(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) **1-0047044**

(51)[7] **C07C 233/90**; A61P 25/28; A61P 3/00; A61K 31/16; A61P 29/00

(13) **B**

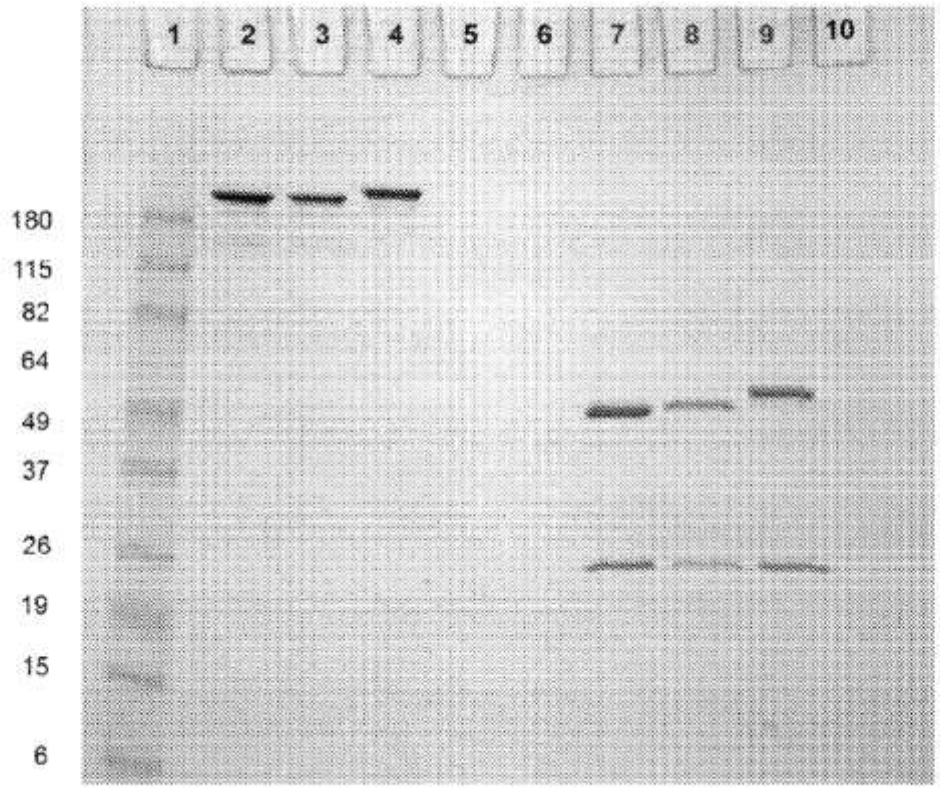
(21) 1-2019-07078
(22) 09/05/2018
(86) PCT/US2018/031910 09/05/2018
(87) WO 2018/213082 22/11/2018
(30) 62/508,327 18/05/2017 US
(45) 25/06/2025 447
(43) 25/08/2020 389A
(73) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (US)
777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591, United States of America
(72) HAN, Amy (US); MURPHY, Andrew J. (US); OLSON, William (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT BIS-OCTAHYDROPHENANTREN CARBOXAMIT VÀ CÁC THỂ LIÊN HỢP PROTEIN CỦA CHÚNG

(21) 1-2019-07078

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất và các chế phẩm, bao gồm bis-octahydrophenantren carboxamit và các thể liên hợp protein (*ví dụ*, kháng thể)-dược chất của nó.

FIG. 11



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất bis-octahydrophenantren carboxamit mới và các thể liên hợp protein của chúng, và phương pháp điều trị các bệnh, các rối loạn, và các tình trạng bệnh lý bao gồm dùng các hợp chất bis-octahydrophenantren carboxamit, và các thể liên hợp protein của chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (Antibody-drug conjugate: ADC) là kháng thể gắn với dược chất phân tử nhỏ có hoạt tính sinh học, do đó kết hợp được tính đặc hiệu hướng đích của kháng thể với kiểu tác động và hiệu nghiệm của dược chất phân tử nhỏ. Hiệu quả trị liệu của ADC đã được xác nhận trong điều trị ung thư và là mục tiêu nghiên cứu chính hiện nay. ADCETRIS® (bentruximab vedotin) và KADCYLA® (ado-trastuzumab emtansine) là hai ADC đã được phê chuẩn để điều trị một số loại bệnh ung thư, và ít nhất bốn mươi ADC hiện trong giai đoạn phát triển lâm sàng.

Thụ thể gan X (Liver X Receptor: LXR) bao gồm LXRα và LXRβ là các yếu tố phiên mã phụ thuộc phối tử, chúng kiểm soát sự biểu hiện của các gen tham gia vào quá trình cân bằng nội môi cholesterol, lipit và glucoza, viêm, và tính miễn dịch bẩm sinh. LXRα được biểu hiện ở mức cao trong gan, ruột, mô mỡ và các đại thực bào đã biệt hóa; và LXRβ được biểu hiện phổ biến. LXR có nhiều chức năng sinh học bao gồm (i) kích thích sự biểu hiện của các gen vận chuyển cholesterol, ví dụ, ABCA1 và ABCG1, cả hai gen này đều làm trung gian cho việc xả cholesterol của tế bào; và (ii) điều hòa âm sự biểu hiện gen gây viêm của đại thực bào qua việc kìm hãm hoạt hóa NF-kB. LXR cũng liên quan đến bệnh xơ vữa động mạch, các rối loạn tăng sinh, các rối loạn thoái hóa thần kinh, và bệnh viêm. Các rối loạn tăng sinh bao gồm u hắc tố, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư biểu mô vảy ở miệng, và bệnh ung thư tuyến tiền liệt (Pencheva *et al.* 2004; Wu *et al.* 2015; Kaneko *et al.* 2015; Chuu *et al.* 2006). Các rối loạn thoái hóa thần kinh bao gồm

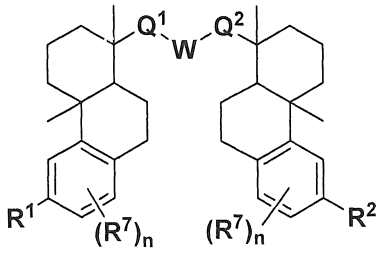
bệnh Alzheimer và sự biểu hiện gen myelin (Terwel *et al.* 2011; Sandoval-Hernandez *et al.* 2016; Meffre *et al.* 2014). Bệnh viêm bao gồm bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, và bệnh viêm khớp (Anderson *et al.* 2011; Huang *et al.* 2015; Cui *et al.* 2012). LXR của đại thực bào được biết là bao gồm hoạt tính chống tạo vữa động mạch. Các chất chủ vận LXR được thiếc là có khả năng (i) ức chế sự khởi đầu và làm gián đoạn sự tiến triển của bệnh xơ vữa động mạch; (ii) làm dịu bệnh xơ vữa động mạch và ổn định các tổn thương xơ vữa động mạch đã thiết lập; và (iii) làm giảm hàm lượng đại thực bào gây tổn thương bởi sự chết tế bào theo chương trình.

Khả năng trị liệu của các chất điều biến LXR phân tử nhỏ bị giới hạn bởi, ví dụ, sự điều biến không mong muốn LXR ở các tế bào không phải đích và/hoặc độ sinh khả dụng thấp. Sự điều biến LXR ở các tế bào không phải đích có thể dẫn đến các tác dụng phụ không mong muốn, và độ sinh khả dụng thấp có thể biểu lộ vô số lý do bao gồm, mà không giới hạn, độ tan thấp làm trầm trọng hơn cửa sổ trị liệu nghèo nàn. Việc phát triển các ADC bao gồm các chất điều biến LXR có thể cho phép điều biến LXR đặc hiệu đích, nhờ đó tránh được các tác dụng phụ do việc điều biến nhầm đích của LXR gây ra. Hơn thế nữa, các ADC như vậy có thể cải thiện việc điều biến các đích sinh học, độ sinh khả dụng được cải thiện, và cải thiện cửa sổ trị liệu. Do đó, vẫn cần có các phương pháp điều trị hữu hiệu, ví dụ, các bệnh chuyển hóa bằng cách sử dụng các ADC phân tử nhỏ của các chất điều biến LXR.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất hữu ích, ví dụ, để điều trị các bệnh chuyển hóa bao gồm, mà không giới hạn, rối loạn lipit máu. Sáng chế cũng đề xuất các hợp chất hữu ích, ví dụ, để điều trị bệnh viêm hoặc bệnh thoái hóa thần kinh. Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I:



(I)

hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó

mỗi Q^1 và Q^2 bao gồm, độc lập, $–CH_2–$, $–C(O)–$, $–C(H)(OH)–$, $–C(OH)_2–$, $–SO_2–$, $–SO–$, $–PO(OR^{11})–$, $–PO(NR^{11}NR^{12})–$, $–NR^{11}–$, hoặc $–N=$;

W bao gồm $–CH_2–$, $–N(H)–$, hoặc $–O–$;

R^1 bao gồm –H, $–OR^6$, –OH, $–NH_2$, alkyl, hoặc $–OP(O)(OR^6)_2$;

R^2 bao gồm –H, –OH, $–OR^{11}$, halogenua, $–SO_2NR^{11}R^{12}$, $–CONR^{11}R^{12}$, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $–O–R^5$, trong đó R^1 và R^2 không đồng thời là –H;

R^3 bao gồm $–N(R^6)_2$;

R^4 bao gồm –X–Y–Z;

X bao gồm nhóm gồm –O– và –N(H)–;

Y bao gồm nhóm gồm alkylen, alkylen được thế (bao gồm oxo, tức là, =O), heteroalkylen, và heteroalkylen được thế (bao gồm oxo, tức là, =O);

Z bao gồm nhóm gồm –OH và $–NH_2$;

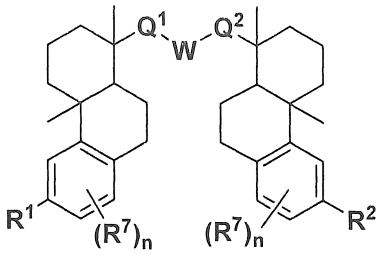
R^5 bao gồm alkyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl được thế, trong đó mỗi heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế bao gồm một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ và oxy, và bao gồm ít nhất một –OH hoặc $–CH_2OH$, hoặc ít nhất một nitơ bậc một hoặc bậc hai;

mỗi R^6 bao gồm, độc lập trong mỗi trường hợp, –H, gốc axit amin, gốc axit amin N-alkyl, peptit, nhóm có thể được vi sinh vật phân hủy, hoặc alkyl;

mỗi R^7 độc lập bao gồm halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, –CN, O-glucoza, gốc O-axit amin và $O\text{-}PEG_n$, trong đó mỗi n là số nguyên từ 0 đến 3; và

mỗi R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ –H, alkyl, và aryl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I:



(I)

hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó

mỗi $\mathbf{Q^1}$ và $\mathbf{Q^2}$ bao gồm, độc lập, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(H)(OH)–, hoặc $–C(OH)_2–$;

W bao gồm $–CH_2–$, –N(H)–, hoặc –O–;

$\mathbf{R^1}$ bao gồm –H, –OH, $–NH_2$, alkyl, hoặc $–OP(O)(OR^6)_2$;

$\mathbf{R^2}$ bao gồm –H, –OH, $–CH_2NH_2$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, hoặc $–O–R^5$, trong đó $\mathbf{R^1}$ và $\mathbf{R^2}$ không đồng thời là –H;

$\mathbf{R^3}$ bao gồm $–N(R^6)_2$;

$\mathbf{R^4}$ bao gồm –X–Y–Z;

X bao gồm nhóm gồm –O– và –N(H)–;

Y bao gồm nhóm gồm alkylen, alkylen được thế (bao gồm, mà không giới hạn, thế oxo (tức là, =O)), heteroalkylen, và heteroalkylen được thế (bao gồm, mà không giới hạn, thế oxo (tức là, =O));

Z bao gồm nhóm gồm –OH và $–NH_2$;

$\mathbf{R^5}$ bao gồm alkyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl được thế, trong đó mỗi heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế bao gồm một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ và oxy, và bao gồm ít nhất một phần tử thế –OH hoặc $–CH_2OH$, hoặc ít nhất một nitơ bậc một hoặc bậc hai, ví dụ, O-glucoza;

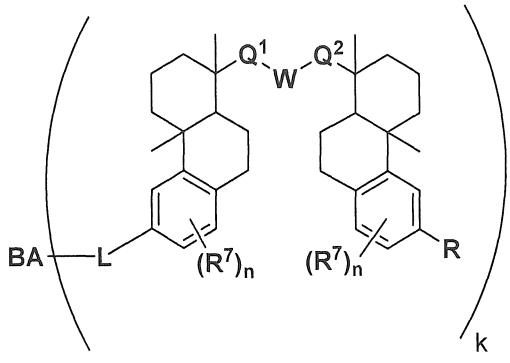
mỗi $\mathbf{R^6}$ bao gồm, độc lập trong mỗi trường hợp, –H, gốc axit amin, gốc axit amin N-alkyl, peptit, hoặc alkyl; và

mỗi $\mathbf{R^7}$ độc lập bao gồm halo, $C_{1\text{-}6}$ alkyl, $C_{1\text{-}6}$ alkoxy, –CN, O-glucoza, gốc O-axit amin và $O\text{-}PEG_n$, trong đó mỗi n là số nguyên từ 0 đến 3.

Theo phương án khác, được đề cập trong bản mô tả này là hợp chất yếu tố nối-chất tải có hợp chất có công thức I, trên đây.

Theo phương án khác, được đề cập trong bản mô tả này là thể liên hợp kháng thể-dược chất có công thức I hoặc hợp chất yếu tố nối-chất tải, trên đây, liên kết với kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.

Theo phương án khác, được đề cập trong bản mô tả này là các hợp chất có công thức **A**:



(A)

hoặc muối dược dụng, hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó

L là hợp chất yếu tố nối;

BA là tác nhân liên kết;

k là số nguyên từ 1 đến 30;

mỗi $\mathbf{Q^1}$ và $\mathbf{Q^2}$ độc lập là $–CH_2–$, –C(O)–, –C(H)(OH)–, hoặc $–C(OH)_2–$;

W là $–CH_2–$, –N(H)–, hoặc –O–;

R độc lập là –H, –OH, hoặc $–OP(O)(OR^6)_2$; và

mỗi $\mathbf{R^6}$, độc lập trong mỗi trường hợp, là –H, gốc axit amin, gốc axit amin N-alkyl, peptit, hoặc alkyl; và

mỗi $\mathbf{R^7}$ độc lập là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, –CN, O-glucoza, gốc O-axit amin và $O\text{-}PEG_n$, trong đó mỗi n là số nguyên từ 0 đến 3.

Theo phương án khác, được đề cập trong bản mô tả này là dược phẩm, bao gồm hợp chất, hợp chất yếu tố nối-chất tải, hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất được mô tả trong bản mô tả này và tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Theo phương án khác, được đề cập trong bản mô tả này là phương pháp điều trị rối loạn lipit máu, bệnh chuyển hóa, bệnh viêm, hoặc bệnh thoái hóa thần kinh ở đối tượng bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất, hợp chất yếu tố nối-chất tải, hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án khác, được đề cập trong bản mô tả này là phương pháp điều chế hợp chất, hợp chất yếu tố nối-chất tải, hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất, và chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1, 1a-1i, 2, 3a-3e, và 4-10 thể hiện các sơ đồ hóa tổng hợp đối với bis-octahydrophenantren carboxamit, hợp chất yếu tố nối trên cơ sở xyclodextrin-chất tải, và các thể liên hợp protein của chúng.

FIG. 11 thể hiện Gel SDS-PAGE nhuộm Coomassie chứa kháng thể kháng Her2, kháng Her2–PEG_3–N_3, và kháng Her2-LP8.

FIG. 12 thể hiện SEC đối với Ab kháng Her2, kháng Her2–PEG_3–N_3, và kháng Her2-LP8.

FIG. 13 thể hiện sự hoạt hóa các gen ABCA1 và ABCG1 bởi các chất chủ vận LXR.

FIG. 14 thể hiện các giá trị EC_{50} bằng cách sử dụng phương trình logistic bốn tham số qua đường cong liều-đáp ứng 10 điểm.

FIG. 15 là đồ thị minh họa tỷ lệ phần trăm mức xả cholesterol phụ thuộc liều trong các đại thực bào THP-1 đối với thể liên hợp kháng thể MSR1 -LXR, bản sao không liên hợp của nó, thể liên hợp đối chứng isotyp-LXR, và chất tải tự do tương ứng.

FIG. 16 cung cấp loạt đồ thị cột minh họa tác dụng của thể liên hợp kháng thể MSR1 được lấy làm ví dụ-chất chủ vận LXR và bản sao không liên hợp của nó đối với mức lipit trong huyết thanh trong mô hình chuột nhắt bị bệnh xơ vữa động mạch.

FIG. 17 cung cấp loạt đồ thị cột minh họa tác dụng của thể liên hợp kháng thể MSR1 được lấy làm ví dụ-chất chủ vận LXR và bản sao không liên hợp của nó đối với

vùng lipit tổn thương và hàm lượng đại thực bào (CD8) trong mô hình chuột nhắt bị bệnh xơ vữa động mạch.

FIG. 18 cung cấp loạt đồ thị cột minh họa tác dụng của thể liên hợp kháng thể MSR1 được lấy làm ví dụ-chất chủ vận LXR và bản sao không liên hợp của nó đối với các mức triglyxerit và cholesterol trong gan trong mô hình chuột nhắt bị bệnh xơ vữa động mạch.

FIG. 19 cung cấp loạt đồ thị cột minh họa tác dụng của thể liên hợp kháng thể MSR1 được lấy làm ví dụ-chất chủ vận LXR và bản sao không liên hợp của nó đối với sự hình thành lipit *de novo* trong mô hình chuột nhắt bị bệnh xơ vữa động mạch.

Mô tả chi tiết sáng chế

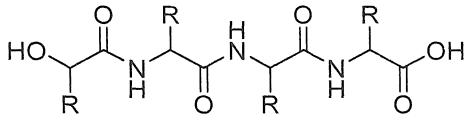
Sáng chế đề xuất các hợp chất, các chế phẩm, và các phương pháp hữu ích để điều trị, ví dụ, rối loạn lipit máu, bệnh chuyển hóa, bệnh viêm, hoặc bệnh thoái hóa thần kinh, ở đối tượng.

Các định nghĩa

Khi viện dẫn đến hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này, các thuật ngữ sau có nghĩa như sau trừ khi có quy định khác. Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ khoa học kỹ thuật được sử dụng trong bản mô tả này đều có nghĩa như được hiểu biết chung bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này. Trong trường hợp có nhiều định nghĩa về một thuật ngữ được đưa ra trong bản mô tả này, các định nghĩa này sẽ chiếm ưu thế trừ khi có quy định khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "alkyl" chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một và no. Alkyl là tùy ý được thế và có thể là mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc mạch vòng, *tức là,* xycloalkyl. Alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, *tức là,* C_{1-20} alkyl; 1 đến 12 nguyên tử cacbon, *tức là,* C_{1-12} alkyl; 1 đến 8 nguyên tử cacbon, *tức là,* C_{1-8} alkyl; 1 đến 6 nguyên tử cacbon, *tức là,* C_{1-6} alkyl; và 1 đến 3 nguyên tử cacbon, *tức là,* C_{1-3} alkyl. Các ví dụ về nhóm 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. Gốc pentyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, *n*-pentyl và *i*-pentyl. Gốc hexyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, *n*-hexyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "alkylen" chỉ nhóm alkyl hóa trị hai. Trừ khi có quy định khác, alkylen bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 1 đến 20 nguyên tử cacbon. Nhóm alkylen là tùy ý được thế như được mô tả trong bản mô tả này cho alkyl. Theo một số phương án, alkylen là không được thế.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "O-axit amin" hoặc "HO-axit amin" chỉ axit amin trong đó nhóm amino tự nhiên ở đầu tận cùng N của axit amin hoặc trình tự axit amin đã được thay bằng nhóm oxy hoặc hydroxyl, theo thứ tự. Ví dụ, "O-AAAA" hoặc "HO-AAAA" được dự tính chỉ trình tự axit amin (AAAA) trong đó nhóm amino tự nhiên ở đầu tận cùng N đã được thay bằng nhóm oxy hoặc hydroxyl, theo thứ tự (ví dụ,  , trong đó mỗi R là mạch bên axit amin). Tương tự, các thuật ngữ "gốc O-axit amin" hoặc "gốc HO-axit amin" chỉ gốc hóa học bên trong hợp chất còn lại sau phản ứng hóa học. Ví dụ, "gốc O-axit amin" hoặc "Gốc HO-axit amin" chỉ sản phẩm của liên hợp amit hoặc liên hợp peptit của O-axit amin hoặc HO-axit amin với thành phần liên hợp thích hợp; trong đó, ví dụ, phân tử nước được đẩy ra sau liên hợp amit hoặc liên hợp peptit của O-axit amin hoặc HO-axit amin, tạo ra sản phẩm có gốc O-axit amin hoặc gốc HO-axit amin được kết hợp vào đó.

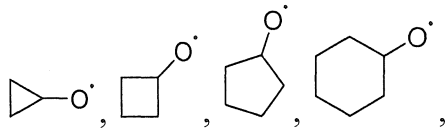
Việc chỉ định axit amin hoặc gốc axit amin mà không chỉ rõ hóa học lập thể của nó được dự tính bao hàm dạng L của axit amin, dạng D của axit amin, hoặc hỗn hợp triệt quang của chúng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "haloalkyl" chỉ alkyl, như được xác định trên đây, trong đó alkyl bao gồm ít nhất một phần tử thế được chọn từ halogen, ví dụ, flo (F), clo (Cl), brom (Br), hoặc iot (I). Các ví dụ về haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CCl_2F$, và $-CCl_3$.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "alkenyl" chỉ gốc hydro cacbon hóa trị một chứa ít nhất hai nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon không thơm. Alkenyl là tùy ý được thế và có thể là mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc mạch vòng. Alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc có 2 đến 20 nguyên tử cacbon, *tức là,* C_{2-20} alkenyl; 2 đến 12 nguyên tử cacbon, *tức là,* C_{2-12} alkenyl; 2 đến 8 nguyên tử cacbon, *tức là,* C_{2-8} alkenyl; 2 đến 6 nguyên tử cacbon, *tức là,* C_{2-6} alkenyl; và 2 đến 4

nguyên tử cacbon, *tức là,* C_{2-4} alkenyl. Các ví dụ về nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở vinyl, propenyl, butenyl, và xyclohexenyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "alkynyl" chỉ gốc hydro cacbon hóa trị một chứa ít nhất hai nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon. Alkynyl là tùy ý được thế và có thể là mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc mạch vòng. Alkynyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc có 2 đến 20 nguyên tử cacbon, *tức là,* C_{2-20} alkynyl; 2 đến 12 nguyên tử cacbon, *tức là,* C_{2-12} alkynyl; 2 đến 8 nguyên tử cacbon, *tức là,* C_{2-8} alkynyl; 2 đến 6 nguyên tử cacbon, *tức là,* C_{2-6} alkynyl; và 2 đến 4 nguyên tử cacbon, *tức là,* C_{2-4} alkynyl. Các ví dụ về nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở etynyl, propynyl, và butynyl.

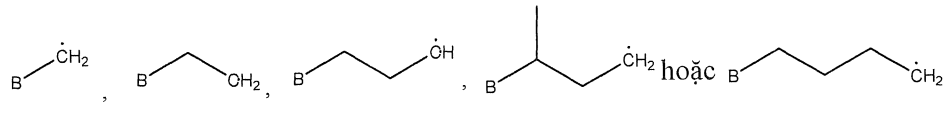
Như được sử dụng trong bản mô tả này, "alkoxy" chỉ gốc hydro cacbon hóa trị một và no trong đó hydro cacbon này bao gồm liên kết đơn với nguyên tử oxy và trong đó gốc này nằm trên nguyên tử oxy, *ví dụ,* CH_3CH_2-O· đối với etoxy. Phần tử thế alkoxy liên kết với hợp chất mà chúng thay thế qua nguyên tử oxy này của phần tử thế alkoxy. Alkoxy là tùy ý được thế và có thể là mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc mạch vòng, *tức là,* xycloalkoxy. Alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkoxy có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, *tức là,* C_{1-20} alkoxy; 1 đến 12 nguyên tử cacbon, *tức là,* C_{1-12} alkoxy; 1 đến 8 nguyên tử cacbon, *tức là,* C_{1-8} alkoxy; 1 đến 6 nguyên tử cacbon, *tức là,* C_{1-6} alkoxy; và 1 đến 3 nguyên tử cacbon, *tức là,* C_{1-3} alkoxy. Các ví dụ về 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, và gốc hexoxy, xyclopropoxy, xyclobutoxy, xyclopentoxy, và xyclohexoxy (tức là,  , theo thứ tự).

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

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "aryl" chỉ gốc hóa trị một là gốc của hợp chất thơm trong đó các nguyên tử trong vòng là nguyên tử cacbon. Aryl là tùy ý được thế và có thể là một vòng hoặc nhiều vòng, *ví dụ,* hai vòng hoặc ba vòng. Các ví dụ về gốc aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc có 6 đến 20 nguyên tử cacbon trong vòng,

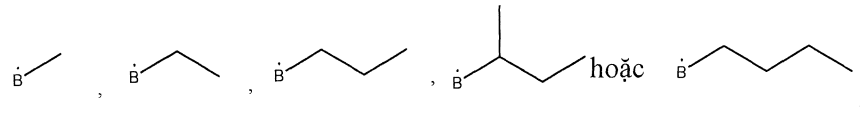
tức là, C_{6-20} aryl; 6 đến 15 nguyên tử cacbon trong vòng, *tức là,* C_{6-15} aryl, và 6 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng, *tức là,* C_{6-10} aryl. Các ví dụ về gốc aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở phenyl, naphtyl, fluorenyl, azulenyl, antryl, phenantryl, và pyrenyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "arylalkyl" chỉ gốc hóa trị một là gốc của hợp chất alkyl, trong đó hợp chất alkyl được thế bằng phần tử thế thơm, *tức là,* hợp chất thơm bao gồm liên kết đơn với nhóm alkyl và trong đó gốc này nằm trên nhóm alkyl. Nhóm arylalkyl liên kết với cấu trúc hóa học được minh họa qua nhóm alkyl. Arylalkyl có thể được đại diện bằng cấu trúc, *ví dụ,*

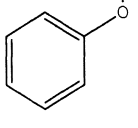


, trong đó B là gốc thơm, *ví dụ,* phenyl. Arylalkyl là tùy ý được thế, *tức là,* nhóm aryl và/hoặc nhóm alkyl, có thể được thế như bộc lộ trong bản mô tả này. Các ví dụ về arylalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, benzyl.

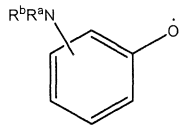
Như được sử dụng trong bản mô tả này, "alkylaryl" chỉ gốc hóa trị một là gốc của hợp chất aryl, trong đó hợp chất aryl được thế bằng phần tử thế alkyl, *tức là,* hợp chất aryl bao gồm liên kết đơn với nhóm alkyl và trong đó gốc này nằm trên nhóm aryl. Nhóm alkylaryl liên kết với cấu trúc hóa học được minh họa qua nhóm aryl. Alkylaryl có thể được đại diện bằng cấu trúc, *ví dụ,*

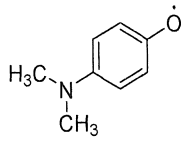


, trong đó B là gốc thơm, *ví dụ,* phenyl. Alkylaryl là tùy ý được thế, *tức là,* nhóm aryl và/hoặc nhóm alkyl, có thể được thế như bộc lộ trong bản mô tả này. Các ví dụ về alkylaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, toluyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "aryloxy" chỉ gốc hóa trị một là gốc của hợp chất thơm trong đó các nguyên tử trong vòng là nguyên tử cacbon và trong đó vòng được thế bằng gốc oxy, *tức là,* hợp chất thơm bao gồm liên kết đơn với nguyên tử oxy và trong đó gốc này nằm trên nguyên tử oxy, *ví dụ,*  đối với phenoxy. Aryloxy phần tử thế liên kết với hợp chất mà chúng thay thế thông qua nguyên tử oxy này. Aryloxy là tùy ý được thế. Aryloxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc có 6 đến 20 nguyên

tử cacbon trong vòng, *tức là,* C_{6-20} aryloxy; 6 đến 15 nguyên tử cacbon trong vòng, *tức là,* C_{6-15} aryloxy, và 6 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng, *tức là,* C_{6-10} aryloxy. Các ví dụ về gốc aryloxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở phenoxy, naphtoxy, và antroxy.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "R^aR^bN-aryloxy" chỉ gốc hóa trị một là gốc của hợp chất thơm trong đó các nguyên tử trong vòng là nguyên tử cacbon và trong đó vòng được thế bằng ít nhất một phần tử thế R^aR^bN và ít nhất một gốc oxy , *tức là,* hợp chất thơm bao gồm liên kết đơn với phần tử thế R^aR^bN và liên kết đơn với nguyên tử oxy và trong đó gốc này nằm trên nguyên tử oxy, *ví dụ,*  . Phần tử thế R^aR^bN-aryloxy liên kết với hợp chất mà chúng thay thế thông qua nguyên tử oxy này. R^aR^bN-aryloxy là tùy ý được thế. R^aR^bN-aryloxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc có 6 đến 20 nguyên tử cacbon trong vòng, ví dụ, C_{6-20} $(R^aR^bN)_n$-aryloxy, 6 đến 15 nguyên tử cacbon trong vòng, ví dụ, C_{6-15} $(R^aR^bN)_n$-aryloxy, và 6 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng, ví dụ, C_{6-10} $(R^aR^bN)_n$-aryloxy, trong đó n thể hiện số lượng phần tử thế R^aR^bN. Ví dụ về gốc R^aR^bN-aryloxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở 4-(dimetylamino)-phenoxy,



.

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

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "heteroalkyl" chỉ alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thay bằng các nguyên tử khác loại. Như được sử dụng trong bản mô tả này, "heteroalkenyl" chỉ alkenyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thay bằng các nguyên tử khác loại. Như được sử dụng trong bản mô tả này, "heteroalkynyl" chỉ alkynyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thay bằng 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 là tùy ý được thế. Các ví dụ về gốc heteroalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, aminoalkyl, sulfonylalkyl, và sulfinylalkyl. Các ví dụ về gốc heteroalkyl cũng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metylamino, metylsulfonyl, và metylsulfinyl.

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

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

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "heteroxycloalkyl" chỉ xycloalkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thay bằng 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 là tùy ý được thế. Các ví dụ về 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, "axit Lewis" chỉ phân tử hoặc ion nhận cặp electron đơn độc. Axit Lewis được sử dụng trong các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này là các axit không phải proton. Axit Lewis bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit phi kim, axit kim loại, axit Lewis cứng, và axit Lewis mềm. Axit Lewis bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit Lewis của nhôm, bo, sắt, thiếc, titan, magie, đồng, antimon, phospho, bạc, ytebi, scandi, niken, và kẽm. Axit Lewis được minh họa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, $AlBr_3$, $AlCl_3$, BCl_3, bo triclorua metyl sulfua, BF_3, bo triflorua metyl eterat, bo triflorua metyl sulfua, bo triflorua tetrahydrofuran, dixyclohexylbo triflometansulfonat, sắt (III) bromua, sắt (III) clorua, thiếc (IV) clorua, titan (IV) clorua, titan (IV) isopropoxit, $Cu(OTf)_2$, $CuCl_2$, $CuBr_2$, kẽm clorua, alkylnhôm halogenua (R_nAlX_{3-n}, trong đó R là hydrocarbyl), $Zn(OTf)_2$, $ZnCl_2$, $Yb(OTf)_3$, $Sc(OTf)_3$, $MgBr_2$, $NiCl_2$, $Sn(OTf)_2$, $Ni(OTf)_2$, và $Mg(OTf)_2$.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "heteroxycloalkyl chứa N," chỉ xycloalkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thay bằng các nguyên tử khác loại và trong đó ít nhất một nguyên tử khác loại là nguyên tử nitơ. Nguyên tử khác loại thích hợp ngoài nitơ, bao gồm, nhưng không giới hạn ở các nguyên oxy và lưu huỳnh. Heteroxycloalkyl chứa N là tùy ý được thế. Các ví dụ về gốc heteroxycloalkyl chứa N bao gồm, nhưng không giới hạn ở, morpholinyl, piperidinyl, pyrolidinyl, imidazolidinyl, oxazolidinyl, hoặc thiazolidinyl.

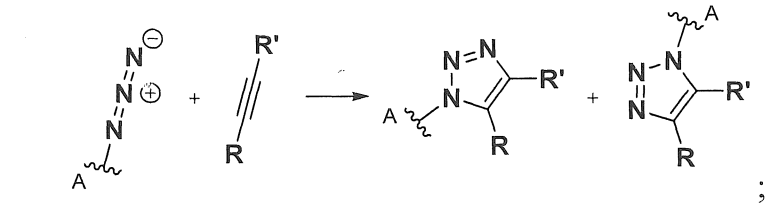
Như được sử dụng trong bản mô tả này, "tùy ý được thế," khi được sử dụng để mô tả gốc, ví dụ, alkyl tùy ý được thế, nghĩa là gốc như vậy là tùy ý được liên kết với một hoặc nhiều phần tử thế. Các ví dụ về phần tử thế như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, halo, xyano, nitro, tùy ý được thế haloalkyl, azido, epoxy, heteroaryl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl tùy ý được thế, , ,

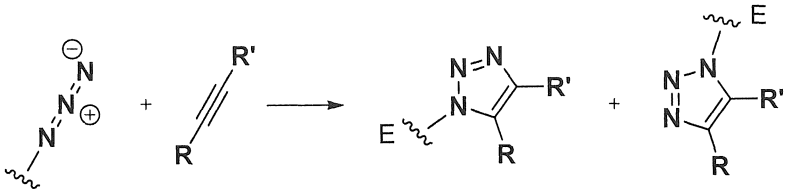
Như được sử dụng trong bản mô tả này, "yếu tố nối" chỉ gốc hóa trị hai, hóa trị ba hoặc đa trị mà liên kết cộng hóa trị tác nhân liên kết với một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, các hợp chất tải và tác nhân tăng cường.

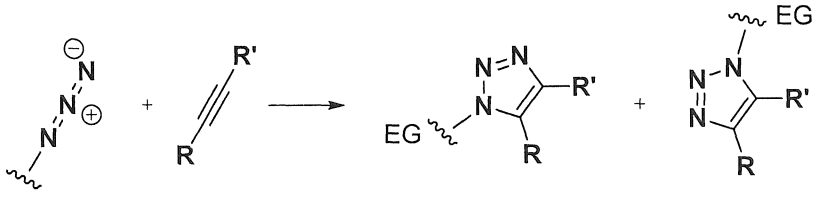
Như được sử dụng trong bản mô tả này, "các điều kiện tổng hợp amit" chỉ các điều kiện phản ứng thích hợp để tác động đến sự tạo thành amit, *ví dụ,* bằng phản ứng của axit carboxylic, axit carboxylic được hoạt hóa, hoặc axyl halogenua với amin. Trong một số ví dụ, các điều kiện tổng hợp amit chỉ các điều kiện phản ứng thích hợp để tác động đến sự tạo thành liên kết amit giữa axit carboxylic và amin. Trong một số ví dụ này, axit carboxylic trước hết được chuyển hóa thành axit carboxylic được hoạt hóa trước khi axit carboxylic được hoạt hóa phản ứng với amin tạo ra amit. Các điều kiện thích hợp để tác động đến sự tạo thành amit bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các điều kiện sử dụng các chất phản ứng tác động đến 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), bromotripyrolidinophosphoni 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), N-etoxycacbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin (EEDQ), N-etyl-N'-(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 được hoạt hóa trước khi xử lý este carboxylic được hoạt hóa này bằng amin tạo ra liên kết amit. Theo một số phương án, axit carboxylic được xử lý bằng thuốc thử. Thuốc thử hoạt hóa axit carboxylic bằng cách khử proton hóa axit carboxylic và tiếp theo tạo ra phức chất sản phẩm với axit carboxylic đã khử proton hóa do sự tấn công ái nhân bởi axit carboxylic đã khử proton hóa trên thuốc thử được proton hóa. Các este carboxylic được hoạt hóa đối với một số axit carboxylic tiếp theo dễ bị tấn công ái nhân bởi amin so với axit carboxylic là trước khi nó được hoạt hóa. Điều

này dẫn đến tạo liên kết amit. Như vậy, axit carboxylic được mô tả là được hoạt hóa. Các thuốc thử được lấy làm ví dụ bao gồm DCC và DIC.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "chất đồng phân vị trí," "các chất đồng phân vị trí," hoặc "hỗn hợp gồm các chất đồng phân vị trí" chỉ (các) sản phẩm của cộng tạo vòng 1,3 hoặc cộng tạo vòng alkyn-azit được xúc tiến bằng biến dạng (SPAACs) – còn gọi là phản ứng click – tạo ra từ các azit thích hợp (ví dụ, $-N_3$, hoặc các kháng thể được dẫn xuất PEG-N_3) được xử lý bằng các alkyn thích hợp. Theo một số phương án, ví dụ, chất đồng phân vị trí và các hỗn hợp gồm các chất đồng phân vị trí được đặc trưng bởi các sản phẩm của phản ứng click được thể hiện dưới đây:


;


; và



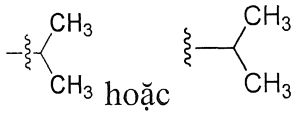
Theo một số phương án, nhiều hơn một azit thích hợp và nhiều hơn một alkyn thích hợp có thể được sử dụng trong sơ đồ tổng hợp trên đường đến sản phẩm, trong đó mỗi cặp azit-alkyn có thể tham gia vào một hoặc nhiều phản ứng click độc lập để tạo ra hỗn hợp gồm các sản phẩm của phản ứng click dạng đồng phân vị trí. Ví dụ, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy rằng azit thích hợp thứ nhất có thể độc lập phản ứng với alkyn thích hợp thứ nhất, và azit thích hợp thứ hai có thể độc lập phản ứng với alkyn thích hợp thứ hai, trên đường đến sản phẩm, dẫn đến tạo ra bốn chất đồng phân vị trí của phản ứng click có thể có hoặc hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân vị trí của phản ứng click có thể có trong mẫu của ADC được mô tả trong bản mô tả này. Trong ví dụ khác, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy rằng azit thích hợp thứ nhất có thể độc lập phản ứng với alkyn thích hợp thứ nhất, và azit thích hợp thứ hai có thể độc lập phản

ứng với alkyn thích hợp thứ hai, trên đường đến sản phẩm, dẫn đến tạo ra bốn chất đồng phân vị trí của phản ứng click có thể có hoặc hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân vị trí của phản ứng click có thể có trong mẫu của LP được mô tả trong bản mô tả này.

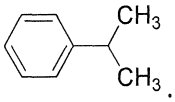
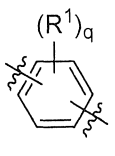
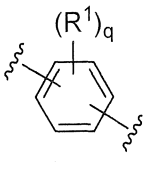
Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "gốc" chỉ gốc hóa học trong hợp chất còn lại sau phản ứng hóa học. Ví dụ, thuật ngữ "gốc axit amin" hoặc "*gốc axit amin N-alkyl*" chỉ sản phẩm của liên hợp amit hoặc liên hợp peptit của axit amin hoặc *N*-alkyl axit amin với thành phần liên hợp thích hợp; trong đó, ví dụ, phân tử nước được đẩy ra sau khi liên hợp amit hoặc liên hợp peptit của axit amin hoặc *N*-alkyl axit amin, tạo ra sản phẩm có gốc axit amin hoặc gốc axit amin N-alkyl được kết hợp vào đó.

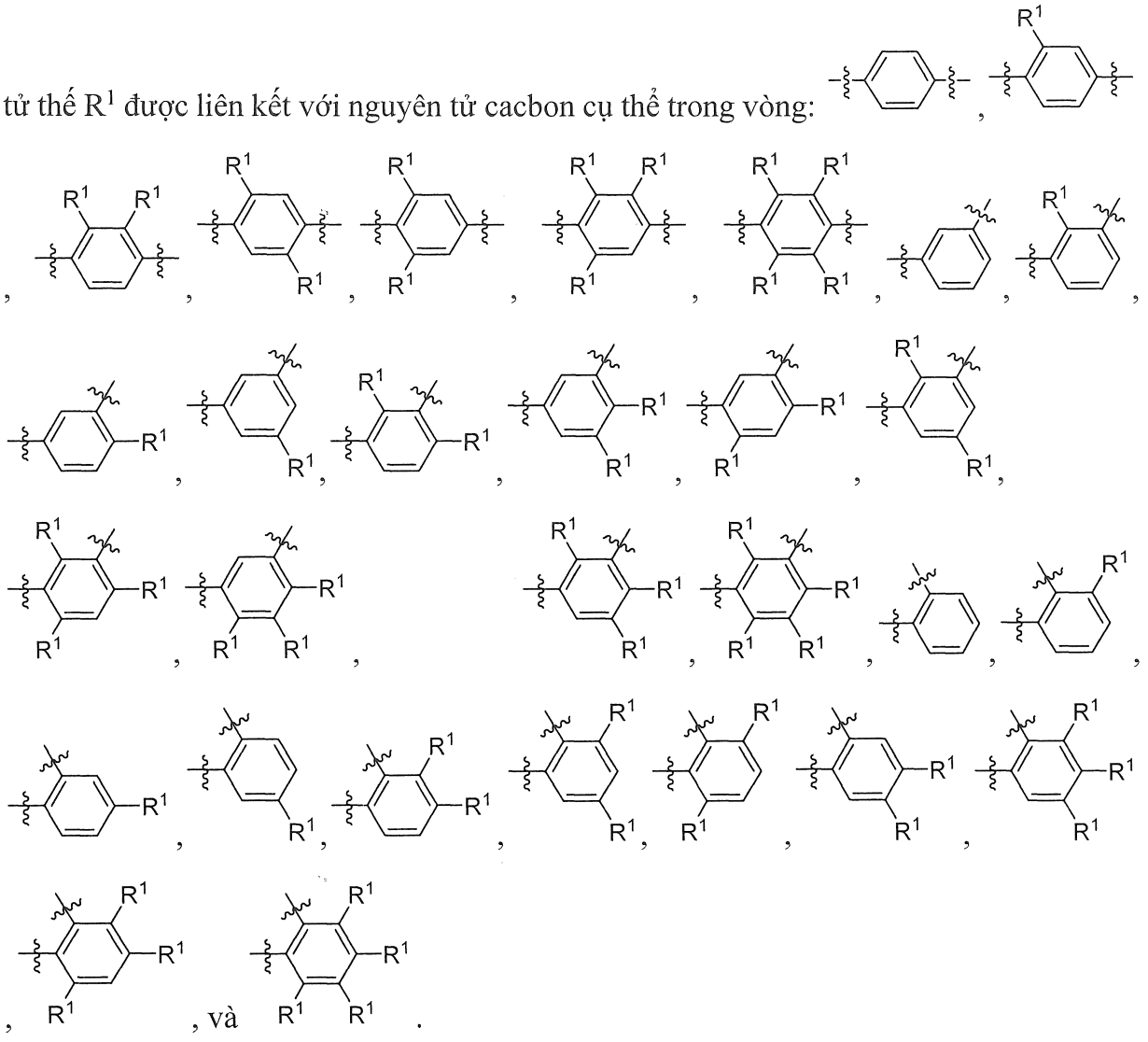
Như được sử dụng trong bản mô tả này, "lượng hữu hiệu trị liệu" chỉ lượng (ví dụ, của hợp chất) đủ để tạo ra lợi ích trị liệu cho bệnh nhân trong điều trị hoặc kiểm soát bệnh hoặc rối loạn, hoặc để làm chậm hoặc giảm thiểu một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh hoặc rối loạn.

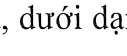
Một số nhóm, gốc, phần tử thế, và nguyên tử được vẽ với đường lượn sóng cắt ngang liên kết hoặc liên kết chỉ ra nguyên tử mà qua đó nhóm, gốc, phần tử thế, nguyên tử được liên kết. Ví dụ, nhóm phenyl được thế bằng nhóm propyl được vẽ là:

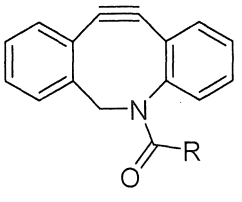
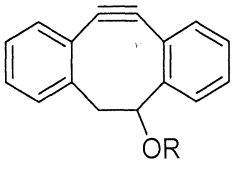
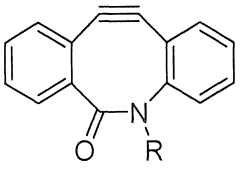
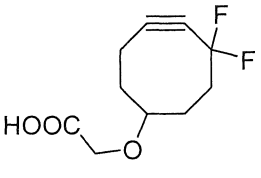
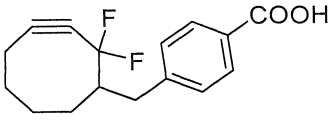
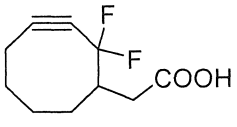

hoặc

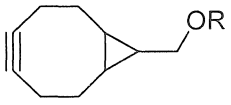
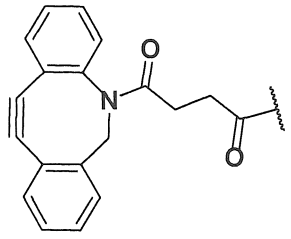
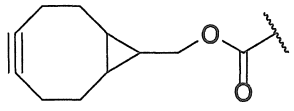
có cấu trúc sau:

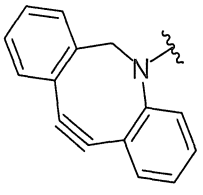
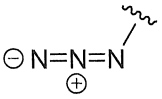
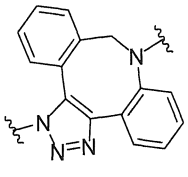
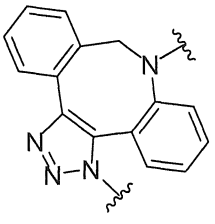
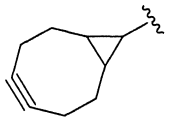
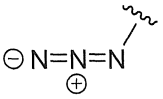
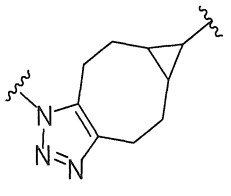
 . Như được sử dụng trong bản mô tả này, các minh họa thể hiện các phần tử thế liên kết với nhóm vòng (*ví dụ,* vòng thơm, vòng thơm khác loại, vòng dung hợp, và xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl no hoặc không no) nhờ liên kết giữa các nguyên tử trong vòng có nghĩa là chỉ ra rằng, trừ khi có quy định khác, nhóm vòng này có thể được thế bằng phần tử thế đó ở vị trí vòng bất kỳ trong nhóm vòng này hoặc trên vòng bất kỳ trong nhóm vòng dung hợp, theo các kỹ thuật nêu trong bản mô tả này hoặc đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, nhóm,  hoặc  , trong đó chỉ số dưới q là số nguyên

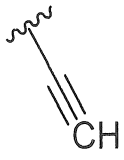
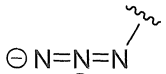
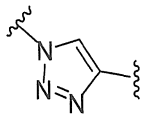
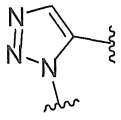
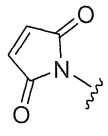
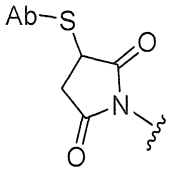
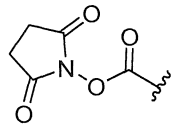
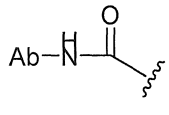
từ 0 đến 4 và trong đó các vị trí của phần tử thế R^1 được mô tả chung, *tức là,* không gắn trực tiếp với đỉnh bất kỳ của cấu trúc đường liên kết, *tức là,* nguyên tử cacbon cụ thể trong vòng, bao gồm các nhóm sau, các ví dụ không giới hạn về các nhóm trong đó phần tử thế R^1 được liên kết với nguyên tử cacbon cụ thể trong vòng:  , và .

Như được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "hợp chất yếu tố nối phản ứng," hoặc từ viết tắt "RL" chỉ nhóm hóa trị một mà bao gồm nhóm phản ứng và nhóm đệm, được vẽ ví dụ, dưới dạng  , trong đó RG là nhóm phản ứng và SP là nhóm đệm. Như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất yếu tố nối phản ứng có thể bao gồm nhiều hơn một nhóm phản ứng và nhiều hơn một nhóm đệm. Nhóm đệm là bất kỳ gốc hóa trị hai nào mà nối nhóm phản ứng với nhóm khác, như chất tải. Hợp chất yếu tố nối phản ứng (RL), cùng với các chất tải mà chúng được kết nối, tạo ra các chất trung gian ("hợp chất yếu tố nối-chất tải") hữu ích làm các tiền chất tổng hợp để điều chế các thể liên hợp

kháng thể được mô tả trong bản mô tả này. HỢp chất yếu tố nối phản ứng bao gồm nhóm phản ứng ("RG"), lả nhóm chức hoặc nhóm có khả năng phản ứng với phần phản ứng của nhóm khác, ví dụ, kháng thể, kháng thể được cải biến, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, hoặc nhóm tăng cường. Nhóm thu được từ phản ứng của nhóm phản ứng với kháng thể, kháng thể được cải biến, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, cùng với nhóm liên kết, bao gồm phần "hợp chất yếu tố nối tác nhân liên kết" ("BL") của thể liên hợp, được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, "nhóm phản ứng" là nhóm chức hoặc gốc (*ví dụ,* maleimit hoặc este *N*-hydroxysuxinimit (NHS)) mà phản ứng với gốc xystein hoặc lysin của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó. Theo một số phương án, "nhóm phản ứng" là nhóm chức hoặc gốc mà có khả năng trải qua phản ứng hóa học click (xem, *ví dụ,* click chemistry, Huisgen *Proc. Chem. Soc.* **1961**, Wang *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2003**, và Agard *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2004**). Theo một số phương án về phản ứng hóa học click nói trên, nhóm phản ứng là alkyn mà có khả năng trải qua phản ứng cộng tạo vòng 1,3 với azit. Các nhóm phản ứng thích hợp như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các alkyn biến dạng, *ví dụ,* các alkyn thích hợp để cộng tạo vòng alkyn-azit được xúc tiến bằng biến dạng (SPAAC), xycloalkyn, *ví dụ,* xyclooctyn, alkyn được tạo vòng benzen, và alkyn có khả năng trải qua các phản ứng cộng tạo vòng 1,3 với alkyn không có chất xúc tác đồng. Các alkyn thích hợp cũng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dibenzoazaxyclooctyn hoặc  (DIBAC), dibenzoxyclooctyn hoặc  (DIBO), biarylazaxyclooctynon hoặc  (BARAC), xyclooctyn được di-flo hóa hoặc  , hoặc  , hoặc  (DIFO), được thế, *ví dụ,* alkyn được flo

hóa, aza-xycloalkyn, hai vòng[6.1.0]nonyn hoặc  (BCN, trong đó R là alkyl, alkoxy, hoặc axyl), và các dẫn xuất của chúng. Alkyn đặc biệt hữu ích bao gồm  và  . Hợp chất yếu tố nối-chất tải bao gồm các nhóm phản ứng như vậy là hữu ích cho việc liên hợp các kháng thể đã được chức hóa bằng các nhóm azido. Các kháng thể được chức hóa như vậy bao gồm các kháng thể được chức hóa bằng các nhóm azido-polyetylen glycol. Theo một số phương án, kháng thể được chức hóa liên tục như vậy được tạo ra bằng cách xử lý kháng thể có ít nhất một gốc glutamin, *ví dụ,* chuỗi nặng Gln295, với hợp chất mang nhóm amino và nhóm azit, với sự có mặt của enzym transglutaminaza.

Trong một số ví dụ, nhóm phản ứng là alkyn, *ví dụ,*  , mà có thể phản ứng qua hóa học click với azit, *ví dụ,*  , để tạo ra sản phẩm hóa học click, *ví dụ,*  hoặc  . Trong một số ví dụ, nhóm này phản ứng với azit trên kháng thể được cải biến hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó. Trong một số ví dụ, nhóm phản ứng là alkyn, *ví dụ,*  , mà có thể phản ứng qua hóa học click với azit, *ví dụ,*  để tạo ra sản phẩm hóa học click, *ví dụ,*  .

Trong một số ví dụ, nhóm phản ứng là alkyn, *ví dụ,*  , mà có thể phản ứng qua hóa học click với azit, *ví dụ,*  , để tạo ra sản phẩm hóa học click, *ví dụ,*  hoặc  . Trong một số ví dụ, nhóm phản ứng là nhóm chức, *ví dụ,*  ,mà phản ứng với gốc xystein trên kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, để tạo ra liên kết với nó, *ví dụ,*  , trong đó Ab chỉ kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó và S chỉ nguyên tử S trên gốc xystein mà qua đó nhóm chức liên kết với Ab. Trong một số ví dụ, nhóm phản ứng là nhóm chức, *ví dụ,*  ,mà phản ứng với gốc lysin trên kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, để tạo ra liên kết với nó, *ví dụ,*  , trong đó Ab chỉ kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó và NH chỉ nguyên tử NH trên gốc mạch bên lysin mà qua đó nhóm chức liên kết với Ab.

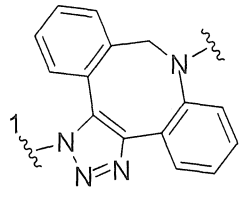
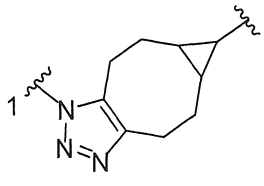
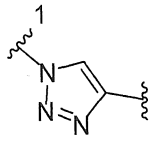
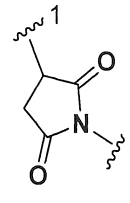
Như được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "gốc có thể được vi sinh vật phân hủy" chỉ gốc phân hủy in vivo thành các thành phần tương thích sinh học, không độc mà có thể được thanh thải khỏi cơ thể bằng các quá trình sinh học bình thường. Theo một số phương án, nhóm có thể được vi sinh vật phân hủy sẽ phân hủy hoàn toàn hoặc căn bản in vivo trong khoảng thời gian khoảng 90 ngày hoặc nhỏ hơn, khoảng 60 ngày hoặc nhỏ hơn, hoặc khoảng 30 ngày hoặc nhỏ hơn, trong đó mức độ phân hủy là dựa trên phần trăm hao hụt khối lượng của gốc có thể được vi sinh vật phân hủy, và trong đó phân hủy hoàn toàn tương ứng với hao hụt khối lượng 100%. Các gốc có thể được vi sinh vật phân

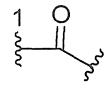
hủy được lấy làm ví dụ bao gồm, mà không giới hạn, các polyeste béo như poly(ε-caprolacton) (PCL), poly(3-hydroxybutyrat) (PHB), poly(axit glycolic) (PGA), poly(axit lactic) (PLA) và copolyme của nó với axit glycolic (tức là, poly(D,L-lactit-coglycolit) (PLGA) (Vert M, Schwach G, Engel R and Coudane J (1998) J Control Release 53(1-3):85-92; Jain R A (2000) Biomaterials 21(23):2475-2490; Uhrich K E, Cannizzaro S M, Langer R S and Shakesheff K M (1999) Chemical Reviews 99(11):3181-3198; và Park T G (1995) Biomaterials 16(15):1123-1130, mỗi tài liệu được đưa vào trong bản mô tả này theo cách viện dẫn).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "lượng hữu hiệu," "lượng hữu hiệu về mặt sinh lý," hoặc "lượng hữu hiệu dự phòng" chỉ lượng hợp chất đủ để điều trị hiệu quả, khi được dùng cho đối tượng cần được điều trị như vậy. "Lượng hữu hiệu về mặt sinh lý" của hoạt chất chỉ ra lượng hữu hiệu của các hoạt chất có tác dụng đáng kể quan sát được từ bên ngoài trên bệnh nhân. Do đó, lượng hữu hiệu về mặt sinh lý tác động đến một hoặc nhiều đặc trưng (ví dụ, kiểu hình) ở bệnh nhân mà không cần thiết bị đặc biệt để xác định tác dụng. Ví dụ, lượng hữu hiệu về mặt sinh lý của hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này có tác dụng đáng kể quan sát được từ bên ngoài đối với hành vi của bệnh nhân bằng cách làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng bệnh được điều trị. Do đó, có thể xác định được lượng hữu hiệu của hoạt chất đã được dùng bằng cách quan sát bệnh nhân và quan sát các thay đổi đã xảy ra ở bệnh nhân do hoạt chất.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "hợp chất yếu tố nối tác nhân liên kết," hoặc "BL" chỉ bất kỳ nhóm hoặc gốc hóa trị hai, hóa trị ba, hoặc đa trị mà nối, kết nối, hoặc liên kết tác nhân liên kết (*ví dụ,* kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó) với hợp chất tải nêu trong bản mô tả này (*ví dụ,* bis-octahydrophenantren carboxamit) và, tùy ý, với một hoặc nhiều hợp chất mạch bên. Nói chung, các hợp chất yếu tố nối tác nhân liên kết thích hợp cho các thể liên hợp kháng thể được mô tả trong bản mô tả này là các yếu tố đủ ổn định để khai thác thời gian bán hủy tuần hoàn của kháng thể và, một cách đồng thời, có khả năng giải phóng chất tải của nó sau quá trình nhập bào của thể liên hợp qua trung gian kháng nguyên. Các hợp chất yếu tố nối có thể phân cắt được hoặc không phân cắt được. Các hợp chất yếu tố nối phân cắt được là các hợp chất yếu tố nối được phân cắt bằng cơ chế nội bào sau khi nhập bào, *ví dụ,* phân cắt qua thủy phân, phản ứng khử, hoặc phản ứng enzym. Các hợp chất yếu tố nối không phân

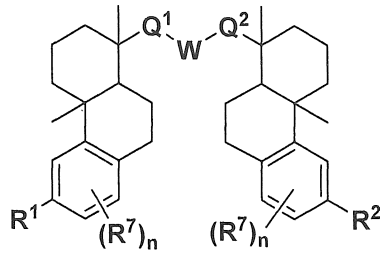
cắt được là các hợp chất yếu tố nối giải phóng chất tải đã gắn vào qua quá trình phân hủy kháng thể bằng lysosom sau khi nhập bào. Các hợp chất yếu tố nối thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất yếu tố nối không bền với axit, các hợp chất yếu tố nối dễ thủy phân, các hợp chất yếu tố nối phân cắt được bằng enzym, các hợp chất yếu tố nối dễ khử, các hợp chất yếu tố nối tự phân cắt, và các yếu tố nối không phân cắt được. Các hợp chất yếu tố nối thích hợp cũng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất yếu tố nối hoặc bao gồm peptit, glucuronit, suxinimit-thioete, đơn vị polyetylen glycol (PEG), hydrazon, đơn vị mal-caproyl, đơn vị dipeptit, đơn vị valin-xitrulin, và đơn vị para-aminobenzyl (PAB). Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối tác nhân liên kết (BL) bao gồm gốc được tạo ra bởi phản ứng của nhóm phản ứng (RG) của hợp chất yếu tố nối phản ứng (RL) và phần phản ứng của tác nhân liên kết, *ví dụ,* kháng thể, kháng thể được cải biến, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.

Trong một số ví dụ, BL bao gồm gốc sau:  , hoặc chất đồng phân vị trí triazolyl, trong đó là liên kết với tác nhân liên kết. Trong một số ví dụ, BL bao gồm gốc sau:  , trong đó là liên kết với tác nhân liên kết. Trong một số ví dụ, BL bao gồm gốc sau:  , hoặc chất đồng phân vị trí triazolyl, trong đó  là liên kết với tác nhân liên kết. Trong một số ví dụ, BL bao gồm gốc sau:  , trong đó  là liên kết với xystein của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của

nó. Trong một số ví dụ, BL bao gồm gốc sau:  , trong đó  là liên kết với lysin của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.

Các hợp chất và các chất tải

Trong một số ví dụ, được đề cập trong bản mô tả này là hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối dược dụng, solvat, hoặc dạng đồng phân lập thể trong đó

mỗi $\mathbf{Q^1}$ và $\mathbf{Q^2}$, độc lập, là $–CH_2–$, $–C(O)–$, $–C(H)(OH)–$, hoặc $–C(OH)_2–$;

W là $–CH_2–$, $–N(H)–$, hoặc $–O–$;

$\mathbf{R^1}$ là –H, –OH, $–NH_2$, alkyl, hoặc $–OP(O)(O\mathbf{R^6})_2$;

$\mathbf{R^2}$ là –H, –OH, $–CH_2NH_2$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, hoặc $–O–\mathbf{R^5}$, trong đó $\mathbf{R^1}$ và $\mathbf{R^2}$ không đồng thời là –H;

$\mathbf{R^3}$ là $–N(\mathbf{R^6})_2$;

$\mathbf{R^4}$ là **–X–Y–Z**;

X được chọn từ nhóm gồm –O– và –N(H)–;

Y được chọn từ nhóm gồm alkylen, alkylen được thế (bao gồm, mà không giới hạn, thế oxo, tức là, =O), heteroalkylen, và heteroalkylen được thế (bao gồm mà không giới hạn, thế oxo (tức là, =O));

Z được chọn từ nhóm gồm –OH và $–NH_2$;

$\mathbf{R^5}$ là alkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, trong đó mỗi heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế bao gồm một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ và oxy, và bao gồm ít nhất một phần tử thế –OH và $–CH_2OH$, hoặc ít nhất một nitơ bậc một hoặc bậc hai, ví dụ, O-glucoza;

mỗi $\mathbf{R^6}$ là trong mỗi trường hợp, –H, gốc axit amin, gốc axit amin N-alkyl, peptit, hoặc alkyl; và

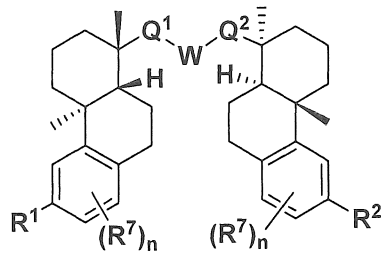
mỗi $\mathbf{R^7}$, độc lập, là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, –CN, O-glucoza, gốc O-axit amin và O-PEG_n, trong đó mỗi n là số nguyên từ 0 đến 3.

Trong công thức I, theo một số phương án, $\mathbf{R^5}$ là heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế. Các nhóm heteroxycloalkyl hữu ích bao gồm tetrahydropyranyl, glycosidyl, và piperazinyl. Các nhóm này có thể được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, chúng không được thế. Theo một số phương án, chúng được thế. Các phần tử thế được lấy làm ví dụ bao gồm ít nhất một hydroxyl, ít nhất một nitơ bậc một, hoặc ít nhất một nitơ bậc hai.

