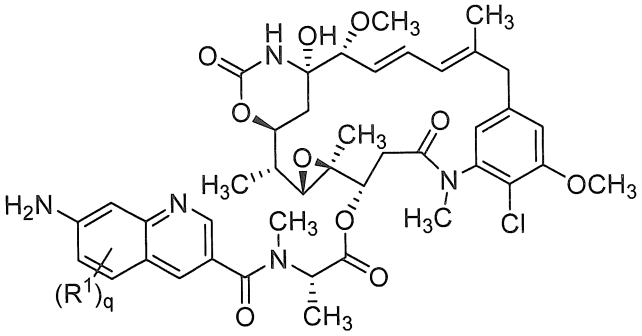
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (II) là hợp chất có Công thức (IIB3):



(IIB3)

trong đó R^1 và q là như được xác định trong bản mô tả này.

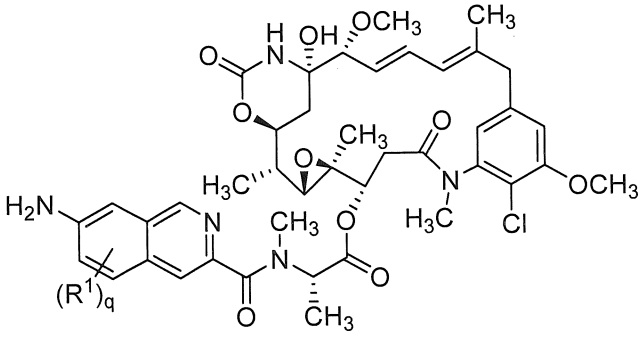
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (II) là hợp chất có Công thức (IIC):



(IIC)

trong đó R^1 và q là như được xác định trong bản mô tả này.

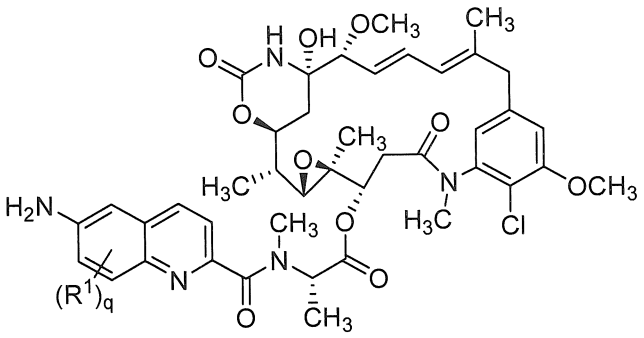
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (II) là hợp chất có Công thức (IID):



(IID)

trong đó R^1 và q là như được xác định trong bản mô tả này.

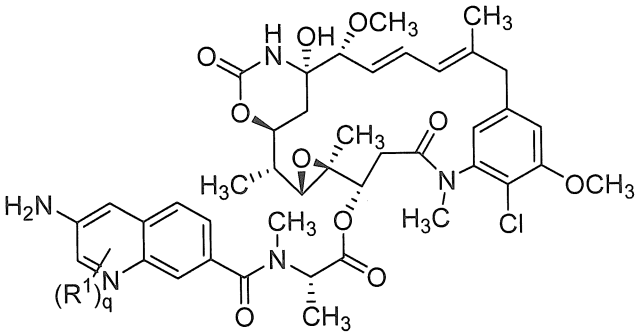
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (II) là hợp chất có Công thức (IIE):



(IIE)

trong đó R^1 và q là như được xác định trong bản mô tả này.

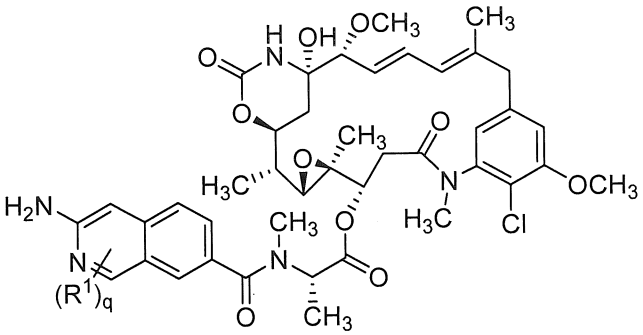
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (II) là hợp chất có Công thức (IIF):



(IIF)

trong đó R^1 và q là như được xác định trong bản mô tả này.

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



(IIG)

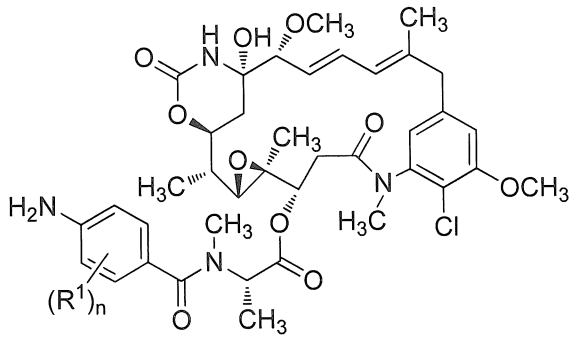
trong đó R^1 và q là như được xác định trong bản mô tả này.

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, iot, 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):



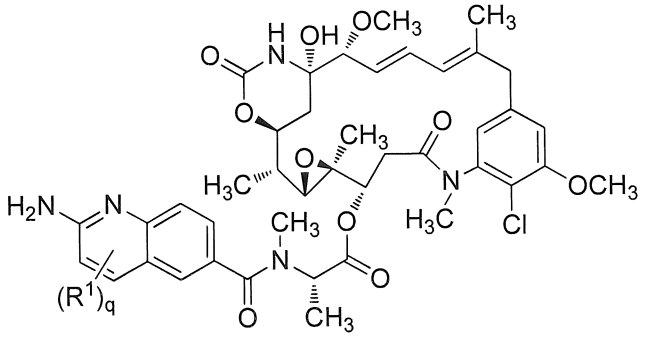
(IIA)

trong đó:

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

n là 0, 1, hoặc 2.

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



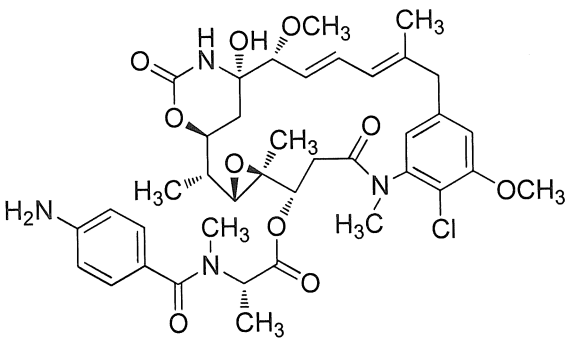
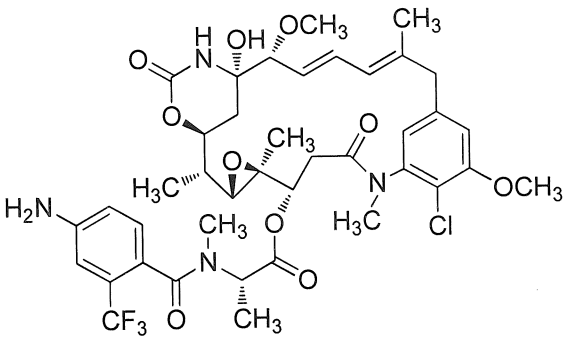
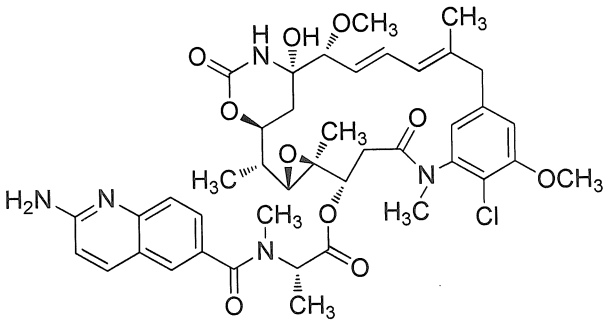
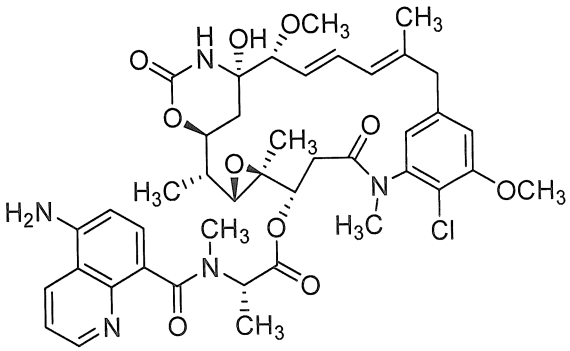
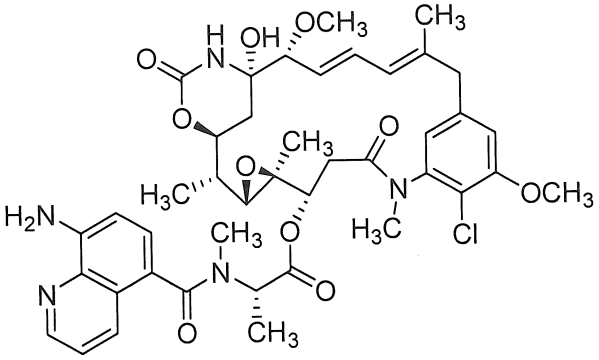
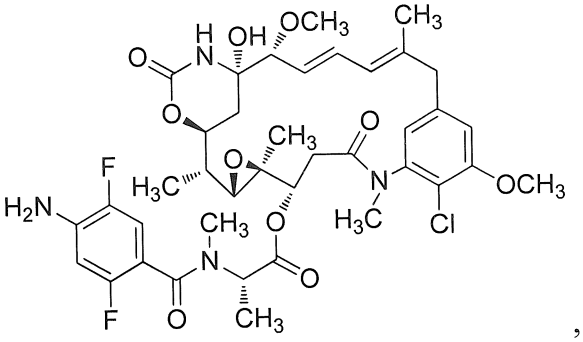
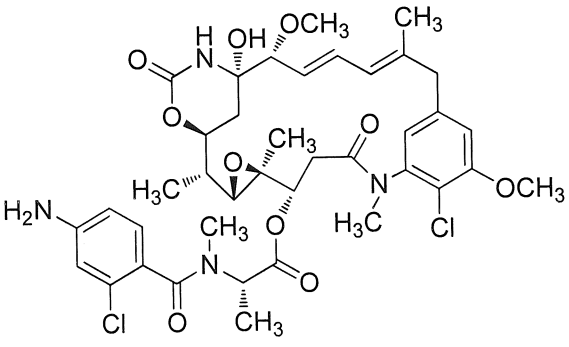
(IIB)

trong đó:

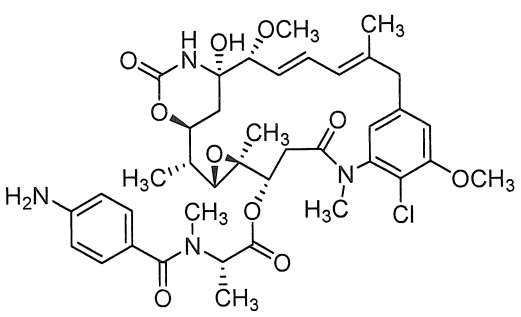
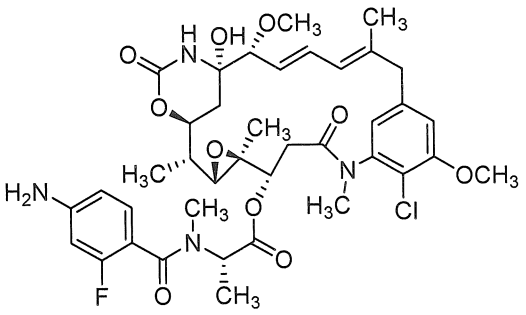
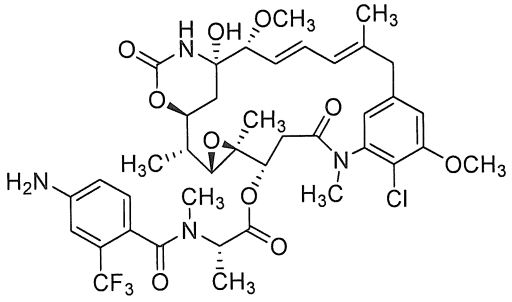
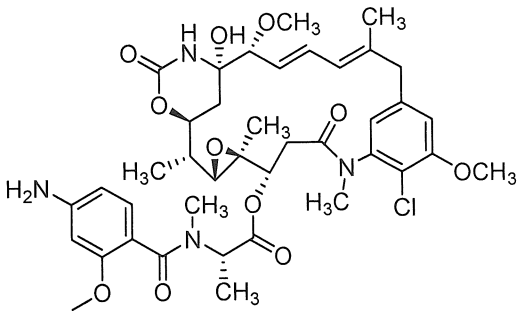
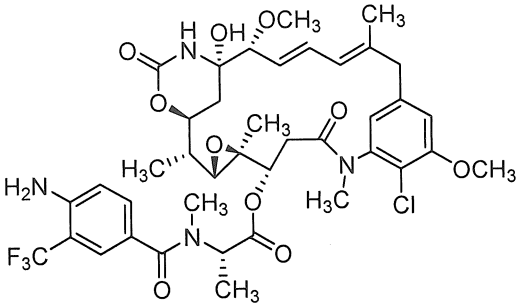
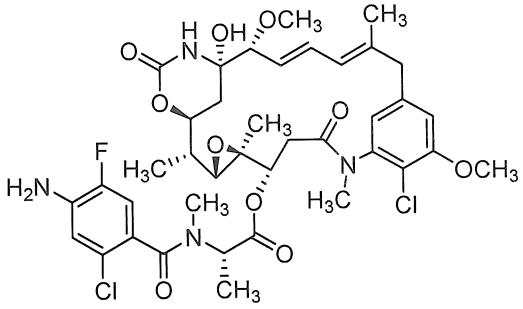
R^1 mỗi lần xuất hiện độc lập là halo hoặc triflometyl; và

q là 0, 1, hoặc 2.

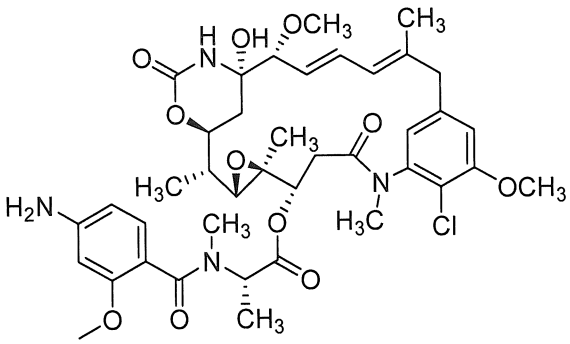
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (II) là:


,

,

,

,

,

,

hoặc .

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (II) là hợp chất được chọn từ


,

,

,

,


, hoặc .

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


.

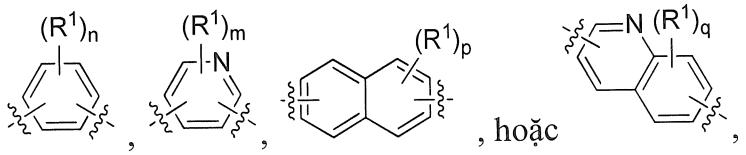
Theo các phương án nhất định, các hợp chất này là phần dược chất được mang của các thể liên hợp được nêu trong bản mô tả này và được giải phóng, ví dụ, bằng cách phân giải protein bằng enzym, sau khi nội bào hóa thể liên hợp vào trong tế bào. Các phương pháp được đề xuất ở đây bao gồm phương pháp điều trị bệnh tăng sinh, ví dụ, ung thư, gồm bước sử dụng cho bệnh nhân lượng cho hiệu quả điều trị của thể liên hợp, ví dụ, thể liên hợp kháng thể-dược chất mà sẽ giải phóng hợp chất có Công thức (II) sau khi nội bào hóa thể liên hợp nêu trên vào trong tế bào của bệnh nhân nêu trên.

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

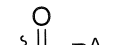
Theo một số phương án, A là gốc hóa trị hai của benzen, của pyridin, của naphtalen, hoặc của quinolon, mà được thế tùy ý.

Theo một số phương án, A là arylen.

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

R^1 mỗi lần xuất hiện độc lập là alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, haloalkoxy, heteroaryl, heteroxycloalkyl, hydroxyl, xyano, nitro, , ,  , hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl hoặc heteroalkyl;

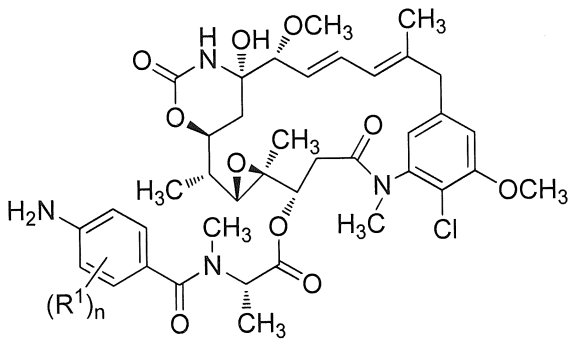
n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5.

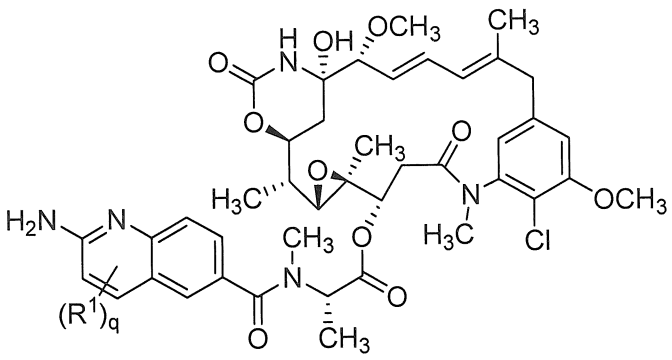
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (II) là hợp chất có Công thức (IIA):



(IIA)

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

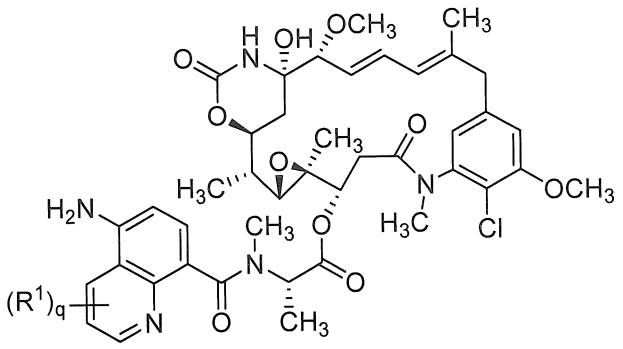
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (II) là hợp chất có Công thức (IIB):



(IIB)

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

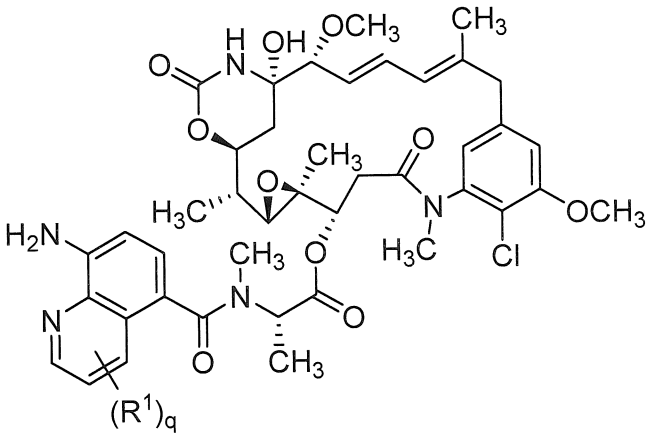
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (II) là hợp chất có Công thức (IIB2):



(IIB2)

trong đó R^1 mỗi lần xuất hiện độc lập 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):

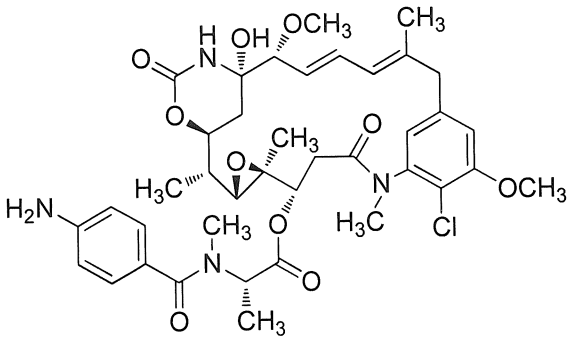


(IIB3)

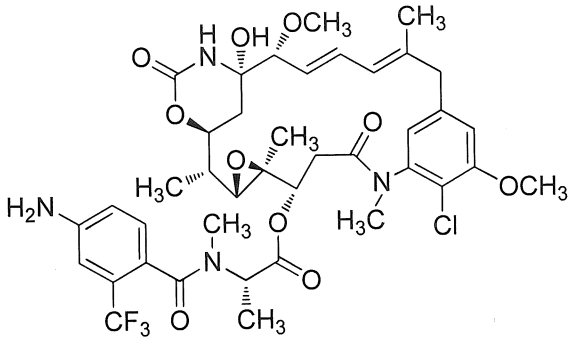
trong đó R^1 mỗi lần xuất hiện độc lập là metoxy, halo hoặc triflometyl; và q là 0, 1, hoặc 2. Theo một số phương án, R^1 độc lập là alkyl hoặc halo. Theo một số phương án, R^1 độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hoặc halo. Theo một số phương án, R^1 độc lập là C_{1-6} haloalkyl hoặc halo. Theo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

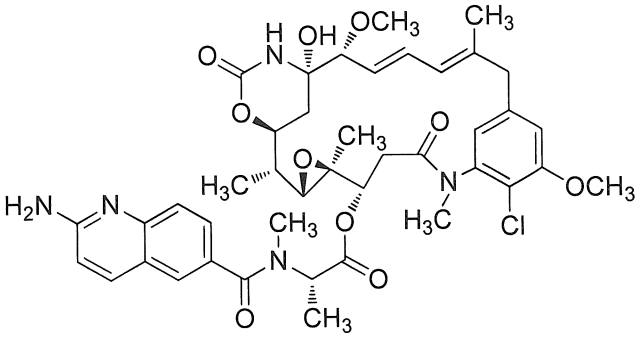
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (II) là:



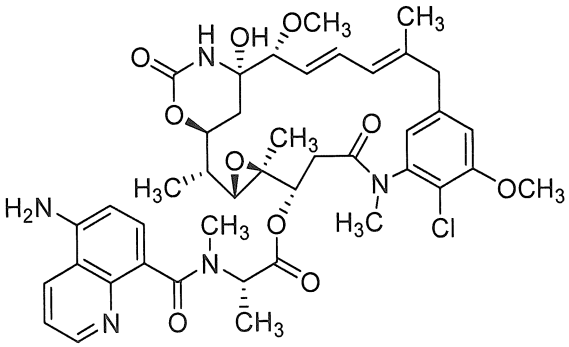
,



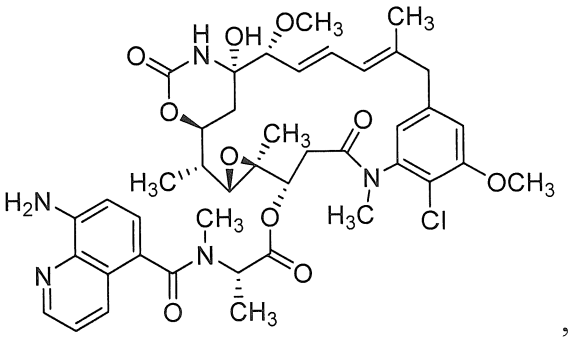
,



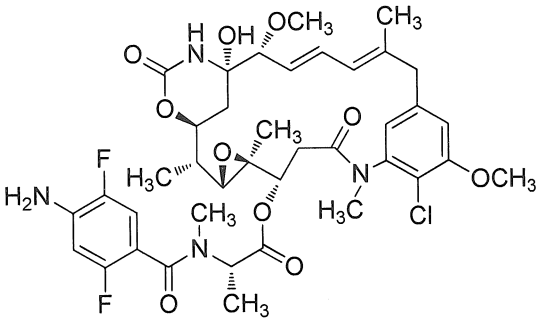
,



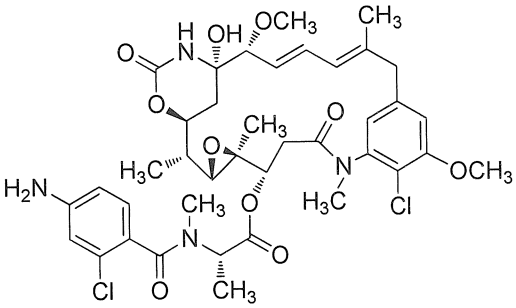
,



,

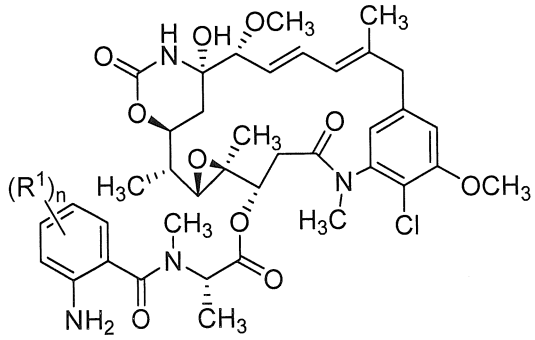


, hoặc



.

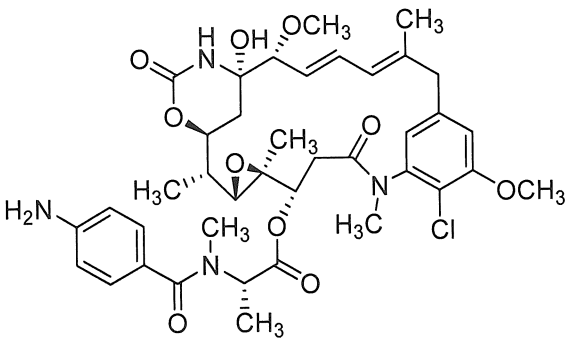
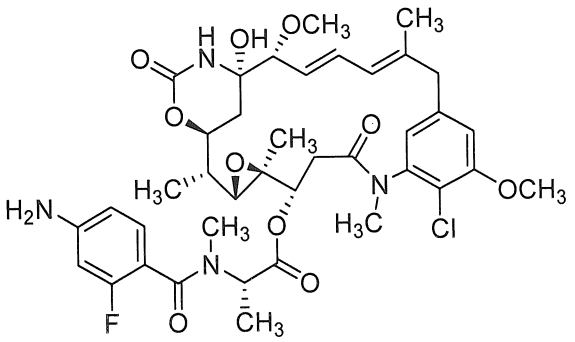
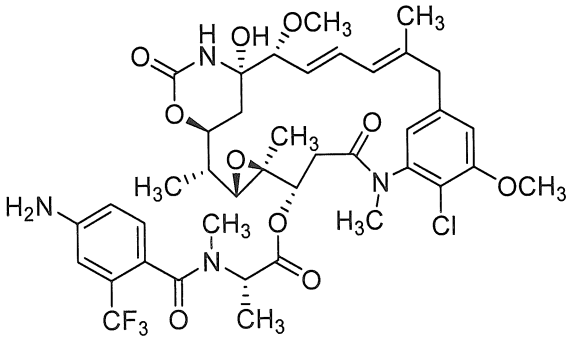
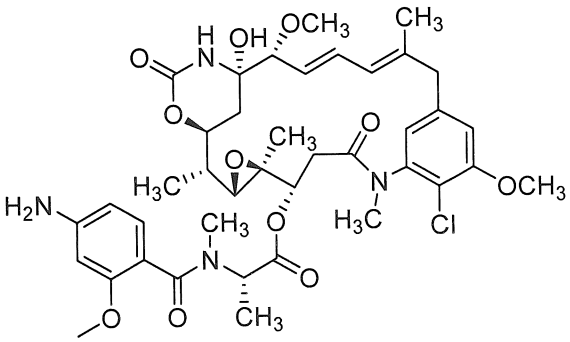
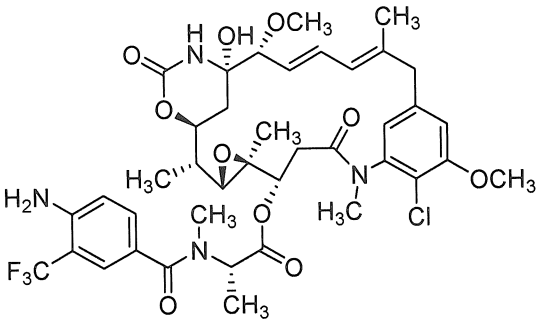
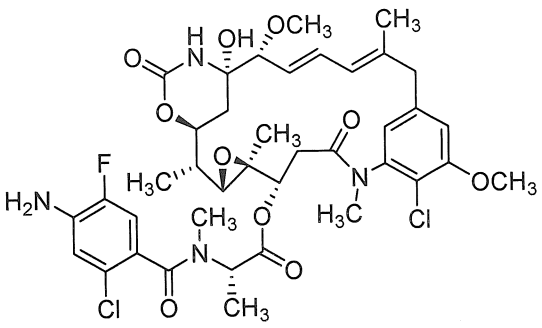
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (II) là hợp chất có Công thức (IIH):



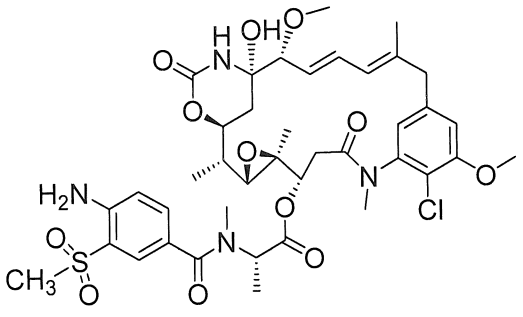
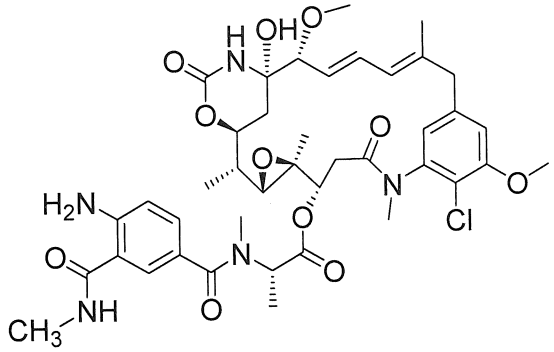
(IIH)

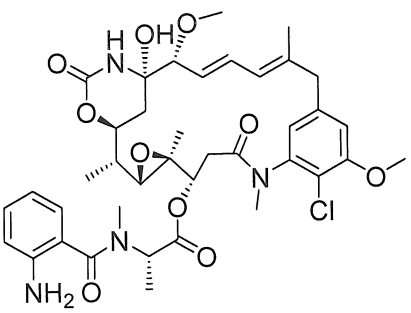
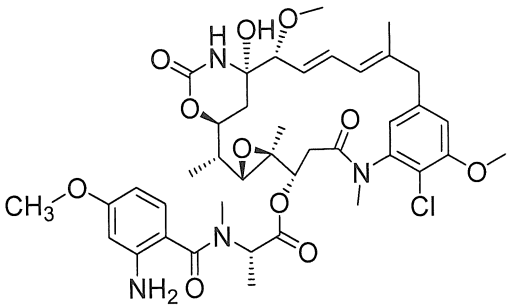
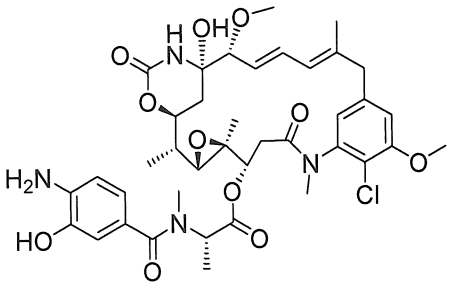
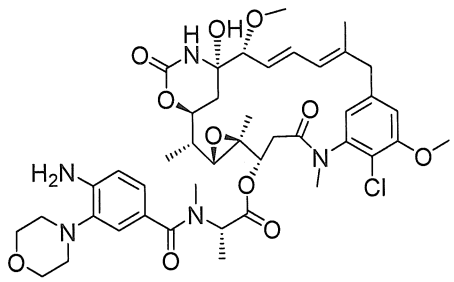
trong đó R^1 và n là như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (II) là hợp chất được chọn từ


,

,

,

,

, hoặc

.

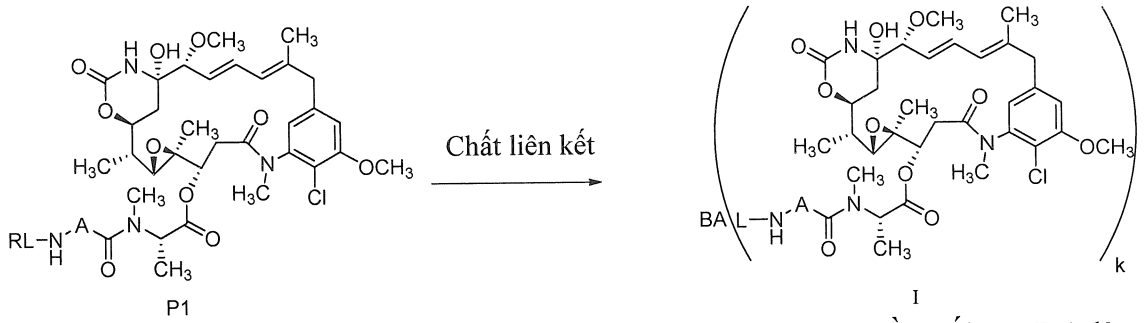
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (II) là hợp chất được chọn từ


,

,


,

,

, hoặc

.

D. Điều chế hợp chất

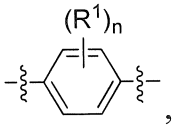
Hợp chất có Công thức I có thể được tổng hợp bằng cách kết hợp hợp chất có Công thức P1 với chất liên kết, ví dụ, kháng thể trong các điều kiện liên hợp chuẩn (xem tài liệu, ví dụ, Doronina et al., Nature Biotechnology 2003, 21, 7, 778, tài liệu này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn). Khi chất liên kết là kháng thể, kháng thể có thể được kết hợp với hợp chất có Công thức P1 thông qua một hoặc nhiều gốc xystein hoặc lysin của kháng thể. Hợp chất có Công thức P1 có thể được kết hợp với các gốc xystein, ví dụ, bằng cách khử kháng thể bằng chất khử, ví dụ, dithiotheritol, để phân cắt các liên kết disulfua của kháng thể, tinh chế kháng thể đã khử, ví dụ, bằng cách lọc gel, và sau đó cho kháng thể phản ứng với hợp chất có Công thức P1 chứa nhóm 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 nhóm phản ứng, ví dụ, nhóm este hoặc nhóm axit halogenua đã hoạt hóa, có thể được kết hợp với gốc lysin. Các 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 các kỹ thuật protein đã biết, bao gồm, ví dụ, sắc ký loại trừ theo kích cỡ, thẩm tách, và siêu lọc/lọc thẩm tách.



P1 I

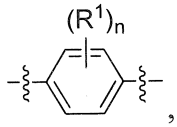
trong đó RL là cầu nối phản ứng, A là arylen hoặc heteroarylen, L là cầu nối, và BA là chất liên kết.

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



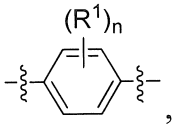
trong đó n là 0 hoặc 1; và R^1 là alkoxy, halo, hoặc haloalkyl.

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

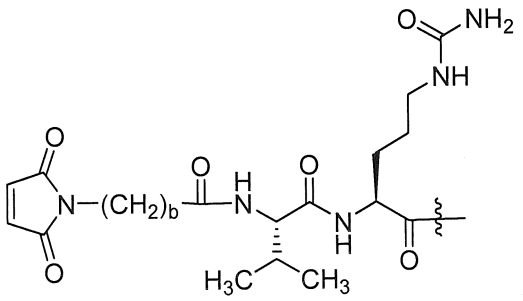


trong đó n là 0 hoặc 1; và R^1 là C_{1-6} alkoxy, halo, hoặc C_{1-6} haloalkyl.

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



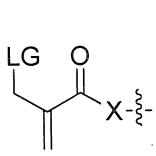
trong đó n là 0 hoặc 1; R^1 là C_{1-6} alkoxy, halo, hoặc C_{1-6} haloalkyl; và RL là:

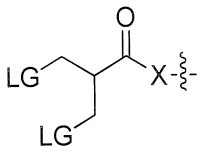


, trong đó b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8 và là liên kết với chất liên kết.

Cầu nối phản ứng là nhóm bao gồm một 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) để tạo thành hợp chất có Công thức I. Sau khi liên hợp với chất liên kết, cầu nối phản ứng sẽ trở thành gốc cầu nối (L) của hợp chất có công thức I. Ví dụ minh họa về

các cầu nối phản ứng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các cầu nối phản ứng bao gồm các phần haloaxetyl, isothioxyanat, hoặc maleimit mà có khả năng phản ứng với chất liên kết. Các phần phản ứng cũng bao gồm các nhóm có cấu trúc sau:



hoặc


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

Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:

$$SP^R–AA^1-AA^2-\S-$$

trong đó:

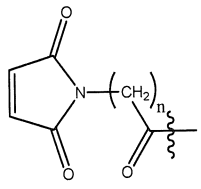
SP^R là đoạn đệm phản ứng;

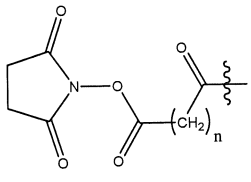
AA^1 là axit amin; và

AA^2 là axit amin.

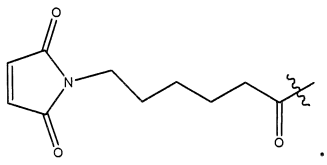
Đoạn đệm phản ứng là nhóm chứa phần cầu nối phản ứng đã mô tả ở trên có khả năng phản ứng với chất liên kết và gắn kết phần này với AA^1. Đoạn đệm thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các đoạn đệm bao gồm alkylen hoặc polyetylen glycol gắn kết AA^1 với phần có thể phản ứng với chất liên kết (ví dụ, haloaxetyl, isothioxyanat, hoặc maleimit).

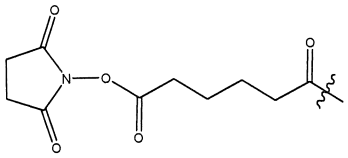
Theo một số phương án, đoạn đệm phản ứng bao gồm nhóm không thể phân cắt được được chọn từ



hoặc


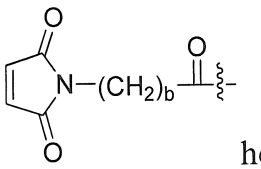
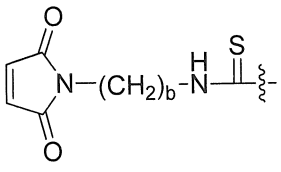
trong đó

là một hoặc nhiều liên kết với dẫn xuất maytansinoit; và trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 4 đến 10. Trong một số ví dụ, n là 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10. Theo một số phương án, đoạn đệm phản ứng là


. Theo một số phương án, đoạn đệm phản ứng là


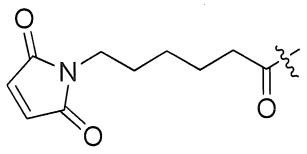
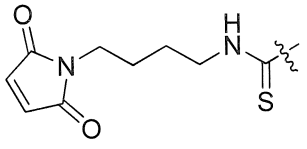
.

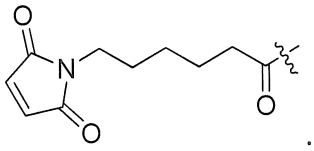
Theo một số phương án, đoạn đệm phản ứng là:

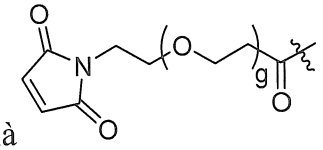
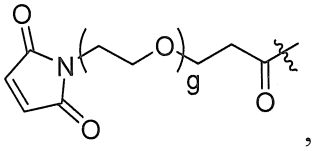

hoặc

,

trong đó b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

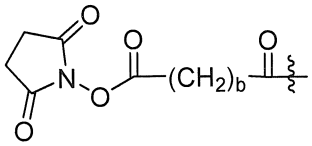
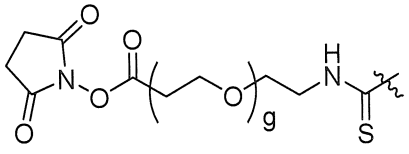
Theo một số phương án, đoạn đệm phản ứng là:


hoặc

.

Theo một số phương án, đoạn đệm là

.

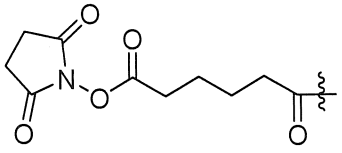
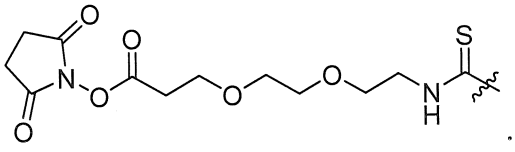
Theo một số phương án, đoạn đệm là

hoặc

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

Theo một số phương án, đoạn đệm phản ứng là:


hoặc


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

Theo một số phương án, đoạn đệm phản ứng là:

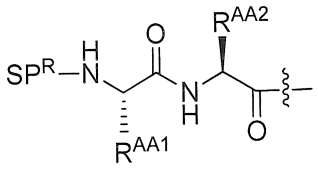

hoặc

.

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

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

Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:



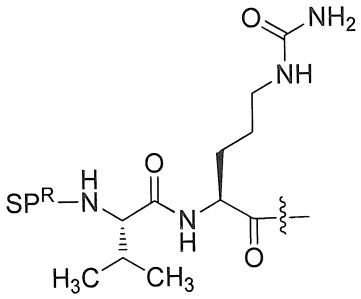
trong đó:

SP^R là đoạn đệm phản ứng;

R^{AA1} là chuỗi bên axit amin; và

R^{AA2} là chuỗi bên axit amin.

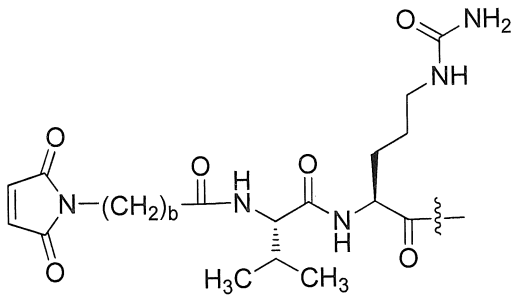
Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:



trong đó:

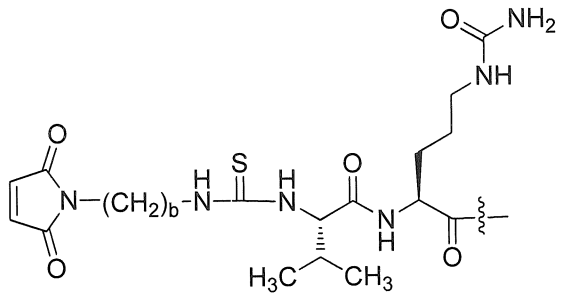
SP là đoạn đệm phản ứng.

Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:



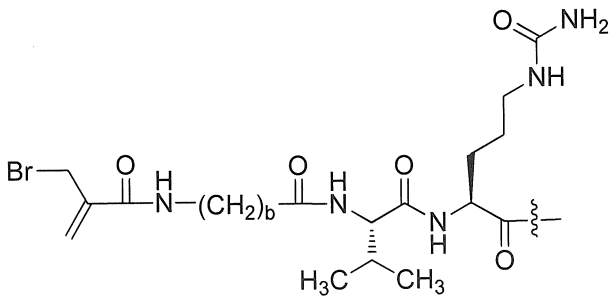
trong đó b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:



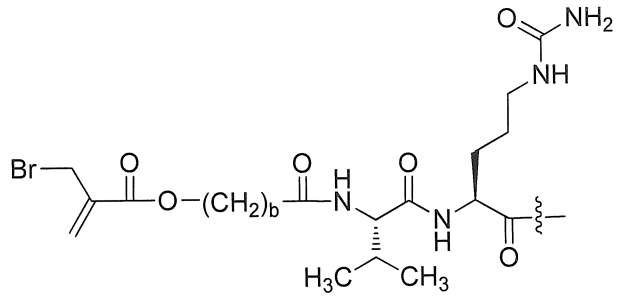
trong đó b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:



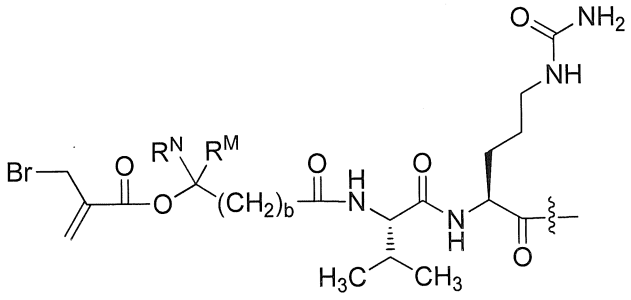
trong đó b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:



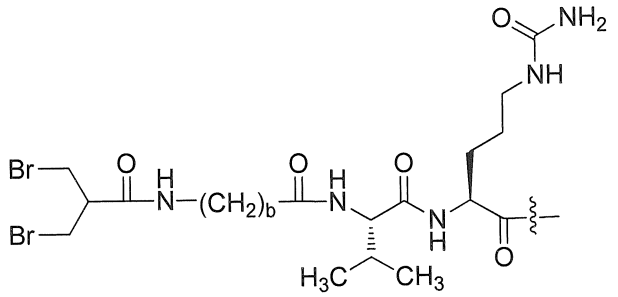
trong đó b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:



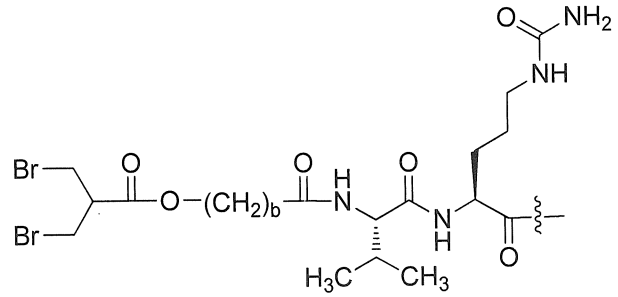
trong đó b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8, R^N là nguyên tử hydro hoặc alkyl, và R^M là alkyl.

Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:



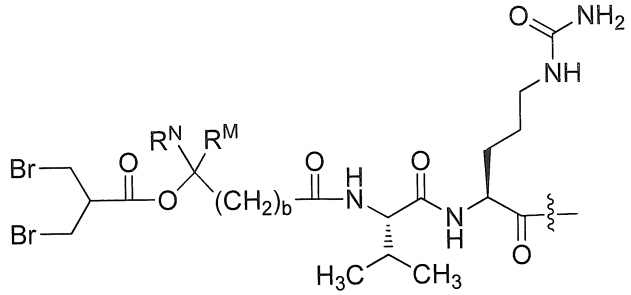
trong đó b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:



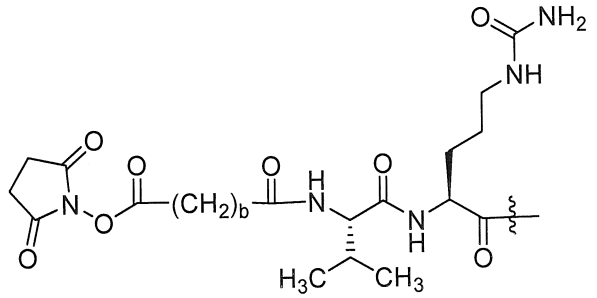
trong đó b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:



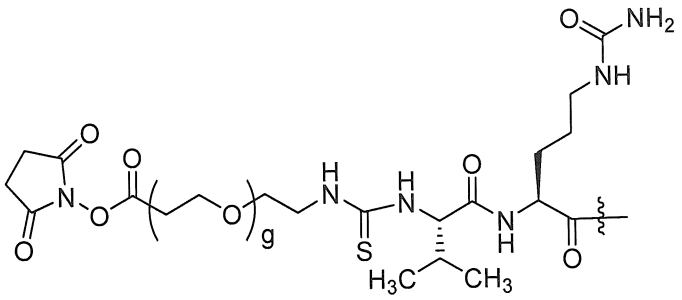
trong đó b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8; R^N là nguyên tử hydro hoặc alkyl; và R^M là alkyl.

Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:



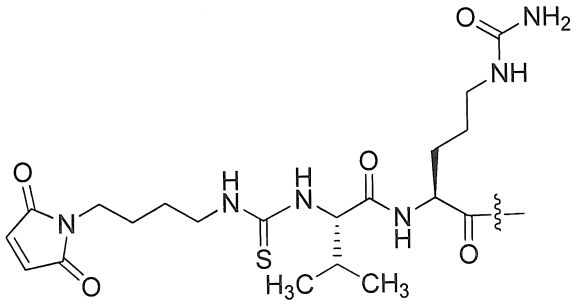
trong đó b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:

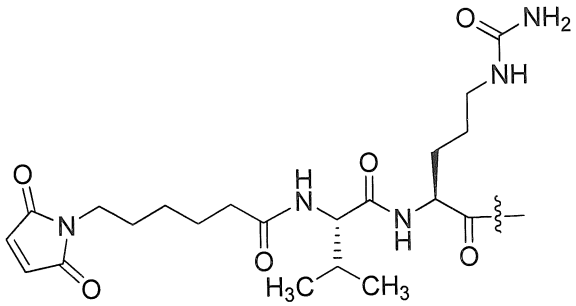


trong đó g là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

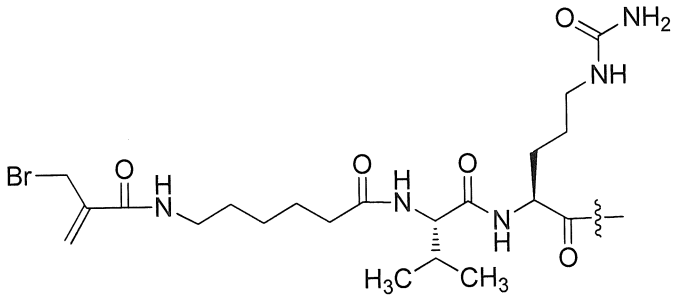
Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:



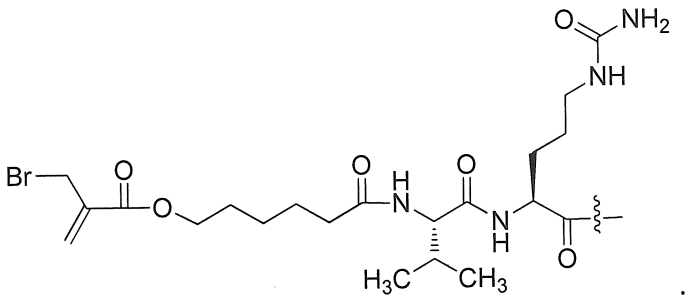
Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:



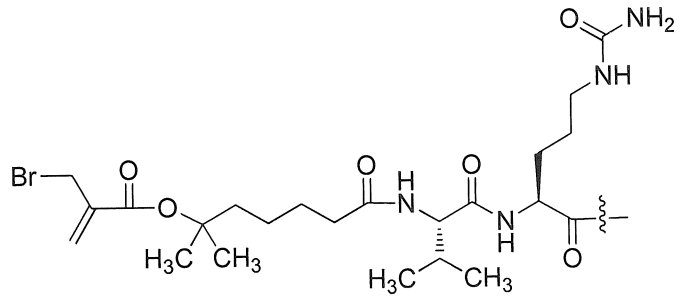
Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:



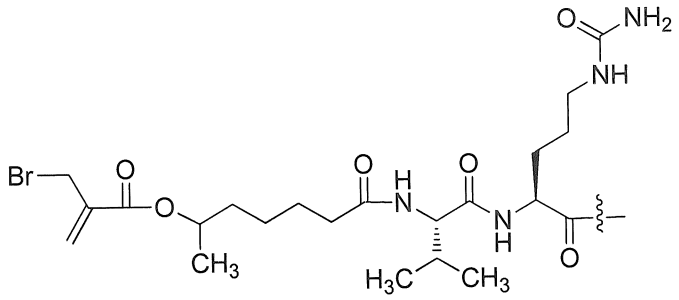
Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:



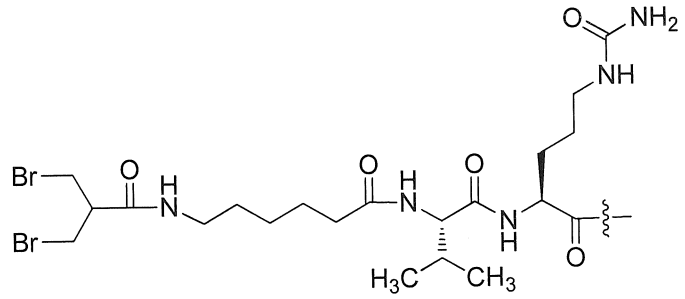
Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:



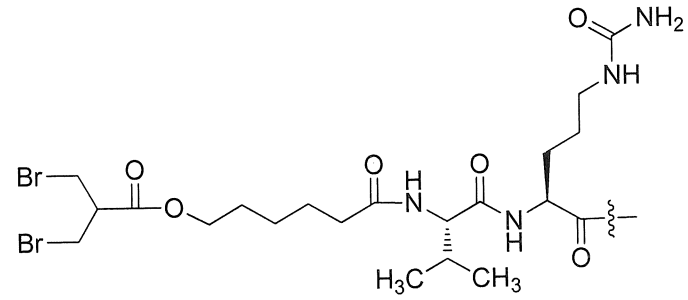
Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:



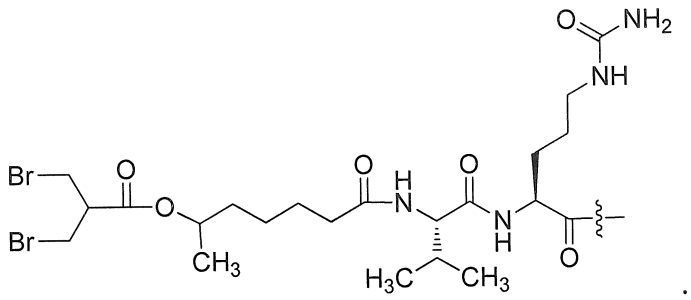
Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:



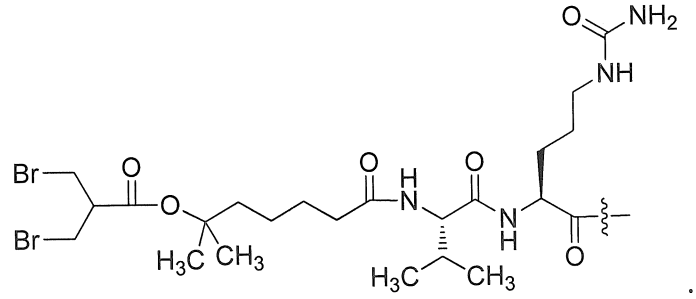
Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:



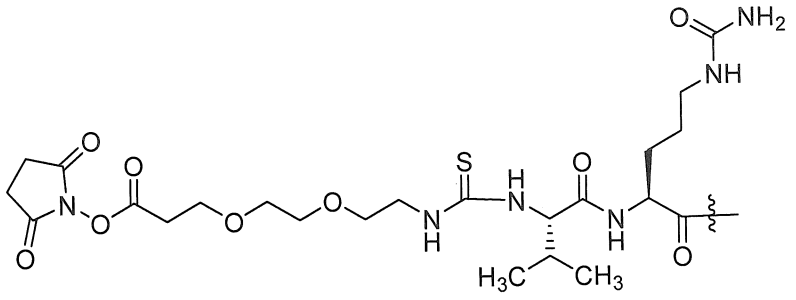
Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:



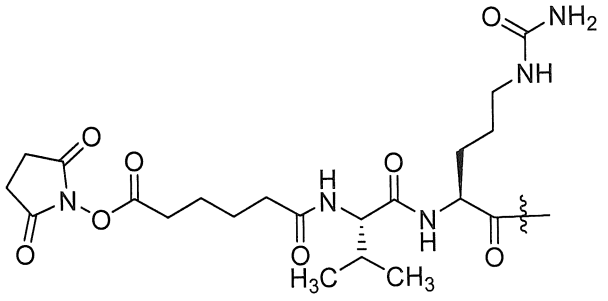
Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:



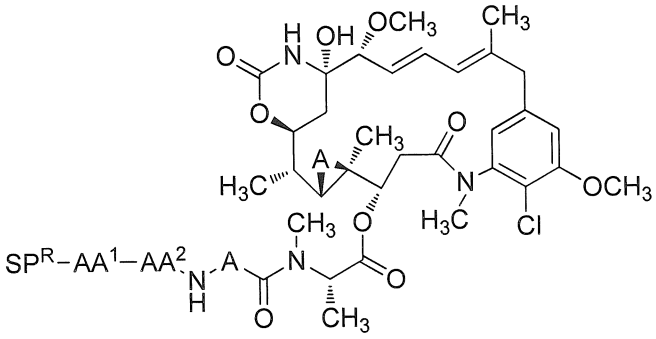
Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:



Theo một số phương án, cầu nối phản ứng là:



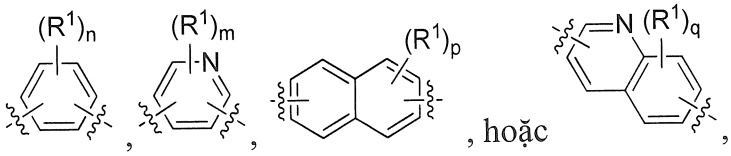
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có Công thức P1A:



P1A

trong đó:

A là:



trong đó:

R^1 là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, hydroxyl, xyano, nitro, , , , hoặc azido, trong đó R^A là alkyl hoặc heteroalkyl;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

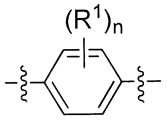
q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5;

SP^R là đoạn đệm phản ứng;

AA^1 là axit amin; và

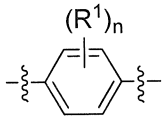
AA^2 là axit amin.

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



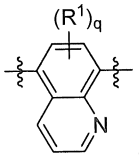
trong đó n là 0 hoặc 1; và R^1 là alkoxy, halo, hoặc haloalkyl. Trong một số ví dụ, R^1 là metylsulfonyl, N-metylformamit, hydroxyl, hoặc morpholinyl.

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



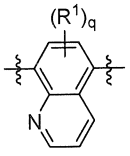
trong đó n là 0 hoặc 1; và R^1 là C_{1-6} alkoxy, halo, hoặc C_{1-6} haloalkyl.

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



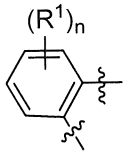
trong đó q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và R^1 là C_{1-6} alkoxy, halo, hoặc C_{1-6} haloalkyl.

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



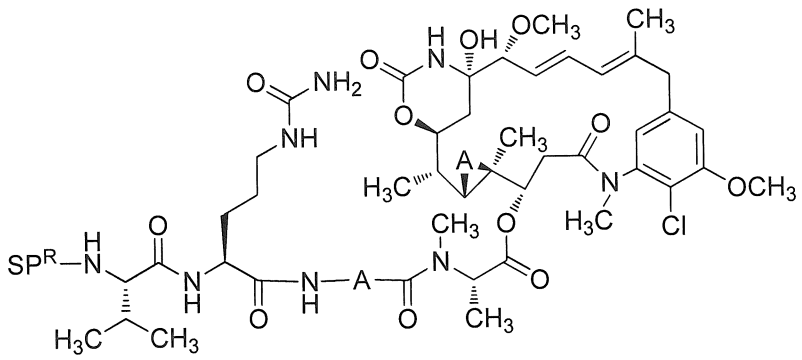
trong đó q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và R^1 là C_{1-6} alkoxy, halo, hoặc C_{1-6} haloalkyl.

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



trong đó n là 0 hoặc 1; và R^1 là alkoxy, halo, hoặc haloalkyl. Trong một số ví dụ, R^1 là metylsulfonyl, N-metylformamit, hydroxyl, hoặc morpholinyl.

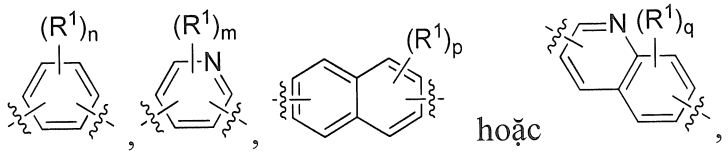
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có Công thức P1B:



P1B

trong đó

A là:



trong đó:

R^1 là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, hydroxyl, xyano, nitro, , , , hoặc azido, trong đó R^A là alkyl hoặc heteroalkyl;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

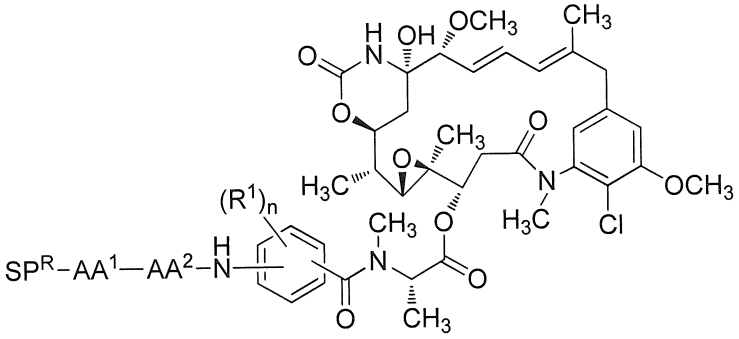
m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

SP^R là đoạn đệm phản ứng.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có Công thức P1C:



P1C

trong đó:

SP^R là đoạn đệm phản ứng;

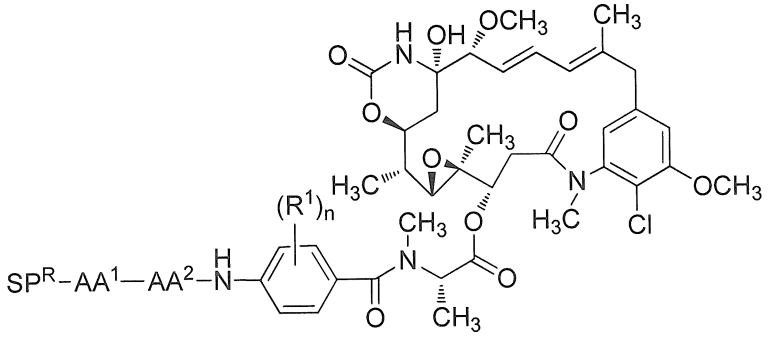
AA^1 là axit amin;

AA^2 là axit amin;

R^1 mỗi lần xuất hiện độc lập 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:



P1D

trong đó:

SP^R là đoạn đệm phản ứng;

AA^1 là axit amin;

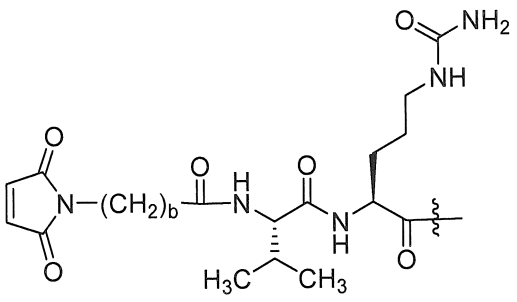
AA^2 là axit amin;

R^1 mỗi lần xuất hiện độc lập 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.

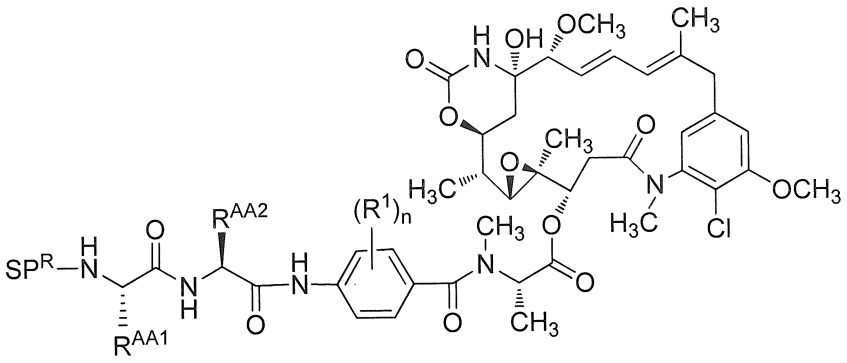
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có Công thức P1D, trong đó R^1 là alkoxy, halo, hoặc haloalkyl. Theo một số phương án, R^1 là C_{1-6} alkoxy, halo, hoặc C_{1-6} haloalkyl. Theo một số phương án, n là 0. Theo một số phương án, n là 1. Theo một số phương án, n là 2.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có Công thức P1D, trong đó R^1 là C_{1-6} alkoxy, halo, hoặc C_{1-6} haloalkyl; và SP^R-AA^1-AA^2 là:



, trong đó b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8 và $-\overset{A}{\S}-$ 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:



P1E

trong đó:

SP^R là đoạn đệm phản ứng;

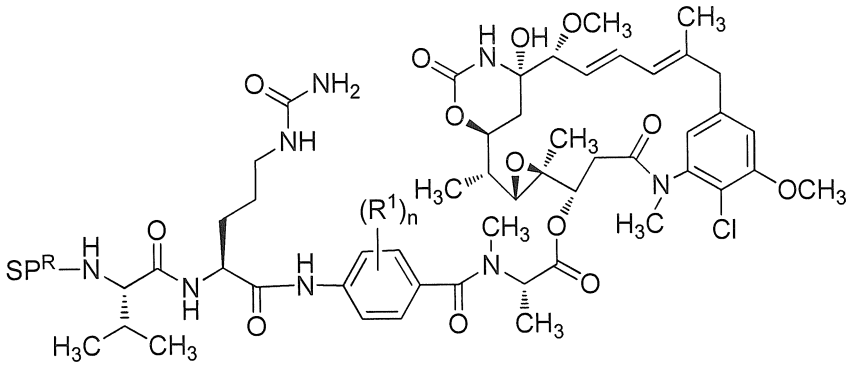
R^{AA1} là chuỗi bên axit amin;

R^{AA2} là chuỗi bên axit amin;

R^1 mỗi lần xuất hiện độc lập 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

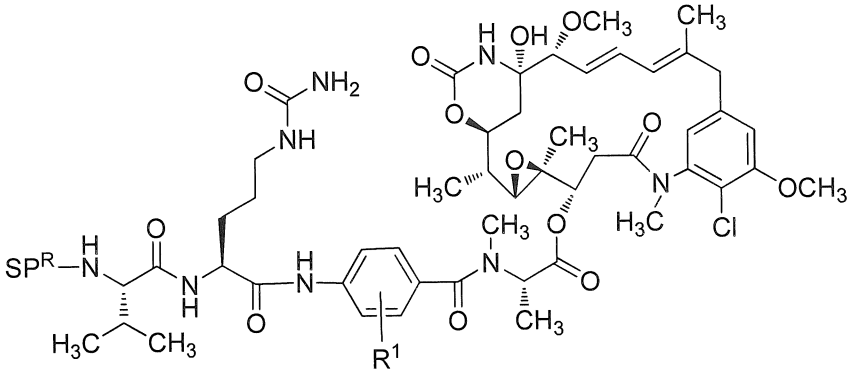
trong đó:

SP^R là đoạn đệm phản ứng;

R^1 mỗi lần xuất hiện độc lập 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:



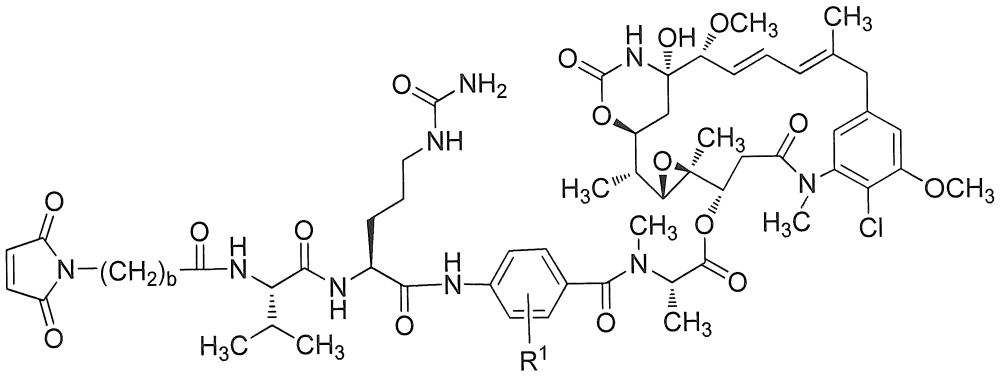
P1G

trong đó:

SP^R là đoạn đệm 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:



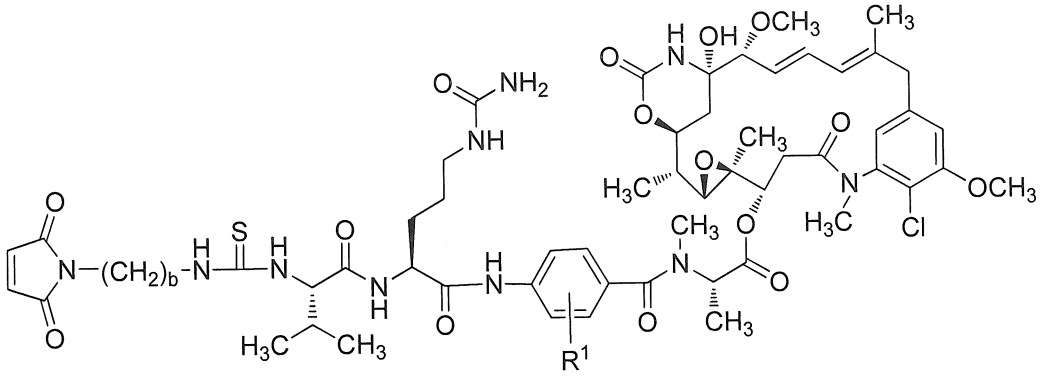
P1H

trong đó:

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

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có Công thức P1I:



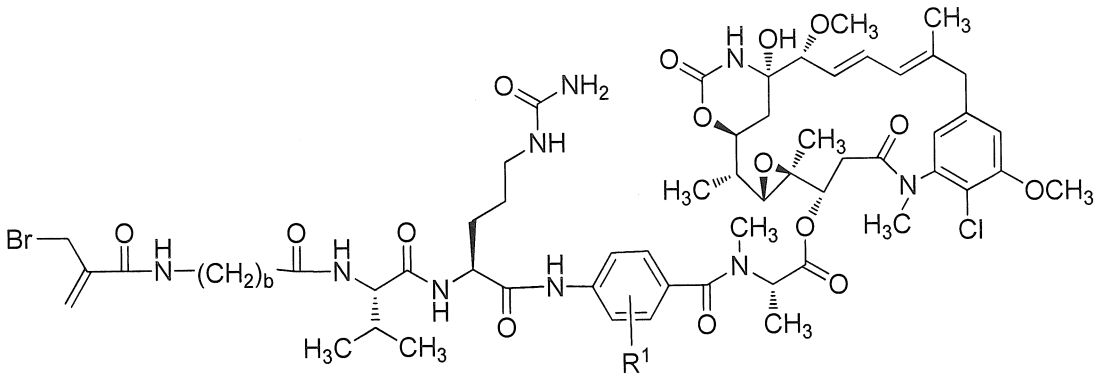
P1I

trong đó:

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

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có Công thức P1J:



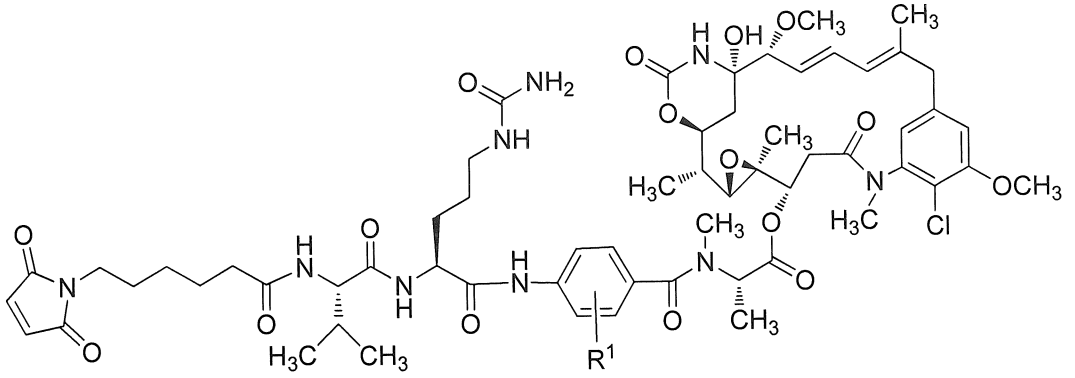
P1J

trong đó:

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

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

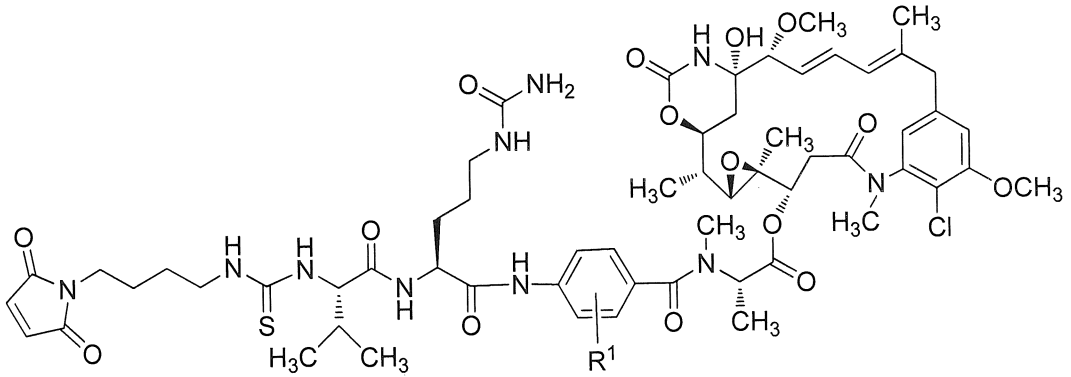
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có Công thức P1K:



P1K

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

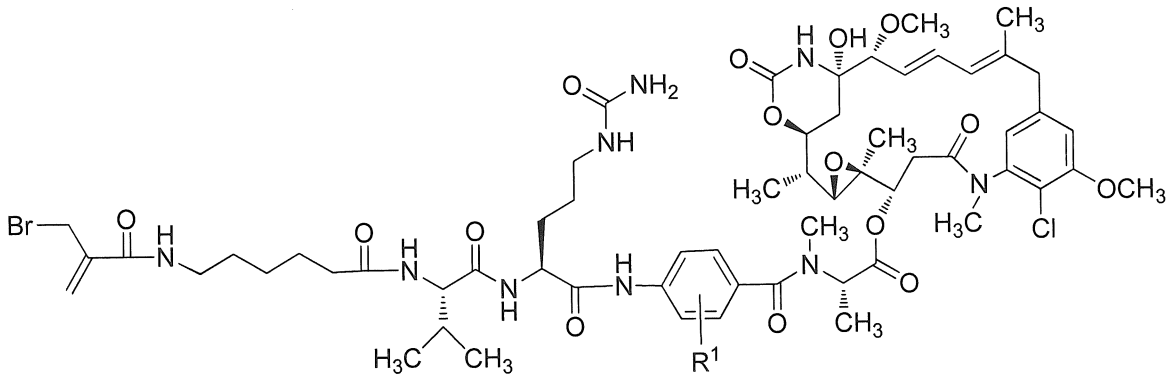
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có Công thức P1L:



P1L

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

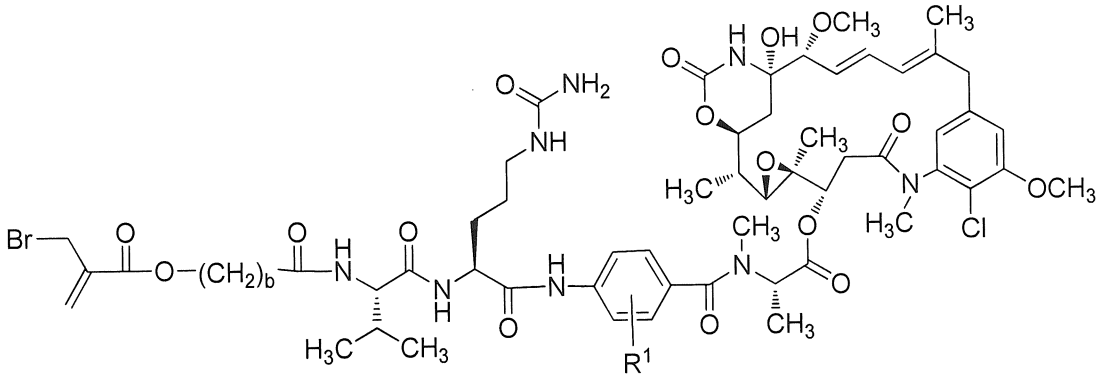
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có Công thức P1M:



P1M

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

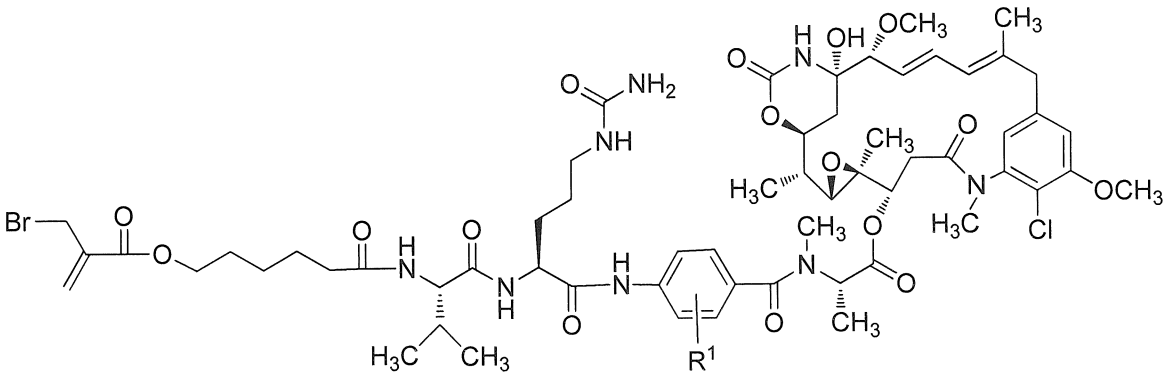
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có Công thức P1N:



P1N

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

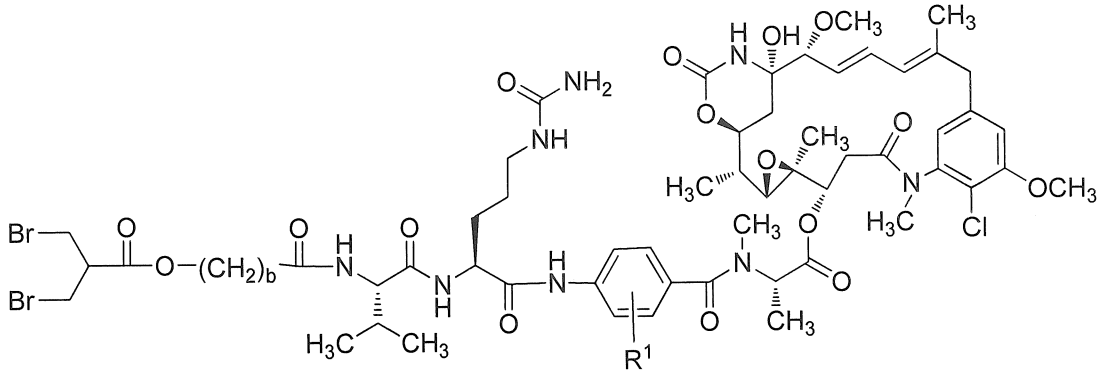
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có Công thức P1O:



P1O

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

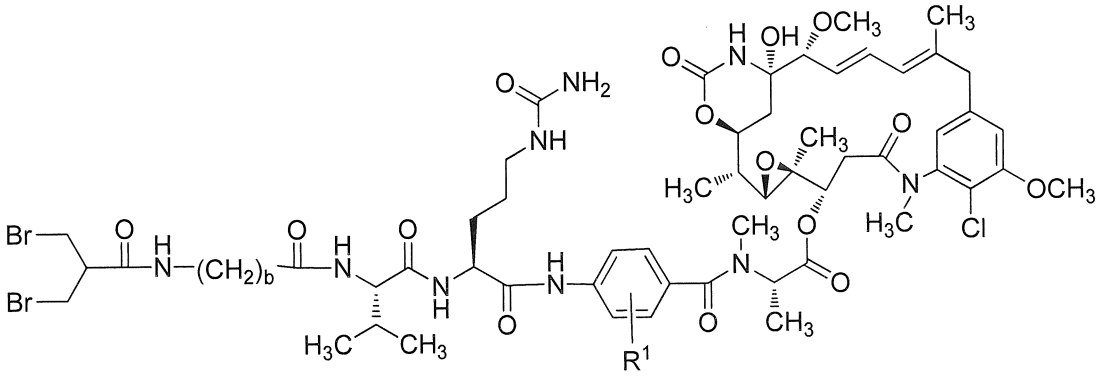
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có Công thức P1P:



P1P

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

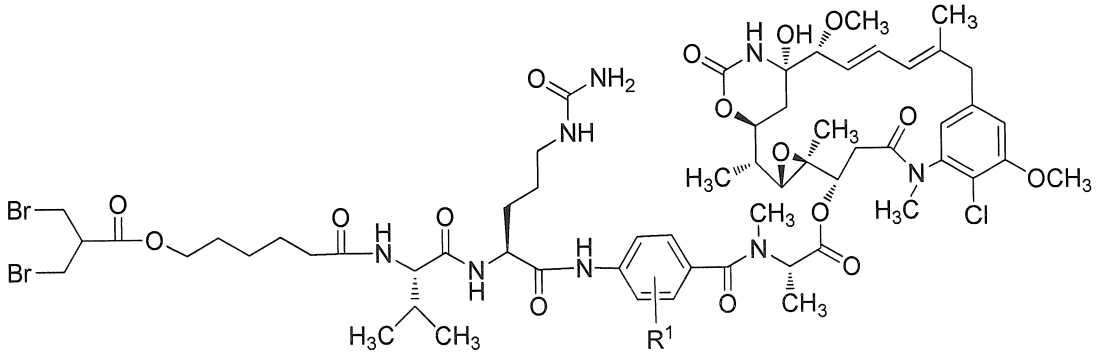
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có Công thức P1Q:



P1Q

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

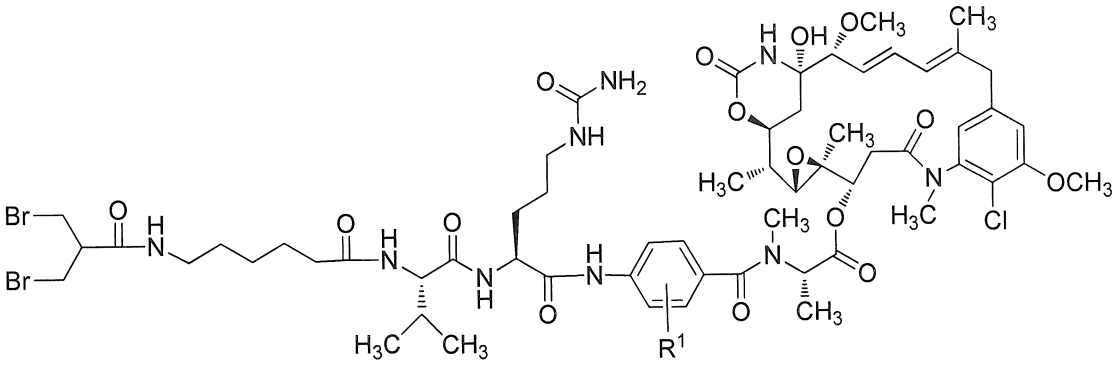
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có Công thức P1R:



P1R

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

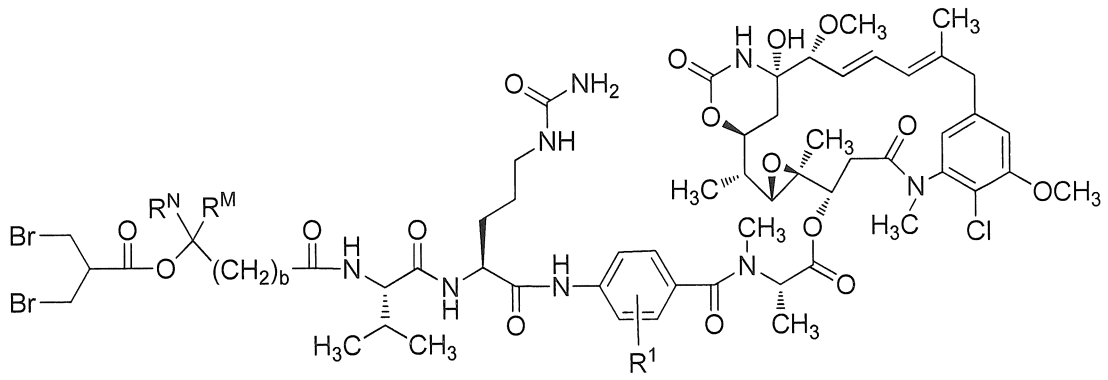
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có Công thức P1S:



P1S

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

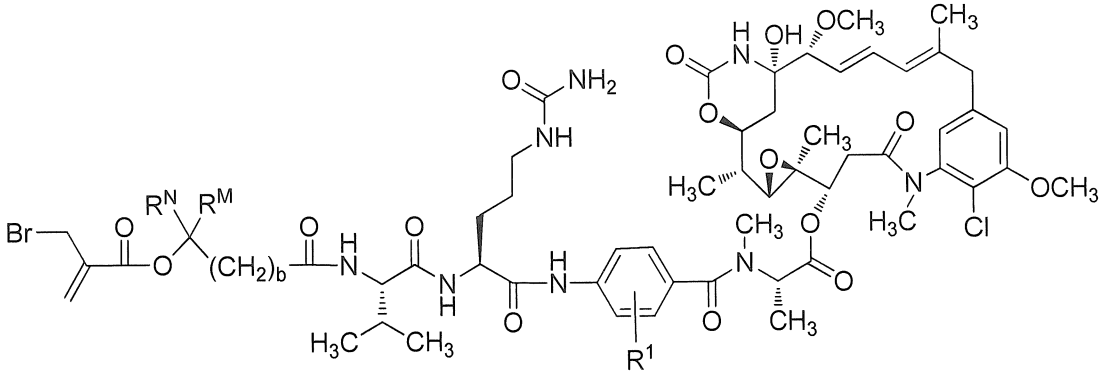
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có Công thức P1T:



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 nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

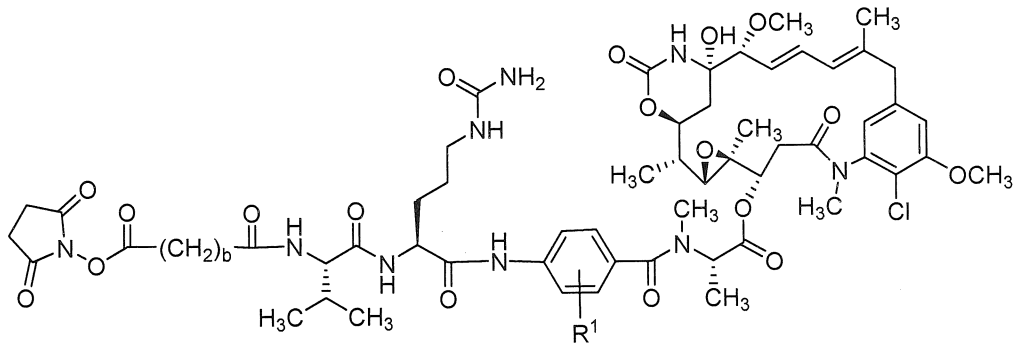
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có Công thức P1U:



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 nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

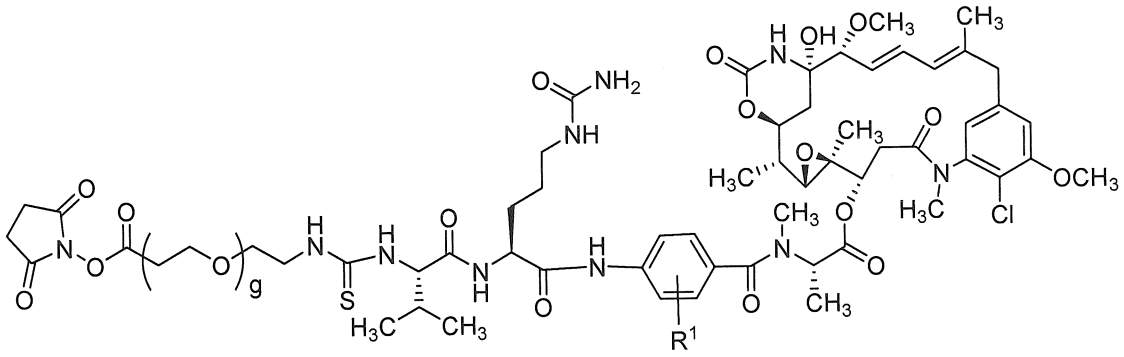
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có Công thức P1V:



P1V

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

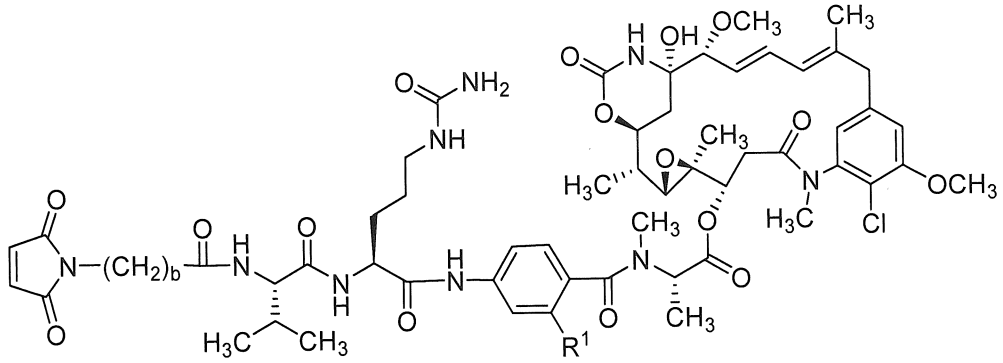
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có Công thức P1W:



P1W

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

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

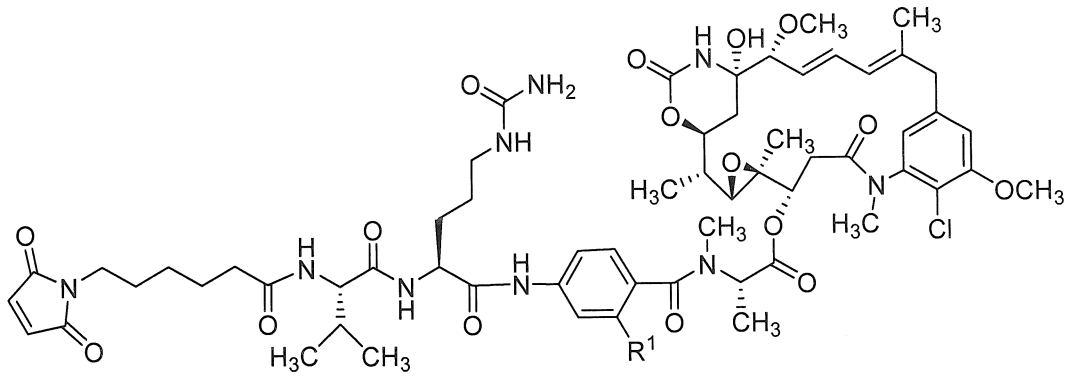


P1X

trong đó:

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

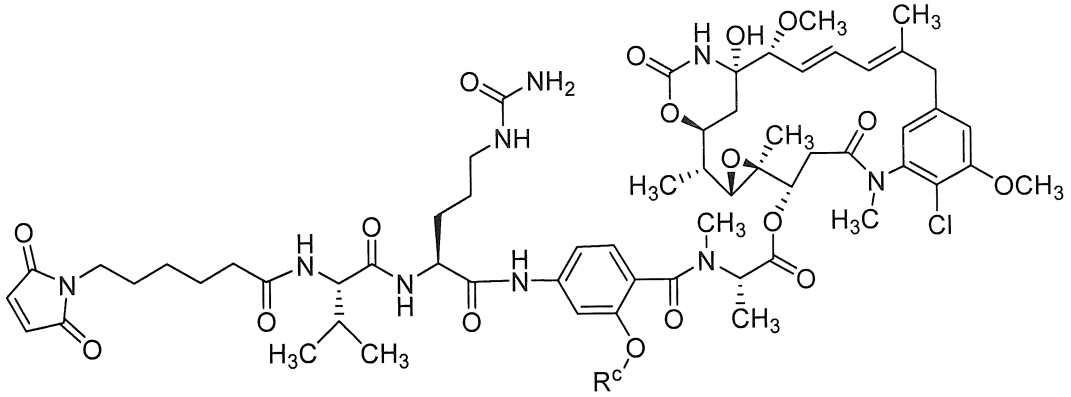
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có Công thức P1Y:



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 trong số các phương án này, R^1 là metoxy. Theo một số phương án, R^1 là 1-metyletyl-thiol, phenyl, 2-flophenyl, pyridinyl, 4-pyridinyl, pyrolidinyl, hoặc 1-pyrolidinyl. 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.

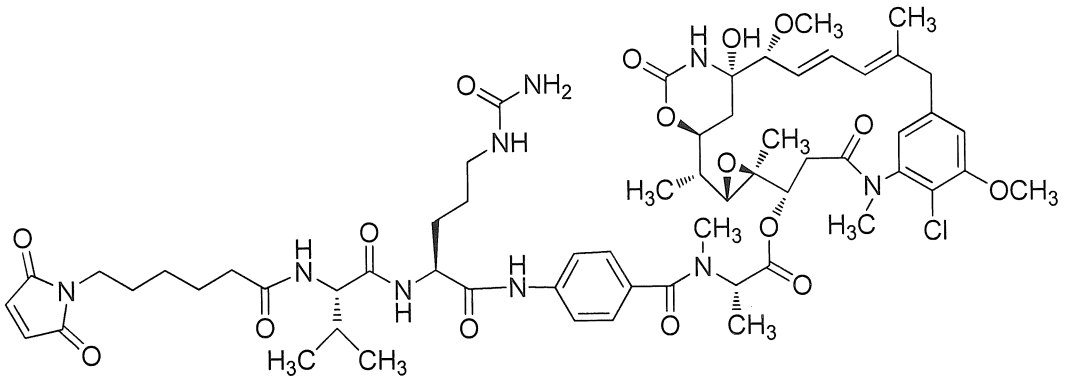
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có Công thức P1Z:



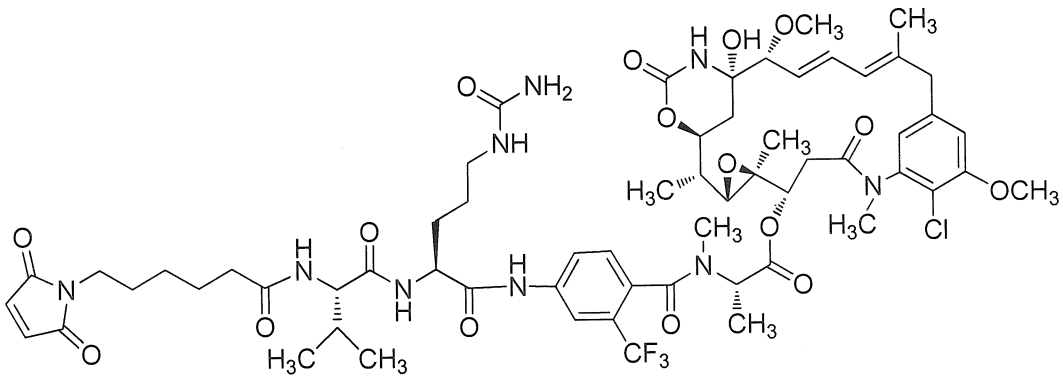
P1Z,

trong đó Rc là được chọn từ alkyl hoặc haloalkyl và trong đó alkyl hoặc haloalkyl là mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng.

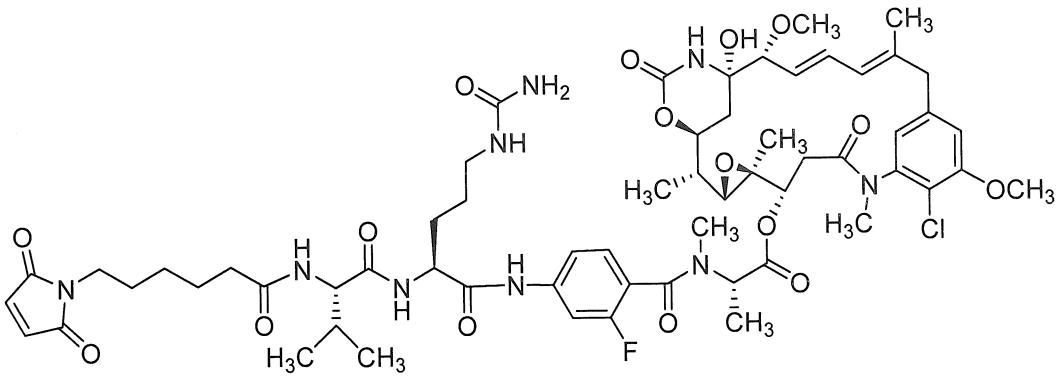
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có một trong số các cấu trúc sau:



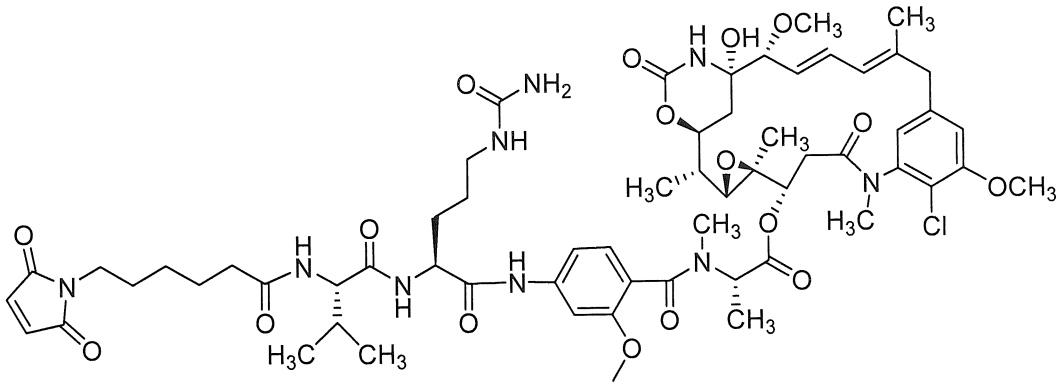
,



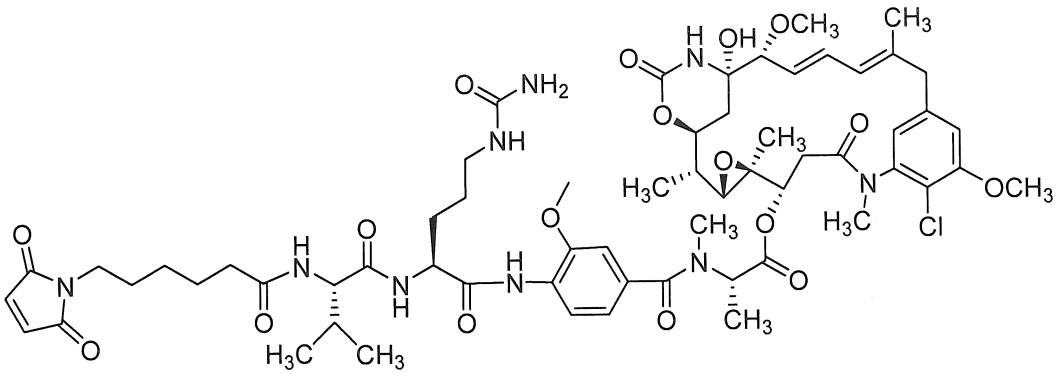
,



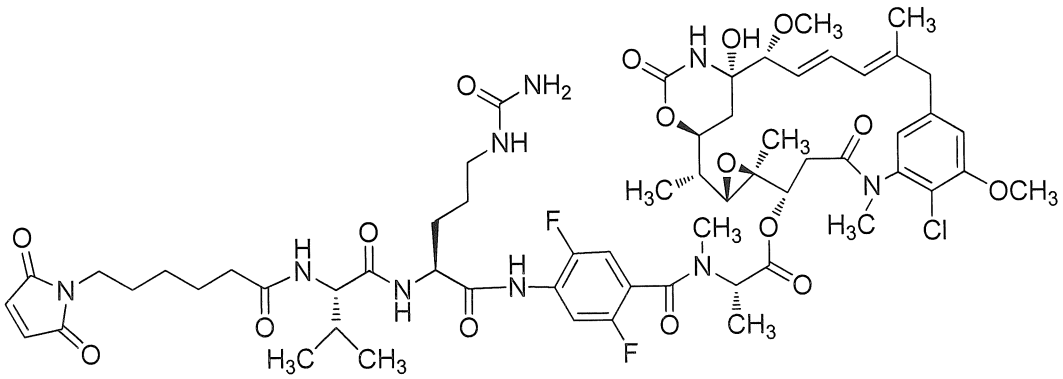
,



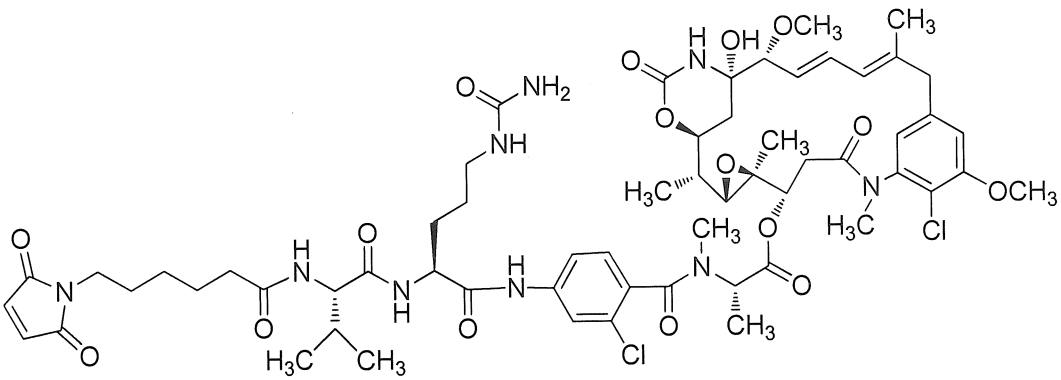
,



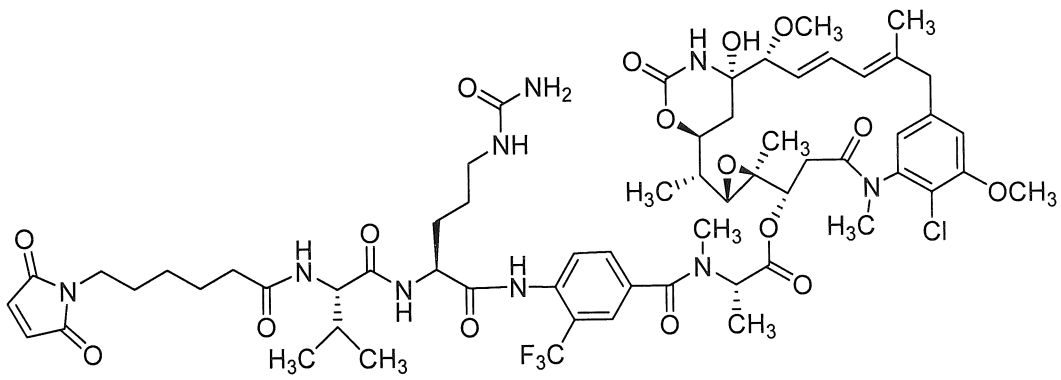
,



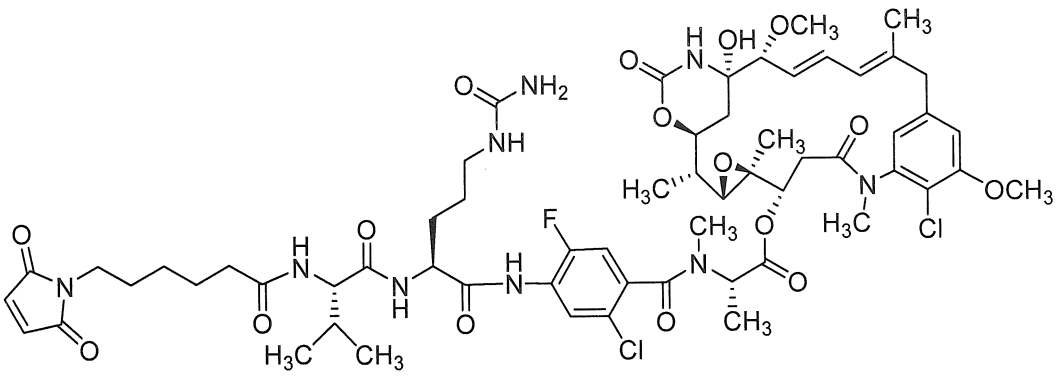
,



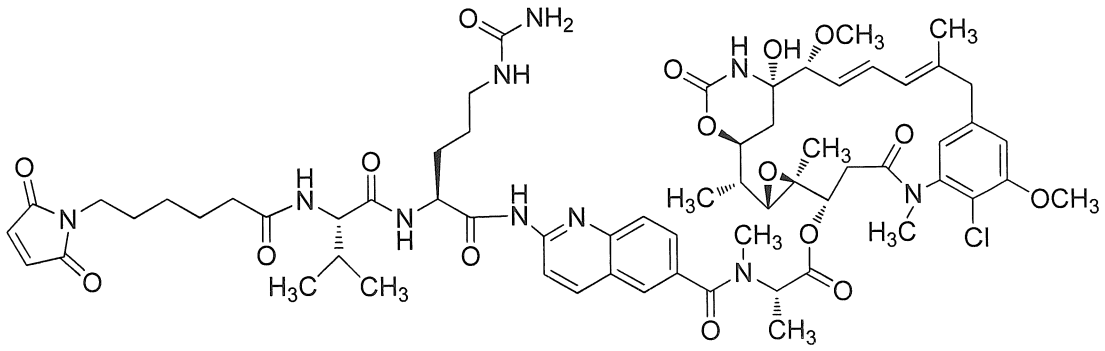
,



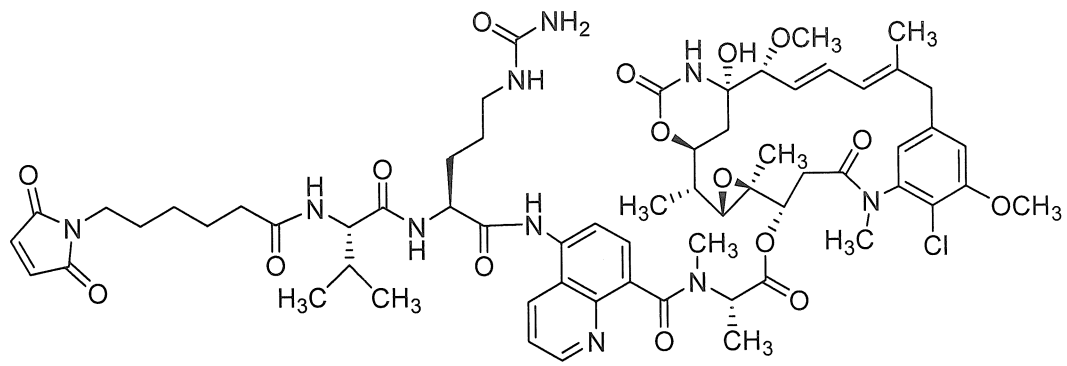
,



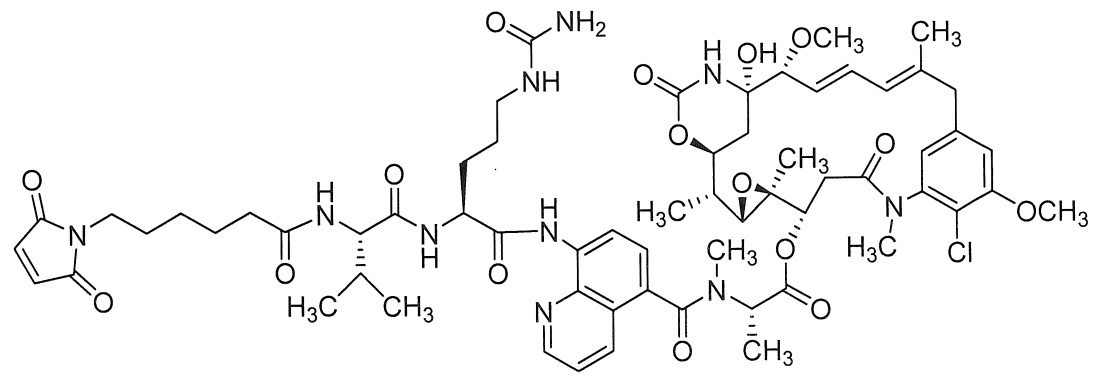
,



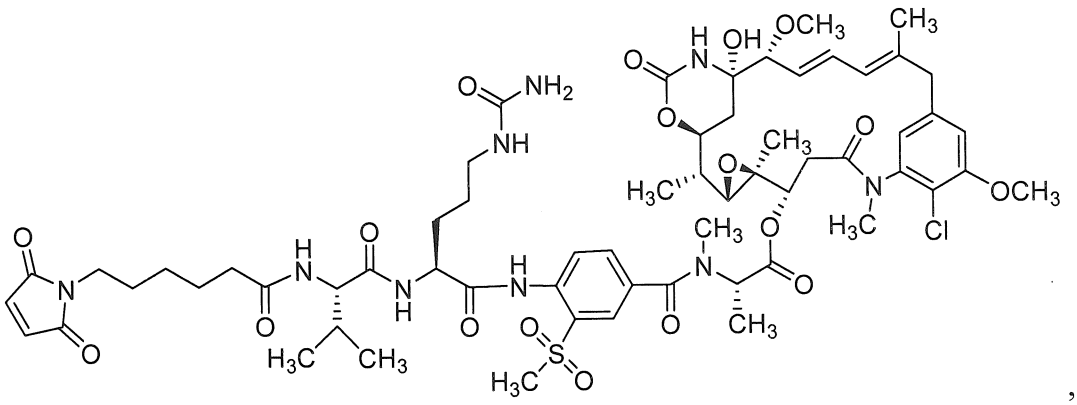
,



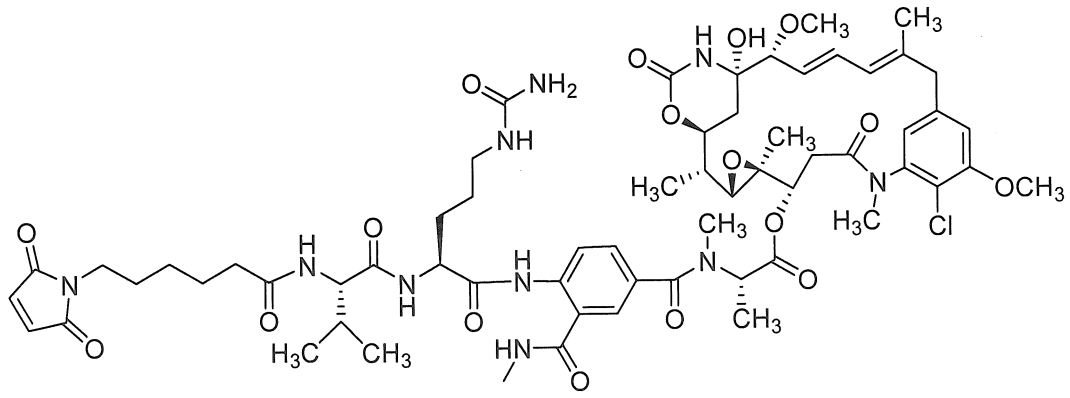
,



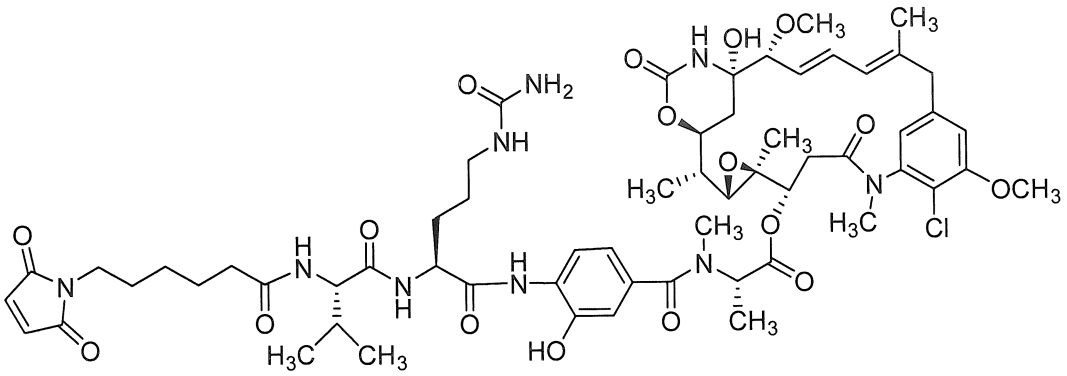
,



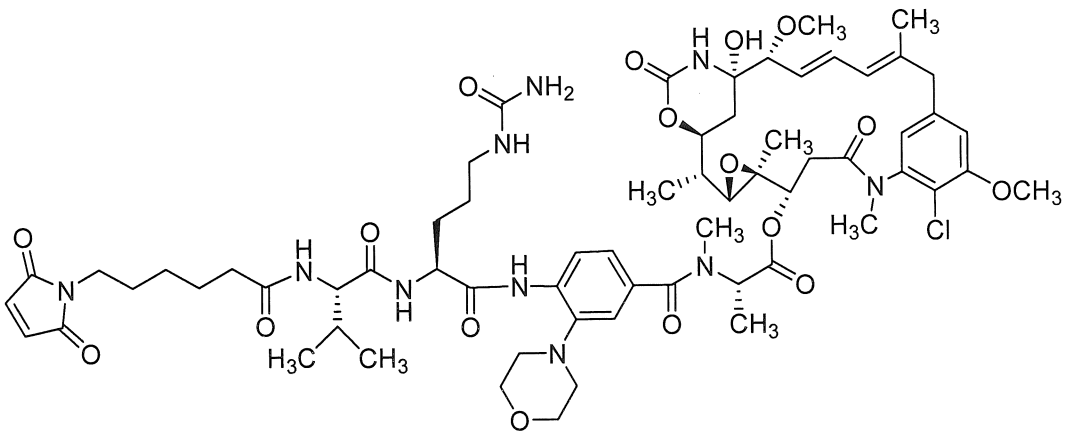
,



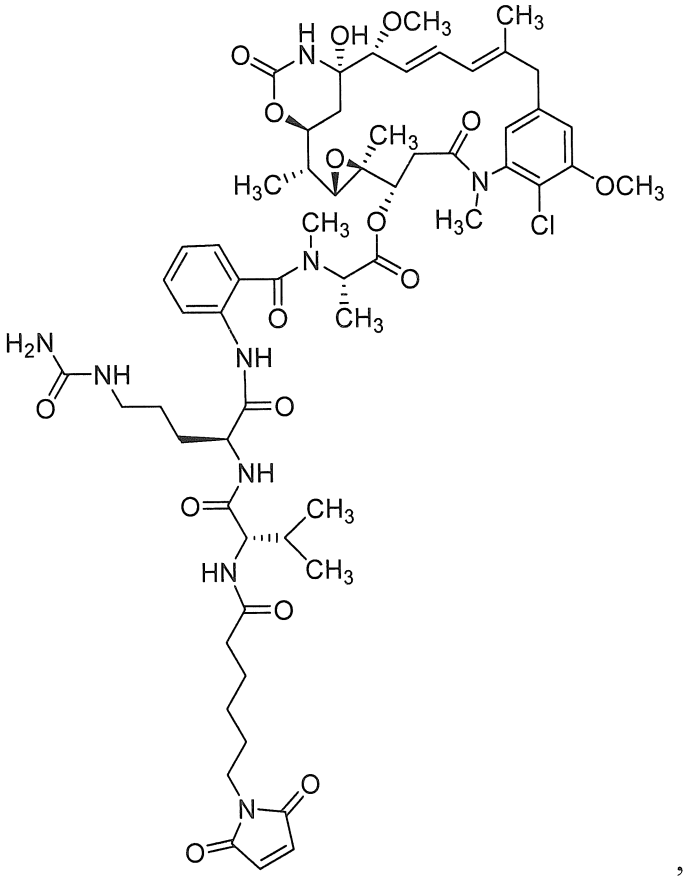
,



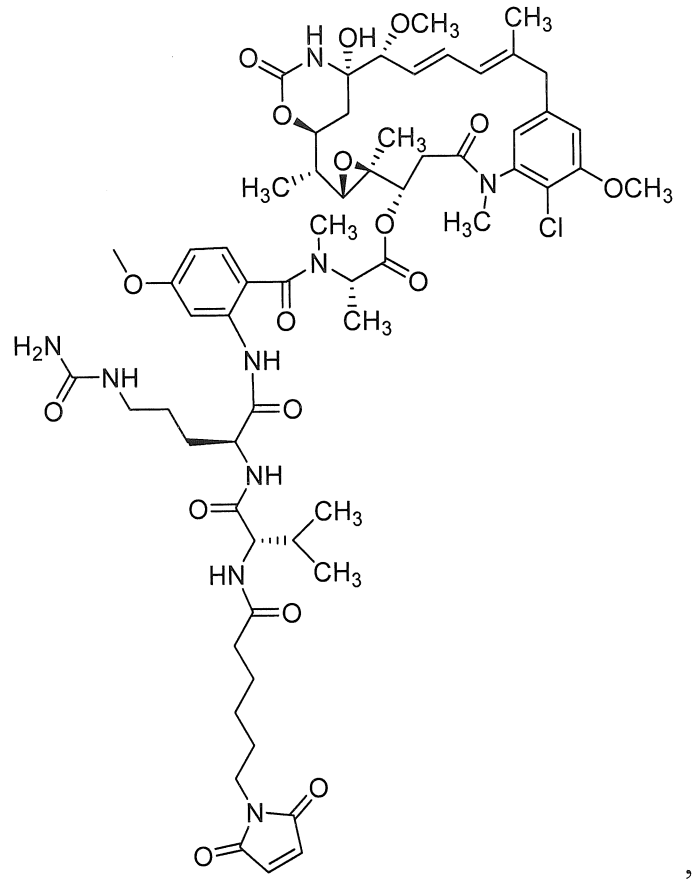
,



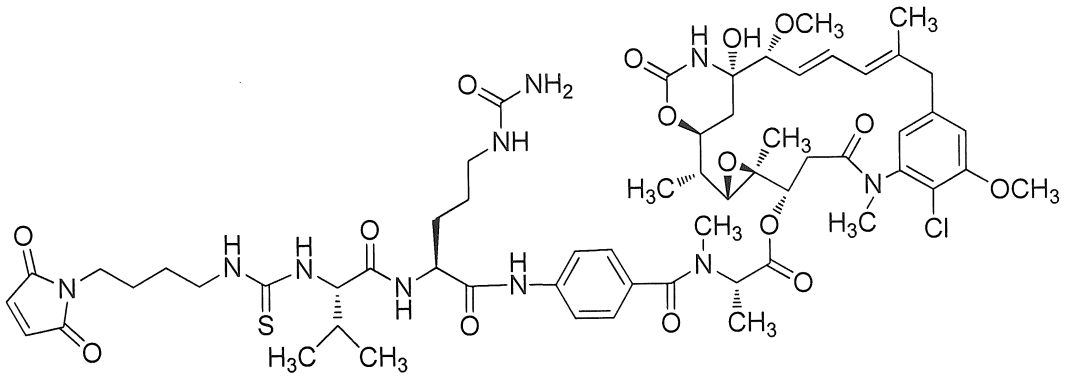
,



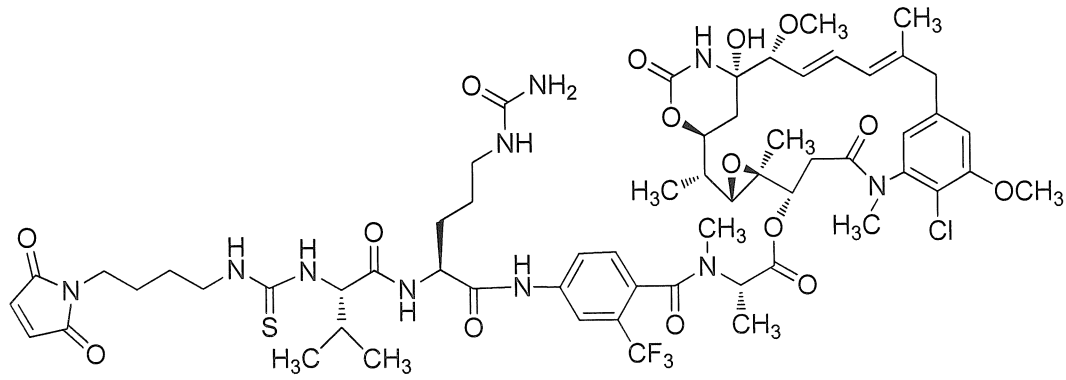
,



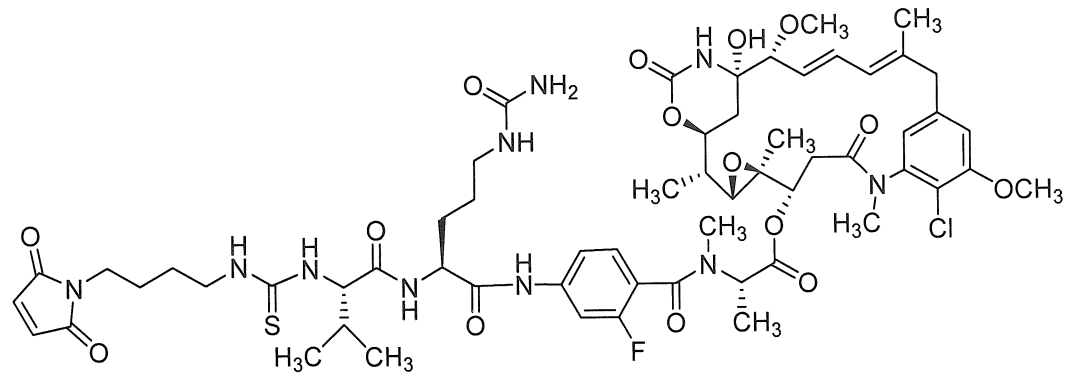
,



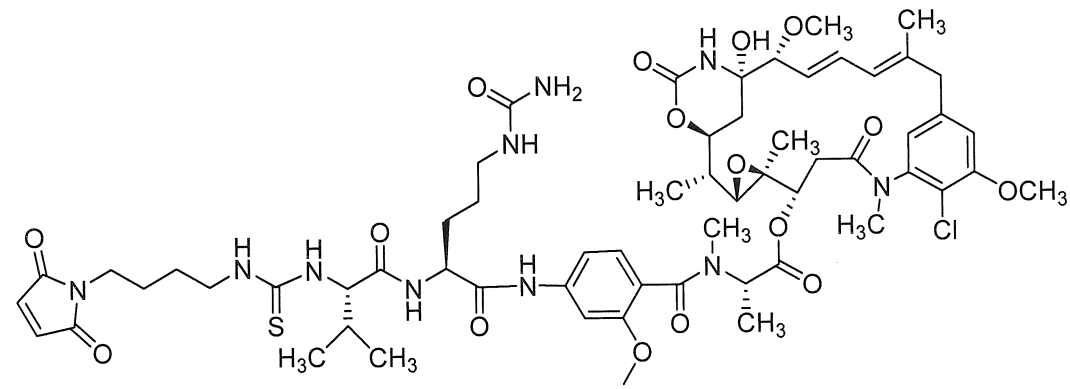
,



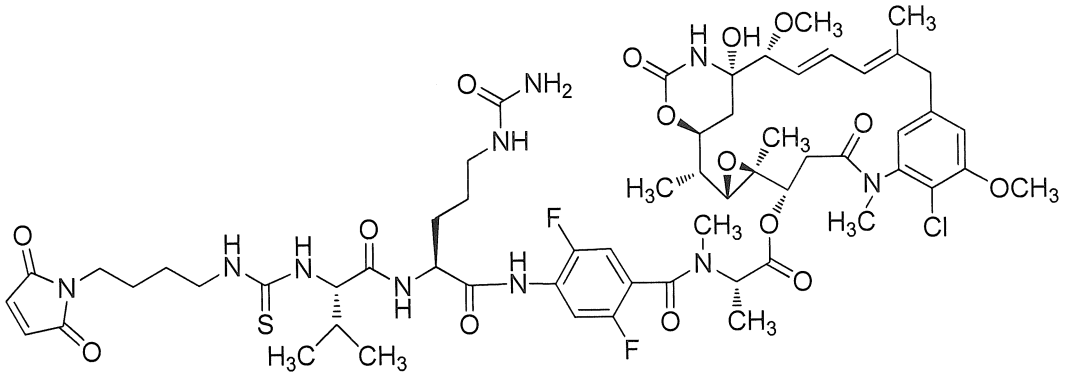
,



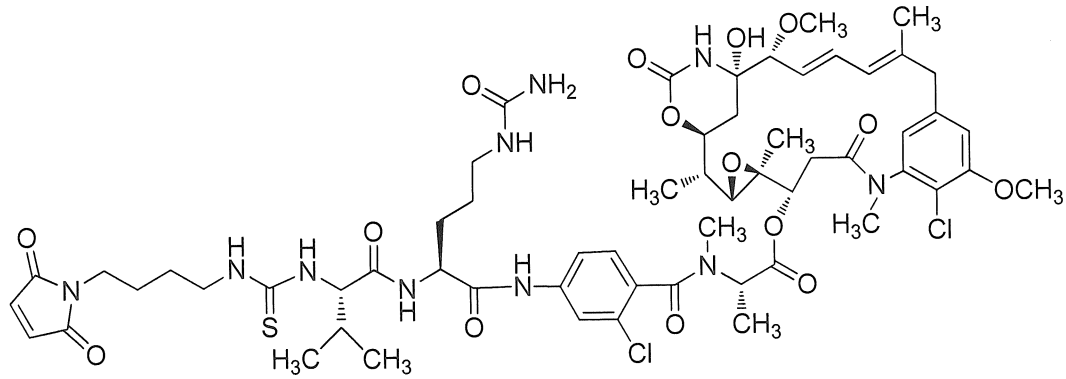
,



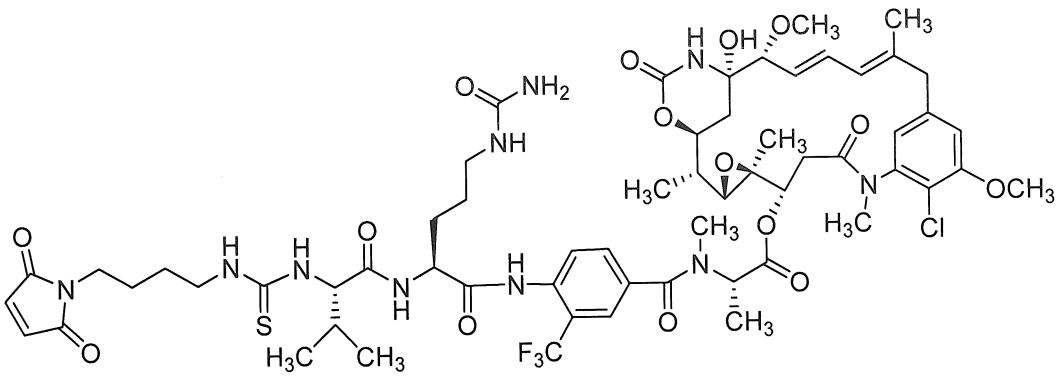
,



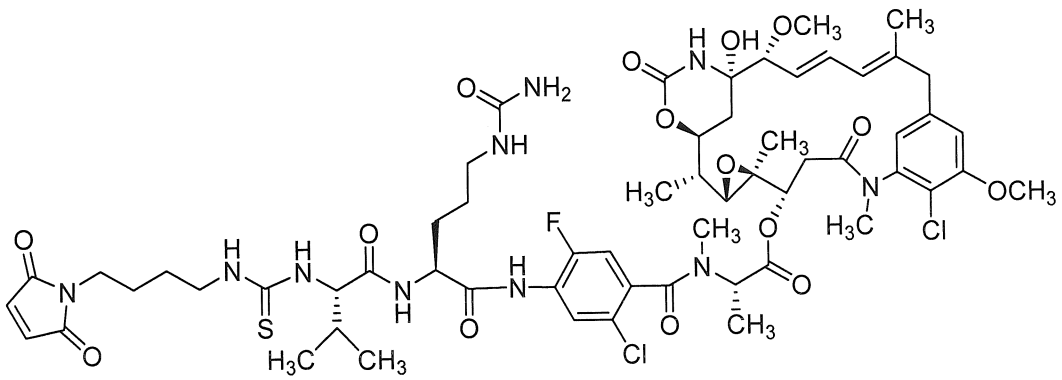
,



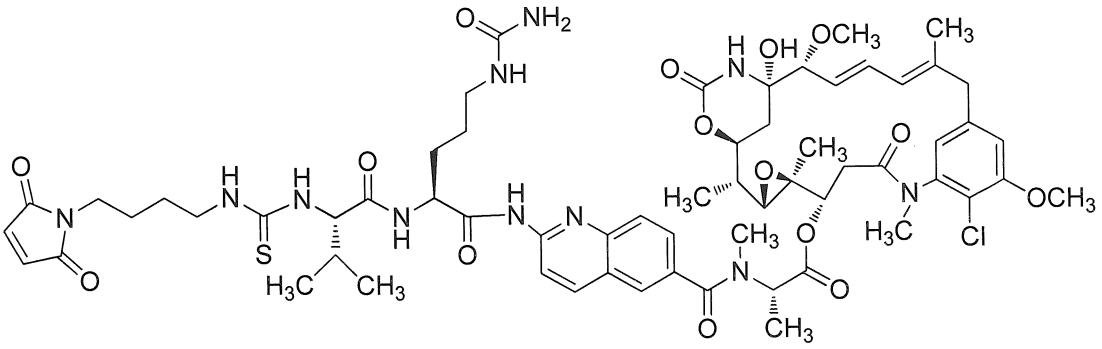
,



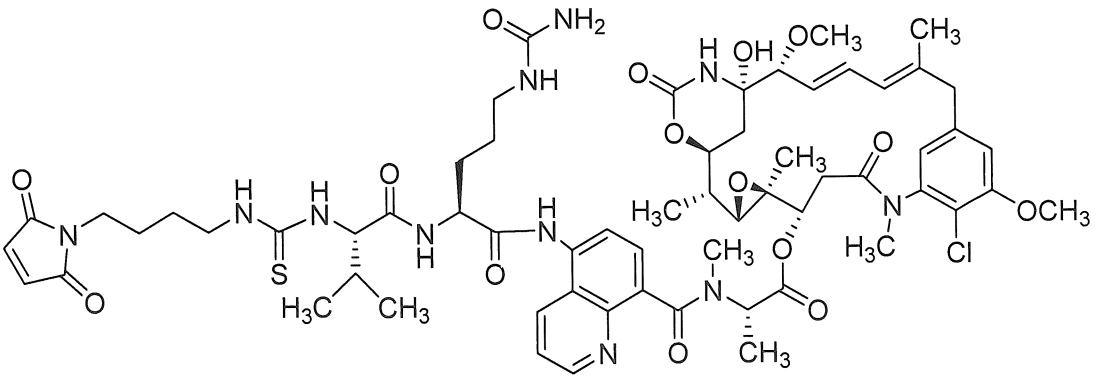
,



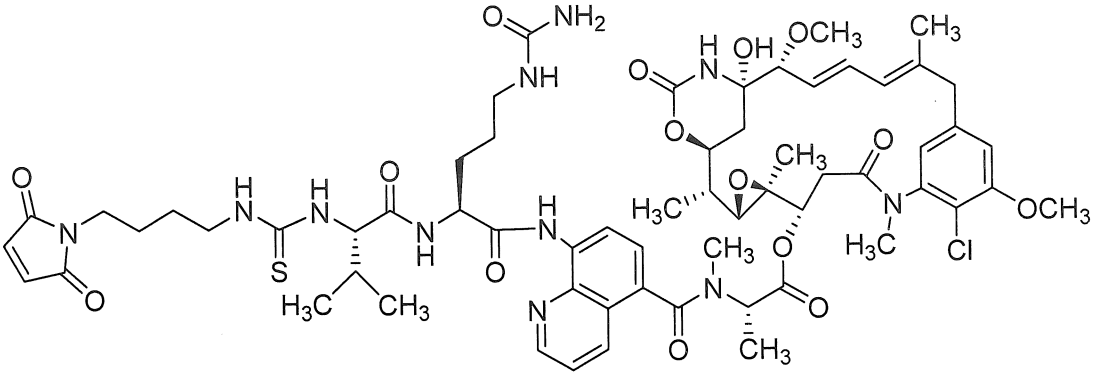
,



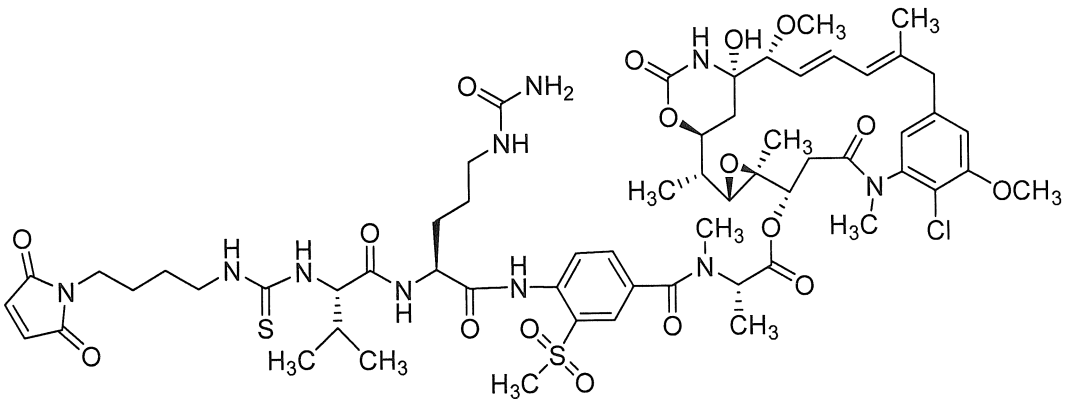
,



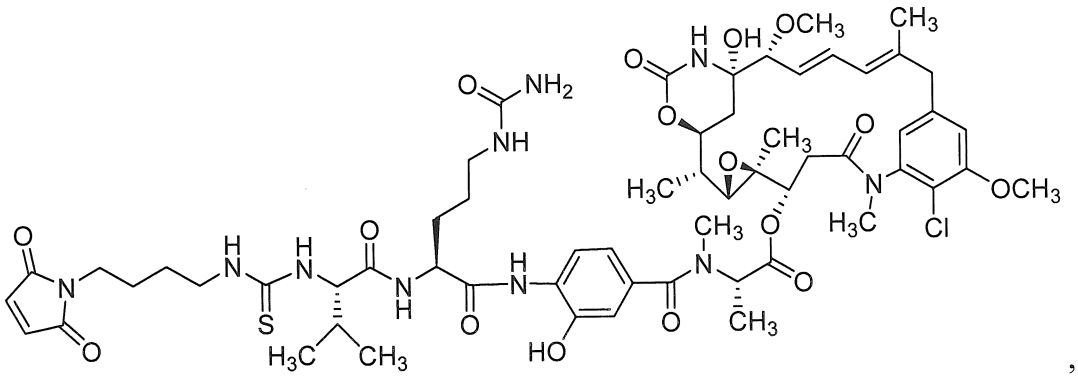
,



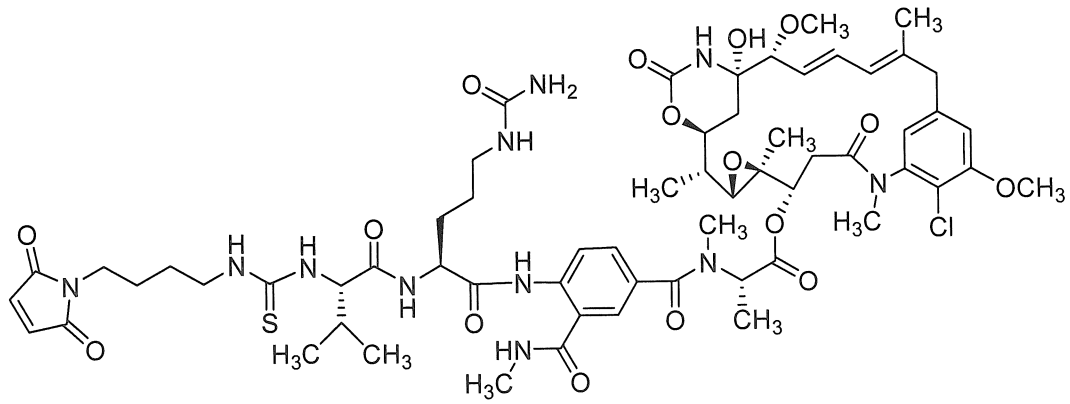
,



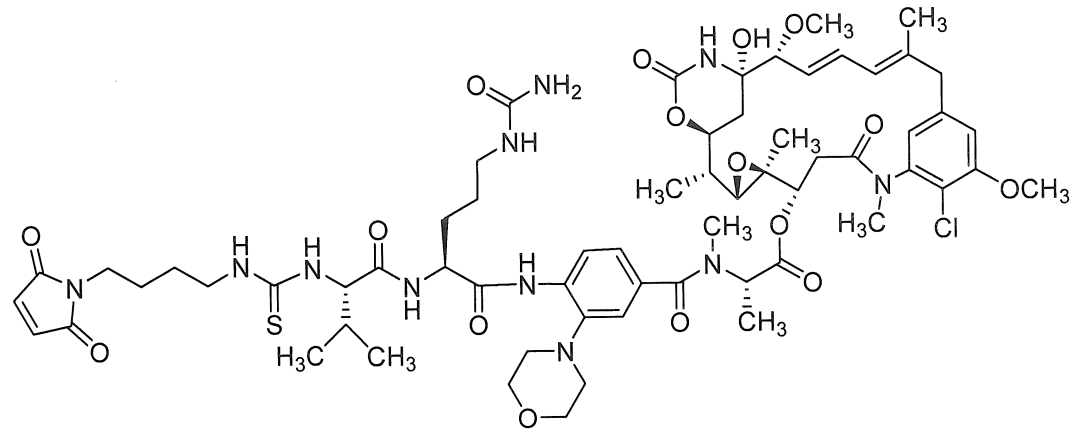
,



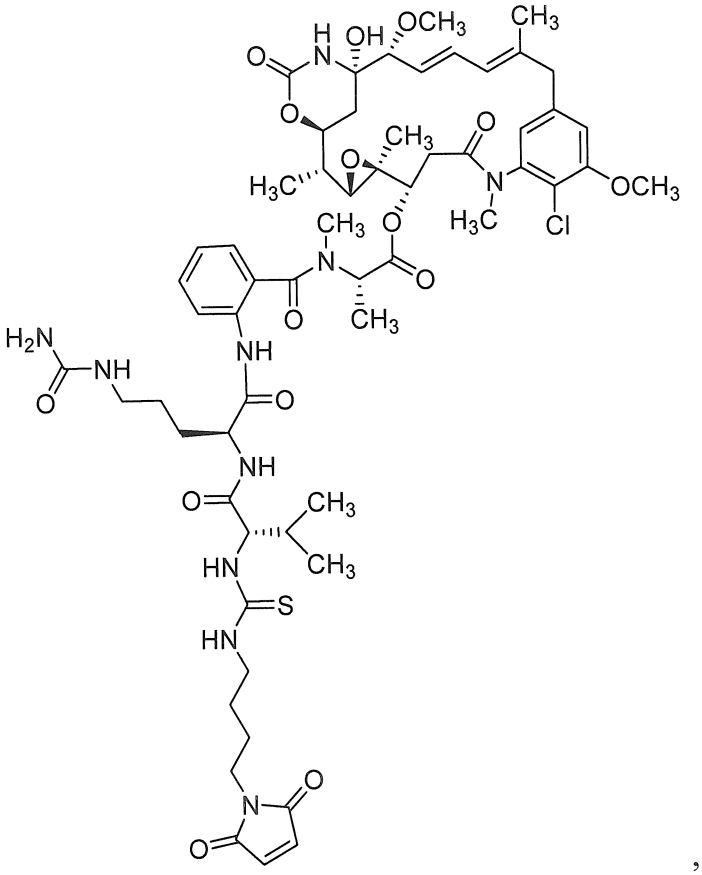
,



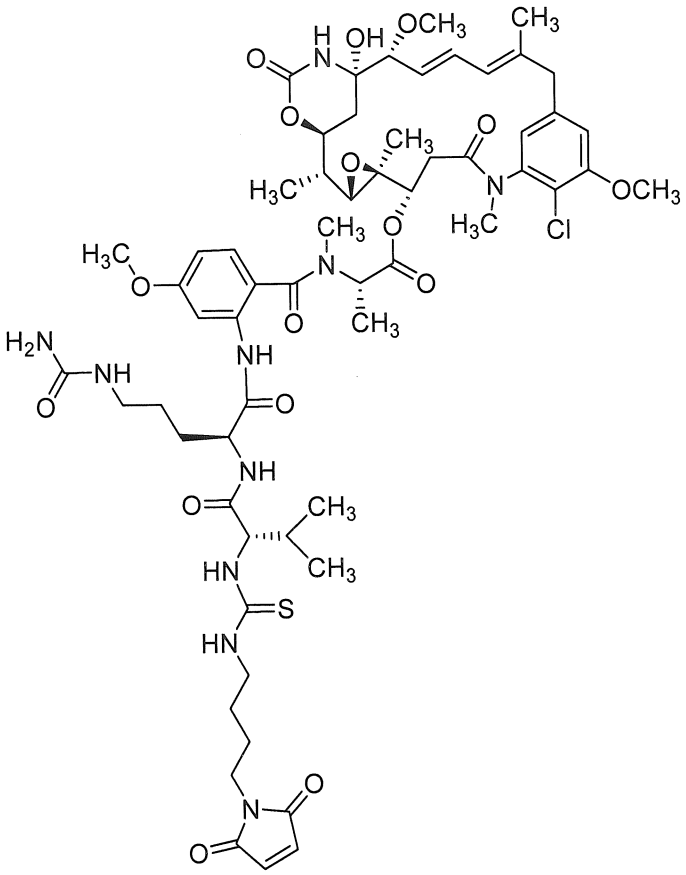
,



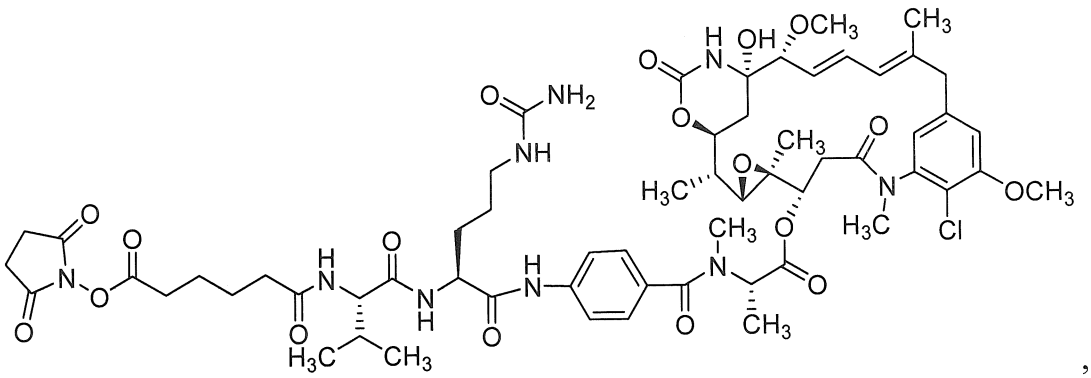
,



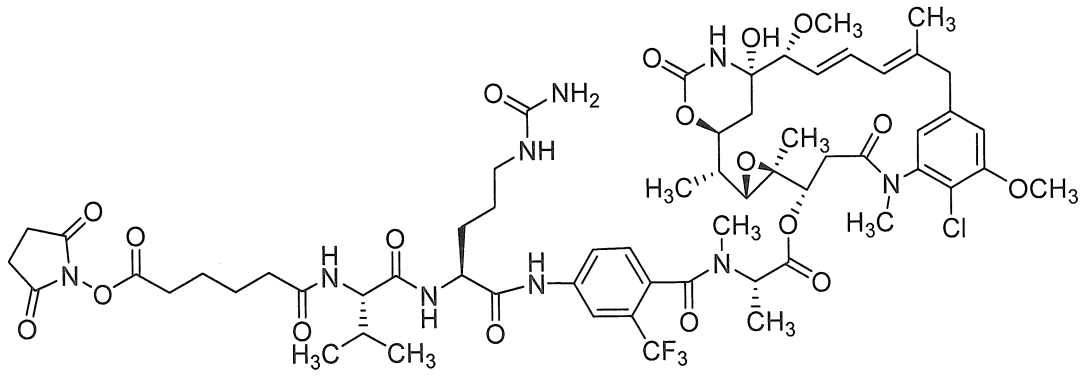
,



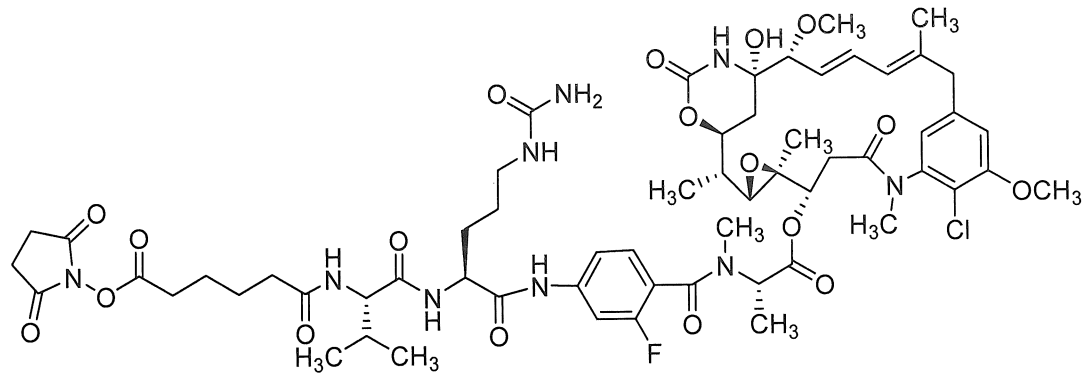
,



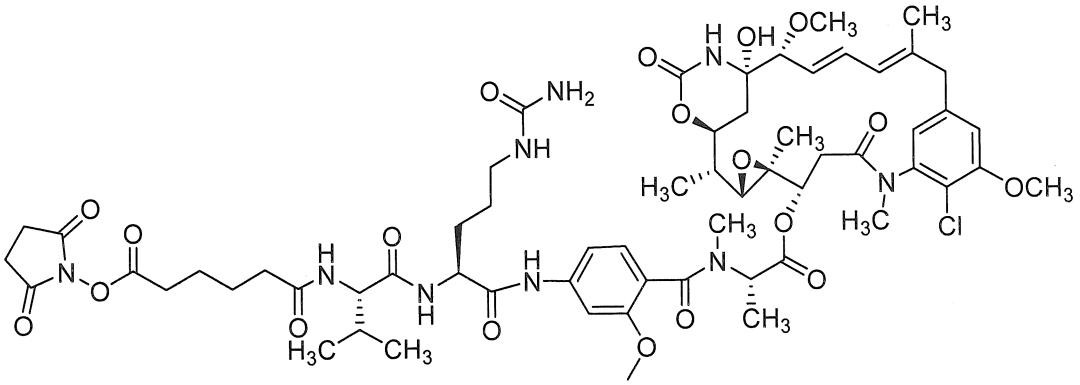
,



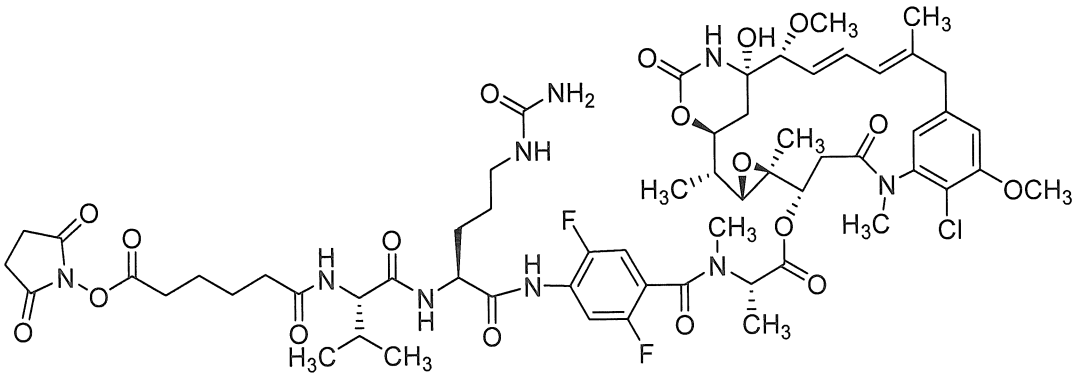
,



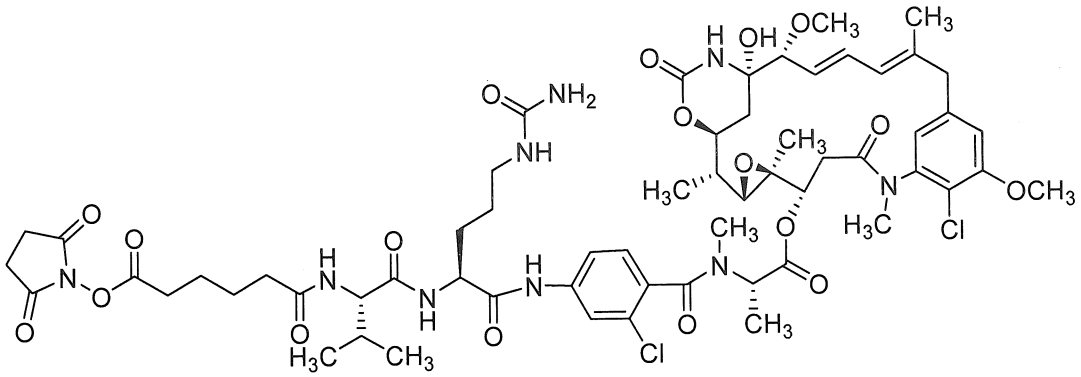
,



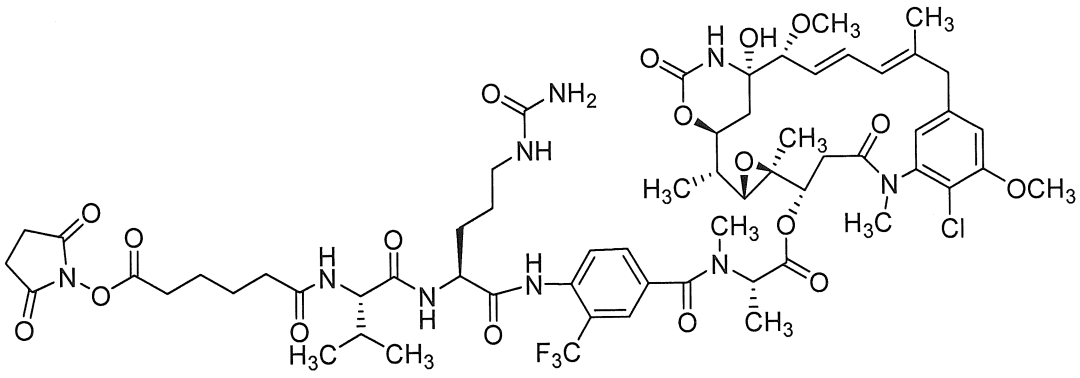
,



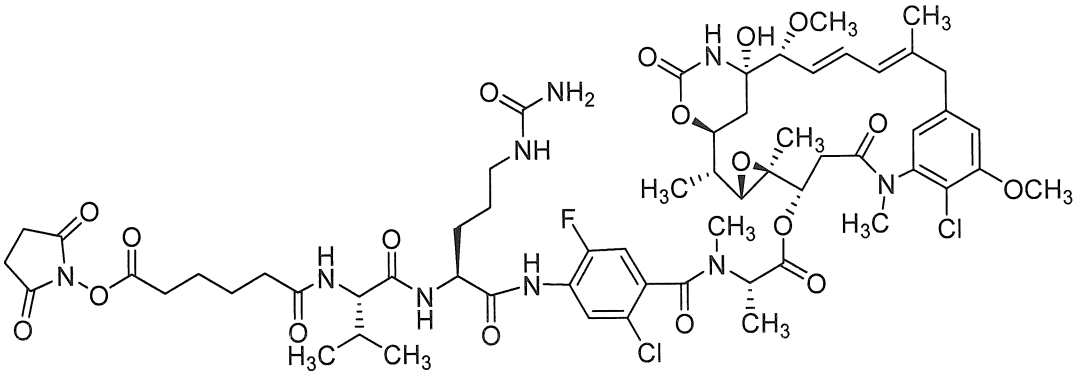
,



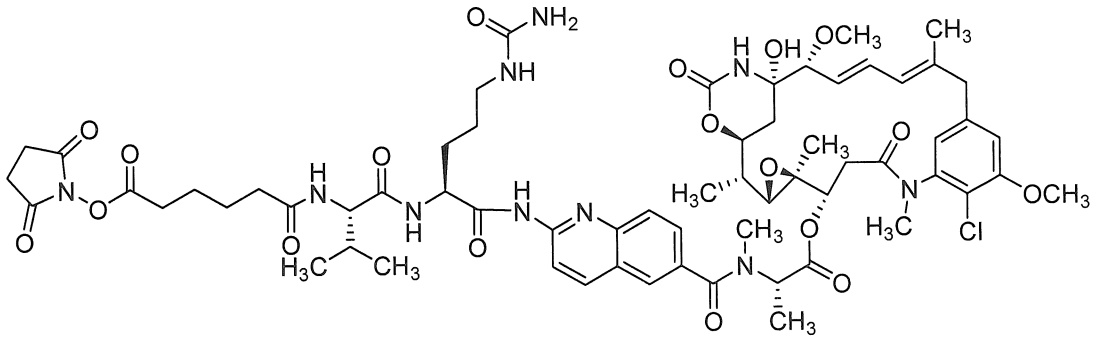
,



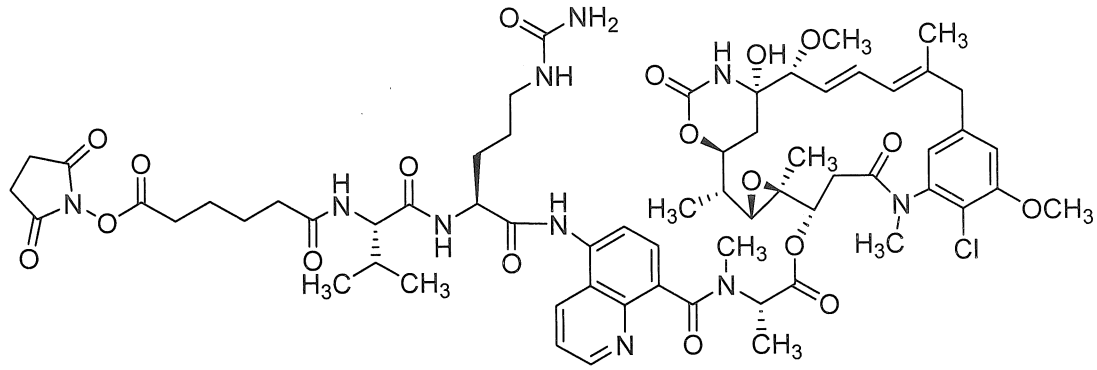
,



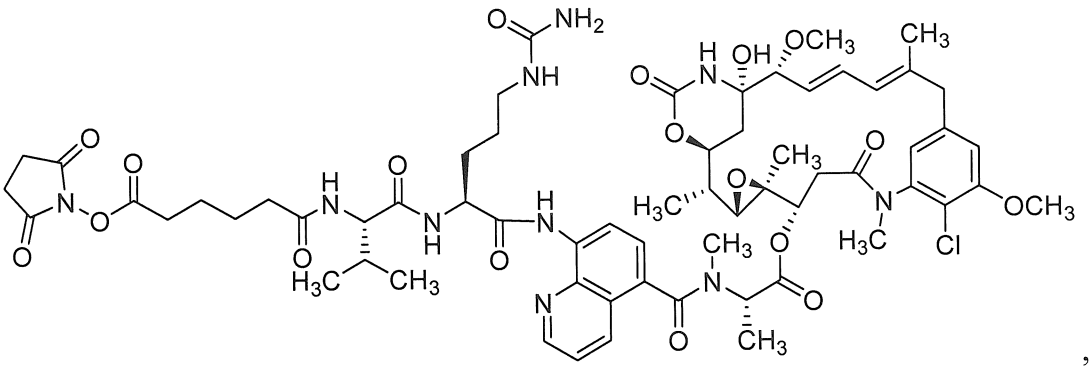
,



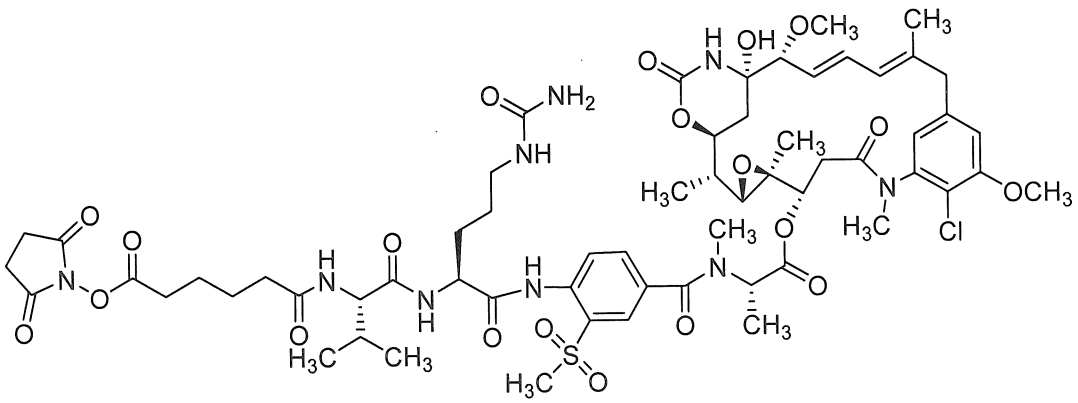
,



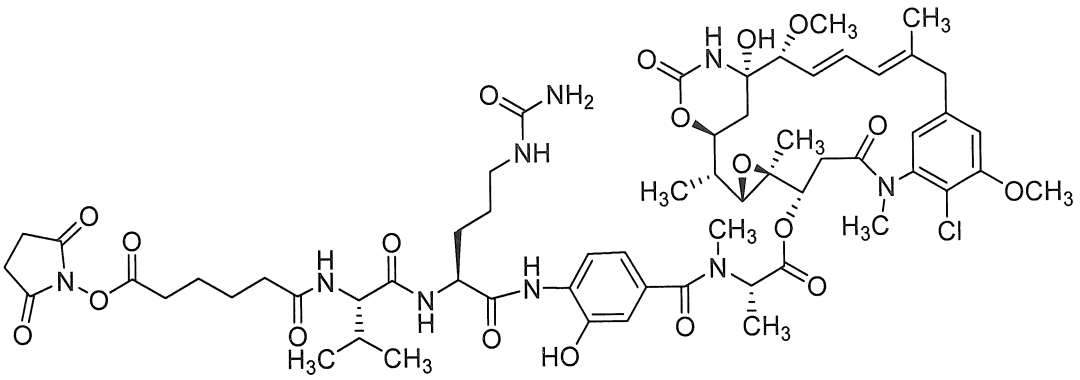
,



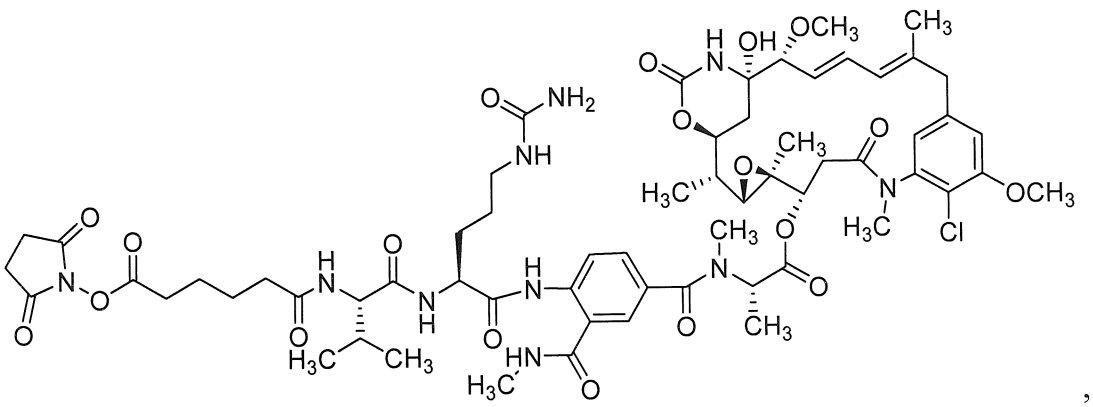
,



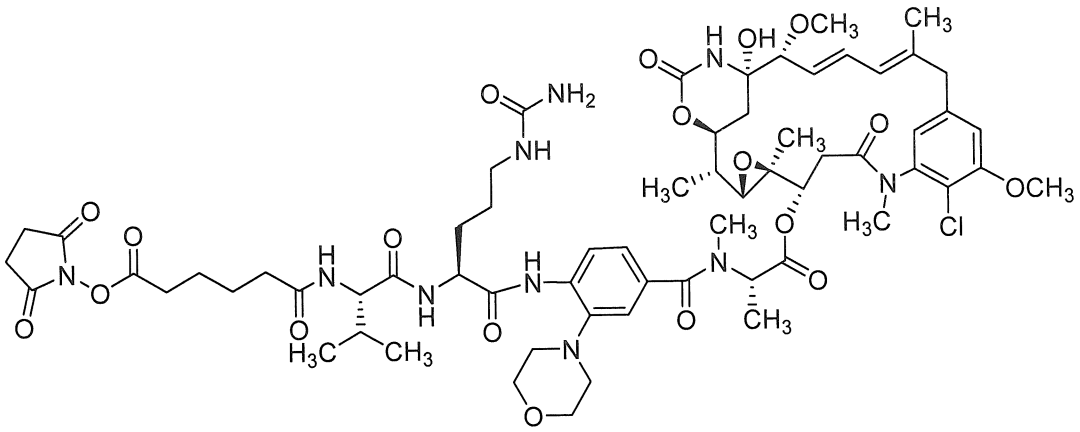
,



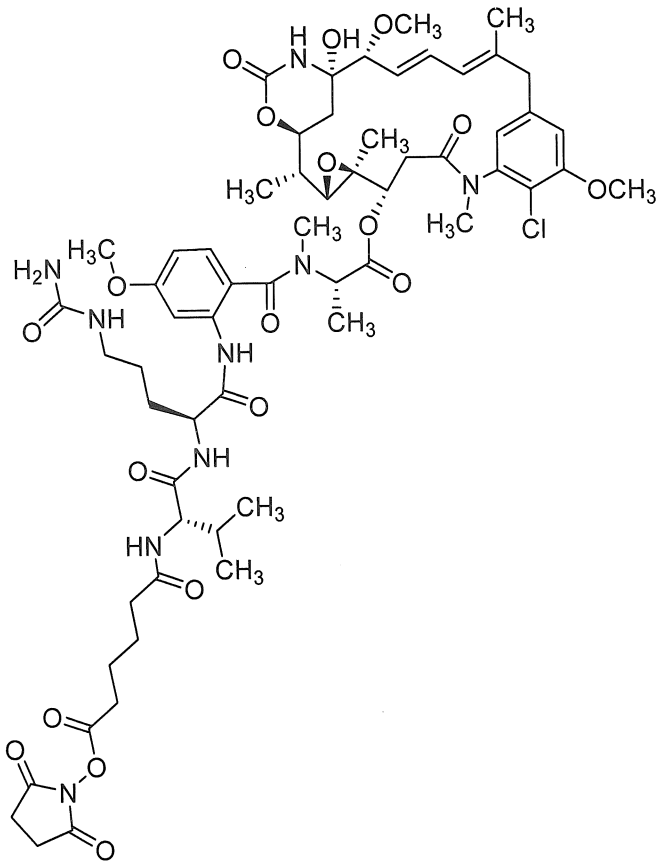
,



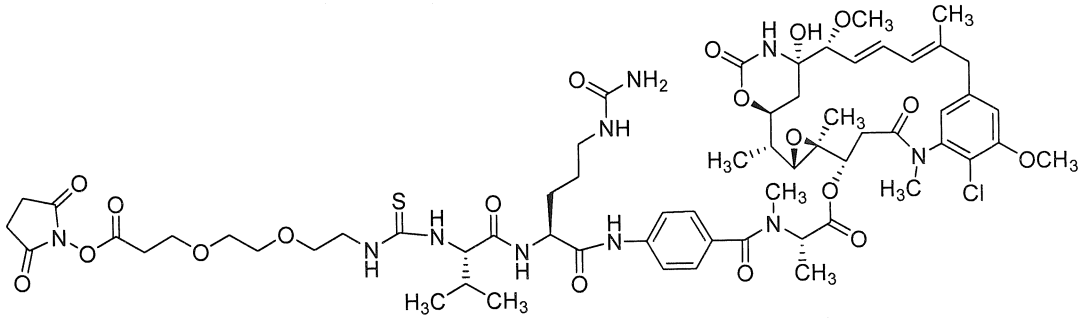
,



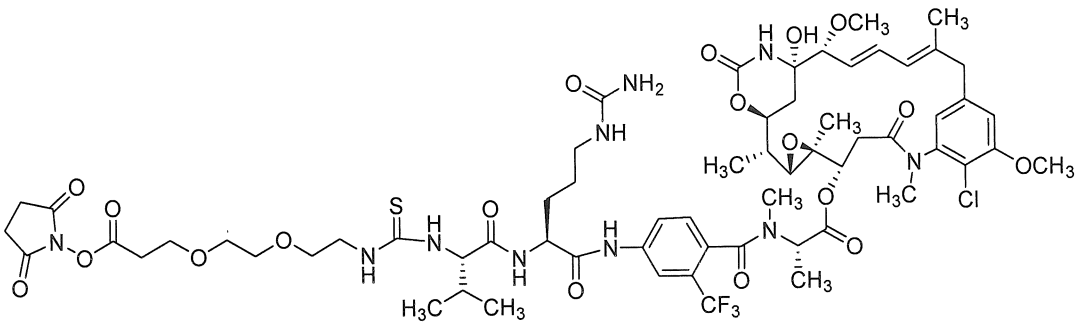
,



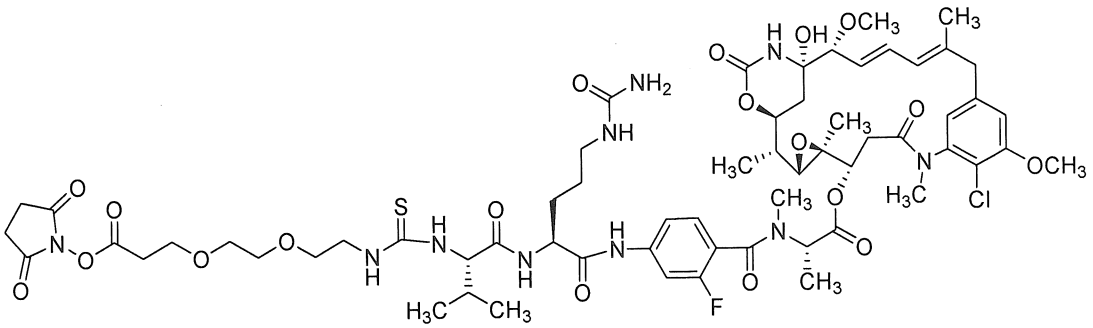
,



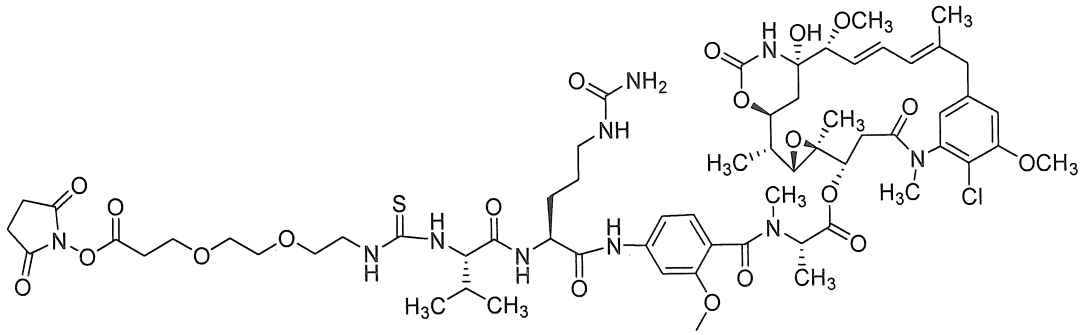
,



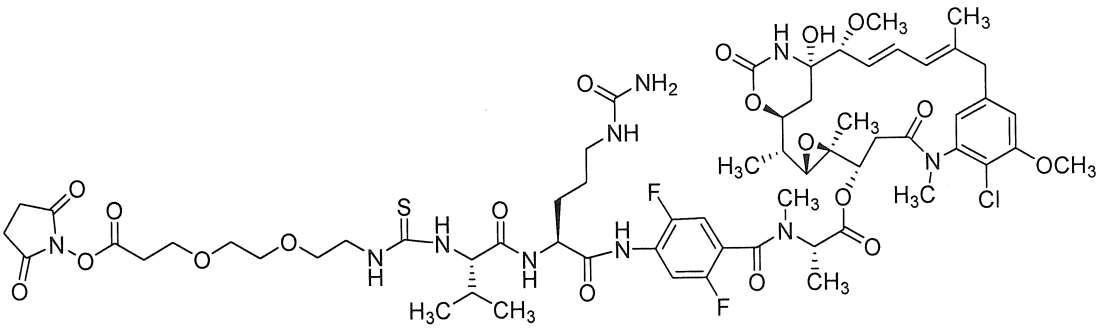
,



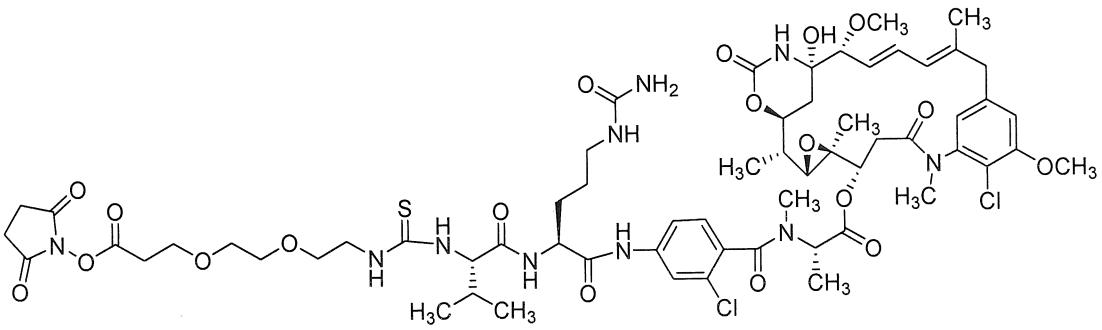
,



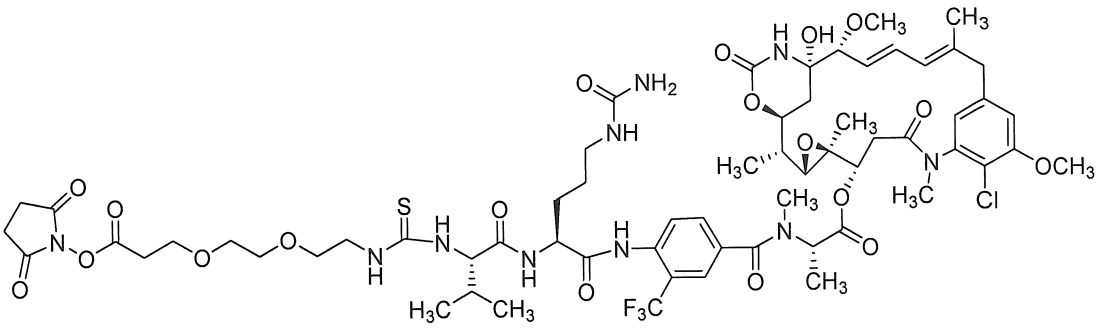
,



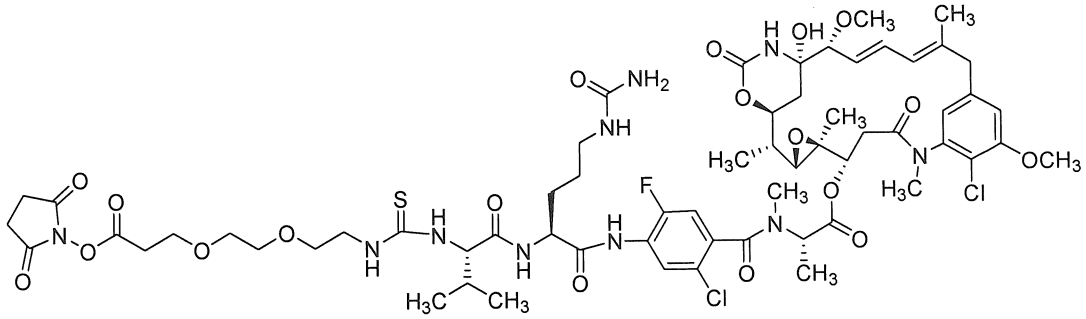
,



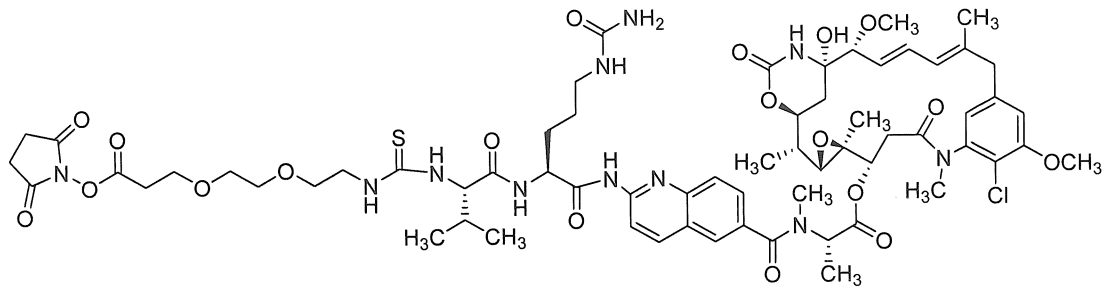
,



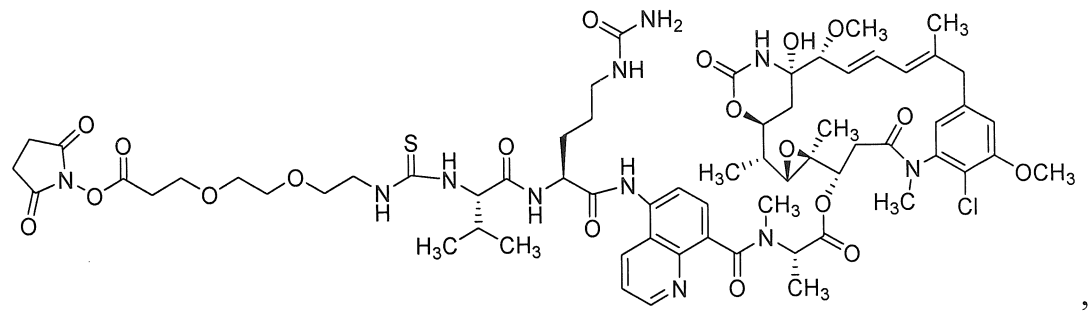
,



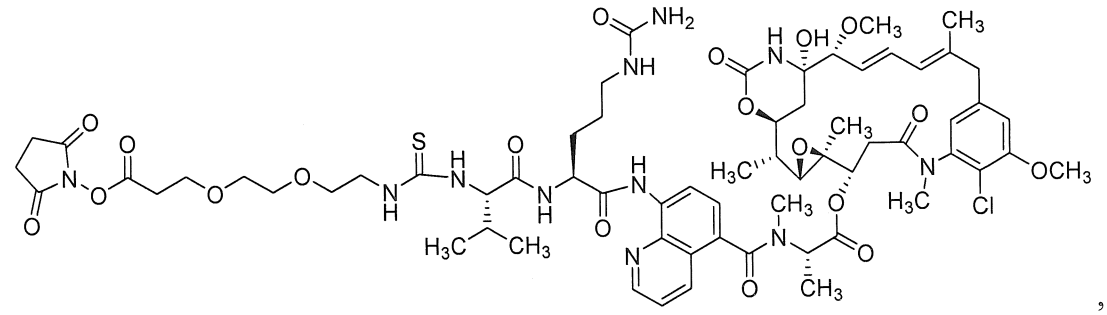
,



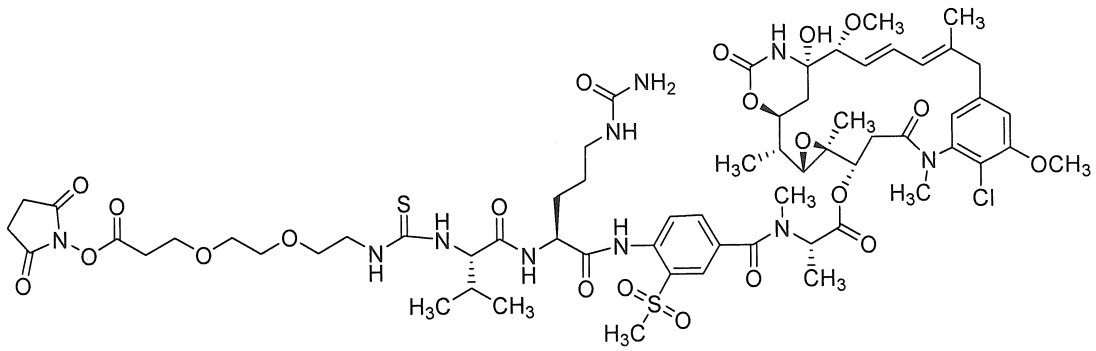
,



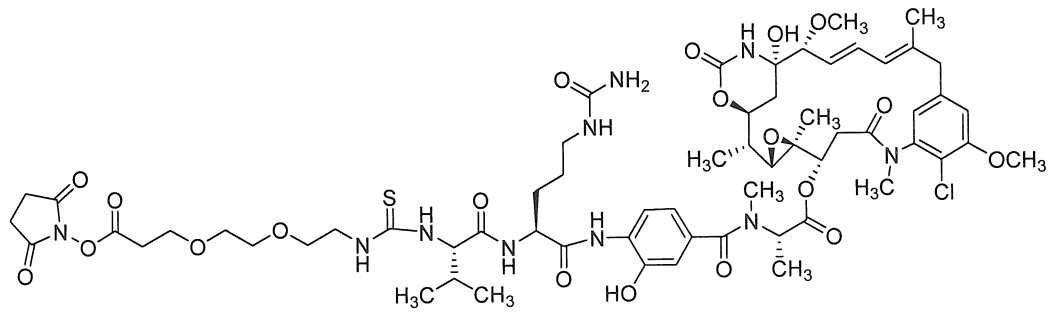
,



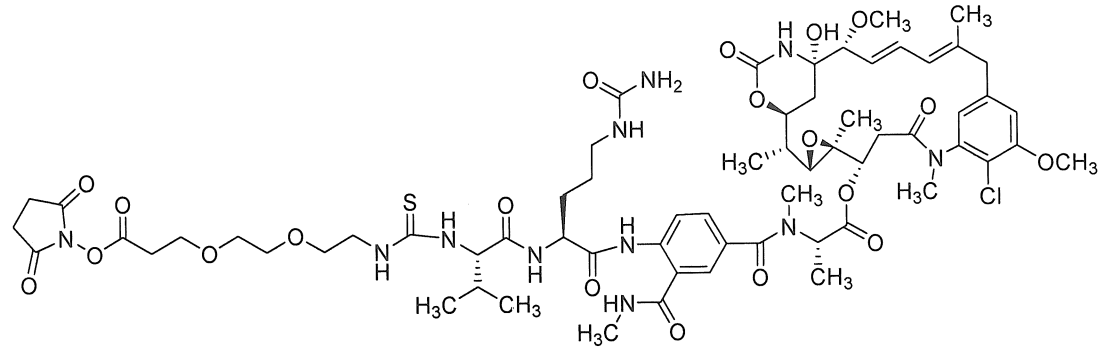
,



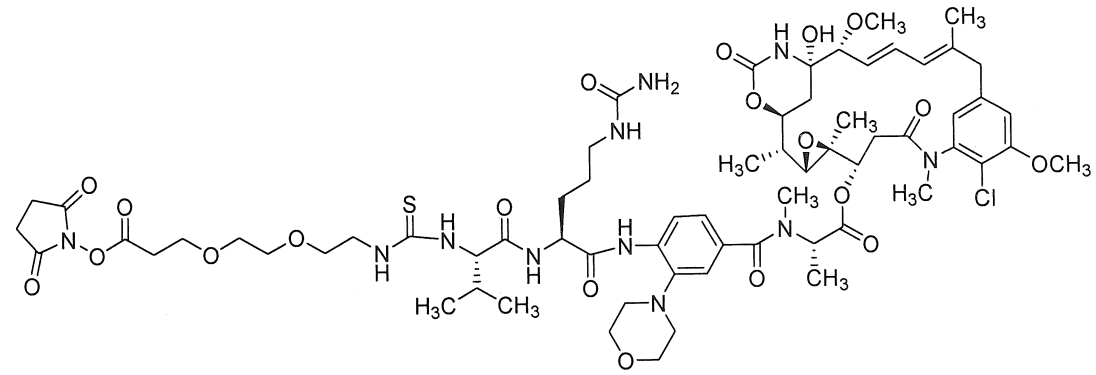
,



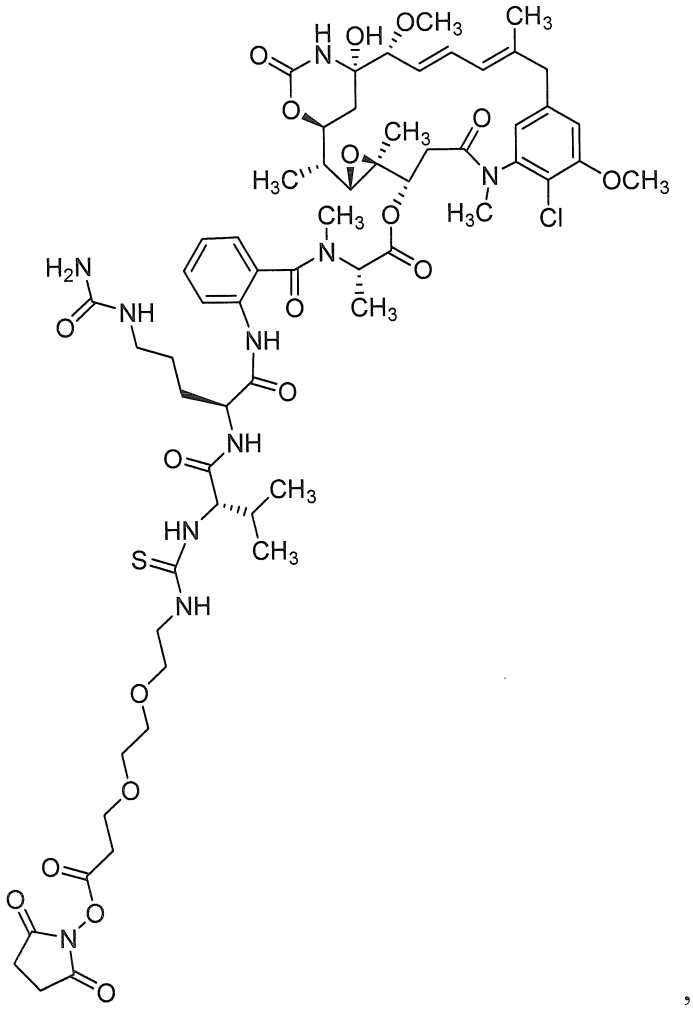
,

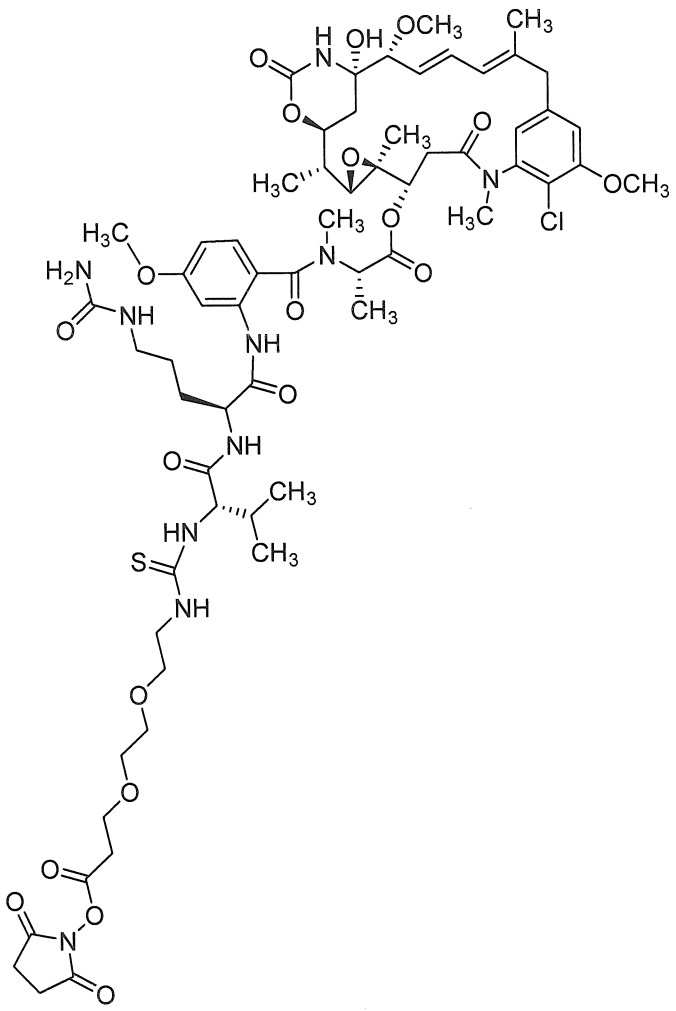


,

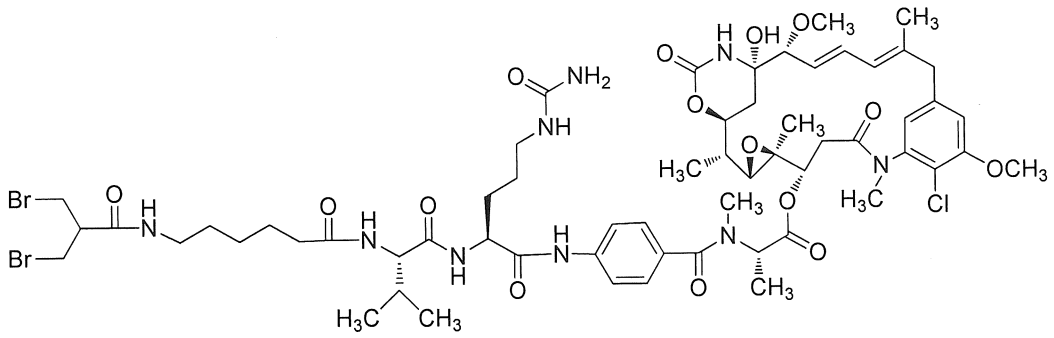


,

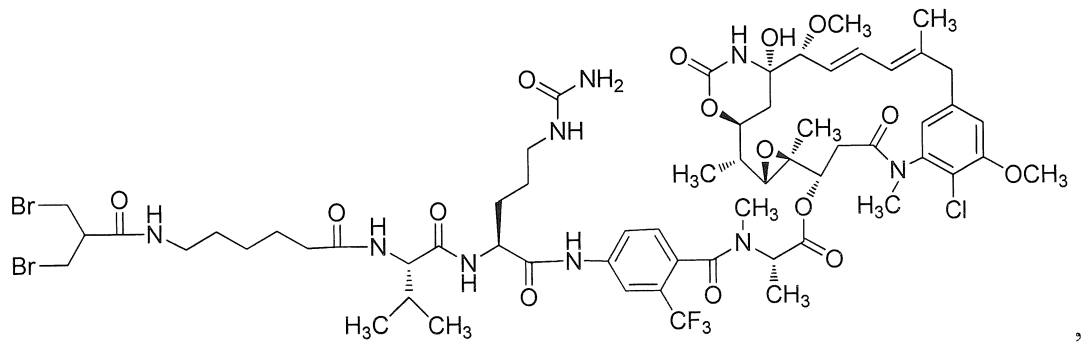




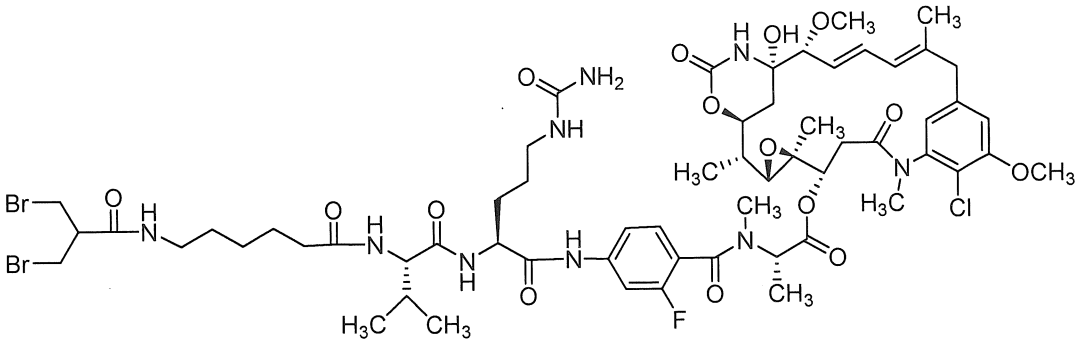
,



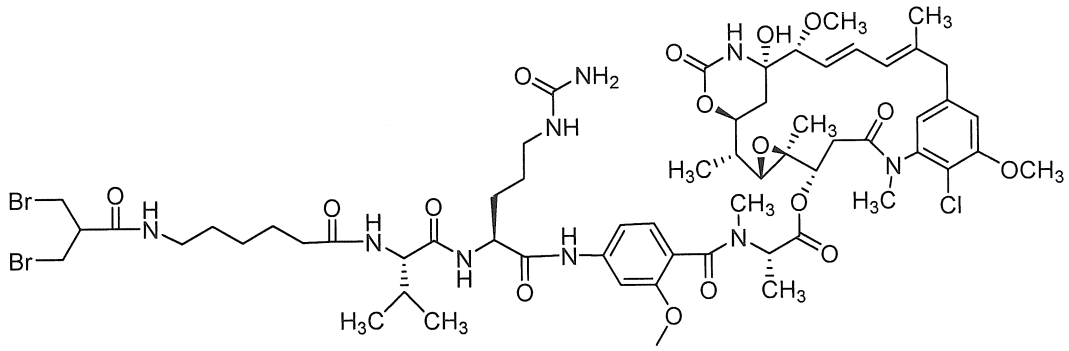
,



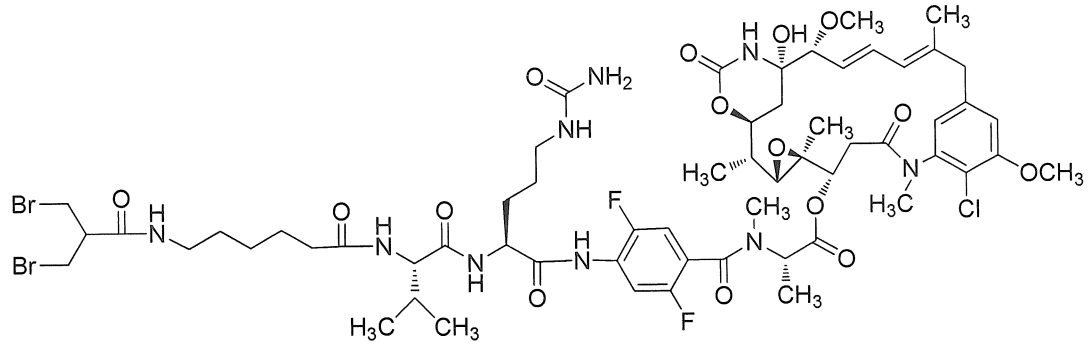
,



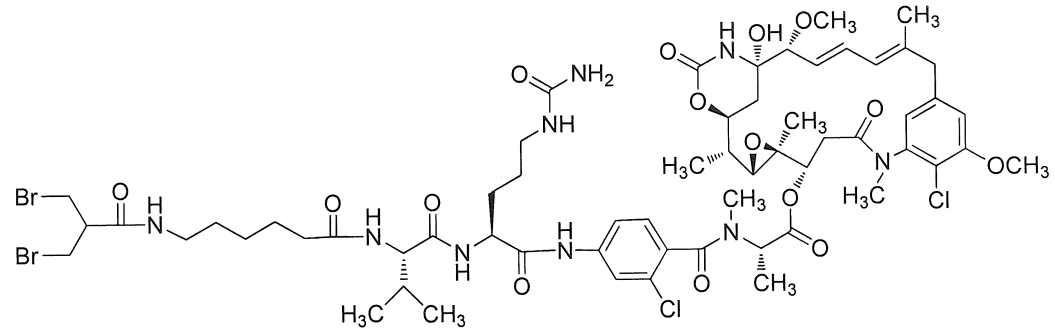
,



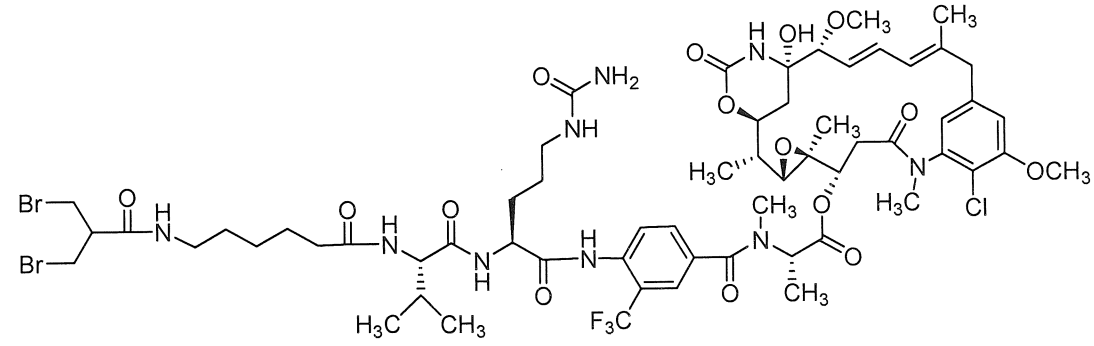
,



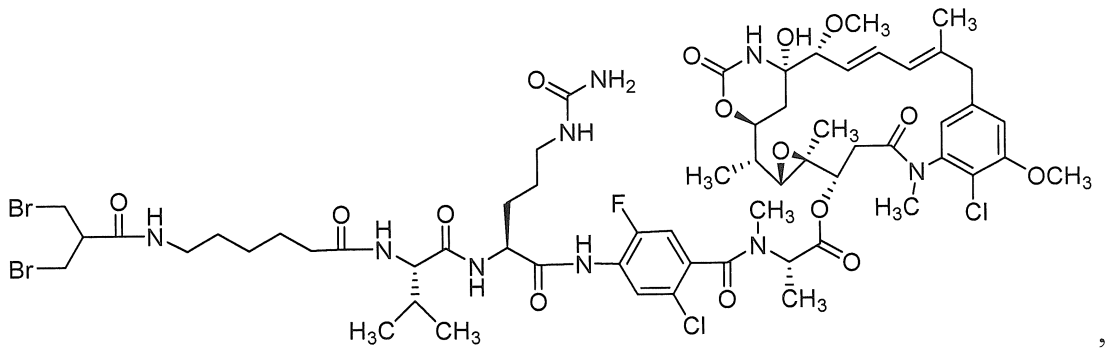
,



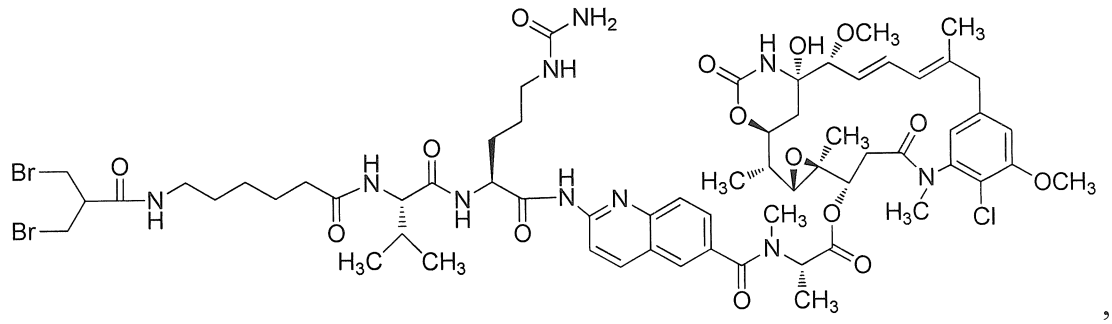
,



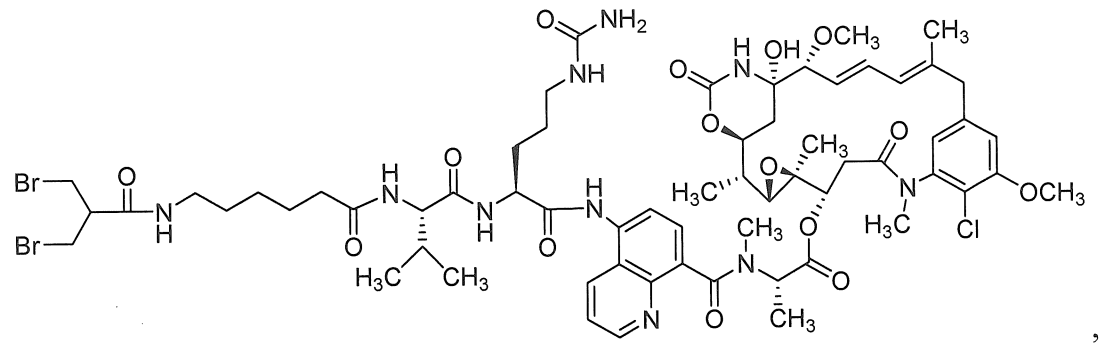
,



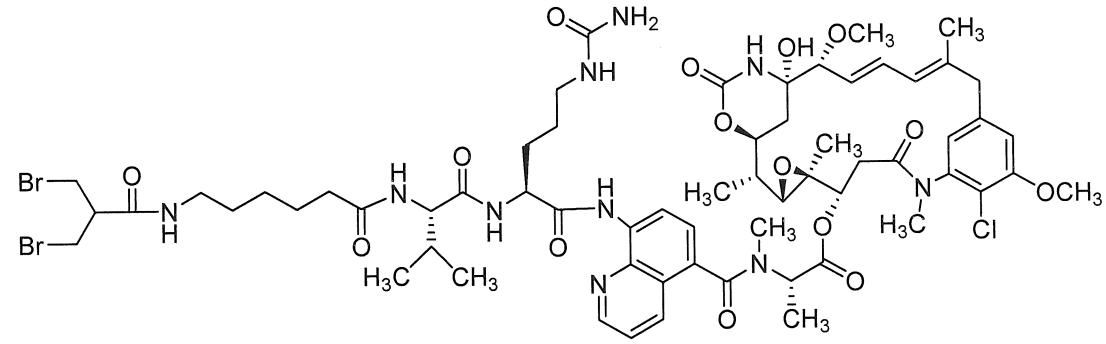
,



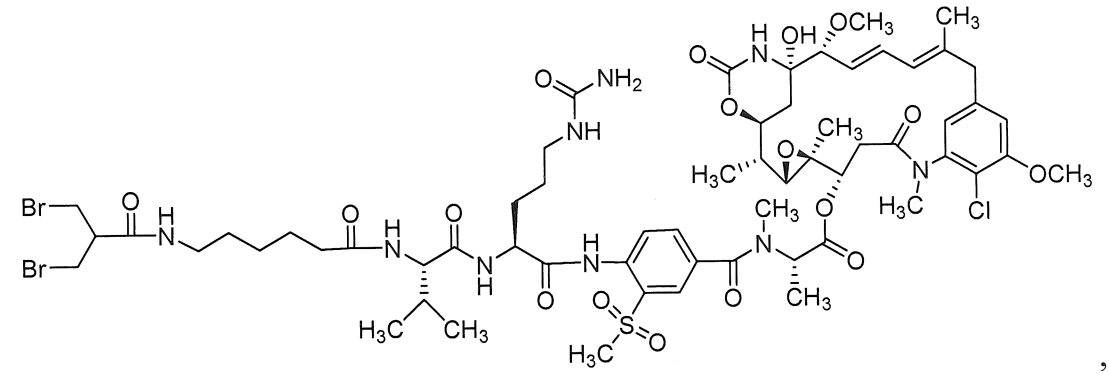
,



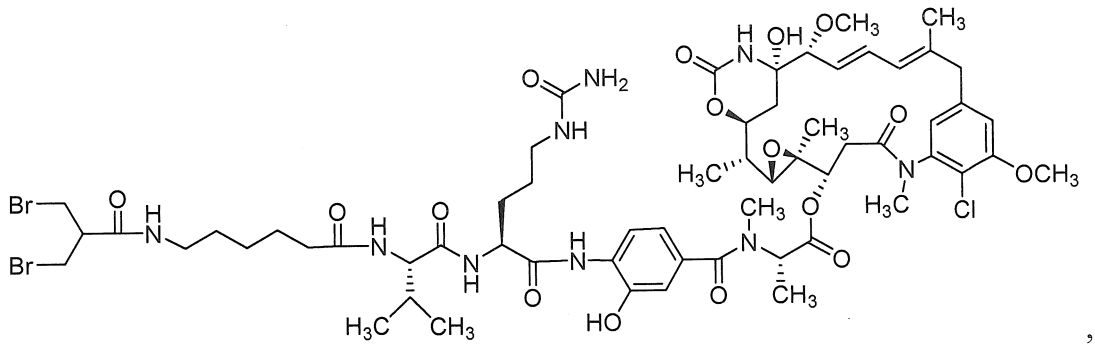
,



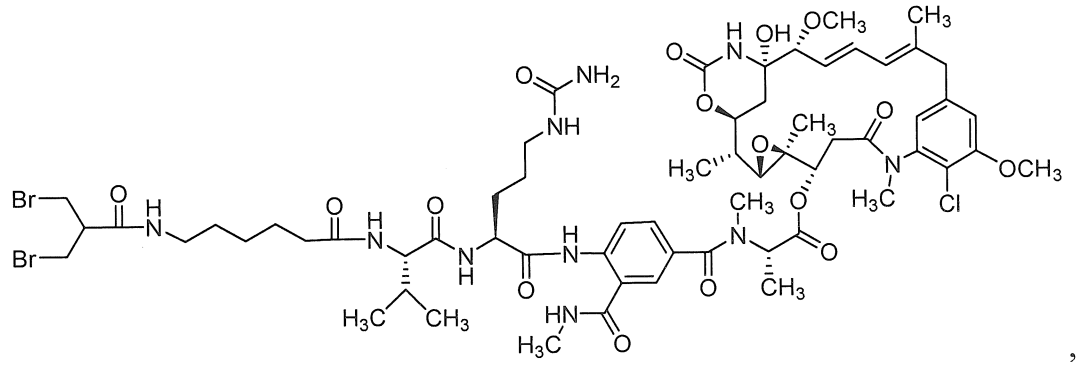
,



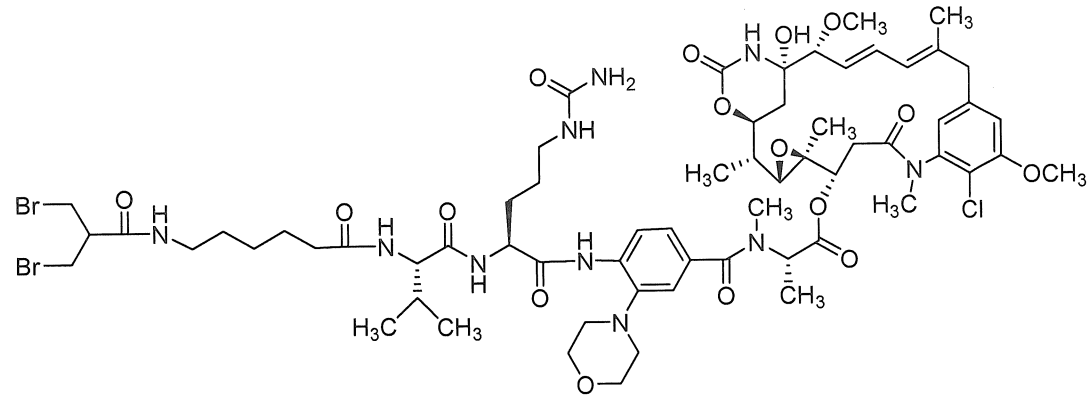
,



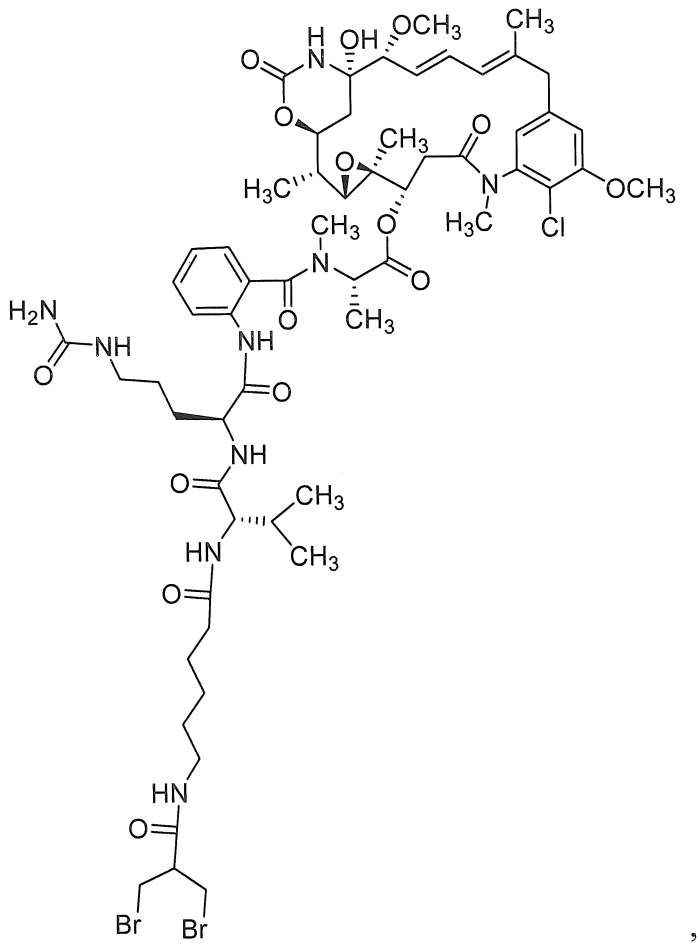
,



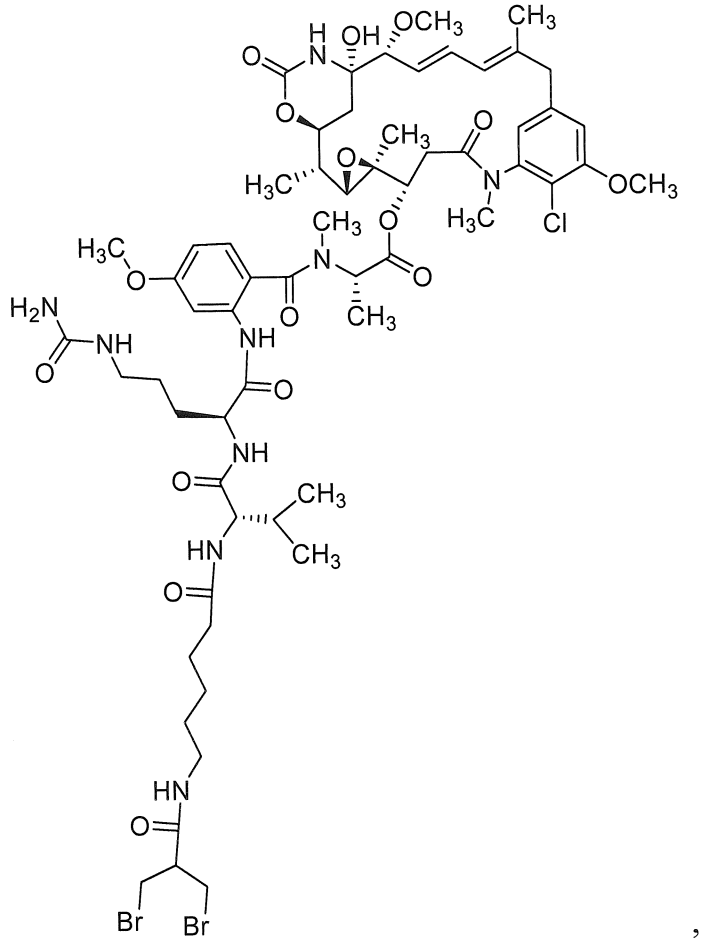
,



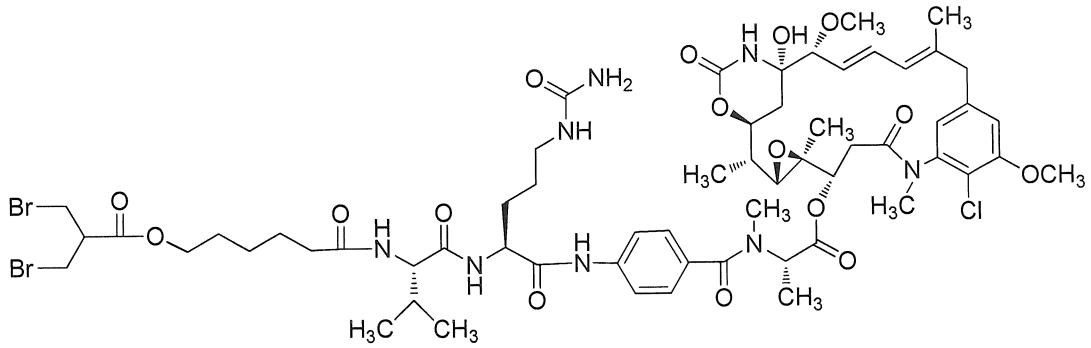
,



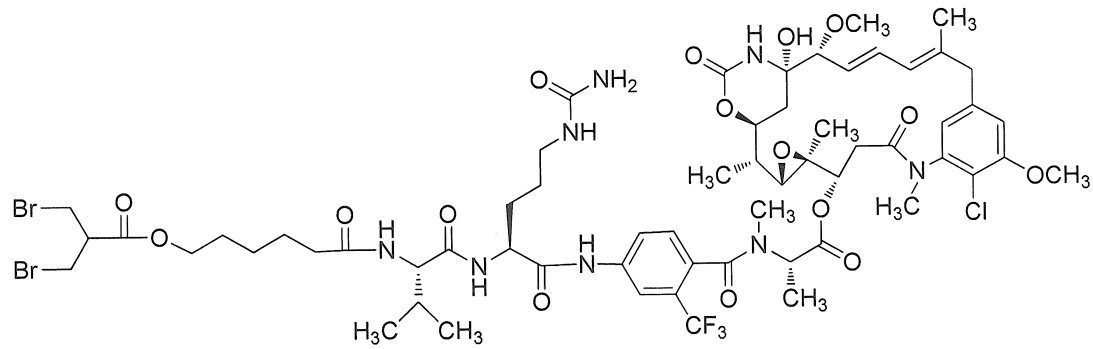
,



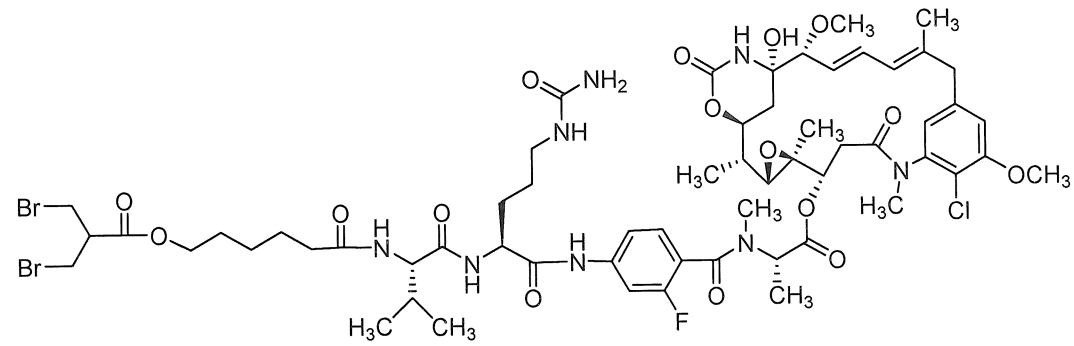
,



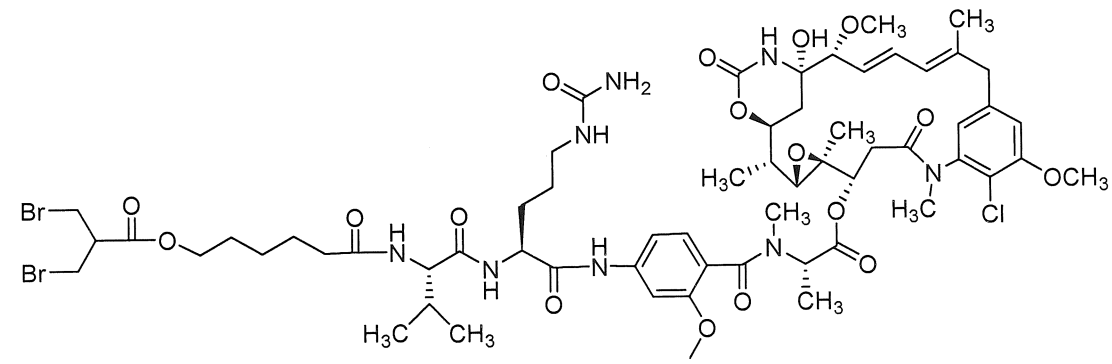
,



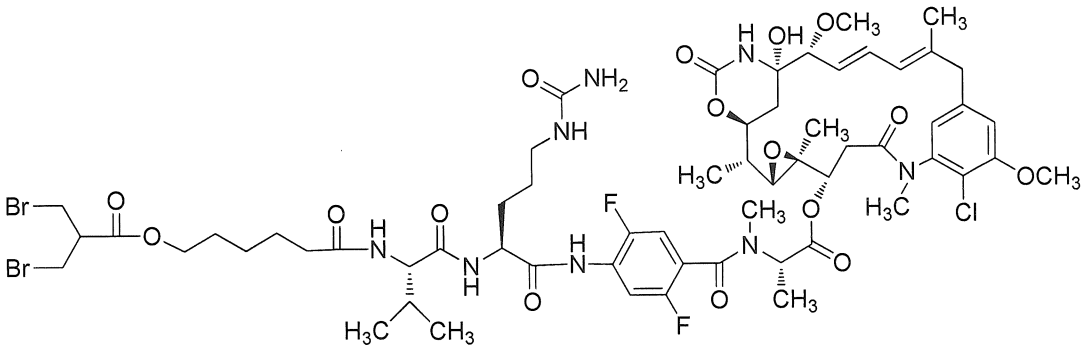
,



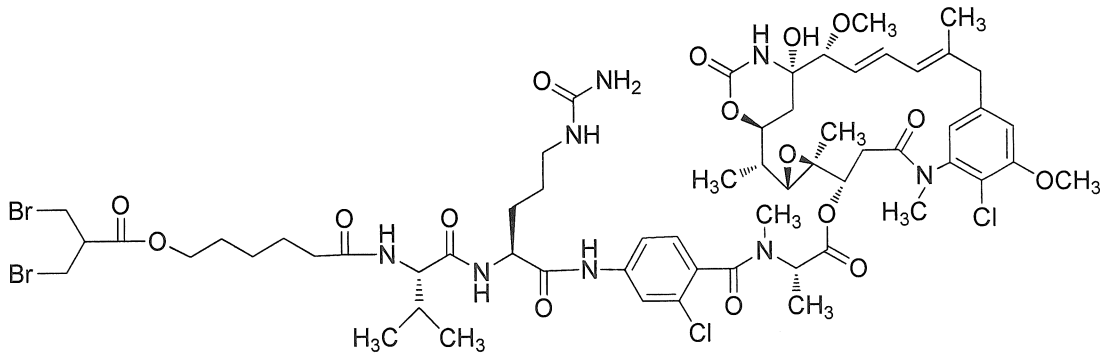
,



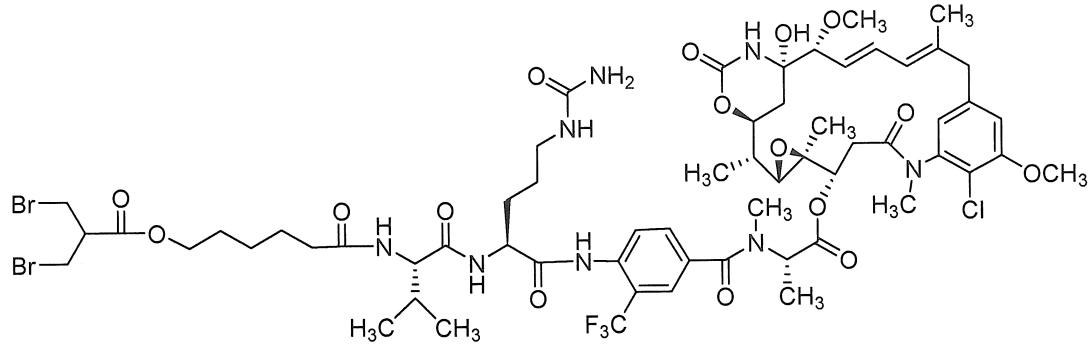
,



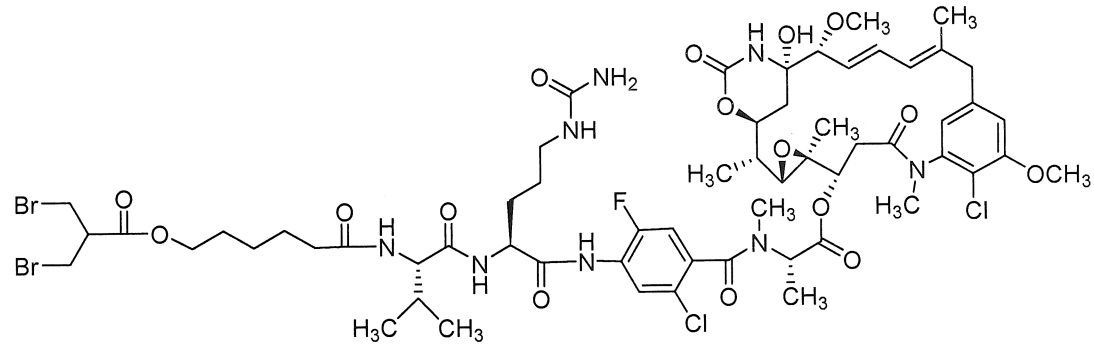
,



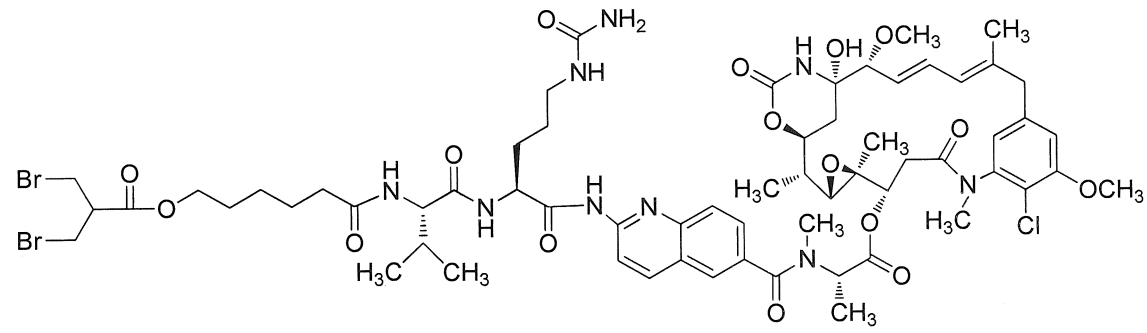
,



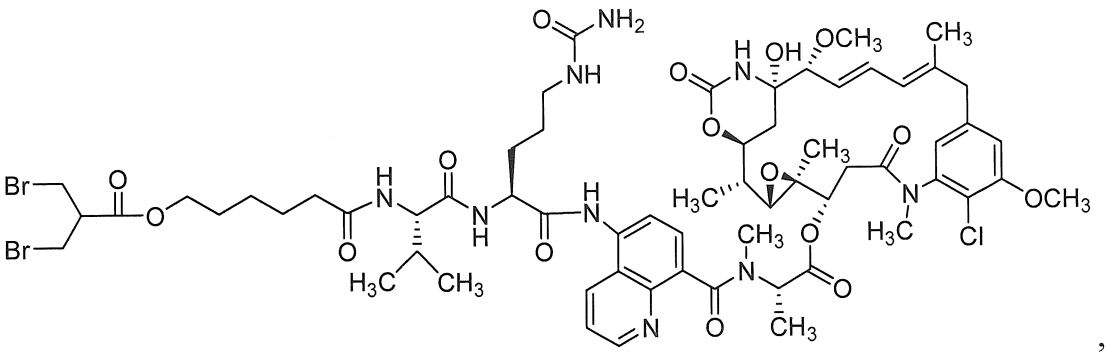
,



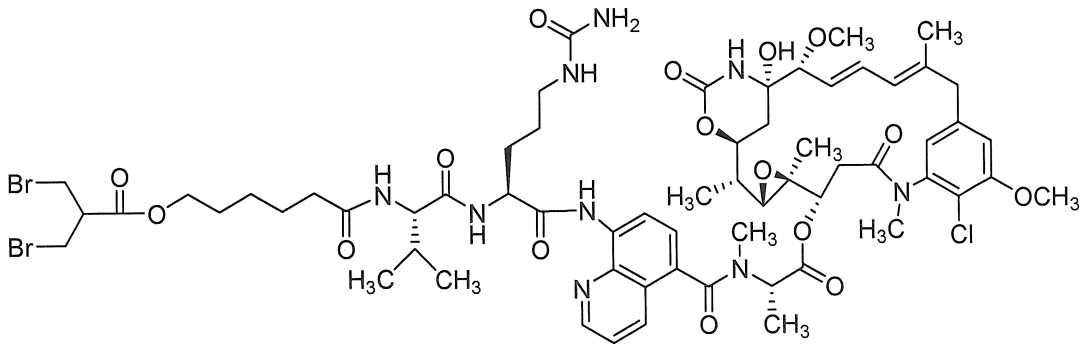
,



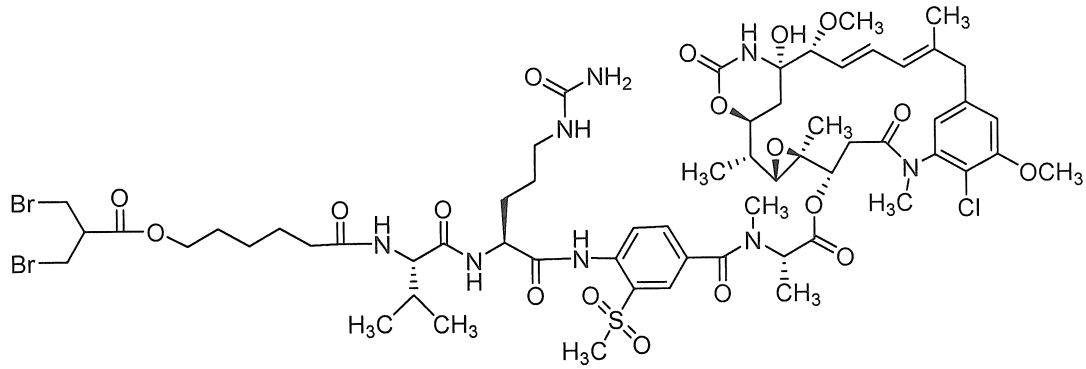
,



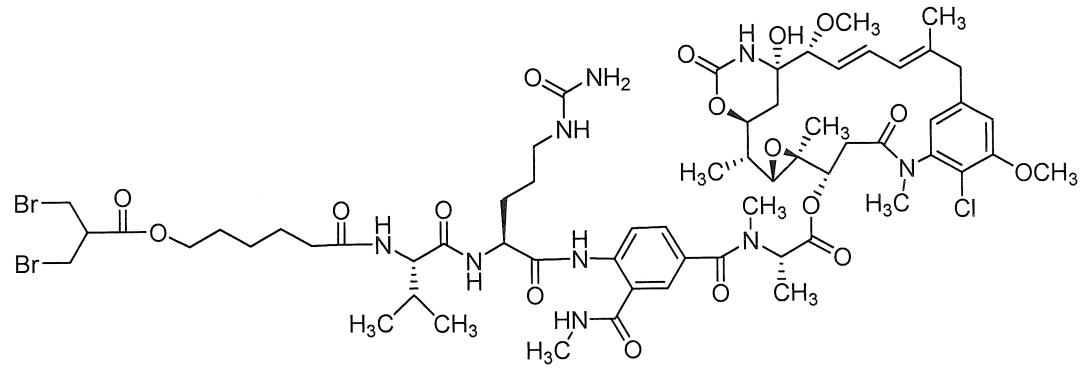
,



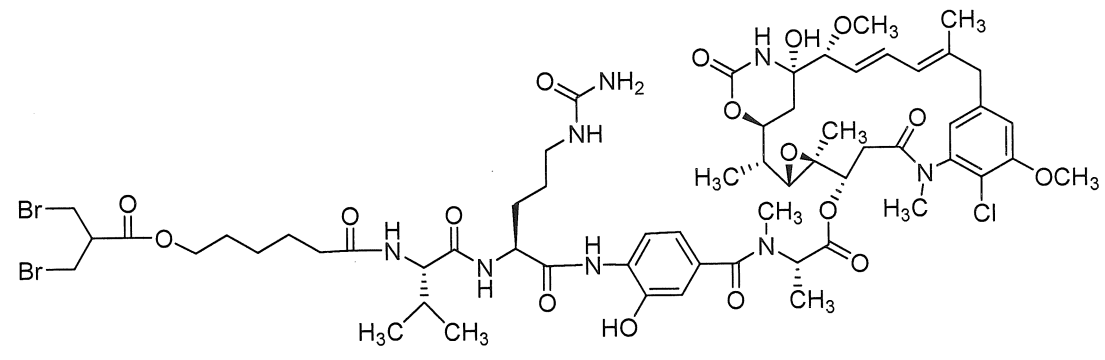
,



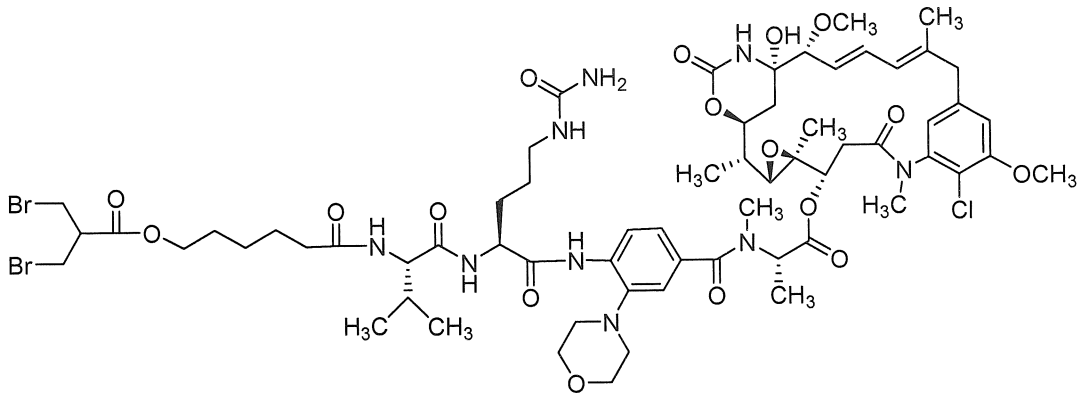
,



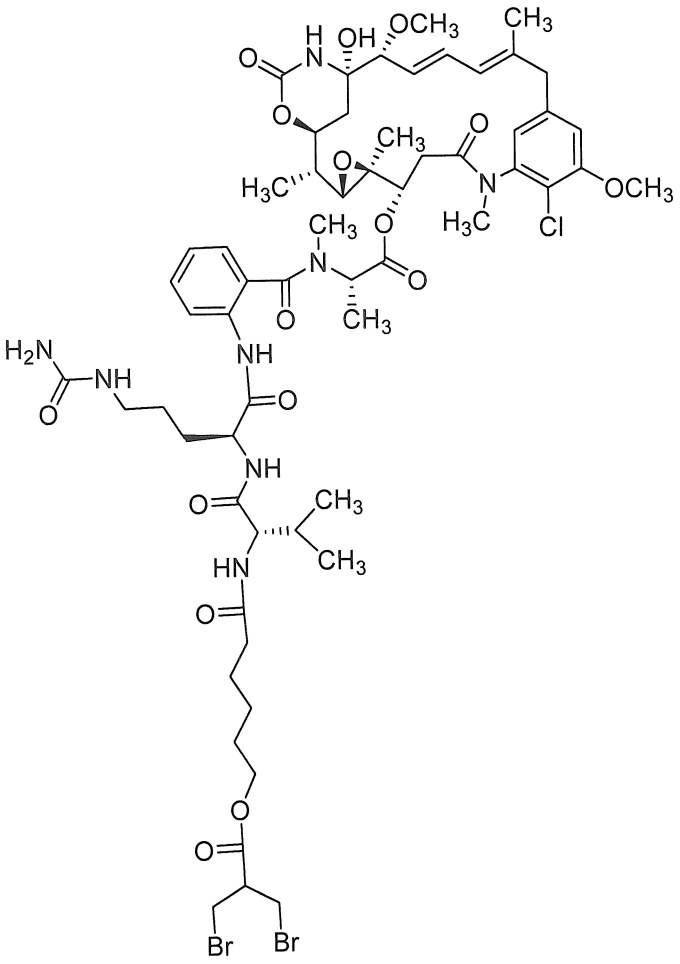
,



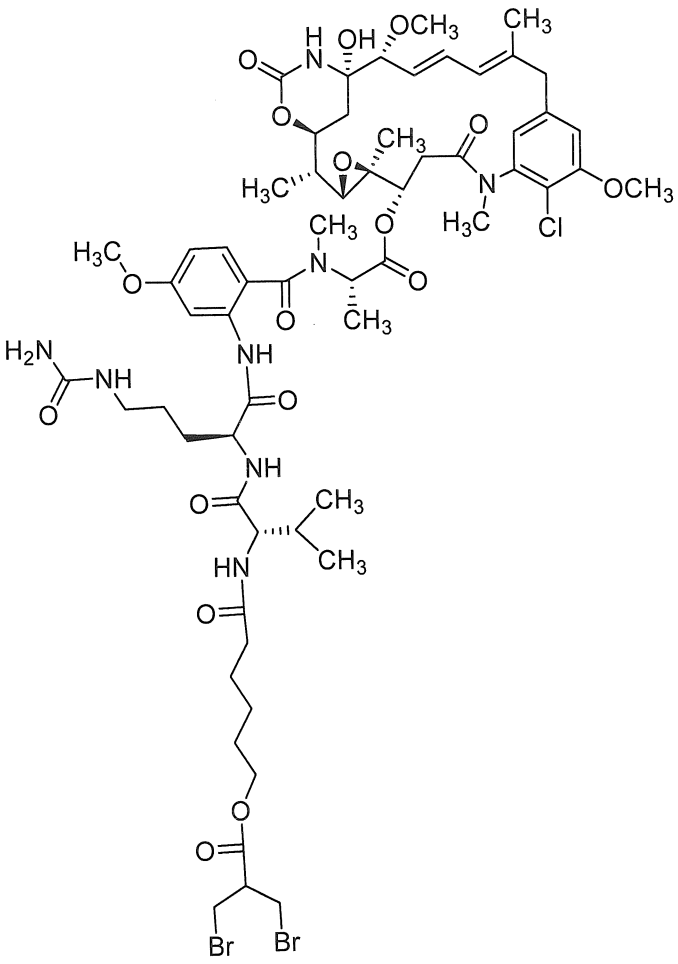
,



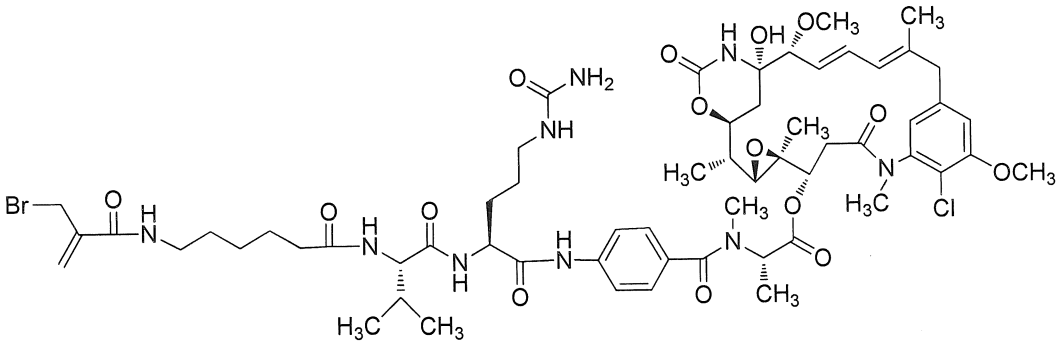
,



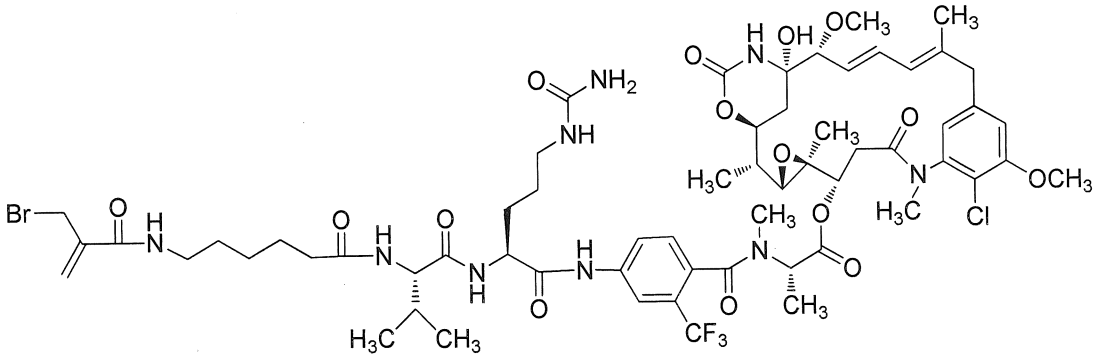
,



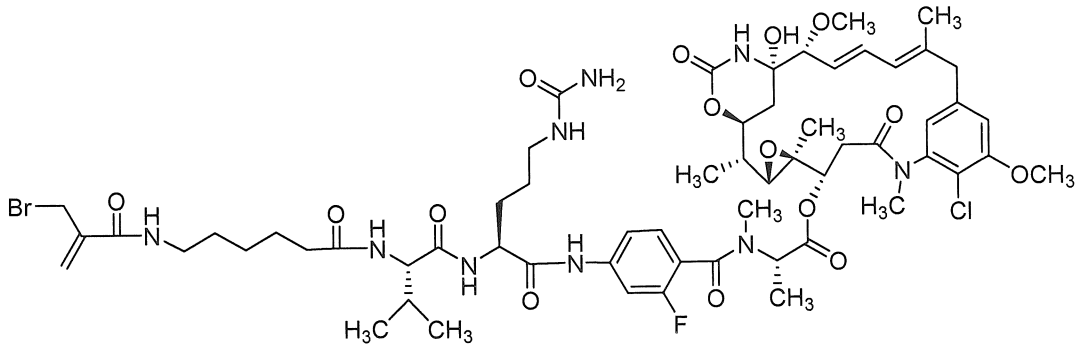
,



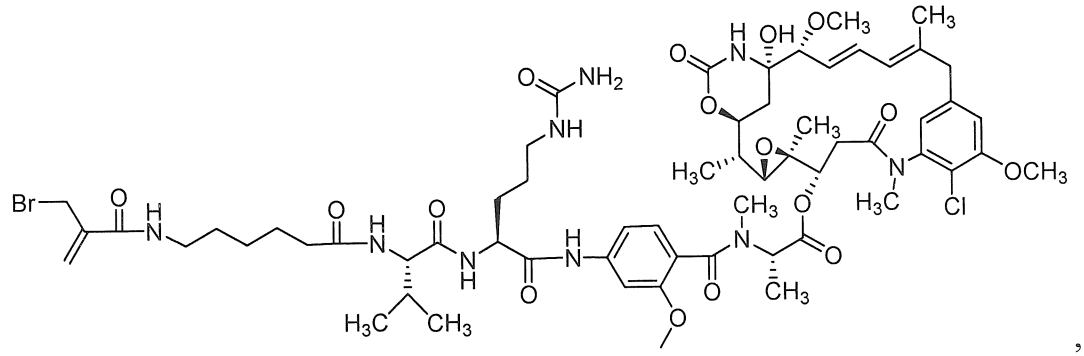
,



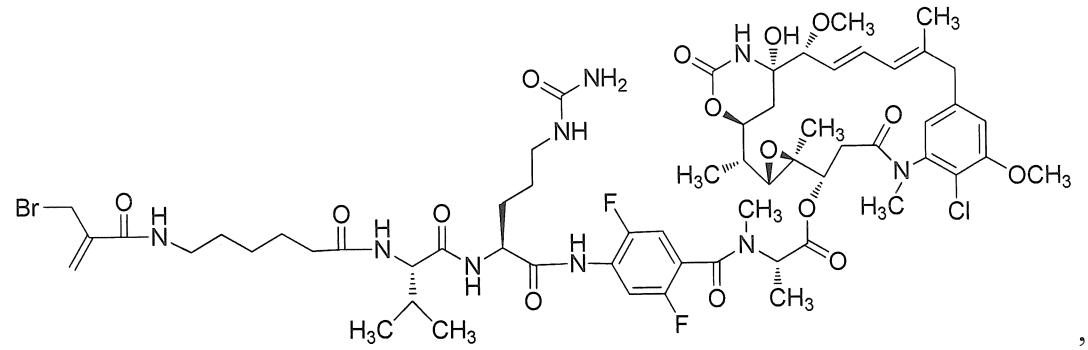
,



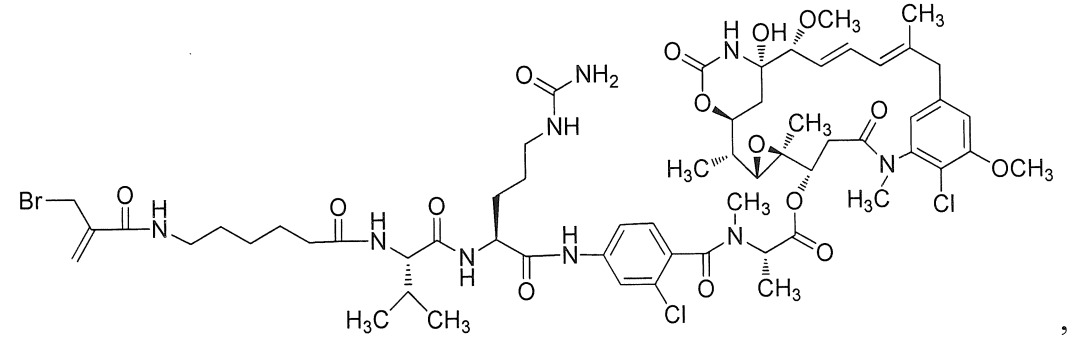
,



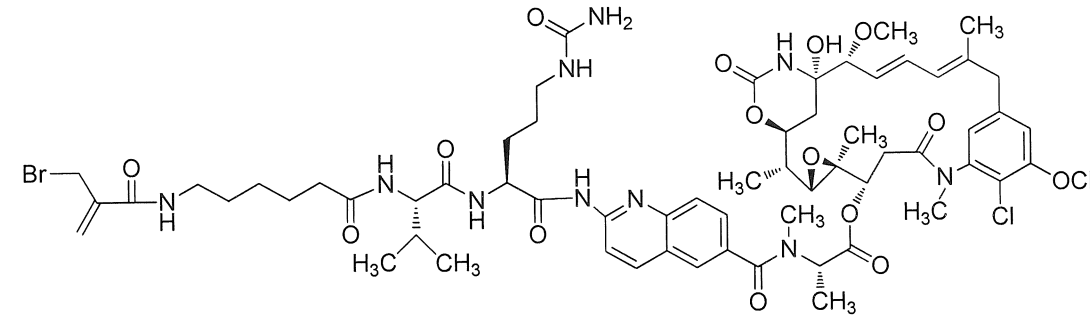
,



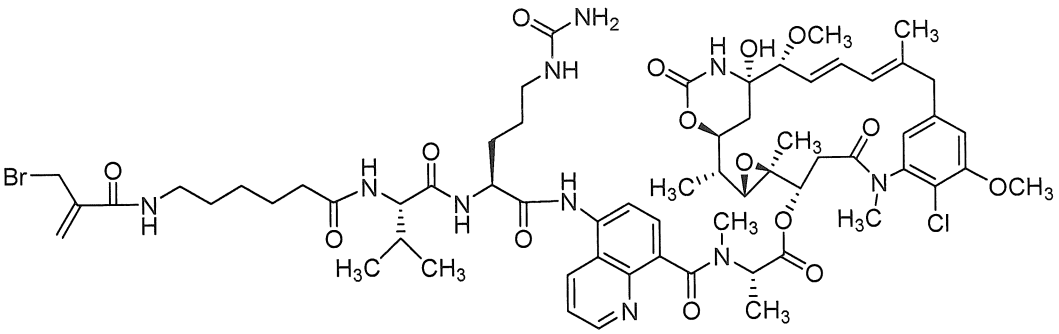
,



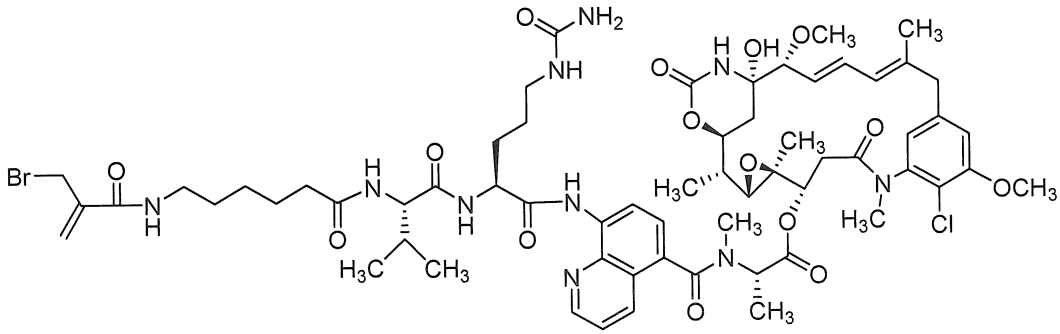
,



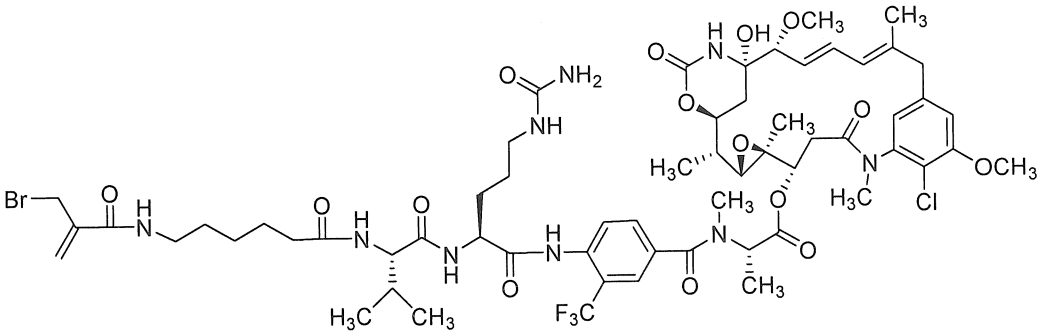
,



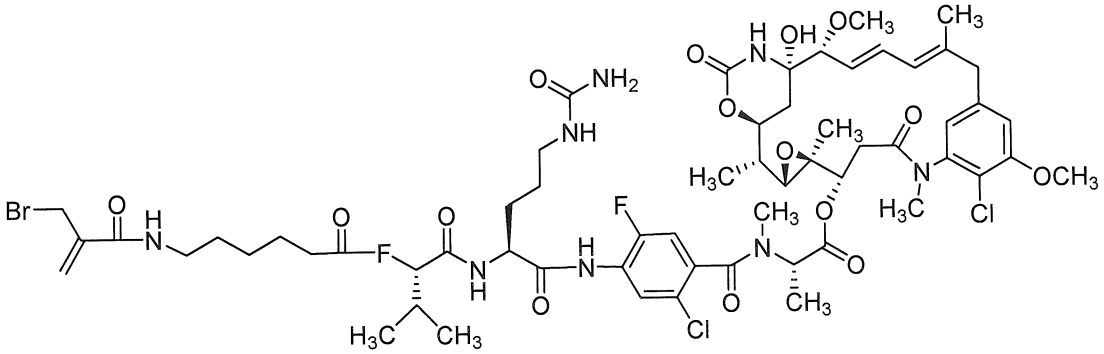
,



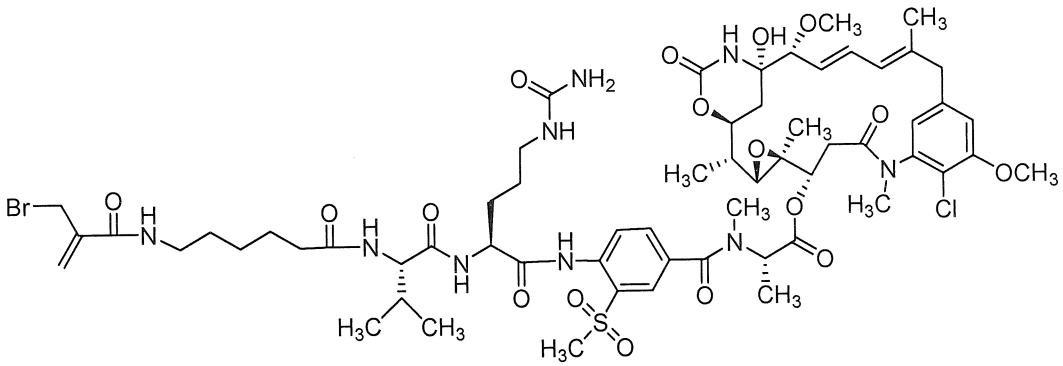
,



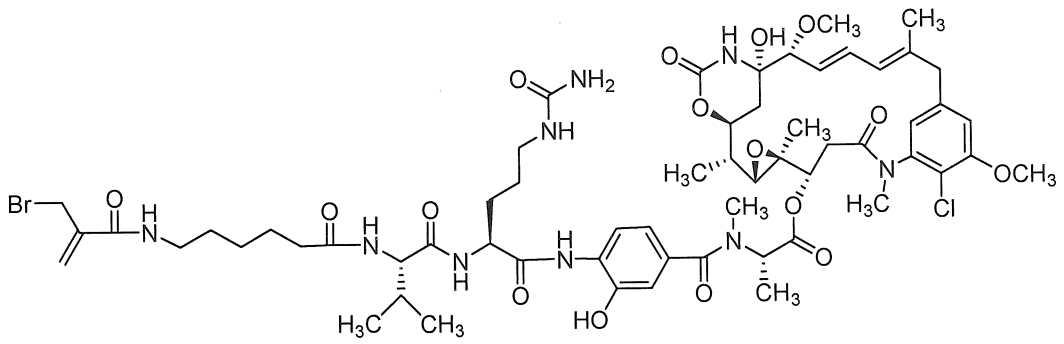
,



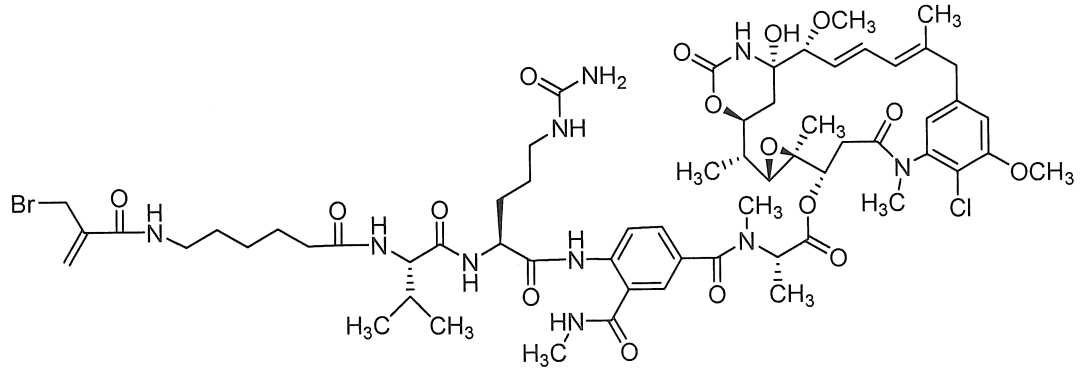
,



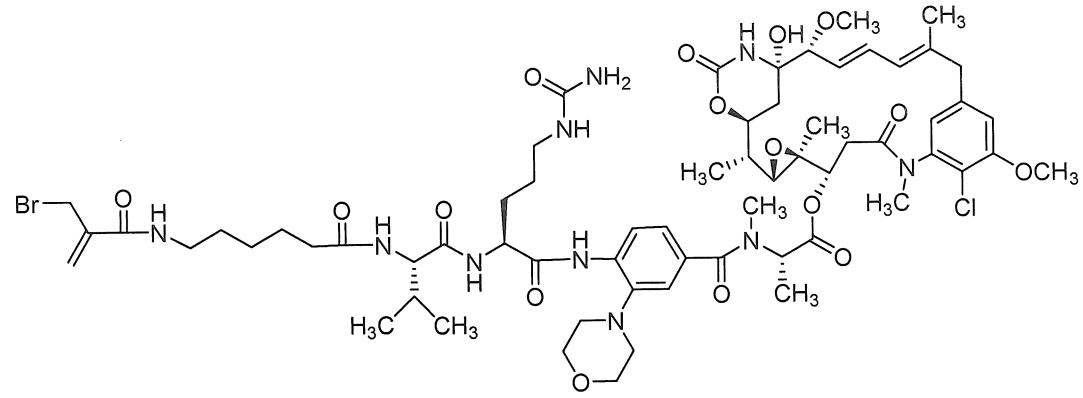
,



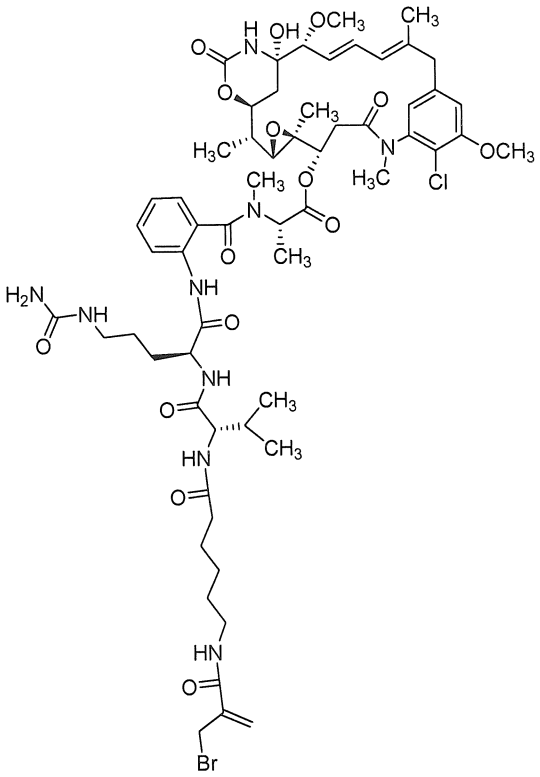
,

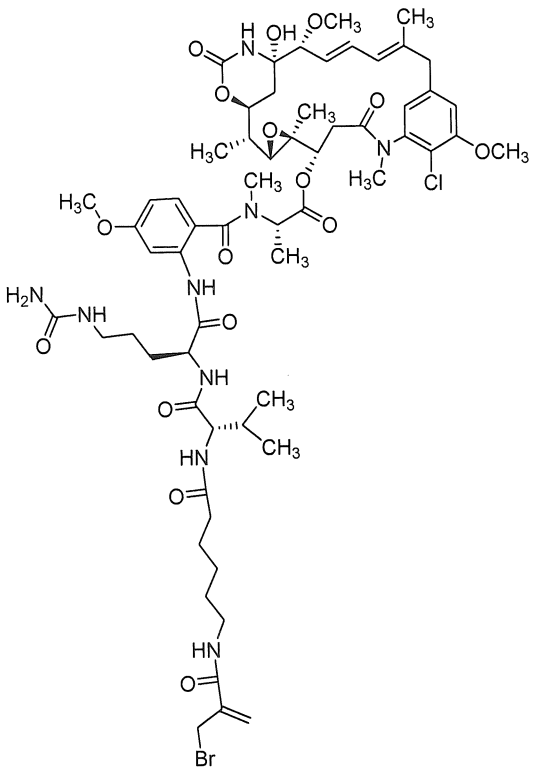


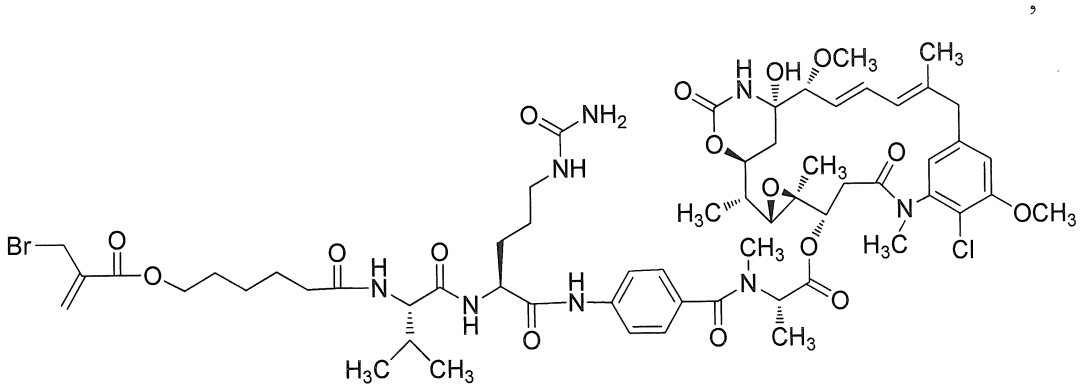
,

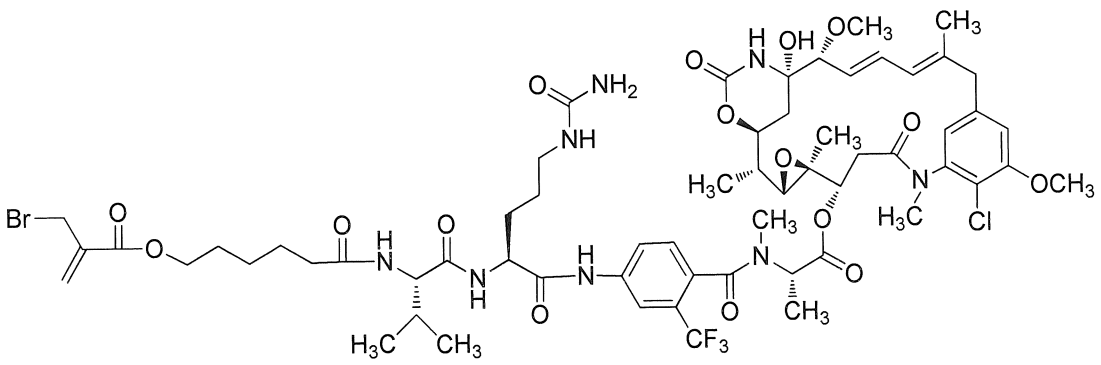


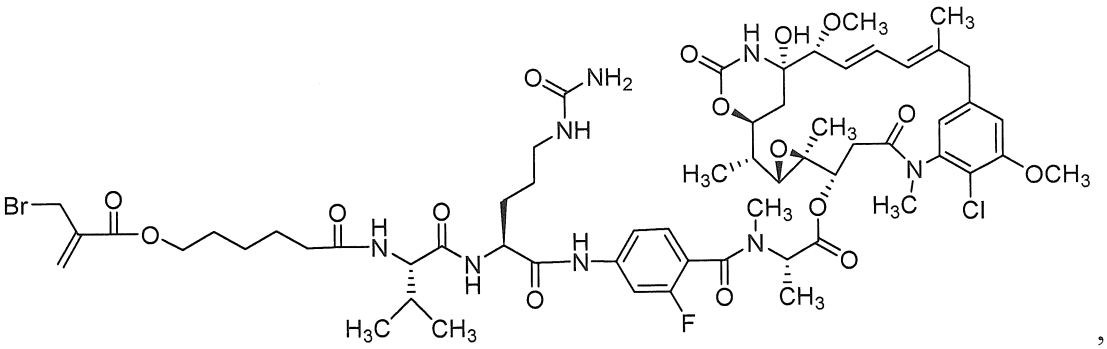
,



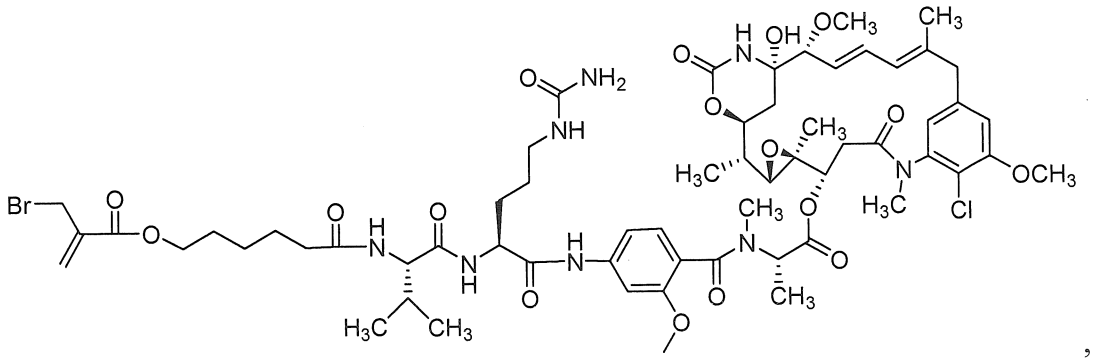




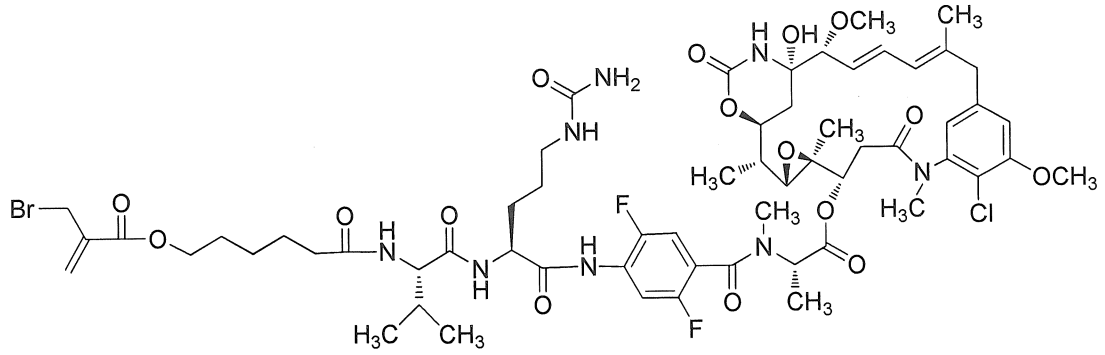




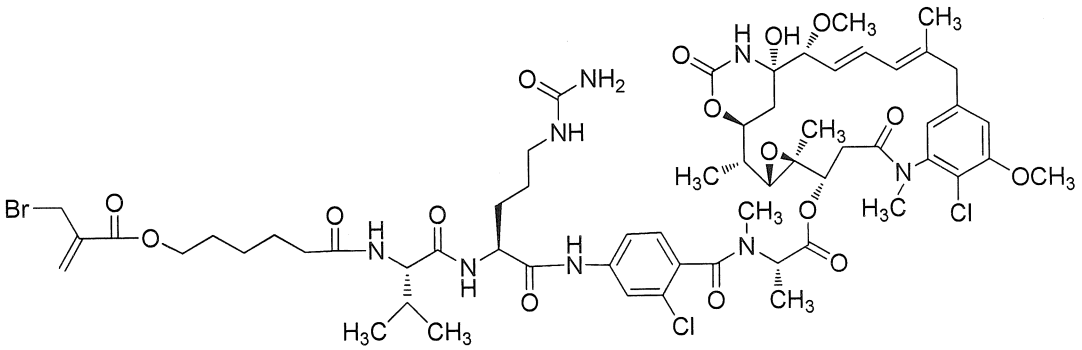
,



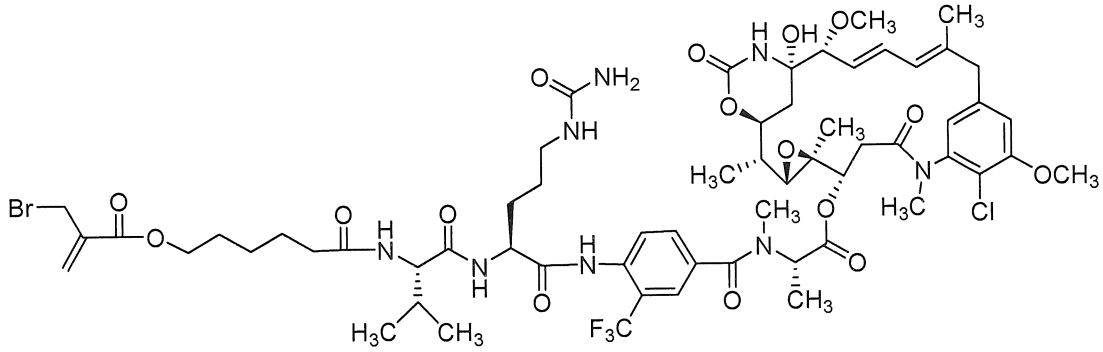
,



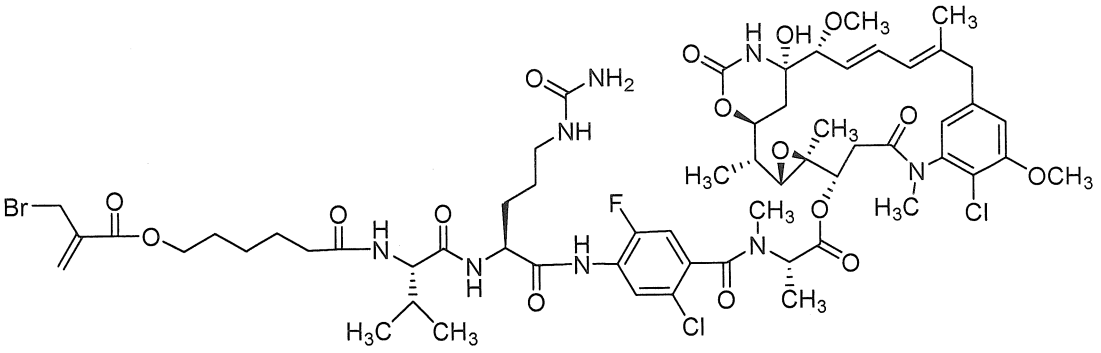
,



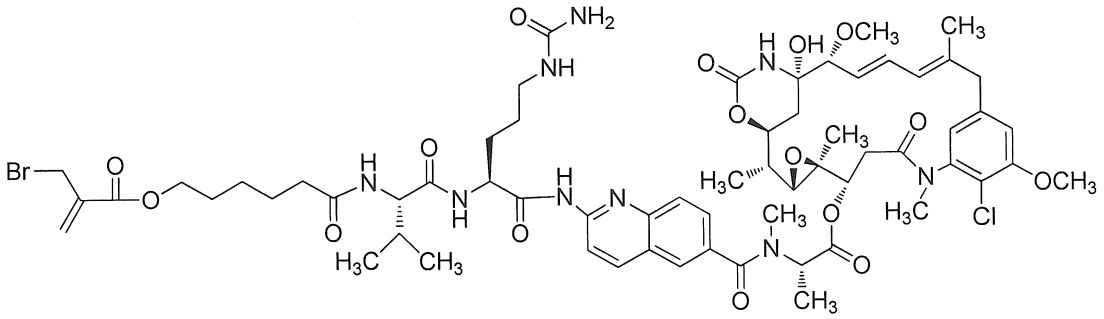
,



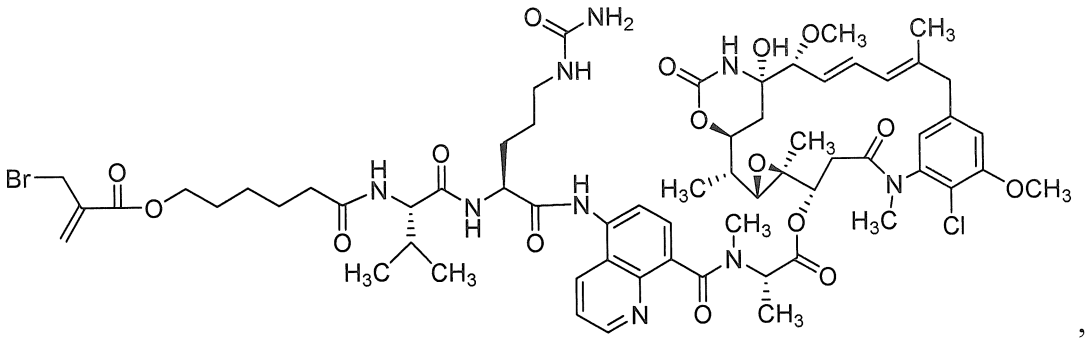
,



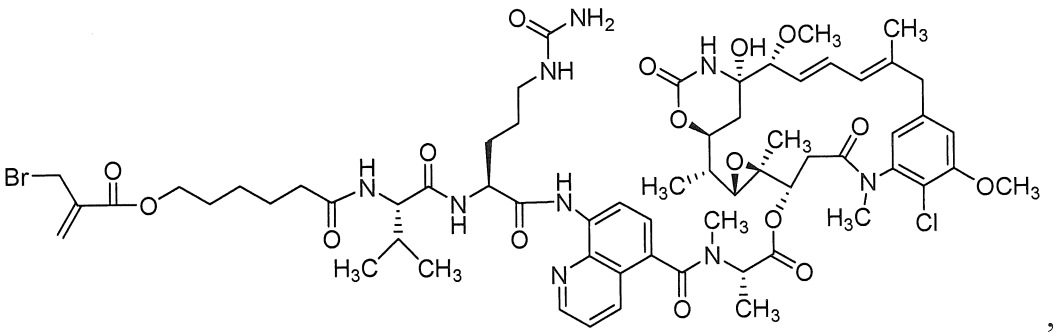
,



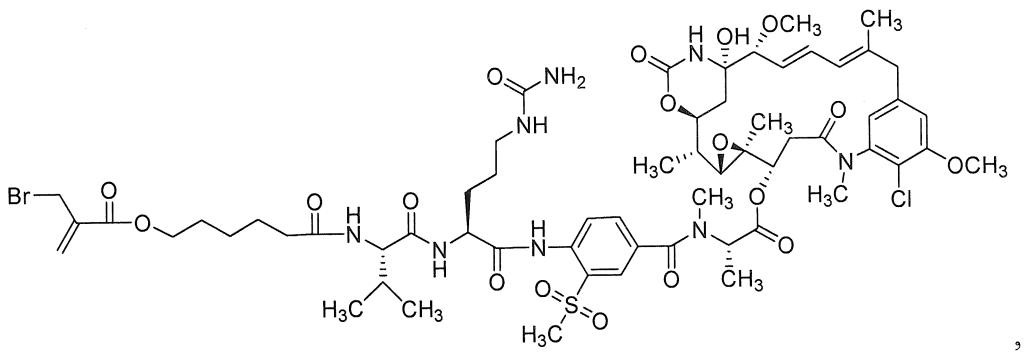
,



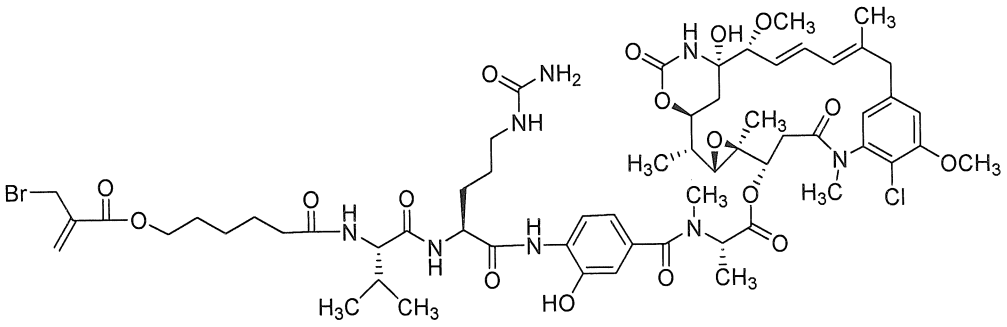
,



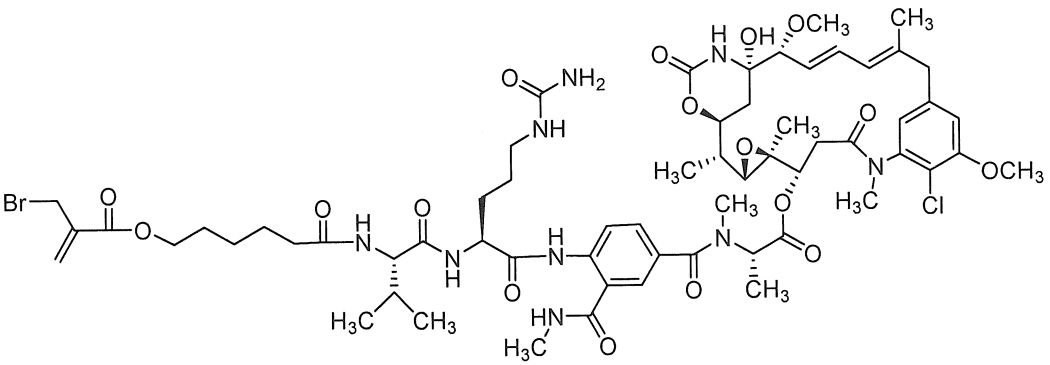
,



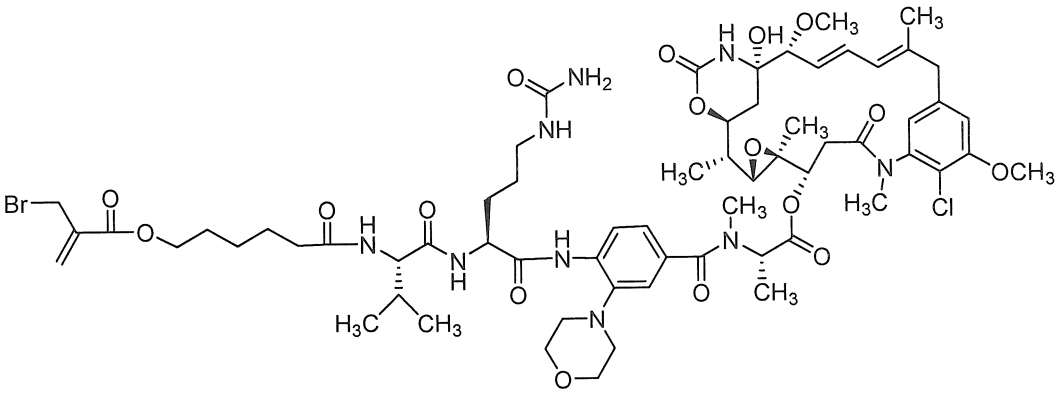
,



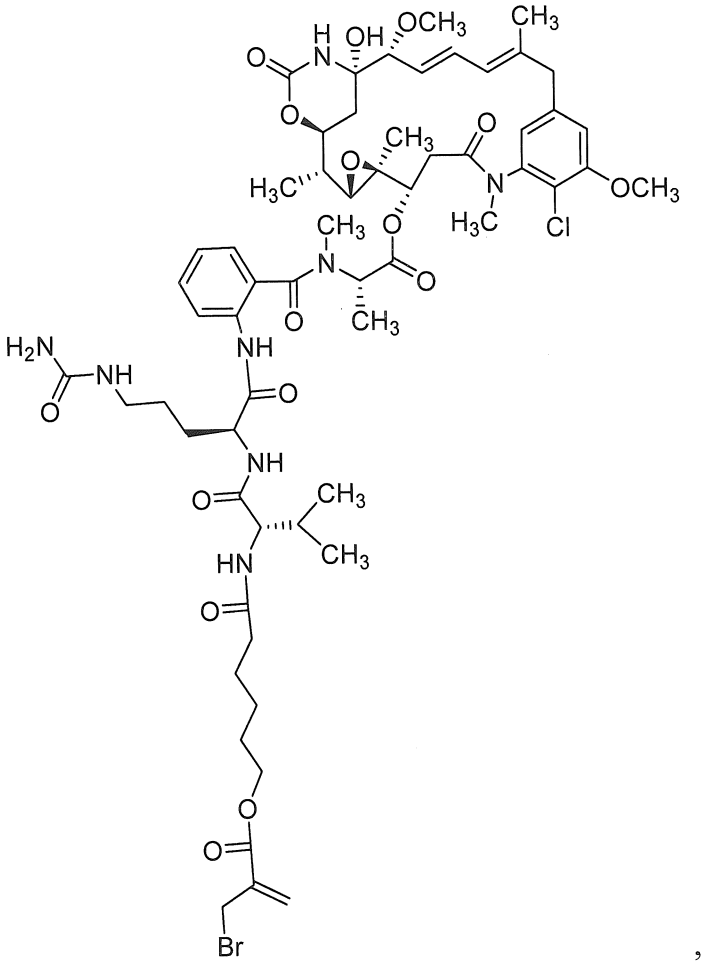
,



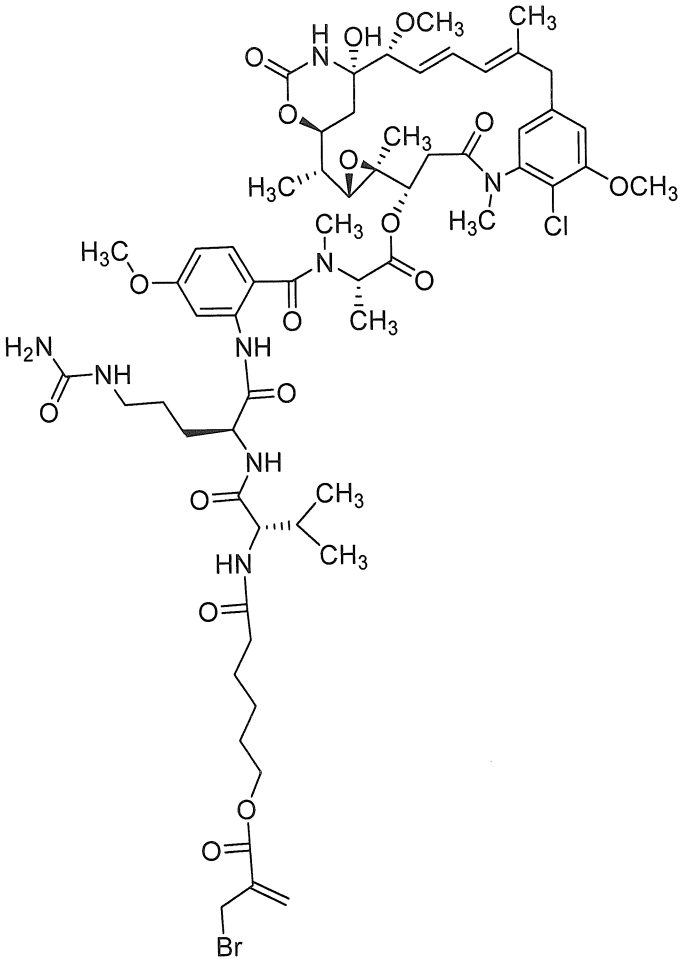
,



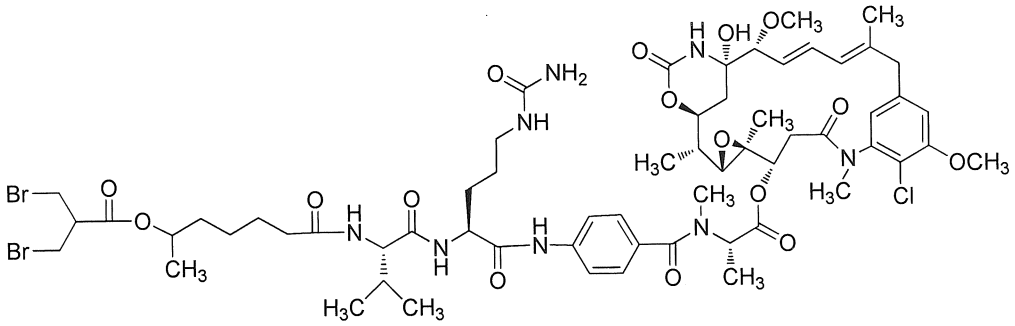
,



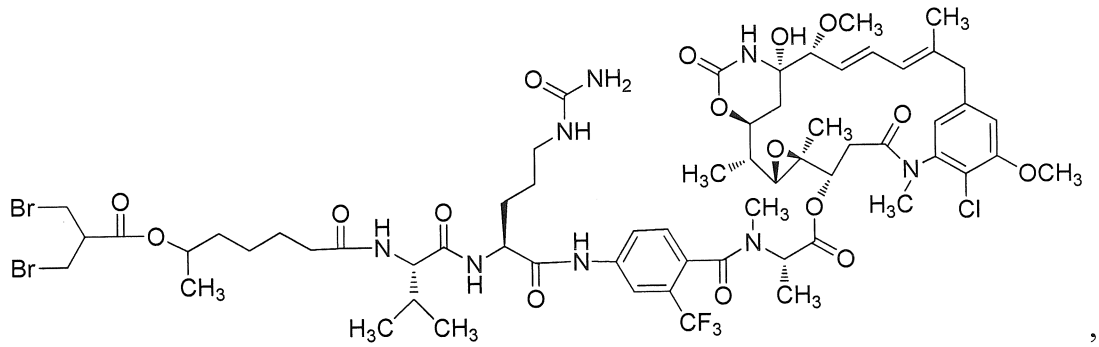
,



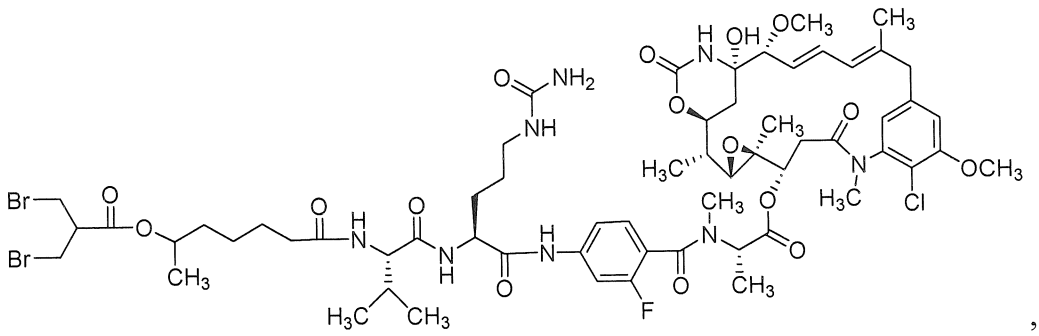
,



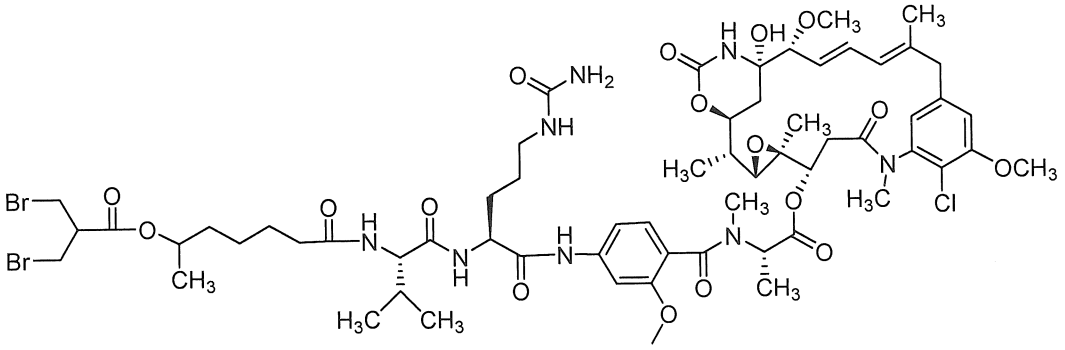
,



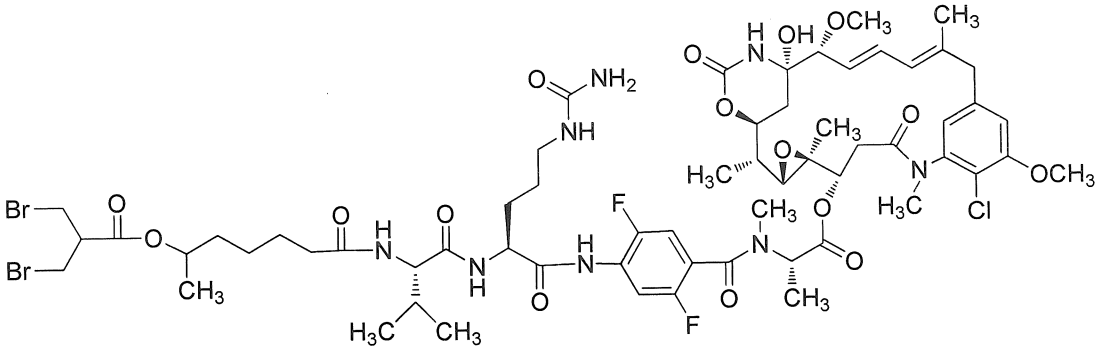
,



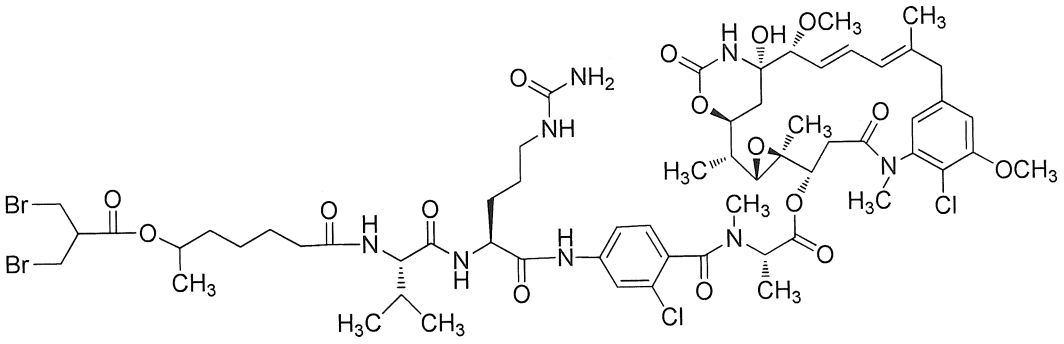
,



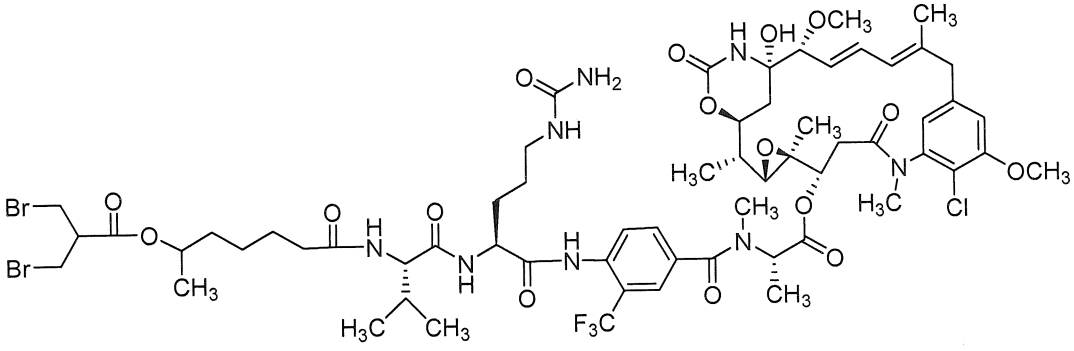
,



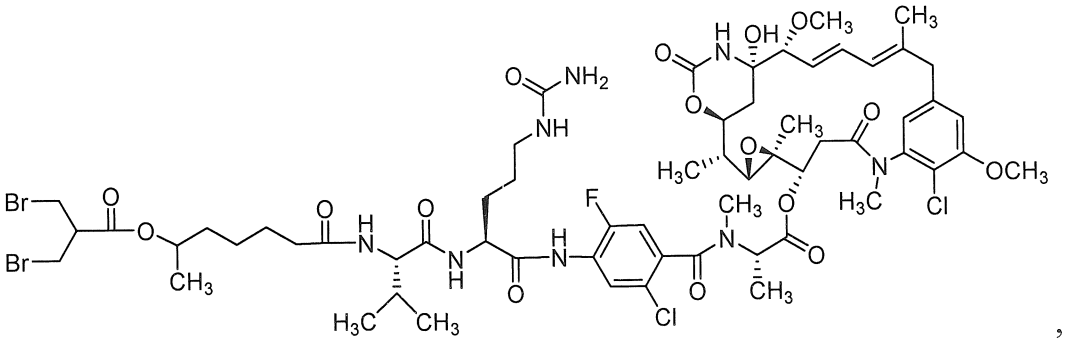
,



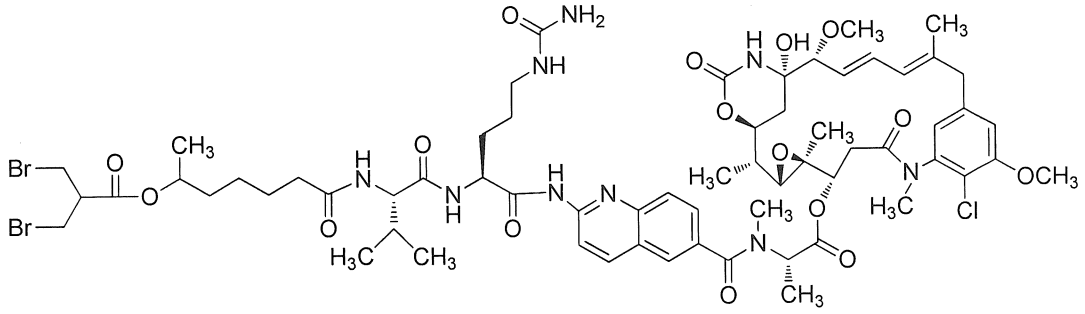
,



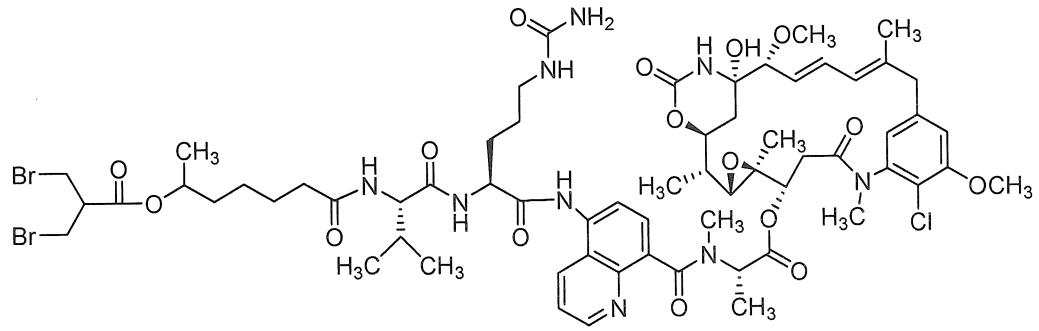
,



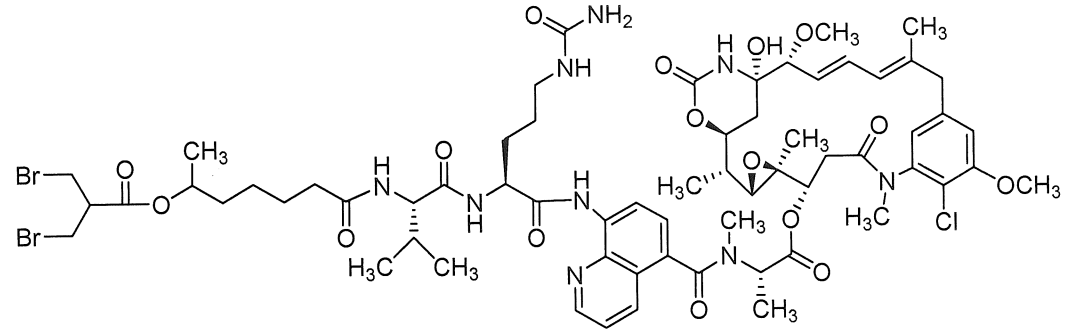
,



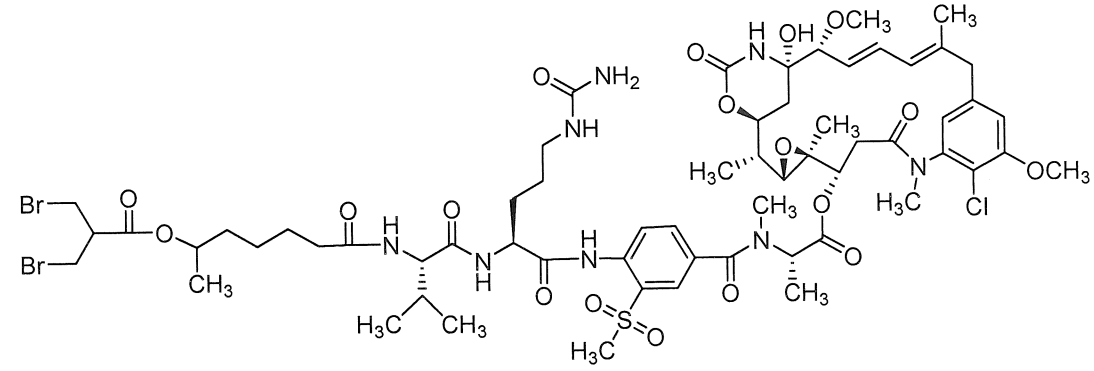
,



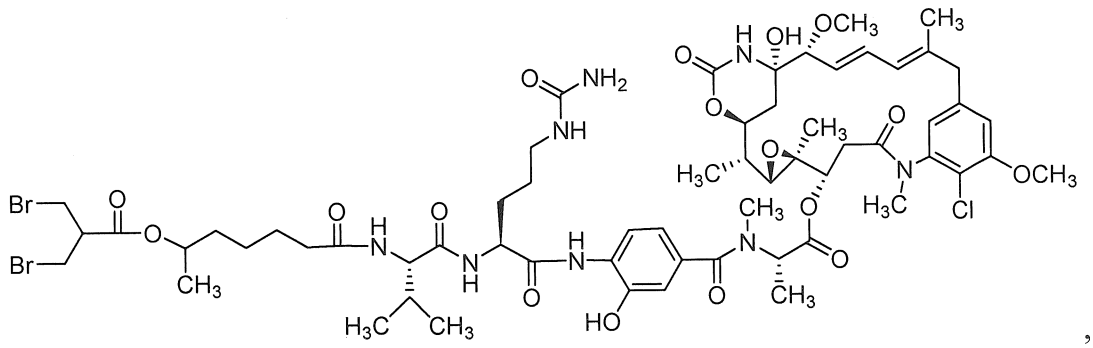
,



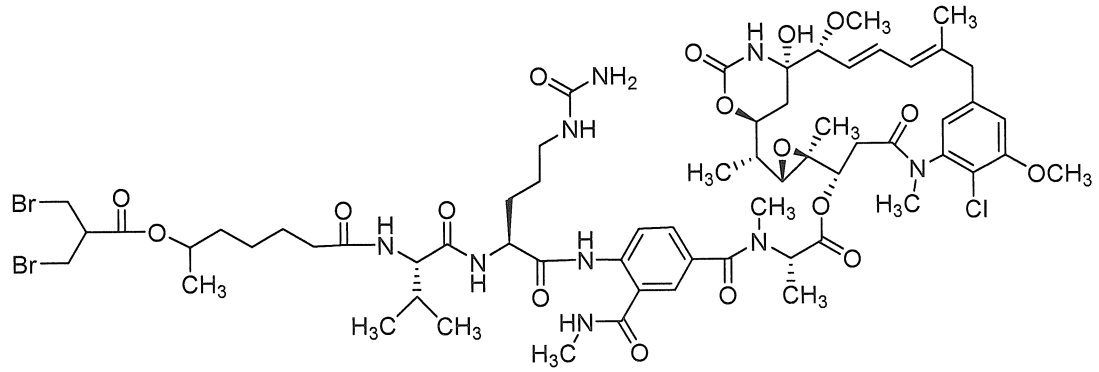
,



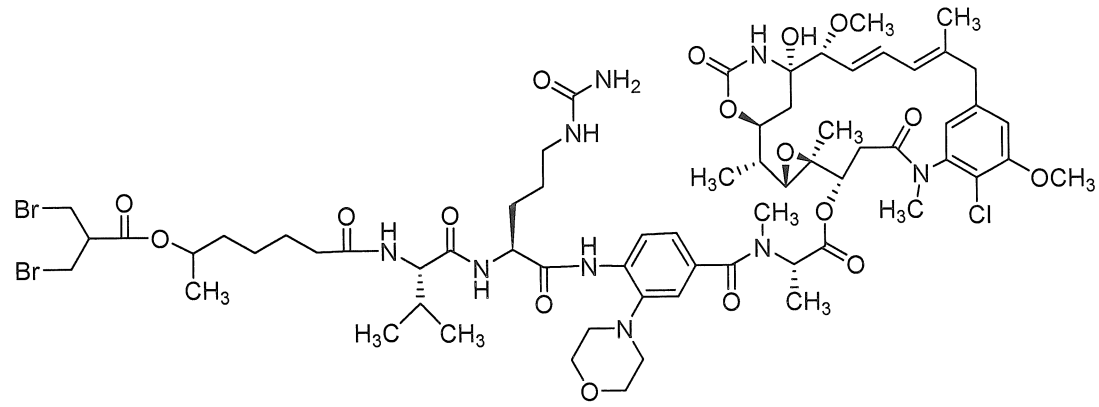
,



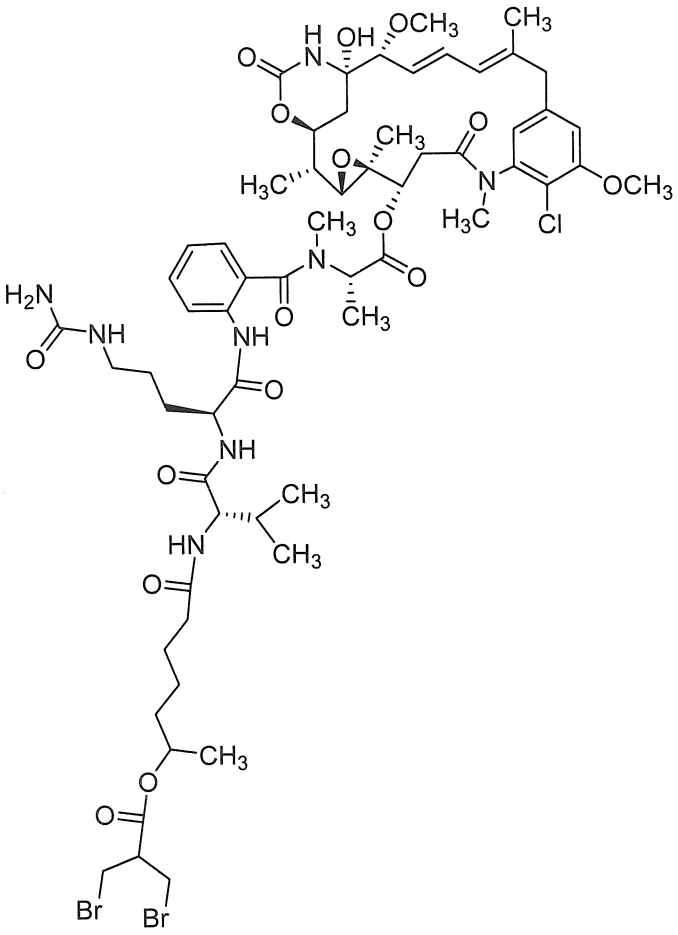
,



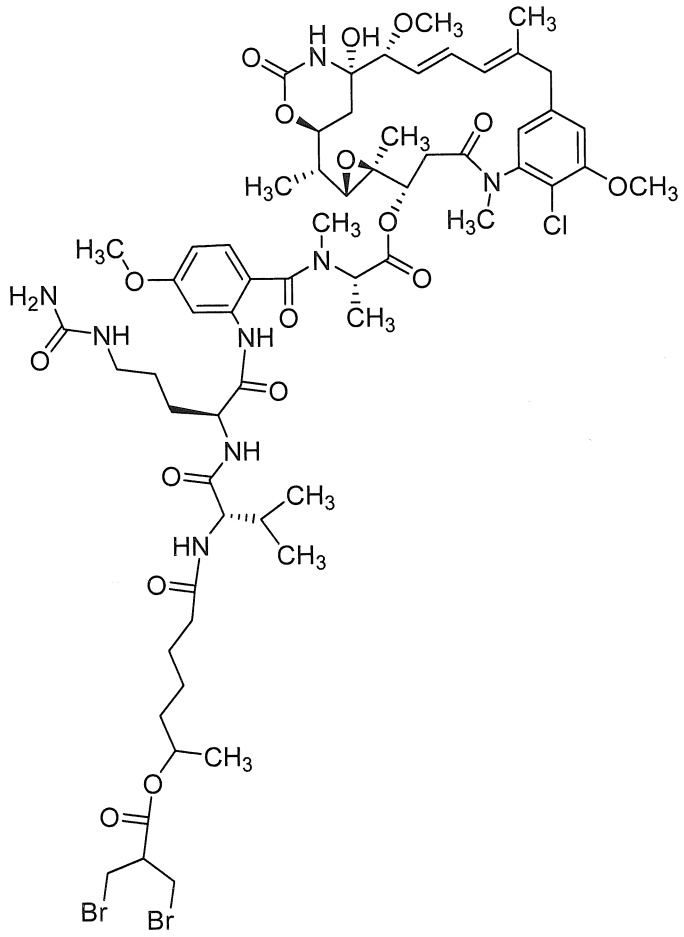
,



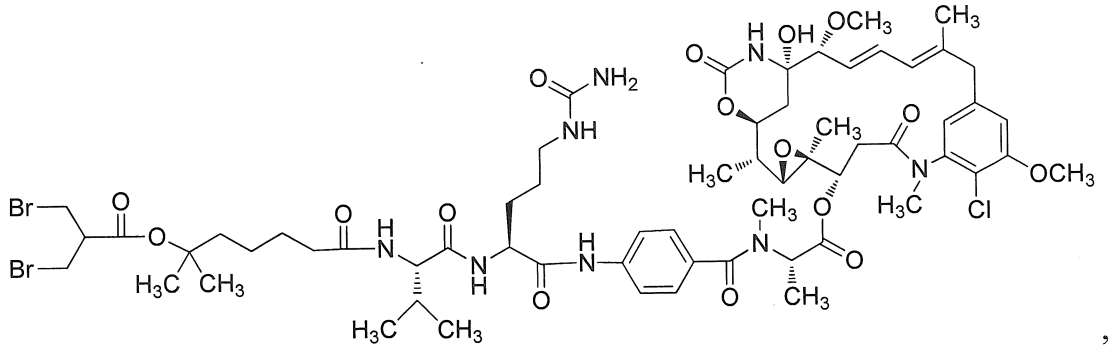
,



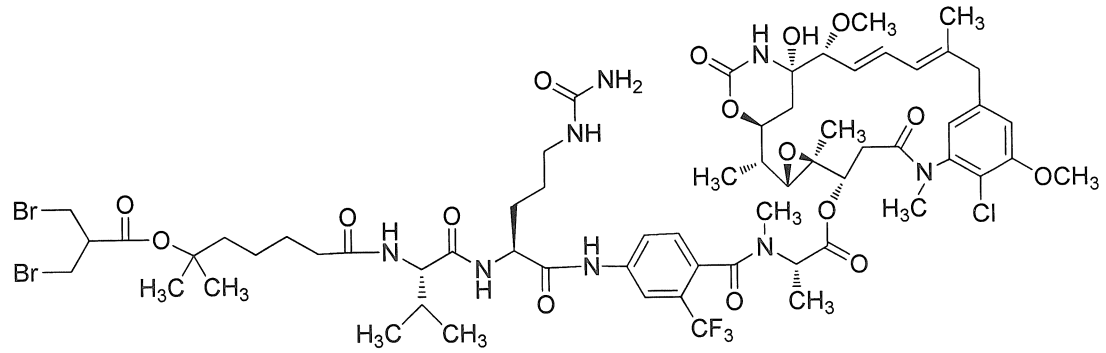
,



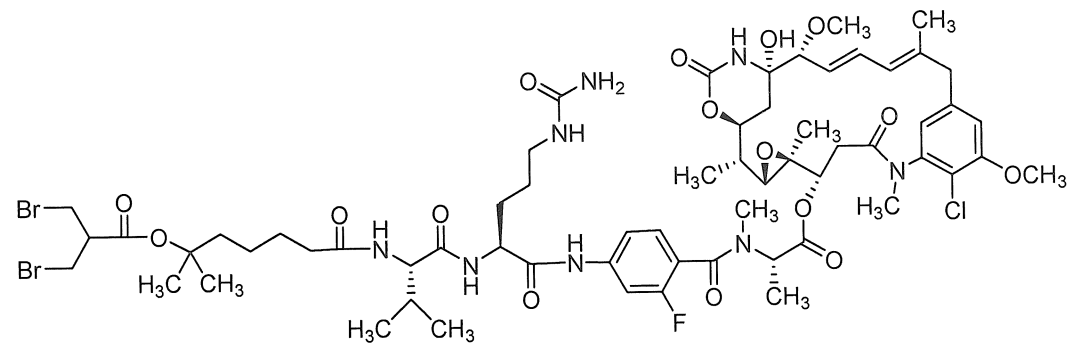
,



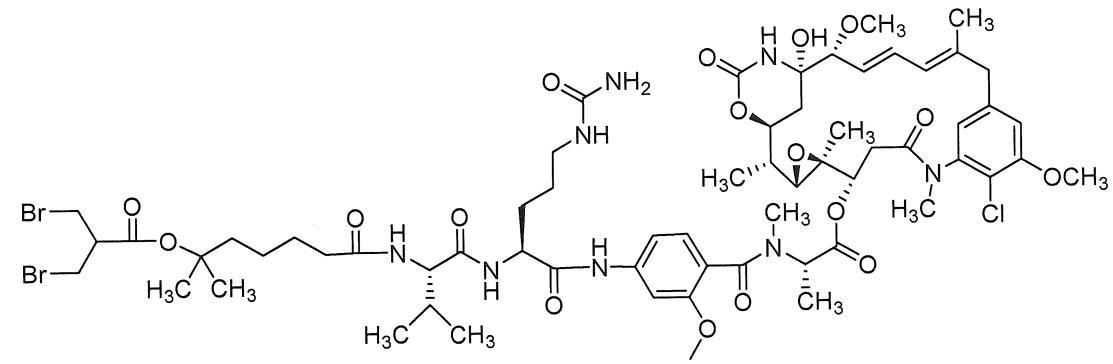
,



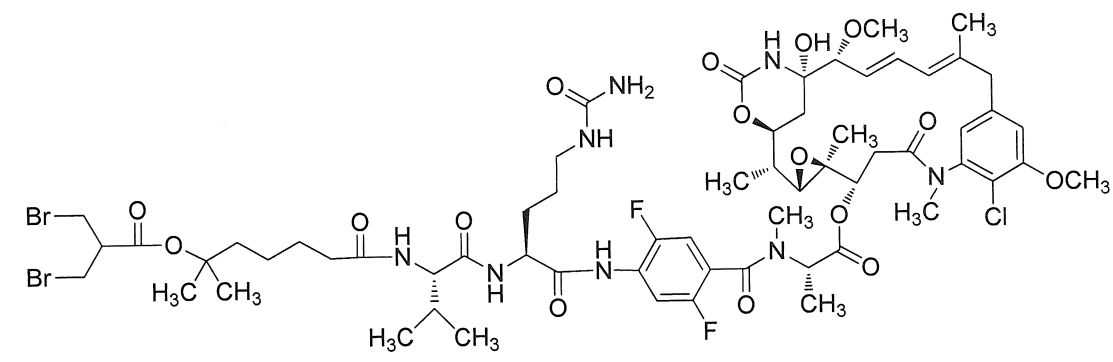
,



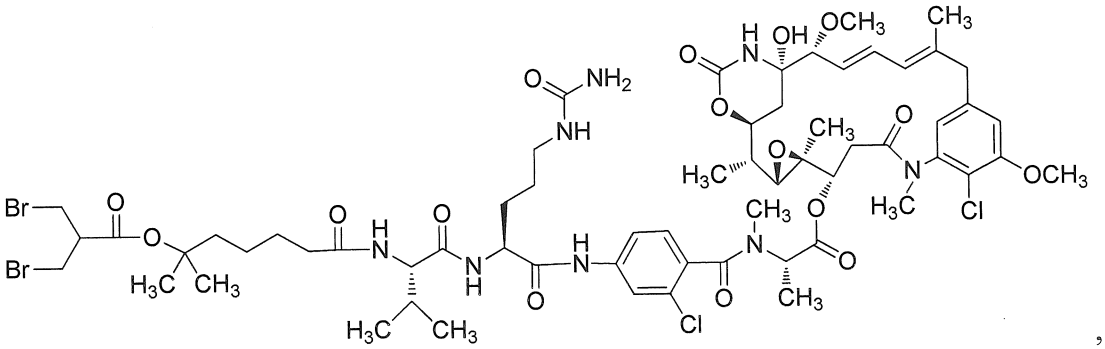
,



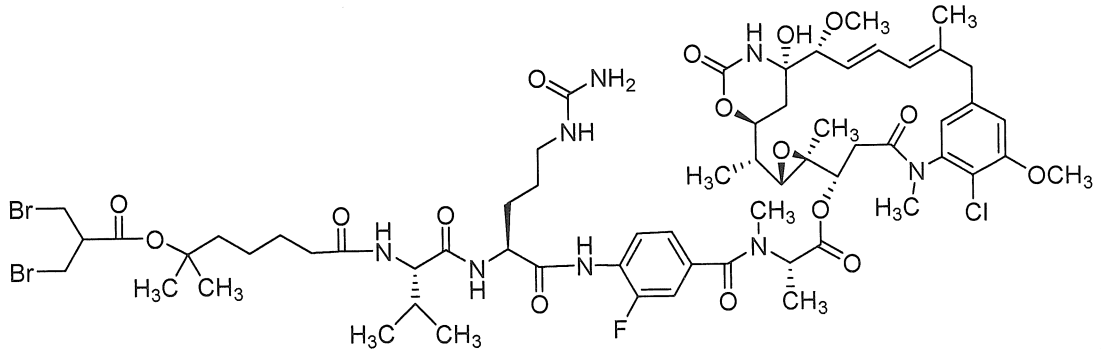
,



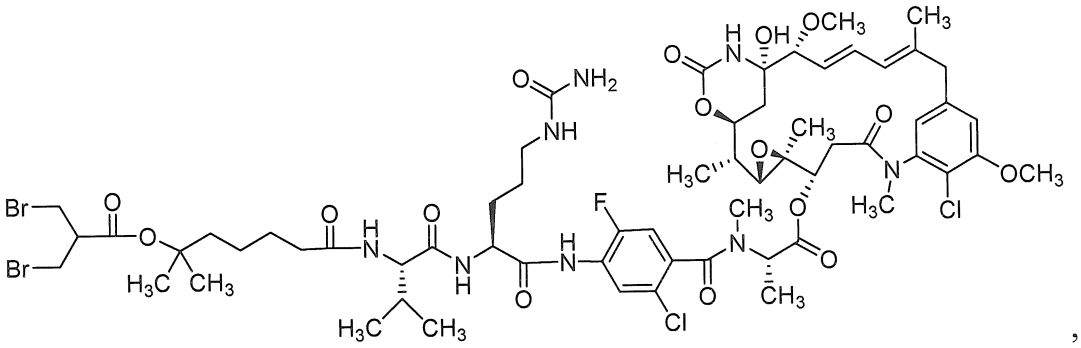
,



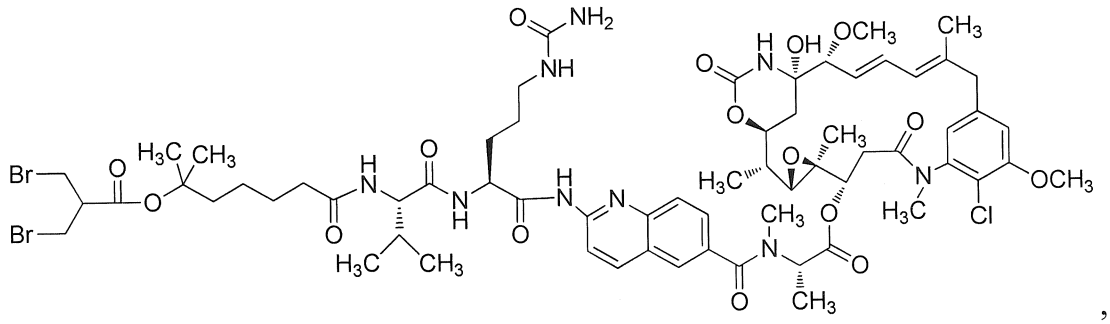
,



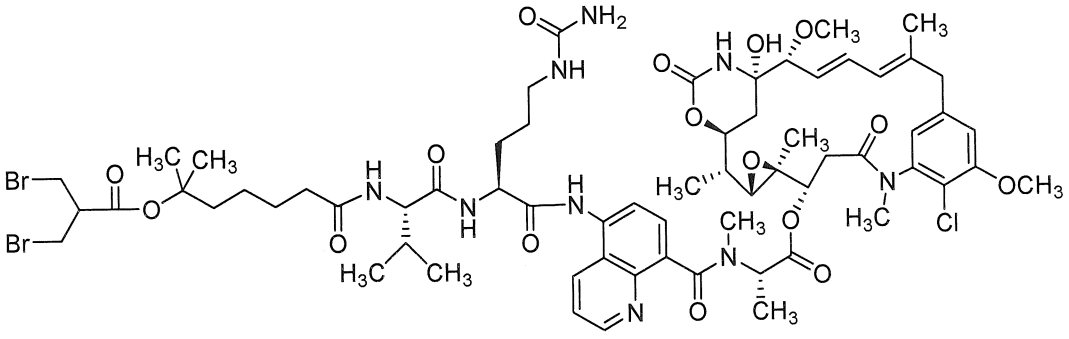
,



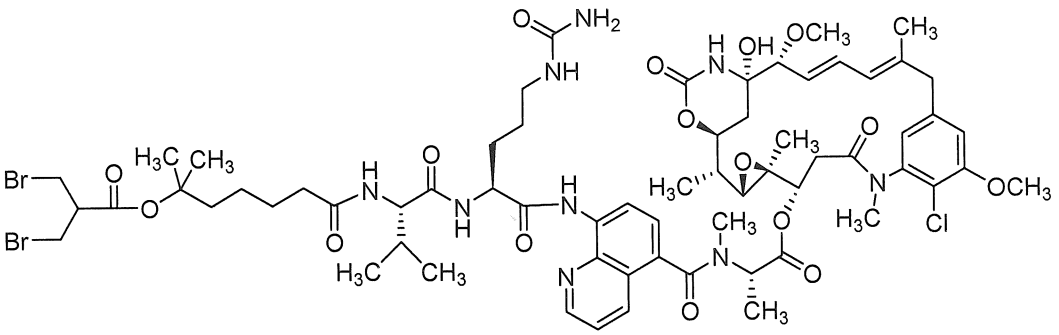
,



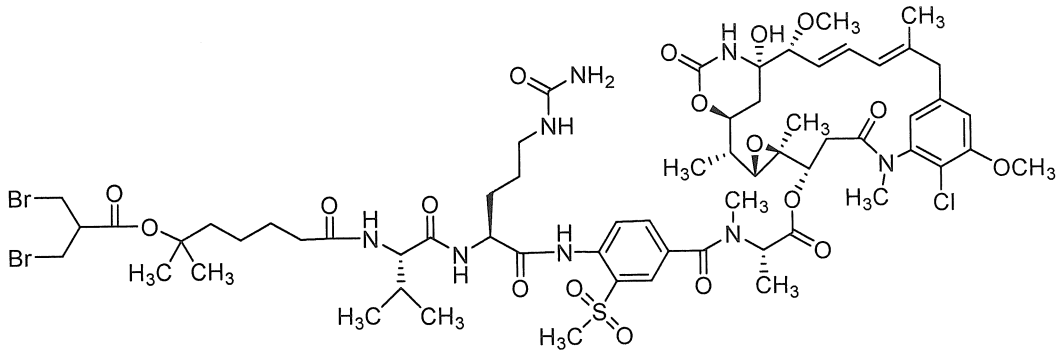
,



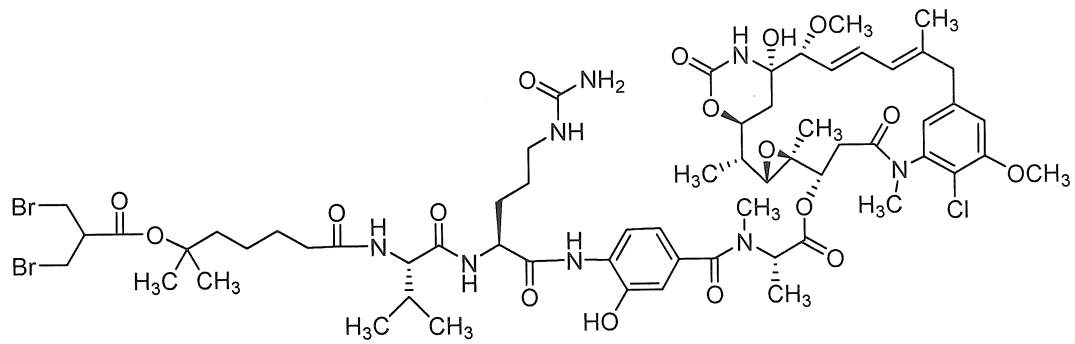
,



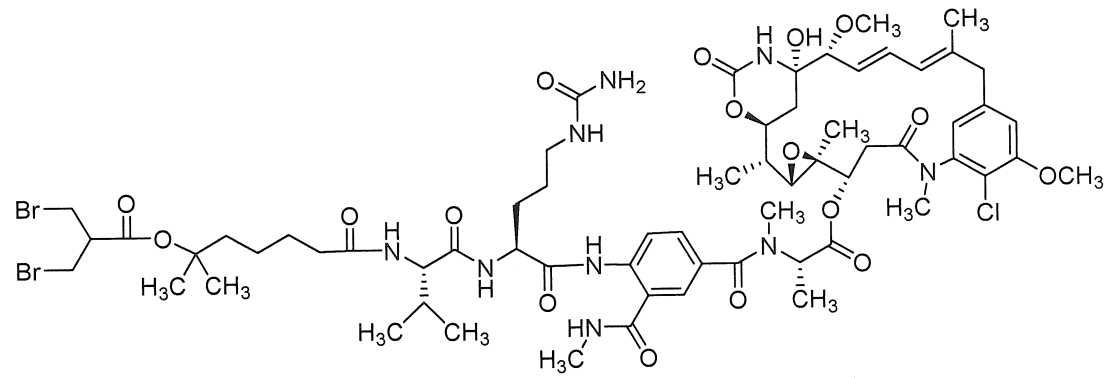
,



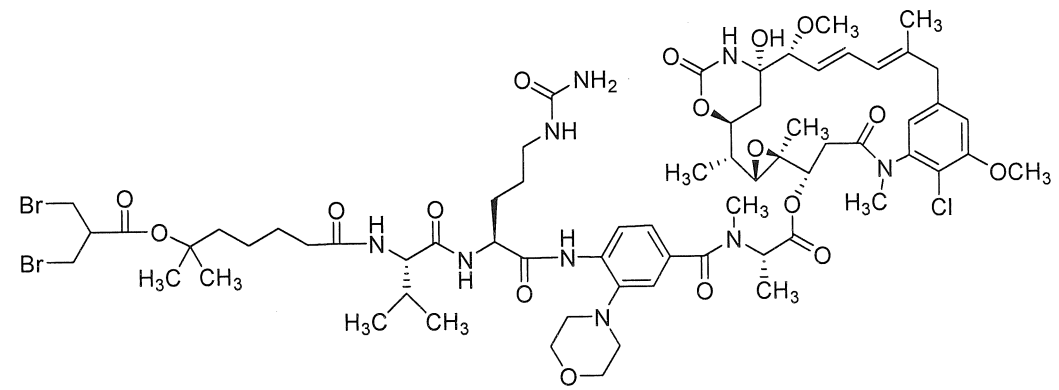
,



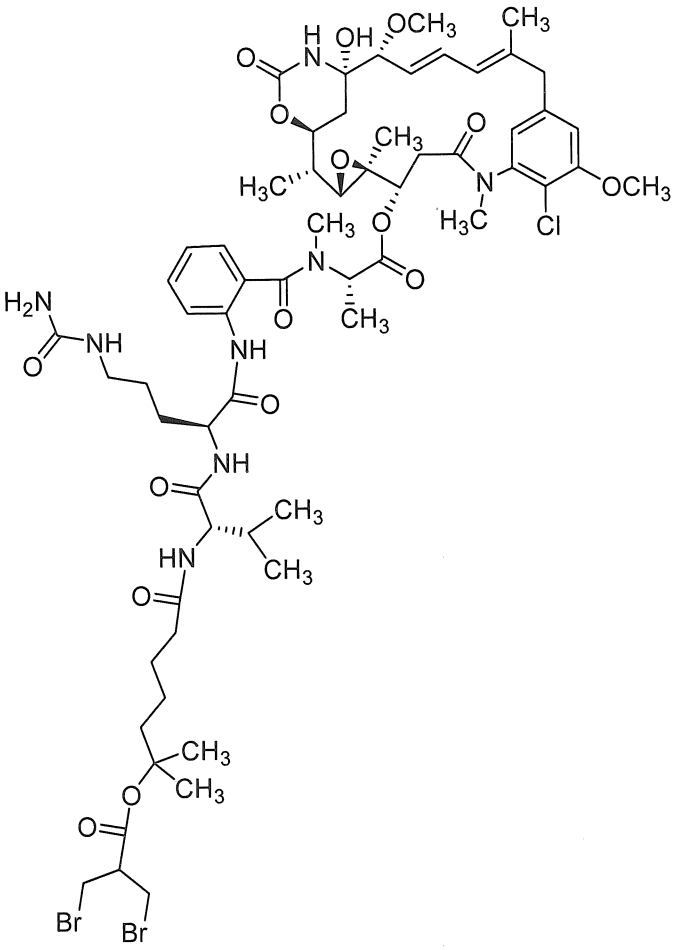
,



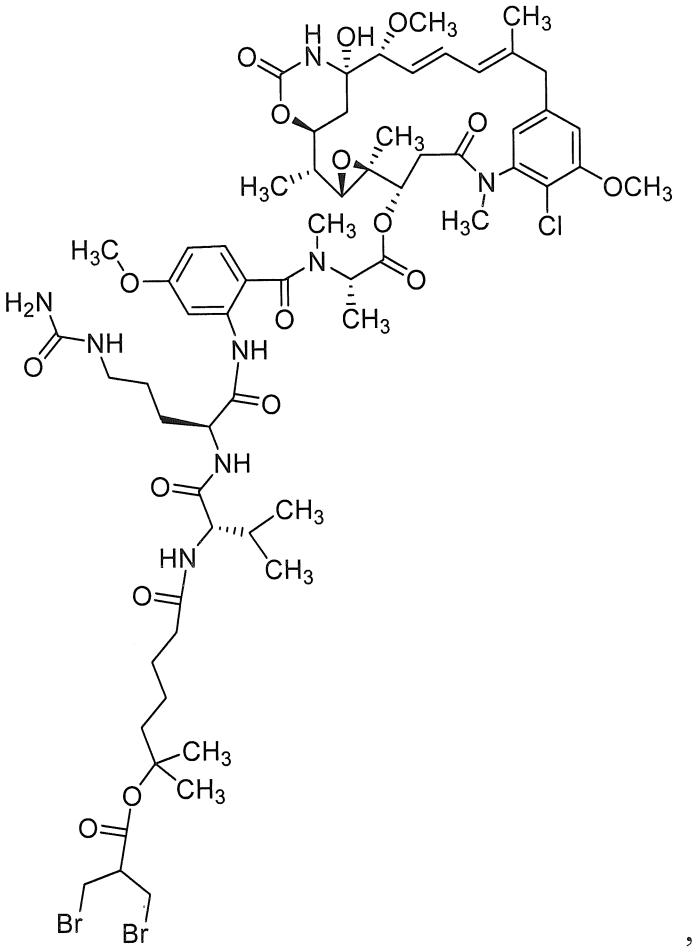
,



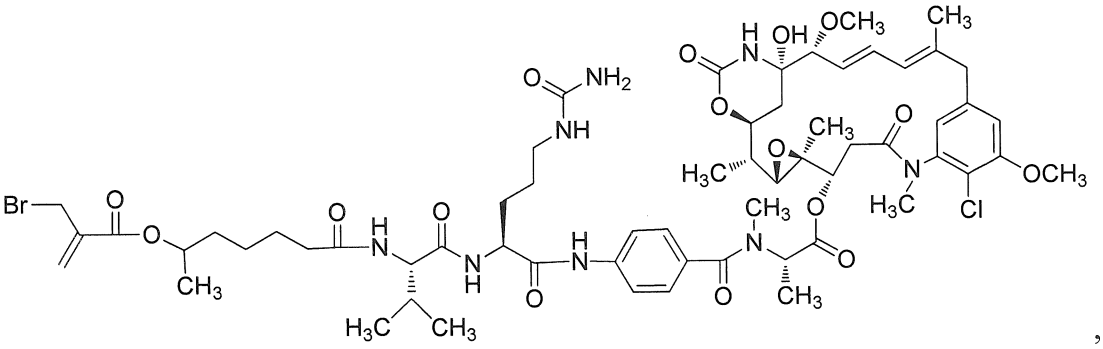
,



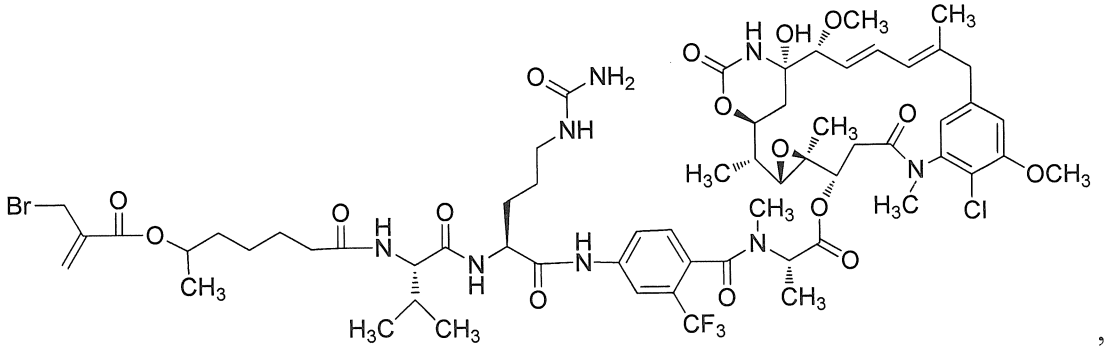
,



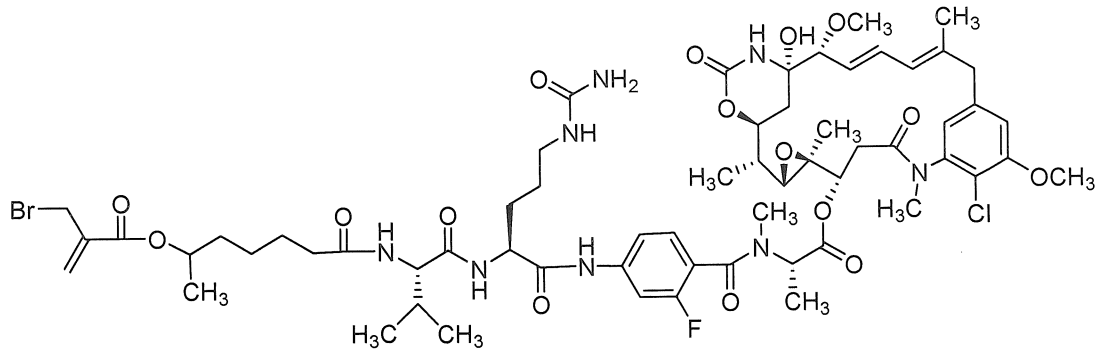
,



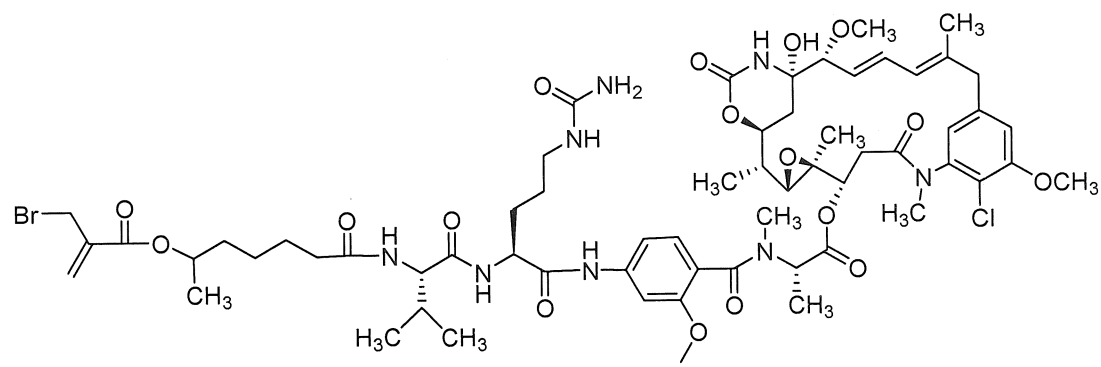
,



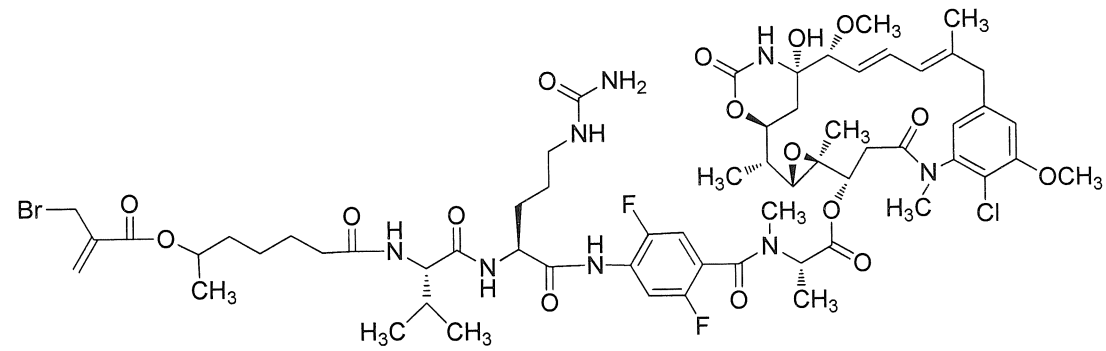
,



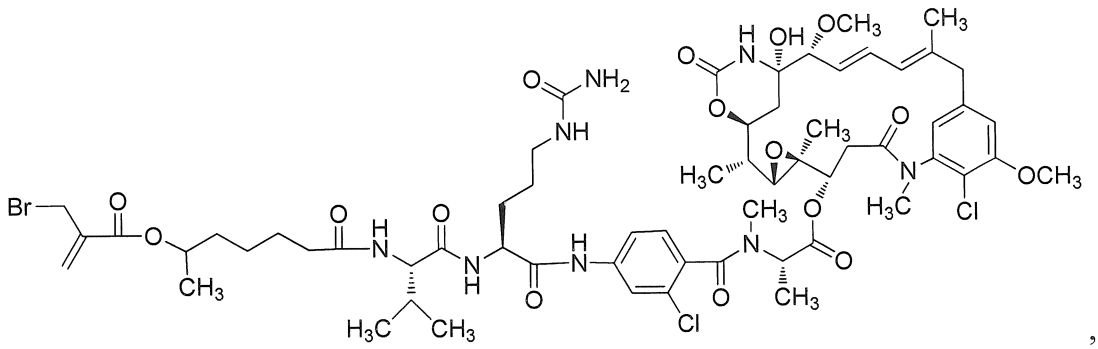
,



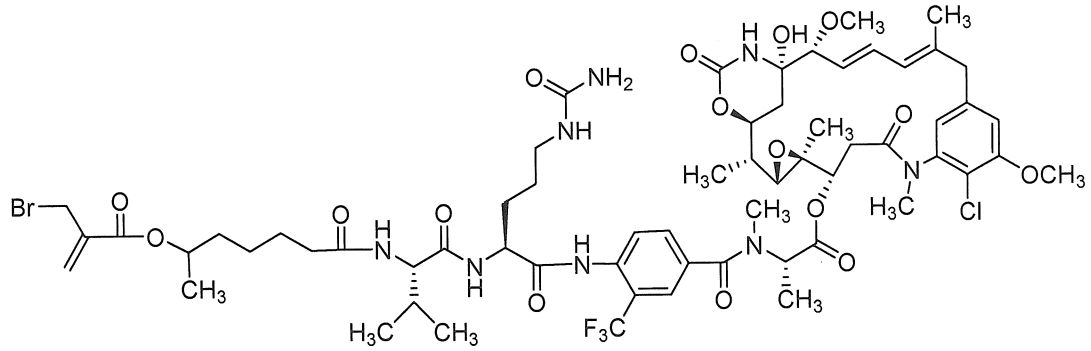
,



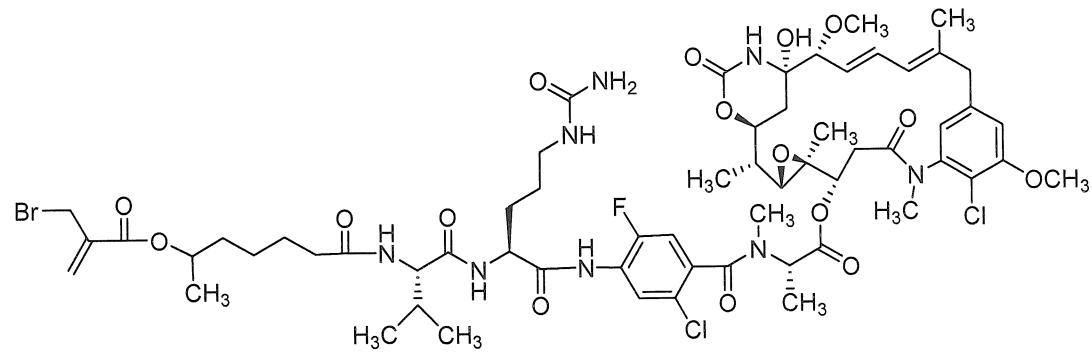
,



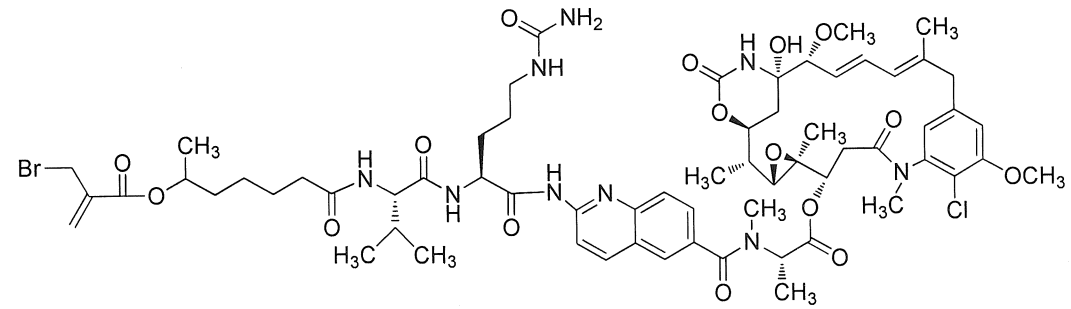
,



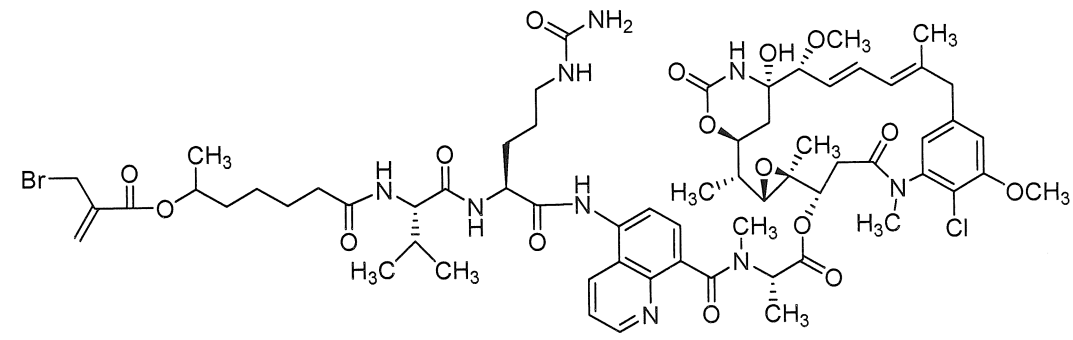
,



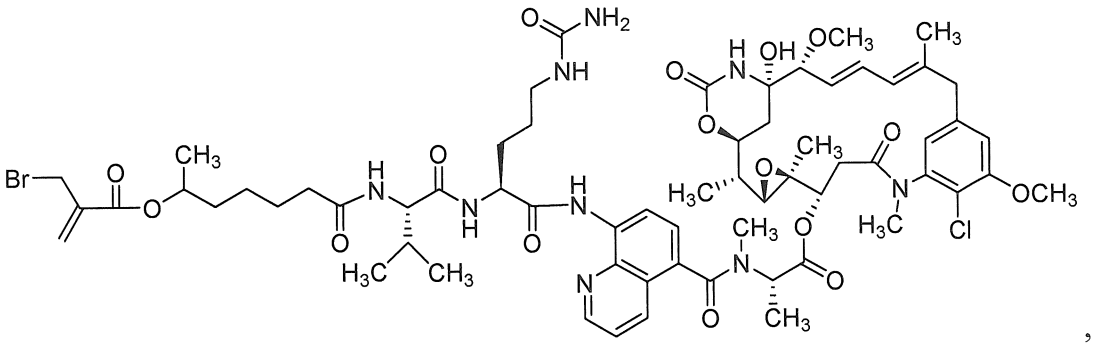
,



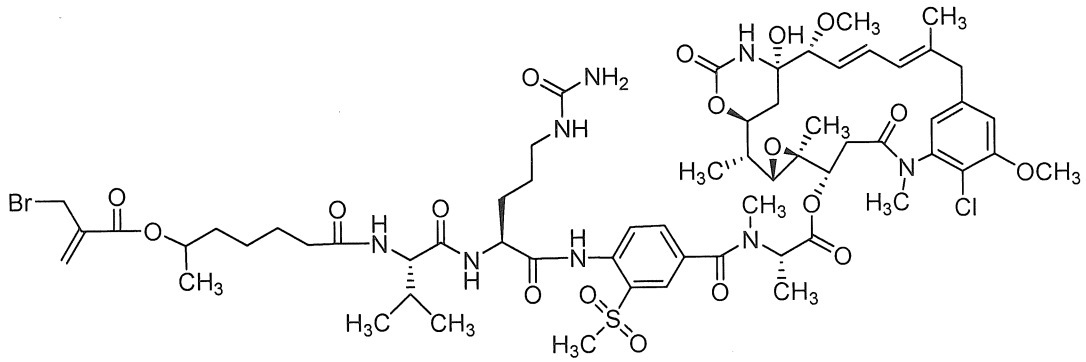
,



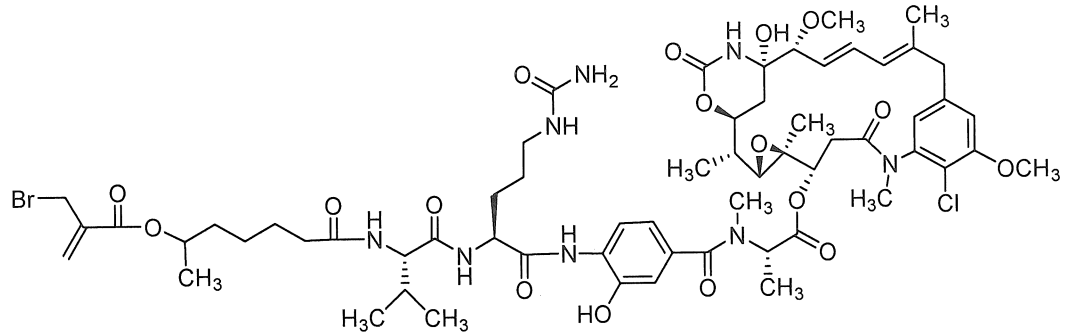
,



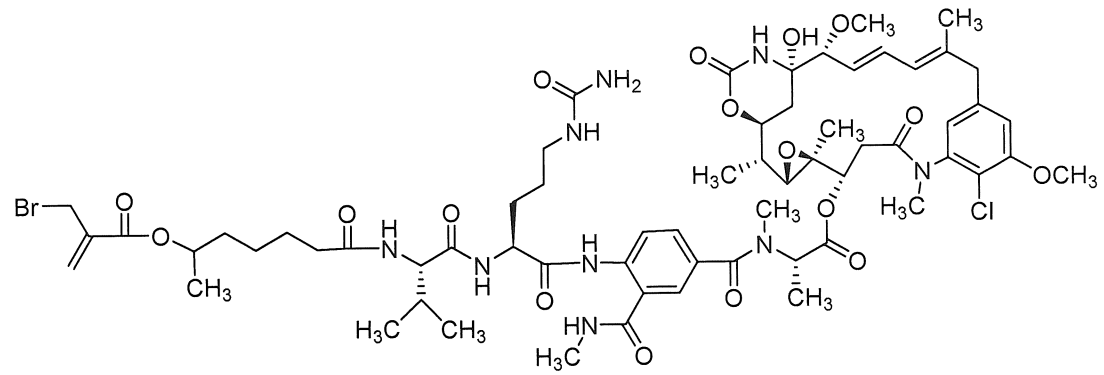
,



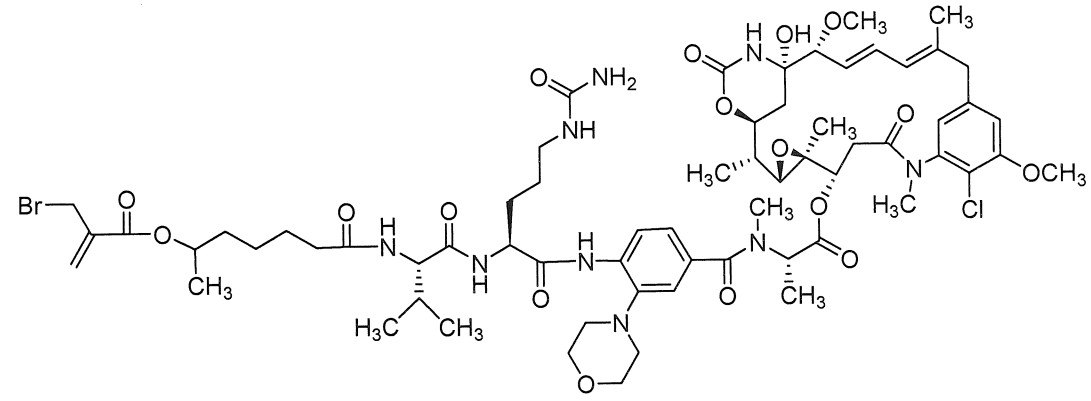
,



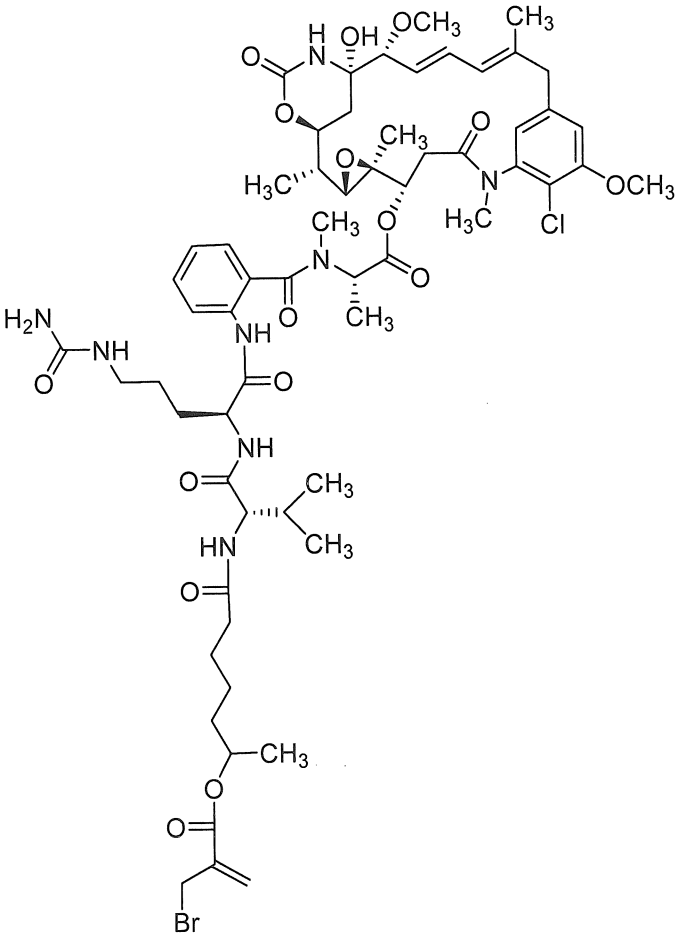
,



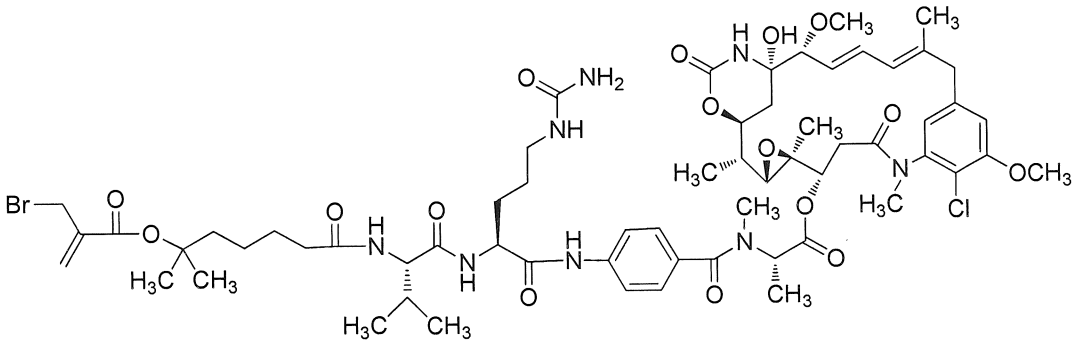
,



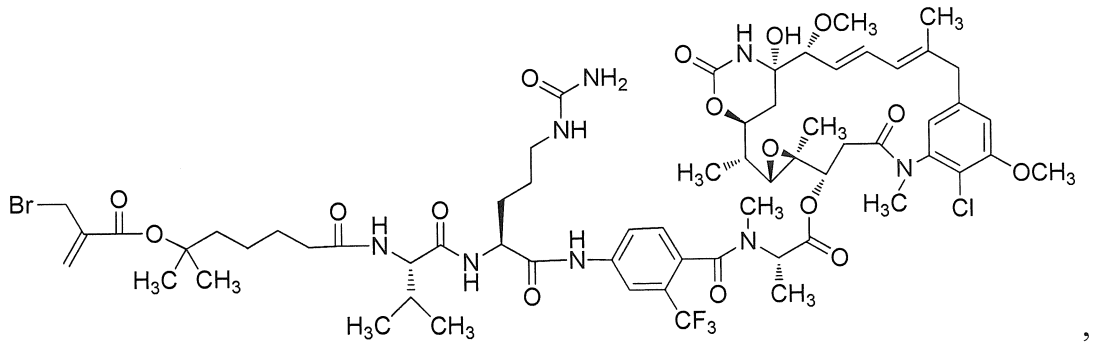
,



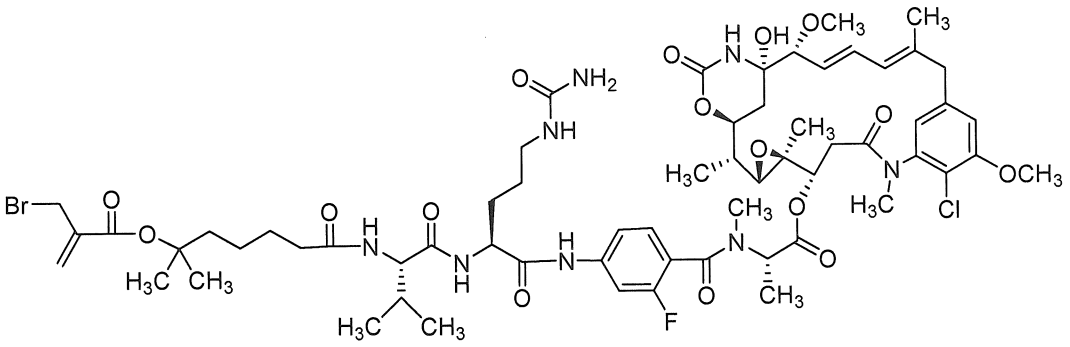
,



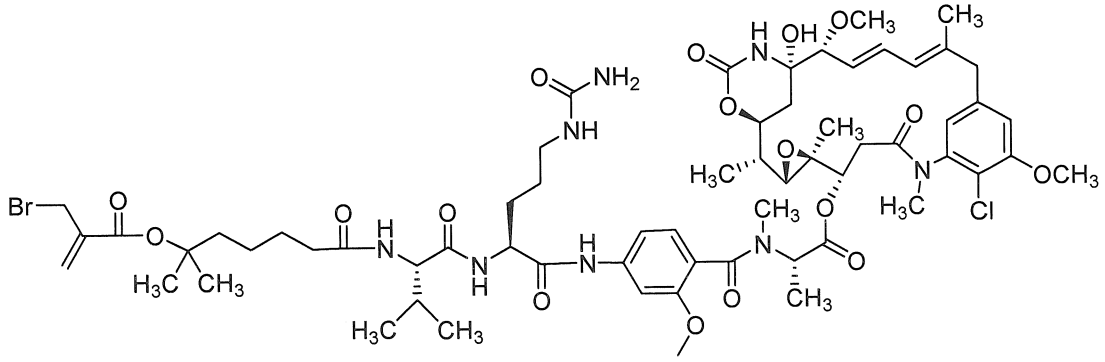
,



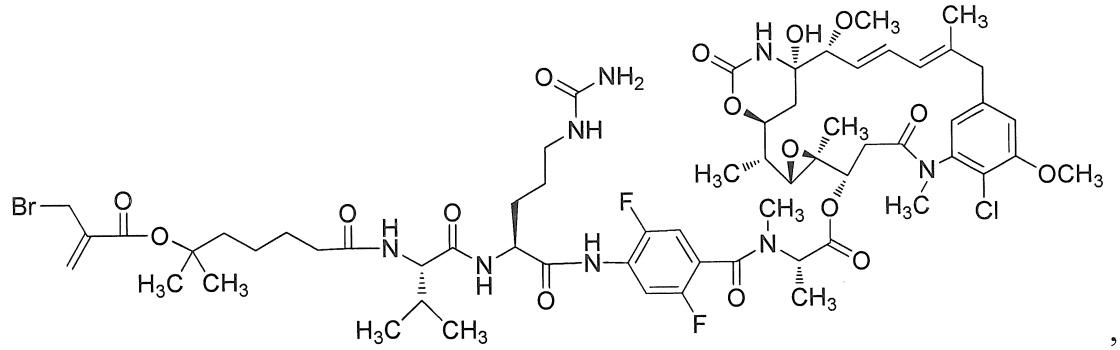
,



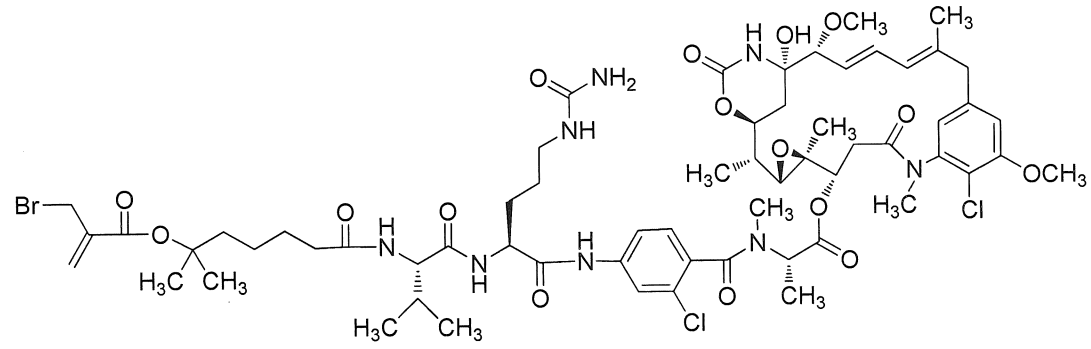
,



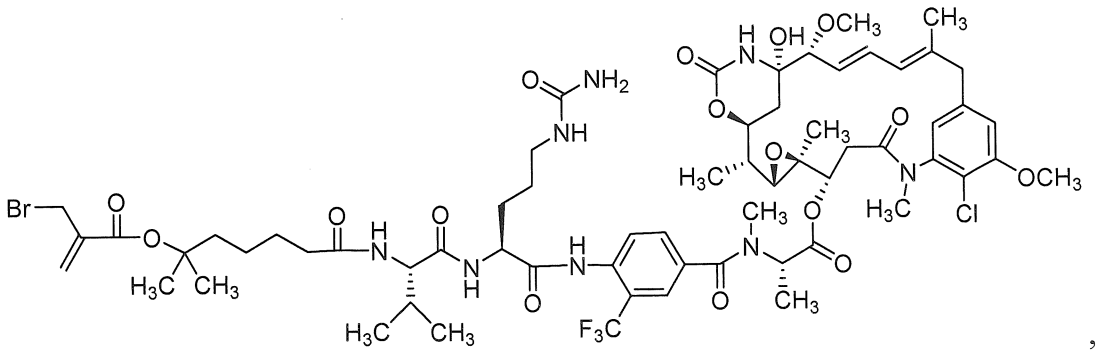
,



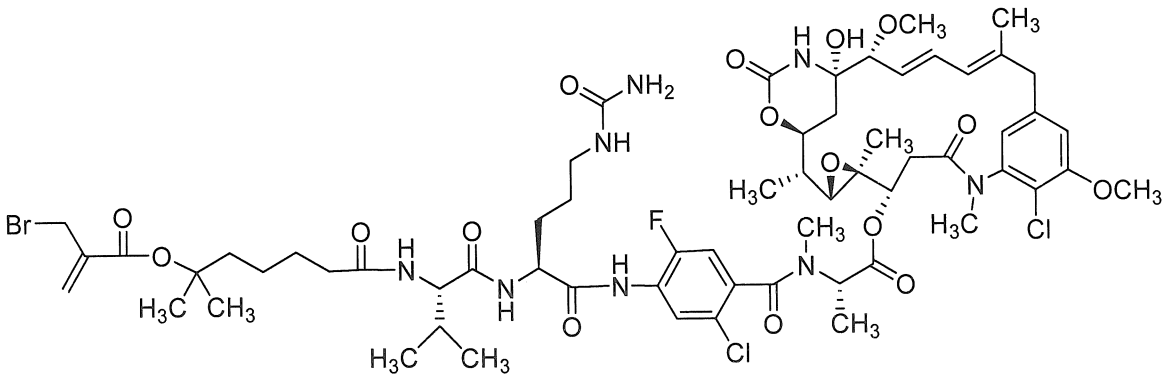
,



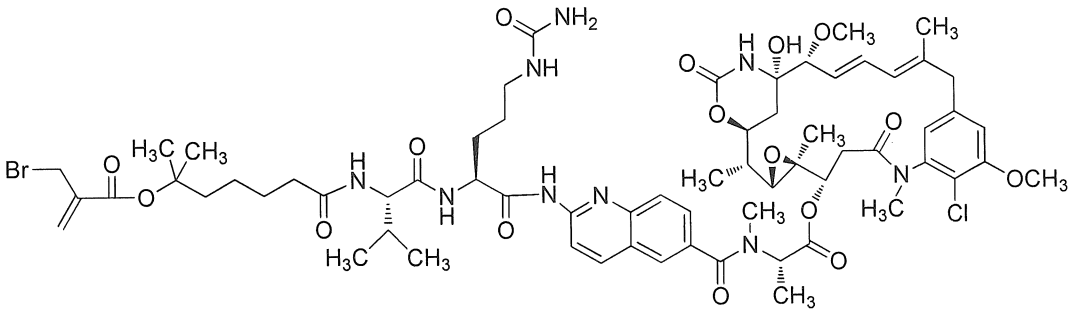
,



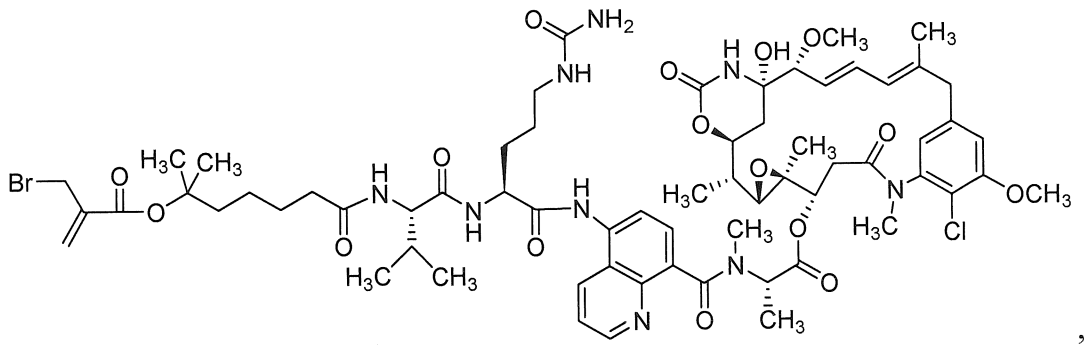
,



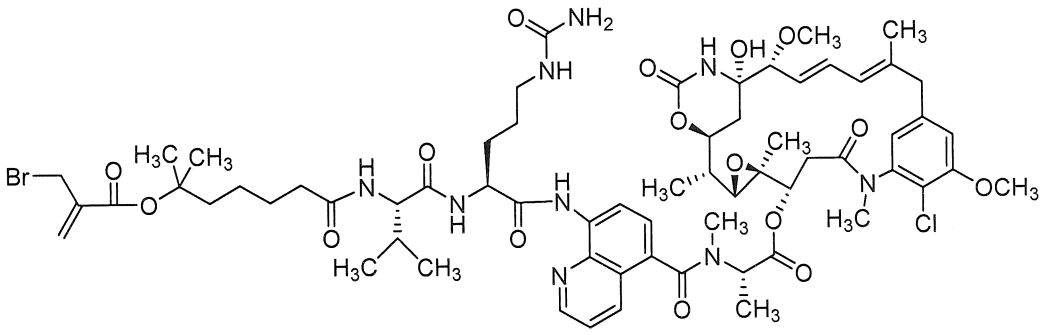
,



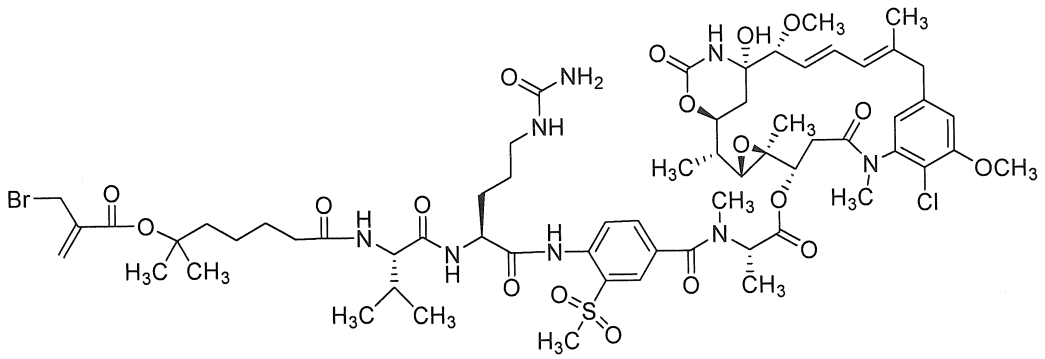
,



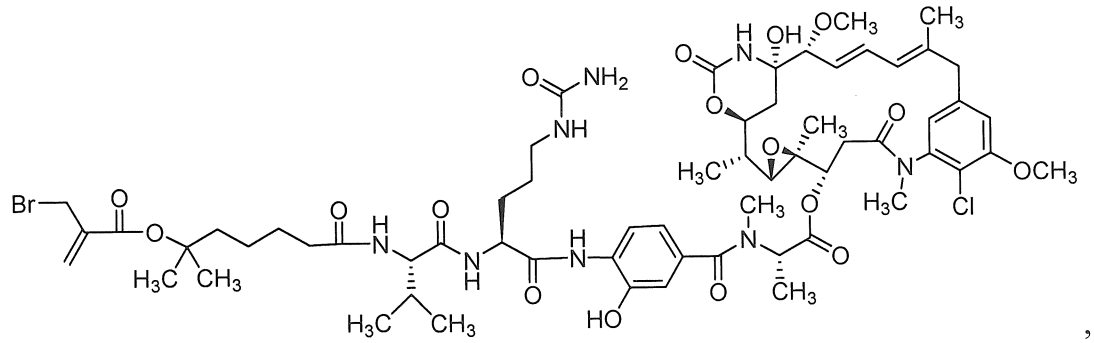
,



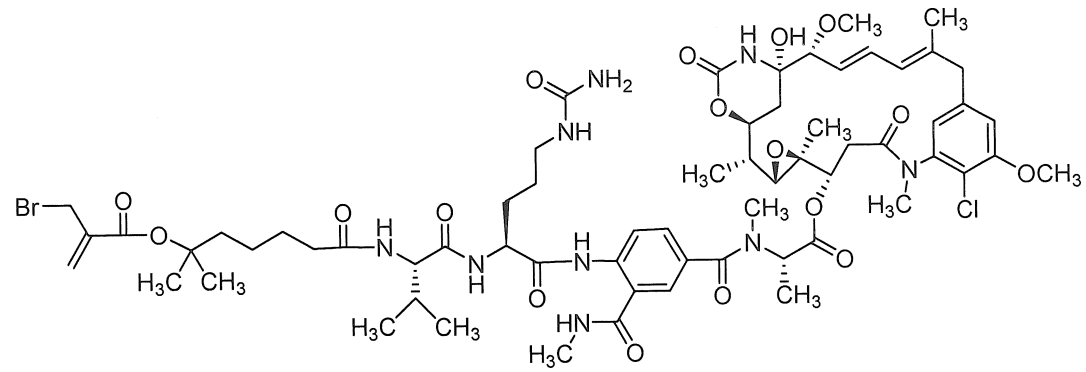
,



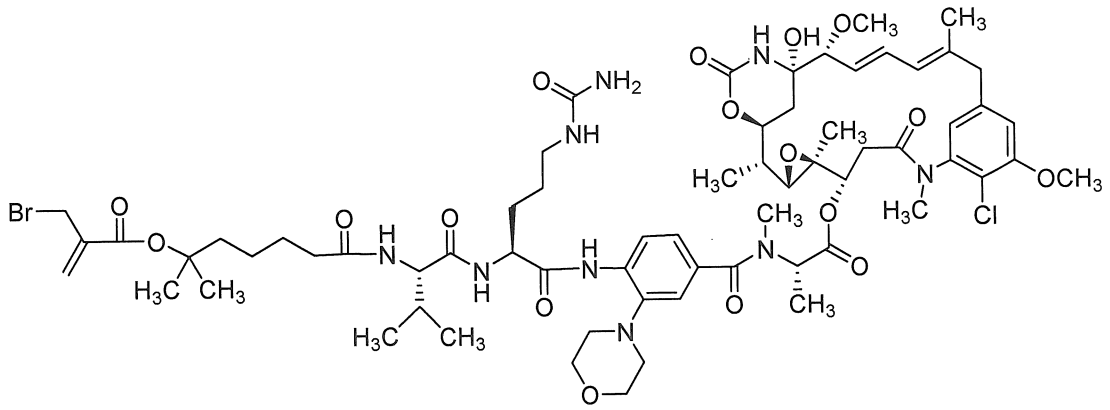
,



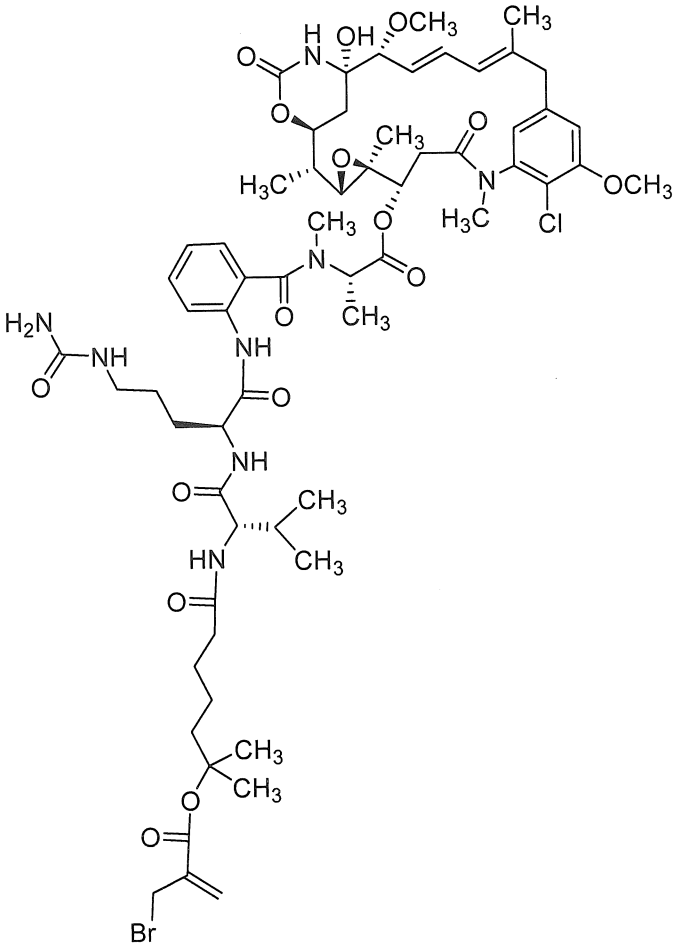
,



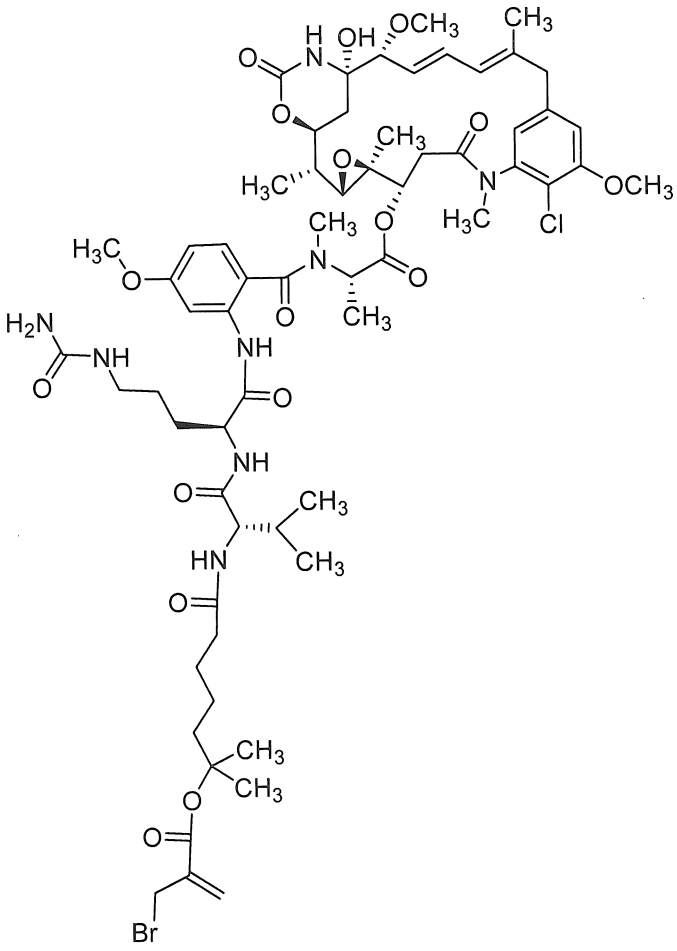
,



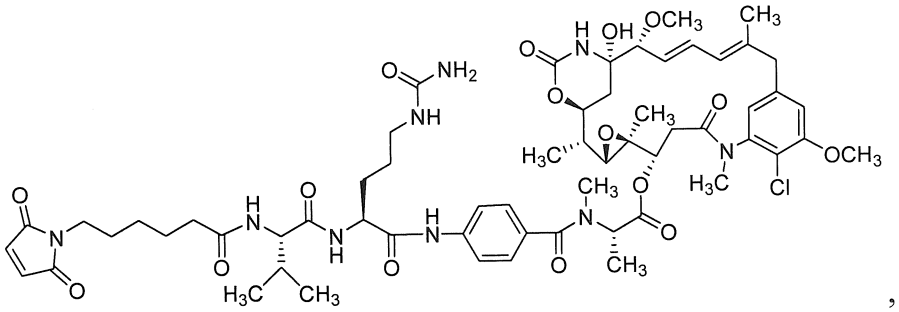
,



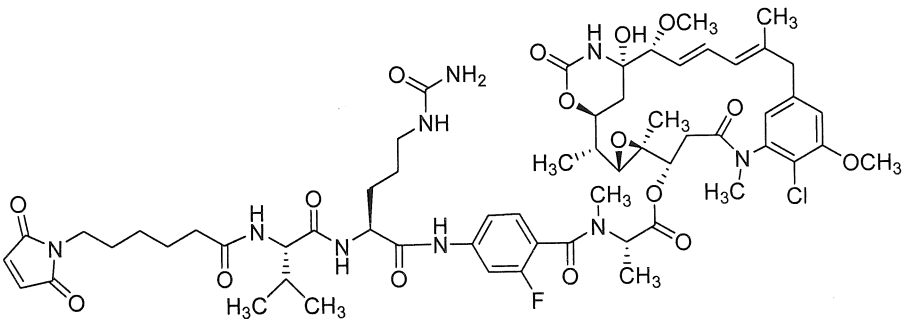
, hoặc



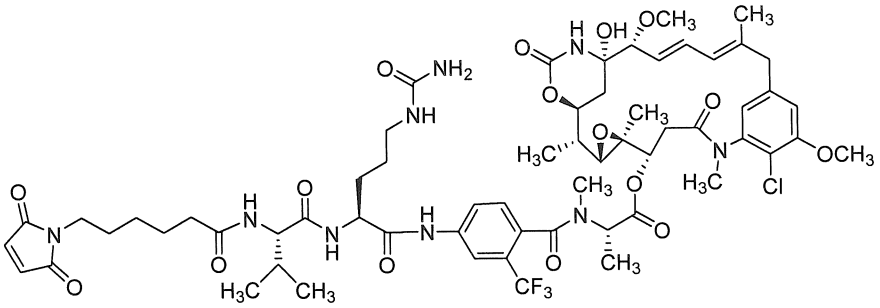
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức P1 là hợp chất có một trong số các cấu trúc sau:



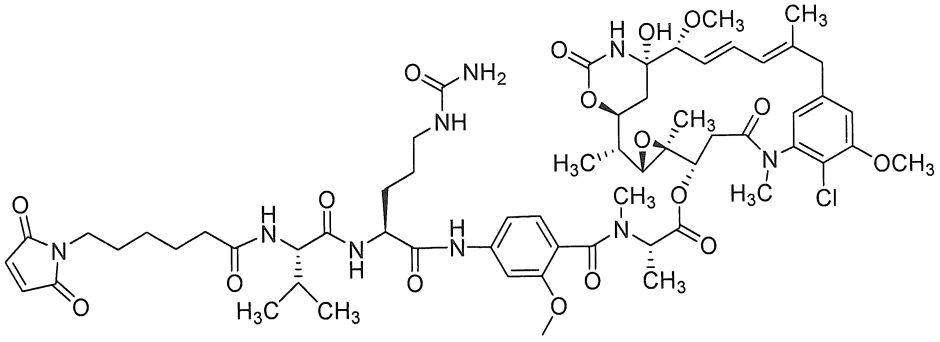
,



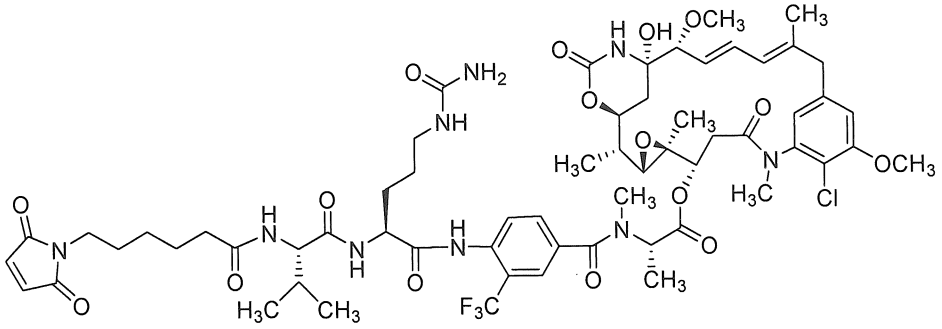
,



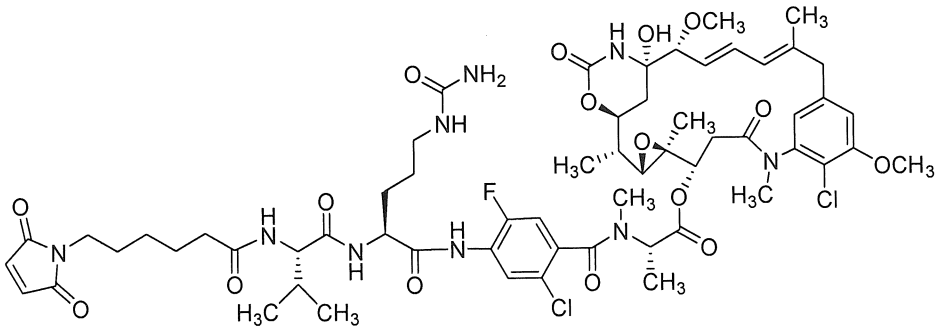
,



,



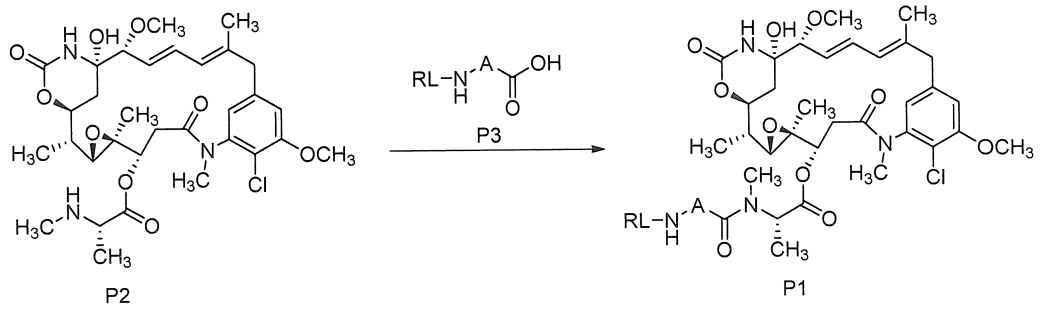
, hoặc



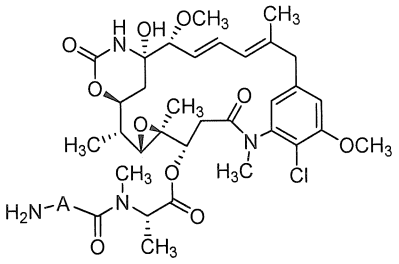
.

Hợp chất có Công thức P1 có thể được tổng hợp bằng cách cho hợp chất có Công thức P2 phản ứng với hợp chất có Công thức P3 trong các điều kiện tổng hợp amit. Các điều kiện tổng hợp amit thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, cho hợp chất có Công thức P2 khi có mặt axit carboxylic tiếp xúc với chất hoạt hóa và bazơ. Chất hoạt hóa thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, EDC, HATU, HBTU, DCC, BOP, và EEDQ. Bazơ thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, DIEA, DBU, Tributylamin, và 2,6-Lutidin.

Hợp chất có Công thức P2 có thể được tổng hợp trực tiếp từ maytansinol và alanin bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết (xem, ví dụ, Patent Mỹ số 4,308,269, tài liệu này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn).

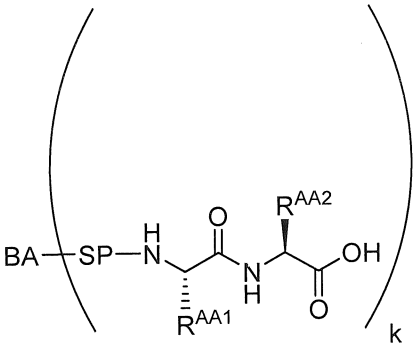


Hợp chất có Công thức I có thể được tổng hợp bằng cách kết hợp hợp chất có Công thức PP3:



PP3

với hợp chất có Công thức PP4 trong các điều kiện tổng hợp amit:



PP4.

trong đó:

BA là chất liên kết;

SP là đoạn đệm;

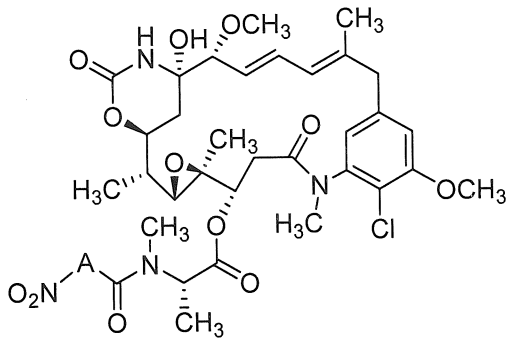
R^{AA1} là chuỗi bên axit amin;

R^{AA2} là chuỗi bên axit amin;

A là arylen hoặc heteroarylen; và

k là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 10.

Hợp chất có Công thức PP3 có thể được tổng hợp bằng cách cho hợp chất có Công thức PP5 tiếp xúc với chất khử thích hợp:



PP5,

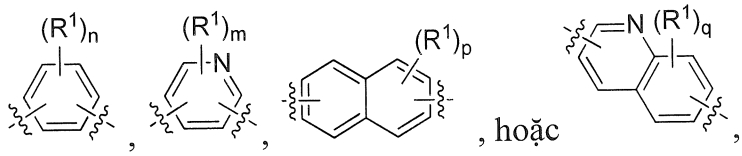
trong đó A là arylen hoặc heteroarylen.

Theo một số phương án, chất khử thích hợp bao gồm kim loại, lá kim loại, bột kim loại, hỗn hống kim loại, hoặc mạt sắt. Theo các phương án nhất định, kim loại này được chọn từ kẽm, sắt, nhôm, paladi, hoặc niken Raney.

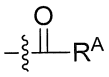
Ví dụ, theo một số phương án, các điều kiện khử sau đây được sử dụng. Tính theo lượng hợp chất PP5, ví dụ, trong một số phương pháp trong bản mô tả này, khoảng hai mươi (20) đương lượng bột kẽm và bốn mươi (40) đương lượng axit axetic được kết hợp. Trong một số ví dụ, phản ứng khử được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng từ 1 đến 20 giờ. Trong một số ví dụ trong số các ví dụ đó, axit axetic nêu trên được thay thế bằng axit nhẹ hơn thích hợp khác hoặc một chất cho proton. Ví dụ về axit nhẹ hoặc chất cho proton thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit formic, pTsOH, và NH_4Cl. Trong một số ví dụ trong số các ví dụ đó, kim loại khử được thay thế bằng chất khử thích hợp được chọn từ sắt, nhôm, paladi, hoặc niken Raney. Trong một số ví dụ trong số các ví dụ đó, các dung môi thích hợp bao gồm các dung môi có 10-50% nước (theo thể tích) trong dung môi hữu cơ có thể trộn lẫn. Ví dụ về các dung môi hữu cơ có thể trộn lẫn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, THF, dioxan, và dietyl ete. Trong một số ví dụ, các phản ứng khử nêu trong bản mô tả này được tiến hành ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C. Trong một số ví dụ, các phản ứng khử nêu trong bản mô tả này được tiến hành trong thời gian phản ứng mà nằm trong khoảng từ 1 đến 40 giờ.

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

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

R^1 mỗi lần xuất hiện độc lập là alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, heteroaryl, heteroxycloalkyl, hydroxyl, xyano, nitro, , ,  , hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl hoặc heteroalkyl;

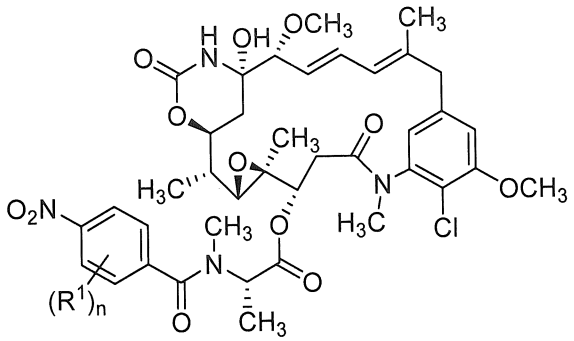
n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5.

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

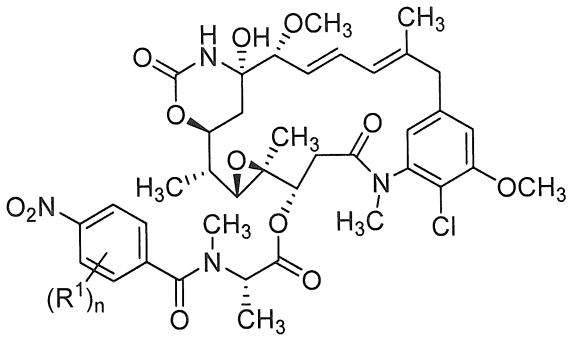


PP5A,

trong đó R^1 và n là như được xác định trong bản mô tả này.

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 PP5 là hợp chất có Công thức PP5A:



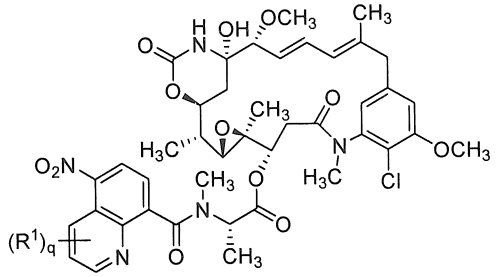
PP5A,

trong đó:

R^1 mỗi lần xuất hiện độc lập 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:



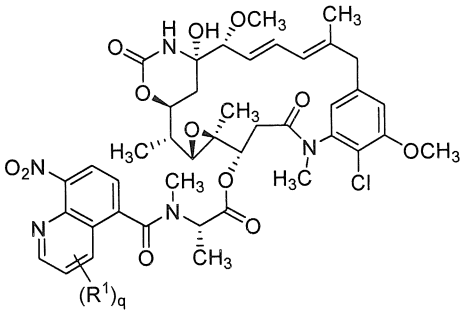
PP5A2,

trong đó:

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

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức PP5 là hợp chất có Công thức PP5A3:



PP5A3,

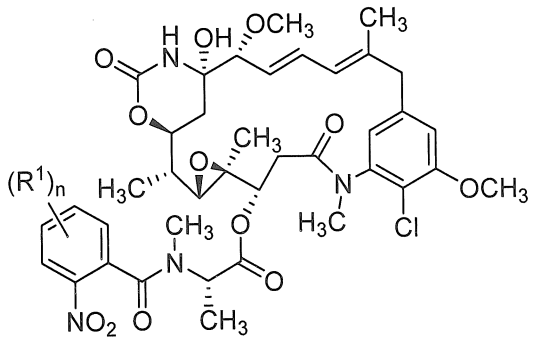
trong đó:

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

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5.

Theo một số phương án, R^1 là 1-metyletyl-thiol, phenyl, 2-flophenyl, pyridinyl, 4-pyridinyl, pyrolidinyl, hoặc 1-pyrolidinyl. 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.

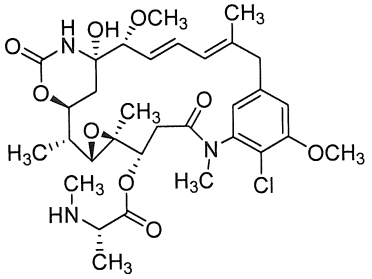
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức PP5 là hợp chất có Công thức PP5A4:



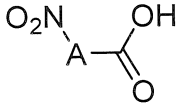
PP5A4,

trong đó R^1 và n là như được xác định trong bản mô tả này.

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 trong các điều kiện tổng hợp amit:



P2,

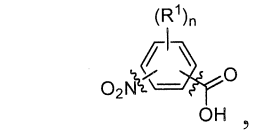
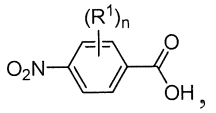
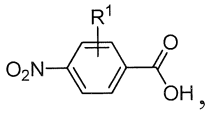
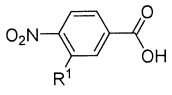
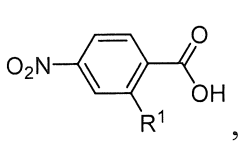
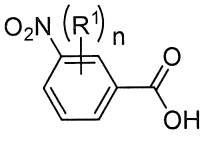
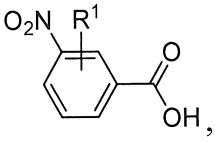
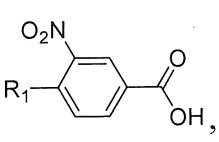
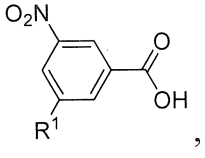
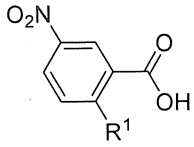
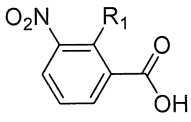


PP6.

Hợp chất có Công thức PP6 thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit 3-nitro-benzoic, axit 3-clo-5-nitro-benzoic, axit 3-flo-5-nitro-benzoic, axit 3-nitro-1-

naphtalencarboxylic, axit 2-flo-5-nitro-benzoic, axit 3-(dimetylamino)-5-nitro-benzoic, axit 3-etoxy-5-nitro-benzoic, axit 2-metoxy-5-nitro-benzoic, axit 4-metoxy-3-nitro-benzoic, axit 2,6-diflo-3-nitro-benzoic, axit 2-clo-6-flo-3-nitro-benzoic, axit 6-clo-2-flo-3-nitro-benzoic, axit 2-clo-4-flo-5-nitro-benzoic, axit 4-clo-2-flo-5-nitro-benzoic, axit 2-etoxy-5-nitro-benzoic, axit 2-(metylamino)-3-nitro-benzoic, axit 6-nitro-8-quinolincarboxylic, hydroclorua của axit 4-(dimetylamino)-3-nitro-benzoic (1:1), axit 2-metyl-nitro-benzoic, axit 3-metyl-4-nitro-benzoic, axit 4-nitro-1-naphtalencarboxylic, axit 2,6-dimetyl-4-nitro-benzoic, axit 3-flo-4-nitro-benzoic, axit 3-clo-4-nitro-benzoic, axit 3-brom-4-nitro-benzoic, axit 3-xyano-4-nitro-benzoic, axit 3-xyclopropyl-4-nitro-benzoic, axit 3-metoxy-4-nitro-benzoic, axit 2-metoxy-4-nitro-benzoic, axit 5-clo-2-metyl-4-nitro-benzoic, axit 8-nitro-5-isoquinolincarboxylic, axit 5-nitro-8-quinolincarboxylic, axit 8-nitro-5-quinolincarboxylic, axit 2,5-diflo-4-nitro-benzoic, axit 2-(dimetylamino)-4-nitro-benzoic axit, 2-clo-5-flo-4-nitro-benzoic, axit 3-(dimetylamino)-4-nitro-benzoic, axit 2-[(1-metyletyl)thio]-4-nitro-benzoic, axit 4-nitro-3-(triflometyl)-benzoic, axit 4-nitro-2-(triflometyl)-benzoic, axit 3,5-dimetoxy-4-nitro-benzoic, axit 4-nitro-2-(propylamino)-benzoic, axit 3-(diflometoxy)-4-nitro-benzoic, axit 2-(2-flo-phenyl)-4-nitro-benzoic, axit 4-nitro-2-(4-pyridinyl)-benzoic, axit 4-nitro-3-(4-pyridinyl)-benzoic, hoặc axit 4-nitro-2-(1-pyrolidinyl)-benzoic.

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

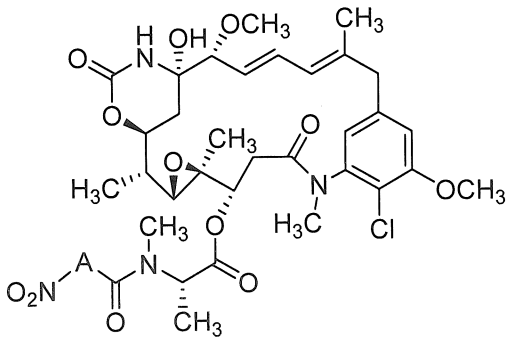

,

,

,


,


,

,

,

, hoặc

,

trong đó R^1 mỗi lần xuất hiện độc lập 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 một số 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, flo, hoặc triflometyl. Theo các phương án nhất định, n là 1 hoặc 2. Theo

một số trong số các phương án này, n là 1. Theo một số phương án, R^1 là flo, clo, brom, hoặc iot.

Theo một số phương án, R^1 là 1-metyletyl-thiol, phenyl, 2-flophenyl, pyridinyl, 4-pyridinyl, pyrolidinyl, hoặc 1-pyrolidinyl. 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.

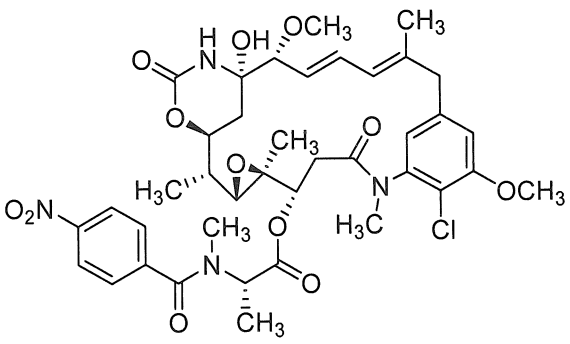
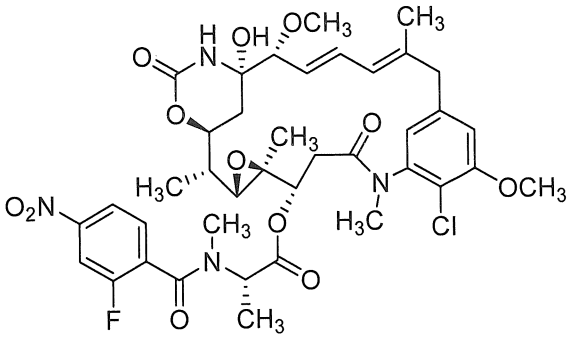
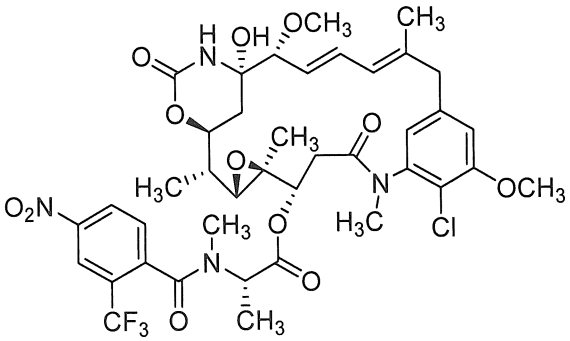
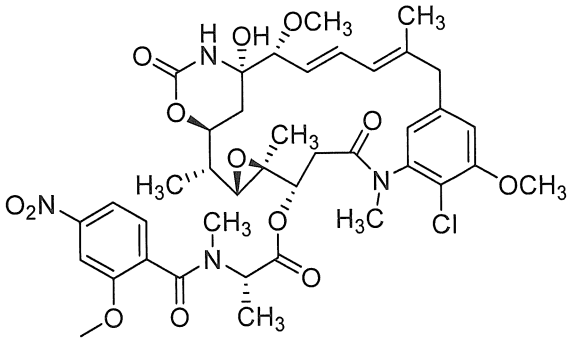
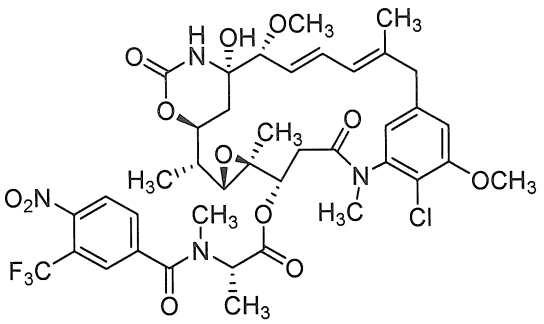
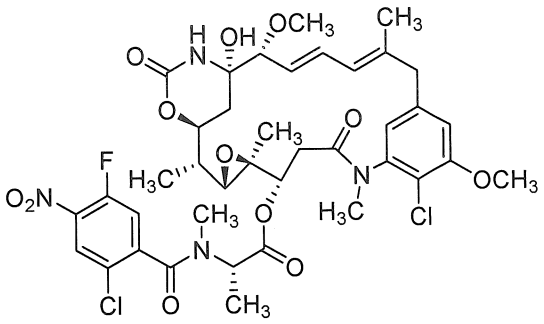
Theo một số phương án, sáng chế còn đề xuất hợp chất có Công thức PP5:



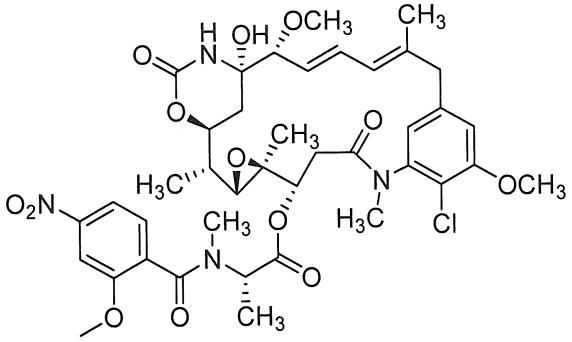
PP5,

trong đó A là arylen hoặc heteroarylen.

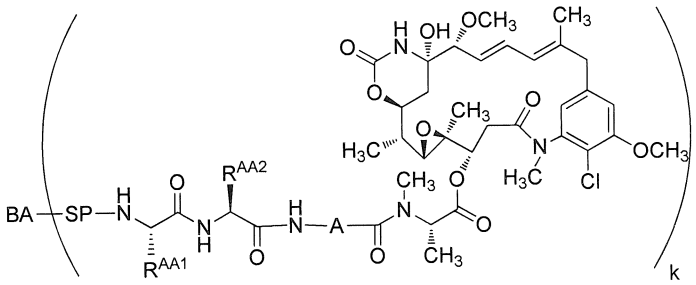
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức PP5 là hợp chất được chọn từ


,

,

,

,


, hoặc .

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

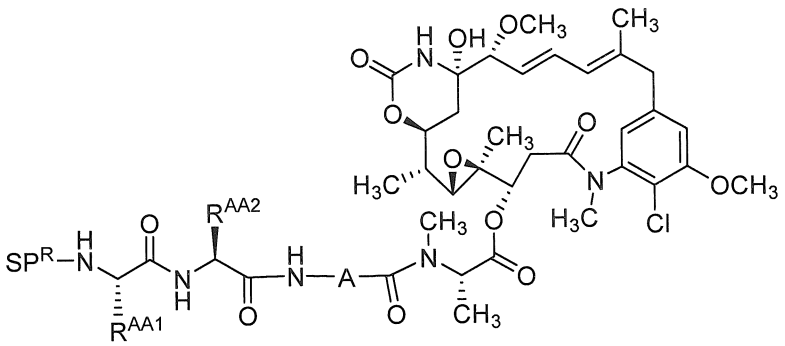

.

Hợp chất có Công thức III:


k

III

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



PP1

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

trong đó:

BA là chất liên kết;

SP là đoạn đệm;

SP^R là đoạn đệm phản ứng;

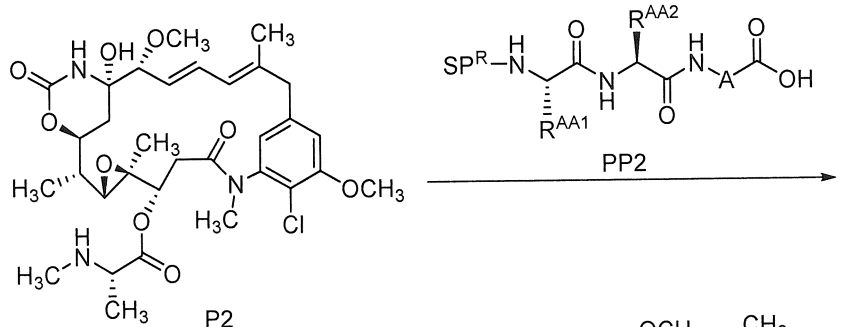
R^{AA1} là chuỗi bên axit amin;

R^{AA2} là chuỗi bên axit amin;

A là arylen hoặc heteroarylen; và

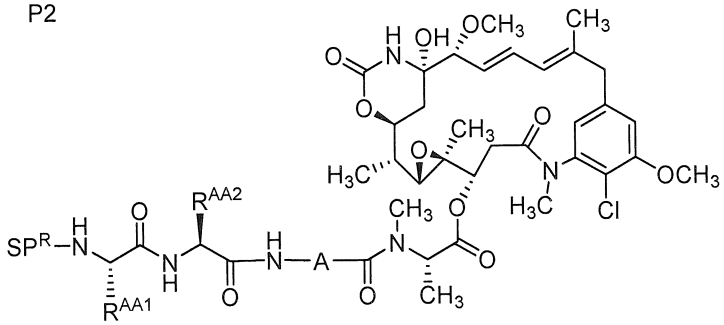
k là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 30.

Hợp chất có Công thức PP1 có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có Công thức PP2 tiếp xúc với hợp chất có Công thức P2:



P2

PP2



PP1

trong đó:

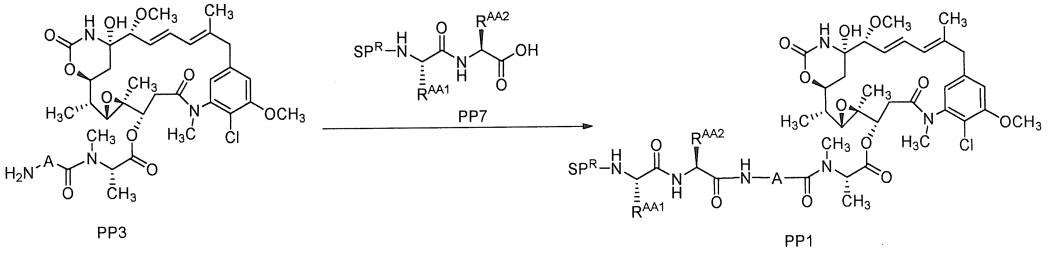
SP^R là cầu nối phản ứng;

R^{AA1} là chuỗi bên axit amin;

R^{AA2} là chuỗi bên axit amin; và

A là arylen hoặc heteroarylen.

Hợp chất có Công thức PP1 có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có Công thức PP3 tiếp xúc với hợp chất có Công thức PP7:



trong đó:

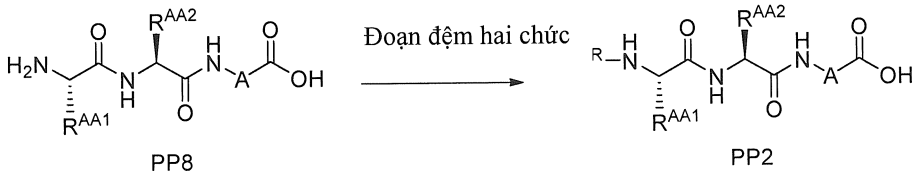
SP^R là cầu nối phản ứng;

R^{AA1} là chuỗi bên axit amin;

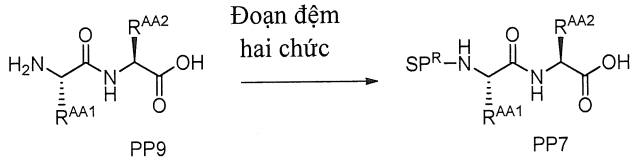
R^{AA2} là chuỗi bên axit amin; và

A là arylen hoặc heteroarylen.

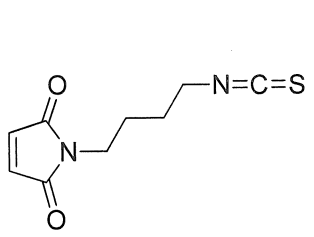
Hợp chất có Công thức PP2 có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có Công thức PP8 tiếp xúc với đoạn đệm hai chức:

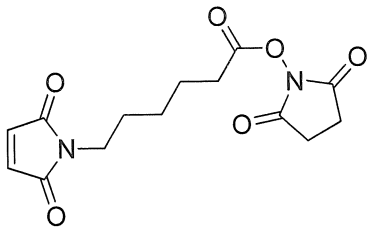


Hợp chất có Công thức PP7 có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có Công thức PP9 tiếp xúc với đoạn đệm hai chức:

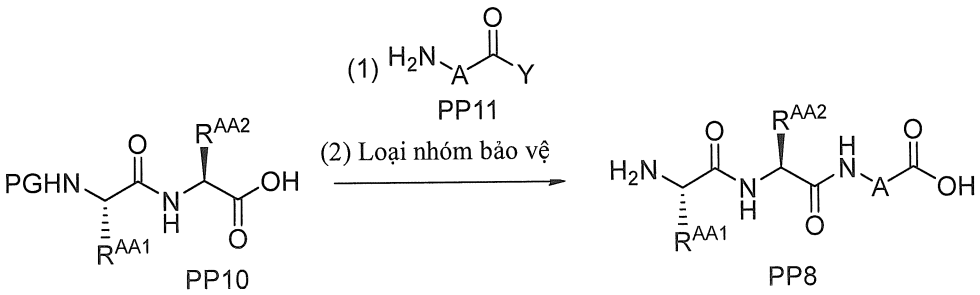


Các đoạn đệm hai chức là các hợp chất phản ứng với hợp chất có Công thức PP3 để gắn nhóm SP^R có mặt trong hợp chất có Công thức PP2. Ví dụ minh họa về các đoạn đệm hai chức bao gồm, nhưng không giới hạn ở:



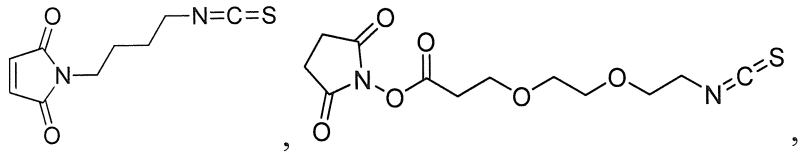
và  .

Hợp chất có Công thức PP8 có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có Công thức PP10 tiếp xúc với hợp chất có Công thức PP11, sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ:

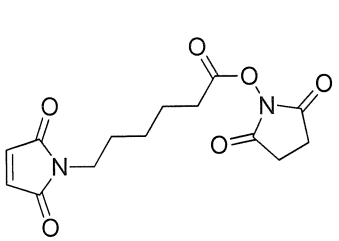
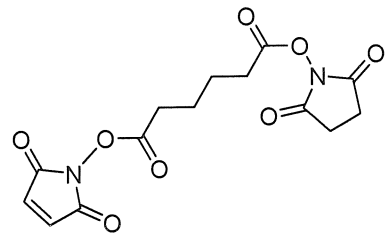


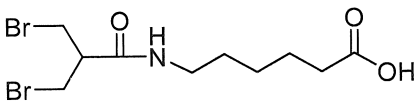
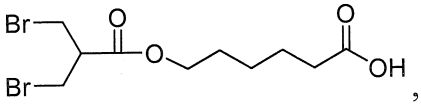
trong đó PG là nhóm bảo vệ amin và Y là nhóm mà làm cho nhóm cacbonyl gắn với nó trở nên ái điện tử. Hợp chất có Công thức PP10 có thể được điều chế bằng cách kết hợp các axit amin tương ứng của nó sử dụng các kỹ thuật kết hợp axit amin chuẩn, bao gồm, ví dụ, tạo thành este hoạt động sử dụng HATU, BOP/HOBt, hoặc EDC/N-hydroxysuxinamit khi có mặt DIEA, DBU, hoặc tributylamin.

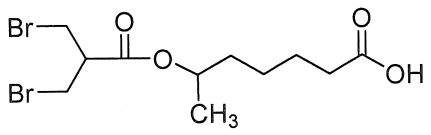
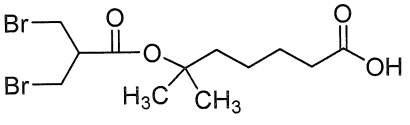
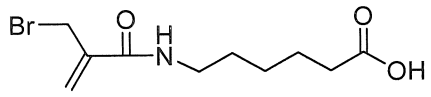
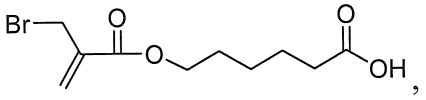
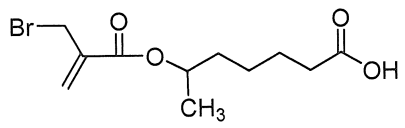
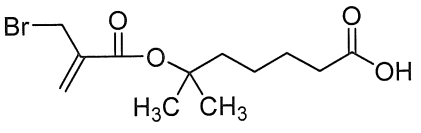
Các đoạn đệm hai chức là các hợp chất phản ứng với hợp chất có Công thức PP9 để gắn nhóm SP^R có mặt trong hợp chất có Công thức PP7. Ví dụ minh họa về các đoạn đệm hai chức bao gồm, nhưng không giới hạn ở:


,

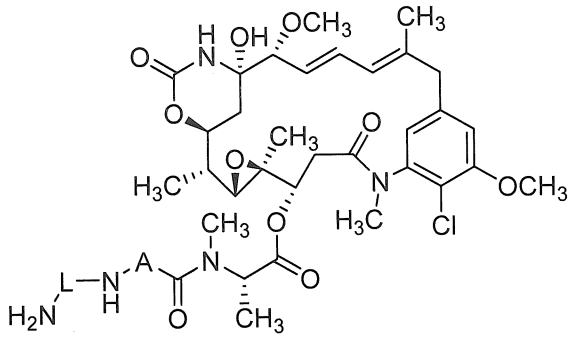
,


,

,


,

,


,


,

,

, và

.

Các hợp chất thể liên hợp kháng thể-dược chất có Công thức (I) cũng có thể được điều chế bằng cách cho kháng thể thích hợp, ví dụ, kháng thể khử glycosyl hóa hoặc kháng thể không glycosyl hóa phản ứng với hợp chất có Công thức (PT1) khi có mặt transglutaminaza:



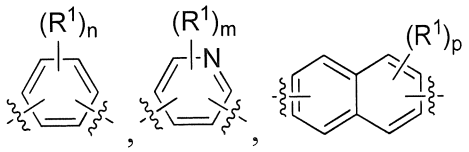
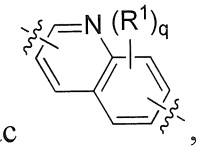
PT1

trong đó:

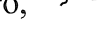
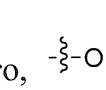
A là arylen hoặc heteroarylen; và

L là cầu nối.

Theo một số phương án, A là:


, hoặc

,

trong đó:

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

trong đó R^A là alkyl hoặc heteroalkyl;

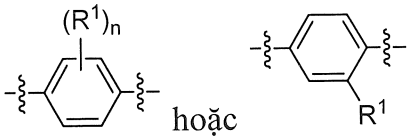
n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5.

Theo một số phương án, A là:



trong đó:

R^1 mỗi lần xuất hiện độc lập là halo, haloalkyl, hydroxyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, aralkyl, heteroaryl, heteroalkyl, heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-OR^A$, $-SO_2R^A$, $-C(=O)R^A$, hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl hoặc heteroalkyl;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5.

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, iot, 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.

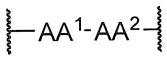
Theo một số phương án, R^1 là $-SO_2R^A$. Theo một số phương án, R^1 là $-SO_2R^A$ trong đó R^A là metyl. Theo một số phương án, R^1 là hydroxyl. Theo một số phương án, R^1 là N-metylformamit. Theo một số phương án, R^1 là morpholinyl.

Theo một số phương án, cầu nối này bao gồm một hoặc nhiều axit amin. Các axit amin thích hợp bao gồm các axit amin có mặt trong tự nhiên, không có mặt trong tự nhiên, chuẩn, không chuẩn, tạo protein, không tạo protein, và L-, hoặc D-α axit amin. Theo một số phương án, cầu nối này bao gồm alanin, valin, leuxin, isoleuxin, metionin, tryptophan, phenylalanin, prolin, serin, threonin, xystein, tyrosin, asparagin,

glutamin, axit aspartic, axit glutamic, lysin, arginin, histidin, hoặc xitrulin, hoặc dẫn xuất của chúng.

Theo một số phương án, cầu nối này bao gồm valin và xitrulin.

Theo một số phương án, cầu nối là:



trong đó:

một là một hoặc nhiều liên kết gắn với phần dược chất được mang;

còn lại là một hoặc nhiều liên kết liên kết với $-NH_2$ của PT1;

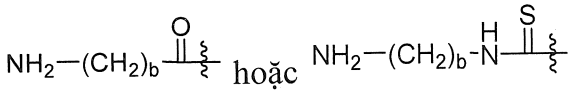
AA^1 là axit amin; và

AA^2 là axit amin.

Cầu nối có thể còn bao gồm gốc hóa trị hai mà gắn kết nhóm AA^1-AA^2 với $-NH_2$ của PT1. Các gốc hóa trị hai thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc bao gồm alkylen hoặc polyetylen glycol. Gốc hóa trị hai này có thể bao gồm một hoặc nhiều nhóm phản ứng để tạo điều kiện cho việc liên kết với phần còn lại của hợp chất, hoặc một hoặc nhiều gốc của các nhóm phản ứng này.

PT1 bao gồm alkylen có đầu tận cùng là amin bậc 1 hoặc polyetylen glycol có đầu tận cùng là amin bậc 1. Nhóm có đầu tận cùng là amin bậc 1 có thể được liên kết trực tiếp với kháng thể khử glycosyl hóa hoặc kháng thể không glycosyl hóa khi có mặt transglutaminaza.

Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm alkylen có đầu tận cùng là amin bậc 1. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm NH_2-C_{5-7} alkylen. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm:

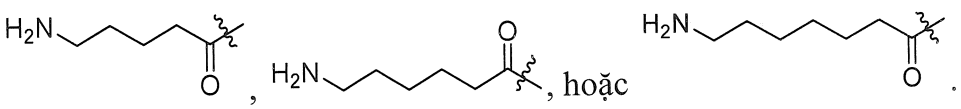


trong đó:

là liên kết với phần dược chất được mang; và

b là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

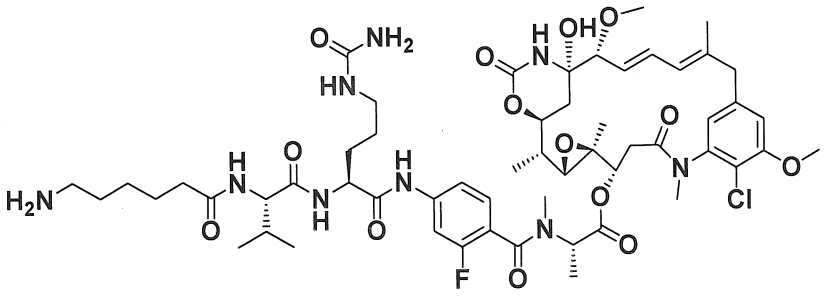
Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm:



trong đó:

$\frac{\S}{\S}$ là liên kết với phần dược chất được mang.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức PT1 là



Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) được điều chế bằng cách cho chất liên kết tiếp xúc với PT1 khi có mặt transglutaminaza trong các điều kiện thích hợp cho phản ứng transglutaminaza. Theo một số phương án, phản ứng transglutaminaza diễn ra ở độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 8 trong ít nhất 4 giờ. Trong một số ví dụ, độ pH là 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,8, hoặc 8.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) được điều chế bằng phản ứng transglutaminaza trong đó nồng độ của hợp chất có Công thức (PT1) là nồng độ ít nhất bằng 30 đương lượng mol so với kháng thể khử glycosyl hóa hoặc kháng thể không glycosyl hóa. Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) được điều chế bằng phản ứng transglutaminaza trong đó nồng độ của hợp chất có Công thức (PT1) là nồng độ từ 30 đến 150 đương lượng mol so với kháng thể khử glycosyl hóa hoặc kháng thể không glycosyl hóa.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) được điều chế bằng phản ứng transglutaminaza trong đó nồng độ của hợp chất có Công thức (PT1) là từ 1 đến 30 U cho mỗi miligam của kháng thể khử glycosyl hóa hoặc kháng thể không glycosyl hóa.

Theo một số phương án, kháng thể được khử glycosyl hóa bằng peptit N-glycosidaza F (PNGaseF) trước khi tham gia phản ứng transglutaminaza.

Theo một số phương án, kháng thể không bị glycosyl hóa. Kháng thể không glycosyl hóa có thể được điều chế bằng các kỹ thuật gây đột biến để loại bỏ một hoặc nhiều trình tự axit amin mà cần thiết để glycosyl hóa kháng thể. Theo các phương án nhất định, kháng thể bao gồm chuỗi nặng có đột biến mà thay thế một axit amin khác

cho N180. Theo các phương án nhất định, kháng thể không glycosyl hóa bao gồm một hoặc nhiều polypeptit chuỗi nặng N180Q.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) được điều chế bằng phản ứng transglutaminaza mà được tiến hành trong một hoặc nhiều (các) dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nước, nước được đệm, nước muối, nước muối được đệm, và dung môi hữu cơ.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) được điều chế bằng phản ứng transglutaminaza mà được tiến hành trong nước được đệm phosphat, HEPES, hoặc MOPS.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) được điều chế bằng phản ứng transglutaminaza mà bao gồm bước cho kháng thể được cải biến glutaminyl phản ứng với hợp chất đóng vai trò đoạn đệm phản ứng để tạo thành thể liên hợp kháng thể-đoạn đệm; và sau đó cho thể liên hợp kháng thể-đoạn đệm phản ứng với hợp chất là dược chất được mang phản ứng để tạo thành thể liên hợp kháng thể-đoạn đệm-dược chất được mang.

Theo một số phương án, sáng chề đề xuất kháng thể được cải biến glutaminyl được điều chế bằng phương pháp nêu trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa kháng thể được cải biến glutaminyl được điều chế bằng phương pháp nêu trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị tình trạng bệnh lý ở đối tượng cần điều trị gồm bước sử dụng cho đối tượng một lượng dược dụng của kháng thể hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất được đề xuất ở đây.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất kháng thể hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất được nêu trong bản mô tả này để điều trị.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất kháng thể hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất được nêu trong bản mô tả này để điều trị ung thư.

E. Phương pháp sử dụng và dược phẩm

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh, tình trạng bệnh, hoặc các rối loạn, ví dụ, các bệnh tăng sinh như bệnh ung thư, bao gồm bước sử dụng lượng cho hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều hợp chất được nêu trong bản mô tả này, ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) hoặc (II). Các bệnh, rối loạn, và/hoặc tình trạng bệnh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các dạng liên quan đến

kháng nguyên được nêu trong bản mô tả này. Theo một số phương án, kháng nguyên này là PSMA, MUC16, hoặc EGFRvIII.

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

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

Các 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 một thành viên họ EGFR khác như Her2/ErbB2, ErbB3 hoặc ErbB4 (ví dụ, kháng thể kháng ErbB2 [ví dụ, trastuzumab hoặc T-DM1 {KADCYLA®}], kháng thể kháng ErbB3 hoặc kháng ErbB4 hoặc chất ức chế phân tử nhỏ của hoạt tính ErbB2, ErbB3 hoặc ErbB4), chất đối kháng của EGFRvIII (ví dụ, kháng thể gắn kết đặc hiệu 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 này 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 mô tả trong US 2009/0142354 như REGN421), chất đối kháng Ang2 (ví dụ, kháng thể kháng Ang2 được mô tả 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 đơn giá (ví dụ, kháng thể kháng CD20 đơn giá như rituximab), v.v. Các chất khác mà có thể được dùng một cách có lợi kết 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 gắn 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 các thụ thể tương ứng của chúng.

Các chất trị liệu thích hợp còn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất hóa trị liệu, bao gồm chất alkyl hóa như thiotepa và xyclosphosphamit (Cytoxan™); alkyl sulfonat như busulfan, improsulfan và piposulfan; aziridin như benzodopa, carboquon, meturedopa, và uredopa; etylenimin và metylamelamin bao gồm altretamin, trietylenmelamin, trietylenphosphoramit, trietylenthiophosphaoramit và trimetylolomelamin; mù tạt nitơ như clorambuxil, clonaphazin, cholophosphamit, estramustin, ifosfamit, mecloretamin, mecloretamin oxit hydroclorua, melphalan, novembichin, phenesterin, prednimustin, trofosfamit, mù tạt uraxil; nitrosure như carmustin, clorozotocin, fotemustin, lomustin, nimustin, ranimustin; kháng sinh như

aclacinomysin, actinomycin, authramycin, azaserine, bleomycin, cactinomycin, calicheamicin, carabicin, carminomycin, carzinophilin, cromomycin, dactinomycin, daunorubicin, detorubicin, 6-diazo-5-oxo-L-norleucin, doxorubicin, epirubicin, esorubicin, idarubicin, marcellomycin, mitomycin, axit mycophenolic, nogalamycin, olivomycin, peplomycin, potfiromycin, puromycin, quelamycin, rodorubicin, streptonigrin, streptozocin, tubercidin, ubenimex, zinostatin, zorubicin; chất chống chuyển hóa như methotrexate và 5-flouraxil (5-FU); chất tương tự axit folic như denopterin, methotrexate, pteropterin, trimetrexate; chất tương tự purin như fludarabine, 6-mercaptopurine, thiamiprine, thioguanine; chất tương tự pyrimidin như ancitabine, azacitidine, 6-azauridine, carmofur, cytarabine, dideoxyuridine, doxifluridine, enocitabine, floxuridine; androgen như calusterone, dromostanolone propionat, epitiostanol, mepitiostane, testolactone; chất kháng thượng thận như aminoglutethimide, mitotane, trilostane; chất độn axit folic như axit frolinic; aceglatone; aldophosphamide glycosit; axit aminolevulinic; amsacrine; bestrabucil; bisantrene; edatraxate; defofamine; demecolcine; diaziquone; elfornithine; elliptinium axetat; etoglucid; gali nitrat; hydroxyure; lentinan; lonidamin; mitoguazone; mitoxantrone; mopidamol; nitracrine; pentostatin; phenamet; pirarubicin; axit podophyllinic; 2-etylhydrazit; procarbazine; PSK™; razoxane; sizofiran; spirogermanium; axit tenuazonic; triaziquone; 2,2',2''-triclotrietylamin; uretan; vindesin; dacarbazine; mannomustine; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacytosine; arabinoside ("Ara-C"); xyclophosphamit; thiotepa; taxane, ví dụ paclitaxel (Taxol™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) và docetaxel (Taxotere™; Aventis Antony, France); clorambucil; gemcitabine; 6-thioguanin; mercaptopurin; methotrexate; các chất tương tự platin như cisplatin và carboplatin; vinblastine; platin; etoposide (VP-16); ifosfamit; mitomycin C; mitoxantrone; vincristine; vinorelbine; navelbine; novantrone; teniposide; daunomycin; aminopterin; xeloda; ibandronate; CPT-11; chất ức chế topoisomeraza RFS 2000; diflometylornithine (DMFO); axit retinoic; esperamicin; capecitabine; và các muối dược dụng, axit hoặc dẫn xuất của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên. Cũng được bao gồm trong định nghĩa này là chất kháng hormon mà có tác dụng điều hòa hoặc ức chế tác động của hormon lên khối u như các chất kháng estrogen bao gồm ví dụ tamoxifene, raloxifene, 4(5)-imidazol ức chế aromataza, 4-hydroxytamoxifene, trioxifene, keoxifene, LY 117018,

onapristone, và toremifene (Fareston); và chất kháng androgen như flutamit, nilutamit, bicalutamit, leuprolide, và goserelin; và các muối dược dụng, axit hoặc dẫn xuất của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên.

Hợp chất được nêu trong bản mô tả này còn có thể được dùng và/hoặc được bào chế đồng thời kết hợp với các chất kháng virut, kháng sinh, chất giảm đau, corticosteroit, steroit, oxy, chất chống oxy hóa, chất ức chế COX, chất bảo vệ tim, chất tạo chelat kim loại, IFN-gama, và/hoặc NSAID.

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

Thuật ngữ "liều ban đầu," "liều cấp hai," và "liều cấp ba," dùng để chỉ trình tự sử dụng theo thời gian của các hợp chất được nêu trong bản mô tả này. Vì vậy, thuật ngữ “liều ban đầu" là liều được dùng ngay khi bắt đầu phác đồ điều trị (còn được gọi là "liều cơ sở"); thuật ngữ “liều cấp hai" là các liều được dùng sau liều ban đầu; và thuật ngữ “liều cấp ba" là các liều được dùng sau các liều cấp hai. Tất cả các liều ban đầu, liều cấp hai, và liều cấp ba có thể đều chứa lượng giống nhau của hợp chất được nêu trong bản mô tả này, nhưng nhìn chung là có thể khác nhau về tần suất dùng. Theo các phương án nhất định, lượng hợp chất chứa trong các liều ban đầu, liều cấp hai và/hoặc liều cấp ba thay đổi so với nhau (ví dụ, được điều chỉnh tăng hoặc giảm một cách thích hợp) trong quá trình điều trị. Theo các phương án nhất định, hai hoặc nhiều (ví dụ, 2, 3, 4, hoặc 5) liều được dùng ngay khi bắt đầu phác đồ điều trị làm "liều nạp"

sau đó là các liều tiếp theo được dùng theo cách ít thường xuyên hơn (ví dụ, "liều duy trì").

Theo một số phương án lấy làm ví dụ của sáng chế, mỗi liều cấp hai và/hoặc cấp ba được dùng trong thời gian 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 dài hơn) tuần sau liều ngay trước đó. Cụm từ "liều ngay trước đó," như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là, trong thứ tự nhiều lần dùng, liều hợp chất được dùng cho bệnh nhân trước khi dùng liều ngay sau đó theo thứ tự đó mà không có liều xen vào.

Phương pháp theo khía cạnh này của sáng chế có thể bao gồm bước sử dụng cho bệnh nhân số liều cấp hai và/hoặc liều cấp ba bất kỳ của hợp chất này. Ví dụ, theo các phương án nhất định, chỉ một liều cấp hai duy nhất được dùng cho bệnh nhân. Theo các phương án khác, hai hoặc nhiều (ví dụ, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, hoặc hơn) liều cấp hai được dùng cho bệnh nhân. Tương tự, theo các phương án nhất định, chỉ một liều cấp ba duy nhất được dùng cho bệnh nhân. Theo các phương án khác, hai hoặc nhiều (ví dụ, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, hoặc hơn) liều cấp ba được dùng cho bệnh nhân. Phác đồ sử dụng có thể được thực hiện vô thời hạn trong cả cuộc đời của đối tượng cụ thể, hoặc cho đến khi việc điều trị như vậy là không cần thiết hoặc không có lợi về mặt trị liệu nữa.

Theo các phương án bao gồm nhiều liều cấp hai, mỗi liều cấp hai có thể được dùng với tần suất giống như các liều cấp hai khác. Ví dụ, mỗi liều cấp hai có thể được dùng cho bệnh nhân ở thời điểm 1 đến 2 tuần hoặc từ 1 đến 2 tháng sau liều ngay trước đó. Tương tự, theo các phương án bao gồm nhiều liều cấp ba, mỗi liều cấp ba có thể được dùng với tần suất giống như các liều cấp ba khác. Ví dụ, mỗi liều cấp ba có thể được dùng cho bệnh nhân ở thời điểm từ 2 đến 12 tuần sau liều ngay trước đó. Theo các phương án nhất định của sáng chế, tần suất sử dụng các liều cấp hai và/hoặc các liều cấp ba cho bệnh nhân có thể thay đổi trong quá trình điều trị. Tần suất sử dụng cũng có thể được điều chỉnh trong quá trình điều trị bởi bác sĩ tùy thuộc vào nhu cầu của bệnh nhân cụ thể sau xét nghiệm lâm sàng.

Sáng chế bao gồm phác đồ sử dụng trong đó 2 đến 6 liều nạp được dùng cho bệnh nhân ở tần suất thứ nhất (ví dụ, tuần một lần, hai tuần một lần, ba tuần một lần,

tháng một lần, hai tháng một lần, v.v.), tiếp theo là dùng hai hoặc nhiều liều duy trì cho bệnh nhân theo cách ít thường xuyên hơn. Ví dụ, theo khía cạnh này của sáng chế, nếu liều nạp được sử dụng với tần suất tháng một lần, thì các liều duy trì có thể được dùng cho bệnh nhân trong thời gian sáu tuần một lần, hai tháng một lần, ba tháng một lần, v.v.

Sáng chế bao gồm dược phẩm chứa hợp chất và/hoặc thể liên hợp được nêu trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I) và (II), ví dụ, dược phẩm chứa hợp chất được nêu trong bản mô tả này, muối, chất đồng phân lập thể, dạng đa hình của nó, và chất mang, chất pha loãng, và/hoặc tá dược dược dụng. Ví dụ về chất mang, chất pha loãng và tá dược thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở: chất đệm để duy trì độ pH thích hợp cho dược phẩm (ví dụ, chất đệm xitrat, chất đệm suxinat, chất đệm axetat, chất đệm phosphat, chất đệm lactat, chất đệm oxalat và chất đệm tương tự), protein của chất mang (ví dụ, albumin huyết thanh 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 thu được trên thiết bị Varian Inova 300 hoặc 500 MHz, trong khi phổ khối thu được trên Agilent 1100 hoặc 1200 seri LC/MSD với nguồn ion hóa tia điện và máy phân tích tứ cực đơn hoặc bẫy ion. Một số dược chất được mang cầu nối trong thử nghiệm enzym hóa được phân tích bằng máy đo phổ khối Waters Xevo TQ-S. Tất cả các nguyên liệu ban đầu và dung môi đều được mua trên thị trường và được sử dụng mà không tinh chế, trừ khi có lưu ý khác.

Ví dụ 1

Hợp chất 10 được tổng hợp từ Hợp chất 1 như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.1.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-4-aminobenzamido-Cit-Val-Cap-Mal (10)

Bước A: cân Boc-L-valin (1,03g, 4,74mmol), *N*-hydroxysuxinimit (1,22g, 10,6mmol), và EDC (1,60g, 8,35mmol) vào bình đáy tròn. Hòa tan các chất phản ứng trong DCM khô (30mL), bịt kín bình bằng màng ngăn cao su, sục khí argon, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 3 ngày, TLC cho thấy

không có Boc-valin còn lại (sau khi nhuộm bằng ninhydrin), vì vậy rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước và $NaHCO_3$ nước bão hòa, chiết lớp nước bằng DCM, rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, và lọc. Dịch lọc sau đó được cho bay hơi và làm khô trong môi trường chân không để tạo thành Boc-L-valin-suxinat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,52g, 100%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4,98 (br d, 1H), 4,58 (dd, 1H), 2,82 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,03 (dd, 6H).

Boc-L-valin-L-xitrulin (3):

Boc-L-valin-suxinat (1) từ bước trước đó (1,50g, 4,77mmol) được hòa tan trong axetonitril (MeCN, 15mL), được xử lý bằng dung dịch chứa L-xitrulin (2, 1,07g, 6,11mmol) trong nước (9mL) và $NaHCO_3$ nước bão hòa (6mL), bịt kín bình bằng màng ngăn thông hơi, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Phản ứng chưa hoàn tất sau 18 giờ, vì vậy bổ sung thêm $NaHCO_3$ nước bão hòa (3mL) vào để đưa độ pH lên khoảng 7 và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 36 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô một phần trong môi trường chân không để loại bỏ MeCN và được rửa một lần bằng etyl axetat (EtOAc) để loại bỏ các tạp chất không phân cực bất kỳ. Sau đó, lớp nước được axit hóa xuống độ pH = 3 bằng dung dịch HCl 10% thể tích/thể tích, được bão hòa bằng NaCl, và được chiết 4 lần bằng EtOAc/isopropanol với tỷ lệ 9:1. Các phần chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, và được lọc. Dịch lọc sau đó được cho bay hơi và được làm khô trong môi trường chân không để tạo thành hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,56g, 87%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{16}H_{30}N_4O_6$, 374,2; phát hiện được 375,2 (M+H), 397,2 (M+Na).

t-butyl este của axit Boc-L-valin-L-xitrulin-p-aminobenzoic (5):

Bước B: sản phẩm từ bước trước đó (3, 152mg, 0,406mmol), tert-butyl-4-aminobenzoat (4, 150mg, 0,776mmol), và 1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (HATU, 488mg, 1,28mmol) được cân vào bình đáy tròn và được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit khan (DMF, 3mL). Bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (DIEA, 0,25mL, 1,44mmol) vào hỗn hợp phản ứng, bịt kín bình bằng màng ngăn cao su, sục khí argon, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 18 giờ, tinh chế hỗn hợp phản ứng trực tiếp trên cột 100g C18 RediSep Gold thông qua hệ thống ISCO (gradien rửa giải: 20 – 80% MeCN trong nước, axit axetic 0,05% trong cả hai pha, trong 20 phút). Các phân đoạn chứa sản

phẩm được kết hợp, được cô một phần trong môi trường chân không, được làm đông lạnh trên đá khô, và được làm đông khô qua đêm để tạo thành chất rắn màu trắng không tinh khiết (115mg). Hòa tan chất rắn này trong DCM và tinh chế lại trên cột 12g silica gel RediSep thông qua ISCO (gradien rửa giải: 0 – 10% metanol trong DCM trong 12 phút), và các phân đoạn sản phẩm chạy chậm hơn được làm bay hơi và được làm khô trong môi trường chân không để tạo thành hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (65mg, 29%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{27}H_{43}N_5O_7$, 549,3; phát hiện được 450,3 (M-Boc+H), 572,3 (M+Na), 1099,5 (2M+H), 1121,5 (2M+Na).

Axit L-valin-L-xitrulin-p-aminobenzoic (6):

Bước C: Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp Mehta et al. (*Tet. Lett.* 1992, *33*, 5441-5444). Sản phẩm từ bước trước đó (5, 61mg, 0,111mmol) được hòa tan trong DCM khô (3mL) trong bình đáy tròn, và được xử lý bằng axit trifloaxetic (TFA, 110uL, 1,44mmol) và trietylsilan [TES (Et_3SiH), 50uL, 0,313mmol]. Bịt kín bình bằng màng ngăn, sục khí argon, và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Phản ứng chưa hoàn tất theo LCMS, vì vậy bổ sung thêm TFA (90uL) và TES (25uL) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 6 giờ nữa. Phản ứng vẫn chưa hoàn tất, vì vậy nó được đậy lại và bảo quản ở -20°C trong 3 ngày. Sau khi làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 24 giờ nữa, cô hỗn hợp này trong môi trường chân không thành dầu, nghiền nhỏ hai lần với dietyl ete, và làm khô trong chân không cao để tạo thành hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng đục (55mg, 98%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{18}H_{27}N_5O_5$, 393,2; phát hiện được 394,0 (M+H), 787,2 (2M+H). ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) cho thấy hỗn hợp của các amit rotame: δ 10,52 (s, 0,5H), 10,46 (s, 0,5H), 8,83 (d, 0,5H), 8,71 (d, 0,5H), 8,06 (br s, 3H), 7,89 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 6,03 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,5 – 1,3 (m, 2H), 0,95 (m, 6H).

Axit 6-(Maleimidyl-caprolyl)-L-valin-L-xitrulin-p-aminobenzoic (8):

Bước D: sản phẩm từ bước trước đó (6, 55mg, 0,108mmol) được hòa tan trong nước (3mL), được xử lý bằng $NaHCO_3$ nước bão hòa, sau đó bằng dung dịch chứa suxinat este của axit 6-maleimidyl-caproic (56mg, 0,182mmol) trong MeCN (3mL). Đậy bình lại trong môi trường argon và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi

trường xung quanh trong 22 giờ. Phản ứng hoàn tất theo LCMS, sau đó nó được cô một phần trong môi trường chân không và được tinh chế trực tiếp trên cột 30g C18 Aq RediSep Gold thông qua ISCO (gradien rửa giải: 20 – 80% MeCN trong nước, axit axetic 0,05% trong cả hai pha, trong 12 phút). Các phân đoạn sản phẩm chính được kết hợp, được cô một phần trong môi trường chân không, làm đông lạnh trên đá khô, và được làm đông khô qua đêm để tạo thành chất rắn màu vàng nhạt không tinh khiết (92mg). Chất này được phát hiện là không tinh khiết theo LCMS vì vậy nó được hòa tan trong MeCN/nước và tinh chế lại trên cột 100 g C18 Aq Gold (gradien rửa giải: 0 – 50% MeCN trong nước, axit axetic 0,05% trong cả hai pha, trong 20 phút). Các phân đoạn sản phẩm sạch nhất được kết hợp, được cô một phần trong môi trường chân không, làm đông lạnh trên đá khô, và làm đông khô để tạo thành hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (34mg, 53%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{28}H_{38}N_6O_8$, 586,3; phát hiện được 587,3 (M+H), 609,3 (M+Na). ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) cho thấy hỗn hợp của các amit rotame: δ 10,26 (s, 0,6H), 10,11 (s, 0,4H), 8,43 (d, 0,4H), 8,13 (d, 0,6H), 7,93 – 7,70 (m, 4H), 6,99 (m, 2H), 5,97 (m, 1H), 5,41 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,21 – 4,12 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,78 – 1,58 (m, 2H), 1,48 (m, 6H), 1,36 (m, 1H), 1,18 (m, 2H), 0,85 (m, 6H).

Maytansin-N-metyl-L-alanin-4-aminobenzamit-xitrulin-valin-caprolyl-6-maleimidyl (10):

Bước E: sản phẩm từ bước trước đó (8, 33mg, 0,056mmol), HATU (33mg, 0,087mmol), và maytansin-N-metyl-L-alanin (9, được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng từ maytansinol bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 2007/0037972 A1, 25mg, 0,038mmol) được cân vào bình đáy tròn, được hòa tan trong DMF khan (2mL), và được xử lý bằng DIEA (20uL, 0,115mmol). Bịt kín bình bằng màng ngăn cao su, sục khí argon, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (1mL) và được tinh chế trực tiếp trên cột 50g C18 Aq RediSep Gold thông qua ISCO (gradien rửa giải: 20 – 80% MeCN trong nước, axit axetic 0,05% trong cả hai pha, trong 12 phút). Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp, được cô một phần trong môi trường chân không, được làm đông lạnh trên đá khô, và được làm đông khô qua đêm để tạo thành hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất

rắn màu trắng (8mg, 17%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{60}H_{80}N_9O_{16}Cl$, 1217,5; phát hiện được 1218,6 (M+H), 1200,7 (M-H_2O+H), 1240,7 (M+Na). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,25 (s, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,67 (s, 2H), 6,45 (dd, 1H), 6,27 (br s, 1H), 6,21 (d, 1H), 5,74 (dd, 1H), 5,44 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,77 (t, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,33 – 4,25 (m, 2), 4,00 (s, 3H), 3,65 (d, 1H), 3,48 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,11 (d, 1H), 3,05 (m, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,69 (t, 1H), 2,26 – 2,19 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,70 – 1,55 (m, 6H), 1,66 (s, 3H), 1,46 (d, 3H), 1,33 – 1,26 (m, 7H), 0,96 (m, 6H), 0,85 (s, 3H).

Ví dụ 2

Hợp chất 15 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.6.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-(4-amino-2-flo)benzamido-Cit-Val-Cap-Mal (15)

t-butyl este của axit Boc-L-valin-L-xitrulin-(4-amino-2-flo)benzoic (12):

Bước A: Theo quy trình của Wipf & Heimgartner (*Helv. Chim. Acta*, 1998, *71*, 140-154), Boc-L-valin-L-xitrulin_(3, 155mg, 0,414mmol) và dixyclohexylcarbodiimit (DCC, 95mg, 0,460mmol) được hòa tan trong diclometan khô (DCM, 3mL), được làm lạnh xuống 0°C, và được khuấy trong 5 phút. Sau đó, bổ sung axit (+)-Camphor-10-sulfonic (CSA, 15mg, 0,065mmol) và tert-butyl-4-amino-2-flobenzoat (99mg, 0,469mmol) ở dạng khô và hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường trong khi khuấy trong 3 ngày. Phân tích LCMS cho thấy đỉnh mới lớn với m/z 566 (ESI, âm). Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM và được rửa bằng dung dịch HCl 10% thể tích/thể tích, nước, và $NaHCO_3$ bão hòa. Mỗi lớp nước được chiết một lần bằng DCM, và các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, và được lọc. Dịch lọc sau đó được cho bay hơi và làm khô trong môi trường chân không để tạo thành chất rắn màu vàng nhạt mà được tinh chế trên cột 24g RediSep Gold thông qua ISCO (gradien rửa giải: Etyl Axetat – 5:5:1 EtOAc/DCM/metanol trong 12 phút). Các phân đoạn sản phẩm sạch nhất được kết hợp, được cô trong môi trường chân không, và được làm khô trong chân không cao để tạo thành hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (95mg, 40%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{27}H_{42}N_5O_7F$, 567,3; phát hiện được 568,3 (M+H), 590,4 (M+Na).

Muối trifloaxetat của axit L-valin-L-xitrulin-(4-amino-2-flo)benzoic (13):

Bước B: Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (12, 94mg, 0,166), sử dụng Bước C, Ví dụ 1, để thu được chất rắn màu trắng đục (112mg). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{18}H_{26}N_5O_5F$, 411,2; phát hiện được 412,2 (M+H), 395,2 (M-H_2O+H).

Axit 6-(maleimido)-caproamidyl-L-valin-L-xitrulin-(4-amino-2-flo)benzoic (14):

Bước C: Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (13, 106mg, 0,166mmol), sử dụng Bước D, Ví dụ 1, để thu được chất rắn màu trắng (92mg) mà chỉ tinh khiết 70% theo LCMS nhưng được sử dụng mà không tinh chế thêm. MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{28}H_{37}N_6O_8F$, 604,3; phát hiện được 605,2 (M+H), 627,2 (M+Na).

*Maytansin-N-metyl-L-alanin-(4-amino-2-flo)benzamido-Cit-Val-Cap-Mal (**15**):*

Bước D: Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (14, 50mg, 0,077mmol) và maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 50mg, 0,077mmol), sử dụng Bước E, Ví dụ 1, để thu được chất rắn màu trắng (18mg) mà chỉ tinh khiết 55% theo LCMS. Tinh chế hai lần bằng HPLC sử dụng cột Phenomenex Gemini C18 5u, 30x150 mm (20 – 80%, sau đó là 40 – 60%, MeCN trong nước, HOAc 0,1% cả hai pha, trong 20 phút, 30mL/phút) thu được hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (3mg, 3%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{60}H_{79}N_9O_{16}ClF$, 1235,5; phát hiện được 1236,5 (M+H), 1258,5 (M+Na). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,40 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,14 (t, 1H, J = 8 Hz), 6,90 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 6,46 (dd, 1H, J = 15 Hz, 11 Hz), 6,25 (br s, 1H), 6,19 (br m, 1H), 5,75 (dd, 1H, J = 15 Hz, 9 Hz), 5,48 (br m, 1H), 4,88 (d, 1H, J = 12 Hz), 4,76 (m, 1H), 4,29 (t, 1H, J = 11 Hz), 4,23 (t, 1H, J = 7 Hz), 4,01 (s, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,53 – 3,47 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,13 (d, 1H, J = 12 Hz), 3,03 (m, 3H), 2,81 (s, 2H), 2,67 (dd, 1H, J = 15 Hz, 12 Hz), 2,25 (t, 1H, J = 7 Hz), 2,21 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,70 – 1,64 (m, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,46 – 1,41 (m, 6H), 1,33 – 1,25 (m, 10H), 0,99 – 0,95 (m, 6H), 0,89 – 0,80 (m, 1H), 0,85 (s, 3H).

Ví dụ 3

Hợp chất 20 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.7.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-(4-amino-2-triflometyl)benzamido-Cit-Val-Cap-Mal (20)

t-butyl este của axit Boc-L-valin-L-xitrulin-(4-amino-2-triflometyl)benzoic (17):

Bước A: Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ Boc-L-valin-L-xitrulin (3, 175mg, 0,467mmol) và tert-butyl-4-amino-2-triflometylbenzoat (150mg, 0,574mmol), sử dụng phương pháp của Wipf & Heimgartner (*Helv. Chim. Acta*, 1998, *71*, 140-154) để thu được chất rắn màu trắng (77mg, 27%). MS (ESI, âm): tính toán được cho $C_{28}H_{42}N_5O_7F_3$, 617,3; phát hiện được 616,4 (M-H).

Muối trifloaxetat của axit L-valin-L-xitrulin-(4-amino-2-triflometyl)benzoic (18):

Bước B: Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (17, 67mg, 0,108), sử dụng Bước C, Ví dụ 1, để thu được chất rắn màu trắng đục (77mg). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{19}H_{26}N_5O_5F_3$, 461,2; phát hiện được 462,3 (M+H), 445,2 (M-H_2O+H).

Axit 6-(maleimido)-caproamidyl-L-valin-L-xitrulin-(4-amino-2-triflometyl)benzoic (19):

Bước C: Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (18, 75mg, 0,108mmol), sử dụng Bước D, Ví dụ 1, để thu được chất rắn màu trắng (47mg, 66%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{29}H_{37}N_6O_8F_3$, 654,3; phát hiện được 655,3 (M+H).