Theo một số phương án có công thức I, $\mathbf{R^6}$ độc lập là trong mỗi trường hợp gốc axit amin, gốc axit amin N-alkyl, hoặc peptit. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy rằng gốc axit amin có thể là đối xứng hoặc không đối xứng, ví dụ, L-axit amin hoặc D-axit amin. Các axit amin thường bao gồm mạch bên axit amin. Mạch bên có thể là mạch bên của bất kỳ axit amin đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, mạch bên là mạch bên của histidin, alanin, isoloxin, arginin, lơxin, asparagin, lysin, axit aspartic, methionin, xystein, phenylalanin, axit glutamic, treonin, glutamin, tryptophan, valin, ornitin, selenoxystein, serin, glyxin, homoglyxin (ví dụ, β-homoglyxin), hoặc tyrosin. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy rằng peptit có thể là đối xứng hoặc không đối xứng, ví dụ, bao gồm các DL-axit amin triệt quang hoặc các D- hoặc L-axit amin không triệt quang và các hỗn hợp đồng phân không đối quang của chúng. Các mạch bên của peptit được mô tả như trong ngữ cảnh của các axit amin trên đây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy rằng gốc axit amin N-alkyl bao gồm phần tử thế alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, ở nhóm amino đầu tận cùng của gốc axit amin hoặc nhóm amino đầu tận cùng của peptit. Các ví dụ bao gồm các axit amin N-metyl và các axit amin *N*-etyl.

Trong công thức I, theo một số phương án, mỗi $\mathbf{R^7}$ là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, –CN, O-glucoza, gốc O-axit amin hoặc O-PEG_n, trong đó mỗi n là số nguyên từ 0 đến 3. Theo một số phương án, gốc O-axit amin bao gồm gốc HO-axit amin như được xác định trên đây. Theo một phương án, O-PEG_n là trong đó n = 0. Theo phương án khác, O-PEG_n là trong đó n = 1. Theo phương án khác, O-PEG_n là trong đó n = 2. Theo phương án khác, O-PEG_n là trong đó n= 3.

Trong một số ví dụ, được đề cập trong bản mô tả này là hợp chất có công thức (**Ia**):



(Ia)

hoặc muối dược dụng, solvat, hoặc dạng đồng phân lập thể, trong đó

mỗi $\mathbf{Q^1}$ và $\mathbf{Q^2}$ độc lập là $–CH_2–$, –C(O)–, –C(H)(OH)–, hoặc $–C(OH)_2–$;

W là $–CH_2–$, –N(H)–, hoặc –O–;

$\mathbf{R^1}$ là –H, –OH, $–NH_2$, alkyl, hoặc $–OP(O)(OR^6)(OH)–OP(O)(OR^6)_2$;

$\mathbf{R^2}$ là –H, –OH, $–CH_2NH_2$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, hoặc $–O–R^5$, trong đó $\mathbf{R^1}$ và $\mathbf{R^2}$ không đồng thời là –H;

$\mathbf{R^3}$ là $–N(R^6)_2$;

$\mathbf{R^4}$ là **–X–Y–Z**;

X được chọn từ nhóm gồm –O– và –N(H)–;

Y được chọn từ nhóm gồm alkylen, alkylen được thế (bao gồm, mà không giới hạn, thế oxo, tức là, =O), heteroalkylen, và heteroalkylen được thế (bao gồm, mà không giới hạn, thế oxo (tức là, =O));

Z được chọn từ nhóm gồm –OH và $–NH_2$;

$\mathbf{R^5}$ là alkyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl được thế, trong đó mỗi heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế bao gồm một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ và oxy, và bao gồm ít nhất một phần tử thế –OH và $–CH_2OH$, hoặc ít nhất một nitơ bậc một hoặc bậc hai, ví dụ, O-glucoza;

mỗi $\mathbf{R^6}$ là trong mỗi trường hợp, –H, gốc axit amin, gốc axit amin N-alkyl, peptit, hoặc alkyl; và

mỗi $\mathbf{R^7}$, độc lập, là halo, $C_{1\text{-}6}$ alkyl, $C_{1\text{-}6}$ alkoxy, –CN, O-glucoza, gốc O-axit amin và $O\text{-}PEG_n$, trong đó mỗi n là số nguyên từ 0 đến 3.

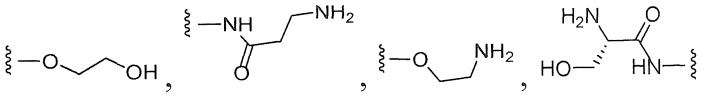
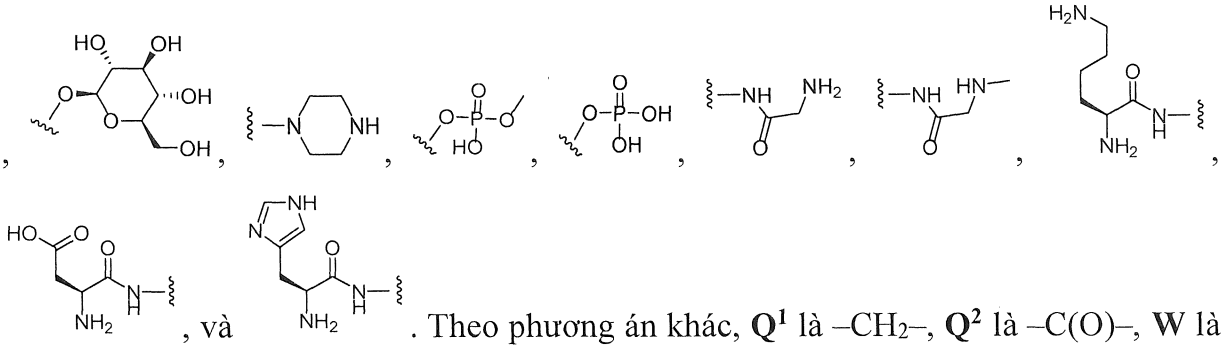
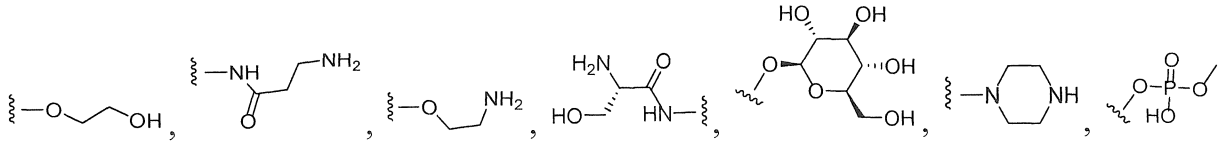
Trong công thức Ia, theo một số phương án, $\mathbf{R^5}$ là heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế. Các nhóm heteroxycloalkyl hữu ích bao gồm tetrahydropyranyl, glycosidyl, và piperazinyl. Các nhóm này có thể được thế hoặc không

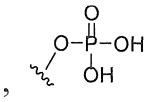
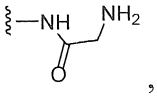
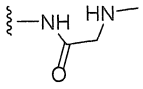
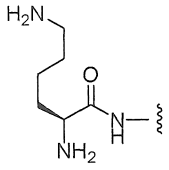
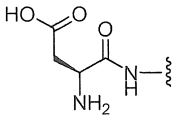
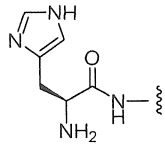
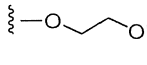
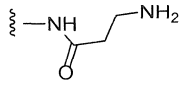
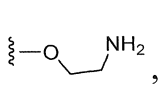
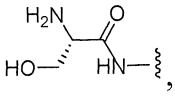
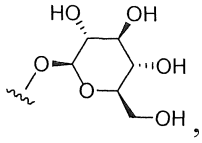
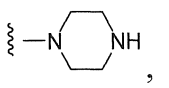
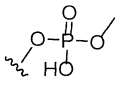
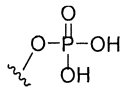
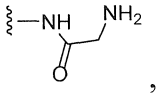
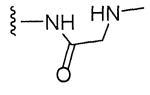
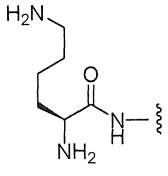
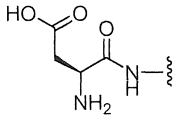
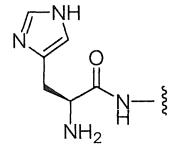
được thế. Theo một số phương án, chúng không được thế. Theo một số phương án, chúng được thế. Các phần tử thế được lấy làm ví dụ bao gồm ít nhất một hydroxyl, ít nhất một nitơ bậc một, hoặc ít nhất một nitơ bậc hai.

Theo một số phương án có công thức Ia, $\mathbf{R^6}$ độc lập là trong mỗi trường hợp gốc axit amin, Gốc axit amin N-alkyl, hoặc peptit. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy rằng gốc axit amin có thể là đối xứng hoặc không đối xứng, ví dụ, L-axit amin hoặc D-axit amin. Các axit amin thường bao gồm mạch bên axit amin. Mạch bên có thể là mạch bên của bất kỳ axit amin đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, mạch bên là mạch bên của histidin, alanin, isoloxin, arginin, loxin, asparagin, lysin, axit aspartic, methionin, xystein, phenylalanin, axit glutamic, treonin, glutamin, tryptophan, valin, ornitin, selenoxystein, serin, glyxin, homoglyxin (ví dụ, β-homoglyxin), hoặc tyrosin. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy rằng peptit có thể là đối xứng hoặc không đối xứng, ví dụ, bao gồm các DL-axit amin triệt quang hoặc các D- hoặc L-axit amin không triệt quang và các hỗn hợp đồng phân không đối quang của chúng. Mạch bên của peptit được mô tả như trong ngữ cảnh của các axit amin trên đây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy rằng gốc axit amin N-alkyl bao gồm phần tử thế alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, ở nhóm amino đầu tận cùng của axit amin hoặc nhóm amino đầu tận cùng của peptit.

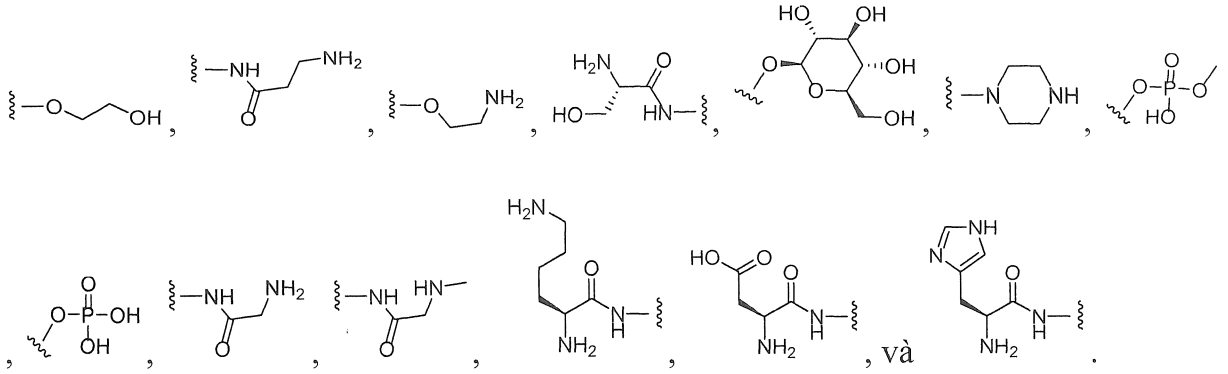
Trong công thức Ia, theo một số phương án, $\mathbf{R^7}$ là halo, $C_{1\text{-}6}$ alkyl, $C_{1\text{-}6}$ alkoxy, –CN, O-glucoza, gốc O-axit amin hoặc O-PEG_n, trong đó mỗi n là số nguyên từ 0 đến 3. Theo một số phương án, gốc O-axit amin bao gồm gốc HO-axit amin như được xác định trên đây. Theo một phương án, O-PEG_n là trong đó n = 0. Theo phương án khác, O-PEG_n là trong đó n = 1. Theo phương án khác, O-PEG_n là trong đó n = 2. Theo phương án khác nữa, O-PEG_n là trong đó n= 3.

Theo một phương án có công thức I hoặc Ia, $\mathbf{Q^1}$ là $–CH_2–$ và $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)– và $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)– và $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–. Theo phương án khác nữa, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)– và $\mathbf{Q^2}$ là $–CH_2–$. Theo phương án khác nữa, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)– và $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–.

Theo một phương án có công thức I hoặc Ia, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, và W là $-CH_2-$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là –H và R^2 là –OH, $-CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $-O-R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là –H và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là –H và R^2 là $-CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là –H và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là –H và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là –H và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là –H và R^2 là $-O-R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là –H và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  , và . Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là –OH và R^2 là –OH, $-CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $-O-R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là –OH và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là –OH và R^2 là $-CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là –OH và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là –OH và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là –OH và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là –OH và R^2 là $-O-R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là –OH và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl, 

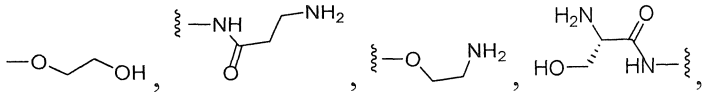
 ,  ,  ,  ,  , và  . Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 là $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $-O-R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 là $-OH$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 là $-CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 là $-O-R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và . Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là alkyl và R^2 là $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $-O-R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là alkyl và R^2 là $-OH$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là alkyl và R^2 là $-CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là alkyl và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là alkyl và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là alkyl và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là alkyl và R^2 là $-O-R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là –

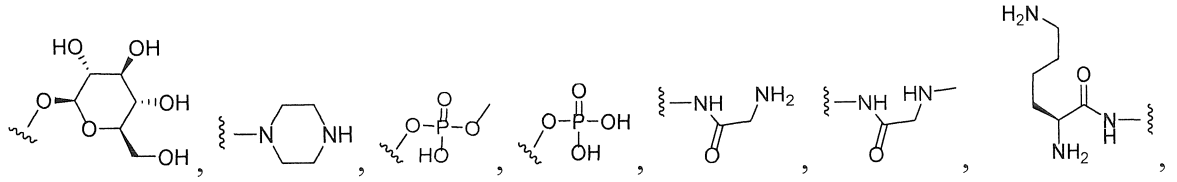
CH_2–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,

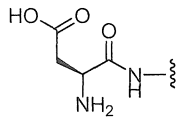
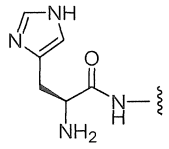


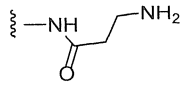
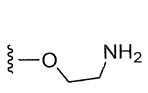
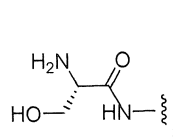
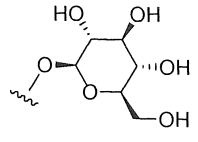
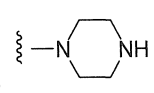
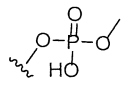
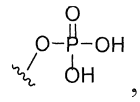
Theo phương án khác có công thức I hoặc Ia, $\mathbf{Q^1}$ là $–CH_2–$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là –OH hoặc $–OP(O)(OR^6)(OH)$ và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $–CH_2–$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $–CH_2–$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là $–OP(O)(OR^6)(OH)$ và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án bất kỳ nêu trên trong đoạn này, $\mathbf{R^6}$ có thể được chọn từ nhóm gồm hydroxyl và metyl.

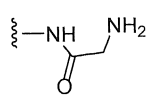
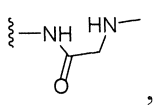
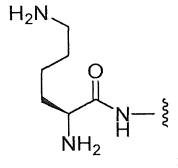
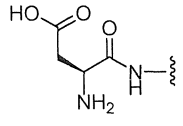
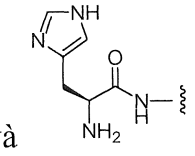
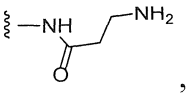
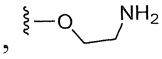
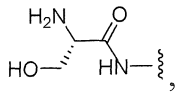
Theo một phương án có công thức I hoặc Ia, $\mathbf{Q^1}$ là $–CH_2–$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, và **W** là –O–. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $–CH_2–$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là –OH, $–CH_2NH_2$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, hoặc $–O–\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $–CH_2–$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là –OH. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $–CH_2–$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O-, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $–CH_2–$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^3}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $–CH_2–$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^4}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $–CH_2–$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $–CH_2–$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là $–O–\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $–CH_2–$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ được chọn từ nhóm gồm

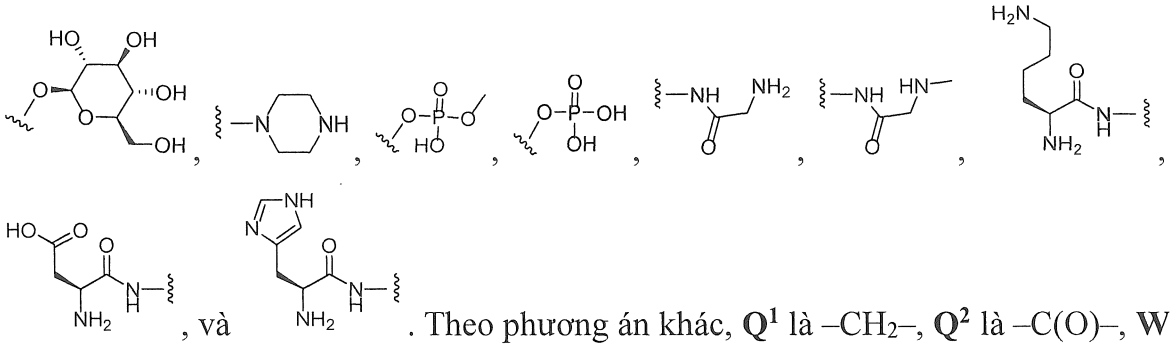
amino, dimetylamino, hydroxyl, 



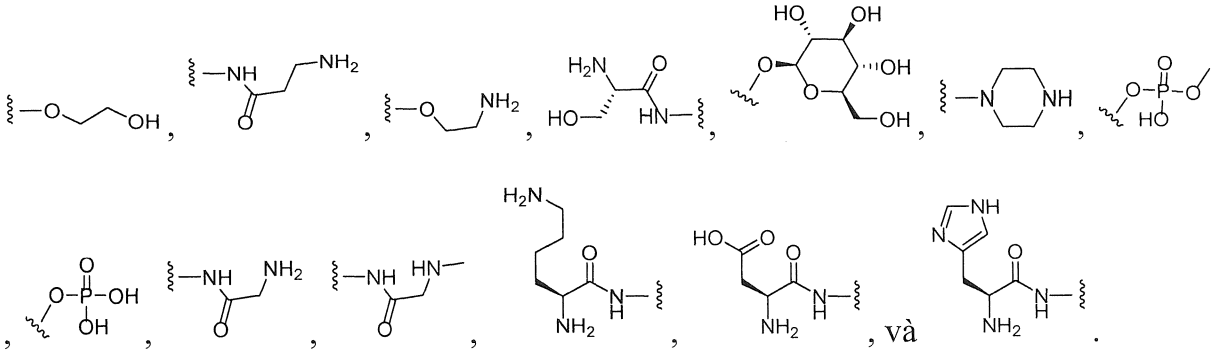

, và 
. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-O-$, và R^1 là $-OH$ và R^2 là $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $-O-R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-O-$, và R^1 là $-OH$ và R^2 là $-OH$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-O-$, và R^1 là $-OH$ và R^2 là $-CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-O-$, và R^1 là $-OH$ và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-O-$, và R^1 là $-OH$ và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-O-$, và R^1 là $-OH$ và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-O-$, và R^1 là $-OH$ và R^2 là $-O-R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là $-OH$ và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl, ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  , và 
. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-O-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 là $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $-O-R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-O-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 là $-OH$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-O-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 là $-CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-O-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-O-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-O-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-O-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 là $-O-R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl, ,  ,  ,  ,

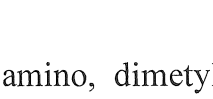
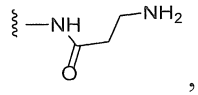
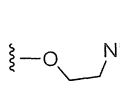
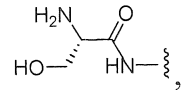
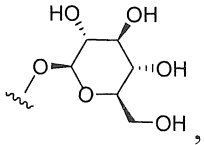
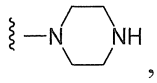
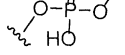
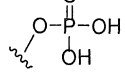
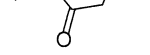
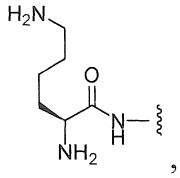
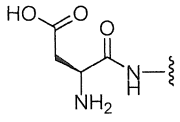
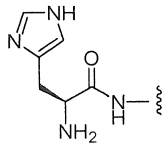
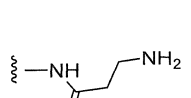
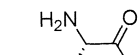
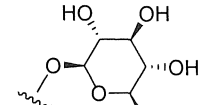
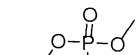
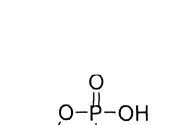
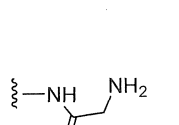
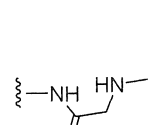
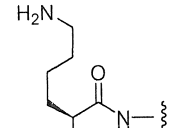
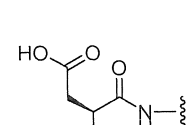
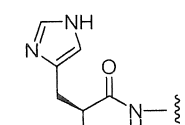


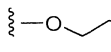
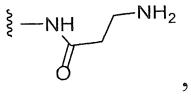
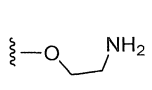
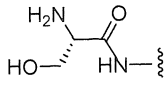
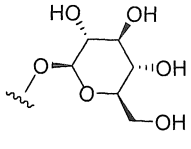
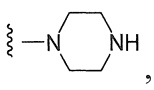
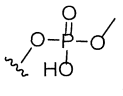
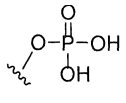
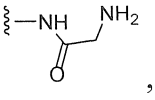
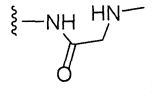
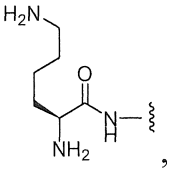
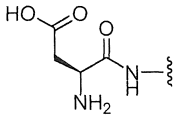
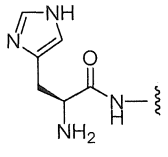
, và . Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $-CH_2-$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là –OH, $-CH_2NH_2$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, hoặc –O–$\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $-CH_2-$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là –OH. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $-CH_2-$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $-CH_2NH_2$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $-CH_2-$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^3}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $-CH_2-$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^4}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $-CH_2-$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $-CH_2-$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là –O–$\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $-CH_2-$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $-CH_2-$, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,

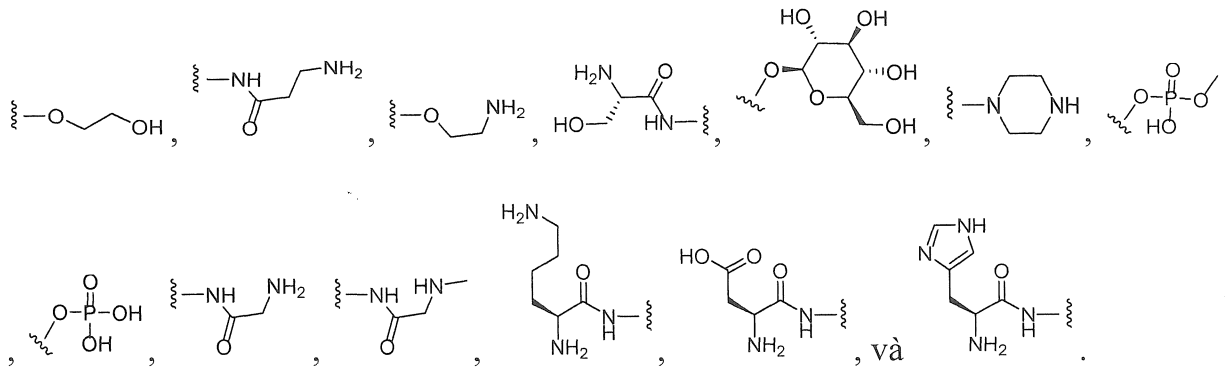


Theo phương án khác có công thức I hoặc Ia, $\mathbf{Q^1}$ là $-CH_2-$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –OH hoặc –OP(O)(O$\mathbf{R^6}$)(OH) và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $-CH_2-$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $-CH_2-$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –OP(O)(O$\mathbf{R^6}$)(OH) và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án bất kỳ nêu trên trong đoạn này, $\mathbf{R^6}$ có thể được chọn từ nhóm gồm hydroxyl và metyl.

Theo một phương án có công thức I hoặc Ia, $\mathbf{Q^1}$ là $-CH_2-$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, và **W** là –NH–. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $-CH_2-$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là –OH, $-CH_2NH_2$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, hoặc –O–$\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $-CH_2-$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là –OH. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $-CH_2-$,

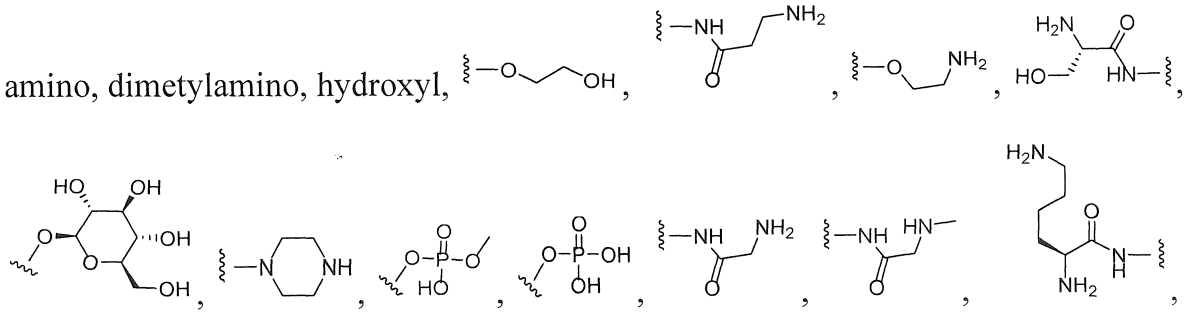
Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là $–CH_2–$, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là $–CH_2–$, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là $–CH_2–$, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là $–CH_2–$, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là $–CH_2–$, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –H và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo phương án khác, Q^1 là $–CH_2–$, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 là –OH, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là $–CH_2–$, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là $–CH_2–$, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là $–CH_2–$, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là $–CH_2–$, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là $–CH_2–$, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là $–CH_2–$, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 là $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là $–CH_2–$, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo

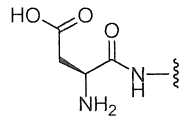
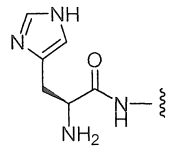
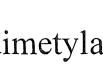
phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-NH-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 là $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $-O-R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-NH-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 là $-OH$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-NH-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 là $-CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-NH-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-NH-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-NH-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-NH-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 là $-O-R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-NH-$, và R^1 là alkyl và R^2 là $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $-O-R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-NH-$, và R^1 là alkyl và R^2 là $-OH$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-NH-$, và R^1 là alkyl và R^2 là $-CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-NH-$, và R^1 là alkyl và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-NH-$, và R^1 là alkyl và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-NH-$, và R^1 là alkyl và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-NH-$, và R^1 là alkyl và R^2 là $-O-R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là $-CH_2-$, Q^2 là $-C(O)-$, W là $-CH_2-$, và R^1 là alkyl và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,

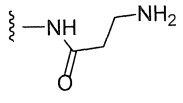
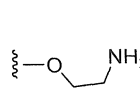
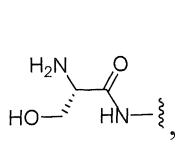
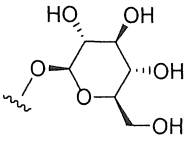
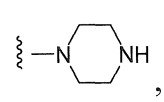
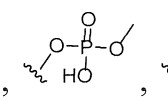
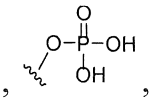


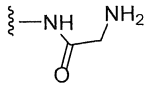
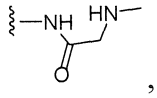
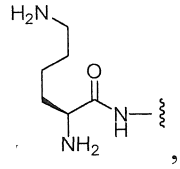
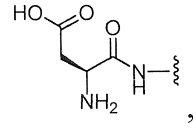
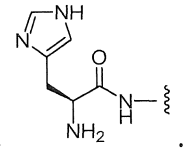
Theo phương án khác có công thức I hoặc Ia, $\mathbf{Q^1}$ là $-CH_2-$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –OH hoặc $-OP(O)(O\mathbf{R^6})(OH)$ và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $-CH_2-$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là $-CH_2-$, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là $-OP(O)(O\mathbf{R^6})(OH)$ và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án bất kỳ nêu trên trong đoạn này, $\mathbf{R^6}$ có thể được chọn từ nhóm gồm hydroxyl và metyl.

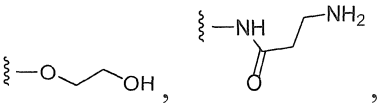
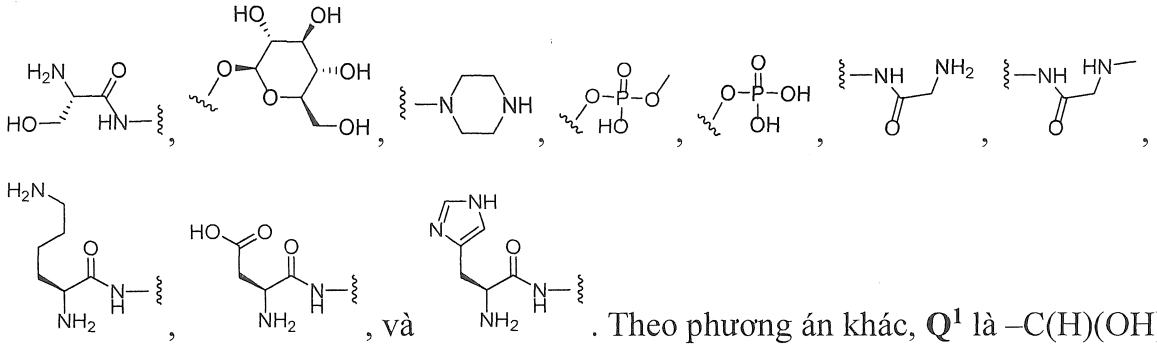
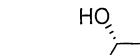
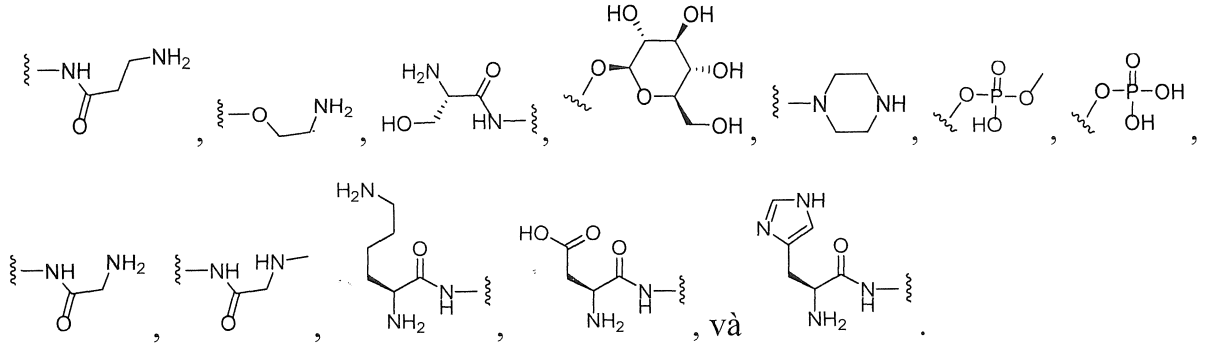
Theo một phương án có công thức I hoặc Ia, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, và **W** là $-CH_2-$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $-CH_2-$, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là –OH, $-CH_2NH_2$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, hoặc $-O-\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $-CH_2-$, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là –OH. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $-CH_2-$, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là $-CH_2NH_2$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $-CH_2-$, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^3}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $-CH_2-$, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^4}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $-CH_2-$, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $-CH_2-$, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là $-O-\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $-CH_2-$, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,




, và 
. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 là –OH, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 là $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,

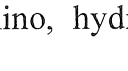

, 
, 
, 
, 
, 
, 
,

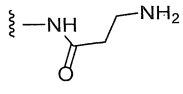
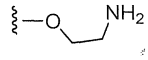
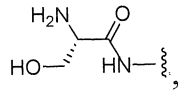
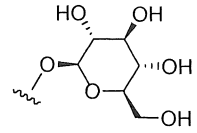
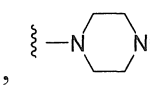
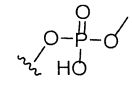
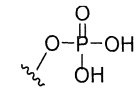

, 
, 
, 
, và 
. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là –OH, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 được chọn từ nhóm

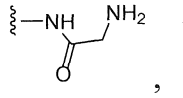
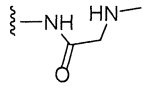
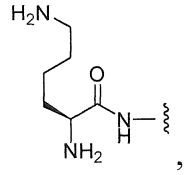
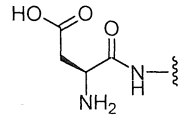
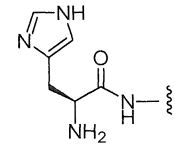
gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  , và . Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –CH_2–, và **R**^{1} là alkyl và **R**^{2} là –OH, –CH_2NH_2, **R**^{3}, **R**^{4}, **R**^{5}, hoặc –O–**R**^{5}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –CH_2–, và **R**^{1} là alkyl và **R**^{2} là –OH. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –CH_2–, và **R**^{1} là alkyl và **R**^{2} là –CH_2NH_2. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –CH_2–, và **R**^{1} là alkyl và **R**^{2} là **R**^{3}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –CH_2–, và **R**^{1} là alkyl và **R**^{2} là **R**^{4}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –CH_2–, và **R**^{1} là alkyl và **R**^{2} là **R**^{5}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –CH_2–, và **R**^{1} là alkyl và **R**^{2} là –O–**R**^{5}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –CH_2–, và **R**^{1} là alkyl và **R**^{2} được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  , và .

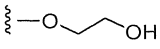
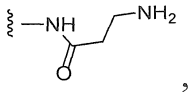
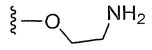
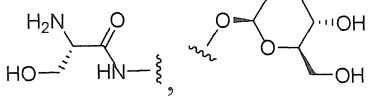
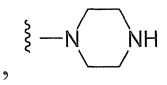
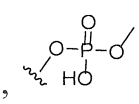
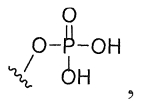
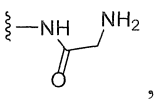
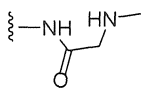
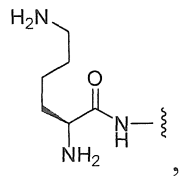
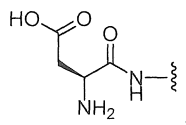
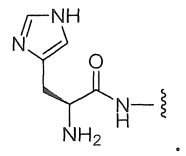
Theo phương án khác có công thức I hoặc Ia, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –CH_2–, và **R**^{1} là –OH hoặc –OP(O)(O**R**^{6})(OH) và **R**^{2} là –H. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –CH_2–, và **R**^{1} là –OH và **R**^{2} là –H. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –CH_2–, và **R**^{1} là –OP(O)(O**R**^{6})(OH) và

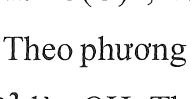
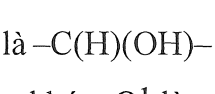
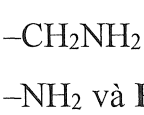
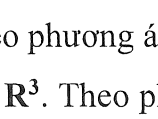
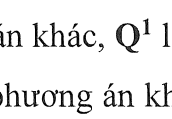
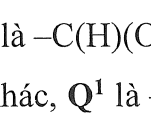
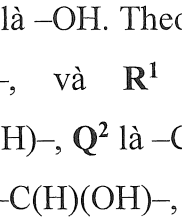
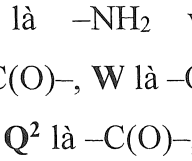
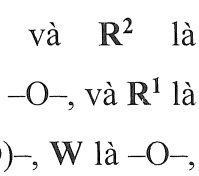
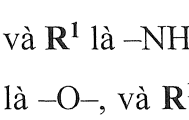
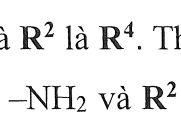
R^2 là –H. Theo phương án bất kỳ nêu trên trong đoạn này, R^6 có thể được chọn từ nhóm gồm hydroxyl và metyl.

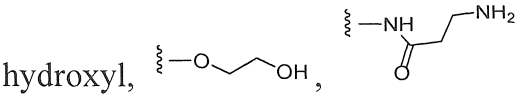
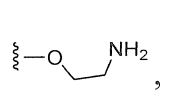
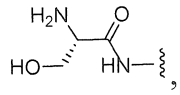
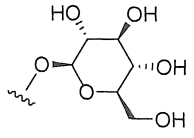
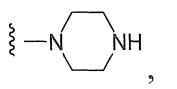
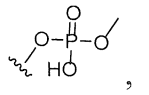
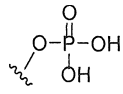
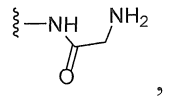
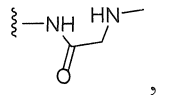
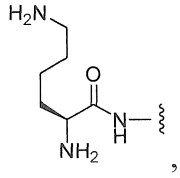
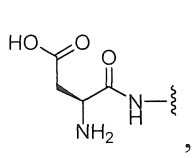
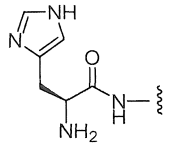
Theo một phương án có công thức I hoặc Ia, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, và W là –O–. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –H và R^2 là –OH, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H,OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –H và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H,OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –H và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H,OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –H và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H,OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –H và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H,OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –H và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H,OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –H và R^2 là $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là $–CH_2–$, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –H và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  , và  . Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là –OH, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino,

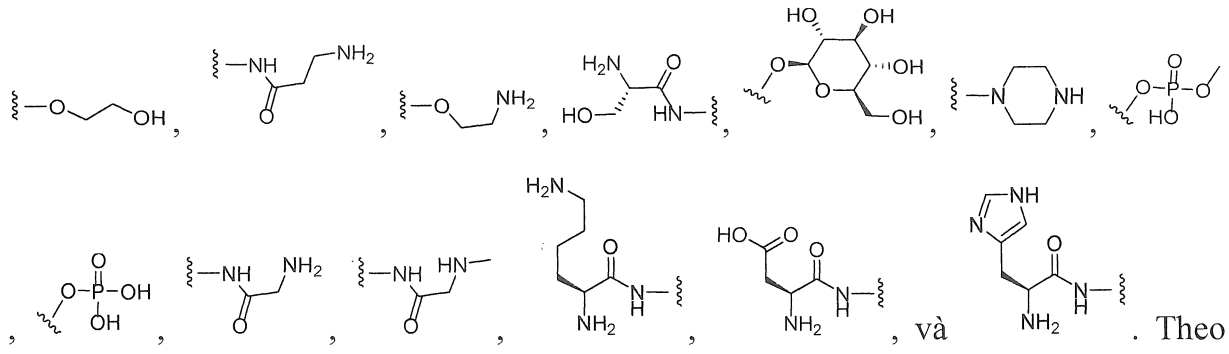
hydroxyl,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  .

Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ là –OH, $–CH_2NH_2$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, hoặc –O–$\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ là –OH. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^3}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^4}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ là –O–$\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl, ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là –OH, $–CH_2NH_2$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, hoặc –O–$\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là –OH. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^3}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^4}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(H)(OH)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W**

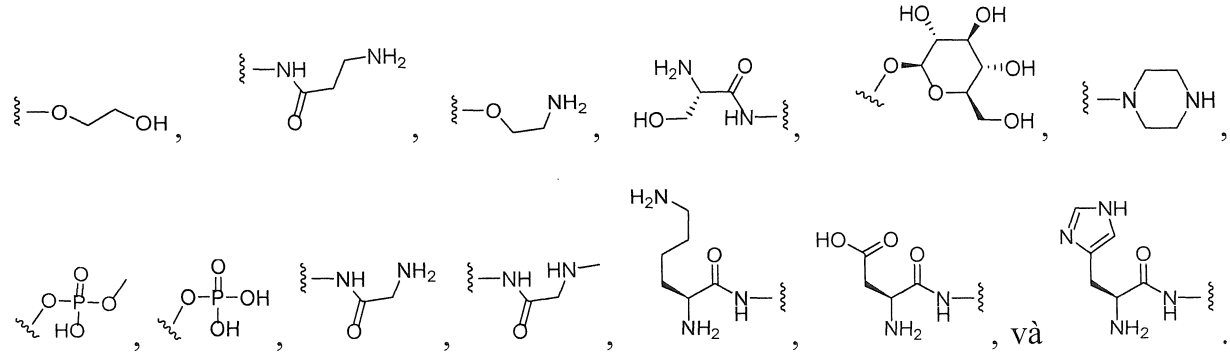
là –O–, và R^1 là alkyl và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là alkyl và R^2 là –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là alkyl và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  .

Theo phương án khác có công thức I hoặc Ia, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –OH hoặc –OP(O)(OR^6)(OH) và R^2 là –H. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là –H. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –OP(O)(OR^6)(OH) và R^2 là –H. Theo phương án bất kỳ nêu trên trong đoạn này, R^6 có thể được chọn từ nhóm gồm hydroxyl và metyl.

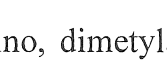
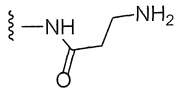
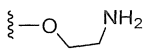
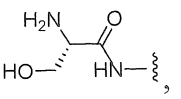
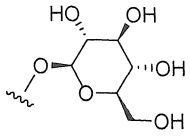
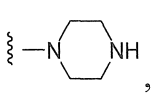
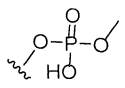
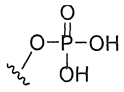
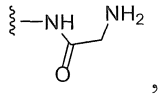
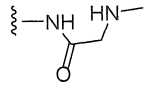
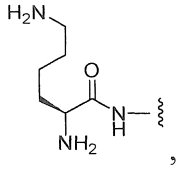
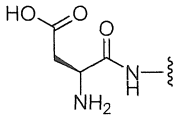
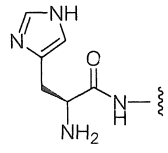
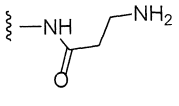
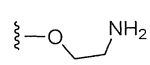
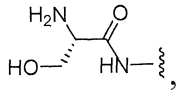
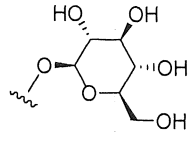
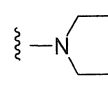
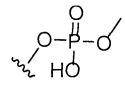
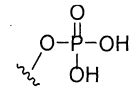
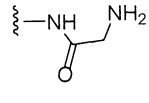
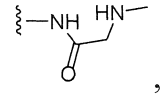
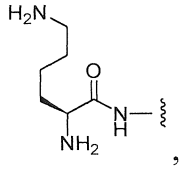
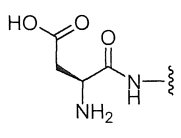
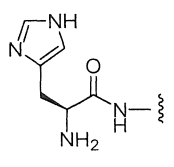
Theo một phương án có công thức I hoặc Ia, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, và W là –NH–. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là –OH, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,



phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là –OH và **R**^{2} là –OH, $–CH_2NH_2$, **R**^{3}, **R**^{4}, **R**^{5}, hoặc –O–**R**^{5}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là –OH và **R**^{2} là –OH. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là –OH và **R**^{2} là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là –OH và **R**^{2} là **R**^{3}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là –OH và **R**^{2} là **R**^{4}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là –OH và **R**^{2} là **R**^{5}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là –OH và **R**^{2} là –O–**R**^{5}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là –OH và **R**^{2} được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,

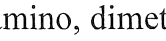


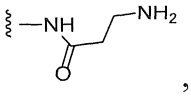
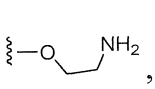
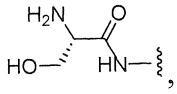
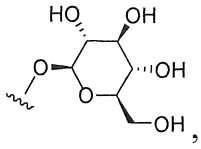
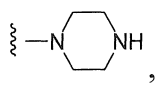
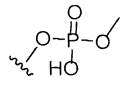
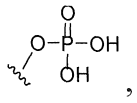
Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là $–NH_2$ và **R**^{2} là –OH, $–CH_2NH_2$, **R**^{3}, **R**^{4}, **R**^{5}, hoặc –O–**R**^{5}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là $–NH_2$ và **R**^{2} là –OH. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là $–NH_2$ và **R**^{2} là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là $–NH_2$ và **R**^{2} là **R**^{3}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là $–NH_2$ và **R**^{2} là **R**^{4}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là $–NH_2$ và **R**^{2} là **R**^{5}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(H)(OH)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là $–NH_2$ và **R**^{2} là –O–**R**^{5}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –

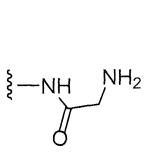
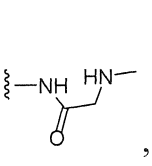
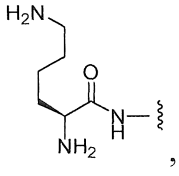
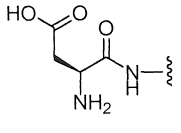
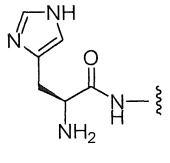
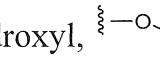
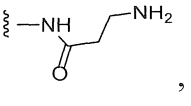
C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là alkyl và R^2 là –OH, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là alkyl và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là alkyl và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là alkyl và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là alkyl và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là alkyl và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là alkyl và R^2 là $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là alkyl và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl, ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  .

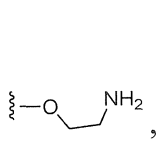
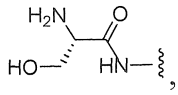
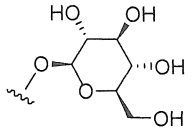
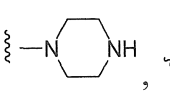
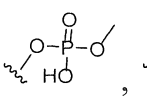
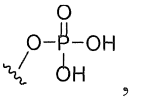
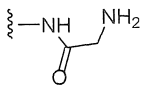
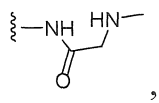
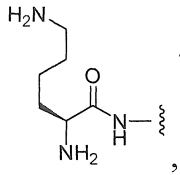
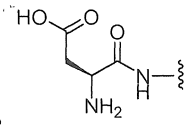
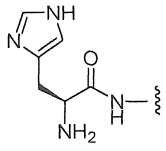
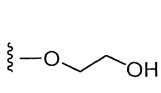
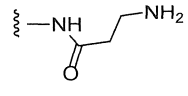
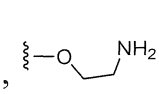
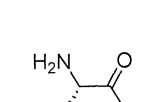
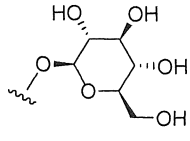
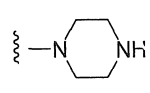
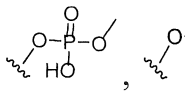
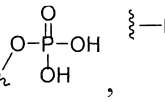
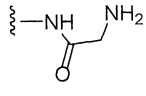
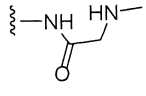
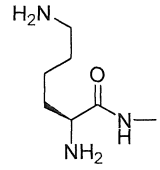
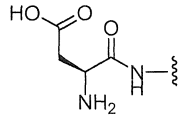
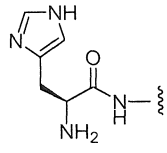
Theo phương án khác có công thức I hoặc Ia, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –OH hoặc $–OP(O)(OR^6)(OH)$ và R^2 là –H. Theo phương án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 là –H. Theo phương

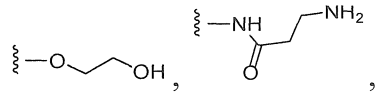
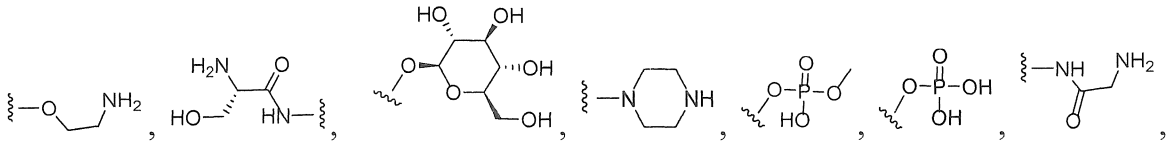
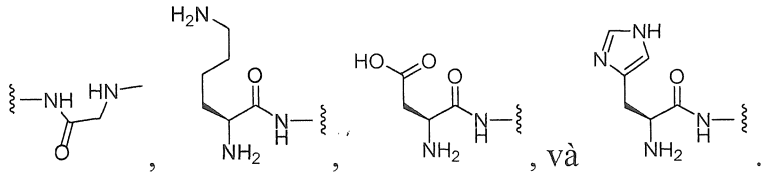
án khác, Q^1 là –C(H)(OH)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –OP(O)(OR^6)(OH) và R^2 là –H. Theo phương án bất kỳ nêu trên trong đoạn này, R^6 có thể được chọn từ nhóm gồm hydroxyl và metyl.

Theo một phương án có công thức I hoặc Ia, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, và W là $–CH_2–$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –H và R^2 là –OH, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –H và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –H và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –H và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –H và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –H và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –H và R^2 là –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –H và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,

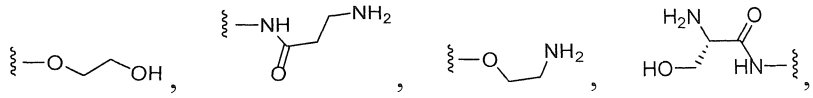
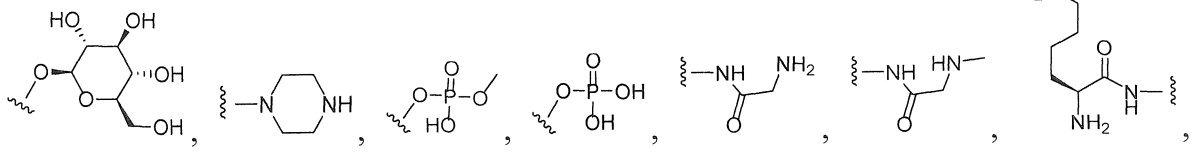
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

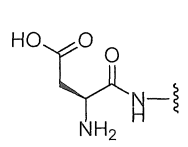
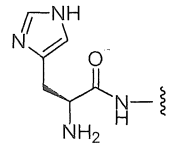
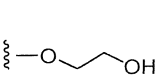
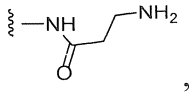
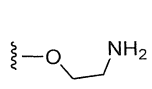
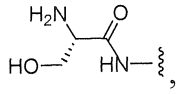
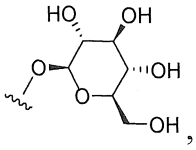
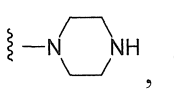
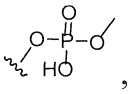
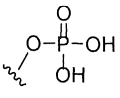
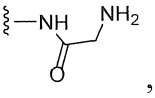
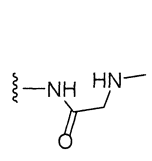
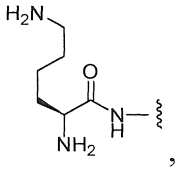
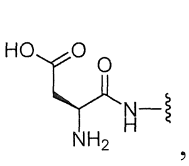
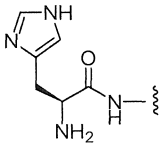
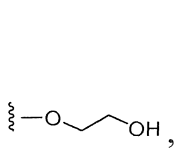
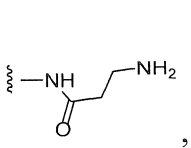
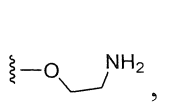
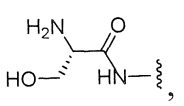
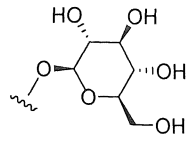
 ,  ,  ,  , và  . Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 là –OH, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 là –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  ,

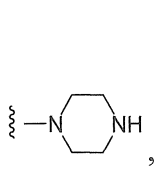
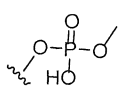
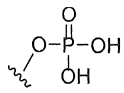
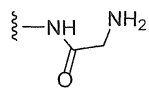
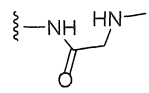
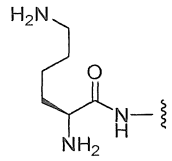
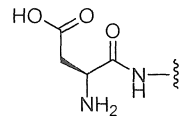
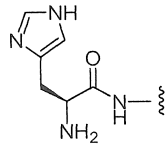
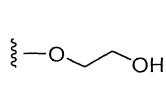
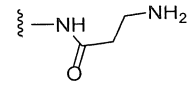
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ là –OH, $–CH_2NH_2$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, hoặc $–O–\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ là –OH. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^3}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^4}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ là $–O–\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là –OH, $–CH_2NH_2$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, hoặc $–O–\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là –OH. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^3}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^4}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $–O–$

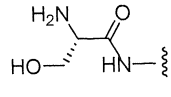
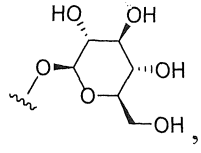
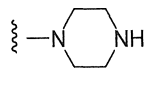
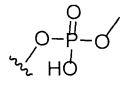
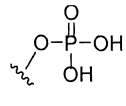
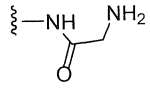
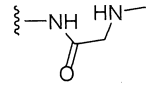
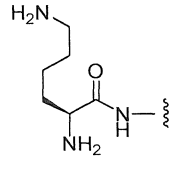
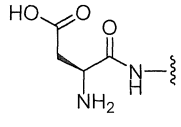
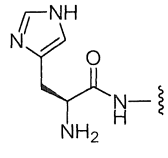
R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là alkyl và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  ,  , và .

Theo phương án khác có công thức I hoặc Ia, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH hoặc $–OP(O)(OR^6)(OH)$ và R^2 là –H. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 là –H. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là $–OP(O)(OR^6)(OH)$ và R^2 là –H. Theo phương án bất kỳ nêu trên trong đoạn này, R^6 có thể được chọn từ nhóm gồm hydroxyl và metyl.

Theo một phương án có công thức I hoặc Ia, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, và W là –O–. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –H và R^2 là –OH, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –H và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –H và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –H và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –H và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –H và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –H và R^2 là $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –H và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  .

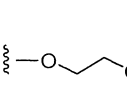
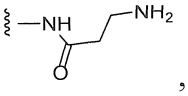
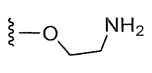
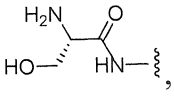
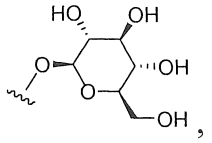
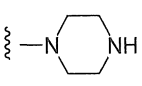
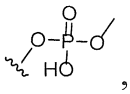
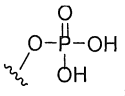
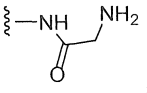
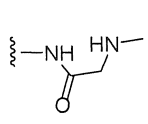
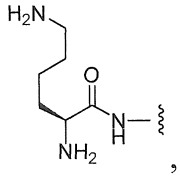
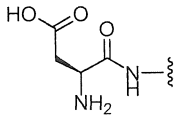
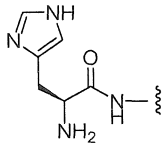
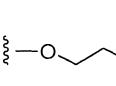
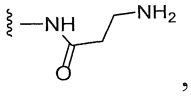
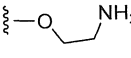
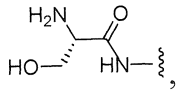
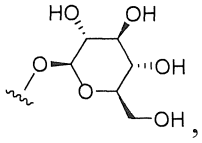
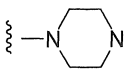
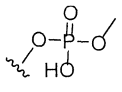
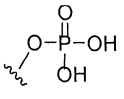
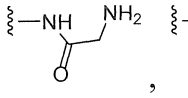
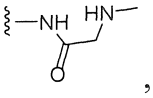
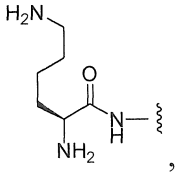

, và 
. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là –OH, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và 
. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là –OH, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –O–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  ,  ,  ,  ,

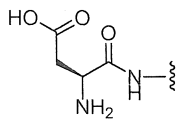
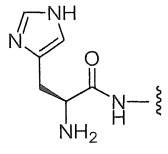
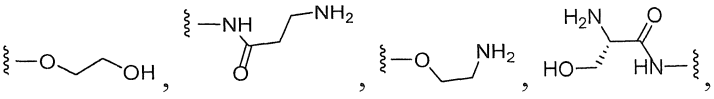
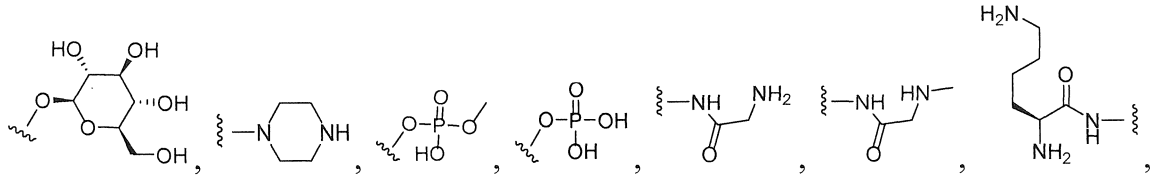
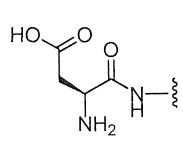
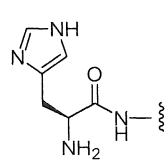







, và

. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là –OH, $–CH_2NH_2$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, hoặc $–O–\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là –OH. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^3}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^4}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $–O–\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,



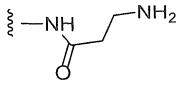
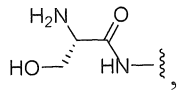
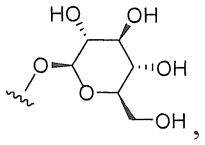
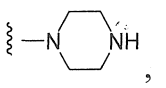
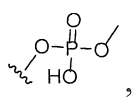
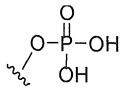
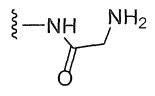
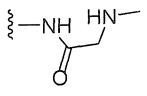
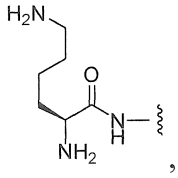
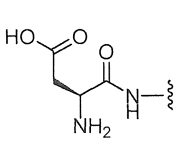
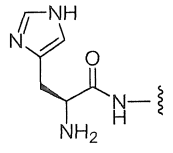










, và
.

Theo phương án khác có công thức I hoặc Ia, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –OH hoặc $–OP(O)(O\mathbf{R^6})(OH)$ và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là $–OP(O)(O\mathbf{R^6})(OH)$ và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án bất kỳ nêu trên trong đoạn này, $\mathbf{R^6}$ có thể được chọn từ nhóm gồm hydroxyl và metyl.

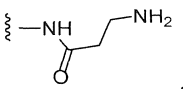
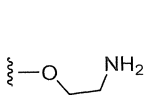
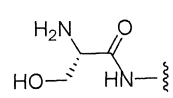
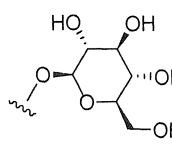
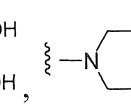
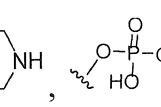
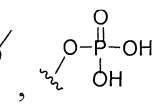
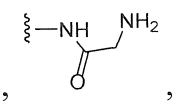
Theo một phương án có công thức I hoặc Ia, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, và **W** là –NH–. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(O)–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là –OH, $–CH_2NH_2$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, hoặc $–O–\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–

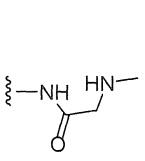
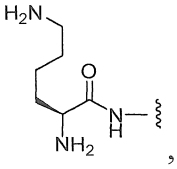
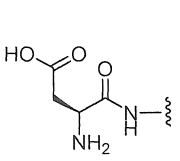
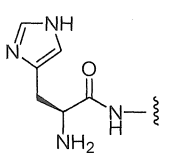
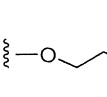
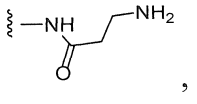
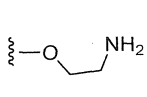
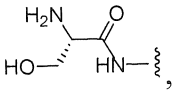
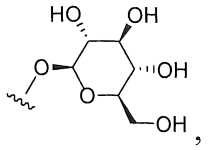
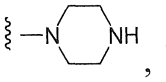
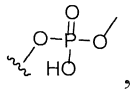
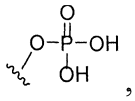
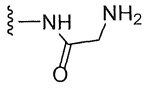
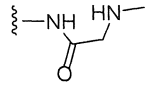
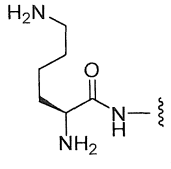
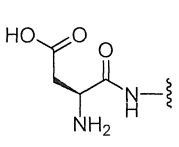
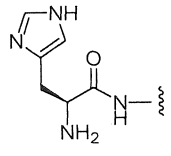
, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 là –OH, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 là –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(O)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

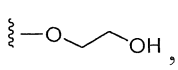
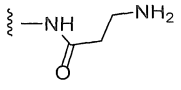
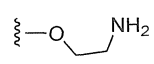
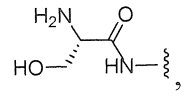
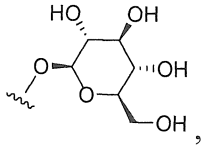
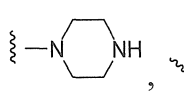
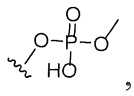
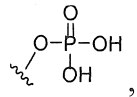
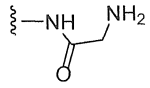
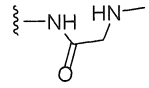
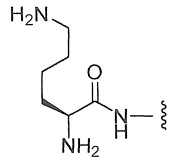
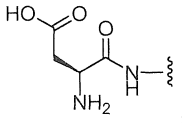
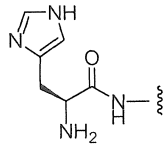
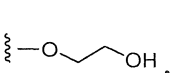
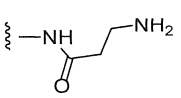
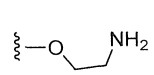
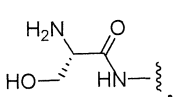
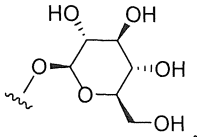
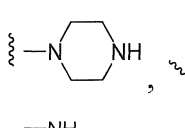
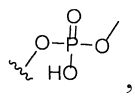
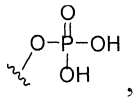
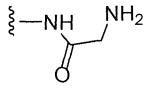
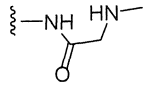
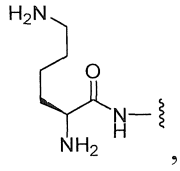
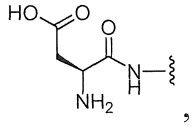
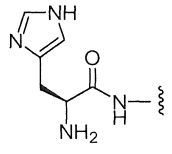

, và 
. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là –NH_2 và **R**^{2} là –OH, –CH_2NH_2, **R**^{3}, **R**^{4}, **R**^{5}, hoặc –O–**R**^{5}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là –NH_2 và **R**^{2} là –OH. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là –NH_2 và **R**^{2} là –CH_2NH_2. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là –NH_2 và **R**^{2} là **R**^{3}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là –NH_2 và **R**^{2} là **R**^{4}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là –NH_2 và **R**^{2} là **R**^{5}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là –NH_2 và **R**^{2} là –O–**R**^{5}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là –NH_2 và **R**^{2} được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl, 


, và 
. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là alkyl và **R**^{2} là –OH, –CH_2NH_2, **R**^{3}, **R**^{4}, **R**^{5}, hoặc –O–**R**^{5}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là alkyl và **R**^{2} là –OH. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là alkyl và **R**^{2} là –CH_2NH_2. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là alkyl và **R**^{2} là **R**^{3}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là alkyl và **R**^{2} là **R**^{4}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là alkyl và **R**^{2} là **R**^{5}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là alkyl và **R**^{2} là –O–**R**^{5}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là alkyl và **R**^{2} được chọn từ nhóm gồm amino,

dimetylamino, hydroxyl, ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  .