Maytansin-N-metyl-L-alanin-(4-amino-2-triflometyl)benzamido-Cit-Val-Cap-Mal (20):

Bước D: Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (19, 34mg, 0,052mmol) và maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 34mg, 0,052mmol), sử dụng Bước E, Ví dụ 1, để thu được chất rắn màu trắng (11mg, 16%) sau khi tinh chế ISCO lần thứ hai (cột 100g C18 Aq Gold, 30 – 70% MeCN trong nước, HOAc 0,05% cả hai pha, trong 15 phút, 50mL/phút). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{61}H_{79}N_9O_{16}ClF_3$, 1285,5; phát hiện được 1287,4 (M+H), 1268,4 (M-H_2O+H), 1308,4 (M+Na). ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,4 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 7 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,63 – 6,55 (m, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,58 (dd, 1H, J = 15 Hz, 9 Hz), 5,38 (m, 3H), 4,64 (dd, 1H, J = 12 Hz, 3 Hz), 4,30 (m, 1H), 4,17 – 4,08 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,53 (d, 1H, J = 9 Hz), 3,40 (br m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,03 – 2,92 (m, 2H), 2,84 – 2,70 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,20 – 2,09 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,60 – 1,53 (m,

3H), 1,51 – 1,44 (m, 6H), 1,40 (m, 1H), 1,37 – 1,32 (m, 3H), 1,30 – 1,24 (m, 2H), 1,20 – 1,12 (m, 5H), 0,89 (m, 1H), 0,86 (s, 3H), 0,84 – 0,80 (m, 6H).

Ví dụ 4

Hợp chất 25 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.8.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-(4-amino-2-metoxy)benzamido-Cit-Val-Cap-Mal (25)

t-butyl este của axit Boc-L-valin-L-xitrulin-(4-amino-2-metoxy)benzoic (22):

Bước A: Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ Boc-L-valin-L-xitrulin (3, 143mg, 0,382mmol) và tert-butyl-4-amino-2-metoxybenzoat (109mg, 0,488mmol), sử dụng phương pháp của Wipf & Heimgartner (*Helv. Chim. Acta*, 1998, *71*, 140-154) để thu được chất rắn màu trắng (92mg, 42%). MS (ESI, âm): tính toán được cho $C_{28}H_{45}N_5O_8$, 579,3; phát hiện được 580,3 (M-H), 602,3 (M+Na).

Muối trifloaxetat của axit L-valin-L-xitrulin-(4-amino-2-metoxy)benzoic (23):

Bước B: Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (22, 90mg, 0,155), sử dụng Bước C, Ví dụ 1, để thu được chất rắn màu nhạt (99mg) mà được nghiền nhỏ hai lần với DCM, được hòa tan trong MeCN và THF, được lọc, và dung môi được làm bay hơi trong môi trường chân không để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng đục (79mg, 95%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{19}H_{29}N_5O_6$, 423,2; phát hiện được 424,2 (M+H), 407,2 (M-H_2O+H), 446,2 (M+Na).

Axit 6-(maleimido)-caproamidyl-L-valin-L-xitrulin-(4-amino-2-metoxy)benzoic (24):

Bước C: Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (23, 76mg, 0,141mmol), sử dụng Bước D, Ví dụ 1, để thu được chất rắn màu trắng (50mg, 57%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{29}H_{40}N_6O_9$, 616,3; phát hiện được 617,2 (M+H).

Maytansin-N-metyl-L-alanin-(4-amino-2-metoxy)benzamido-Cit-Val-Cap-Mal (25):

Bước D: Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (24, 49mg, 0,079mmol) và maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 34mg, 0,052mmol), sử dụng Bước E, Ví dụ 1, để thu được chất rắn màu trắng (34mg, 34%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{61}H_{82}N_9O_{17}Cl$, 1247,6; được phát hiện 1248,5 (M+H), 1230,5 (M-H_2O+H), 1270,5 (M+Na). ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9,26 (br s, 1H), 7,49 (br m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,69 (s, 2H), 6,45 (dd, 1H, J = 15 Hz, 11 Hz), 6,29 (br s, 1H), 5,73 (dd, 1H, J = 16 Hz, 10 Hz),

4,84 (d, 1H, J = 12 Hz), 4,70 (br m, 1H), 4,30 (t, 1H, J = 12 Hz), 4,01 (s, 3H), 3,74 (br m, 4H), 3,55 – 3,47 (m, 5H), 3,35 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,02 (m, 4H), 2,83 (br s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,60 (t, 1H, J = 8 Hz), 2,24 – 2,18 (m, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,77 (pentet, 1H, J = 8 Hz), 1,70 – 1,61 (m, 6H), 1,67 (s, 3H), 1,51 – 1,40 (m, 6H), 1,30 – 1,26 (m, 5H), 0,94 (m, 6H), 0,85 (s, 3H).

Ví dụ 5

Hợp chất 27 được tổng hợp từ Hợp chất 26 như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.9.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-4-aminobenzamit (*27*)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(4-nitro)benzamit:

Bình đáy tròn khô được cân maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 96mg, 0,15mmol), axit 4-nitrobenzoic (26) (42mg, 0,25mmol), và HATU (0,12g, 0,31mmol). Các chất phản ứng được hòa tan trong DMF khan (3,0mL), được xử lý bằng DIEA (0,10mL, 0,57mmol), và bình được sục khí argon và bịt kín bằng màng ngăn cao su. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 3 ngày, sau đó LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn của Maytan-NMA, vì vậy nó được pha loãng với một vài mL nước và được tinh chế trực tiếp trên cột 100 g C18 Aq Gold (gradien rửa giải: 20 – 80% MeCN trong nước, axit axetic 0,05% trong cả hai pha, trong 15 phút).Các phân đoạn sản phẩm sạch nhất được kết hợp, được cô một phần trong môi trường chân không, được làm đông lạnh trên đá khô, và làm đông khô qua đêm để tạo thành hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (64mg, 54%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{47}N_4O_{12}Cl$, 798,3; phát hiện được 798,4 (M+H).

Bước B: Maytan-NMA-(4-amino)benzamit (27):

Sản phẩm từ bước trước đó (63mg, 0,079mmol) và bột kẽm (<10um, tinh khiết 98+%, 108mg, 1,65mmol) được hòa tan/tạo huyền phù trong hỗn hợp của THF (4mL) và nước (1mL). Bổ sung axit axetic (0,180mL, 3,14mmol) vào hỗn hợp, bịt kín bình bằng màng ngăn cao su, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 giờ. LCMS của hỗn hợp thô cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn, vì vậy hỗn hợp phản ứng được lọc trên xelit, được rửa sạch bằng MeCN, và dịch lọc được cô trong môi trường chân không. Tinh chế sản phẩm thô trực tiếp trên cột 50 g C18 Aq Gold (gradien rửa giải: 20 – 80% MeCN trong nước, axit axetic 0,05% trong cả hai pha, trong 12 phút). Các phân đoạn sản phẩm sạch nhất được kết hợp, được cô một

phần trong môi trường chân không, được làm đông lạnh trên đá khô, và được làm đông khô qua đêm để tạo thành 46mg chất rắn màu trắng mà chỉ tinh khiết 88% theo LCMS. Chất này được hòa tan trong 1:1 MeCN/nước (3mL) và tinh chế lại bằng HPLC sử dụng cột Phenomenex Gemini C18 5u, 30x150 mm trong hai lần phun (40 – 80% và 30 – 70% MeCN trong nước, HOAc 0,05% cả hai pha, trong 20 phút, 30mL/phút), và phân đoạn sạch nhất được cô, được làm đông lạnh, và được làm đông khô như trên để tạo thành hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (31mg, 48%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{41}H_{53}N_4O_{12}Cl$, 768,3; phát hiện được 751,2 (M-H_2O+H), 769,2 (M+H). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,24 (d, 2H, J = 9 Hz), 6,93 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,76 (d, 1H, J = 12 Hz), 6,57 (d, 2H, J = 9 Hz), 6,45 (dd, 1H, J = 16 Hz, 12 Hz), 6,23 (s, 1H), 5,74 (dd, 1H, J = 16 Hz, 9 Hz), 5,43 (br m, 1H), 4,87 (dd, 1H, J = 12 Hz, 3 Hz), 4,32 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,65 (d, 1H, J = 13 Hz), 3,51 (d, 1H, J = 9 Hz), 3,47 (br s, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,10 (d, 1H, J = 13 Hz), 3,07 (s, 3H), 3,04 (d, 1H, J = 9 Hz), 2,93 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,20 (dd, 1H, J = 14 Hz, 3 Hz), 1,67 (m, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,51 – 1,47 (m, 2H), 1,44 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,31 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,27 (m, 1H), 0,84 (s, 3H).

Ví dụ 6

Hợp chất 29 được tổng hợp từ Hợp chất 28 như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.10.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-(2-flo-4-amino)benzamit (*29*)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(2-flo-4-nitro)benzamit:

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 40mg, 0,056mmol) và axit 2-flo-4-nitrobenzoic (28) (26mg, 0,140mmol), sử dụng Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu vàng nhạt (16mg, 35%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{46}N_4O_{12}ClF$, 816,3; phát hiện được 817,2 (M+H), 839,2 (M+Na).

Bước B: Maytan-NMA-(2-flo-4-amino)benzamit (29):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (15mg, 0,018mmol), sử dụng Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (8mg, 50%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{48}N_4O_{10}ClF$, 786,3; phát hiện được 769,2 (M-H_2O+H), 787,2 (M+H), 809,3 (M+Na). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,05 – 6,99 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,81 (d, 1H, J = 11 Hz), 6,47 (dd, 1H, J = 15

Hz, 11 Hz), 6,36 – 6,29 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,73 (dd, 1H, *J* = 16 Hz, 9 Hz), 5,48 (m, 1H), 4,87 (dd, 1H, *J* = 12 Hz, 3 Hz), 4,30 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,73 (d, 1H, *J* = 13 Hz), 3,51 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 3,41 (br m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,13 (d, 1H, *J* = 12 Hz), 3,04 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,66 (dd, 1H, *J* = 15 Hz, 13 Hz), 2,19 (dd, 1H, *J* = 15 Hz, 3 Hz), 1,67 (s, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,51 – 1,45 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, *J* = 7 Hz), 1,30 (d, 3H, *J* = 7 Hz), 1,27 (m, 1H), 0,84 (s, 3H).

Ví dụ 7

Hợp chất 31 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.11.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-(2-triflometyl-4-amino)benzamit (*31*)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(2-triflometyl-4-nitro)benzamit:

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 68mg, 0,105mmol) và axit 2-triflometyl-4-nitrobenzoic (30) (37mg, 0,157mmol), sử dụng Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu vàng nhạt (82mg, 90%). MS (ESI, dương): ttính toán được cho $C_{40}H_{46}N_4O_{12}ClF_3$, 866,3; phát hiện được 867,1 (M+H), 889,1 (M+Na).

Bước B: Maytan-NMA-(2-triflometyl-4-amino)benzamit (31):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (79mg, 0,091mmol), sử dụng Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (29mg, 35%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{40}H_{48}N_4O_{10}ClF_3$, 836,3; phát hiện được 818,8 (M-H_2O+H), 836,8 (M+H), 858,0 (M+Na). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,00 – 6,91 (m, 3H), 6,85 (d, 1H, *J* = 3 Hz), 6,75 (br d, 1H, *J* = 18 Hz), 6,63 (d, 1H, *J* = 11 Hz), 6,45 (dd, 1H, *J* = 26 Hz, 19 Hz), 6,23 (s, 1H), 5,73 (dd, 1H, *J* = 26 Hz, 15 Hz), 4,88 (dd, 1H, *J* = 20 Hz, 5 Hz), 4,31 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 3,66 (d, 1H, *J* = 22 Hz), 3,52 (d, 1H, *J* = 15 Hz), 3,37 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 3,03 (d, 1H, *J* = 16 Hz), 2,72 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,23 (dd, 1H, *J* = 24 Hz, 5 Hz), 1,66 (s, 3H), 1,51 – 1,45 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, *J* = 12 Hz), 1,31 (d, 3H, *J* = 11 Hz), 1,27 (m, 1H), 0,87 (s, 3H).

Ví dụ 8

Hợp chất 33 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.12.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-(2-metoxy-4-amino)benzamit (*33*)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(2-metoxy-4-nitro)benzamit:

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 68mg, 0,105mmol) và axit 2-metoxy-4-nitrobenzoic (32) (32mg, 0,162mmol), sử dụng Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu vàng nhạt (78mg, 90%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{40}H_{49}N_4O_{13}Cl$, 828,3; phát hiện được 811,1 (M-H_2O+H), 829,2 (M+H), 851,2 (M+Na).

Bước B: Maytan-NMA-(2-metoxy-4-amino)benzamit (33):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (75mg, 0,090mmol), sử dụng Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (62mg, 79%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{40}H_{51}N_4O_{11}Cl$, 798,3; phát hiện được 781,2 (M-H_2O+H), 799,2 (M+H), 821,2 (M+Na). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,03 (d, 1H, J = 14 Hz), 6,99 (s, 1H), 6,94 (d, 1H, J = 12 Hz), 6,86 (s, 1H), 6,81 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,46 (dd, 1H, J = 16 Hz, 11 Hz), 6,24 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,11 (d, 1H, J = 8 Hz), 5,73 (dd, 1H, J = 15 Hz, 9 Hz), 5,54 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,31 (t, 1H, J = 11 Hz), 4,00 (s, 3H), 3,81 (d, 1H, J = 13 Hz), 3,79 (m, 1H), 3,52 (d, 1H, J = 9 Hz), 3,36 (s, 3H), 3,12 (d, 1H, J = 13 Hz), 3,04 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,64 (t, 1H, J = 12 Hz), 2,18 (dd, 1H, J = 14 Hz, 3 Hz), 1,66 (s, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,51 – 1,45 (m, 2H), 1,41 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,30 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,26 (m, 1H), 0,84 (s, 3H).

Ví dụ 9

Hợp chất 35 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.13.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(3-triflometyl-4-amino)benzamit (35)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-triflometyl-4-nitro)benzamit:

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 46mg, 0,071mmol) và axit 3-triflometyl-4-nitrobenzoic (34) (25mg, 0,106mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu vàng nhạt (37mg, 61%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{40}H_{46}N_4O_{12}ClF_3$, 866,3; phát hiện được 849,2 (M-H_2O+H), 867,2 (M+H), 889,2 (M+Na).

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(3-triflometyl-4-amino)benzamit (35):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (36mg, 0,042mmol), sử dụng phương pháp từ Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (17mg, 46%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{40}H_{48}N_4O_{10}ClF_3$, 836,3;

phát hiện được 819,2 (M-H_2O+H), 837,2 (M+H), 859,2 (M+Na). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): d 7,54 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6,91 (br s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,70 (d, 1H, *J* = 11 Hz), 6,66 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6,45 (dd, 1H, *J* = 15 Hz, 11 Hz), 6,28 (s, 1H), 5,73 (dd, 1H, *J* = 16 Hz, 9 Hz), 5,44 (m, 1H), 4,88 (dd, 1H, *J* = 12 Hz, 3 Hz), 4,40 (s, 2H), 4,30 (t, 1H, *J* = 11 Hz), 3,99 (s, 3H), 3,63 (d, 1H, *J* = 13 Hz), 3,52 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 3,36 (s, 3H), 3,12 (d, 1H, *J* = 13 Hz), 3,03 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,69 (m, 1H), 2,21 (dd, 1H, *J* = 14 Hz, 3 Hz), 1,65 (m, 4H), 1,52 – 1,44 (m, 4H), 1,31 (d, 3H, *J* = 6 Hz), 1,26 (m, 2H), 0,85 (s, 3H).

Ví dụ 10

Hợp chất 37 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.14.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(2-clo-4-amino-5-flo)benzamit (37)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(2-clo-4-nitro-5-flo)benzamit:

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 46mg, 0,071mmol) và axit 2-clo-5-flo-4-nitrobenzoic (36, 26mg, 0,118mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (33mg, 55%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{45}N_4O_{12}Cl_2F$, 850,2; phát hiện được 833,1 (M-H_2O+H), 851,1 (M+H), 873,1 (M+Na).

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(2-clo-4-amino-5-flo)benzamit (37):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (36mg, 0,042mmol), sử dụng phương pháp từ Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (17mg, 46%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{47}N_4O_{10}Cl_2F$, 820,3; phát hiện được 803,2 (M-H_2O+H), 821,2 (M+H), 843,2 (M+Na). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): d 6,88 (d, 2H, *J* = 13 Hz), 6,83 (d, 1H, *J* = 11 Hz), 6,77 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6,72 (d, 1H, *J* = 10 Hz), 6,46 (dd, 1H, *J* = 15 Hz, 11 Hz), 6,25 (s, 1H), 5,71 (dd, 1H, *J* = 16 Hz, 10 Hz), 5,52 (m, 1H), 4,85 (dd, 1H, *J* = 12 Hz, 3 Hz), 4,30 (t, 1H, *J* = 11 Hz), 4,01 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,73 (d, 1H, *J* = 13 Hz), 3,52 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 3,37 (s, 3H), 3,15 (d, 1H, *J* = 13 Hz), 3,10 (s, 3H), 3,03 (d, 1H, *J* = 10 Hz), 2,75 (s, 3H), 2,68 (dd, 1H, *J* = 14 Hz, 12 Hz), 2,22 (dd, 1H, *J* = 15 Hz, 3 Hz), 1,67 (s, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,50 – 1,43 (m, 5H), 1,31 (d, 3H, *J* = 6 Hz), 1,27 – 1,24 (m, 1H), 0,86 (s, 3H).

Ví dụ 11

Hợp chất 39 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.16.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(2,5-diflo-4-amino)benzamit (39)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(2,5-diflo-4-nitro)benzamit:

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 48mg, 0,074mmol) và axit 2,5-diflo-4-nitrobenzoic (38, 27mg, 0,133mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu vàng (37mg, 60%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{45}N_4O_{12}ClF_2$, 834,3; phát hiện được 817,2 (M-H_2O+H), 835,2 (M+H), 857,2 (M+Na).

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(2,5-diflo-4-amino)benzamit (39):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (36mg, 0,043mmol), sử dụng phương pháp từ Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (22mg, 59%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{47}N_4O_{10}ClF_2$, 804,3; phát hiện được 787,3 (M-H_2O+H), 805,3 (M+H), 827,3 (M+Na). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6,89 – 6,84 (m, 3H), 6,77 (d, 1H, J = 11 Hz), 6,49 – 6,41 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,72 (dd, 1H, J = 16 Hz, 9 Hz), 5,47 (q, 1H, J = 7 Hz), 4,87 (dd, 1H, J = 12 Hz, 3 Hz), 4,30 (td, 1H, J = 12 Hz, 2 Hz), 4,00 (m, 5H), 3,71 (d, 1H, J = 13 Hz), 3,52 (d, 1H, J = 9 Hz), 3,36 (s, 3H), 3,33 (br s, 1H), 3,13 (d, 1H, J = 13 Hz), 3,06 (s, 3H), 3,02 (d, 1H, J = 10 Hz), 2,83 (d, 3H, J = 2 Hz), 2,66 (dd, 1H, J = 15 Hz, 12 Hz), 2,18 (dd, 1H, J = 14 Hz, 3 Hz), 1,67 (s, 3H), 1,63 (d, 1H, J = 14 Hz), 1,51 – 1,45 (m, 1H), 1,43 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,31 (d, 3H, J = 6 Hz), 1,27 (m, 1H), 0,84 (s, 3H).

Ví dụ 12

Hợp chất 41 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.17.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-flo-4-amino)benzamit (41)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-flo-4-nitro)benzamit:

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 47mg, 0,072mmol) và axit 3-flo-4-nitrobenzoic (40) (24mg, 0,130mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu vàng (40mg, 68%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{46}N_4O_{12}ClF$, 816,3; phát hiện được 799,2 (M-H_2O+H), 817,2 (M+H), 839,2 (M+Na).

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-flo-4-amino)benzamit (41):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (39mg, 0,048mmol), sử dụng phương pháp từ Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (24mg, 60%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{48}N_4O_{10}ClF$, 786,3; phát hiện được 769,2 (M-H_2O+H), 787,2 (M+H), 809,2 (M+Na). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,11 – 7,04 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 2 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 11 Hz), 6,68 (t, 1H, J = 8 Hz), 6,45 (dd, 1H, J = 15 Hz, 11 Hz), 6,25 (s, 1H), 5,72 (dd, 1H, J = 15 Hz, 9 Hz), 5,43 (m, 1H), 4,86 (dd, 1H, J = 12 Hz, 3 Hz), 4,31 (t, 1H, J = 11 Hz), 3,99 (s, 3H), 3,92 (m, 2H), 3,62 (d, 1H, J = 13 Hz), 3,51 (d, 1H, J = 9 Hz), 3,40 (bs s, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,04 (d, 1H, J = 10 Hz), 2,92 (s, 3H), 2,68 (t, 1H, J = 13 Hz), 2,20 (dd, 1H, J = 15 Hz, 3 Hz), 1,66 (s, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,49 – 1,46 (m, 1H), 1,44 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,31 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,27 (m, 1H), 0,84 (s, 3H).

Ví dụ 13

Hợp chất 43 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.18.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-clo-4-amino)benzamit (43)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-clo-4-nitro)benzamit:

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 45mg, 0,069mmol) và axit 3-clo-4-nitrobenzoic (42) (26mg, 0,129mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu vàng (36mg, 62%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{46}N_4O_{12}Cl_2$, 832,2; phát hiện được 815,2 (M-H_2O+H), 833,2 (M+H), 855,2 (M+Na).

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-clo-4-amino)benzamit (43):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (35mg, 0,042mmol), sử dụng phương pháp từ Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (24mg, 67%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{48}N_4O_{10}Cl_2$, 802,3; phát hiện được 785,2 (M-H_2O+H), 803,2 (M+H), 825,1 (M+Na). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,35 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,90 (s, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 2 Hz), 6,68 (m, 2H), 6,44 (dd, 1H, J = 15 Hz, 11 Hz), 6,30 (s, 1H), 5,73 (dd, 1H, J = 15 Hz, 9 Hz), 5,42 (m, 1H), 4,87 (dd, 1H, J = 12 Hz, 3 Hz), 4,32 – 4,27 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,60 (d, 1H, J = 13 Hz), 3,51 (d, 1H, J = 10 Hz), 3,44 (bs s, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,10 (m, 4H), 3,03 (d, 1H, J = 10 Hz), 2,92 (s, 3H), 2,69 (m, 1H), 2,21 (dd, 1H, J = 15 Hz, 3

Hz), 1,65 (s, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,52 – 1,45 (m, 1H), 1,43 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,31 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,27 (m, 1H), 0,83 (s, 3H).

Ví dụ 14

Hợp chất 45 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.19.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-(5-amino-8-carboxyquinolin)carboxamit (45)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(5-nitro-8-carboxyquinolin)carboxamit :

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 45mg, 0,069mmol) và 5-nitro-8-carboxyquinolin (44) (24mg, 0,110mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu vàng nhạt (26mg, 44%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{42}H_{48}N_5O_{12}Cl$, 849,3; phát hiện được 832,2 (M-H_2O+H), 850,2 (M+H), 872,2 (M+Na).

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(5-amino-8-carboxyquinolin)carboxamit (45):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (25mg, 0,029mmol), sử dụng phương pháp từ Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu vàng nhạt (8mg, 31%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{42}H_{50}N_5O_{10}Cl$, 819,3; phát hiện được 802,3 (M-H_2O+H), 820,3 (M+H). ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): d 8,80 (br s, 1H), 8,54 (d, 1H, J = 10 Hz), 7,39 (br s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,05 – 7,00 (br m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,62 (dd, 1H, J = 15 Hz, 11 Hz), 6,52 (br m, 1H), 6,22 (s, 2H), 5,98 (s, 1H), 5,62 (br m, 2H), 4,56 (br m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,64 (d, 1H, J = 13 Hz), 3,53 (d, 1H, J = 9 Hz), 3,27 (s, 3H), 2,92 – 2,88 (m, 3H), 2,81 (d, 1H, J = 10 Hz), 2,42 (br s, 2H), 2,07 – 2,04 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,55 – 1,45 (m, 3H), 1,42 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,32 (d, 1H, J = 14 Hz), 1,24 (s, 1H), 1,14 (d, 3H, J = 7 Hz), 0,84 (s, 3H).

Ví dụ 15

Hợp chất 47 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.20.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-brom-4-amino)benzamit (47)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-brom-4-nitro)benzamit :

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 49mg, 0,075mmol) và axit 3-brom-4-nitrobenzoic (46) (30mg, 0,122mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu vàng (38mg, 58%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{46}N_4O_{12}BrCl$, 876,2/878,2; phát hiện được 861,1 (M-H_2O+H), 879,1 (M+H), 901,1 (M+Na) đối với các đồng vị phổ biến nhất.

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-brom-4-amino)benzamit (47):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (37mg, 0,042mmol), sử dụng phương pháp từ Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (28mg, 74%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{48}N_4O_{10}BrCl$, 846,2/848,2; phát hiện được 831,1 (M-H_2O+H), 849,1 (M+H), 871,2 (M+Na) đối với isotop phổ biến nhất. ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ7,51 (s, 1H), 7,20 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,90 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,68 (m, 2H), 6,44 (dd, 1H, J = 15 Hz, 11 Hz), 6,33 (s, 1H), 5,74 (dd, 1H, J = 15 Hz, 10 Hz), 5,42 (m, 1H), 4,88 (dd, 1H, J = 12 Hz, 3 Hz), 4,31 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,60 (d, 1H, J = 13 Hz), 3,51 (d, 1H, J = 9 Hz), 3,46 (br s, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,09 (m, 1H), 3,03 (d, 1H, J = 10 Hz), 2,70 (t, 1H, J = 13 Hz), 2,21 (dd, 1H, J = 15 Hz, 3 Hz), 1,65 (s, 3H), 1,51 – 1,45 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,30 (d, 3H, J = 6 Hz), 1,27 (m, 1H), 0,85 (s, 3H).

Ví dụ 16

Hợp chất 49 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.21.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-metoxy-4-amino)benzamit (49)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-metoxy-4-nitro)benzamit :

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 49mg, 0,075mmol) và axit 3-metoxy-4-nitrobenzoic (48) (23mg, 0,117mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu vàng (34mg, 55%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{40}H_{49}N_4O_{13}Cl$, 828,3; phát hiện được 811,2 (M-H_2O+H), 829,3 (M+H), 851,3 (M+Na).

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-metoxy-4-amino)benzamit (49):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (33mg, 0,040mmol), sử dụng phương pháp từ Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (25mg, 74%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{40}H_{51}N_4O_{11}Cl$, 798,3; phát

hiện được 781,2 (M-H_2O+H), 799,2 (M+H). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6,94 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,85 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6,81 (s, 1H), 6,74 (br d, 1H, *J* = 10 Hz), 6,54 (d, 1H, *J* = 10 Hz), 6,44 (dd, 1H, *J* = 15 Hz, 11 Hz), 6,33 (s, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,43 (br s, 1H), 4,87 (dd, 1H, *J* = 12 Hz, 3 Hz), 4,31 (t, 1H, *J* = 11 Hz), 3,98 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,64 (br d, 1H, *J* = 13 Hz), 3,36 (s, 3H), 3,11 – 3,02 (m, 5H), 2,94 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,20 (dd, 1H, *J* = 14 Hz, 3 Hz), 1,67 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,49 (dd, 1H, *J* = 9 Hz, 7 Hz), 1,44 (d, 3H, *J* = 7 Hz), 1,30 (d, 3H, *J* = 7 Hz), 1,27 (m, 1H), 0,85 (s, 3H).

Ví dụ 17

Hợp chất 51 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.22.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-(2-metyl-4-amino)benzamit (51)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(2-metyl-4-nitro)benzamit :

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 49mg, 0,075mmol) và axit 2-metyl-4-nitrobenzoic (50) (24mg, 0,132mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu vàng nhạt (32mg, 52%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{40}H_{49}N_4O_{12}Cl$, 812,3; phát hiện được 795,3 (M-H_2O+H), 813,3 (M+H), 835,3 (M+Na).

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(2-metyl-4-amino)benzamit (51):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (30mg, 0,037mmol), sử dụng phương pháp từ Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (17mg, 55%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{40}H_{51}N_4O_{10}Cl$, 782,3; phát hiện được 765,2 (M-H_2O+H), 783,2 (M+H). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6,93 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,81 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6,77 (d, 1H, *J* = 11 Hz), 6,49 (s, 1H), 6,45 (dd, 1H, *J* = 15 Hz, 11 Hz), 6,34 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 6,28 (s, 1H), 5,74 (dd, 1H, *J* = 15 Hz, 9 Hz), 5,38 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,32 (t, 1H, *J* = 11 Hz), 4,00 (s, 3H), 3,69 (d, 1H, *J* = 13 Hz), 3,51 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 3,36 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,01 (d, 1H, *J* = 10 Hz), 2,73 (s, 3H), 2,69 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,51 (m, 1H), 1,47 (d, 3H, *J* = 7 Hz), 1,30 (d, 3H, *J* = 6 Hz), 1,28 (m, 1H), 0,87 (s, 3H).

Ví dụ 18

Hợp chất 53 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.23.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-metyl-4-amino)benzamit (53)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-metyl-4-nitro)benzamit :

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 49mg, 0,075mmol) và axit 3-metyl-4-nitrobenzoic (52) (26mg, 0,143mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu vàng (34mg, 56%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{40}H_{49}N_4O_{12}Cl$, 812,3; phát hiện được 795,2 (M-H_2O+H), 813,2 (M+H).

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-metyl-4-amino)benzamit (53):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (33mg, 0,041mmol), sử dụng phương pháp từ Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (24mg, 71%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{40}H_{51}N_4O_{10}Cl$, 782,3; phát hiện được 765,2 (M-H_2O+H), 783,2 (M+H). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,15 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,94 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,72 (br d, 1H, J = 10 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,44 (dd, 1H, J = 15 Hz, 12 Hz), 6,33 (s, 1H), 5,75 (dd, 1H, J = 14 Hz, 9 Hz), 5,42 (m, 1H), 4,87 (dd, 1H, J = 12 Hz, 10 Hz), 4,31 (t, 1H, J = 11 Hz), 3,98 (s, 3H), 3,63 (br d, 1H, J = 13 Hz), 3,50 (d, 1H, J = 9 Hz), 3,36 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,03 (d, 1H, J = 10 Hz), 2,91 (s, 3H), 2,68 (t, 1H, J = 13 Hz), 2,19 (dd, 1H, J = 14 Hz, 3 Hz), 2,06 (s, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,48 (dd, 1H, J = 11 Hz, 7 Hz), 1,43 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,29 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,27 (m, 1H), 0,84 (s, 3H).

Ví dụ 19

Hợp chất 55 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.24.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-(8-amino-5-carboxyquinolin)carboxamit (55)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(8-nitro-5-carboxyquinolin)carboxamit :

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 47mg, 0,072mmol) và 8-nitro-5-carboxyquinolin (54) (35mg, 0,160mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu vàng nhạt (30mg,

49%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{42}H_{48}N_5O_{12}Cl$, 849,3; phát hiện được 832,6 (M-H_2O+H), 850,7 (M+H).

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(8-amino-5-carboxyquinolin)carboxamit (55):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (29mg, 0,034mmol), sử dụng phương pháp từ Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu vàng nhạt (18mg, 60%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{42}H_{50}N_5O_{10}Cl$, 819,3; phát hiện được 802,0 (M-H_2O+H), 820,0 (M+H). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,77 (dd, 1H, J = 4 Hz, 2 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 9 Hz, 4 Hz), 7,23 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,73 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 11 Hz), 6,47 (dd, 1H, J = 15 Hz, 11 Hz), 6,26 (s, 1H), 5,77 (dd, 1H, J = 15 Hz, 9 Hz), 5,32 (br m, 1H), 5,21 (br s, 2H), 4,99 (d, 1H, J = 9 Hz), 4,34 (t, 1H, J = 11 Hz), 4,01 (s, 3H), 3,78 (br m, 1H), 3,67 (d, 1H, J = 13 Hz), 3,51 (d, 1H, J = 10 Hz), 3,37 (s, 3H), 3,16 (d, 1H, J = 13 Hz), 3,12 (s, 3H), 3,00 (d, 1H, J = 10 Hz), 2,79 (s, 3H), 2,73 (m, 1H), 2,24 (dd, 1H, J = 14 Hz, 3 Hz), 1,76 (d, 1H, J = 14 Hz), 1,68 (s, 3H), 1,61 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,33 (m, 1H), 1,30 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,25 (s, 1H), 0,90 (s, 3H).

Ví dụ 20

Hợp chất 60 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.25.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-metoxy-4-amino)benzamido-Cit-Val-Cap-Mal (60)

Bước A: t-butyl este của axit Boc-L-valin-L-xitrulin-(3-metoxy-4-amino)benzoic (57):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ Boc-L-valin-L-xitrulin (3, 100mg, 0,267mmol) và tert-butyl este của axit 4-amino-3-metoxybenzoic (56, 61mg, 0,273mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 2, để thu được chất rắn màu trắng (74mg, 48%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{28}H_{45}N_5O_8$, 579,3; phát hiện được 580,4 (M+H), 602,6 (M+Na).

Bước B: axit L-valin-L-xitrulin-(3-metoxy-4-amino)benzoic (58):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (57, 72mg, 0,124mmol), sử dụng phương pháp từ Bước C của Ví dụ 1, để thu được chất rắn màu trắng đục (68mg, 100%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{19}H_{29}N_5O_6$, 423,2; phát hiện được 424,4 (M+H), 847,4 (2M+H).

Bước C: Axit 6-(maleimidyl-caprolyl)-L-valin-L-xitrulin-(3-metoxy-4-amino)benzoic (59):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (58, 67mg, 0,124mmol), sử dụng phương pháp từ Bước D của Ví dụ 1, để thu được chất rắn màu trắng (45mg, 59%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{29}H_{40}N_6O_9$, 616,3; phát hiện được 617,5 (M+H), 639,6 (M+Na).

Bước D: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-metoxy-4-amino)benzamido-Cit-Val-Cap-Mal (60):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (59, 44mg, 0,071mmol) và maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 49mg, 0,075mmol), sử dụng phương pháp từ Bước E của Ví dụ 1, để thu được chất rắn màu trắng (14mg, 16%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{61}H_{82}N_9O_{17}Cl$, 1247,6; phát hiện được 1231,1 (M-H_2O+H), 1249,1 (M+H), 1271,1 (M+Na). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,48 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,96 – 6,93 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,72 – 6,68 (m, 3H), 6,45 (dd, 1H, J = 16 Hz, 11 Hz), 6,25 (s, 1H), 6,18 (d, 1H, J = 9 Hz), 5,77 (dd, 1H, J = 15 Hz, 10 Hz), 5,44 (m, 1H), 5,03 (br s, 1H), 4,90 (d, 1H, J = 10 Hz), 4,62 (m, 1H), 4,54 (br s, 2H), 4,33 – 4,28 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,61 (d, 1H, J = 13 Hz), 3,52 – 3,48 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,11 (d, 1H, J = 13 Hz), 3,07 (s, 3H), 3,03 (d, 1H, J = 10 Hz), 2,90 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,26 – 2,20 (m, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,63 – 1,57 (m, 6H), 1,46 (d, 2H, J = 7 Hz), 1,33 – 1,25 (m, 6H), 0,95 (m, 6H), 0,86 (s, 3H).

Ví dụ 21

Hợp chất 63 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.26.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-(2-flo-4-amino)benzamido-Cit-Val-Cap-6-amin (63)

Bước A: Suxinat este của axit Boc-6-aminohexanoic:

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ axit Boc-6-aminohexanoic (64, 502mg, 2,17mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 1, để thu được chất rắn màu trắng (712mg, 99%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{15}H_{24}N_2O_6$, 328,2; phát hiện được 351,2 (M+Na).

Bước B: Boc-(6-amino-caprolyl)-L-valin-L-xitrulin (62):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm ở các bước trước đó (710mg, 2,16mmol) và muối L-valin-L-xitrulin TFA (970mg, 2,51mmol), sử dụng phương pháp từ Bước D của Ví dụ 1, để thu được chất rắn màu vàng nhạt (720mg, 69%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{22}H_{41}N_5O_7$, 487,3; phát hiện được 488,3 (M+H), (M+H).

Bước C: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(2-flo-4-amino)benzamido-Cit-Val-Cap-6-Boc-amin:

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (62, 25mg, 0,051mmol) và Maytansin-N-metyl-L-alanin-(2-flo-4-amino)benzamit (29, 35mg, 0,041mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 2, để thu được chất rắn màu trắng (17mg, 33%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{61}H_{87}N_9O_{16}ClF$, 1255,6; phát hiện được 1238,5 (M-H_2O+H), 1256,6 (M+H), 1278,6 (M+Na).

Bước D: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(2-flo-4-amino)benzamido-Cit-Val-Cap-6-amin (63):

Sản phẩm từ bước trước đó (16mg, 0,013mmol) được hòa tan trong axetonitril (MeCN, 3mL) và nước (1mL), được xử lý bằng axit trifloaxetic (TFA, 1,0mL, 13,0mmol), bịt kín bình bằng màng ngăn cao su, sục khí argon, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô một phần trong môi trường chân không ở nhiệt độ môi trường, được pha loãng với nước (khoảng 1mL), và được tinh chế hai lần trên cột C18 Aq RediSep Gold thông qua hệ thống ISCO (20 – 80% MeCN trong nước, TFA 0,1% cả hai pha). Các phần tinh khiết nhất theo LCMS được kết hợp, được cô một phần trong môi trường chân không ở nhiệt độ môi trường, làm đông lạnh ở -78°C, và làm đông khô để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (9mg, 56%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{56}H_{79}N_9O_{14}ClF$, 1155,5; phát hiện được 1156,6 (M+H), 1178,6 (M+Na). ^{1}H-NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8,72 (d, 1H, J = 12 Hz), 8,39 (d, 1H, J = 13 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 10 Hz), 7,84 (dd, 1H, J = 21 Hz, 3 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 21 Hz, 3 Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 15 Hz, 3 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 14 Hz, 3 Hz), 7,25 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,67 (m, 1H), 5,78 – 5,60 (m, 3H), 4,77 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,20 (d, 1H, J = 13 Hz), 4,05 – 4,00 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,69 (dd, 1H, J = 21 Hz, 5 Hz), 3,64 (d, 1H, J = 16 Hz), 3,41 (s, 3H), 3,30 – 3,26 (m, 2H), 3,23 – 3,09 (m, 2H), 3,05 (m, 3H), 2,97 (dd, 1H, J = 16 Hz,

5 Hz), 2,92 (d, 1H, J = 13 Hz), 2,86 (m, 3H), 2,82 (d, 1H, J = 13 Hz), 2,75 (m, 1H), 2,36 – 2,29 (m, 2H), 2,25 – 2,20 (m, 1H), 2,08 – 2,02 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,73 – 1,50 (m, 10H), 1,45 (m, 2H), 1,36 – 1,32 (m, 2H), 1,28 (d, 3H, J = 11 Hz), 1,05 (d, 3H, J = 11 Hz), 1,03 – 0,98 (m, 4H), 0,93 (s, 3H).

Ví dụ 22

Hợp chất 65 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.27.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(2-metoxy-5-amino)benzamit (65)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(2-metoxy-5-nitro)benzamit:

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 50mg 0,077mmol) và axit 2-metoxy-5-nitrobenzoic (64) (25mg, 0,127mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (51mg, 80%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{40}H_{49}ClN_4O_{13}$, 829,3; phát hiện được 812,0 (M-H2O+H), 830,0 (M+H), 852,0 (M+Na).

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(2-metoxy-5-amino)benzamit (65):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (50mg, 0,060mmol), sử dụng phương pháp từ Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (19mg, 40%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{40}H_{51}ClN_4O_{11}$, 798,3; phát hiện được 781,3 (M-H_2O), 799,3 (M+H), 822,3 (M+Na).

Ví dụ 23

Hợp chất 67 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.28.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(3-amino-4-metoxy)benzamit (67)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-nitro-4-metoxy)benzamit:

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 50mg 0,077mmol) và axit 3-nitro-4-metoxybenzoic (66) (25mg, 0,127mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (46mg, 72%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{40}H_{49}ClN_4O_{13}$, 829,3; phát hiện được 812,0 (M-H2O+H), 830,0 (M+H), 852,0 (M+Na).

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(3-amino-4-metoxy)benzamit (67):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (45mg, 0,054mmol), sử dụng phương pháp từ Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (23mg, 53%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{40}H_{51}ClN_4O_{11}$, 798,3; phát hiện được 781,3 (M-H_2O), 799,3 (M+H), 822,3 (M+Na).

Ví dụ 24

Hợp chất 69 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.29.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(3-amino-5-flo)benzamit (69)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-nitro-5-flo)benzamit:

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 50mg, 0,077mmol) và axit 3-nitro-5-flobenzoic (68) (24mg, 0,127mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu vàng (37mg, 59%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{46}ClFN_4O_{12}$, 816,3; phát hiện được 817,2 (M+H).

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(3-amino-5-flo)benzamit (69):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (37mg, 0,045mmol), sử dụng phương pháp từ Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (9,1mg, 24%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{48}ClFN_4O_{10}$, 786,3; phát hiện được 769,3 (M-H_2O), 787,3 (M+H).

Ví dụ 25

Hợp chất 71 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.30.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(2-flo-5-amino)benzamit (71)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(2-flo-5-nitro)benzamit:

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 50mg, 0,077mmol) và axit 2-flo-5-nitrobenzoic (70) (24mg, 0,127mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu vàng (37mg, 59%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{46}ClFN_4O_{12}$, 816,3; phát hiện được 799,3 (M-H_2O), 817,2 (M+H).

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(2-flo-5-amino)benzamit (71):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (37mg, 0,045mmol), sử dụng phương pháp từ Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (2,2mg, 6%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{48}ClFN_4O_{10}$, 786,3; phát hiện được 769,3 (M-H_2O), 787,3 (M+H).

Ví dụ 26

Hợp chất 73 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.31.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(3-amino)benzamit (73)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-nitro)benzamit:

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 50mg, 0,077mmol) và axit 3-nitrobenzoic (72) (21mg, 0,127mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (34mg, 56%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{47}ClN_4O_{12}$, 798,3; phát hiện được 781,2 (M-H_2O), 799,3 (M+H).

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(3-amino)benzamit (73):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (34mg, 0,043mmol), sử dụng phương pháp từ Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (9,3mg, 27%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{49}ClN_4O_{10}$, 768,3; phát hiện được 751,2 (M-H_2O), 769,2 (M+H).

Ví dụ 27

Hợp chất 75 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.32.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(3-amino-4-flo)benzamit (75)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-nitro-4-flo)benzamit:

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 50mg, 0,077mmol) và axit 3-nitro-4-flobenzoic (74) (24mg, 0,127mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (34mg, 54%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{46}ClFN_4O_{12}$, 816,3; phát hiện được 799,3 (M-H_2O), 817,2 (M+H).

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(3-amino-4-flo)benzamit (75):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (34mg, 0,042mmol), sử dụng phương pháp từ Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (12mg, 37%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{48}ClFN_4O_{10}$, 786,3; phát hiện được 769,3 (M-H_2O), 787,3 (M+H).

Ví dụ 28

Hợp chất 77 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.33.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-4-aminobenzamit-adipic-NHS (77)

Bước A: axit Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(4-amino)benzamit-adipic (76):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 27 (20mg, 0,026mmol) và adipic anhydrit (17mg, 0,133mmol) được cân vào bình đáy tròn và hòa tan trong pyridin (1,5mL). Bịt kín bình bằng màng ngăn cao su, sục khí nitơ, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường. Sau 4 giờ, tinh chế hỗn hợp phản ứng trực tiếp trên cột 30 g C18 RediSep Gold Aq thông qua hệ thống ISCO (gradien rửa giải: 20 – 90% MeCN trong nước, axit axetic 0,05% ở cả hai pha, trong 20 phút). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô một phần trong môi trường chân không, được làm đông lạnh trên đá khô, và được làm đông khô để thu được chất rắn màu trắng đục (16mg, 67%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{45}H_{57}ClN_4O_{13}$, 896,4; phát hiện được 879,4 (M-H_2O), 897,4 (M+H).

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(4-amino)benzamit-adipic-NHS (77):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (76, 16mg, 0,017mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 1, để thu được chất rắn màu trắng (10mg, 58%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{49}H_{60}ClN_5O_{15}$, 993,5; phát hiện được 976,0 (M-H_2O), 994,0 (M+H). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,92 (s, 1H), 7,57 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,36 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,93 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,75 (d, 1H, J = 12 Hz), 6,47 (dd, 1H, J = 15 Hz, 11 Hz), 6,29 (s, 1H), 5,74 (dd, 1H, J = 16 Hz, 9 Hz), 5,47 (m, 1H), 4,90 (dd, 1H, J = 12 Hz, 3 Hz), 4,32 (t, 1H, J = 11 Hz), 4,02 (s, 4H), 3,63 (d, 1H, J = 13 Hz), 3,62 (br s, 1H), 3,53 (d, 1H, J = 9 Hz), 3,38 (s, 3H), 3,13 (d, 1H, J = 13 Hz), 2 (s, 3H), 2,80 (d, 2H, J = 10 Hz), 2,73 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,27 (t, 2H, J = 10 Hz), 2,11 (br s, 1H), 2,07 (s, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,58 – 1,52 (m,

2H), 1,51 – 1,46 (m, 2H), 1,34 – 1,29 (m, 3H), 1,25 – 1,20 (m, 2H), 1,13 (d, 3H, J = 7 Hz), 0,82 (s, 3H).

Ví dụ 29

Hợp chất 78 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.34.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-4-aminobenzamit-Cap-Mal (78)

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 27 (15mg, 0,019mmol) và axit 6-maleimidohexanoic (6mg, 0,029mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng đục (9,8mg, 52%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{49}H_{60}ClN_5O_{13}$, 962,5; phát hiện được 944,8 (M-H_2O), 962,8 (M+H). ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,01 (s, 1H), 7,56 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,29 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,21 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,62-6,56 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 5,61 (dd, 1H, J = 15 Hz, 10 Hz), 5,44 (m, 1H), 4,59 (d, 1H, J = 12 Hz), 4,10 (t, 1H, J = 12 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,51 (d, 1H, J = 9 Hz), 3,40 - 3,36 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,23 – 3,21 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,80 (d, 1H, J = 10 Hz), 2,73 (s, 3H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,27 (t, 2H, J = 10 Hz), 2,11 – 2,09 (m, 1H), 2,07 (s, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,57 – 1,52 (m, 2H), 1,51 – 1,46 (m, 2H), 1,34 – 1,29 (m, 3H), 1,25 – 1,19 (m, 2H), 1,13 (d, 3H, J = 7 Hz), 0,82 (s, 3H).

Ví dụ 30

Hợp chất 80 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.35.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(3-metylsulfonyl-4-amino)benzamit (80)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-metylsulfonyl-4-nitro)benzamit:

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 40mg, 0,062mmol) và axit 3-metylsulfonyl-4-nitrobenzoic (79) (25mg, 0,102mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu vàng (37mg, 69%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{50}H_{49}N_4O_{14}ClS$, 876,3; phát hiện được 857,6 (M-H_2O+H), 875,6 (M+H), 897,6 (M+Na).

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-metylsulfonyl-4-amino)benzamit (80)*:*

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (36mg, 0,041mmol), sử dụng phương pháp từ Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (28mg, 76%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{40}H_{51}N_4O_{12}ClS$, 846,3; phát hiện được 829,1 (M-H_2O+H), 847,1 (M+H), 869,1 (M+Na). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85 (s, 1H), 7,44 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,90 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,71 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 11 Hz), 6,45 (dd, 1H, J = 15 Hz, 11 Hz), 6,23 (s, 1H), 5,72 (dd, 1H, J = 15 Hz, 10 Hz), 5,32 – 5,25 (m, 2H), 4,89 (dd, 1H, J = 12 Hz, 3 Hz), 4,31 (t, 1H, J = 11 Hz), 3,99 (s, 3H), 3,65 (d, 1H, J = 13 Hz), 3,51 (d, 1H, J = 9 Hz), 3,36 (s, 3H), 3,14 (d, 1H, J = 13 Hz), 3,05 (s, 3H), 3,01 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,68 (t, 1H, J = 14 Hz), 2,20 (dd, 1H, J = 15 Hz, 3 Hz), 1,70 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,52 (m, 1H), 1,47 (d, 1H, J = 7 Hz), 1,31 (d, 1H, J = 7 Hz), 1,28 (m, 1H), 0,85 (s, 3H).

Ví dụ 31

Hợp chất 82 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.36.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(3-hydroxy-4-amino)benzamit (82)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-hydroxy-4-nitro)benzamit:

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 47mg, 0,072mmol) và axit 3-hydroxy-4-nitrobenzoic (81) (20mg, 0,109mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu vàng (29mg, 49%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{47}N_4O_{13}Cl$, 814,3; phát hiện được 796,8 (M-H_2O+H), 814,8 (M+H), 836,8 (M+Na).

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-hydroxy-4-amino)benzamit (82):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (28mg, 0,034mmol), sử dụng phương pháp từ Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu vàng nhạt (20mg, 69%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{40}H_{51}N_4O_{12}ClS$, 784,3; phát hiện được 767,7 (M-H_2O+H), 785,7 (M+H). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,19 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,79 (br s, 2H), 6,63 – 6,56 (m, 3H), 6,47 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,57 (d, 1H, J = 11 Hz), 4,09 (t, 1H, J = 12 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,50 (d, 1H, J = 9 Hz), 3,26 (s, 3H), 3,18 (br m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,79 (d, 1H, J

= 10 Hz), 2,76 (s, 3H), 2,06 (dd, 1H, *J* = 14 Hz, 2 Hz), 1,60 (s, 3H), 1,48 – 1,46 (m, 2H), 1,33 – 1,27 (m, 4H), 1,13 (d, 3H, *J* = 6 Hz), 0,80 (s, 3H).

Ví dụ 32

Hợp chất 84 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.37.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(2-amino)benzamit (84)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(2-nitro)benzamit:

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 30mg, 0,046mmol) và axit 2-nitrobenzoic (83) (15mg, 0,092mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu vàng (26mg, 71%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{47}N_4O_{12}Cl$, 798,3; phát hiện được 799,3 (M+H), 821,3 (M+Na).

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(2-amino)benzamit (84)*:*

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (24mg, 0,038mmol), sử dụng phương pháp từ Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (13mg, 54%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{39}H_{49}N_4O_{10}Cl$, 768,3; phát hiện được 769,0 (M+H). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,16 (m, 1H), 7,08 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 6,92 (s, 1H), 6,84 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 6,71 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6,63 (t, 1H, *J* = 7 Hz), 6,57 (m, 1H), 6,47 (dd, 1H, *J* = 15 Hz, 11 Hz), 6,27 (s, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,20 (br s, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,39 – 4,32 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,74 (br s, 1H), 3,59 (d, 1H, *J* = 13 Hz), 3,52 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 3,39 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,15 (d, 1H, *J* = 12 Hz), 2,99 (d, 1H, *J* = 12 Hz), 2,94 (s, 3H), 2,73 (t, 1H, *J* = 14 Hz), 2,26 (m, 1H), 1,75 (d, 1H, *J* = 12 Hz), 1,69 (s, 3H), 1,55 (d, 3H, *J* = 7 Hz), 1,50 (m, 1H), 1,35 – 1,30 (m, 4H), 0,90 (s, 3H).

Ví dụ 33

Hợp chất 86 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.38.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(4-metoxy-2-amino)benzamit (86)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(4-metoxy-2-nitro)benzamit:

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 30mg, 0,046mmol) và axit 4-metoxy-2-nitrobenzoic (85) (18mg, 0,092mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu vàng (18mg, 47%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{40}H_{49}N_4O_{13}Cl$, 828,3; phát hiện được 829,4 (M+H), 851,3 (M+Na).

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(4-metoxy-2-amino)benzamit (86):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (18mg, 0,022mmol), sử dụng phương pháp từ Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (15mg, 84%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{40}H_{51}N_4O_{11}Cl$, 798,3; phát hiện được 799,1 (M+H). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6,94 (s, 1H), 6,85 (d, 1H, J = 2 Hz), 6,79 (dd, 1H, J = 9 Hz, 3 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,65 (m, 1H), 6,60 (d, 1H, J = 11 Hz), 6,48 (dd, 1H, J = 15 Hz, 12 Hz), 6,27 (s, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,22 (br s, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,36 (t, 1H, J = 11 Hz), 4,01 (s, 3H), 3,93 (br s, 1H), 3,72 (br s, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,52 (d, 1H, J = 9 Hz), 3,39 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 2,99 (d, 1H, J = 10 Hz), 2,94 (s, 3H), 2,72 (t, 1H, J = 13 Hz), 2,26 (dd, 1H, J = 15 Hz, 3 Hz), 1,74 (d, 1H, J = 14 Hz), 1,70 (s, 3H), 1,55 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,52 – 1,48 (m, 1H), 1,35 – 1,30 (m, 4H), 0,90 (s, 3H).

Ví dụ 34

Hợp chất 88 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.39.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(3-morpholino-4-amino)benzamit (88)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-morpholino-4-nitro)benzamit:

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 30mg, 0,046mmol) và axit 3-morpholino-4-nitrobenzoic (87) (23mg, 0,092mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu vàng (28mg, 70%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{43}H_{54}N_5O_{13}Cl$, 883,3; phát hiện được 884,5 (M+H), 906,3 (M+Na).

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-morpholino-4-amino)benzamit (88):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (28mg, 0,032mmol), sử dụng phương pháp từ Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng đục (12mg, 52%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{43}H_{56}N_5O_{11}Cl$, 853,4;

phát hiện được 853,9 (M+H), 875,9 (M+Na). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,12 (s, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,98 (s, 1H), 6,86 (d, 1H, J = 2 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 11 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,48 (dd, 1H, J = 16 Hz, 12 Hz), 6,29 (s, 1H), 5,77 (dd, 1H, J = 15 Hz, 9 Hz), 5,48 (m, 1H), 4,89 (dd, 1H, J = 12 Hz, 3 Hz), 4,34 (t, 1H, J = 12 Hz), 4,19 (br m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,80 – 3,75 (m, 5H), 3,53 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,15 (d, 1H, J = 13 Hz), 3,07 (d, 1H, J = 10 Hz), 3,03 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,73 (m, 5H), 2,22 (dd, 1H, J = 14 Hz, 3 Hz), 1,71 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,54 – 1,49 (m, 1H), 1,47 (d, 3H, J = 8 Hz), 1,33 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,30 (m, 1H), 0,88 (s, 3H).

Ví dụ 35

Hợp chất 90 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.40.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-(3-axetamido-4-amino)benzamit (90)

Bước A: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-axetamido-4-nitro)benzamit:

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 50mg, 0,077mmol) và axit 3-axetamido-4-nitrobenzoic (89) (29mg, 0,129mmol), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn mịn màu vàng nhạt (36mg, 54%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{41}H_{50}N_5O_{13}Cl$, 855,3; phát hiện được 839,1 (M-H_2O), 857,1 (M+H), 879,1 (M+Na).

Bước B: Maytansin-N-metyl-L-alanin-(3-axetamido-4-amino)benzamit (90):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (35mg, 0,042mmol), sử dụng phương pháp từ Bước B của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (19mg, 57%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{41}H_{52}N_5O_{11}Cl$, 825,3; phát hiện được 808,4 (M-H_2O), 826,4 (M+H). ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9,05 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,98 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,91 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,58 (m, 3H), 5,97 (s, 1H), 5,64 (br s, 1H), 5,34 (m, 3H), 4,60 (d, 1H, J = 12 Hz), 4,10 (t, 1H, J = 12 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,50 (d, 1H, J = 9 Hz), 3,33 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,16 (d, 1H, J = 12 Hz), 2,97 (s, 3H), 2,79 (m, 4H), 2,07 (d, 1H, J = 13 Hz), 1,95 (s, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,51 – 1,42 (m, 2H), 1,29 (m, 3H), 1,13 (d, 3H, J = 6 Hz), 0,81 (s, 3H).

Ví dụ 36

Hợp chất 100 được tổng hợp như được mô tả dưới đây và như được thể hiện trên Fig.41.

Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-4-aminobenzamit-Cit-Val-cap-diBrommetylacrylamit (100)

Bước A: 3-brom-2-brommetyl-propionyl clorua (92):

Bình đáy tròn dung tích 10mL được trang bị máy khuấy từ và cửa nạp nitơ được nạp axit 3-brom-2-brommetyl-propionic (91, 1,0g; 4,1mmol) và thionyl clorua (3,0mL). Gia nhiệt dung dịch này đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ và cô thành 0,90g (hiệu suất 84%) dưới dạng dầu màu nâu. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3,85 – 3,75 (m, 4H), 3,60 (pentet, 1H, J = 9 Hz).

Bước B: tert-butyl este của axit 6-amino-hexanoic (94):

Bình đáy tròn dung tích 50mL được trang bị máy khuấy từ và cửa nạp nitơ được nạp axit 6-aminohexanoic (93, 2,0g; 15mmol) và thionyl clorua (5,0mL; 69mmol; 4,5 đương lượng). Khuấy dung dịch này ở hoặc dưới nhiệt độ 30°C trong 2 giờ và cô trong môi trường chân không đến khô. Bổ sung huyền phù đặc chứa natri bicacbonat (2,6g; 30mmol; 2,0 đương lượng) trong *t*-BuOH (5,0mL; 87mmol; 5,7 đương lượng) vào chất bán rắn màu nâu vàng và khuấy huyền phù đặc ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ nữa. Loại bỏ butanol trong môi trường chân không ở 40°C. Pha loãng huyền phù đặc màu trắng với etyl axetat và rửa bằng 4 phần NaOH 1N, 3 phần H_2O, 1 phần nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được 2,2g (hiệu suất 77%) dưới dạng dầu không màu. MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{10}H_{21}NO_2$, 187,3; phát hiện được 188,4 (M+H), ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2,68 – 2,64 (m, 2H), 2,21 – 2,16 (m, 2H), 1,62 – 1,52 (m, 2H), 1,48 – 1,38 (m, 9H), 1,36 – 1,20 (m, 2H), 1,09 (m, 2H).

Bước C: tert-butyl este của axit 6-(3-brom-2-brommetyl-propionylamino)-hexanoic (95):

Bình đáy tròn dung tích 50mL được trang bị máy khuấy từ và cửa nạp nitơ được nạp tert-butyl este của axit 6-aminohexanoic (94, 0,50g; 2,7mmol) và dimetylaminopyridin (0,03g; 0,27mmol; 0,10 đương lượng) trong DCM (5,0mL). Làm lạnh dung dịch này xuống 0°C bằng bể đá. 3-Brom-2-brommetyl-propionyl clorua (92, 0,90g; 3,4mmol; 1,2 đương lượng) được hòa tan trong DCM (5mL) và được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C. Khuấy và làm ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường

qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat, rửa hỗn hợp hữu cơ bằng H_2O, $NaHCO_3$ 5% và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, cô và tinh chế trên cột silica gel rửa giải bằng 0-100% etyl axetat trong hexan để thu được 0,49g (hiệu suất 42%) dưới dạng dầu trong màu vàng. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5,92 (br s, 1H), 3,64 – 3,58 (m, 2H), 3,54 – 3,48 (m, 2H), 3,36 – 3,29 (m, 2H), 2,89 – 2,83 (m, 1H), 2,24 – 2,20 (m, 2H), 1,65 – 1,51 (m, 4H), 1,44 – 1,35 (m, 11H).

Bước D: axit 6-(3-brom-2-brommetyl-propionylamino)-hexanoic (96):

Bình đáy tròn dung tích 50mL được trang bị máy khuấy từ và cửa nạp nitơ được nạp tert-butyl este của axit 6-(3-brom-2-brommetyl-propionylamino)-hexanoic (95, 0,26g; 0,62mmol) và axit trifloaxetic (0,70 mL; 9,3mmol; 15 đương lượng) trong DCM (10mL). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm, được cô đến khô, được hòa tan trong axetonitril và H_2O (1,0mL mỗi dung dịch), được làm đông lạnh và được làm đông khô để thu được 0,22g (100%) dưới dạng chất rắn. MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{10}H_{17}Br_2NO_3$, 359,0 phát hiện được 358,0, 360,0, 362,0 (M+H), 380,0, 382,0, 384,0 (M+Na), 356,0, 358,0, 360,0 (M-H). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 11,97 (s, 1H), 8,20 – 8,16 (m, 1H), 3,58 – 3,56 (d, 4H), 3,11 – 3,04 (m, 2H), 3,02 - 2,97 (m, 1H), 2,21 – 2,16 (m, 2H), 1,54 – 1,37 (m, 4H), 1,33 – 1,29 (m, 2H).

Bước E: axit Boc-Val-Cit-4-aminobenzoic (97):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm của Ví dụ 1, Bước D (6, 100mg, 0,254mmol) và di-tert-butyl dicacbonat (61mg, 0,279mmol), mà được cân vào bình đáy tròn và được xử lý bằng NaOH 1M (2mL) trong THF (3mL) và H_2O (1,5mL). Bịt kín bình bằng màng ngăn cao su và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường qua đêm, được cô trong môi trường chân không và trung hòa đến độ pH = 7 bằng cách bổ sung từng giọt HCl 1M (2mL). Phản ứng trong nước với etyl axetat, làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô để thu được chất rắn màu trắng đục (93mg, 74%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{23}H_{35}N_5O_7$, 493,5; phát hiện được 394,2 (M+1-Boc), 494,2 (M+H), 516,2 (M+Na).

Bước F: Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-4-aminobenzamit-Cit-Val-Boc (98):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó axit Boc-Val-Cit-4-aminobenzoic (97, 76mg, 0,154mmol) và maytansin-N-metyl-L-alanin (9, 50mg, 0,077mmol) sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất

rắn màu trắng (22mg, 26%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{55}H_{77}ClN_8O_{15}$,1124,5; phát hiện được 1107,2 (M-H_2O), 1125,3 (M+H), 1147,2 (M+Na).

Bước G: Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-4-aminobenzamit-Cit-Val (99):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (98, 20mg, 0,018mmol) được cân vào bình đáy tròn được hòa tan trong ACN (3mL) và H_2O (1mL) và được xử lý bằng TFA (1mL). Bịt kín bình bằng màng ngăn cao su, sục khí nitơ, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường. Sau 48 giờ, tinh chế hỗn hợp phản ứng trực tiếp trên cột 30 g C18 RediSep Gold Aq qua hệ thống ISCO (gradien rửa giải: 10 – 65% MeCN trong nước, axit axetic 0,05% trong cả hai pha, trong 20 phút). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô một phần trong môi trường chân không, được làm đông lạnh trên đá khô, và được làm đông khô để thu được chất rắn màu trắng đục (8mg, 46%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{50}H_{69}ClN_8O_{13}$, 1024,5; phát hiện được 1007,2 (M-H_2O), 1026,2 (M+H).

Bước H: Maytansin-N-metyl-L-alanin-N-4-aminobenzamit-Cit-Val-caproyl-bis (BrMe)acrylamit (100):

Hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ sản phẩm từ bước trước đó (99, 8mg, 0,008mmol) và axit 6-(3-brom-2-brommetyl-propionylamino)-hexanoic (96), sử dụng phương pháp từ Bước A của Ví dụ 5, để thu được chất rắn màu trắng (8mg, 75%). MS (ESI, dương): tính toán được cho $C_{60}H_{84}Br_2ClN_9O_{15}$, 1363,4; phát hiện được 1363,1 (M+H). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,32 (s, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 2H), 6,89-6,84 (m, 2H), 6,70-6,60 (m, 2H), 6,44 (m, 1H), 6,32 (br s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,76-5,71 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,37-5,29 (m, 3H), 4,86-4,70 (m, 3H), 4,52 (br s, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,34-3,21 (m, 8H), 3,13-3,02 (m, 5H), 2,88 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 3H), 2,11–1,83 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,57-1,49 (m, 4H), 1,47-1,43 (m, 3H), 1,30-1,26 (m,7H), 1,00-0,91 (m, 6H), 0,85 (s, 3H).

Ví dụ 37

Điều chế và phân tích thể liên hợp

Năm kháng thể được liên hợp với các hợp chất cầu nối-dược chất được mang theo sáng chế bằng cách sử dụng các quy trình dưới đây. Bốn kháng thể hướng đích được sử dụng trong các 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 WO2007002222A2, (2) kháng thể kháng MUC16 có vùng biến đổi thu được từ dòng vô tính 3A5 từ WO2007001851, và (3) hai kháng thể PRLR có miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của dòng vô tính H1H6765P và H1H6958N2 như được nêu trong WO2015026907A1. 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 thu được từ kháng nguyên không có mối liên hệ với ung thư cũng được sử dụng.

Ví dụ 38

Phương pháp liên hợp cho Hợp chất 10

Phương pháp liên hợp cho Maleimit

Kháng thể (1-10mg/ml) trong HEPES 50mM, NaCl 150mM, độ 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 cầu nối maleimido dược chất được mang 10, 15, 20, 25, 60, và 78 (1,2 đương lượng/nhóm SH) trong DMSO (10 mg/ml) được bổ sung vào kháng thể bị khử và hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH = 7,0 bằng HEPES 1M (độ pH = 7,4). Sau 1 giờ, phản ứng được dừng bằng lượng dư N-etyl maleimit. Thể liên hợp được tinh chế bằng sắc ký loại trừ theo kích cỡ và lọc vô trùng. Nồng độ protein và tỷ lệ dược chất được mang so với kháng thể được xác định bằng phép phân tích phổ UV. HPLC loại trừ kích cỡ chứng minh là là tất cả các thể liên hợp được sử dụng là >95% monome, và RP-HPLC chứng minh là có <0,5% cầu nối dược chất được mang không được liên hợp. Tất cả các kháng thể được liên hợp được phân tích bằng UV về giá trị nạp cầu nối dược chất được mang theo Hamblett *et al*, Cancer Res 2004 10 7063. Hiệu suất và tỷ lệ dược chất được mang so với kháng thể được báo cáo trong Bảng 1.

Ví dụ 39

Phương pháp liên hợp cho este hoạt tính

Kháng thể (1-10mg/ml) trong HEPES 50mM, NaCl 150mM, độ pH = 8,0, và DMA 15% (thể tích/thể tích) được liên hợp bằng lượng dư 6 lần hợp chất 77 trong 1

đến 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Thể liên hợp được tinh chế bằng sắc ký loại trừ theo kích cỡ và lọc vô trùng. Nồng độ protein và cầu nối dược chất được mang được xác định bằng phép phân tích phổ UV. HPLC loại trừ kích cỡ chứng minh là tất cả các thể liên hợp được sử dụng có >95% monome, và RP-HPLC chứng minh được là có <0,5% cầu nối dược chất được mang không được liên hợp. Hiệu suất được báo cáo trong Bảng 1 dựa trên protein. Tất cả các kháng thể được liên hợp được phân tích bằng UV về giá trị nạp cầu nối dược chất được mang theo Hamblett *et al*, Cancer Res 2004 *10* 7063. Hiệu suất và tỷ lệ dược chất được mang so với kháng thể được báo cáo trong Bảng 1.

Bảng 1

Hợp chất	**ε252 nm (cm^{-1} M^{-1})**	**ε280 nm (cm^{-1} M^{-1})**
10	45990	20600
15	68900	26500
20	65000	33000
25	64550	25550
60	32000	8600
63	53500	22300
77	44500	17166
78	47600	15600

Kháng thể	**ε252 nm (cm^{-1} M^{-1})**	**ε280 nm (cm^{-1} M^{-1})**
PSMA	77652	224320
MUC16	85888	247360
PRLR	80673	220420
PRLR-Q	82000	195400
Đối chứng isotyp	75113	218360
Đối chứng isotyp-Q	68741	203757

Thể liên hợp kháng thể	**Dược chất được mang:Kháng thể (UV)**	**% Hiệu suất**
PSMA-10	2,4	70
MUC16-10	1,5	50

Đối chứng isotyp-10	2,4	75
PSMA-25	2,5	65
MUC16-25	2,0	40
Đối chứng isotyp-25	2,5	65
PSMA-60	3,9	60
MUC16-60	1,5	40
PRLR-60	3,8	70
Đối chứng isotyp-60	3,1	70
PRLR-Q-63	2,9 (3,3 ESI-MS)	60
Đối chứng isotyp-Q-63	3,2 (3,1 ESI-MS)	60
PSMA-77	4,0	55
MUC16-77	2,8	40
PRLR-77	4,3	70
Đối chứng isotyp-77	3,9	65
PSMA-78	NA	NA
MUC16-78	2,0	40
PRLR-78	2,8	50
Đối chứng isotyp-78	4,0	70

Ví dụ 40

Thử nghiệm enzym hóa không có tế bào cầu nối-dược chất được mang in vitro

Ủ Cathepsin B

Quy trình thử nghiệm enzym hóa không có tế bào *in vitro* được chấp thuận từ Dubowchik, et al. Bioconjugate Chem. 2002 *13* 855. Cầu nối dược chất được mang 10 được đặt ở 100µg/mL cuối cùng trong đệm natri axetat 25mM, EDTA 1mM, độ pH = 5,0 và được ủ trước 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 đã hoạt hóa được bổ sung vào dung dịch cơ chất ở tỷ lệ mol 1:20 (H_2O tinh khiết, thay vì cathepsin B đã hoạt hóa được bổ sung vào cho mẫu đối chứng.) Các mẫu được ủ ở 37˚C qua đêm và các mẫu thu được phát hiện được bằng LC-MS thông qua Q1 Scan.

Phát hiện LC-MS

Các mẫu được ly tâm ở 12000g trong 5 phút. Phần dịch nổi trên bề mặt được thu hồi và được phân tích bằng phép đo phổ khối-sắc ký lỏng (Thermo Quantiva) bằng các truyền kết hợp 0,3mL/phút pha động B:A 30:70 (Pha động A: 0,1% FA trong H_2O; Pha động B: 0,1% FA trong Axetonitril) ở 20µl/phút từ phần dịch nổi trên bề mặt. MS1 được thiết lập ở khoảng thích hợp để phát hiện ion phân tử của cầu nối dược chất được mang hoặc dược chất được mang. Phần dịch nổi trên bề mặt chứa dược chất được mang đã dự đoán trước, *p*-amino-benzamit maytansinoit (27), với khối lượng 791,27 M+Na (khối lượng monoisotop tính được cho $C_{39}H_{49}ClN_4O_{10}$, 768,31) và các mẫu đối chứng không có cathepsin B chứa 10 với khối lượng 1240,50 M+Na (khối lượng monoisotop tính được cho $C_{60}H_{80}ClN_9O_{16}$, 1217,54). Không có ion phân tử của dược chất được mang đã dự đoán trước được phát hiện trong các mẫu đối chứng.

Các kết quả của Ví dụ này có ý nghĩa một phần do sự phân giải protein cathepsin B của 10 chỉ nên xảy ra sau khi nội bào hóa ADC trong tế bào nơi có enzym. Các tác động xa đích nên được giảm đi do kháng thể phân bố dược chất được mang gây độc tế bào trực tiếp đến các tế bào được hướng đích.

Ví dụ 41

Thử nghiệm gây độc tế bào In Vitro

Trong Ví dụ này, khả năng của các thể liên hợp kháng thể-dược chất khác nhau hoặc các dược chất được mang kết hợp với chúng trong việc tiêu diệt các tế bào khối u biểu hiện kháng nguyên *in vitro* được đánh giá.

Tế bào Ovcar3 (Muc16+) hoặc C4-2 (PSMA+) được gieo trong đĩa có 96 giếng ở mật độ 3000 (C42) tế bào trong mỗi giếng trong môi trường sinh trưởng đầy đủ và được nuôi qua đêm. Đối với đường cong khả năng sống của tế bào, các thể liên hợp hoặc dược chất được mang được pha loãng từng bậc được bổ sung vào tế bào ở nồng độ cuối cùng nằm trong khoảng từ 300nM đến 5pM và được ủ trong 3 ngày. Để xác định khả năng sống, các tế bào được ủ với CCK8 (Dojindo) trong 1 đến 3 giờ cuối cùng và độ hấp thụ ở 450nm (OD_{450}) được xác định trên Victor (Perkin Elmer). Các mức OD_{450} cơ sở được xác định từ các tế bào được điều trị bằng digitonin (40nM) được trừ từ tất cả các giếng và khả năng sống được thể hiện bằng tỷ lệ phần trăm của các đối chứng không được điều trị. Các giá trị IC_{50} được xác định từ phương trình

logic bốn tham số trên đường cong đáp ứng 10 điểm (GraphPad Prism). Tất cả các đường cong thể liên hợp và các giá trị IC_{50} được hiệu chỉnh theo các đương lượng dược chất được mang.

Trong các tế bào C4-2 (dòng ung thư tuyến tiền liệt), biểu hiện tự nhiên PSMA ở mức cao hơn 271 lần so với sự gắn kết đối chứng isotyp, thể liên hợp maytansinoit PSMA-10 và PSMA-25 có các giá trị IC_{50} lần lượt là 0,11 và 0,59nM (Fig.2-Fig.5). Một mình dược chất được mang 27 và 33 có giá trị IC_{50} lần lượt là 0,20 và 0,55nM. Kháng thể PSMA trần và đối chứng isotyp không có hoạt tính chống tăng sinh bất kỳ ở các nồng độ được thử nghiệm.

Trong tế bào Ovcar-3 (dòng ung thư buồng trứng), biểu hiện tự nhiên MUC16 ở mức cao hơn gấp 320 lần so với sự gắn kết đối chứng isotyp, thể liên hợp maytansinoit MUC16-10 và MUC16-25 có giá trị IC_{50} lần lượt là 0,74 và 0,63nM (Fig.2-Fig.5). Một mình dược chất được mang 27 và 33 có giá trị IC_{50} lần lượt là 0,06 và 0,11nM. Kháng thể MUC16 trần và đối chứng isotyp không có hoạt tính chống tăng sinh bất kỳ ở các nồng độ được thử nghiệm.

Bảng 2 liệt kê khả năng chống tăng sinh chỉ của các dược chất được mang ở cả tế bào Ovcar3 (Muc16+) hoặc C4-2 (PSMA+). Tất cả các hợp chất đều có hoạt tính dưới nanomol với các hợp chất 35 và 37 tại hoặc gần IC_{50} picomol một chữ số.

Bảng 2

	C4-2		Ovcar3	
Hợp chất #	**IC50 (nM)**	**% tiêu diệt**	**IC50 (nM)**	**% tiêu diệt**
29	**0,27**	**83**	**0,13**	**93**
33	**0,45**	**86**	**0,20**	**93**
31	**0,10**	**82**	**0,04**	**93**
27	**0,20**	**84**	**0,09**	**92**
35	**0,004**	**84**	**<0,01**	**93**
37	**0,01**	**86**	**<0,01**	**94**

Ví dụ 42

Biểu hiện kháng thể

Loại thử nghiệm/thí nghiệm: tách dòng, biểu hiện và tinh chế kháng thể được cải biến để chứa các mô-típ liên hợp đặc hiệu vị trí

Ví dụ này nêu quá trình tạo ra kháng thể với trình tự axit amin mà cho phép liên hợp đặc hiệu vị trí bằng các phản ứng transglutaminaza.

Để tạo ra kháng thể, việc gây đột biến được tiến hành trên plasmit mã hóa miền CH1, CH2, và CH3 của IgG1 người (axit amin 1 đến 330 có số truy cập UniprotKB P01857) để tạo ra đột biến N thành Q ở vị trí 180 bằng cách sử dụng bộ kit gây đột biến định hướng nhiều vị trí QuikChange Lightning (Agilent, # 210516). Hai đoạn nặng (VH) của vùng biến đổi của kháng thể, một đoạn mã hóa VH của kháng thể kháng PRLR người, H1H6958N2 (đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế quốc tế số WO 2015026907 A1) và đoạn khác mã hóa VH của kháng thể đối chứng isotyp nhận diện kháng nguyên ngoại sinh, được chọn lọc. Các đoạn mồi được thiết kế (idtdna.com) để khuếch đại các vùng VH của hai kháng thể này bằng cách sử dụng Kapa HiFi ADN polymeraza (Kapa Biosciences; # KK2102). Trong khi quá trình khuếch đại PCR vẫn tiếp diễn, plasmit chứa đột biến N180Q của IgG1 người được cắt bởi enzym LguI (Fermentas, # FD1934) ở 37°C trong 30 phút. Mỗi khi quá trình khuếch đại hoàn tất, plasmit IgG1 người đã cắt và cả hai sản phẩm PCR đều được sử dụng hết trên agaroza gel 1% chứa thuốc nhuộm SYBR Safe (Life Technologies, # S33102). Các vạch kích cỡ thích hợp được nhận biết và cắt ra khỏi gel bằng cách sử dụng dao cạo sạch. Tất cả các sản phẩm đã cắt được tinh chế bằng cách sử dụng bộ kit chiết gel (Qiagen, #28704). Phản ứng tách dòng In-Fusion (Clontech, # 638911) sau đó được thực hiện bằng cách sử dụng tỷ lệ 3:1 của vectơ IgG1 người đã được tiêu hóa so với sản phẩm VH PCR và sau đó được ủ trong 15 phút ở 50°C. Sau khi ủ, mỗi phản ứng được biến nạp thành các tế bào khả biến Mix và Go (Zymo, # T3007), được ủ trên đá trong 5 phút, và các tế bào khả biến này được đưa lên đĩa LB + Carbenicillin (Teknova, VWR, # 101320-126), được ủ qua đêm ở 37°C.

Vào ngày tiếp theo, các khuẩn lạc đơn lẻ được cấy từ đĩa này vào canh thang LB chứa 100µg/mL Carbenicillin và được nuôi qua đêm đồng thời lắc trong tủ ấm mặt bàn ở 37°C. Sau đó các tế bào được tạo pelet bằng cách ly tâm và tách chiết trên rô-bốt Hamilton Starlet bằng cách sử dụng bộ kit tách chiết plasmit PureLink HiPure (Thermo Fisher, #K210003). ADN đã tinh chế được giải trình tự và các kết quả được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm Sequencher (GeneCodes). Dòng vô tính từ

mỗi phản ứng nối được chọn lọc để biến nạp lại vào tế bào khả biến Mix và Go, được ủ trên đá trong 5 phút và các tế bào khả biến được dàn trên đĩa LB chứa Carbenicillin, được ủ qua đêm ở 37°C.

Ngày tiếp theo, khuẩn lạc đơn được lấy từ mỗi đĩa và được nuôi trong canh thang LB chứa 100µg/mL Carbenicillin trong thời gian từ 3 đến 4 giờ. Sau đó mẫu được pha loãng vào canh thang LB chứa 100µg/ml Carbenicillin và được chuyển vào tủ ủ lắc 37°C để sinh trưởng qua đêm. Việc chiết maxiprep ADN sau đó được thực hiện trên cả hai plasmit và khung đọc mở ADN đầy đủ được giải trình tự. Mỗi khi các trình tự được xác nhận, ADN chuỗi nặng cùng với ADN chuỗi nhẹ được liên kết và tách dòng trước đó được chuyển nhiễm ổn định vào dòng tế bào CHO để tạo ra mỗi kháng thể.

H1H6958N2 (đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế quốc tế số WO 2015026907 A1) chứa đột biến N180Q Fc được gọi là PRLR-Q, và kháng thể đối chứng isotyp nhận diện kháng nguyên ngoại sinh cũng chứa đột biến N180Q Fc được gọi là là ĐỐI CHỨNG ISOTYP-Q.

Ví dụ 43

Liên hợp transglutaminaza vi khuẩn

Kháng thể PRLR-Q (MW 145438 Da) và kháng thể đối chứng isotyp-Q (MW 144602 Da) được liên hợp ở 1-10mg/mL trong PBS độ pH = 7,4. Cầu nối dược chất được mang 63 được bổ sung vào với lượng mol dư gấp từ 10 đến 25 lần so với kháng thể và phản ứng enzym hóa được bắt đầu bằng cách bổ sung 1-5 đơn vị transglutaminaza vi khuẩn (Zedira, T1001) trong mỗi mg kháng thể và được ủ kèm theo lắc ở 37°C trong thời gian từ 4 đến 16 giờ. Thể liên hợp được tinh chế bằng sắc ký loại trừ theo kích cỡ và lọc vô trùng. Nồng độ protein và cầu nối dược chất được mang được xác định bằng phép phân tích phổ UV. HPLC loại trừ kích cỡ chứng minh là tất cả các thể liên hợp được sử dụng là >95% monome. Hiệu suất được báo cáo trong Bảng 1 dựa trên protein. Tất cả các kháng thể được liên hợp được phân tích bằng UV về các giá trị nạp cầu nối dược chất được mang theo Hamblett et al, Cancer Res 2004 10 7063. Ngoài ra, thể liên hợp được phân tích bằng ESI-MS về lượng nạp cầu nối dược chất được mang bằng cách sử dụng phép đo phổ khối Waters Synapt G2-Si QTOF được kết hợp với Acquity UPLC. Việc tách sắc ký đạt được trên cột C4 (Waters protein BEH C4, 50 mm X 1 mm, 1,7µm) trong gradien 25 phút (phút:tỷ lệ

phần trăm của 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 là axit formic 0,1% trong nước và pha động B là axit formic 0,1% trong axetonitril. Tốc độ dòng chảy được cài đặt ở 100µl/phút. Quét TOF của thiết bị phát hiện được cài đặt từ m/z 700-5000 trong 25 phút với các tham số chính như được liệt kê (điện áp mao dẫn 3,2kV; Nón lấy mẫu 150; độ dịch nguồn ở 80; nhiệt độ nguồn 120°C; nhiệt độ khử solvat 500°C; năng lượng va chạm bẫy 30; năng lượng va chạm truyền Tắt; kiểm soát khí TẮT; mạch tứ cực phân giải: phân giải LM ở 4,7). Phổ kết hợp được giải chập bằng chức năng MaxEnt trong phần mềm MassLynx. Ion phân tử thu được mà khi được cân theo cường độ tương ứng với các lượng nạp được liệt kê trong Bảng 3. Phổ khối thực tế được liệt kê trên Fig.42 và Fig.43.

Bảng 3. Tóm tắt lượng nạp cầu nối-dược chất được mang trung bình được cân theo cường độ trong thể liên hợp PRLR-Q và đối chứng isotyp-Q đối với hợp chất 63.

PRLR-Q-63				**Đối chứng isotyp-Q-63**			
Ion phân tử MW (Da)	Lượng nạp cầu nối dược chất được mang tương ứng	Cường độ tương đối	Lượng nạp trung bình được cân theo cường độ	Ion phân tử MW (DA)	Lượng nạp cầu nối-dược chất được mang tương ứng	Cường độ tương đối	Lượng nạp trung bình được cân theo cường độ
			3,3	146575	1	1648307	3,1
146864	2	1424490		147719	2	9007543	
148010	3	4716164		148868	3	20406614	
149151	4	4658294		150008	4	18048784	

Ví dụ 44

Hằng số phân ly cân bằng (giá trị K_D) để PRLR người gắn kết với kháng thể kháng PRLR đã tinh chế mà là một trong số H1H6958N2, PRLR-Q, và PRLR-Q-63 không cải biến được xác định bằng cách sử dụng cảm biến sinh học cộng hưởng plasmon bề mặt thời gian thực sử dụng thiết bị Biacore 3000. Bề mặt cảm biến Biacore trước tiên được dẫn xuất bằng cách kết hợp amin với kháng thể chuột đơn dòng kháng Fc người (GE, # BR-1008-39) để thu được kháng thể đơn dòng kháng PRLR. Tất cả các nghiên cứu gắn kết được thực hiện trong HEPES 0,01M độ pH = 7,4, NaCl 0,15M, EDTA 3mM, và chất hoạt động bề mặt Tween-20 0,05% thể tích/thể tích (dung dịch

đệm vận hành HBS-ET) ở 25°C và 37°C. Các nồng độ khác nhau của miền ngoại bào PRLR người được biểu hiện với đuôi myc-myc-hexahistidin đầu tận C (hPRLR-MMH; SEQ ID NO: 401 như được mô tả trong đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế số WO 2015026907 A1), trong dung dịch đệm vận hành HBS-ET (nằm trong khoảng từ 40nM đến 3,33nM) được phun lên trên bề mặt bắt giữ kháng thể kháng PRLR trong 4 phút ở tốc độ dòng chảy là 50µL/phút và sự phân ly của chúng trong dung dịch đệm vận hành HBS-ET được theo dõi trong 8 phút. Hằng số tốc độ kết hợp (k_a) và hằng số tốc độ phân ly (k_d) động học được xác định bằng cách lắp các biểu đồ cảm biến thời gian thực khớp với mô hình gắn kết 1:1 sử dụng phần mềm khớp đường cong Scrubber 2.0c. Hằng số cân bằng phân ly gắn kết (K_D) và thời gian bán thải phân ly (t½) được tính từ hằng số tốc độ động học là:

$$K_D\ (M) = \frac{kd}{ka},\ \text{và}\ t½\ (\text{phút}) = \frac{\ln(2)}{60 * kd}$$

Các thông số động học gắn kết cho sự gắn kết hPRLR-MMH với các kháng thể kháng PRLR khác nhau ở 25°C được thể hiện trong Bảng 4. Ở 25°C, hPRLR-MMH gắn kết với kháng thể mẹ H1H6958N2 với giá trị K_D bằng 1,09nM. PRLR-MMH người gắn kết với PRLR-Q với giá trị K_D bằng 850pM và với PRLR-Q-63 với giá trị K_D bằng 1,50nM.

Bảng 4: các thông số động học gắn kết của sự gắn kết kháng thể kháng PRLR với hPRLR-MMH ở 25°C.

Kháng thể	Mức độ bắt giữ mAb (RU)	100nM hPRLR-MMH được gắn kết (RU)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	t½ (phút)
H1H6958N2	141,3±0,8	38	4,17E+05	4,54E-04	1,09E-09	25
PRLR-Q	148,5±0,6	46	4,48E+05	3,79E-04	8,50E-10	30
PRLR-Q-63	153,7±0,7	45	3,80E+05	5,69E-04	1,50E-09	20

Ví dụ 45

Ví dụ này cung cấp thử nghiệm về tác dụng gây độc tế bào đối với các thể liên hợp được đề xuất trong bản mô tả. Để đánh giá khả năng của kháng thể kháng PRLR được liên hợp với 63, 60, 77, và 78 trong việc tiêu diệt dòng tế bào biểu hiện PRLR, thử nghiệm về tác dụng gây độc tế bào *in vitro* sử dụng dòng caxinom tuyến vú T47D

(ATCC, # HTB-133), được xác định trước đó là biểu hiện >27000 bản sao của PRLR người ở bề mặt tế bào của nó, được sử dụng.

Đối với thử nghiệm này, tế bào T47D được gieo lên trên đĩa màu trắng có 96 giếng ở mật độ 2000 tế bào/giếng trong môi trường chứa DMEM được bổ sung FBS 10%, NEAA, và pencillin/streptomycinin (môi trường hoàn chỉnh). Chúng được cho sinh trưởng qua đêm ở 37°C trong CO_2 5%. Để xác định các đường cong khả năng sống của tế bào, ngày tiếp theo, thể liên hợp kháng thể dược chất, kháng thể không được liên hợp, hoặc dược chất được mang tự do được bổ sung vào các tế bào ở các phần pha loãng từng bậc cuối cùng nằm trong khoảng từ 100nM đến 0,01nM trong môi trường hoàn chỉnh và sau đó được ủ trong 5 ngày nữa. Hoạt tính luciferaza được phát hiện sau khi bổ sung chất phản ứng CellTiter-Glo™ (Promega, G7571) vào mỗi giếng, chứa chất phản ứng để dung giải các tế bào vẫn còn sống để giải phóng các chất ức chế ATP, ATPase của chúng để ngăn chặn sự phân hủy của ATP, cũng như luxiferin và luxiferaza để xúc tác phản ứng phát quang. Các tế bào sống trước khi bổ sung CellTiter-Glo là nguồn ATP duy nhất do các tế bào chết trong môi trường nuôi cấy không tổng hợp ATP và ATP được giải phóng bất kỳ của chúng sẽ bị phá hủy bởi ATPaza nội sinh. Các đơn vị ánh sáng tương đối (RLU) được đo trên thiết bị đo quang Victor (PerkinElmer) và các kết quả được xác định bằng cách sử dụng phương trình logic bốn thông số trên đường cong đáp ứng 10 điểm (GraphPad Prism). Tất cả các giá trị đo được và giá trị IC_{50} tính được được hiệu chỉnh theo đương lượng của dược chất được mang. Tất cả các giá trị IC_{50} được thể hiện bằng nồng độ nM và tỷ lệ phần trăm tiêu diệt được báo cáo đối với nồng độ cao nhất được thử nghiệm. Các kết quả được tóm tắt trên các hình vẽ từ Fig.45 đến Fig.48.

Như được thể hiện trên Fig.44, kháng thể kháng PRLR được liên hợp đặc hiệu vị trí với 63 (PRLR-Q-63) thể hiện tác dụng gây độc tế bào đối với tế bào T47D có IC_{50} bằng 1,1nM và tỷ lệ phần trăm tiêu diệt tối đa là 55%. Dược chất được mang tự do, 29, thể hiện tác dụng gây độc tế bào đối với tế bào T47D có IC_{50} bằng 0,07nM và tỷ lệ phần trăm tiêu diệt tối đa là 67%. Kháng thể đối chứng isotyp được liên hợp với 63 (ĐỐI CHỨNG ISOTYP-Q-63) không thể hiện tác động tiêu diệt bất kỳ đối với tế bào T47D, và kháng thể kháng PRLR không được liên hợp (PRLR-Q) không thể hiện tác động tiêu diệt bất kỳ đối với tế bào T47D.

Như được thể hiện trên Fig.45, kháng thể kháng PRLR được liên hợp với 60 (PRLR-60) thể hiện tác dụng gây độc tế bào đối với tế bào T47D có IC_{50} bằng 0,6nM và tỷ lệ phần trăm tiêu diệt tối đa là 60%. Dược chất được mang tự do, 49, thể hiện tác dụng gây độc tế bào đối với tế bào T47D có IC_{50} bằng 0,03nM và tỷ lệ phần trăm tiêu diệt tối đa là 69%. Kháng thể đối chứng isotyp được liên hợp với 60 (ĐỐI CHỨNG ISOTYP-60) không thể hiện tác động tiêu diệt bất kỳ đối với tế bào T47D, và kháng thể kháng PRLR không được liên hợp (PRLR) không thể hiện tác động tiêu diệt bất kỳ đối với tế bào T47D.

Như được thể hiện trên Fig.46, kháng thể kháng PRLR được liên hợp với 77 (PRLR-77) thể hiện tác dụng gây độc tế bào đối với tế bào T47D có IC_{50} bằng 0,4nM và tỷ lệ phần trăm tiêu diệt tối đa là 69%. Dược chất được mang tự do, 27, thể hiện tác dụng gây độc tế bào của tế bào T47D có IC_{50} bằng 0,1nM và tỷ lệ phần trăm tiêu diệt tối đa là 67%. Kháng thể đối chứng isotyp được liên hợp với 77 (ĐỐI CHỨNG ISOTYP-77) không thể hiện tác động tiêu diệt bất kỳ đối với tế bào T47D, và kháng thể kháng PRLR không được liên hợp (PRLR) không thể hiện tác động tiêu diệt bất kỳ đối với tế bào T47D.

Như được thể hiện trên Fig.47, kháng thể kháng PRLR được liên hợp với 78 (PRLR-78) thể hiện tác dụng gây độc tế bào đối với tế bào T47D có IC_{50} bằng 0,9nM và tỷ lệ phần trăm tiêu diệt tối đa là 61%. Dược chất được mang tự do, 27, thể hiện tác dụng gây độc tế bào của tế bào T47D có IC_{50} bằng 0,1nM và tỷ lệ phần trăm tiêu diệt tối đa là 67%. Kháng thể đối chứng isotyp được liên hợp với 78 (ĐỐI CHỨNG ISOTYP-78) không thể hiện tác động tiêu diệt bất kỳ đối với tế bào T47D, và kháng thể kháng PRLR không được liên hợp (PRLR) không thể hiện tác động tiêu diệt bất kỳ đối với tế bào T47D.

Bảng 5 liệt kê khả năng chống tăng sinh chỉ của các dược chất được mang trong tế bào Ovcar3 (Muc16+), C4-2 (PSMA+), và T47D (PRLR+).

Bảng 5

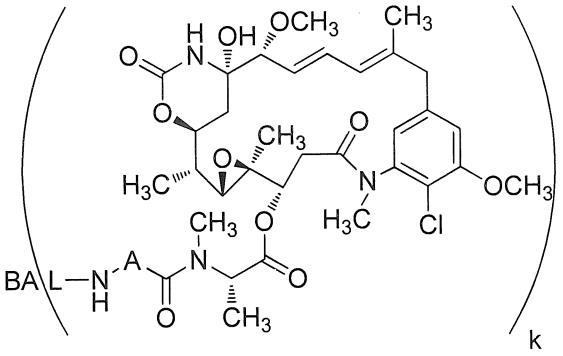
	C4-2		Ovcar3		T47D	
Hợp chất #	**IC50 (nM)**	**% tiêu diệt**	**IC50 (nM)**	**% tiêu diệt**	**IC50 (nM)**	**% tiêu diệt**
29	**0,27**	**83**	**0,13**	**93**	**0,07**	**67**
33	**0,45**	**86**	**0,20**	**93**		

31	0,10	82	0,04	93		
27	0,20	84	0,09	92		
35	0,004	84	<0,01	93		
37	0,01	86	<0,01	94		
39					0,02	70
41					0,03	72
43					0,01	71
45					3,73	72
47					0,01	72
49					0,06	70
51					0,49	72
53					0,2	72
55					0,18	75
65					1,13	72
67					0,19	71
69					0,39	73
71					0,73	68
73					0,57	73
75						
86	0,73	90				
84	0,07	88				
90	>100	86				
80	1,3	91				
88	0,05	89				
82	19,95	93				

Các phương án và các ví dụ được mô tả trên đây chỉ nhằm minh họa và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra hoặc có thể hiểu rõ bằng cách sử dụng không nhiều hơn thí nghiệm thông thường, các phương án tương đương của hợp chất cụ thể, các nguyên liệu và quy trình cụ thể. Tất cả các phương án tương đương này được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế và được bao gồm bởi các điểm yêu cầu bảo hộ đi kèm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I)



(I)

hoặc muối dược dụng của chúng,

trong đó

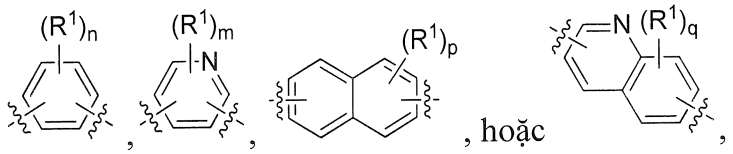
A là arylen hoặc heteroarylen;

L là cầu nối;

BA là kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó; và

k là số nguyên nằm trong khoảng từ một đến ba mươi.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A là:



trong đó:

R^1, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, haloalkyl, haloalkoxy, heteroaryl, heteroxycloalkyl, hydroxyl, xyano, nitro, $-OR^A$, $-SO_2R^A$, $-C(=O)R^A$, hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl hoặc heteroalkyl;

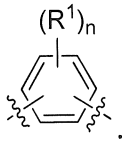
n là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến bốn;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến ba;

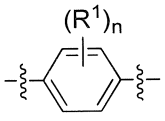
p là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến sáu; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến năm.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó A là



4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó A là



trong đó n bằng không, một, hoặc hai.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó n bằng không.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^1 mỗi lần xuất hiện độc lập là alkoxy hoặc halo.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó L là:

trong đó:

SP là đoạn đệm;

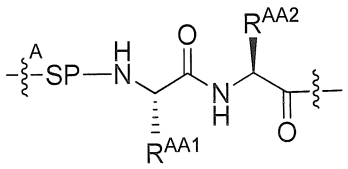
là một hoặc nhiều liên kết với kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó;

AA^1 là gốc axit amin; và

AA^2 là gốc axit amin.

8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó AA^1-AA^2 là gốc 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, hoặc asparagin-alanin.

9. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó L là



trong đó:

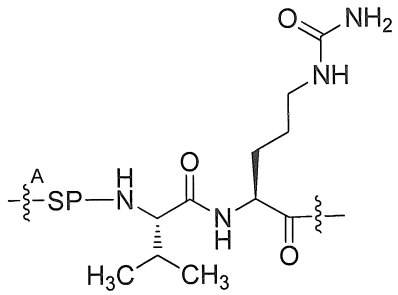
SP là đoạn đệm;

là một hoặc nhiều liên kết với kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó;

R^{AA1} là chuỗi bên axit amin; và

R^{AA2} là chuỗi bên axit amin.

10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó L là:



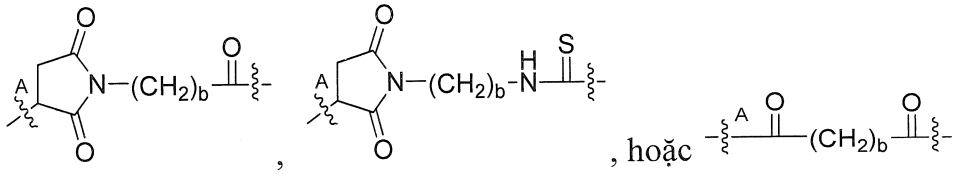
trong đó:

SP là đoạn đệm; và

là một hoặc nhiều liên kết với kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 10, trong đó SP bao gồm C_{5-7} alkylen.

12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó SP là:

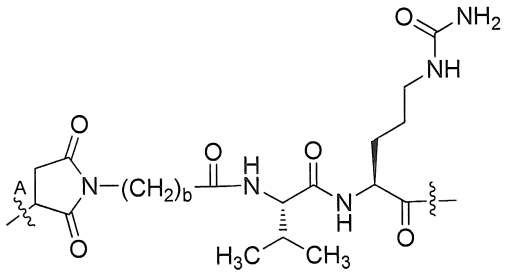


trong đó:

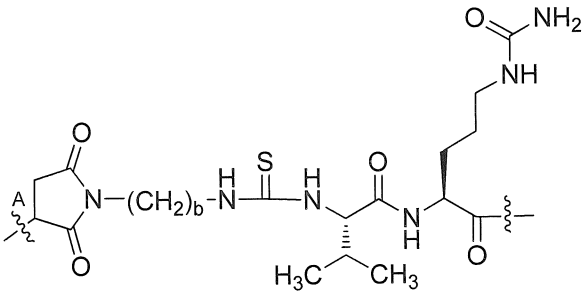
là liên kết với kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó; và

b là số nguyên nằm trong khoảng từ hai đến tám.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó L là:



hoặc

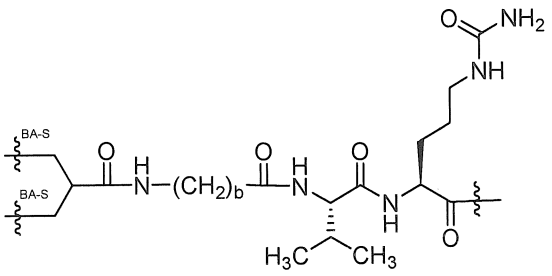


trong đó:

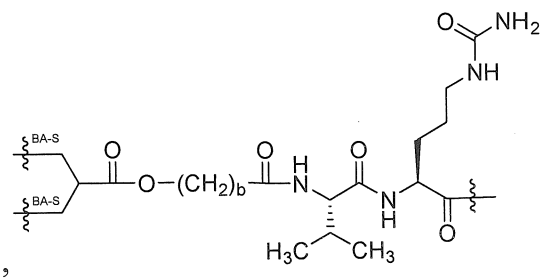
là liên kết với kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó; và

b là số nguyên nằm trong khoảng từ hai đến tám.

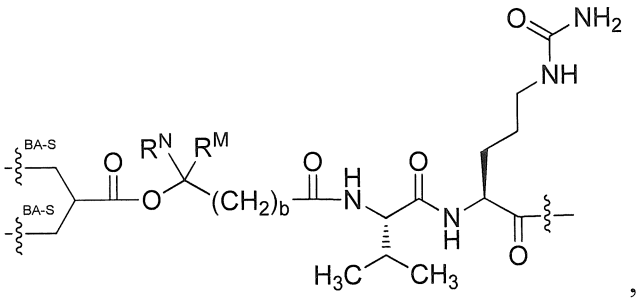
14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó L là



,



, hoặc



,

trong đó

BA là kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó;

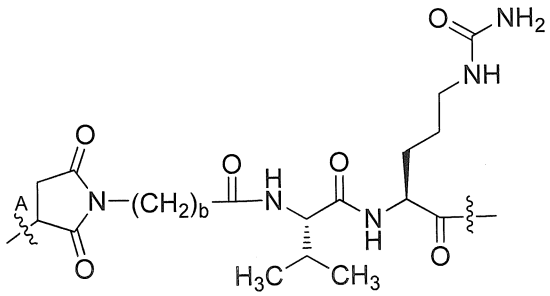
R^N là hydro;

R^M là alkyl;

hai liên kết được biểu diễn bởi là các liên kết với các gốc xystein của kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó; và

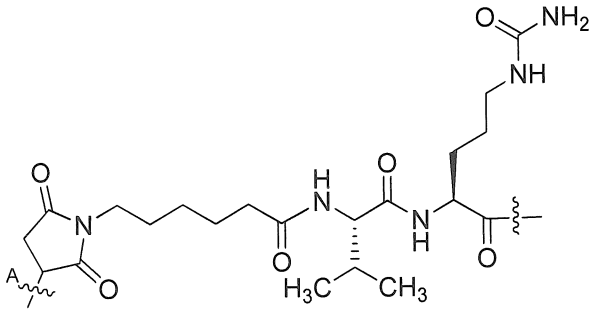
b là số nguyên nằm trong khoảng từ hai đến tám.

15. Hợp chất theo điểm 13, trong đó L là



trong đó là liên kết với kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó.

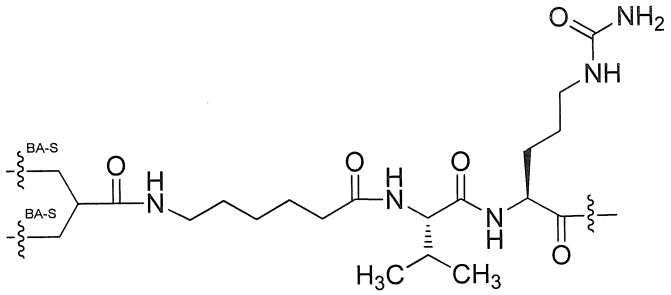
16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó L là



trong đó là liên kết với kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó

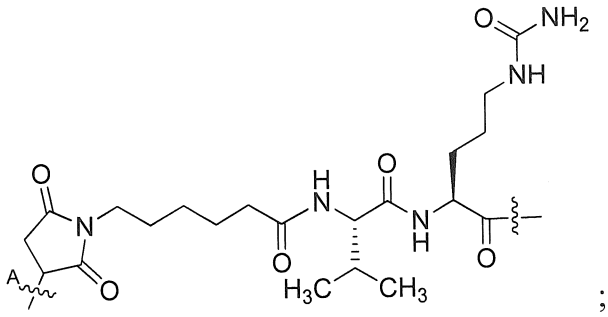
L là



trong đó

hai liên kết được biểu diễn bởi là các liên kết với các gốc xystein của kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó.

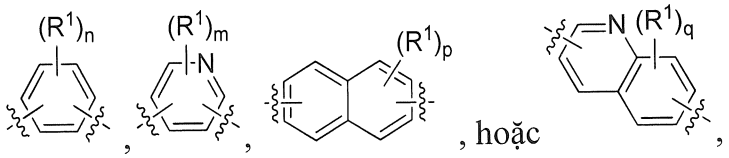
18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó L là



;

trong đó $-\overset{A}{\sim}-$ là liên kết với kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A là



trong đó

R^1, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, haloalkyl, haloalkoxy, heteroaryl, heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-\overset{}{\sim}-OR^A$, $-\overset{}{\sim}-SO_2R^A$, $-\overset{O}{\sim}-R^A$, hoặc azido,

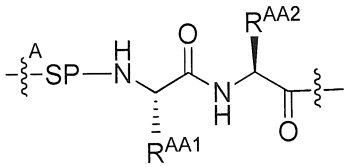
trong đó R^A là alkyl;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến bốn;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến ba;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến sáu;

q là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến năm;

L là 

trong đó

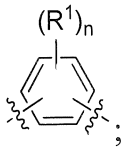
SP là đoạn đệm;

$-\overset{A}{\sim}-$ là một hoặc nhiều liên kết với kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó;

R^{AA1} là chuỗi bên axit amin; và

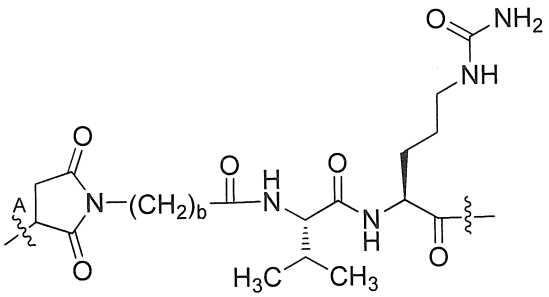
R^{AA2} là chuỗi bên axit amin.

20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A là



trong đó R^1, mỗi lần xuất hiện, độc lập là alkyl, alkoxy, haloalkyl, hoặc halo;

L là

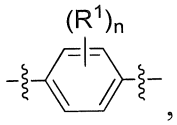


trong đó

là liên kết với kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó; và

b là số nguyên nằm trong khoảng từ hai đến tám.

21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A là:

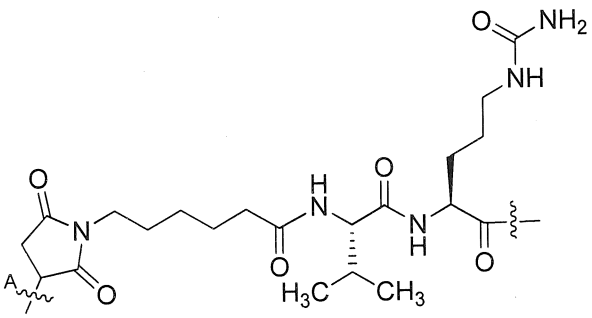


trong đó

n bằng không, một hoặc hai; và

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

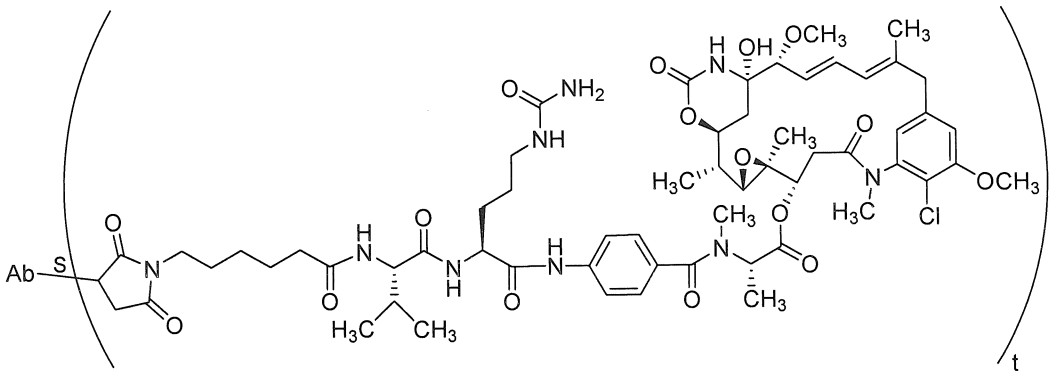
L là

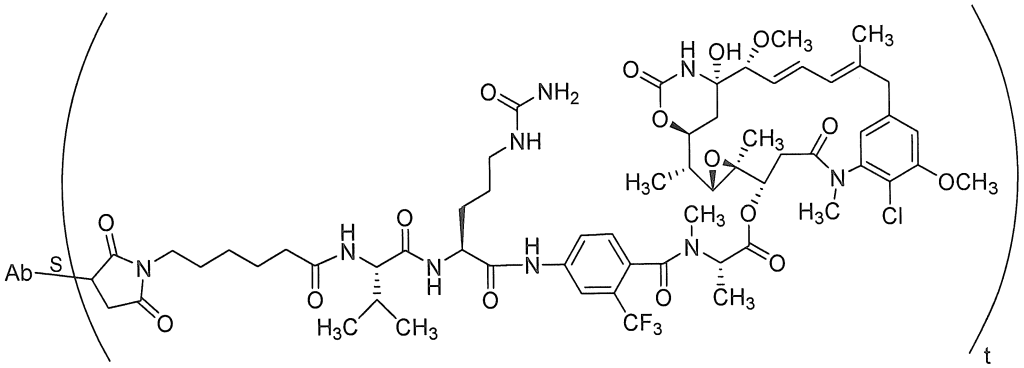


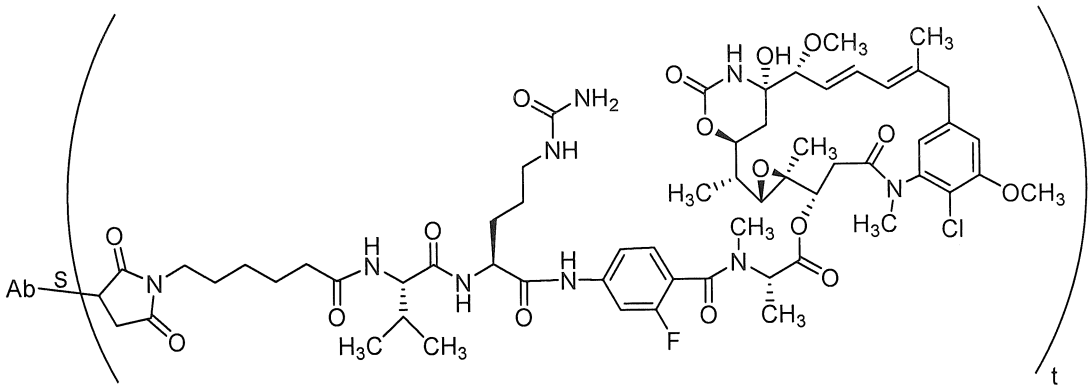
trong đó

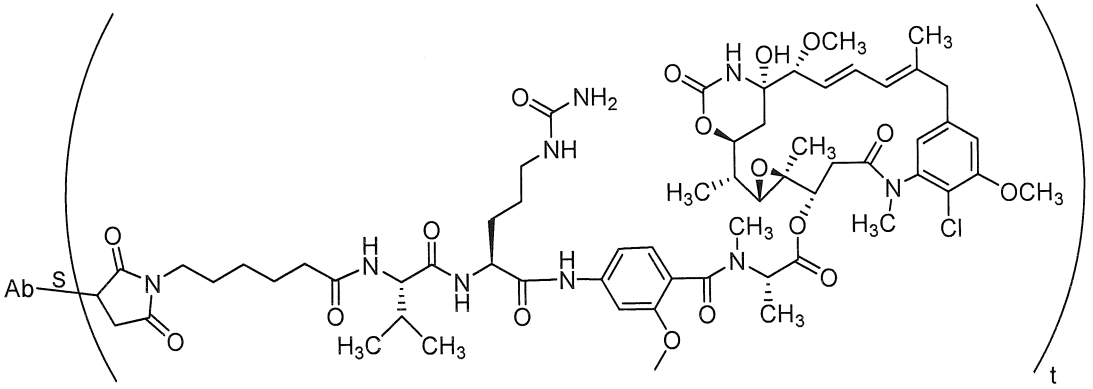
 là liên kết với kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó.

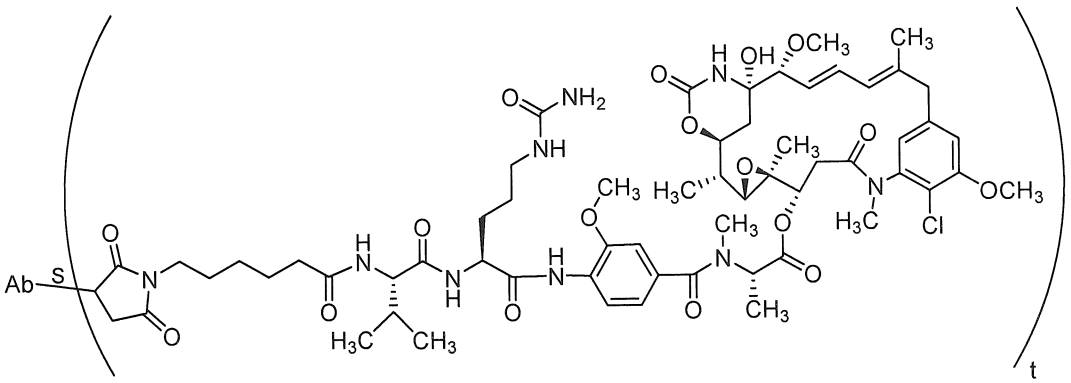
22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là



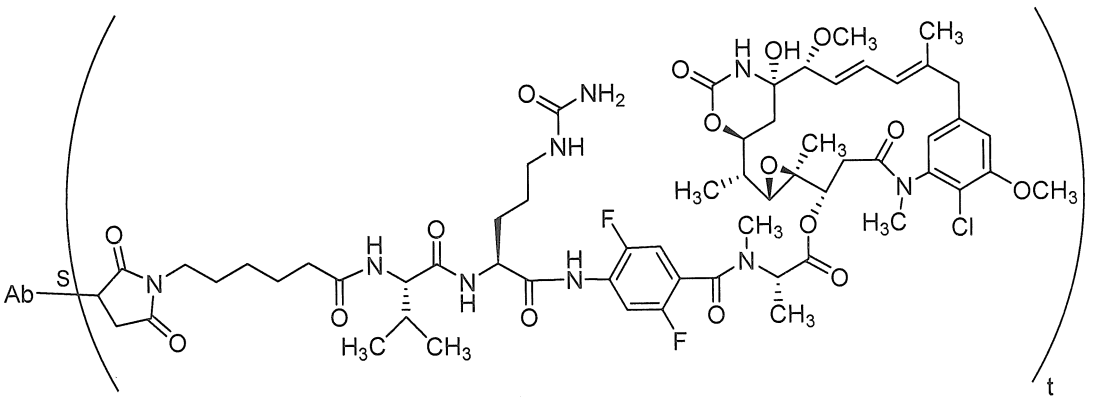




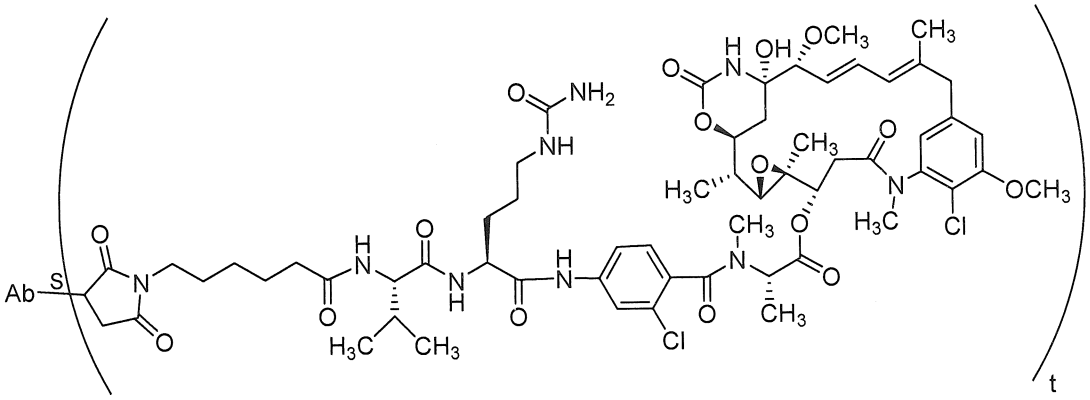




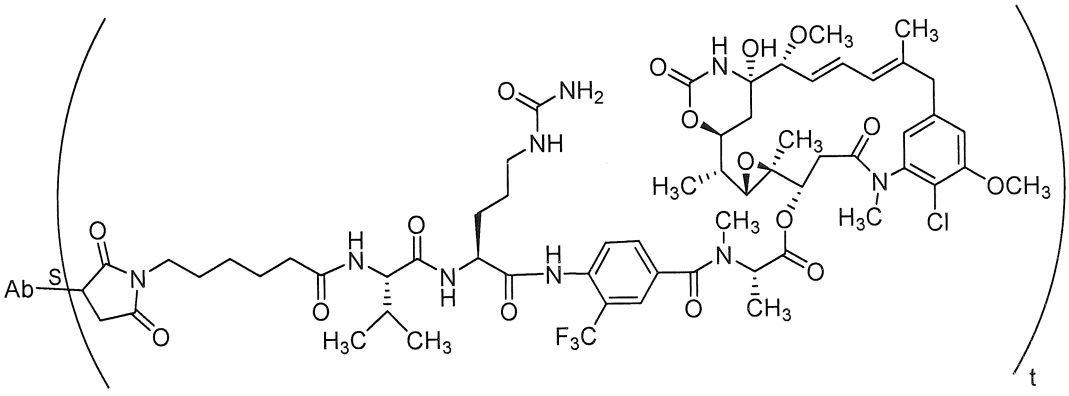
,



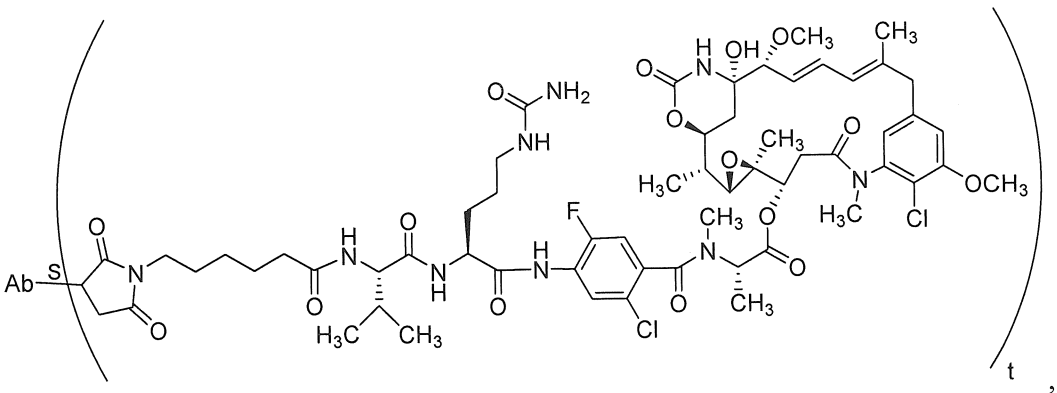
,



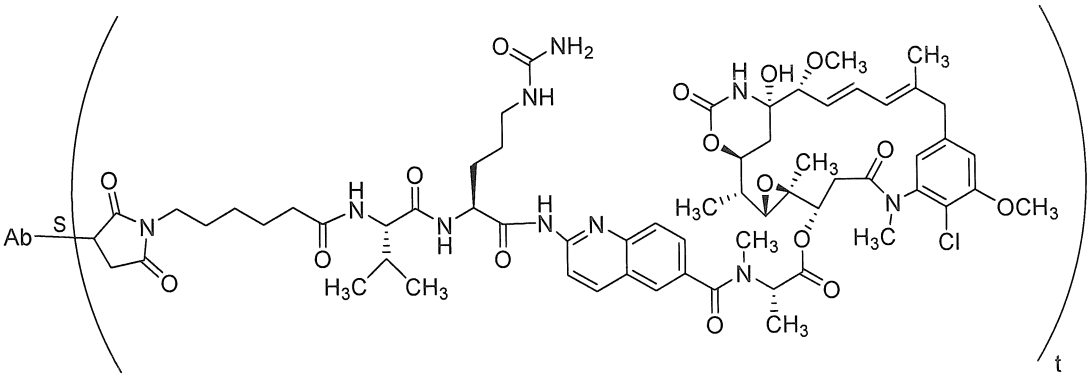
,



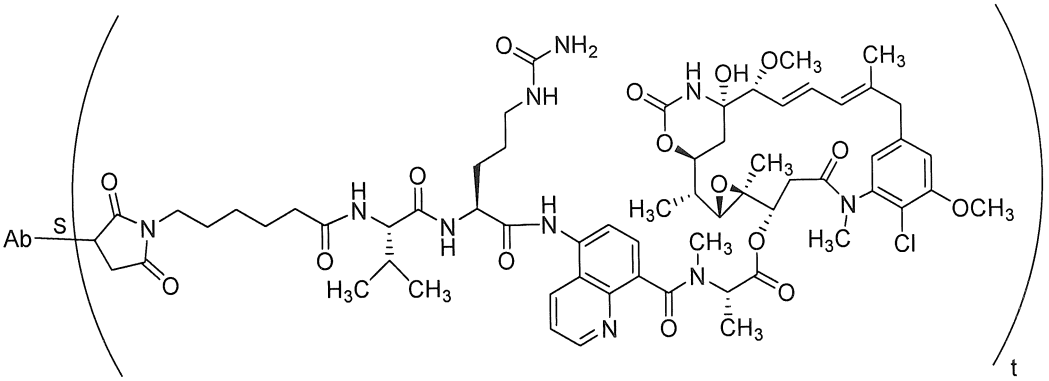
,



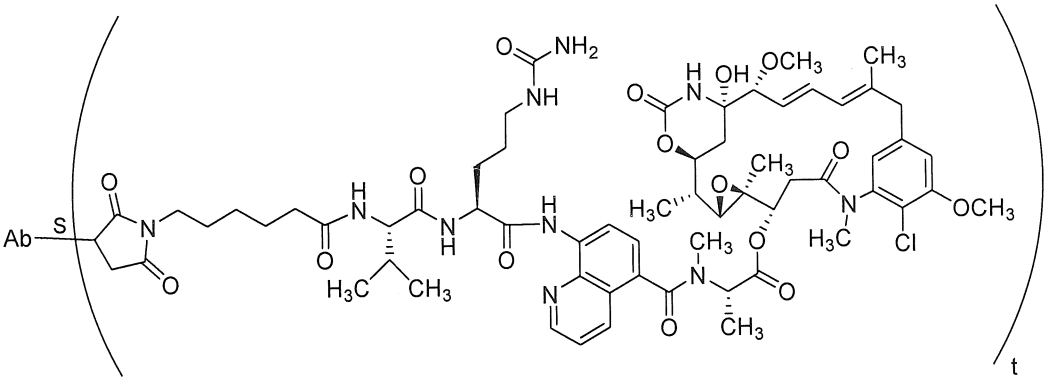
t ,



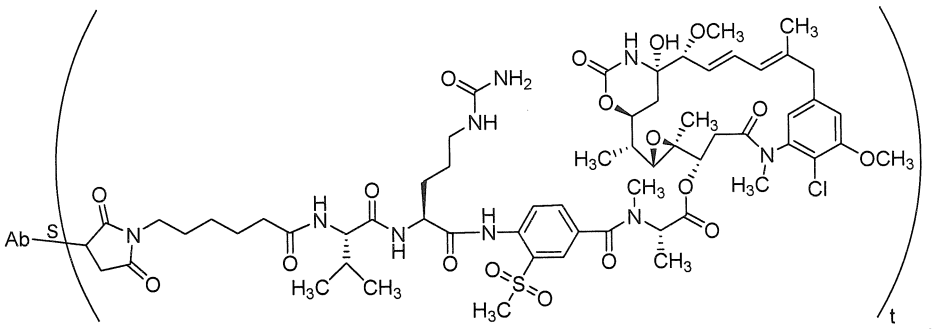
t ,



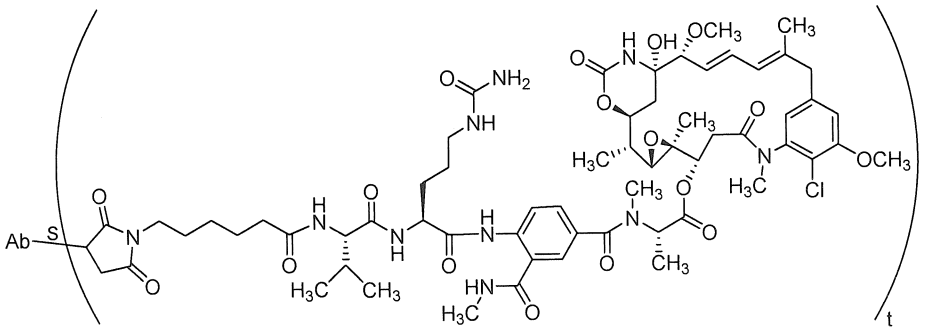
t ,



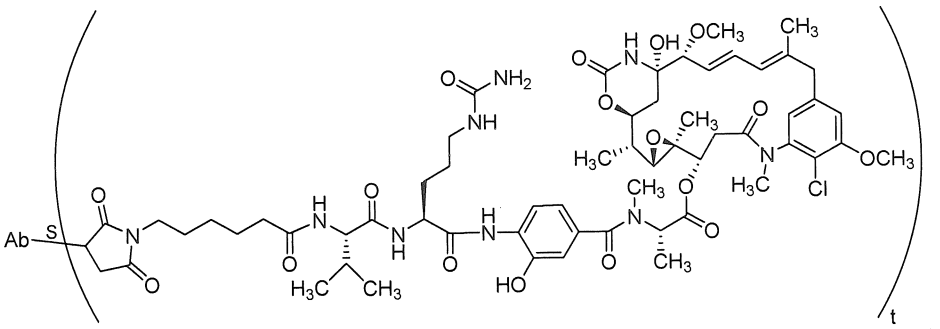
t ,



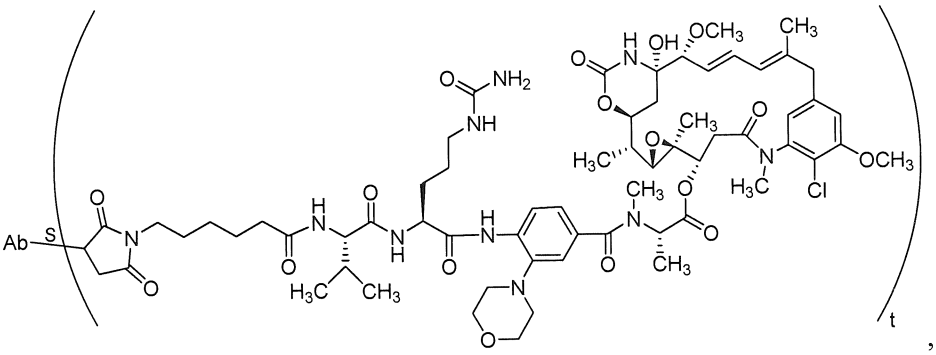
,



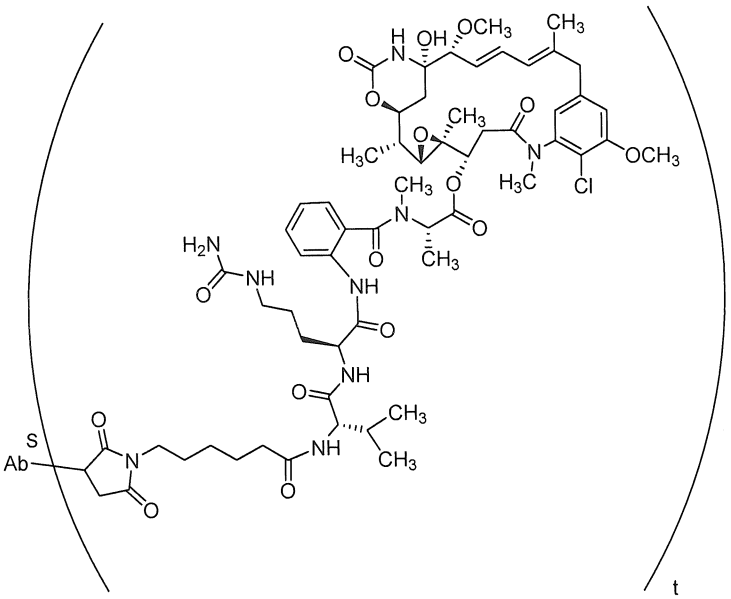
,



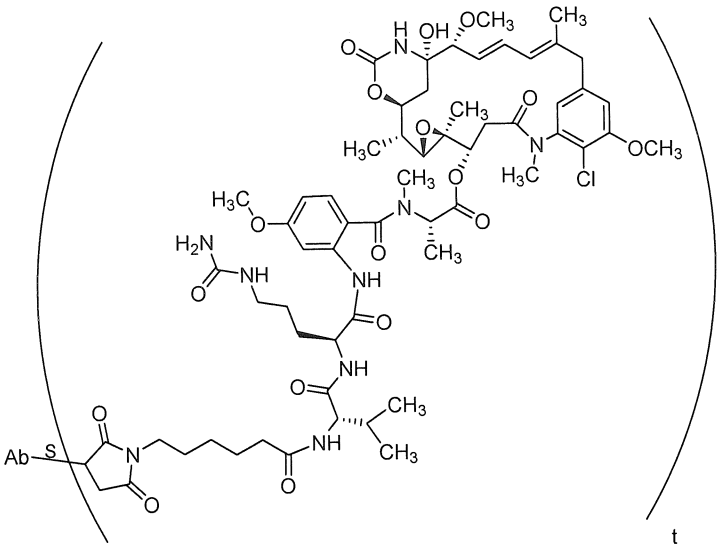
,



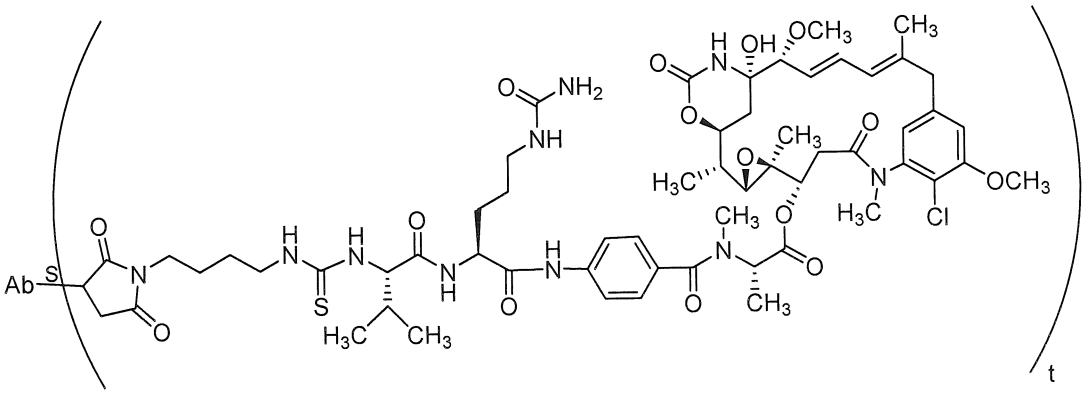
,



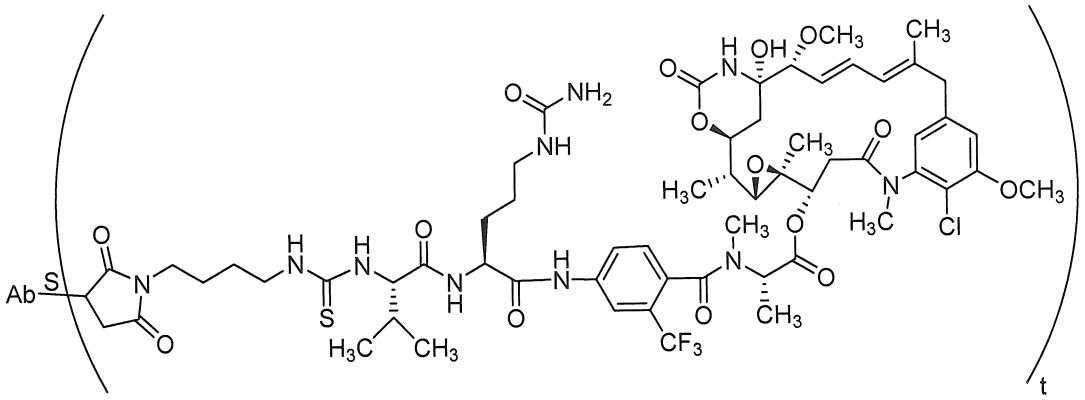
t ,



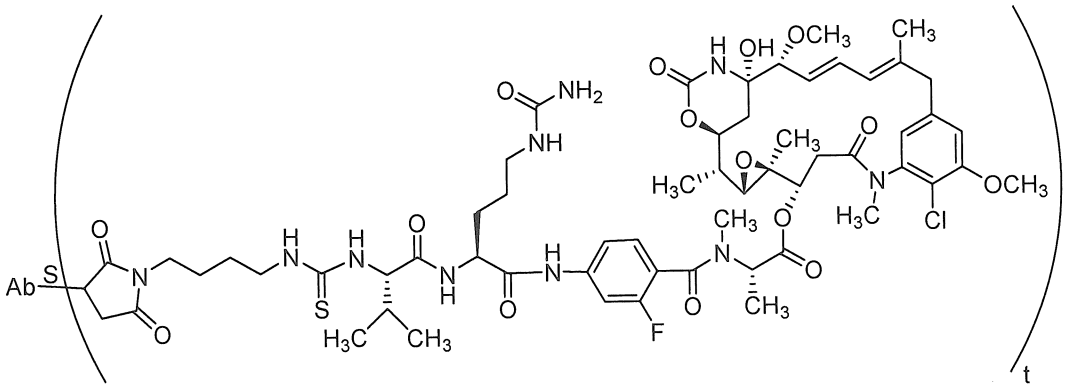
t ,



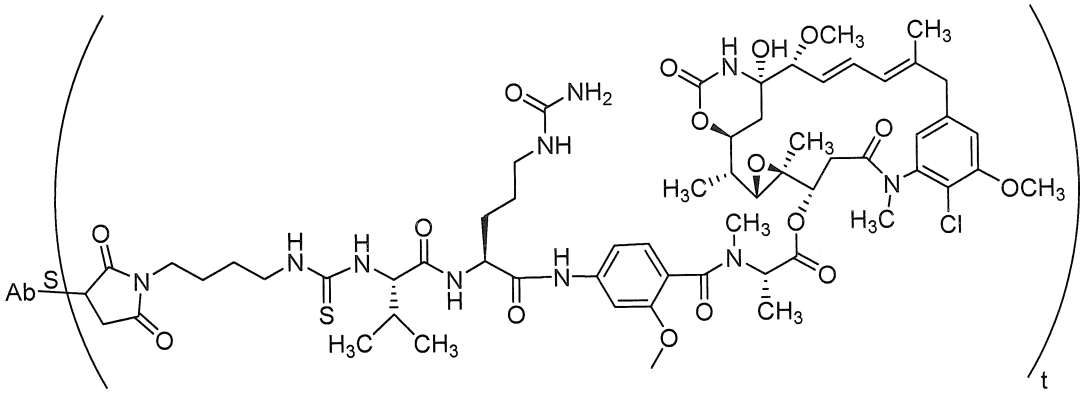
t ,



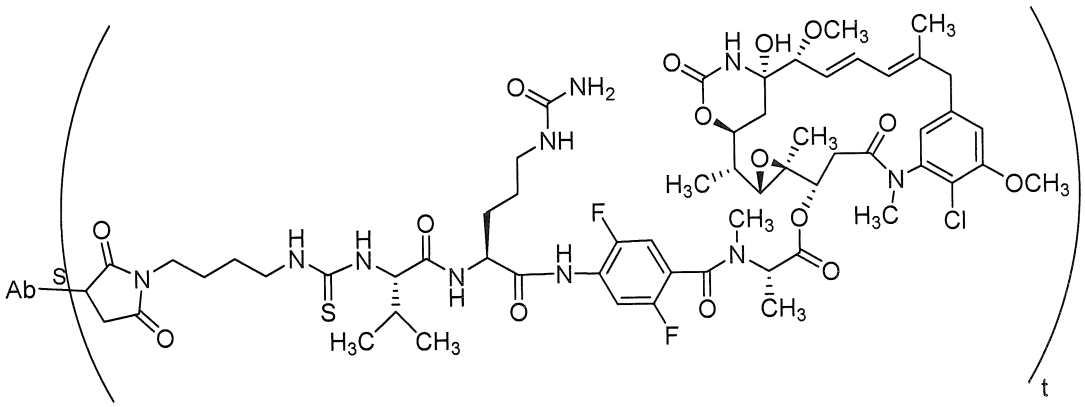
,



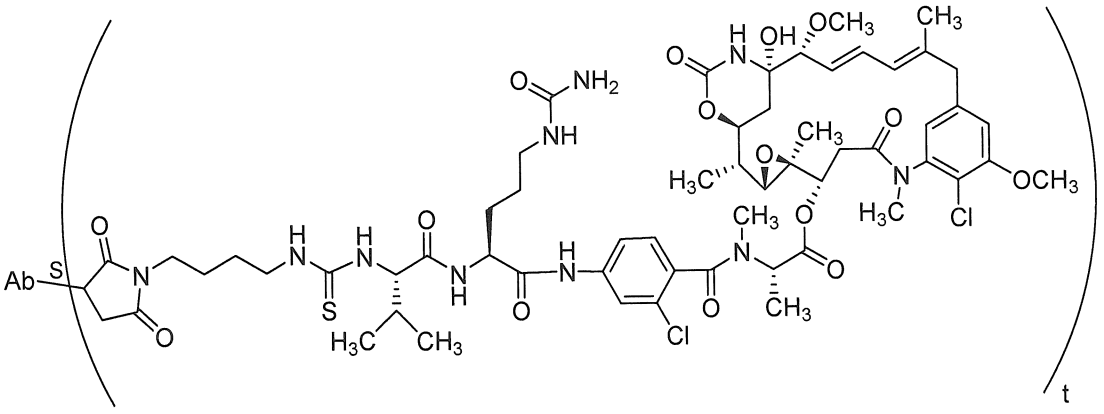
,

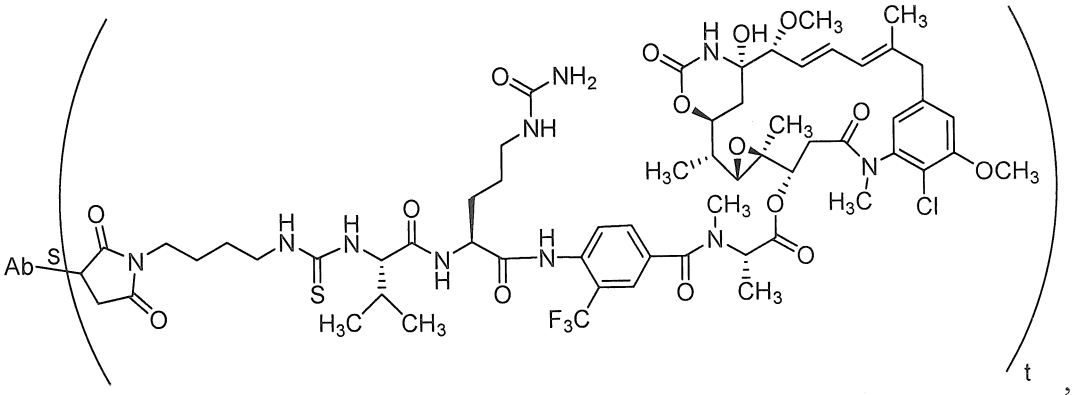


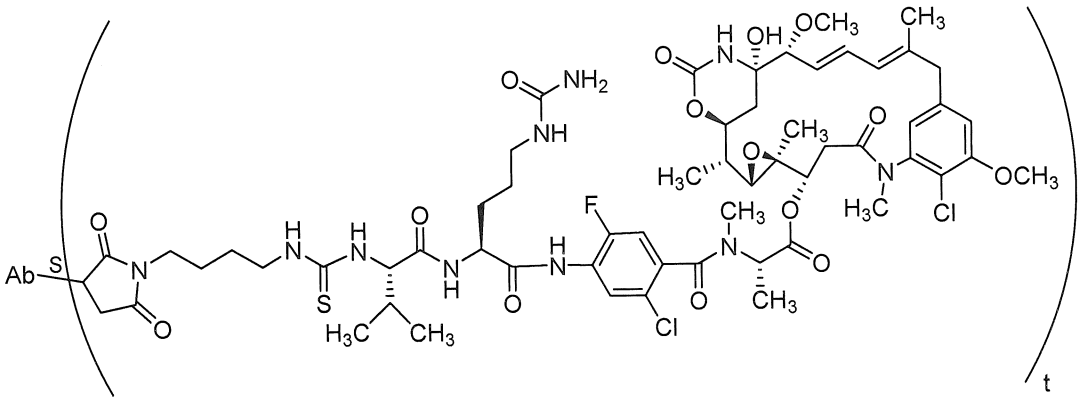
,

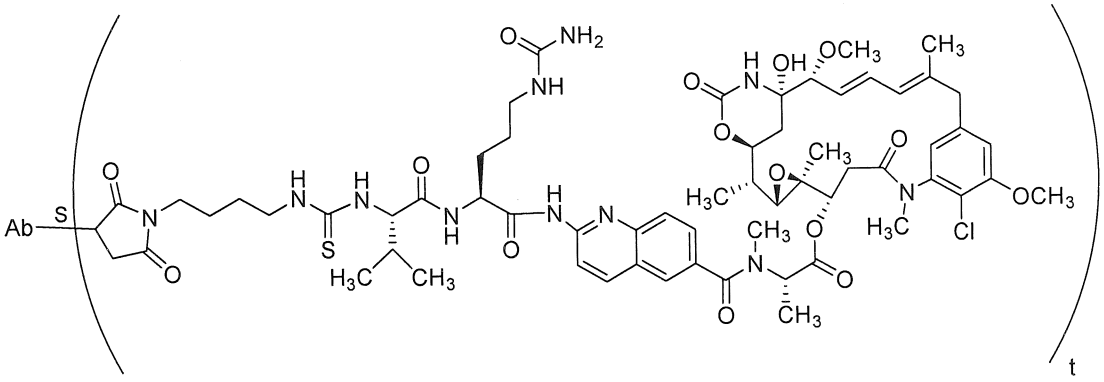


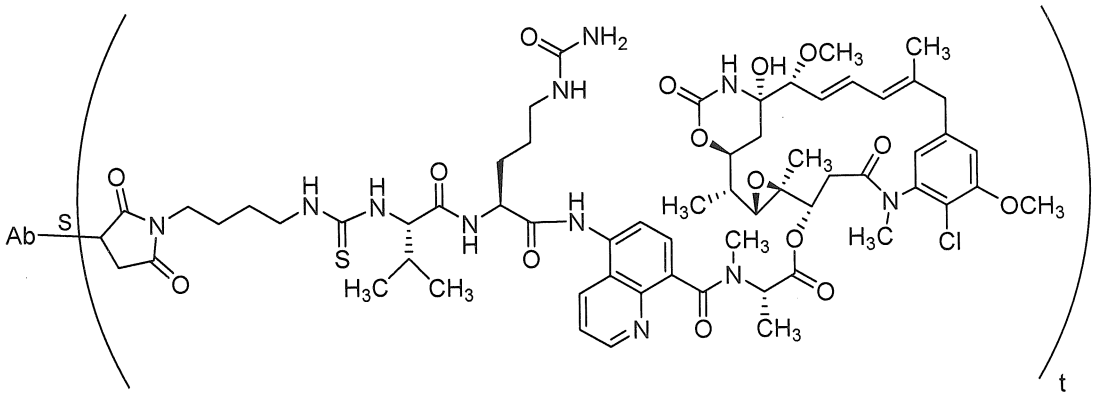
,



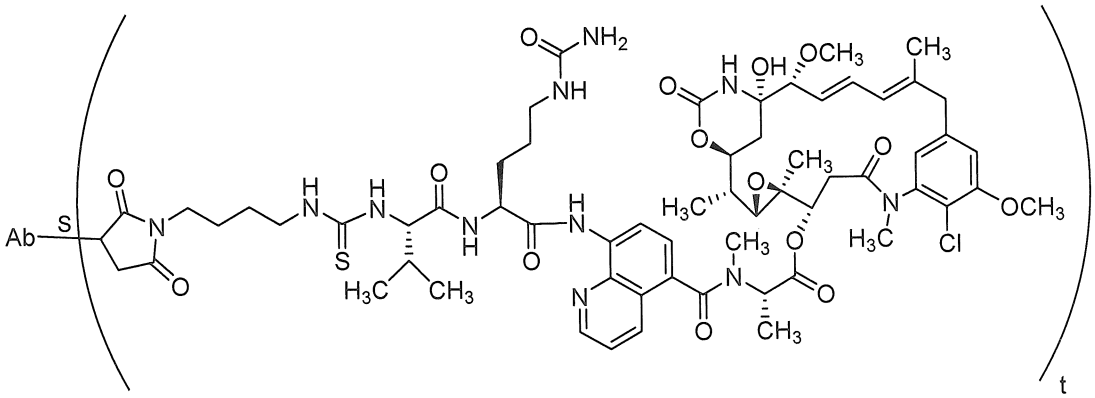




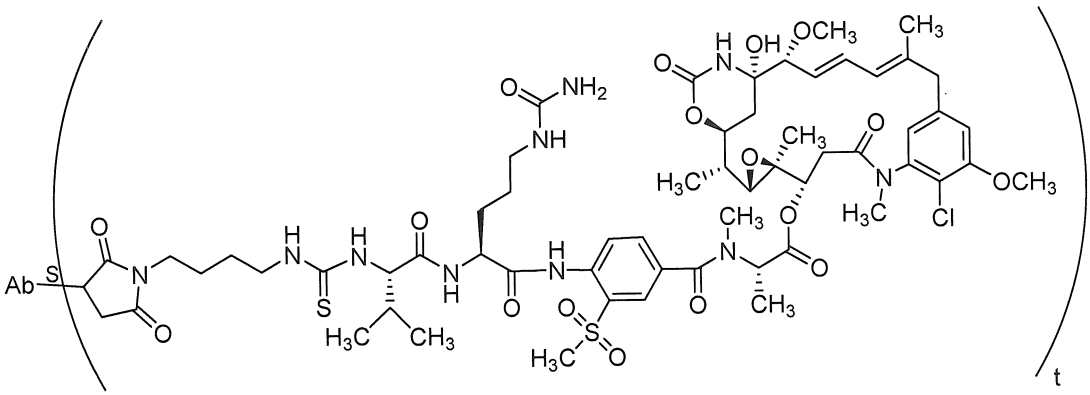




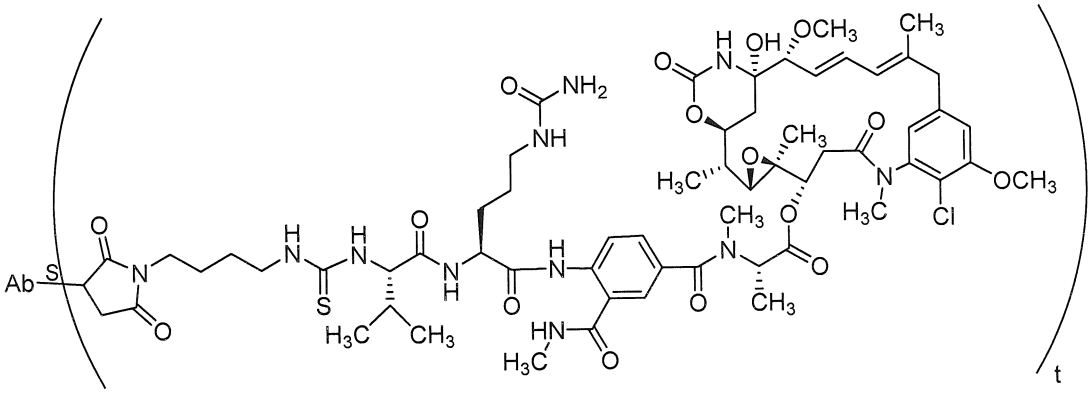
t ,



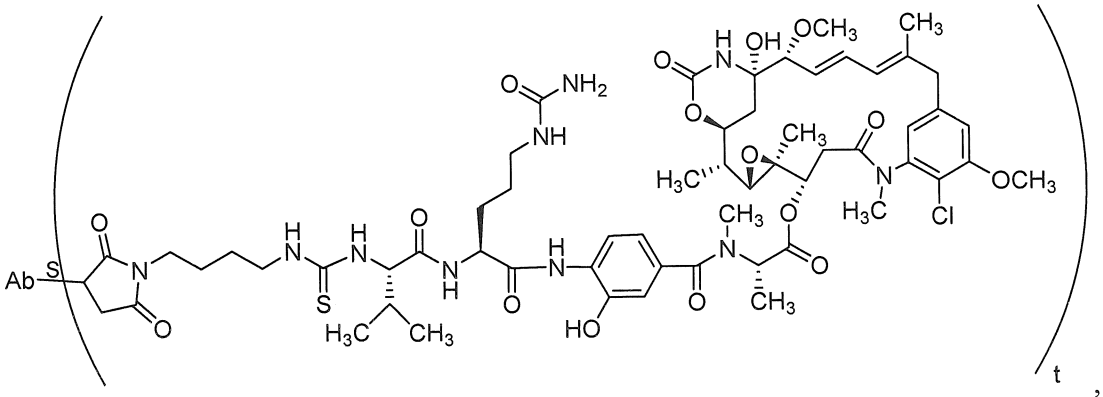
t ,



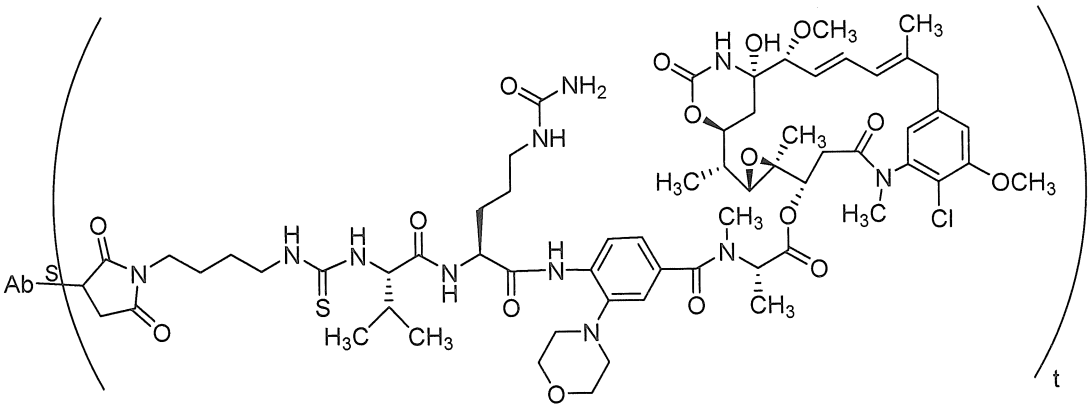
t ,



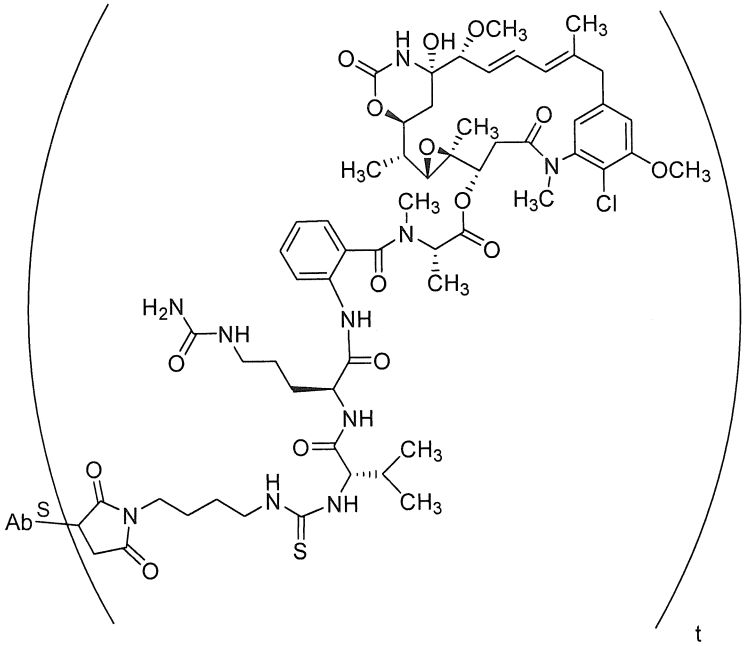
t ,



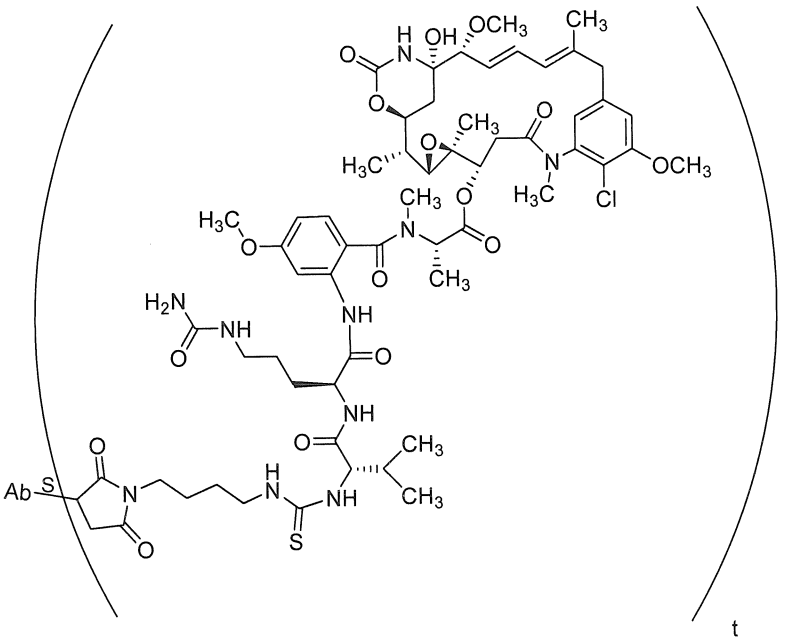
t ,



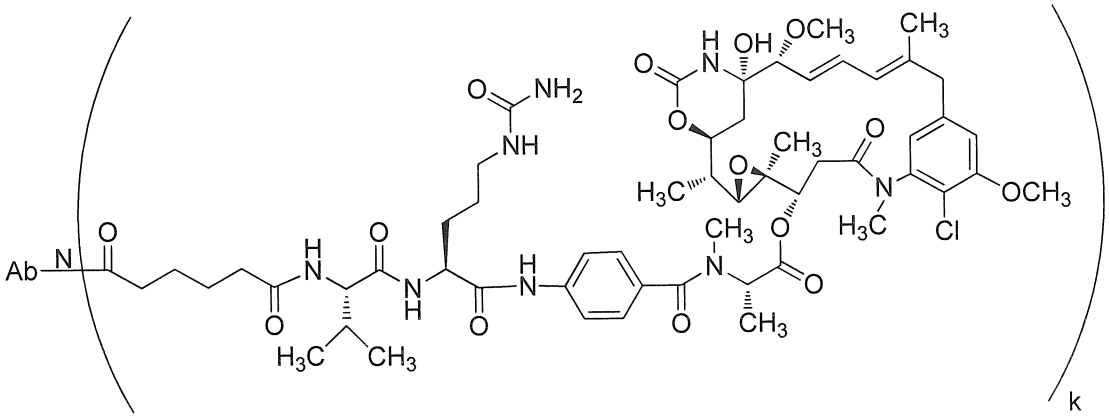
t ,



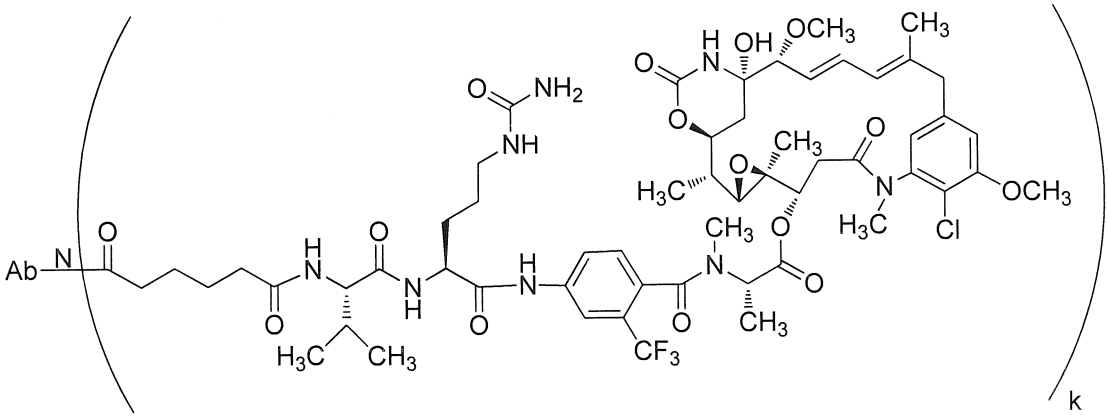
t ,



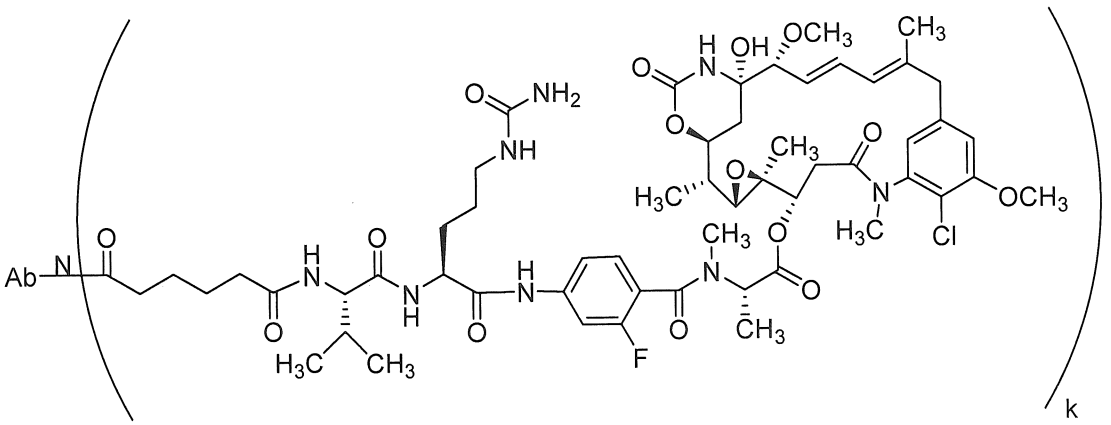
t ,



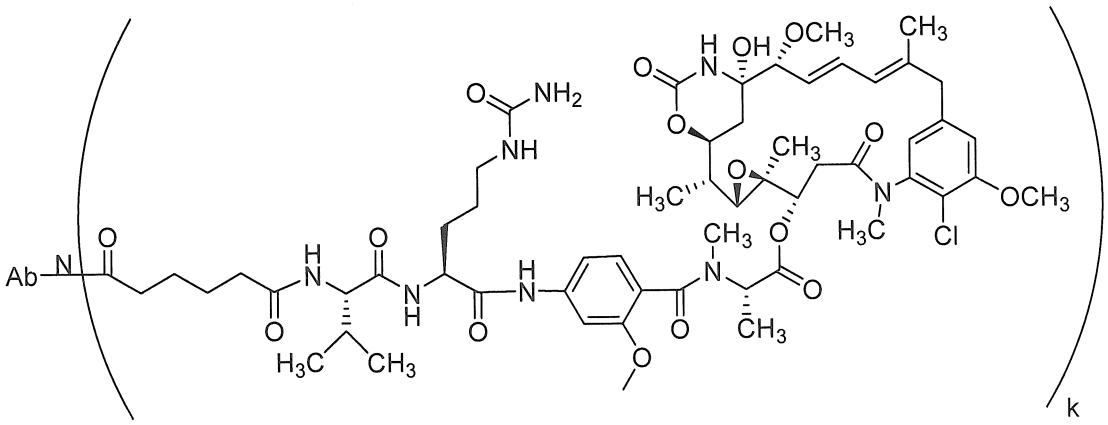
k ,



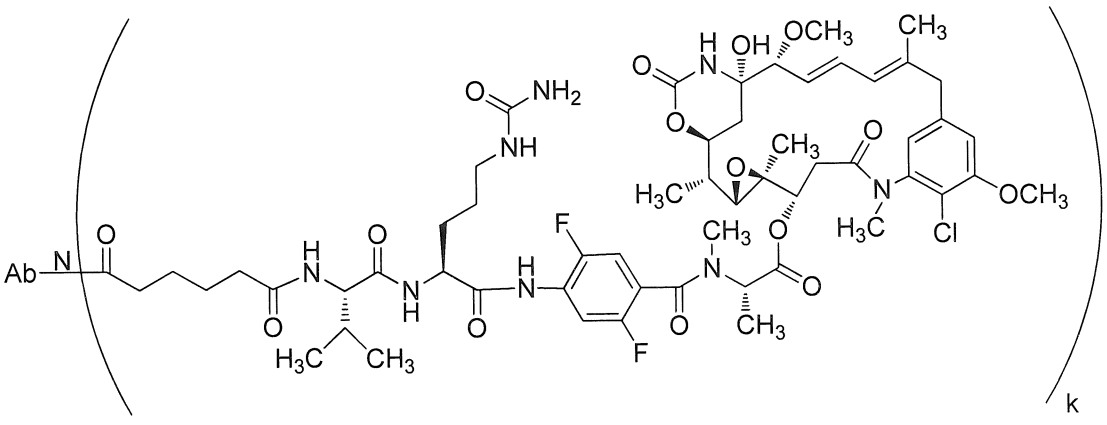
k ,



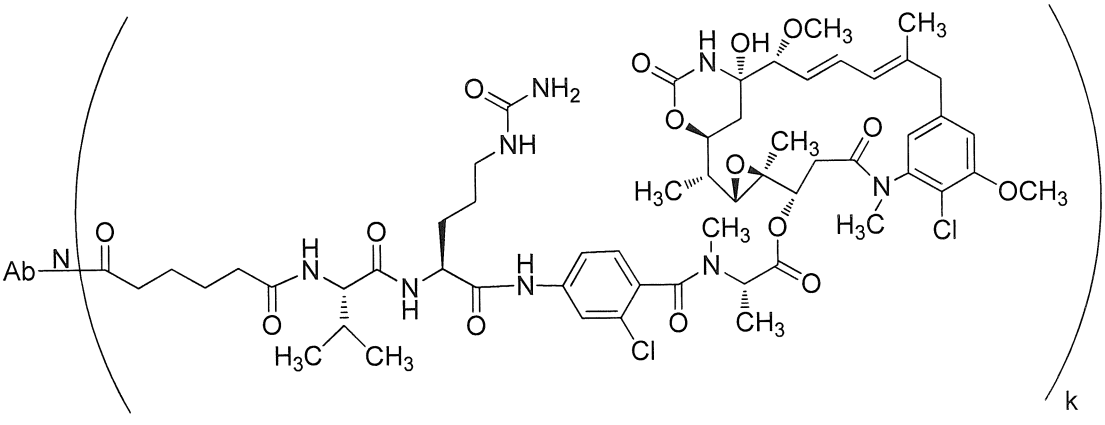
k ,



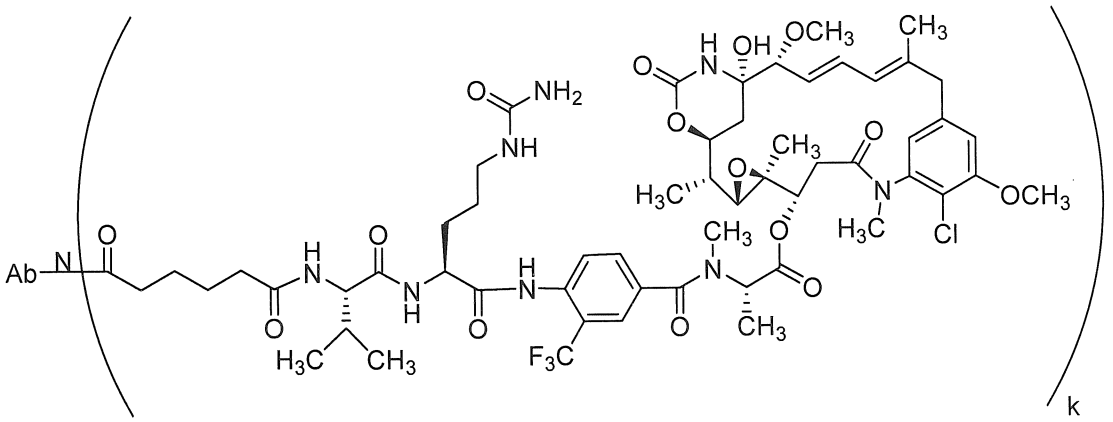
k ,



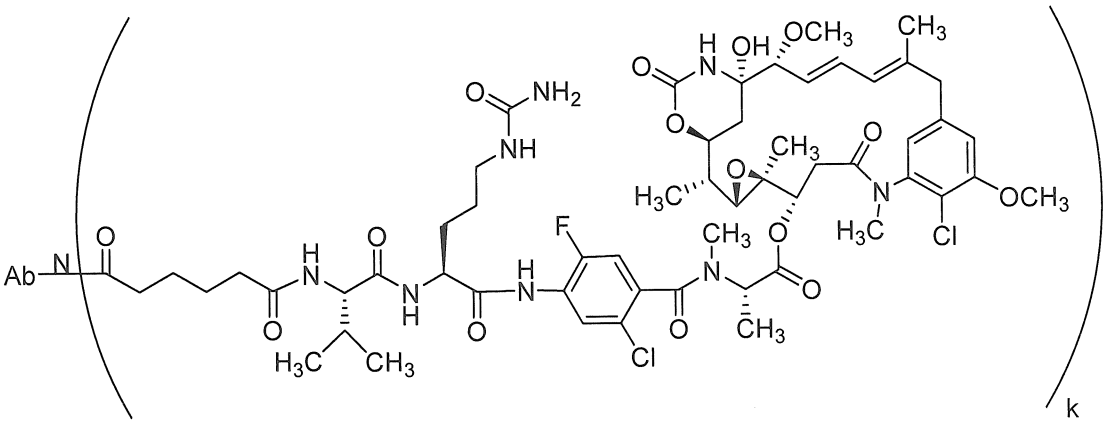
k ,



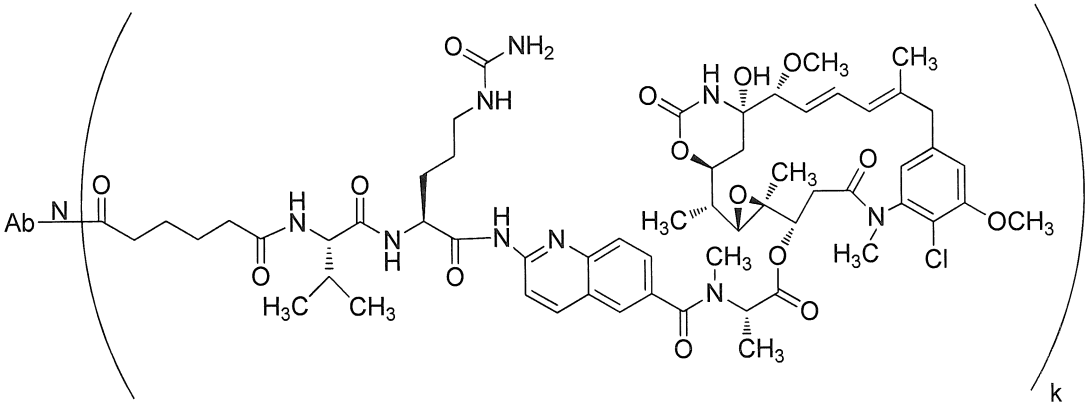
k ,



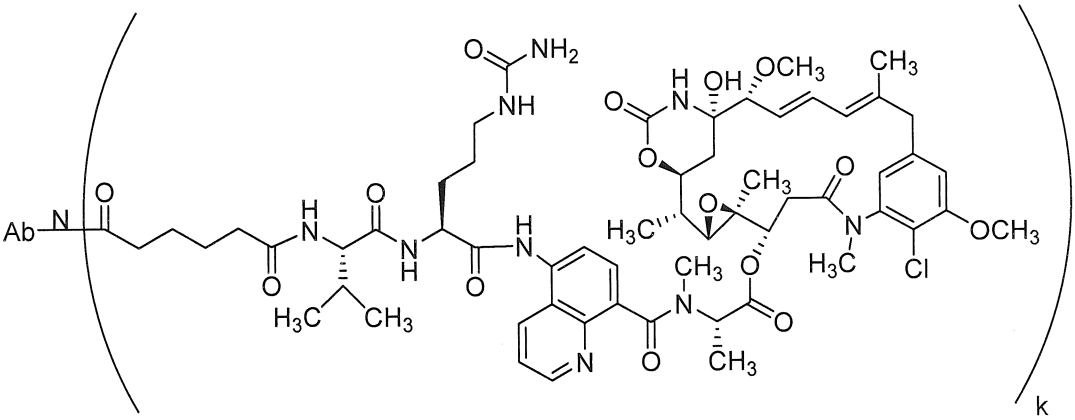
k ,



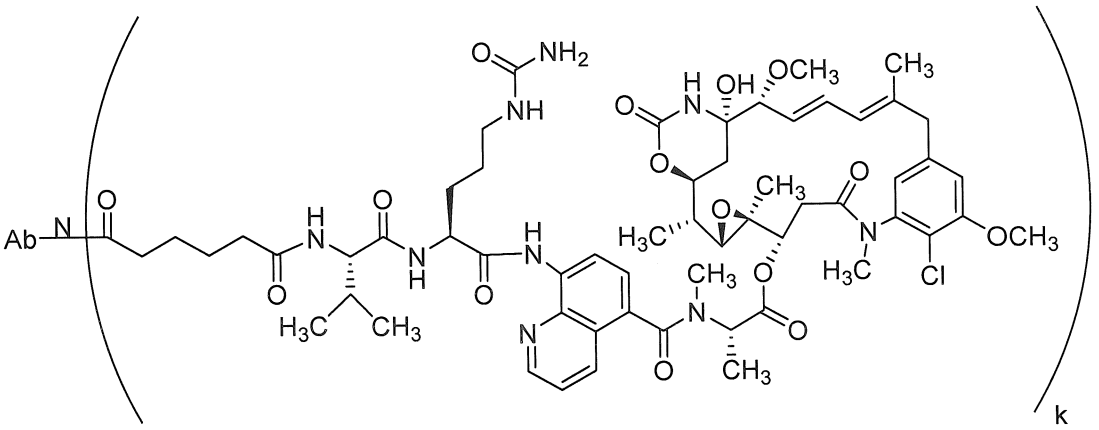
k ,

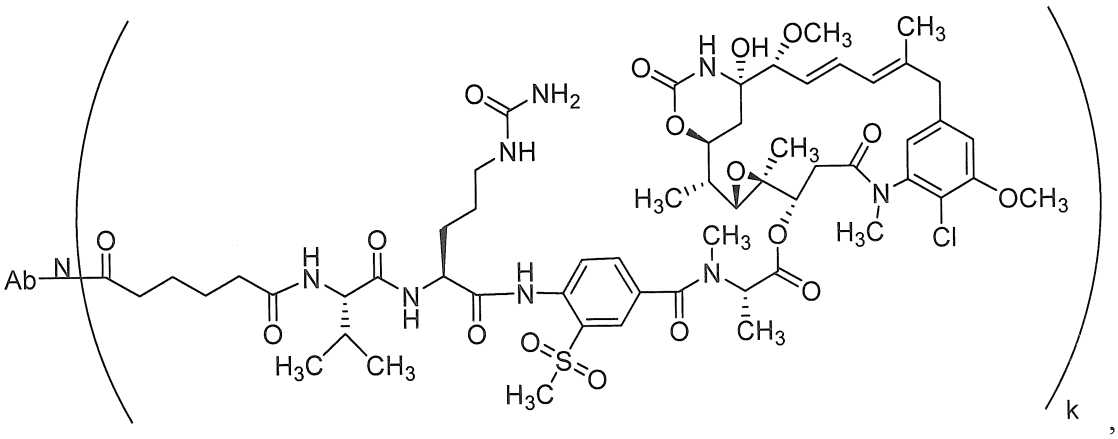


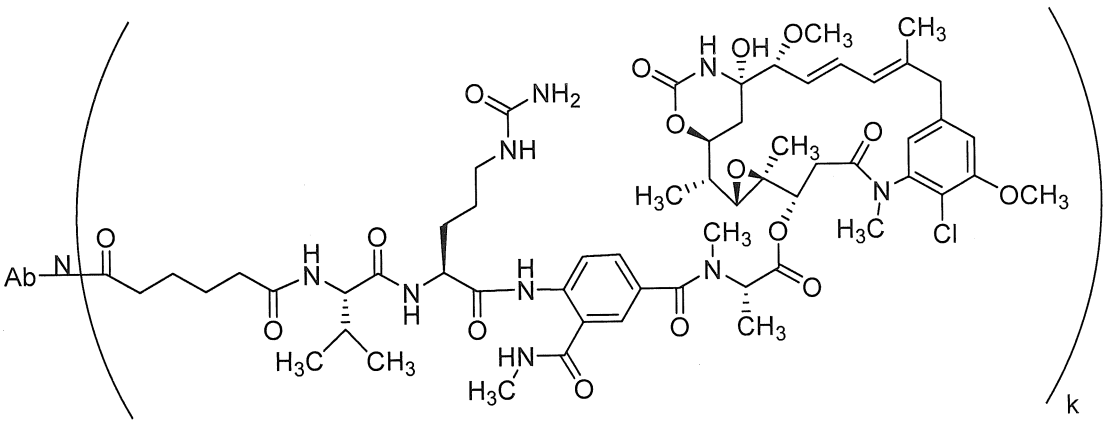
k ,

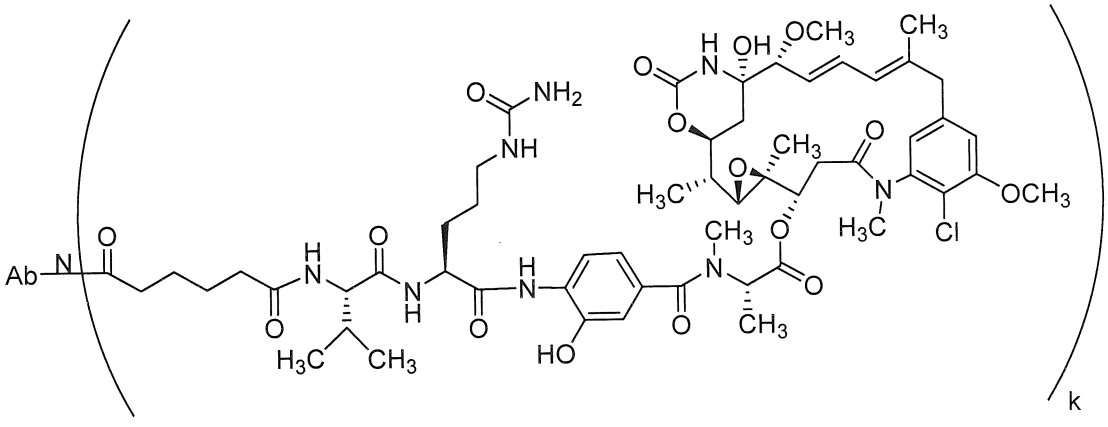


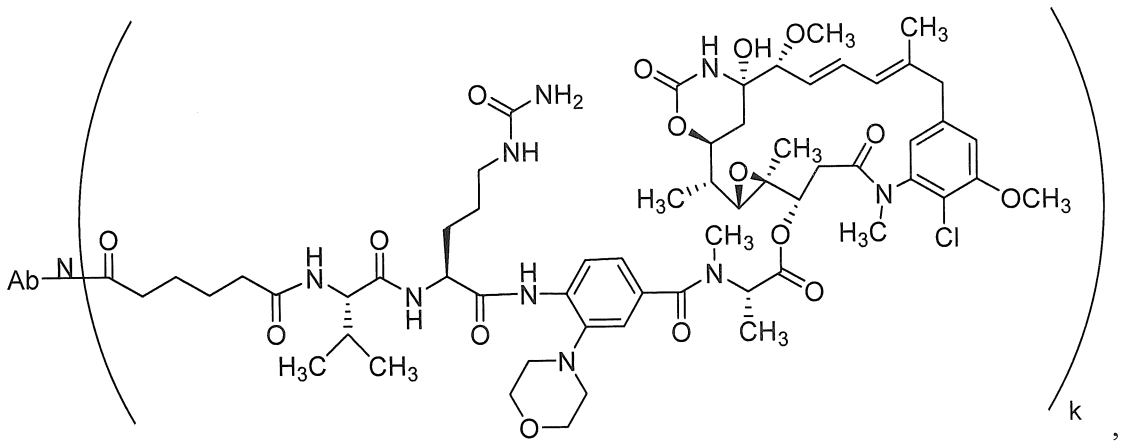
k ,



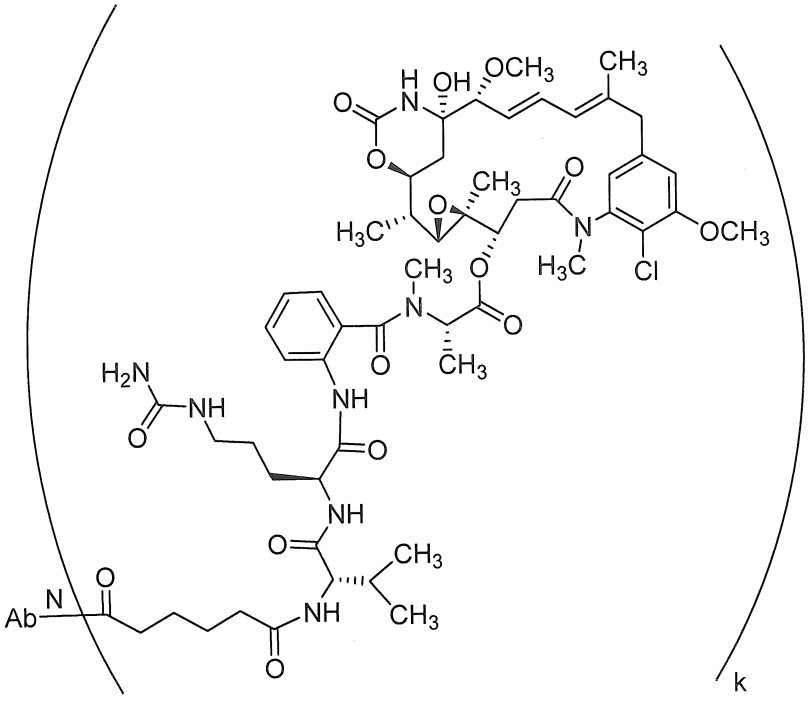




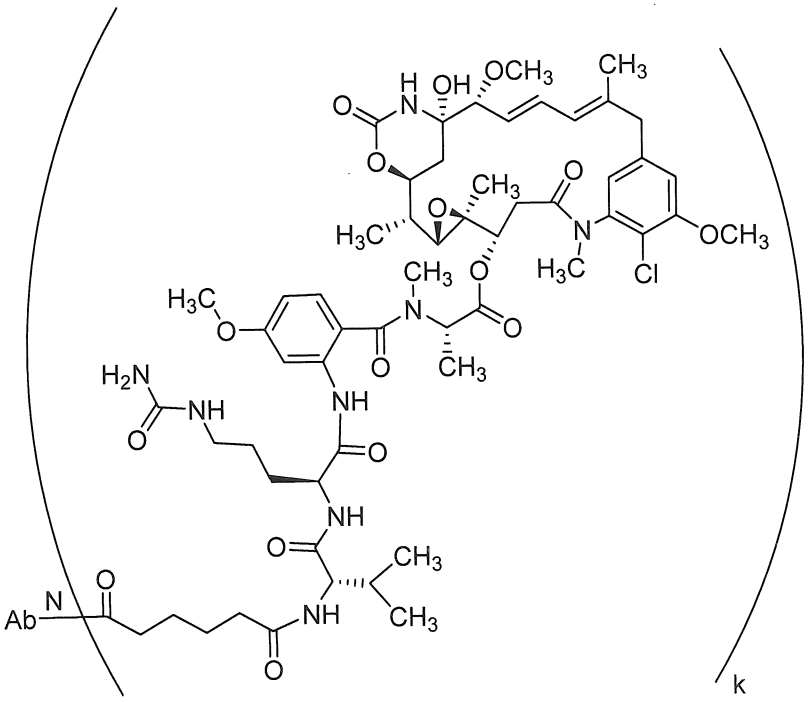




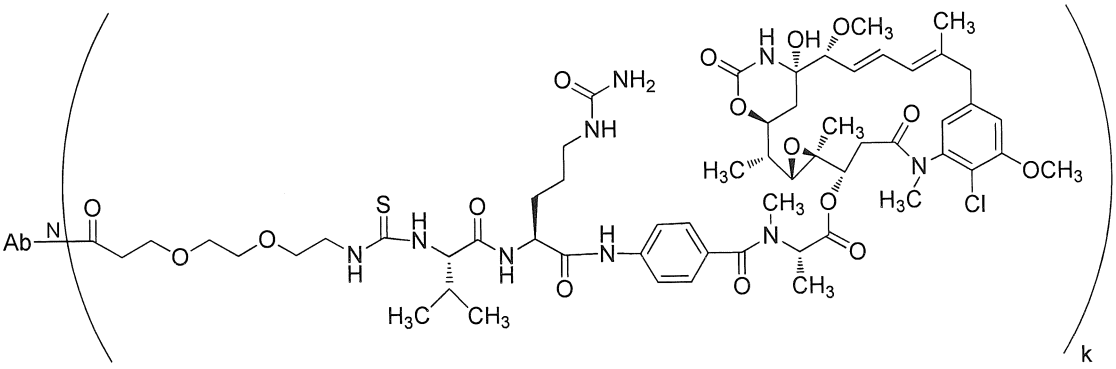
,



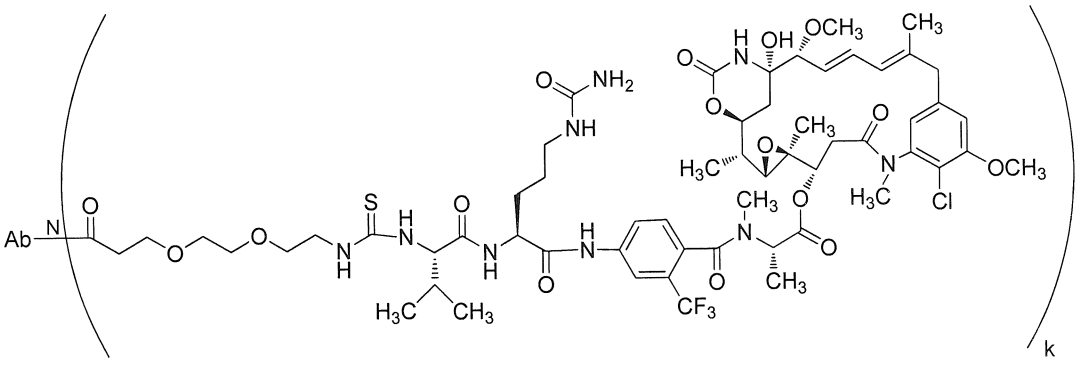
,



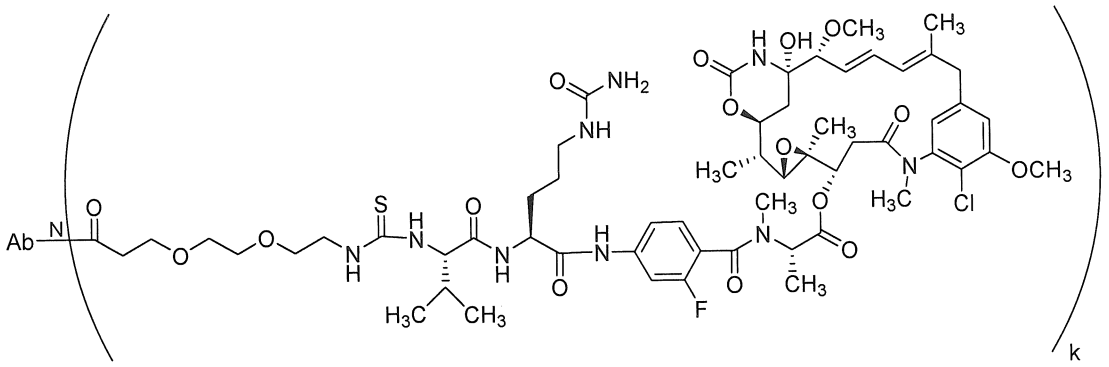
,

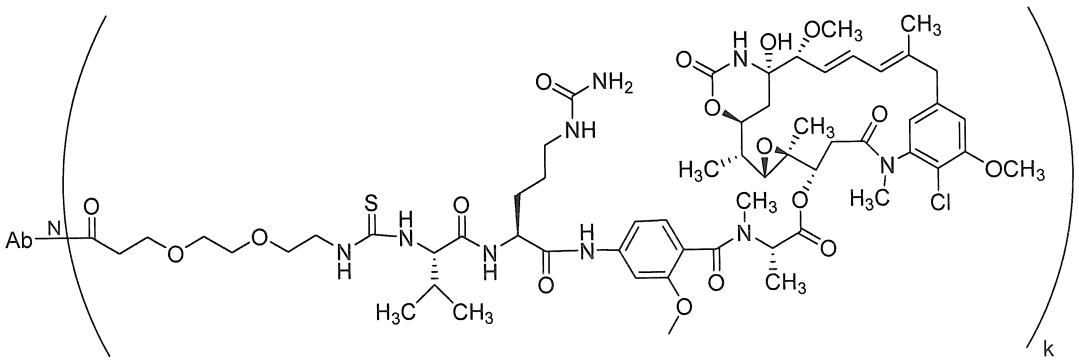


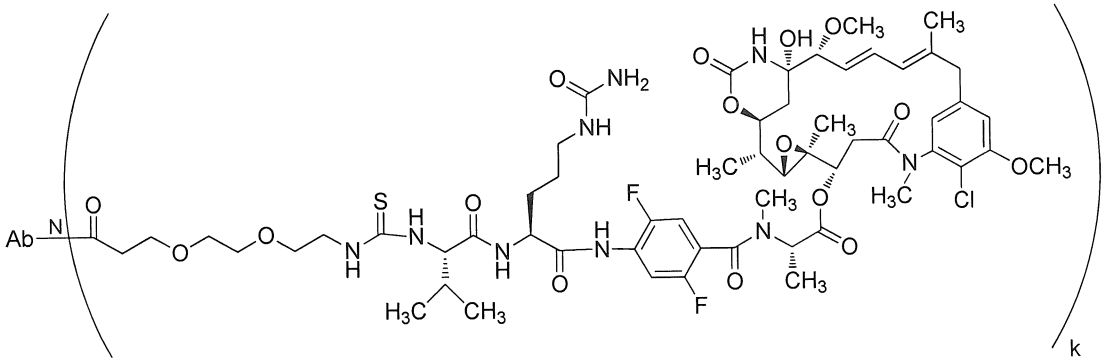
,

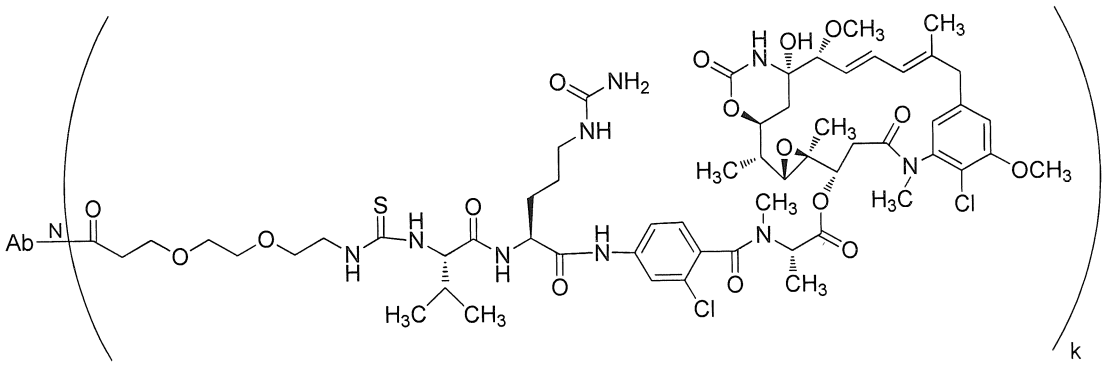


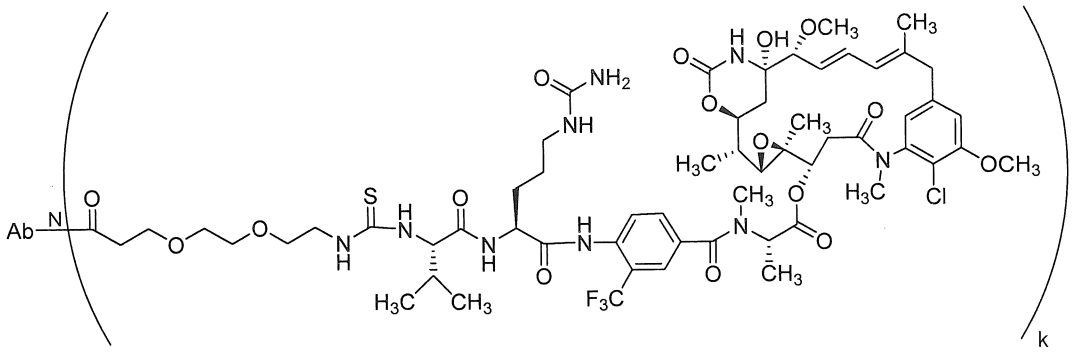
,

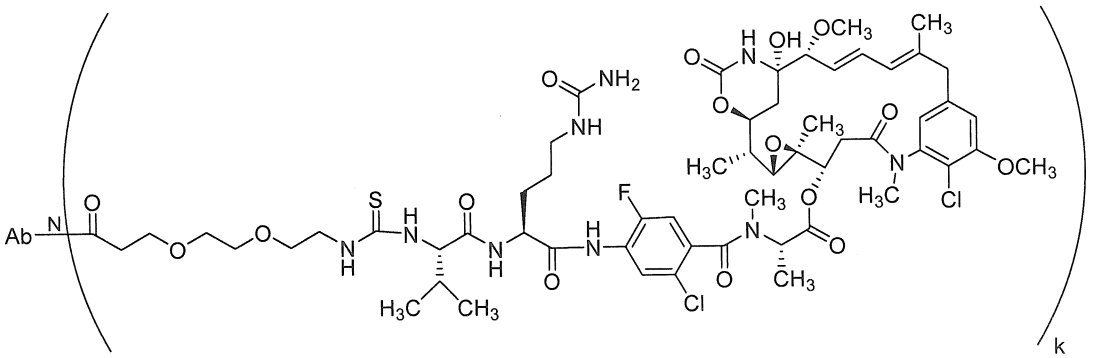


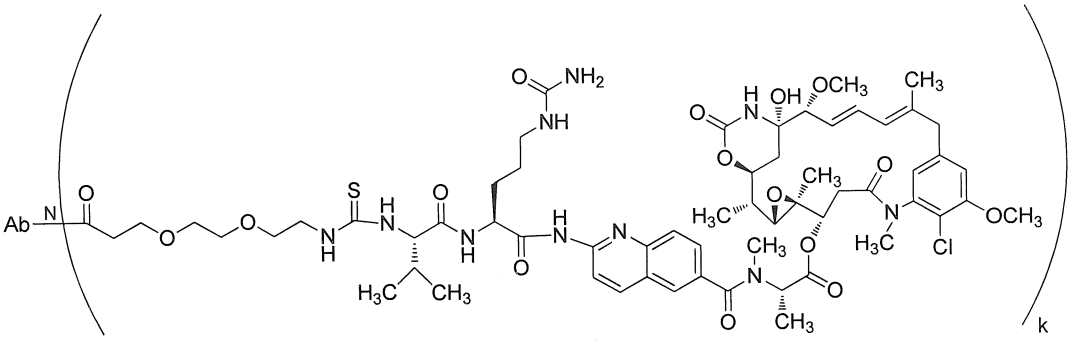


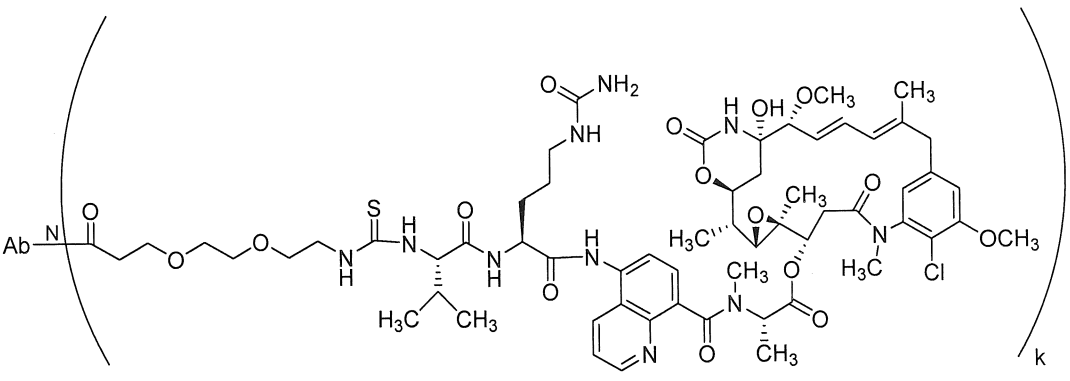


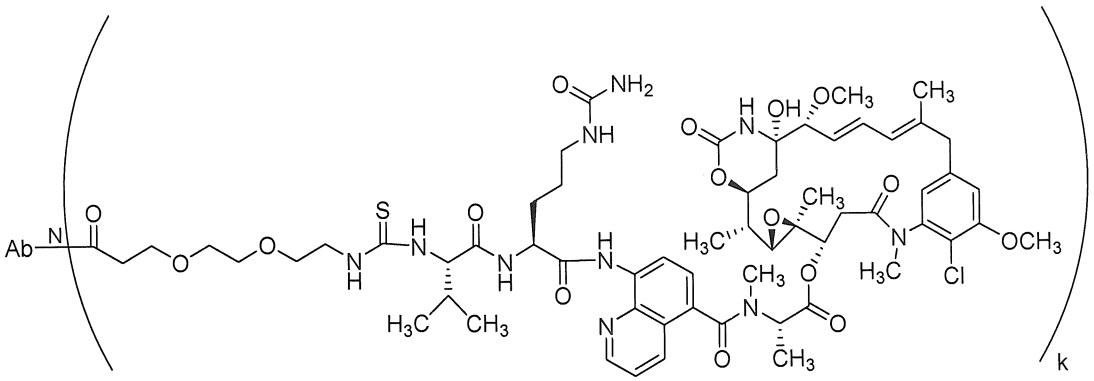


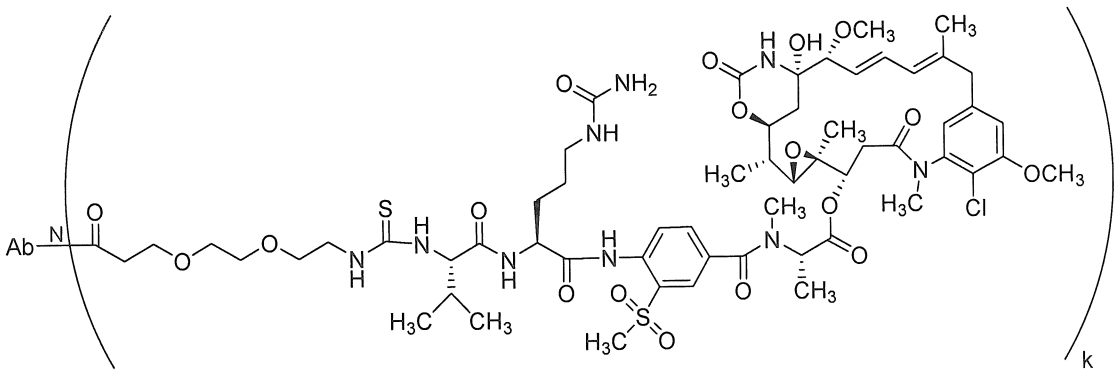


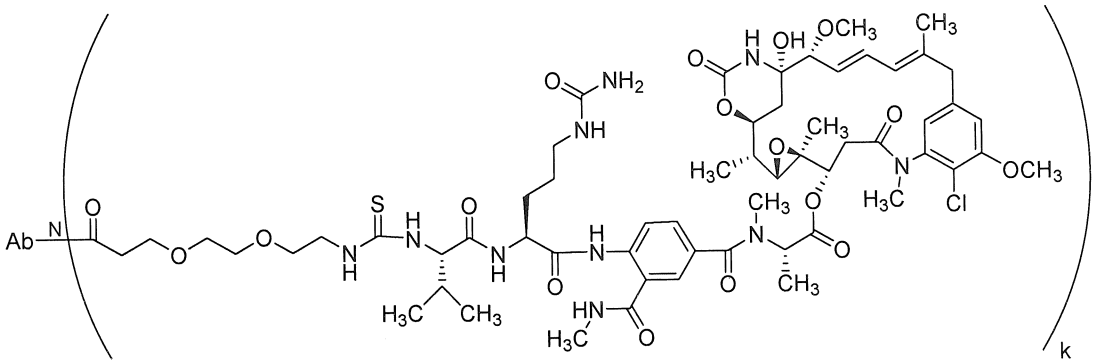


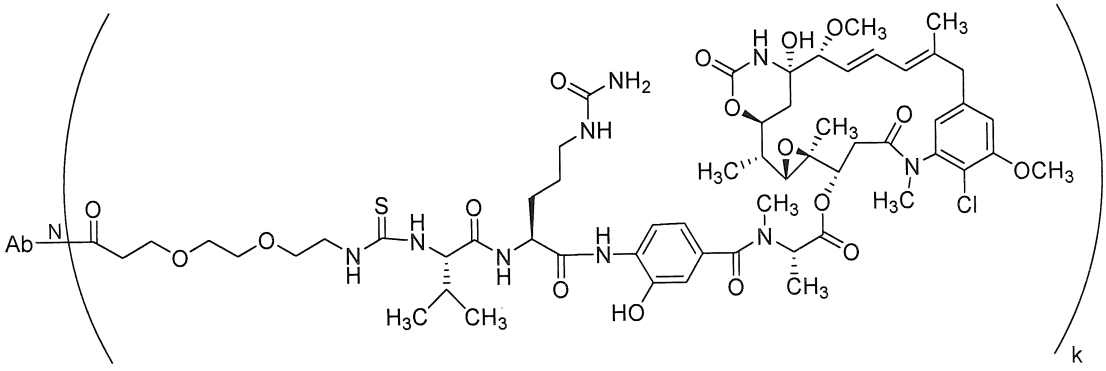


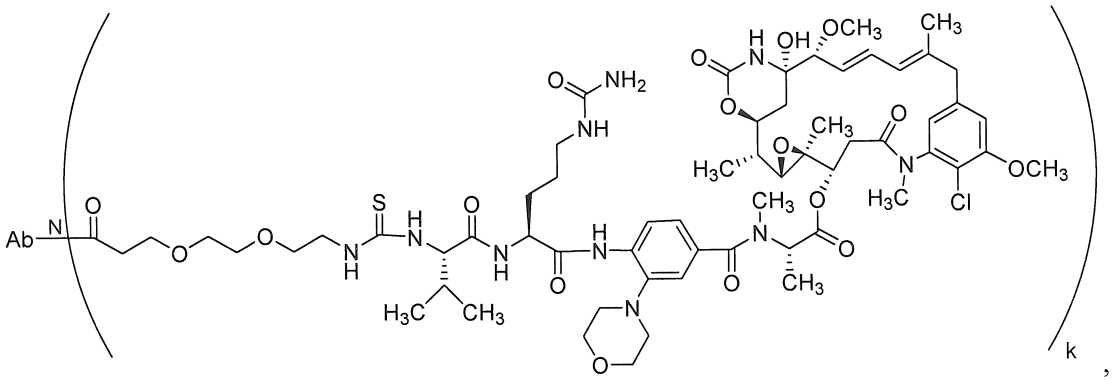


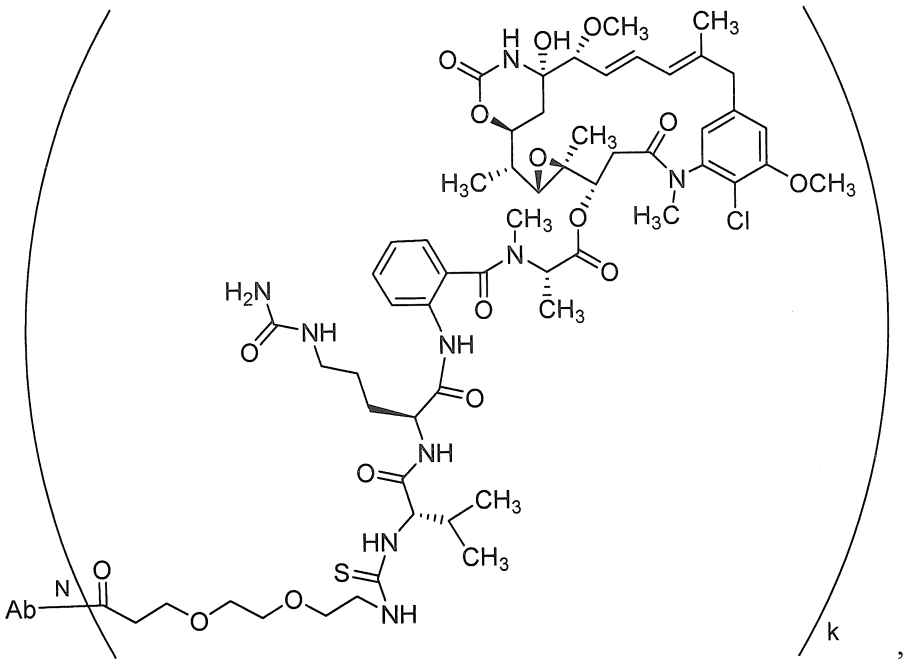


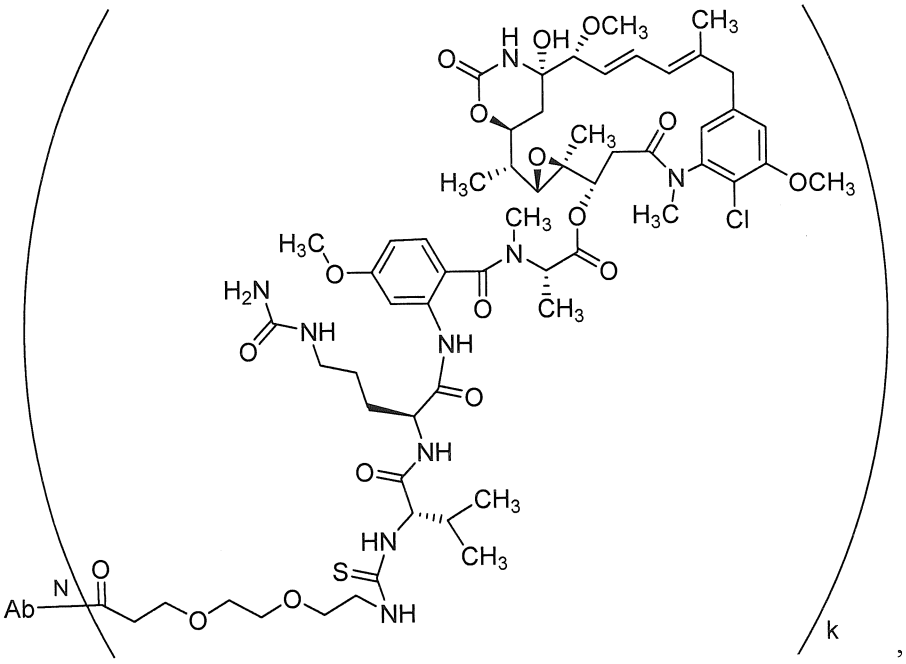


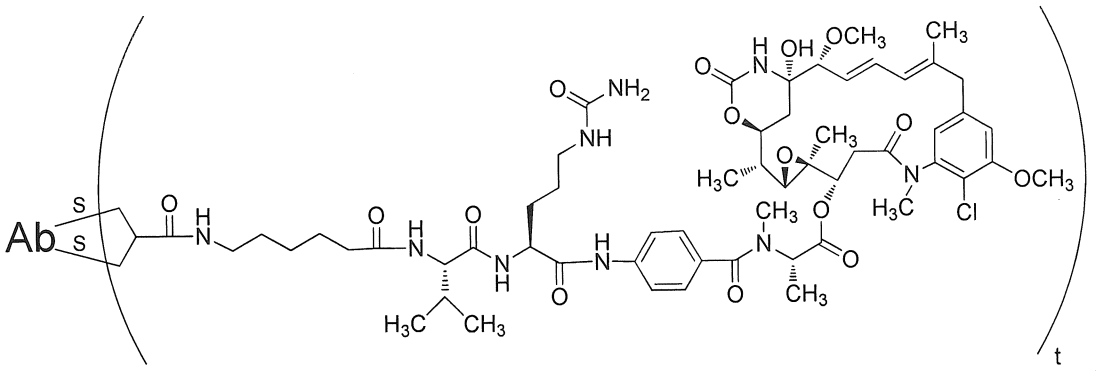




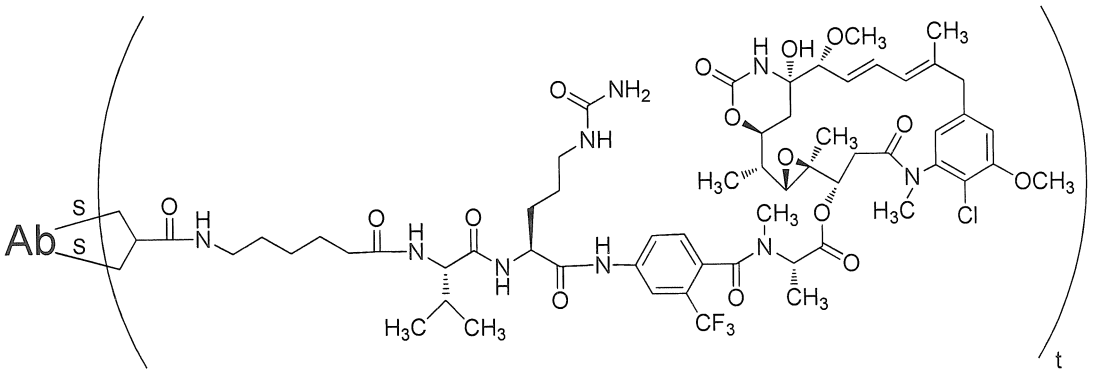




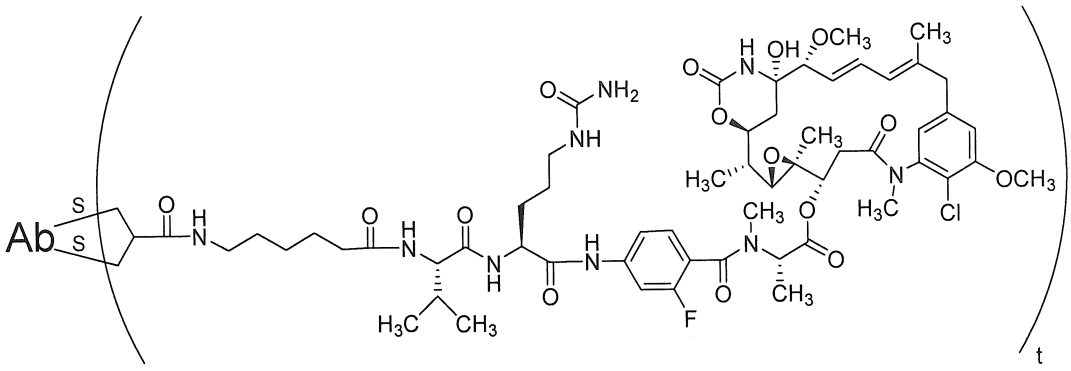




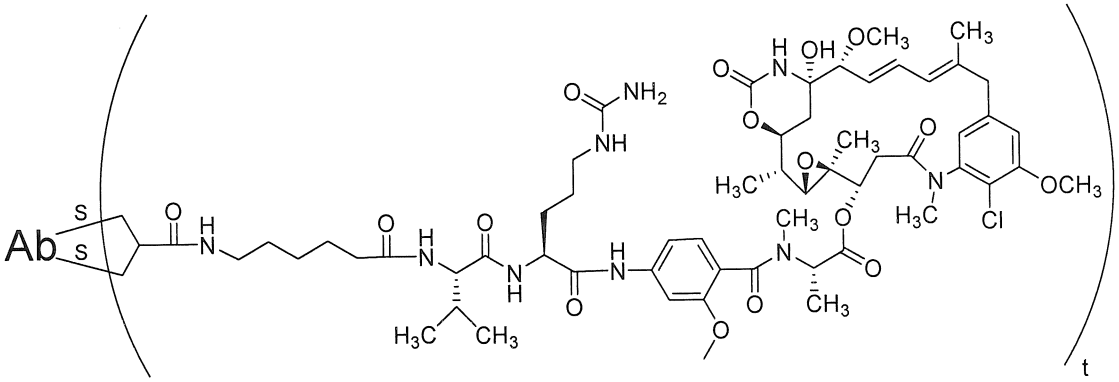
t ,



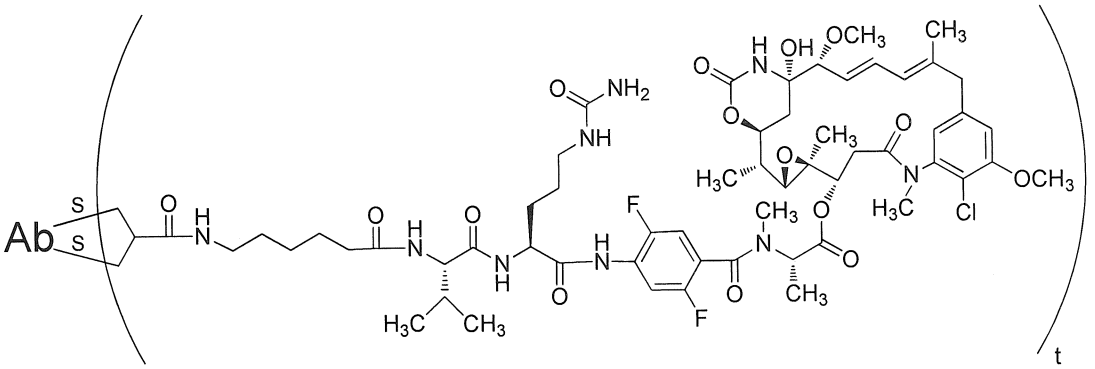
t ,



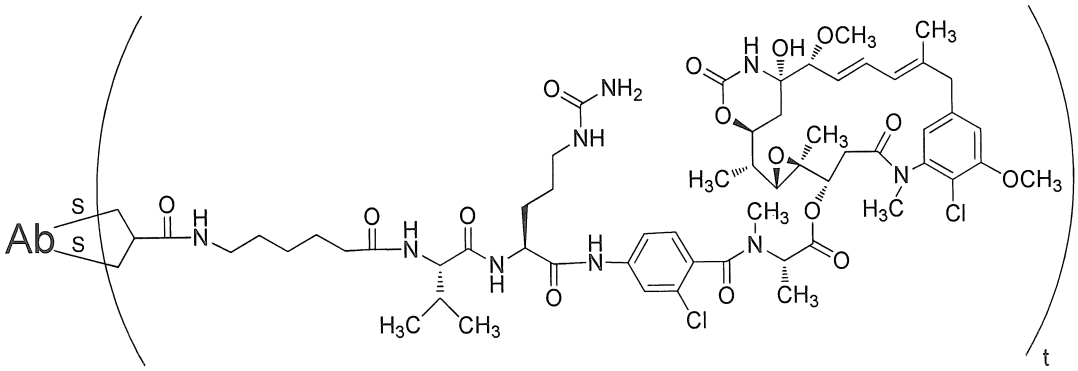
t ,



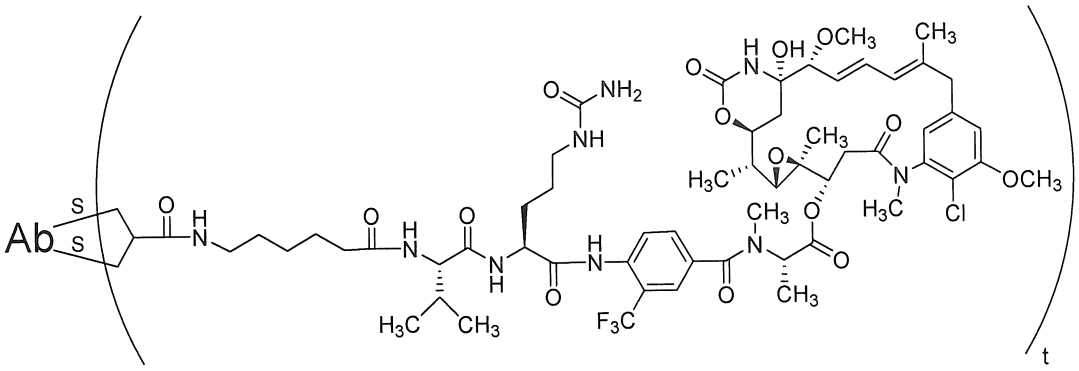
t



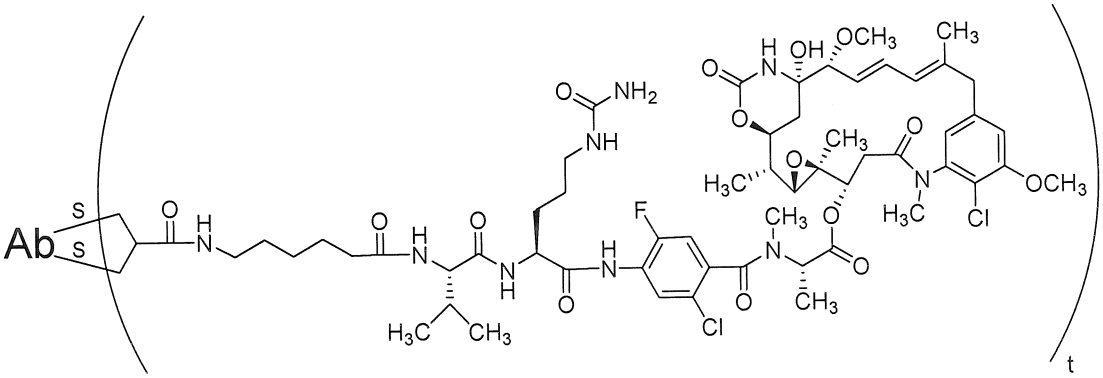
t ,



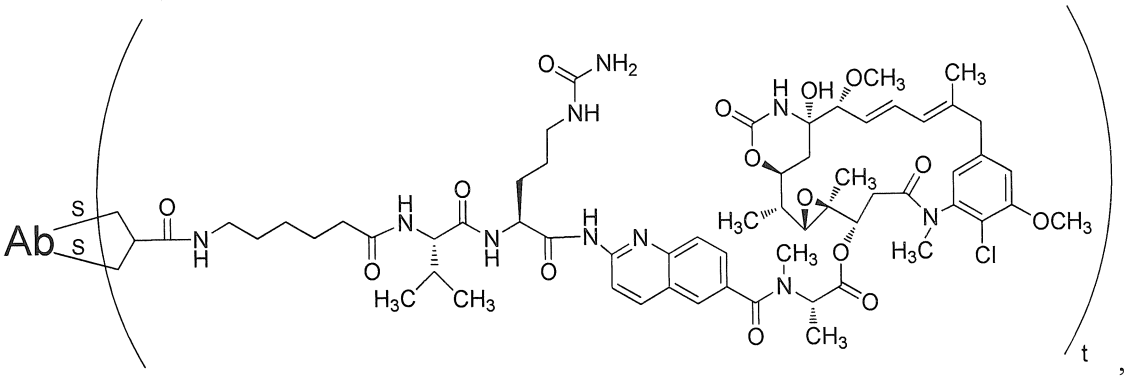
t ,



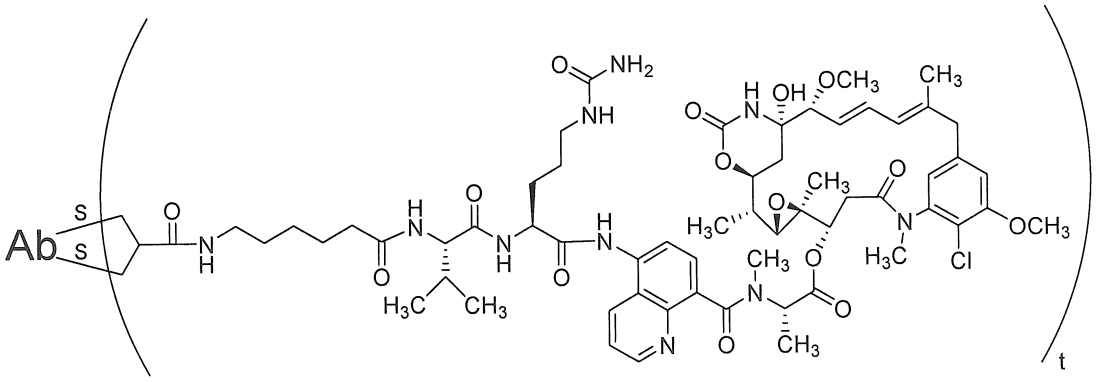
t ,



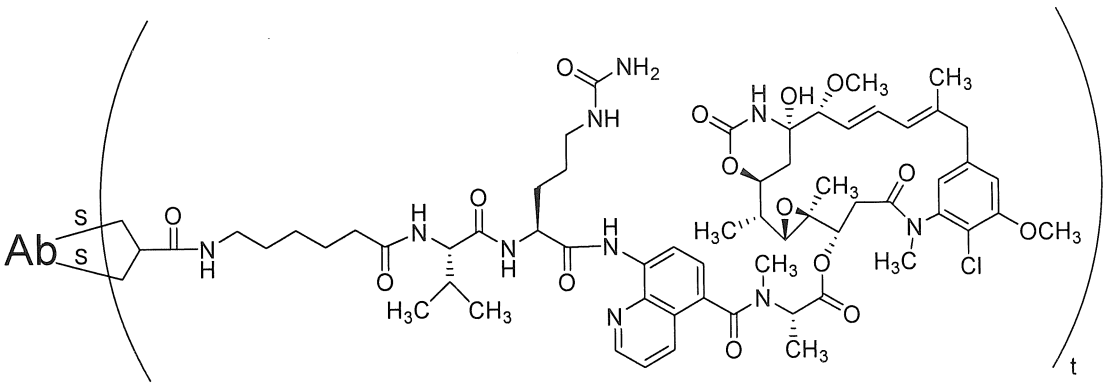
t ,



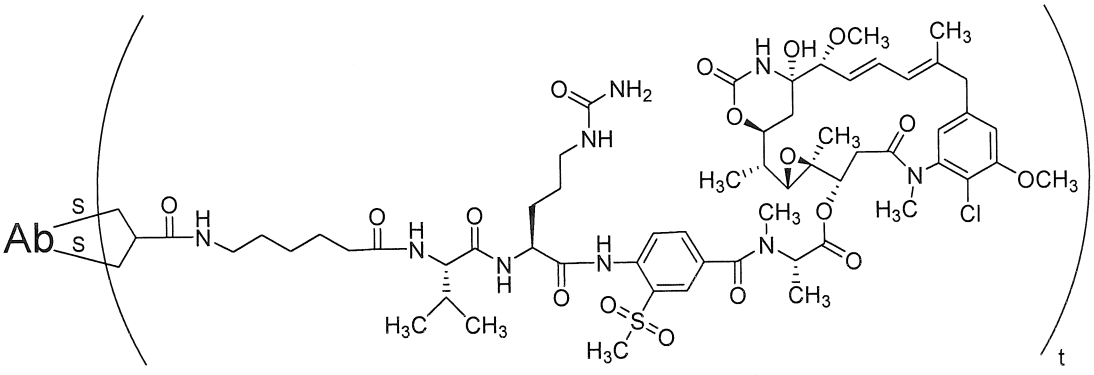
t ,



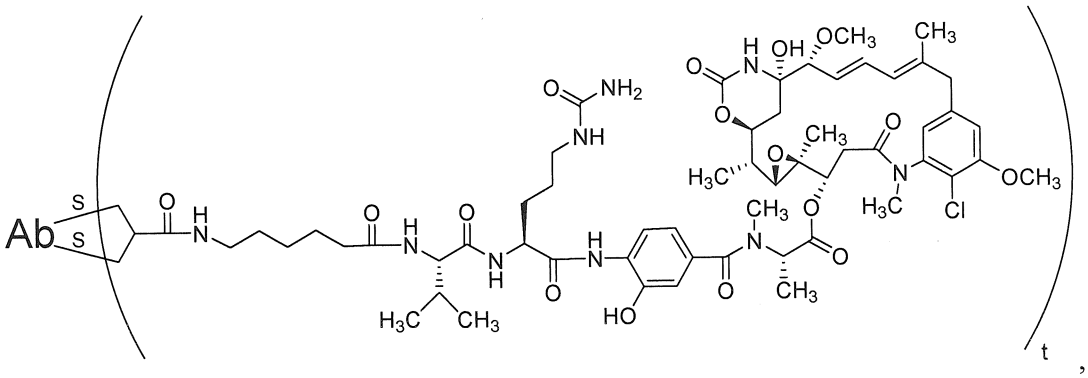
t ,



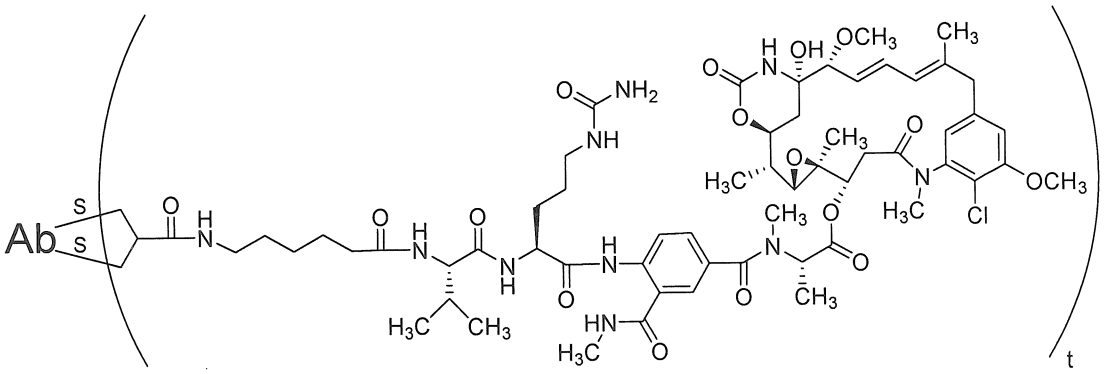
t ,



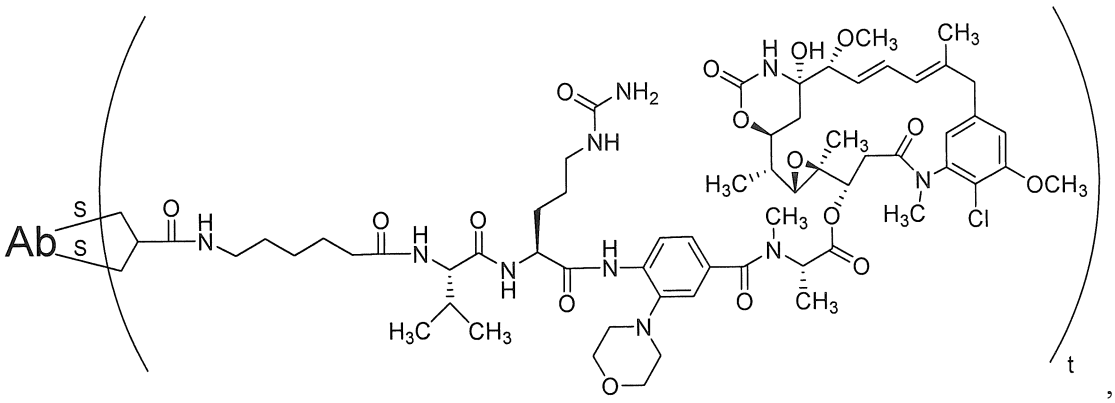
t ,


Ab
S
S
O
H
N
O
NH2
NH
OH
OCH3
CH3
H3C
Cl
HO
t

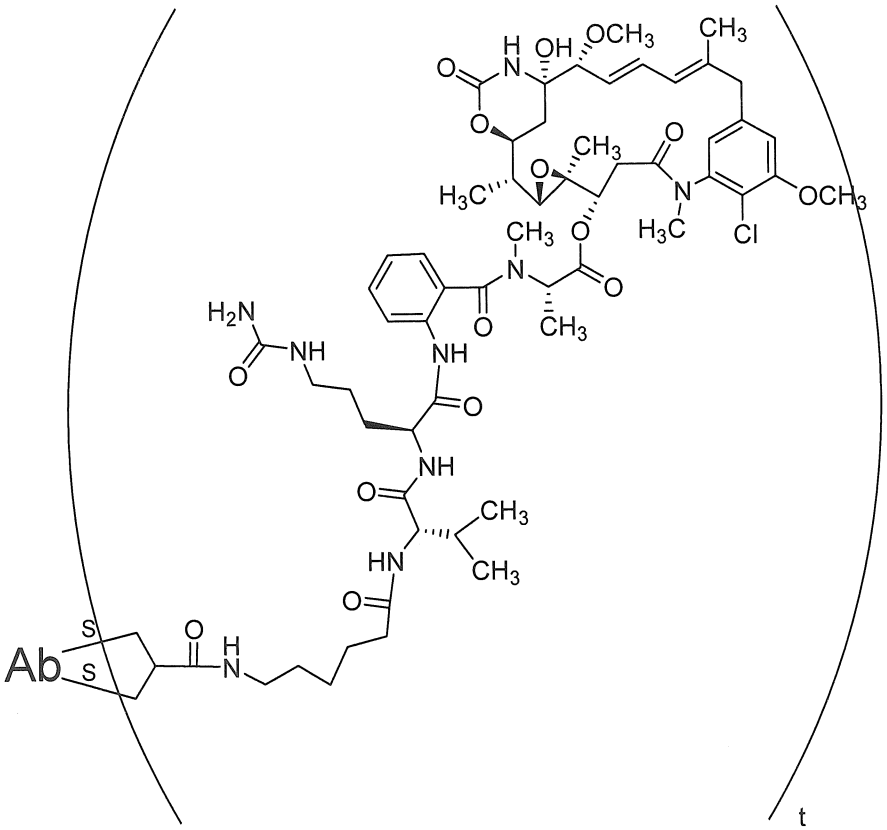
,


Ab
S
S
O
H
N
O
NH2
NH
OH
OCH3
CH3
H3C
Cl
HN
t

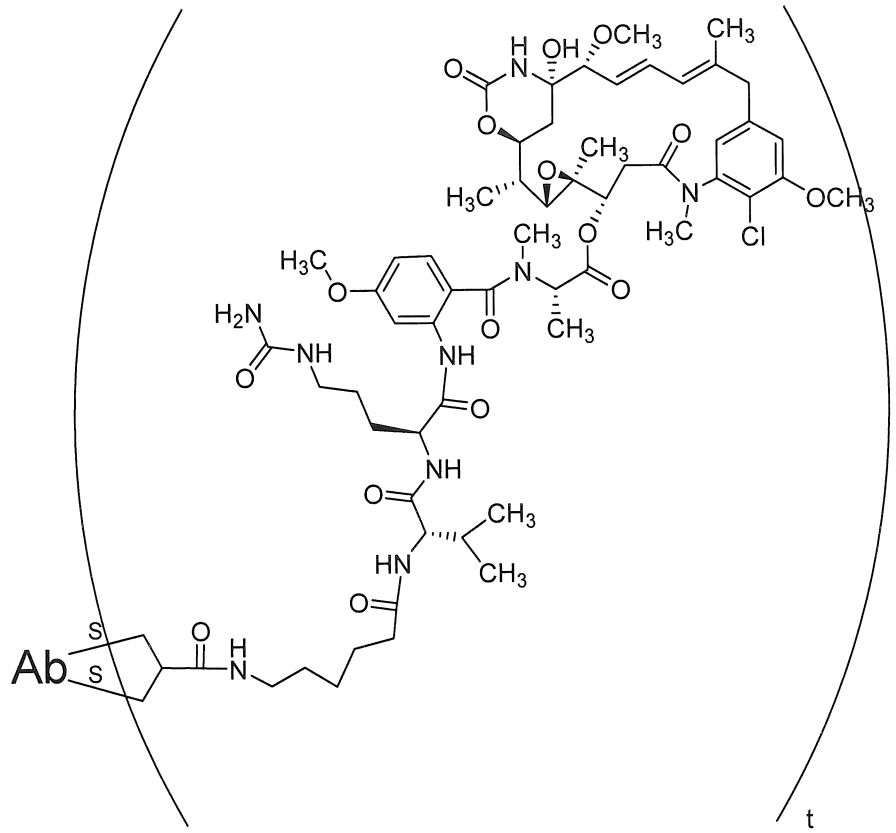
,


Ab
S
S
O
H
N
O
NH2
NH
OH
OCH3
CH3
H3C
Cl
t

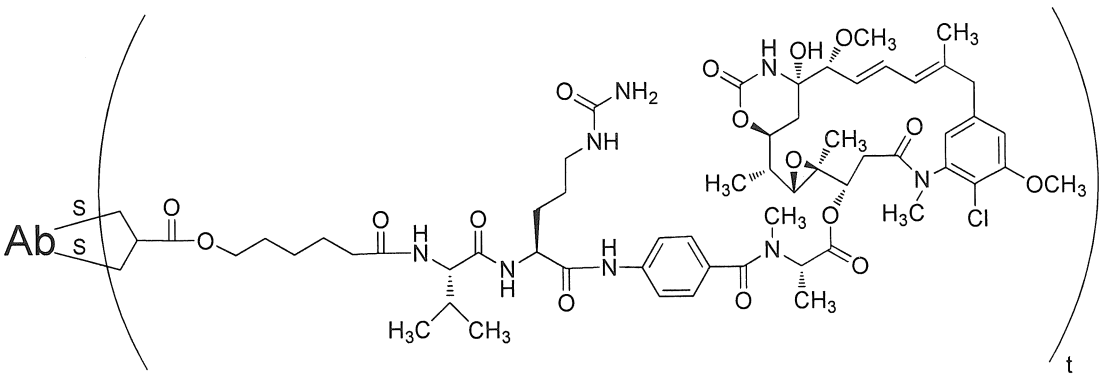
,


H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
O
CH3
O
H3C
N
OCH3
H3C
Cl
CH3
O
N
O
O
CH3
H2N
NH
O
NH
O
NH
O
CH3
HN
CH3
O
S
Ab
S
O
H
N
t