Theo phương án khác có công thức I hoặc Ia, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là –OH hoặc –OP(O)(O**R**^{6})(OH) và **R**^{2} là –H. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là –OH và **R**^{2} là –H. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –C(O)–, **W** là –NH–, và **R**^{1} là –OP(O)(O**R**^{6})(OH) và **R**^{2} là –H. Theo phương án bất kỳ nêu trên trong đoạn này, **R**^{6} có thể được chọn từ nhóm gồm hydroxyl và metyl.

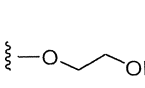
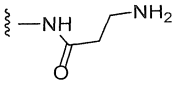
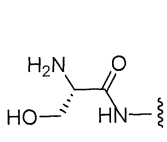
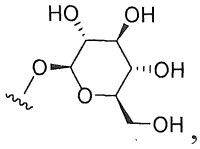
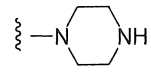
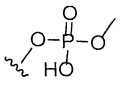
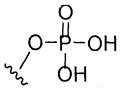
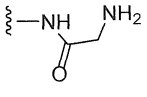
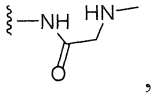
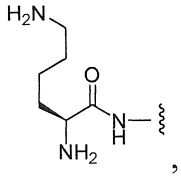
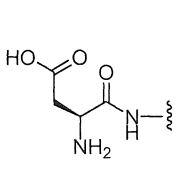
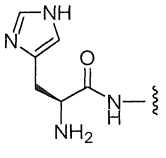
Theo một phương án có công thức I hoặc Ia, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –CH_2–, và **W** là –CH_2–. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –CH_2–, **W** là –CH_2–, và **R**^{1} là –H và **R**^{2} là –OH, –CH_2NH_2, **R**^{3}, **R**^{4}, **R**^{5}, hoặc –O–**R**^{5}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –CH_2–, **W** là –CH_2–, và **R**^{1} là –H và **R**^{2} là –OH. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –CH_2–, **W** là –CH_2–, và **R**^{1} là –H và **R**^{2} là –CH_2NH_2. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –CH_2–, **W** là –CH_2–, và **R**^{1} là –H và **R**^{2} là **R**^{3}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –CH_2–, **W** là –CH_2–, và **R**^{1} là –H và **R**^{2} là **R**^{4}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –CH_2–, **W** là –CH_2–, và **R**^{1} là –H và **R**^{2} là **R**^{5}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –CH_2–, **W** là –CH_2–, và **R**^{1} là –H và **R**^{2} là –O–**R**^{5}. Theo phương án khác, **Q**^{1} là –C(O)–, **Q**^{2} là –CH_2–, **W** là –CH_2–, và **R**^{1} là –H và **R**^{2} được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

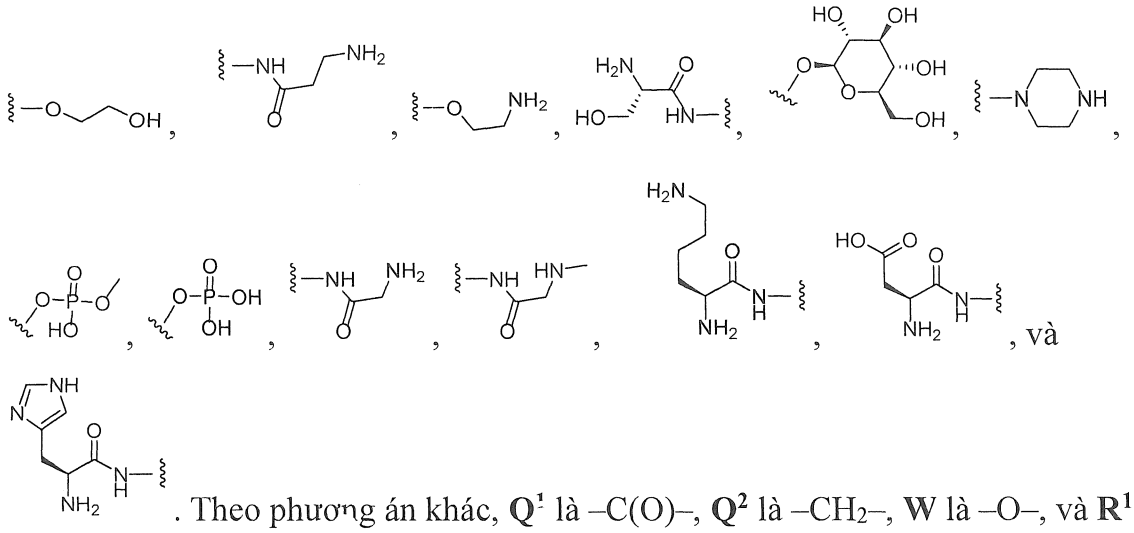
 ,  ,  , và  . Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $–CH_2–$, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là –OH, $–CH_2NH_2$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, hoặc –O–$\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $–CH_2–$, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là –OH. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $–CH_2–$, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $–CH_2–$, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^3}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $–CH_2–$, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^4}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $–CH_2–$, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $–CH_2–$, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là –O–$\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $–CH_2–$, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $–CH_2–$, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ là –OH, $–CH_2NH_2$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, hoặc –O–$\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $–CH_2–$, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ là –OH. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $–CH_2–$, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $–CH_2–$, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^3}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $–CH_2–$, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^4}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $–CH_2–$, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $–CH_2–$, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ là –O–$\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $–CH_2–$, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là $–NH_2$ và $\mathbf{R^2}$ được chọn từ nhóm gồm amino,

dimetylamino, hydroxyl,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –CH_2–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là –OH, –CH_2NH_2, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, hoặc –O–$\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –CH_2–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là –OH. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –CH_2–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là –CH_2NH_2. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –CH_2–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^3}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –CH_2–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^4}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –CH_2–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –CH_2–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là –O–$\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –CH_2–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  .

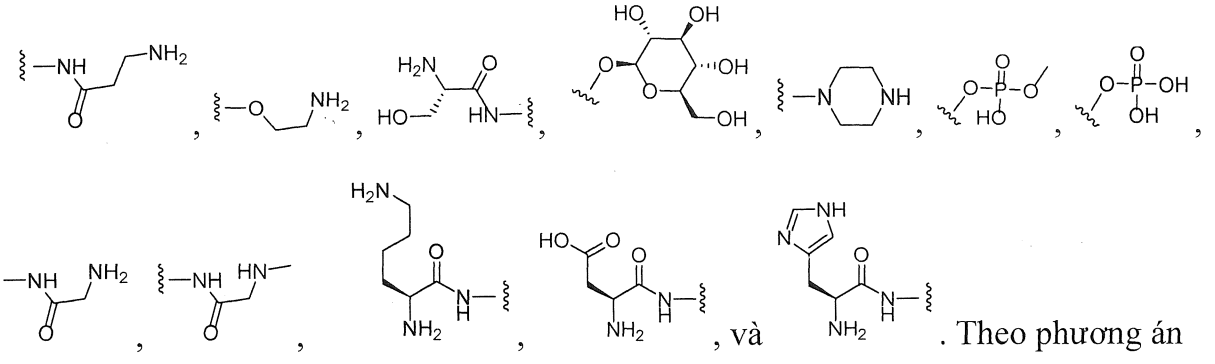
Theo phương án khác có công thức I hoặc Ia, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –CH_2–, và $\mathbf{R^1}$ là –OH hoặc –OP(O)(O$\mathbf{R^6}$)(OH) và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –CH_2–, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –CH_2–, và $\mathbf{R^1}$ là –OP(O)(O$\mathbf{R^6}$)(OH) và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo

phương án bất kỳ nêu trên trong đoạn này, R^6 có thể được chọn từ nhóm gồm hydroxyl và metyl.

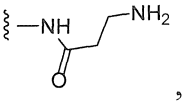
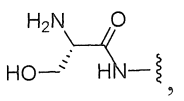
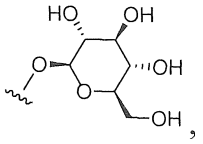
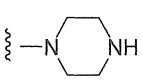
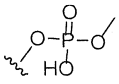
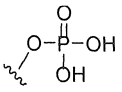
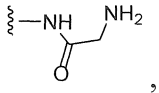
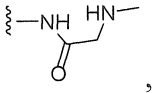
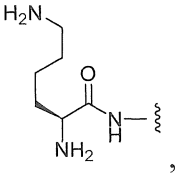
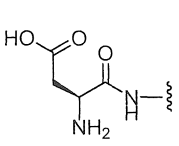
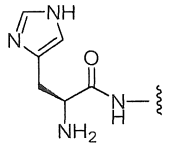
Theo một phương án có công thức I hoặc Ia, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, và W là –O–. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –H và R^2 là –OH, –CH_2NH_2, R^3, R^4, R^5, hoặc –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –H và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –H và R^2 là –CH_2NH_2. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –H và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –H và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –H và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –H và R^2 là –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –H và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là –OH, –CH_2NH_2, R^3, R^4, R^5, hoặc –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là –CH_2NH_2. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,



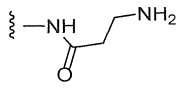
. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –NH_2 và R^2 là –OH, –CH_2NH_2, R^3, R^4, R^5, hoặc –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –NH_2 và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –NH_2 và R^2 là –CH_2NH_2. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –NH_2 và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –NH_2 và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –NH_2 và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –NH_2 và R^2 là –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là –NH_2 và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl, ,

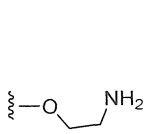
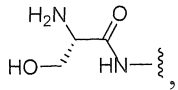
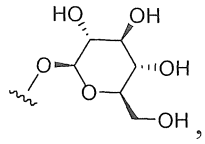
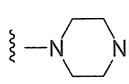
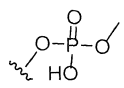
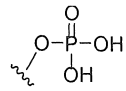
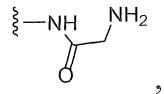
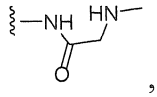
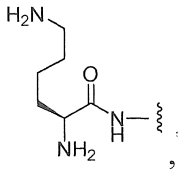
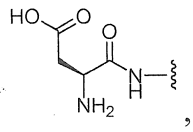
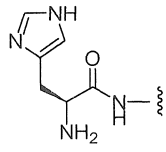
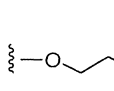
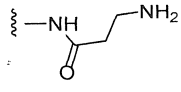
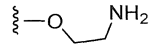
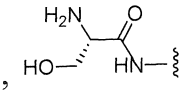
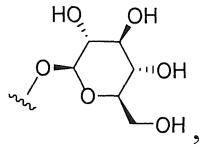
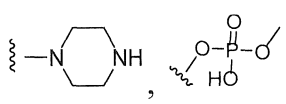
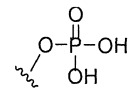
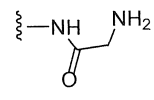
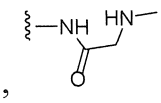
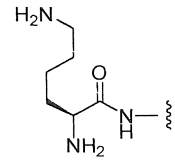
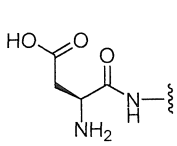
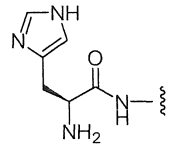


. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là alkyl và R^2 là –OH, –CH_2NH_2, R^3, R^4, R^5, hoặc –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là alkyl và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là alkyl và R^2 là –CH_2NH_2. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là alkyl và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –CH_2–, W là –O–, và R^1 là alkyl và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2

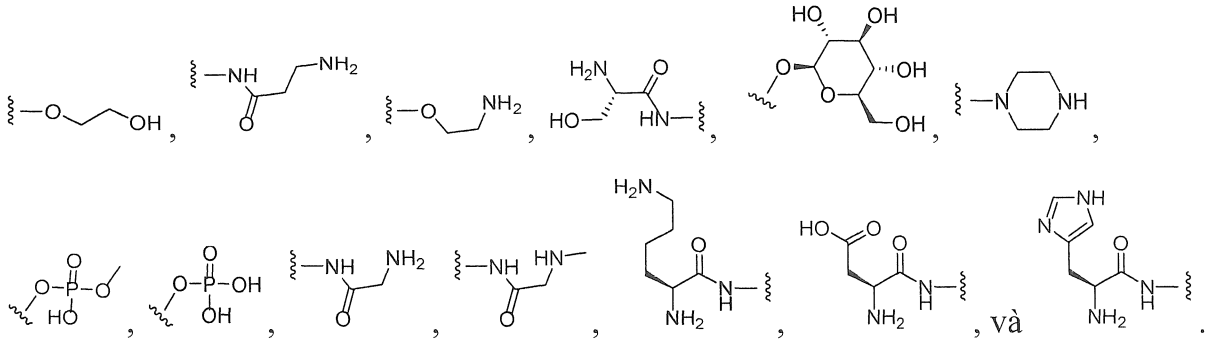
là $-CH_2-$, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $-CH_2-$, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là –O–$\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $-CH_2-$, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl, ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và .

Theo phương án khác có công thức I hoặc Ia, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $-CH_2-$, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –OH hoặc $-OP(O)(OR^6)(OH)$ và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $-CH_2-$, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $-CH_2-$, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là $-OP(O)(OR^6)(OH)$ và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án bất kỳ nêu trên trong đoạn này, $\mathbf{R^6}$ có thể được chọn từ nhóm gồm hydroxyl và metyl.

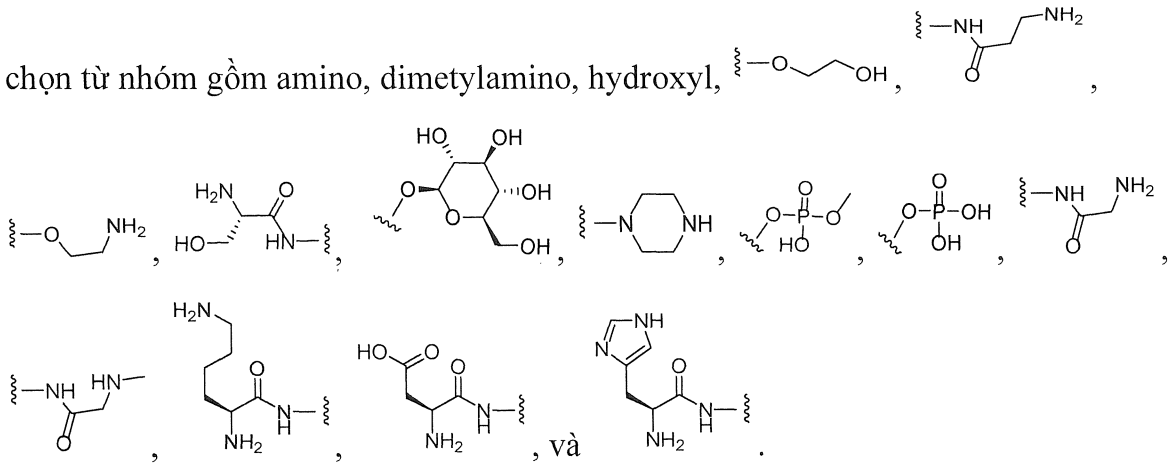
Theo một phương án có công thức I hoặc Ia, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $-CH_2-$, và **W** là –NH–. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $-CH_2-$, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là –OH, $-CH_2NH_2$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, hoặc –O–$\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $-CH_2-$, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là –OH. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $-CH_2-$, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là $-CH_2NH_2$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $-CH_2-$, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^3}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $-CH_2-$, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^4}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $-CH_2-$, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $-CH_2-$, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là –O–$\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là $-CH_2-$, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl, ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là –OH, –CH_2NH_2, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, hoặc –O–$\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là –OH. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là –CH_2NH_2. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^3}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^4}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là –O–$\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –NH_2 và $\mathbf{R^2}$ là –OH, –CH_2NH_2, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, hoặc –O–$\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –NH_2 và $\mathbf{R^2}$ là –OH. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –NH_2 và $\mathbf{R^2}$ là –CH_2NH_2. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –NH_2 và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^3}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –NH_2 và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^4}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –NH_2 và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –CH_2–, **W** là –NH–

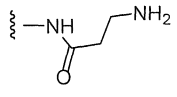
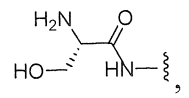
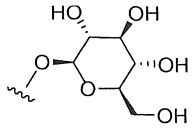
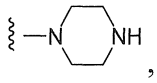
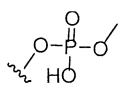
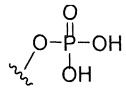
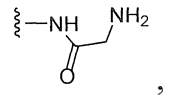
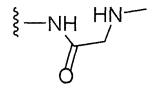
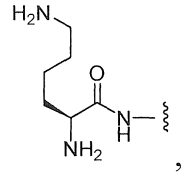
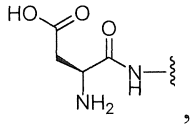
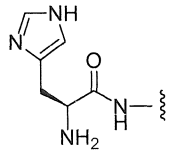
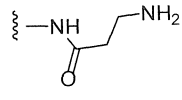
, và R^1 là $-NH_2$ và R^2 là $-O-R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là $-C(O)-$, Q^2 là $-CH_2-$, W là $-NH-$, và R^1 là $-OH$ và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,

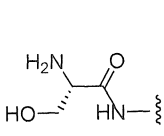
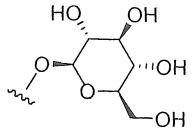
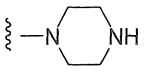
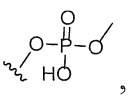
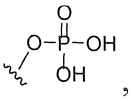
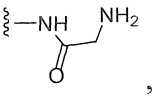
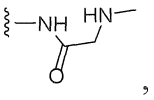
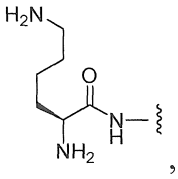
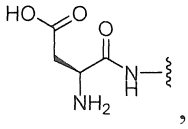
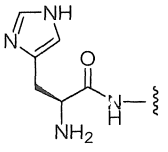
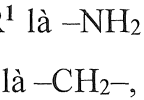
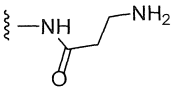
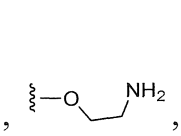
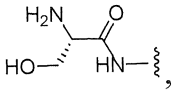
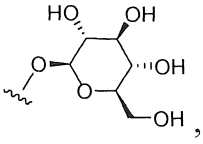
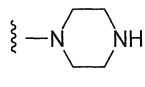
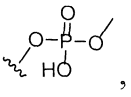
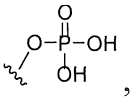
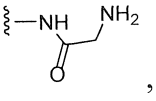
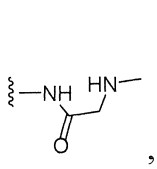
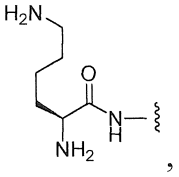
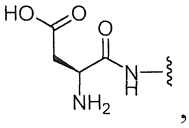
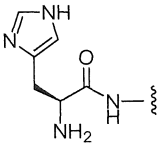


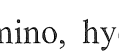
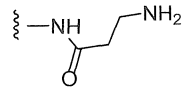
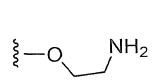
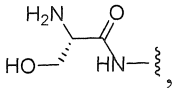
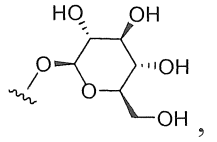
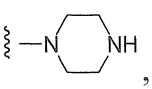
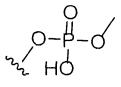
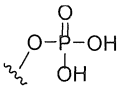
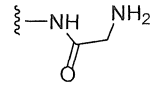
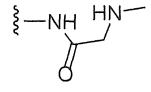
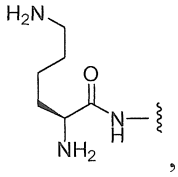
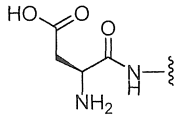
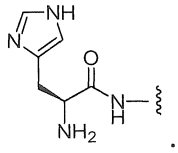
Theo phương án khác, Q^1 là $-C(O)-$, Q^2 là $-CH_2-$, W là $-NH-$, và R^1 là alkyl và R^2 là $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $-O-R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là $-C(O)-$, Q^2 là $-CH_2-$, W là $-NH-$, và R^1 là alkyl và R^2 là $-OH$. Theo phương án khác, Q^1 là $-C(O)-$, Q^2 là $-CH_2-$, W là $-NH-$, và R^1 là alkyl và R^2 là $-CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là $-C(O)-$, Q^2 là $-CH_2-$, W là $-NH-$, và R^1 là alkyl và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là $-C(O)-$, Q^2 là $-CH_2-$, W là $-NH-$, và R^1 là alkyl và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là $-C(O)-$, Q^2 là $-CH_2-$, W là $-NH-$, và R^1 là alkyl và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là $-C(O)-$, Q^2 là $-CH_2-$, W là $-NH-$, và R^1 là alkyl và R^2 là $-O-R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là $-C(O)-$, Q^2 là $-CH_2-$, W là $-NH-$, và R^1 là alkyl và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,



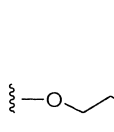
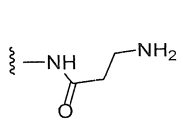
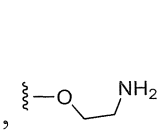
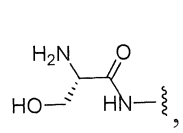
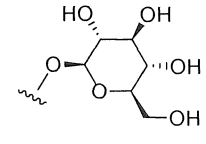
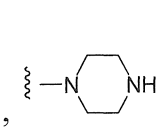
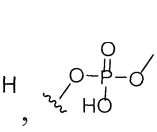
Theo phương án khác có công thức I hoặc Ia, Q^1 là $-C(O)-$, Q^2 là $-CH_2-$, W là $-NH-$, và R^1 là $-OH$ hoặc $-OP(O)(OR^6)(OH)$ và R^2 là $-H$. Theo phương án khác, Q^1 là $-C(O)-$, Q^2 là $-CH_2-$, W là $-NH-$, và R^1 là $-OH$ và R^2 là $-H$. Theo phương án khác, Q^1 là $-C(O)-$, Q^2 là $-CH_2-$, W là $-NH-$, và R^1 là $-OP(O)(OR^6)(OH)$ và R^2 là $-H$. Theo phương án bất kỳ nêu trên trong đoạn này, R^6 có thể được chọn từ nhóm gồm hydroxyl và metyl.

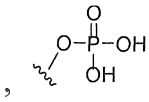
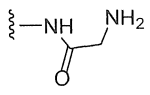
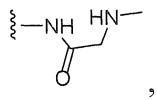
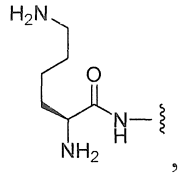
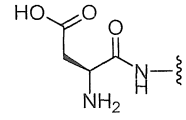
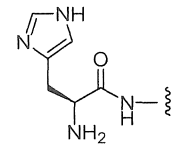
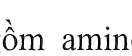
Theo một phương án có công thức I hoặc Ia, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, và W là $–CH_2–$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –H và R^2 là –OH, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –H và R^2 là -OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –H và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –H và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –H và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –H và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –H và R^2 là $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –H và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 là –OH, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 là $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là –OH và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  ,  ,

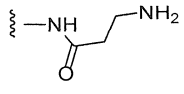
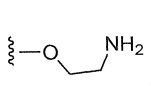
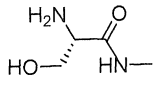
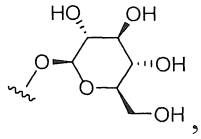
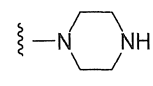
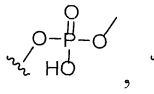
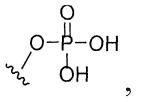
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  . Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là –OH, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  . Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là alkyl và R^2 là –OH, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là alkyl và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là alkyl và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là alkyl và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là alkyl và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là $–CH_2–$, và R^1 là alkyl và R^2 là R^5. Theo

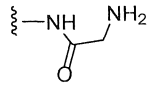
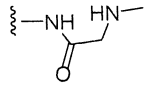
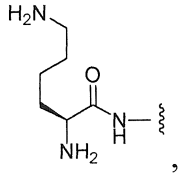
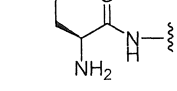
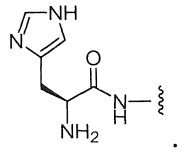
phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $–O–\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  .

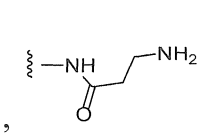
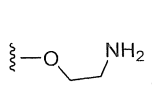
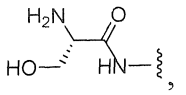
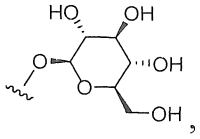
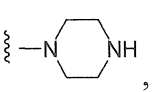
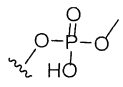
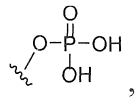
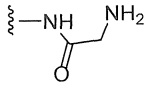
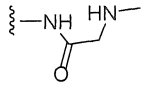
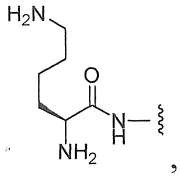
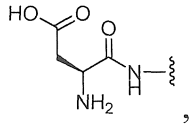
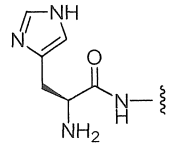
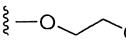
Theo phương án khác có công thức I hoặc Ia, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là –OH hoặc $–OP(O)(O\mathbf{R^6})(OH)$ và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là $–CH_2–$, và $\mathbf{R^1}$ là $–OP(O)(O\mathbf{R^6})(OH)$ và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án bất kỳ nêu trên trong đoạn này, $\mathbf{R^6}$ có thể được chọn từ nhóm gồm hydroxyl và metyl.

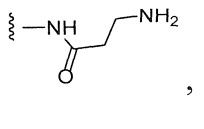
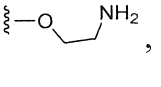
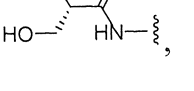
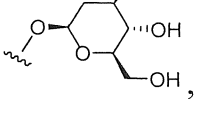
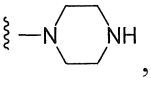
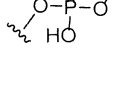
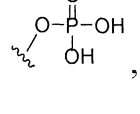
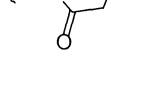
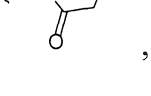
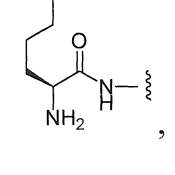
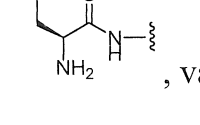
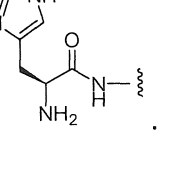
Theo một phương án có công thức I hoặc Ia, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, và **W** là –O–. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là –OH, $–CH_2NH_2$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, hoặc $–O–\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là –OH. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^3}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^4}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ là $–O–\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –H và $\mathbf{R^2}$ được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,  ,  ,  ,  ,  , 







, và . Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là –OH, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 là $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –O–, và R^1 là –OH và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,








,






, và . Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –O–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là –OH, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –O–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –O–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –O–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –O–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –O–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –O–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –O–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl, 

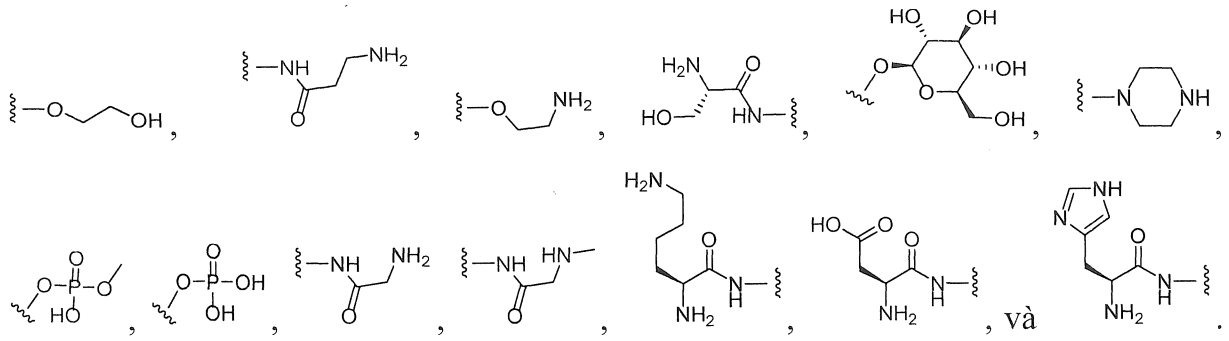












, và . Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là –OH, –CH_2NH_2, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, hoặc –O–$\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là –OH. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là –CH_2NH_2. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^3}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^4}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là $\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ là –O–$\mathbf{R^5}$. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là alkyl và $\mathbf{R^2}$ được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,  ,













, và .

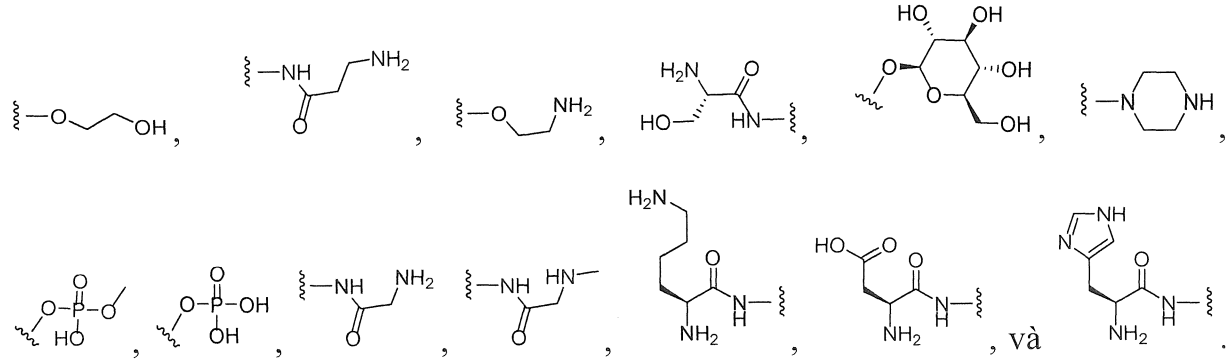
Theo phương án khác có công thức I hoặc Ia, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –OH hoặc –OP(O)(O$\mathbf{R^6}$)(OH) và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là –O–, và $\mathbf{R^1}$ là –OP(O)(O$\mathbf{R^6}$)(OH) và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án bất kỳ nêu trên trong đoạn này, $\mathbf{R^6}$ có thể được chọn từ nhóm gồm hydroxyl và metyl.

Theo một phương án có công thức I hoặc Ia, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, và **W** là –NH–. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$

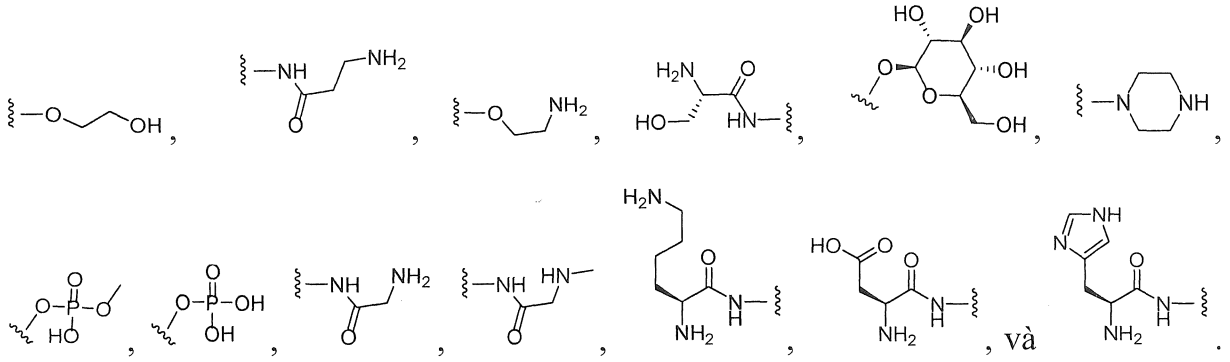
là –H và R^2 là –OH, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 là $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là –H và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,



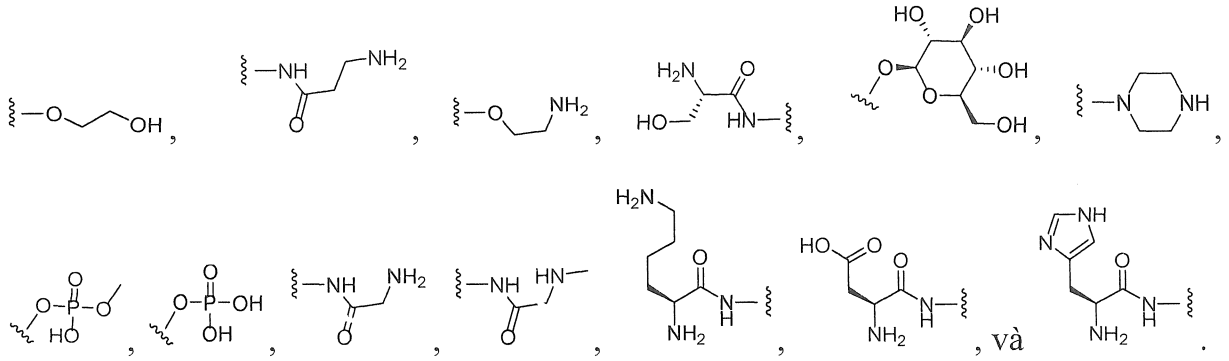
Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 là –OH, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 là $–O–R^5$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là –OH và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,



Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là –OH, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 là –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là $–NH_2$ và R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,

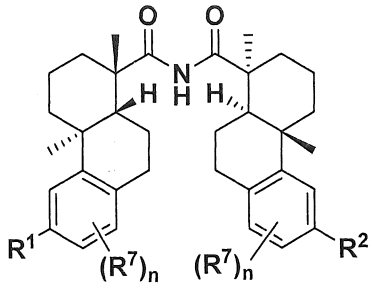


Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là alkyl và R^2 là –OH, $–CH_2NH_2$, R^3, R^4, R^5, hoặc –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là alkyl và R^2 là –OH. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là alkyl và R^2 là $–CH_2NH_2$. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là alkyl và R^2 là R^3. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là alkyl và R^2 là R^4. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là alkyl và R^2 là R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là alkyl và R^2 là –O–R^5. Theo phương án khác, Q^1 là –C(O)–, Q^2 là –C(H)(OH)–, W là –NH–, và R^1 là alkyl va R^2 được chọn từ nhóm gồm amino, dimetylamino, hydroxyl,



Theo phương án khác có công thức I hoặc Ia, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –OH hoặc –OP(O)(O$\mathbf{R^6}$)(OH) và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án khác, $\mathbf{Q^1}$ là –C(O)–, $\mathbf{Q^2}$ là –C(H)(OH)–, **W** là –NH–, và $\mathbf{R^1}$ là –OP(O)(O$\mathbf{R^6}$)(OH) và $\mathbf{R^2}$ là –H. Theo phương án bất kỳ nêu trên trong đoạn này, $\mathbf{R^6}$ có thể được chọn từ nhóm gồm hydroxyl và metyl.

Trong một số ví dụ, được đề cập trong bản mô tả này là hợp chất có công thức (**Ib**):



(Ib)

hoặc muối dược dụng, solvat, hoặc dạng đồng phân lập thể, trong đó

W là –CH_2–, –N(H)–, hoặc –O–;

$\mathbf{R^1}$ là –H, –OH, –NH_2, alkyl, hoặc –OP(O)(O$\mathbf{R^6}$)$_2$;

$\mathbf{R^2}$ là –H, –OH, –CH_2NH_2, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, hoặc –O–$\mathbf{R^5}$, trong đó $\mathbf{R^1}$ và $\mathbf{R^2}$ không đồng thời là –H;

$\mathbf{R^3}$ là –N($\mathbf{R^6}$)$_2$;

$\mathbf{R^4}$ là –**X**–**Y**–**Z**;

X được chọn từ nhóm gồm –O– và –N(H)–;

Y được chọn từ nhóm gồm alkylen, alkylen được thế (bao gồm, mà không giới hạn, thế oxo, (tức là, =O)), heteroalkylen, và heteroalkylen được thế (bao gồm, mà không giới hạn, thế oxo (tức là, =O));

Z được chọn từ nhóm gồm –OH và $–NH_2$;

$\mathbf{R^5}$ là alkyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl được thế, trong đó mỗi heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế bao gồm một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ và oxy, và bao gồm ít nhất một phần tử thế –OH và $–CH_2OH$, hoặc ít nhất một nitơ bậc một hoặc bậc hai, ví dụ, O-glucoza;

mỗi $\mathbf{R^6}$, trong mỗi trường hợp, là –H, gốc axit amin, gốc axit amin N-alkyl, peptit, hoặc alkyl; và

mỗi $\mathbf{R^7}$ độc lập là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, –CN, O-glucoza, gốc O-axit amin và $O\text{-}PEG_n$, trong đó mỗi n là số nguyên từ 0 đến 3.

Trong công thức Ib, theo một số phương án, $\mathbf{R^5}$ là heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế. Các nhóm heteroxycloalkyl hữu ích bao gồm tetrahydropyranyl, glycosidyl, và piperazinyl. Các nhóm này có thể được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, chúng không được thế. Theo một số phương án, chúng được thế. Các phần tử thế được lấy làm ví dụ bao gồm ít nhất một hydroxyl, ít nhất một nitơ bậc một, hoặc ít nhất một nitơ bậc hai.

Theo một số phương án có công thức Ib, $\mathbf{R^6}$ độc lập là trong mỗi trường hợp gốc axit amin, gốc axit amin N-alkyl, hoặc peptit. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy rằng gốc axit amin có thể là đối xứng hoặc không đối xứng, ví dụ, L-axit amin hoặc D-axit amin. Các axit amin thường bao gồm mạch bên axit amin. Mạch bên có thể là mạch bên của bất kỳ axit amin đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, mạch bên là mạch bên của histidin, alanin, isoloxin, arginin, loxin, asparagin, lysin, axit aspartic, methionin, xystein, phenylalanin, axit glutamic, treonin, glutamin, tryptophan, valin, ornitin, selenoxystein, serin, glyxin, homoglyxin (ví dụ, β-homoglyxin), hoặc tyrosin. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy rằng peptit có thể là đối xứng hoặc không đối xứng, ví dụ, bao gồm các DL-axit amin triệt quang hoặc các D- hoặc L-axit amin không triệt quang và các hỗn hợp đồng phân không đối quang của chúng. Mạch bên của peptit được mô tả như trong ngữ cảnh của các axit amin trên đây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ

thấy rằng gốc axit amin N-alkyl bao gồm phần tử thế alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, ở nhóm amino đầu tận cùng của axit amin hoặc nhóm amino đầu tận cùng của peptit.

Trong công thức Ib, theo một số phương án, $\mathbf{R^7}$ là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, –CN, O-glucoza, gốc O-axit amin hoặc O-PEG_n, trong đó mỗi n là số nguyên từ 0 đến 3. Theo một số phương án, gốc O-axit amin bao gồm gốc HO-axit amin như được xác định trên đây. Theo một phương án, O-PEG_n là trong đó n = 0. Theo phương án khác, O-PEG_n là trong đó n = 1. Theo phương án khác, O-PEG_n là trong đó n = 2. Theo phương án khác nữa, O-PEG_n là trong đó n= 3.

Theo một phương án có công thức Ib, $\mathbf{R^1}$ là –OH. Theo phương án khác, $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là –O–$(CH_2)_n$–**Z**, trong đó n là số nguyên từ 1 đến 4. Theo một số phương án, $\mathbf{R^1}$ là –OH, $\mathbf{R^2}$ là –O–$(CH_2)_n$–**Z**, và n là 1. Theo một số phương án, $\mathbf{R^1}$ là –OH, $\mathbf{R^2}$ là –O–$(CH_2)_n$–**Z**, và n là 2. Theo một số phương án, $\mathbf{R^1}$ là –OH, $\mathbf{R^2}$ là –O–$(CH_2)_n$–**Z**, và n là 3. Theo một số phương án, $\mathbf{R^1}$ là –OH, $\mathbf{R^2}$ là –O–$(CH_2)_n$–**Z**, và n là 4.

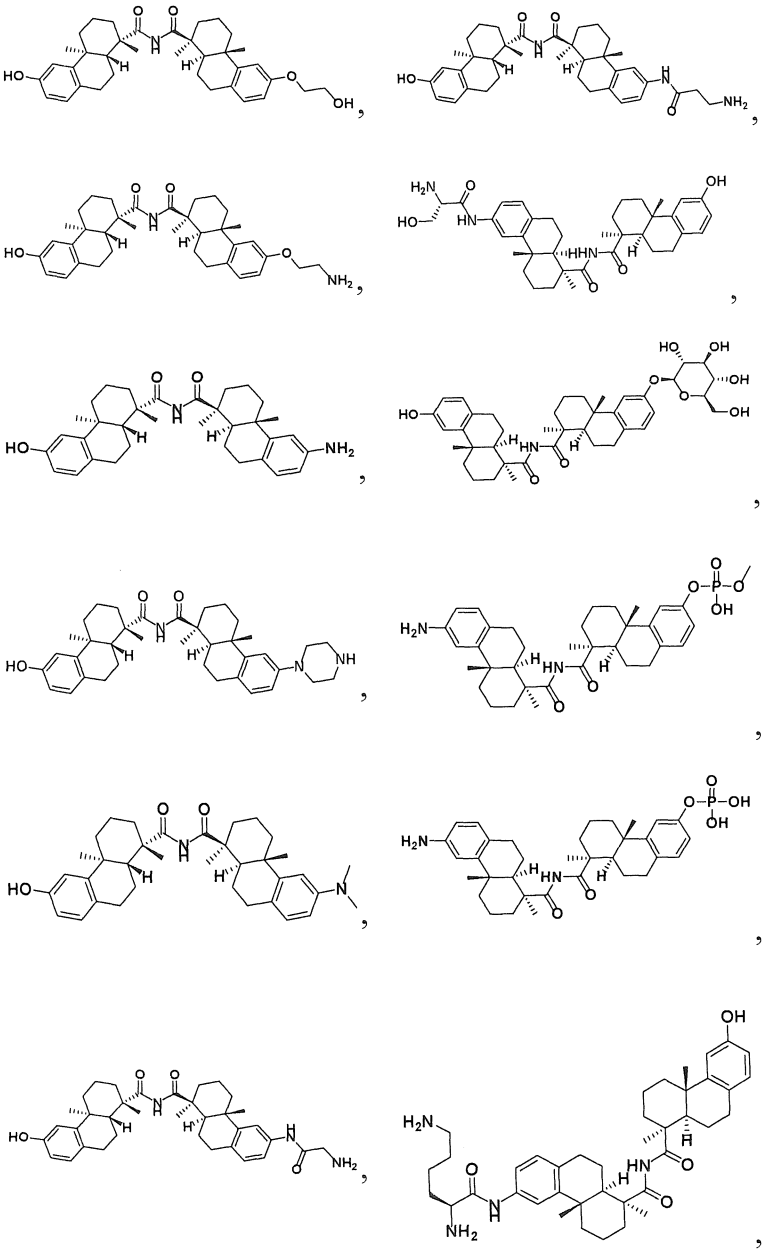
Theo một phương án có công thức Ib, $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là –N(H)C(O)–$(CH_2)_n$–NH_2, trong đó n là số nguyên từ 1 đến 4. Theo một số phương án, $\mathbf{R^1}$ là –OH, $\mathbf{R^2}$ là –N(H)C(O)–$(CH_2)_n$–NH_2, và n là 1. Theo một số phương án, $\mathbf{R^1}$ là –OH, $\mathbf{R^2}$ là –N(H)C(O)–$(CH_2)_n$–NH_2, và n là 2. Theo một số phương án, $\mathbf{R^1}$ là –OH, $\mathbf{R^2}$ là –N(H)C(O)–$(CH_2)_n$–NH_2, và n là 3. Theo một số phương án, $\mathbf{R^1}$ là –OH, $\mathbf{R^2}$ là –N(H)C(O)–$(CH_2)_n$–NH_2, và n là 4.

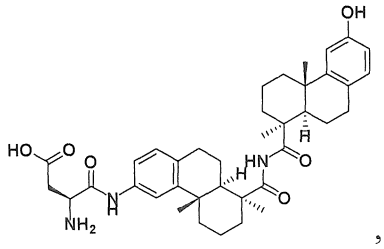
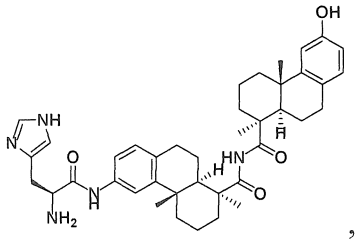
Theo một phương án có công thức Ib, $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là –N(H)C(O)–$(CRR)_n$–NH_2, trong đó mỗi R là –H, –OH, hoặc –CH_2OH, và trong đó n là số nguyên từ 1 đến 4. Theo một số phương án, $\mathbf{R^1}$ là –OH, $\mathbf{R^2}$ là –N(H)C(O)–$(CRR)_n$–NH_2, mỗi R là –H, và n là số nguyên từ 1 đến 4. Theo một số phương án, $\mathbf{R^1}$ là –OH, $\mathbf{R^2}$ là –N(H)C(O)–$(CRR)_n$–NH_2, mỗi R là –OH, và n là số nguyên từ 1 đến 4. Theo một số phương án, $\mathbf{R^1}$ là –OH, $\mathbf{R^2}$ là –N(H)C(O)–$(CRR)_n$–NH_2, mỗi R là –CH_2OH, và n là số nguyên từ 1 đến 4. Theo phương án bất kỳ nêu trên trong đoạn này, n là 1. Theo phương án bất kỳ nêu trên trong đoạn này, n là 2. Theo phương án bất kỳ nêu trên trong đoạn này, n là 3. Theo phương án bất kỳ nêu trên trong đoạn này, n là 4.

Theo một phương án có công thức Ib, $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là *N*-piperazinyl. Theo phương án khác, $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là $-N(\mathbf{R^6})_2$. Theo phương án khác, $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là *N*-serinyl. Theo phương án khác nữa, $\mathbf{R^1}$ là –OH và $\mathbf{R^2}$ là *O*-glycosyl.

Theo một phương án có công thức Ib, $\mathbf{R^1}$ là $-OP(O)(O\mathbf{R^6})(OH)$ và $\mathbf{R^2}$ là $-NH_2$.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I, Ia, và Ib có thể được chọn từ nhóm gồm:

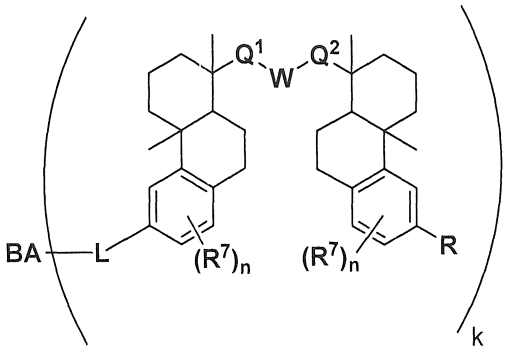


, và , hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó.

Thể liên hợp/Thể liên hợp kháng thể-dược chất (ADC)

Sáng chế đề xuất thể liên hợp có công thức **A**:



(A)

hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó

L là hợp chất yếu tố nối hoặc **X-Y-Z**, trong đó **X** là –NH– hoặc –O–; **Y** là gốc phân cắt được bằng enzym, nhóm tự phân cắt, gốc không bền với axit, PEG_n, gốc đường, hoặc nhóm tăng cường; và **Z** là hợp chất yếu tố nối tác nhân liên kết (BL) trong đó Z được liên kết cộng hóa trị với BA;

BA là tác nhân liên kết;

k là số nguyên từ 1 đến 30;

mỗi $\mathbf{Q^1}$ và $\mathbf{Q^2}$ độc lập là $–CH_2–$, –C(O)–, –C(H)(OH)–, hoặc $–C(OH)_2–$;

W là $–CH_2–$, –N(H)–, hoặc –O–;

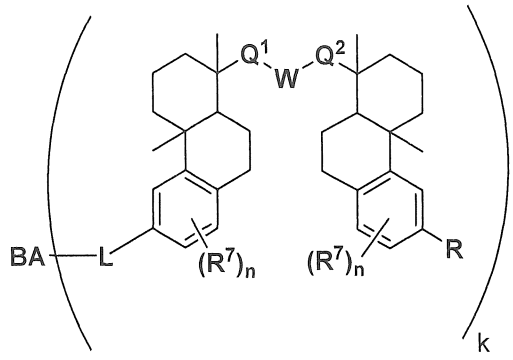
R là –H, $–O\mathbf{R^6}$, –OH, $–NH_2$, alkyl, hoặc $–OP(O)(O\mathbf{R^6})_2$;

mỗi R^6 , độc lập trong mỗi trường hợp, là –H, gốc axit amin, peptit, hoặc alkyl; và

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, và R^5 được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức I.

Các gốc phân cắt được bằng enzym được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bất kỳ di- hoặc tri- peptit (ví dụ, VC-PAB và VA, như được mô tả đâu đó trong bản mô tả này). Các nhóm tự phân cắt được lấy làm ví dụ được mô tả đâu đó trong bản mô tả này. Các gốc không bền với axit được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkoxamin, ketoxamin, cacbonat, hoặc phosphonat. Các nhóm tăng cường được lấy làm ví dụ được mô tả đâu đó trong bản mô tả này. Các gốc phản ứng được lấy làm ví dụ được mô tả đâu đó trong bản mô tả này. Theo một số phương án, Y không bao gồm PEG_n. Theo một số phương án, axit amin có thể được sử dụng để kết nối chất tải, nhóm tăng cường, và kháng thể (mỗi thành phần là như được mô tả đâu đó trong bản mô tả này) với nhau, như được mô tả và thấy rõ đâu đó trong bản mô tả này. Việc kết nối chất tải, nhóm tăng cường, và kháng thể qua axit amin có thể được thực hiện bằng phản ứng ghép amit, cộng thio-Michael, hoặc phenol-O-alkyl hóa như có thể thấy bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, axit amin mà kết nối chất tải, nhóm tăng cường, và kháng thể là lysin. Trong ví dụ khác, theo một phương án, axit amin mà kết nối chất tải, nhóm tăng cường, và kháng thể là D-lysin. Trong ví dụ khác, theo một phương án, axit amin mà kết nối chất tải, nhóm tăng cường, và kháng thể là axit aspartic. Trong ví dụ khác, theo một phương án, axit amin mà kết nối chất tải, nhóm tăng cường, và kháng thể là axit glutamic. Trong ví dụ khác, theo một phương án, axit amin mà kết nối chất tải, nhóm tăng cường, và kháng thể là serin. Trong ví dụ khác, theo một phương án, axit amin mà kết nối chất tải, nhóm tăng cường, và kháng thể là xystein. Trong ví dụ khác, theo một phương án, axit amin mà kết nối chất tải, nhóm tăng cường, và kháng thể là tyrosin.

Sáng chế đề xuất thể liên hợp có công thức (**A**):



(A)

hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó,

trong đó

L là hợp chất yếu tố nối;

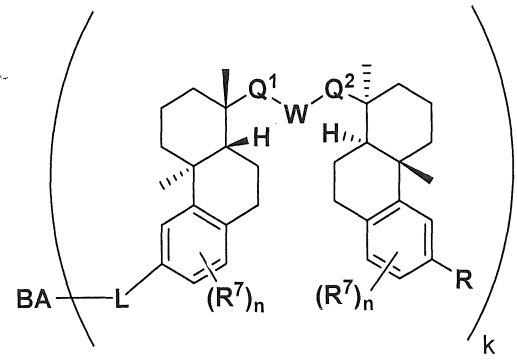
BA là tác nhân liên kết;

k là số nguyên từ 1 đến 30;

R là –H, R^1 hoặc R^2; và

Q^1, Q^2, **W**, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, **X**, **Y**, và **Z** được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức **I**. Theo một số phương án, **R** là R^1.

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



(**Aa**)

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó

L là hợp chất yếu tố nối;

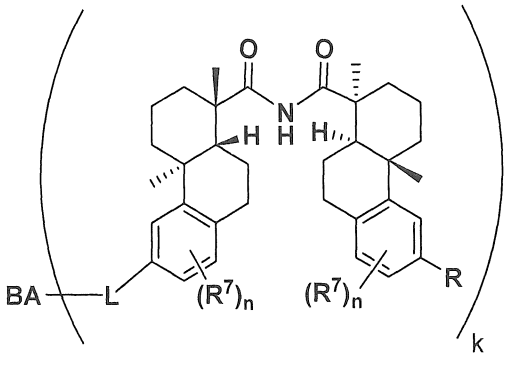
BA là tác nhân liên kết;

k là số nguyên từ 1 đến 30;

R là –H, R^1 hoặc R^2; và

Q^1, Q^2, W, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X, Y, và Z được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức **Ia**. Theo một số phương án, R là R^1.

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



(**Ab**)

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó

L là hợp chất yếu tố nối;

BA là tác nhân liên kết;

k là số nguyên từ 1 đến 30;

R là –H, R^1 hoặc R^2; và

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X, Y, và Z được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức **Ib**.

Theo một số phương án, R là R^1.

Các tác nhân liên kết

Các tác nhân liên kết thích hợp đối với bất kỳ thể liên hợp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kháng thể, lymphokin, hoóc môn, yếu tố sinh trưởng, thụ thể virut, intơlơkin, hoặc phân tử hoặc chất khác bất kỳ liên kết với tế bào hoặc liên kết với peptit.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết là kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó. Kháng thể có thể ở dạng bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Thuật ngữ "kháng thể", như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ bất bỳ phân tử hoặc phức chất phân tử liên kết kháng nguyên bao gồm ít nhất một vùng quyết định tính bổ trợ (CDR) mà liên kết đặc hiệu với hoặc tương tác với kháng

nguyên cụ thể. Thuật ngữ "kháng thể" bao gồm các phân tử globulin miễn dịch bao gồm bốn chuỗi polypeptit, hai chuỗi nặng (H) và hai chuỗi nhẹ (L) được liên kết nhờ các liên kết disulfua, cũng như multime của chúng (*ví dụ,* IgM). Mỗi chuỗi nặng bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng (được viết tắt trong bản mô tả này là HCVR hoặc V_H) và vùng ổn định của chuỗi nặng. Vùng ổn định của chuỗi nặng bao gồm ba vùng, C_H1, C_H2 và C_H3. Mỗi chuỗi nhẹ bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (được viết tắt trong bản mô tả này là LCVR hoặc V_L) và vùng ổn định của chuỗi nhẹ. Vùng ổn định của chuỗi nhẹ bao gồm một bùng (C_L1). Các vùng V_H và V_L có thể được chia nhỏ tiếp thành các vùng siêu biến, gọi là vùng quyết định tính bổ trợ (CDR), xen kẽ bởi các vùng bảo toàn hơn, gọi là vùng khung (FR). Mỗi V_H và V_L là gồm ba CDR và bốn FR, được sắp xếp từ đầu tận cùng amino đến đầu tận cùng carboxy theo thứ tự sau: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Theo các phương án khác nhau của sáng chế, các FR của kháng thể (hoặc phần liên kết kháng nguyên của chúng) thích hợp cho hợp chất trong bản mô tả này có thể giống hệt với các trình tự dòng mầm của người, hoặc có thể được biến đổi một cách tự nhiên hoặc nhân tạo. Trình tự liên ứng axit amin có thể được xác định dựa trên phân tích từng bước hai hoặc nhiều CDR. Thuật ngữ "kháng thể", như được sử dụng trong bản mô tả này, cũng bao gồm các mảnh liên kết kháng nguyên của các phân tử kháng thể đầy đủ. Các thuật ngữ "phần liên kết kháng nguyên" của kháng thể, "mảnh liên kết kháng nguyên" của kháng thể, và dạng tương tự, như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm bất kỳ polypeptit hoặc glycoprotein có trong tự nhiên, thu được bằng enzym, tổng hợp, hoặc được thao tác di truyền, mà liên kết đặc hiệu với kháng nguyên để tạo ra phức chất. Các mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể có thể được tạo ra, *ví dụ,* từ các phân tử kháng thể đầy đủ bằng cách sử dụng bất kỳ kỹ thuật chuẩn thích hợp như phân cắt protein hoặc kỹ thuật thao tác di truyền tái tổ hợp bao gồm thao tác và biểu hiện ADN mã hóa vùng biến đổi và tùy ý vùng ổn định của kháng thể. ADN như vậy là đã biết và/hoặc là sẵn có từ, *ví dụ,* các nguồn thương mại, các thư viện ADN (bao gồm, *ví dụ,* thư viện thể thực khuẩn-kháng thể), hoặc có thể được tổng hợp. ADN này có thể được xác định trình tự và thao tác bằng phương pháp hóa học hoặc bằng cách sử dụng các kỹ thuật sinh học phân tử, ví dụ, sắp xếp một hoặc nhiều vùng biến đổi và/hoặc vùng ổn định thành cấu hình thích hợp, hoặc đưa các codon vào, tạo các gốc xystein, biến đổi, thêm, hoặc loại bỏ axit amin, v.v.. Các ví dụ không giới hạn về các mảnh liên kết kháng nguyên

bao gồm: (i) mảnh Fab; (ii) mảnh F(ab')2; (iii) mảnh Fd; (iv) mảnh Fv; (v) phân tử Fv chuỗi đơn (scFv); (vi) mảnh dAb; và (vii) đơn vị nhận biết tối thiểu gồm có các gốc axit amin bắt chước vùng siêu biến của kháng thể (*ví dụ,* CDR được phân lập như peptit CDR3), hoặc peptit ràng buộc FR3-CDR3-FR4. Các phân tử được thao tác khác, như kháng thể đặc hiệu vùng, kháng thể vùng đơn, kháng thể loại bỏ vùng, kháng thể dạng khảm, kháng thể ghép CDR, diabody, triabody, tetrabody, minibody, nanobody (*ví dụ* nanobody hóa trị một, nanobody hóa trị hai, v.v.), dược chất miễn dịch mô-đun nhỏ (SMIP), và các vùng IgNAR biến đổi của cá mập, cũng được bao hàm trong thuật ngữ "mảnh liên kết kháng nguyên," như được sử dụng trong bản mô tả này. Mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể thường bao gồm ít nhất một vùng biến đổi. Vùng biến đổi có thể có bất kỳ kích thước hoặc thành phần axit amin và thường bao gồm ít nhất một CDR nằm liền kề hoặc trong khung đọc với một hoặc nhiều trình tự khung. Trong các mảnh liên kết kháng nguyên có vùng V_H liên quan đến vùng V_L, các vùng V_H và V_L có thể được đặt ở vị trí liên quan đến nhau theo cách sắp xếp thích hợp bất kỳ. Ví dụ, vùng biến đổi có thể là dime và chứa các dime V_H-V_H, V_H-V_L hoặc V_L-V_L. Theo cách khác, mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể có thể chứa vùng V_H hoặc V_L dạng monome. Theo một số phương án, mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể có thể chứa ít nhất một vùng biến đổi được liên kết cộng hóa trị với ít nhất một vùng ổn định. Các cấu hình được lấy làm ví dụ không giới hạn của các vùng biến đổi và vùng ổn định mà có thể được tìm thấy bên trong mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể theo sáng chế bao gồm: (i) V_H-C_H1; (ii) V_H-C_H2; (iii) V_H-C_H3; (iv) V_H-C_H1-C_H2; (v) V_H-C_H1-C_H2-C_H3; (vi) V_H-C_H2-C_H3; (vii) V_H-C_L; (viii) V_L-C_H1; (ix) V_L-C_H2; (x) V_L-C_H3; (xi) V_L-C_H1-C_H2; (xii) V_L-C_H1-C_H2-C_H3; (xiii) V_L-C_H2-C_H3; và (xiv) V_L-C_L. Trong bất kỳ cấu hình của vùng biến đổi và vùng ổn định, bao gồm bất kỳ cấu hình được lấy làm ví dụ nêu trên, vùng biến đổi và vùng ổn định có thể được nối trực tiếp với nhau hoặc có thể được nối bằng vùng bản lề hoàn toàn hoặc một phần hoặc vùng nối. Vùng bản lề có thể gồm có ít nhất 2 (*ví dụ,* 5, 10, 15, 20, 40, 60, hoặc hơn) axit amin mà tạo ra liên kết linh động hoặc bán linh động giữa vùng biến đổi và/hoặc vùng ổn định liền kề trong phân tử polypeptit đơn. Như với các phân tử kháng thể đầy đủ, các mảnh liên kết kháng nguyên có thể là một đặc hiệu hoặc nhiều đặc hiệu (*ví dụ,* hai đặc hiệu). Mảnh liên kết kháng nguyên nhiều đặc hiệu của kháng thể thường bao gồm ít nhất hai vùng biến đổi khác nhau, trong đó mỗi

vùng biến đổi là có khả năng liên kết đặc hiệu với kháng nguyên riêng biệt hoặc với epitop khác trên cùng kháng nguyên. Dạng kháng thể nhiều đặc hiệu bất kỳ, bao gồm các dạng kháng thể hai đặc hiệu được lấy làm ví dụ bộc lộ trong bản mô tả này, có thể thích hợp để sử dụng trong ngữ cảnh của mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể theo sáng chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường khả dụng trong lĩnh vực này. Theo một số phương án được mô tả trong bản mô tả này, các kháng thể được mô tả trong bản mô tả này là các kháng thể người. Thuật ngữ "kháng thể người", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dự tính bao gồm các kháng thể có các vùng biến đổi và ổn định được tạo ra từ các trình tự globulin miễn dịch dòng mầm của người. Các kháng thể người theo sáng chế có thể bao gồm các gốc axit amin không được mã hóa bởi các trình tự globulin miễn dịch dòng mầm của người (*ví dụ,* các đột biến được đưa vào bằng cách gây đột biến ngẫu nhiên hoặc đột biến điểm đặc hiệu *in vitro* hoặc bằng đột biến soma *in vivo*), ví dụ, trong các CDR và cụ thể là CDR3. Tuy nhiên, thuật ngữ "kháng thể người", như được sử dụng trong bản mô tả này, không được dự tính bao gồm các kháng thể trong đó các trình tự CDR được tạo ra từ dòng mầm của loài động vật có vú khác, như chuột nhắt, đã được ghép lên trình tự khung của người. Thuật ngữ "kháng thể người" không bao gồm các phân tử có trong tự nhiên mà bình thường tồn tại mà không có cải biến hoặc có thể thiệp/thao tác bởi con người, trong sinh vật sống có trong tự nhiên, không được cải biến. Các kháng thể theo sáng chế có thể, theo một số phương án, là kháng thể người tái tổ hợp. Thuật ngữ "kháng thể người tái tổ hợp", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dự tính bao gồm tất cả các kháng thể người được điều chế, biểu hiện, tạo ra, hoặc phân lập bằng phương pháp tái tổ hợp, như các kháng thể được biểu hiện bằng cách sử dụng vectơ biểu hiện tái tổ hợp được chuyển nhiễm vào tế bào chủ (được mô tả thêm dưới đây), các kháng thể được phân lập từ thể tái tổ hợp, thư viện kháng thể người tổ hợp (được mô tả thêm dưới đây), các kháng thể được phân lập từ động vật (*ví dụ,* chuột nhắt) chuyển gen đối với các gen globulin miễn dịch của người (xem, *ví dụ,* Taylor *et al.* (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295) hoặc các kháng thể được điều chế, biểu hiện, tạo ra, hoặc phân lập bằng phương pháp khác bất kỳ mà bao gồm cắt ghép các trình tự gen globulin miễn dịch của người với các trình tự ADN khác. Các kháng thể người tái tổ hợp như vậy có các vùng biến đổi và ổn định được tạo ra từ các trình tự globulin miễn dịch dòng mầm của người. Theo một số phương án, tuy nhiên, các kháng thể người tái tổ hợp

như vậy được gây đột biến *in vitro* (hoặc, khi động vật chuyển gen đối với các trình tự Ig của người được sử dụng, là gây đột biến soma *in vivo*) và do đó các trình tự axit amin của các vùng V_H và V_L của kháng thể tái tổ hợp là các trình tự mà, mặc dù được tạo ra từ và liên quan đến các trình tự V_H và V_L dòng mầm của người, có thể không tồn tại tự nhiên bên trong kho dòng mầm kháng thể người *in vivo*. Các kháng thể người có thể tồn tại ở hai dạng liên quan đến tính không đồng nhất của vùng bản lề. Ở một dạng, phân tử globulin miễn dịch bao gồm cấu trúc bốn chuỗi ổn định xấp xỉ 150-160 kDa trong đó các dime được giữ cùng nhau bởi liên kết disulfua nối các chuỗi nặng. Ở dạng thứ hai, các dime không được nối bởi các liên kết disulfua liên chuỗi và phân tử có khoảng 75-80 kDa được tạo ra gồm các chuỗi nhẹ và nặng (nửa kháng thể) được liên kết cộng hóa trị. Các dạng này rất khó tách, ngay cả sau khi tinh chế ái lực. Tần suất xuất hiện dạng thứ hai trong các isotyp IgG nguyên vẹn khác nhau là do, nhưng không giới hạn ở, các khác biệt về cấu trúc liên quan đến isotyp vùng bản lề của kháng thể. Thay thế axit amin duy nhất trong vùng bản lề của IgG4 của người có thể làm giảm đáng kể sự xuất hiện của dạng thứ hai (Angal *et al.* (1993) Molecular Immunology 30:105) đến mức thường quan sát được bằng cách sử dụng vùng bản lề của IgG1 của người. Sáng chế bao hàm các kháng thể có một hoặc nhiều đột biến trong vùng bản lề, vùng C_H2 hoặc C_H3 có thể cần có, ví dụ, để sản xuất, cải thiện hiệu suất của dạng kháng thể mong muốn. Các kháng thể được mô tả trong bản mô tả này có thể là các kháng thể được phân lập. "Kháng thể được phân lập", như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ kháng thể đã được nhận dạng và tách và/hoặc thu hồi từ ít nhất một thành phần của môi trường tự nhiên của nó. Ví dụ, kháng thể đã được tách hoặc thu hồi từ ít nhất một thành phần của sinh vật, hoặc từ mô hoặc tế bào trong đó kháng thể tồn tại tự nhiên hoặc được tạo ra tự nhiên, là "kháng thể được phân lập" nhằm mục đích của sáng chế. Kháng thể được phân lập cũng bao gồm kháng thể *in situ* bên trong tế bào tái tổ hợp. Các kháng thể được phân lập là các kháng thể đã qua ít nhất một bước tinh chế hoặc phân lập. Theo một số phương án, kháng thể được phân lập có thể căn bản không chứa chất tế bào khác và/hoặc hóa chất. Các kháng thể được sử dụng trong bản mô tả này có thể bao gồm một hoặc nhiều axit amin thay thế, cài và/hoặc xóa bỏ trong vùng khung và/hoặc vùng CDR của vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ so với các trình tự dòng mầm tương ứng mà các kháng thể này được tạo ra từ đó. Các đột biến như vậy có thể dễ dàng xác định được bằng cách so sánh các trình tự axit amin bộc

lộ trong bản mô tả này các trình tự dòng mầm khả dụng từ, ví dụ, các cơ sở dữ liệu trình tự kháng thể công khai. Sáng chế bao gồm các kháng thể, và các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, mà được tạo ra từ bất kỳ trình tự axit amin bộc lộ trong bản mô tả này, trong đó một hoặc nhiều axit amin bên trong một hoặc nhiều vùng khung và/hoặc vùng CDR được đột biến thành (các) gốc tương ứng của trình tự dòng mầm mà kháng thể được tạo ra từ đó, hoặc thành (các) gốc tương ứng của trình tự dòng mầm khác của người, hoặc thành thay thế axit amin bảo toàn (các) gốc dòng mầm tương ứng (các thay đổi như vậy được gọi chung trong bản mô tả này là "đột biến dòng mầm"). Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này, bắt đầu bằng các trình tự vùng biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ bộc lộ trong bản mô tả này, có thể tạo ra nhiều kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên mà bao gồm một hoặc nhiều đột biến dòng mầm riêng rẽ hoặc dạng kết hợp của chúng. Theo một số phương án, tất cả các gốc khung và/hoặc CDR trong các vùng V_H và/hoặc V_L đều được đột biến ngược thành các gốc được tìm thấy trong trình tự dòng mầm ban đầu mà kháng thể được tạo ra từ đó. Theo các phương án khác, chỉ có các gốc nhất định được đột biến ngược thành trình tự dòng mầm ban đầu, *ví dụ,* chỉ có các gốc được đột biến tìm thấy trong 8 axit amin đầu tiên của FR1 hoặc trong 8 axit amin cuối của FR4, hoặc chỉ có các gốc được đột biến tìm thấy trong CDR1, CDR2 hoặc CDR3. Theo các phương án khác, một hoặc nhiều (các) gốc khung và/hoặc CDR được đột biến thành (các) gốc tương ứng của trình tự dòng mầm khác (*tức là,* trình tự dòng mầm khác với trình tự dòng mầm mà kháng thể được bắt nguồn từ đó). Hơn thế nữa, các kháng thể theo sáng chế có thể chứa dạng kết hợp bất kỳ của hai hoặc nhiều đột biến dòng mầm trong các vùng khung và/hoặc CDR, *ví dụ,* trong đó các gốc riêng rẽ nhất định được đột biến thành gốc tương ứng của trình tự dòng mầm cụ thể trong khi các gốc nhất định khác mà khác với trình tự dòng mầm ban đầu được duy trì hoặc được đột biến thành gốc tương ứng của trình tự dòng mầm khác. Khi thu được, các kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên mà chứa một hoặc nhiều đột biến dòng mầm có thể được thử một hoặc nhiều đặc tính mong muốn như, đặc hiệu liên kết được cải thiện, ái lực liên kết gia tăng, các đặc tính sinh học đối kháng hoặc chủ vận được cải thiện hoặc tăng cường (có thể trong trường hợp này), khả năng gây miễn dịch giảm, v.v. Các kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên thu được theo cách chung này được bao hàm theo sáng chế. Các kháng thể hữu ích cho hợp chất trong bản mô tả này cũng bao gồm các kháng thể

bao gồm các biến thể của bất kỳ trình tự axit amin HCVR, LCVR, và/hoặc CDR bộc lộ trong bản mô tả này có một hoặc nhiều thay thế bảo toàn. Thuật ngữ "epitop" chỉ quyết định tố kháng nguyên mà tương tác với vị trí liên kết kháng nguyên đặc hiệu trong vùng biến đổi của phân tử kháng thể được biết là paratop. Kháng nguyên đơn có thể có nhiều hơn một epitop. Do đó, các kháng thể khác nhau có thể liên kết với các vùng khác nhau trên một kháng nguyên và có thể có các tác dụng sinh học khác nhau. Epitop có thể có cấu hình hoặc mạch thẳng. Epitop cấu hình được tạo ra bởi các axit amin gần nhau về không gian từ các đoạn khác nhau của chuỗi polypeptit mạch thẳng. Epitop mạch thẳng là epitop được tạo ra bởi các gốc axit amin liền kề trong chuỗi polypeptit. Trong trường hợp nhất định, epitop có thể bao gồm các gốc sacarit, các nhóm phosphoryl, hoặc các nhóm sulfonyl trên kháng nguyên.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm chuỗi nhẹ. Theo một số phương án, chuỗi nhẹ là kappa chuỗi nhẹ. Theo một số phương án, chuỗi nhẹ là lambda chuỗi nhẹ. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm chuỗi nặng. Theo một số khía cạnh, chuỗi nặng là IgA. Theo một số khía cạnh, chuỗi nặng là IgD. Theo một số khía cạnh, chuỗi nặng là IgE. Theo một số khía cạnh, chuỗi nặng là IgG. Theo một số khía cạnh, chuỗi nặng là IgM. Theo một số khía cạnh, chuỗi nặng là IgG1. Theo một số khía cạnh, chuỗi nặng là IgG2. Theo một số khía cạnh, chuỗi nặng là IgG3. Theo một số khía cạnh, chuỗi nặng là IgG4. Theo một số khía cạnh, chuỗi nặng là IgA1. Theo một số khía cạnh, chuỗi nặng là IgA2.

Theo một số phương án, kháng thể là mảnh kháng thể. Theo một số khía cạnh, mảnh kháng thể là mảnh Fv. Theo một số khía cạnh, mảnh kháng thể là mảnh Fab. Theo một số khía cạnh, mảnh kháng thể là mảnh $F(ab')_2$. Theo một số khía cạnh, mảnh kháng thể là mảnh Fab'. Theo một số khía cạnh, mảnh kháng thể là mảnh scFv (sFv). Theo một số khía cạnh, mảnh kháng thể là mảnh scFv-Fc.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đơn dòng. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đa dòng.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể dạng khảm. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể được nhân hóa. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể người.

Kháng thể có thể có đặc hiệu liên kết đối với kháng nguyên bất kỳ được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cho là thích hợp. Theo một số phương án, kháng nguyên là phân tử xuyên màng (*ví dụ,* thụ thể) hoặc yếu tố sinh trưởng. Các kháng nguyên được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các phân tử như thụ thể dọn dẹp lớp A bao gồm thụ thể dọn dẹp A (SR-A, hoặc MSR1), thụ thể đại thực bào với cấu trúc colagen (MARCO), thụ thể dọn dẹp với lectin typ C (SRCL), và thụ thể dọn dẹp A-5 (SCARA5), COLEC12, thụ thể dọn dẹp của đại thực bào B bao gồm CD36, LIMPII, SRBI, SRBII, thụ thể dọn dẹp lớp D CD68, và glycoprotein màng lysosom (LAMP), thụ thể dọn dẹp lớp E bao gồm thụ thể lipoprotein tỷ trọng thấp kiểu lectin 1 là LOX-1 và Dectin-1, thụ thể dọn dẹp lớp F bao gồm thụ thể dọn dẹp được biểu hiện bởi tế bào nội mô-I (SREC-I) và SREC-II cũng như đa vùng kiểu yếu tố sinh trưởng biểu mô (EGF) (MEGF)10, thụ thể dọn dẹp lớp G là phối tử chemokin CXC 16 (CXCL16), thụ thể dọn dẹp lớp H bao gồm thụ thể dọn dẹp Fasciclin, kiểu EGF, kiểu EGF typ lamin và chứa vùng nối -1 (FEEL-1) và -2 (FEEL-2), thụ thể dọn dẹp lớp I CD163, và thụ thể dọn dẹp lớp J, thụ thể đối với các sản phẩm cuối của tiến trình glycat hóa (RAGE), các thành viên của họ chung lectin typ C khác bao gồm DEC205, CD206, Dectin-2, Mincle, DC-SIGN, và DNGR-1, và các protein màng khác như thành viên liên quan đến họ B7 bao gồm protein chứa vùng V-set và Ig- 4 (VSIG4), thụ thể yếu tố kích thích khuẩn lạc 1 (CSF1R), thụ thể asialoglycoprotein (ASGPR), và protein kiểu tiền chất Amyloit beta 2 (APLP-2). Theo một số phương án, kháng nguyên là PRLR hoặc HER2. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể kháng PRLR hoặc kháng HER2.

Các hợp chất yếu tố nối tác nhân liên kết có thể được liên kết với tác nhân liên kết, *ví dụ,* kháng thể hoặc phân tử liên kết kháng nguyên, thông qua chất gắn tại axit amin cụ thể trong kháng thể hoặc phân tử liên kết kháng nguyên. Các axit amin gắn có thể được sử dụng trong ngữ cảnh 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), axit amin không tự nhiên (xem, *ví dụ,* WO 2013/068874, và WO 2012/166559), và axit amin có tính axit (xem, *ví dụ,* WO 2012/05982). Các hợp chất yếu tố nối có thể cũng được liên hợp với protein liên kết kháng nguyên nhờ gắn với các hydrat cacbon (xem, *ví dụ,* US 2008/0305497, WO 2014/065661, và Ryan *et al.*, *Food & Agriculture Immunol.*, 2001, *13*:127-130).

Trong một số ví dụ, tác nhân liên kết là kháng thể hoặc phân tử liên kết kháng nguyên, và kháng thể được liên kết với hợp chất yếu tố nối qua gốc lysin. Theo một số phương án, kháng thể hoặc phân tử liên kết kháng nguyên được liên kết với hợp chất yếu tố nối qua gốc xystein.

Các hợp chất yếu tố nối có thể cũng được liên hợp với một hoặc nhiều gốc glutamin nhờ liên hợp hóa-enzym trên cơ sở transglutaminaza (*xem, ví dụ,* Dennler *et al.*, *Bioconjugate Chem.* 2014, 25, 569-578, và WO 2017/147542). Ví dụ, với sự có mặt của transglutaminaza, một hoặc nhiều gốc glutamin của kháng thể có thể được liên hợp với hợp chất amin bậc một. Nói vắn tắt, theo một số phương án, kháng thể có gốc glutamin (*ví dụ,* gốc Gln295) được xử lý bằng hợp chất amin bậc một, được mô tả chi tiết dưới đây, với sự có mặt của enzym transglutaminaza. Các hợp chất amin bậc một bao gồm, *ví dụ,* các chất tải hoặc hợp chất yếu tố nối-chất tải, trực tiếp tạo ra thể liên hợp kháng thể-dược chất nhờ liên hợp qua trung gian transglutaminaza. Các hợp chất amin bậc một cũng bao gồm các hợp chất yếu tố nối và các nhóm đệm mà được chức hóa thành các nhóm phản ứng mà có thể được xử lý tiếp bằng các hợp chất khác cho việc tổng hợp thể liên hợp kháng thể-dược chất. Các kháng thể bao gồm gốc glutamin có thể được phân lập từ các nguồn tự nhiên hoặc được thao tác để bao gồm một hoặc nhiều gốc glutamin. Các kỹ thuật thao tác gốc glutamin trong chuỗi polypeptit kháng thể (các kháng thể được cải biến bằng glutaminyl hoặc phân tử liên kết kháng nguyên) được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Theo một số phương án, kháng thể là không được glycosyl hóa.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc kháng thể được cải biến bằng glutaminyl hoặc phân tử liên kết kháng nguyên bao gồm ít nhất một gốc glutamin trong ít nhất một

trình tự chuỗi polypeptit. Theo một số phương án, kháng thể hoặc kháng thể được cải biến bằng glutaminyl hoặc phân tử liên kết kháng nguyên bao gồm hai chuỗi nặng polypeptit, mỗi chuỗi có một gốc Gln295. Theo các phương án khác, kháng thể hoặc kháng thể được cải biến bằng glutaminyl hoặc phân tử liên kết kháng nguyên bao gồm một hoặc nhiều gốc glutamin tại vị trí không phải chuỗi nặng 295. Được bao gồm trong bản mô tả này là các kháng thể thuộc phần này mang (các) đột biến Asn297Gln (N297Q) được mô tả trong bản mô tả này. Được bao gồm trong bản mô tả này là các kháng thể thuộc phần này mang các gốc Gln55 (Q55).

Các hợp chất amin bậc một

Hợp chất amin bậc một hữu ích cho sự liên kết của kháng thể (hoặc hợp chất liên kết kháng nguyên) qua trung gian transglutaminaza bao gồm glutamin có thể là hợp chất amin bậc một bất kỳ được coi là hữu ích bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này. Nói chung, hợp chất amin bậc một có công thức H_2N-R, trong đó R có thể là nhóm bất kỳ tương thích với kháng thể và các điều kiện phản ứng. Theo một số phương án, R là alkyl, alkyl được thế, heteroalkyl, hoặc heteroalkyl được thế.

Theo một số phương án, hợp chất amin bậc một bao gồm nhóm phản ứng hoặc nhóm phản ứng được bảo vệ. Các nhóm phản ứng hữu ích bao gồm các azit, alkyn, xycloalkyn, thiol, rượu, keton, aldehyt, axit, este, hydrazit, anilin, và amin. Theo một số phương án, nhóm phản ứng được chọn từ nhóm gồm azit, alkyn, sulfhydryl, xycloalkyn, aldehyt, và carboxyl.

Theo một số phương án, hợp chất amin bậc một là theo công thức H_2N-LL-X, trong đó LL là nhóm đệm hóa trị hai và X là nhóm phản ứng hoặc nhóm phản ứng được bảo vệ. Theo các phương án cụ thể, LL là nhóm polyetylen glycol (PEG) hóa trị hai. Theo một số phương án, X được chọn từ nhóm gồm –SH, $–N_3$, alkyn, aldehyt, và tetrazol. Theo các phương án cụ thể, X là $–N_3$.

Theo một số phương án, hợp chất amin bậc một là theo một trong số các công thức sau:

H_2N-$(CH_2)_n$-X;

H_2N-$(CH_2CH_2O)_n$-$(CH_2)_p$-X;

H_2N-$(CH_2)_n$-N(H)C(O)-$(CH_2)_m$-X;

H_2N-$(CH_2CH_2O)_n$-N(H)C(O)-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_p$-X;

H_2N-$(CH_2)_n$-C(O)N(H)-$(CH_2)_m$-X;

H_2N-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)N(H)-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_p$-X;

H_2N-$(CH_2)_n$-N(H)C(O)-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_p$-X;

H_2N-$(CH_2CH_2O)_n$-N(H)C(O)-$(CH_2)_m$-X;

H_2N-$(CH_2)_n$-C(O)N(H)-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_p$-X; và

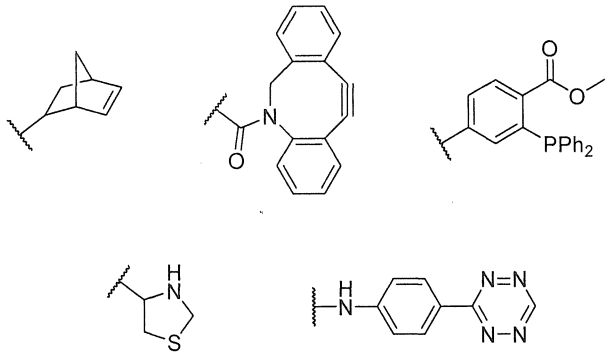
H_2N-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)N(H)-$(CH_2)_m$-X;

trong đó n là số nguyên được chọn từ 1 đến 12;

m là số nguyên được chọn từ 0 đến 12;

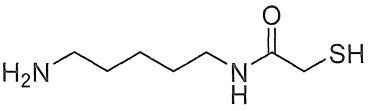
p là số nguyên được chọn từ 0 đến 2;

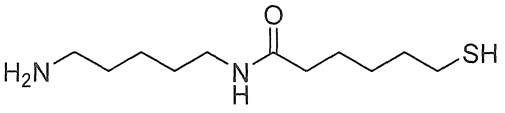
và X được chọn từ nhóm gồm –SH, $–N_3$, –C≡CH, –C(O)H, tetrazol, và bất kỳ

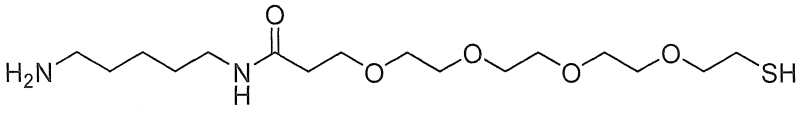


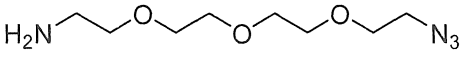
Trong các nhóm trên đây, bất kỳ nhóm alkyl (tức là, $-CH_2-$) có thể tùy ý được thế, ví dụ, bằng C_{1-8}alkyl, metylformyl, hoặc $–SO_3H$. Theo một số phương án, các nhóm alkyl là không được thế.

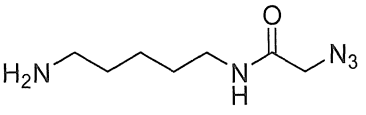
Theo một số phương án, hợp chất amin bậc một được chọn từ nhóm gồm:



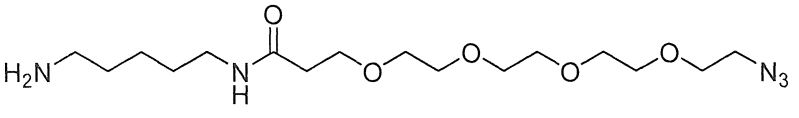




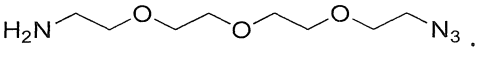




và



Theo các phương án cụ thể, hợp chất amin bậc một là



Các điều kiện được lấy làm ví dụ cho các phản ứng trên đây được đề cập trong các ví dụ dưới đây.

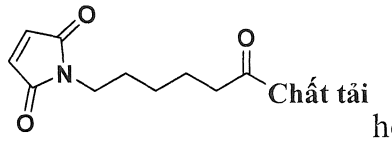
Các hợp chất yếu tố nối

Phần yếu tố nối **L** của thể liên hợp được mô tả trong bản mô tả này là gốc, ví dụ, gốc hóa trị hai, liên kết cộng hóa trị với tác nhân liên kết với hợp chất tải được mô tả trong bản mô tả này. Trong các trường hợp khác, hợp chất yếu tố nối **L** là gốc hóa trị ba hoặc đa trị liên kết cộng hóa trị với tác nhân liên kết với hợp chất tải được mô tả trong bản mô tả này. Các hợp chất yếu tố nối thích hợp có thể được tìm thấy, ví dụ, trong *Antibody-Drug Conjugates and Immunotoxins*; Phillips, G. L., Ed.; Springer Verlag: New York, 2013; *Antibody-Drug Conjugates*; Ducry, L., Ed.; Humana Press, 2013; *Antibody-Drug Conjugates*; Wang, J., Shen, W.-C., và Zaro, J. L., Eds.; Springer International Publishing, 2015, nội dung của mỗi tài liệu được đưa vào trong bản mô tả

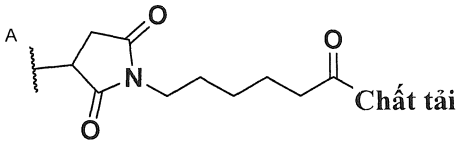
này theo cách viện dẫn. Các hợp chất tải bao gồm các hợp chất có công thức **I**, **Ia**, và **Ib** trên đây, và các gốc của chúng sau khi liên kết hoặc kết hợp với yếu tố nối **L**. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy rằng một số nhóm chức của các gốc chất tải là thích hợp để nối với các hợp chất yếu tố nối và/hoặc các tác nhân liên kết. Các nhóm này bao gồm amin, hydroxyl, phosphat, và đường.

Theo một số phương án, các hợp chất yếu tố nối là ổn định trong các điều kiện sinh lý. Theo một số phương án, các hợp chất yếu tố nối là phân cắt được, ví dụ, có thể giải phóng ít nhất phần chất tải với sự có mặt của enzym hoặc ở giới hạn hoặc giá trị pH cụ thể. Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối bao gồm gốc không phân cắt được bằng enzym. Các gốc không phân cắt được bằng enzym được minh họa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, liên kết peptit, liên kết este, hydrazon, và liên kết disulfua. Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối bao gồm hợp chất yếu tố nối phân cắt được bằng cathepsin.

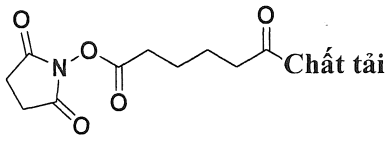
Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối bao gồm gốc không phân cắt được. Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối không phân cắt được là được tạo ra từ



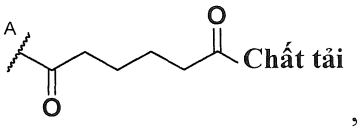
hoặc gốc của nó. Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối không phân cắt được-chất tải là



, hoặc chất đồng phân vị trí của nó. Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối không phân cắt được là được tạo ra từ



hoặc gốc của nó. Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối không phân cắt được-chất tải là



, hoặc chất đồng phân vị trí của nó. Theo một phương án, hợp chất yếu tố nối là maleimit xyclohexan carboxylat hoặc axit 4-(*N*-maleimidometyl)xyclohexancarboxylic (MCC).

Trong các cấu trúc này,  chỉ ra liên kết với tác nhân liên kết. Trong các cấu trúc này,

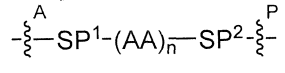
trong một số ví dụ,  chỉ ra gốc hóa học click tạo ra từ phản ứng của, ví dụ, tác nhân liên kết và hợp chất yếu tố nối chất tải.

Theo một số phương án, các hợp chất yếu tố nối thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất yếu tố nối được liên kết hóa học với hai gốc xystein của tác nhân liên kết duy nhất, *ví dụ,* kháng thể. Các hợp chất yếu tố nối như vậy có thể đóng vai trò bắt chước các liên kết disulfua của kháng thể mà bị phá vỡ do quá trình liên hợp.

Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối bao gồm một hoặc nhiều axit amin. Các axit amin thích hợp bao gồm các axit amin 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, hợp chất yếu tố nối bao gồm alanin, valin, glyxin, lơxin, isolơxin, methionin, tryptophan, phenylalanin, prolin, serin, treonin, xystein, tyrosin, asparagin, glutamin, axit aspartic, axit glutamic, lysin, arginin, histidin, hoặc xitrulin, dẫn xuất của chúng, hoặc dạng kết hợp của chúng. Theo một số phương án, một hoặc nhiều mạch bên của axit amin được nối với nhóm mạch bên, được mô tả dưới đây. Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối bao gồm valin và xitrulin. Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối bao gồm lysin, valin, và xitrulin. Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối bao gồm lysin, valin, và alanin. Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối bao gồm valin và alanin.

Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối bao gồm nhóm tự phân cắt. Nhóm tự phân cắt có thể là nhóm như vậy bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo các phương án cụ thể, nhóm tự phân cắt là *p*-aminobenzyl (PAB), hoặc dẫn xuất của chúng. Các dẫn xuất hữu ích bao gồm *p*-aminobenzyloxycacbonyl (PABC). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy rằng nhóm tự phân cắt là có khả năng thực hiện phản ứng hóa học giải phóng các nguyên tử còn lại của hợp chất yếu tố nối ra khỏi chất tải.

Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối là:



trong đó:

SP^1 là nhóm đệm;

SP^2 là nhóm đệm;

 là một hoặc nhiều liên kết với tác nhân liên kết;

 là một hoặc nhiều liên kết với chất tải;

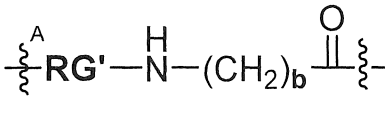
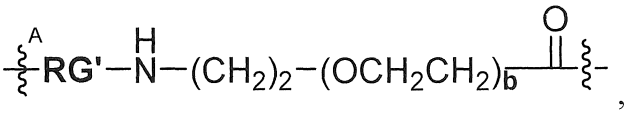
mỗi AA là axit amin; và

n là số nguyên từ 1 đến 10.

Nhóm đệm **SP**[1] là gốc mà kết nối gốc $(\mathbf{AA})_n$ với tác nhân liên kết (BA) hoặc với gốc nhóm phản ứng được liên kết với BA. Các nhóm đệm **SP**[1] thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm đệm bao gồm alkylen hoặc polyete, hoặc cả hai. Các đầu của các nhóm đệm, *ví dụ,* phần của nhóm đệm được liên kết với tác nhân liên kết hoặc **AA**, có thể là các gốc được tạo ra từ các gốc phản ứng mà được sử dụng cho mục đích ghép kháng thể hoặc **AA** với nhóm đệm trong quá trình tổng hợp hóa học thể liên hợp. Theo một số phương án, **n** là 1, 2, 3, hoặc 4. Theo các phương án cụ thể, **n** là 2. Theo các phương án cụ thể, **n** là 3. Theo các phương án cụ thể, **n** là 4.

Theo một số phương án, nhóm đệm **SP**[1] bao gồm alkylen. Theo một số phương án, nhóm đệm **SP**[1] bao gồm C_{5-7} alkylen. Theo một số phương án, nhóm đệm **SP**[1] bao gồm polyete. Theo một số phương án, nhóm đệm **SP**[1] bao gồm polyme của etylen oxit như polyetylen glycol.

Theo một số phương án, nhóm đệm **SP**[1] là:

 , hoặc  ,

trong đó:

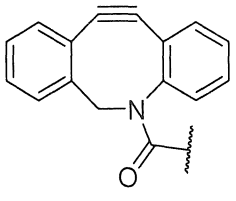
RG′ là gốc nhóm phản ứng sau phản ứng của nhóm phản ứng **RG** với tác nhân liên kết;

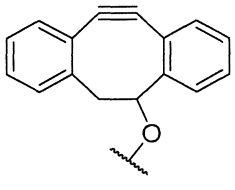
 là liên kết với tác nhân liên kết;

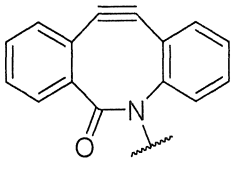
 là liên kết với $(\mathbf{AA})_n$; và

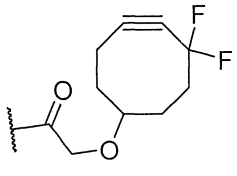
b là số nguyên từ 2 đến 8.

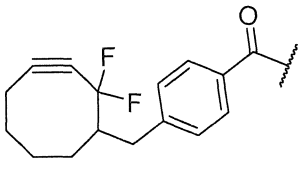
Nhóm phản ứng **RG** có thể là nhóm phản ứng bất kỳ được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết là có khả năng tạo ra một hoặc nhiều liên kết với tác nhân liên kết. Nhóm phản ứng **RG** là gốc bao gồm phần trong cấu trúc của nó mà có khả năng phản ứng với tác nhân liên kết (*ví dụ,* phản ứng với kháng thể tại các gốc xystein hoặc lysin của nó, hoặc tại gốc azit, ví dụ, kháng thể có nhóm chức PEG-N_3 tại một hoặc nhiều gốc glutamin) tạo ra hợp chất có công thức **A**, **Aa**, hoặc **Ab**. Sau khi liên hợp với tác nhân liên kết, nhóm phản ứng trở thành gốc nhóm phản ứng (**RG'**). Các nhóm phản ứng được minh họa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm phản ứng bao gồm các phần haloaxetyl, isothioxyanat, suxinimit, N-hydroxysuxinimit, hoặc maleimit mà có khả năng phản ứng với tác nhân liên kết.

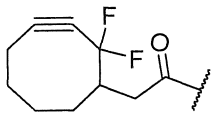
Theo một số phương án, các nhóm phản ứng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkyn. Theo một số phương án, alkyn là alkyn có khả năng trải qua các phản ứng cộng tạo vòng 1,3 với các azit không có chất xúc tác đồng như các alkyn biến dạng. Các alkyn biến dạng là thích hợp để cộng tạo vòng alkyn-azit được xúc tiến bằng biến dạng (SPAAC), xycloalkyn, *ví dụ,* xyclooctyn, alkyn được tạo vòng benzen. Các alkyn thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dibenzoazaxyclooctyn hoặc 

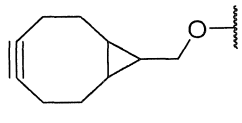
(DIBAC), dibenzoxyclooctyn hoặc 

(DIBO), biarylazaxyclooctynon hoặc 

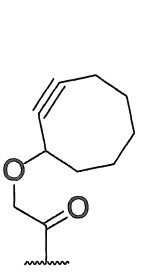
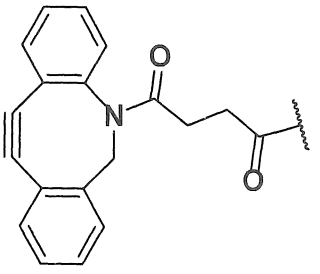
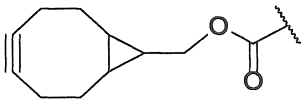
(BARAC), xyclooctyn được di-flo hóa hoặc 

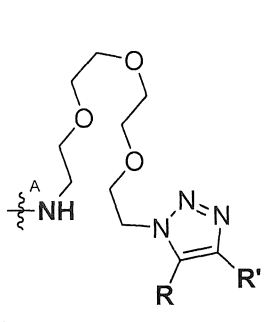
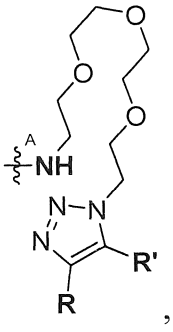
, hoặc 

, hoặc 

(DIFO), được thế, *ví dụ,* alkyn được flo hóa, aza-xycloalkyn, hai vòng[6.1.0]nonyn hoặc 

(BCN), và các dẫn

xuất của chúng. Alkyn đặc biệt hữu ích bao gồm  ,  , và  .

Theo một số phương án, tác nhân liên kết được liên kết trực tiếp với **RG′**. Theo một số phương án, tác nhân liên kết được liên kết với **RG′** qua nhóm đệm, ví dụ **SP**^{4}, dưới đây. Theo các phương án cụ thể, tác nhân liên kết được liên kết với **RG′** qua nhóm đệm PEG. Như được bàn luận chi tiết dưới đây, theo một số phương án, tác nhân liên kết được điều chế bằng cách chức hóa bằng một hoặc nhiều nhóm azido. Mỗi nhóm azido là có khả năng phản ứng với **RG** tạo ra **RG′**. Theo các phương án cụ thể, tác nhân liên kết được tạo dẫn xuất bằng –PEG-N_3 liên kết với gốc glutamin. Các tác nhân liên kết được tạo dẫn xuất –N_3 được lấy làm ví dụ, phương pháp điều chế chúng, và phương pháp sử dụng chúng trong phản ứng với **RG** được đề cập trong bản mô tả này. Theo một số phương án, **RG** là alkyn thích hợp để tham gia vào cộng tạo vòng 1,3, và **RG′** là gốc 1,2,3-triazolyl được tạo ra từ phản ứng của **RG** với tác nhân liên kết có nhóm chức azido. Trong ví dụ khác, theo một số phương án, **RG′** được nối với tác nhân liên kết như được thể hiện trong  hoặc  , hoặc hỗn hợp gồm mỗi chất đồng phân vị trí. Mỗi **R** và **R′** là như được mô tả trong bản mô tả này.

Nhóm đệm **SP**^{2} là gốc mà kết nối gốc $(\mathbf{AA})_n$ với chất tải. Các nhóm đệm thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm đệm được mô tả trên đây như các nhóm đệm **SP**^{1}. Các nhóm đệm **SP**^{2} thích hợp khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm đệm bao gồm alkylen hoặc polyete, hoặc cả hai. Các đầu của nhóm đệm **SP**^{2}, *ví dụ,* phần của nhóm đệm được liên kết trực tiếp với chất tải hoặc **AA**, có thể là các gốc được tạo ra

từ các gốc phản ứng mà được sử dụng cho mục đích ghép chất tải hoặc **AA** với nhóm đệm $\mathbf{SP^2}$ trong quá trình tổng hợp hóa học thể liên hợp. Trong một số ví dụ, các đầu của nhóm đệm $\mathbf{SP^2}$, *ví dụ,* phần của nhóm đệm $\mathbf{SP^2}$ được liên kết trực tiếp với chất tải hoặc **AA**, có thể là các gốc của các gốc phản ứng mà được sử dụng cho mục đích ghép chất tải hoặc **AA** với nhóm đệm trong quá trình tổng hợp hóa học thể liên hợp.

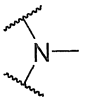
Theo một số phương án, nhóm đệm $\mathbf{SP^2}$ được chọn từ nhóm gồm –O–, –N($\mathbf{R^6}$)–, –$\mathbf{R^{4\prime}}$–, –$\mathbf{R^{5\prime}}$–, –$\mathbf{OR^{5\prime}}$–, và –OP(O)(O$\mathbf{R^6}$)O–, trong đó:

$\mathbf{R^{4\prime}}$ là –$\mathbf{Z^{\prime}}$–**Y**–**X**–;

X được chọn từ nhóm gồm –O– và –N(H)–;

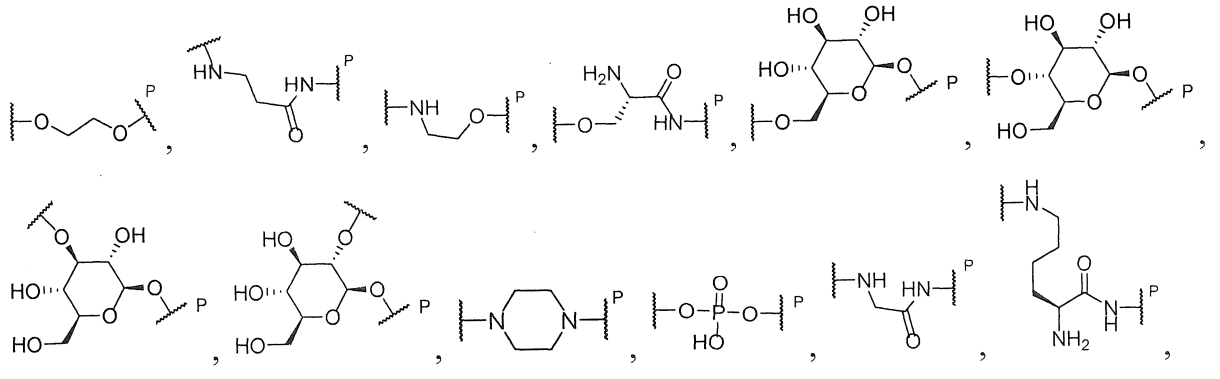
Y được chọn từ nhóm gồm alkylen, alkylen được thế (bao gồm, mà không giới hạn, thế oxo, tức là, =O), heteroalkylen, và heteroalkylen được thế;

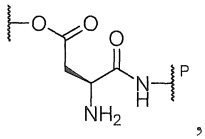
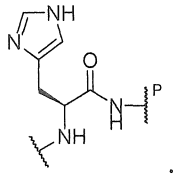
$\mathbf{Z^{\prime}}$ được chọn từ nhóm gồm có –O– và –N(H)–;

$\mathbf{R^{5\prime}}$ là heteroxycloalkylen hoặc heteroxycloalkylen được thế, trong đó mỗi heteroxycloalkylen hoặc heteroxycloalkylen được thế bao gồm một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ và oxy, bao gồm ít nhất hai gốc được chọn từ nhóm gồm –O–, –N(H)–, và  hữu ích để liên kết với phần còn lại của phân tử; và

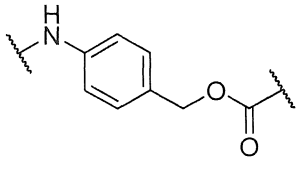
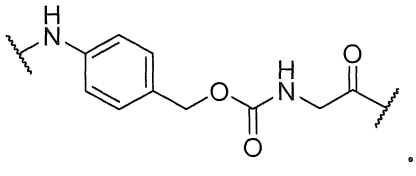
mỗi $\mathbf{R^6}$ là –H, gốc axit amin, peptit, hoặc alkyl.

Theo một số phương án, nhóm đệm $\mathbf{SP^2}$ được chọn từ nhóm gồm –O-, –N(H) –,



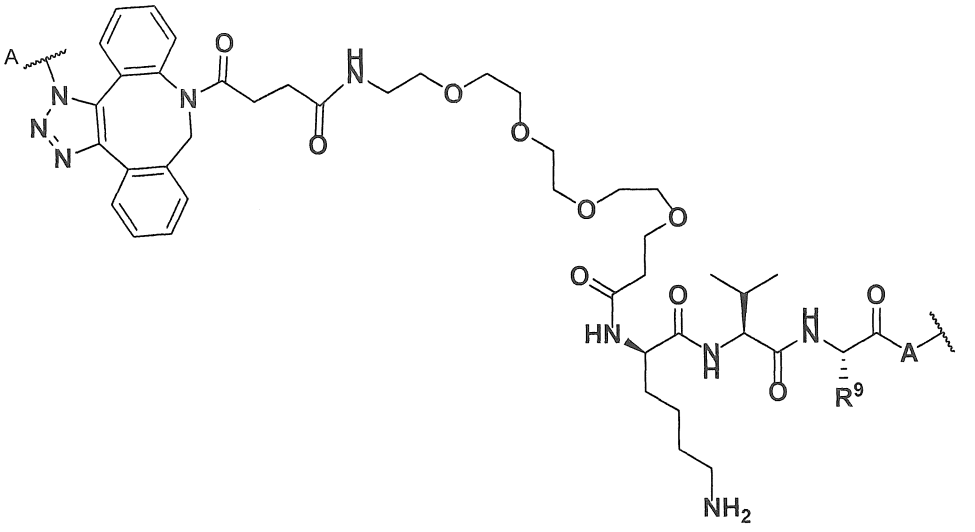

, và 
. Theo một số phương án, mỗi  là liên kết với chất tải, và mỗi  là liên kết với $(\mathbf{AA})_n$.

Trong các công thức trên đây, mỗi AA là axit amin hoặc, tùy ý, gốc *p*-aminobenzyloxycacbonyl (PABC). Nếu PABC là có mặt, tốt hơn là chỉ một PABC là có mặt. Tốt hơn nếu gốc PABC, nếu có mặt, là **AA** tận cùng trong nhóm $(\mathbf{AA})_n$, gần chất tải.. Axit amin thích hợp cho mỗi **AA** bao gồm các axit amin 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, hợp chất yếu tố nối bao gồm alanin, valin, lơxin, isolơxin, methionin, tryptophan, phenylalanin, prolin, serin, treonin, xystein, tyrosin, asparagin, glutamin, axit aspartic, axit glutamic, lysin, arginin, histidin, hoặc xitrulin, dẫn xuất của chúng, hoặc dạng kết hợp của chúng. Theo một số phương án, một hoặc nhiều mạch bên của axit amin được nối với nhóm mạch bên, được mô tả dưới đây. Theo một số phương án, **n** là 2. Theo một số phương án, $(\mathbf{AA})_n$ là valin-xitrulin. Theo một số phương án, $(\mathbf{AA})_n$ là xitrulin-valin. Theo một số phương án, $(\mathbf{AA})_n$ là valin-alanin. Theo một số phương án, $(\mathbf{AA})_n$ là alanin-valin. Theo một số phương án, $(\mathbf{AA})_n$ là valin-glyxin. Theo một số phương án, $(\mathbf{AA})_n$ là glyxin-valin. Theo một số phương án, **n** là 3. Theo một số phương án, $(\mathbf{AA})_n$ là valin-xitrulin-PABC. Theo một số phương án, $(\mathbf{AA})_n$ là xitrulin-valin-PABC. Theo một số phương án, $(\mathbf{AA})_n$ là glutamat-valin-xitrulin. Theo một số phương án, $(\mathbf{AA})_n$ là glutamin-valin-xitrulin. Theo một số phương án, $(\mathbf{AA})_n$ là lysin-valin-alanin. Theo một số phương án, $(\mathbf{AA})_n$ là lysin-valin-xitrulin. Theo một số phương án, **n** là 4. Theo một số phương án, $(\mathbf{AA})_n$ là glutamat-valin-xitrulin-PAB. Theo một số phương án, $(\mathbf{AA})_n$ là glutamin-valin-xitrulin-PABC. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này thấy rằng PABC dưới dạng gốc của *p*-aminobenzyloxycacbonyl có cấu trúc sau:

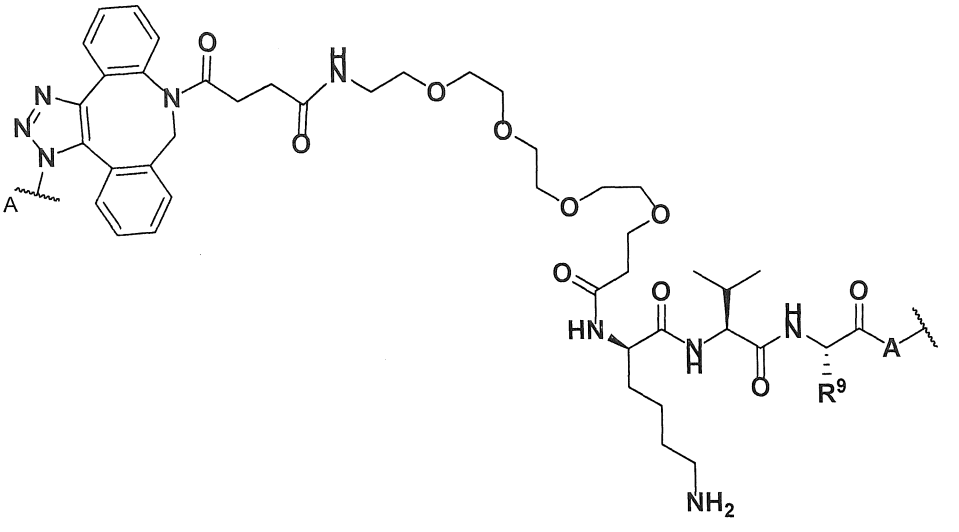

hoặc 
.

Gốc PABC được chứng minh là tạo điều kiện thuận lợi cho việc phân cắt các hợp chất yếu tố nối nhất định *in vitro* và *in vivo*.

Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối là:



hoặc

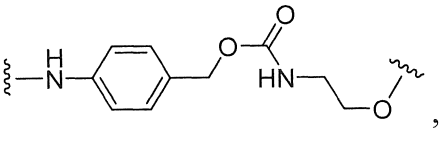


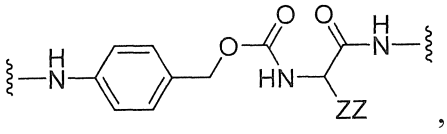
trong đó:

mỗi  là liên kết với tác nhân liên kết;

mỗi  là liên kết với chất tải;

mỗi **R**^{9} là $-CH_3$ hoặc $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

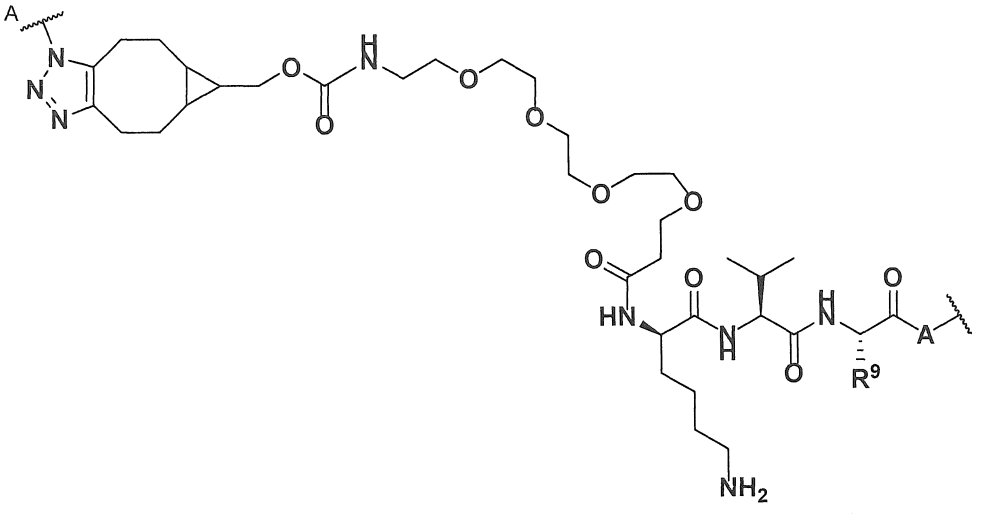
mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc

 , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin

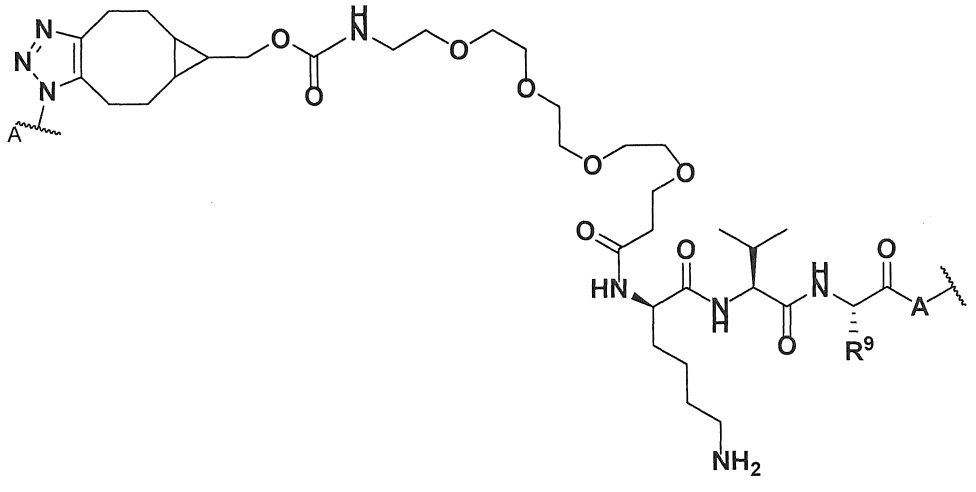
như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

Như được bàn luận trên đây, liên kết với tác nhân liên kết có thể là trực tiếp, hoặc qua nhóm đệm. Theo một số phương án, liên kết với tác nhân liên kết là qua nhóm đệm PEG với gốc glutamin của tác nhân liên kết.

Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối là:



hoặc

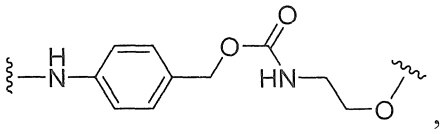
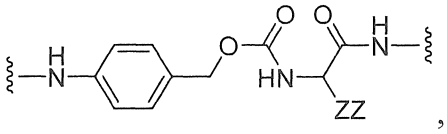


trong đó:

mỗi $-\overset{A}{\sim}-$ là liên kết với tác nhân liên kết;

mỗi $-\sim-$ là liên kết với chất tải;

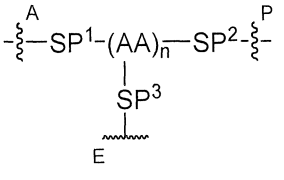
mỗi $\mathbf{R^9}$ là $-CH_3$ hoặc $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc  , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

Như được bàn luận trên đây, liên kết với tác nhân liên kết có thể là trực tiếp, hoặc qua nhóm đệm. Theo một số phương án, liên kết với tác nhân liên kết là qua nhóm đệm PEG với gốc glutamin của tác nhân liên kết.

Theo phương án bất kỳ trên đây, nhóm $(\mathbf{AA})_n$ có thể được cải biến bằng một hoặc nhiều nhóm tăng cường. Có lợi nếu nhóm tăng cường có thể được liên kết với mạch bên của bất kỳ axit amin trong $(\mathbf{AA})_n$. Các axit amin hữu ích để liên kết nhóm tăng cường bao gồm lysin, asparagin, aspartat, glutamin, glutamat, và xitrulin. Liên kết với nhóm tăng cường có thể là liên kết trực tiếp với axit amin mạch bên, hoặc liên kết có thể là gián tiếp qua nhóm đệm và/hoặc nhóm phản ứng. Các nhóm đệm và các nhóm phản ứng hữu ích bao gồm nhóm bất kỳ được mô tả trên đây. Nhóm tăng cường có thể là nhóm bất kỳ được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cho là hữu ích. Ví dụ, nhóm tăng cường có thể là nhóm bất kỳ mang lại tác dụng có lợi cho hợp chất, chất tải, yếu tố nối chất tải, hoặc thể liên hợp kháng thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các tác dụng sinh học, sinh hóa, tổng hợp, hòa tan, tạo ảnh, phát hiện, và khả năng phản ứng, và dạng tương tự. Theo một số phương án, nhóm tăng cường là nhóm ưa nước. Theo một số phương án, nhóm tăng cường là xyclodextrin. Theo một số phương án, nhóm tăng cường là axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic. Xyclodextrin có thể là bất kỳ xyclodextrin đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha xyclodextrin, beta xyclodextrin, hoặc gamma xyclodextrin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là beta xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là gamma xyclodextrin. Theo một số phương án, nhóm tăng cường là có khả năng cải thiện độ tan của phần còn lại của thể liên hợp. Theo một số phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là được thế

hoặc không được thế. Theo một số phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, hoặc $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5, và m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo một phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối là:



trong đó:

SP^1 là nhóm đệm;

SP^2 là nhóm đệm;

SP^3 là nhóm đệm, được liên kết với một **AA** của **(AA)$_n$**;

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

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

 là một hoặc nhiều liên kết với nhóm tăng cường **EG**;

mỗi AA là axit amin; và

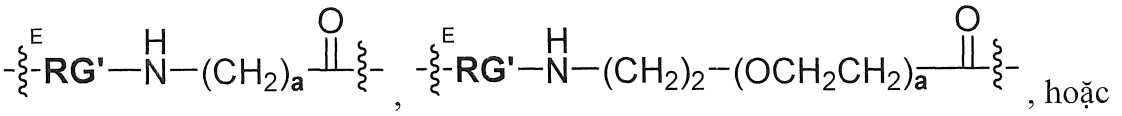
n là số nguyên từ 1 đến 10.

Như được bàn luận trên đây, liên kết với tác nhân liên kết có thể là trực tiếp, hoặc qua nhóm đệm. Theo một số phương án, liên kết với tác nhân liên kết là qua nhóm đệm PEG với gốc glutamin của tác nhân liên kết.

Nhóm đệm $\mathbf{SP^1}$ là như được mô tả trên đây. Nhóm đệm $\mathbf{SP^2}$ là như được mô tả trên đây. Mỗi nhóm $(\mathbf{AA})_n$ là như được mô tả trên đây.

Nhóm đệm $\mathbf{SP^3}$ là gốc mà kết nối nhóm $(\mathbf{AA})_n$ với nhóm tăng cường (**EG**). Nhóm đệm $\mathbf{SP^3}$ thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm đệm bao gồm alkylen hoặc polyete, hoặc cả hai. Các đầu của nhóm đệm $\mathbf{SP^3}$, *tức là,* phần của nhóm đệm $\mathbf{SP^3}$ được liên kết trực tiếp với nhóm tăng cường hoặc **AA**, có thể là các gốc được tạo ra từ các gốc phản ứng mà được sử dụng cho mục đích ghép nhóm tăng cường hoặc **AA** với nhóm đệm $\mathbf{SP^3}$ trong quá trình tổng hợp hóa học thể liên hợp. Trong một số ví dụ, các đầu của nhóm đệm $\mathbf{SP^3}$, *tức là,* phần của nhóm đệm được liên kết trực tiếp với nhóm tăng cường hoặc **AA**, có thể là các gốc của các gốc phản ứng mà được sử dụng cho mục đích ghép nhóm tăng cường hoặc **AA** với nhóm đệm trong quá trình tổng hợp hóa học thể liên hợp. Theo một số phương án, $\mathbf{SP^3}$ là nhóm đệm, được liên kết với một và chỉ một **AA** của $(\mathbf{AA})_n$. Theo một số phương án, nhóm đệm $\mathbf{SP^3}$ được nối với mạch bên của gốc lysin của $(\mathbf{AA})_n$.

Theo một số phương án, nhóm đệm $\mathbf{SP^3}$ là:



trong đó:

RG′ là gốc nhóm phản ứng sau phản ứng của nhóm phản ứng **RG** với tác nhân tăng cường **EG**;

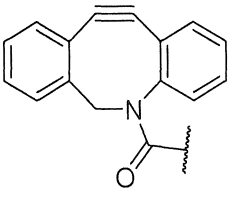

là liên kết hoặc tác nhân tăng cường;

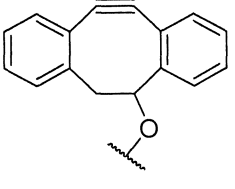

là liên kết với $(\mathbf{AA})_n$; và

a là số nguyên từ 2 đến 8.

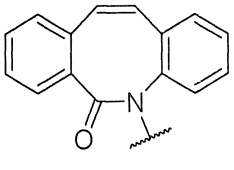
Nhóm phản ứng **RG** có thể là nhóm phản ứng bất kỳ được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết là có khả năng tạo ra một hoặc nhiều liên kết với tác nhân tăng cường. Nhóm phản ứng **RG** là gốc bao gồm phần trong cấu trúc của nó mà có khả năng phản ứng với tác nhân liên kết (*ví dụ,* phản ứng với kháng thể tại các gốc xystein hoặc lysin của nó, hoặc tại gốc azit) tạo ra hợp chất có công thức **A**, **Aa**, hoặc **Ab**. Sau khi liên hợp với tác nhân liên kết, nhóm phản ứng trở thành gốc nhóm phản ứng (**RG'**). Nhóm phản ứng **RG** có thể là nhóm phản ứng bất kỳ được mô tả trên đây. Các nhóm phản ứng được minh họa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm bao gồm các phần haloaxetyl, isothioxyanat, suxinimit, N-hydroxysuxinimit, hoặc maleimit mà có khả năng phản ứng với tác nhân liên kết.

Theo một số phương án, các nhóm phản ứng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkyn. Theo một số phương án, alkyn là alkyn có khả năng trải qua các phản ứng cộng tạo vòng 1,3 với các azit không có chất xúc tác đồng như các alkyn biến dạng. Các alkyn biến dạng là thích hợp để cộng tạo vòng alkyn-azit được xúc tiến bằng biến dạng (SPAAC), xycloalkyn, *ví dụ,* xyclooctyn, alkyn được tạo vòng benzen. Các alkyn thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dibenzoazaxyclooctyn hoặc

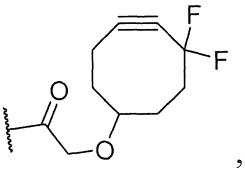


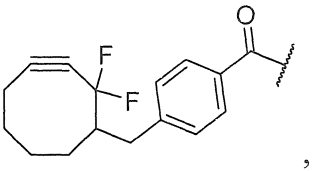
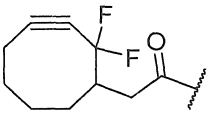
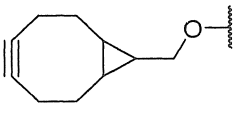
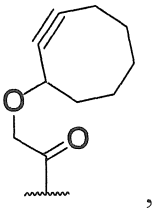
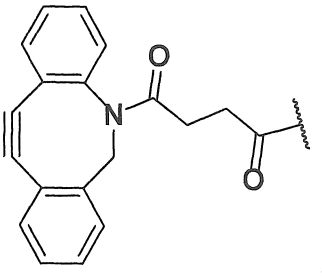
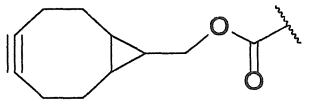


(DIBAC), dibenzoxyclooctyn hoặc (DIBO), biarylazaxyclooctynon hoặc

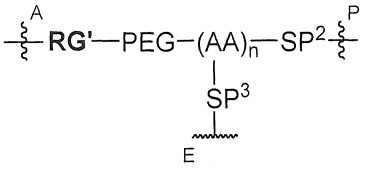


(BARAC), xyclooctyn được di-flo hóa hoặc


,

hoặc  , hoặc  (DIFO), được thế, *ví dụ,* alkyn được flo hóa, aza-xycloalkyn, hai vòng[6.1.0]nonyn hoặc  (BCN), và các dẫn xuất của chúng. Alkyn đặc biệt hữu ích bao gồm  ,  , và  .

Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối là:



trong đó:

RG' là gốc nhóm phản ứng sau phản ứng của nhóm phản ứng **RG** với hợp chất yếu tố nối;

PEG là PEG3;

SP² là nhóm đệm;

SP³ là nhóm đệm, được liên kết với một **AA** của **(AA)ₙ**;

 là một hoặc nhiều liên kết với tác nhân liên kết;

 là một hoặc nhiều liên kết với chất tải;

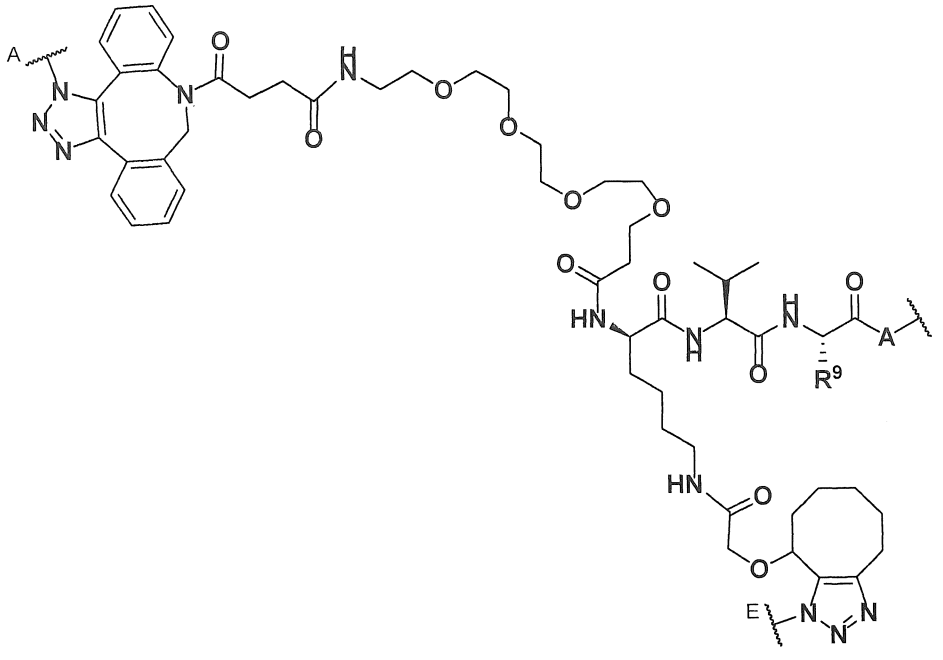
 là một hoặc nhiều liên kết với nhóm tăng cường **EG**;

mỗi AA là axit amin; và

n là số nguyên từ 1 đến 10.