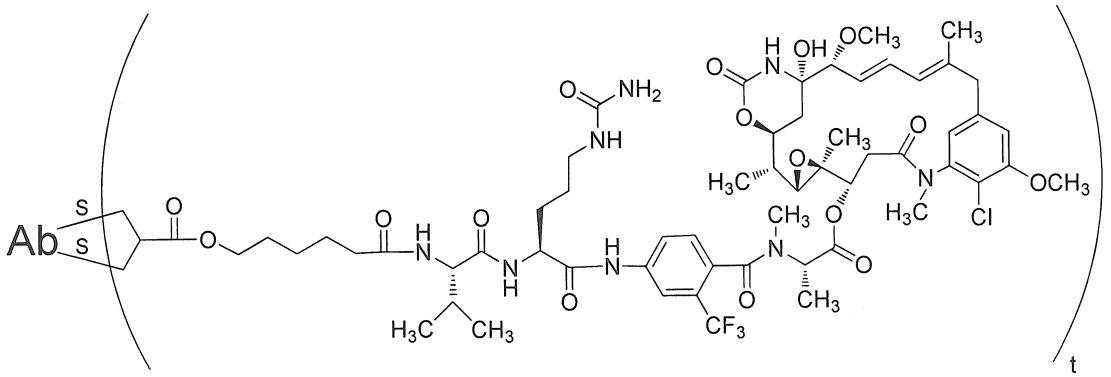
,


H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
O
CH3
O
H3C
N
OCH3
H3C
Cl
CH3
O
H3C
O
N
O
O
CH3
H2N
NH
O
NH
O
NH
O
CH3
HN
CH3
O
S
Ab
S
O
H
N
t

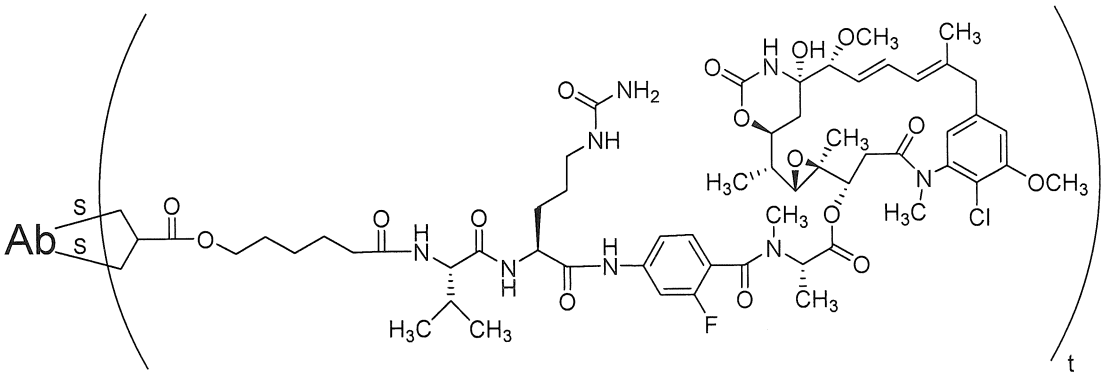
,



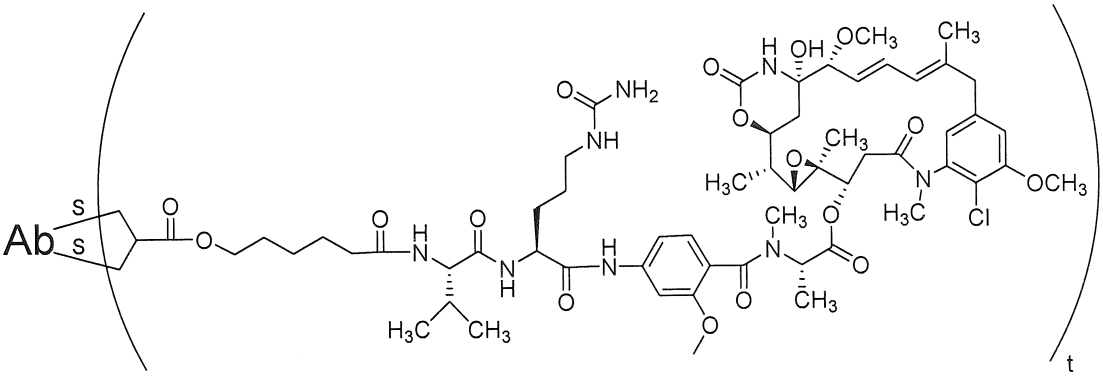
t ,



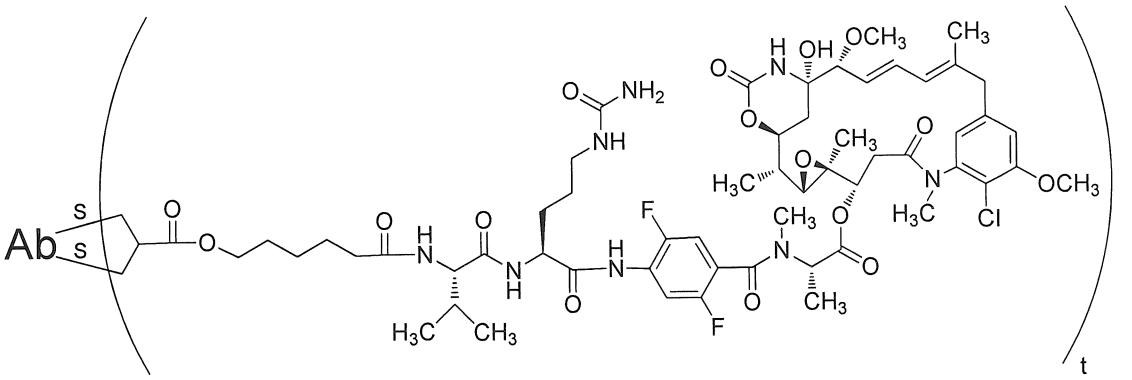
t ,



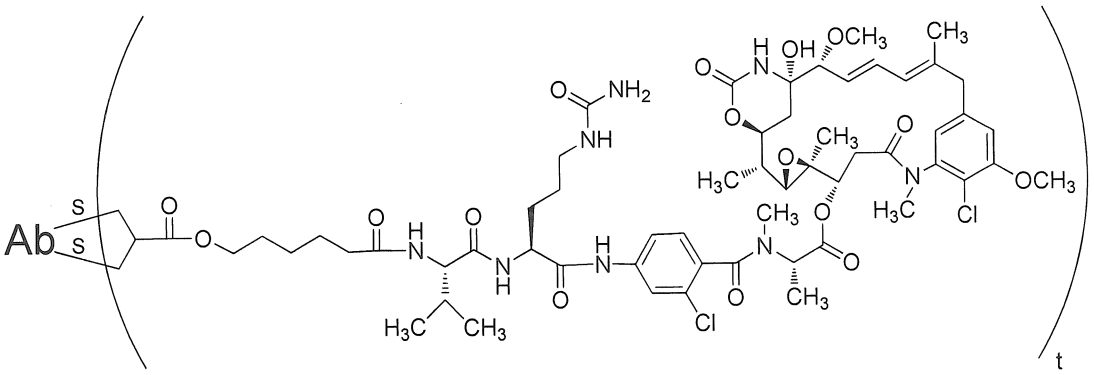
t ,



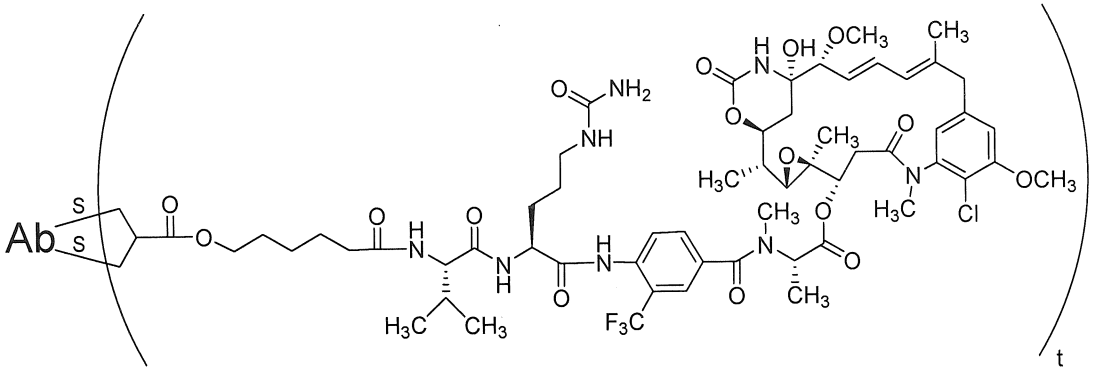
t ,



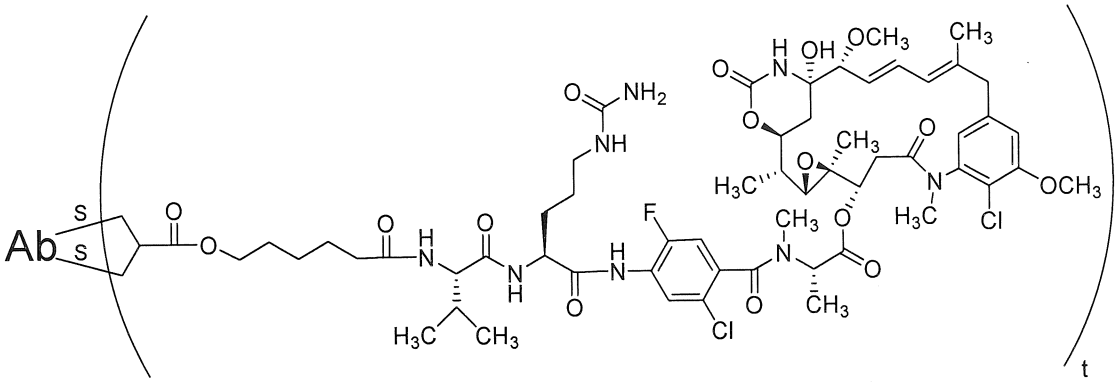
t ,



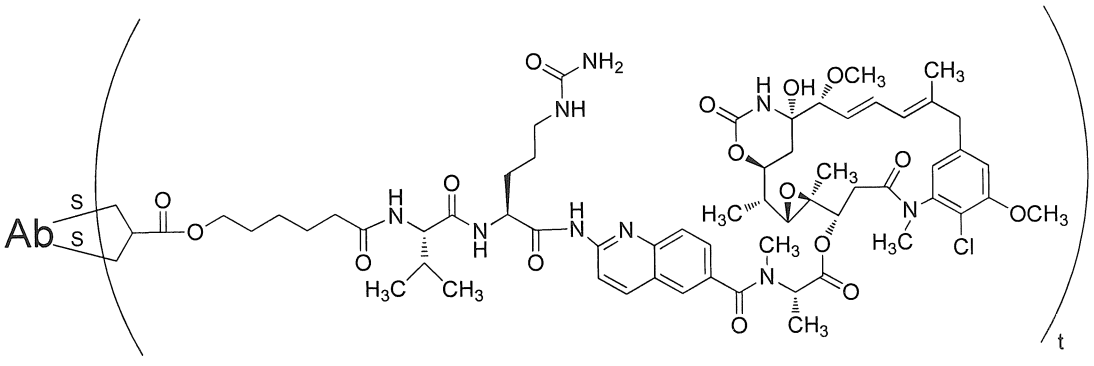
t ,



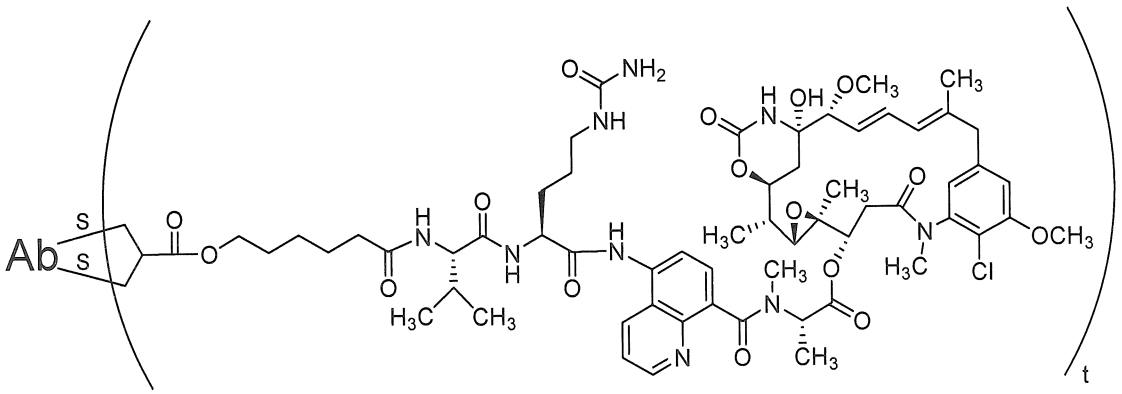
t ,



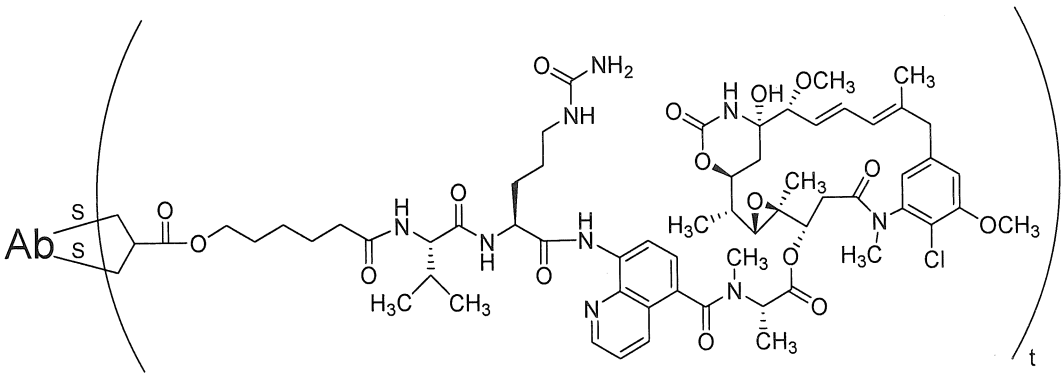
t ,



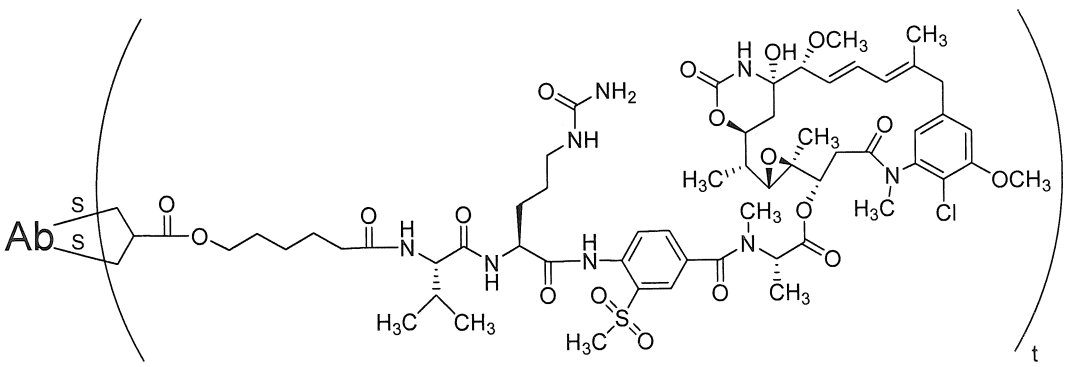
,



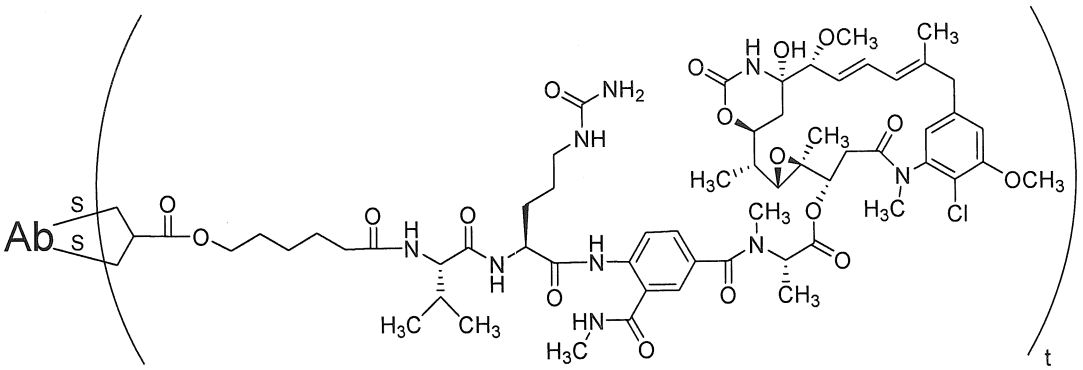
,



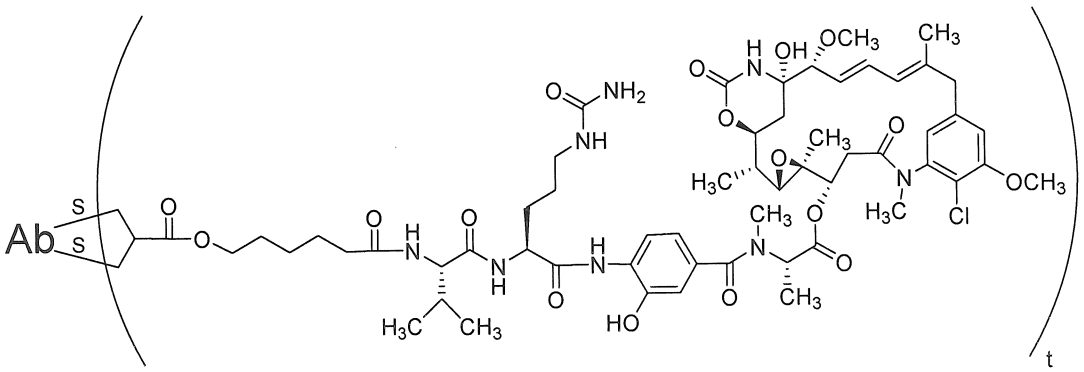
,



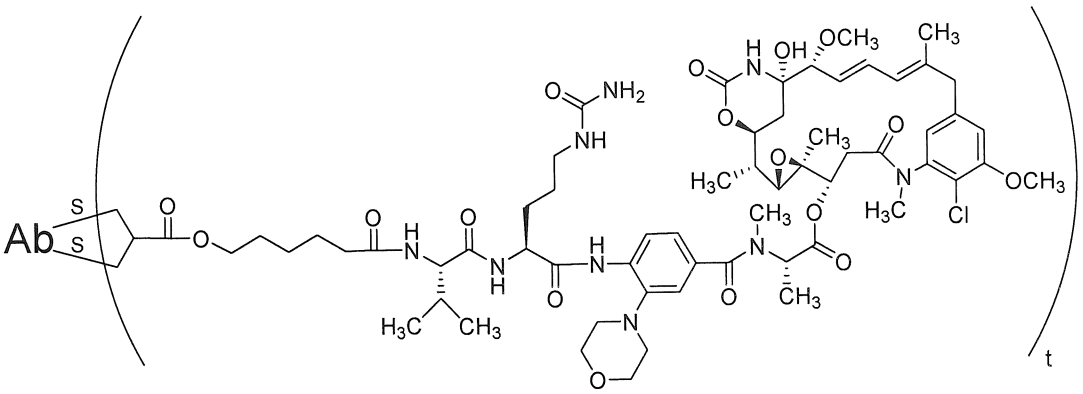
,



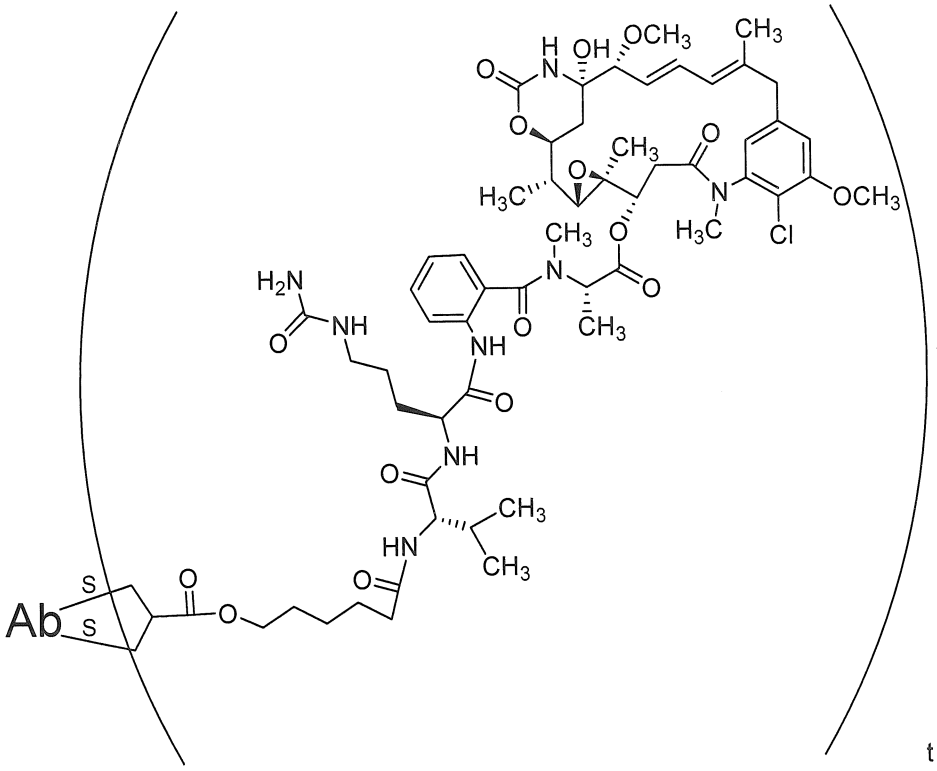
,



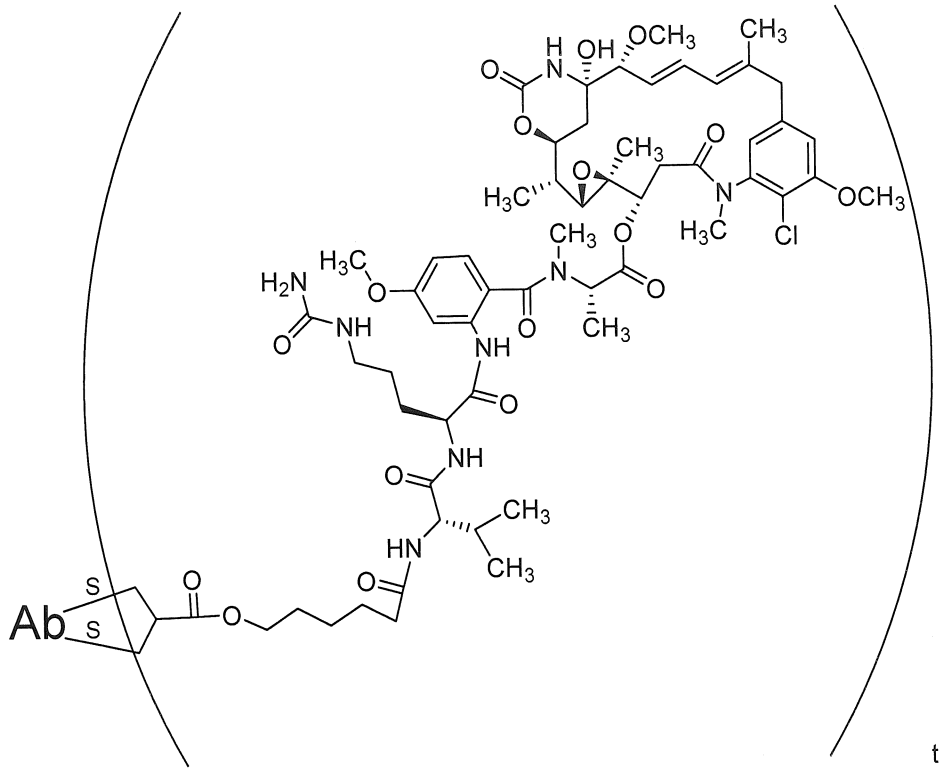
,



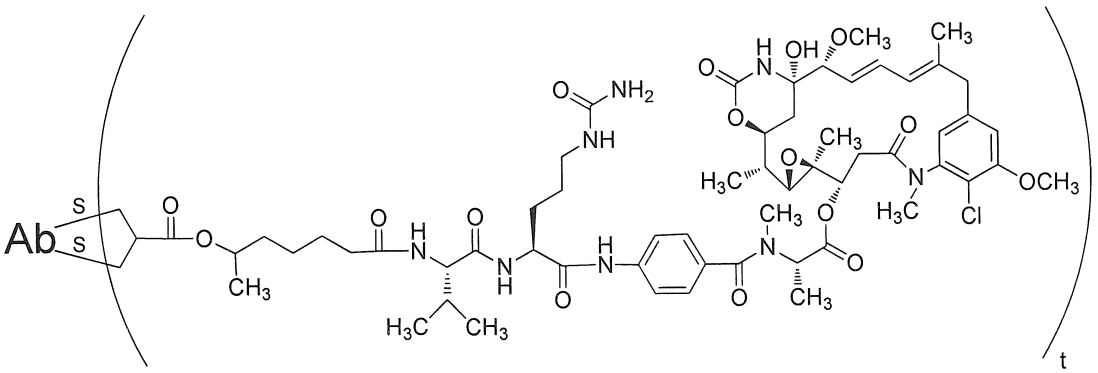
,


Ab
S
S
O
O
O
NH
HN
NH
NH
O
O
O
O
O
O
O
O
N
N
N
H
OH
OCH3
CH3
CH3
CH3
CH3
H3C
H3C
Cl
OCH3
H2N
NH
O

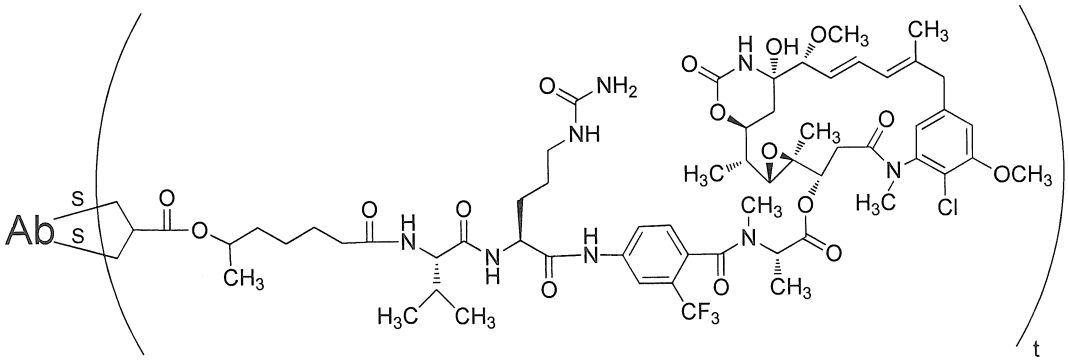
t,


Ab
S
S
O
O
O
NH
HN
NH
NH
O
O
O
O
O
O
O
O
N
N
N
H
OH
OCH3
CH3
CH3
CH3
CH3
H3C
H3C
Cl
OCH3
H2N
NH
O

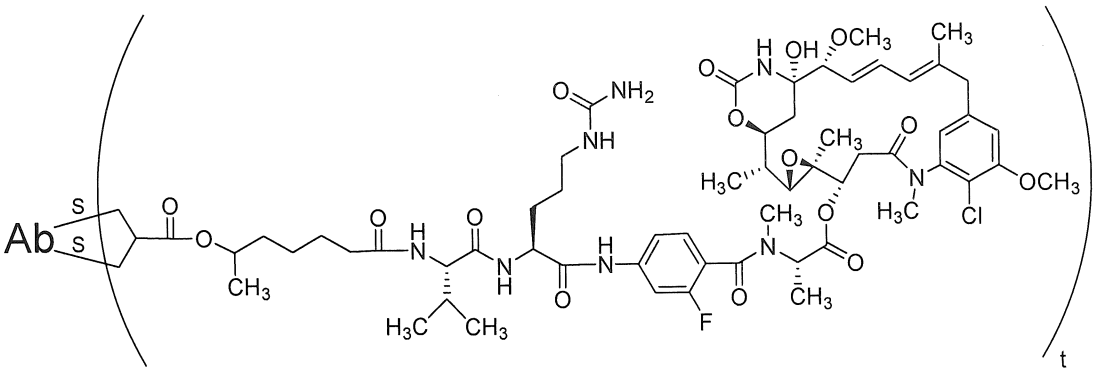
t,



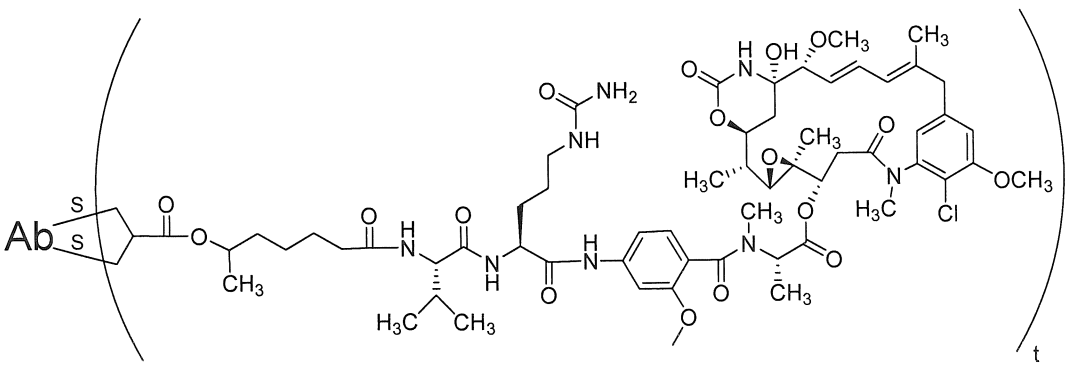
t ,



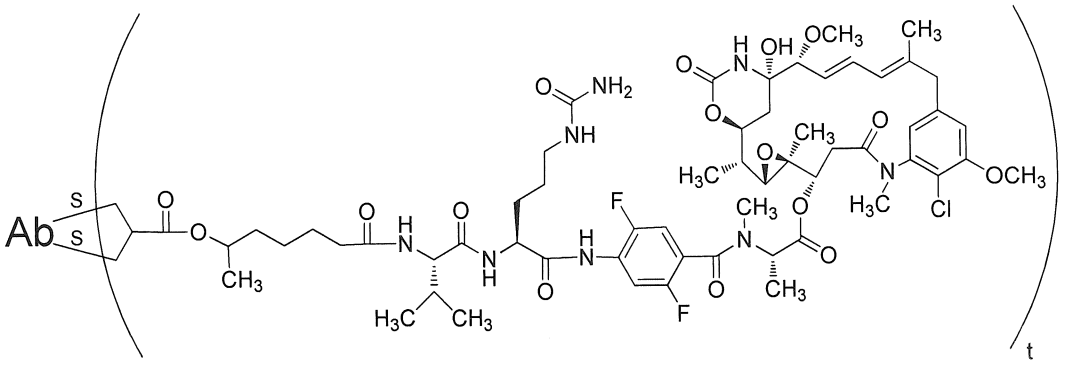
t ,



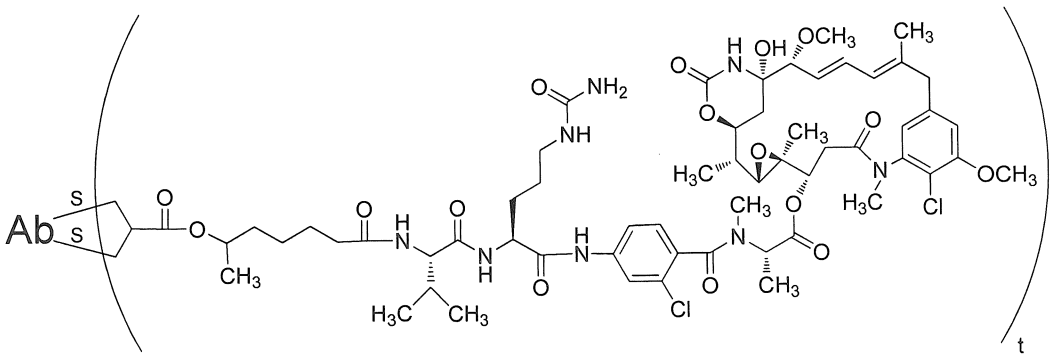
t ,



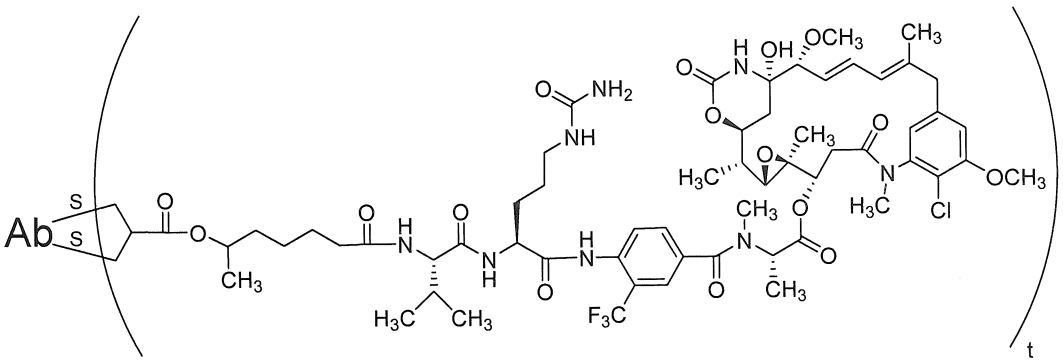
t ,



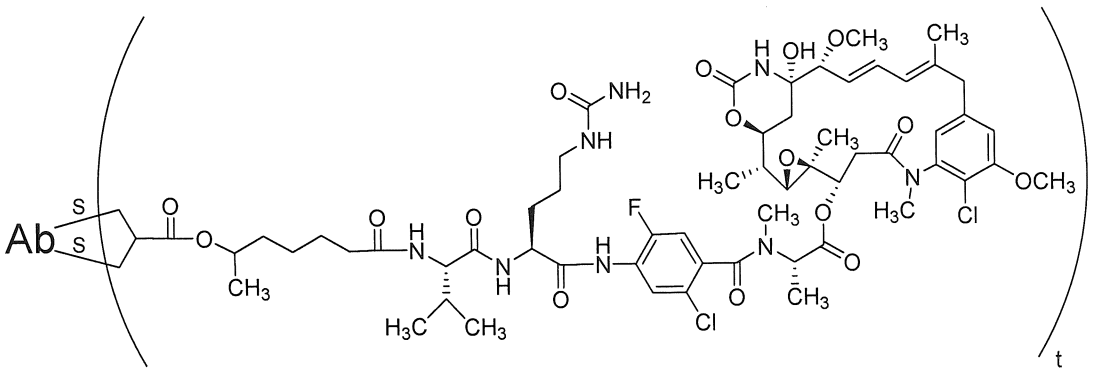
t ,



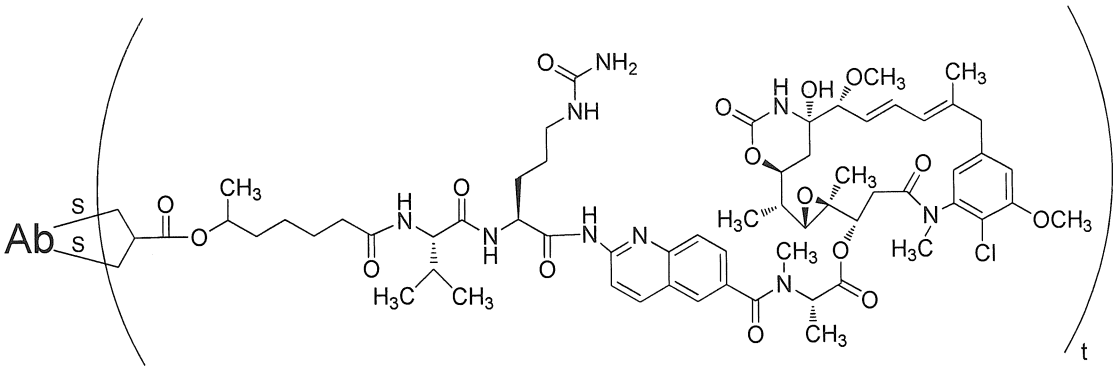
t ,

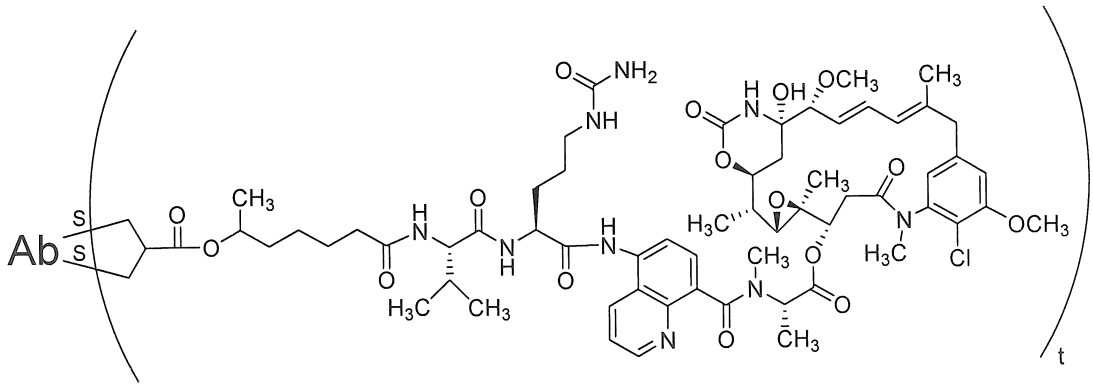


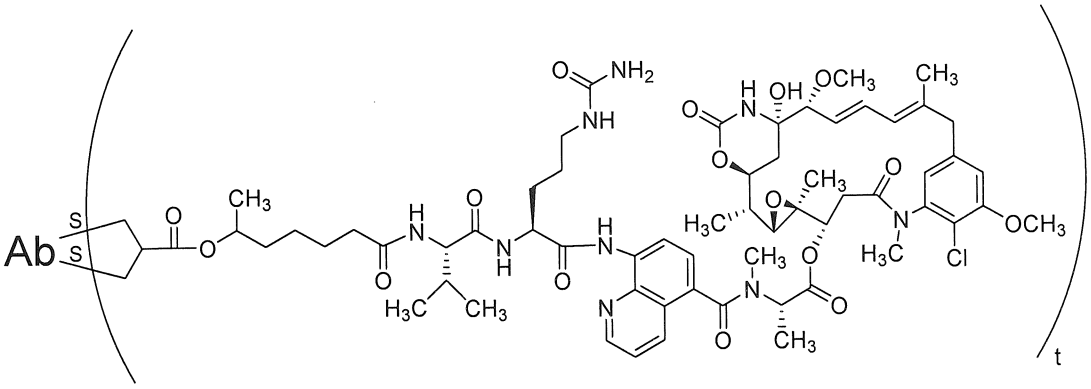
t ,

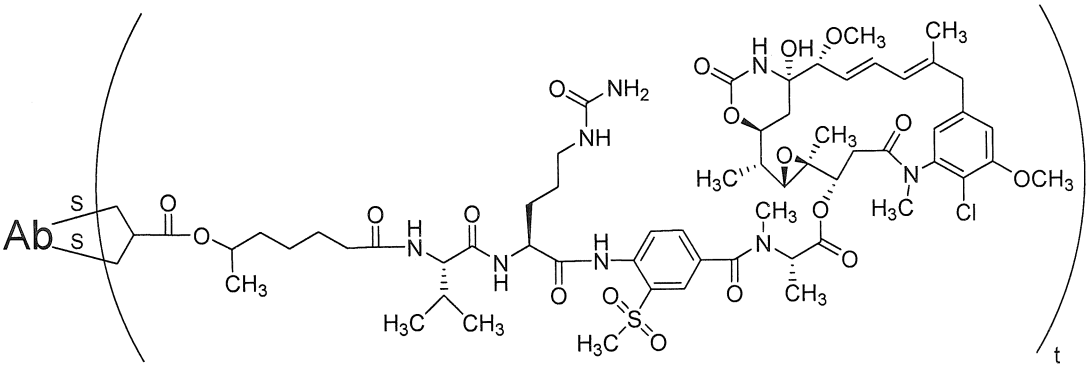


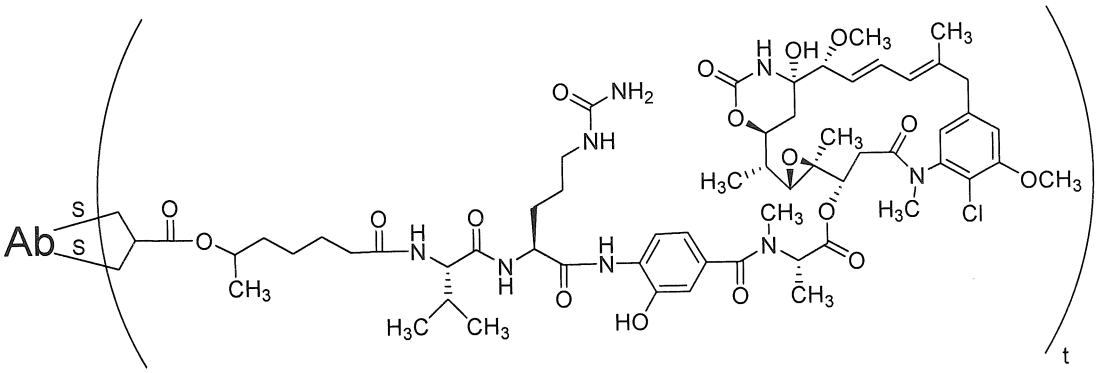
t ,



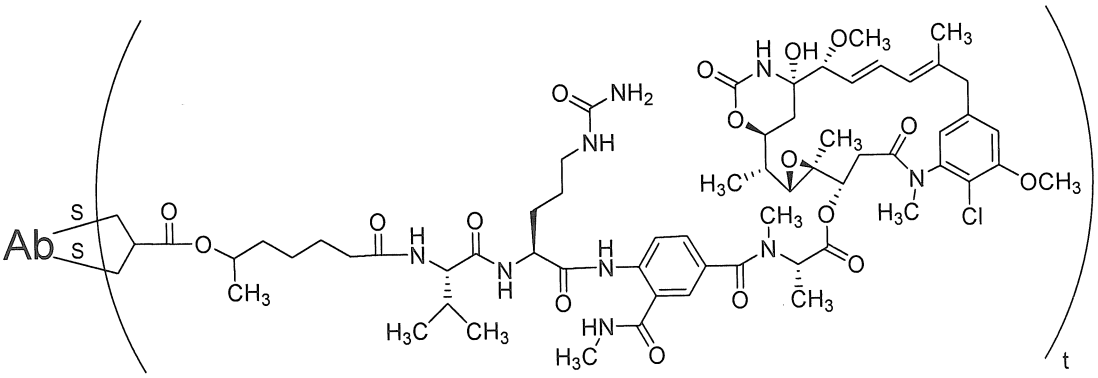




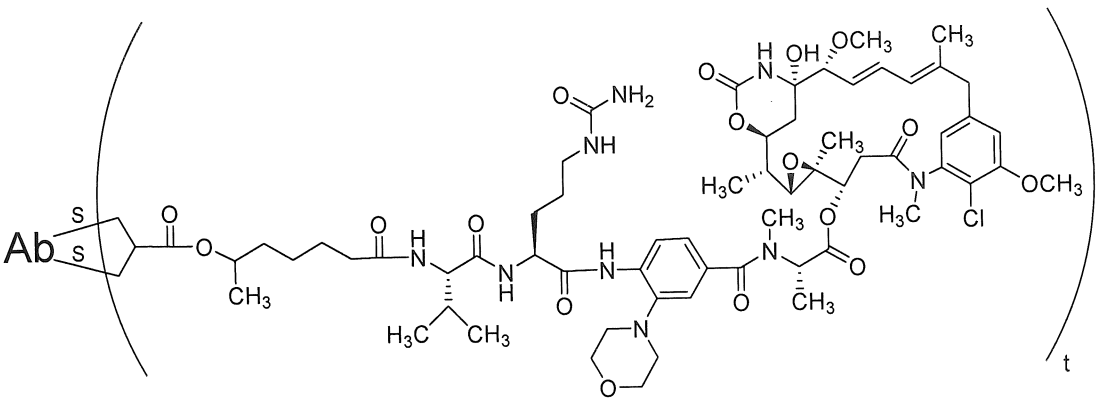




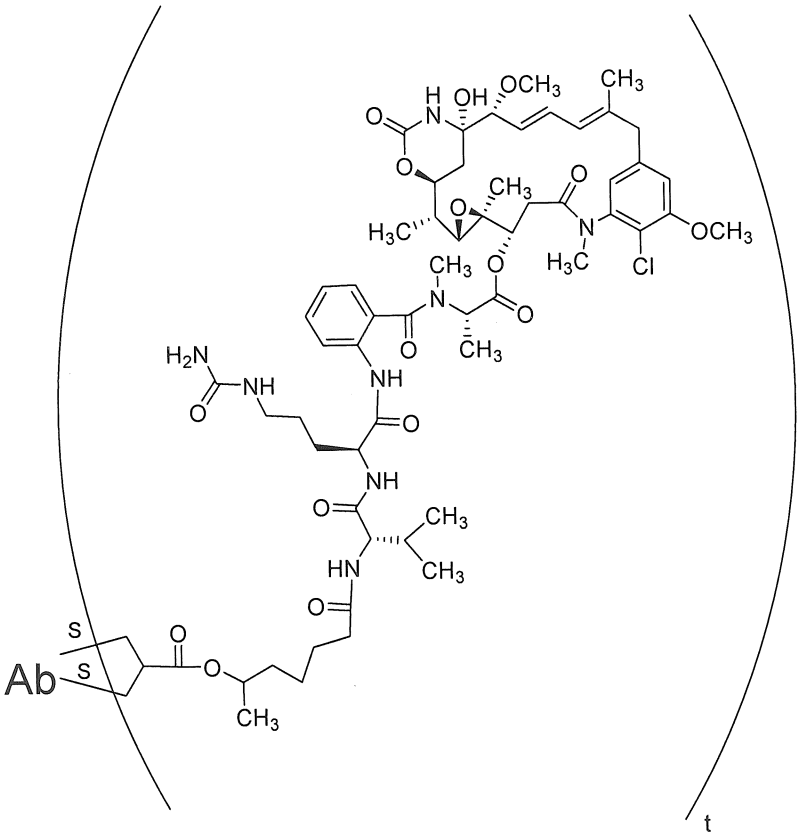
,



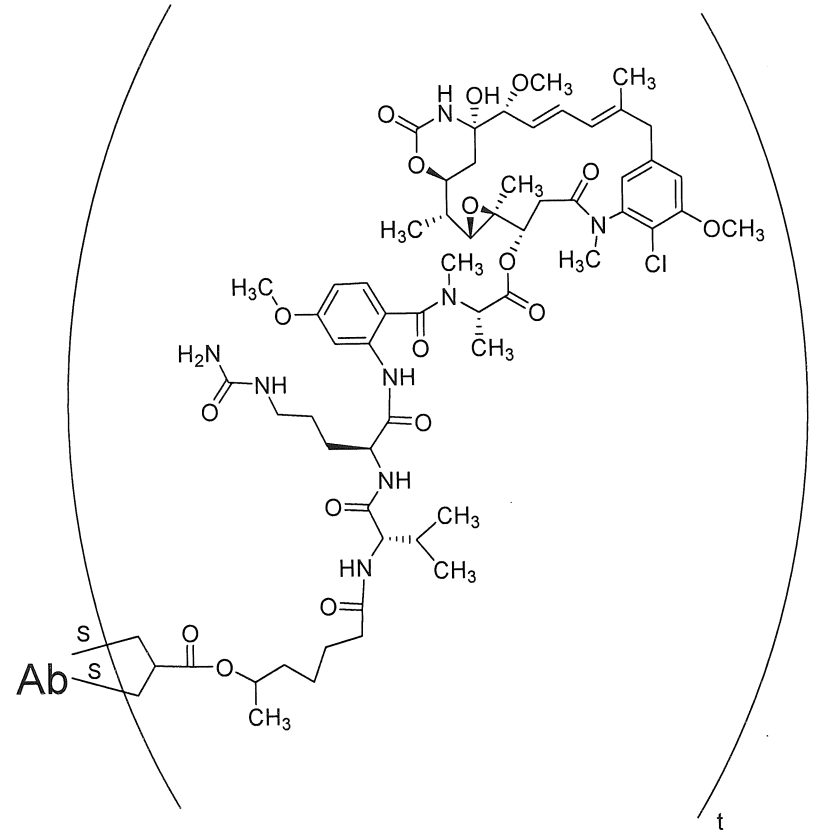
,



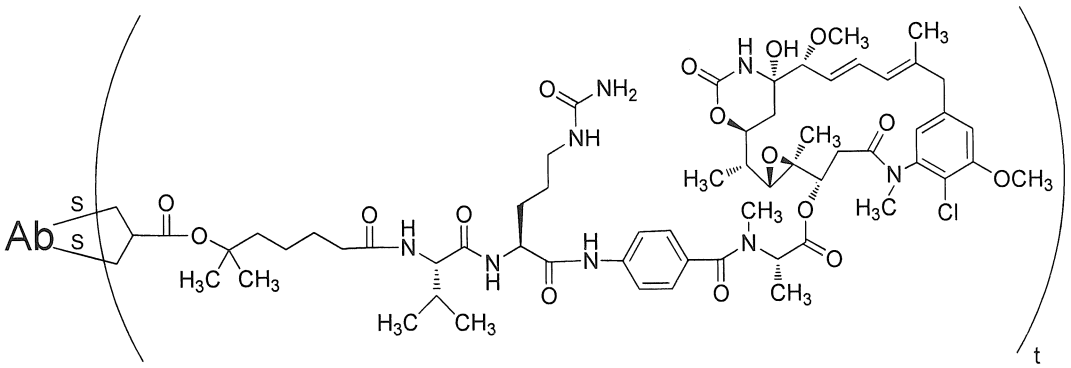
,


H
OH
OCH3
CH3
O
N
O
O
CH3
O
H3C
O
N
OCH3
H3C
Cl
CH3
O
N
O
CH3
O
CH3
NH
H2N
NH
O
O
NH
O
CH3
HN
CH3
O
S
O
Ab
S
O
CH3
t

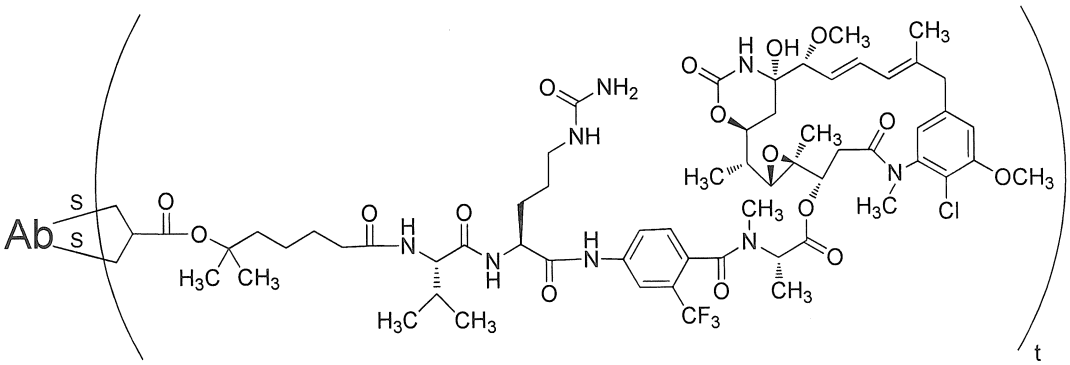
,


H
OH
OCH3
CH3
O
N
O
O
CH3
O
H3C
O
N
OCH3
H3C
Cl
CH3
O
N
H3C
O
O
CH3
O
NH
H2N
NH
O
O
NH
O
CH3
HN
CH3
O
S
O
Ab
S
O
CH3
t

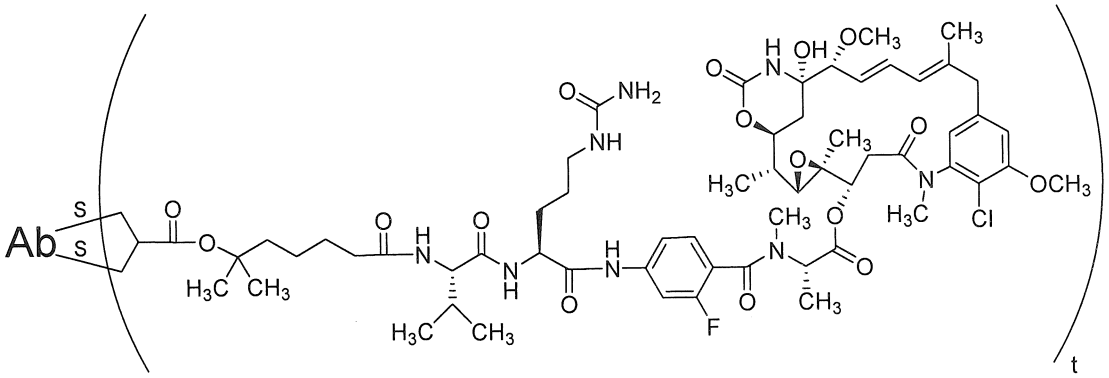
,



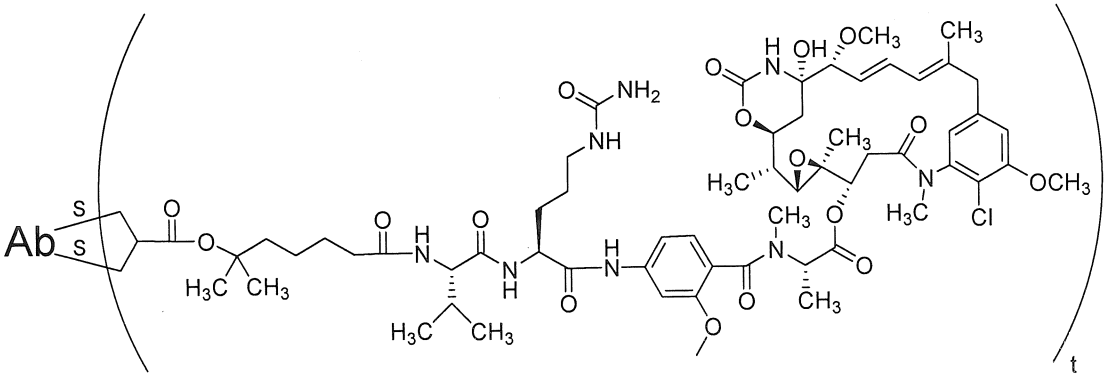
t ,



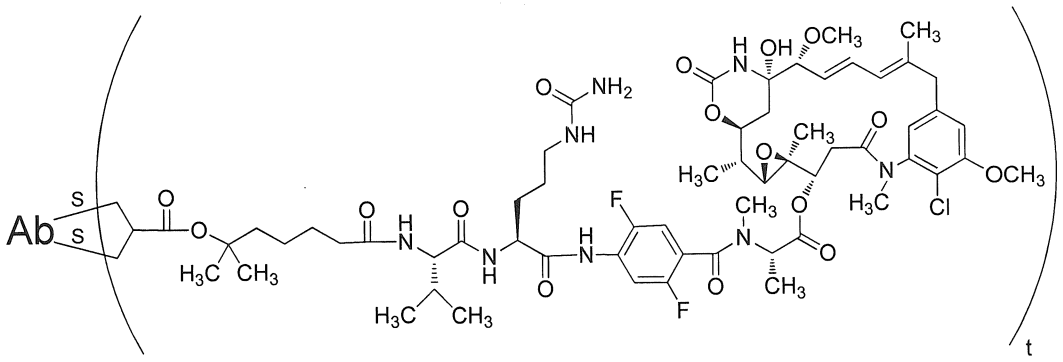
t ,



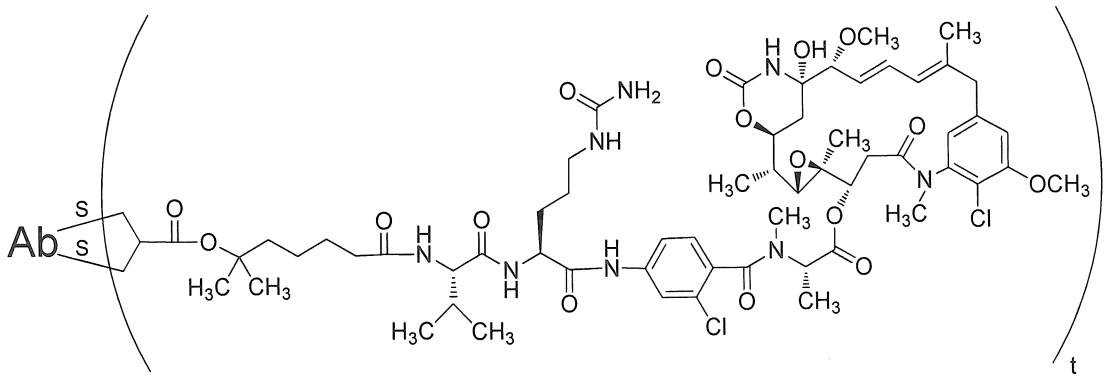
t ,



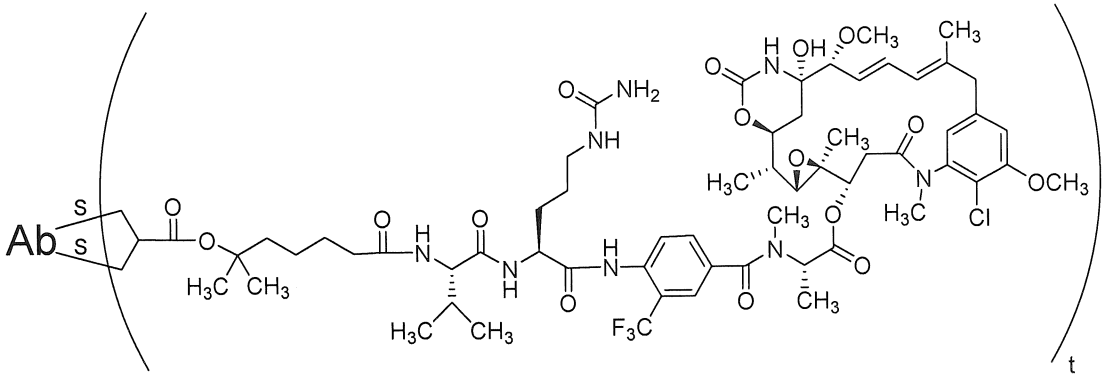
t ,



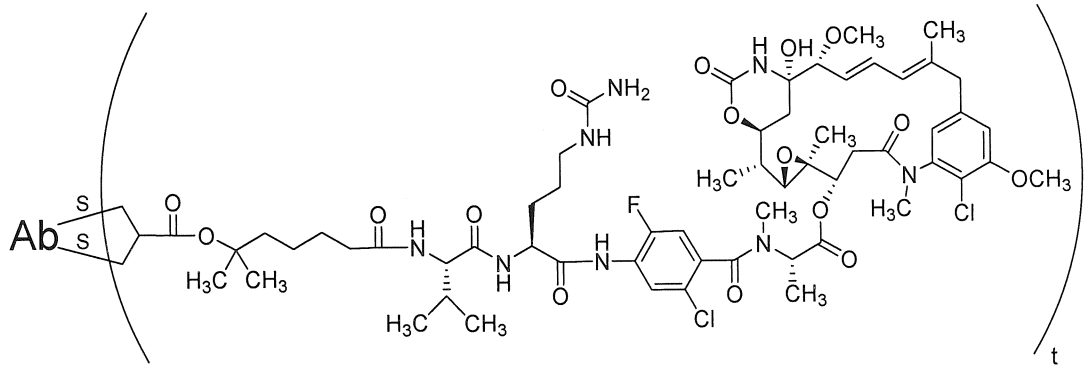
,



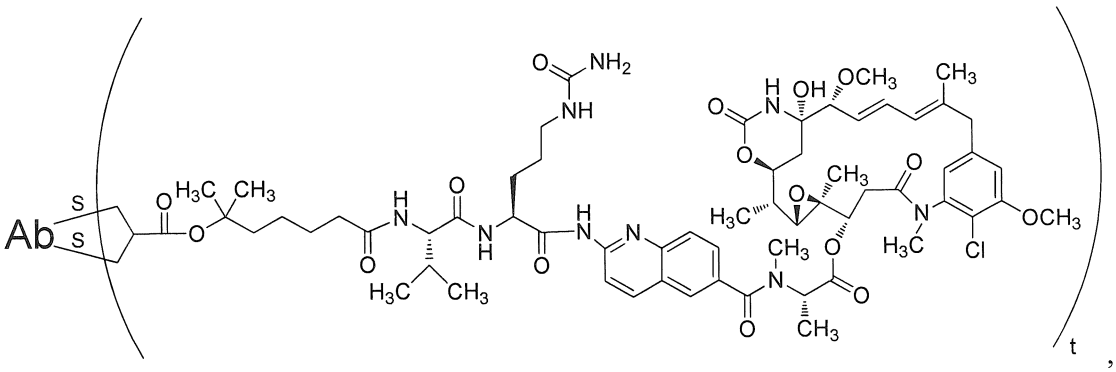
,

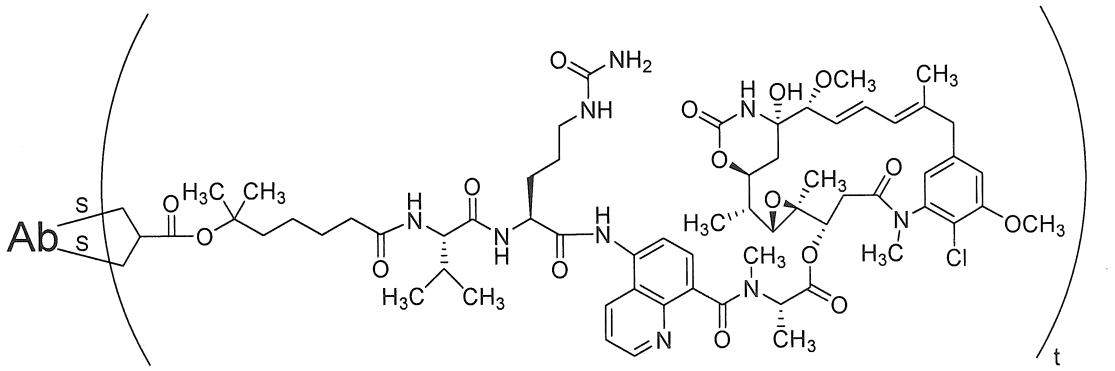


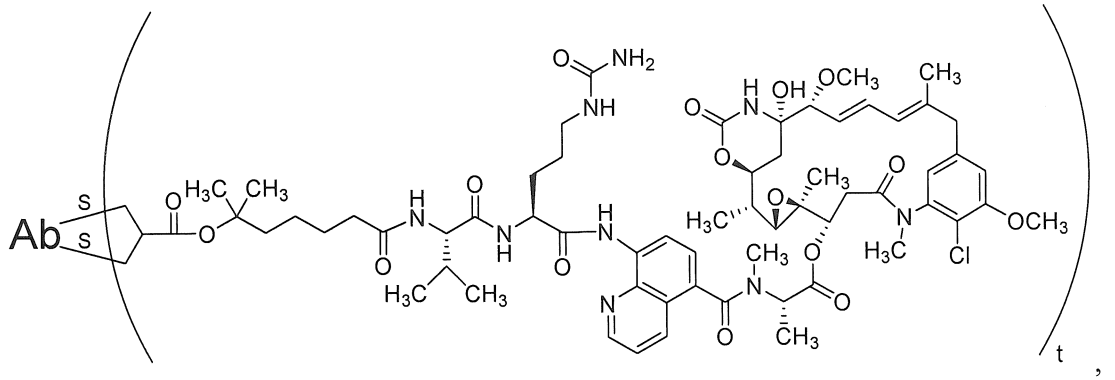
,

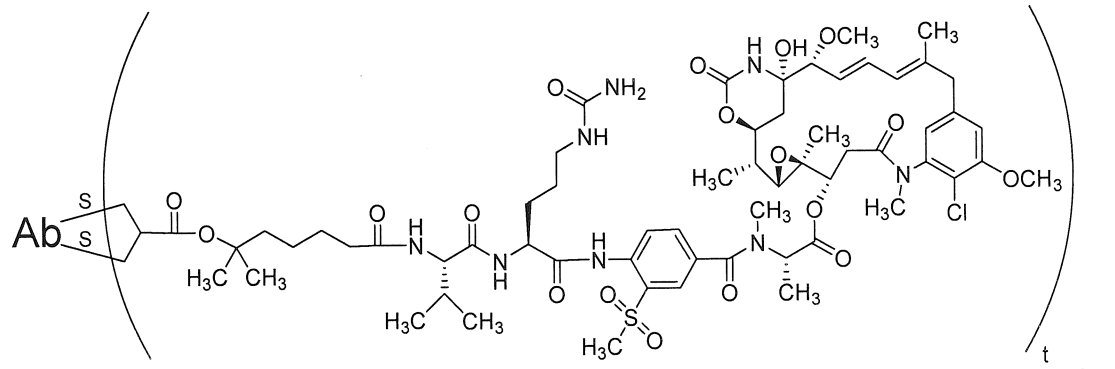


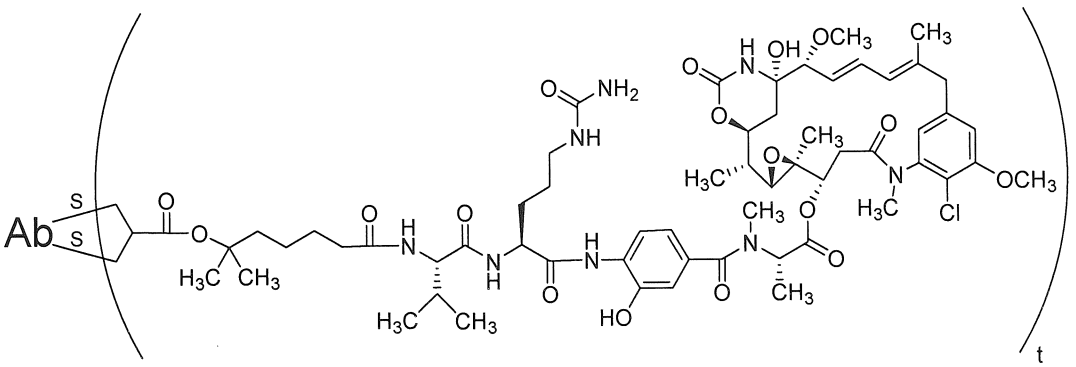
,



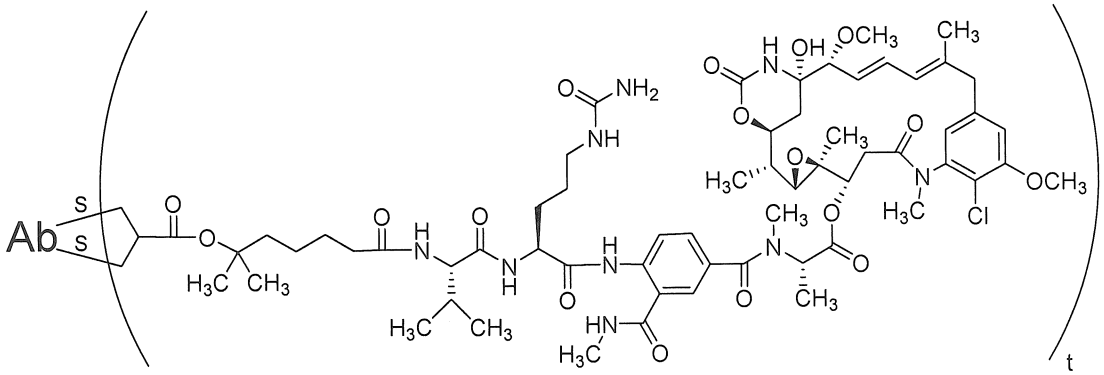




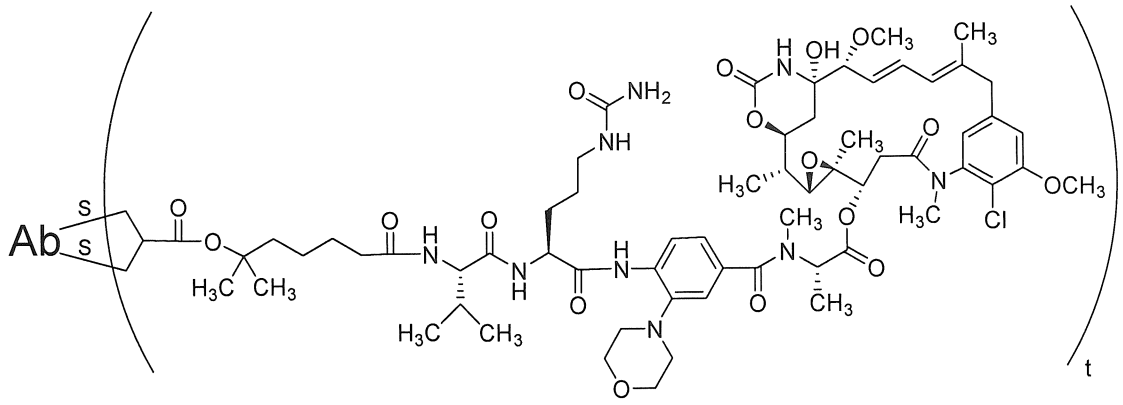




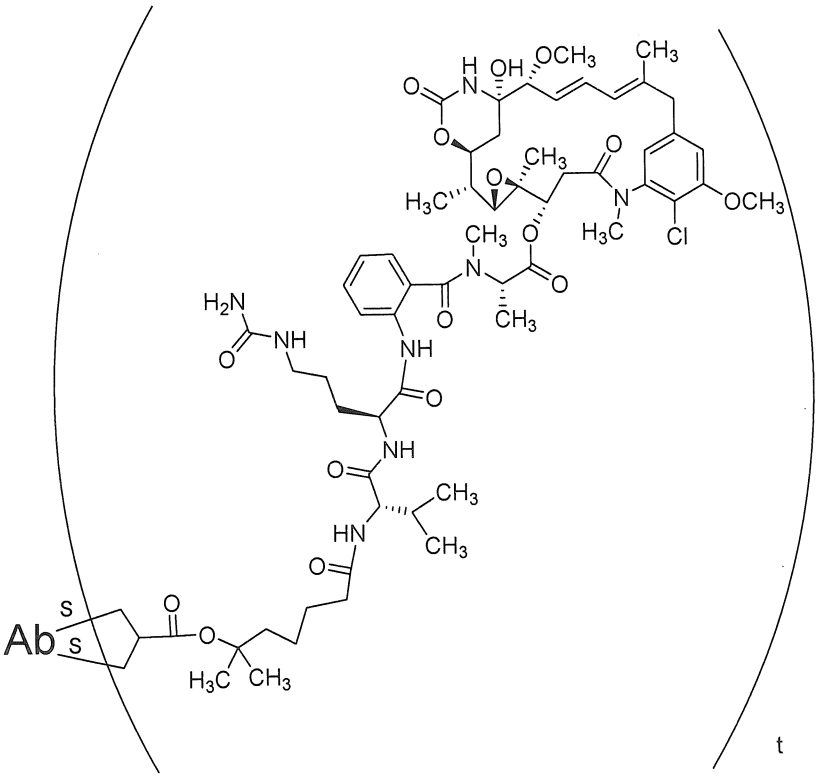
,



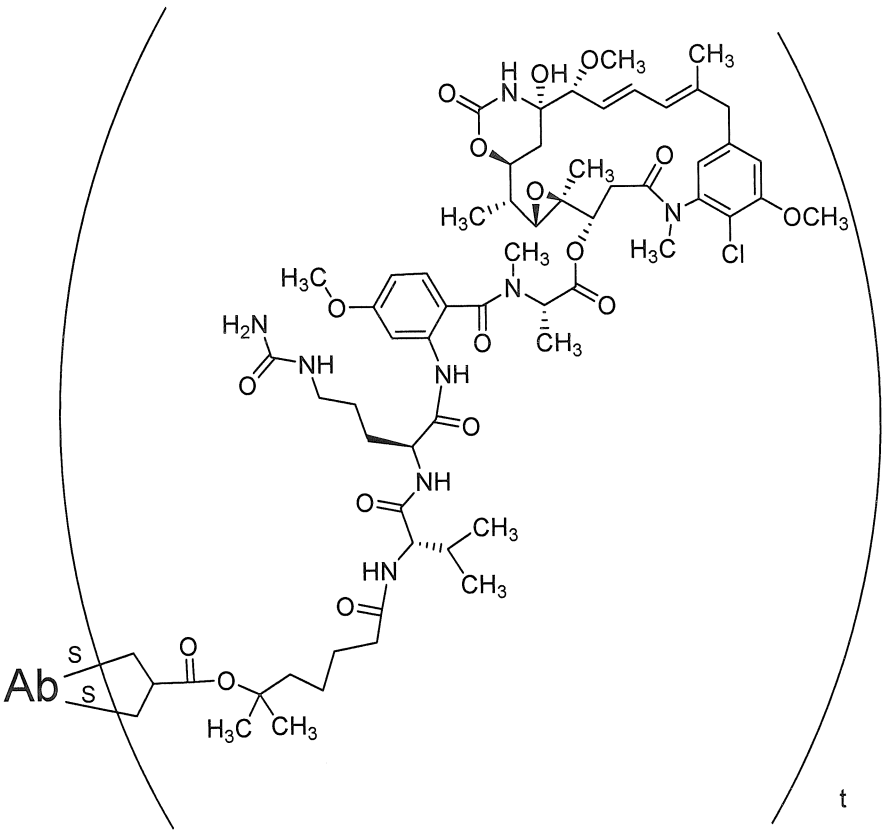
,



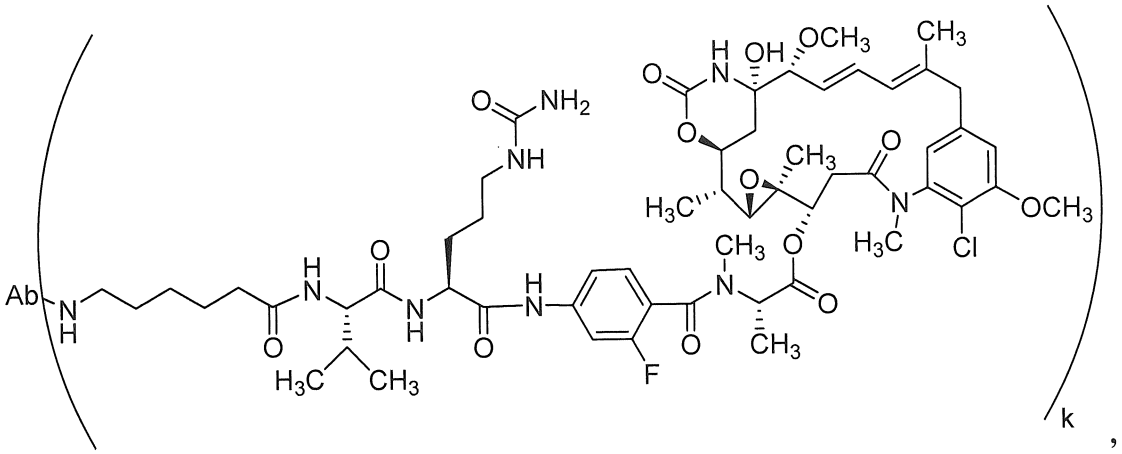
,



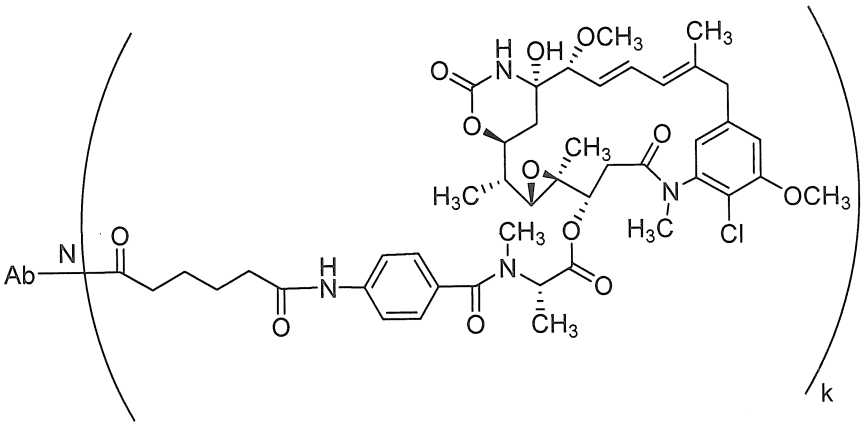
t , hoặc



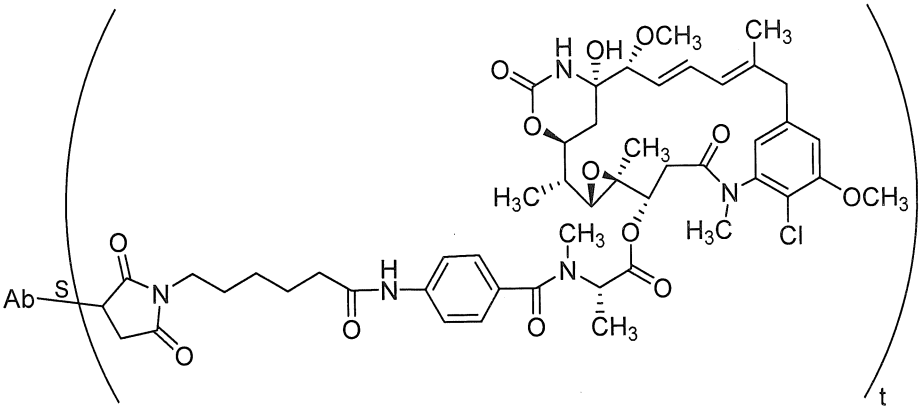
t ,



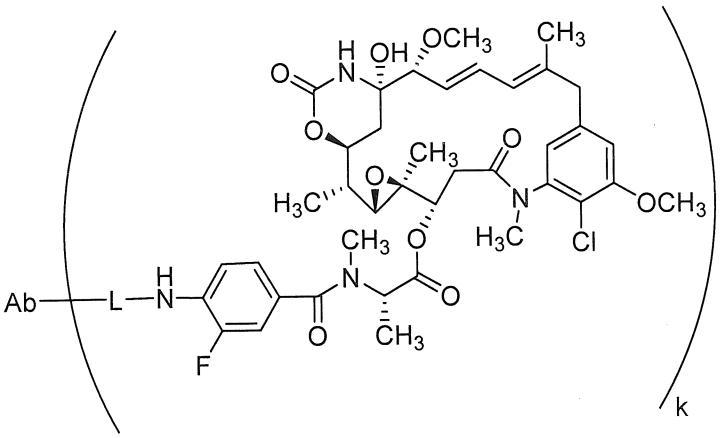
,



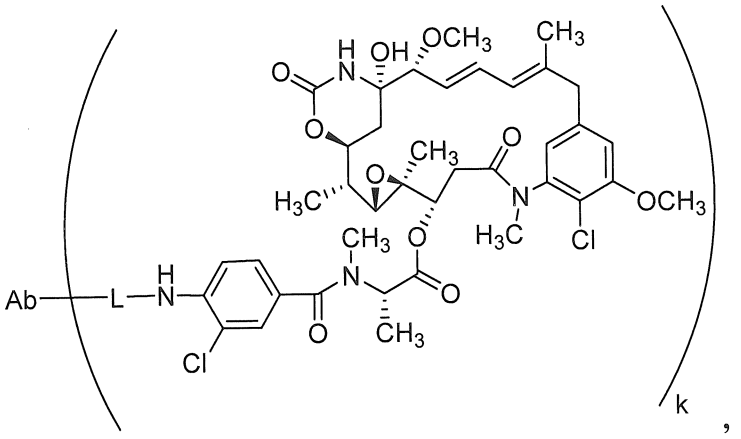
,



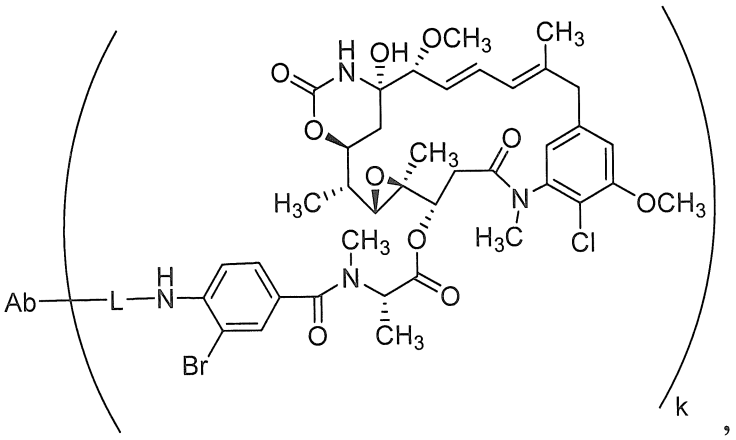
,



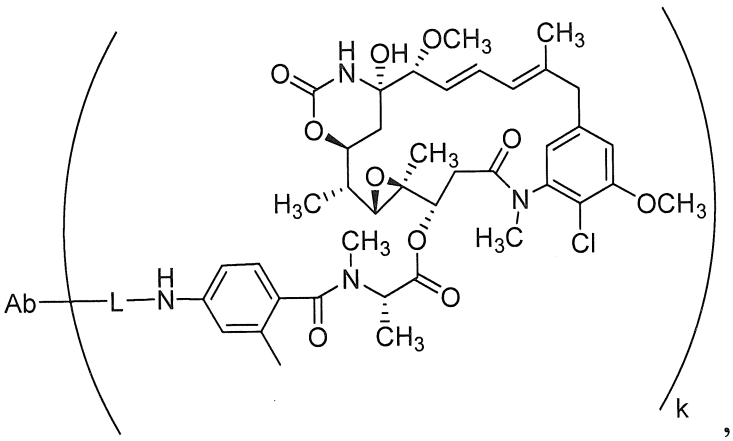
,


Ab
L
H
N
Cl
k

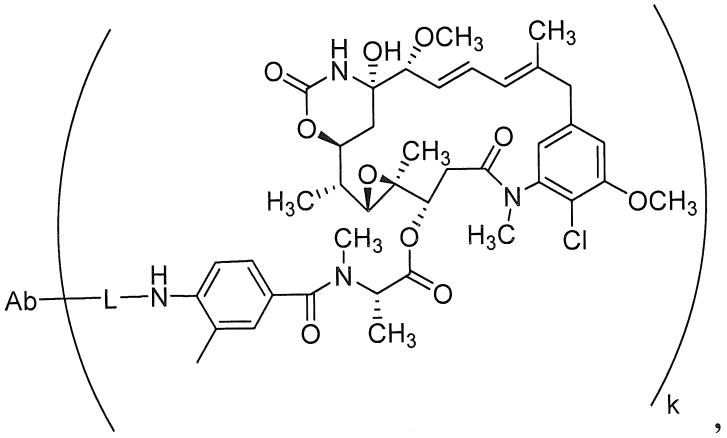
,


Ab
L
H
N
Br
k

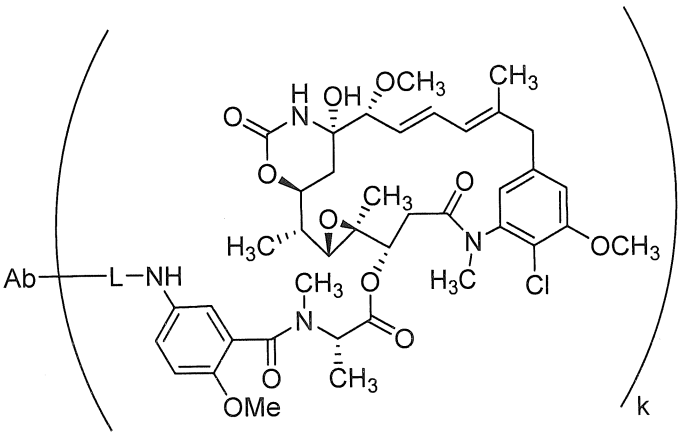
,


Ab
L
H
N
k

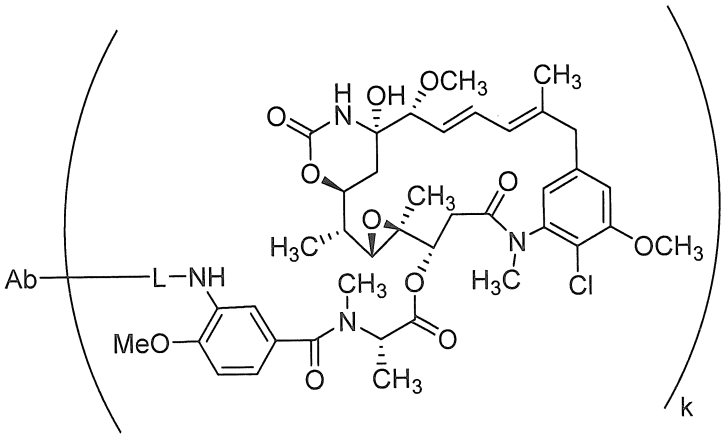
,


Ab
L
H
N
k

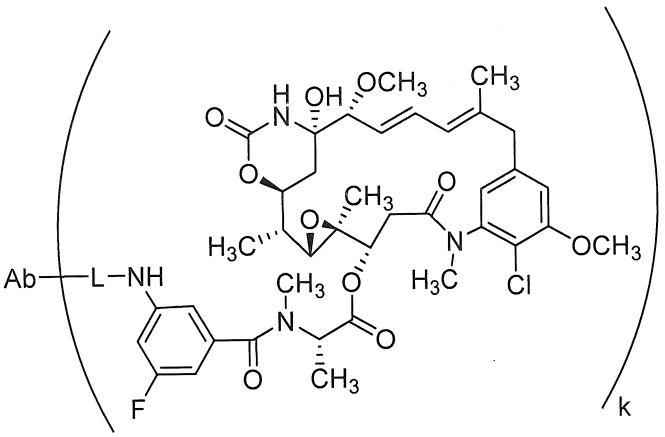
,


Ab
L
NH
OMe
k

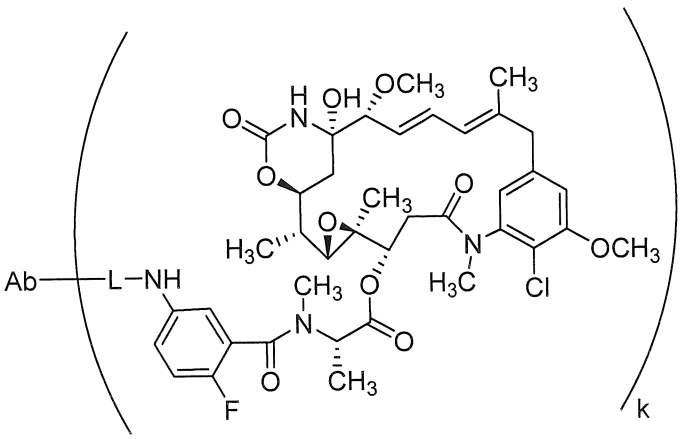
,


Ab
L
NH
MeO
k

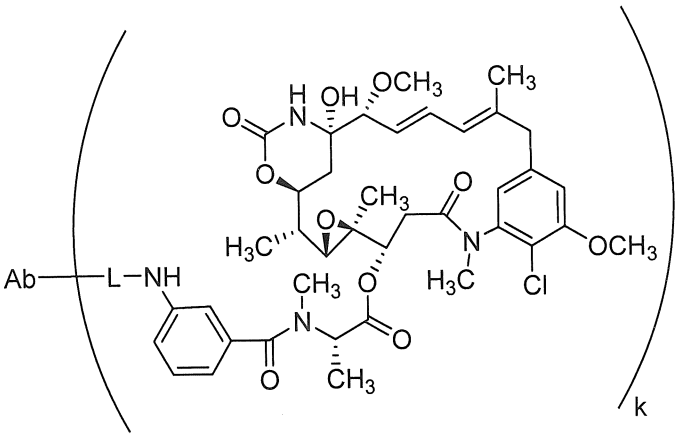
,


Ab
L
NH
F
k

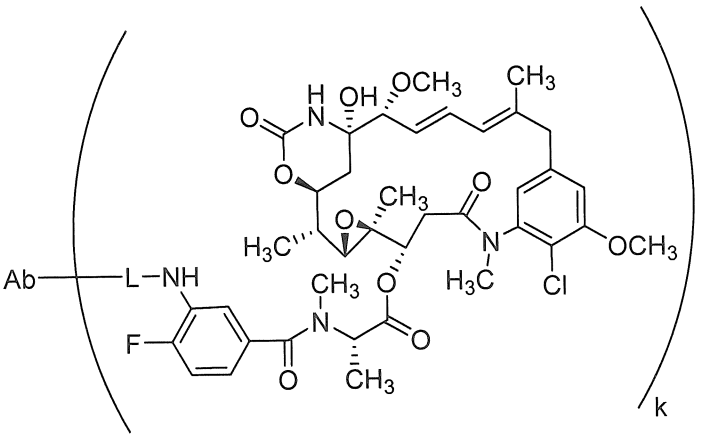
,


Ab
L
NH
F
k

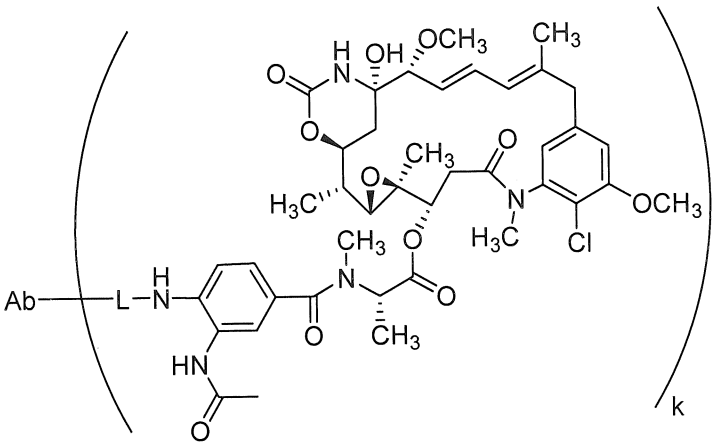
,



,



, hoặc



;

trong đó:

Ab là kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó;

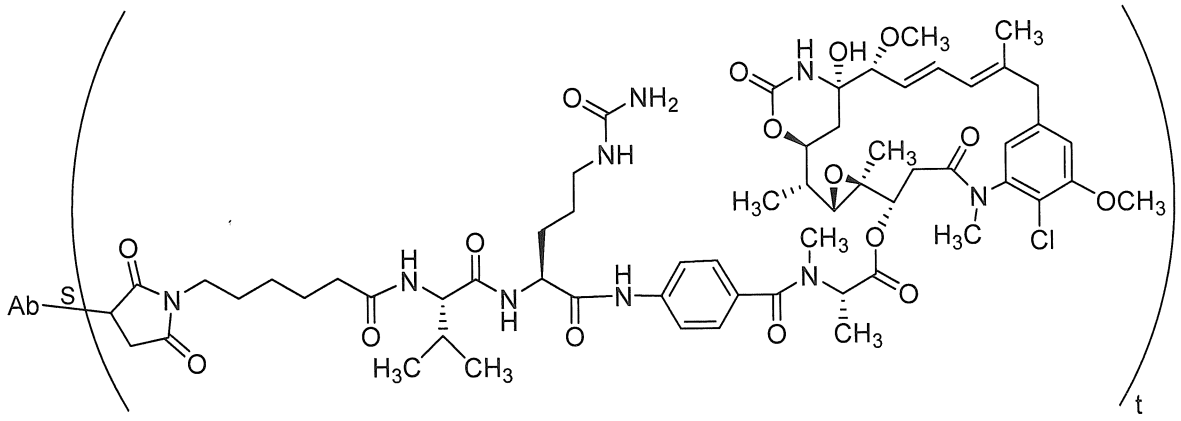
—S— là liên kết với gốc xystein của kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó;

—N— là liên kết với gốc lysin của kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó;

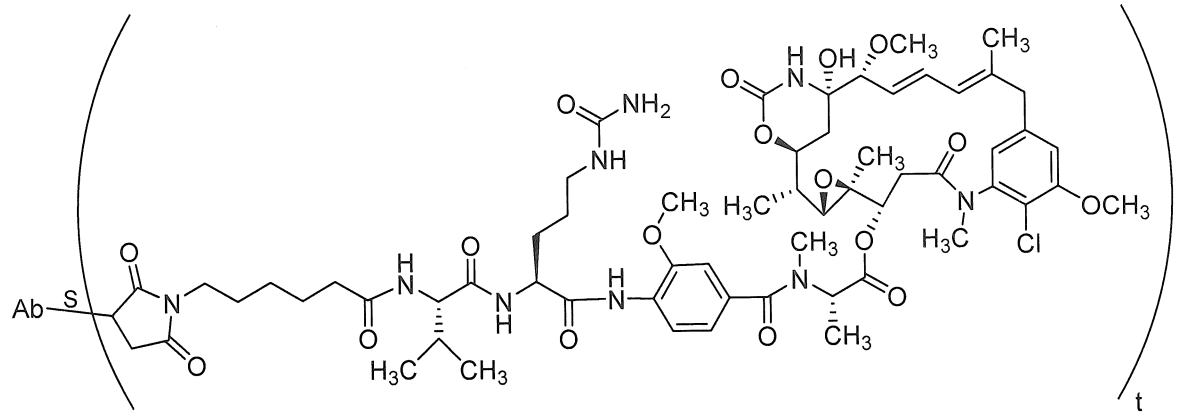
k là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 30; và

t là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 8.

23. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất này là:



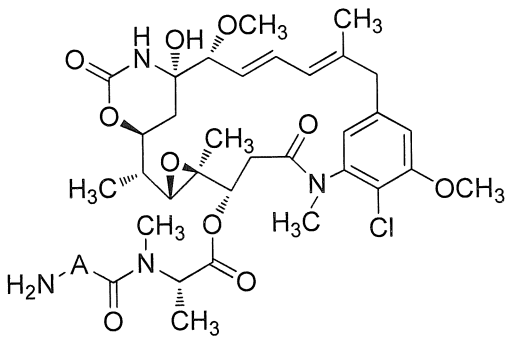
hoặc



24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23, trong đó t bằng một.

25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, trong đó kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó là kháng thể kháng MUC16, kháng thể kháng PRLR, hoặc kháng thể kháng PSMA hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của chúng.

26. Hợp chất có công thức II

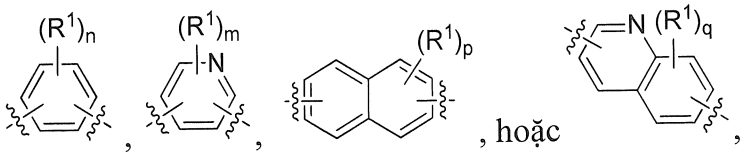


(II)

hoặc muối dược dụng của chúng,

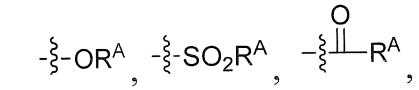
trong đó A là arylen hoặc heteroarylen.

27. Hợp chất theo điểm 26, trong đó A là:



trong đó

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



, hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl;

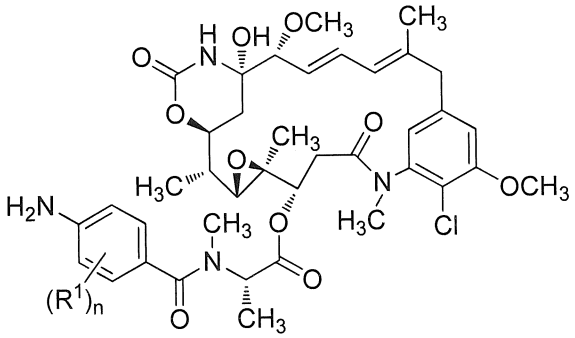
n là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến bốn;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến ba;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến sáu; và

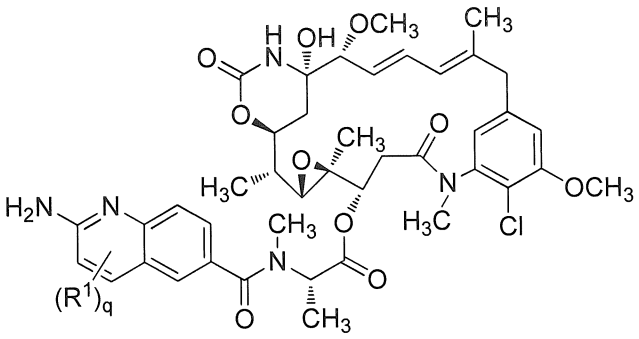
q là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến năm.

28. Hợp chất theo điểm 27, trong đó hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức (IIA)



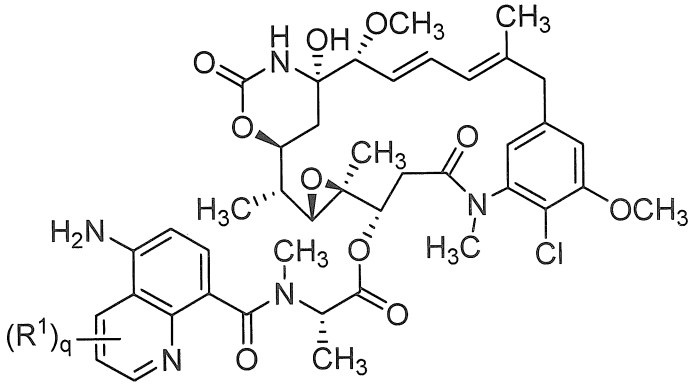
(IIA).

29. Hợp chất theo điểm 27, trong đó hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức (IIB):



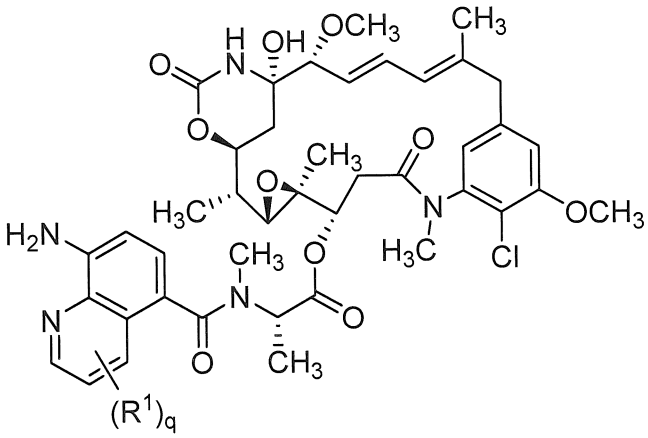
(IIB).

30. Hợp chất theo điểm 27, trong đó hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức (IIB2):



(IIB2).

31. Hợp chất theo điểm 27, trong đó hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức (IIB3):



(IIB3).

32. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 27 đến 31, trong đó R^1 độc lập là C_{1-6} alkoxy, haloalky, hoặc halo.

33. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 27 đến 32, trong đó R^1 độc lập là alkoxy, hoặc halo.

34. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 27 đến 33, trong đó n, m, p, và q là không, một, hoặc hai.

35. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 27 đến 34, trong đó n, m, p, và q bằng không hoặc một.

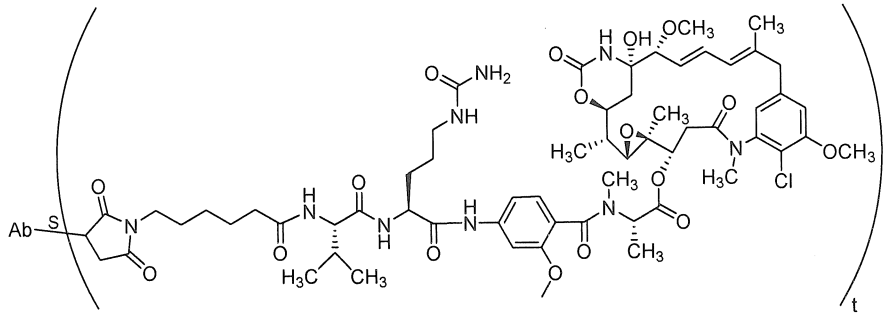
36. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm 1, 26, hoặc 27, trong đó R^1, mỗi lần xuất hiện, độc lập là alkoxy, haloalkyl, hoặc halo.

37. Hợp chất theo điểm 36, trong đó R^1 là alkoxy.

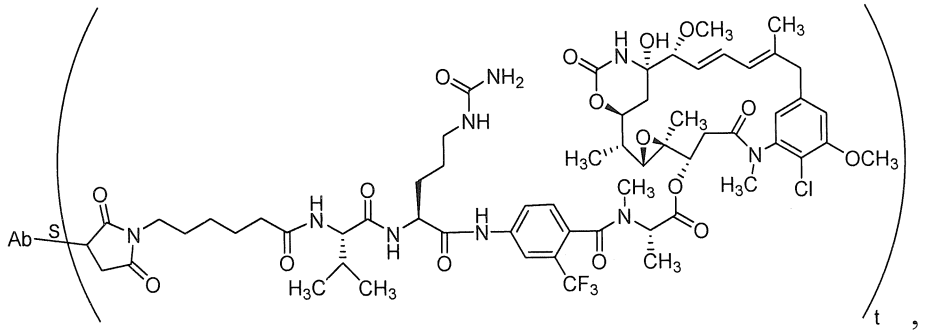
38. Hợp chất theo điểm 36, trong đó R^1 là metoxy, triflometyl, clo, hoặc flo.

39. Hợp chất theo điểm 38, trong đó R^1 là metoxy.

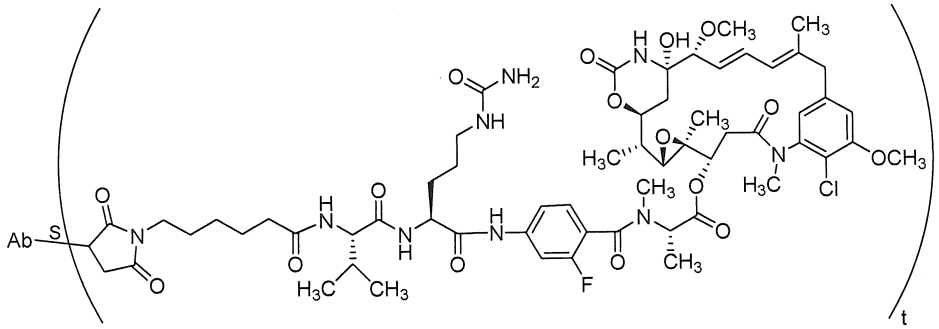
40. Hợp chất theo điểm 38, trong đó hợp chất này là:



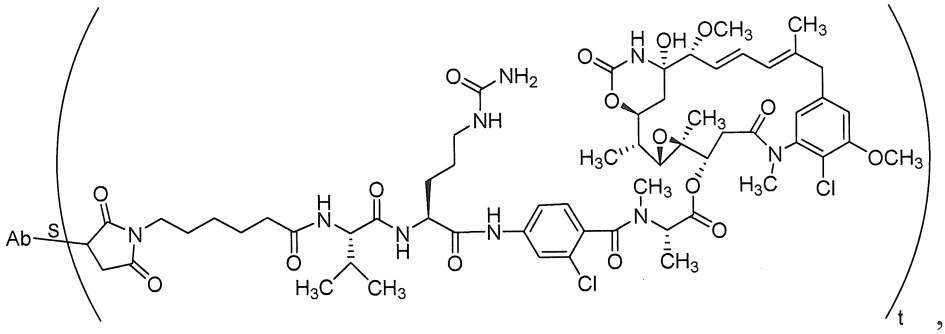
,

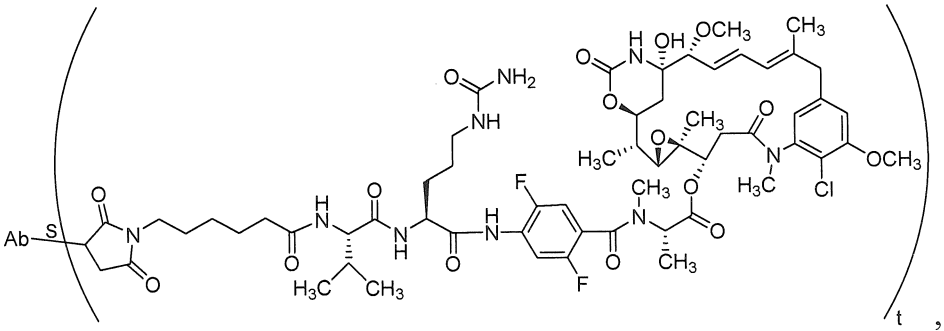


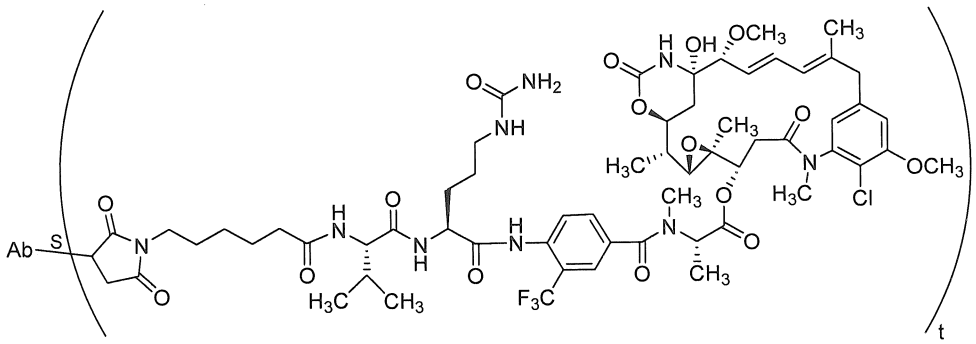
,



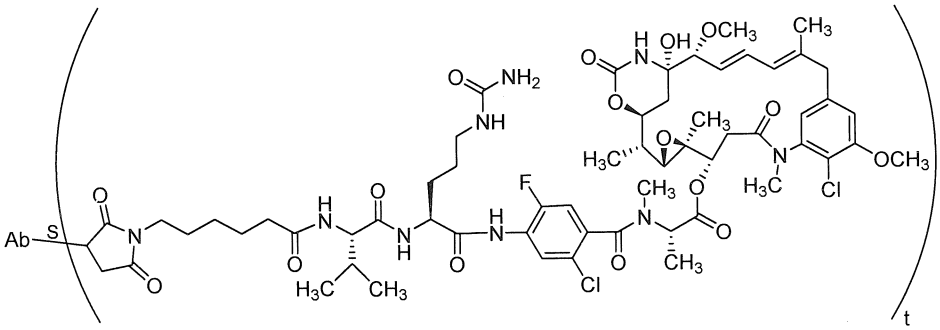
,







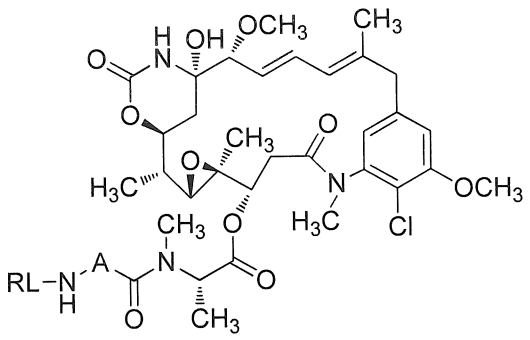
, hoặc



.

41. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 40 và tá dược dược dụng.

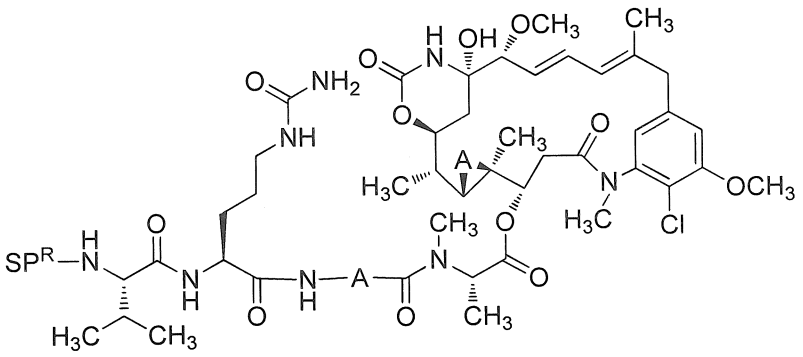
42. Hợp chất có công thức P1



P1

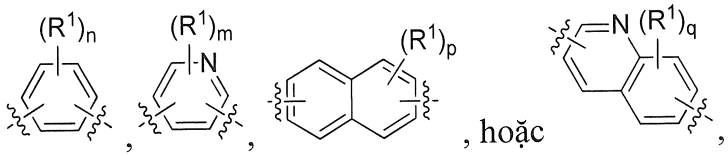
trong đó A là arylen hoặc heteroarylen và RL là cầu nối phản ứng.

43. Hợp chất theo điểm 42, trong đó hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1B:



P1B

trong đó A là



trong đó:

R^1 là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, haloalkyl, haloalkoxy, heteroaryl, heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-OR^A$, $-SO_2R^A$, $-C(=O)R^A$, hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến bốn;

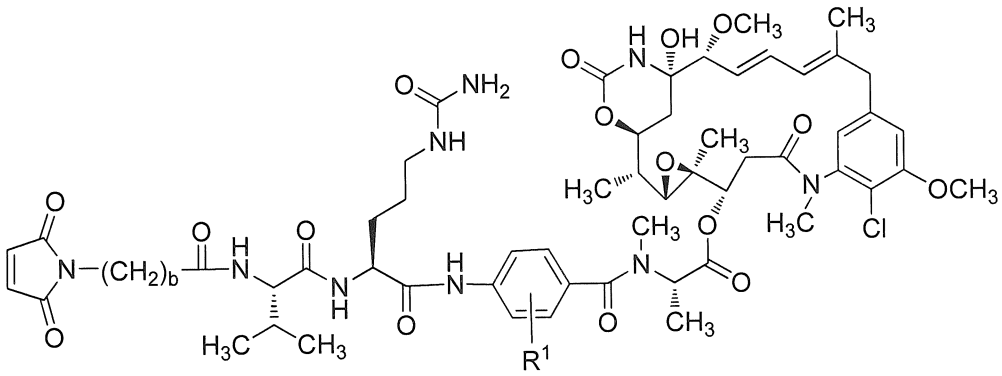
m là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến ba;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến sáu;

q là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến năm; và

SP^R là đoạn đệm phản ứng.

44. Hợp chất theo điểm 42, trong đó hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1H:



P1H

trong đó:

R^1 là hydro, alkoxy, halo, haloalkyl, hoặc triflometyl; và

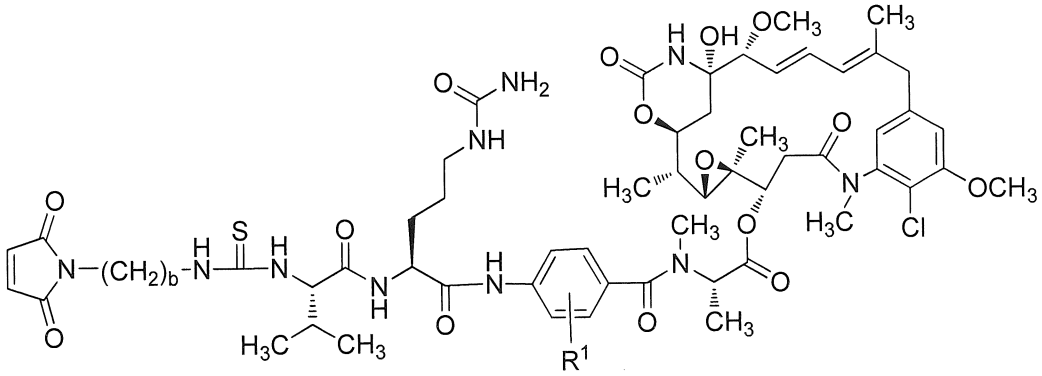
b là số nguyên nằm trong khoảng từ hai đến tám.

45. Hợp chất theo điểm 44, trong đó R^1 là alkoxy hoặc haloalkyl.

46. Hợp chất theo điểm 45, trong đó R^1 là metoxy của triflometyl.

47. Hợp chất theo điểm 45, trong đó R^1 là metoxy.

48. Hợp chất theo điểm 42, trong đó hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1I:



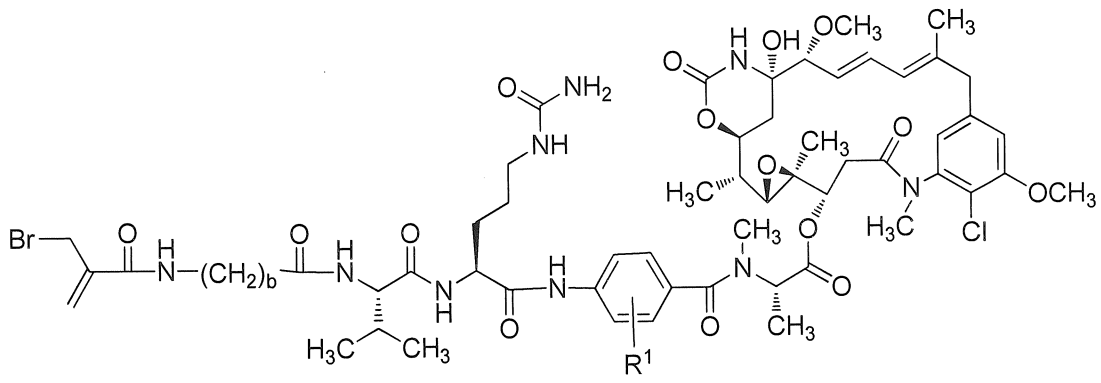
P1I

trong đó:

R^1 là hydro, alkoxy, halo, haloalkyl, hoặc triflometyl; và

b là số nguyên nằm trong khoảng từ hai đến tám.

49. Hợp chất theo điểm 42, trong đó hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1J:



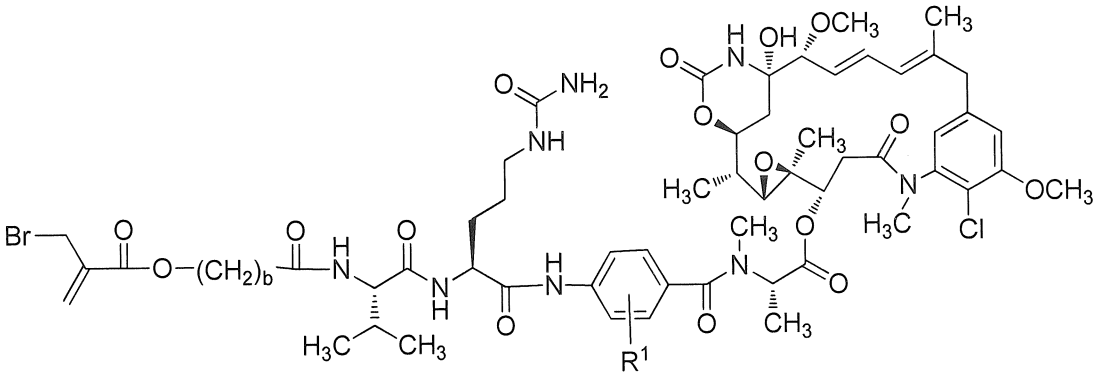
P1J

trong đó

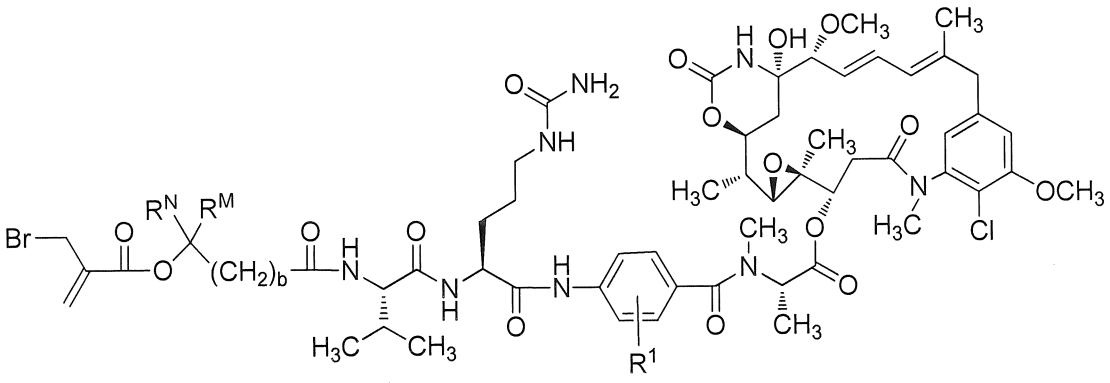
R^1 là hydro, alkoxy, halo, haloalkyl, hoặc triflometyl; và

b là số nguyên nằm trong khoảng từ hai đến tám.

50. Hợp chất theo điểm 42, trong đó hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1N hoặc P1U:



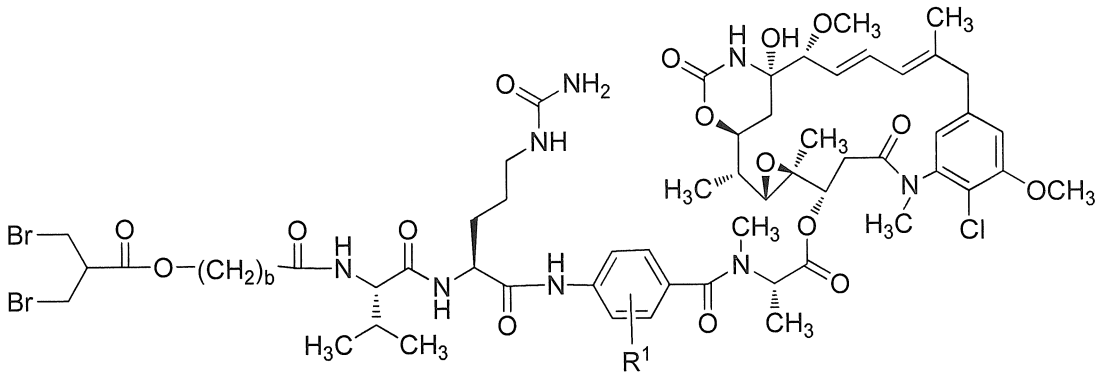
P1N



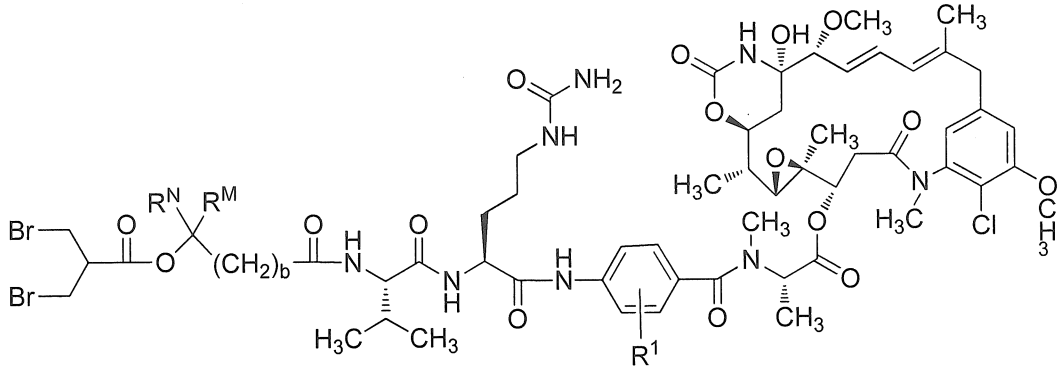
P1U

trong đó R^N là hydro hoặc alkyl, R^M là alkyl, R^1 là hydro, alkoxy, halo, haloalkyl, hoặc triflometyl, và b là số nguyên nằm trong khoảng từ hai đến tám.

51. Hợp chất theo điểm 42, trong đó hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1P hoặc công thức P1T:



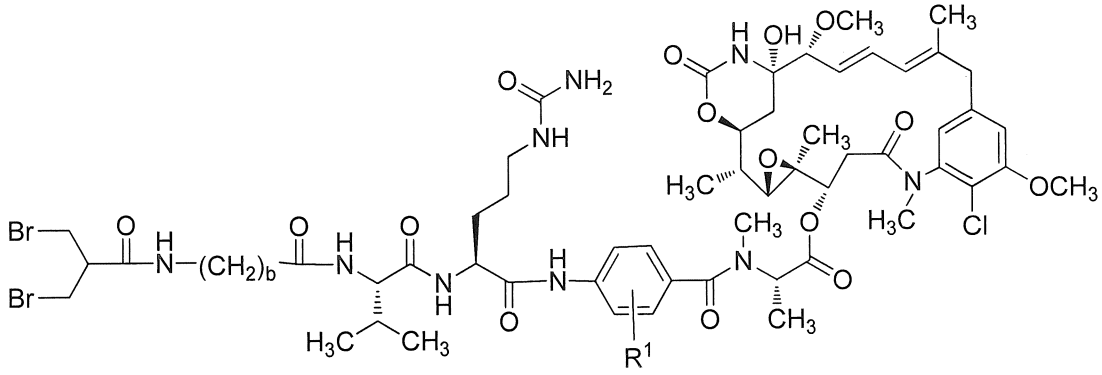
P1P



P1T

trong đó R^N là hydro hoặc alkyl, R^M là alkyl, R^1 là hydro, alkoxy, halo, haloalkyl, hoặc triflometyl, và b là số nguyên nằm trong khoảng từ hai đến tám.

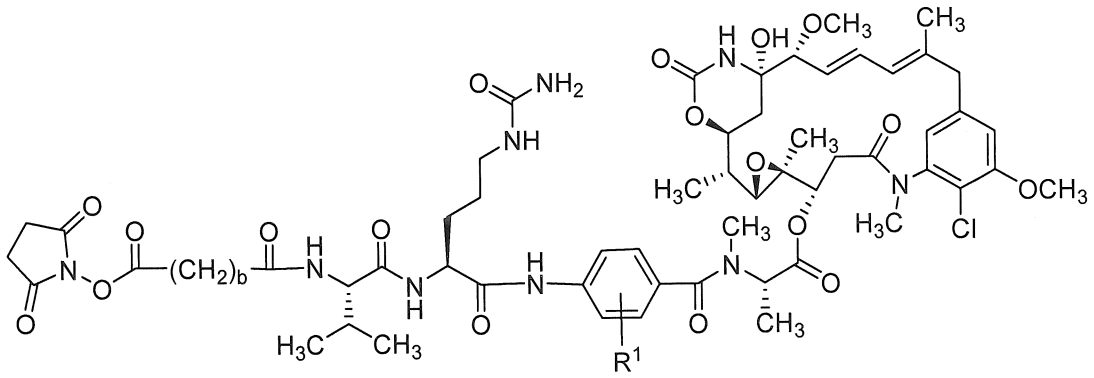
52. Hợp chất theo điểm 42, trong đó hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1Q:



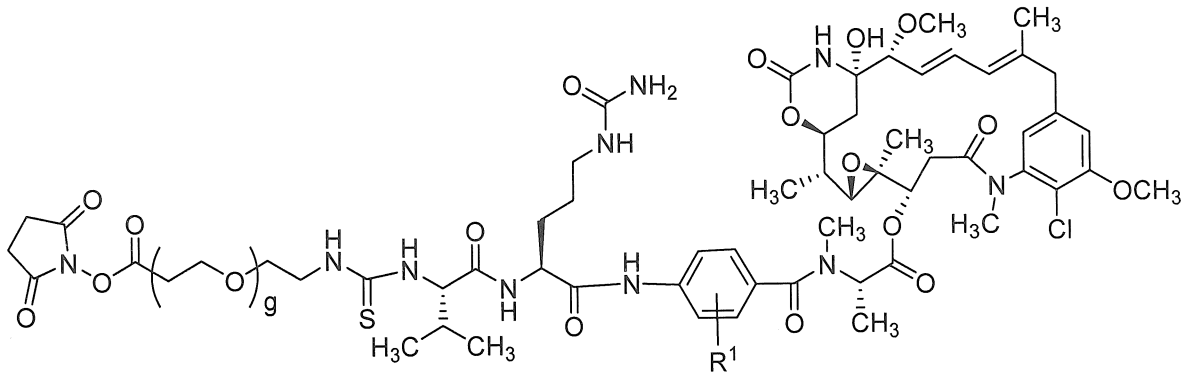
P1Q

trong đó R^1 là hydro, alkoxy, halo, haloalkyl, hoặc triflometyl, và b là số nguyên nằm trong khoảng từ hai đến tám.

53. Hợp chất theo điểm 42, trong đó hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1V hoặc công thức P1W:



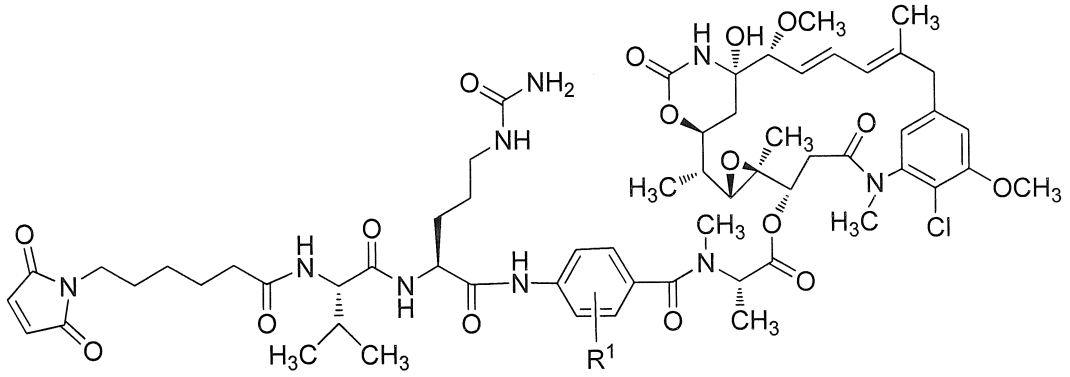
P1V



P1W

trong đó R^1 là hydro, alkoxy, halo, haloalkyl, hoặc triflometyl, g là số nguyên nằm trong khoảng từ hai đến tám, và b là số nguyên nằm trong khoảng từ hai đến tám.

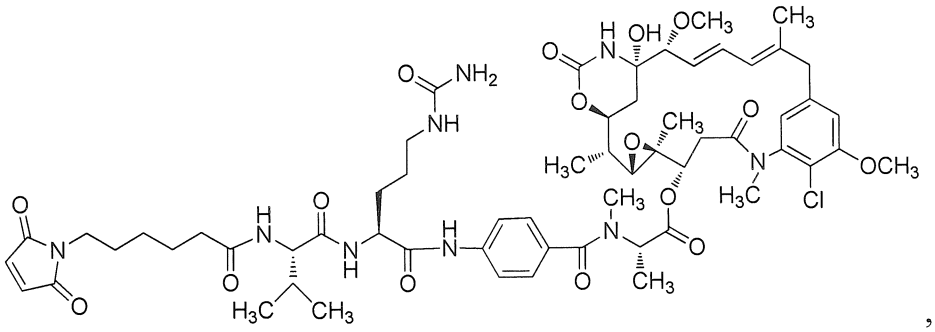
54. Hợp chất theo điểm 42, trong đó hợp chất có công thức P1 là hợp chất có công thức P1K:



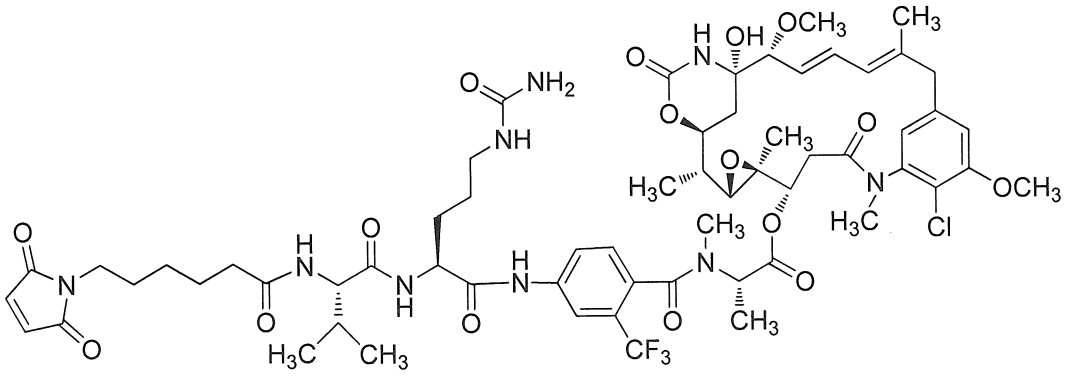
P1K

trong đó R^1 là hydro, alkoxy, halo, haloalkyl, hoặc triflometyl.