Như được bàn luận trên đây, liên kết với tác nhân liên kết có thể là trực tiếp, hoặc qua nhóm đệm. Theo một số phương án, liên kết với tác nhân liên kết là qua nhóm đệm PEG với gốc glutamin của tác nhân liên kết.

Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối là:



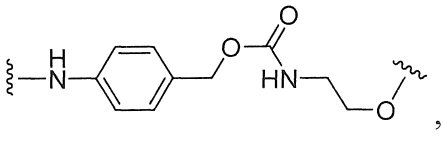
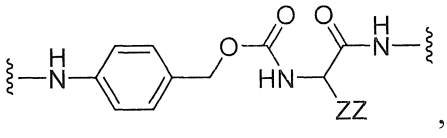
hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, hoặc hỗn hợp gồm các chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

mỗi $-\overset{A}{\sim}-$ là liên kết với tác nhân liên kết;

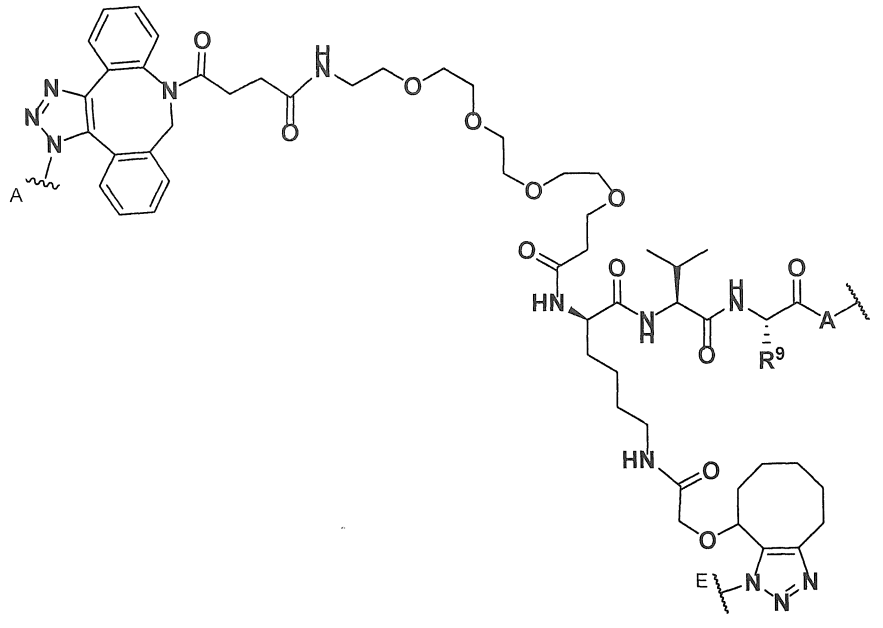
mỗi $-\sim-$ là liên kết với chất tải;

mỗi $-\overset{E}{\sim}-$ là liên kết hoặc tác nhân tăng cường;

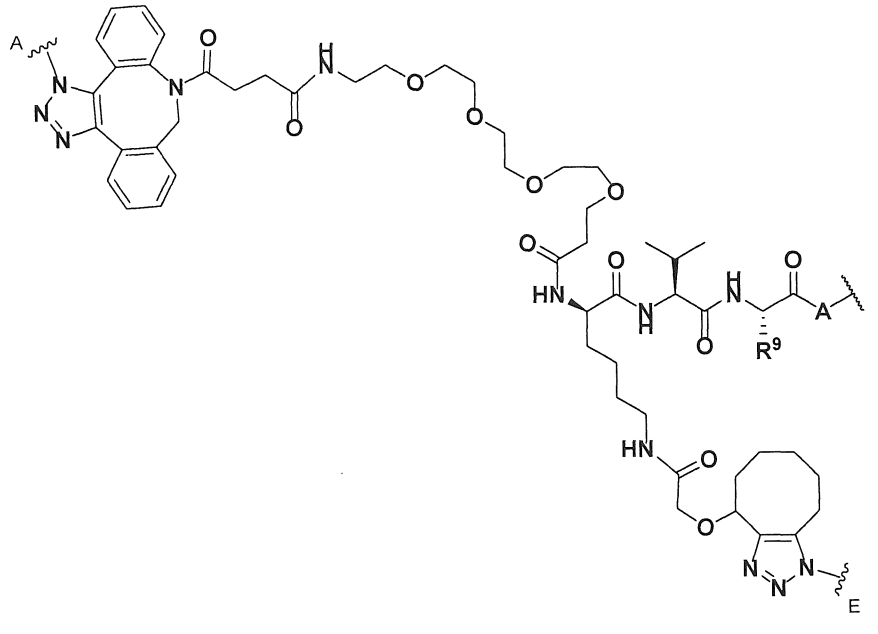
mỗi $\mathbf{R^9}$ là $-CH_3$ hoặc $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc  , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl. Theo một số phương

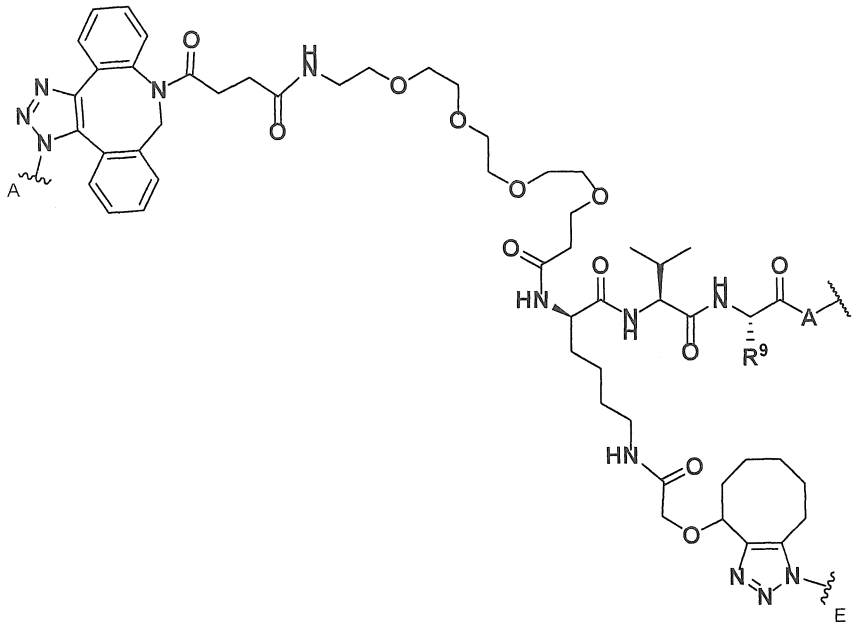
án, cộng tạo vòng 1,3 hoặc chất đồng phân vị trí SPAAC, hoặc hỗn hợp gồm các chất đồng phân vị trí, được tạo ra từ các kháng thể được tạo dẫn xuất PEG-N_3 được xử lý bằng các alkyn thích hợp. Ví dụ, theo một phương án, hợp chất yếu tố nối là:



hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, hoặc hỗn hợp gồm các chất đồng phân vị trí của nó. Trong ví dụ khác, hợp chất yếu tố nối là:



hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, hoặc hỗn hợp gồm các chất đồng phân vị trí của nó. Trong ví dụ khác, theo một phương án, hợp

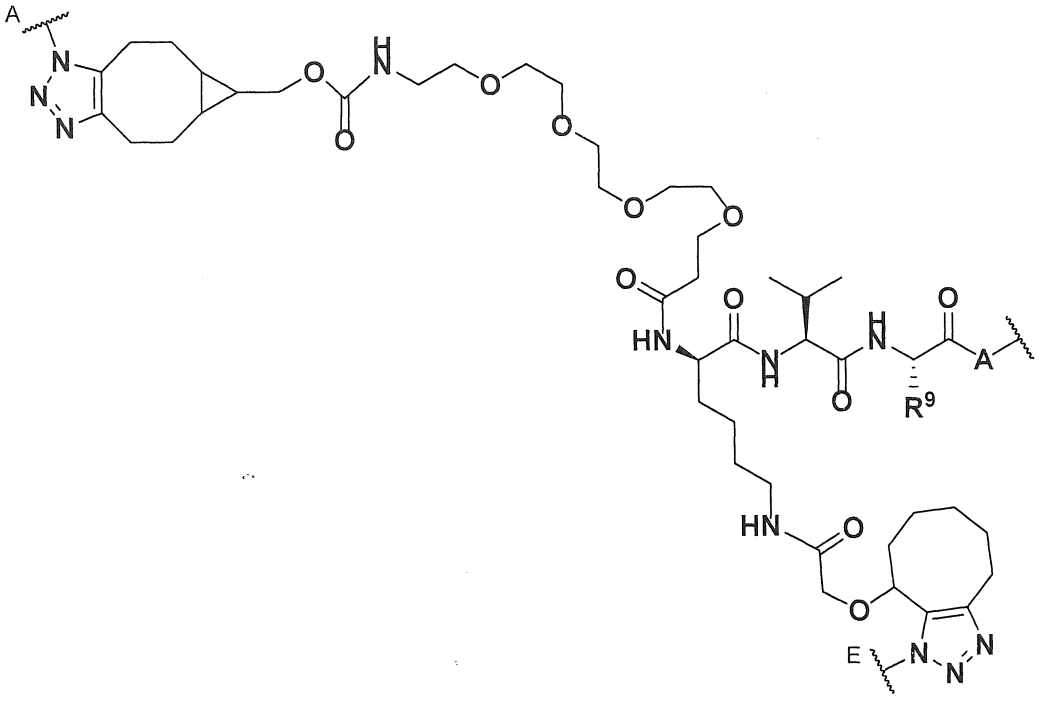


chất yếu tố nối là: hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, hoặc hỗn hợp gồm các chất đồng phân vị trí của nó.

Như được bàn luận trên đây, liên kết với tác nhân liên kết có thể là trực tiếp, hoặc qua nhóm đệm. Theo một số phương án, liên kết với tác nhân liên kết là qua nhóm đệm PEG với gốc glutamin của tác nhân liên kết. Theo một số phương án, tác nhân tăng cường là nhóm ưa nước. Theo một số phương án, tác nhân tăng cường là xyclodextrin. Theo một số phương án, nhóm tăng cường là axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic. Xyclodextrin có thể là bất kỳ xyclodextrin đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha xyclodextrin, beta xyclodextrin, hoặc gamma xyclodextrin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là beta xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là gamma xyclodextrin. Theo một số phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, hoặc $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5, và m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo một phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1,

2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5.

Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối là:



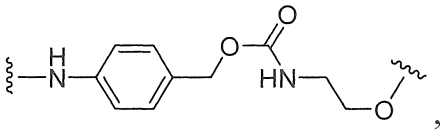
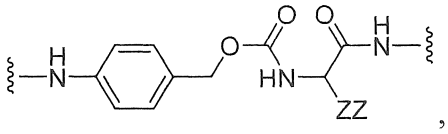
hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, hoặc hỗn hợp gồm các chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

mỗi $-\overset{A}{\sim}-$ là liên kết với tác nhân liên kết;

mỗi $-\overset{E}{\sim}-$ là liên kết hoặc tác nhân tăng cường;

mỗi $-\sim-$ là liên kết với chất tải;

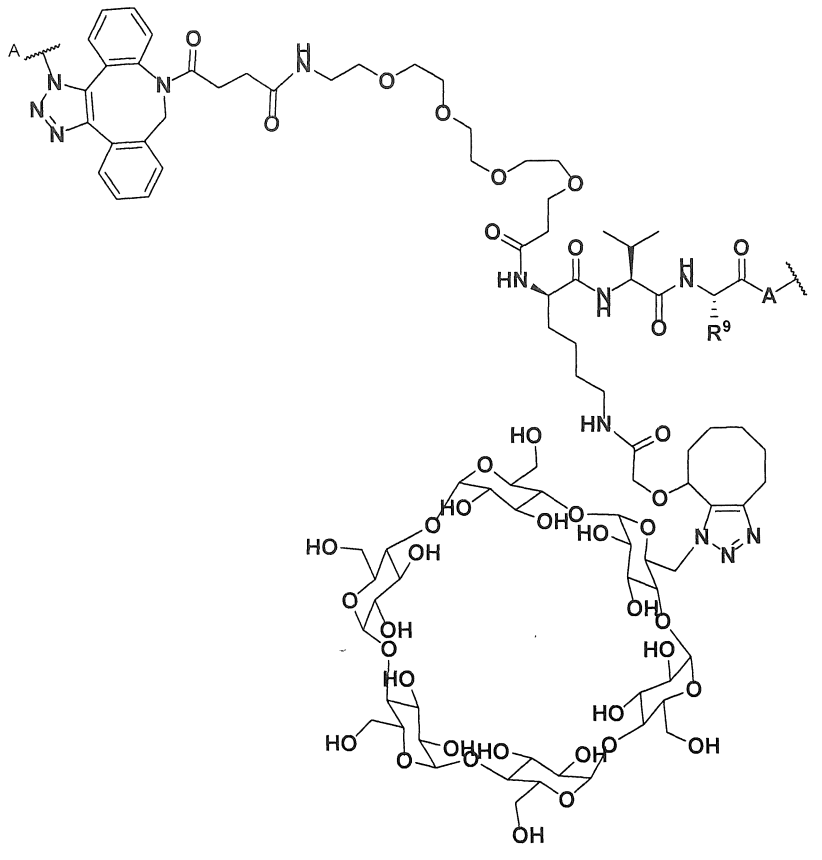
mỗi $\mathbf{R^9}$ là $-CH_3$ hoặc $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc  , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

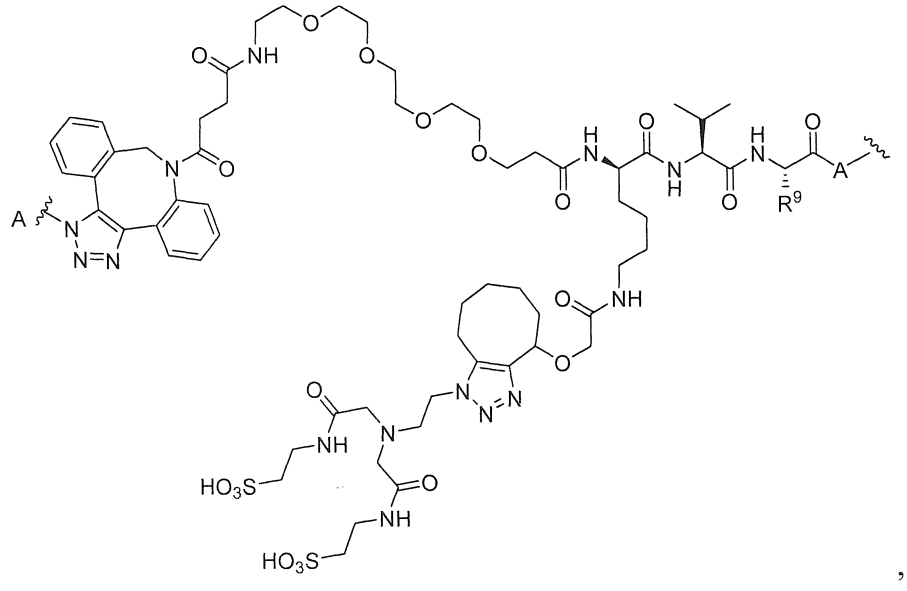
Như được bàn luận trên đây, liên kết với tác nhân liên kết có thể là trực tiếp, hoặc qua nhóm đệm. Theo một số phương án, liên kết với tác nhân liên kết là qua nhóm đệm PEG với gốc glutamin của tác nhân liên kết. Theo một số phương án, tác nhân tăng cường là nhóm ưa nước. Theo một số phương án, tác nhân tăng cường là xyclodextrin. Theo một số phương án, nhóm tăng cường là axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic. Xyclodextrin có thể là bất kỳ xyclodextrin đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha xyclodextrin, beta xyclodextrin, hoặc gamma xyclodextrin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là beta xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là gamma xyclodextrin. Theo một số phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $–(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $–(CH_2)_n–NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $–(CH_2)_n–C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $–(CH_2CH_2O)_m–C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $–(CH_2)_n–N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $–(CH_2)_n–C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, hoặc $–(CH_2CH_2O)_m–C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5, và m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo một phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $–(CH_2)_{1-5}SO_3H$. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $–(CH_2)_n–NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $–(CH_2)_n–C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $–(CH_2CH_2O)_m–C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $–(CH_2)_n–N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác,

axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5.

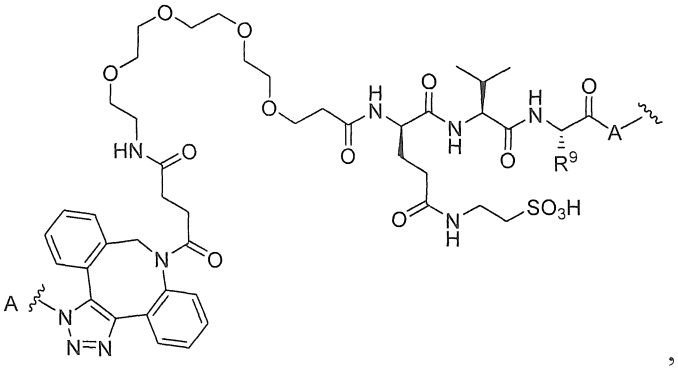
Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối là:



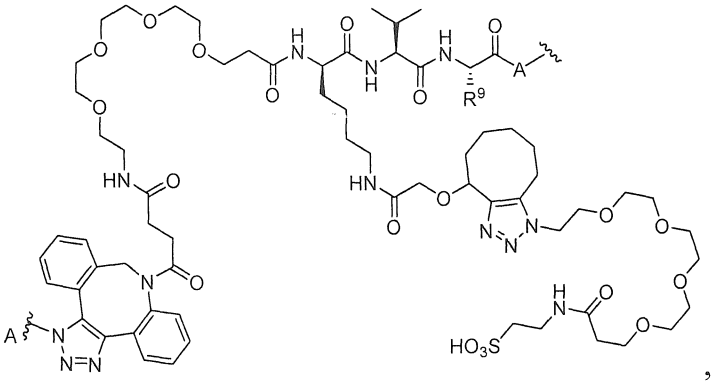
,



,



,



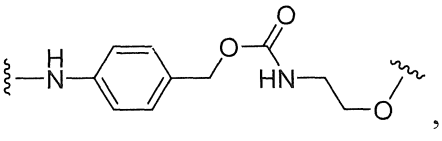
,

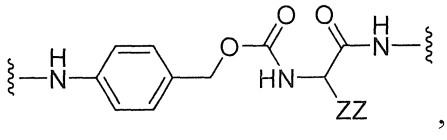
hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, hoặc hỗn hợp gồm các chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

mỗi $-\overset{A}{\sim}-$ là liên kết với tác nhân liên kết;

mỗi $-\sim-$ là liên kết với chất tải;

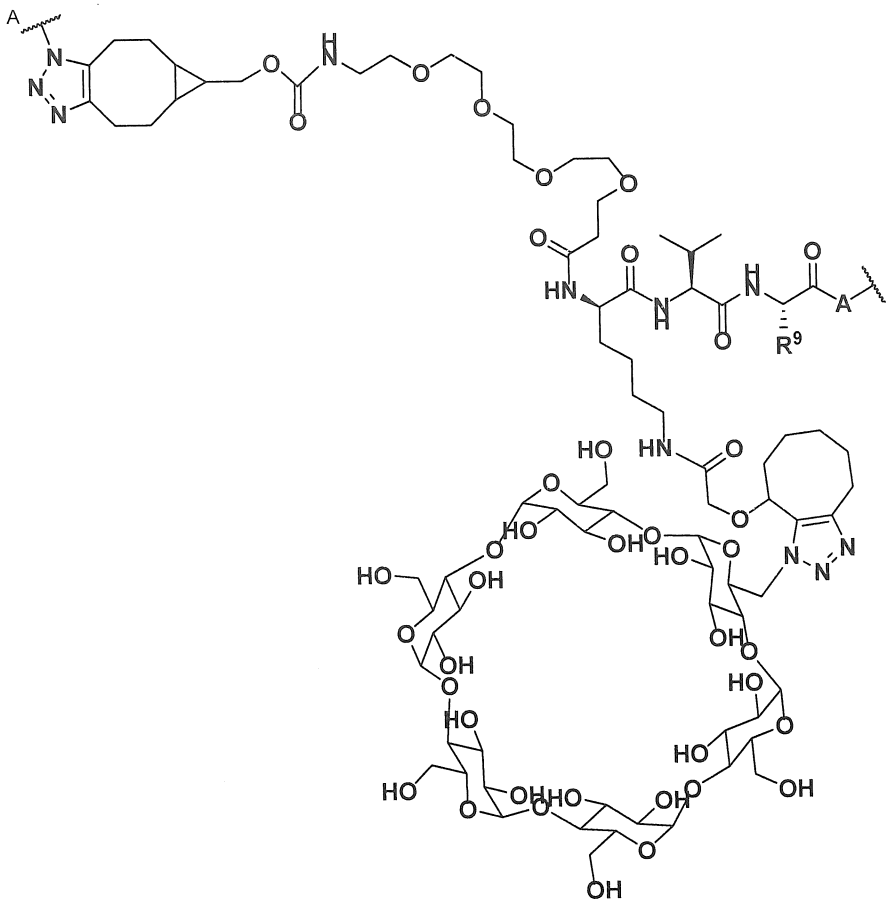
R^9 là $-CH_3$ hoặc $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

A là –O–, –N(H) –,  , hoặc

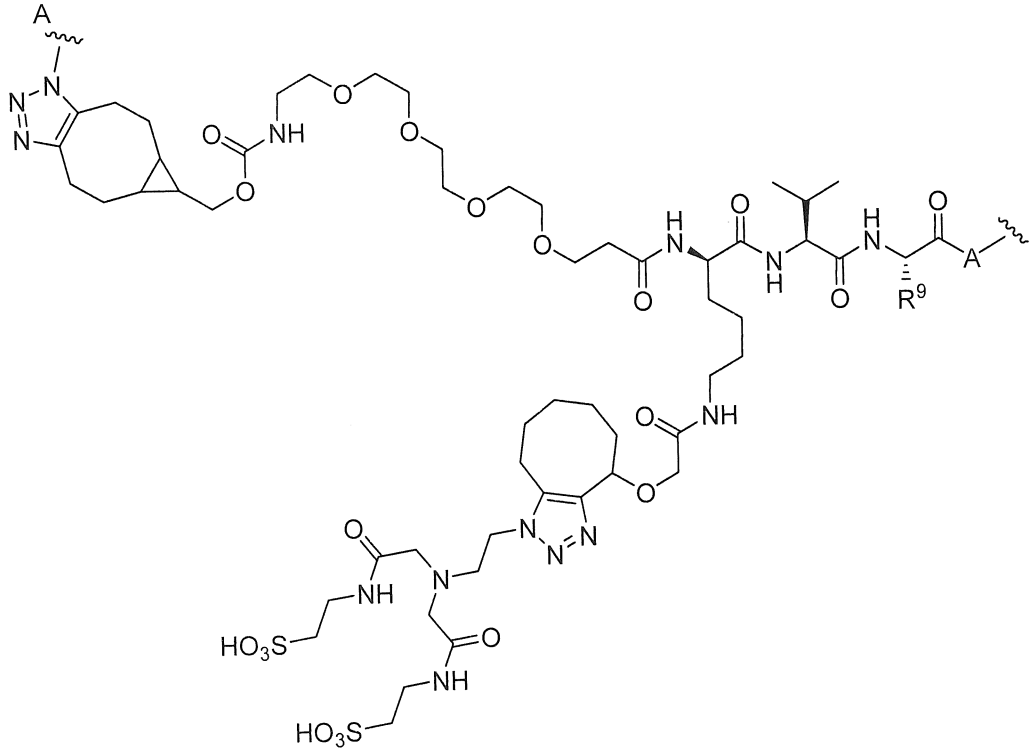
 , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

Như được bàn luận trên đây, liên kết với tác nhân liên kết có thể là trực tiếp, hoặc qua nhóm đệm. Theo một số phương án, liên kết với tác nhân liên kết là qua nhóm đệm PEG với gốc glutamin của tác nhân liên kết.

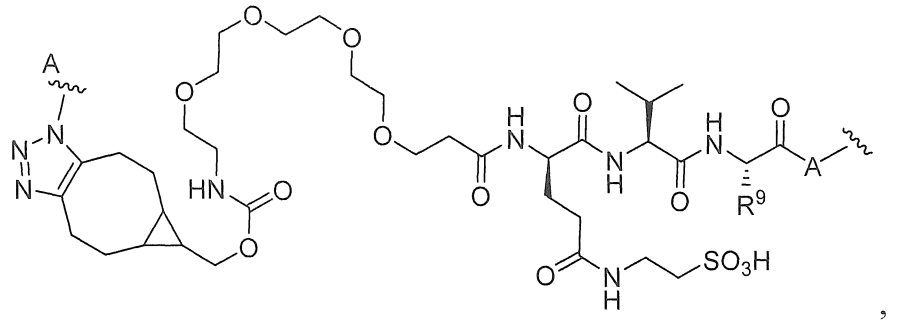
Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối là:



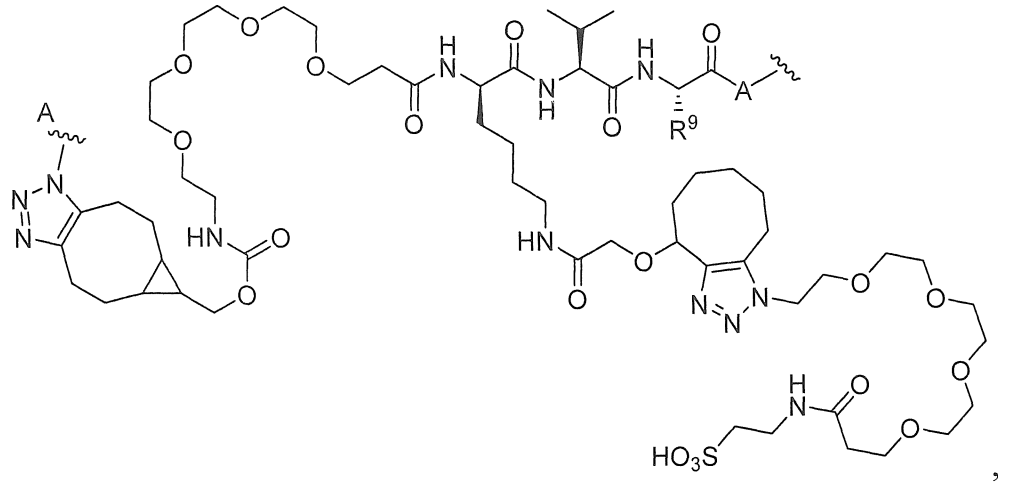
,



,



,



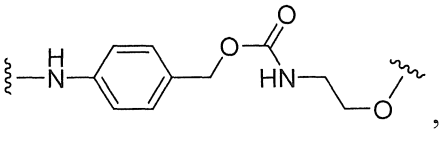
,

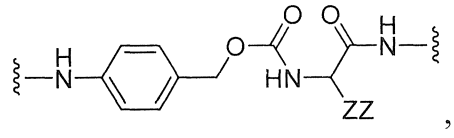
hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, hoặc hỗn hợp gồm các chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

mỗi $-\overset{A}{\sim}-$ là liên kết với tác nhân liên kết;

mỗi $-\sim-$ là liên kết với chất tải;

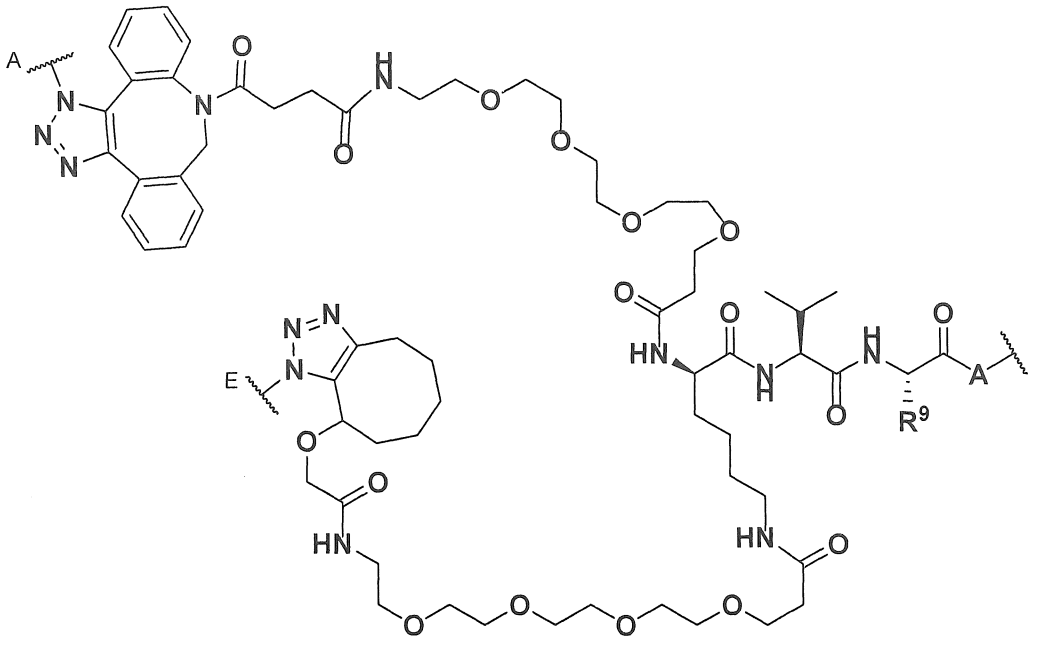
R^9 là $-CH_3$ hoặc $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

A là –O–, –N(H) –,  , hoặc

 , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

Như được bàn luận trên đây, liên kết với tác nhân liên kết có thể là trực tiếp, hoặc qua nhóm đệm. Theo một sô phương án, liên kết với tác nhân liên kết là qua nhóm đệm PEG với gốc glutamin của tác nhân liên kết.

Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối là:



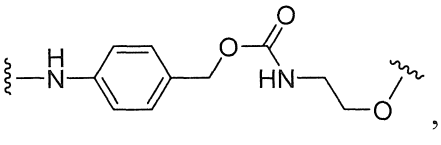
hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, hoặc hỗn hợp gồm các chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

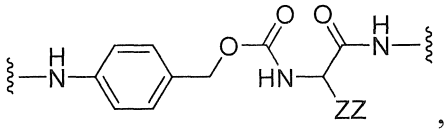
mỗi $-\overset{A}{\sim}-$ là liên kết với tác nhân liên kết;

mỗi $-\sim-$ là liên kết với chất tải;

mỗi $-\overset{E}{\sim}-$ là liên kết với nhóm tăng cường;

mỗi **R**^{9} là $-CH_3$ hoặc $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

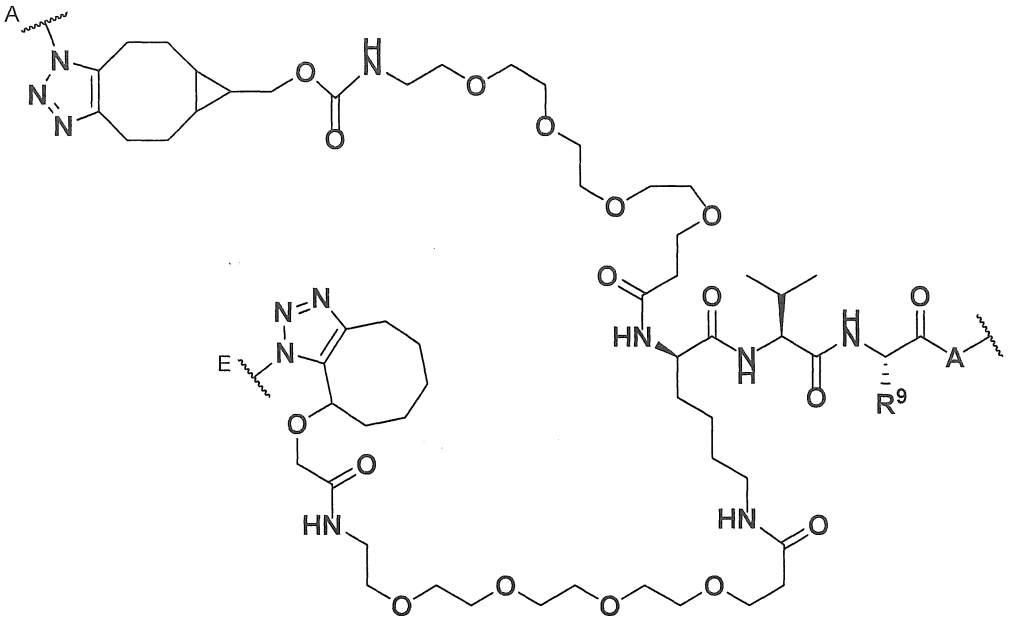
mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc

 , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

Như được bàn luận trên đây, liên kết với tác nhân liên kết có thể là trực tiếp, hoặc qua nhóm đệm. Theo một số phương án, liên kết với tác nhân liên kết là qua nhóm đệm PEG với gốc glutamin của tác nhân liên kết. Theo một số phương án, tác nhân tăng cường là nhóm ưa nước. Theo một số phương án, tác nhân tăng cường là xyclodextrin. Theo một số phương án, nhóm tăng cường là axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic. Xyclodextrin có thể là bất kỳ xyclodextrin đã biết đối với người có hiểu biết

trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha xyclodextrin, beta xyclodextrin, hoặc gamma xyclodextrin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là beta xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là gamma xyclodextrin. Theo một số phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, hoặc $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5, và m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo một phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5.

Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối là:

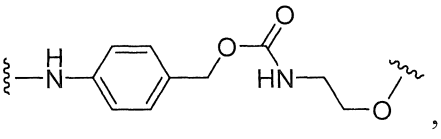
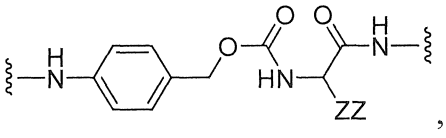


hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, hoặc hỗn hợp gồm các chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

mỗi $-\overset{A}{\lesssim}-$ là liên kết với tác nhân liên kết;

mỗi $-\lesssim-$ là liên kết với chất tải;

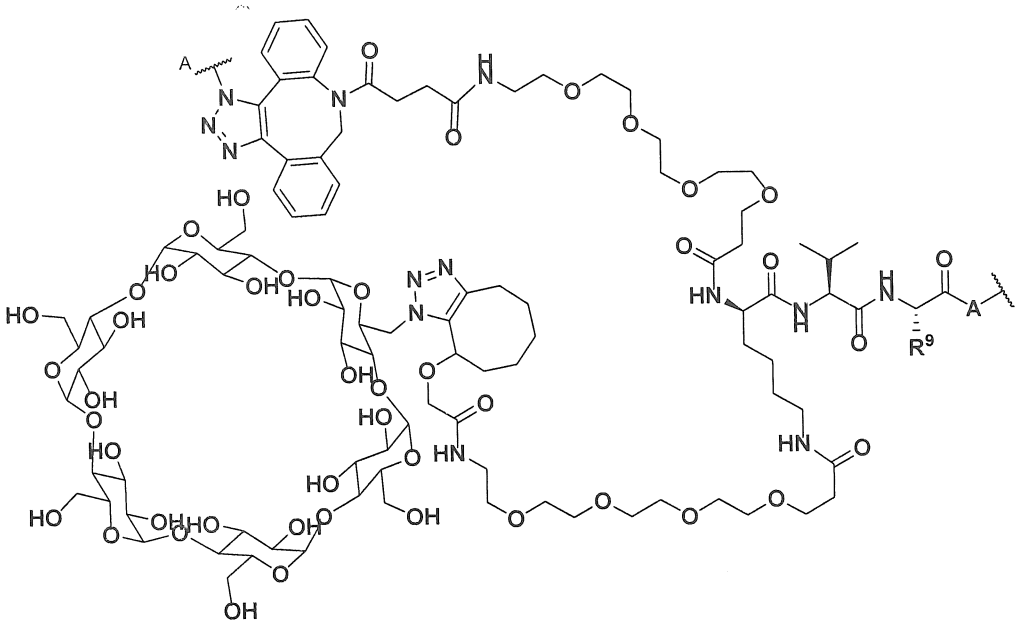
mỗi $\mathbf{R^9}$ là $–CH_3$ hoặc $–(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc  , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

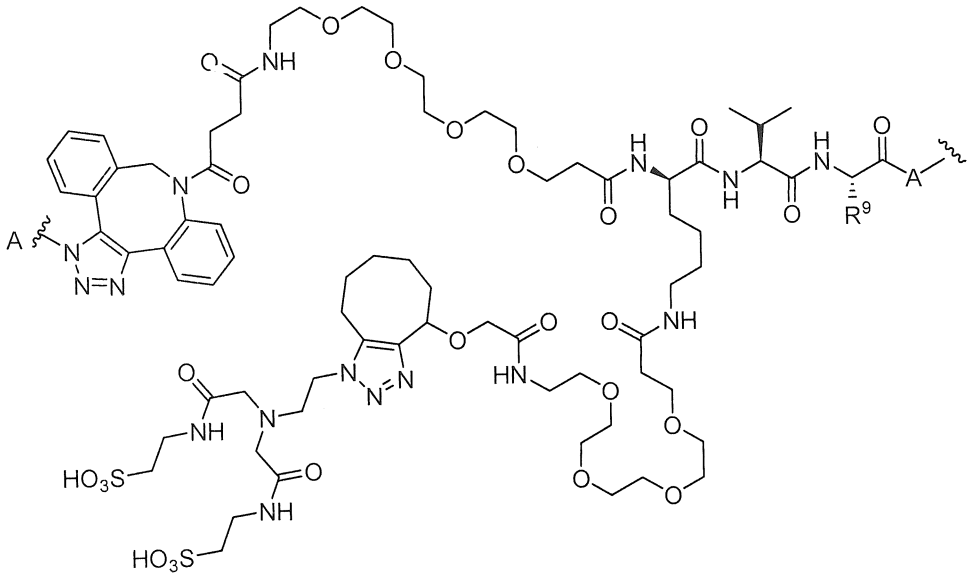
Như được bàn luận trên đây, liên kết với tác nhân liên kết có thể là trực tiếp, hoặc qua nhóm đệm. Theo một số phương án, liên kết với tác nhân liên kết là qua nhóm đệm PEG với gốc glutamin của tác nhân liên kết. Theo một số phương án, tác nhân tăng cường là nhóm ưa nước. Theo một số phương án, tác nhân tăng cường là xyclodextrin. Theo một số phương án, nhóm tăng cường là axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic. Xyclodextrin có thể là bất kỳ xyclodextrin đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha

xyclodextrin, beta xyclodextrin, hoặc gamma xyclodextrin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là beta xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là gamma xyclodextrin. Theo một số phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, hoặc $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5, và m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo một phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5.

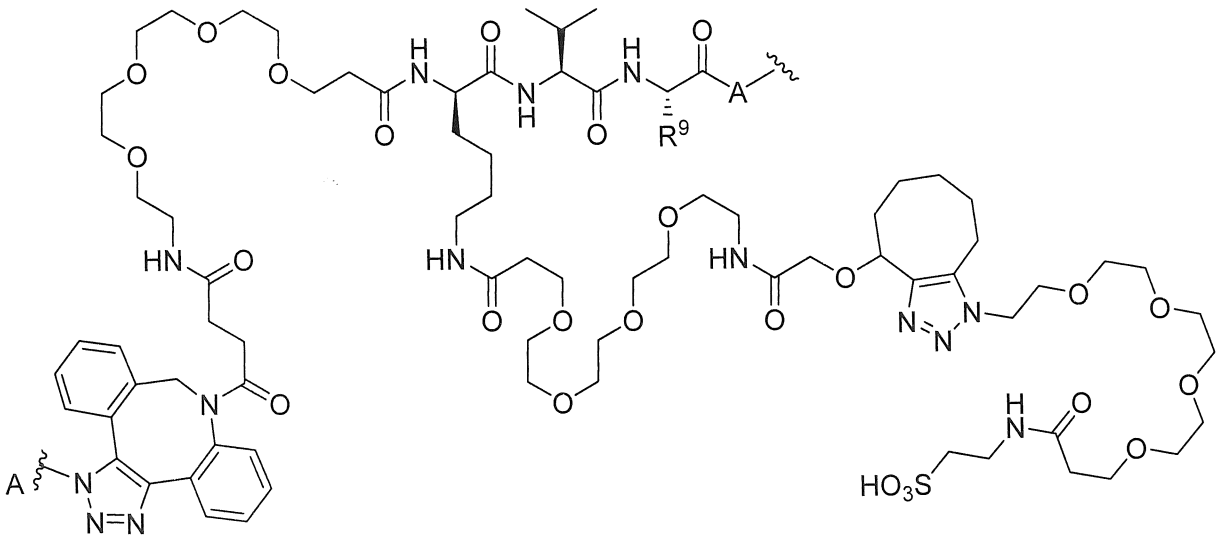
Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối là:



,



,



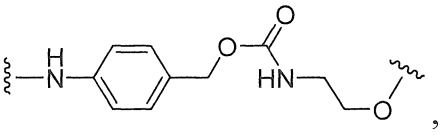
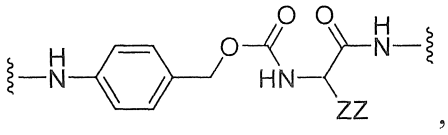
,

hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, hoặc hỗn hợp gồm các chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

mỗi  là liên kết với tác nhân liên kết;

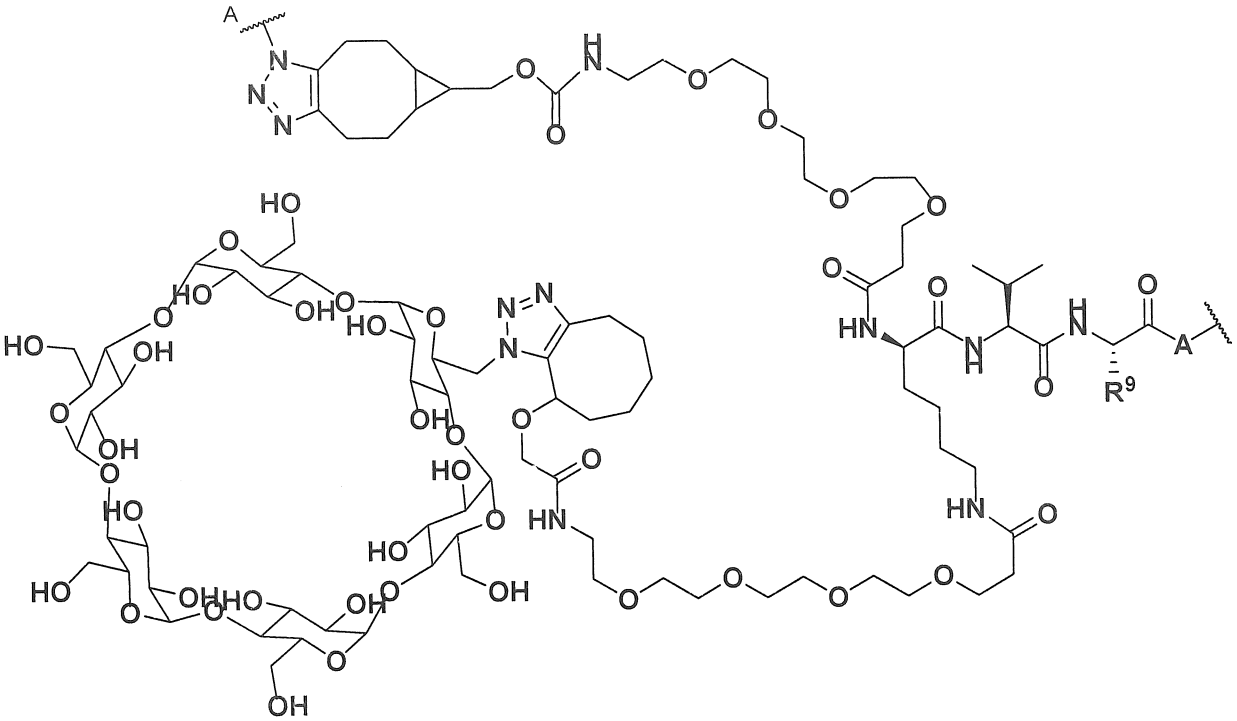
mỗi  là liên kết với chất tải;

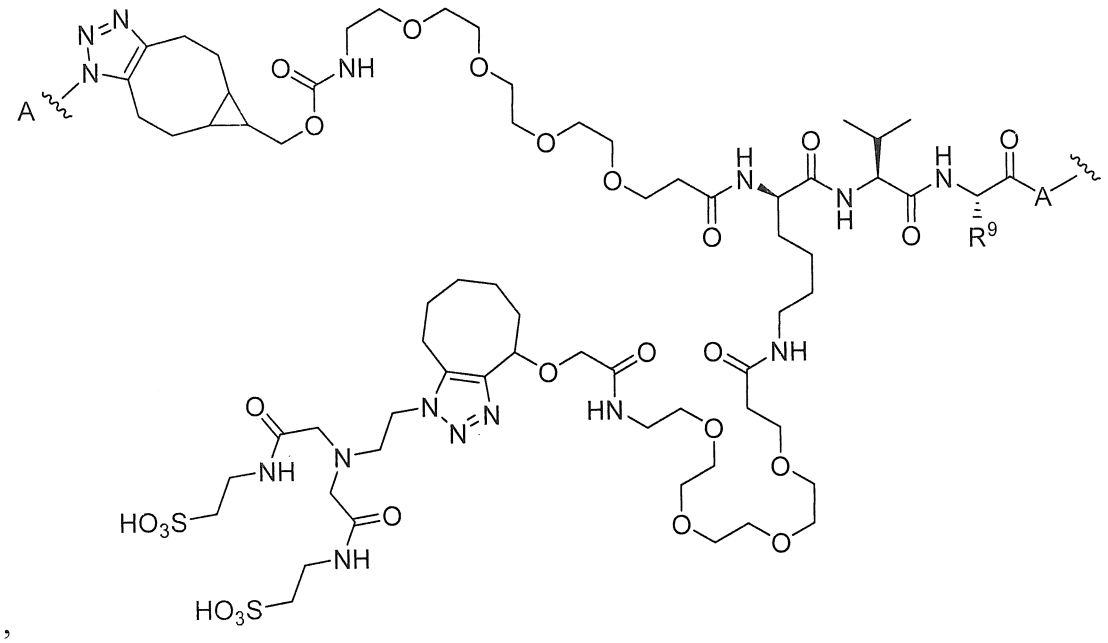
$\mathbf{R^9}$ là $-CH_3$ hoặc $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

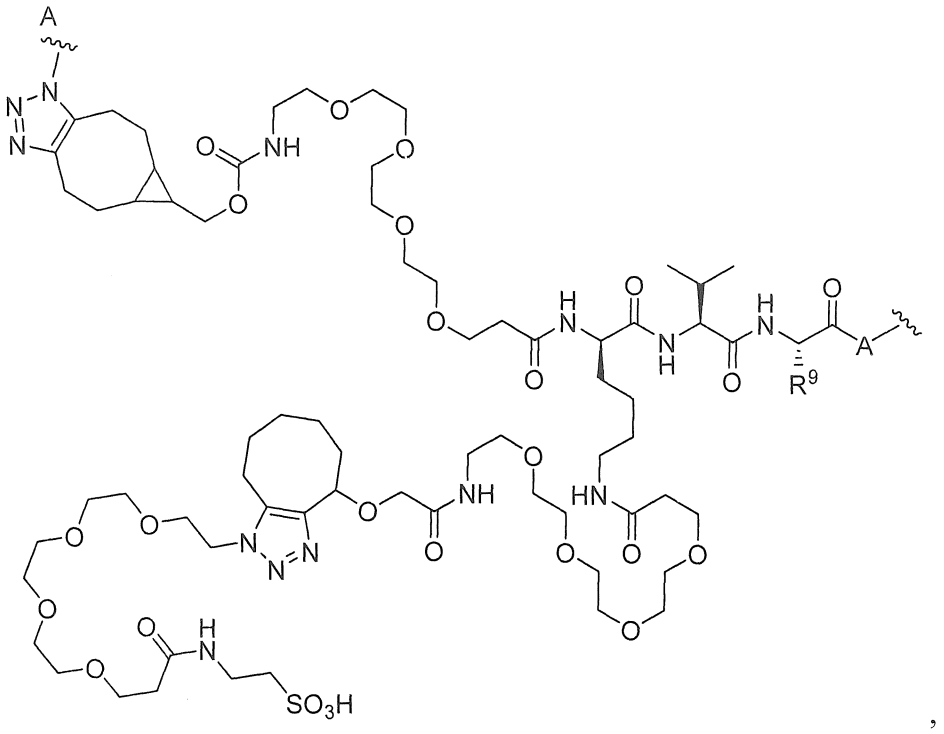
A là –O–, –N(H) –,  , hoặc  , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

Như được bàn luận trên đây, liên kết với tác nhân liên kết có thể là trực tiếp, hoặc qua nhóm đệm. Theo một số phương án, liên kết với tác nhân liên kết là qua nhóm đệm PEG với gốc glutamin của tác nhân liên kết.

Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối là:





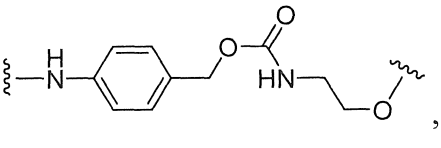
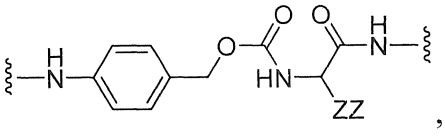


hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, hoặc hỗn hợp gồm các chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

mỗi $-\overset{A}{\sim}-$ là liên kết với tác nhân liên kết;

mỗi $-\sim-$ là liên kết với chất tải;

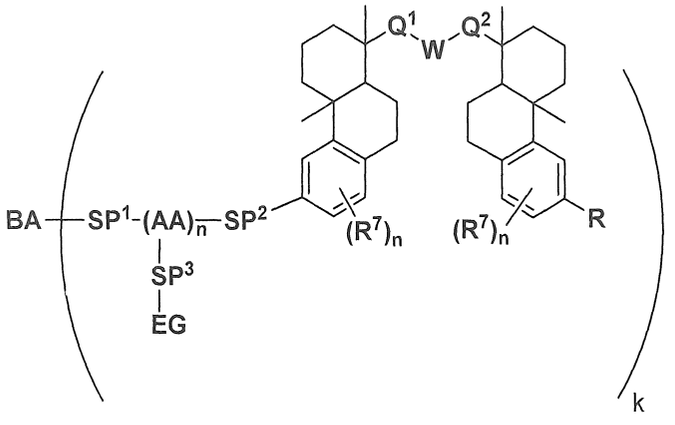
R^{9} là $-CH_3$ hoặc $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

A là –O–, –N(H) –,  , hoặc  , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

Như được bàn luận trên đây, liên kết với tác nhân liên kết có thể là trực tiếp, hoặc qua nhóm đệm. Theo một số phương án, liên kết với tác nhân liên kết là qua nhóm đệm PEG với gốc glutamin của tác nhân liên kết.

Các hợp chất yếu tố nối trên đây là hữu ích để tạo ra các thể liên hợp sau.

Theo một số phương án, thể liên hợp là:



hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

BA là tác nhân liên kết;

mỗi SP^1, SP^2, và SP^3 là nhóm đệm như được mô tả trên đây, trong đó SP^3 được liên kết với một **AA** của $(AA)_n$;

EG là tác nhân tăng cường;

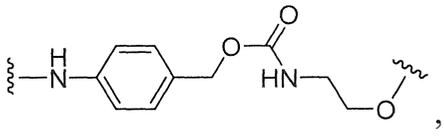
k là số nguyên từ 1 đến 30;

R là –H, R^1, hoặc R^2; và

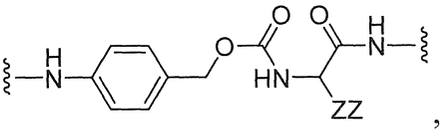
Q^1, Q^2, **W**, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, **X**, **Y**, **Z**, và **n** được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức **I**;

mỗi R^9 là $–CH_3$ hoặc $–(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

mỗi **A**, độc lập trong mỗi trường hợp, là –O–, –N(H) –,



, hoặc

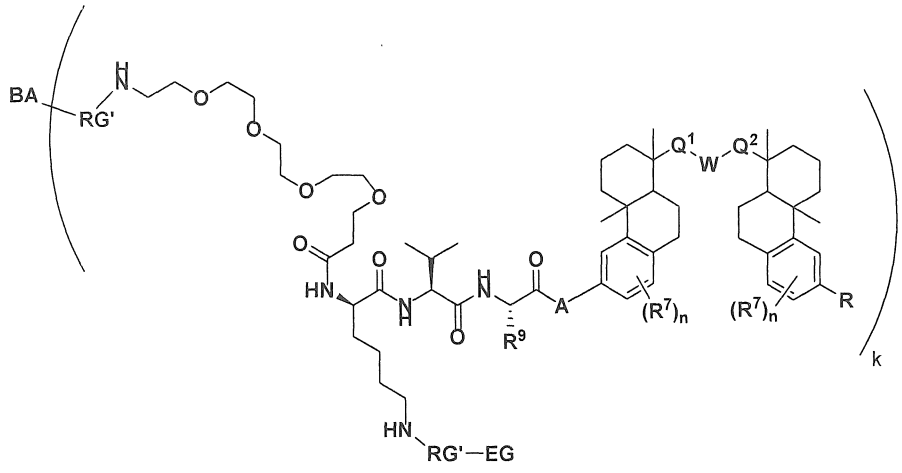


, trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

Như được bàn luận trên đây, liên kết với tác nhân liên kết có thể là trực tiếp, hoặc qua nhóm đệm. Theo một số phương án, liên kết với tác nhân liên kết là qua nhóm đệm PEG với gốc glutamin của tác nhân liên kết. Theo một số phương án, tác nhân tăng cường là nhóm ưa nước. Theo một số phương án, tác nhân tăng cường là xyclodextrin. Theo một số phương án, nhóm tăng cường là axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic. Xyclodextrin có thể là bất kỳ xyclodextrin đã biết đối với người có hiểu biết

trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha xyclodextrin, beta xyclodextrin, hoặc gamma xyclodextrin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là beta xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là gamma xyclodextrin. Theo một số phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, hoặc $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5, và m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo một phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo một số phương án, **R** là $\mathbf{R^1}$.

Theo một số phương án, thể liên hợp là:



hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

BA là tác nhân liên kết;

mỗi **RG′** là gốc của nhóm phản ứng, như được mô tả trong bản mô tả này;

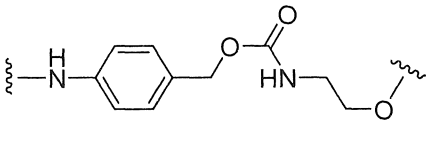
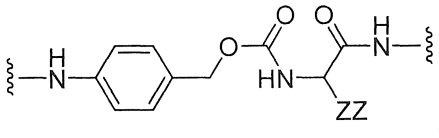
EG là tác nhân tăng cường;

k là số nguyên từ 1 đến 30;

R là –H, $\mathbf{R^1}$, hoặc $\mathbf{R^2}$; và

$\mathbf{Q^1}$, $\mathbf{Q^2}$, **W**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, $\mathbf{R^6}$, $\mathbf{R^7}$, **X**, **Y**, **Z**, và **n** được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức **I**;

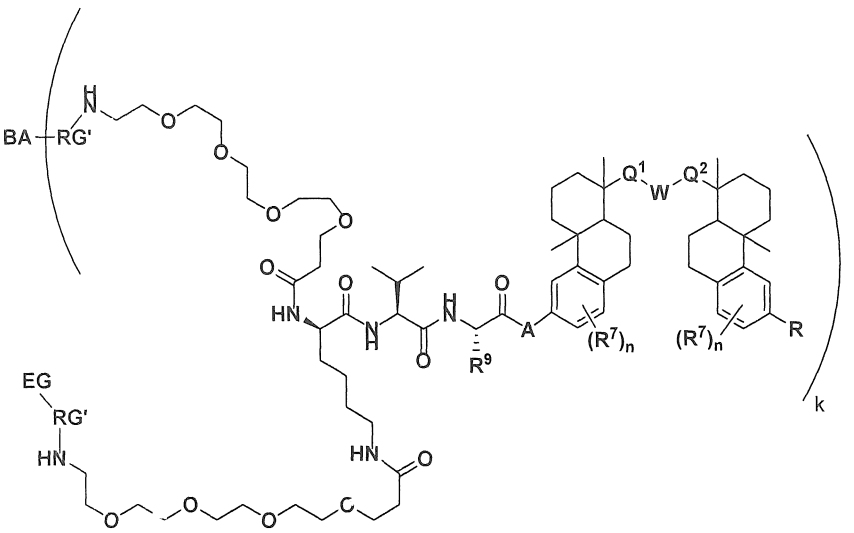
mỗi $\mathbf{R^9}$ là $–CH_3$ hoặc $–(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc  , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

Như được bàn luận trên đây, liên kết với tác nhân liên kết có thể là trực tiếp, hoặc qua nhóm đệm. Theo một số phương án, liên kết với tác nhân liên kết là qua nhóm đệm PEG với gốc glutamin của tác nhân liên kết. Theo một số phương án, tác nhân tăng cường là nhóm ưa nước. Theo một số phương án, tác nhân tăng cường là xyclodextrin. Theo một số phương án, nhóm tăng cường là axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic. Xyclodextrin có thể là bất kỳ xyclodextrin đã biết đối với người có hiểu biết

trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha xyclodextrin, beta xyclodextrin, hoặc gamma xyclodextrin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là beta xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là gamma xyclodextrin. Theo một số phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, hoặc $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5, và m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo một phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo một số phương án, **R** là $\mathbf{R^1}$.

Theo một số phương án, thể liên hợp là:



hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

BA là tác nhân liên kết;

mỗi **RG'** là gốc của nhóm phản ứng, như được mô tả trong bản mô tả này;

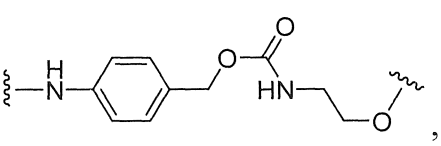
EG là tác nhân tăng cường;

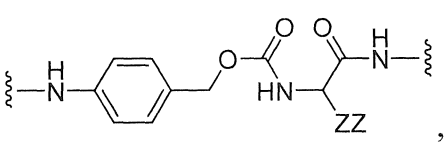
k là số nguyên từ 1 đến 30;

R là –H, $\mathbf{R^1}$, hoặc $\mathbf{R^2}$; và

$\mathbf{Q^1}$, $\mathbf{Q^2}$, **W**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, $\mathbf{R^6}$, $\mathbf{R^7}$, **X**, **Y**, **Z**, và **n** được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức **I**;

mỗi $\mathbf{R^9}$ là $–CH_3$ hoặc $–(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

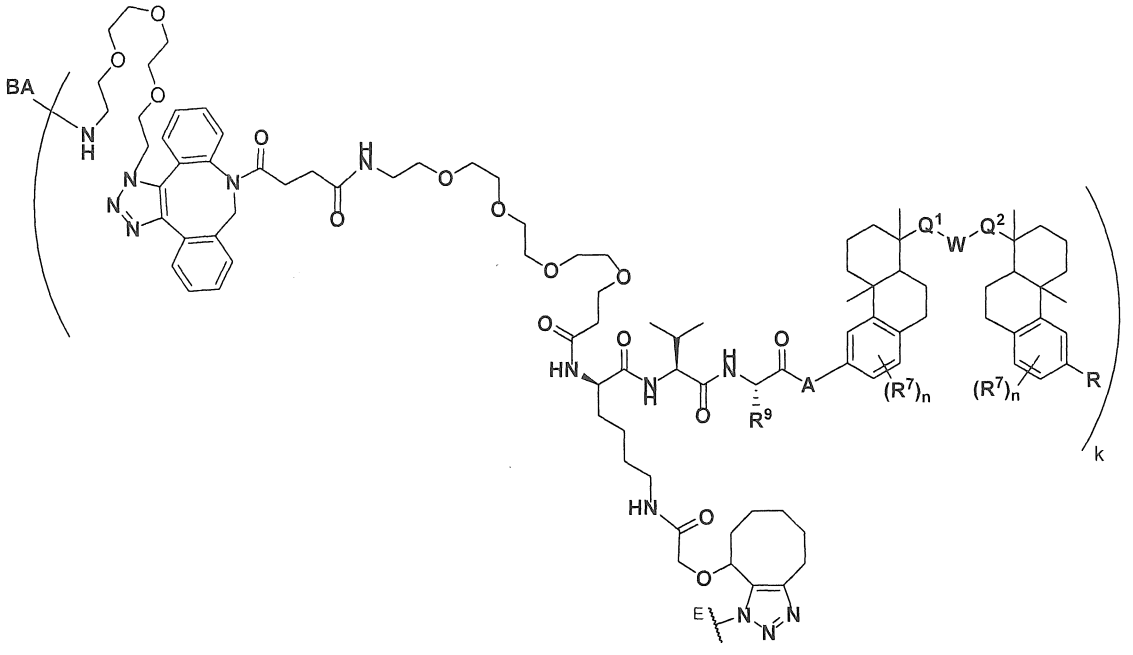
mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc

 , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

Như được bàn luận trên đây, liên kết với tác nhân liên kết có thể là trực tiếp, hoặc qua nhóm đệm. Theo một số phương án, liên kết với tác nhân liên kết là qua nhóm đệm PEG với gốc glutamin của tác nhân liên kết. Theo một số phương án, tác nhân tăng cường là nhóm ưa nước. Theo một số phương án, tác nhân tăng cường là xyclodextrin. Theo một số phương án, nhóm tăng cường là axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl

sulfonic. Xyclodextrin có thể là bất kỳ xyclodextrin đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha xyclodextrin, beta xyclodextrin, hoặc gamma xyclodextrin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là beta xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là gamma xyclodextrin. Theo một số phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, hoặc $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5, và m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo một phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo một số phương án, **R** là $\mathbf{R^1}$.

Theo một số phương án, thể liên hợp là:



hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

BA là tác nhân liên kết;

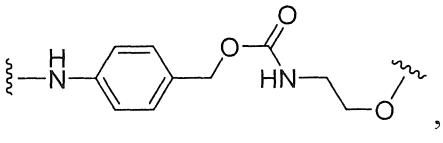
k là số nguyên từ 1 đến 30;

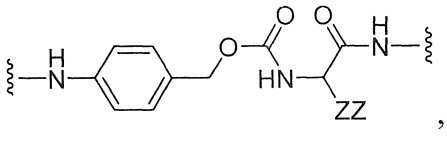
R là –H, $\mathbf{R^1}$, hoặc $\mathbf{R^2}$; và

$\mathbf{Q^1}$, $\mathbf{Q^2}$, **W**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, $\mathbf{R^6}$, $\mathbf{R^7}$, **X**, **Y**, **Z**, và **n** được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức **I**;

mỗi $-\overset{E}{\lesssim}$ là liên kết với nhóm tăng cường;

mỗi $\mathbf{R^9}$ là $–CH_3$ hoặc $–(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

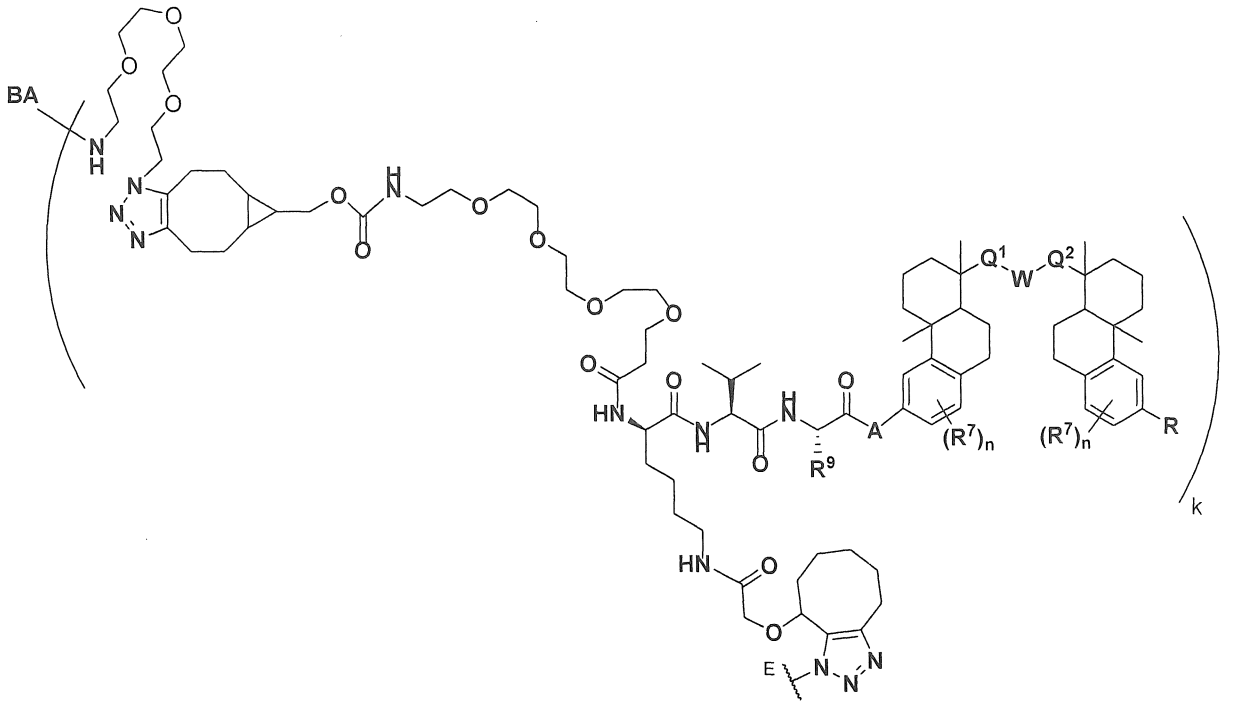
mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc

 , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

Theo một số phương án, tác nhân tăng cường là nhóm ưa nước. Theo một số phương án, tác nhân tăng cường là xyclodextrin. Theo một số phương án, nhóm tăng cường là axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic. Xyclodextrin có thể là bất kỳ

xyclodextrin đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha xyclodextrin, beta xyclodextrin, hoặc gamma xyclodextrin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là beta xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là gamma xyclodextrin. Theo một số phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, hoặc $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5, và m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo một phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo một số phương án, **R** là $\mathbf{R^1}$.

Theo một số phương án, thể liên hợp là:



hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

BA là tác nhân liên kết;

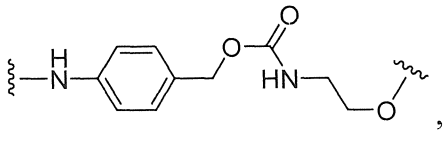
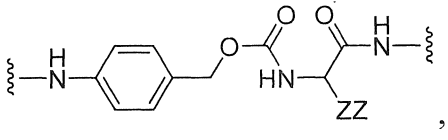
k là số nguyên từ 1 đến 30;

R là –H, $\mathbf{R^1}$, hoặc $\mathbf{R^2}$; và

$\mathbf{Q^1}$, $\mathbf{Q^2}$, **W**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, $\mathbf{R^6}$, $\mathbf{R^7}$, **X**, **Y**, **Z**, và **n** được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức **I**;

mỗi $-\overset{E}{\lesssim}-$ là liên kết với nhóm tăng cường;

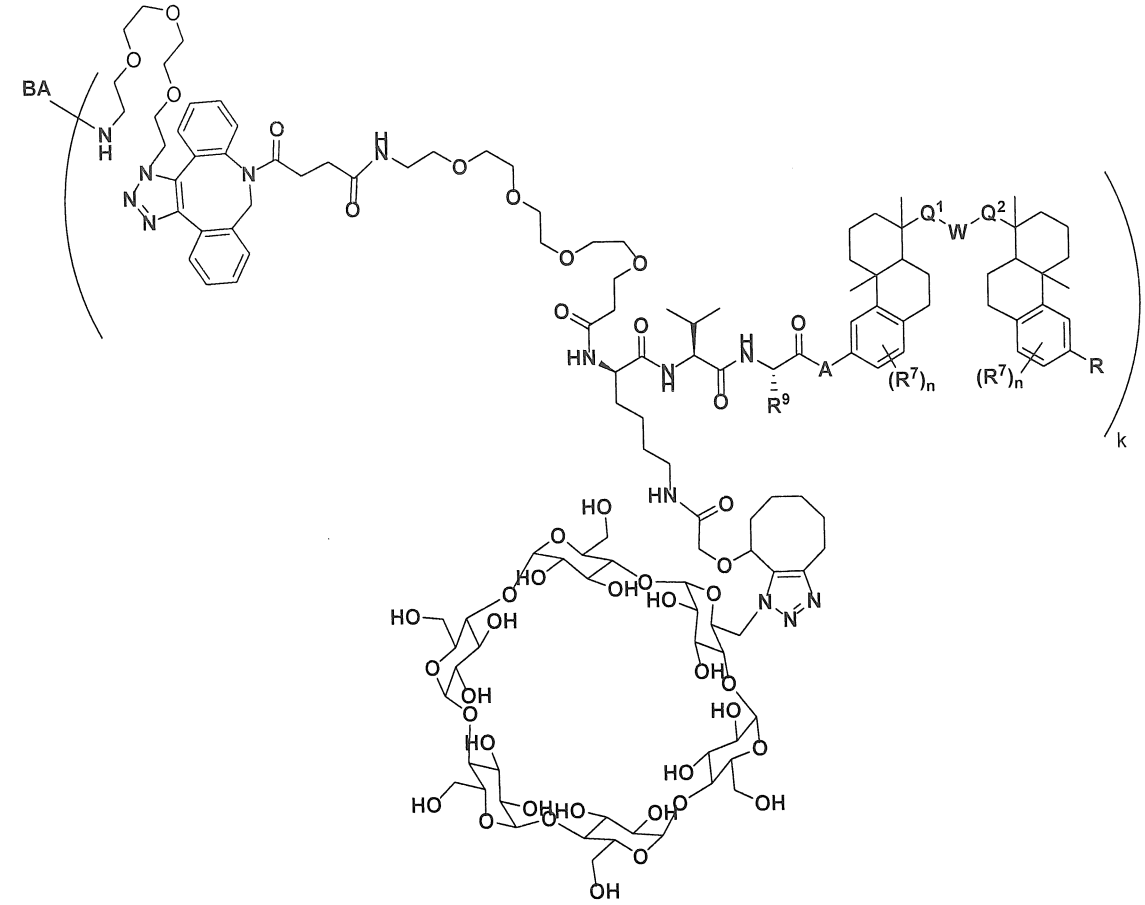
mỗi $\mathbf{R^9}$ là $-CH_3$ hoặc $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc  , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là $C_{1\text{-}6}$ alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là $C_{1\text{-}6}$ heteroalkyl.

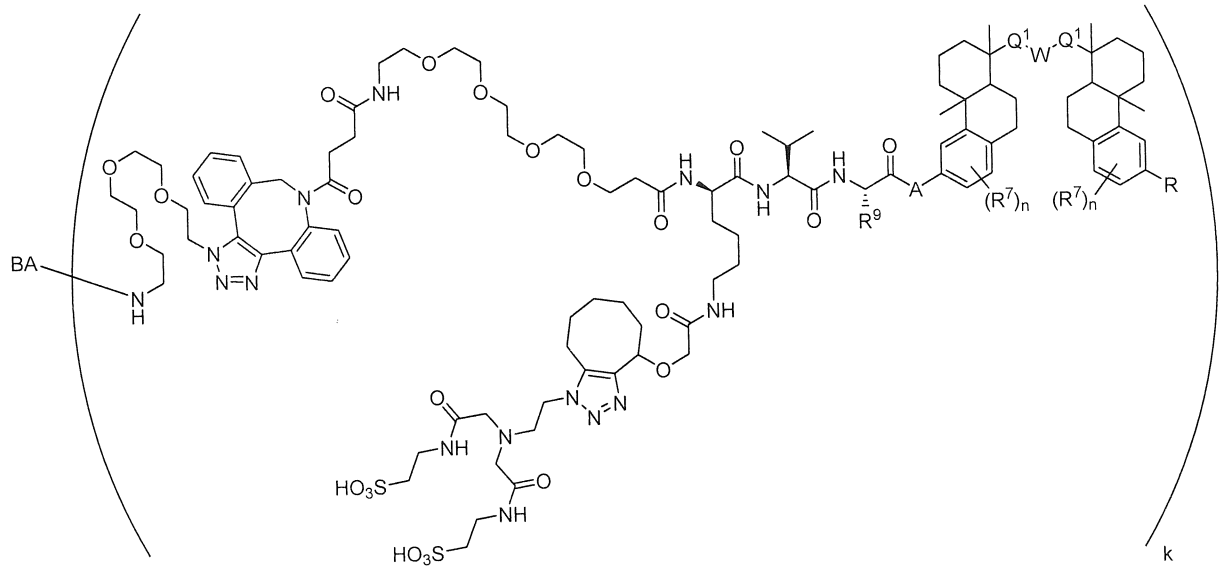
Theo một số phương án, tác nhân tăng cường là nhóm ưa nước. Theo một số phương án, tác nhân tăng cường là xyclodextrin. Theo một số phương án, nhóm tăng cường là axit

alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic. Xyclodextrin có thể là bất kỳ xyclodextrin đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha xyclodextrin, beta xyclodextrin, hoặc gamma xyclodextrin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là beta xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là gamma xyclodextrin. Theo một số phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, hoặc $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5, và m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo một phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo một số phương án, **R** là $\mathbf{R^1}$.

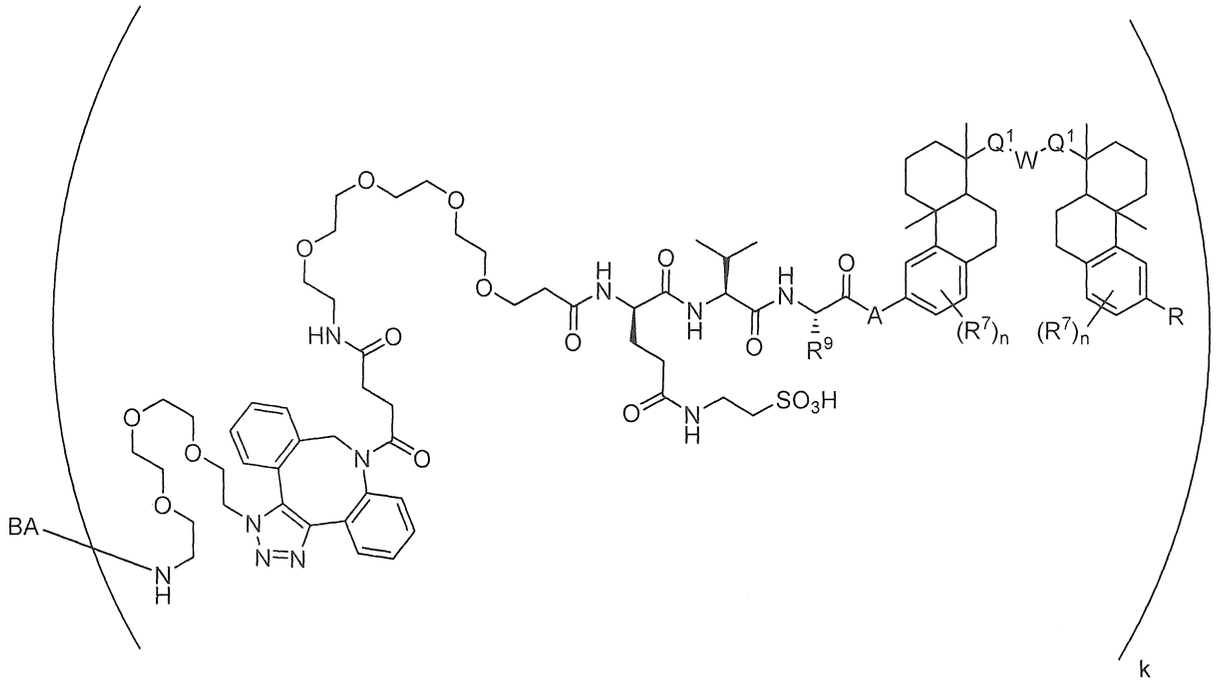
Theo một số phương án, thể liên hợp là:



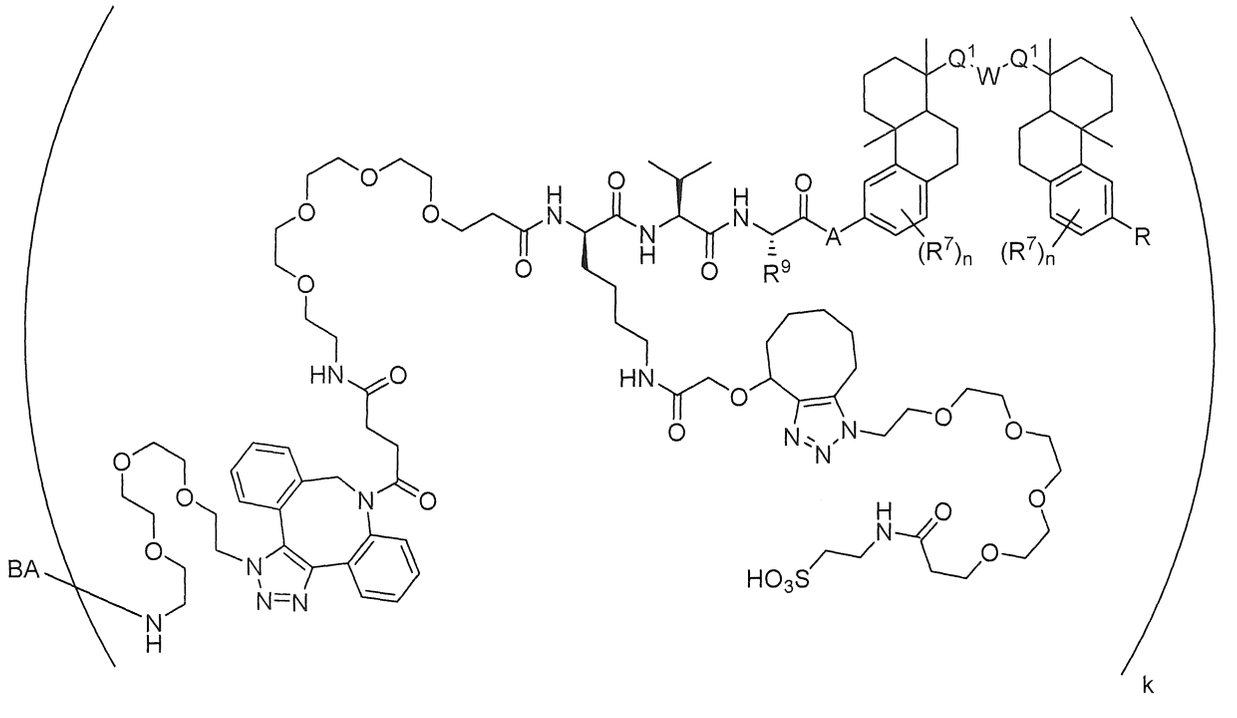
,



,



,



,

hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

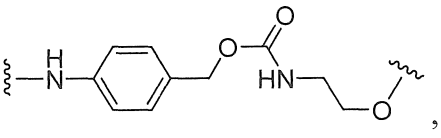
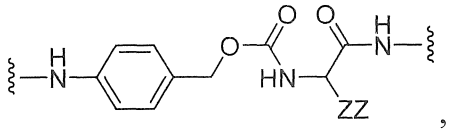
BA là tác nhân liên kết;

k là số nguyên từ 1 đến 30;

R là –H, $\mathbf{R^1}$, hoặc $\mathbf{R^2}$; và

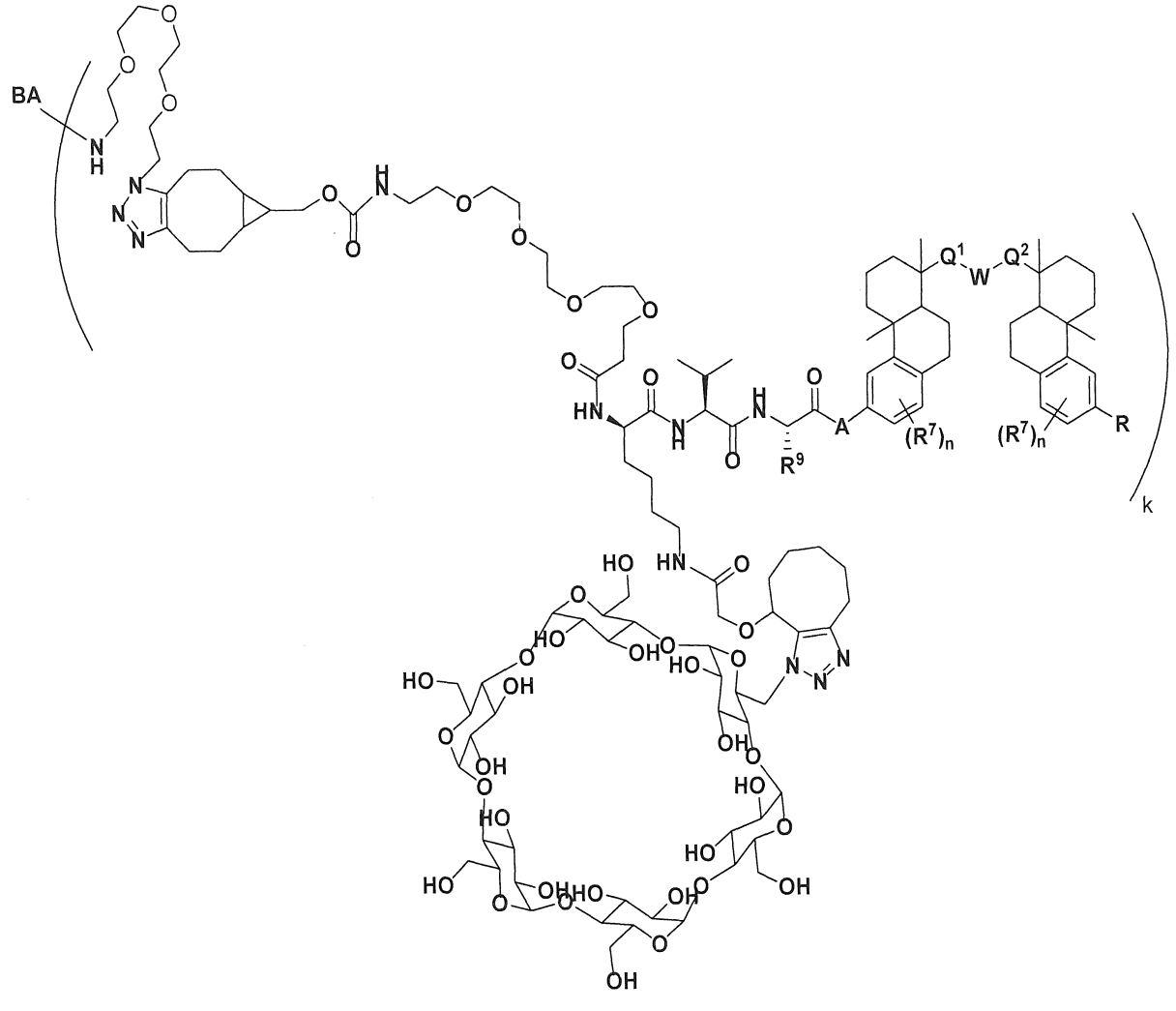
Q^1, Q^2, W, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X, Y, Z, và n được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức I;

mỗi R^9 là $-CH_3$ hoặc $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

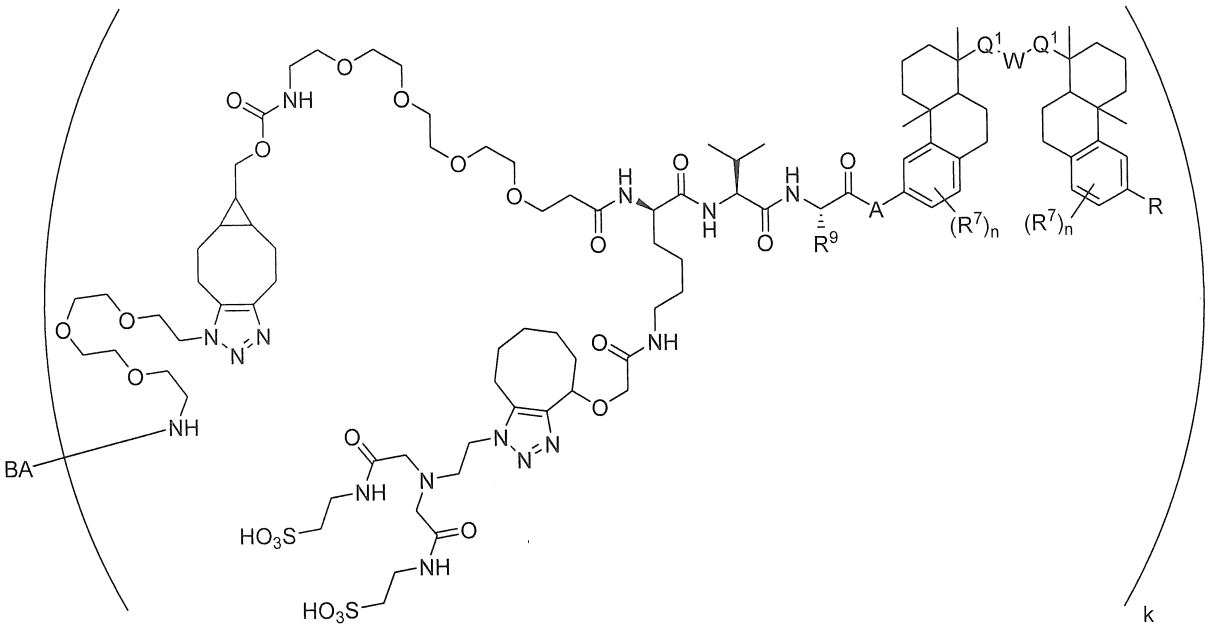
mỗi A là –O–, –N(H) –,  , hoặc  , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

Theo một số phương án, R là R^1.

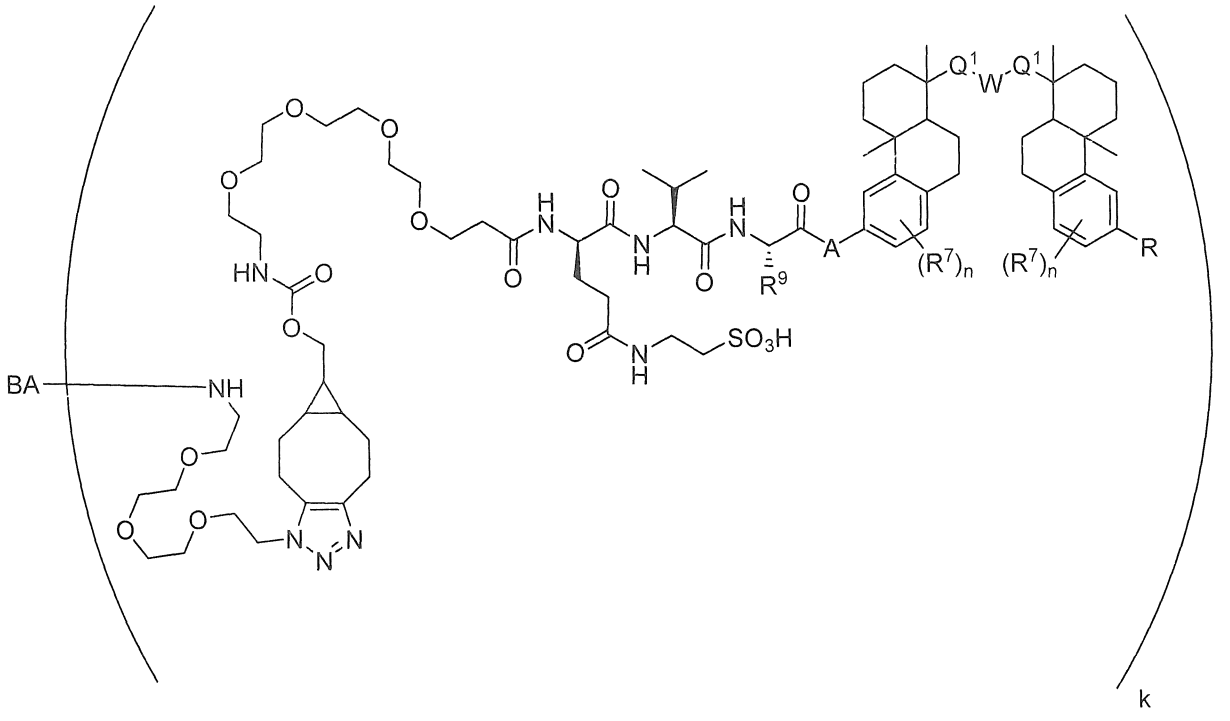
Theo một số phương án, thể liên hợp là:

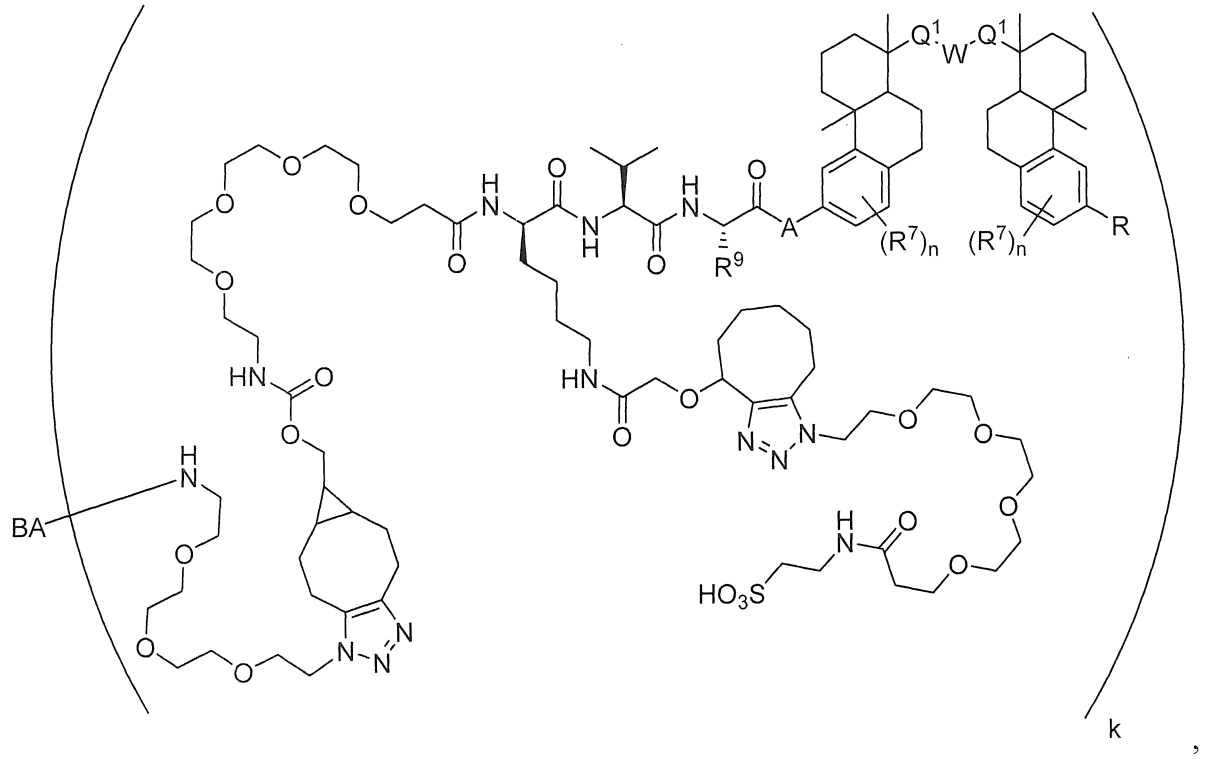


,



,





,

,

hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

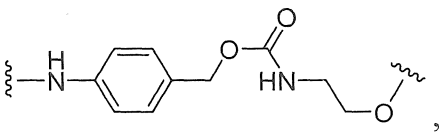
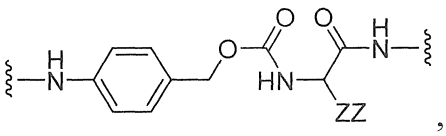
BA là tác nhân liên kết;

k là số nguyên từ 1 đến 30;

R là –H, $\mathbf{R^1}$, hoặc $\mathbf{R^2}$; và

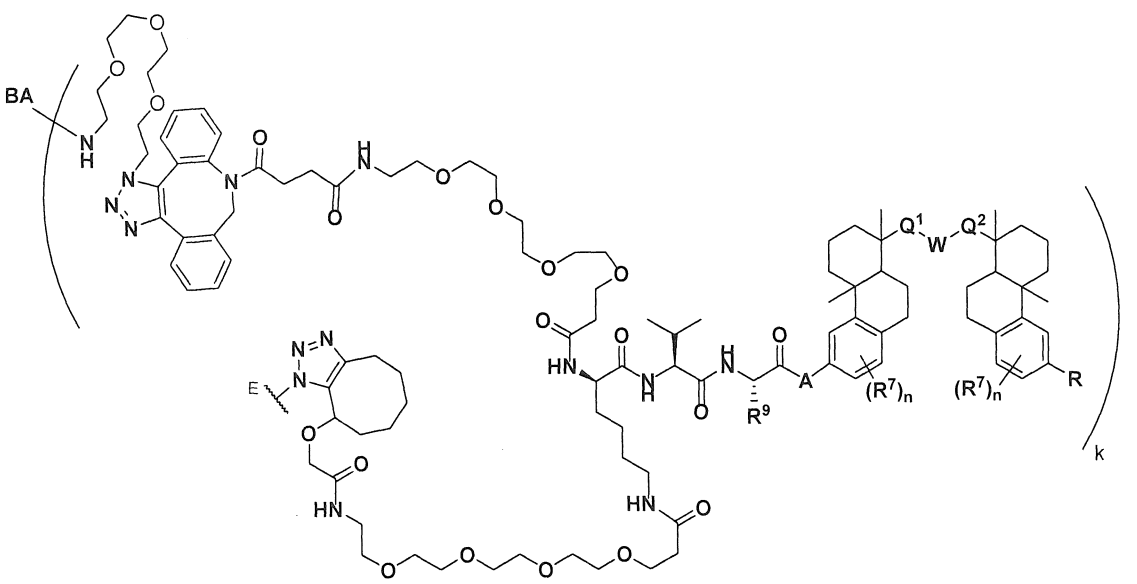
Q^1, Q^2, W, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X, Y, Z, và **n** được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức **I**;

mỗi R^9 là $-CH_3$ hoặc $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc  , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

Theo một số phương án, **R** là R^1.

Theo một số phương án, thể liên hợp là:



hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

BA là tác nhân liên kết;

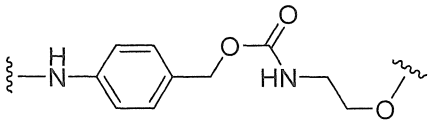
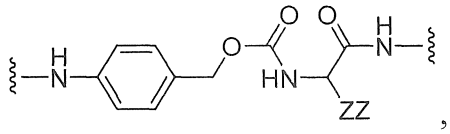
k là số nguyên từ 1 đến 30;

R là –H, R^1, hoặc R^2; và

Q^1, Q^2, W, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X, Y, Z, và **n** được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức **I**;

mỗi  là liên kết với nhóm tăng cường;

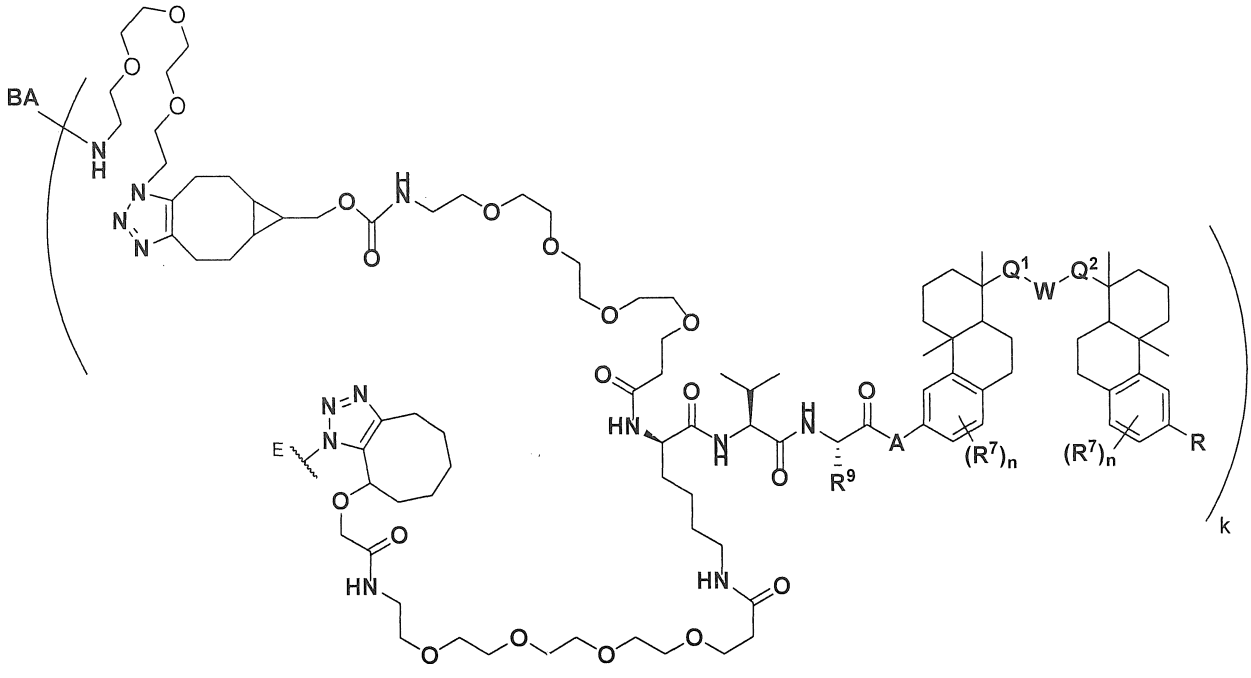
mỗi R^9 là $-CH_3$ hoặc $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

mỗi A là –O–, –N(H) –,  hoặc  , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

Theo một số phương án, tác nhân tăng cường là nhóm ưa nước. Theo một số phương án, tác nhân tăng cường là xyclodextrin. Theo một số phương án, nhóm tăng cường là axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic. Xyclodextrin có thể là bất kỳ xyclodextrin đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha xyclodextrin, beta xyclodextrin, hoặc gamma xyclodextrin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là beta xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là gamma xyclodextrin. Theo một số phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, hoặc $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5, và m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo một phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là

$-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo một số phương án, **R** là $\mathbf{R^1}$.

Theo một số phương án, thể liên hợp là:



hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

BA là tác nhân liên kết;

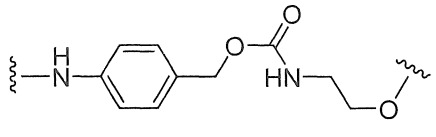
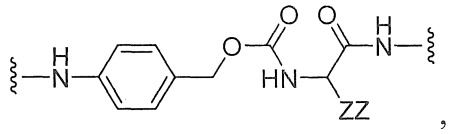
k là số nguyên từ 1 đến 30;

R là –H, $\mathbf{R^1}$, hoặc $\mathbf{R^2}$; và

$\mathbf{Q^1}$, $\mathbf{Q^2}$, **W**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, $\mathbf{R^6}$, $\mathbf{R^7}$, **X**, **Y**, **Z**, và **n** được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức **I**;

mỗi $-\overset{E}{\lesssim}-$ là liên kết với nhóm tăng cường;

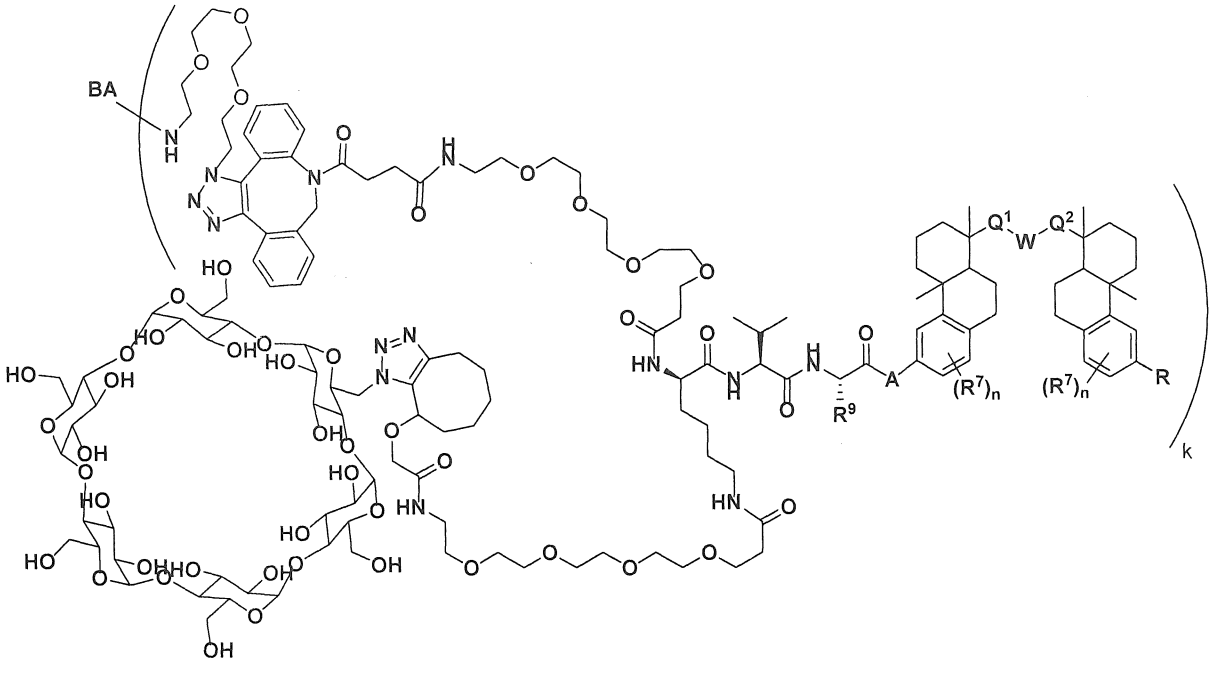
mỗi $\mathbf{R^9}$ là $-CH_3$ hoặc $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc  , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

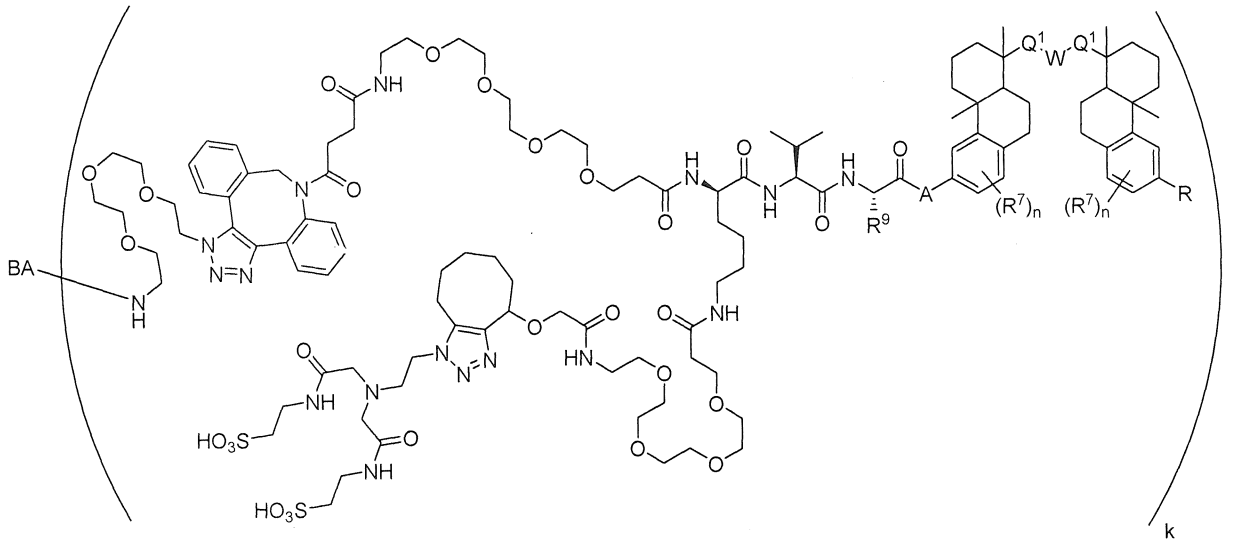
Theo một số phương án, tác nhân tăng cường là nhóm ưa nước. Theo một số phương án, tác nhân tăng cường là xyclodextrin. Theo một số phương án, nhóm tăng cường là axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic. Xyclodextrin có thể là bất kỳ xyclodextrin đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha xyclodextrin, beta xyclodextrin, hoặc gamma xyclodextrin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, xyclodextrin là alpha xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là beta xyclodextrin. Theo một số phương án, xyclodextrin là gamma xyclodextrin. Theo một số phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $–(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $–(CH_2)_n–NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $–(CH_2)_n–C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $–(CH_2CH_2O)_m–C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $–(CH_2)_n–N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $–(CH_2)_n–C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, hoặc $–(CH_2CH_2O)_m–C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5, và m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo một phương án, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $–(CH_2)_{1-5}SO_3H$. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $–(CH_2)_n–NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $–(CH_2)_n–C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $–(CH_2CH_2O)_m–C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $–(CH_2)_n–N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $–(CH_2)_n–C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó n là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo

phương án khác, axit alkyl, heteroalkyl, alkylenyl, hoặc heteroalkylenyl sulfonic là $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo một số phương án, **R** là $\mathbf{R^1}$.

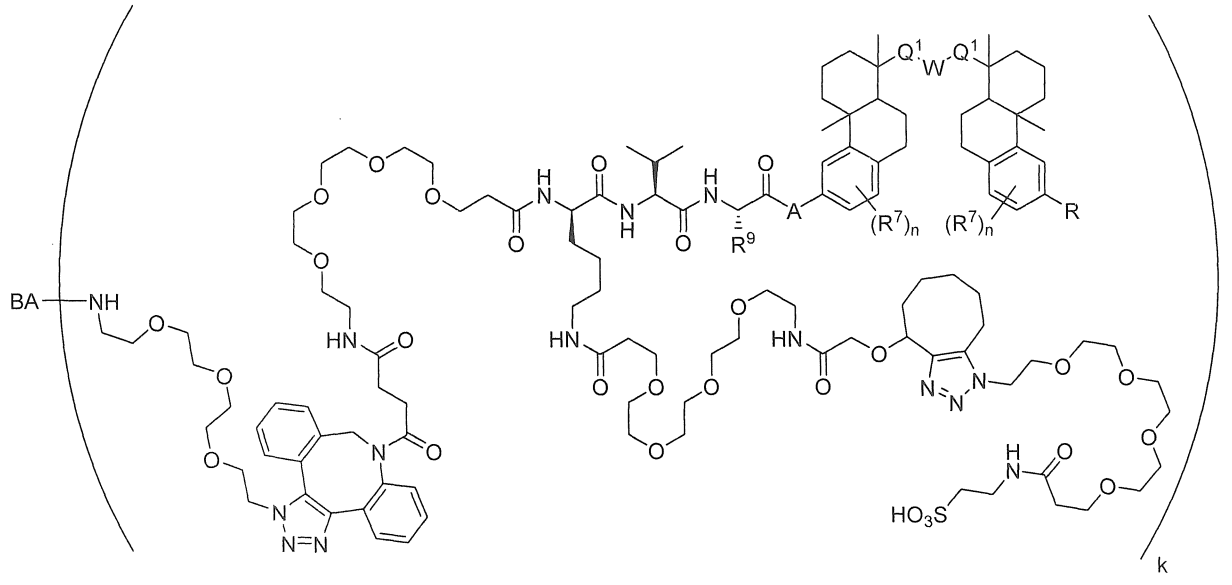
Theo một số phương án, thể liên hợp là:



,



,



,

hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

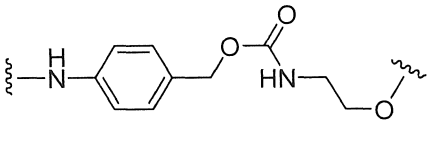
BA là tác nhân liên kết;

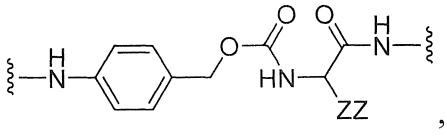
k là số nguyên từ 1 đến 30;

R là –H, $\mathbf{R^1}$, hoặc $\mathbf{R^2}$; và

$\mathbf{Q^1}$, $\mathbf{Q^2}$, **W**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, $\mathbf{R^6}$, $\mathbf{R^7}$, **X**, **Y**, **Z**, và **n** được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức **I**;

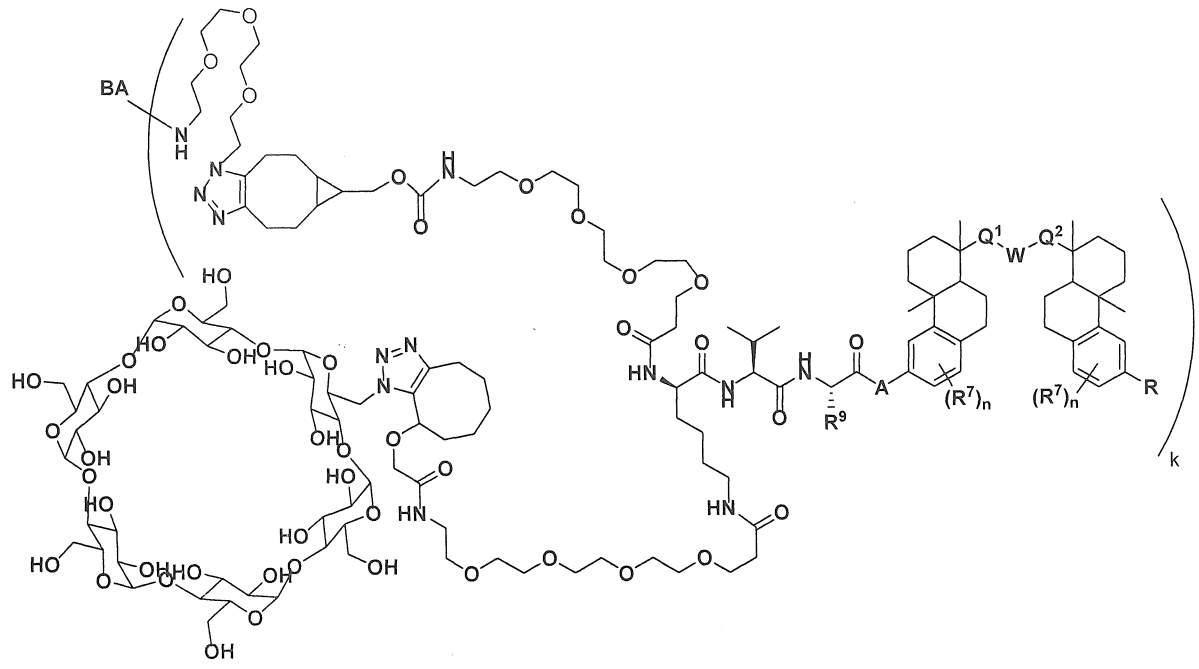
mỗi $\mathbf{R^9}$ là $–CH_3$ hoặc $–(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc

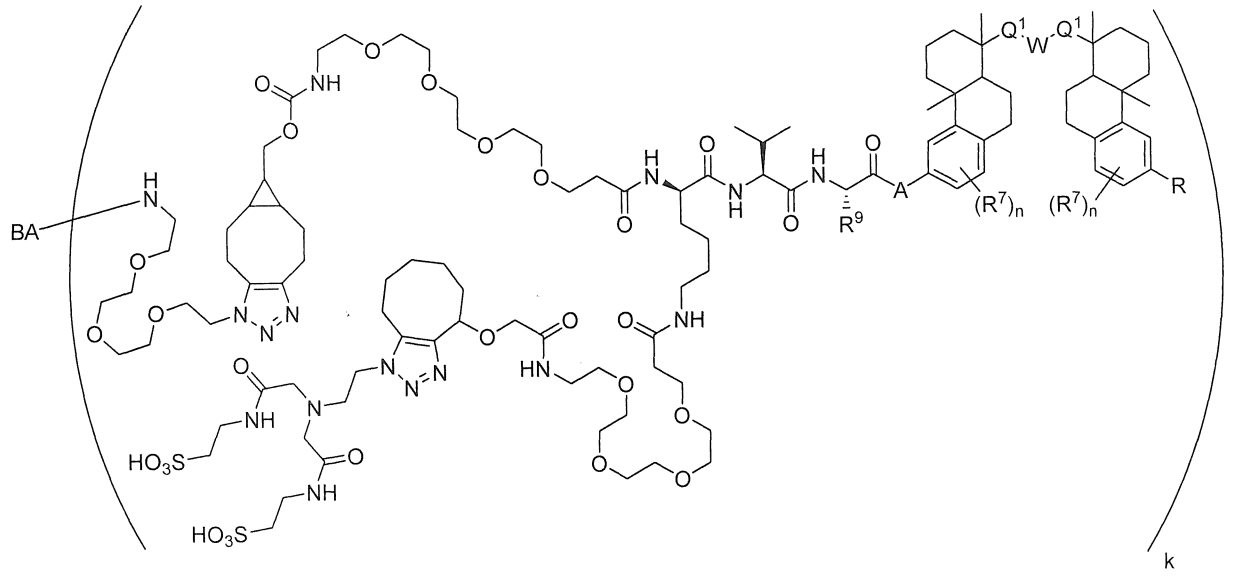
 , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

Theo một số phương án, **R** là $\mathbf{R^1}$.

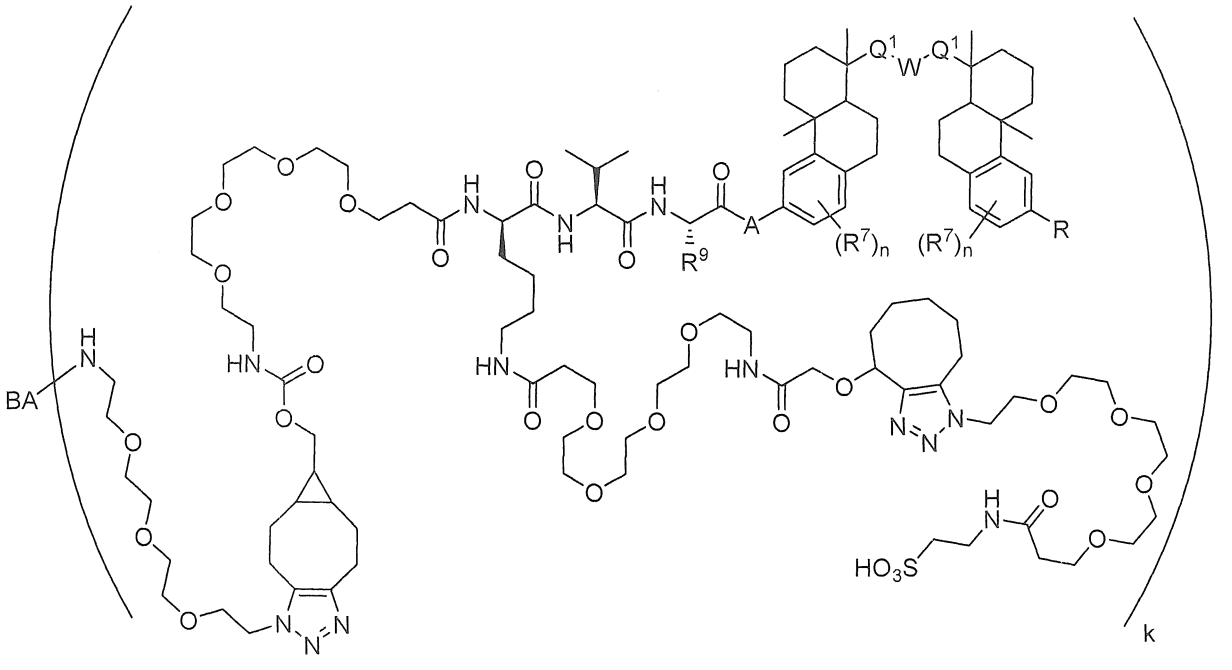
Theo một số phương án, thể liên hợp là:



,



,



,

hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

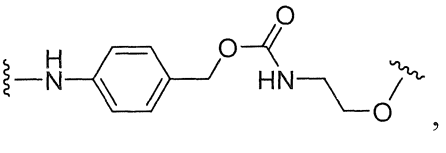
BA là tác nhân liên kết;

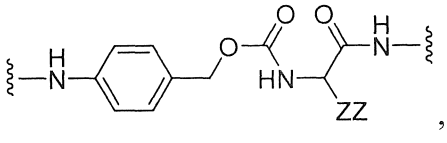
k là số nguyên từ 1 đến 30;

R là –H, $\mathbf{R^1}$, hoặc $\mathbf{R^2}$; và

$\mathbf{Q^1}$, $\mathbf{Q^2}$, **W**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, $\mathbf{R^6}$, $\mathbf{R^7}$, **X**, **Y**, **Z**, và **n** được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức **I**;

mỗi $\mathbf{R^9}$ là $–CH_3$ hoặc $–(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc

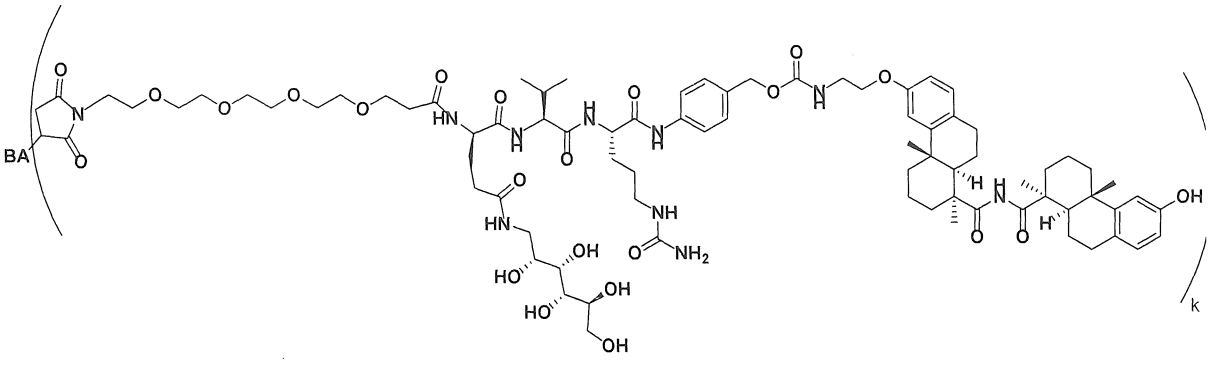
 , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

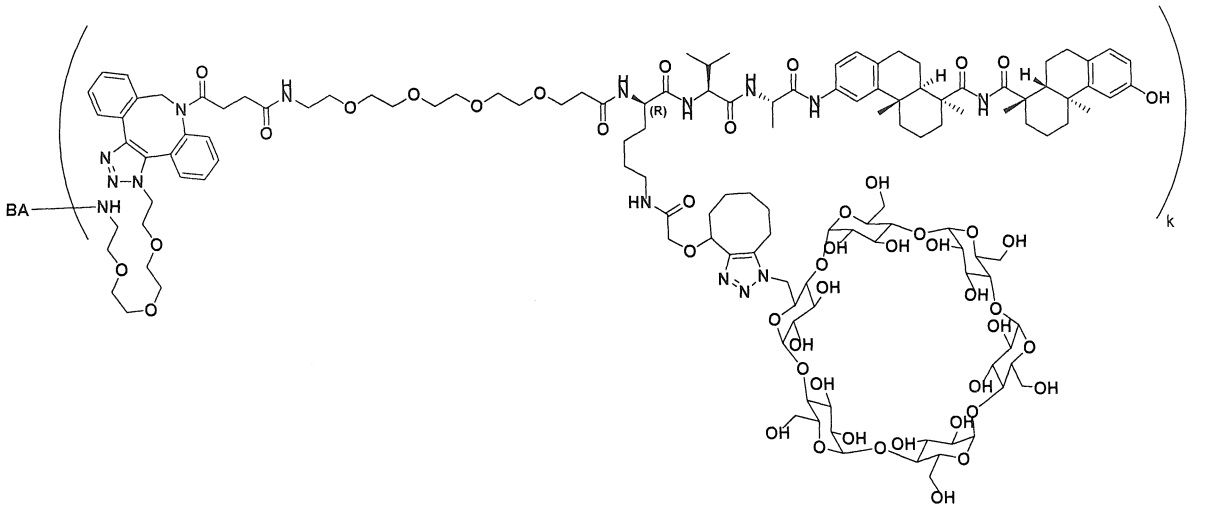
Theo một số phương án, **R** là $\mathbf{R^1}$.