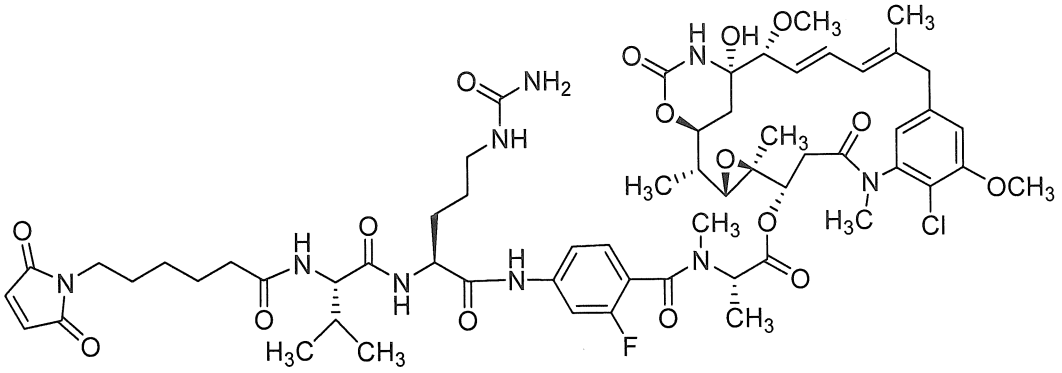
55. Hợp chất theo điểm 44, trong đó hợp chất này là:



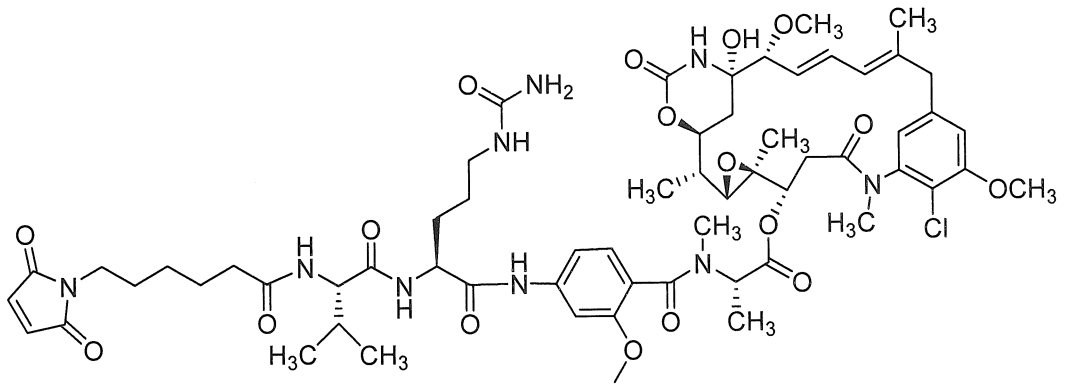
,



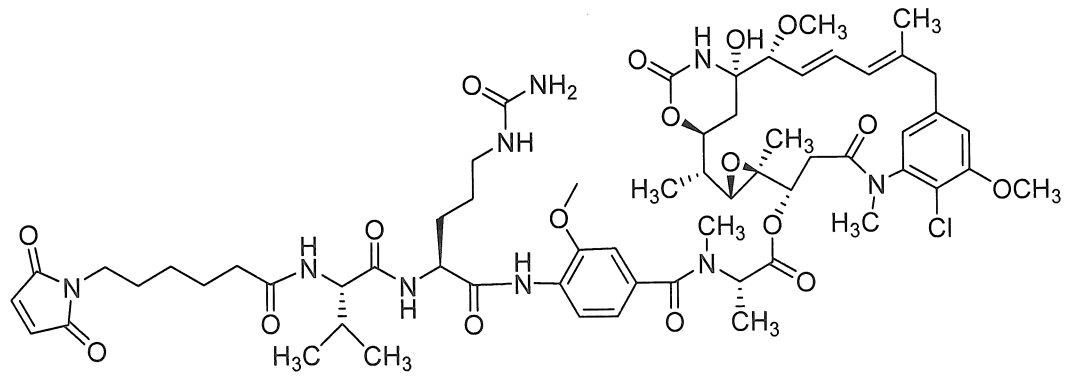
,



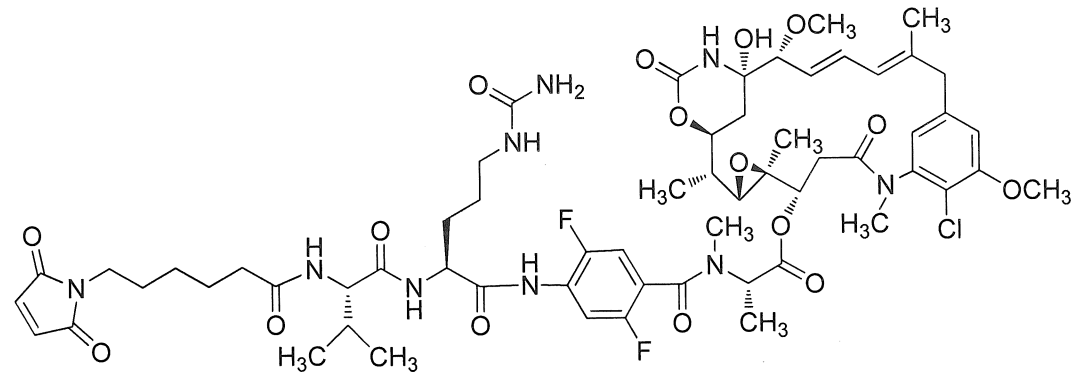
,



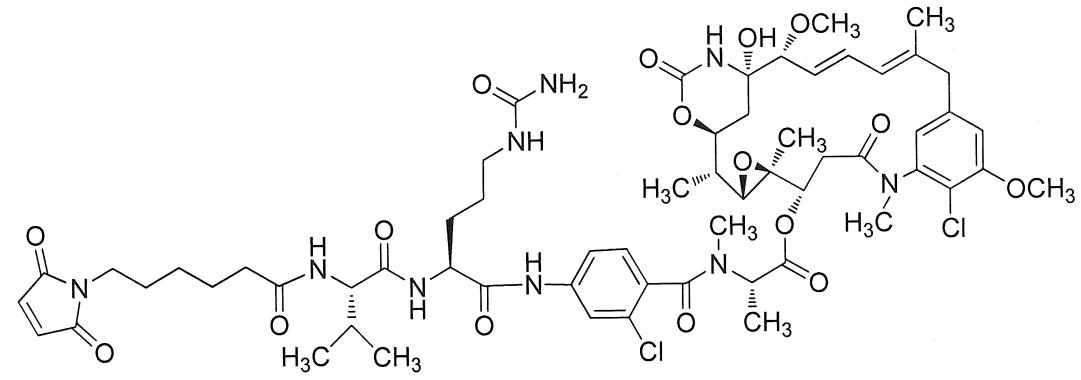
,



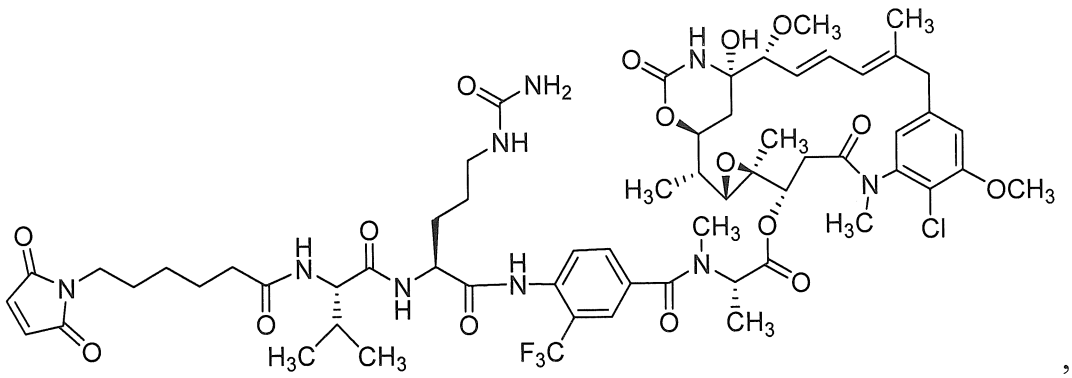
,



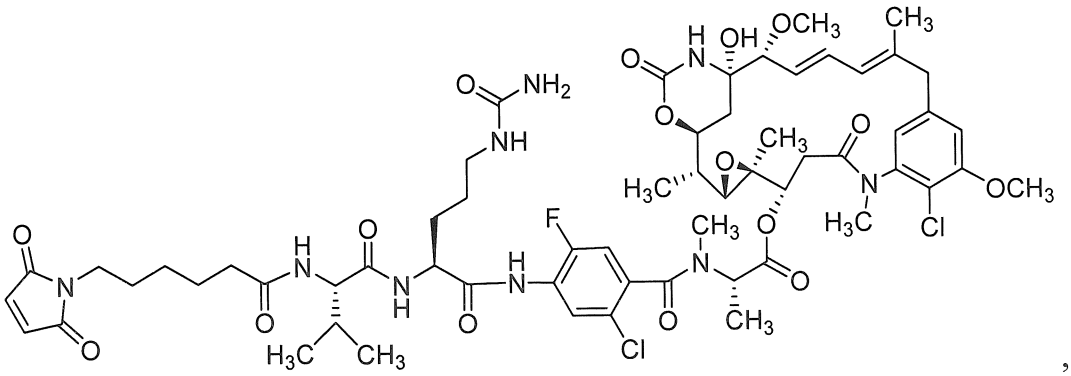
,



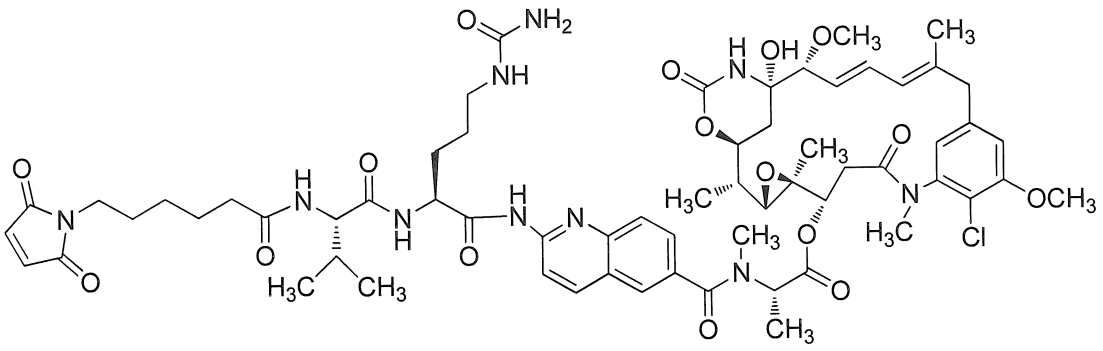
,



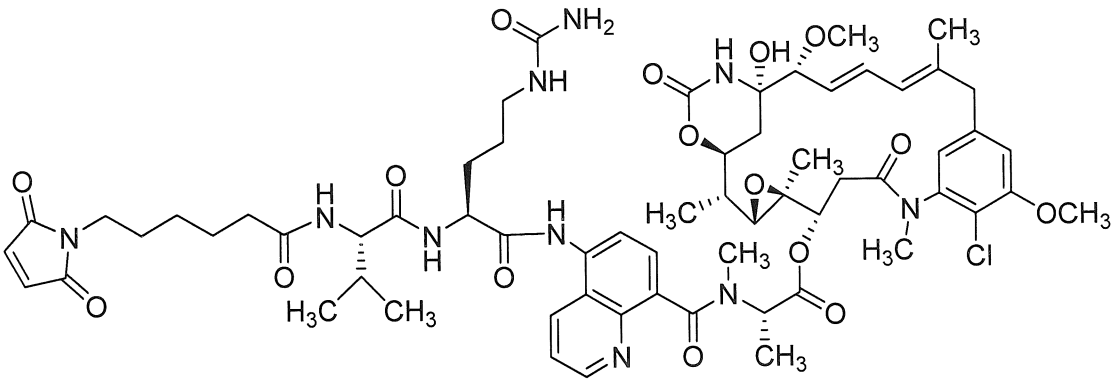
,



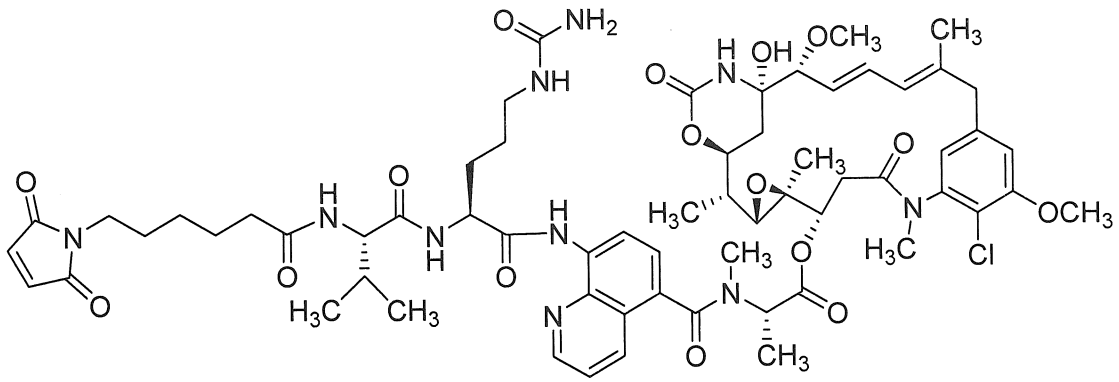
,



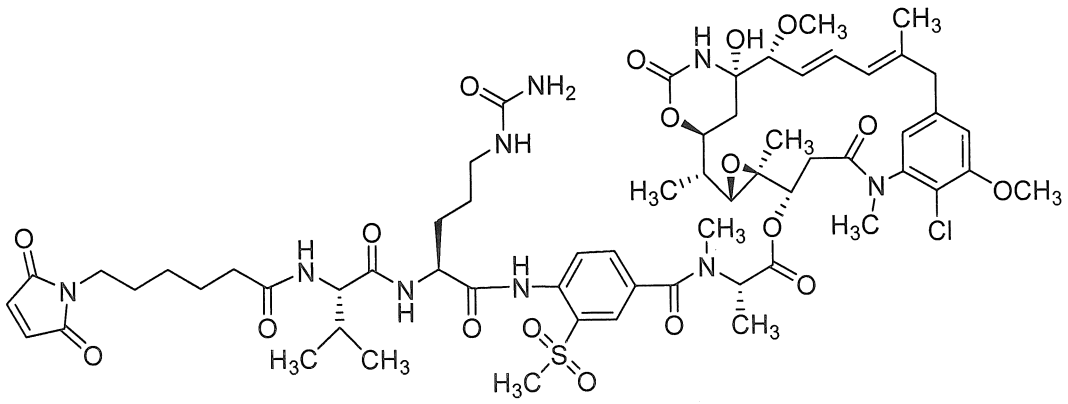
,



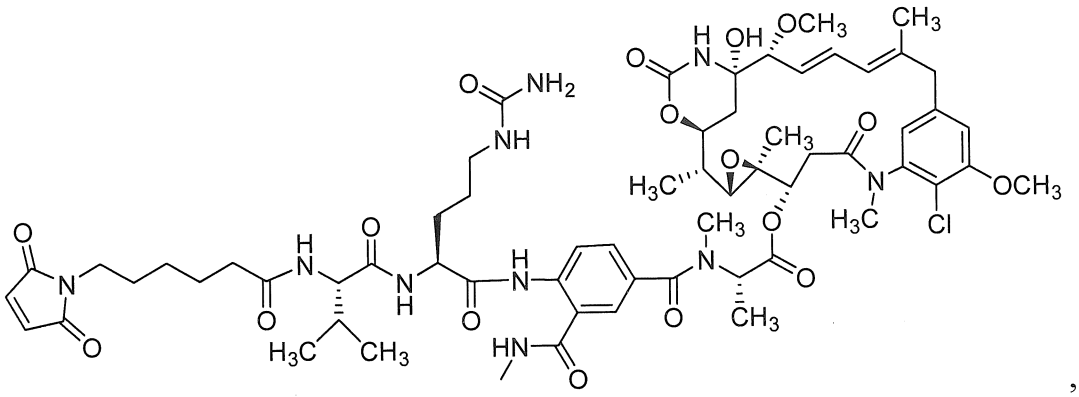
,



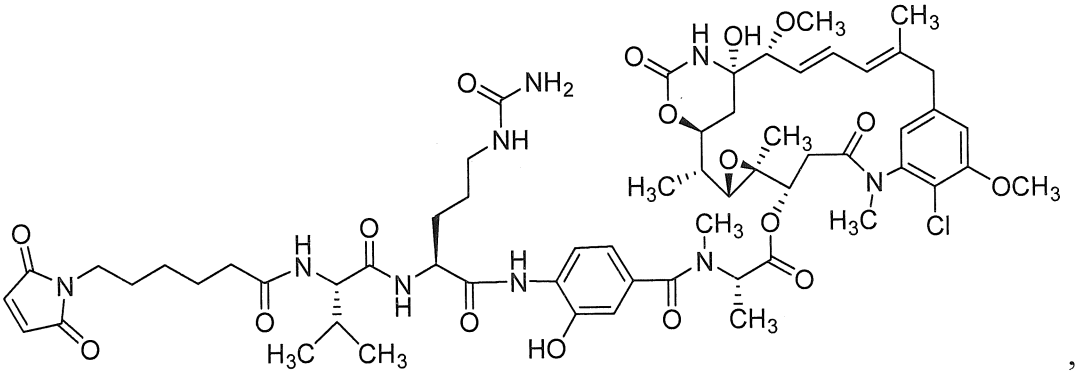
,



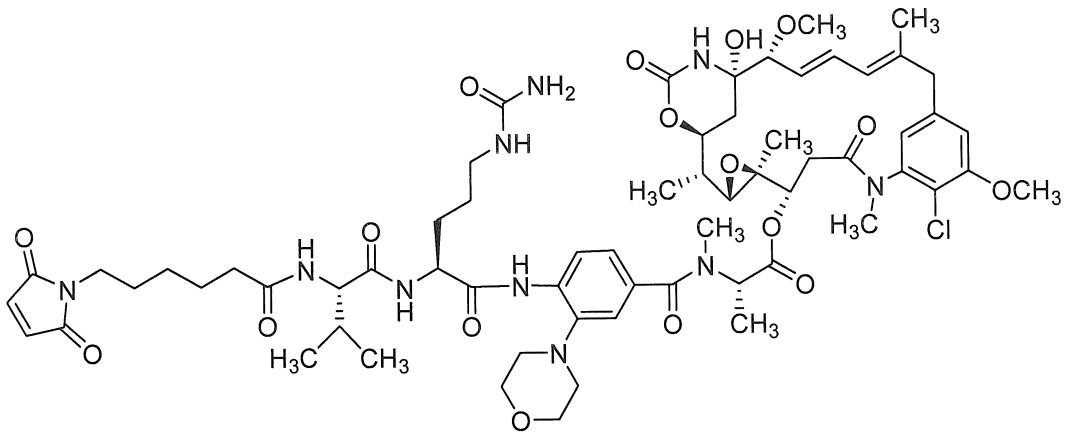
,



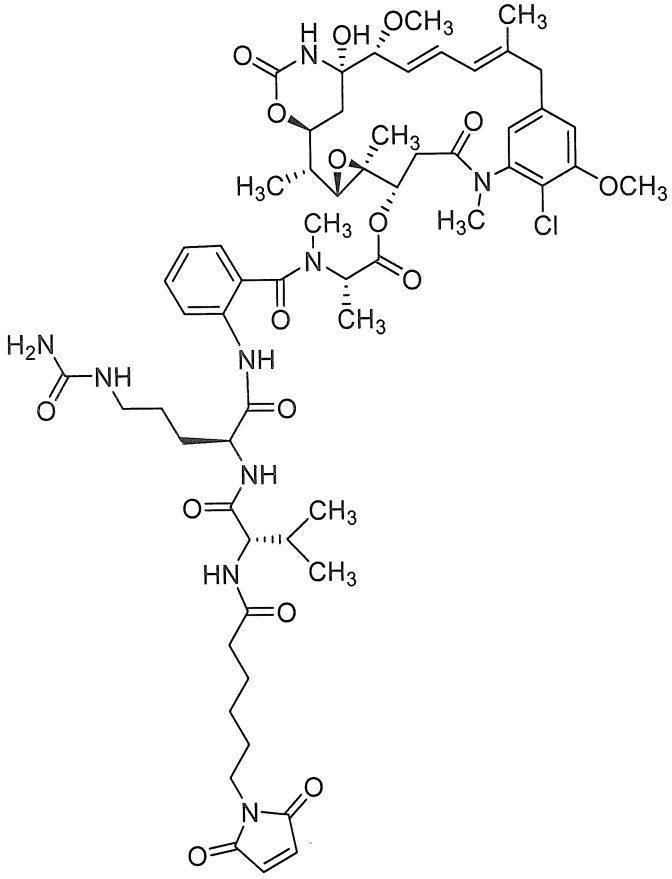
,



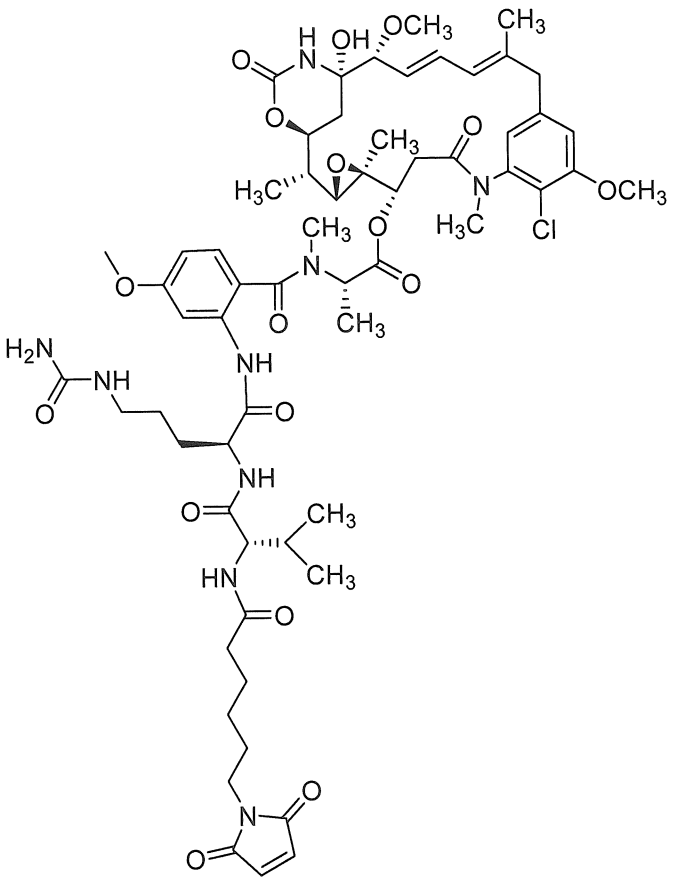
,



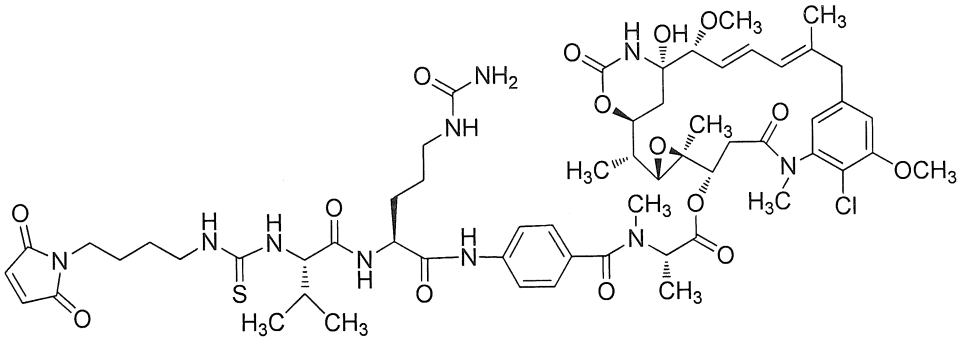
,



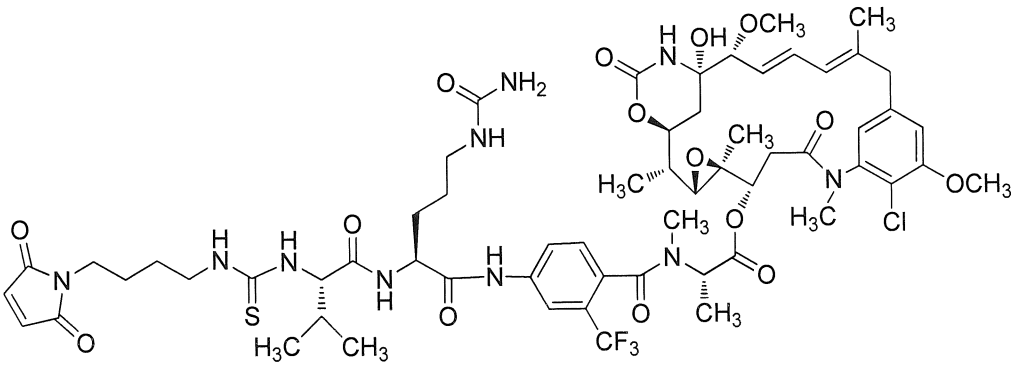
,



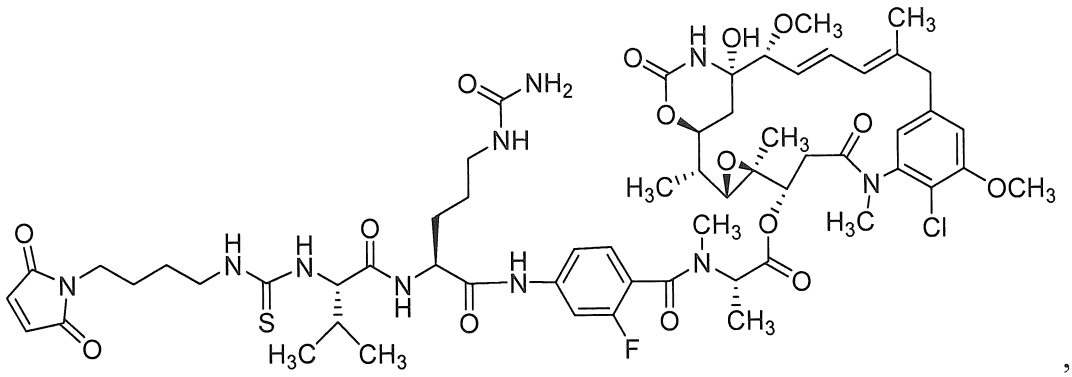
,



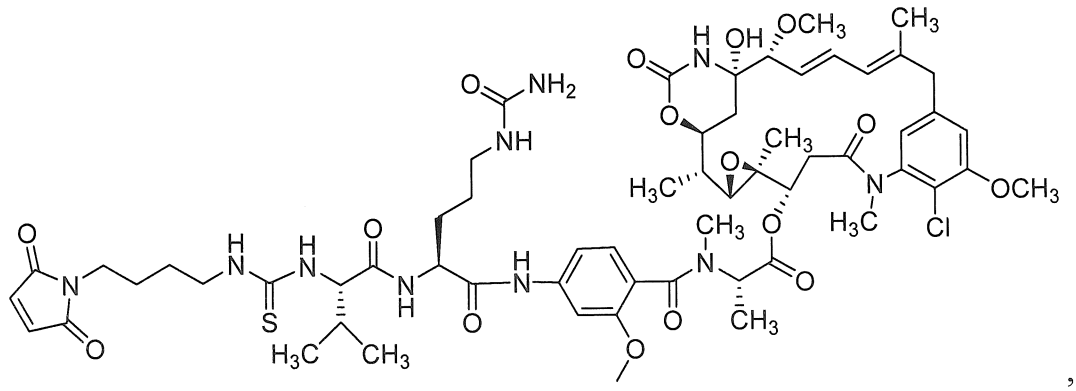
,



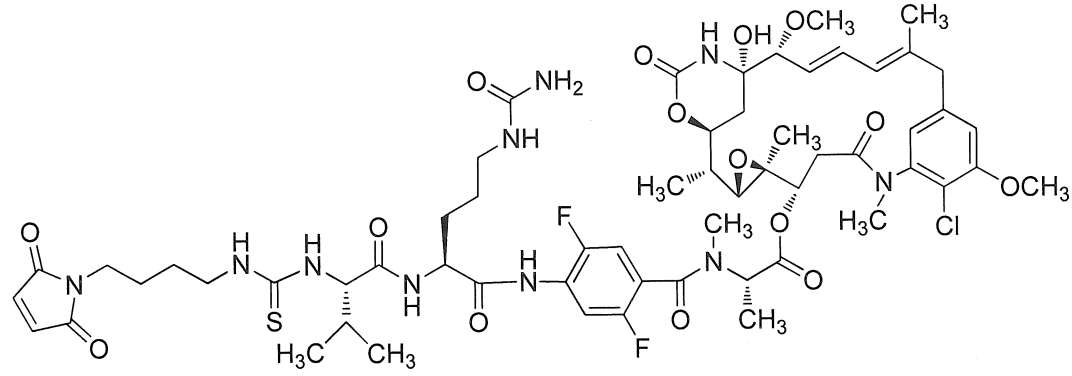
,



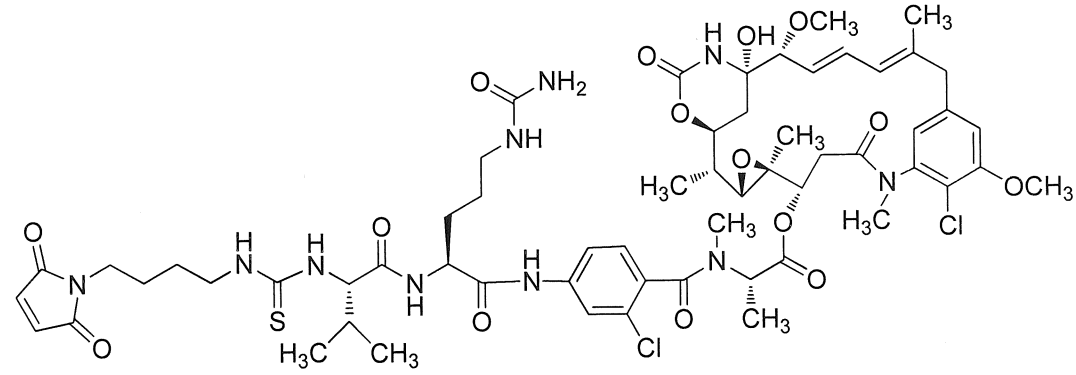
,



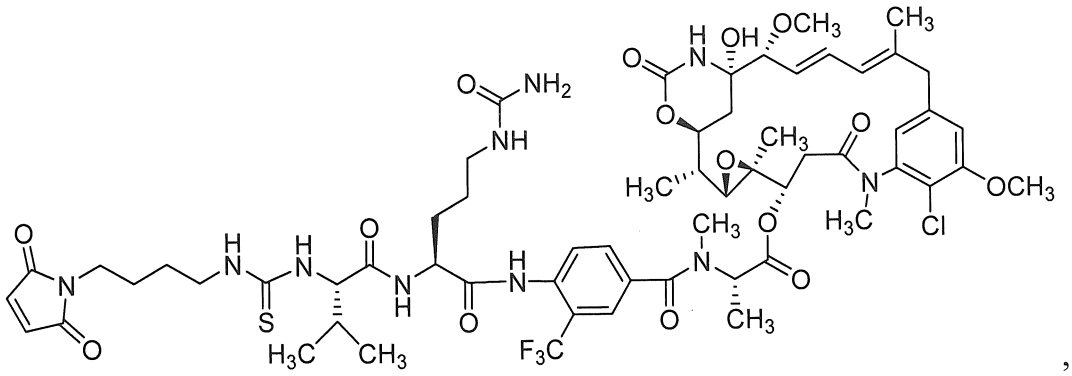
,



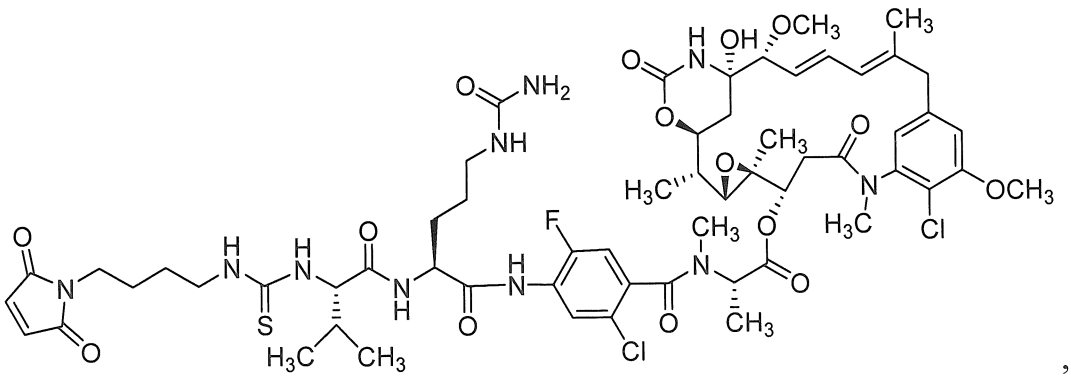
,



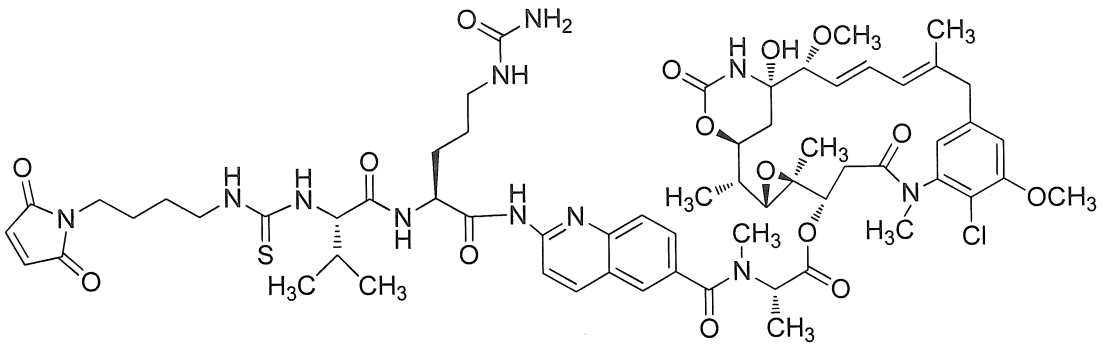
,



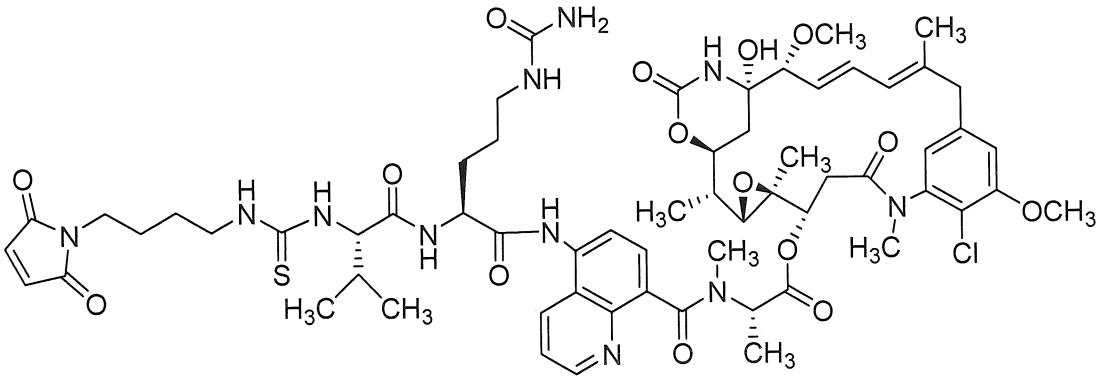
,



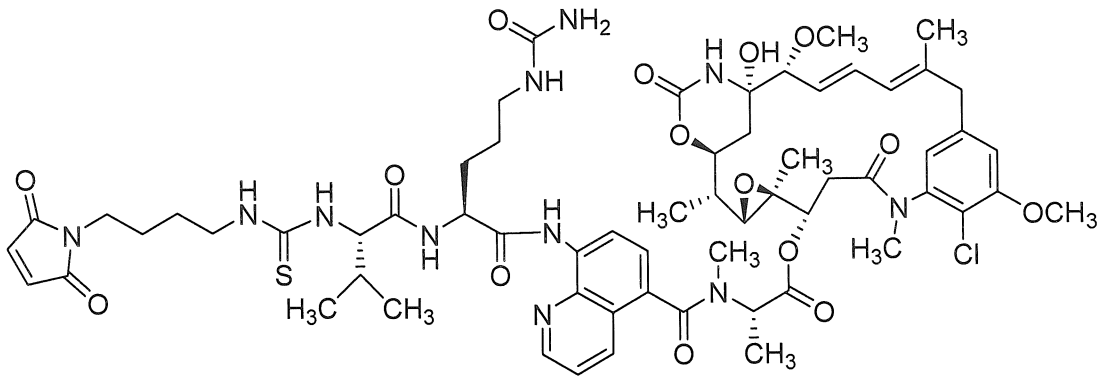
,



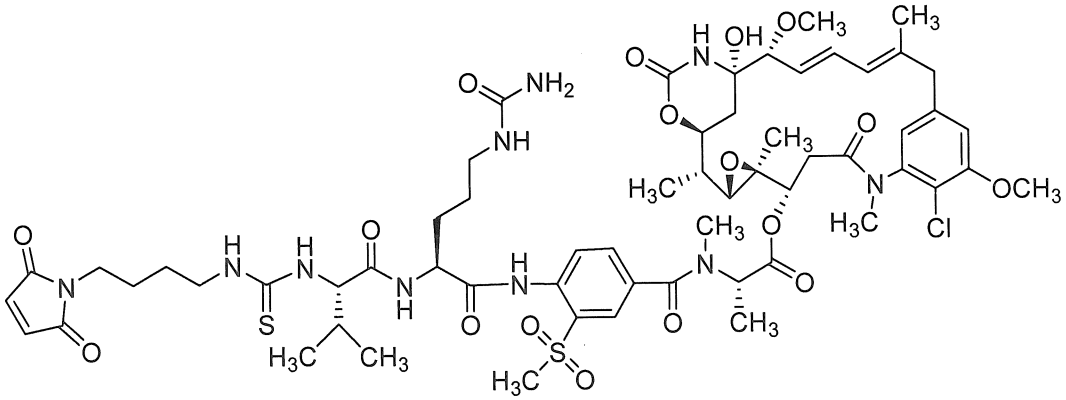
,



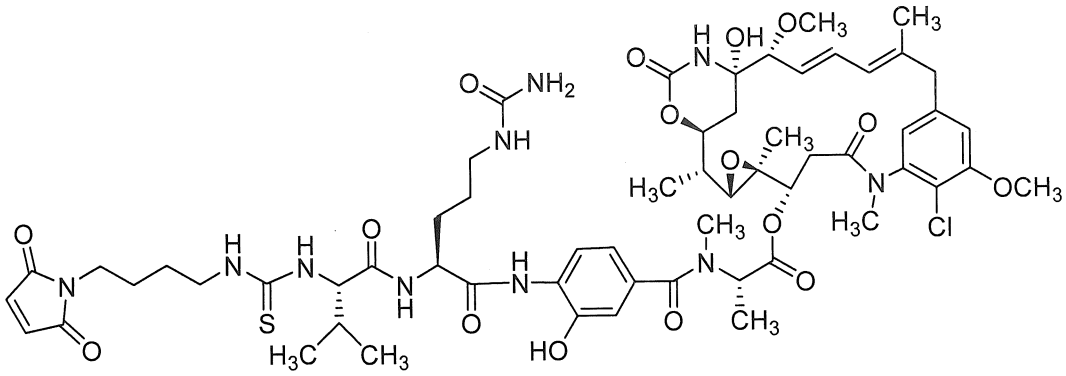
,



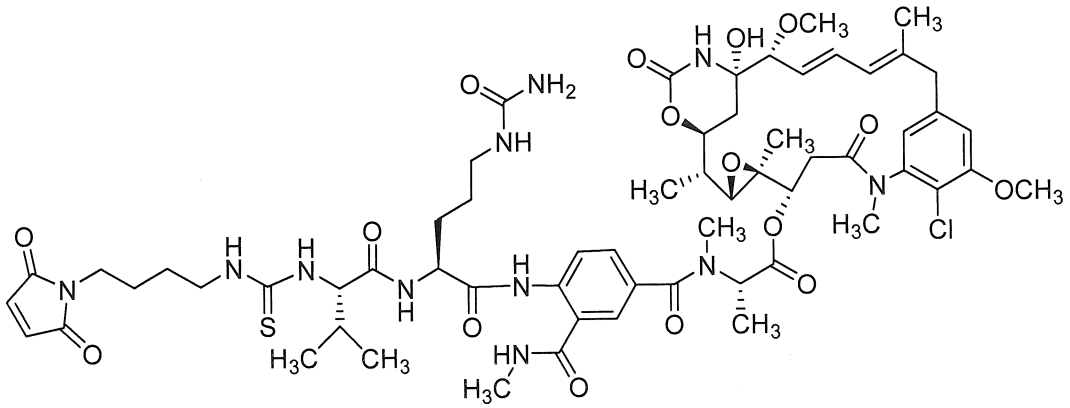
,



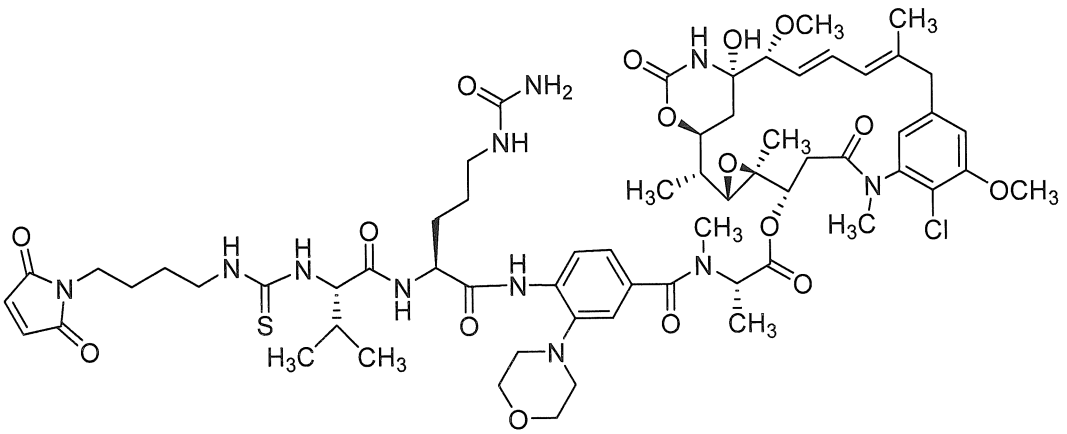
,



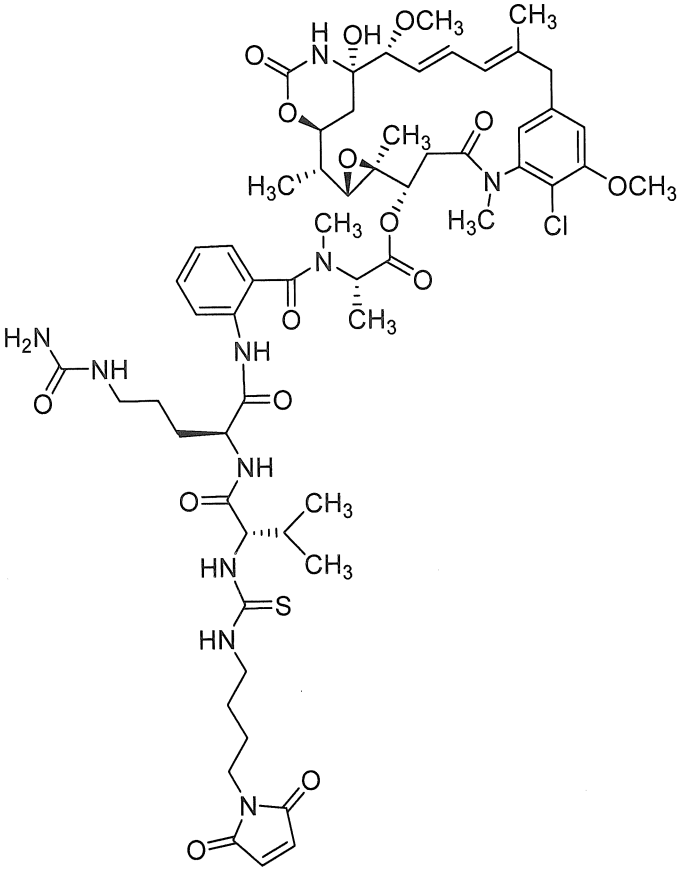
,



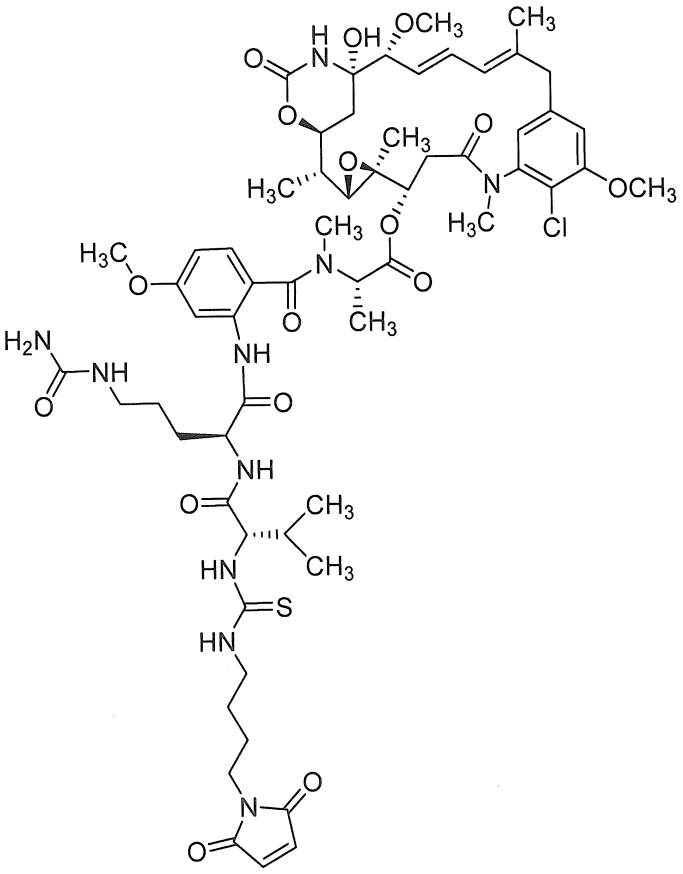
,



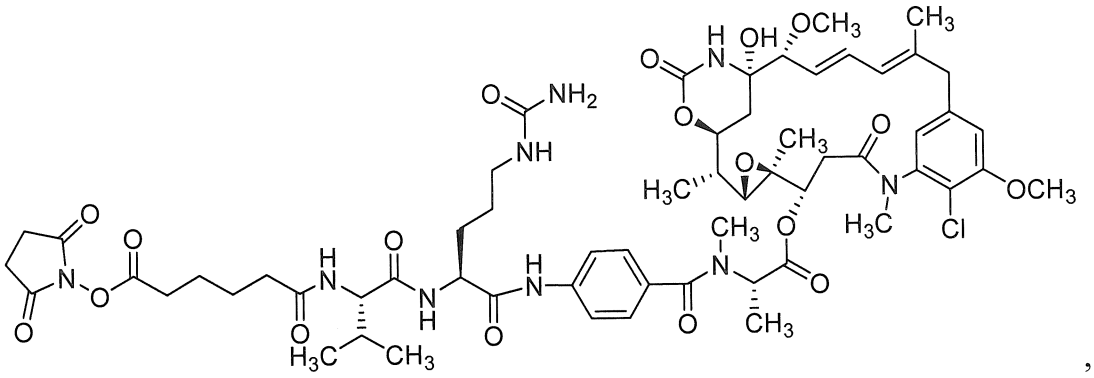
,



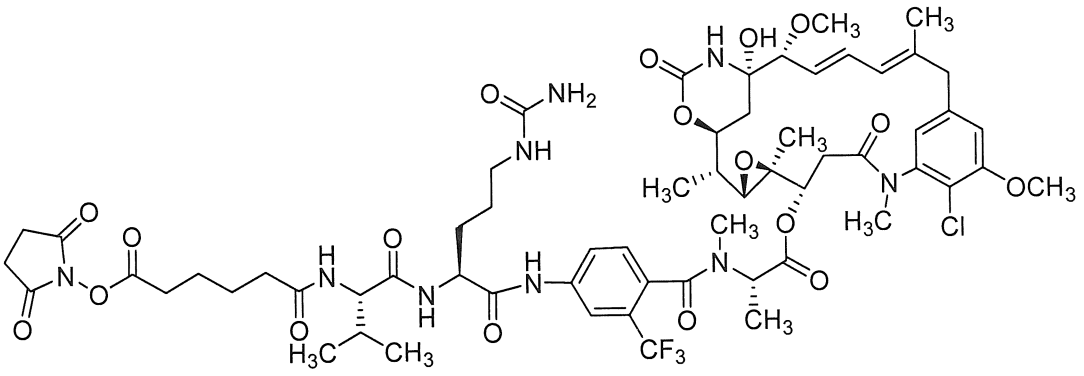
,



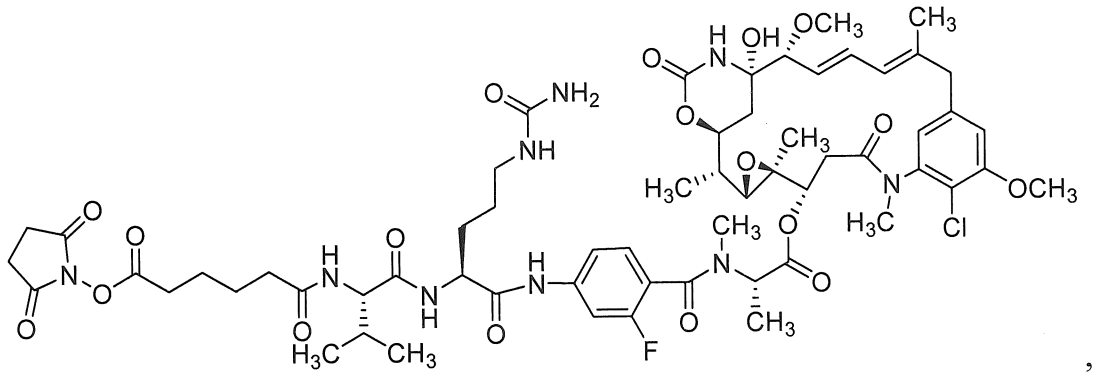
,



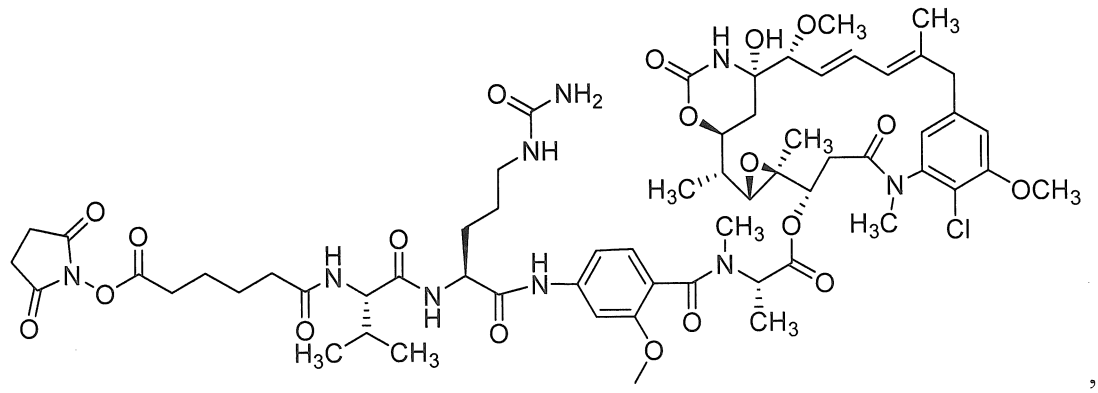
,



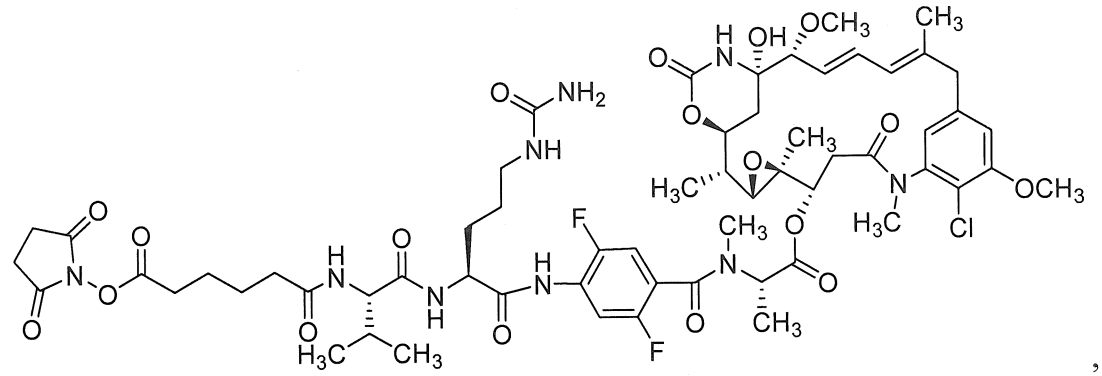
,



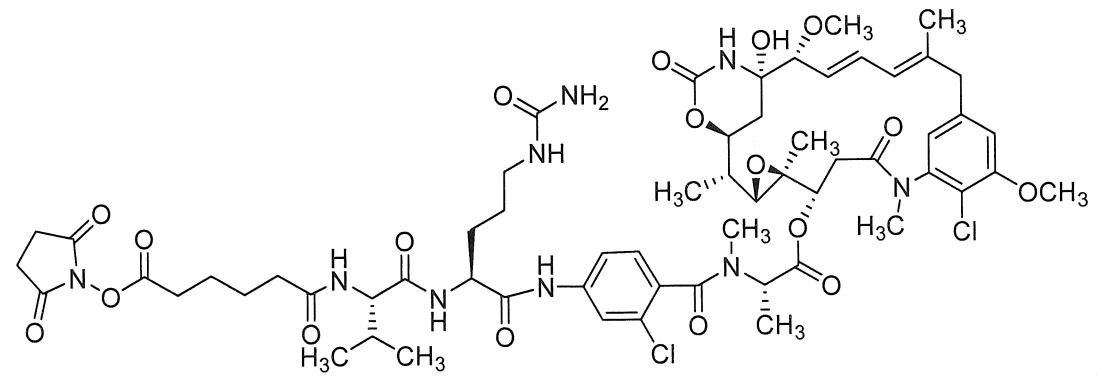
,



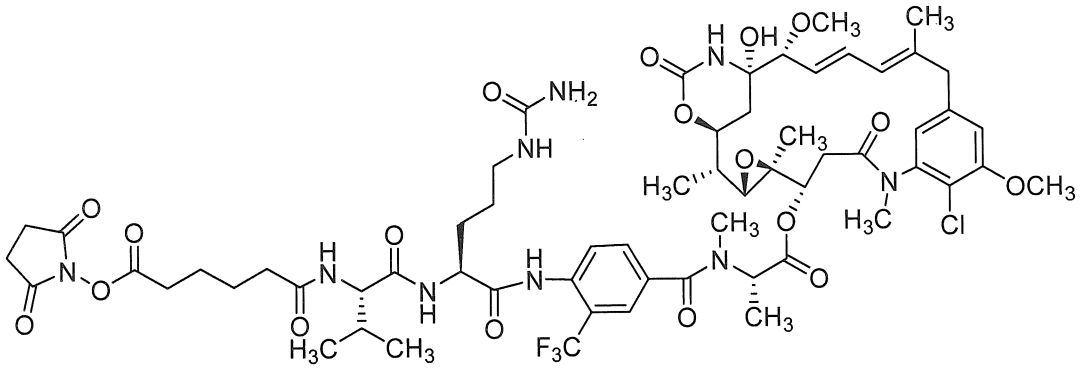
,



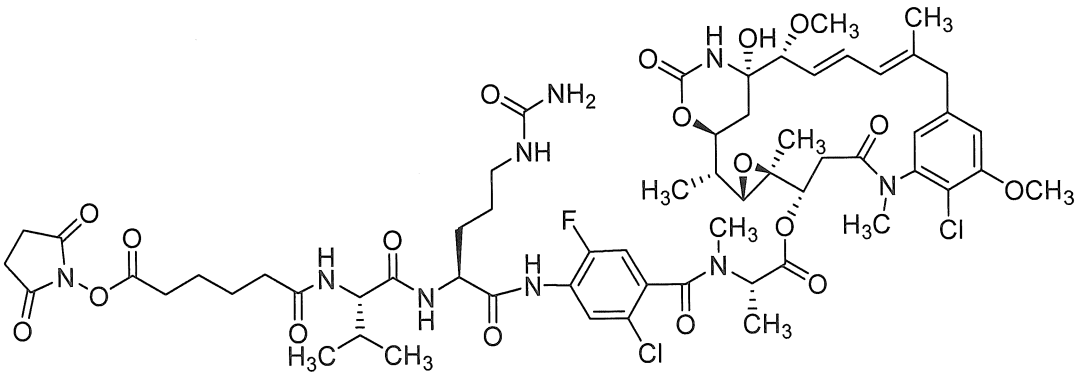
,



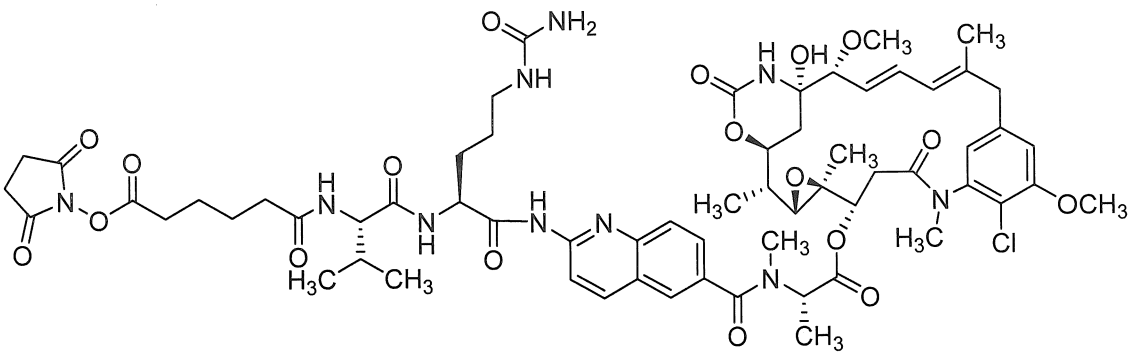
,



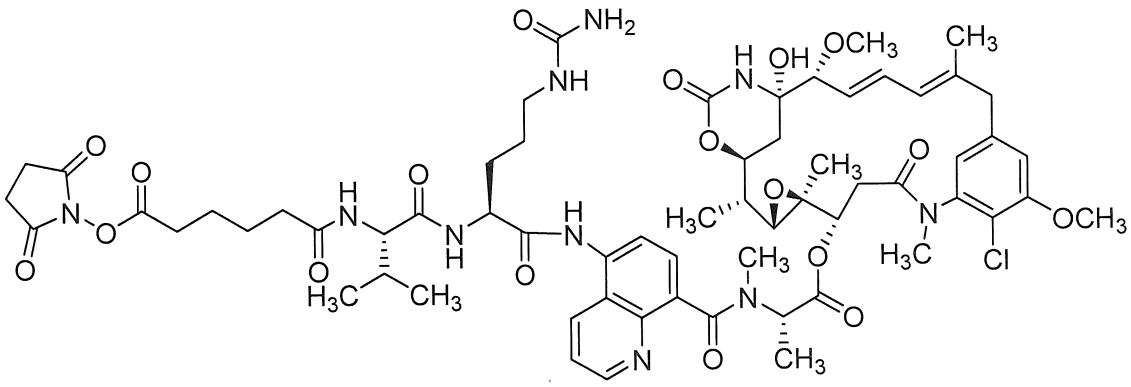
,



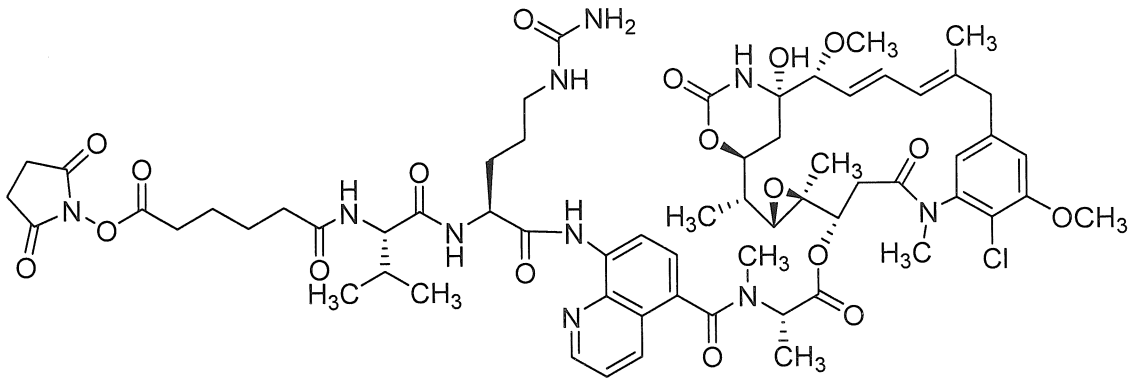
,



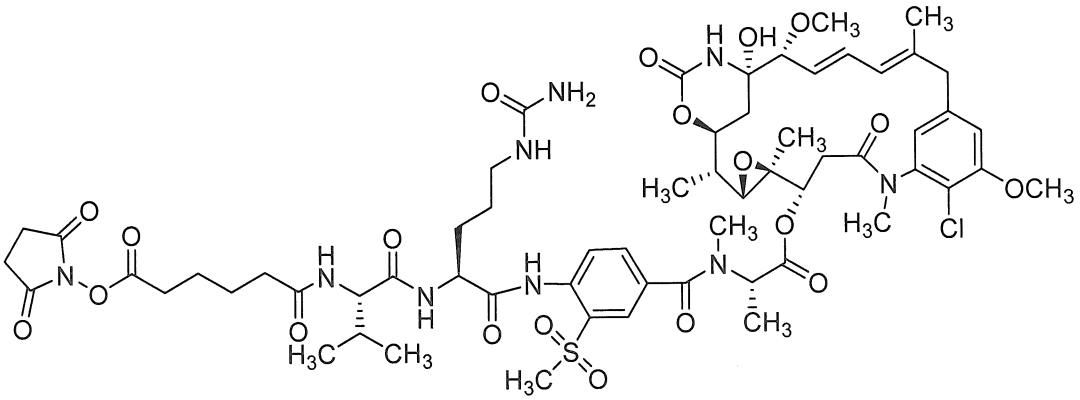
,



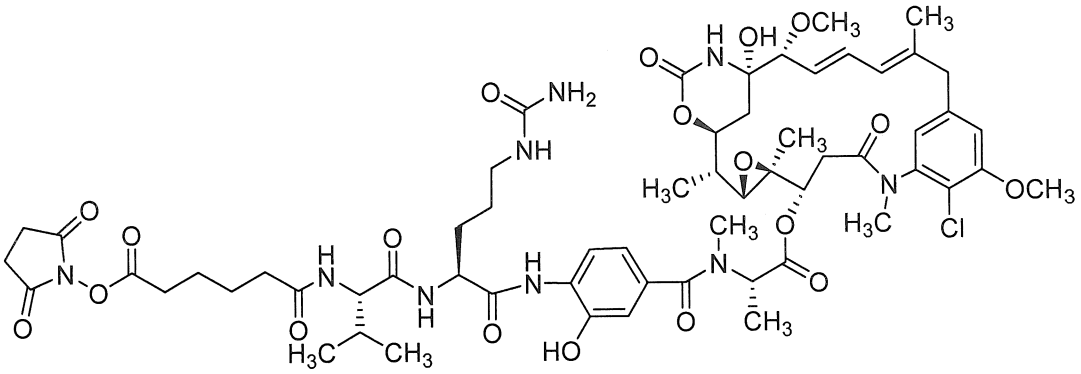
,



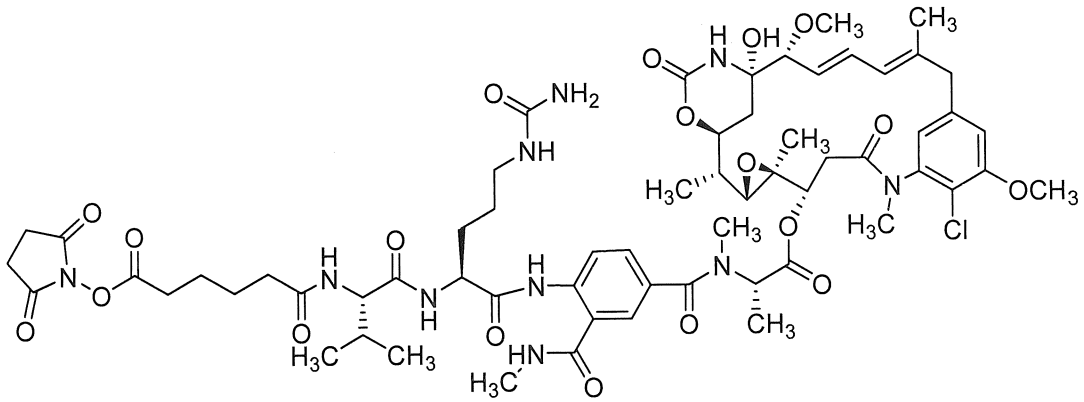
,



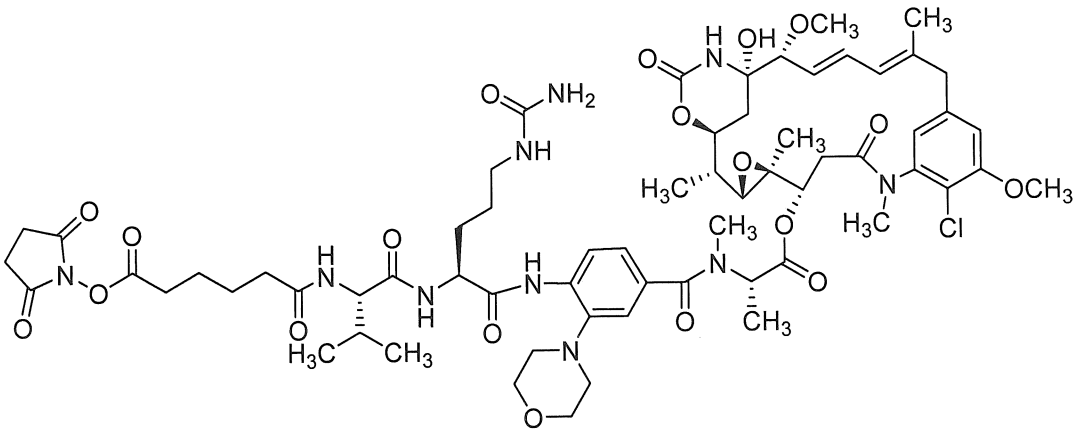
,



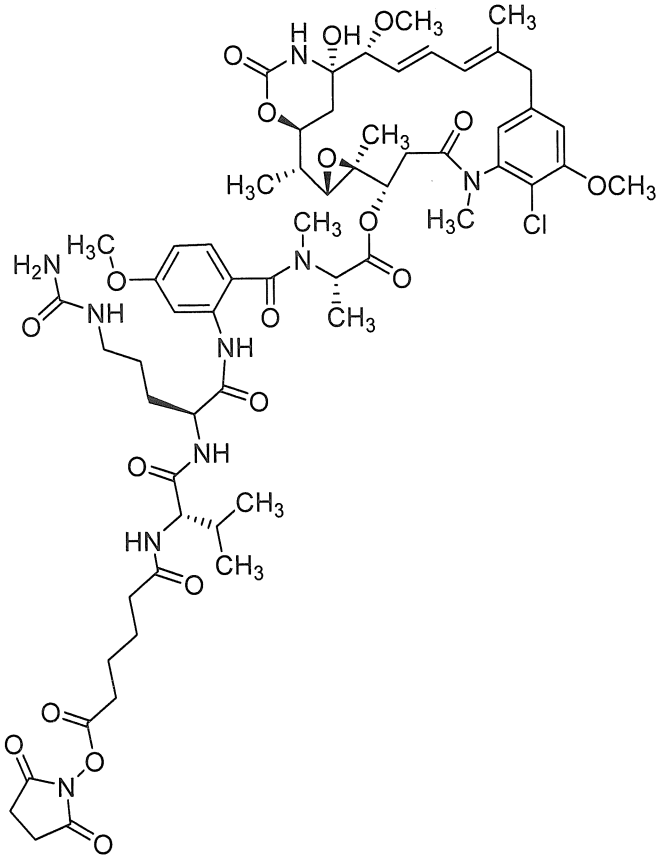
,



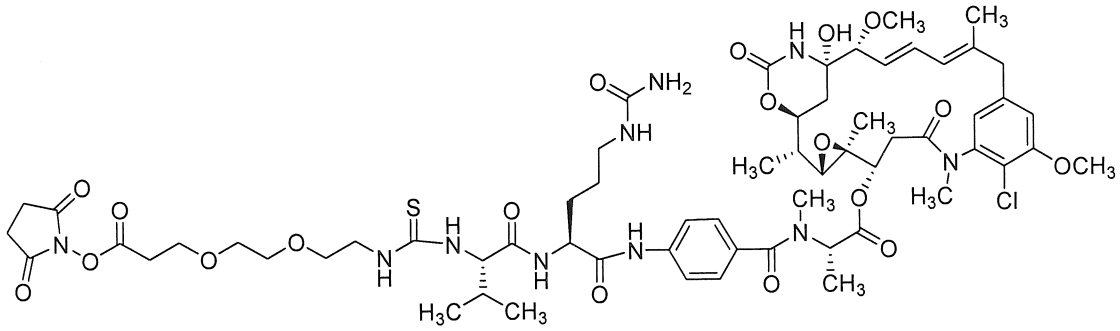
,



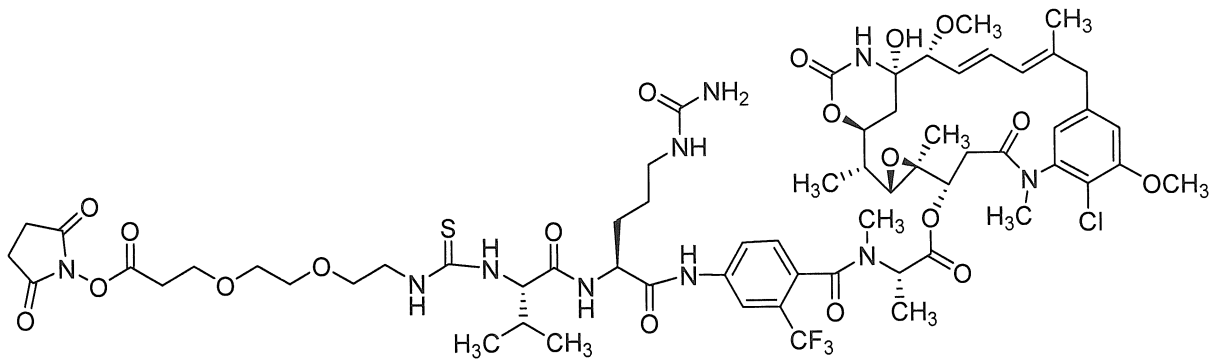
,



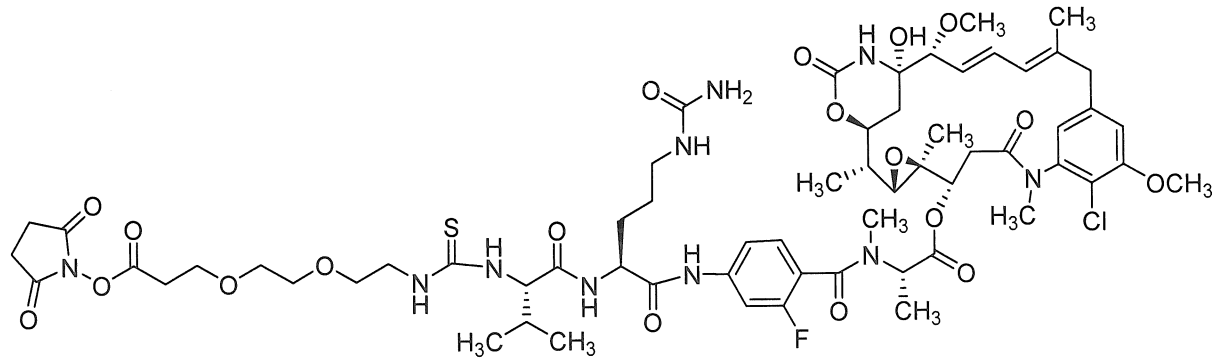
,



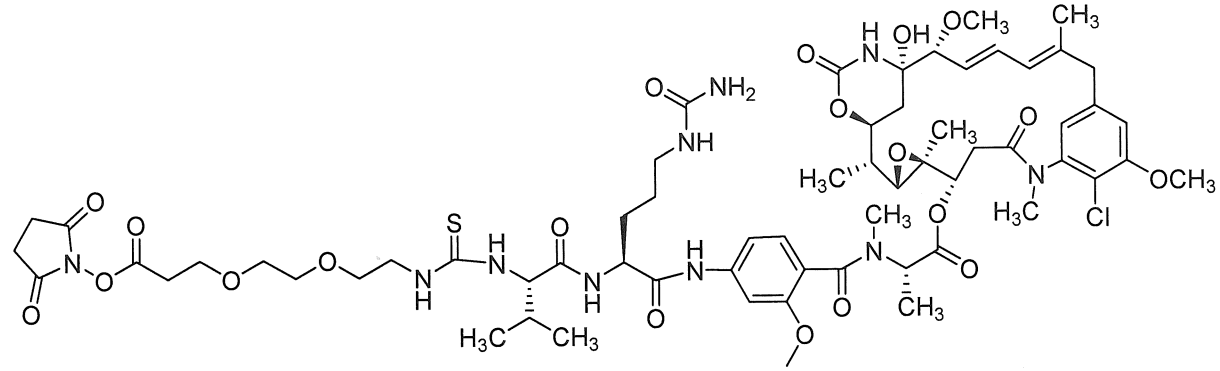
,



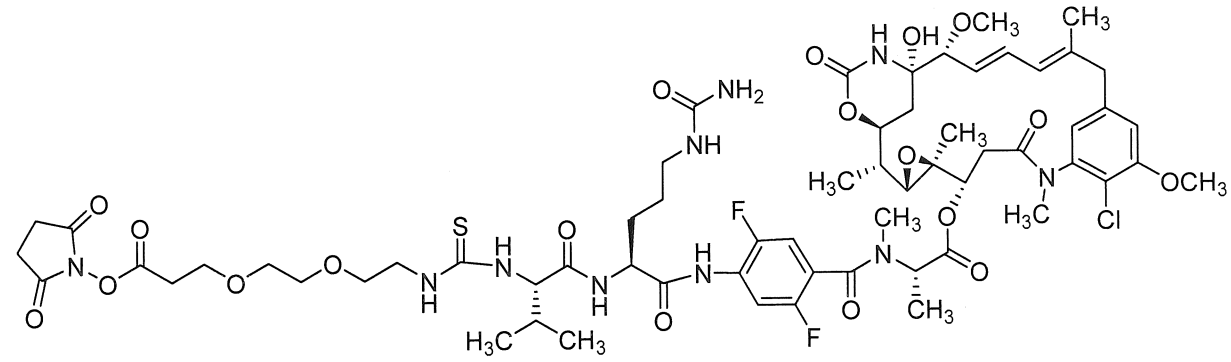
,



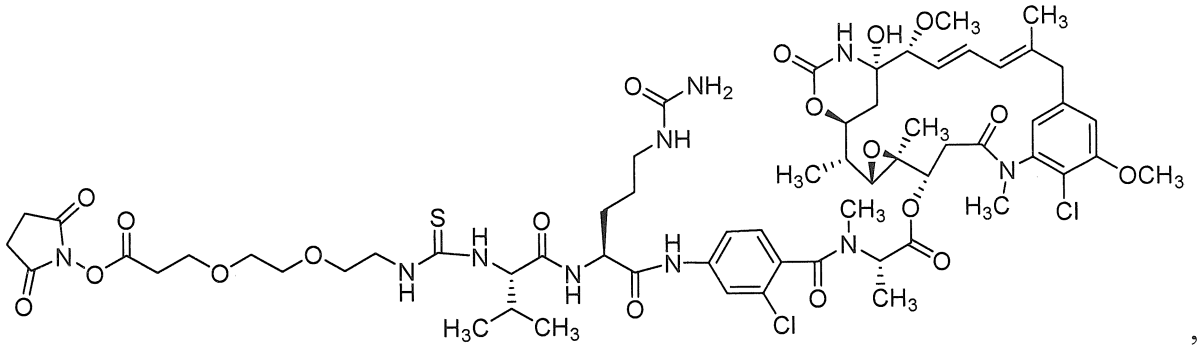
,



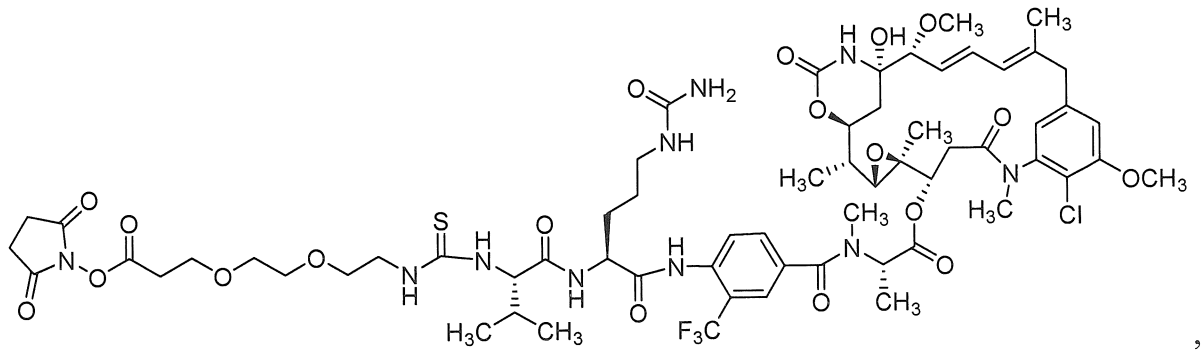
,



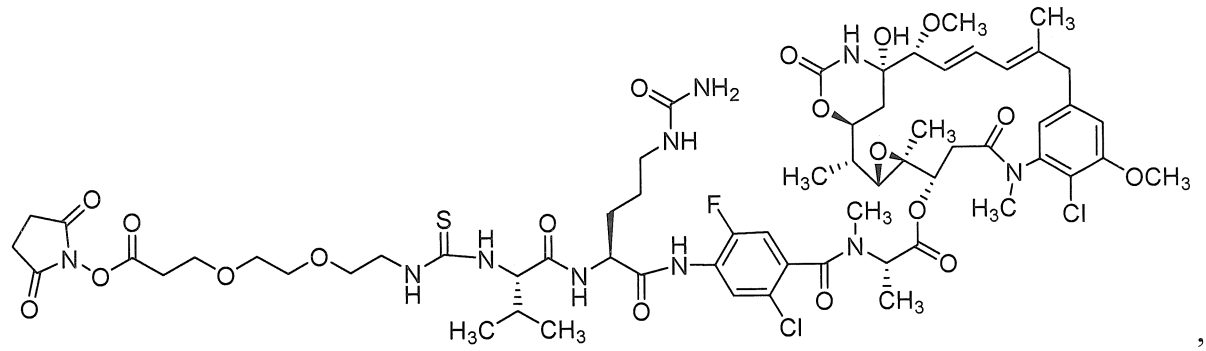
,



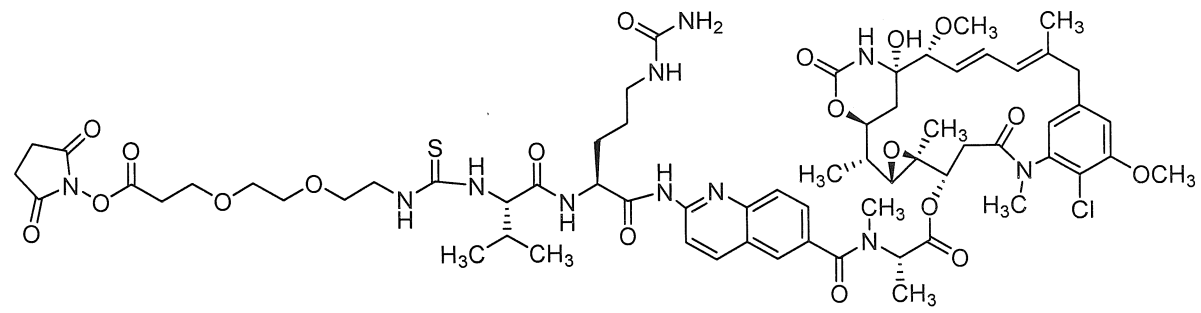
,



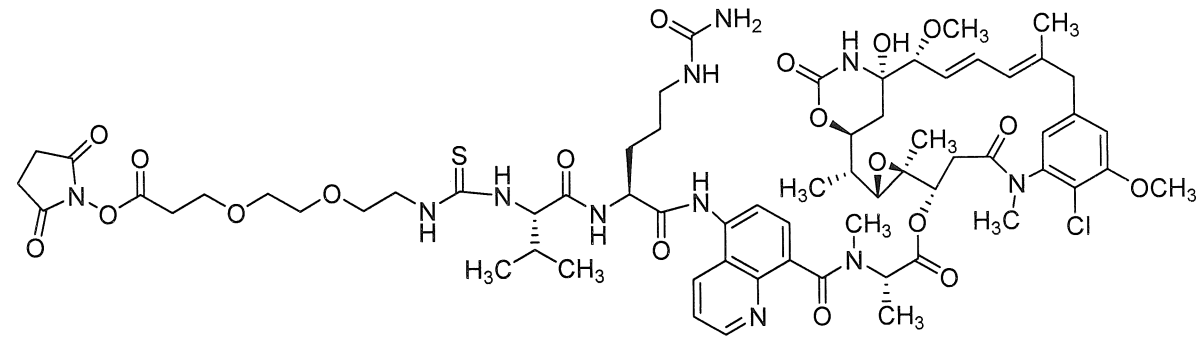
,



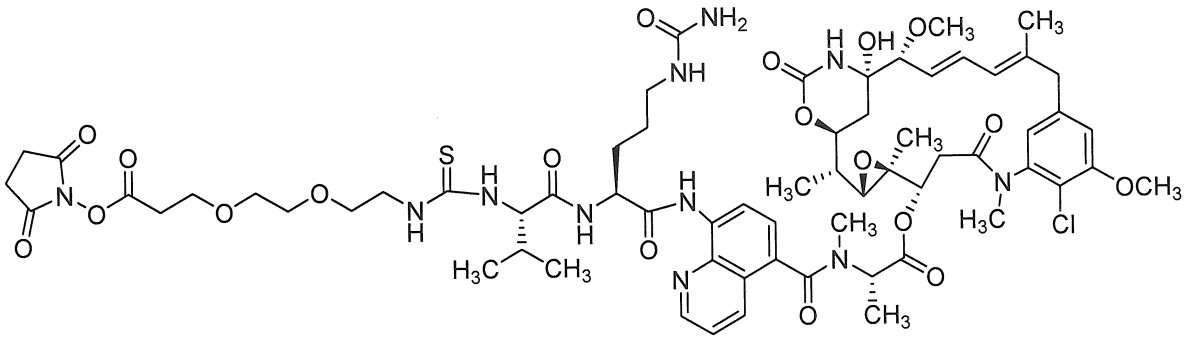
,



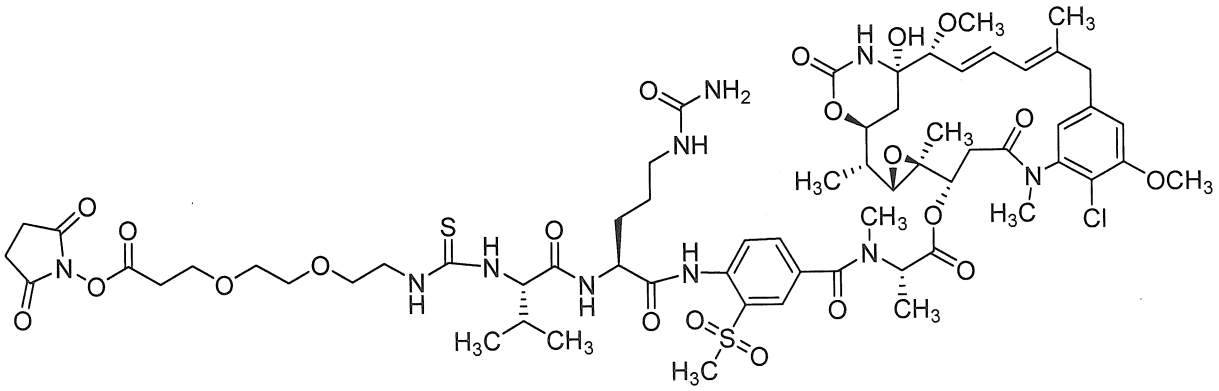
,



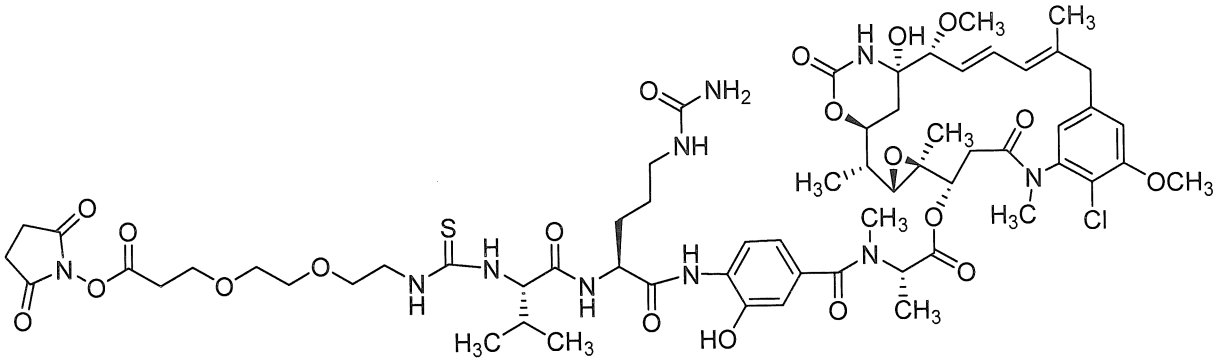
,



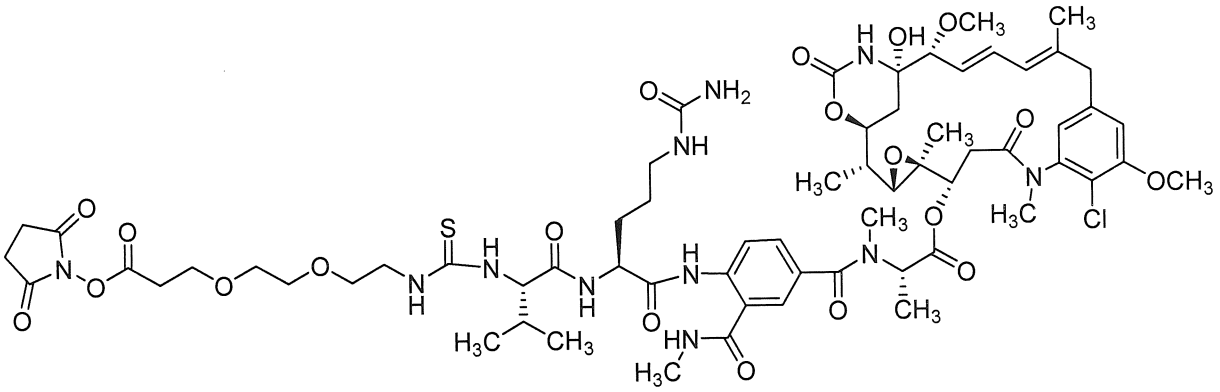
,



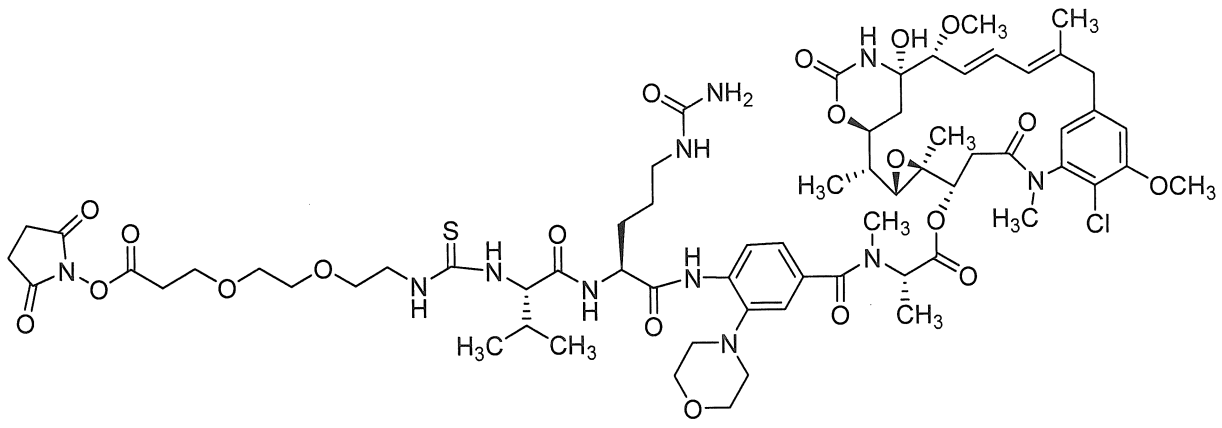
,



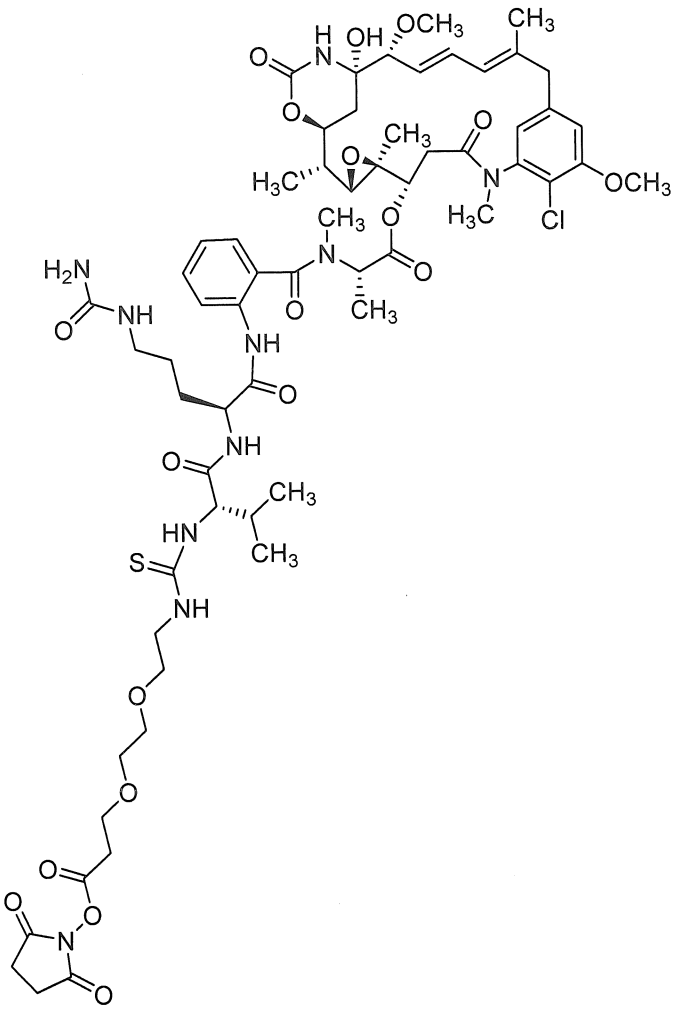
,



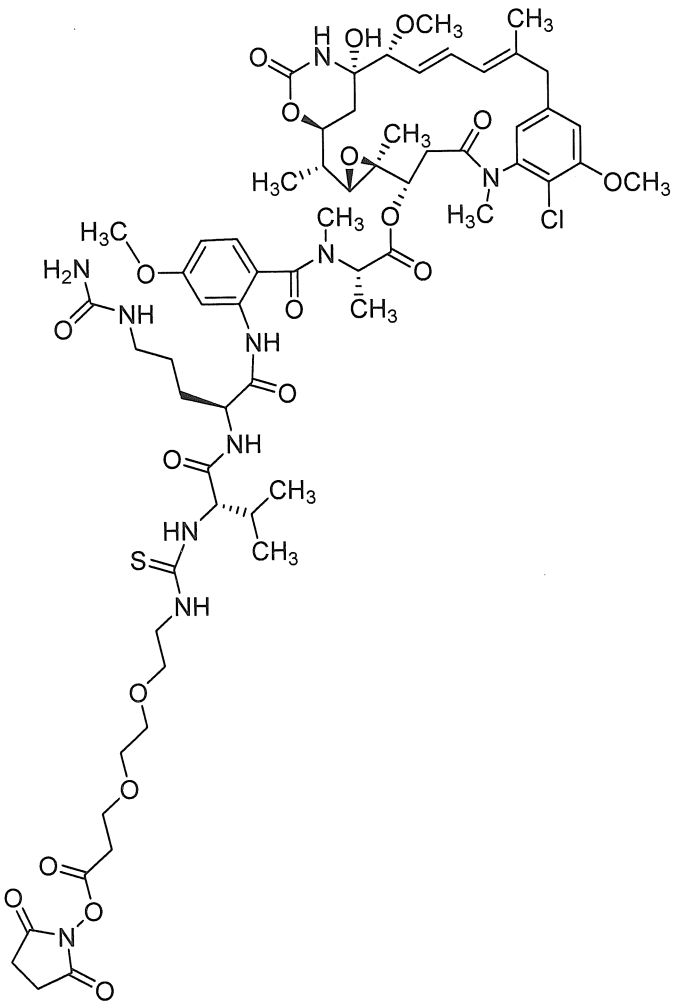
,



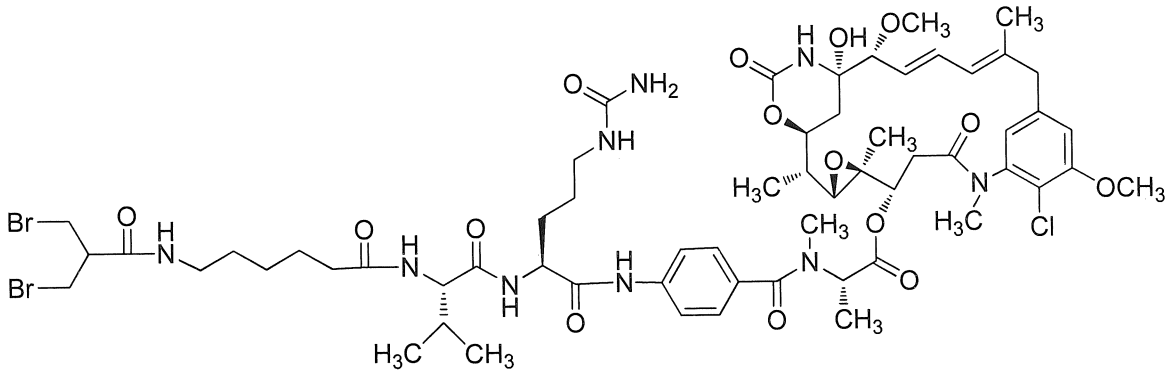
,



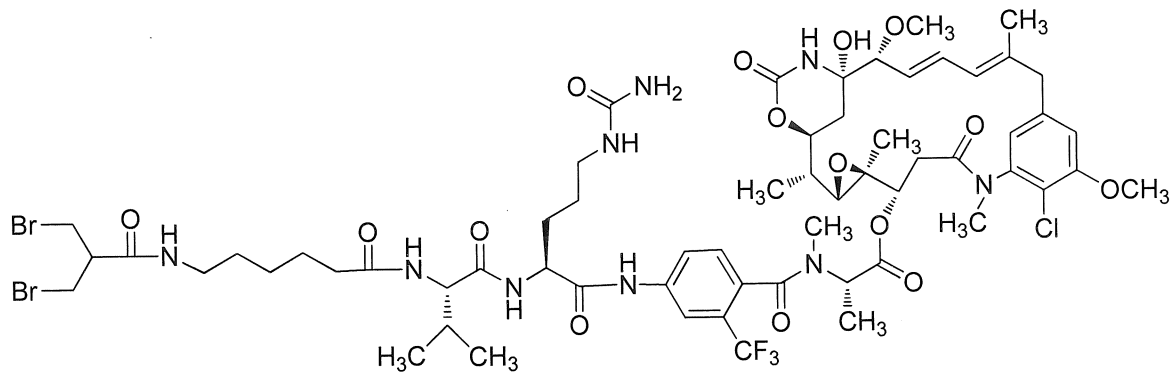
,



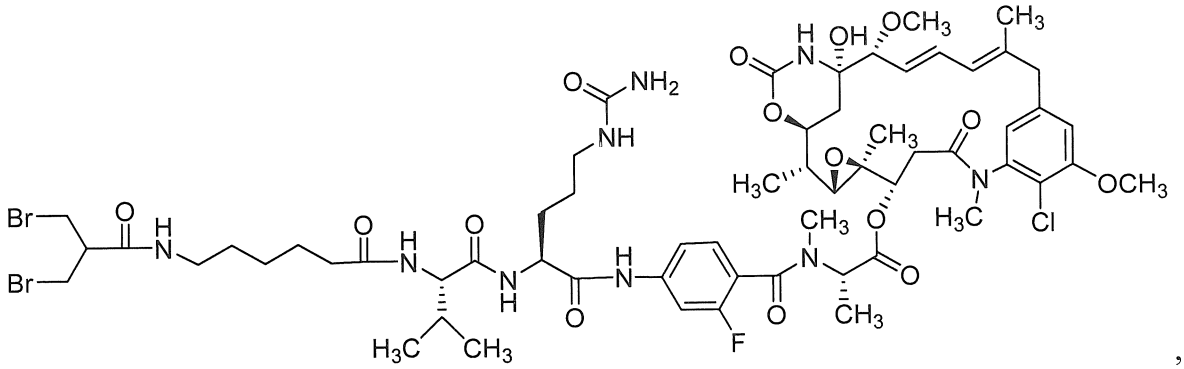
,



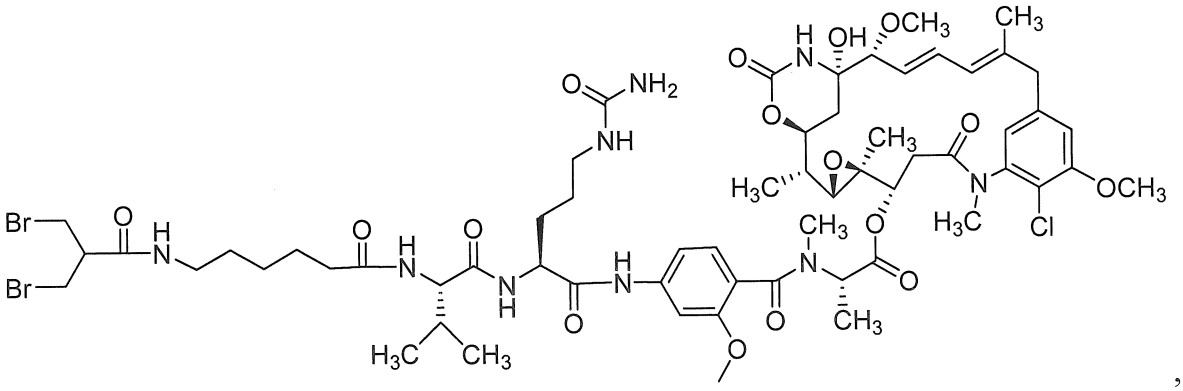
,



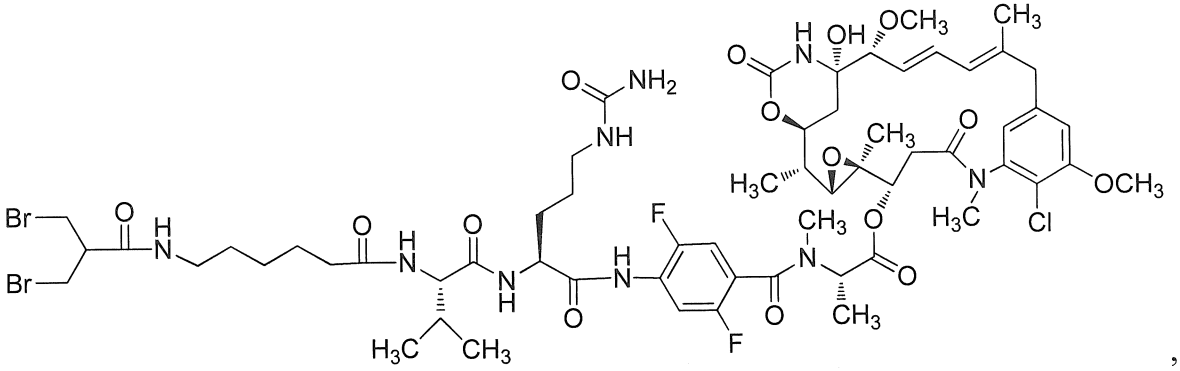
,



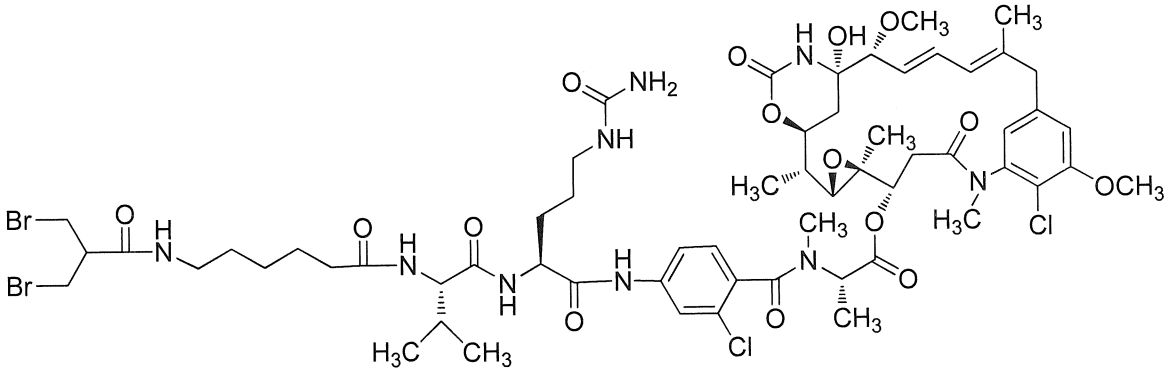
,



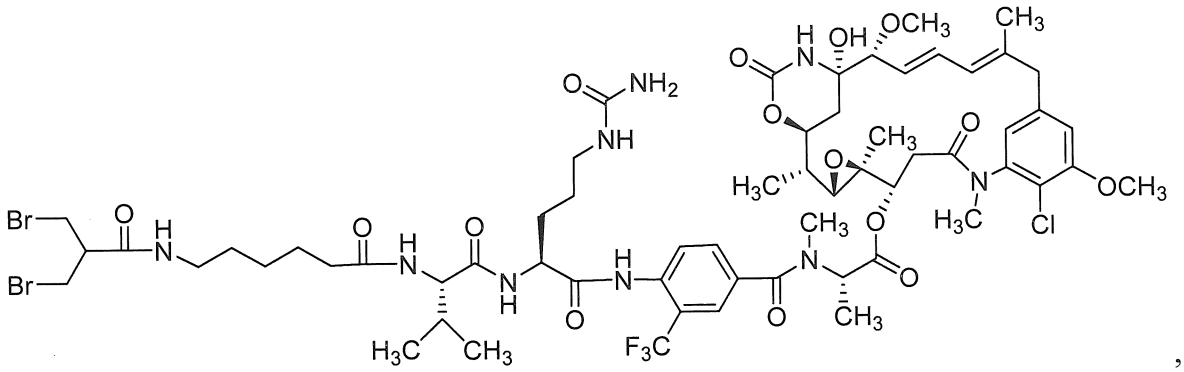
,



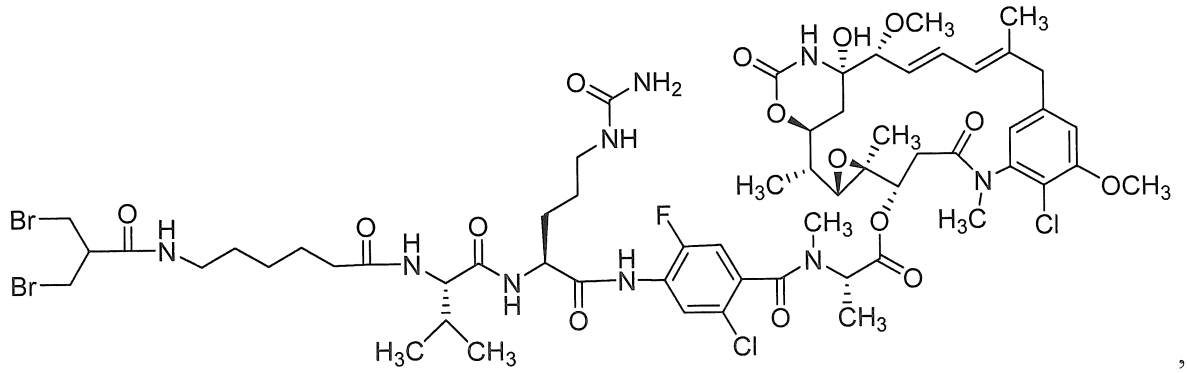
,



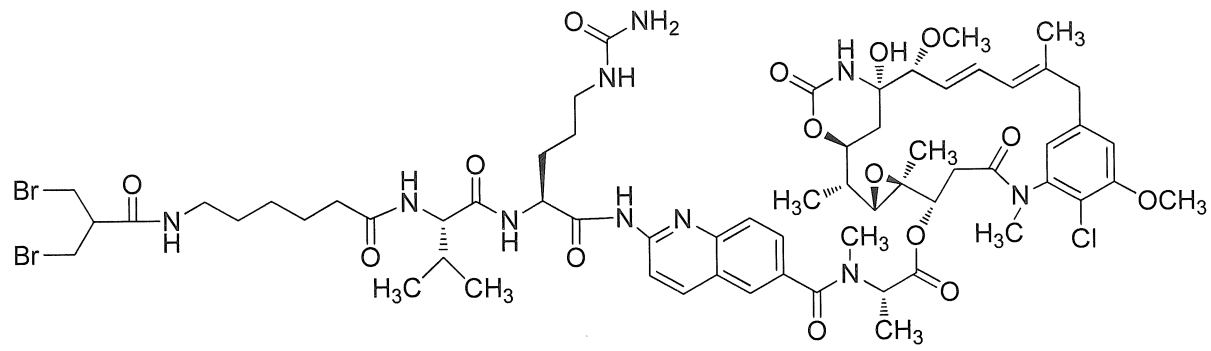
,



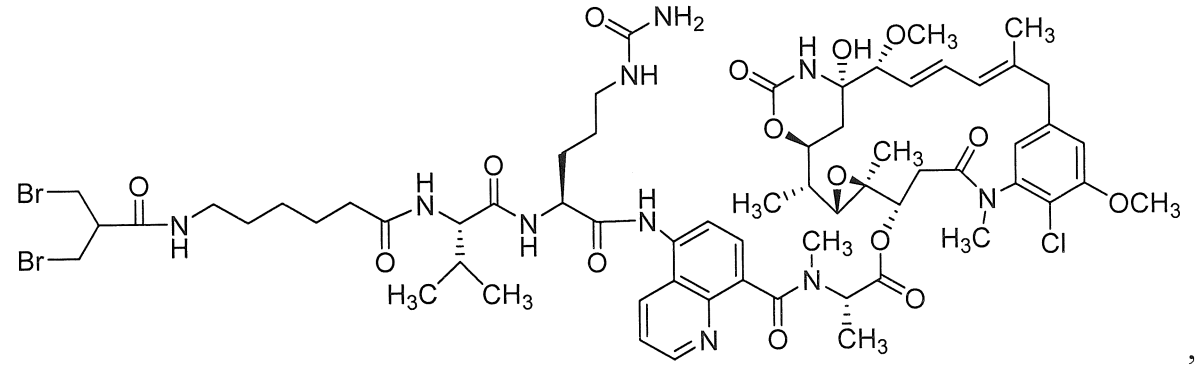
,



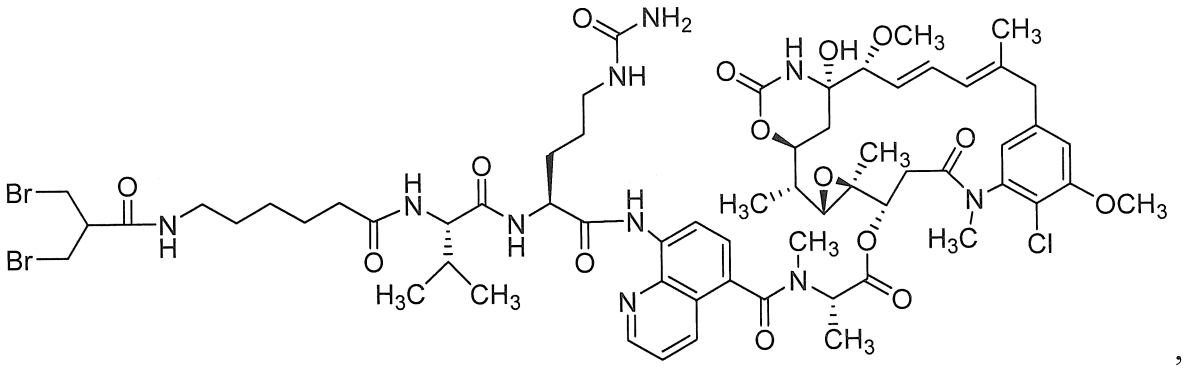
,



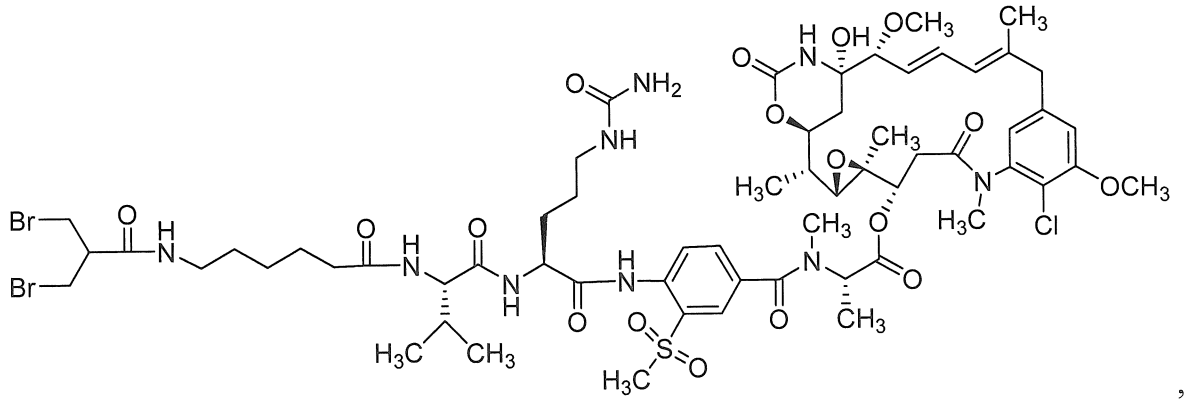
,



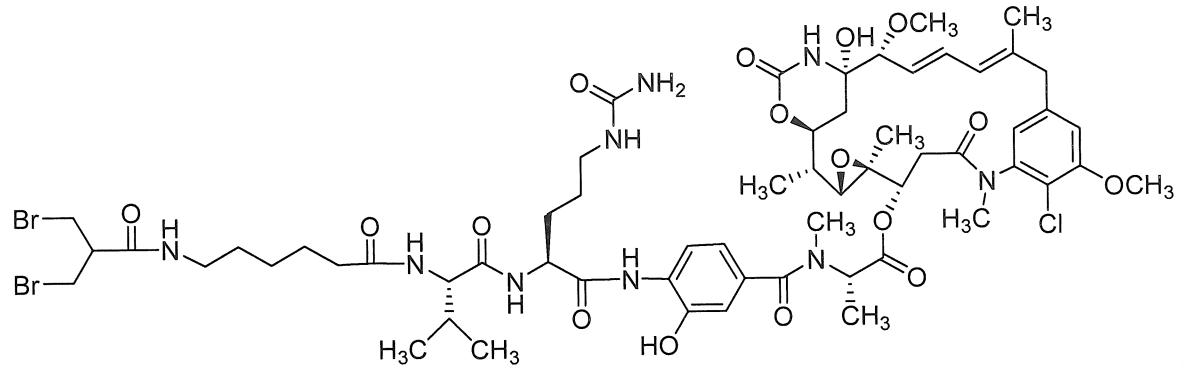
,



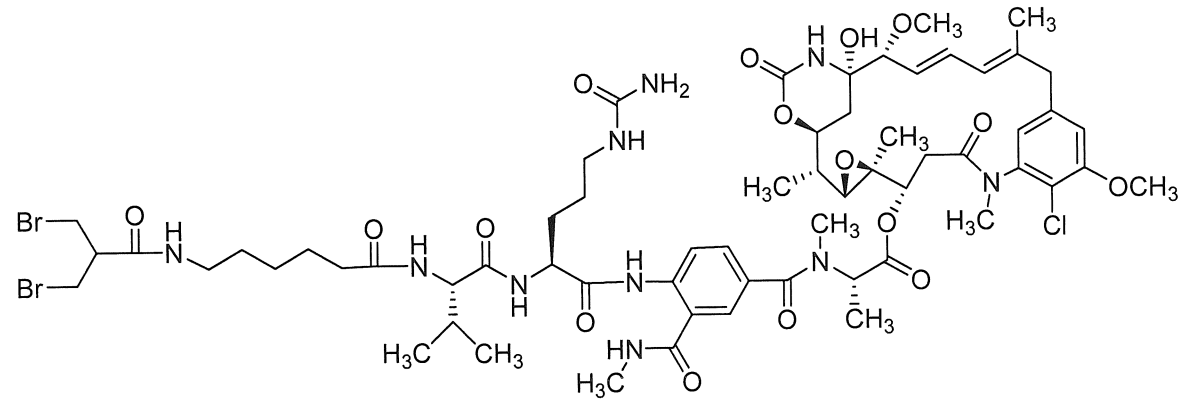
,



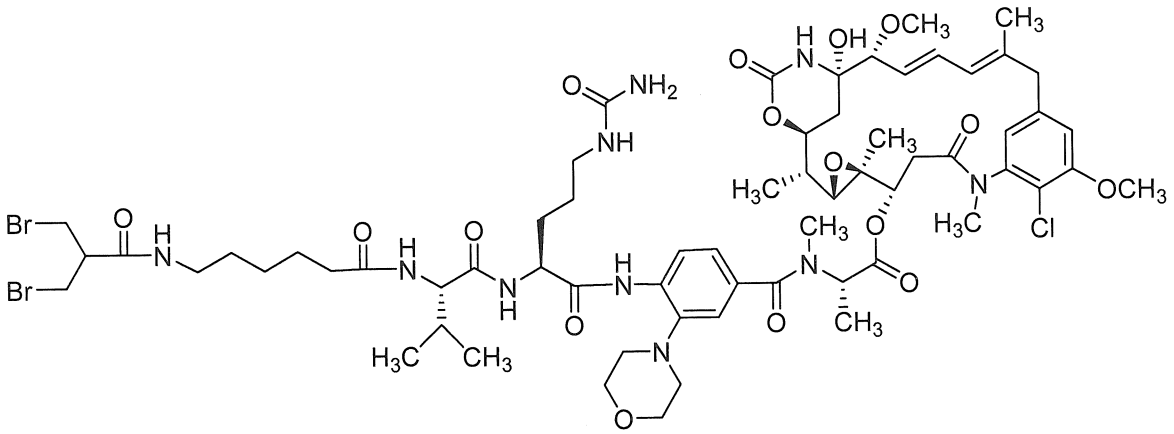
,



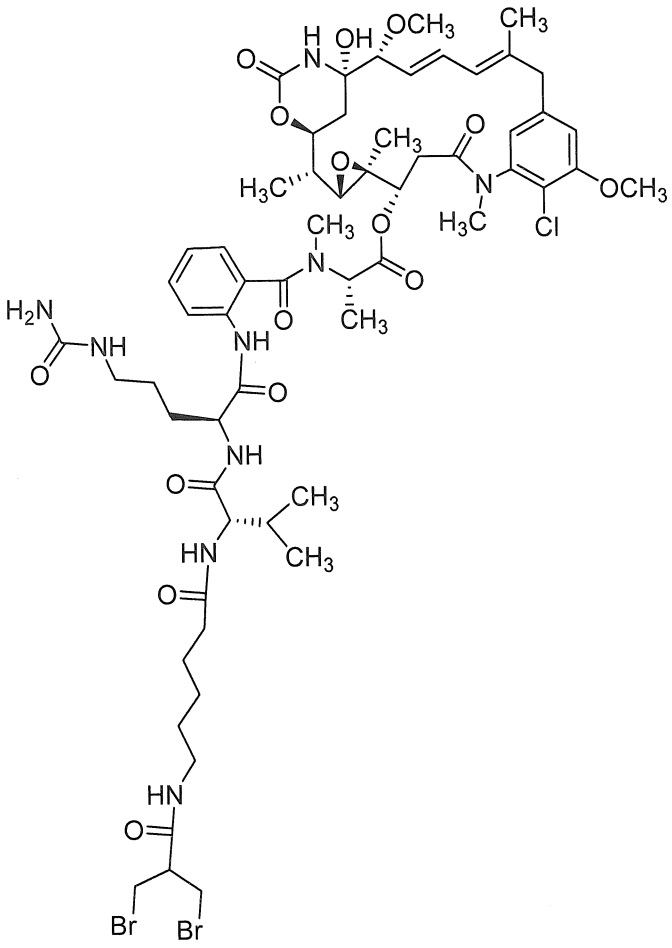
,



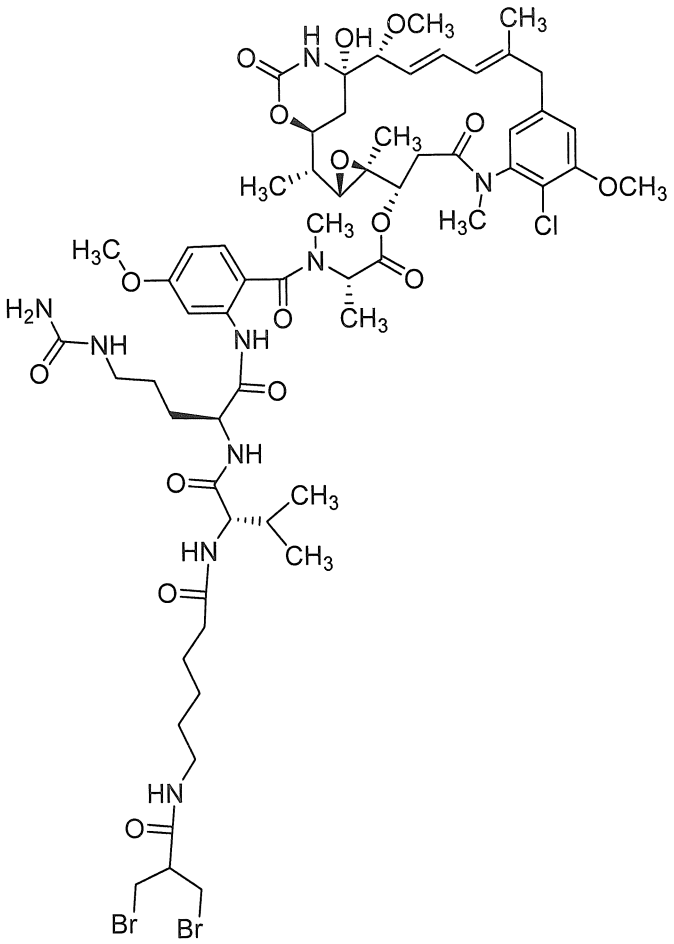
,



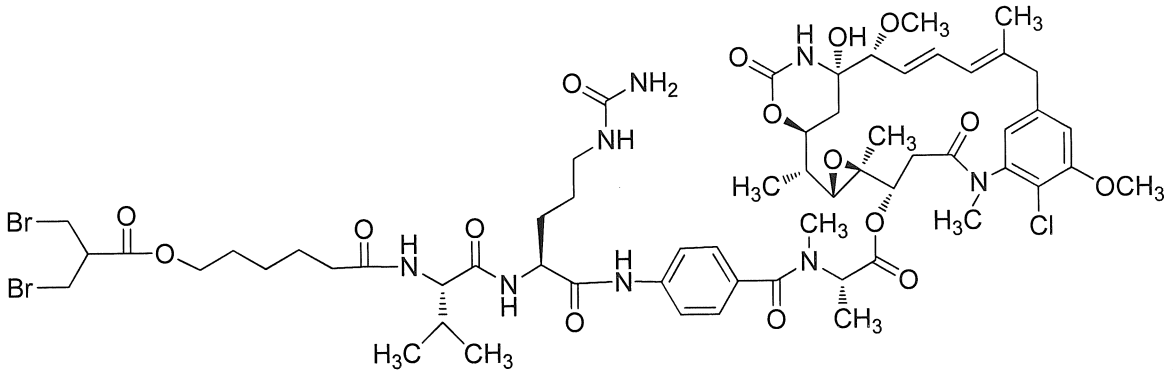
,



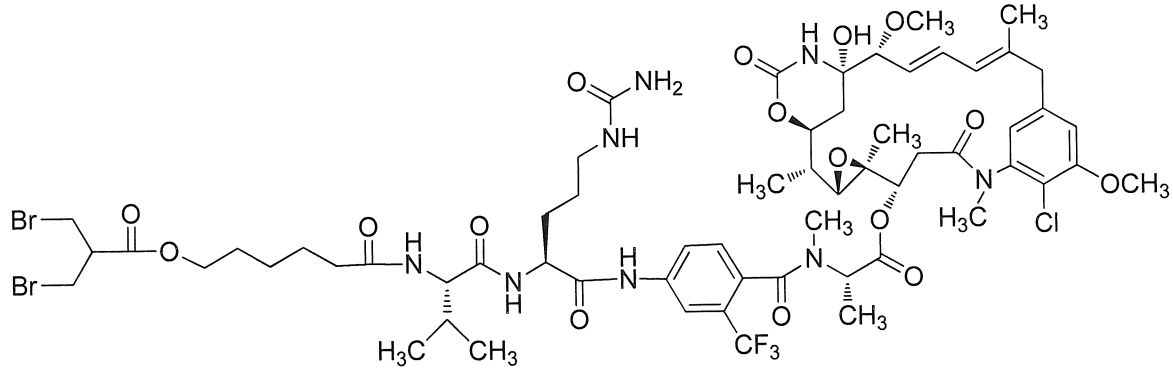
,



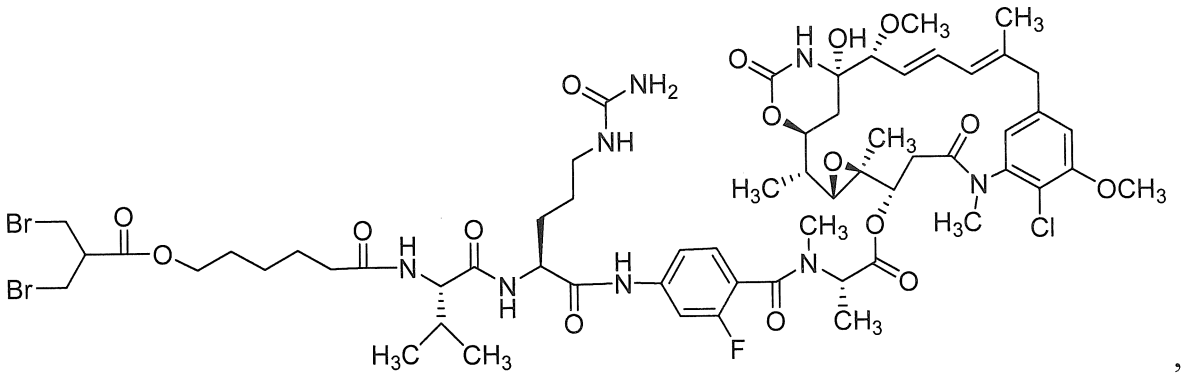
,



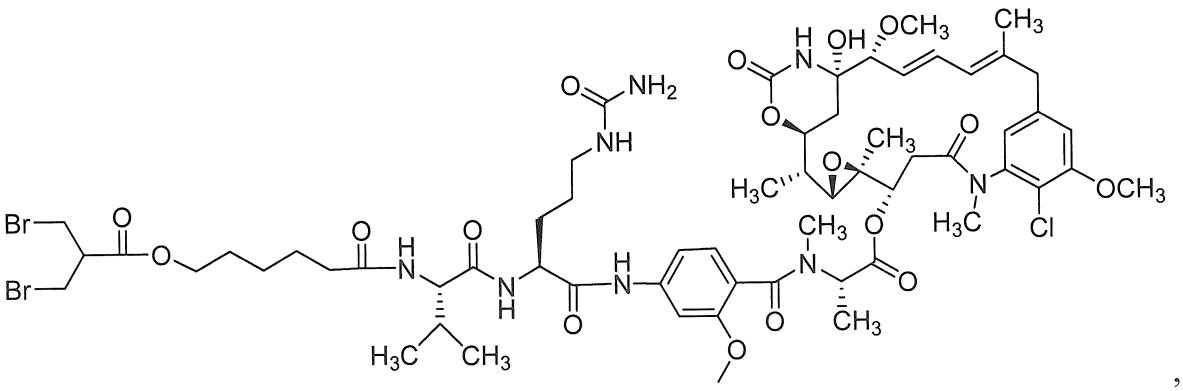
,



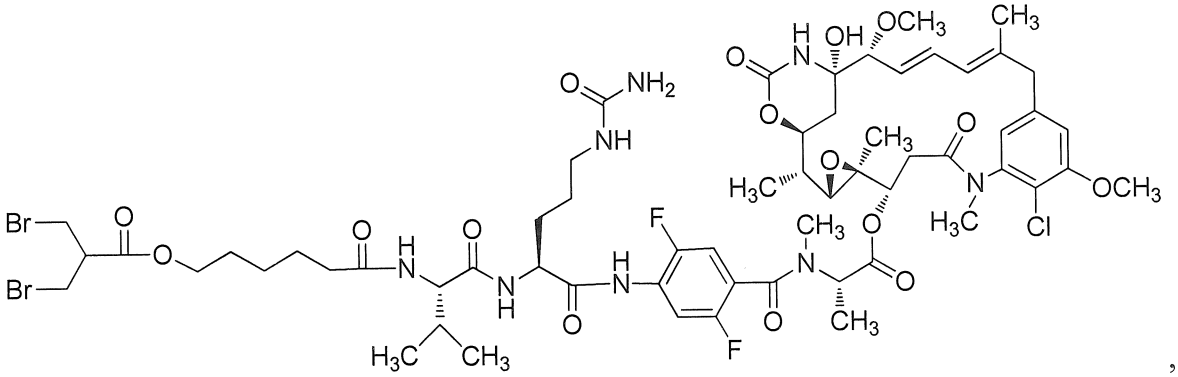
,



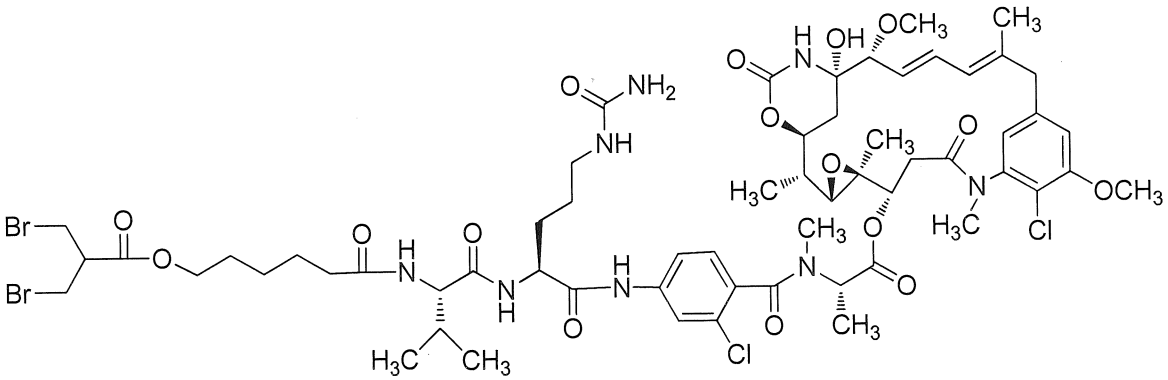
,



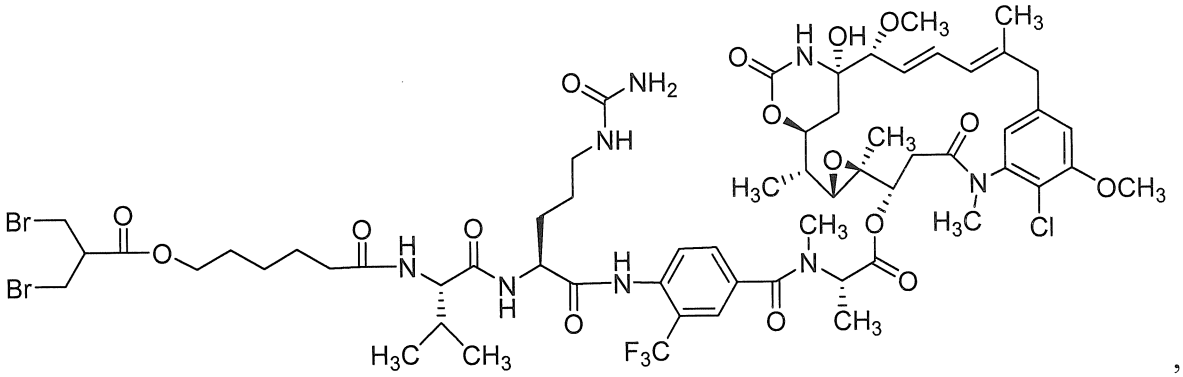
,



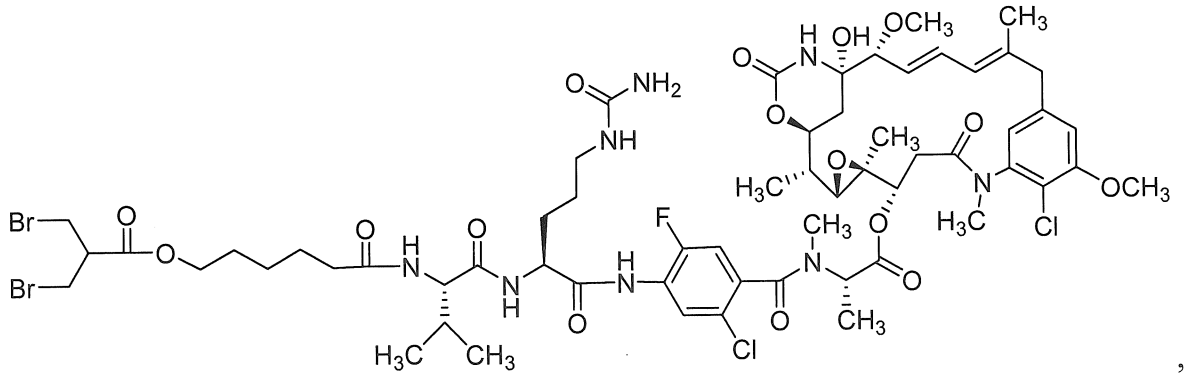
,



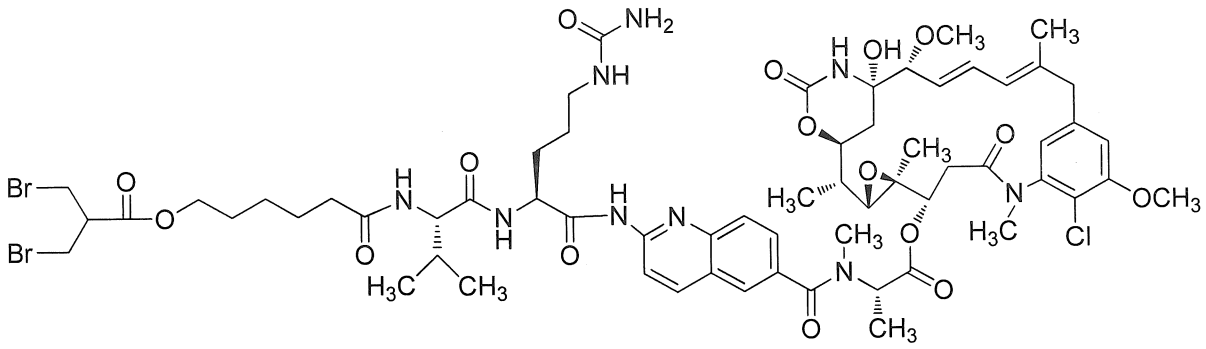
,



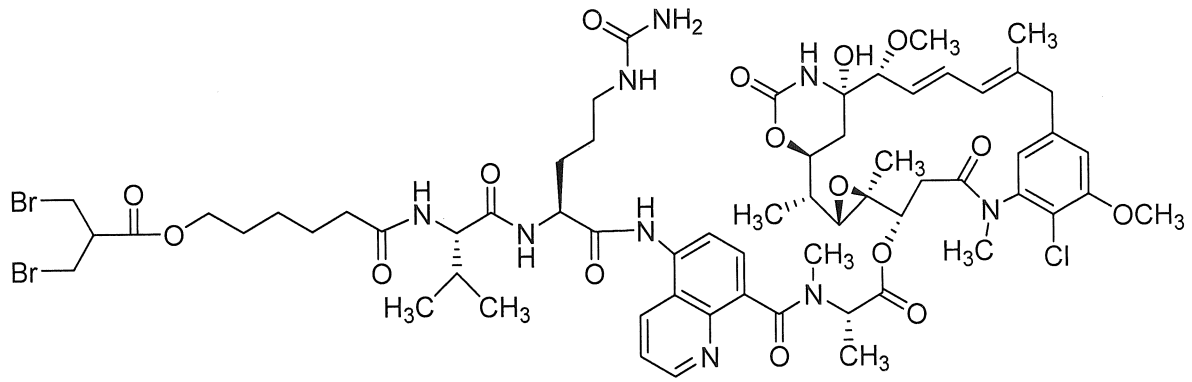
,



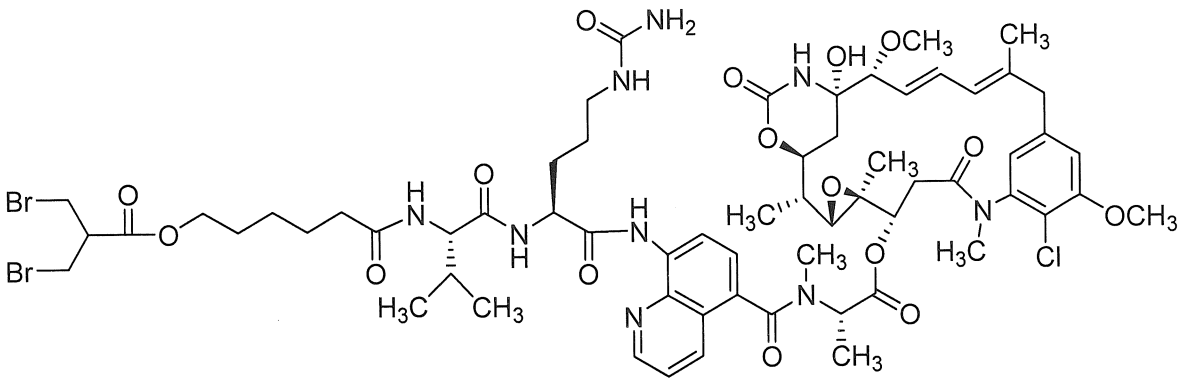
,



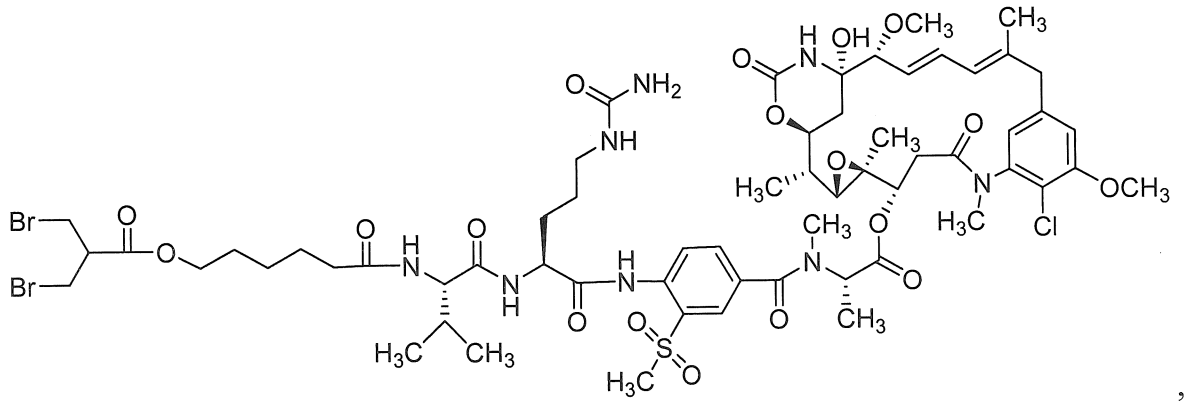
,



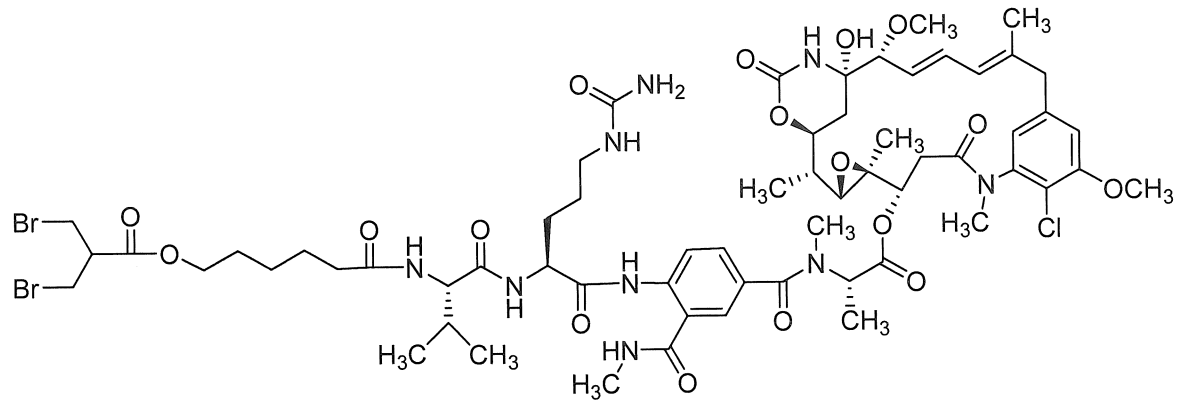
,



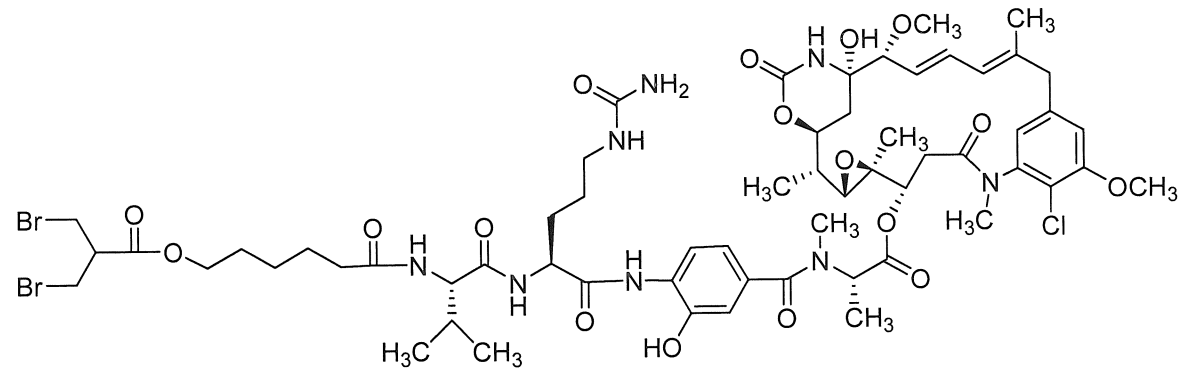
,



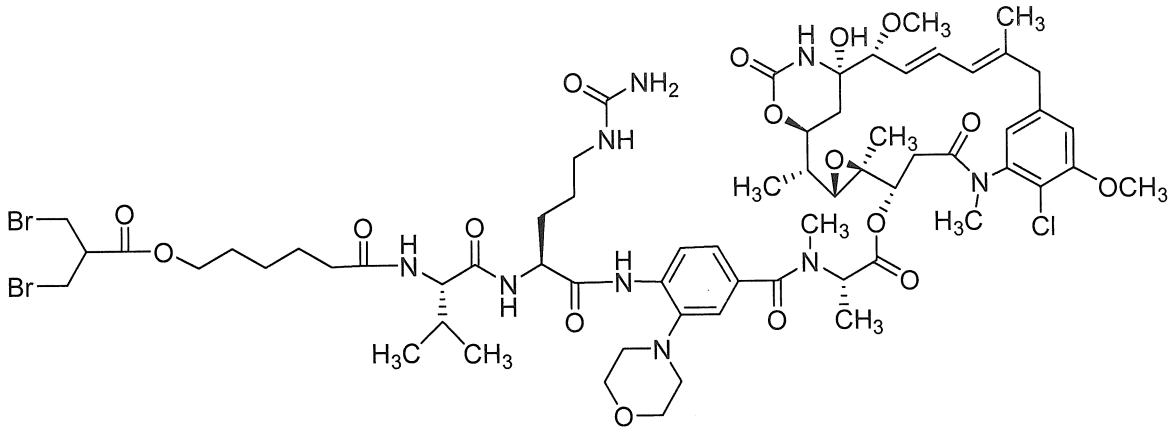
,



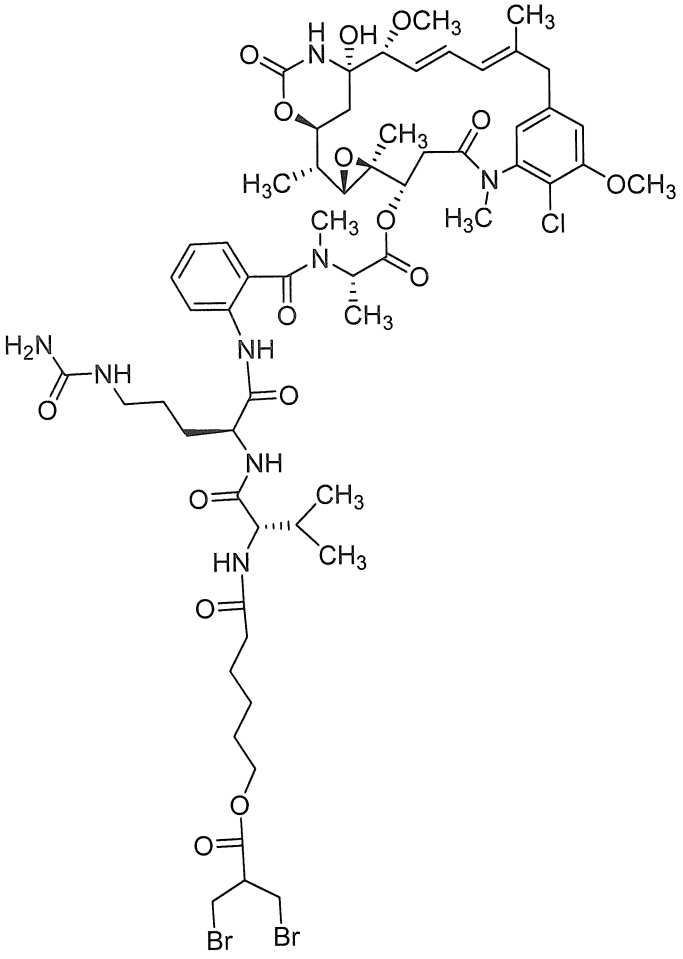
,



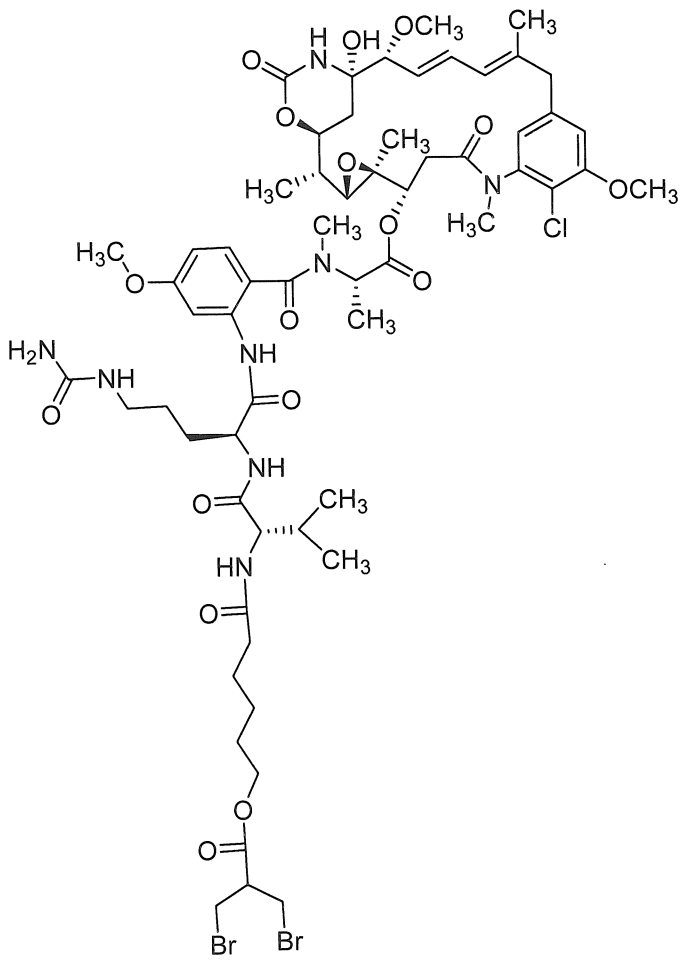
,



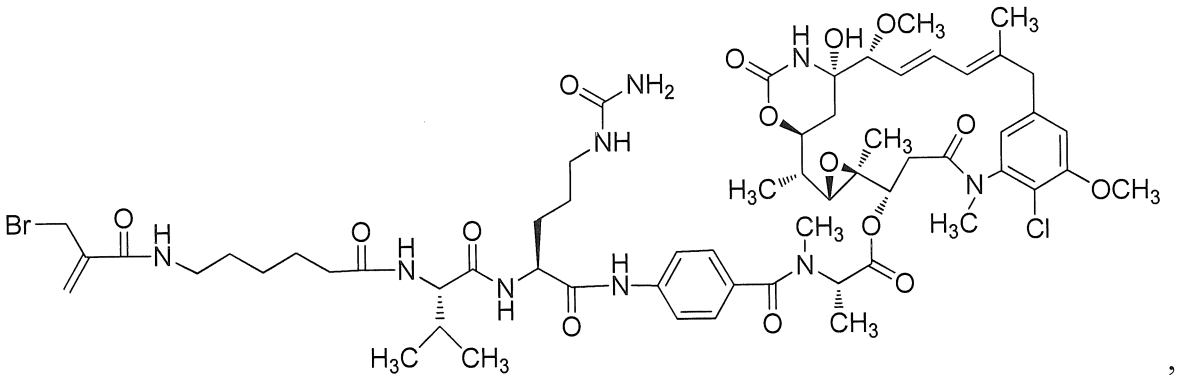
,



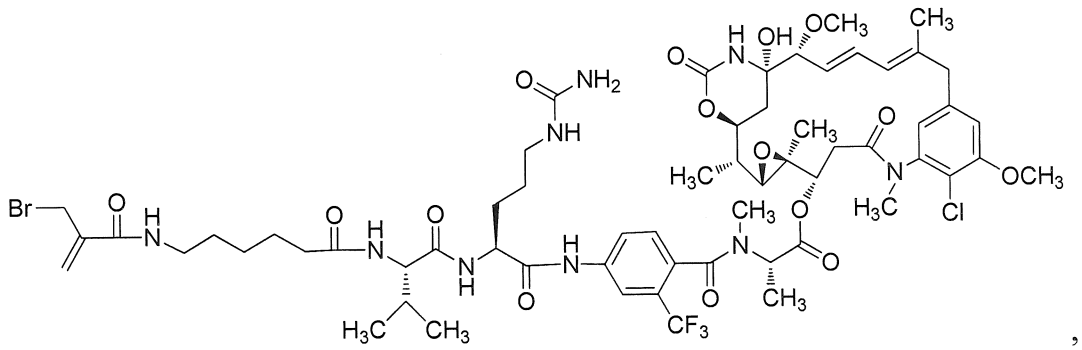
,



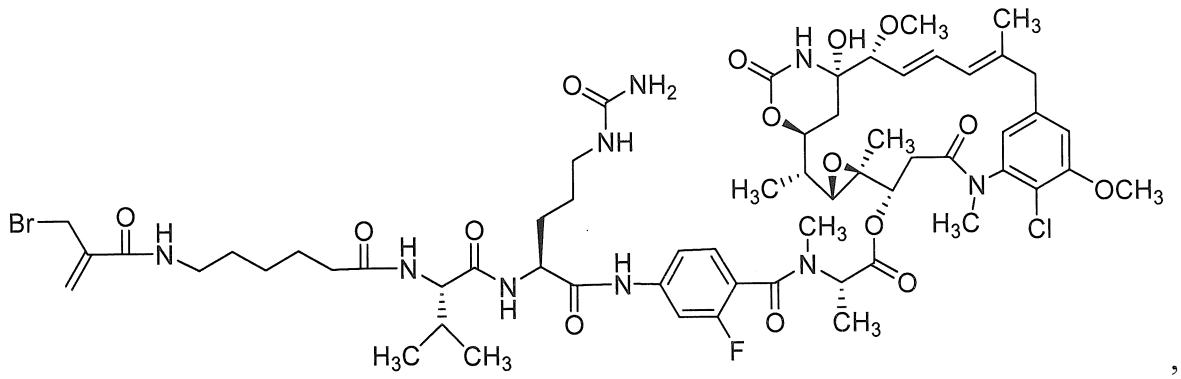
,



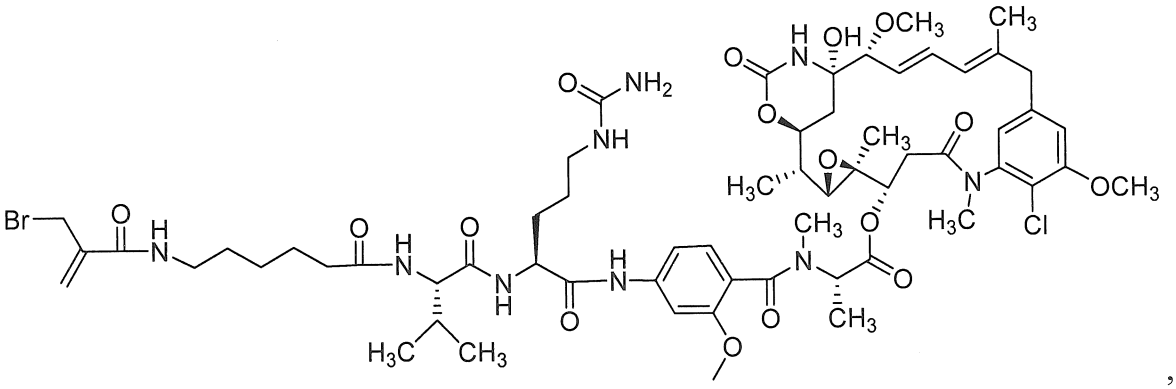
,



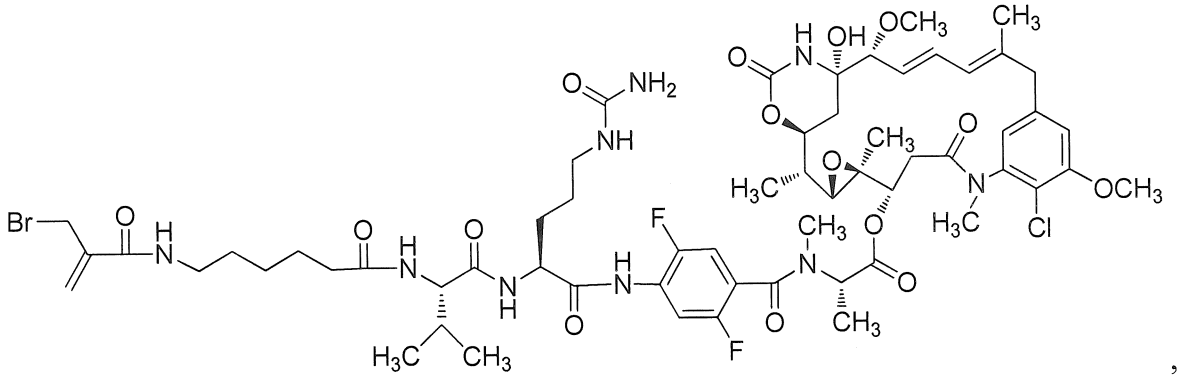
,



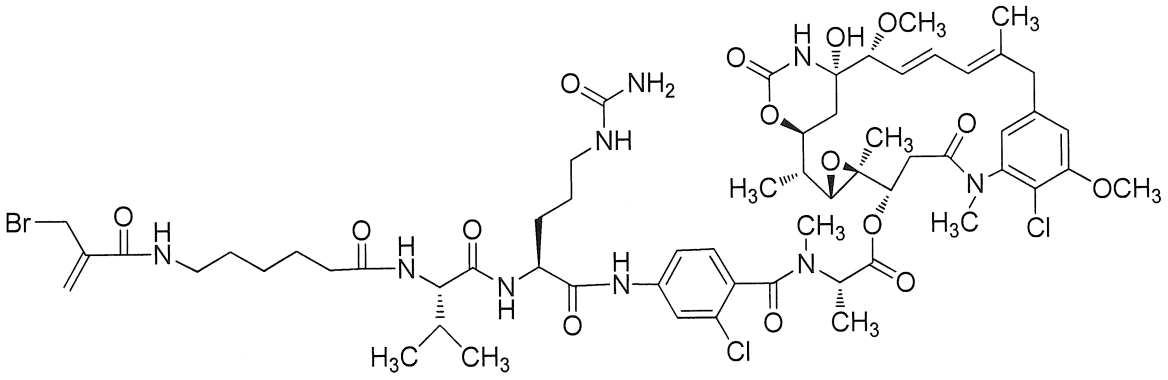
,



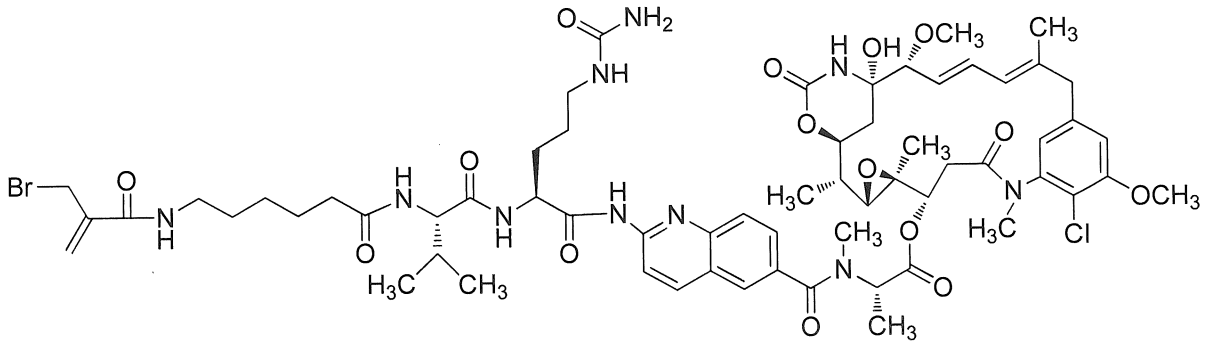
,



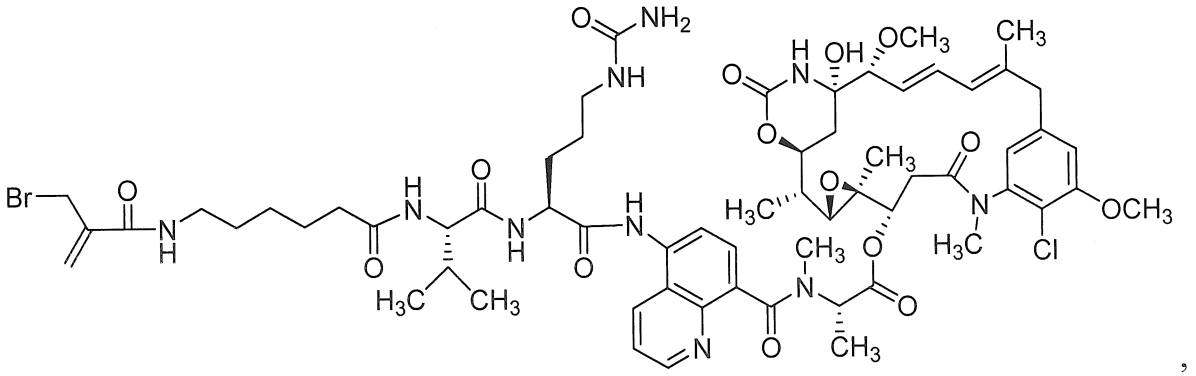
,



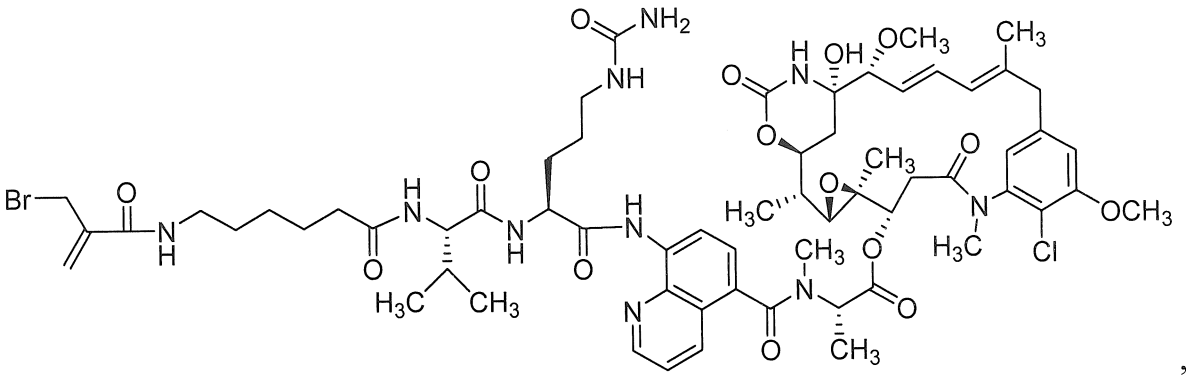
,



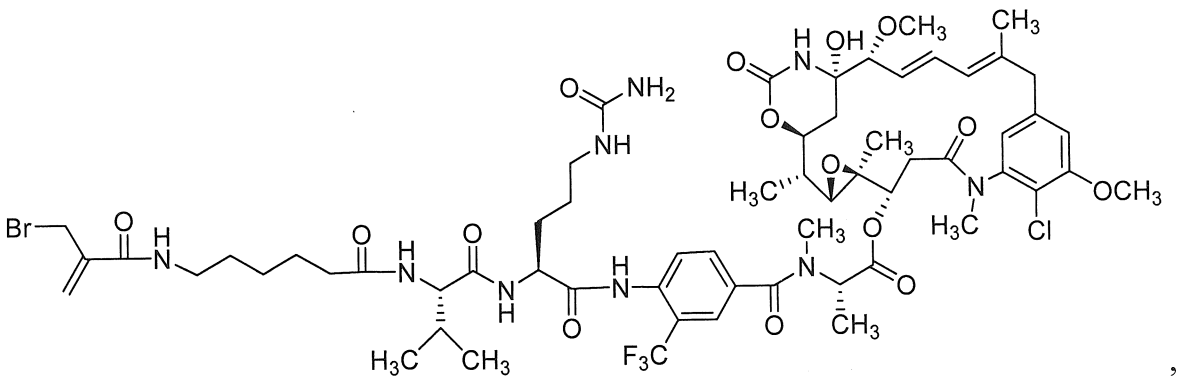
,



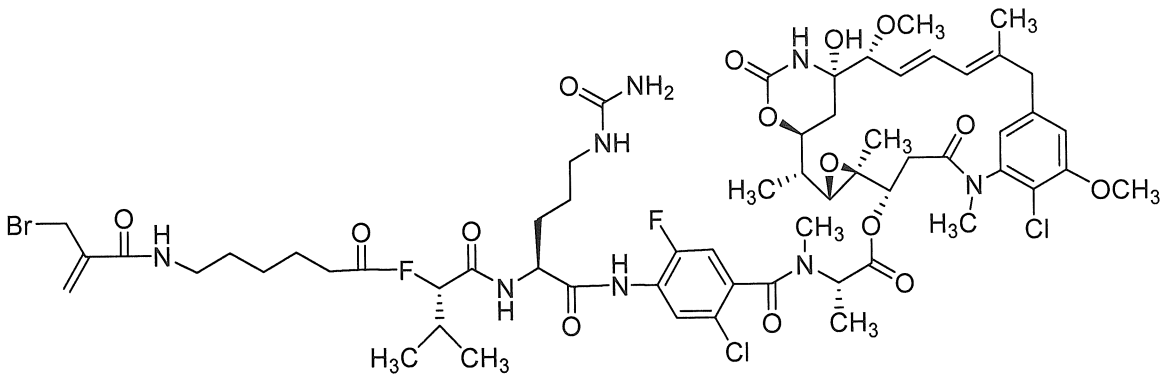
,



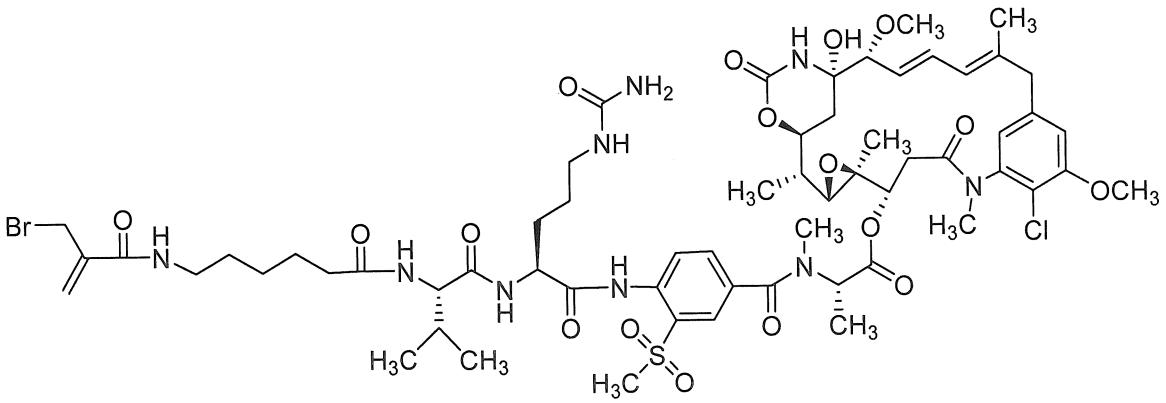
,



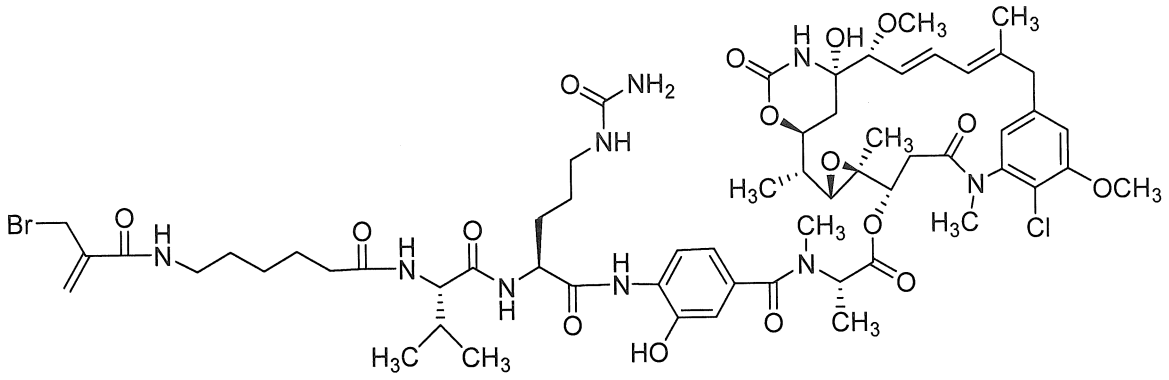
,



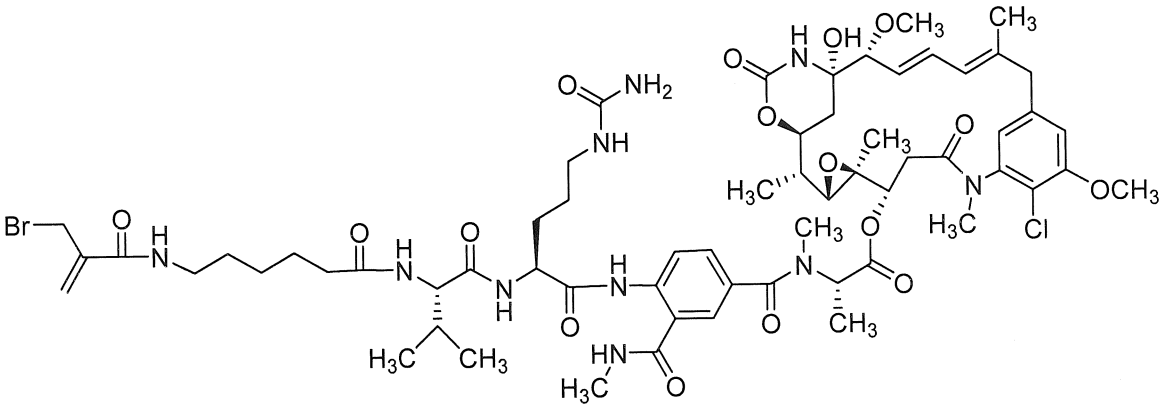
,



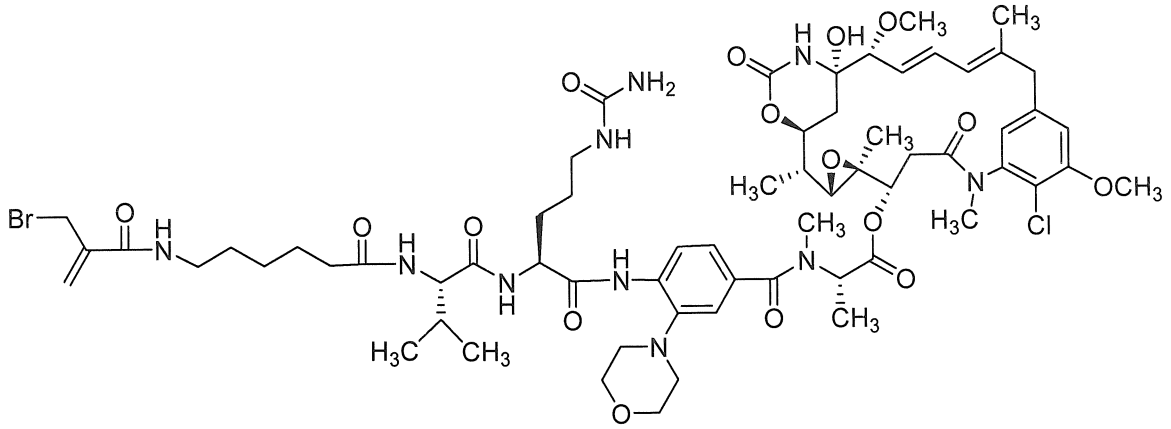
,



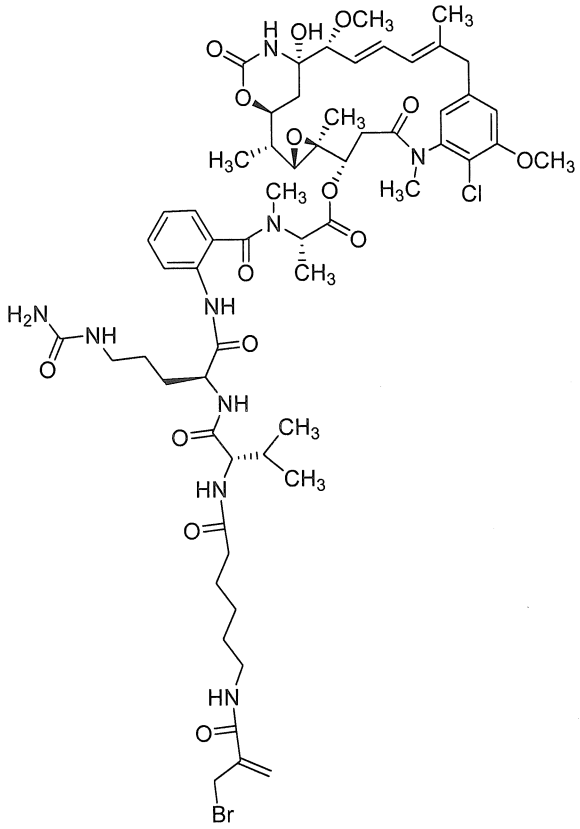
,



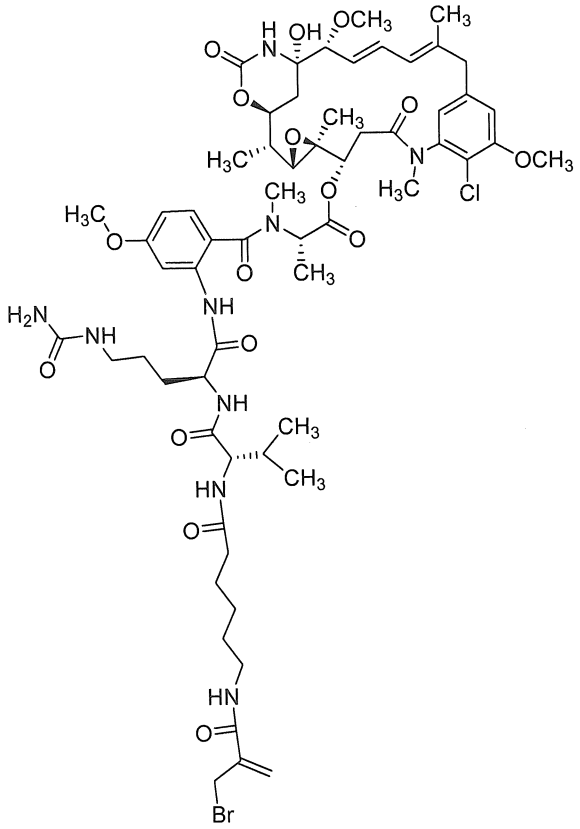
,



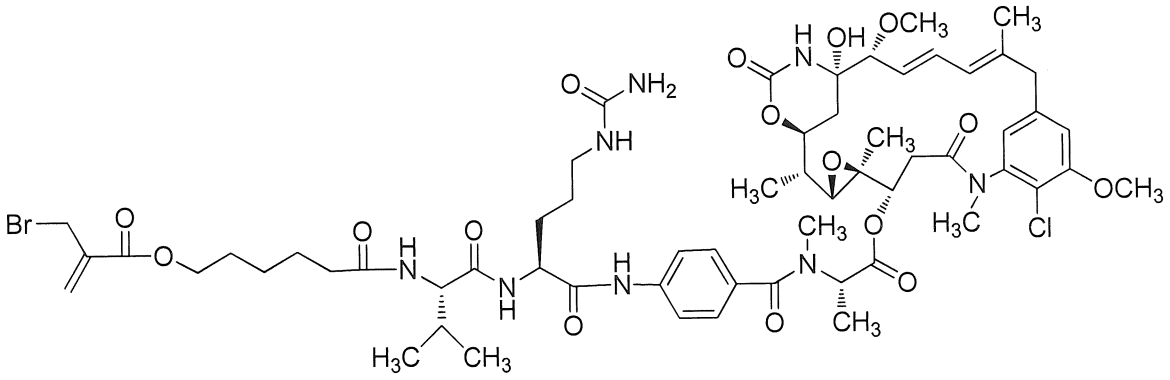
,



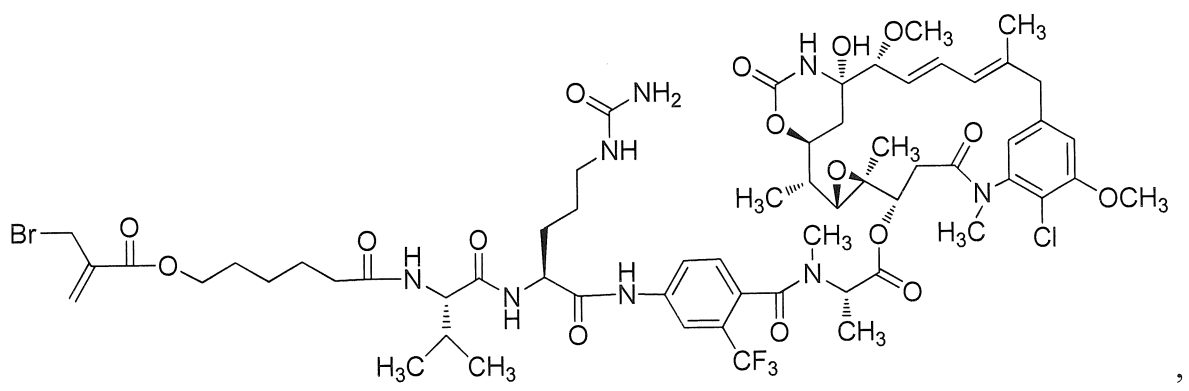
,



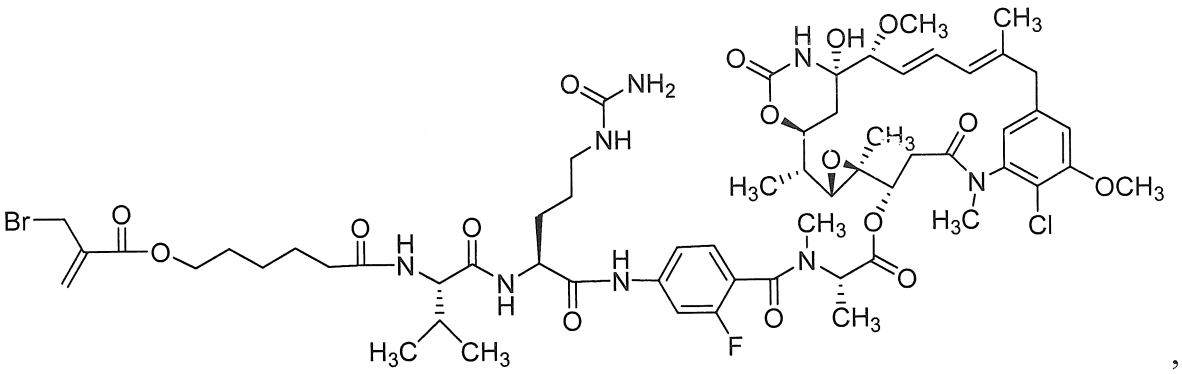
,



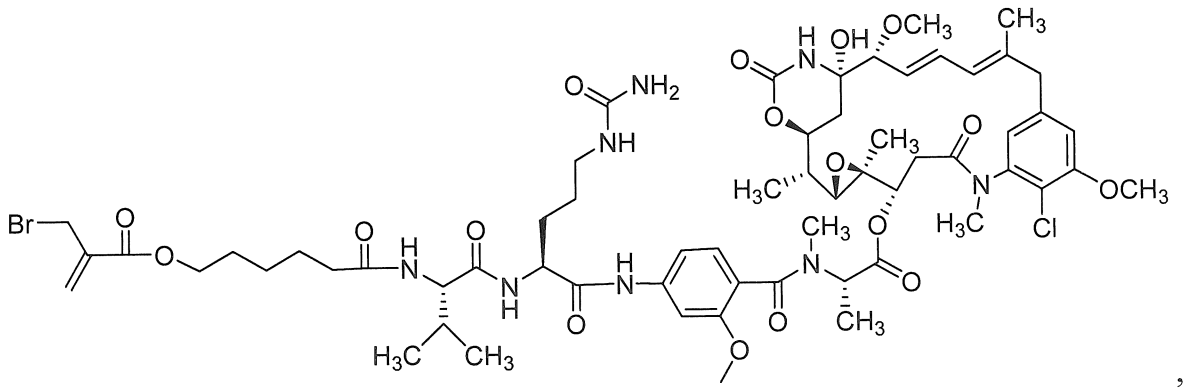
,



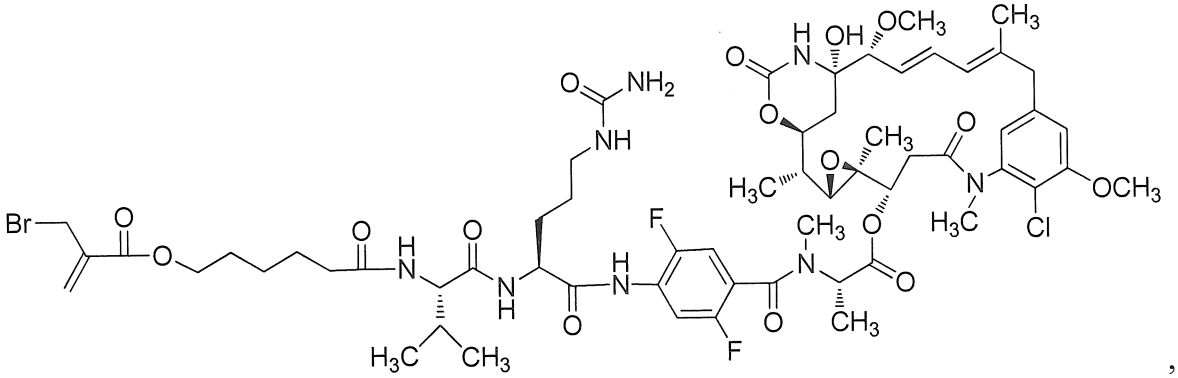
,



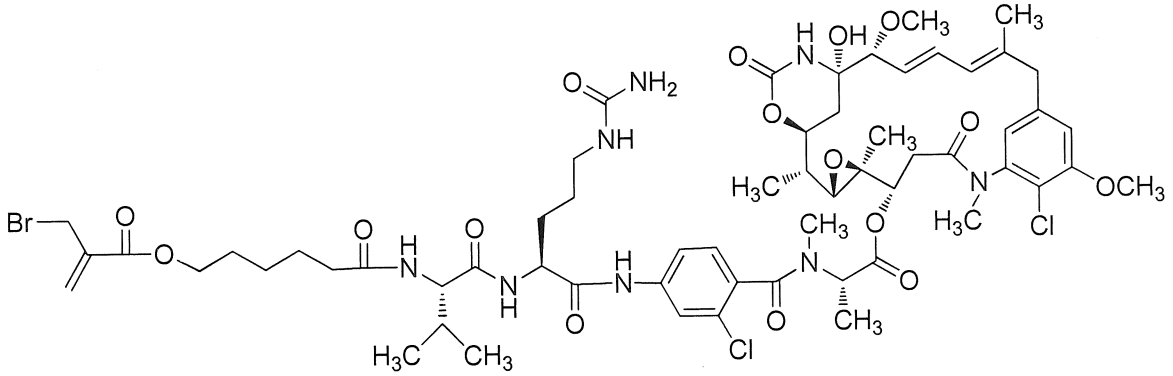
,



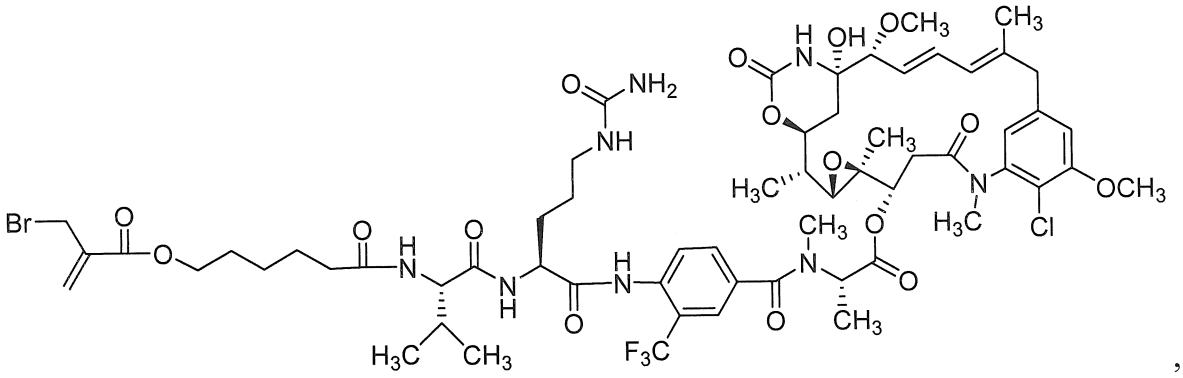
,



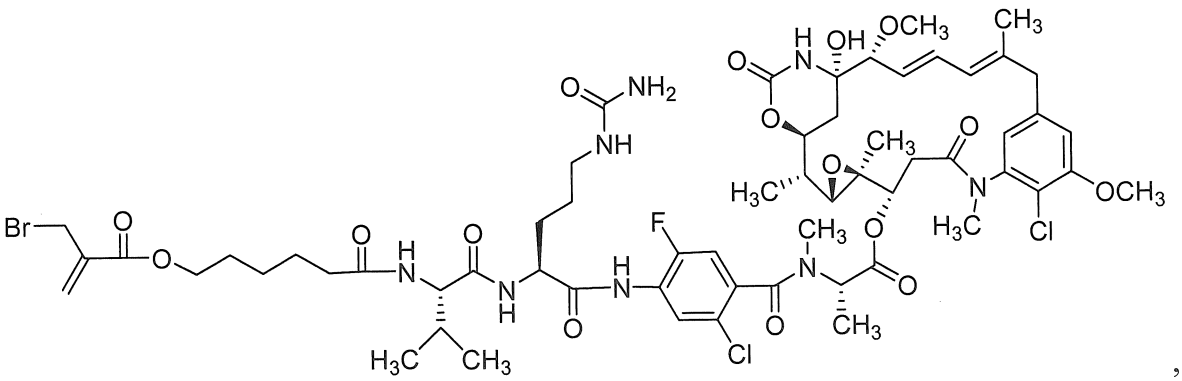
,



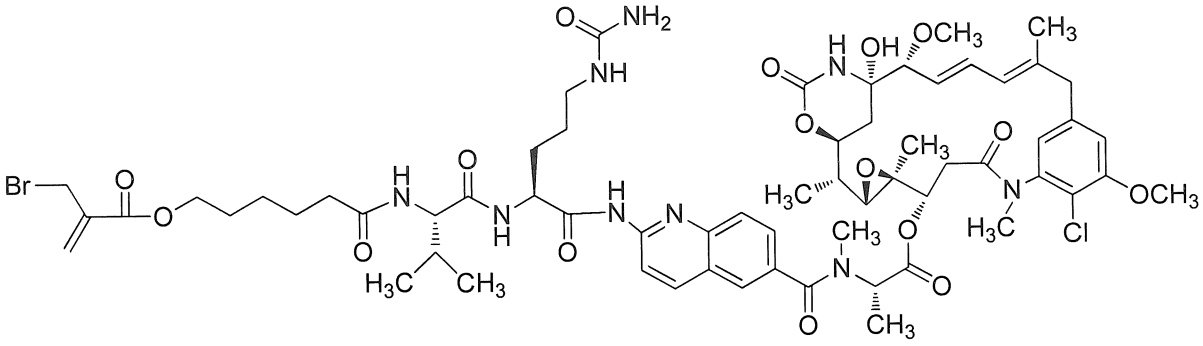
,



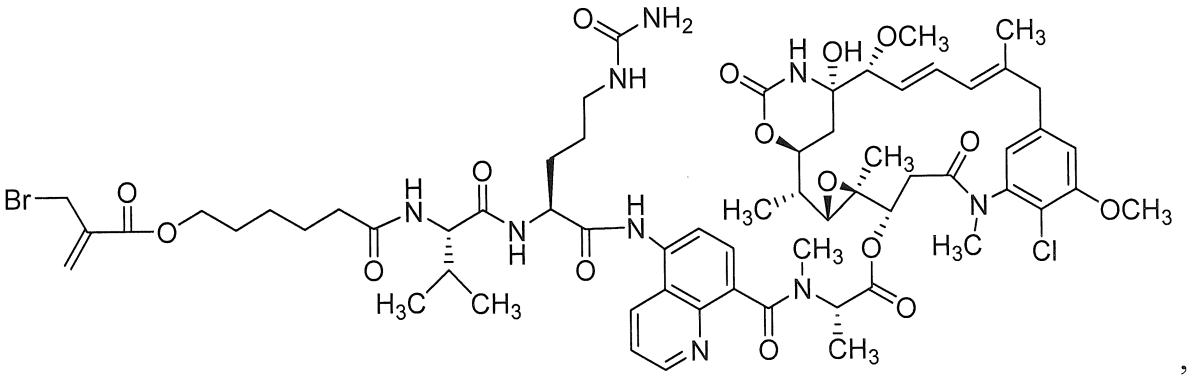
,



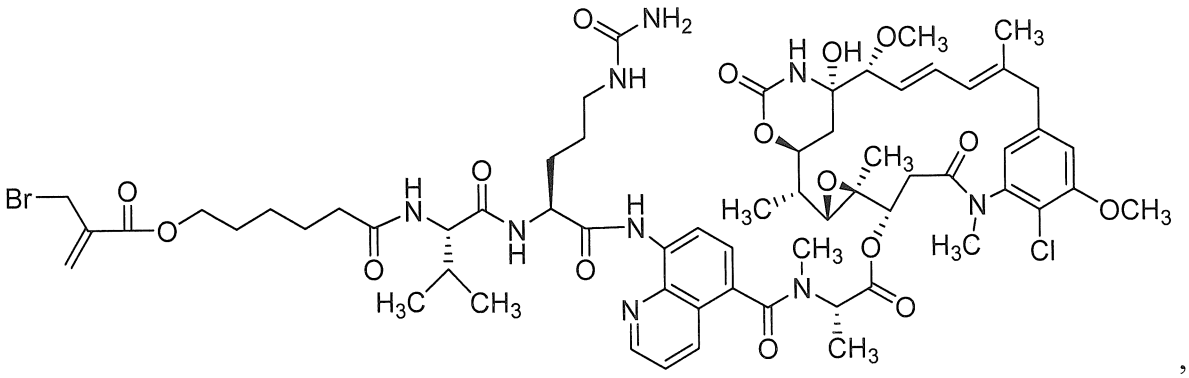
,



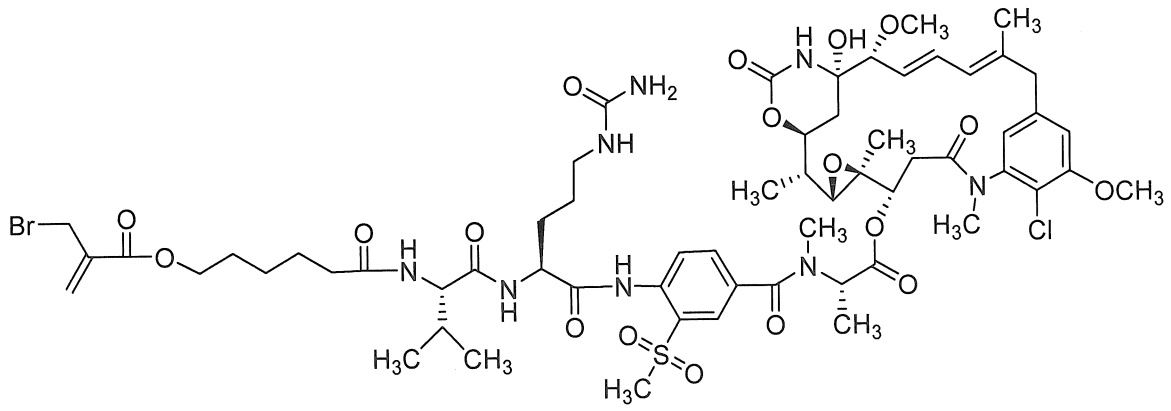
,



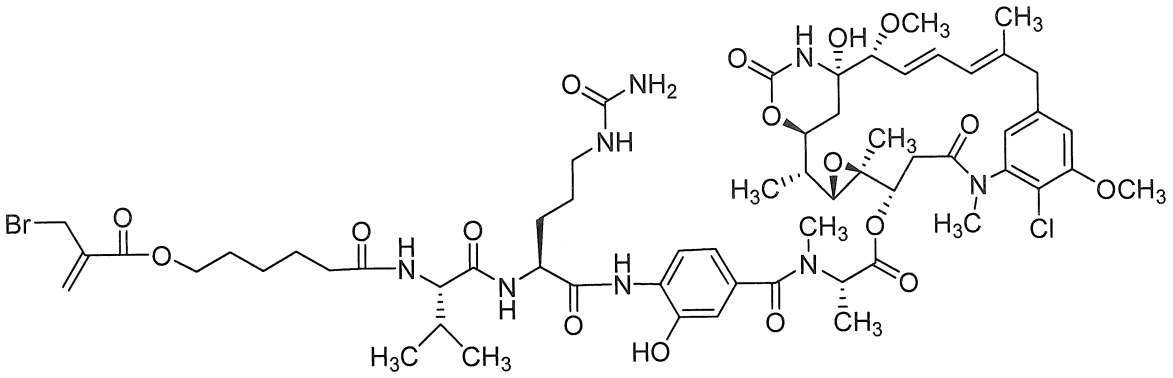
,



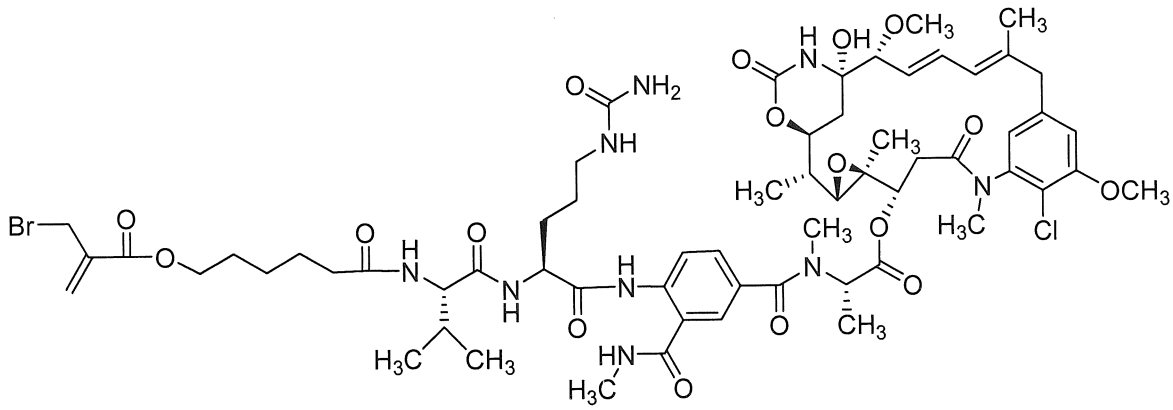
,



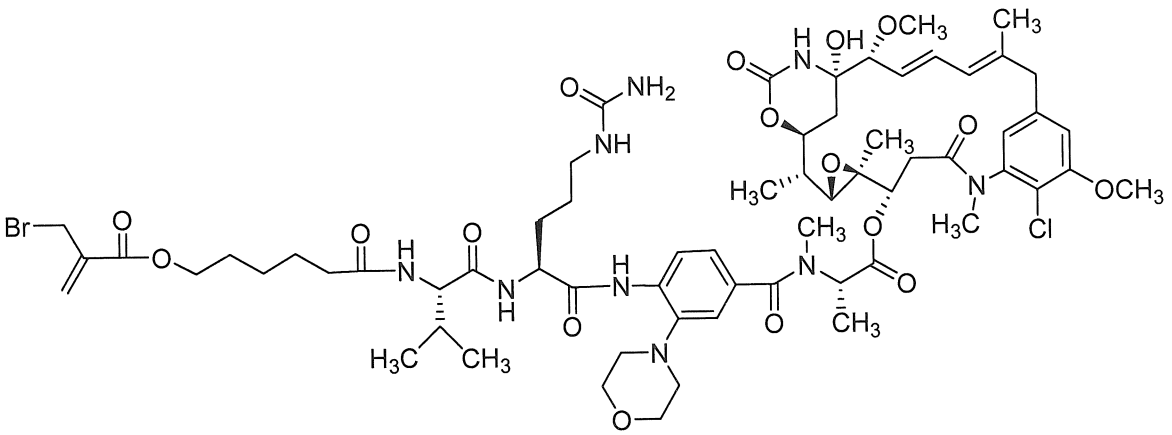
,



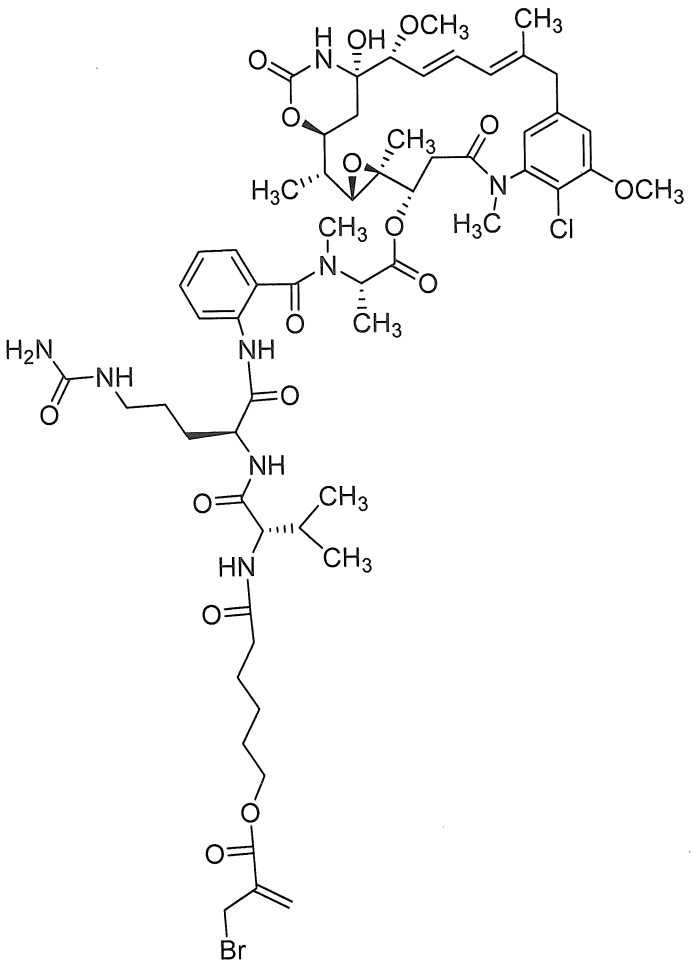
,



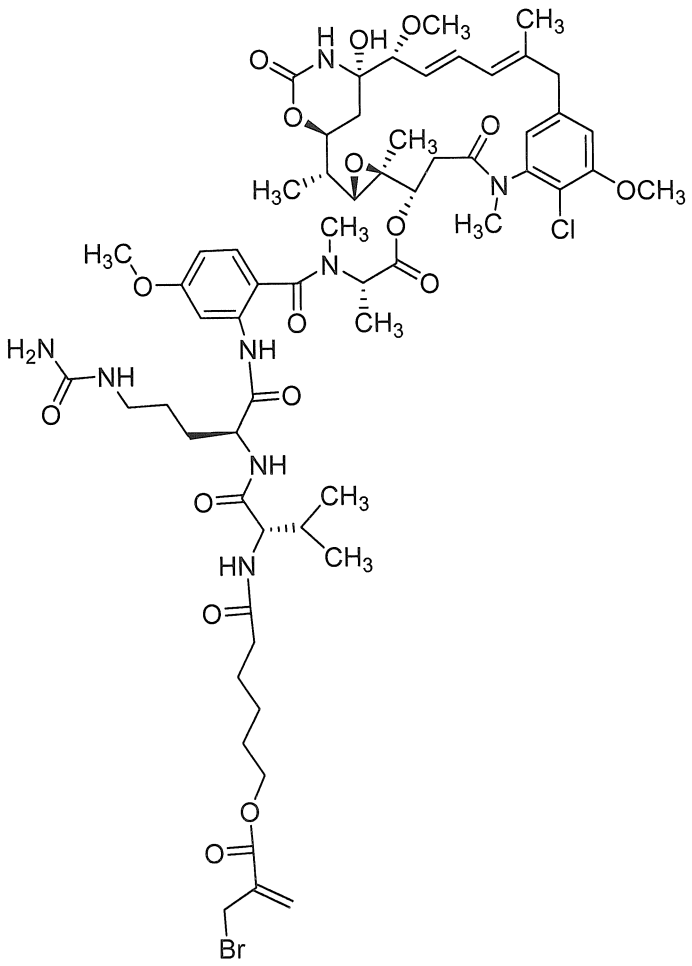
,



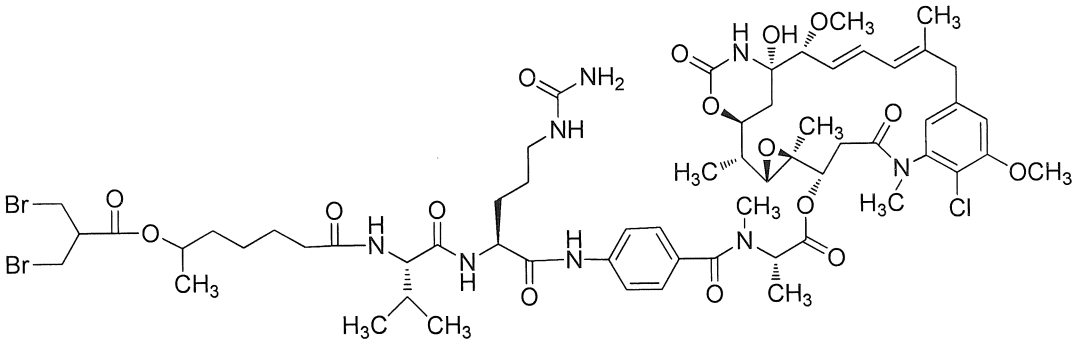
,



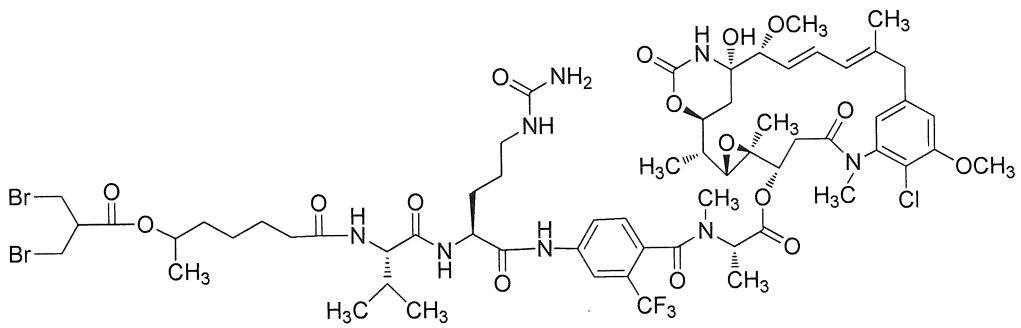
,



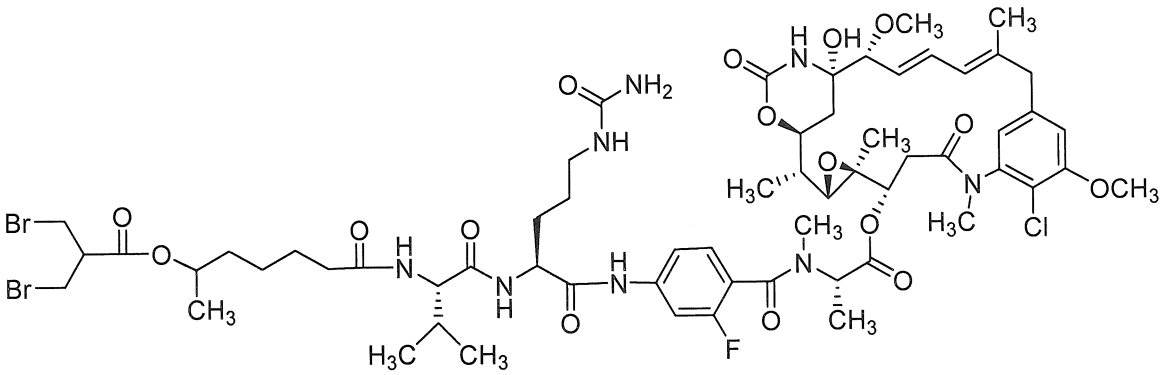
,



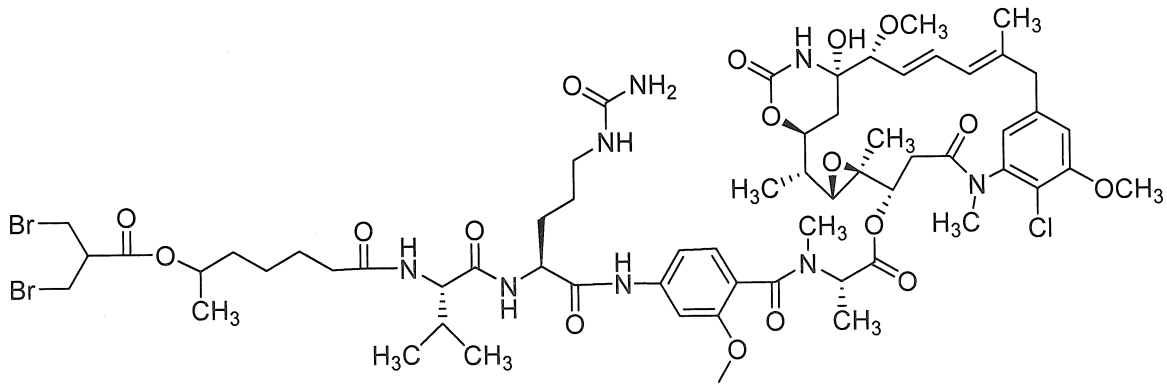
,



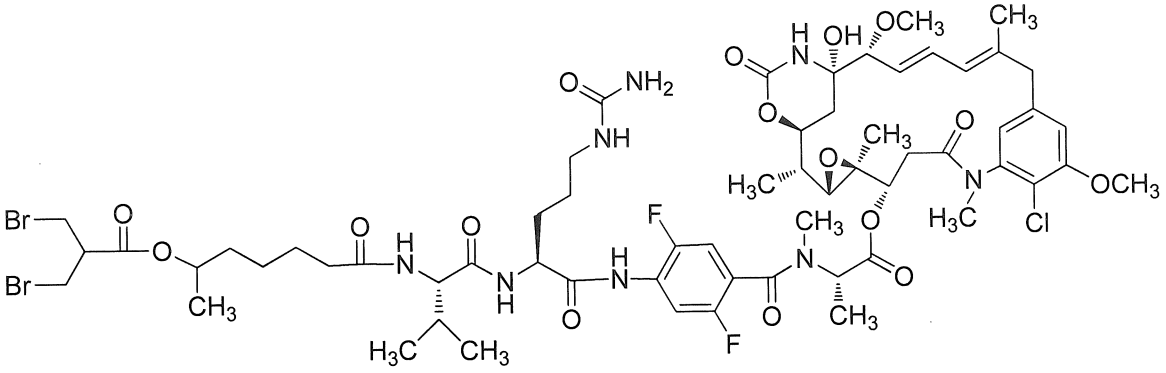
,



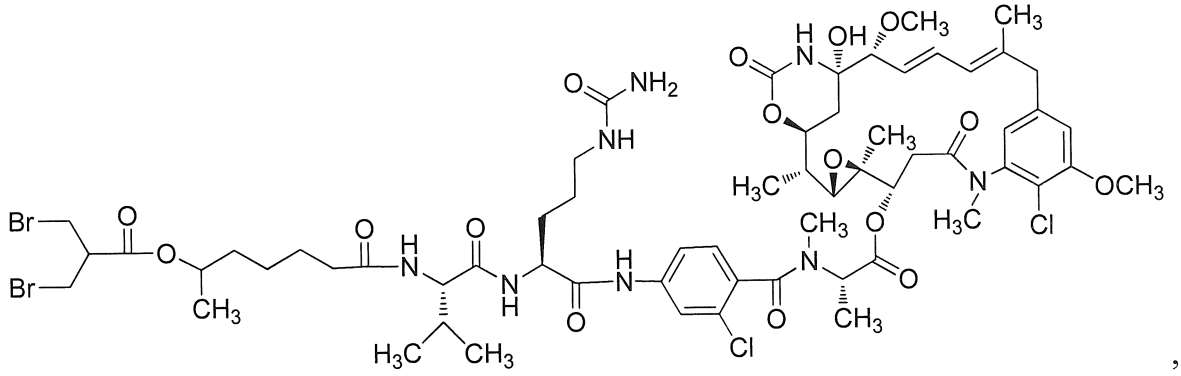
,



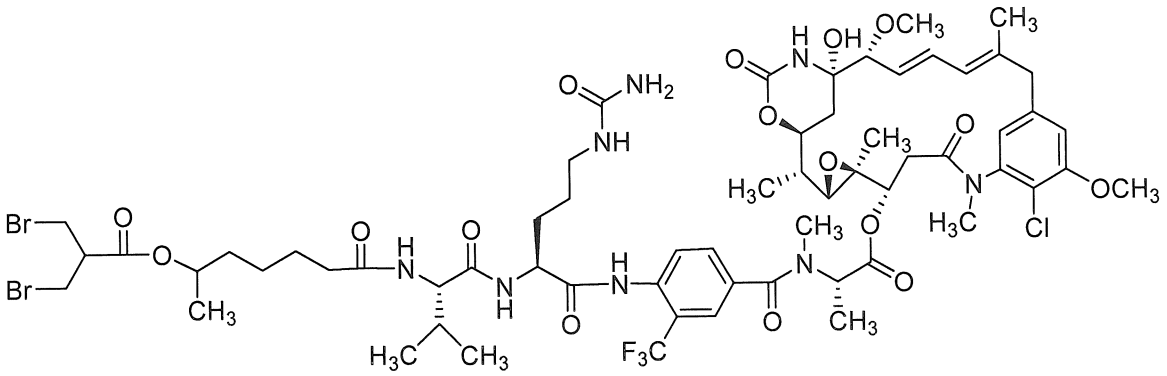
,



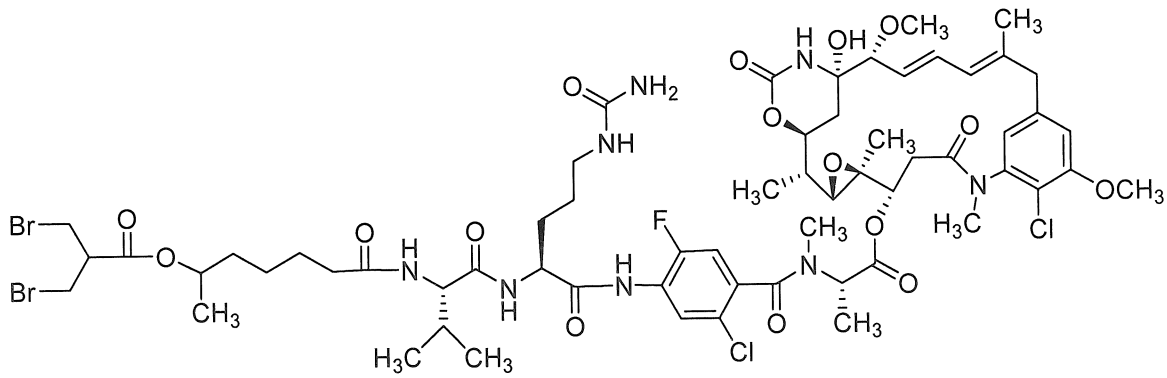
,



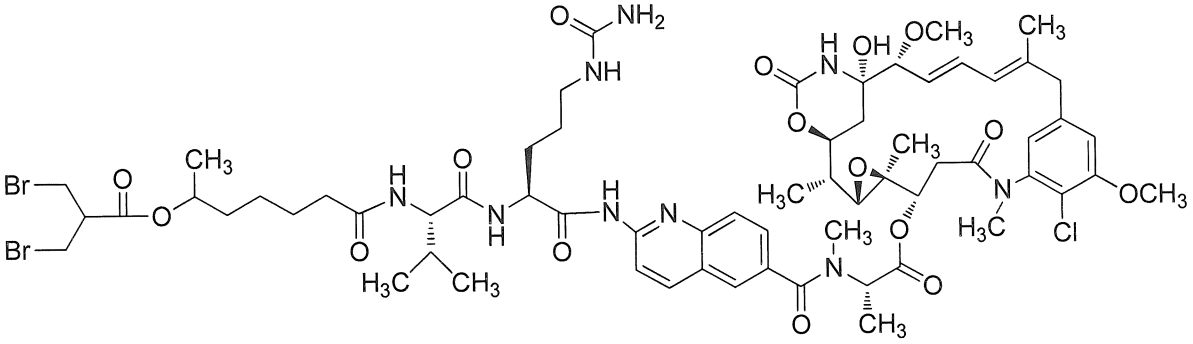
,



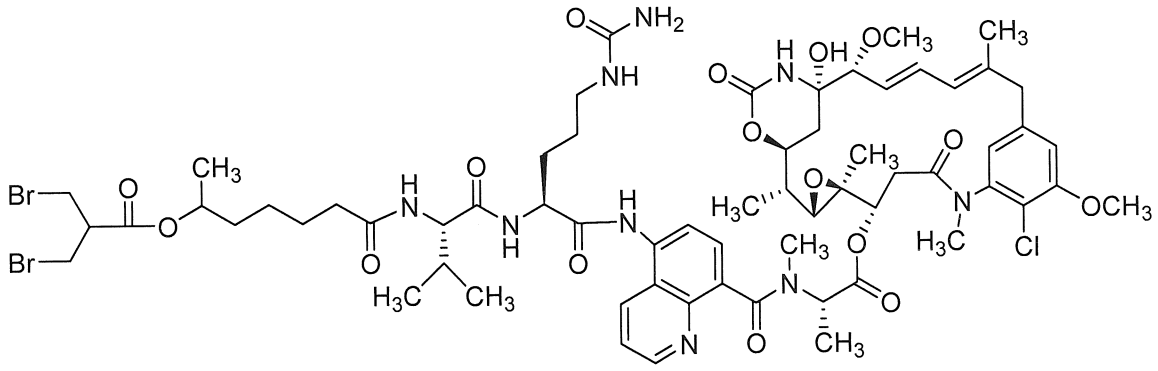
,



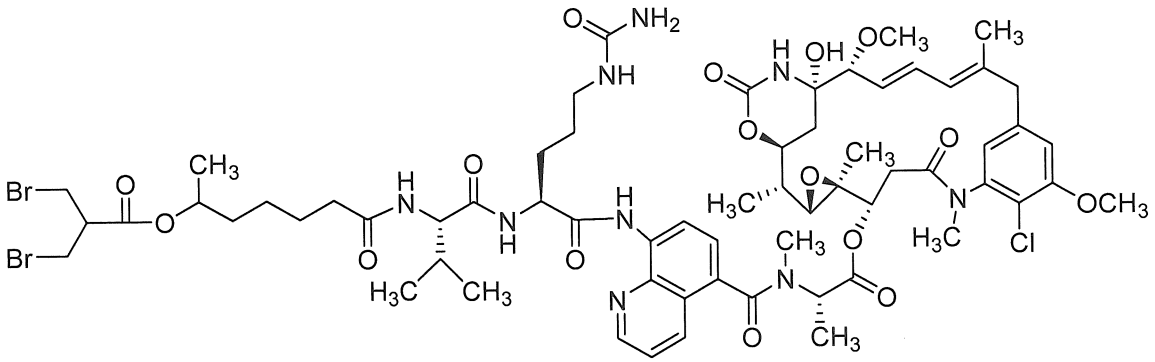
,



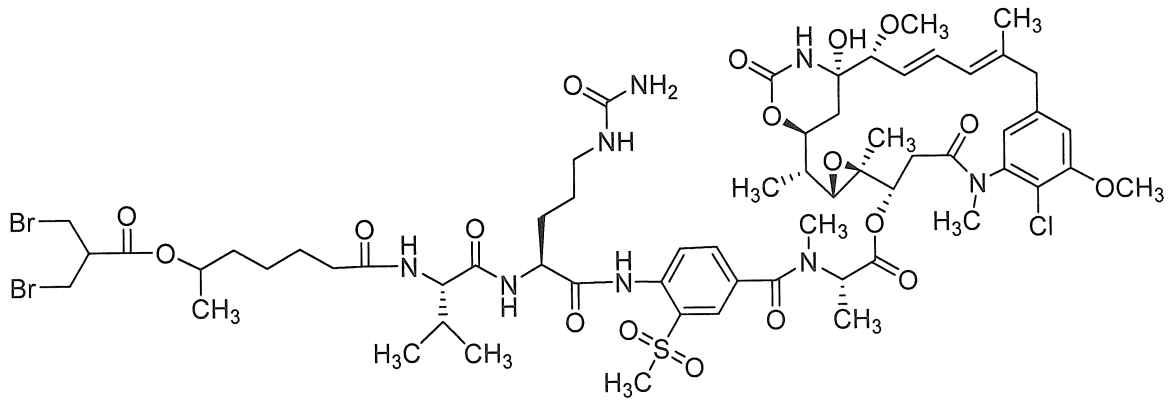
,



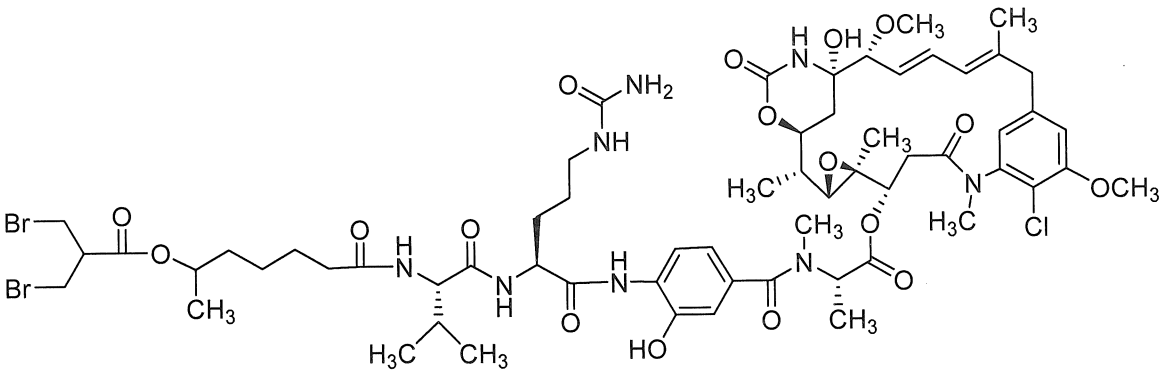
,



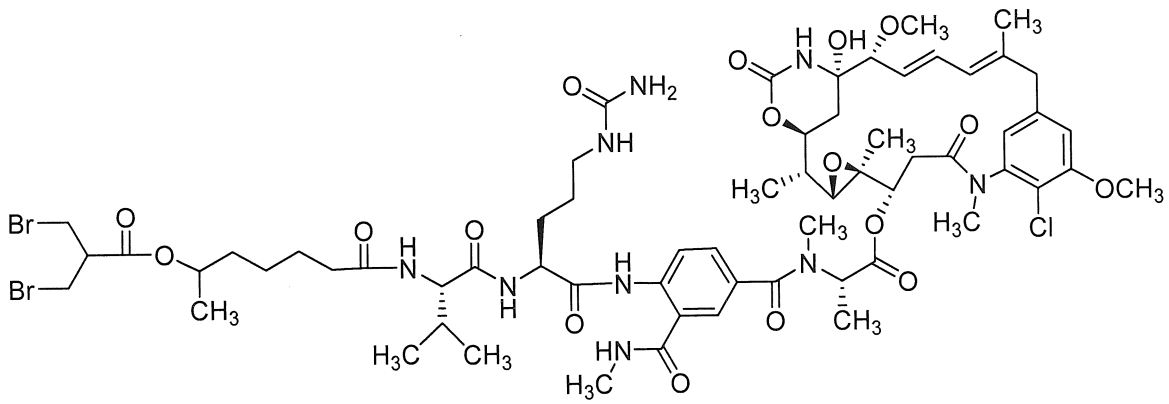
,



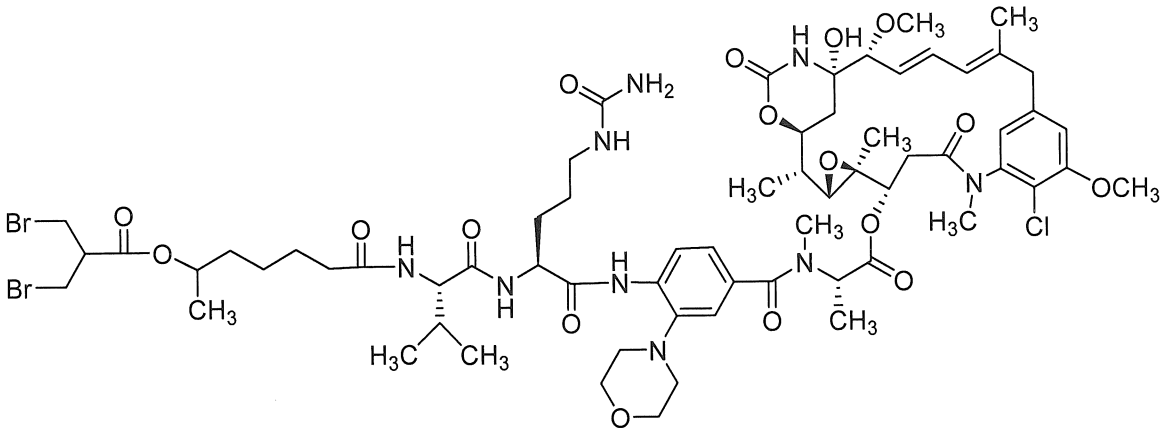
,



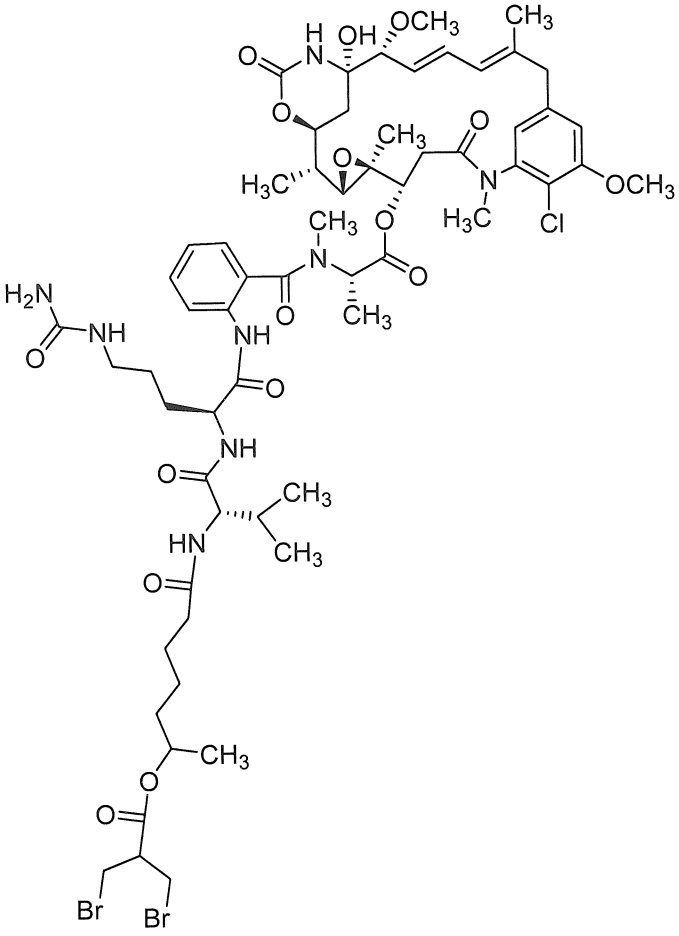
,



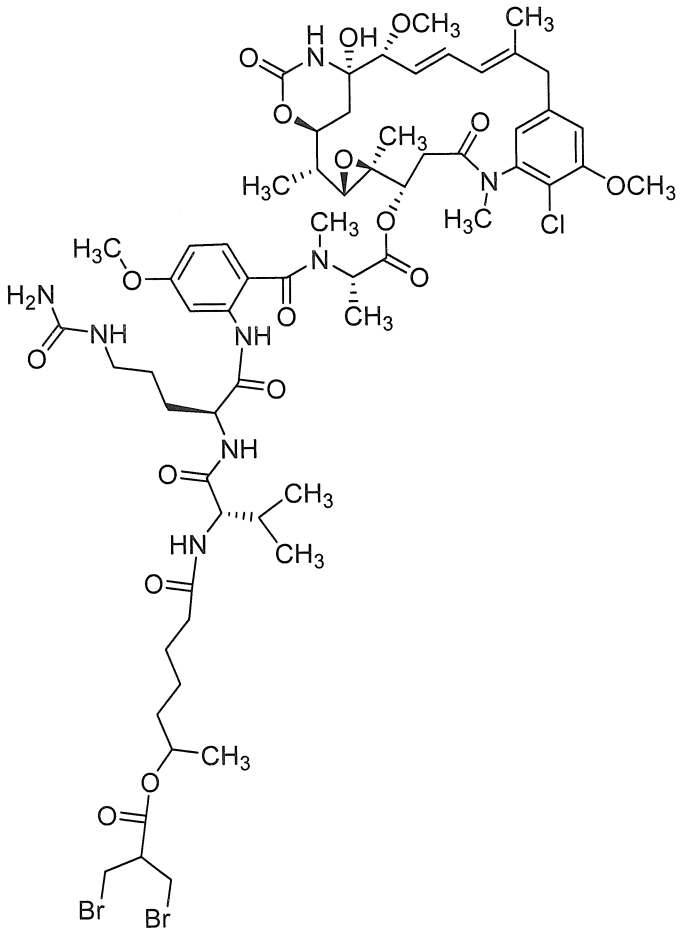
,



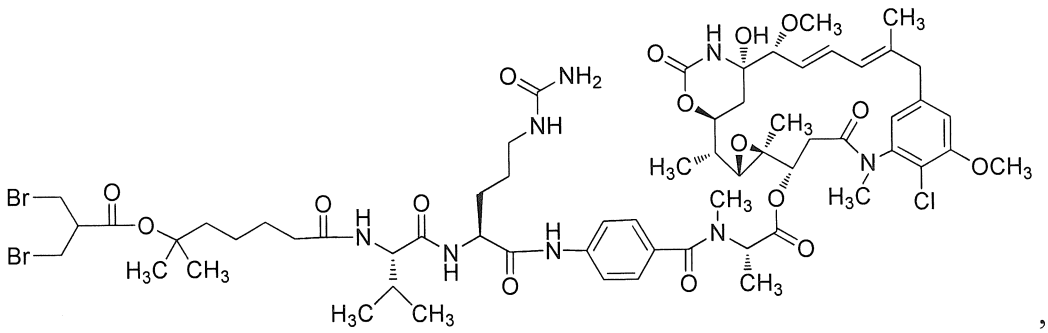
,



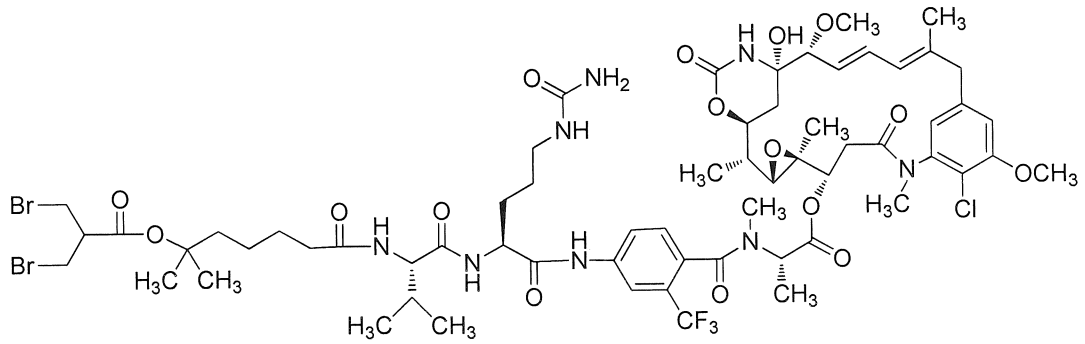
,



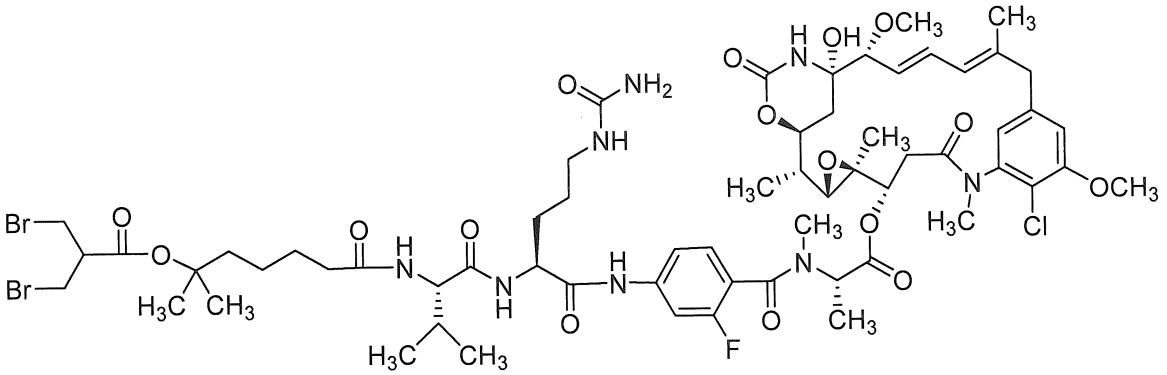
,



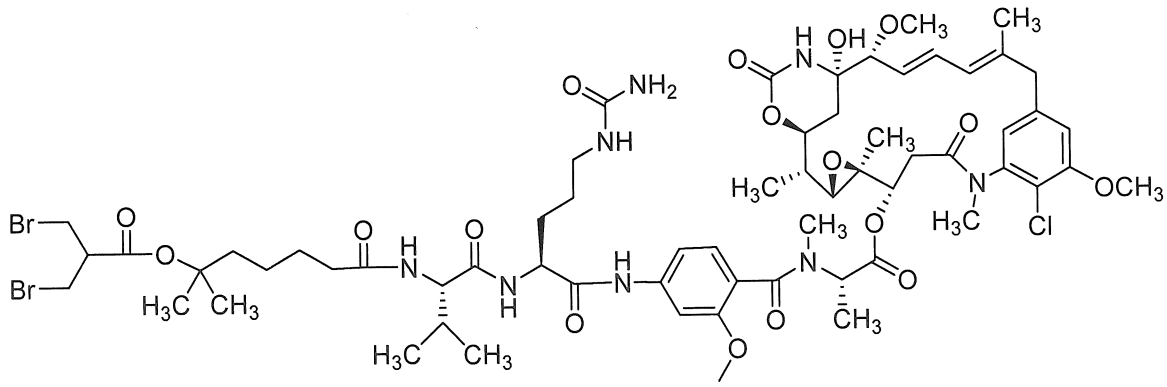
,



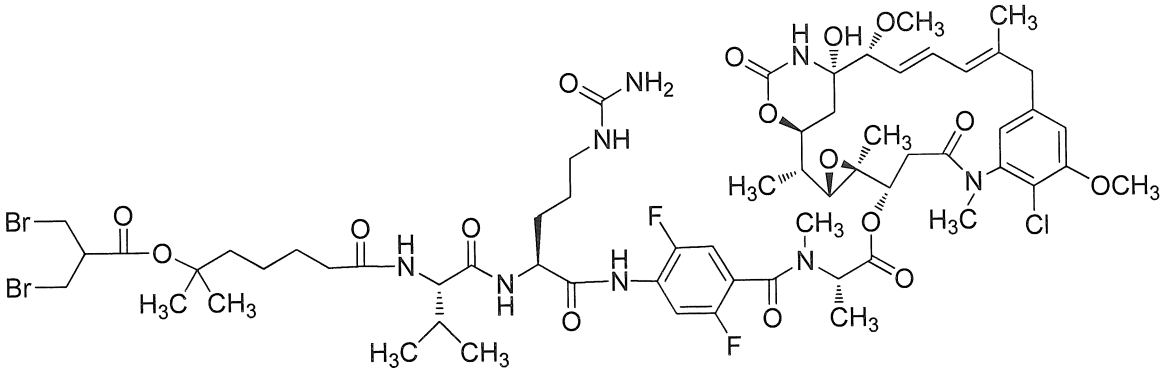
,



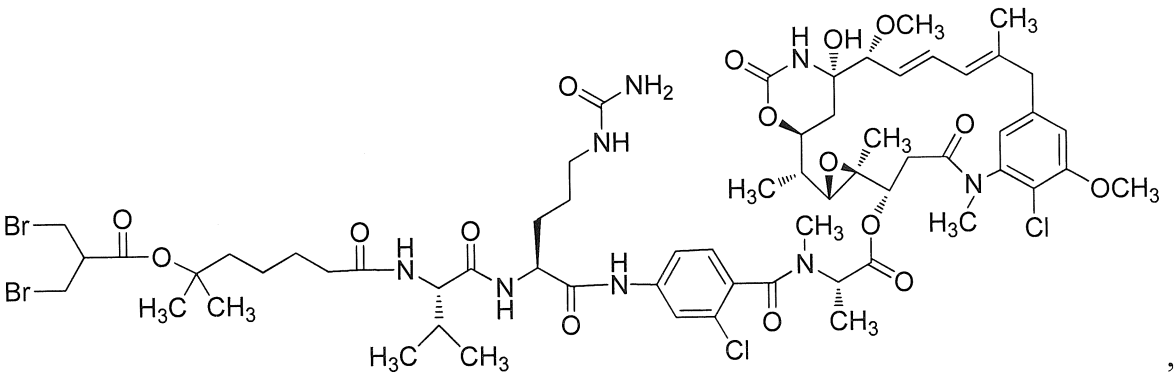
,



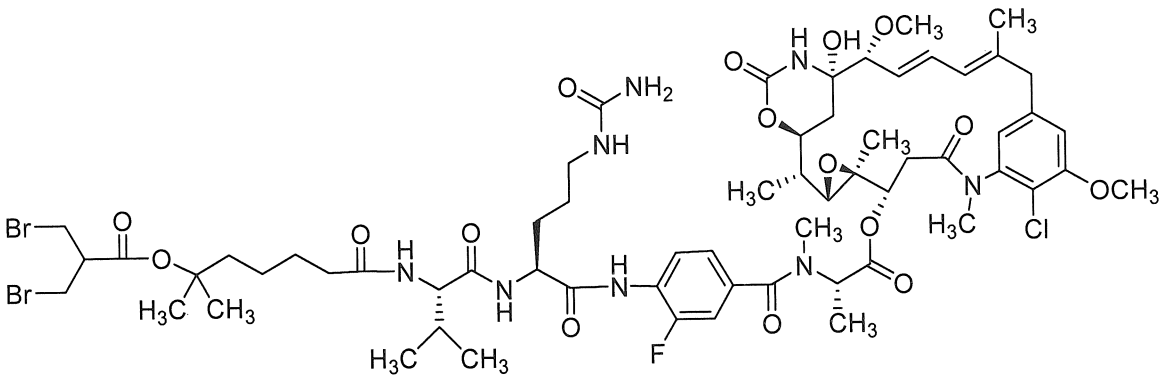
,



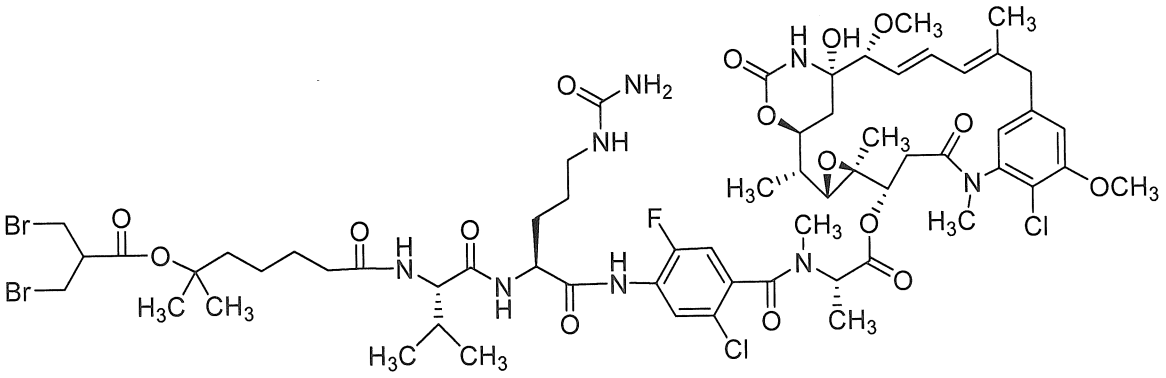
,



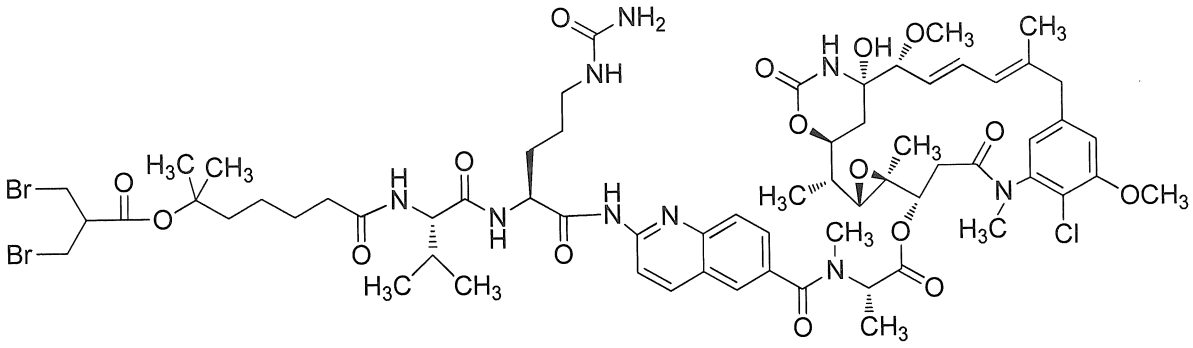
,



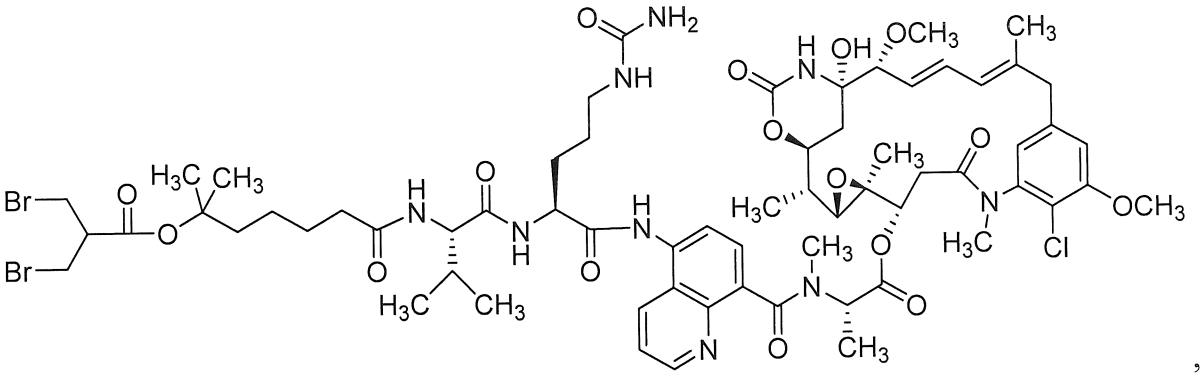
,



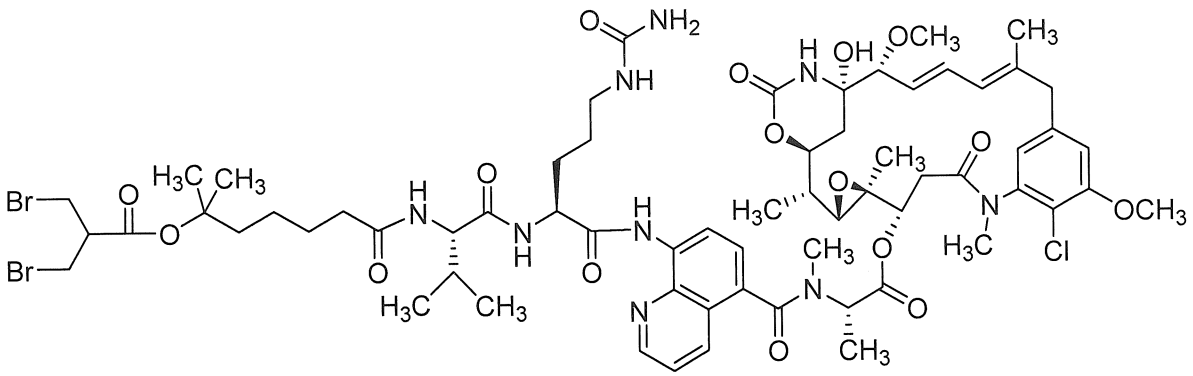
,



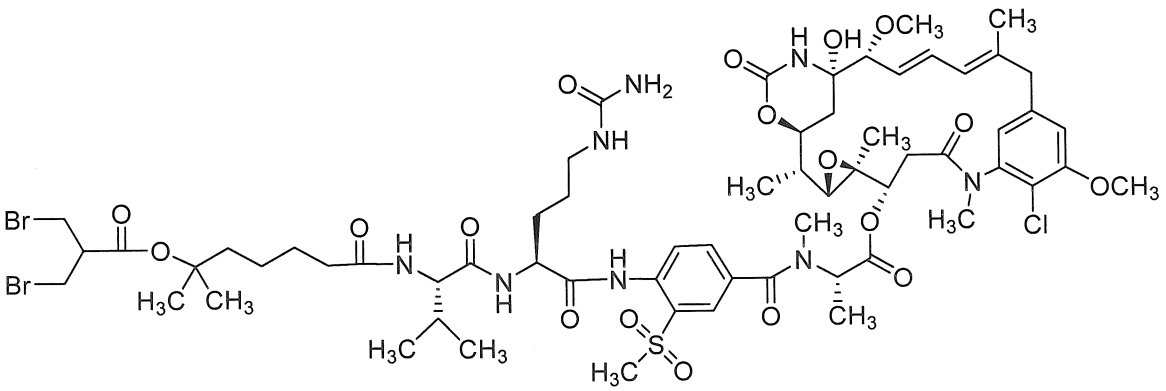
,



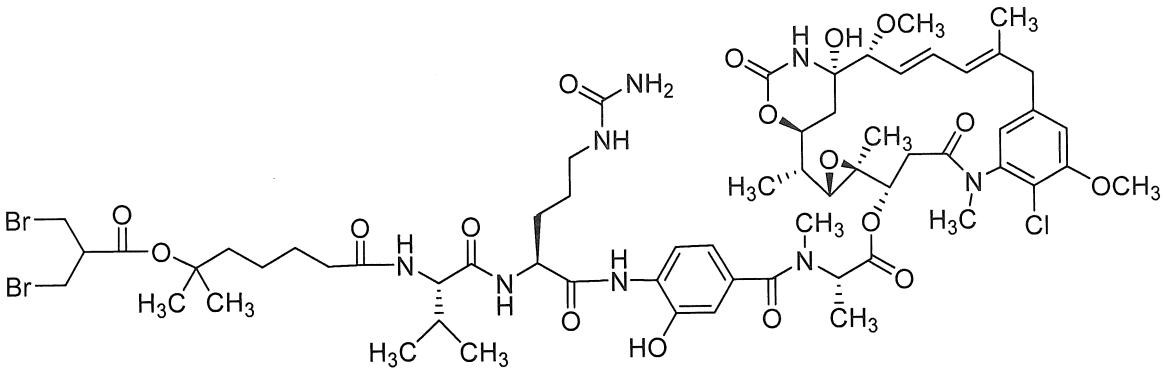
,



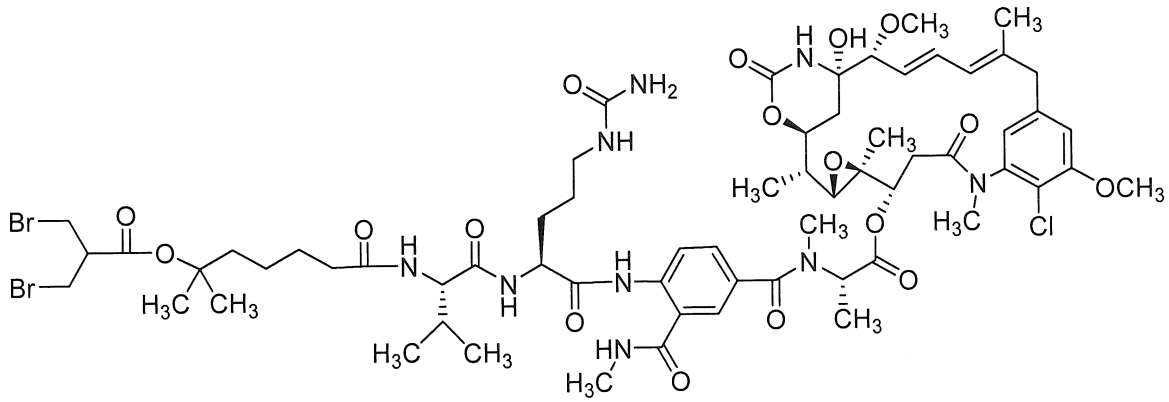
,



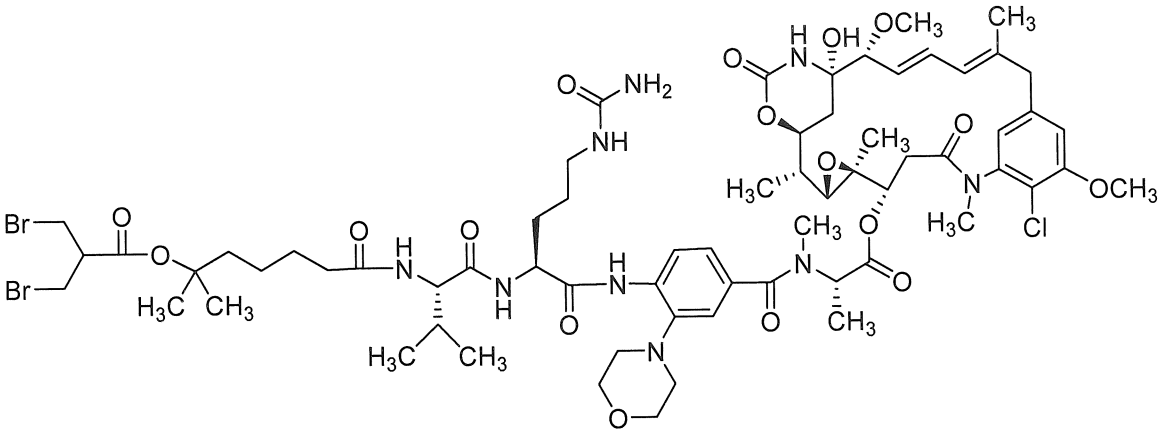
,



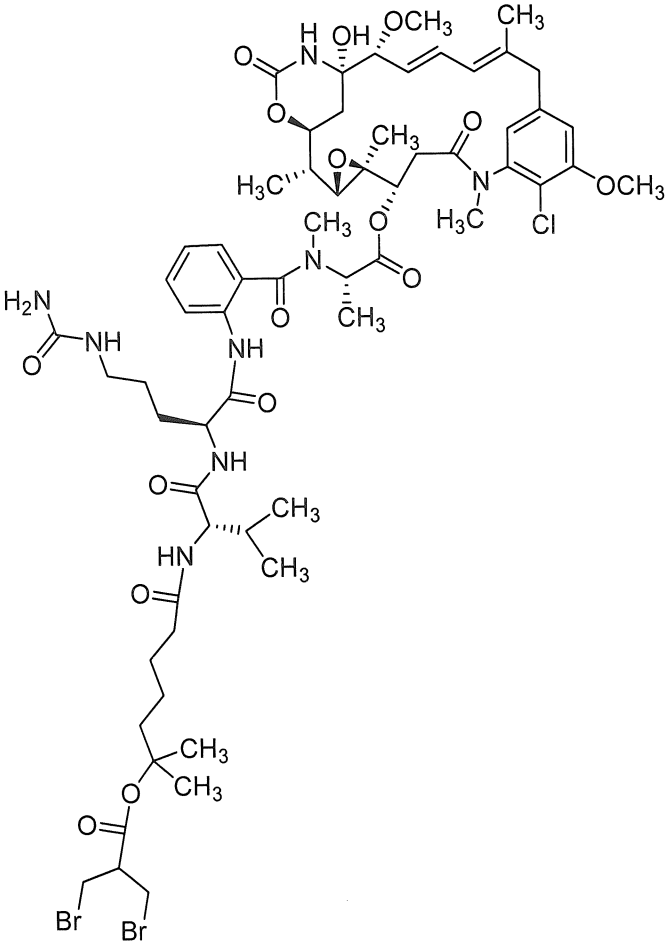
,



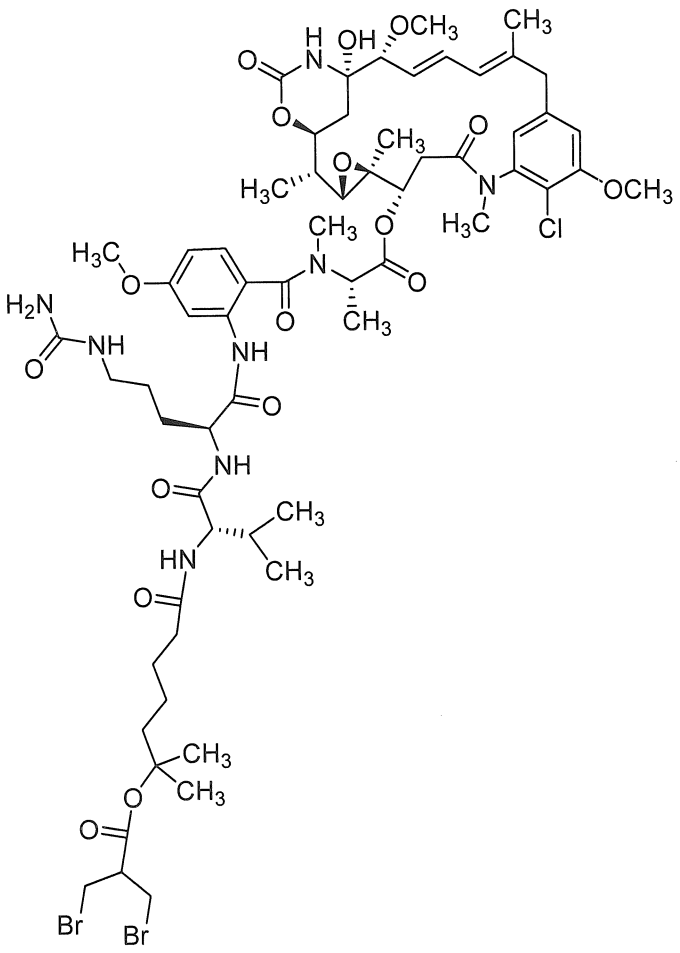
,



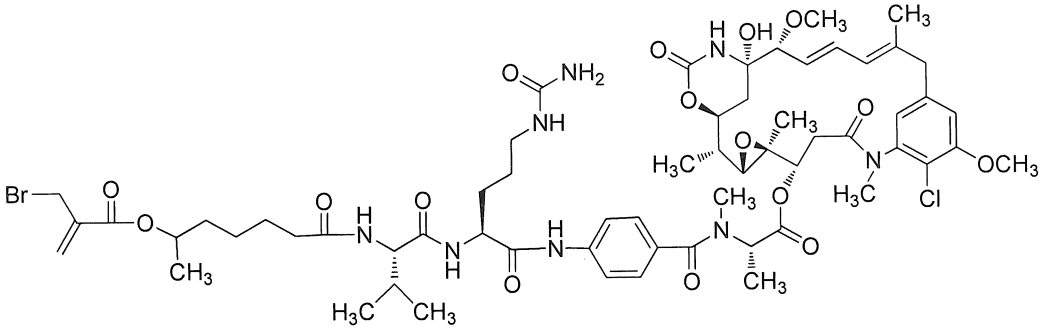
,



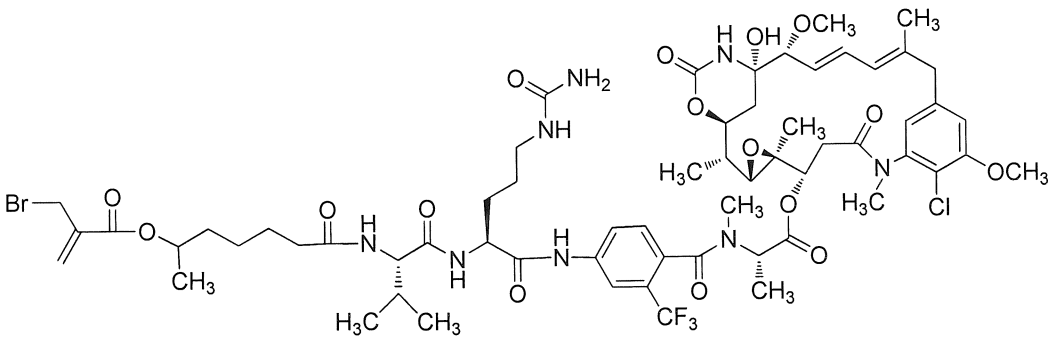
,



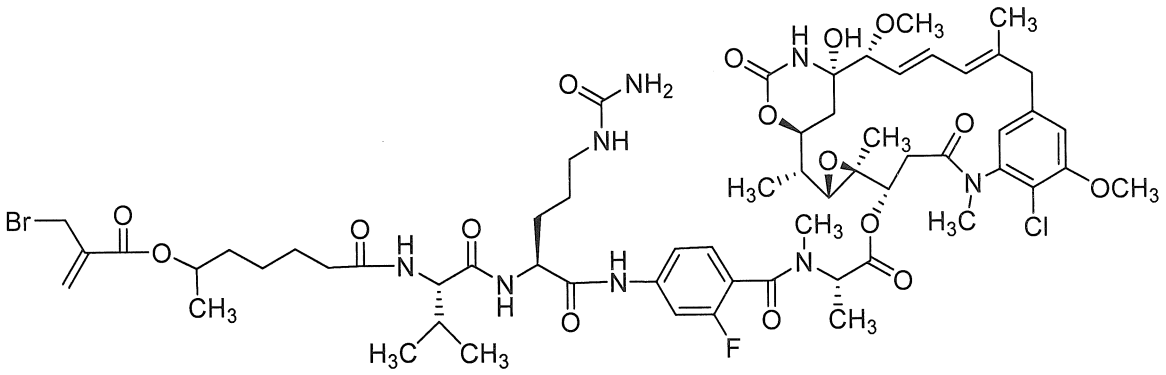
,



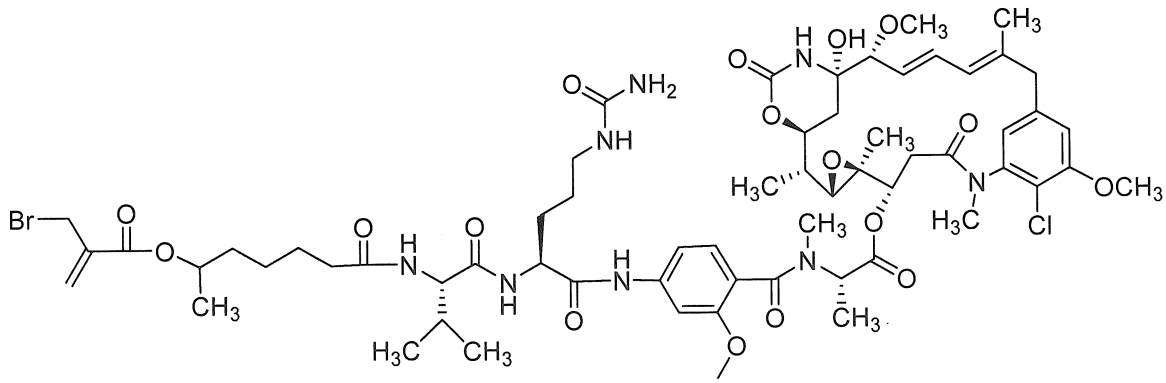
,



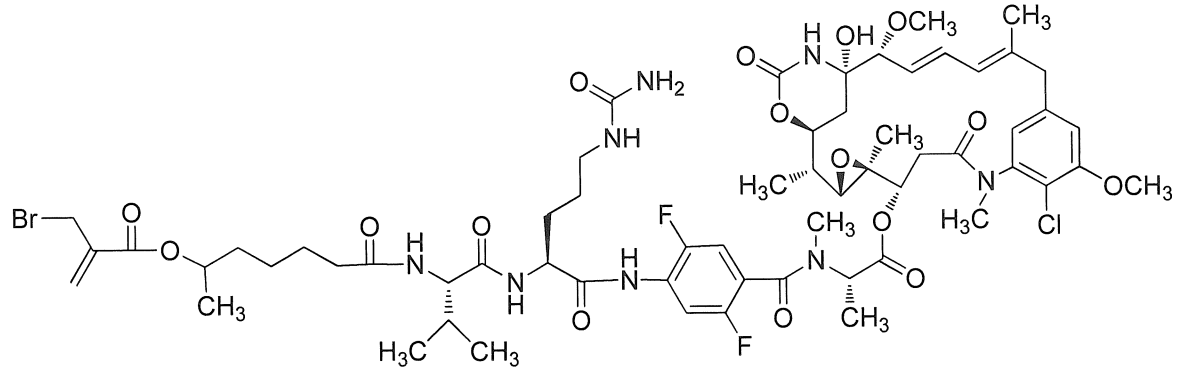
,



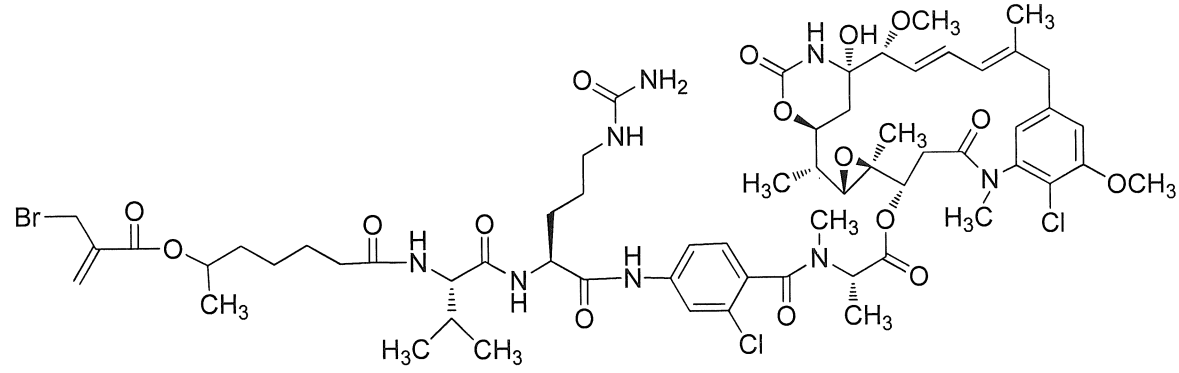
,



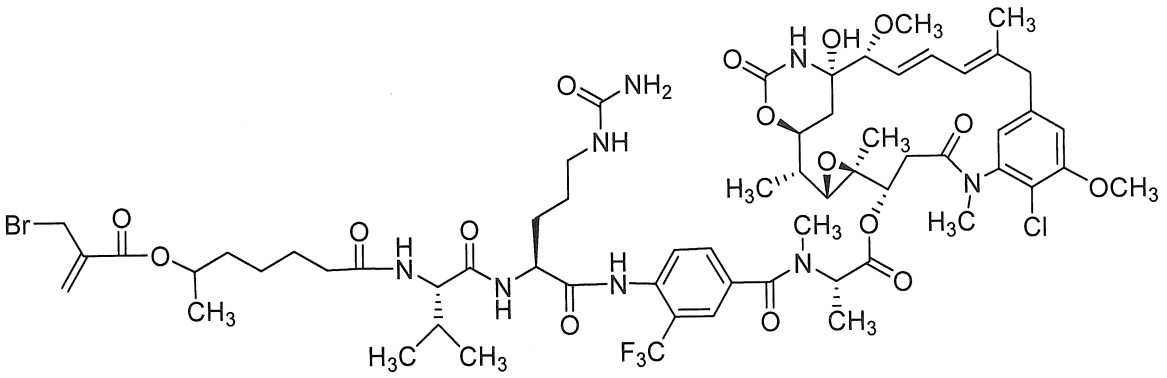
,



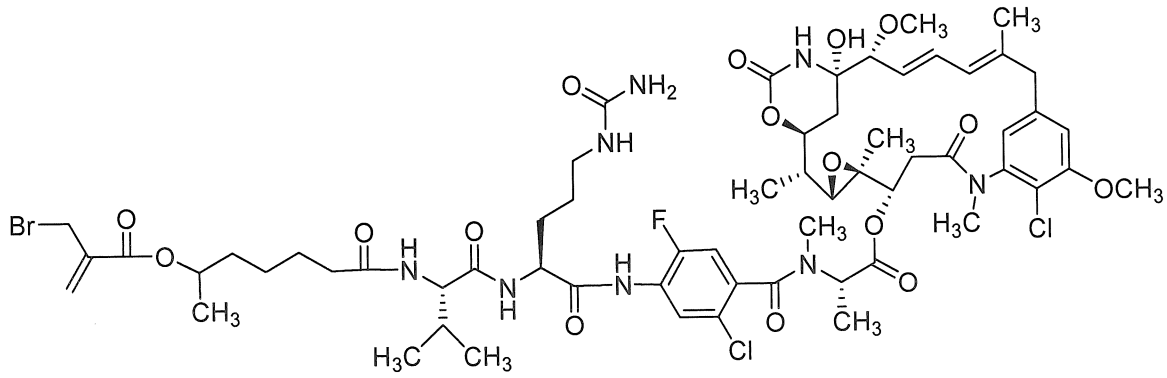
,



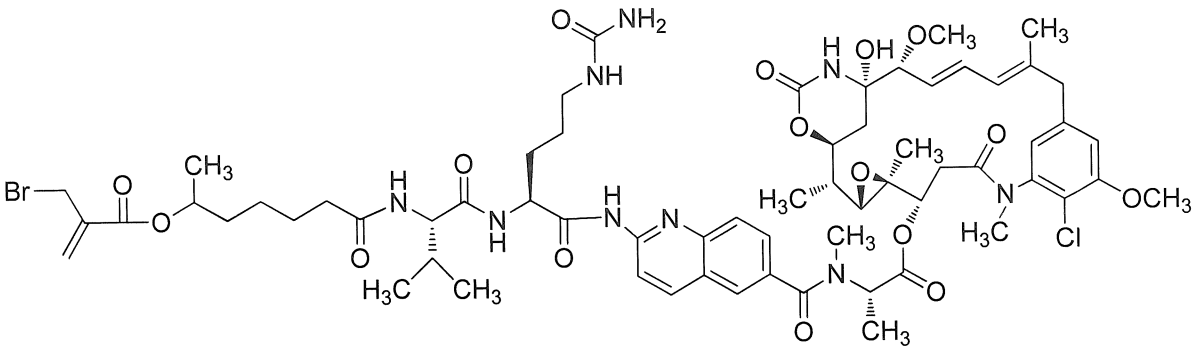
,



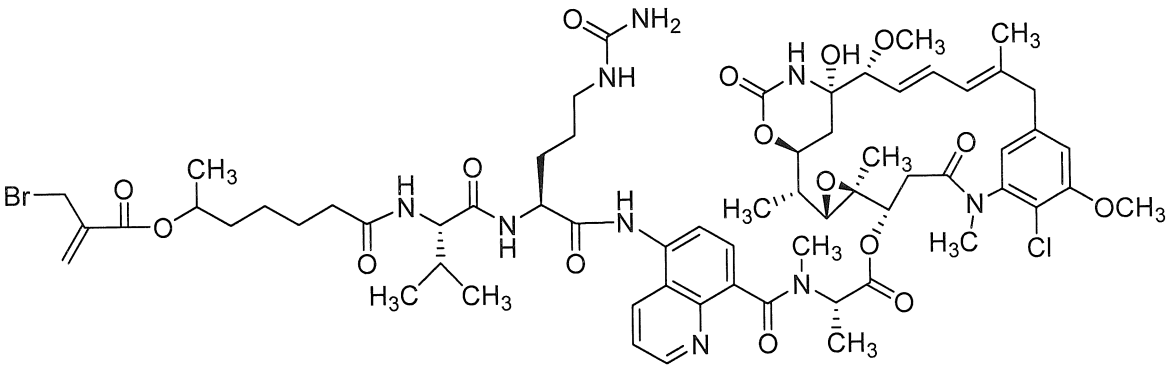
,



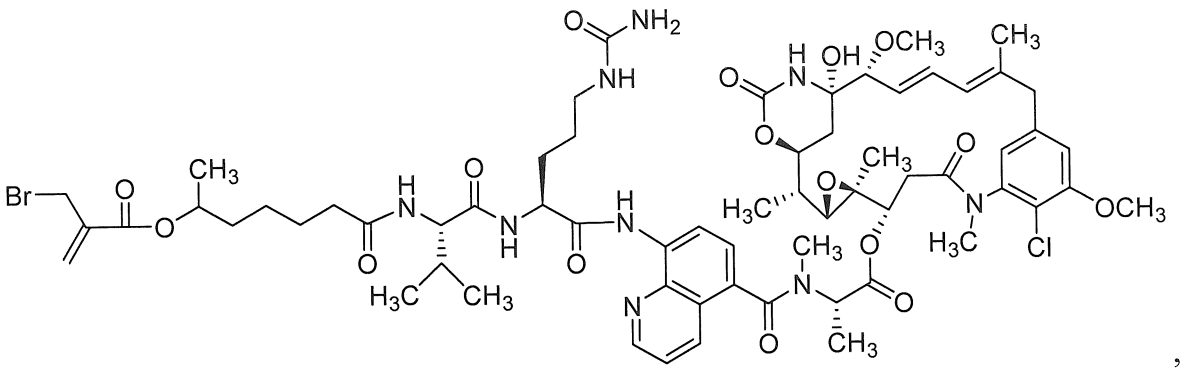
,



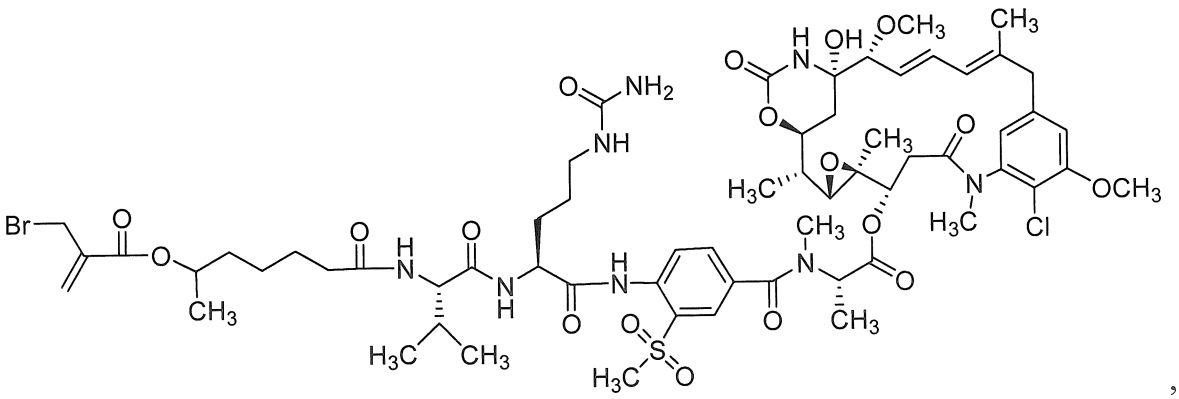
,



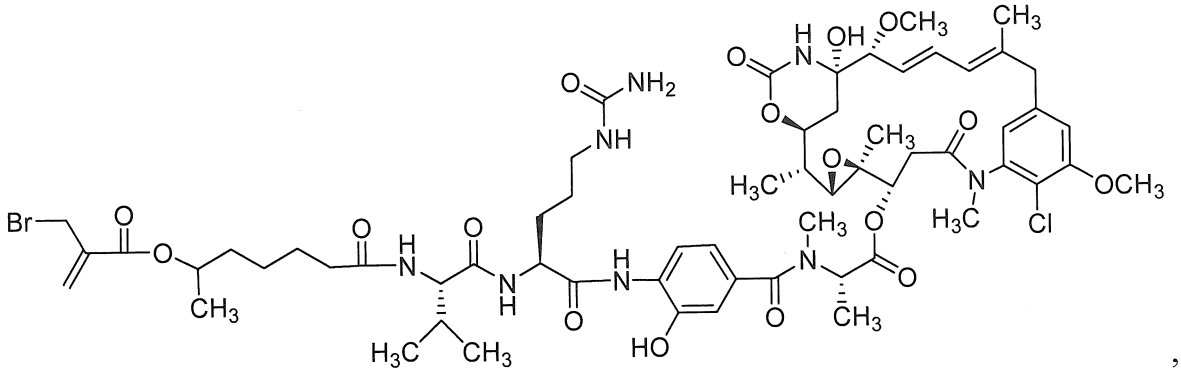
,



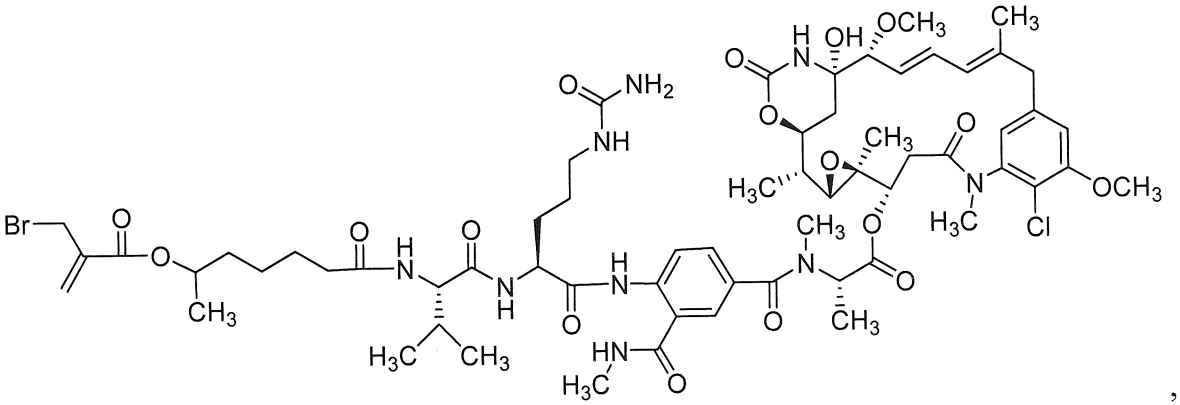
,



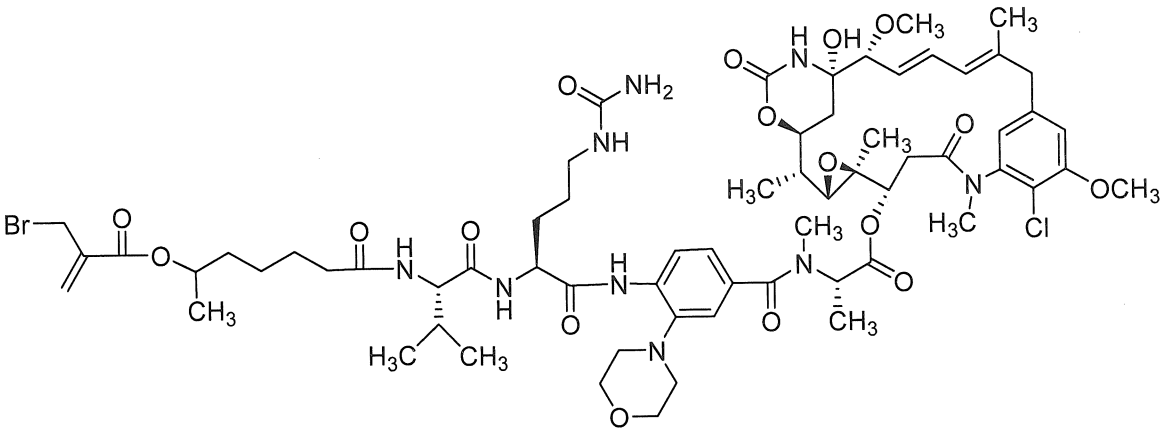
,



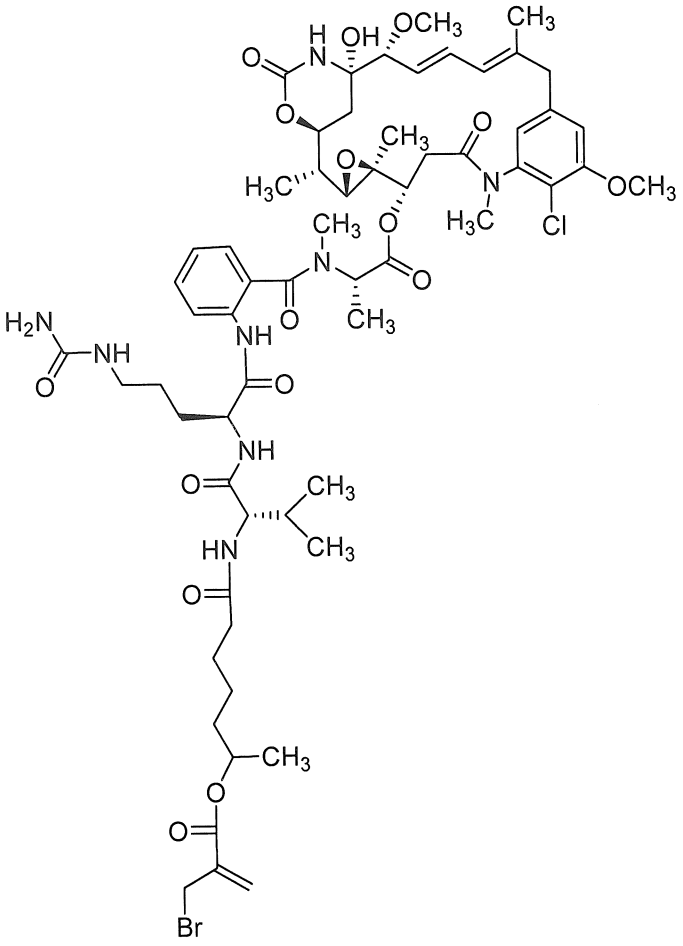
,



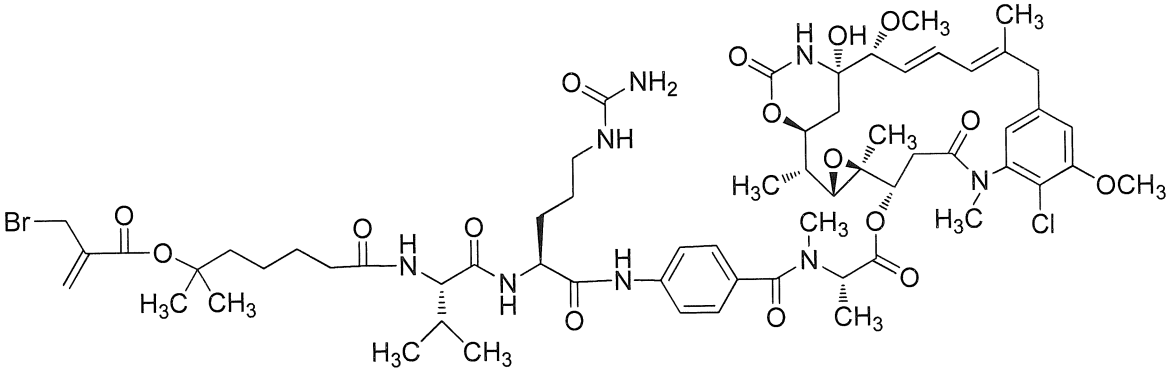
,



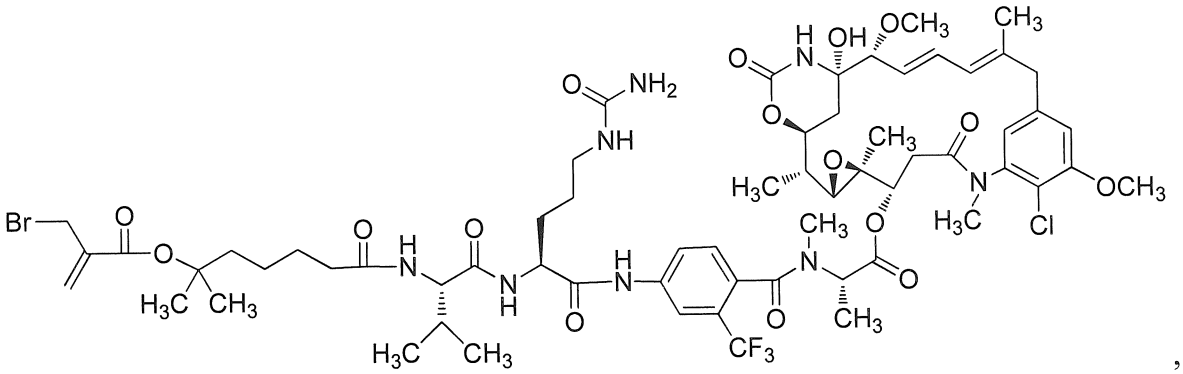
,



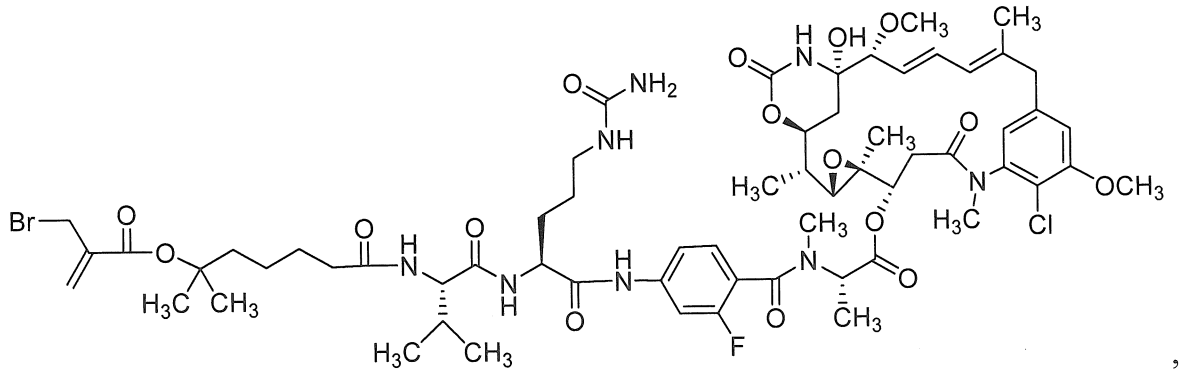
,



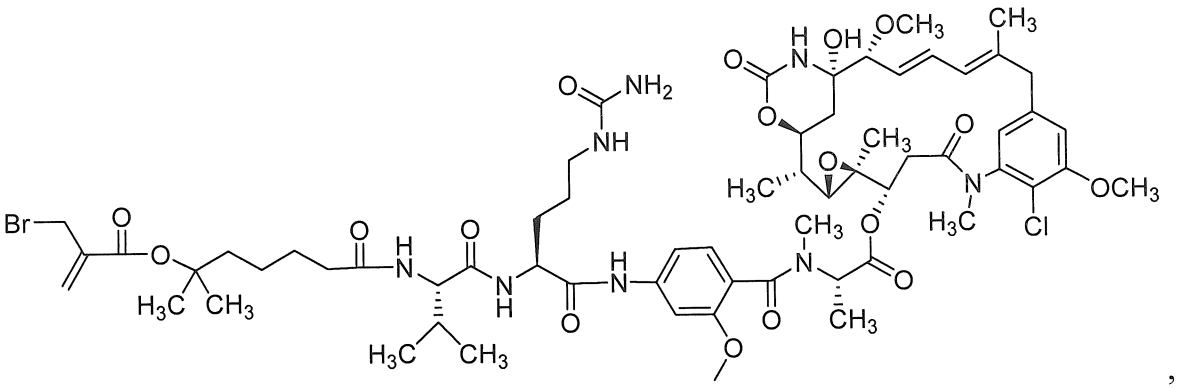
,



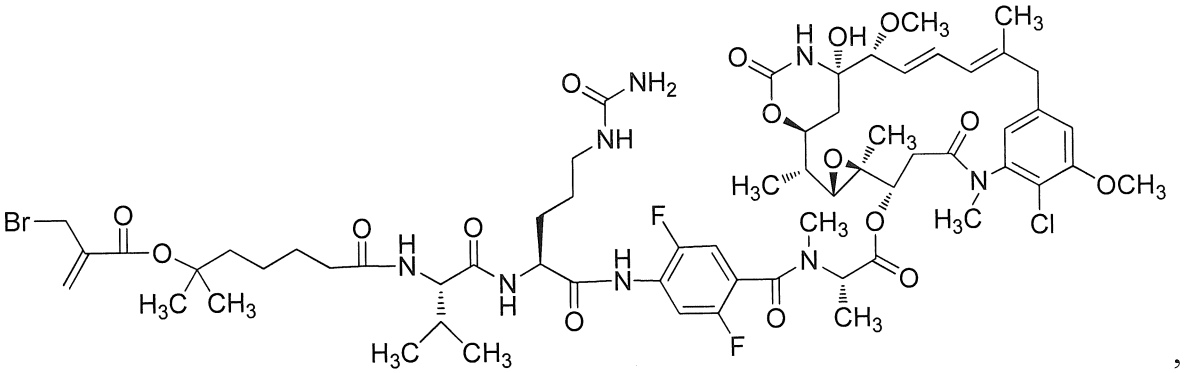
,



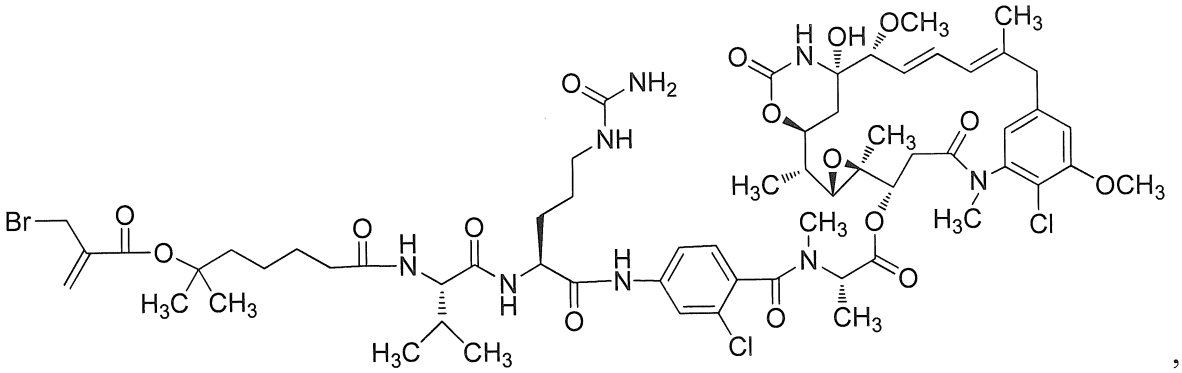
,



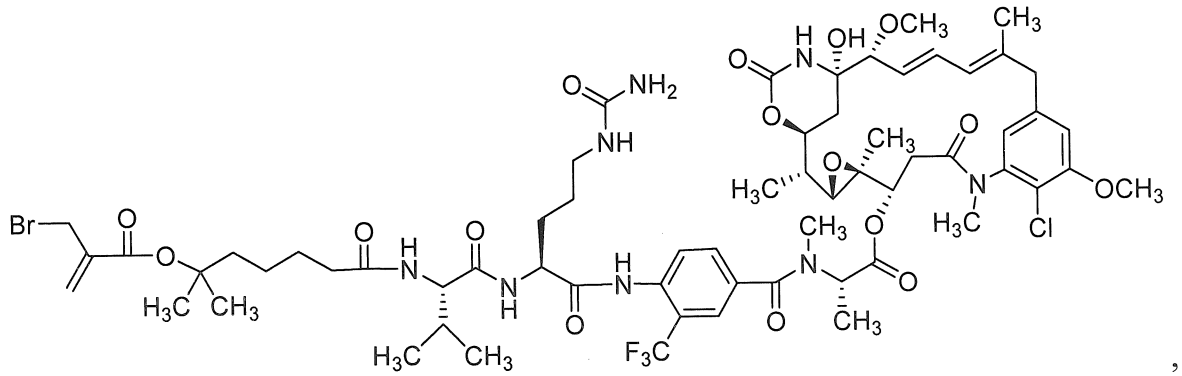
,



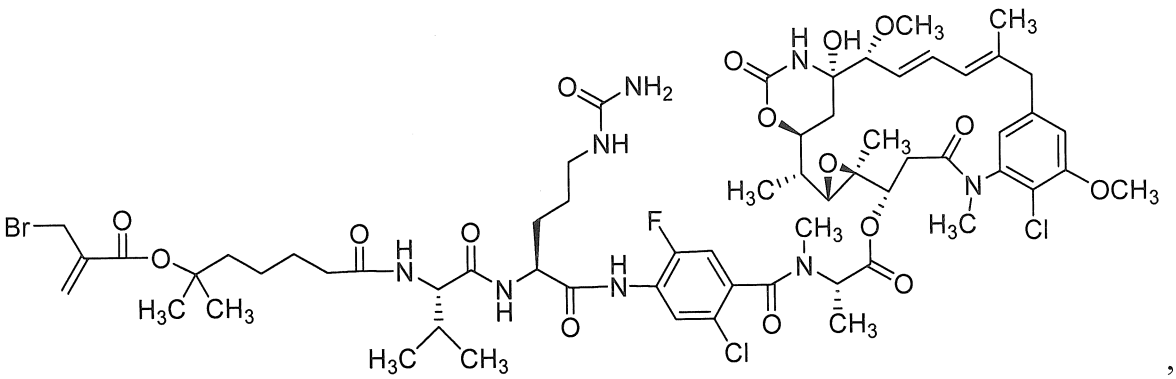
,



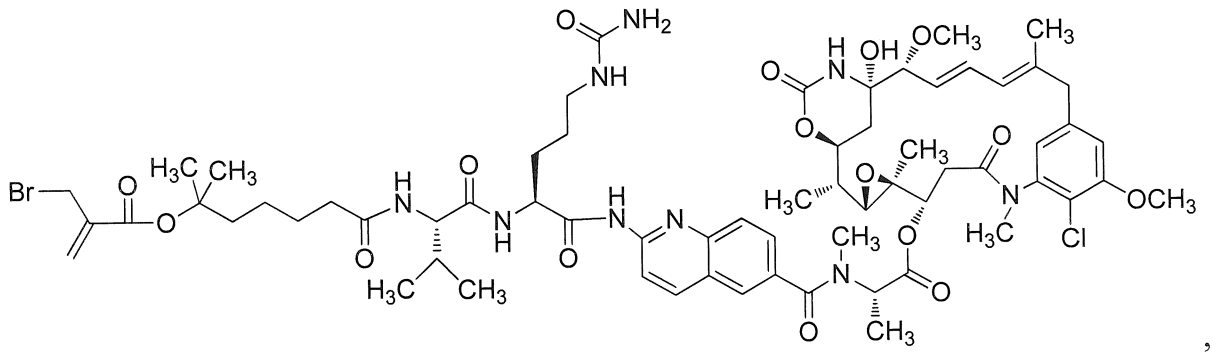
,



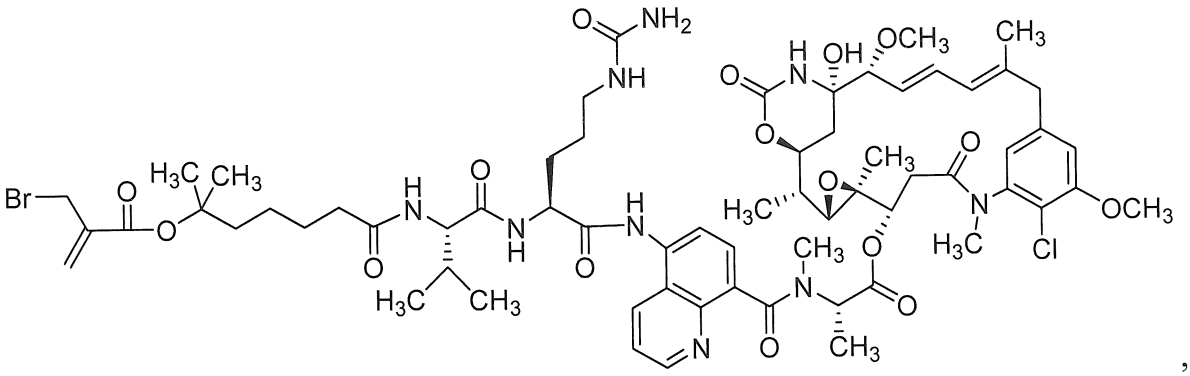
,



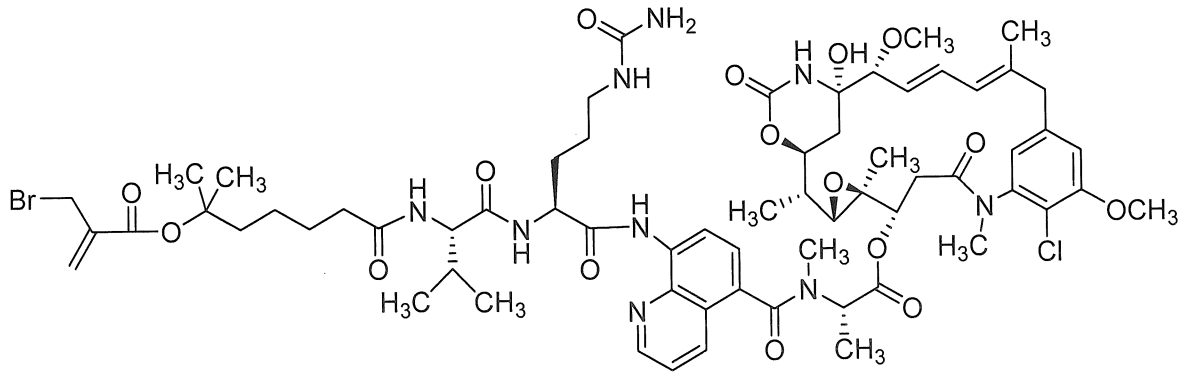
,



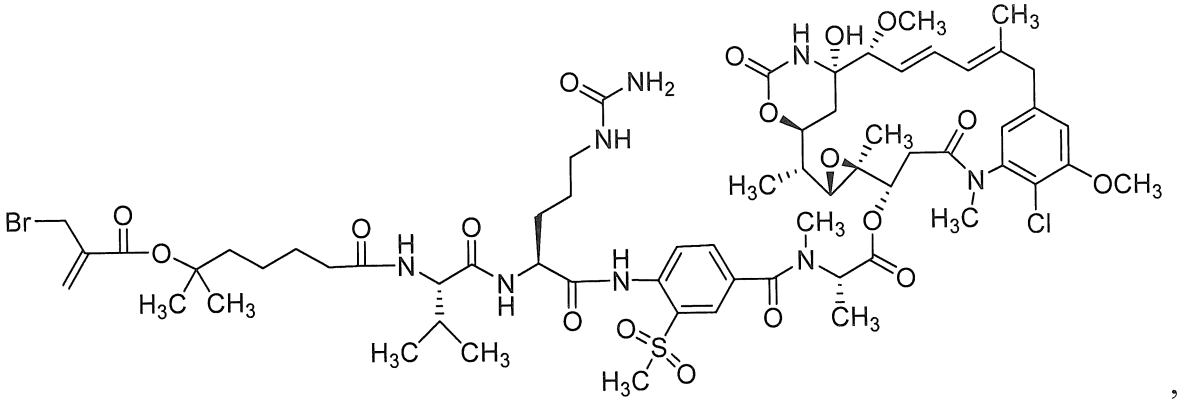
,



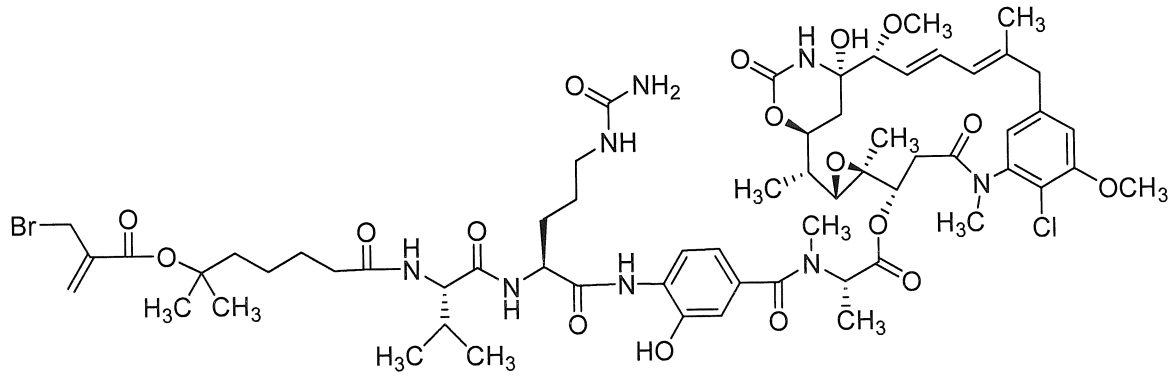
,



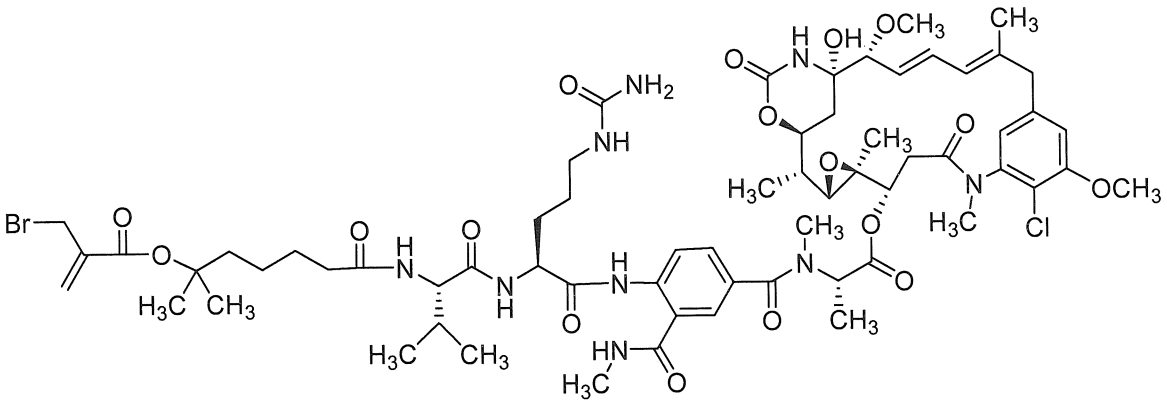
,



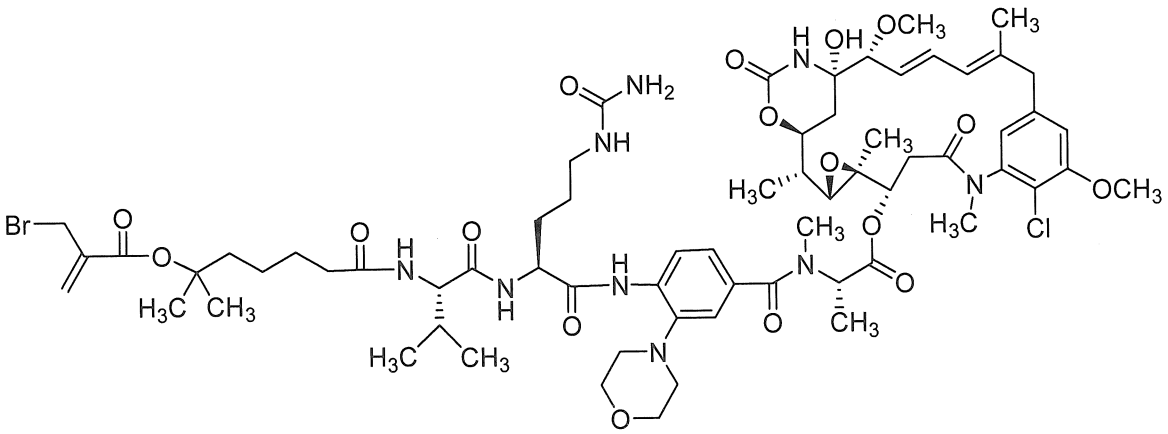
,



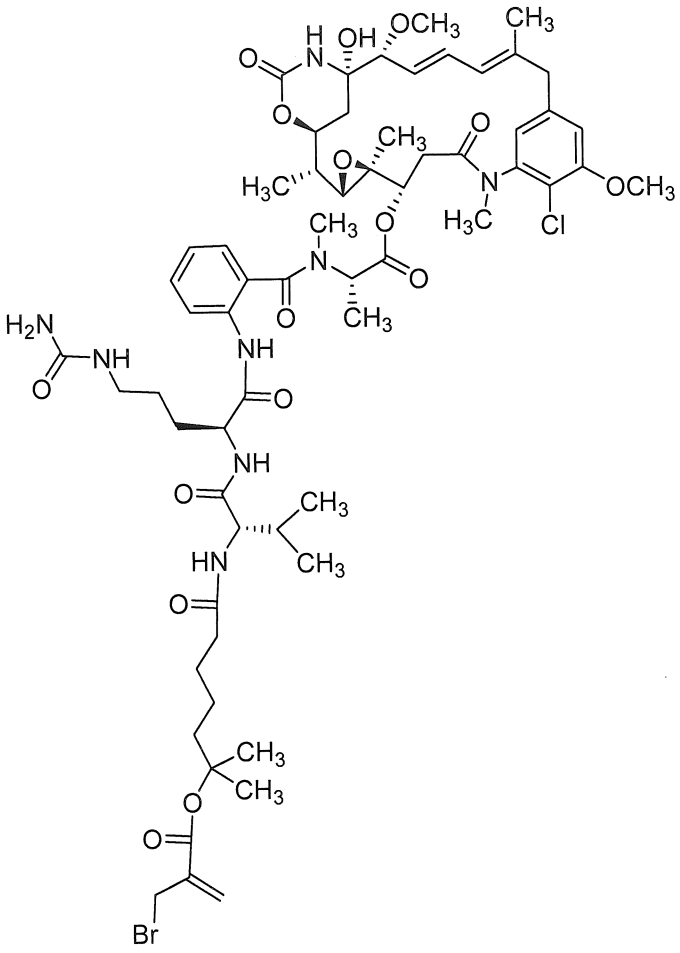
,



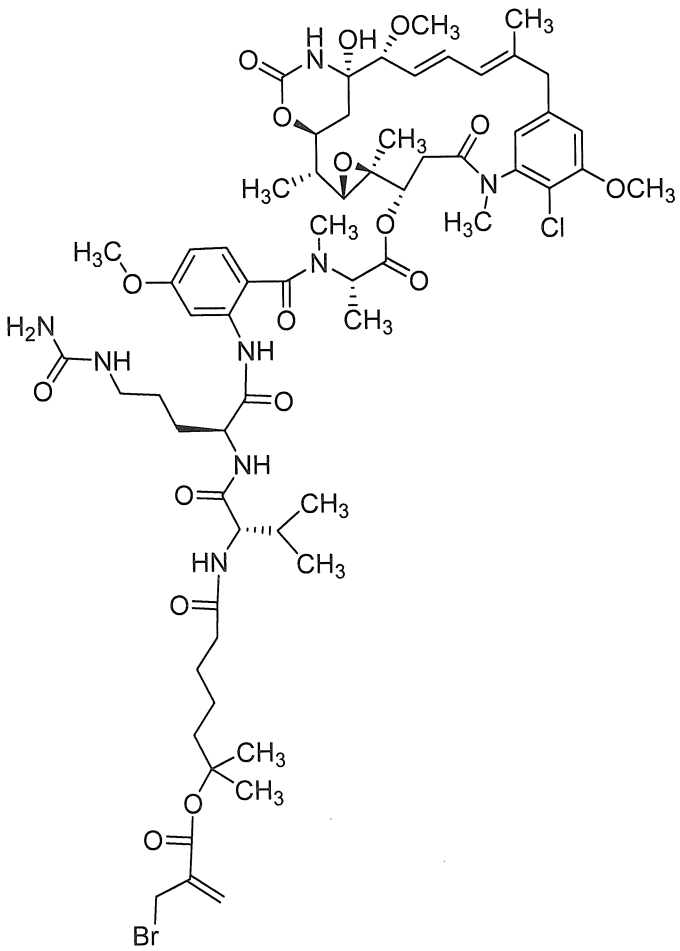
,



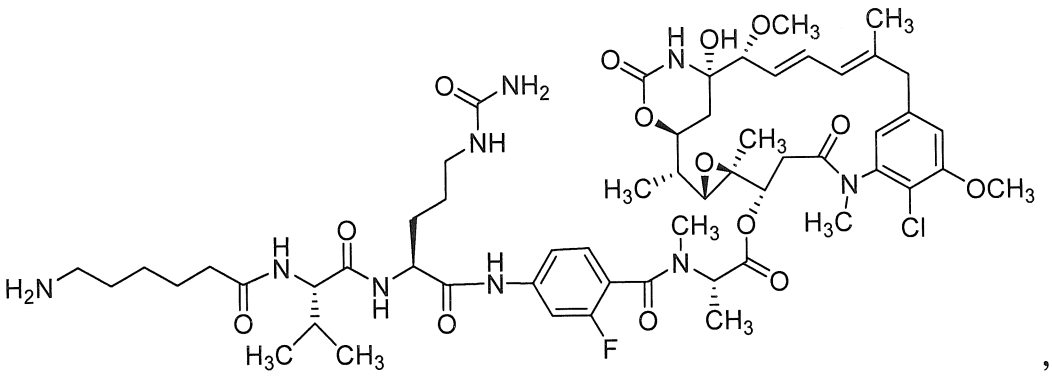
,



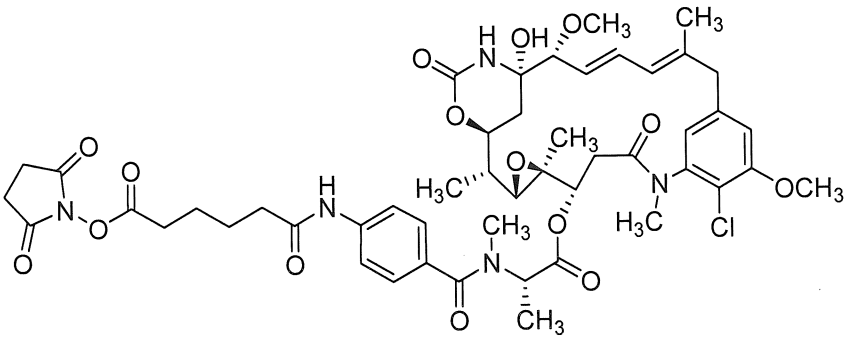
, hoặc



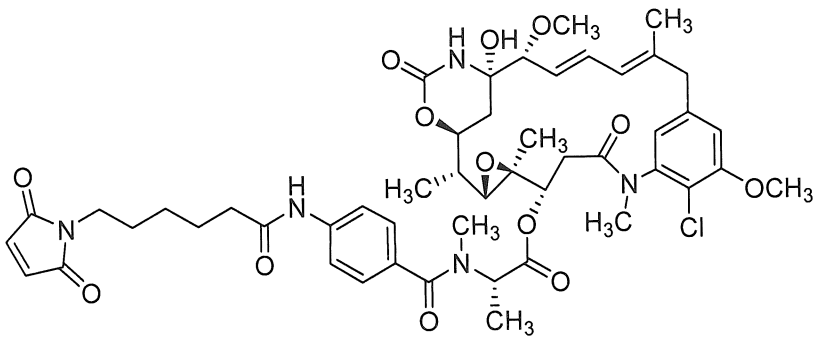
,



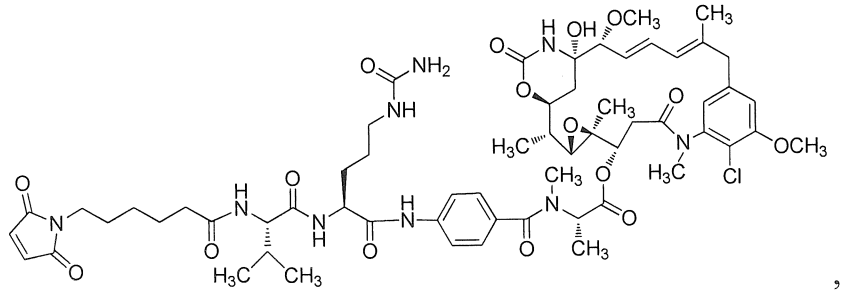
,



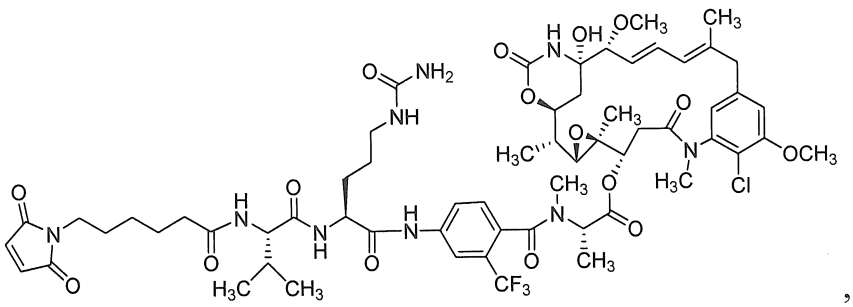
, hoặc



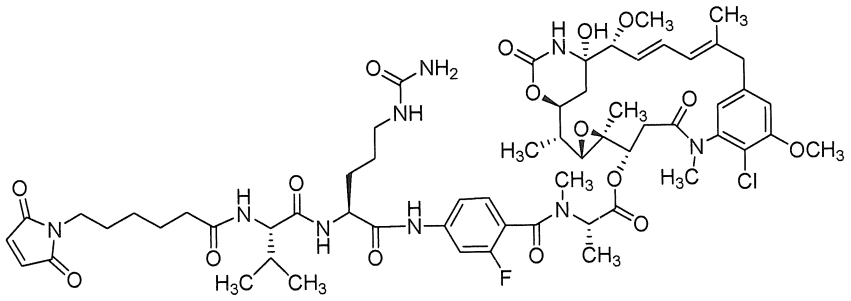
56. Hợp chất theo điểm 55, trong đó hợp chất này là:



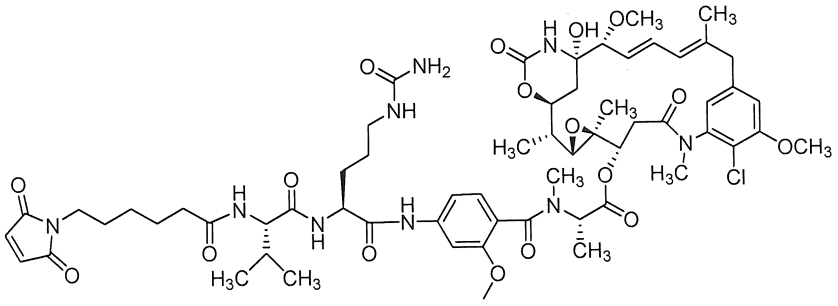
,



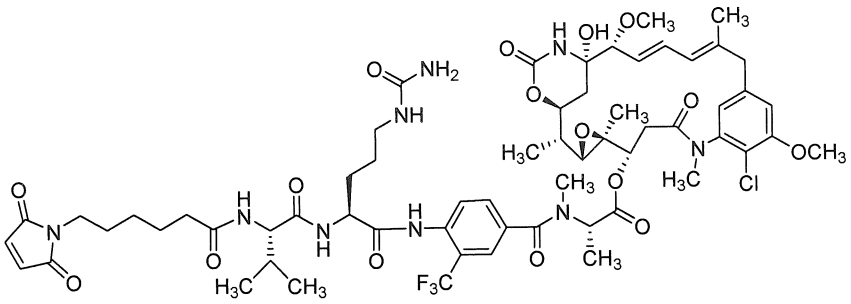
,



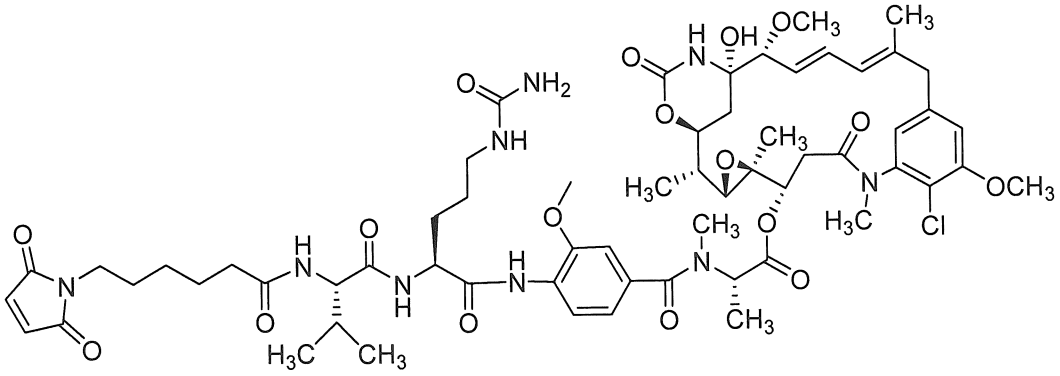
,



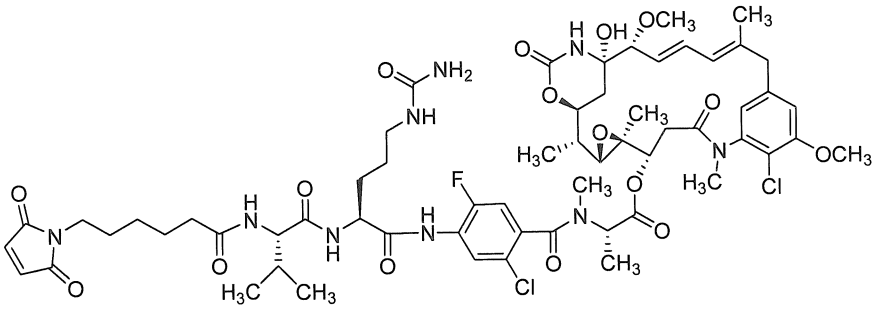
,



,

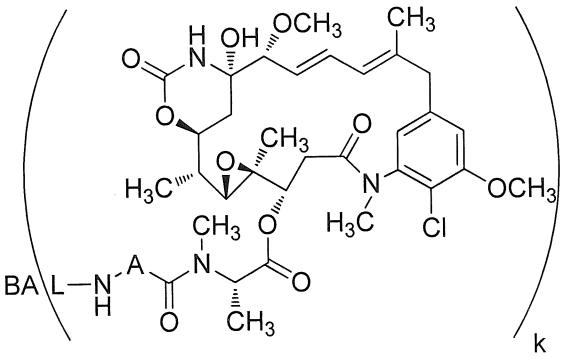


, hoặc



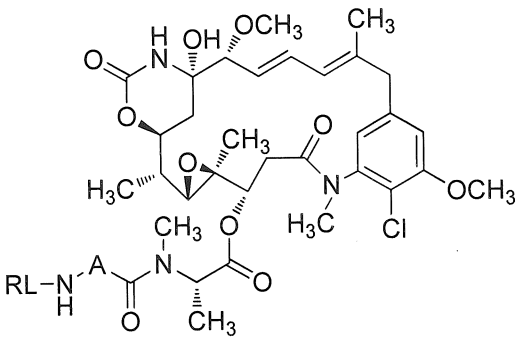
.

57. 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 kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó trong điều kiện liên hợp,

trong đó A là arylen hoặc heteroarylen;

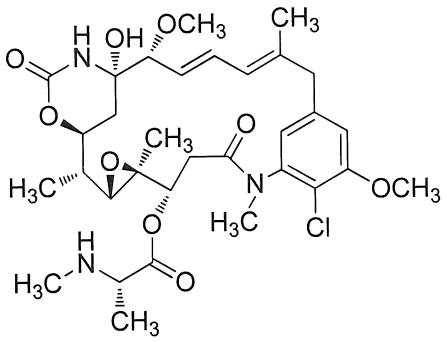
L là cầu nối;

BA là kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó;

k là số nguyên nằm trong khoảng từ một đến mười;

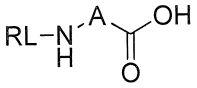
và RL là cầu nối phản ứng.

58. Phương pháp theo điểm 57, trong đó hợp chất có công thức P1 được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức P2



P2

tiếp xúc với hợp chất có công thức P3

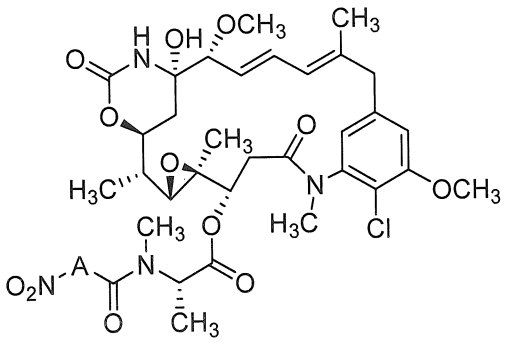


P3

trong các điều kiện tổng hợp amit;

trong đó RL là cầu nối phản ứng, và A là arylen hoặc heteroarylen.

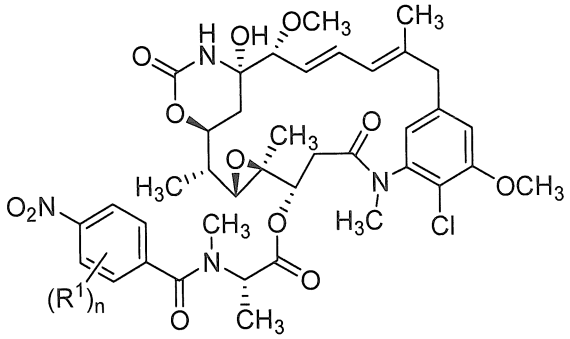
59. Hợp chất có công thức PP5



PP5

hoặc muối của nó, trong đó A là arylen hoặc heteroarylen.

60. Hợp chất theo điểm 59, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức PP5A



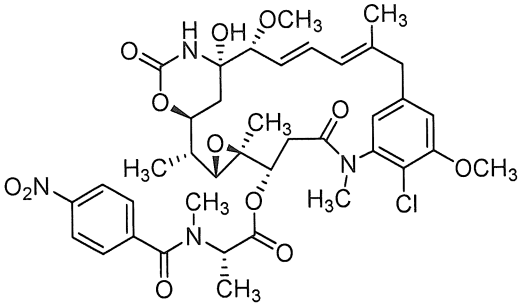
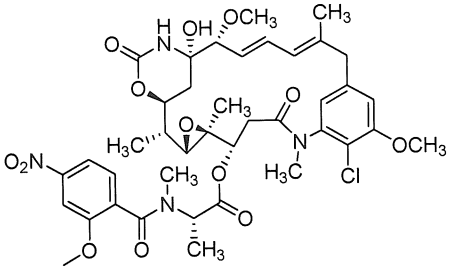
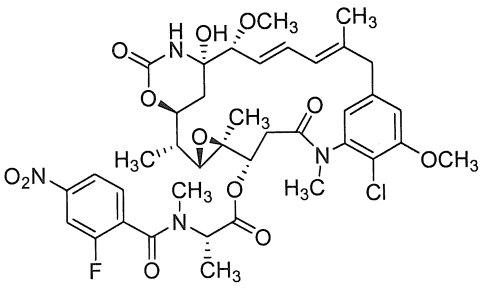
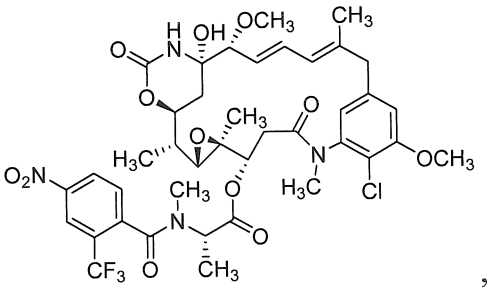
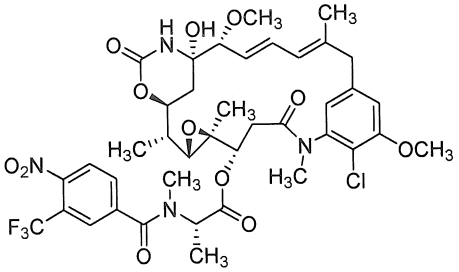
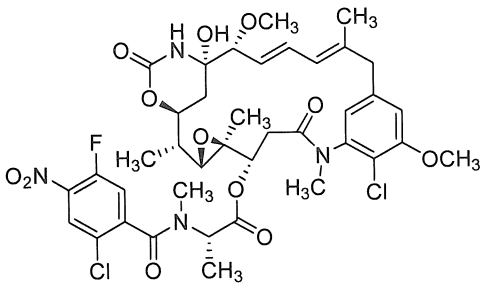
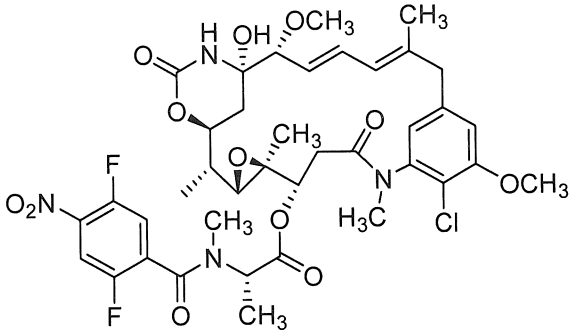
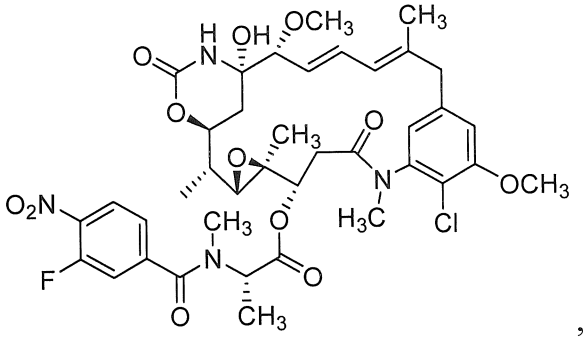
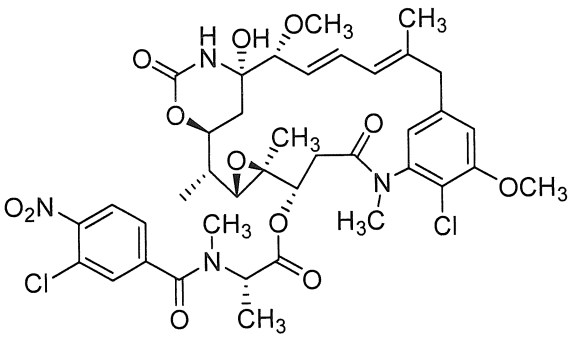
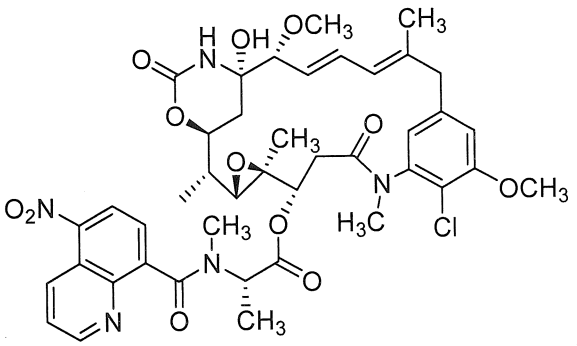
(PP5A)

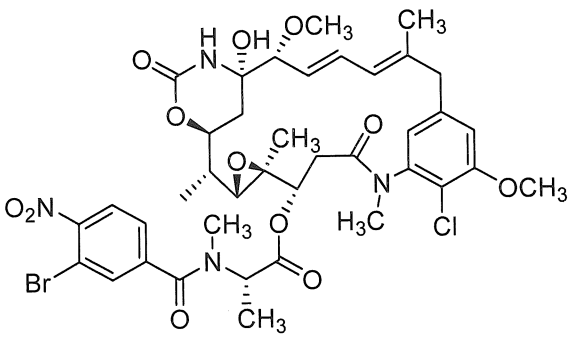
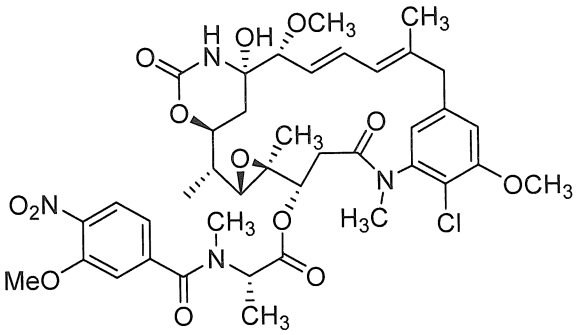
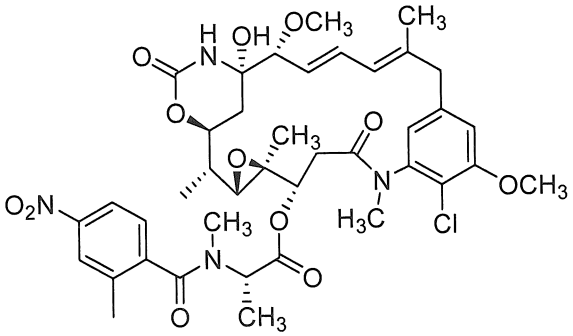
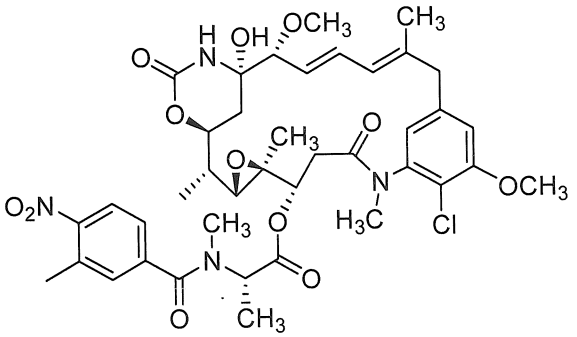
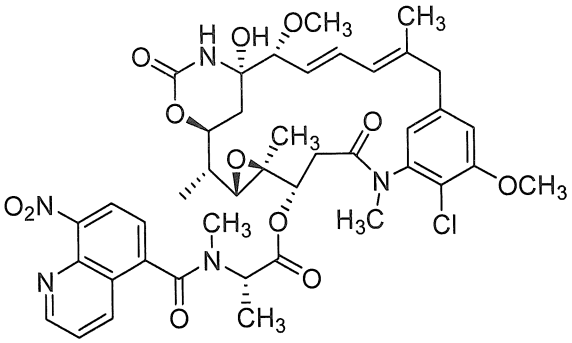
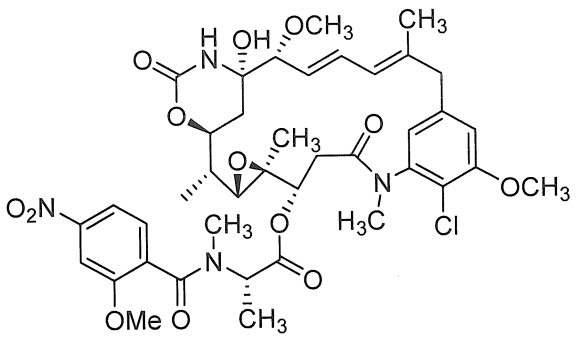
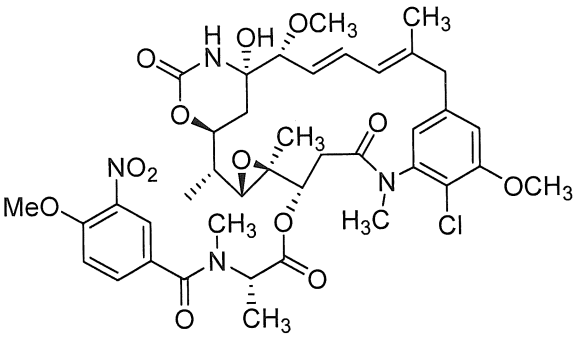
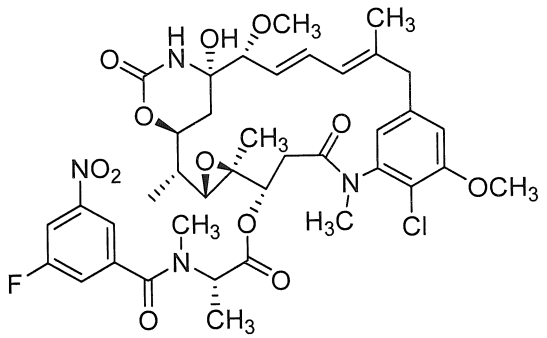
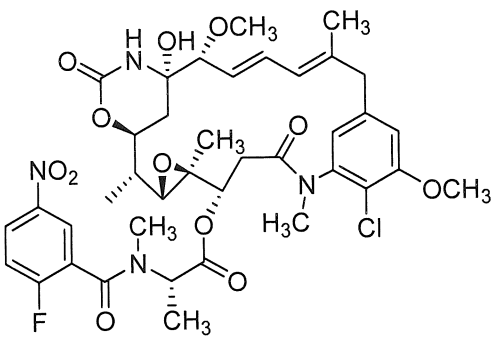
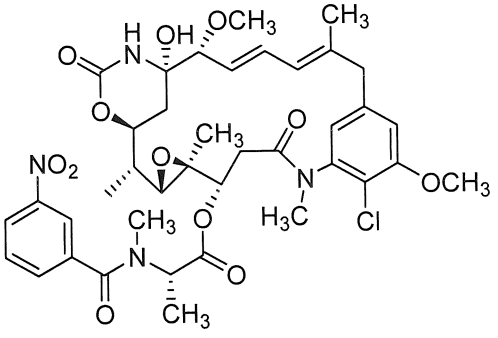
trong đó:

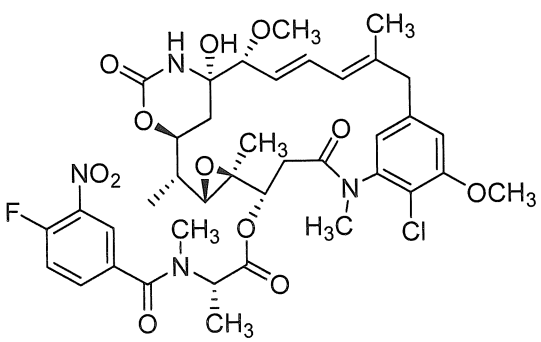
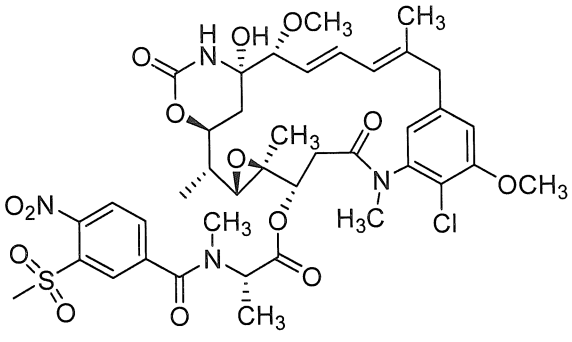
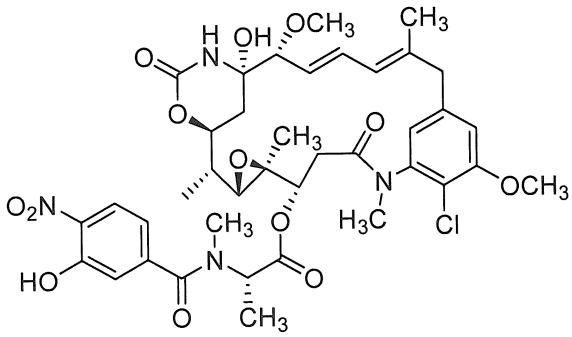
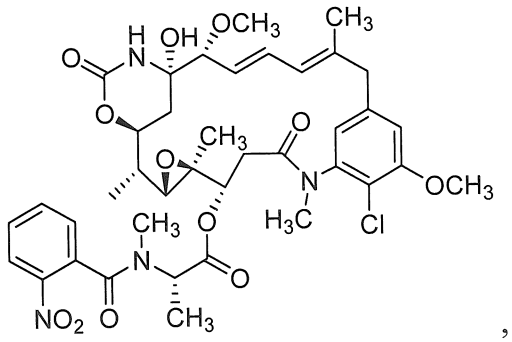
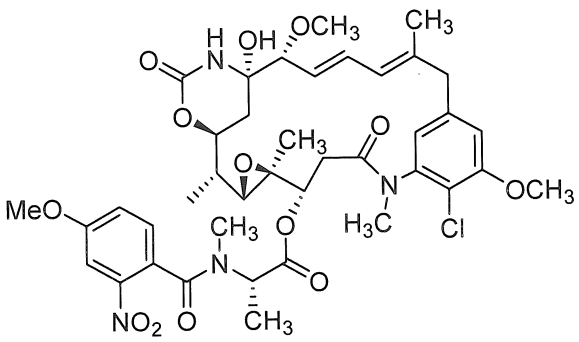
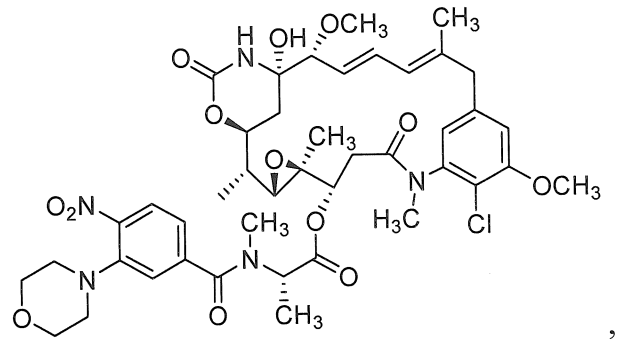
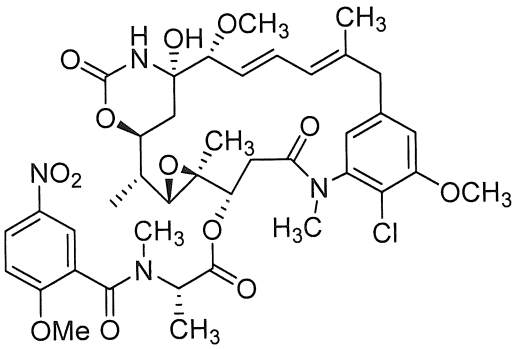
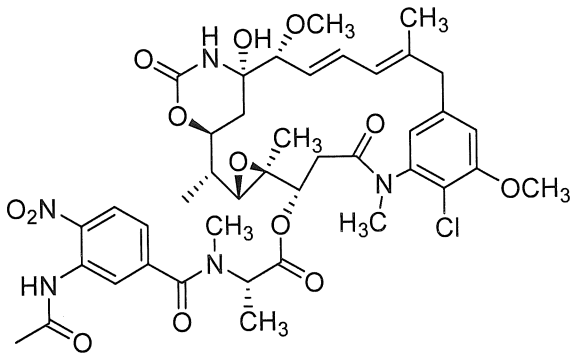
R^1, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, heteroalkyl, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, heteroaryl, heteroxycloalkyl, xyano, nitro, $-OR^A$, $-SO_2R^A$, $-C(=O)R^A$, hoặc azido, trong đó R^A là alkyl; và

n là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến bốn.

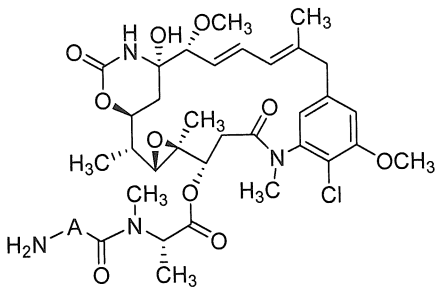
61. Hợp chất theo điểm 59, trong đó hợp chất này là hợp chất được chọn từ


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

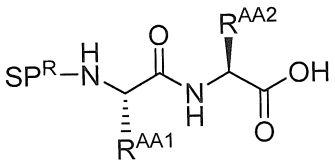

,

,

,

,

,

,

, và

.

62. Phương pháp theo điểm 57, trong đó hợp chất có công thức P1 được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức PP3



PP3

tiếp xúc với hợp chất có công thức PP7



PP7

trong các điều kiện tổng hợp amit

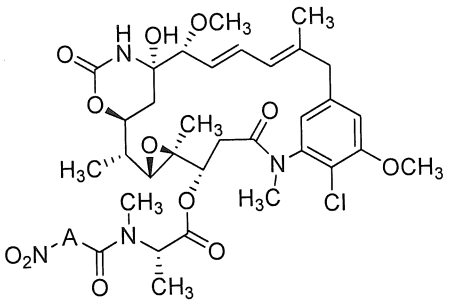
trong đó SP^R là cầu nối phản ứng;

R^{AA1} là chuỗi bên axit amin;

R^{AA2} là chuỗi bên axit amin; và

A là arylen hoặc heteroarylen.

63. Phương pháp theo điểm 62, trong đó hợp chất có công thức PP3 được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức PP5 tiếp xúc với chất khử

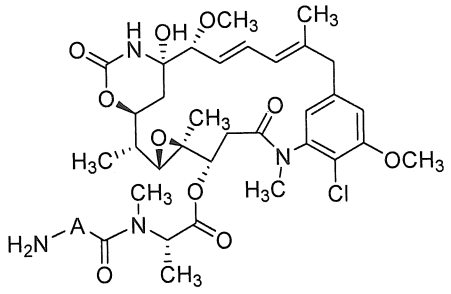


PP5

.

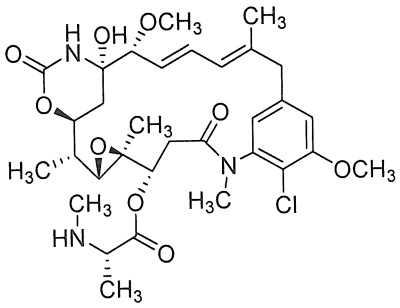
64. Phương pháp theo điểm 63, trong đó chất khử là bột kẽm.

65. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức PP3



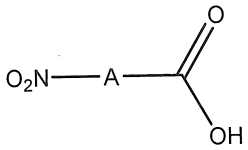
PP3 , bao gồm bước:

(a) cho hợp chất có công thức P2



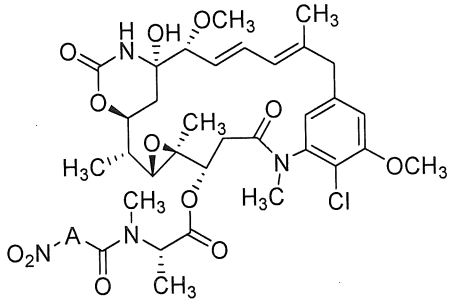
P2 ,

tiếp xúc với hợp chất có công thức PP6:



PP6 ,

trong các điều kiện tổng hợp amit để tạo ra hợp chất có công thức PP5:



PP5 , và

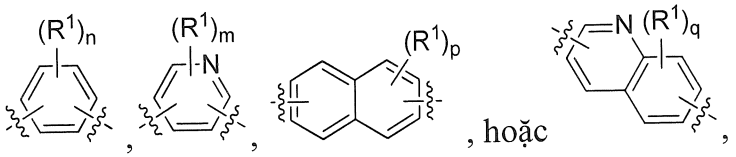
trong đó A là arylen hoặc heteroarylen; và

(b) khử hợp chất có công thức PP5 bằng cách cho hợp chất có công thức PP5 tiếp xúc với chất khử để tạo thành hợp chất có công thức PP3.

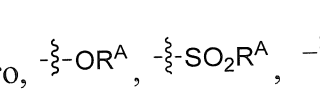
66. Phương pháp theo điểm 65, trong đó chất khử là kẽm.

67. Phương pháp theo điểm 66, trong đó kẽm là bột kẽm.

68. Phương pháp theo điểm 65, trong đó A là



trong đó

R^1, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, haloalkyl, haloalkoxy, heteroaryl, heteroxycloalkyl, hydroxyl, xyano, nitro,  , hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl hoặc heteroalkyl;

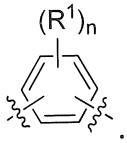
n là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến bốn;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến ba;

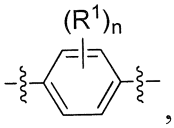
p là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến sáu; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến năm.

69. Phương pháp theo điểm 68, trong đó A là:



70. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 68-69, trong đó A là:

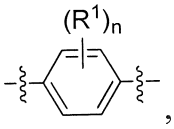


trong đó n là không, một, hoặc hai.

71. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 68 đến 70, trong đó n bằng không hoặc một.

72. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 68 đến 70, trong đó R^1, mỗi lần xuất hiện, độc lập là alkoxy hoặc halo.

73. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 68 đến 70, trong đó A là

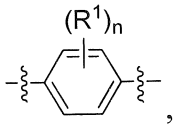


trong đó

n là không, một, hoặc hai; và

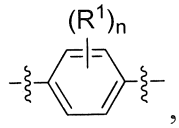
R^1 mỗi lần xuất hiện độc lập là alkyl, alkoxy, haloalkyl, hoặc halo.

74. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 68 đến 70, trong đó A là



trong đó n bằng không hoặc một; và R^1 là alkoxy, halo, hoặc haloalkyl.

75. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 68 đến 70, trong đó A là



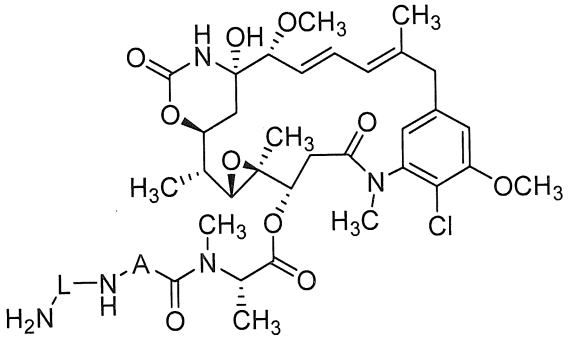
trong đó n bằng không hoặc một; và R^1 là C_{1-6} alkoxy, halo, hoặc C_{1-6} haloalkyl.

76. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 65 đến 75, trong đó bước khử hợp chất có công thức PP5 để tạo thành hợp chất có công thức PP3 bao gồm bước khử trong axit.

77. Phương pháp theo điểm 67, trong đó axit này được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic, axit formic, pTsOH, và NH_4Cl.

78. Phương pháp điều chế hợp chất là thể liên hợp kháng thể-dược chất có công thức (I) bao gồm các bước:

(a) cho kháng thể được khử glycosyl hóa hoặc kháng thể không glycosyl hóa, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của chúng phản ứng với hợp chất có công thức PT1 khi có mặt transglutaminaza



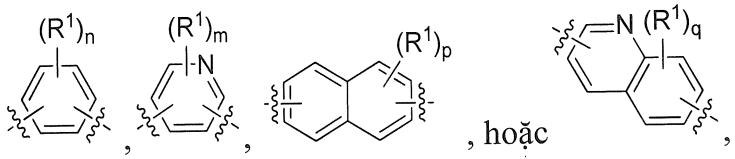
PT1

trong đó

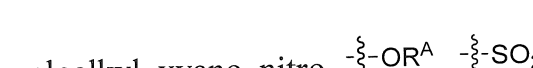
A là arylen hoặc heteroarylen; và

L là cầu nối.

79. Phương pháp theo điểm 78, trong đó A là



trong đó:

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

trong đó R^A là alkyl hoặc heteroalkyl;

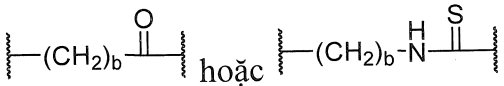
n là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến bốn;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến ba;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến sáu; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến năm.

80. Phương pháp theo điểm 78, trong đó cầu nối là

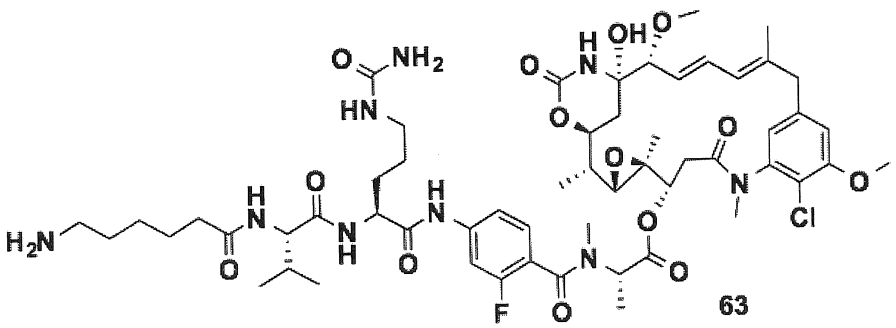


trong đó:

một là liên kết với dược chất được mang và còn lại là liên kết với kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó; và

b là số nguyên nằm trong khoảng từ hai đến tám.

81. Phương pháp theo điểm 78, trong đó hợp chất có công thức PT1 là



63

82. Phương pháp theo điểm 78, trong đó bước (a) là ở độ pH nằm trong khoảng từ 7,0 đến khoảng 8,0 trong ít nhất bốn giờ.

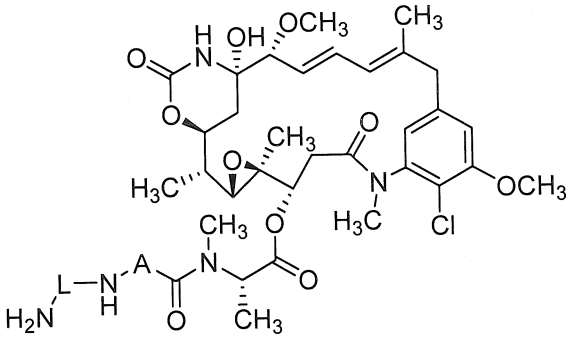
83. Phương pháp theo điểm 78, trong đó hợp chất có công thức PT1 của bước (a) là ở nồng độ ít nhất bằng năm đương lượng mol so với kháng thể được khử glycosyl hóa hoặc kháng thể không glycosyl hóa hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của chúng.

84. Phương pháp theo điểm 78, trong đó transglutaminaza của bước (a) có mặt với lượng nằm trong khoảng từ một đến ba mươi U trong mỗi miligam của kháng thể được khử glycosyl hóa hoặc kháng thể không glycosyl hóa hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của chúng.

85. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 78 đến 81, trong đó kháng thể này hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó được khử glycosyl hóa bằng peptit N-glycosidaza F (PNGaseF) trước bước (a).

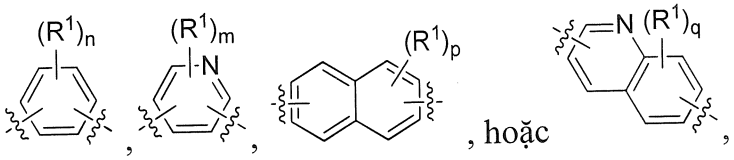
86. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 78 đến 81, trong đó kháng thể này hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó không được glycosyl hóa.

87. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 78 đến 83, trong đó hợp chất có công thức PT1 của bước (a) là



PT1

trong đó A là



trong đó

R^1, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, alkaryl, aralkyl, halo, haloalkyl, haloalkoxy, heteroaryl, heteroxycloalkyl, hydroxyl, xyano, nitro, $-OR^A$, $-SO_2R^A$, $-C(=O)R^A$, hoặc azido,

trong đó R^A là alkyl hoặc heteroalkyl;

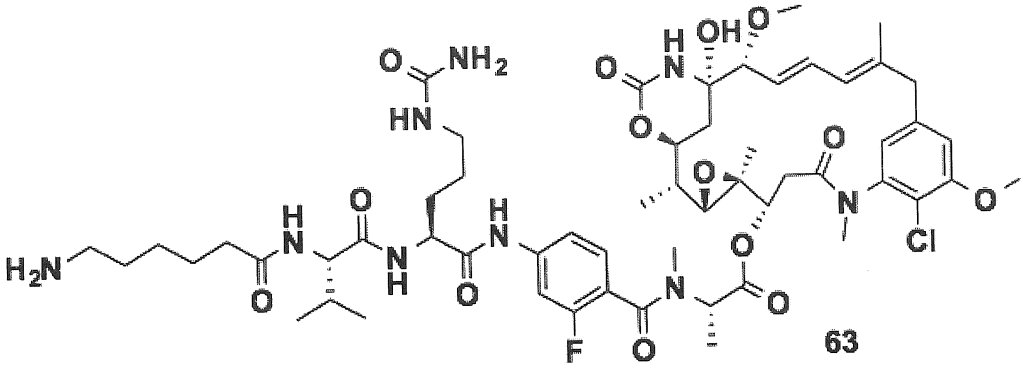
n là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến bốn;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến ba;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến sáu; và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ không đến năm.

88. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 78 đến 84, trong đó hợp chất có công thức PT1 của bước (a) là



63

89. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 78 đến 88, trong đó bước (a) được tiến hành trong một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nước, nước được đệm, nước muối, nước muối được đệm, và dung môi hữu cơ.

90. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 78 đến 89, trong đó bước (a) được tiến hành trong nước được đệm phosphat, HEPES, hoặc MOPS.

91. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 78 đến 90, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước:

(b) cho kháng thể được cải biến glutaminyl phản ứng với hợp chất là dược chất được mang phản ứng để tạo ra thể liên hợp kháng thể-dược chất được mang.

92. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 78 đến 91, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước:

(b) cho kháng thể được cải biến glutaminyl phản ứng với hợp chất là cầu nối phản

ứng-dược chất được mang để tạo ra thể liên hợp kháng thể-cầu nối-dược chất được mang.

93. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 78 đến 91, trong đó phương pháp này còn bao gồm các bước:

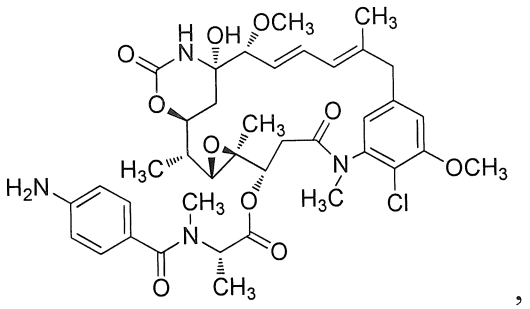
(b) cho kháng thể được cải biến glutaminyl phản ứng với hợp chất là cầu nối phản ứng để tạo ra thể liên hợp kháng thể-cầu nối; và

(c) cho thể liên hợp kháng thể-cầu nối này phản ứng với hợp chất là dược chất được mang phản ứng để tạo ra thể liên hợp kháng thể-cầu nối-dược chất được mang.

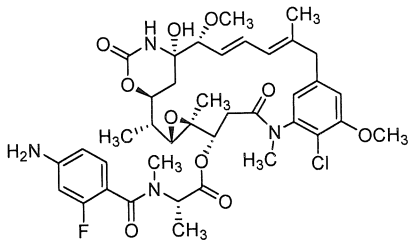
94. Kháng thể được cải biến glutaminyl được sản xuất bằng phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 78 đến 90.

95. Dược phẩm chứa kháng thể theo điểm 94 và một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược, hoặc chất mang dược dụng.

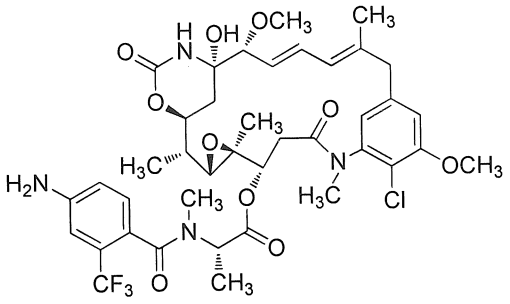
96. Hợp chất theo điểm 26, trong đó hợp chất này được chọn từ:



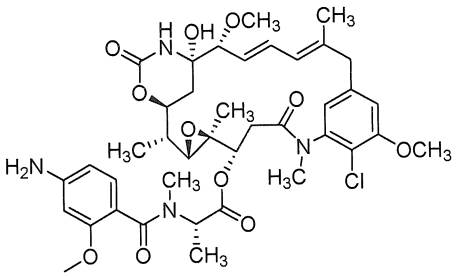
,



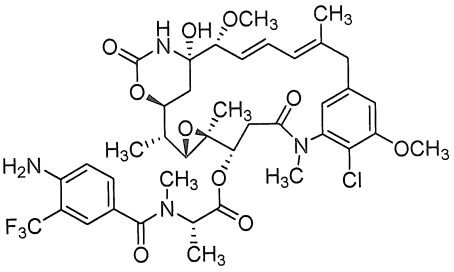
,



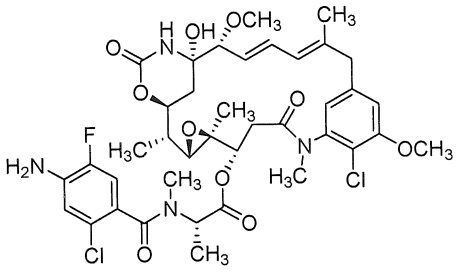
,



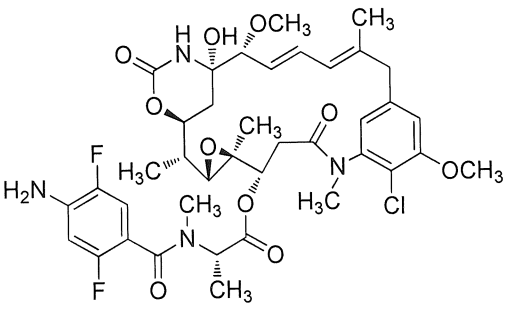
,



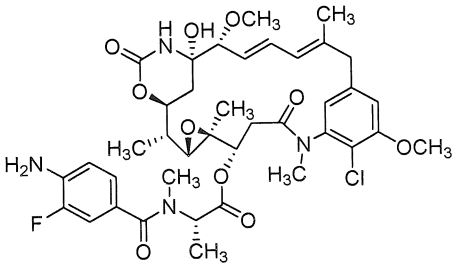
,



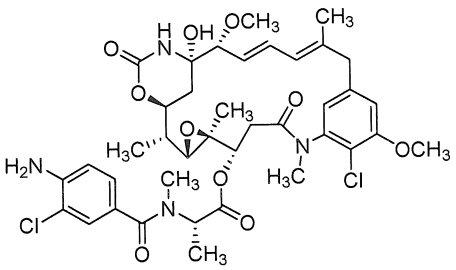
,



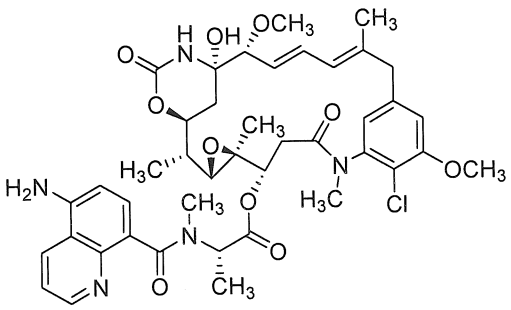
,



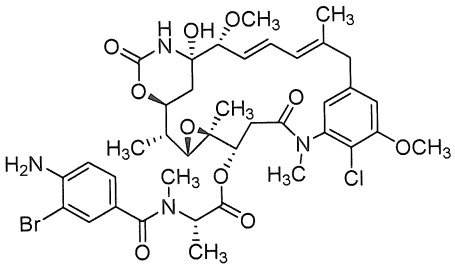
,



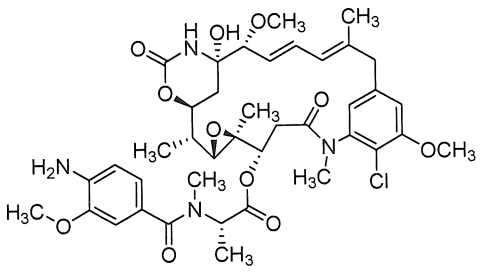
,



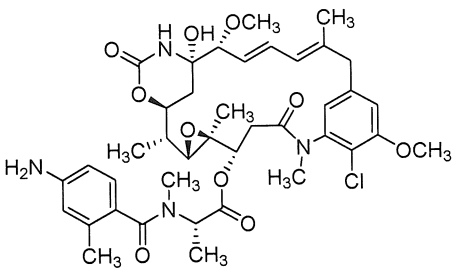
,



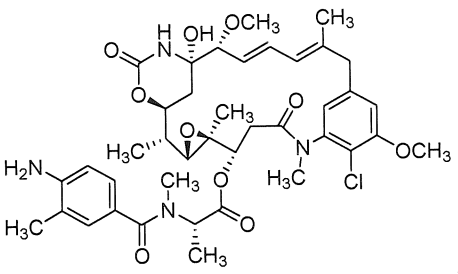
,



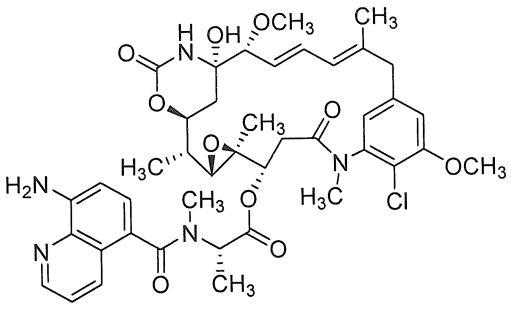
,



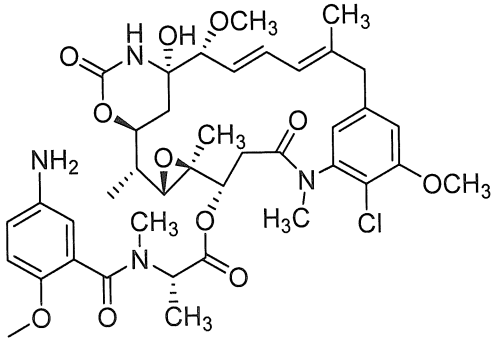
,



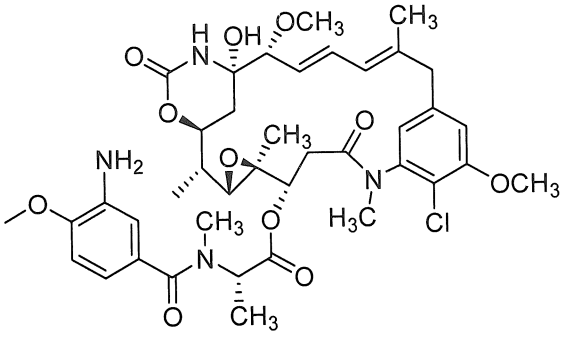
,



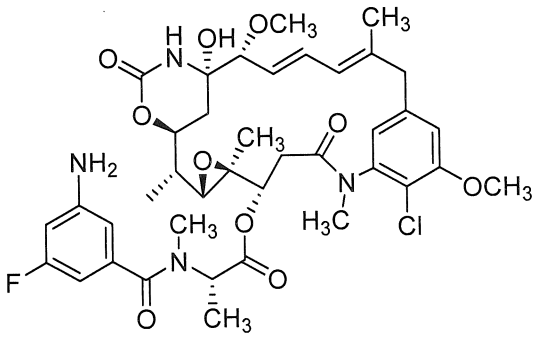
,



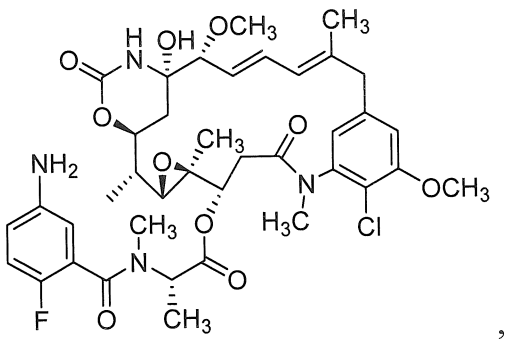
,



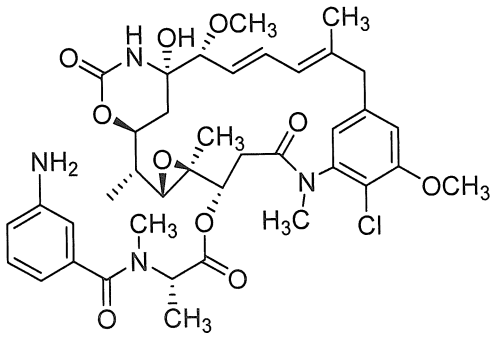
,



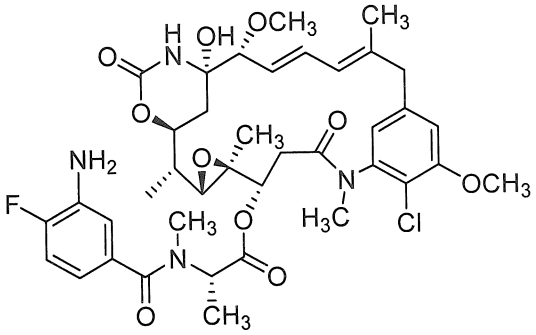
,



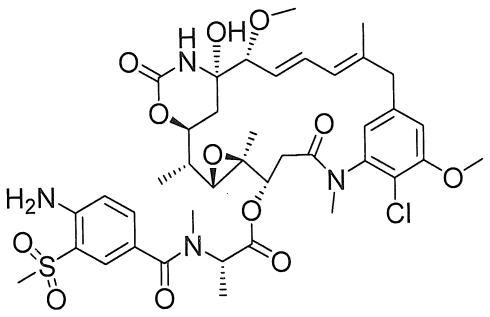
,



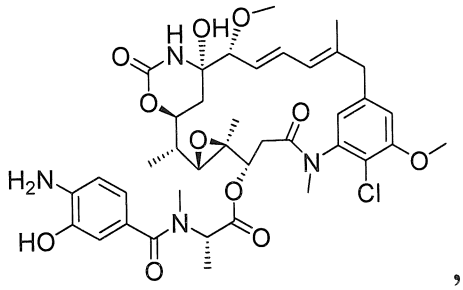
,



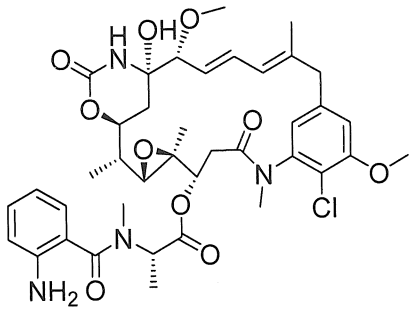
,



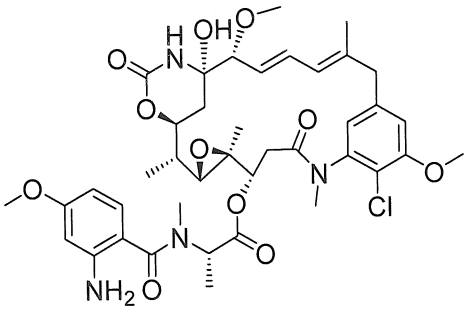
,



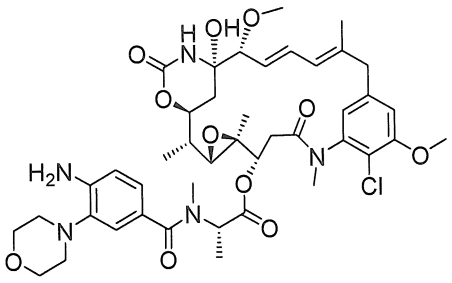
,



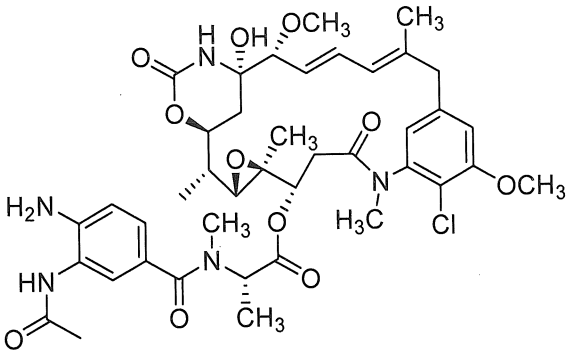
,



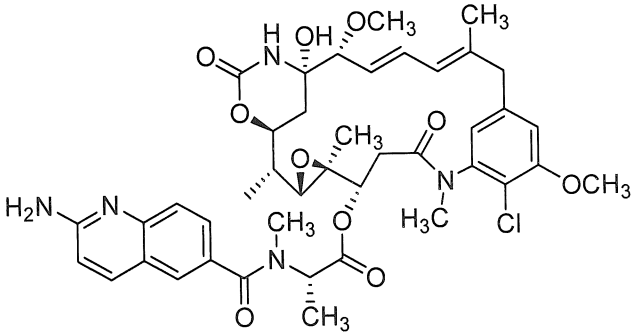
,



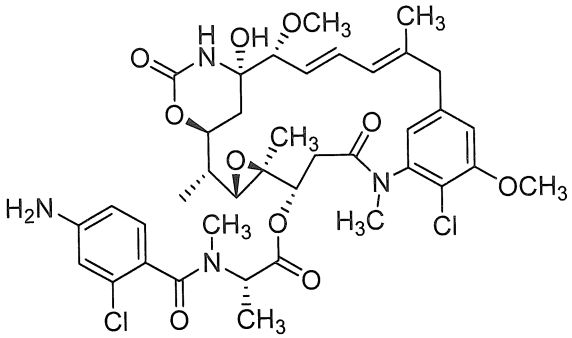
,



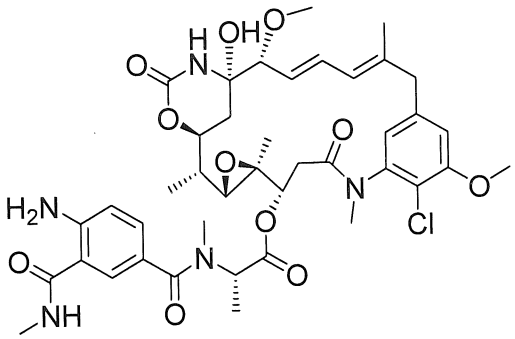
,



,

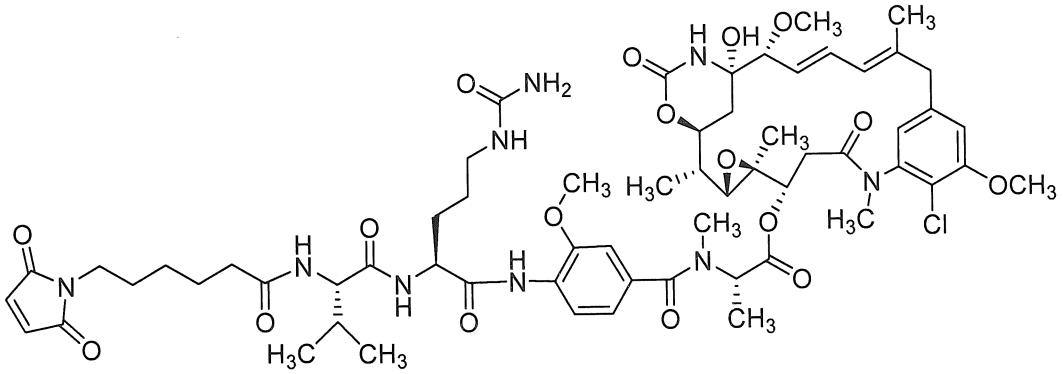


, hoặc

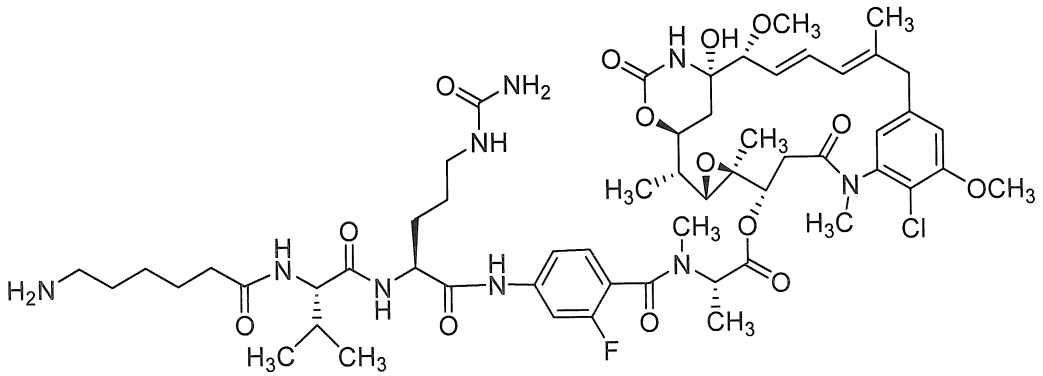


.

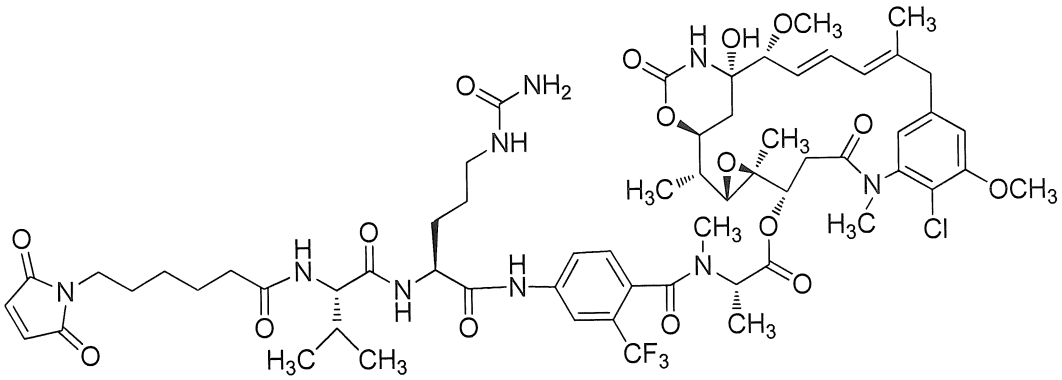
97. Hợp chất theo điểm 42, trong đó hợp chất này được chọn từ



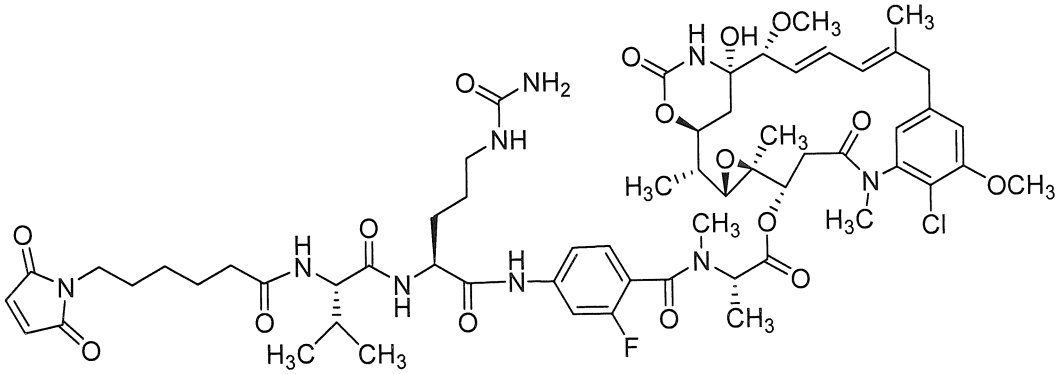
,



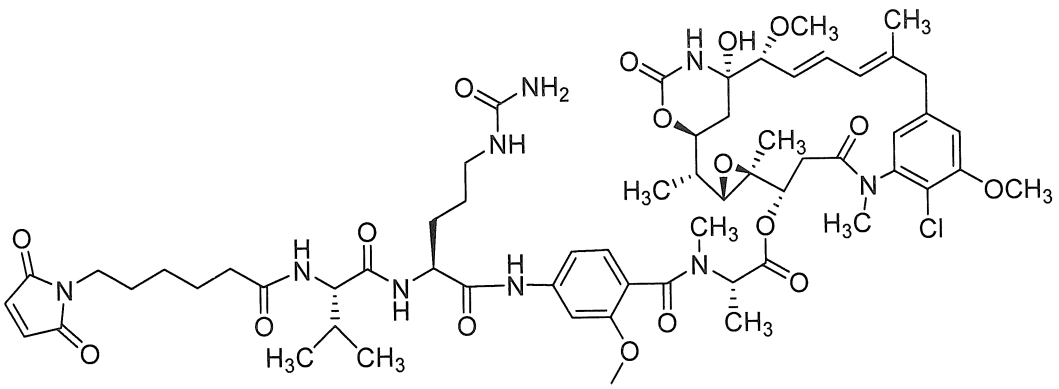
,



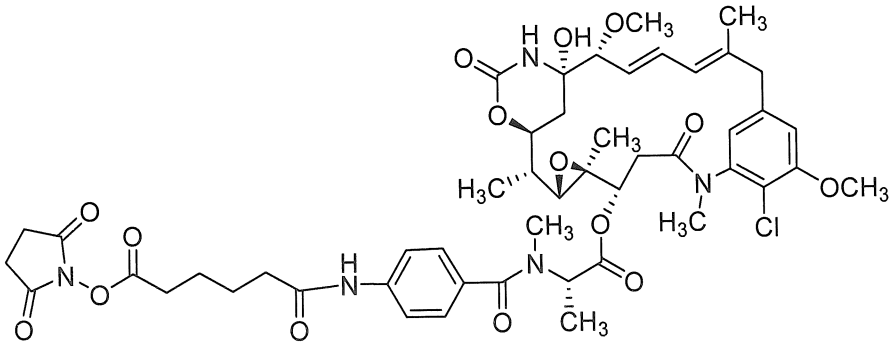
,



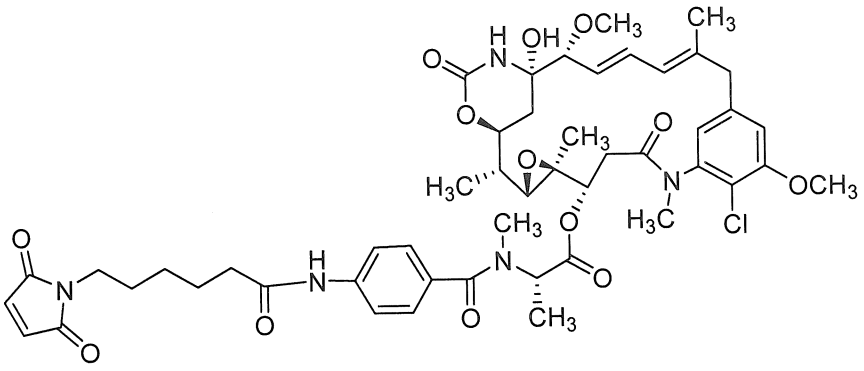
,



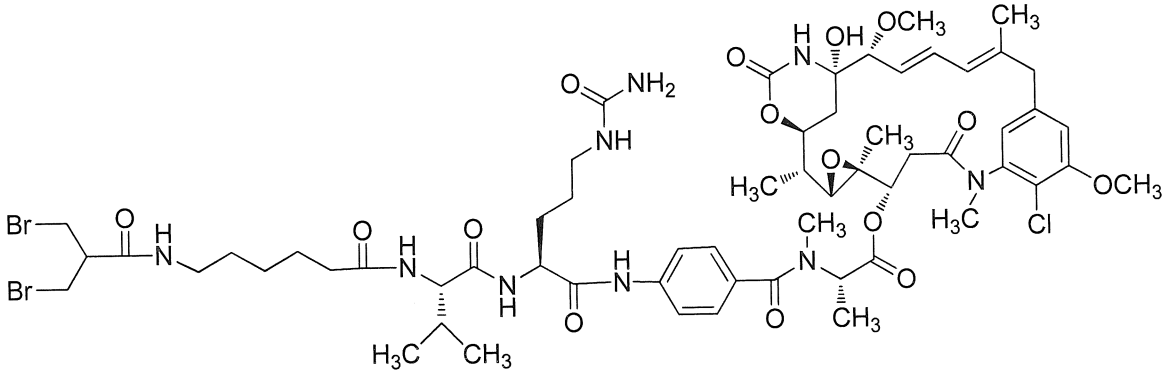
,



,

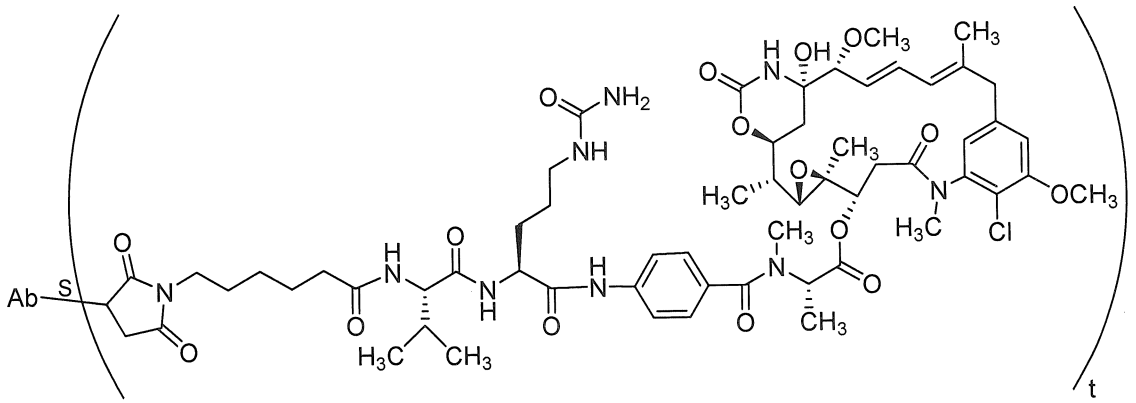


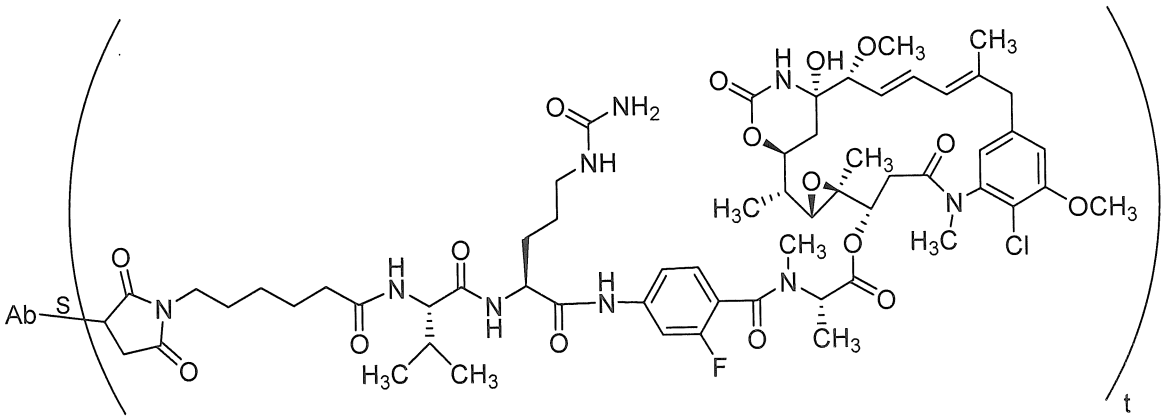
, hoặc

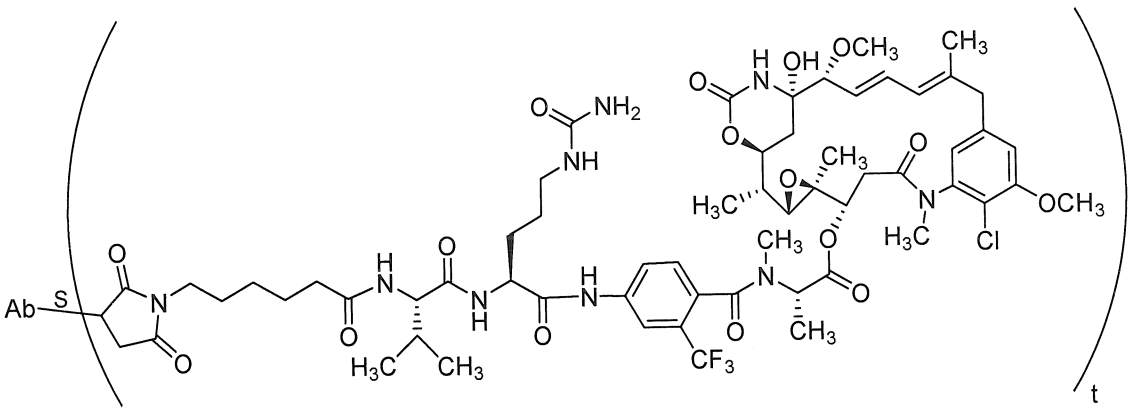


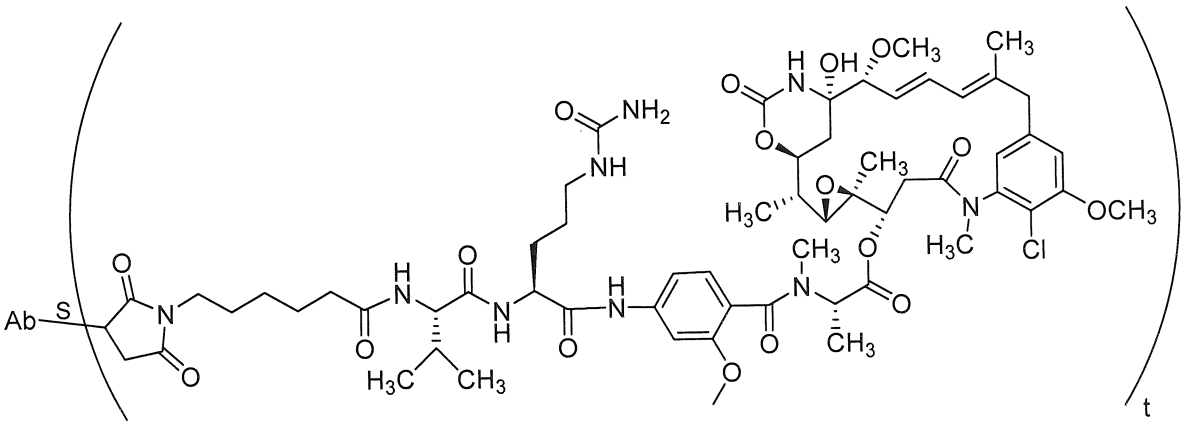
.

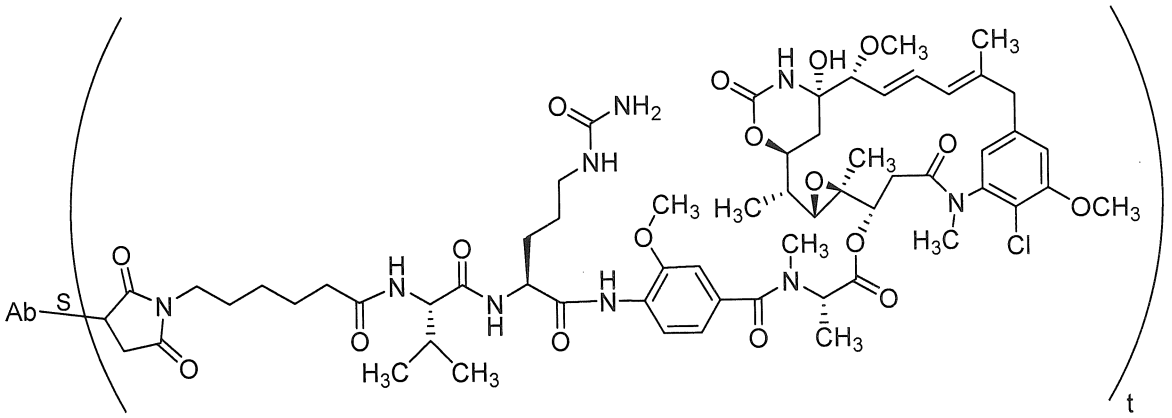
98. Thể liên hợp kháng thể dược chất được chọn từ nhóm bao gồm



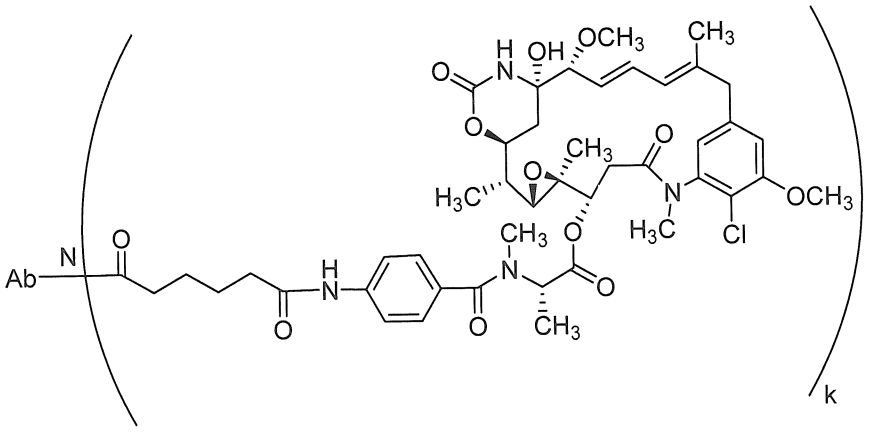




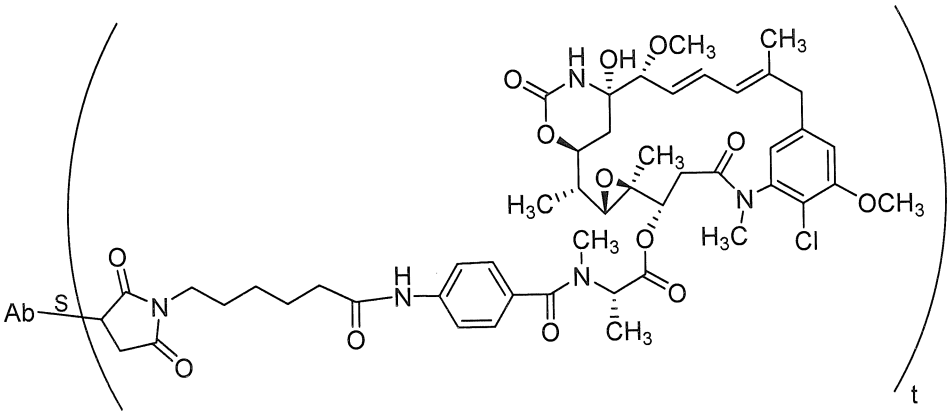




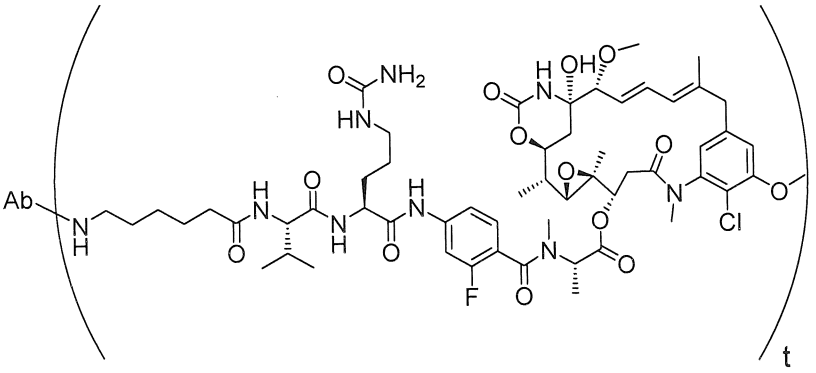
,



,



, hoặc

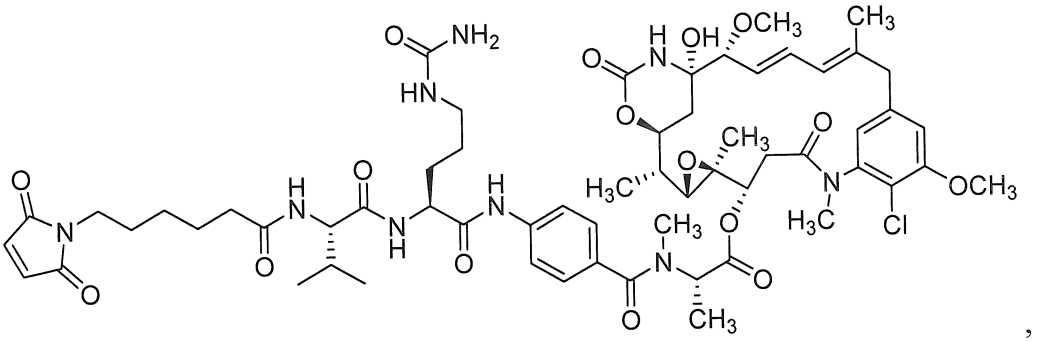


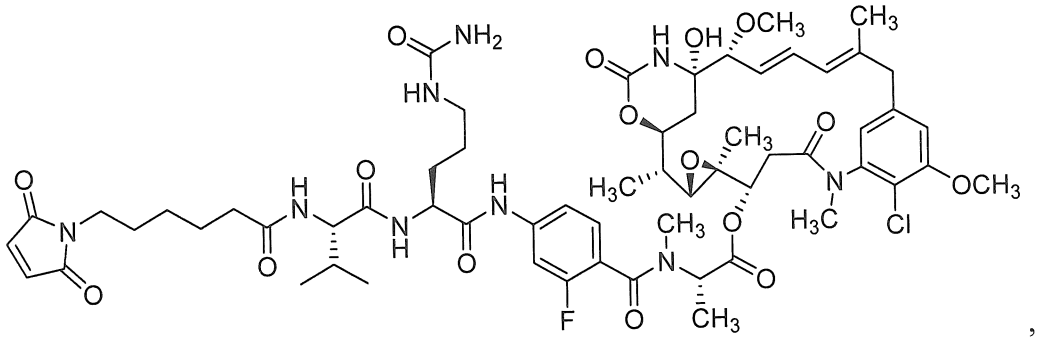
;

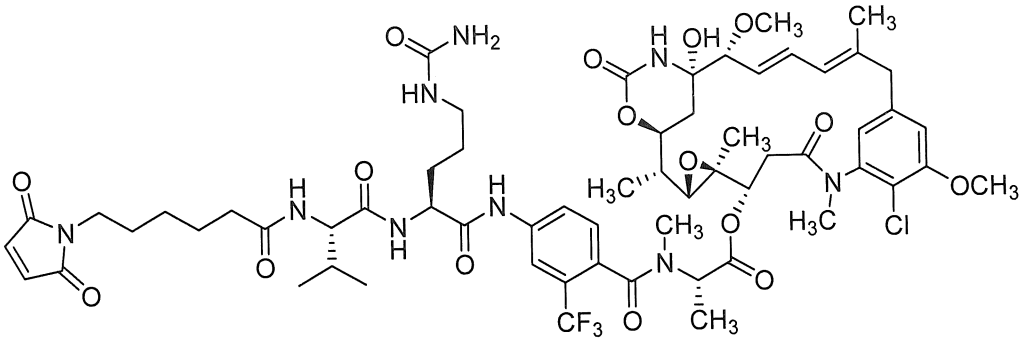
trong đó Ab là kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó; và

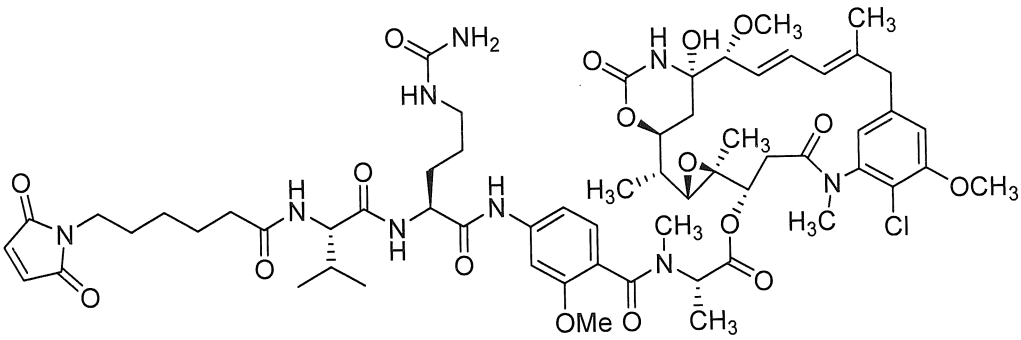
t là số nguyên nằm trong khoảng từ một đến tám.

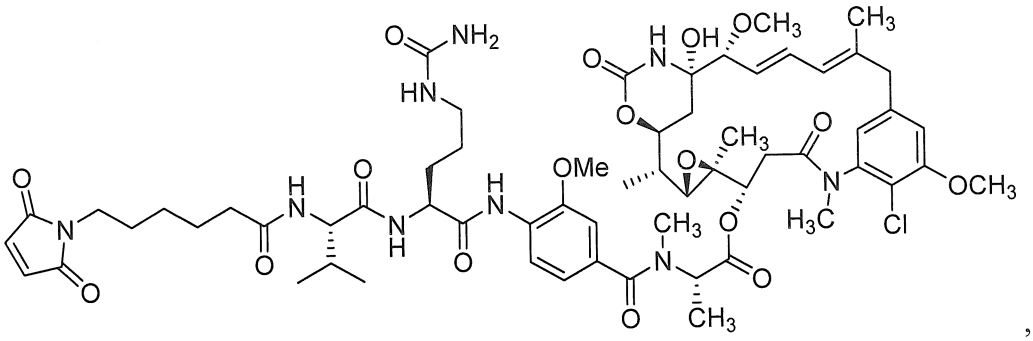
99. Hợp chất theo điểm 42, trong đó hợp chất có công thức P1 được chọn từ nhóm bao gồm


,

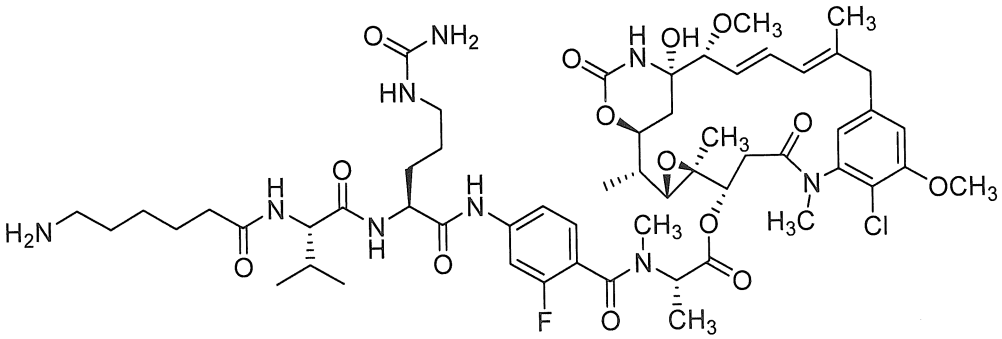

,


,

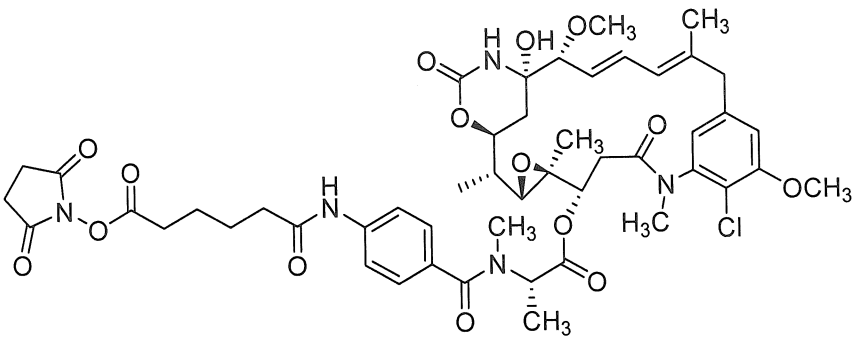

,



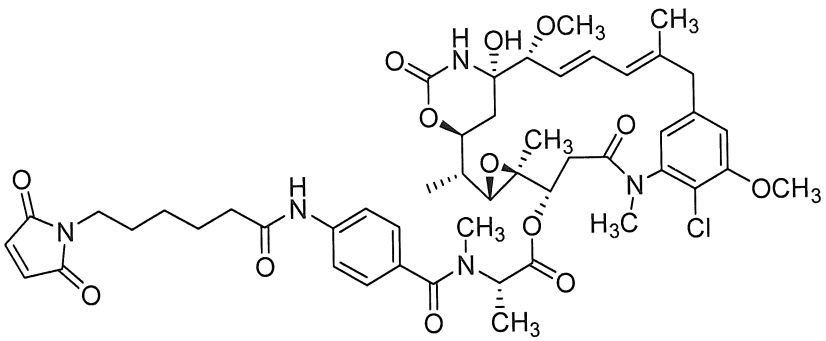
,



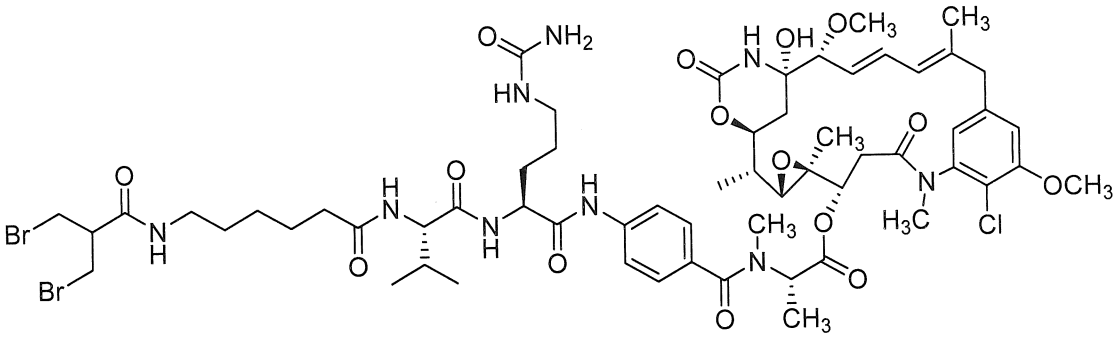
,



,

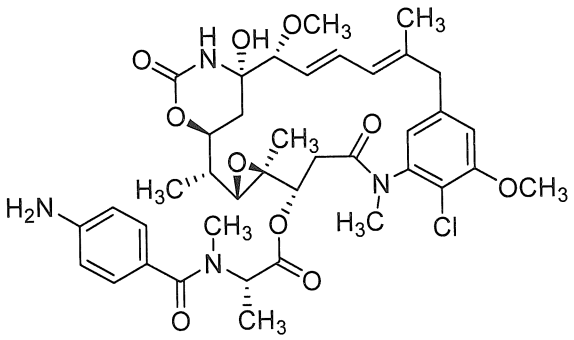


, và

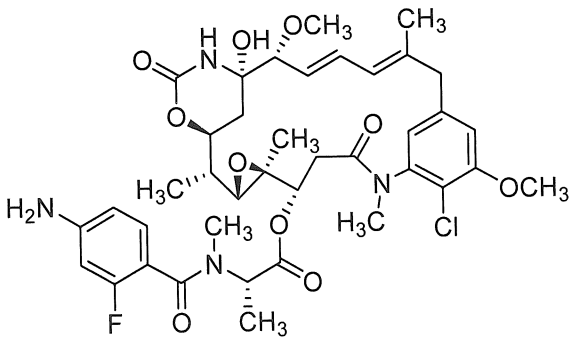


.

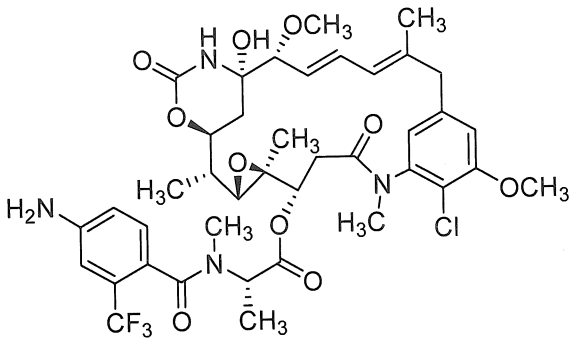
100. Hợp chất theo điểm 26, trong đó hợp chất có công thức II được chọn từ nhóm bao gồm



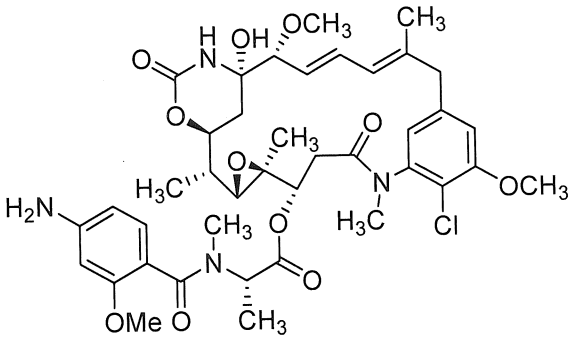
,



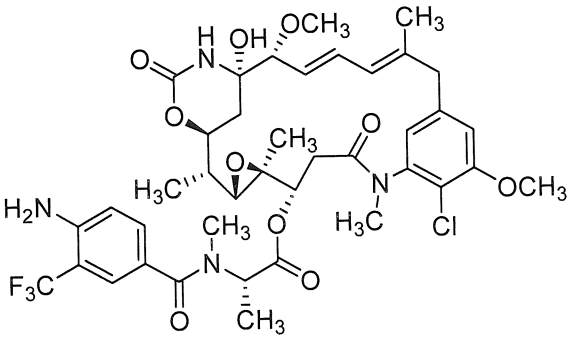
,



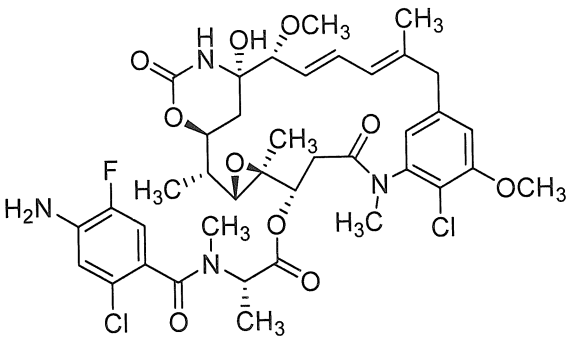
,



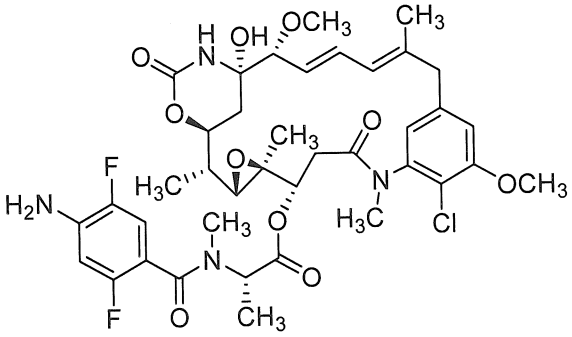
,



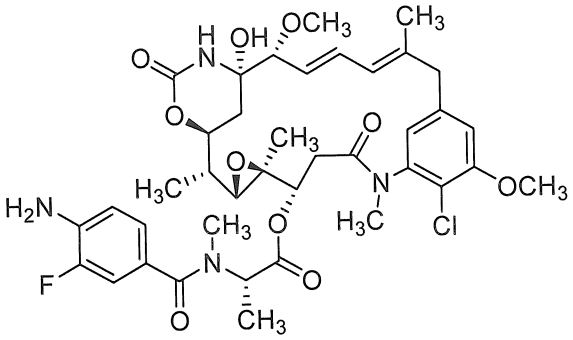
,



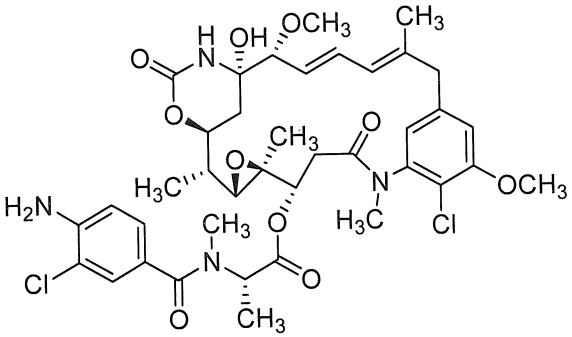
,



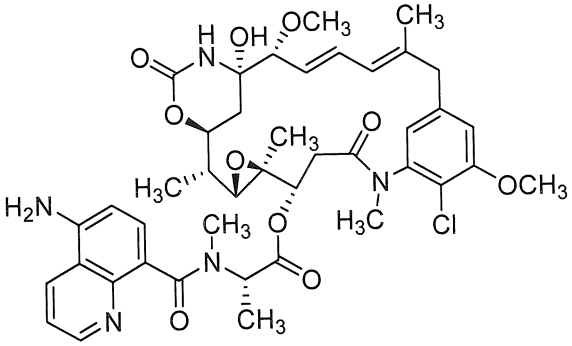
,



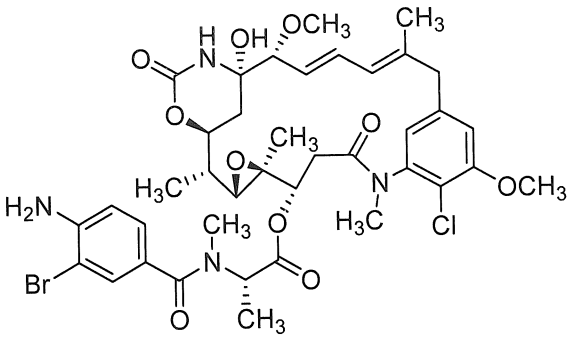
,



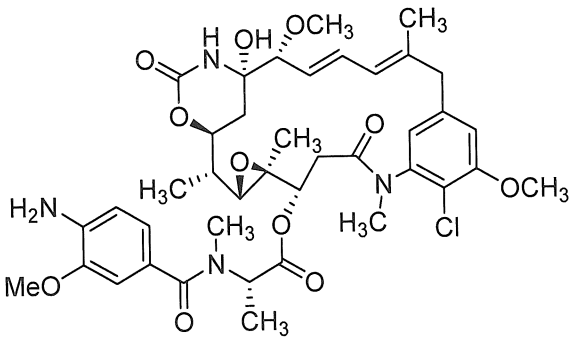
,



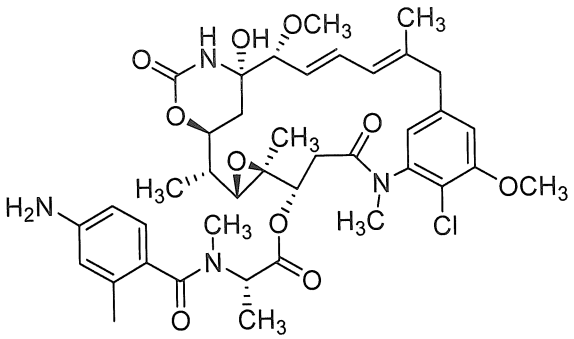
,



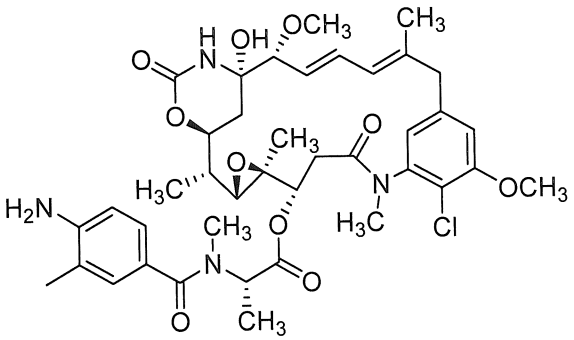
,



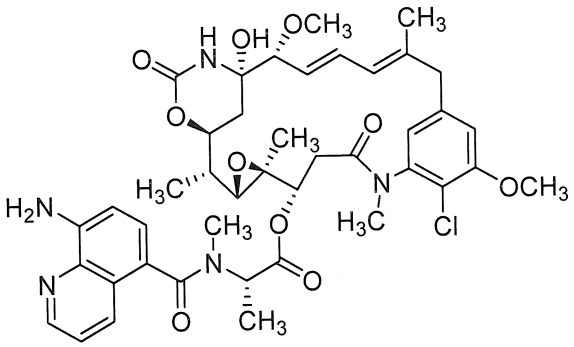
,



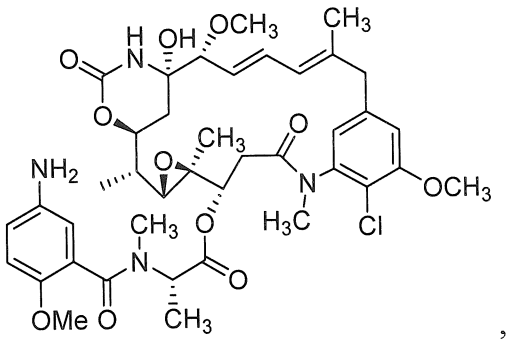
,



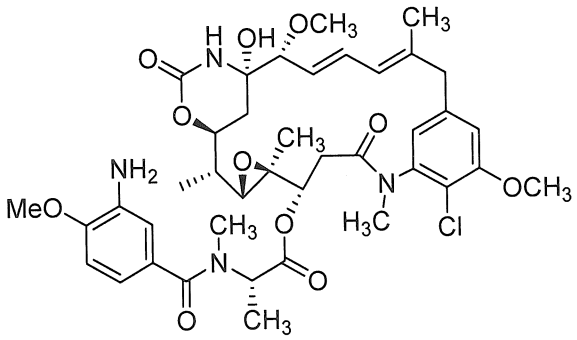
,



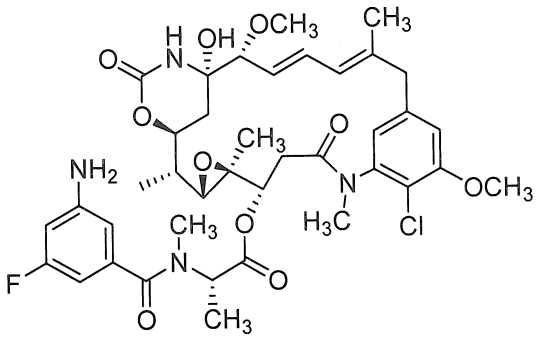
,



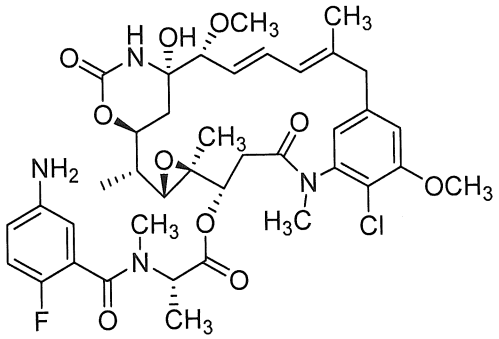
,



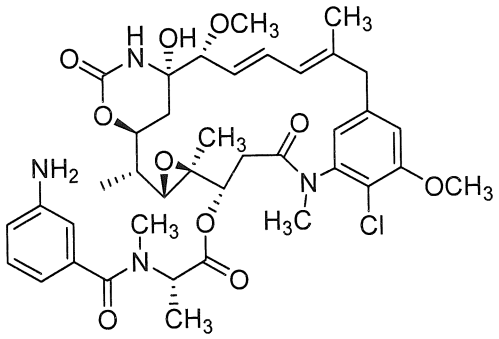
,



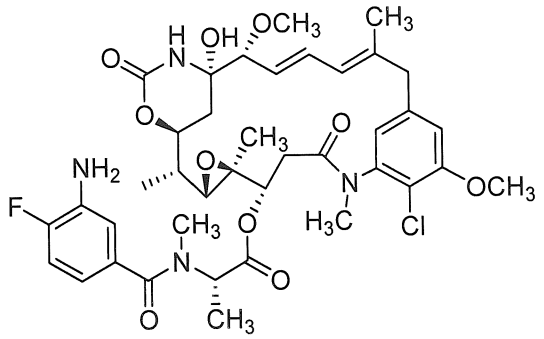
,



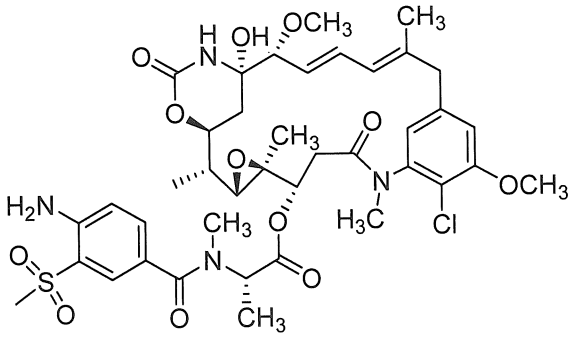
,



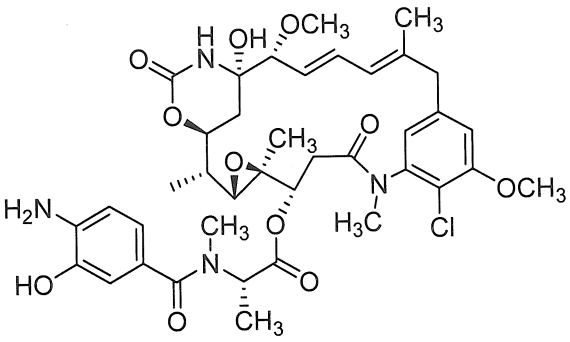
,



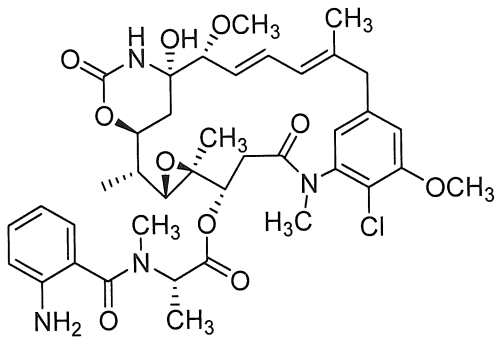
,



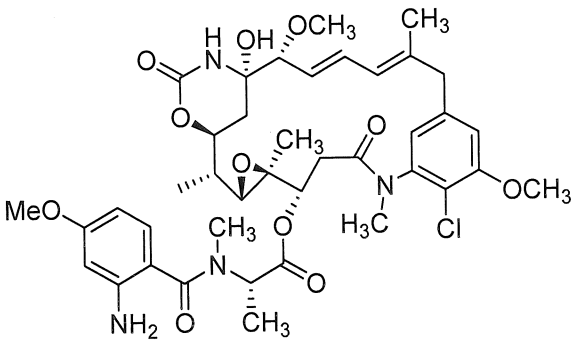
,



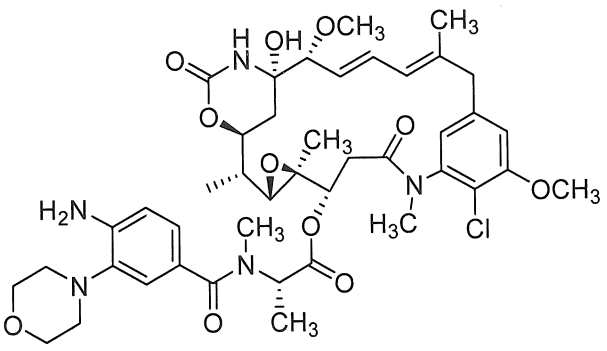
,



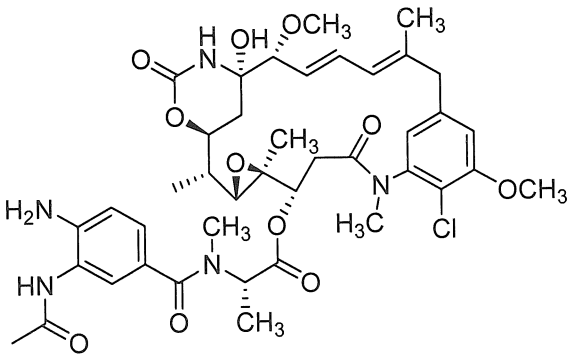
,



,



, và



.

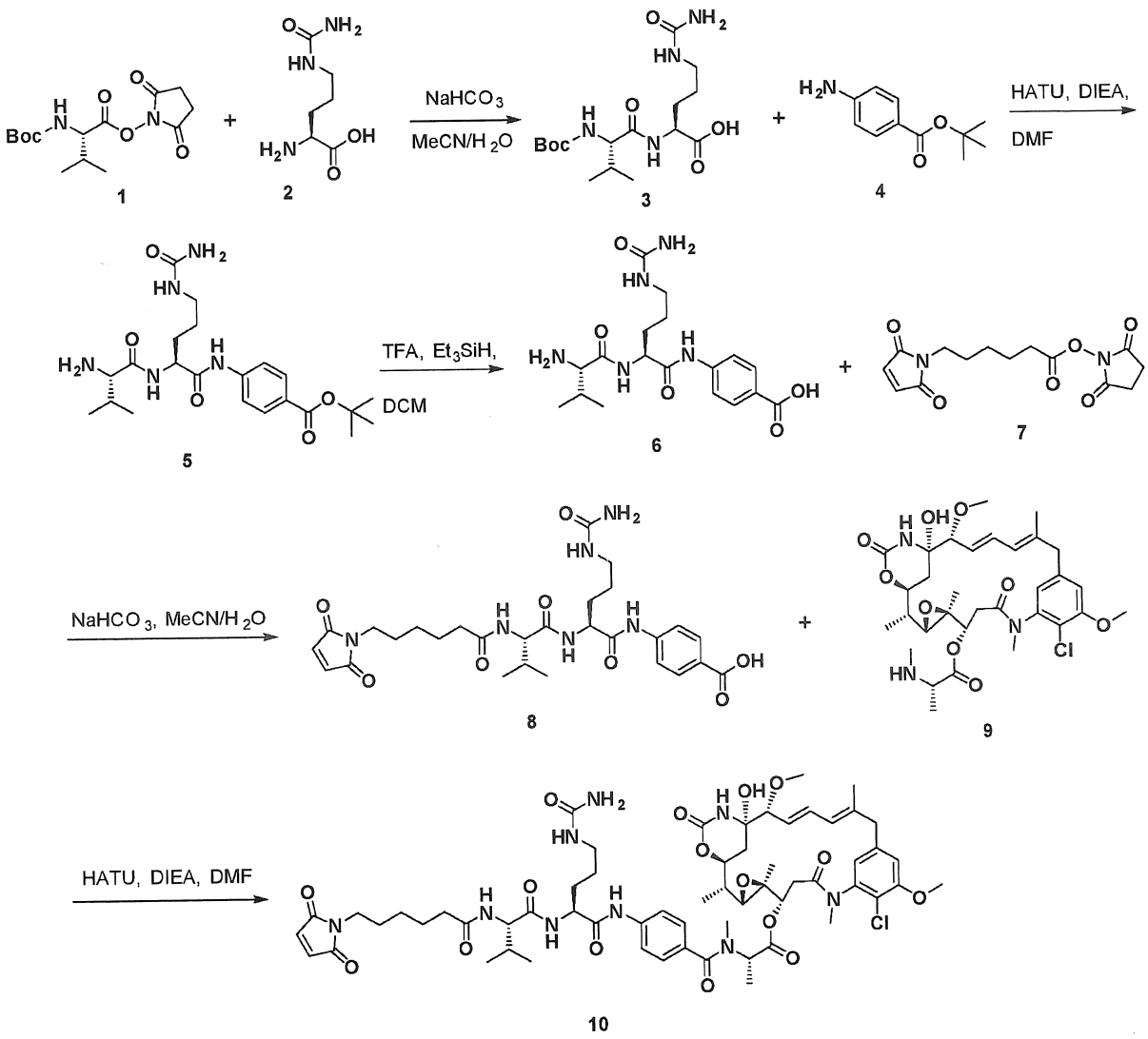

NaHCO3
MeCN/H2O
HATU, DIEA,
DMF
TFA, Et3SiH,
DCM
NaHCO3, MeCN/H2O
HATU, DIEA, DMF
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

FIG. 1

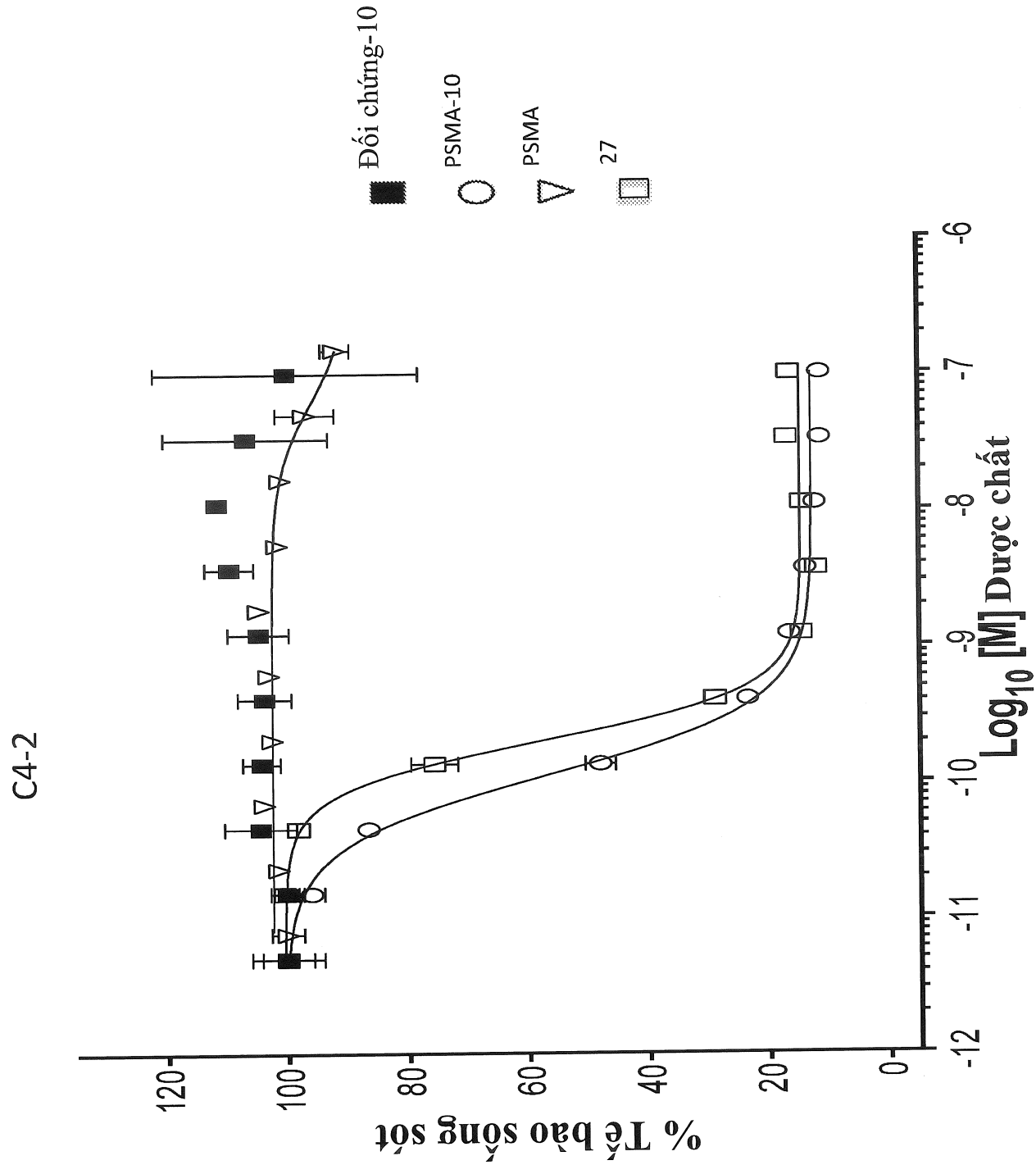

Đối chứng-10
PSMA-10
PSMA
27
C4-2
% Tế bào sống sót
120
100
80
60
40
20
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log10 [M] Dược chất

FIG. 2

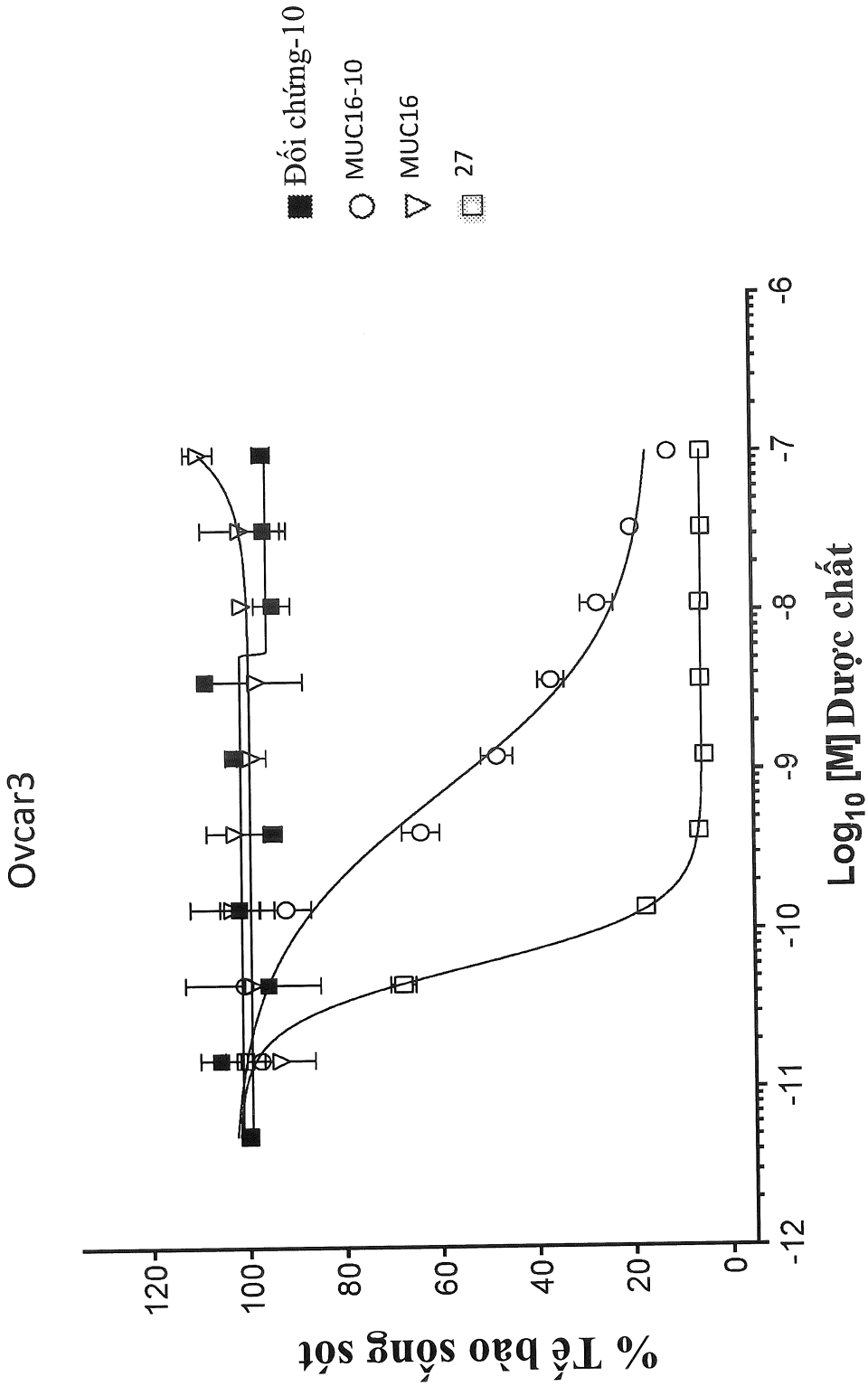

Đối chứng-10
MUC16-10
MUC16
27
Ovcar3
% Tế bào sống sót
Log10 [M] Dược chất
120
100
80
60
40
20
0
-6
-7
-8
-9
-10
-11
-12

FIG. 3

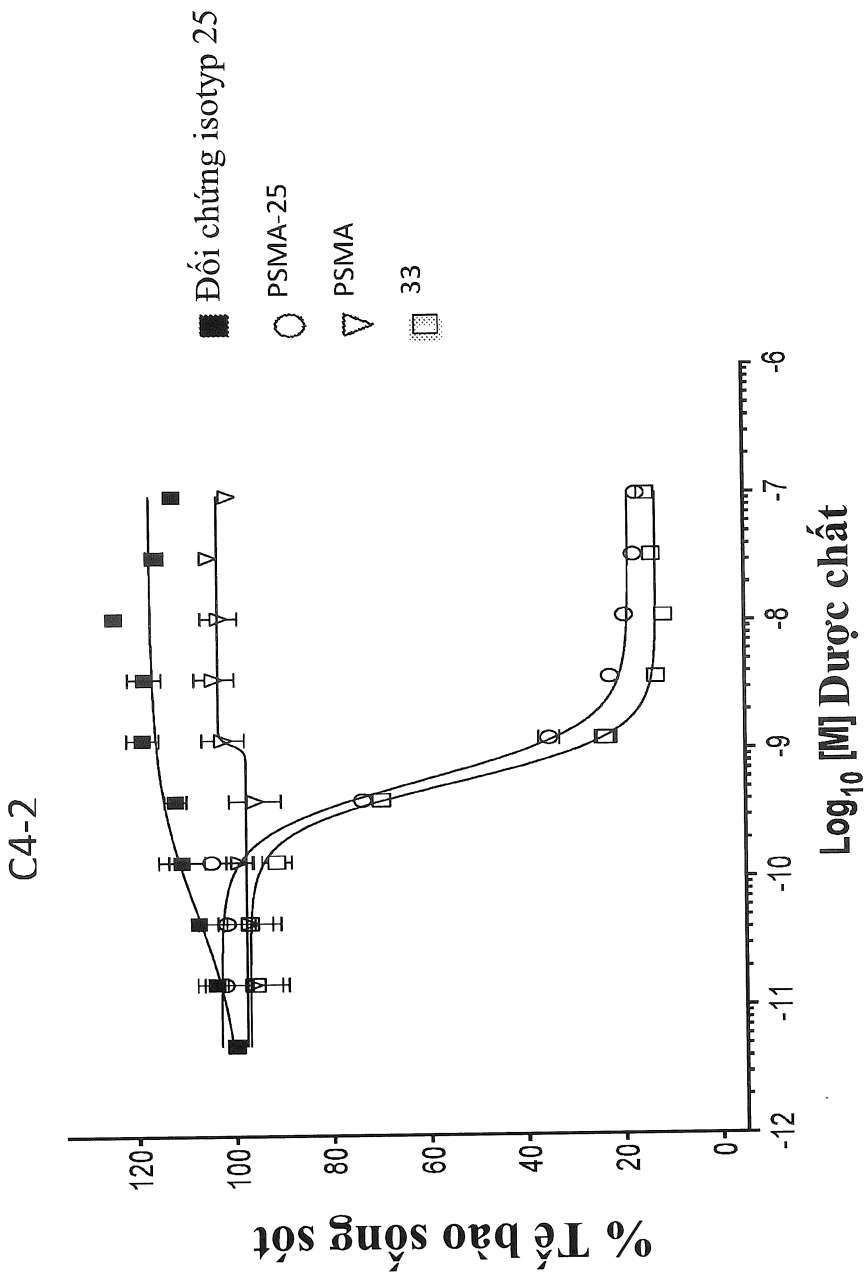

C4-2
Đối chứng isotyp 25
PSMA-25
PSMA
33
% Tế bào sống sót
120
100
80
60
40
20
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log10 [M] Dược chất

FIG. 4

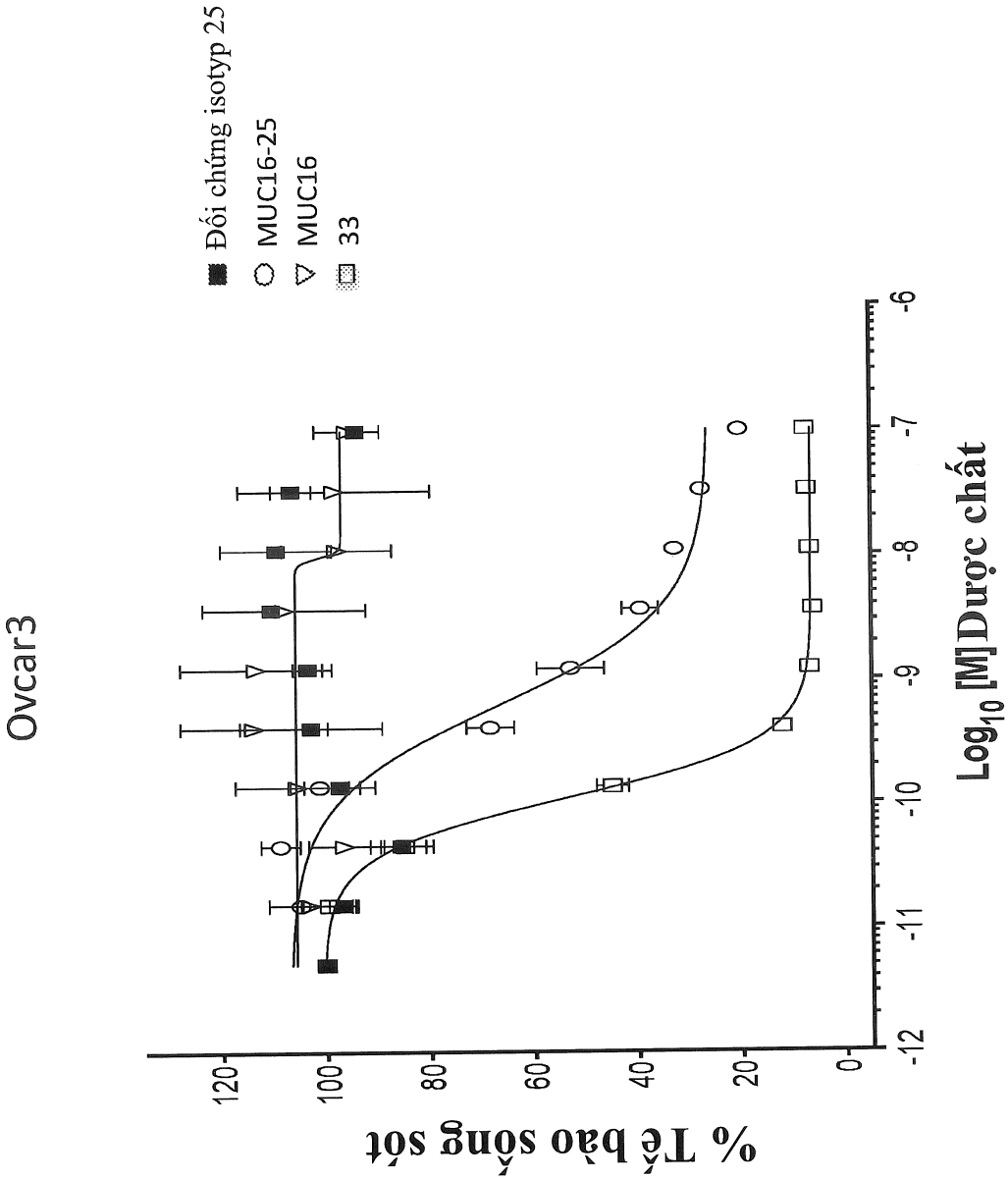

Ovcar3
Đối chứng isotyp 25
MUC16-25
MUC16
33
% Tế bào sống sót
120
100
80
60
40
20
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log10 [M]Dược chất

FIG. 5

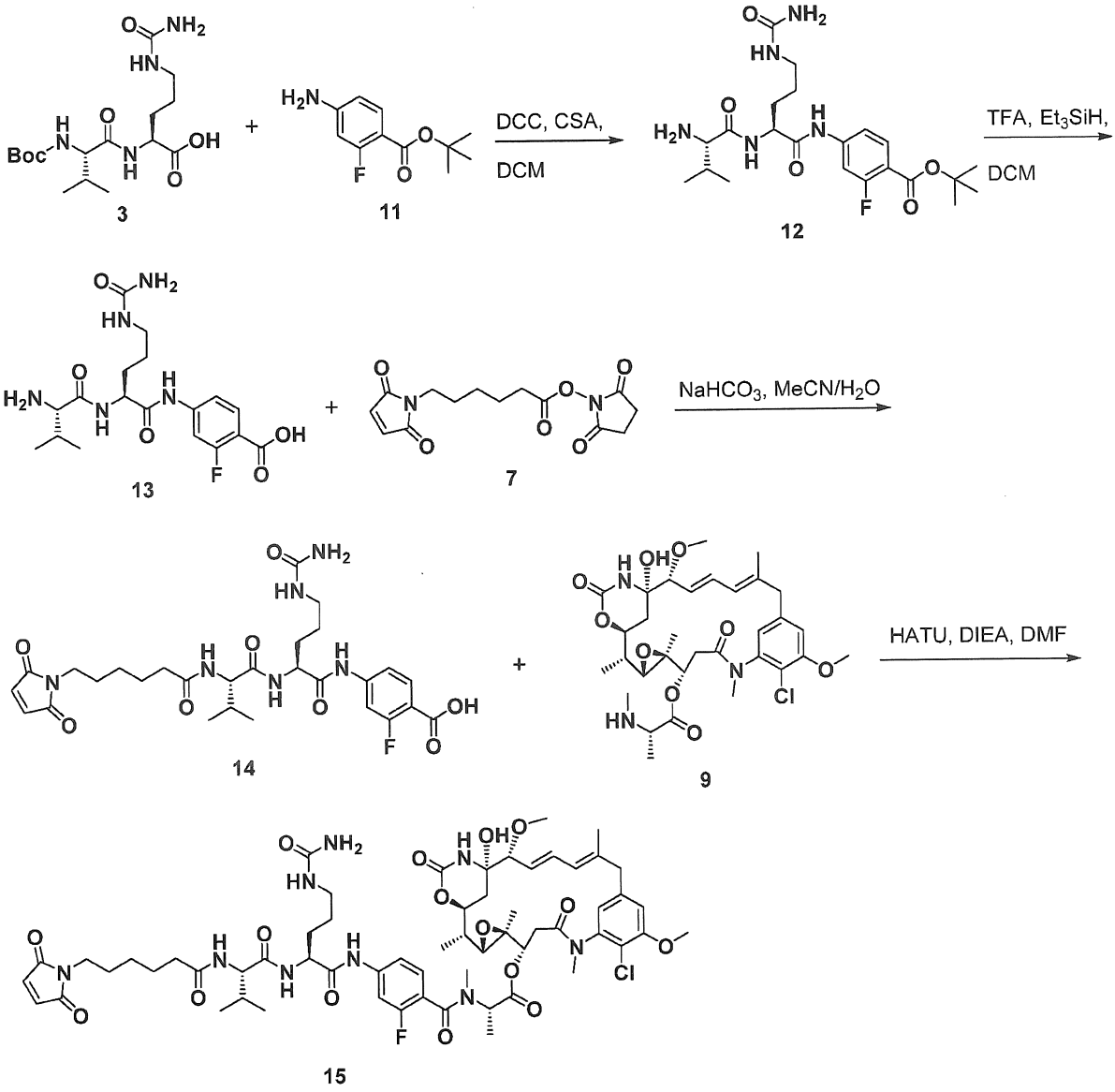

DCC, CSA,
DCM
TFA, Et3SiH,
DCM
NaHCO3, MeCN/H2O
HATU, DIEA, DMF
3
11
12
13
7
14
9
15

FIG. 6

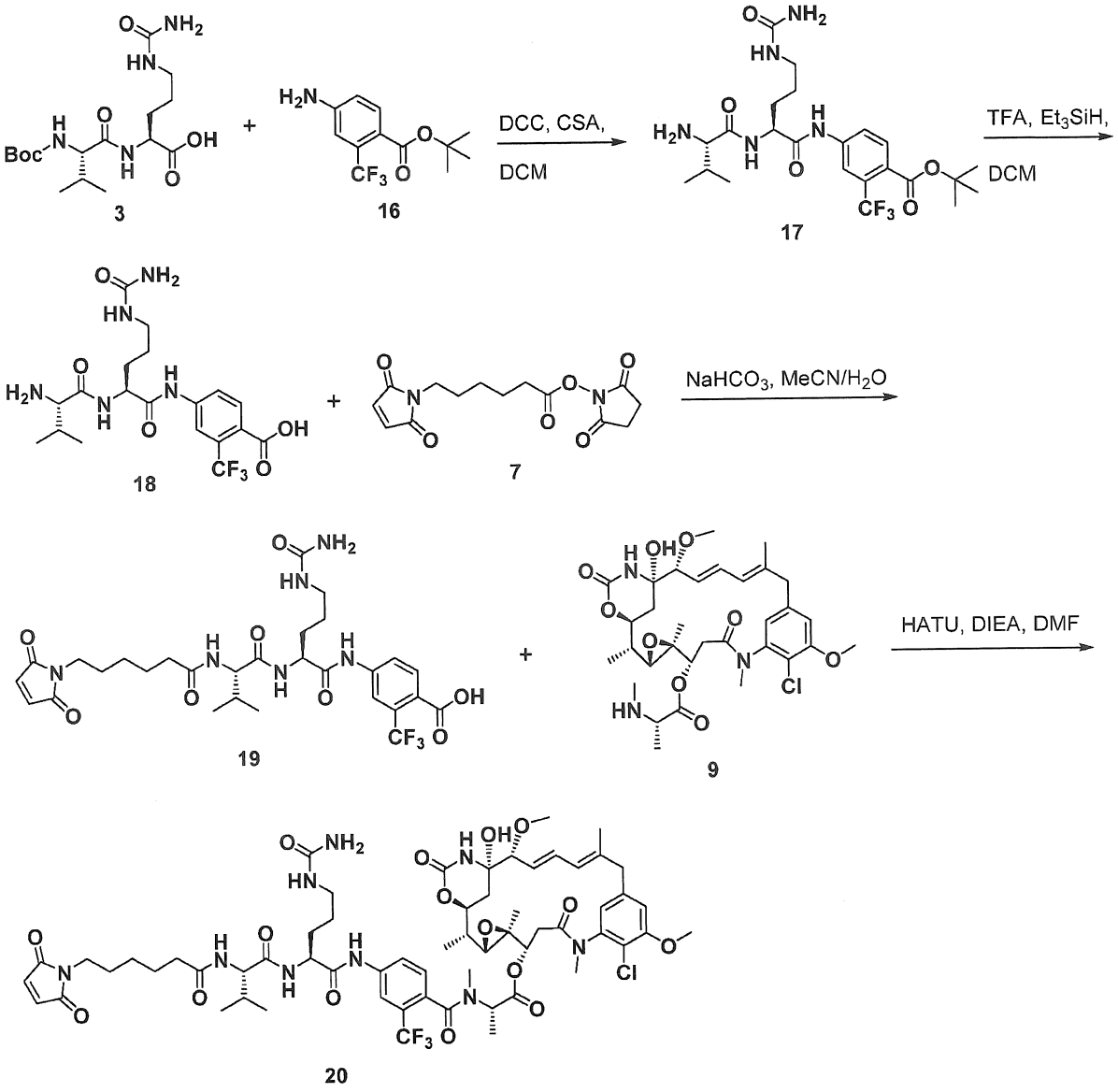

DCC, CSA,
DCM
TFA, Et3SiH,
DCM
NaHCO3, MeCN/H2O
HATU, DIEA, DMF
3
16
17
18
7
19
9
20

FIG. 7

8/47

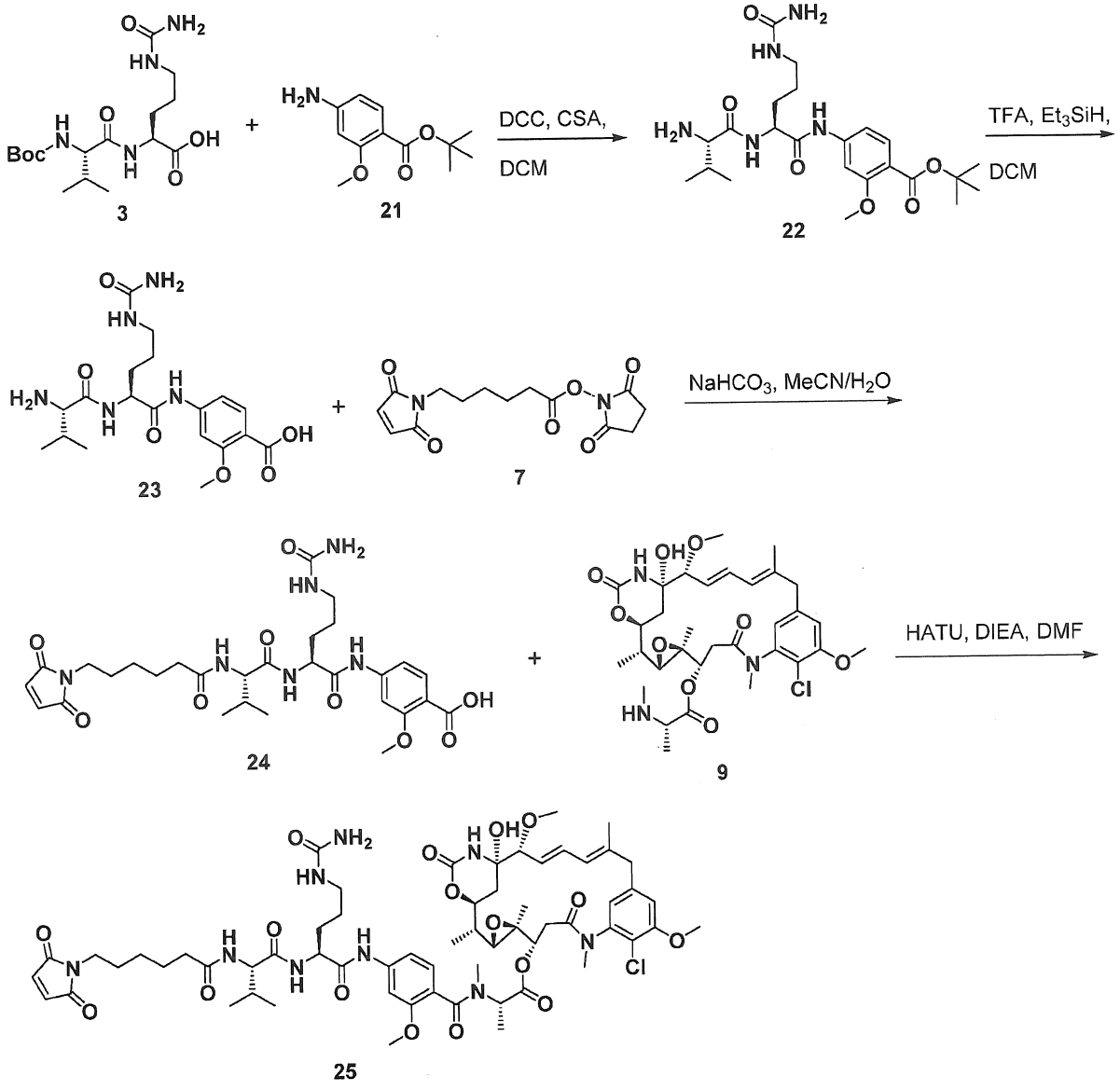

DCC, CSA,
DCM
TFA, Et3SiH,
DCM
NaHCO3, MeCN/H2O
HATU, DIEA, DMF
3
21
22
23
7
24
9
25

FIG. 8

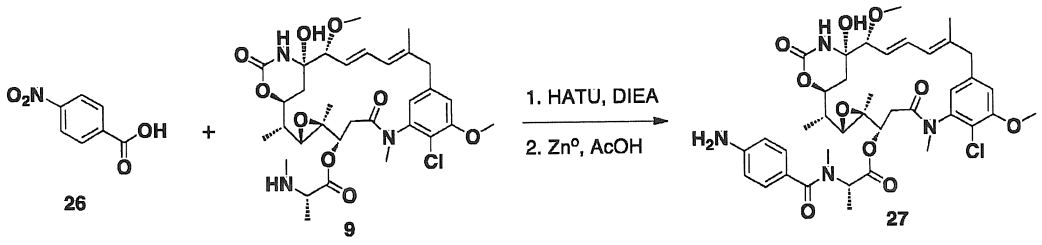


FIG. 9

10/47

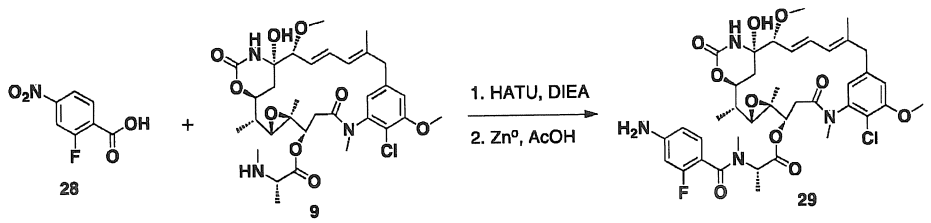


FIG. 10

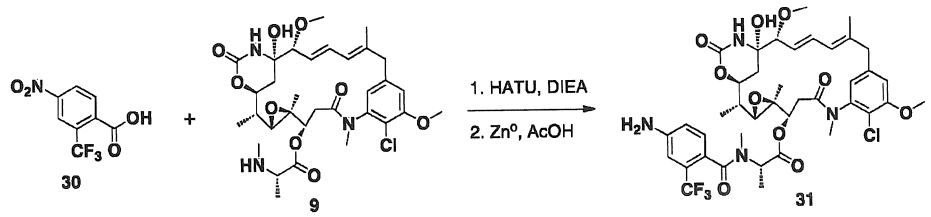


FIG. 11

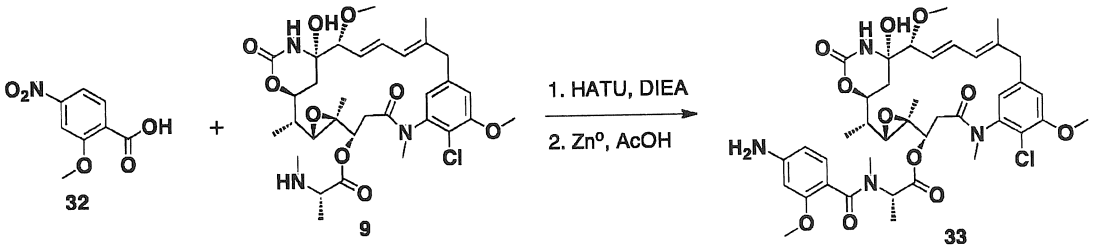


FIG. 12

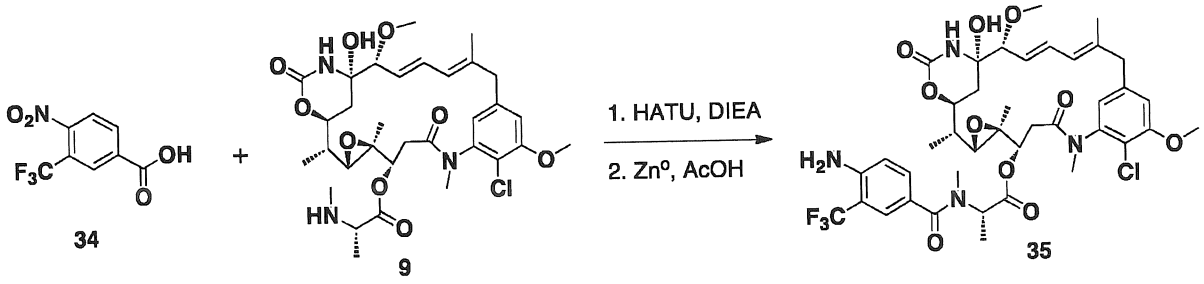


FIG. 13

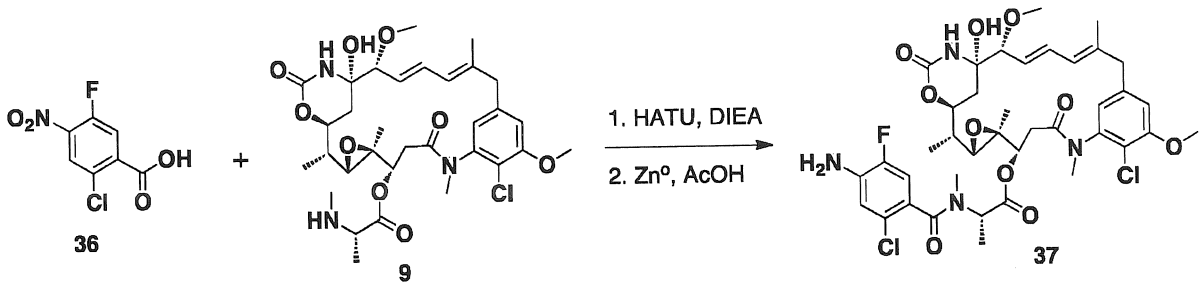


FIG. 14

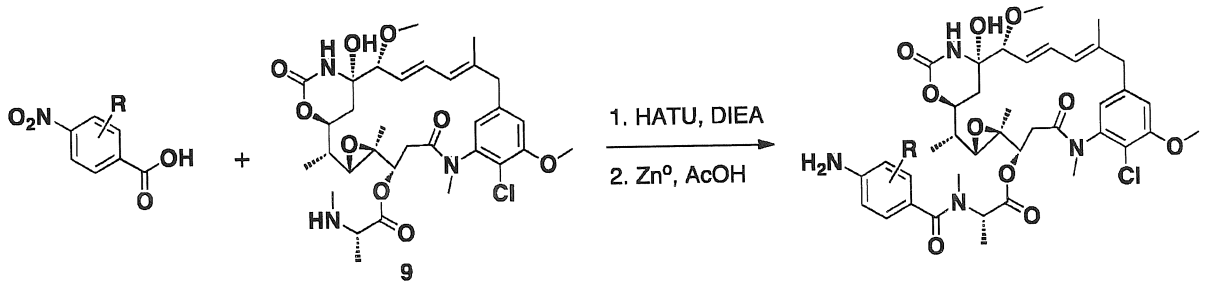


FIG. 15

16/47

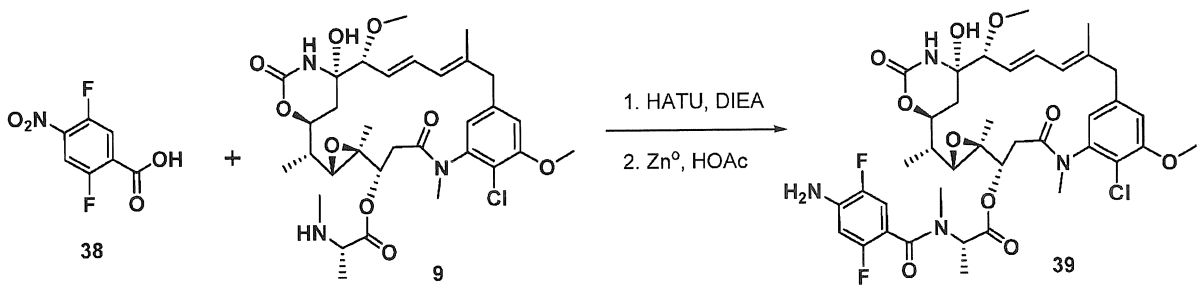


FIG. 16

17/47

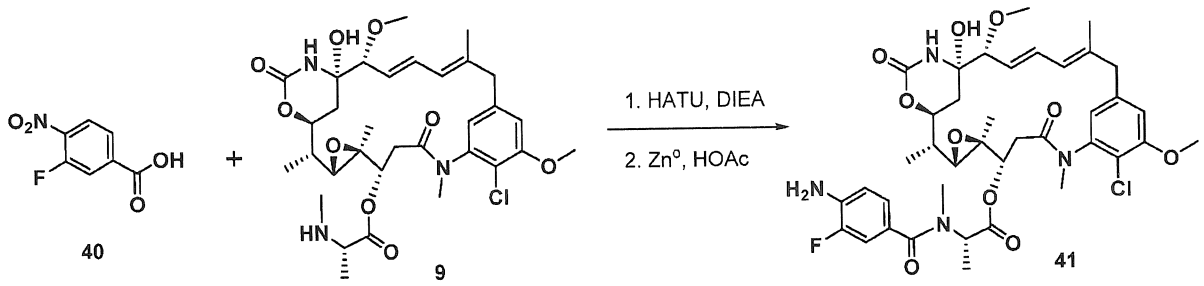
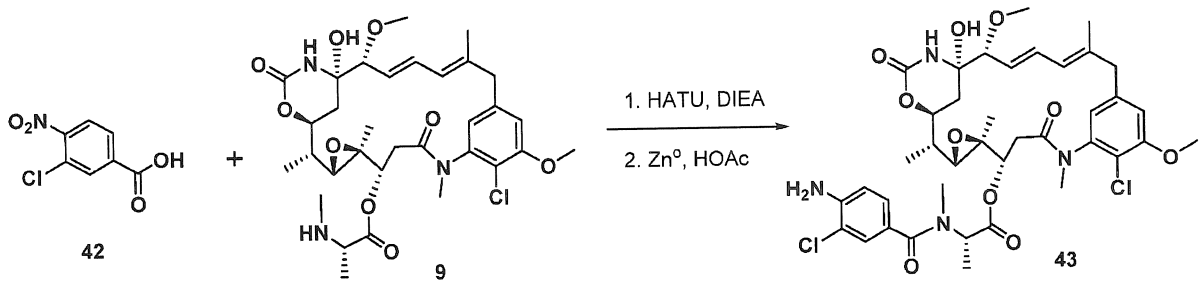
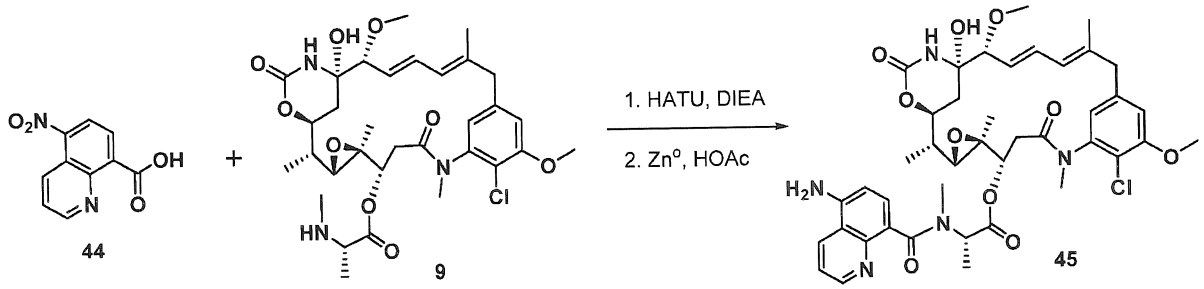


FIG. 17



42 9 43

FIG. 18



44 9 45

FIG. 19

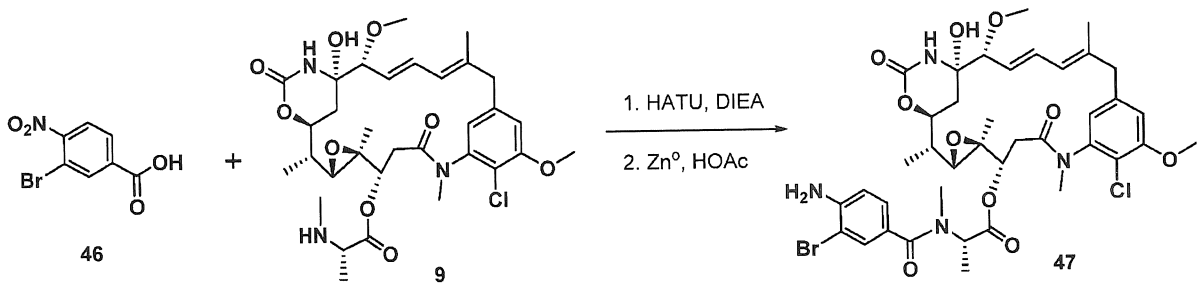


FIG. 20

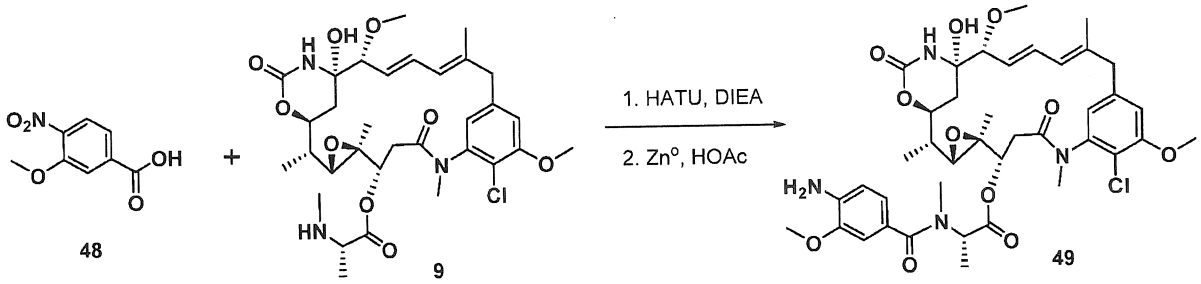
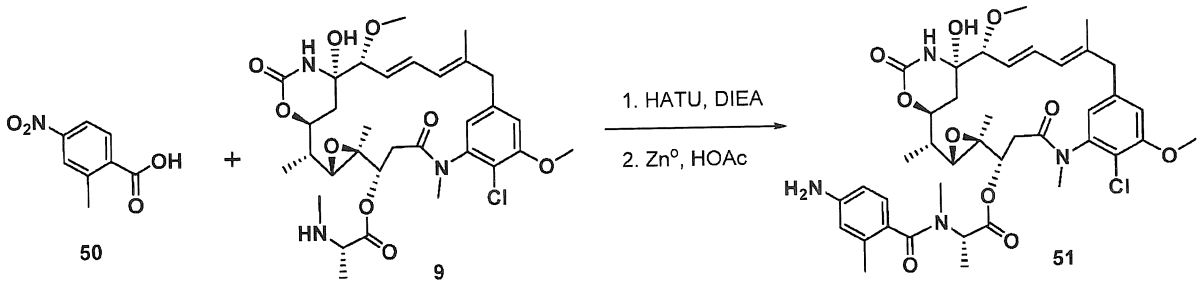


FIG. 21



50 9 51

FIG. 22

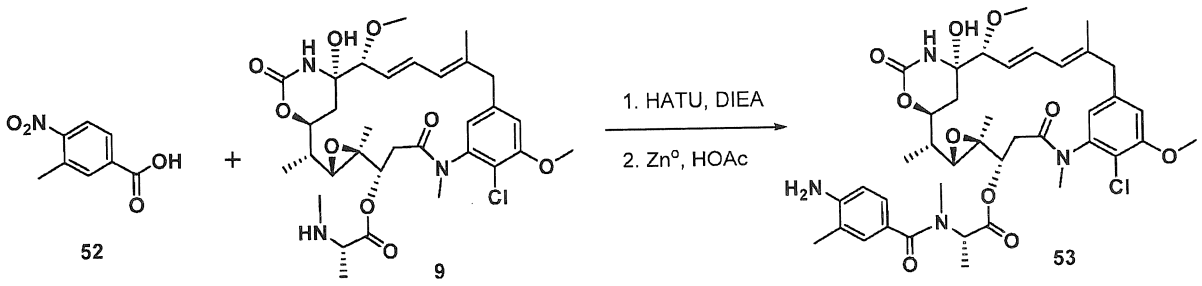


FIG. 23

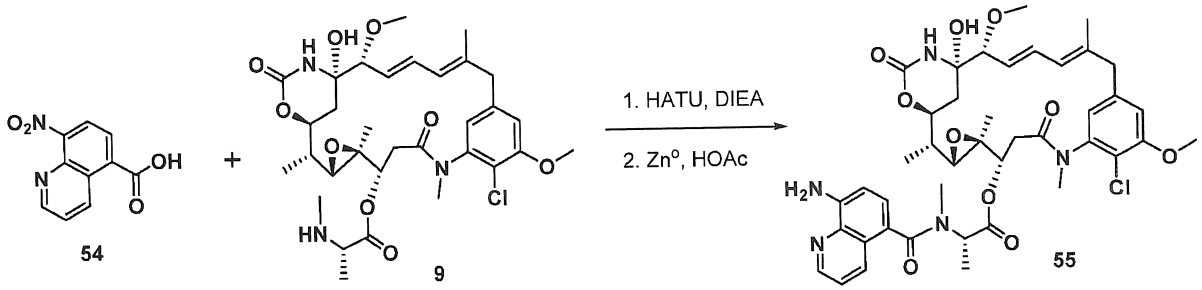


FIG. 24

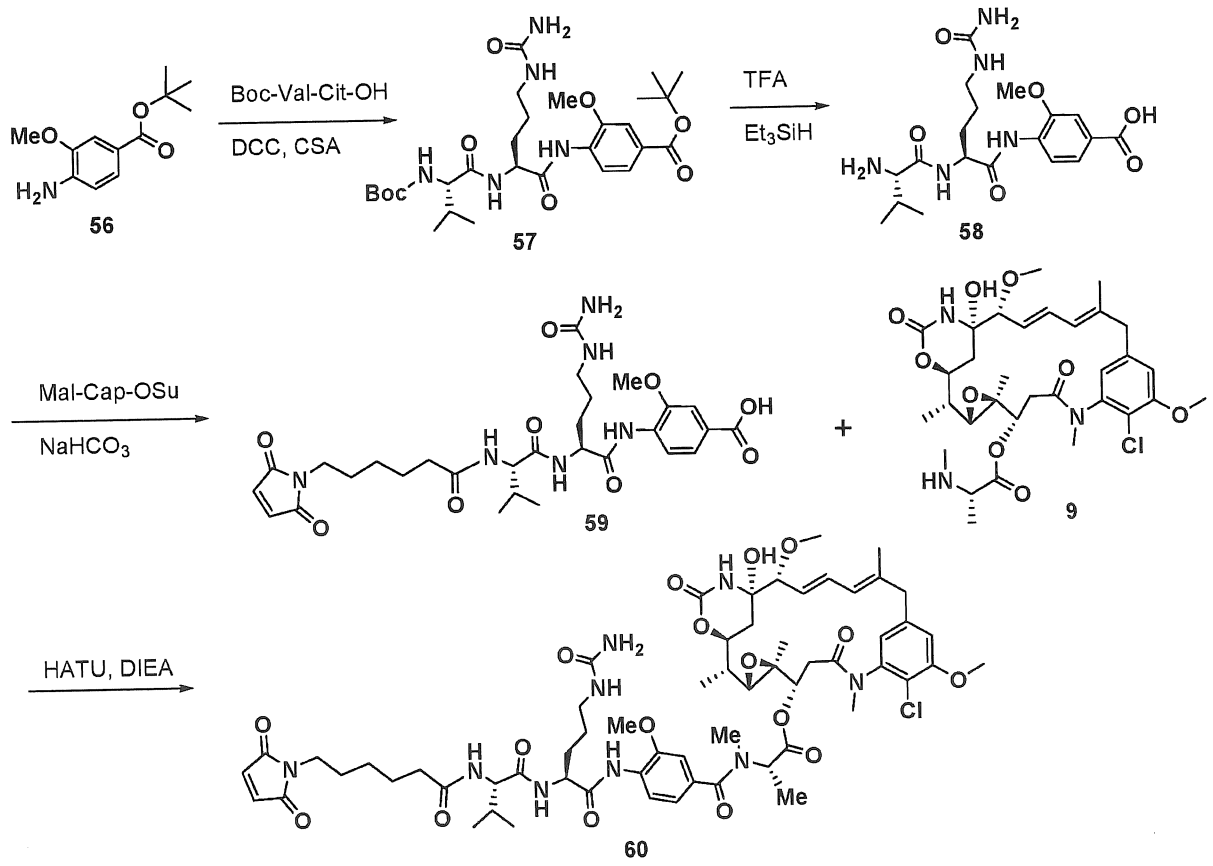

Boc-Val-Cit-OH
DCC, CSA
TFA
Et3SiH
Mal-Cap-OSu
NaHCO3
HATU, DIEA
56
57
58
59
9
60

FIG. 25

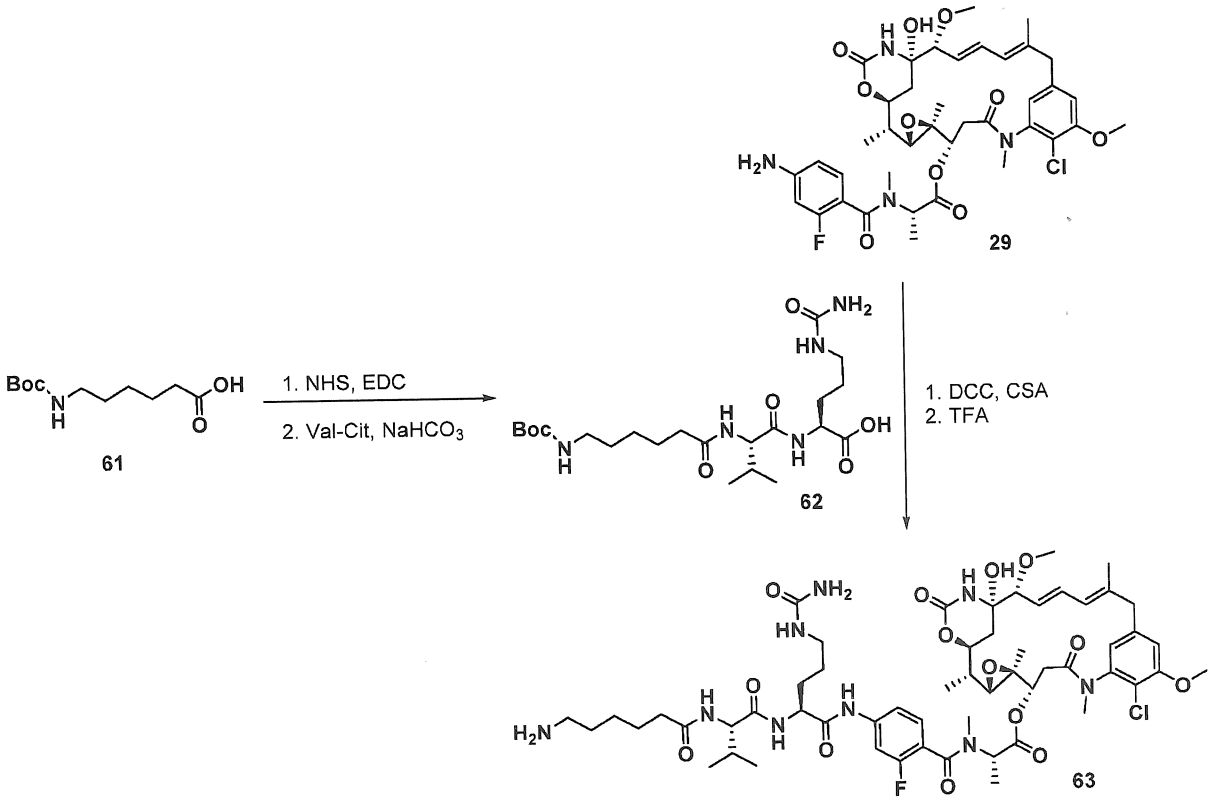

Boc
N
H
OH
O
61
1. NHS, EDC
2. Val-Cit, NaHCO3
O
NH2
HN
H
N
O
OH
62
1. DCC, CSA
2. TFA
H2N
F
Cl
29
63

FIG. 26

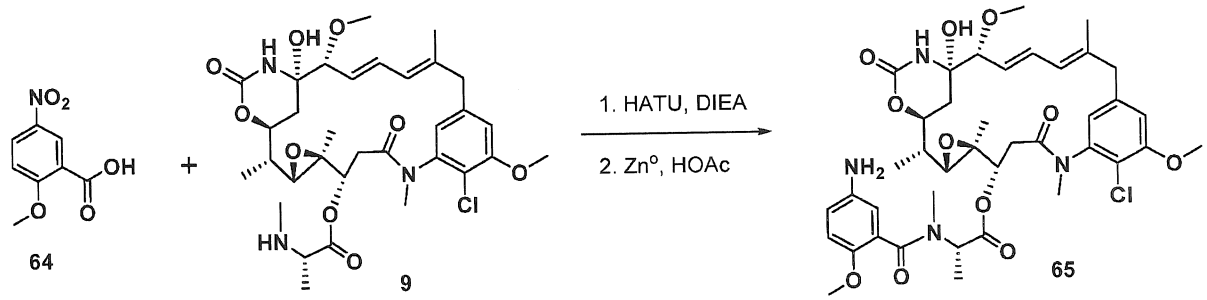
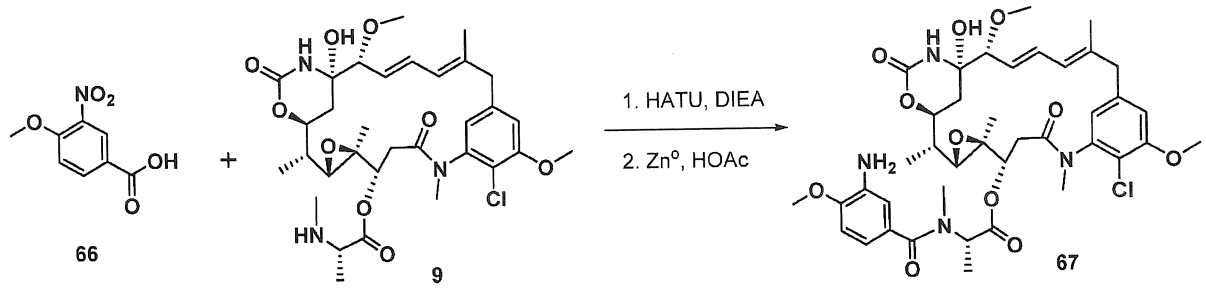

NO2
OH
O
O
64
+
H
N
OH
O
O
O
O
N
Cl
O
HN
O
O
9
1. HATU, DIEA
2. Zn°, HOAc
H
N
OH
O
O
O
O
NH2
N
Cl
O
O
O
O
O
65

FIG. 27



66 9 67

FIG. 28

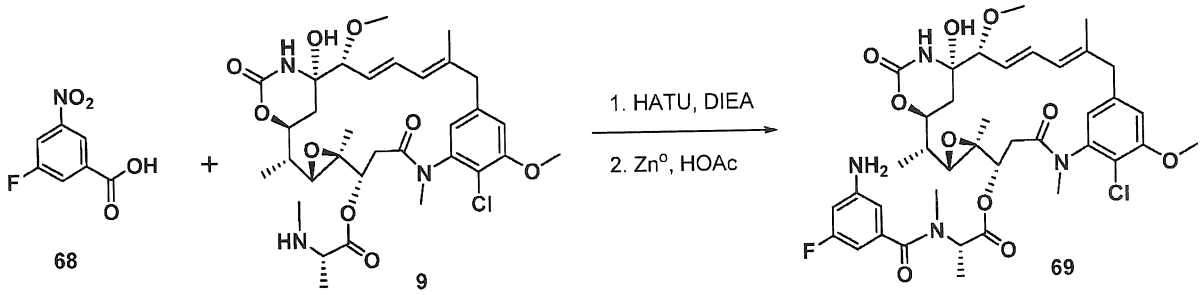


FIG. 29

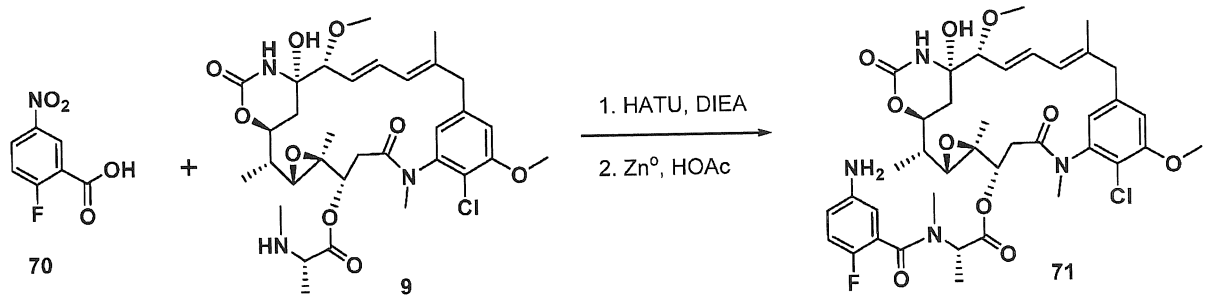


FIG. 30

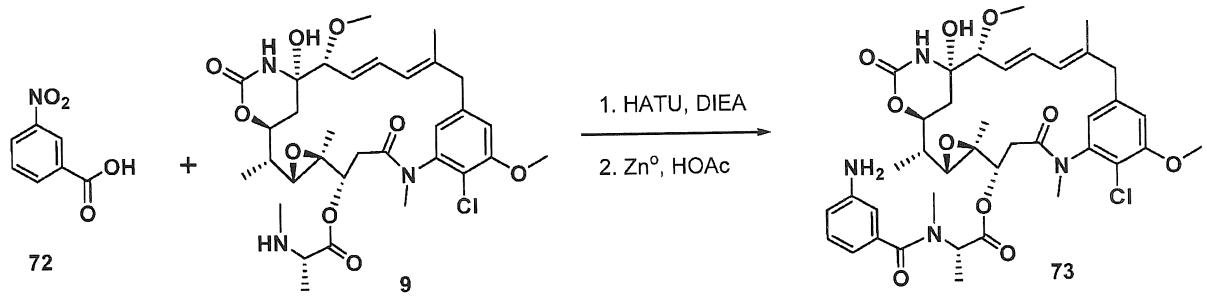


FIG. 31

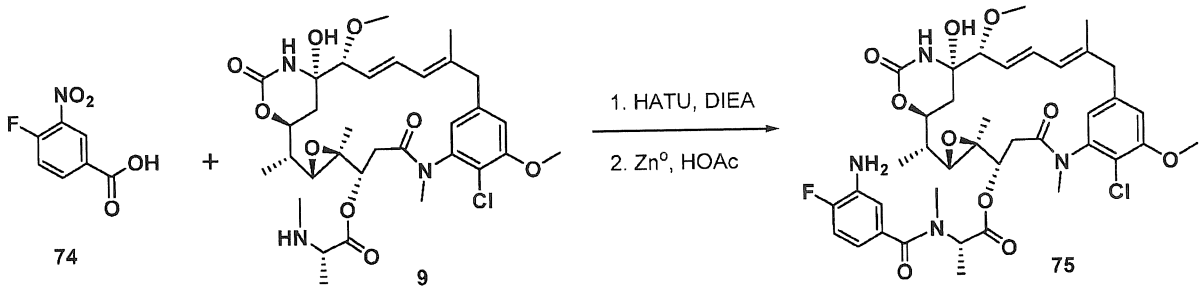


FIG. 32

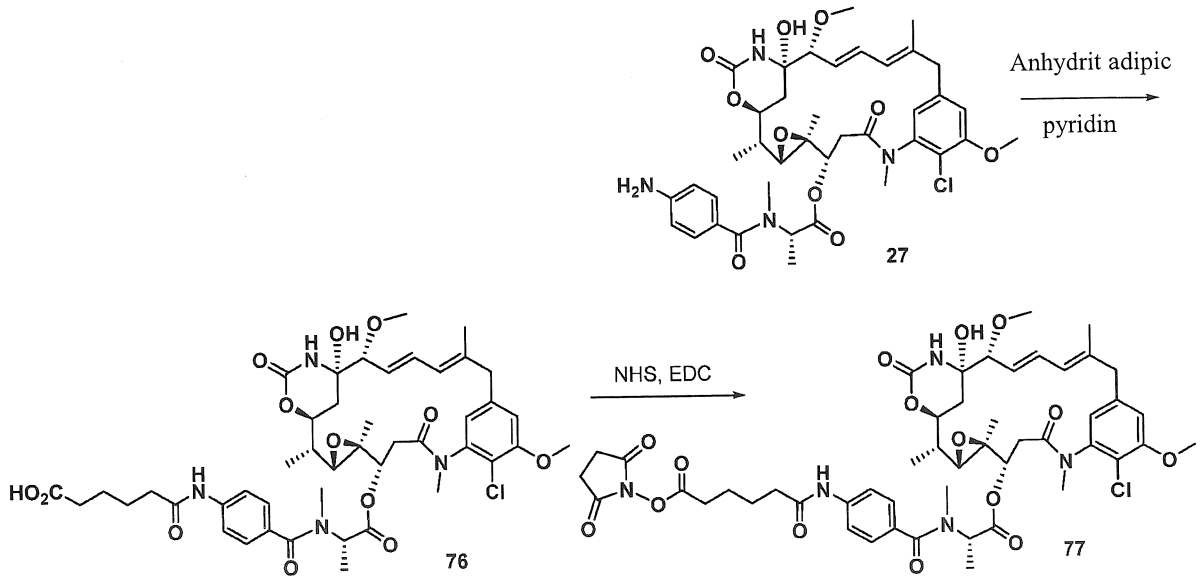


FIG. 33

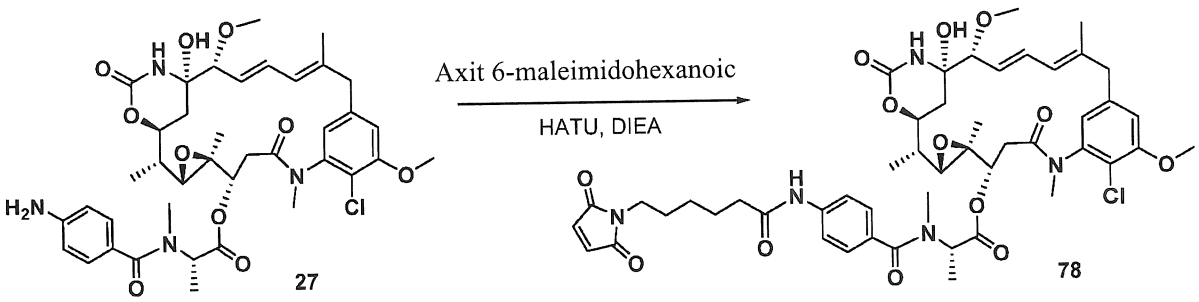


FIG. 34

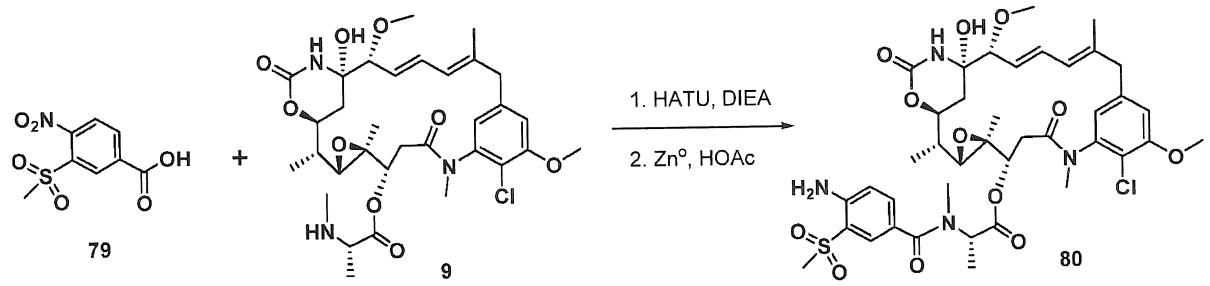


FIG. 35

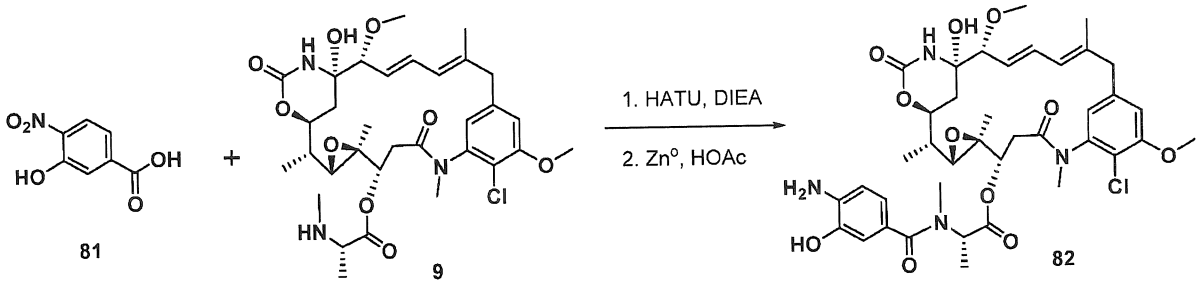


FIG. 36

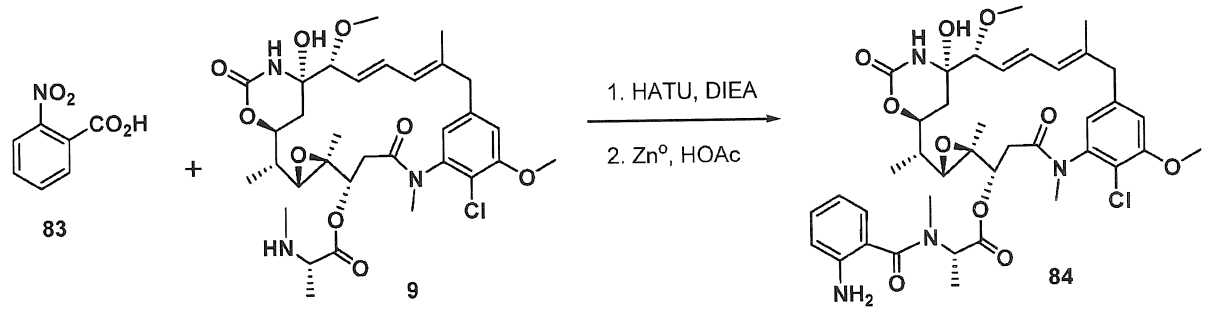


FIG. 37

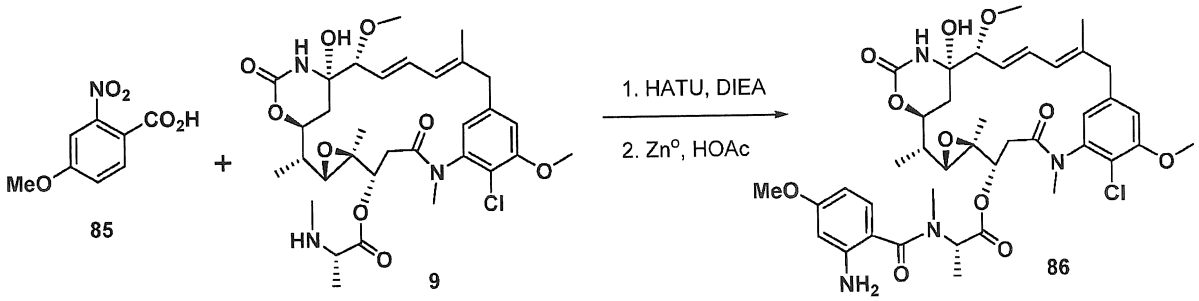


FIG. 38

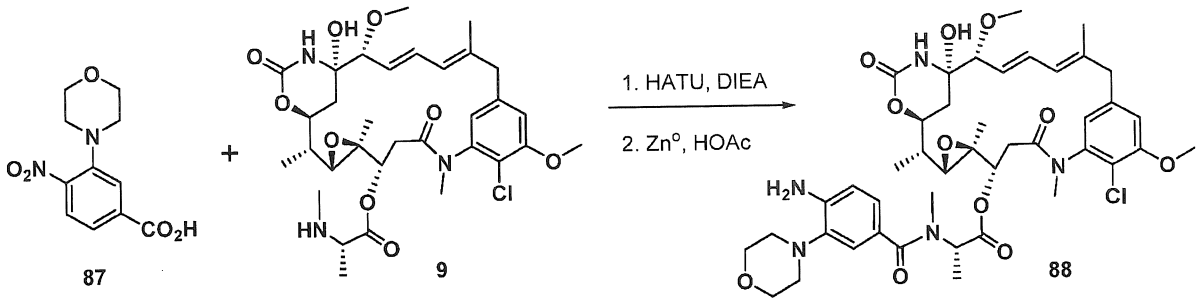


FIG. 39

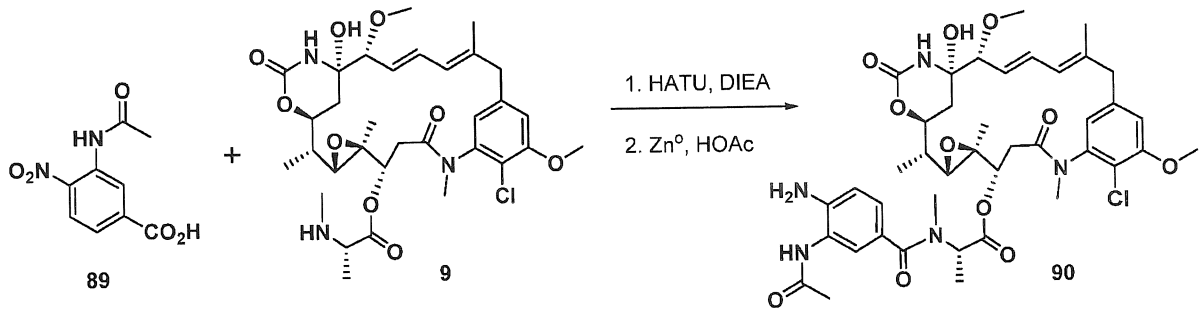


FIG. 40

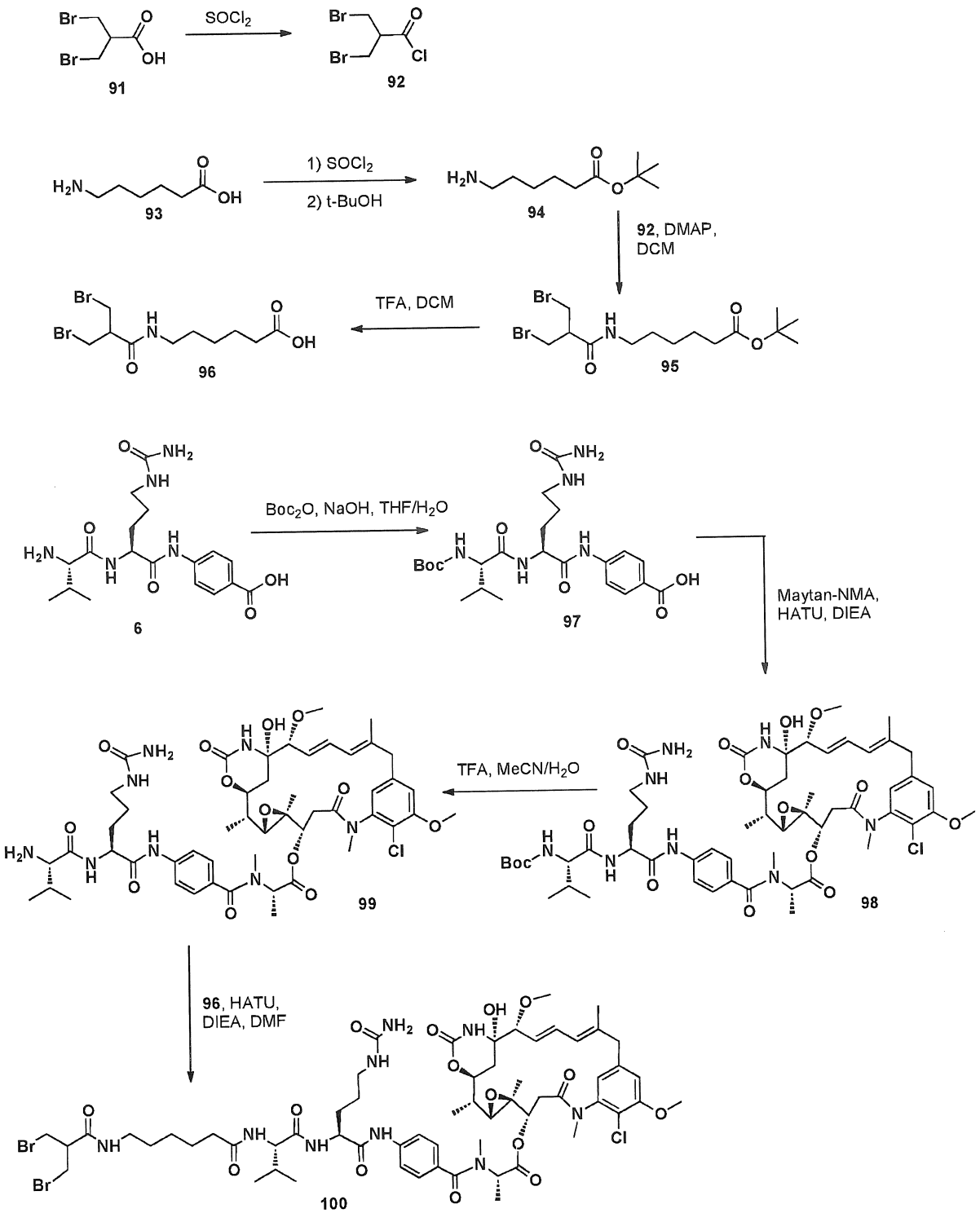

SOCl2
91
92
1) SOCl2
2) t-BuOH
93
94
92, DMAP, DCM
TFA, DCM
96
95
Boc2O, NaOH, THF/H2O
6
97
Maytan-NMA, HATU, DIEA
TFA, MeCN/H2O
99
98
96, HATU, DIEA, DMF
100

FIG. 41

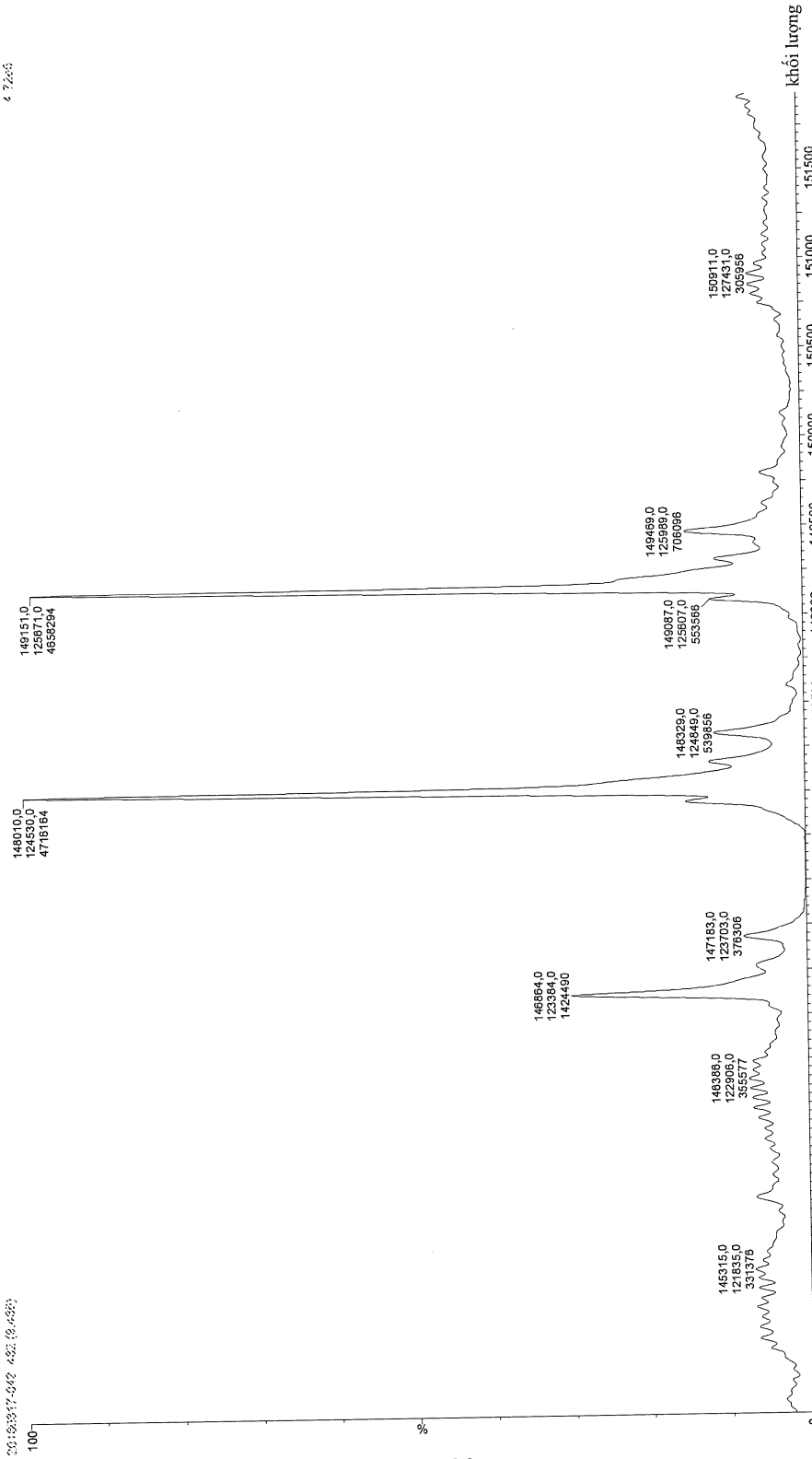

khối lượng
%
100
0
145000
145500
146000
146500
147000
147500
148000
148500
149000
149500
150000
150500
151000
151500
145315,0
121835,0
331378
148386,0
122906,0
355577
146864,0
123384,0
1424490
147183,0
123703,0
376306
148010,0
124530,0
4716164
148329,0
124849,0
539656
149087,0
125607,0
553566
149151,0
125671,0
4658294
149469,0
125989,0
706096
150911,0
127431,0
305956

FIG. 42

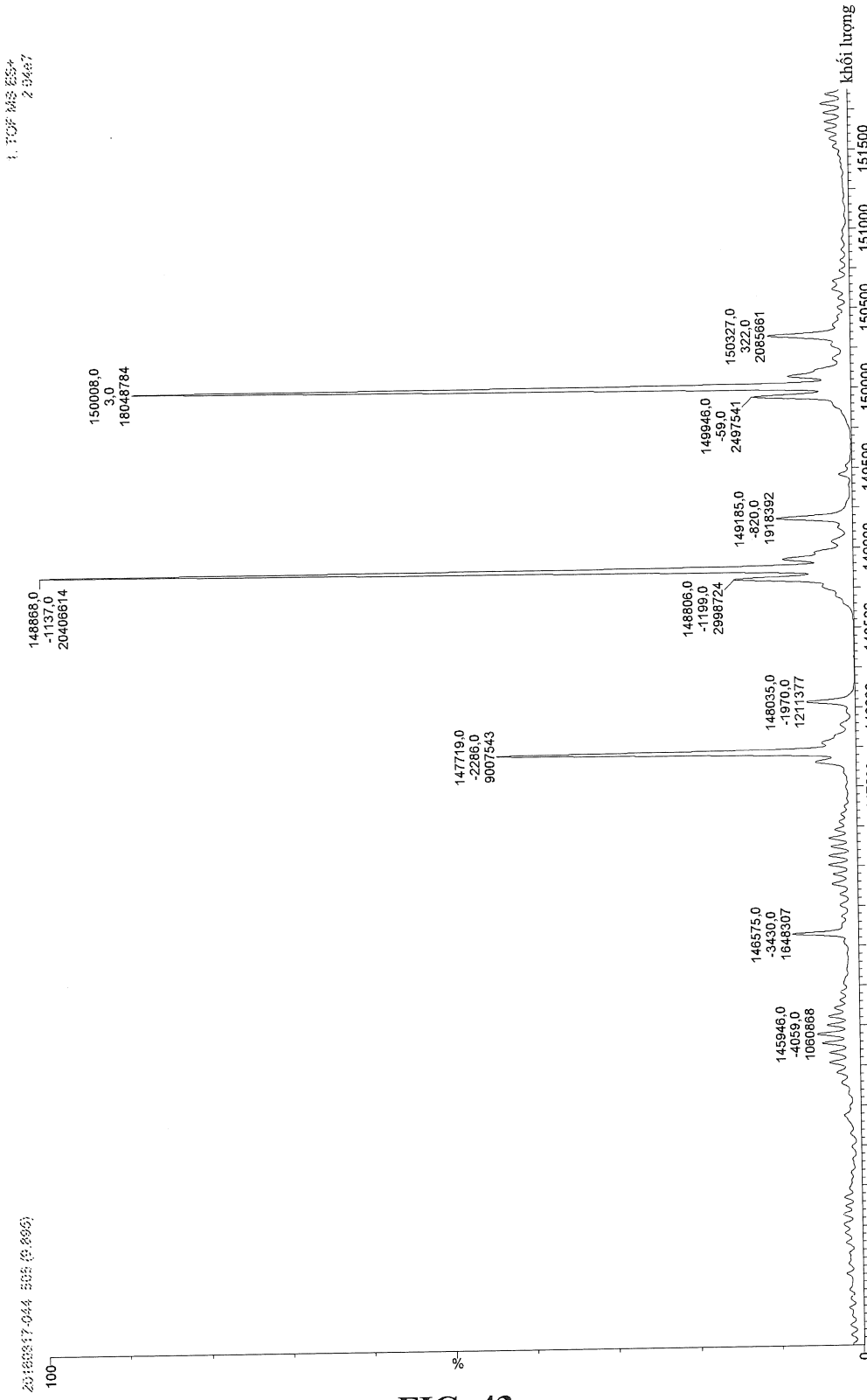

khối lượng
%
100
0
144500
145000
145500
146000
146500
147000
147500
148000
148500
149000
149500
150000
150500
151000
151500
148868,0
-1137,0
20406614
150008,0
3,0
18048784
150327,0
322,0
2085661
149946,0
-59,0
2497541
149185,0
-820,0
1918392
148806,0
-1199,0
2998724
148035,0
-1970,0
1211377
147719,0
-2286,0
9007543
146575,0
-3430,0
1648307
145946,0
-4059,0
1060868

FIG. 43

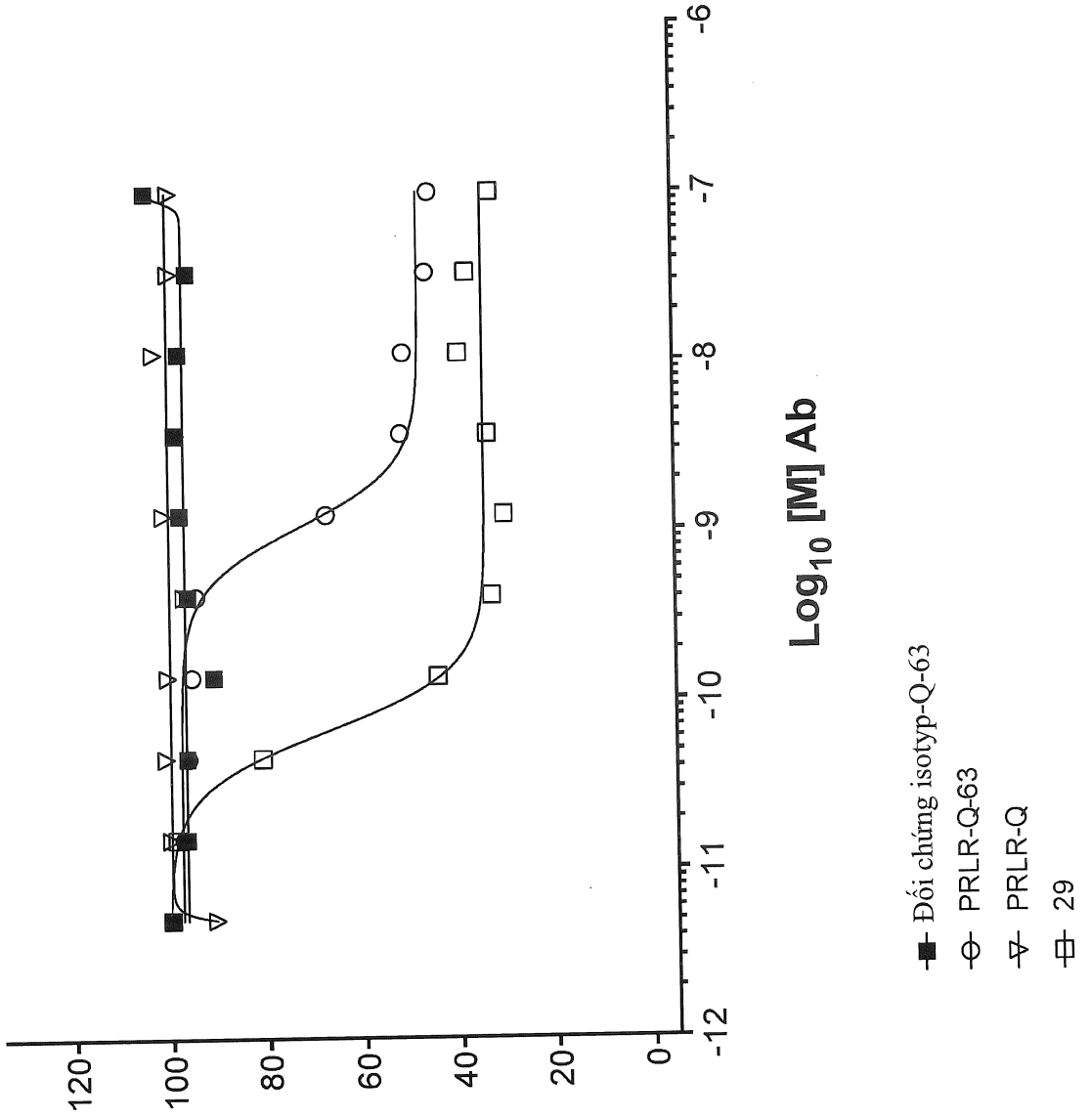

% Tế bào sống sót
120
100
80
60
40
20
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log10 [M] Ab
Đối chứng isotyp-Q-63
PRLR-Q-63
PRLR-Q
29

FIG. 44

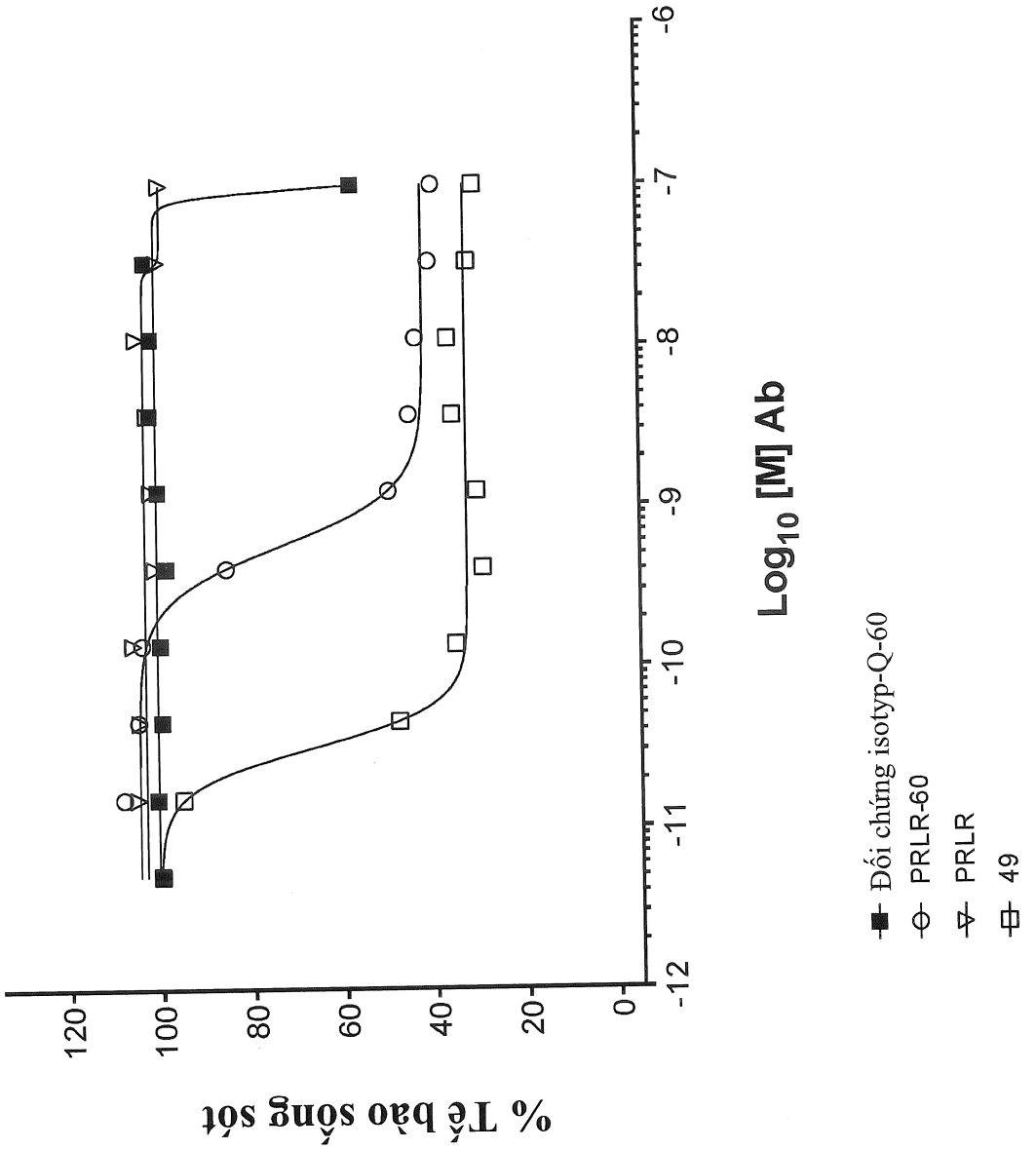

% Tế bào sống sót
120
100
80
60
40
20
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log10 [M] Ab
Đối chứng isotyp-Q-60
PRLR-60
PRLR
49

FIG. 45

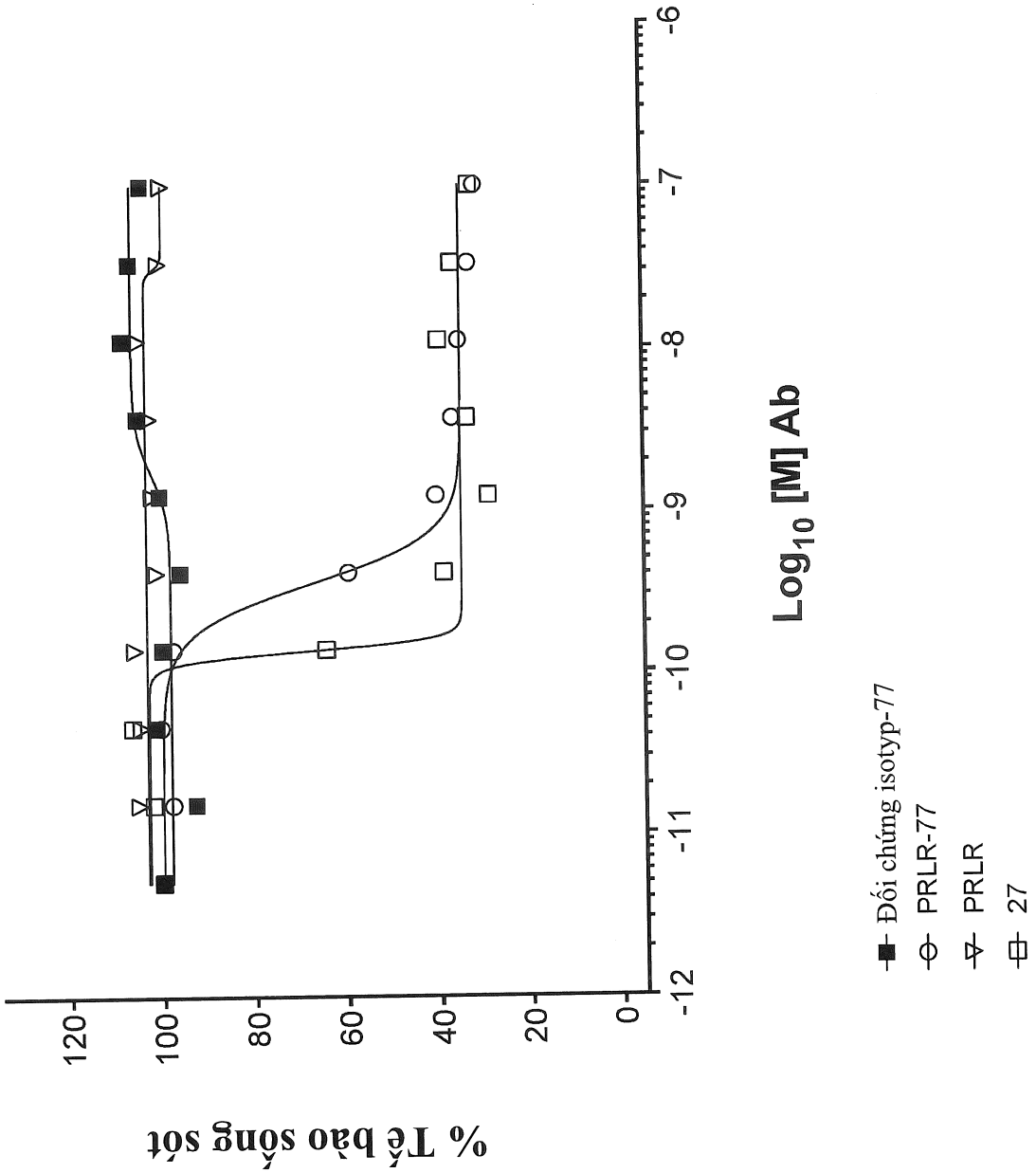

% Tế bào sống sót
120
100
80
60
40
20
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log10 [M] Ab
Đối chứng isotyp-77
PRLR-77
PRLR
27

FIG. 46

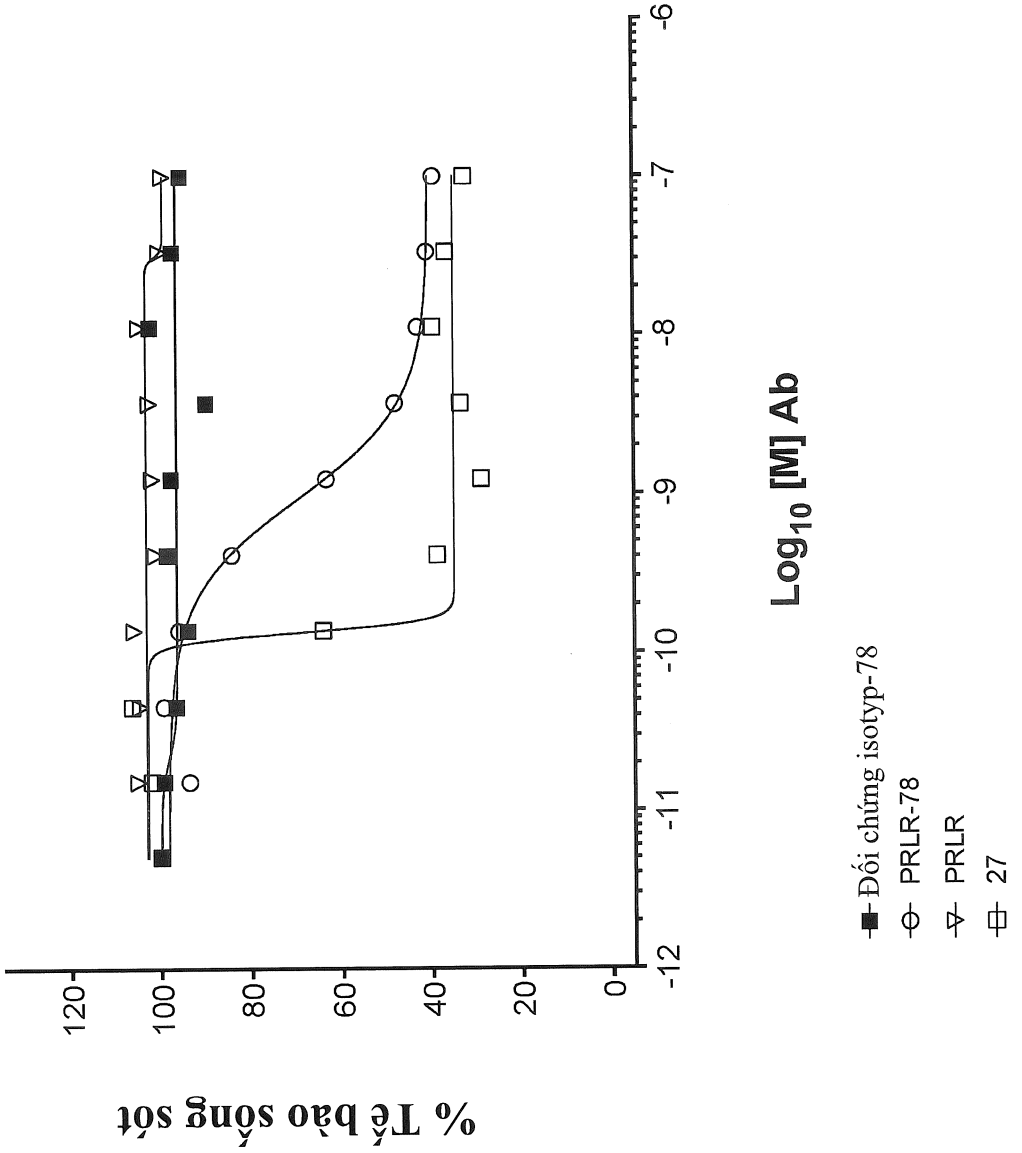

% Tế bào sống sót
120
100
80
60
40
20
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log10 [M] Ab
Đối chứng isotyp-78
PRLR-78
PRLR
27

FIG. 47