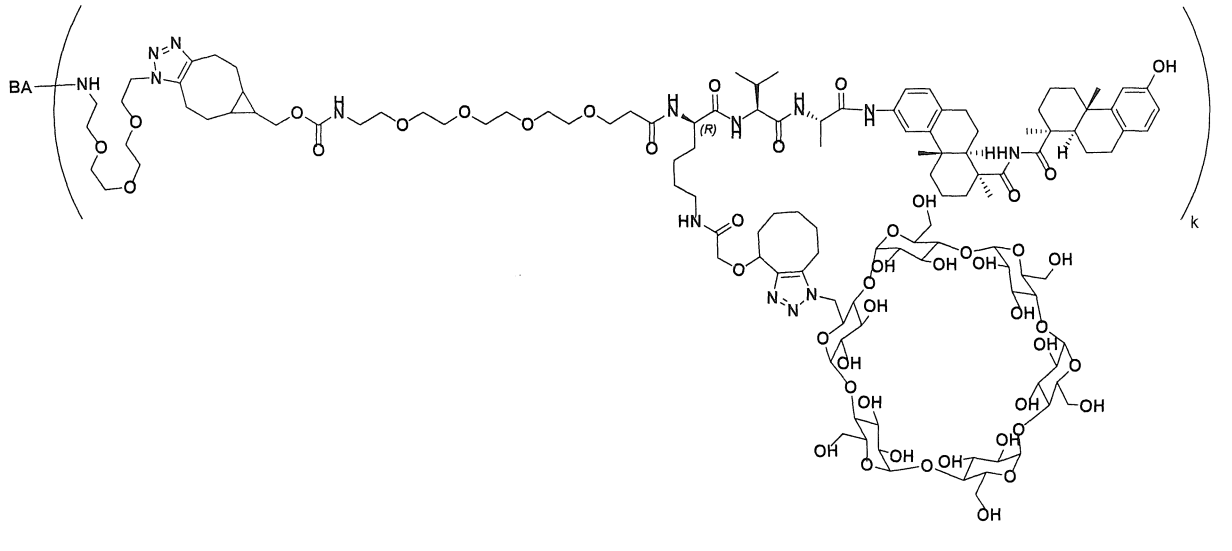
Theo mỗi phương án trên đây, thể liên hợp có thể được điều chế từ các tác nhân liên kết được chức hóa bằng các nhóm azit, và các gốc của nó, như được mô tả trong các

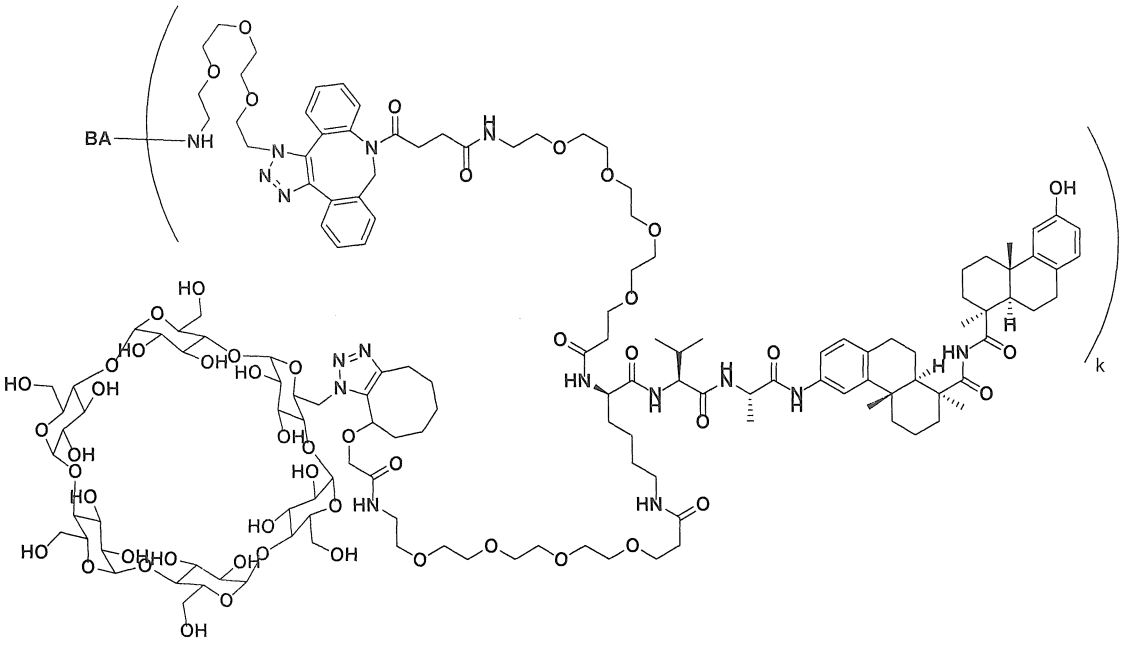
phần dưới đây. Để thuận tiện, gốc triazol trong một số cấu trúc trên đây là được vẽ trong ngoặc đơn. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy rằng trazol có thể được tạo ra từ nhóm azit của tác nhân liên kết được tạo dẫn xuất azit và alkyn của hợp chất yếu tố nối-chất tải **L-P.**

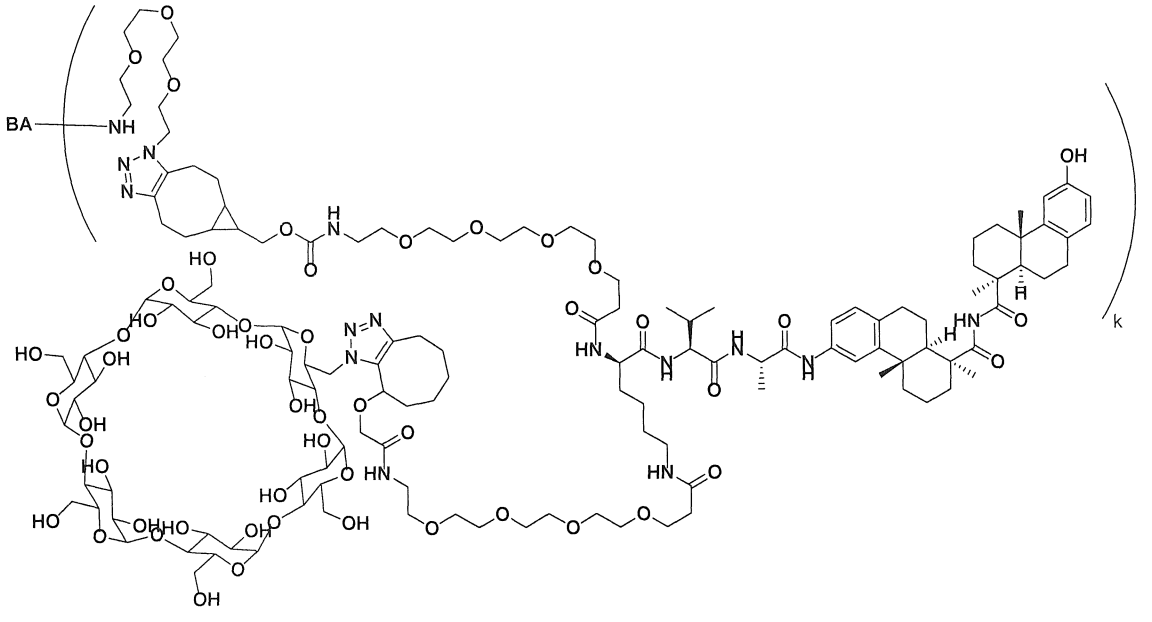
Theo một số phương án, thể liên hợp được chọn từ:

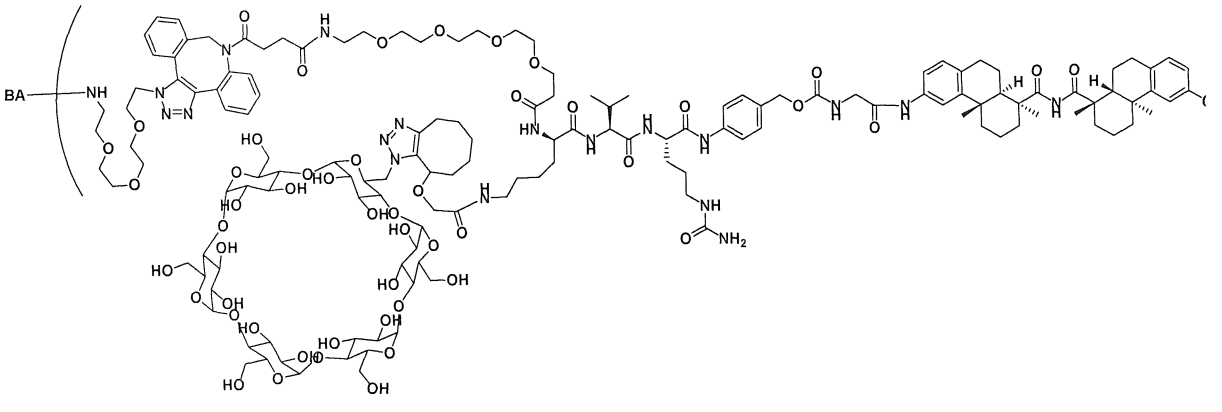


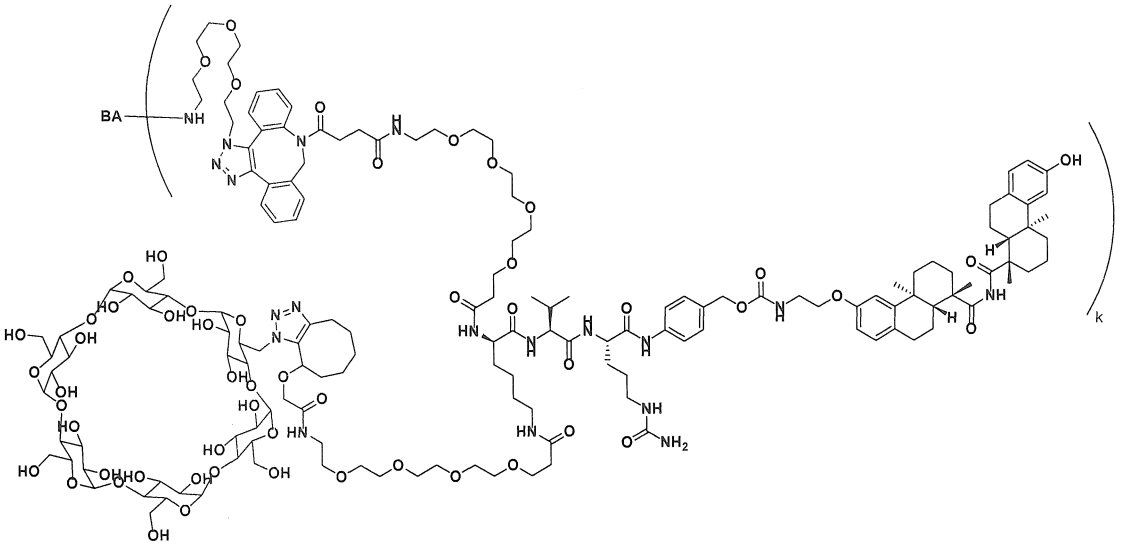


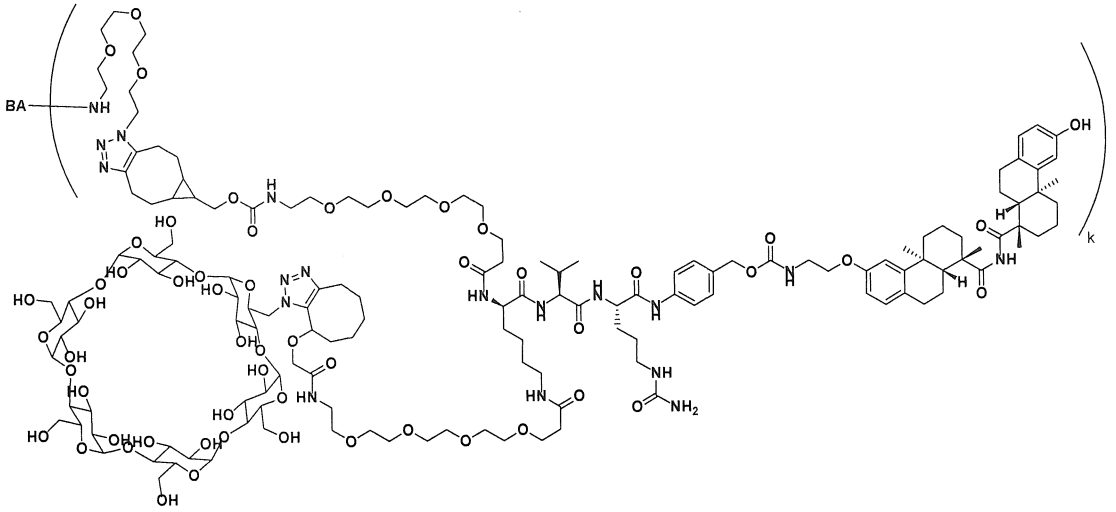


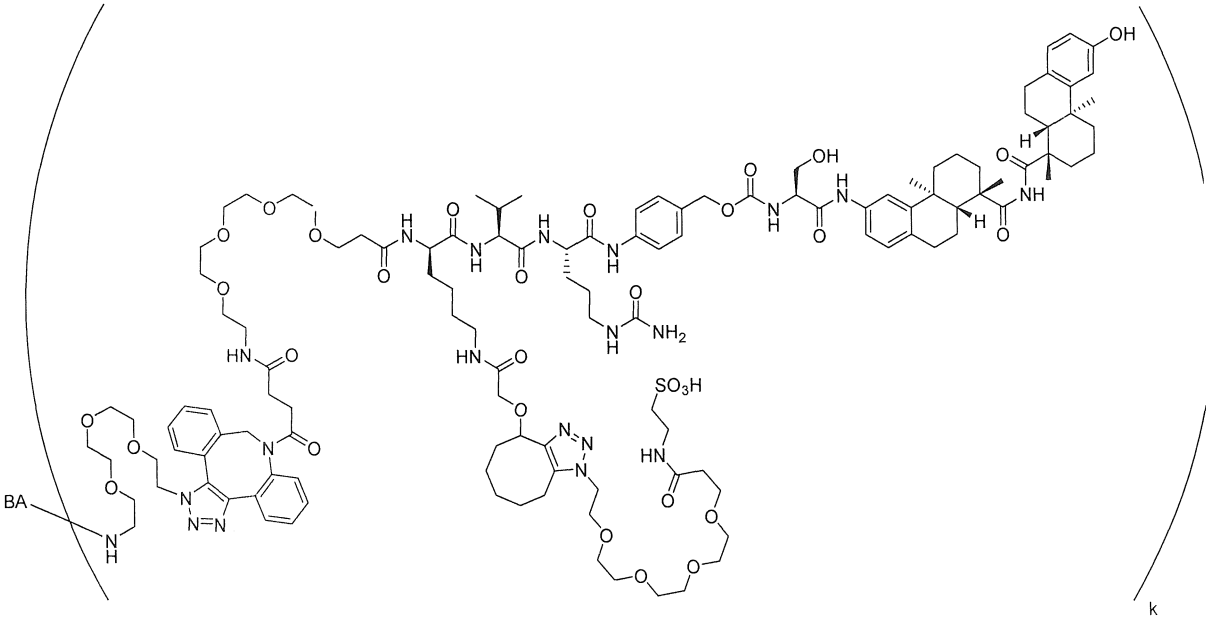


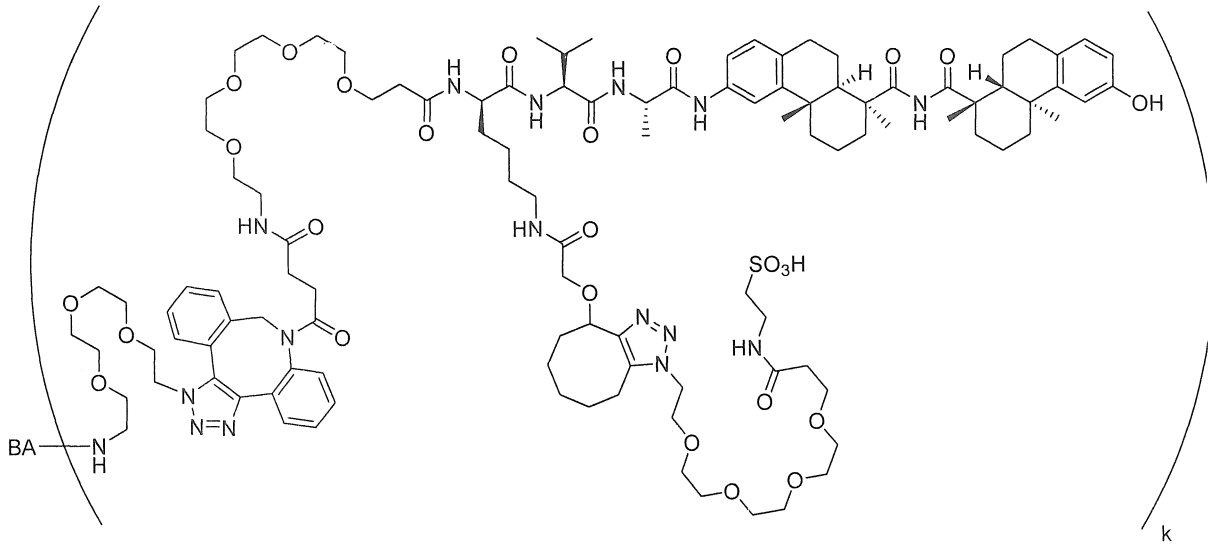


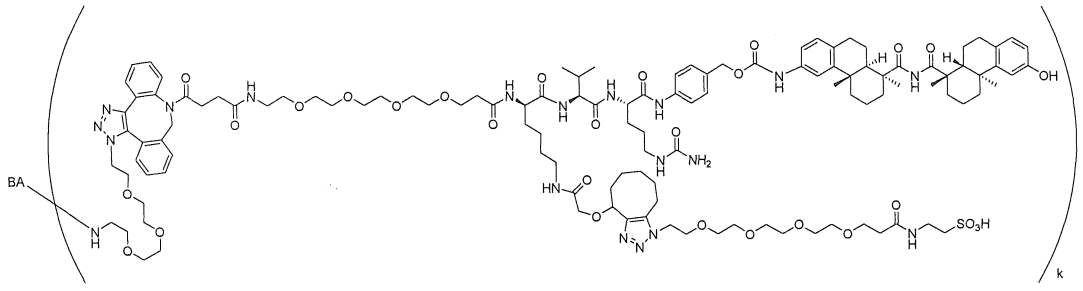


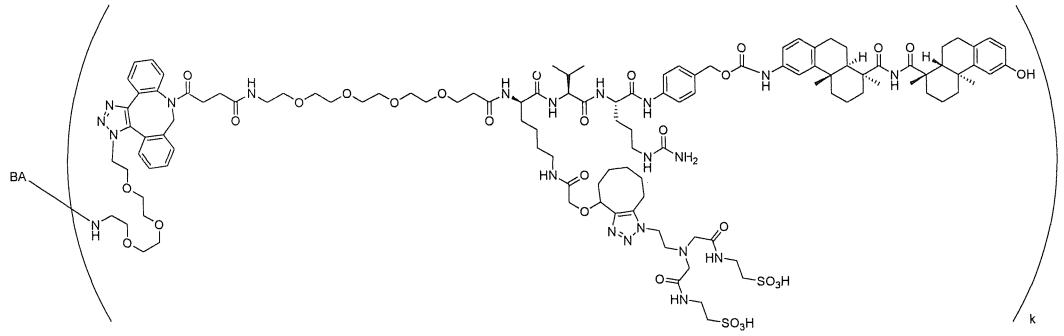


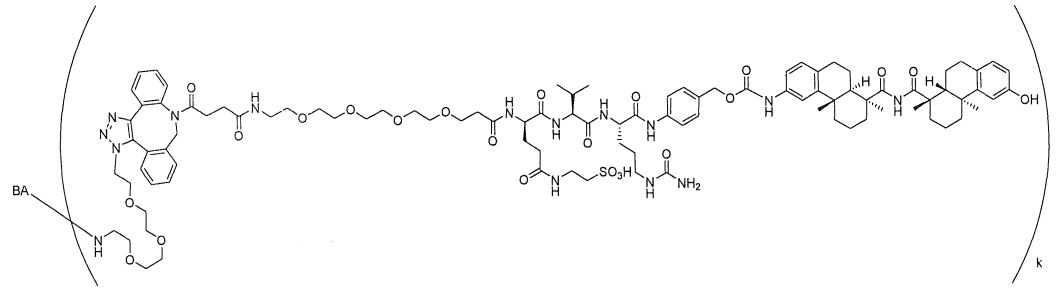


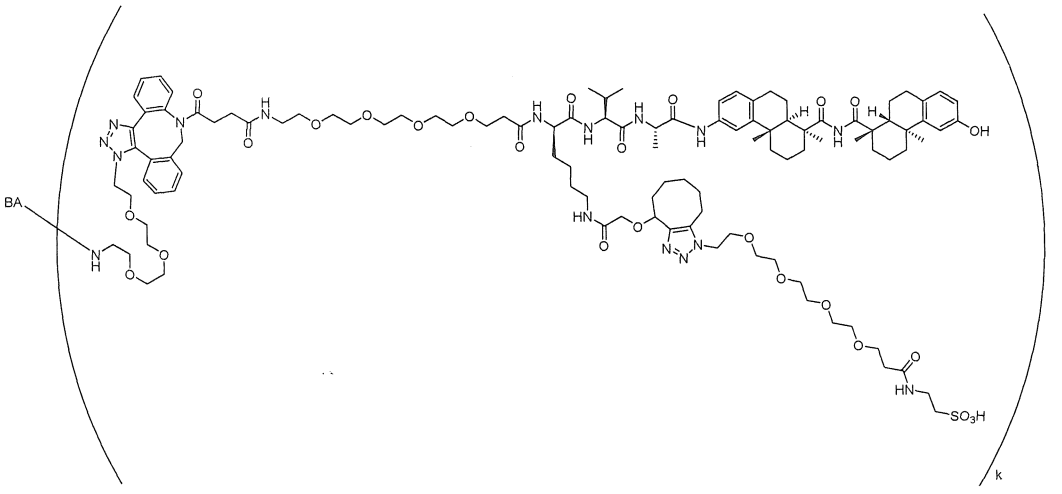


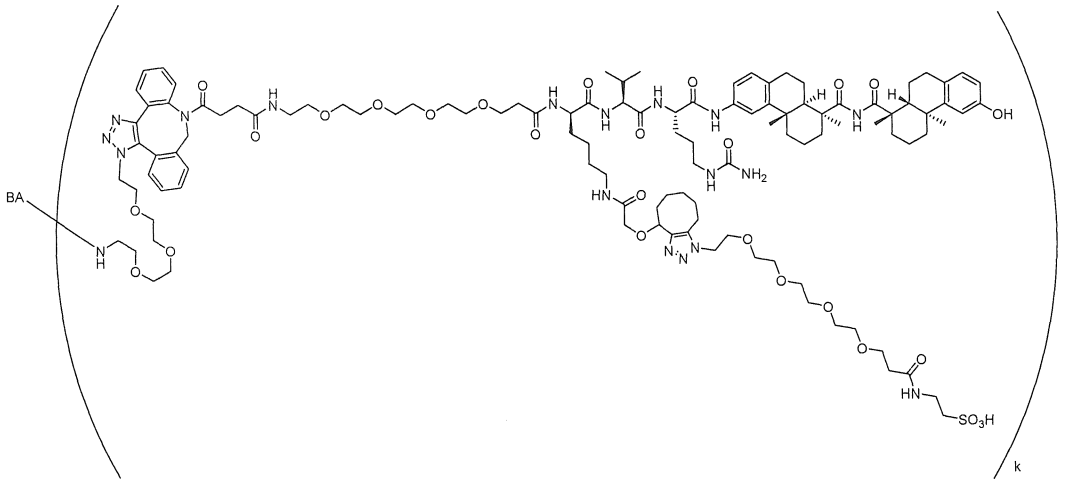


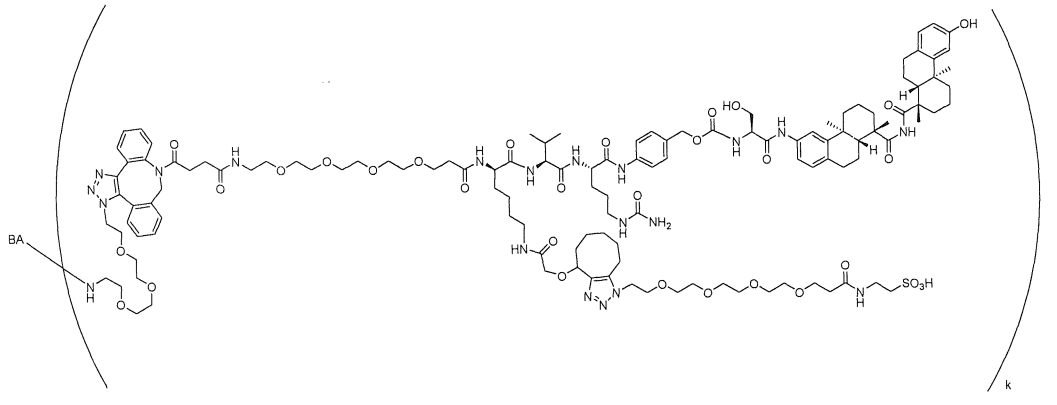


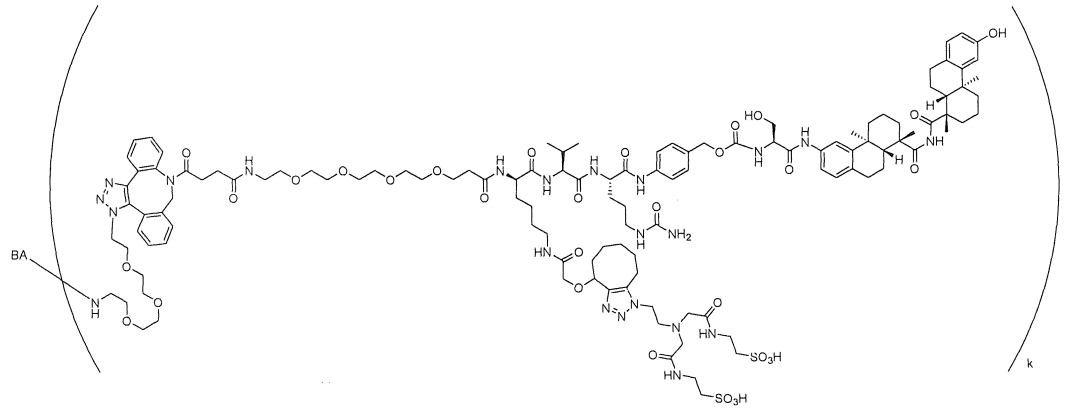


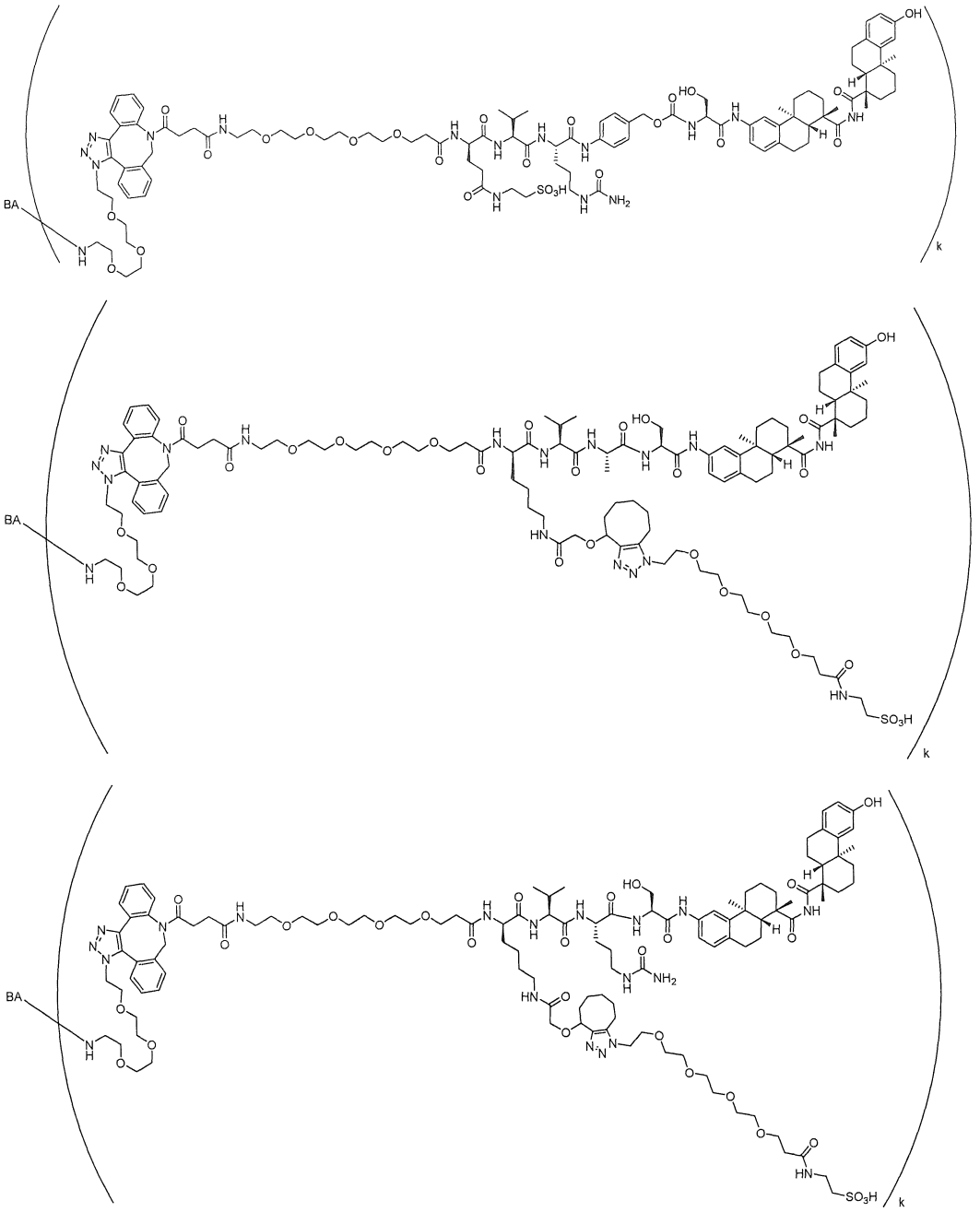












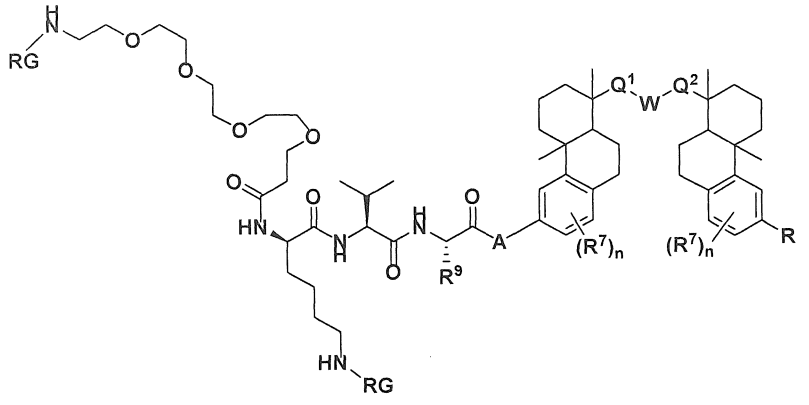
hoặc chất đồng phân vị trí, hoặc dạng đồng phân lập thể muối dược dụng, solvat, của nó.

Theo các phương án trên đây, k là số nguyên từ 1 đến 30. Theo một số phương án, k là số nguyên từ 1 đến 8. Theo một số phương án, k là số nguyên từ 1 đến 4. Theo một số phương án, k là 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, hoặc 1. Theo một số phương án, k là 4. Theo một số phương án, k là 3. Theo một số phương án, k là 2. Theo một số phương án, k là 1.

Hợp chất yếu tố nối phản ứng-Chất tải

Thể liên hợp được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế từ hợp chất yếu tố nối phản ứng-chất tải với các nhóm phản ứng **RG** như được mô tả trên đây. Hợp chất yếu tố nối phản ứng-các chất tải có thể được liên kết với nhóm tăng cường và/hoặc các tác nhân liên kết theo các phương pháp được mô tả dưới đây.

Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối phản ứng-chất tải là:



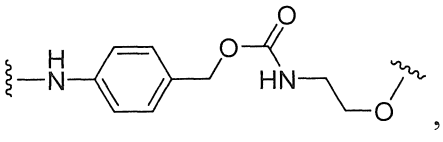
hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

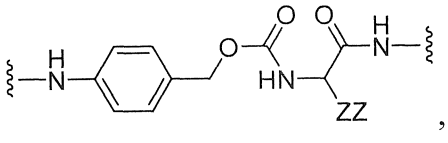
mỗi **RG** là nhóm phản ứng, như được mô tả trong bản mô tả này;

R là –H, $\mathbf{R^1}$, hoặc $\mathbf{R^2}$; và

$\mathbf{Q^1}$, $\mathbf{Q^2}$, **W**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, $\mathbf{R^6}$, $\mathbf{R^7}$, **X**, **Y**, **Z**, và **n** được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức **I**;

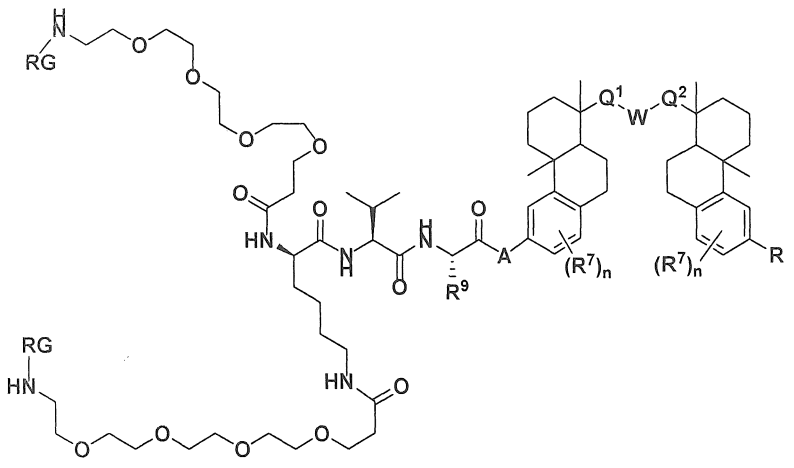
mỗi $\mathbf{R^9}$ là $–CH_3$ hoặc $–(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc

 , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

Theo một số phương án, **R** là $\mathbf{R^1}$.

Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối phản ứng-chất tải là:



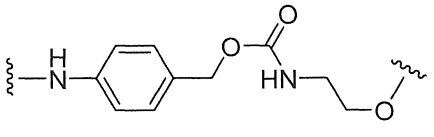
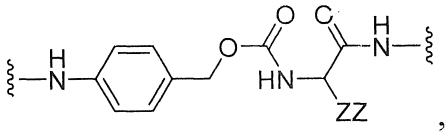
hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

mỗi **RG** là nhóm phản ứng, như được mô tả trong bản mô tả này;

R là –H, $\mathbf{R^1}$, hoặc $\mathbf{R^2}$; và

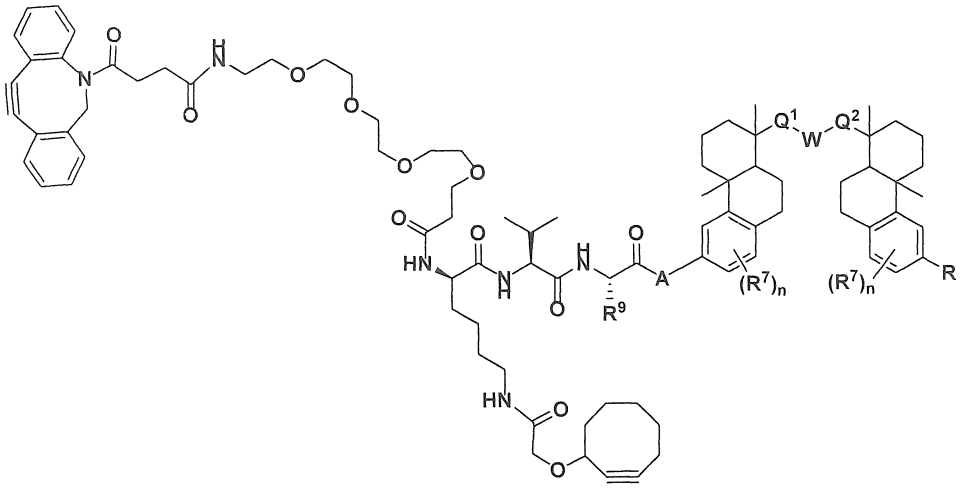
$\mathbf{Q^1}$, $\mathbf{Q^2}$, **W**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, $\mathbf{R^6}$, $\mathbf{R^7}$, **X**, **Y**, **Z**, và **n** được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức **I**;

mỗi $\mathbf{R^9}$ là $–CH_3$ hoặc $–(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc  , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

Theo một số phương án, **R** là $\mathbf{R^1}$.

Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối phản ứng-chất tải là:

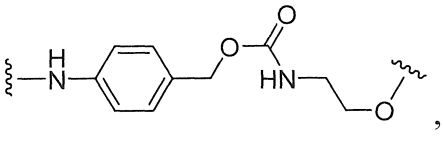
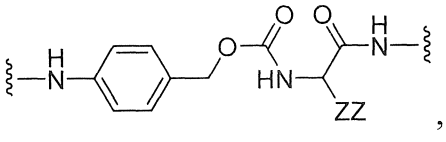


hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

R là –H, $\mathbf{R^1}$, hoặc $\mathbf{R^2}$; và

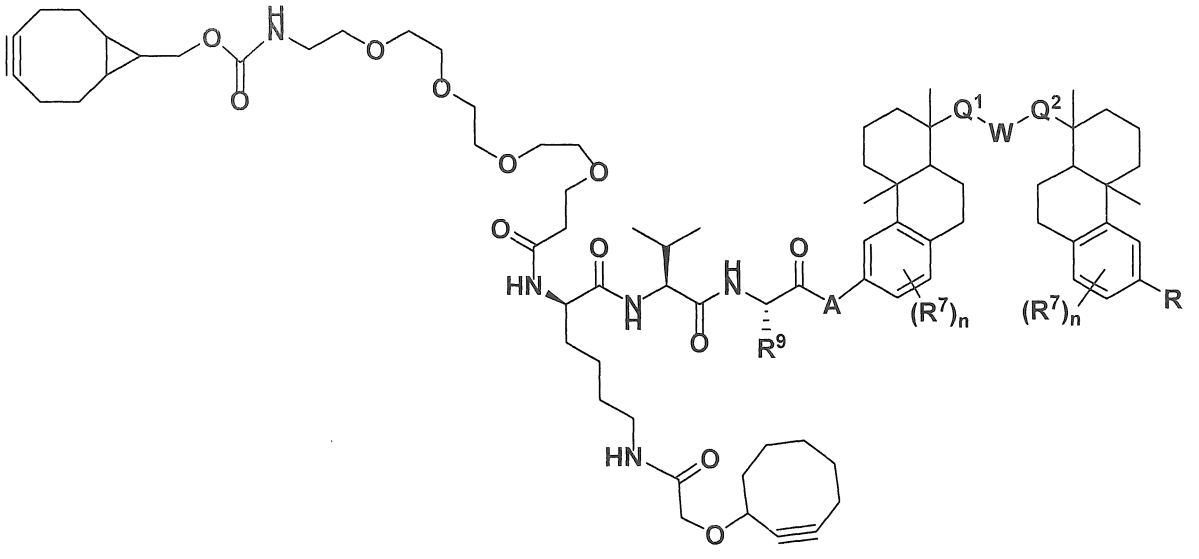
$\mathbf{Q^1}$, $\mathbf{Q^2}$, **W**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, $\mathbf{R^6}$, $\mathbf{R^7}$, **X**, **Y**, **Z**, và **n** được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức I;

mỗi $\mathbf{R^9}$ là $–CH_3$ hoặc $–(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc  , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

Theo một số phương án, **R** là $\mathbf{R^1}$.

Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối phản ứng-chất tải là:

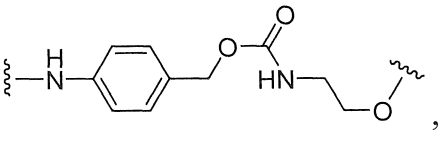


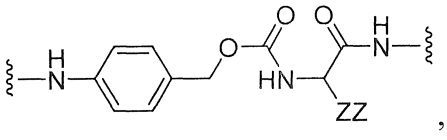
hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

R là –H, **R**^{1}, hoặc **R**^{2}; và

Q^1, **Q**^{2}, **W**, **R**^{1}, **R**^{2}, **R**^{3}, **R**^{4}, **R**^{5}, **R**^{6}, **R**^{7}, **X**, **Y**, **Z**, và **n** được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức **I**;

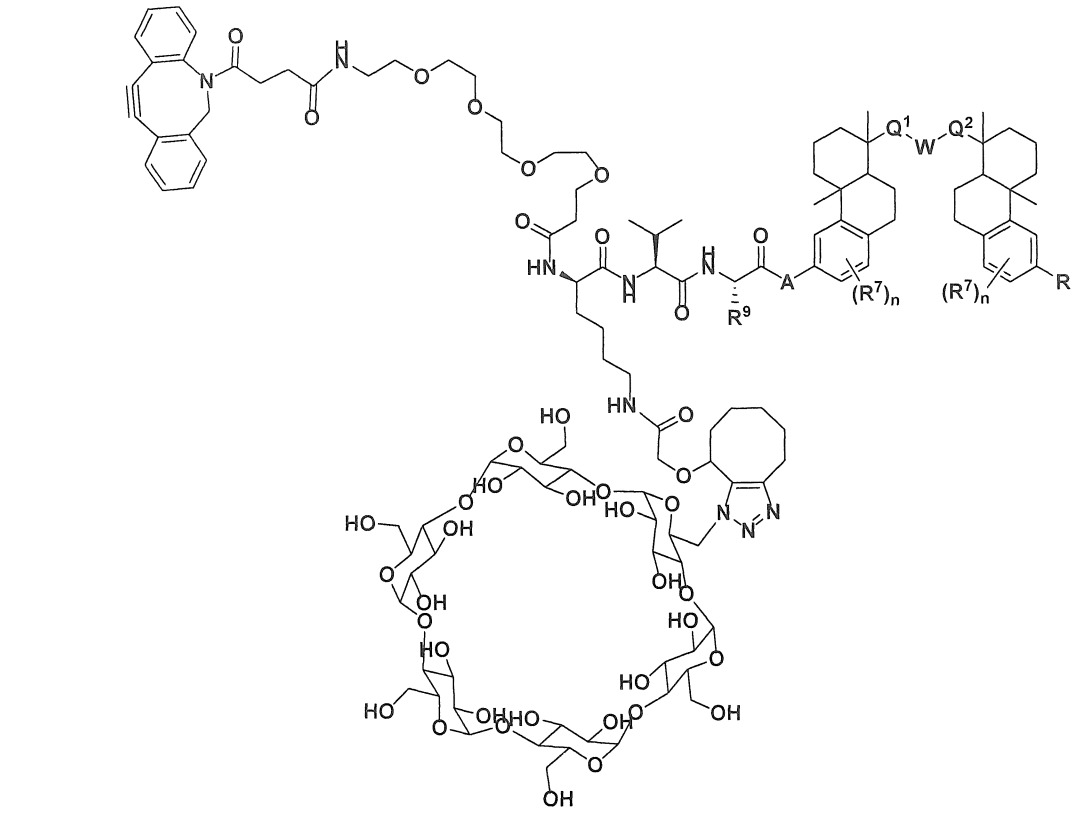
mỗi **R**^{9} là $–CH_3$ hoặc $–(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc

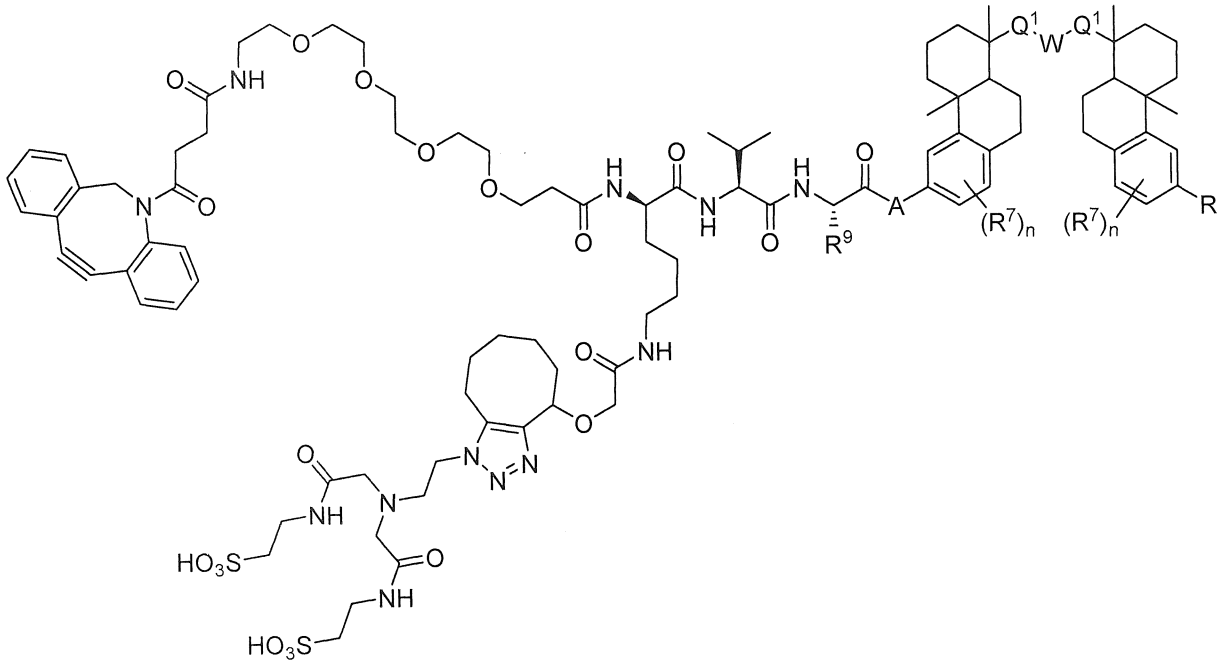
 , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

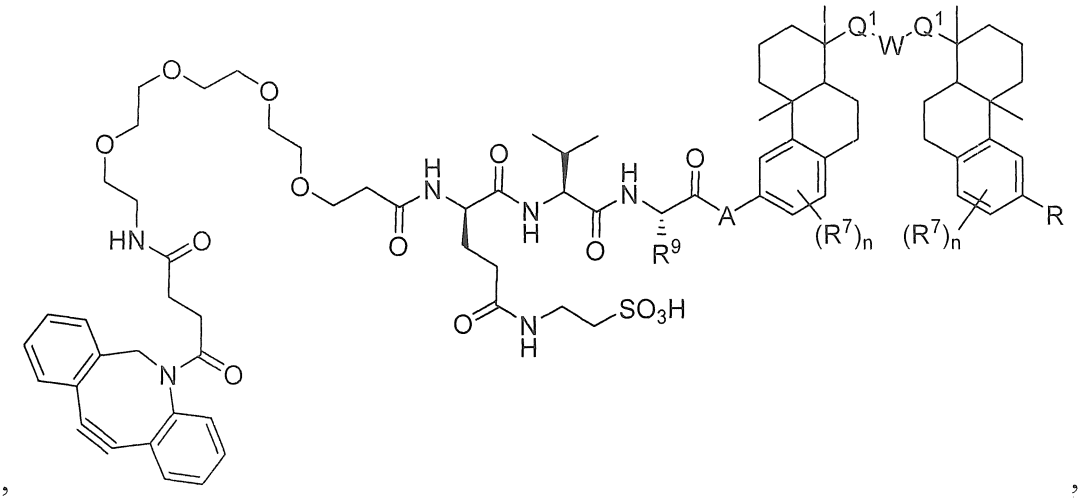
Theo một số phương án, **R** là **R**^{1}.

Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối phản ứng-chất tải là:

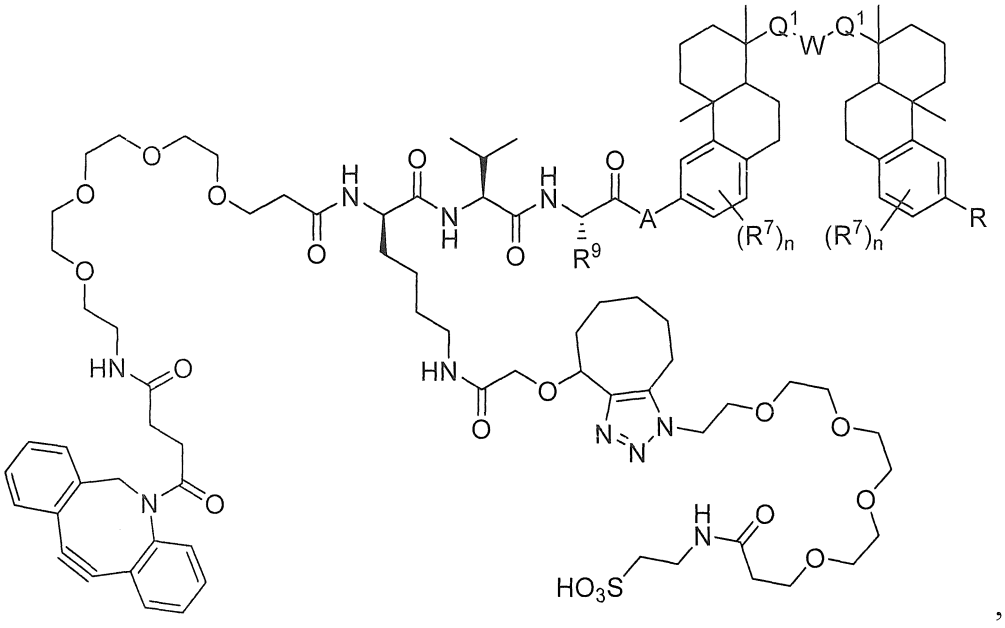


,





,



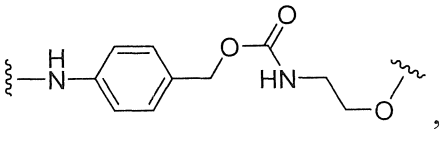
,

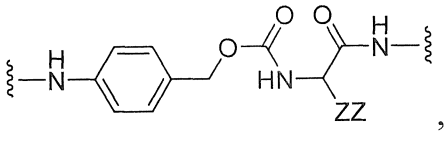
hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

R là –H, **R**^{1}, hoặc **R**^{2}; và

Q^{1}, **Q**^{2}, **W**, **R**^{1}, **R**^{2}, **R**^{3}, **R**^{4}, **R**^{5}, **R**^{6}, **R**^{7}, **X**, **Y**, **Z**, và **n** được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức **I**;

mỗi **R**^{9} là $–CH_3$ hoặc $–(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

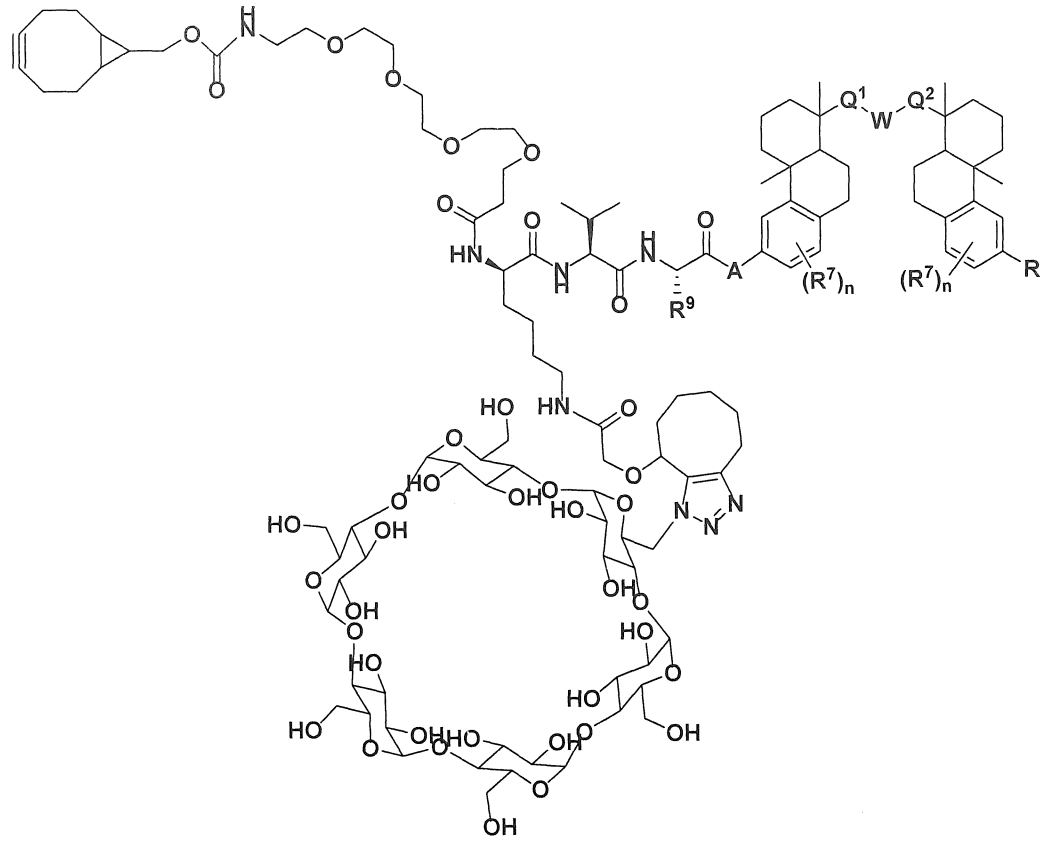
mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc

 , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin

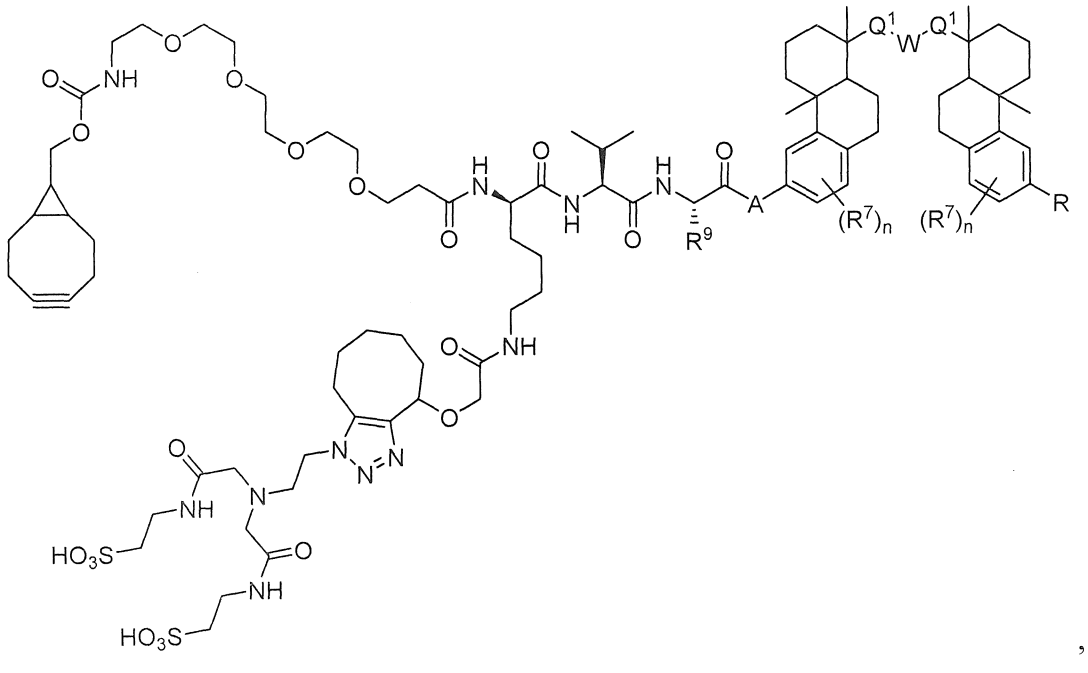
như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

Theo một số phương án, **R** là $\mathbf{R^1}$.

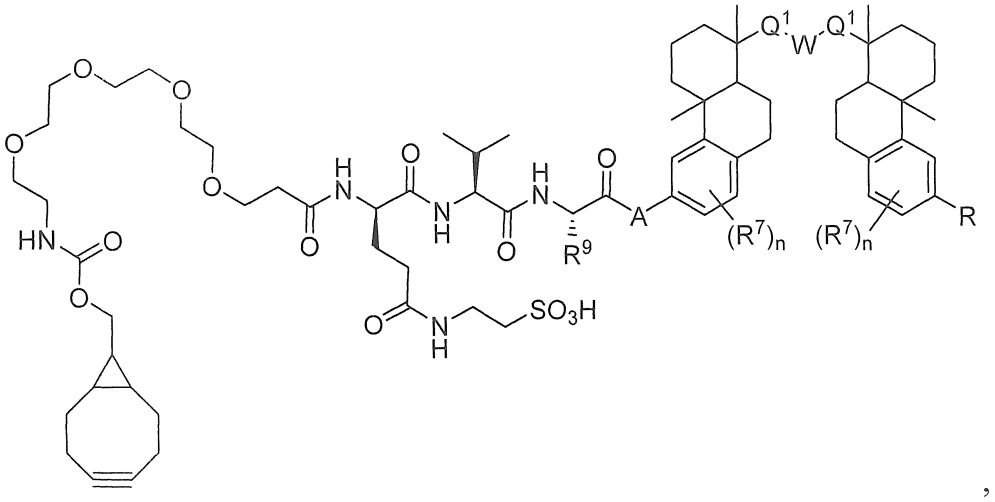
Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối phản ứng-chất tải là:



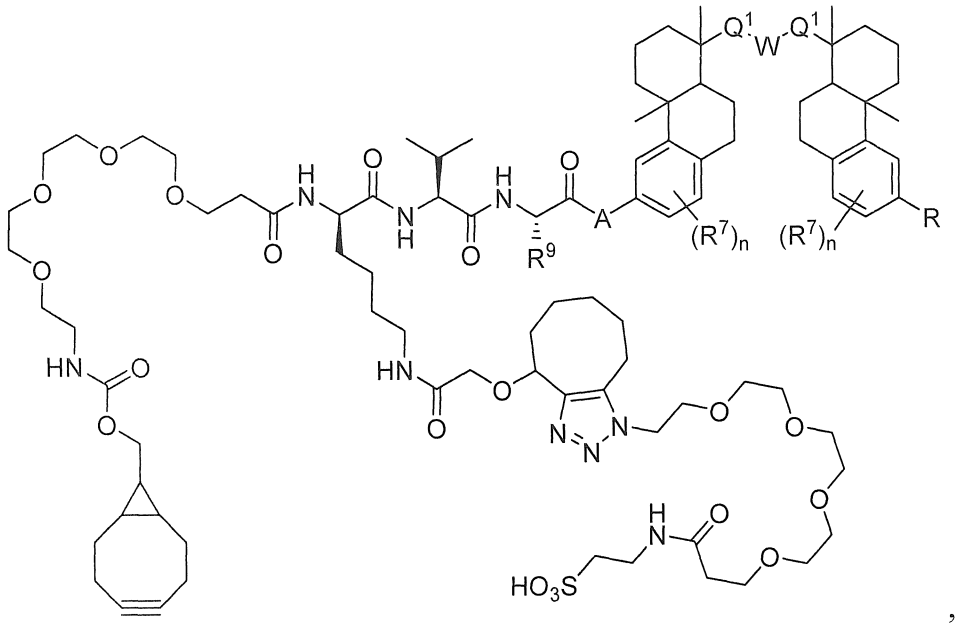
,



,



,



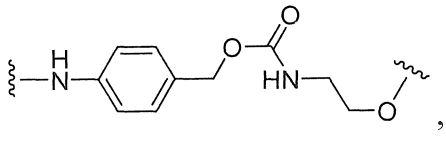
,

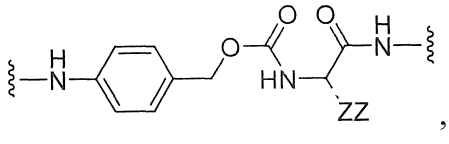
hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

R là –H, **R**^{1}, hoặc **R**^{2}; và

Q^1, **Q**^{2}, **W**, **R**^{1}, **R**^{2}, **R**^{3}, **R**^{4}, **R**^{5}, **R**^{6}, **R**^{7}, **X**, **Y**, **Z**, và **n** được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức **I**;

mỗi **R**^{9} là $–CH_3$ hoặc $–(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

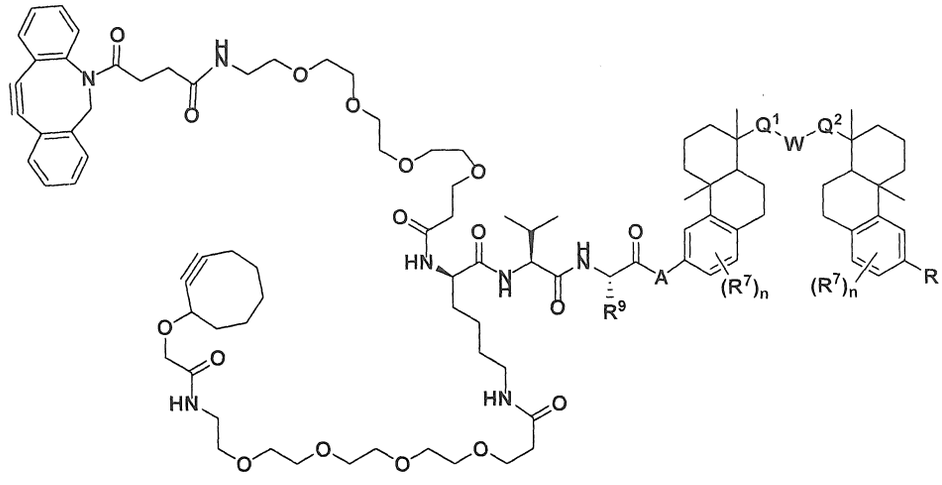
mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc

 , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin

như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

Theo một số phương án, **R** là $\mathbf{R^1}$.

Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối phản ứng-chất tải là:

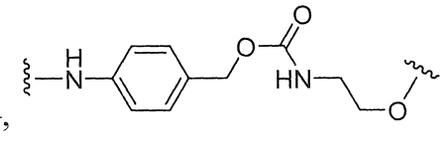


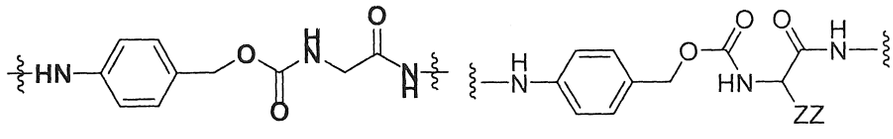
hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

R là –H, $\mathbf{R^1}$, hoặc $\mathbf{R^2}$; và

$\mathbf{Q^1}$, $\mathbf{Q^2}$, **W**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, $\mathbf{R^6}$, $\mathbf{R^7}$, **X**, **Y**, **Z**, và **n** được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức **I**;

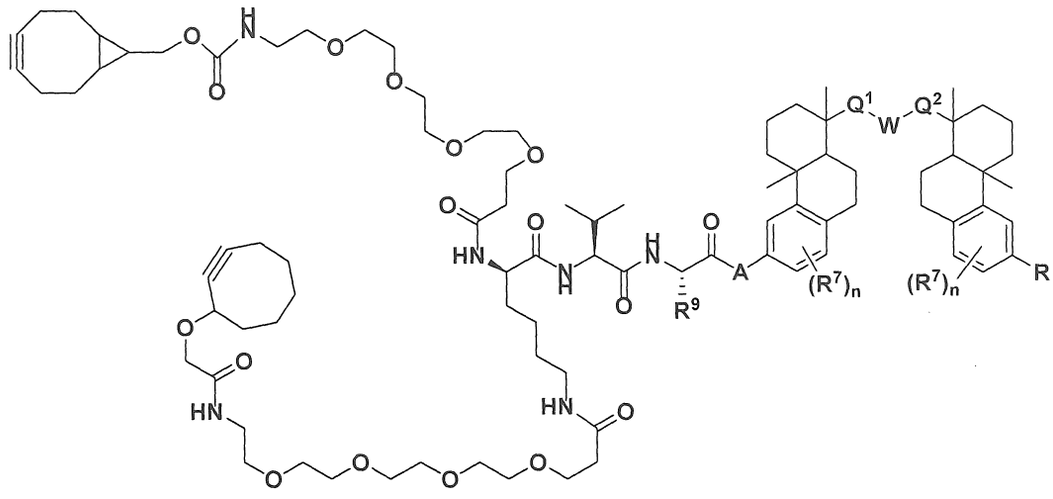
mỗi $\mathbf{R^9}$ là $–CH_3$ hoặc $–(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc

 , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

Theo một số phương án, **R** là $\mathbf{R^1}$.

Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối phản ứng-chất tải là:

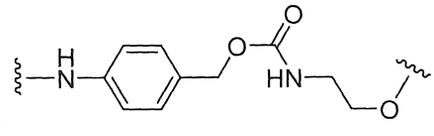


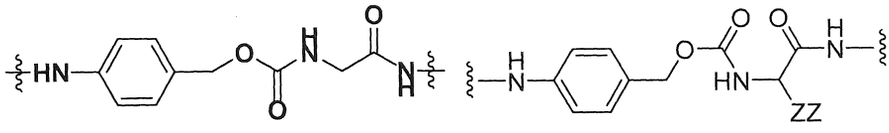
hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

R là –H, **R**^{1}, hoặc **R**^{2}; và

Q^{1}, **Q**^{2}, **W**, **R**^{1}, **R**^{2}, **R**^{3}, **R**^{4}, **R**^{5}, **R**^{6}, **R**^{7}, **X**, **Y**, **Z**, và **n** được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức **I**;

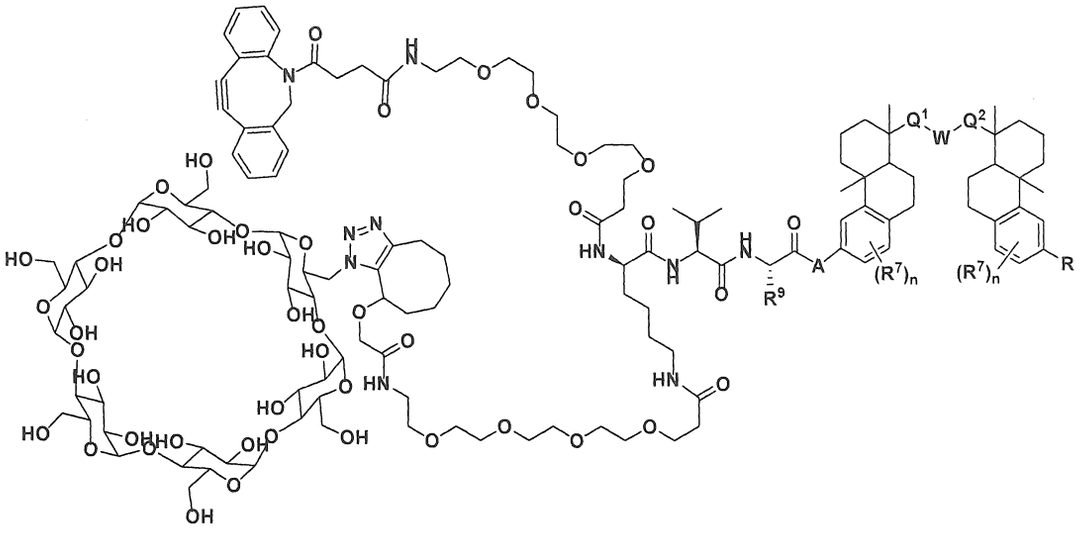
mỗi **R**^{9} là $–CH_3$ hoặc $–(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc

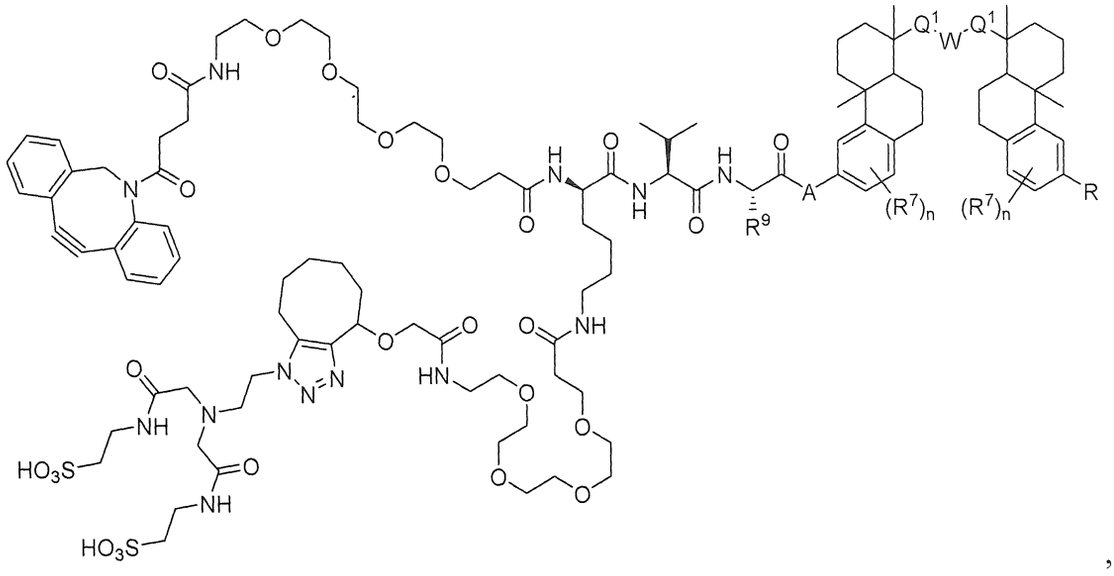
 , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

Theo một số phương án, **R** là **R**^{1}.

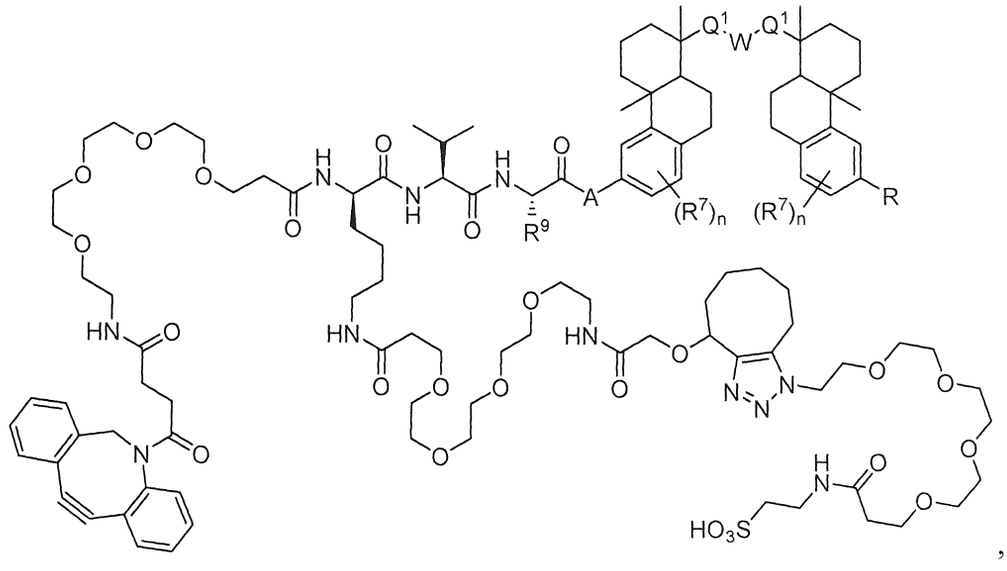
Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối phản ứng-chất tải là:



,



,



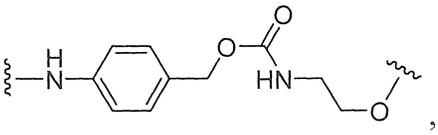
,

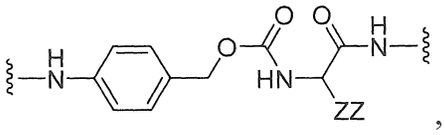
hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

R là –H, R^1, hoặc R^2; và

Q^1, Q^2, **W**, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, **X**, **Y**, **Z**, và **n** được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức **I**;

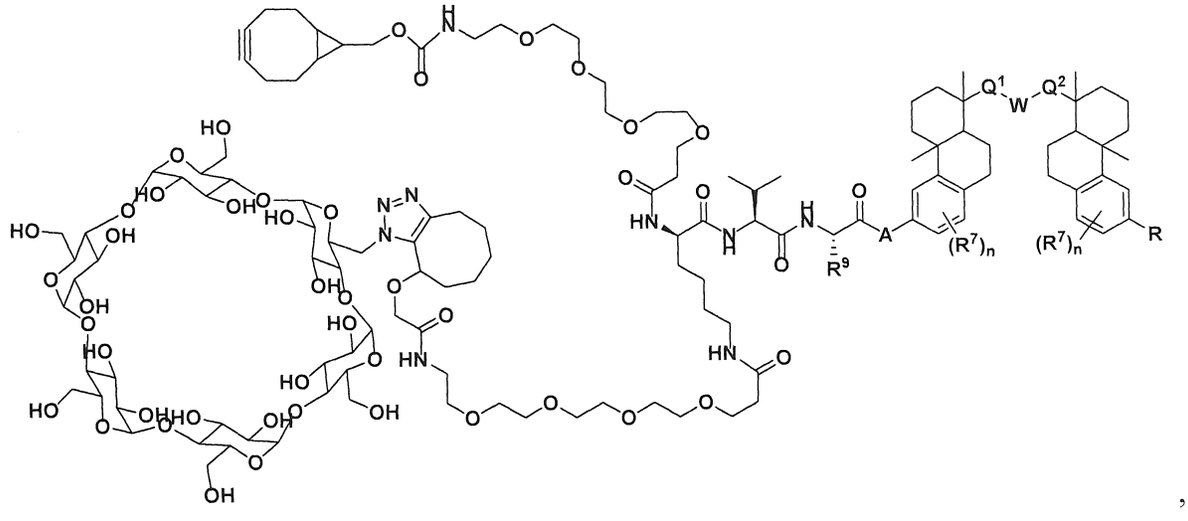
mỗi R^9 là $–CH_3$ hoặc $–(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

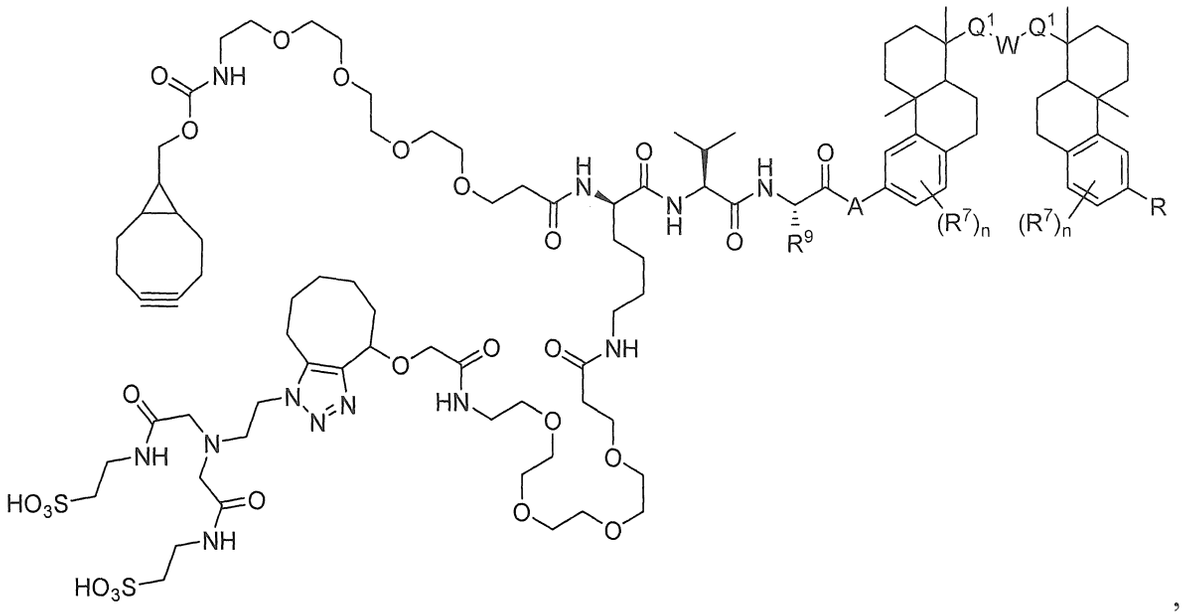
mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc

 , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

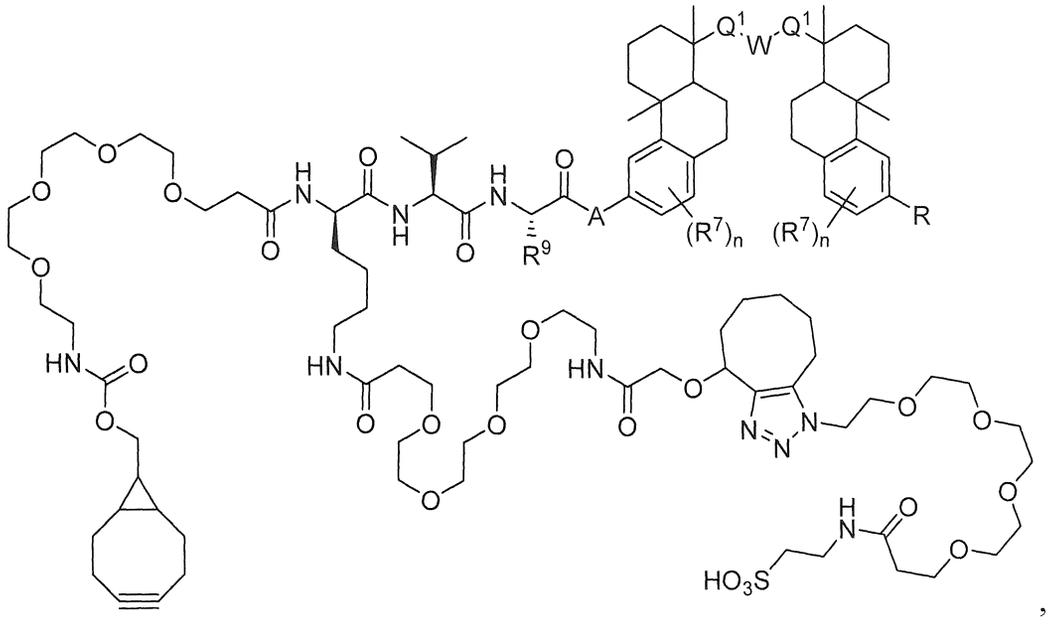
Theo một số phương án, **R** là R^1.

Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối phản ứng-chất tải là:

 ,



,



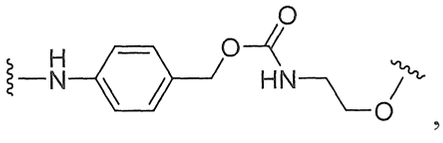
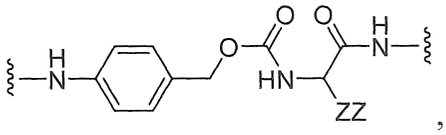
,

hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân vị trí của nó, trong đó:

R là –H, **R^1,** hoặc **R^2**; và

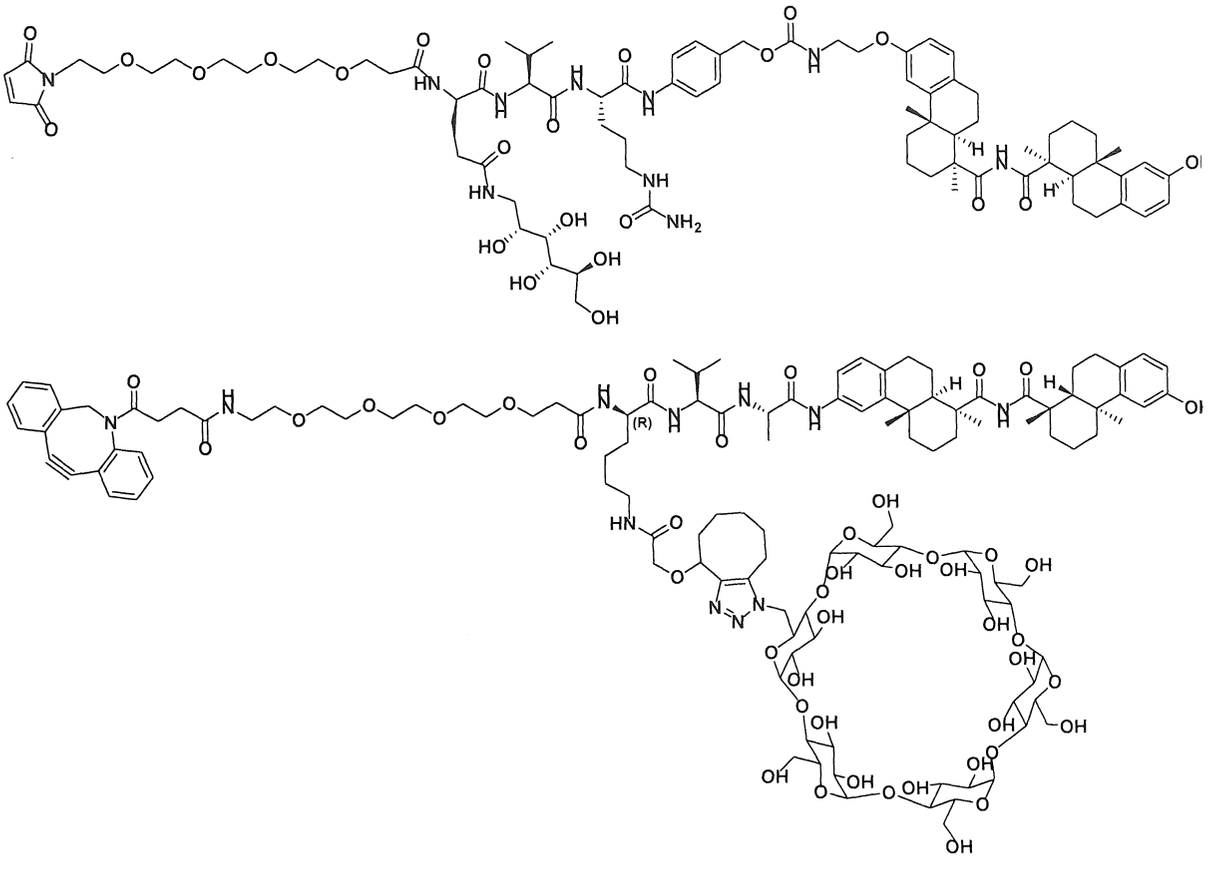
Q^1, **Q^2**, **W**, **R^1**, **R^2**, **R^3**, **R^4**, **R^5**, **R^6**, **R^7**, **X**, **Y**, **Z**, và **n** được mô tả như trong ngữ cảnh của công thức **I**;

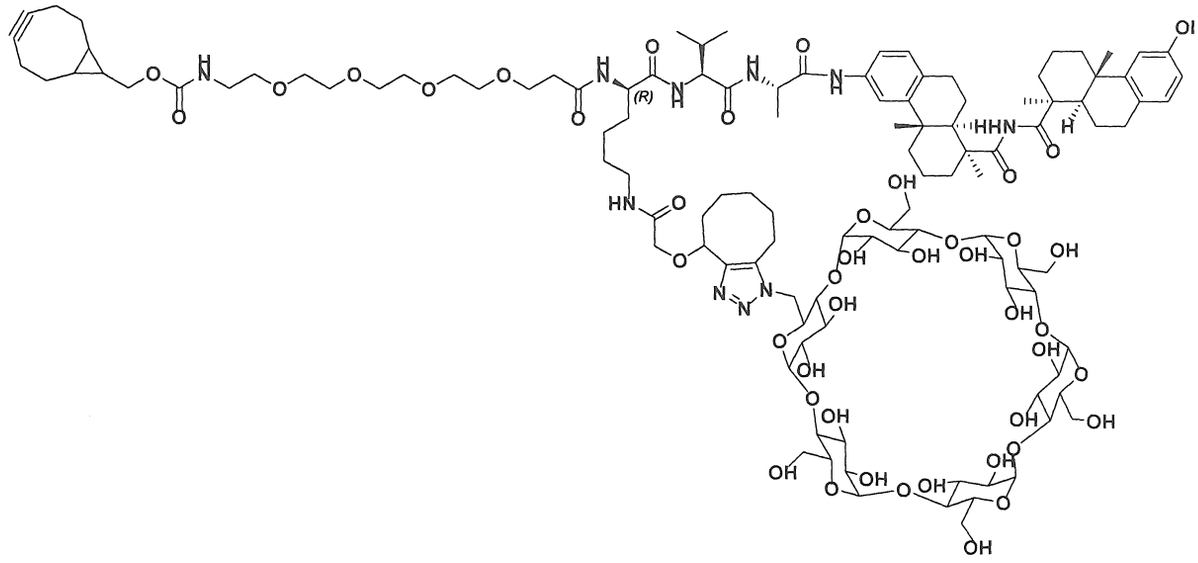
mỗi **R^9** là $–CH_3$ hoặc $–(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; và

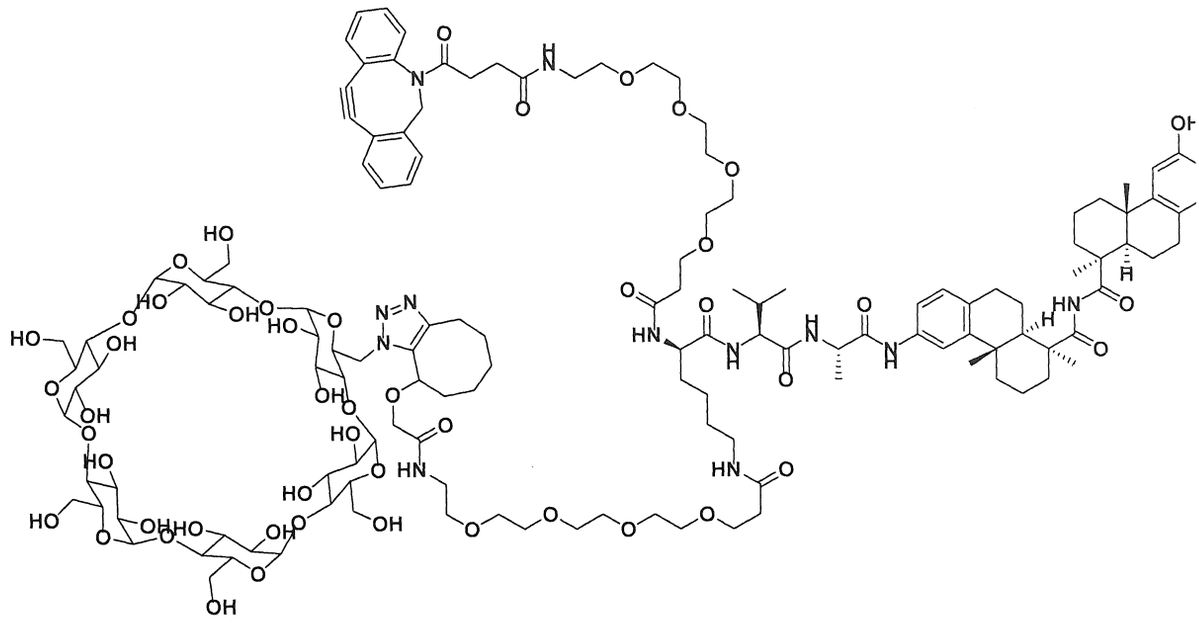
mỗi **A** là –O–, –N(H) –,  , hoặc  , trong đó ZZ là hydro, hoặc mạch bên đối với axit amin như được bàn luận đâu đó trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} alkyl. Trong ví dụ khác, theo một phương án, ZZ là C_{1-6} heteroalkyl.

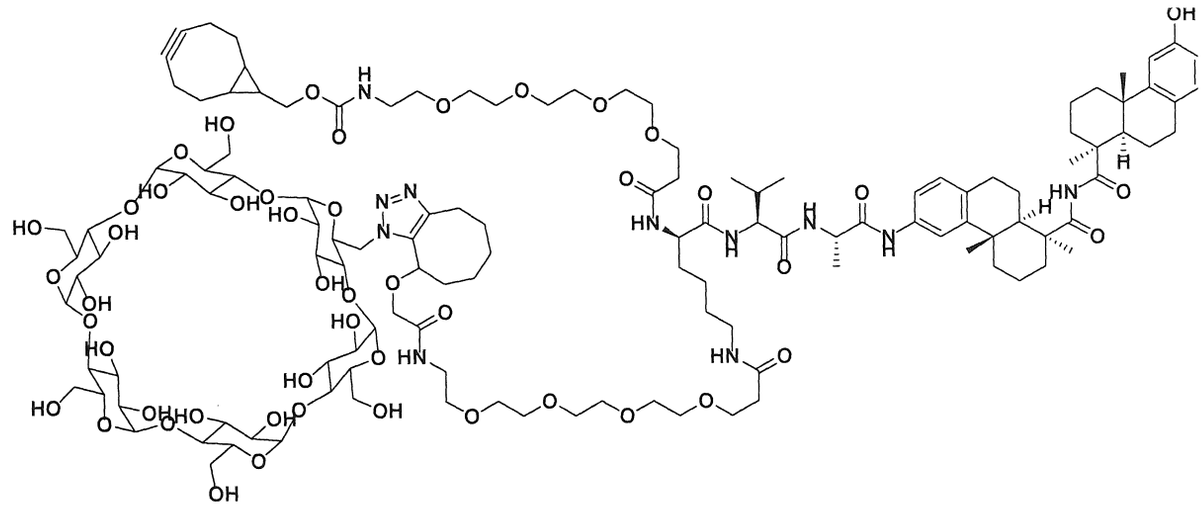
Theo một số phương án, **R** là $\mathbf{R^1}$.

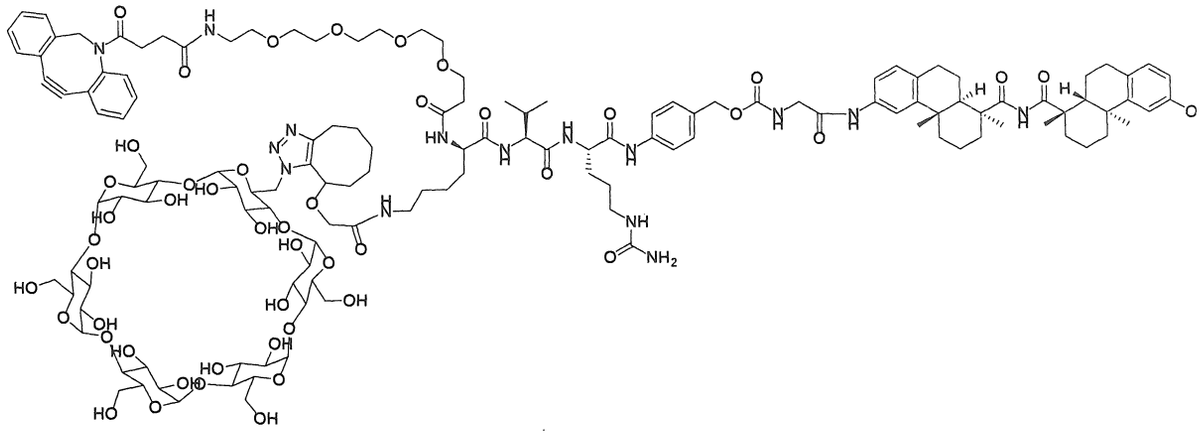
Theo một số phương án, hợp chất yếu tố nối phản ứng-chất tải được chọn từ:

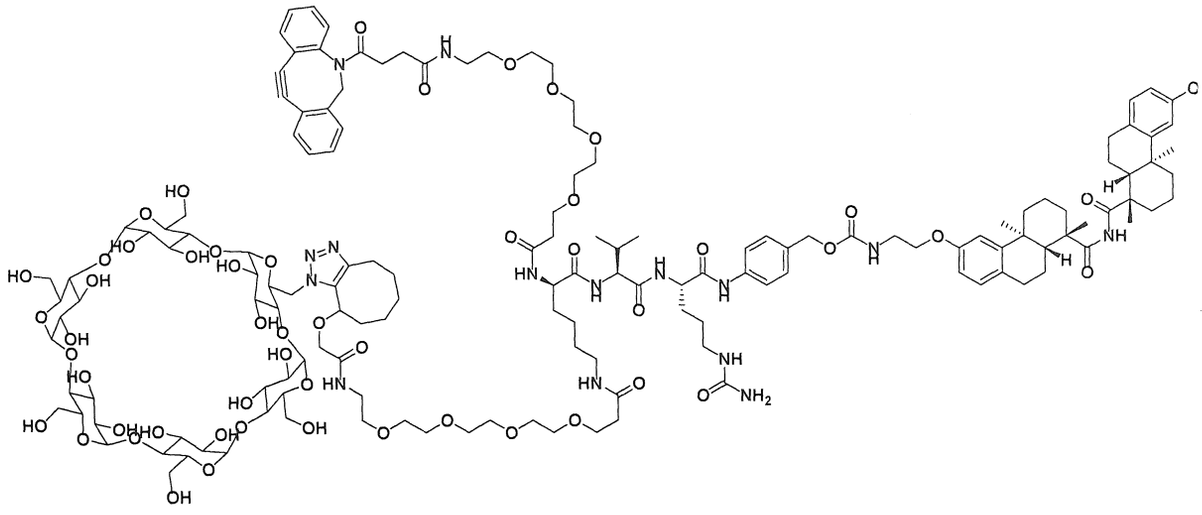


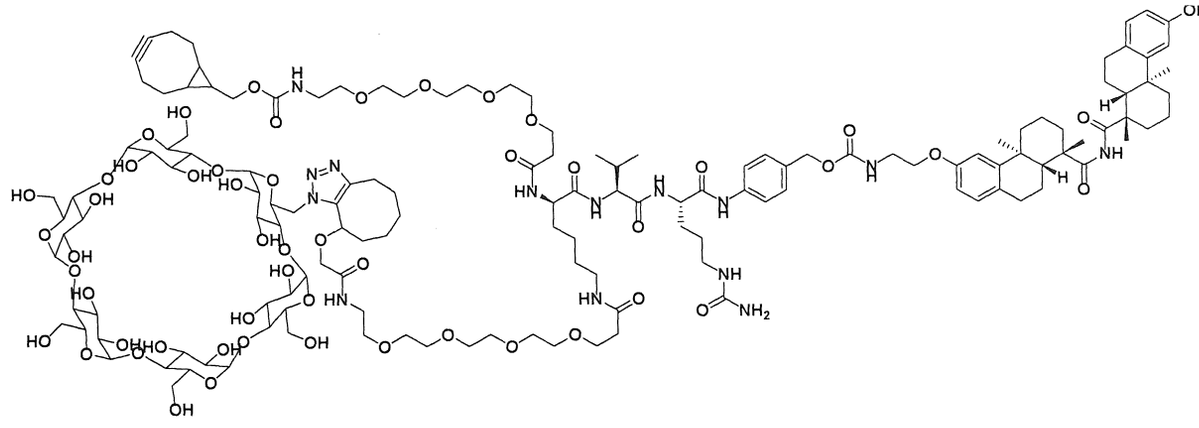


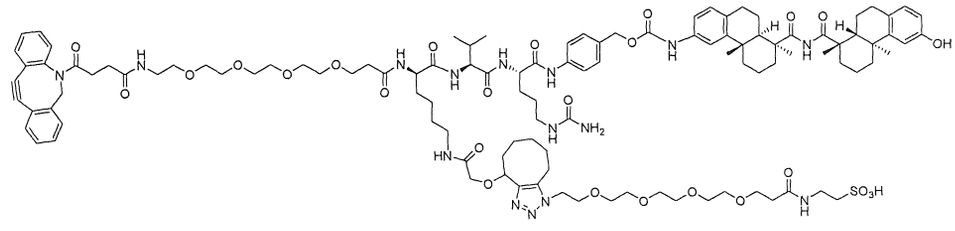


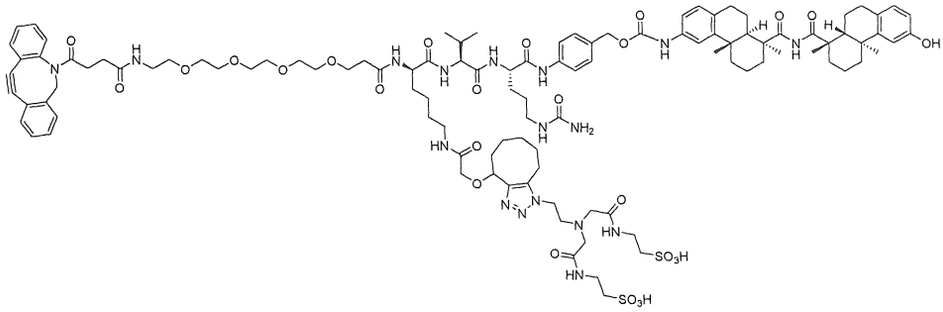


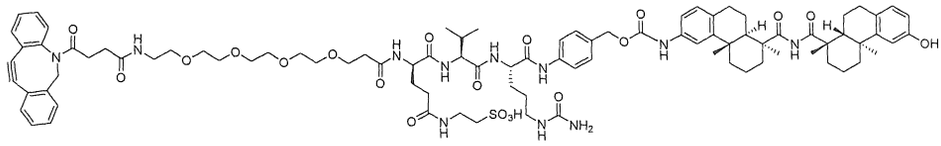


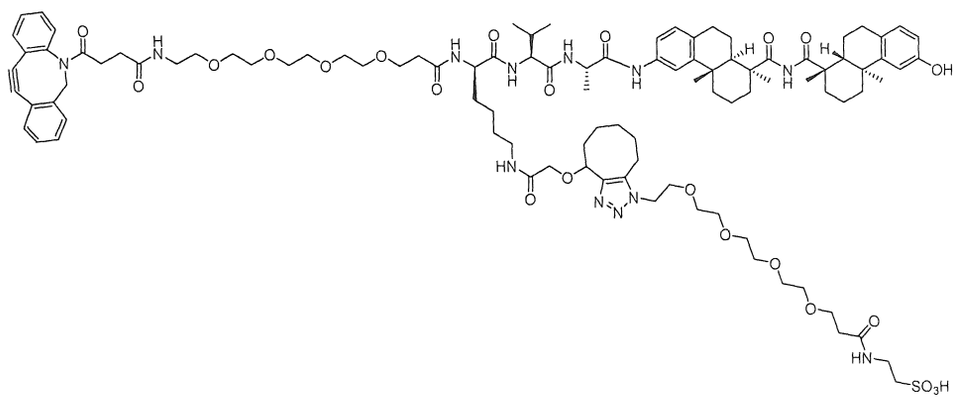


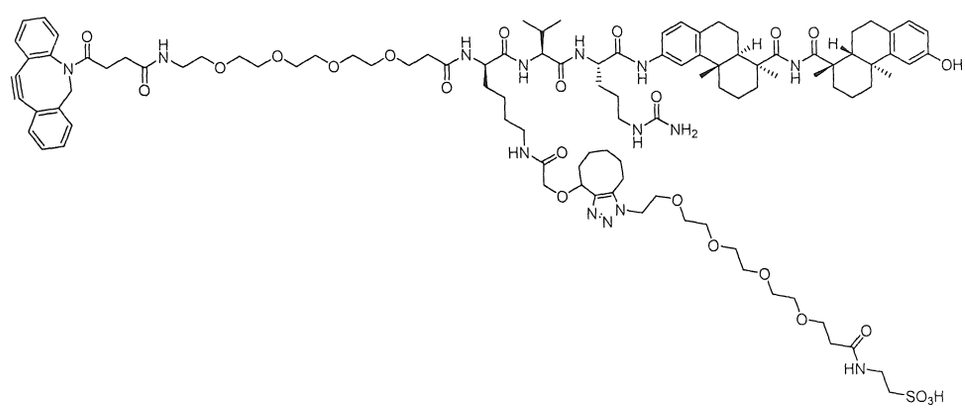


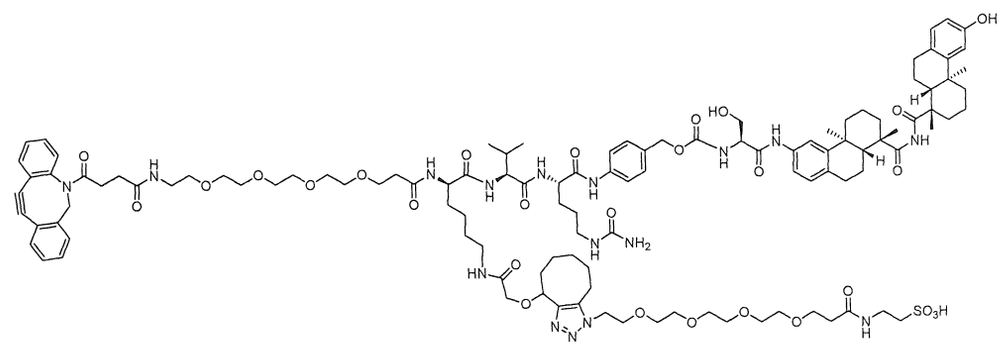


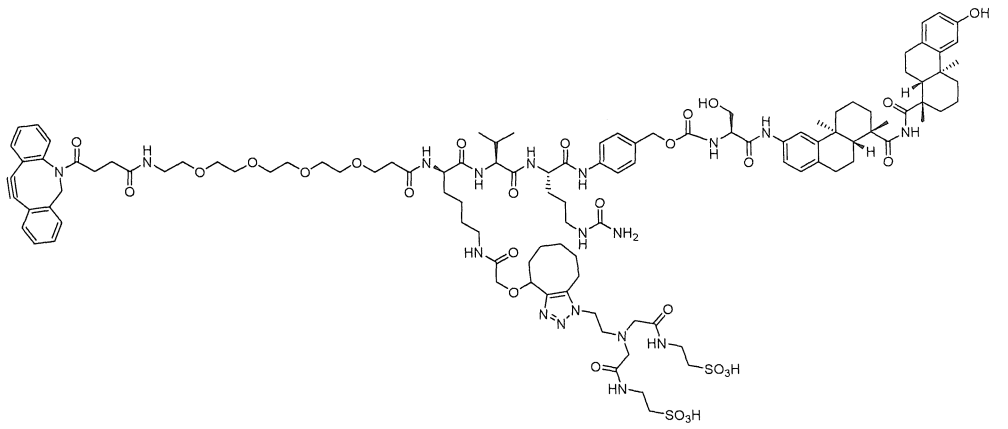


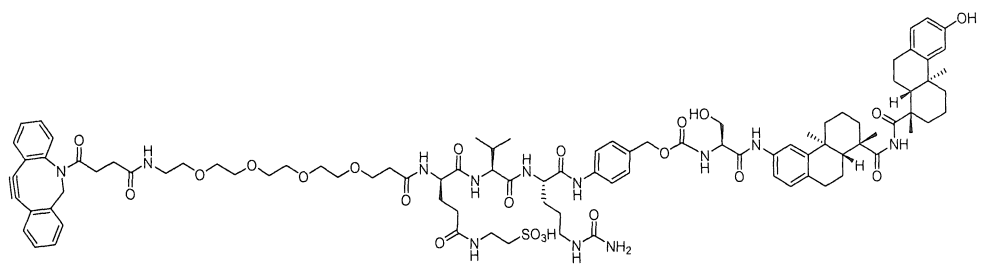


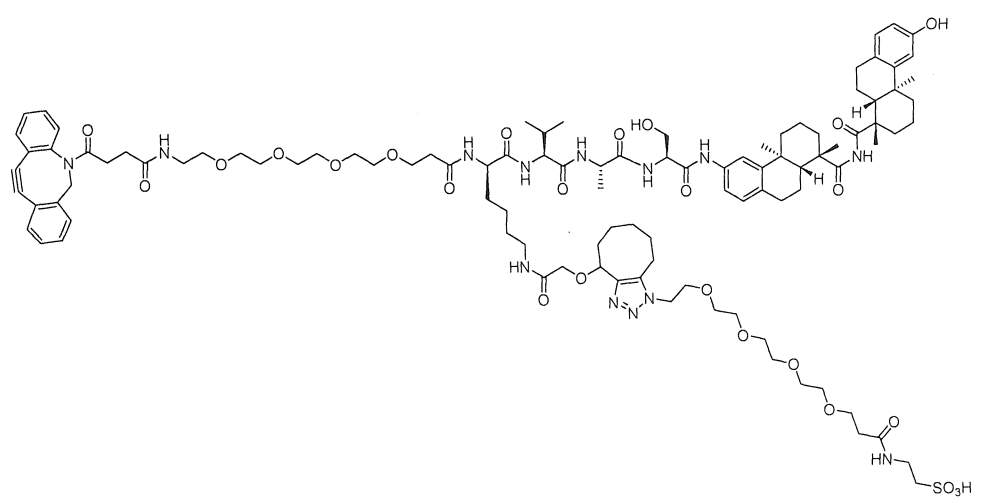


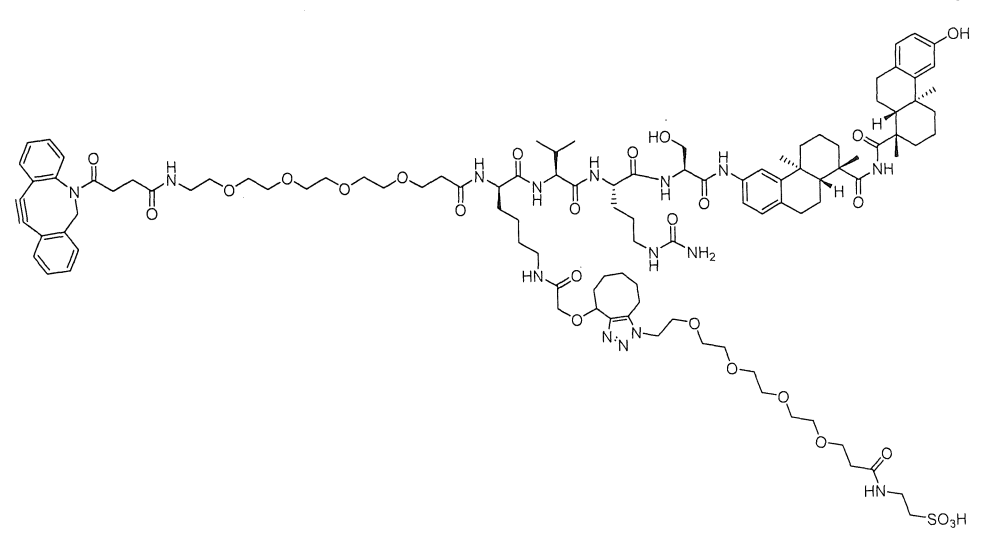










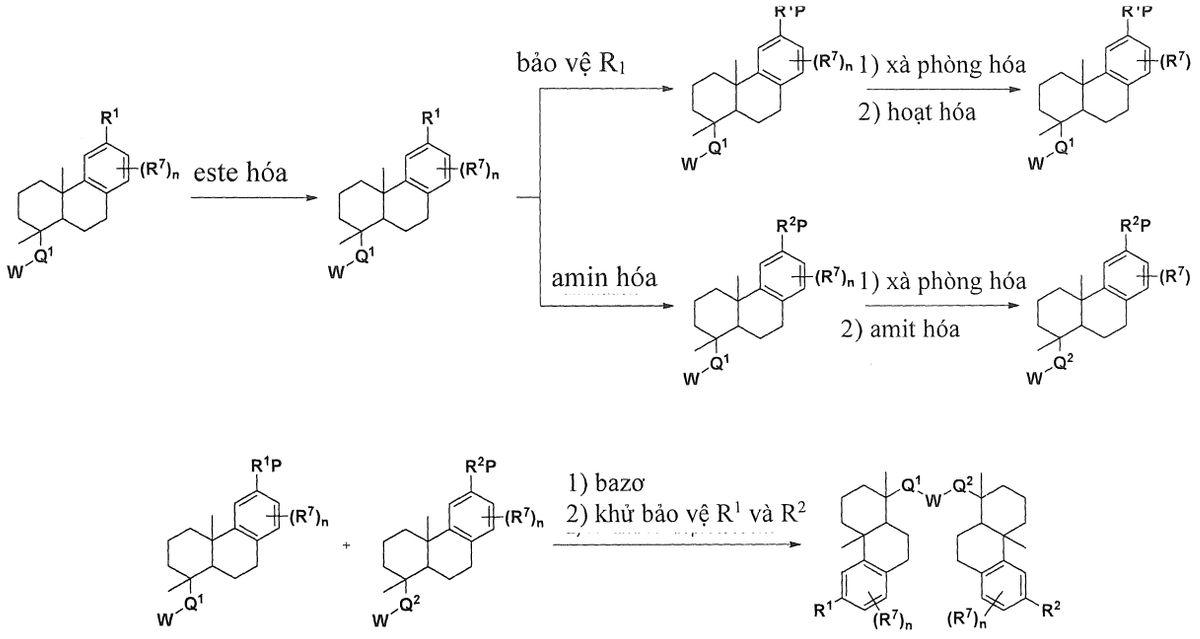


hoặc chất đồng phân vị trí, hoặc dạng đồng phân lập thể muối dược dụng, solvat, của nó.

Phương pháp điều chế các hợp chất

Hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế, phân lập, hoặc thu được bằng phương pháp được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Các phương pháp điều chế được lấy làm ví dụ được mô tả chi tiết trong các ví dụ dưới đây. Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế theo Sơ đồ A:

Sơ đồ A. Sơ đồ điều chế được lấy làm ví dụ

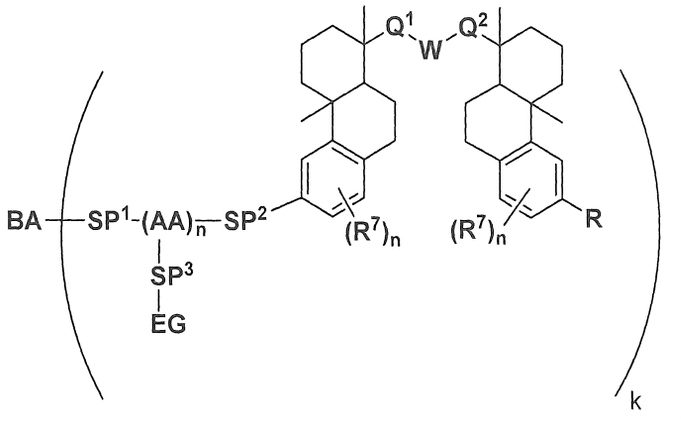


Công thức I

Trong sơ đồ điều chế được lấy làm ví dụ, Q^1, Q^2, R^1, R^2, R^7, W, và n được xác định như được mô tả trong ngữ cảnh của công thức (I). Este hóa ban đầu tiếp theo là bảo vệ R^1 và/hoặc amin hóa R^1 tạo ra R^2P. Sau khi bảo vệ R^1, xà phòng hóa và hoạt hóa, ví dụ, gốc axit carboxylic tạo ra thành phần liên hợp thứ nhất Q^1. Sau khi amin hóa, xà phòng hóa, và amit hóa, ví dụ, gốc axit carboxylic, tạo ra thành phần liên hợp thứ hai có Q^2. Hợp nhất hóa các thành phần liên hợp Q^1 và Q^2, theo thứ tự, tiếp theo là khử bảo vệ R^1 và R^2, theo thứ tự, tạo ra hợp chất có công thức I. Các phương pháp điều chế được lấy làm ví dụ được mô tả chi tiết trong các ví dụ dưới đây.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều bước bảo vệ hoặc khử bảo vệ có thể được bao gồm trong các phương pháp điều chế được mô tả trong Sơ đồ A, trên đây.

Hợp chất yếu tố nối-chất tải được mô tả trong bản mô tả này có thể được tổng hợp bằng một loạt các bước liên hợp.



Ví dụ, chất tải ở bên phải có thể được liên kết với **SP²** qua một hoặc nhiều phản ứng liên hợp chuẩn. Theo các phương án có lợi, các hợp chất tải được mô tả trong bản mô tả này bao gồm các nhóm amino tự do khả dụng cho việc liên hợp bằng các điều kiện tổng hợp amit, được mô tả trong bản mô tả này. Axit amin của **(AA)n** có thể được thêm bằng các điều kiện tổng hợp amit, ví dụ, các điều kiện tổng hợp peptit. Nhóm đệm **SP²** có thể được liên kết với **(AA)n** qua một hoặc nhiều phản ứng liên hợp chuẩn. Theo các phương án có lợi, các nhóm **SP²** và **(AA)n** được mô tả trong bản mô tả này bao gồm các nhóm amino hoặc carboxyl tự do khả dụng cho việc liên hợp bằng các điều kiện tổng hợp amit, được mô tả trong bản mô tả này. Khi có mặt, nhóm đệm **SP³** có thể được liên kết với **(AA)n** qua một hoặc nhiều phản ứng liên hợp chuẩn. Theo các phương án có lợi, các nhóm **SP³** và **(AA)n** được mô tả trong bản mô tả này bao gồm các nhóm amino hoặc carboxyl tự do khả dụng cho việc liên hợp bằng các điều kiện tổng hợp amit, được mô tả trong bản mô tả này.

Nhóm đệm **SP³**, khi có mặt, kết thúc bằng nhóm phản ứng **RG**. Nhóm phản ứng này có thể được liên kết với tác nhân tăng cường **EG** qua các điều kiện liên hợp được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cho là thích hợp. Theo một số phương án, nhóm đệm **SP³** được nối với tác nhân tăng cường **EG** qua các điều kiện tổng hợp amit. Theo một số phương án, nhóm đệm **SP³** được nối với tác nhân tăng cường **EG** qua hóa học click. Theo các phương án này, nhóm đệm **SP³** kết thúc bằng nhóm phản ứng thích hợp cho phản ứng click, ví dụ, azit hoặc alkyn, và tác nhân tăng cường **EG** bao gồm nhóm phản ứng bổ trợ thích hợp cho phản ứng click, ví dụ alkyn hoặc azit. Theo các

phương án ưu tiên, SP^3 kết thúc bằng alkyn ràng buộc và **EG** bao gồm azit; hoặc SP^3 kết thúc bằng axit carboxylic và **EG** bao gồm amin. Khi **EG** là gốc xyclodextrin, xyclodextrin có thể bao gồm azit. Azido xyclodextrin có thể được điều chế tổng hợp hoặc thu được từ các nguồn thương mại. Khi **EG** là gốc axit sulfonic, (các) đầu của **EG** kết thúc bằng (các) nhóm axit sulfonic, và đầu còn lại kết thúc bằng amin bậc một hoặc bậc hai.

Thể liên hợp được mô tả trong bản mô tả này có thể được tổng hợp bằng cách liên hợp hợp chất yếu tố nối-chất tải được mô tả trong bản mô tả này với tác nhân liên kết, ví dụ, kháng thể trong các điều kiện liên hợp chuẩn (xem, *ví dụ,* Doronina *et al. Nature Biotechnology* 2003, 21, 7, 778, mà được đưa vào trong bản mô tả này theo cách viện dẫn). Khi tác nhân liên kết là kháng thể, kháng thể có thể được liên hợp với hợp chất yếu tố nối-chất tải qua một hoặc nhiều gốc xystein hoặc lysin của kháng thể. Hợp chất yếu tố nối-chất tải có thể được liên hợp với các gốc xystein, ví dụ, bằng cách cho kháng thể tiếp xúc với chất khử, ví dụ, dithiotheritol, để phân cắt các liên kết disulfua của kháng thể, tinh chế kháng thể đã khử, ví dụ, bằng lọc gel, và tiếp theo xử lý kháng thể bằng hợp chất yếu tố nối-chất tải chứa gốc phản ứng thích hợp, ví dụ, nhóm maleimido. Các dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở nước, DMA, DMF, và DMSO. Hợp chất yếu tố nối-chất tải chứa nhóm phản ứng, ví dụ, nhóm halogenua của este hoặc axit đã hoạt hóa, có thể được liên hợp với các gốc lysin của kháng thể. Các dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở nước, DMA, DMF, và DMSO. Thể liên hợp có thể được tinh chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật protein đã biết, bao gồm, ví dụ, sắc ký phân loại theo kích thước, thẩm tách, và siêu lọc/thẩm lọc.

Các tác nhân liên kết, ví dụ các kháng thể, có thể cũng được liên hợp qua phản ứng hóa học click. Theo một số phương án về phản ứng hóa học click nói trên, hợp chất yếu tố nối-chất tải bao gồm nhóm phản ứng, ví dụ, alkyn, mà có khả năng trải qua phản ứng cộng tạo vòng 1,3 với azit. Các nhóm phản ứng thích hợp như vậy được mô tả trên đây. Kháng thể bao gồm một hoặc nhiều nhóm azit. Các kháng thể như vậy bao gồm các kháng thể được chức hóa bằng, ví dụ, các nhóm azido-polyetylen glycol. Theo một số phương án, kháng thể được chức hóa như vậy được tạo ra bằng cách xử lý kháng thể có ít nhất một gốc glutamin, ví dụ, Gln295 hoặc Gln55 của chuỗi nặng, với hợp chất amin bậc một với sự có mặt của enzym transglutaminaza. Theo một số phương án, kháng thể

được chức hóa như vậy được tạo ra bằng cách xử lý kháng thể có ít nhất một gốc glutamin, ví dụ, Gln297 của chuỗi nặng, với hợp chất amin bậc một với sự có mặt của enzym transglutaminaza. Các kháng thể như vậy bao gồm các thể đột biến Asn297Gln (N297Q). Theo một số phương án, kháng thể được chức hóa như vậy được tạo ra bằng cách xử lý kháng thể có ít nhất hai gốc glutamin, ví dụ, Gln295 của chuỗi nặng và Gln297 của chuỗi nặng, với hợp chất amin bậc một với sự có mặt của enzym transglutaminaza. Các kháng thể như vậy bao gồm các thể đột biến Asn297Gln (N297Q). Theo một số phương án, kháng thể có hai chuỗi nặng như được mô tả trong đoạn này đối với tổng số hai hoặc tổng số bốn gốc glutamin.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm gốc glutamin ở một hoặc nhiều vị trí chuỗi nặng số 295 theo hệ thống đánh số EU. Trong bản mô tả này, vị trí này được gọi là glutamin 295, hoặc là Gln295, hoặc là Q295. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy rằng đây là gốc glutamin bảo toàn trong trình tự kiểu dại của nhiều kháng thể. Theo các phương án hữu ích khác, kháng thể có thể được thao tác để bao gồm gốc glutamin. Các kỹ thuật cải biến trình tự kháng thể để bao gồm gốc glutamin được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (xem, ví dụ, Ausubel *et al. Current Protoc. Mol. Biol.*).

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm hai gốc glutamin, một gốc trong mỗi chuỗi nặng. Theo các phương án cụ thể, kháng thể bao gồm gốc Q295 trong mỗi chuỗi nặng. Theo các phương án khác, kháng thể bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, hoặc hơn, gốc glutamin. Các gốc glutamin này có thể ở trong chuỗi nặng, chuỗi nhẹ, hoặc trong cả chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. Gốc glutamin được lấy làm ví dụ bao gồm Q55. Các gốc glutamin này có thể là các gốc kiểu dại, hoặc các gốc được thao tác. Các kháng thể có thể được điều chế theo các kỹ thuật chuẩn.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy rằng các kháng thể thường được glycosyl hóa ở gốc N297, gần gốc Q295 trong trình tự chuỗi nặng. Glycosyl hóa ở gốc N297 có thể ngăn cản transglutaminaza ở gốc Q295 (Dennler *et al.*, *supra*). Do đó, theo các phương án có lợi, kháng thể không được glycosyl hóa. Theo một số phương án, kháng thể là được khử glycosyl hoặc không được glycosyl hóa. Theo các phương án cụ thể, chuỗi nặng kháng thể có đột biến N297. Theo cách khác, kháng thể được đột biến để

không còn gốc asparagin ở vị trí 297. Theo các phương án cụ thể, chuỗi nặng kháng thể có đột biến N297Q. Kháng thể như vậy có thể được điều chế bằng gây đột biến định hướng điểm để loại bỏ hoặc bất hoạt trình tự glycosyl hóa hoặc bằng gây đột biến định hướng điểm để cài gốc glutamin ở vị trí mà không dẫn đến chức năng hoặc sự liên kết kháng thể bị bất hoạt. Theo một số phương án, kháng thể có gốc Q295 và/hoặc đột biến N297Q chứa một hoặc nhiều gốc glutamin có trong tự nhiên khác trong các vùng biến đổi của chúng, mà có thể tiếp cận được đối với transglutaminaza và do đó có khả năng liên hợp với hợp chất yếu tố nối hoặc hợp chất yếu tố nối-chất tải. Gốc glutamin có trong tự nhiên được lấy làm ví dụ có thể được tìm thấy, *ví dụ,* ở Q55 của chuỗi nhẹ. Trong các trường hợp như vậy, kháng thể được liên hợp qua transglutaminaza có thể có giá trị DAR lớn hơn mong đợi (*ví dụ,* DAR lớn hơn 4). Các kháng thể bất kỳ như vậy có thể được phân lập từ các nguồn tự nhiên hoặc nhân tạo.

Kháng thể mà không can thiệp glycosyl hóa tiếp theo được phản ứng với hợp chất amin bậc một. Theo một số phương án, kháng thể không được glycosyl hóa được phản ứng với hợp chất amin bậc một tạo ra kháng thể được cải biến bằng glutaminyl. Theo một số phương án, kháng thể được khử glycosyl hóa được phản ứng với hợp chất amin bậc một tạo ra kháng thể được cải biến bằng glutaminyl.

Amin bậc một có thể là bất kỳ amin bậc một mà có khả năng tạo ra liên kết cộng hóa trị với gốc glutamin với sự có mặt của transglutaminaza. Amin bậc một hữu ích được mô tả dưới đây. Transglutaminaza có thể là bất kỳ transglutaminaza được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cho là thích hợp. Theo một số phương án, transglutaminaza là enzym xúc tác tạo liên kết isopeptit giữa nhóm amin tự do trên hợp chất amin bậc một và nhóm axyl trên mạch bên của gốc glutamin. Transglutaminaza là cũng được biết là protein-glutamin-γ-glutamyltransferaza. Theo các phương án cụ thể, transglutaminaza này được xếp vào EC 2.3.2.13. Transglutaminaza có thể từ bất kỳ nguồn được cho là thích hợp. Theo một số phương án, transglutaminaza là từ vi sinh vật. Các transglutaminaza hữu ích được phân lập từ *Streptomyces mobaraense, Streptomyces cinnamoneum*, *Streptomyces griseo-carneum*, *Streptomyces lavendulae*, và *Bacillus subtilis.* Các transglutaminaza không từ vi sinh vật, bao gồm transglutaminaza của động vật có vú, có thể cũng được sử dụng. Theo một số phương án, transglutaminaza có thể được tạo ra bằng bất kỳ kỹ thuật hoặc thu được từ bất kỳ nguồn được người có hiểu biết

trung bình trong lĩnh vực này cho là thích hợp. Theo các phương án cụ thể, transglutaminaza là thu được từ nguồn thương mại.

Theo các phương án cụ thể, hợp chất amin bậc một bao gồm nhóm phản ứng có khả năng phản ứng tiếp sau transglutamin hóa. Theo các phương án này, kháng thể được cải biến glutaminyl có thể được phản ứng hoặc được xử lý bằng hợp chất tải phản ứng hoặc hợp chất yếu tố nối phản ứng-chất tải tạo ra thể liên hợp kháng thể-chất tải. Theo một số phương án, hợp chất amin bậc một bao gồm azit.

Theo một số phương án, kháng thể được cải biến glutaminyl là được phản ứng hoặc được xử lý bằng hợp chất yếu tố nối phản ứng-chất tải tạo ra thể liên hợp kháng thể-chất tải. Phản ứng có thể xảy ra trong các điều kiện được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cho là thích hợp. Theo một số phương án, kháng thể được cải biến glutaminyl là được tiếp xúc với hợp chất yếu tố nối phản ứng-chất tải trong các điều kiện thích hợp để tạo ra liên kết giữa kháng thể được cải biến glutaminyl và hợp chất yếu tố nối-chất tải. Các điều kiện phản ứng thích hợp được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ.

Các phản ứng được lấy làm ví dụ được đề cập trong các ví dụ dưới đây.

Dược phẩm và phương pháp điều trị

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị và ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn bao gồm dùng lượng hữu hiệu điều trị hoặc dự phòng hoặc một hoặc nhiều hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất có công thức được đề xuất trong bản mô tả này. Bệnh, rối loạn, và/hoặc tình trạng bệnh lý bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh, rối loạn, và/hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến các kháng nguyên nêu trong bản mô tả này.

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung. Một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung có thể được dùng ngay trước, đồng thời với, hoặc ngay sau việc dùng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Sáng chế cũng bao gồm dược phẩm bao gồm bất kỳ hợp chất được mô tả trong bản mô tả này kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung, và phương pháp điều trị bao gồm dùng các dạng kết hợp như vậy cho đối tượng có nhu cầu này.

Chất trị liệu bổ sung thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở: glucocorticoit thứ hai, chất trị liệu tự miễn, hoóc môn, chất sinh học, hoặc kháng thể đơn dòng. Các chất trị liệu thích hợp cũng bao gồm, nhưng không giới hạn ở bất kỳ muối dược dụng, axit, hoặc dẫn xuất của hợp chất nêu trong bản mô tả này.

Theo một số phương án về các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, nhiều liều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (hoặc dược phẩm bao gồm dạng kết hợp của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này và bất kỳ chất trị liệu bổ sung nêu trong bản mô tả này) có thể được dùng cho đối tượng trong khoảng thời gian xác định. Các phương pháp theo khía cạnh này của sáng chế bao gồm dùng trình tự cho đối tượng nhiều liều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Như được sử dụng trong bản mô tả này, "dùng trình tự" nghĩa là mỗi liều hợp chất này được dùng cho đối tượng ở thời điểm khác nhau theo thời gian, ví dụ, vào các ngày khác nhau cách nhau khoảng thời gian định trước (*ví dụ,* vài giờ, vài ngày, vài tuần, hoặc vài tháng). Sáng chế bao gồm các phương pháp bao gồm dùng trình tự cho bệnh nhân liều ban đầu duy nhất của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, tiếp theo là một hoặc nhiều liều thứ hai của hợp chất, và tùy ý tiếp theo là một hoặc nhiều liều thứ ba của hợp chất.

Các thuật ngữ "liều ban đầu," "liều thứ hai," và "liều thứ ba," chỉ trình tự thời gian của việc dùng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Do đó, "liều ban đầu" là liều được dùng vào lúc bắt đầu chế độ điều trị (còn gọi là "liều cơ sở"); "liều thứ hai" là liều được dùng sau liều ban đầu; và "liều thứ ba" là liều được dùng sau liều thứ hai. Liều ban đầu, liều thứ hai và liều thứ ba có thể đều bao gồm cùng lượng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, nhưng nói chung có thể khác nhau về tần suất dùng. Theo một số phương án, lượng hợp chất được bao gồm trong liều ban đầu, liều thứ hai và/hoặc liều thứ ba thay đổi (*ví dụ,* được điều chỉnh tăng hoặc giảm nếu thích hợp) trong quá trình điều trị. Theo một số phương án, hai hoặc nhiều (*ví dụ,* 2, 3, 4, hoặc 5) liều được dùng vào lúc bắt đầu chế độ điều trị dưới dạng "liều tải" tiếp theo là liều kế tiếp được dùng trên cơ sở tần suất ít hơn (*ví dụ,* "liều duy trì").

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

Các phương pháp theo khía cạnh này của sáng chế có thể bao gồm dùng cho bệnh nhân bất kỳ số lượng liều thứ hai và/hoặc liều thứ ba của hợp chất. Ví dụ, theo một số phương án, chỉ có liều thứ 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 thứ hai được dùng cho bệnh nhân. Tương tự, theo một số phương án, chỉ có liều thứ 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 thứ ba được dùng cho bệnh nhân. Chế độ dùng có thể được thực hiện vô hạn định trong suốt cuộc đời của đối tượng cụ thể, hoặc cho đến khi việc điều trị như vậy là không còn cần thiết hoặc có lợi về mặt trị liệu.

Theo các phương án bao gồm nhiều liều thứ hai, mỗi liều thứ hai có thể được dùng ở tần suất giống như liều thứ hai khác. Ví dụ, mỗi liều thứ hai có thể được dùng cho bệnh nhân 1 đến 2 tuần hoặc 1 đến 2 tháng ngay sau liều trước đó. Tương tự, theo các phương án bao gồm nhiều liều thứ ba, mỗi liều thứ ba có thể được dùng ở tần suất giống như liều thứ ba khác. Ví dụ, mỗi liều thứ ba có thể được dùng cho bệnh nhân 2 đến 12 tuần ngay sau liều trước đó. Theo một số phương án của sáng chế, tần suất tại đó liều thứ hai và/hoặc liều thứ ba được dùng cho bệnh nhân có thể thay đổi trong khoảng thời gian của chế độ điều trị. Tần suất dùng có thể cũng được điều chỉnh trong quá trình điều trị bởi bác sỹ tùy theo nhu cầu của bệnh nhân cụ thể sau xét nghiệm lâm sàng.

Sáng chế bao gồm các chế độ dùng trong đó 2 đến 6 liều được dùng cho bệnh nhân ở tần suất thứ nhất (*ví dụ,* một lần/tuần, hai tuần một lần, ba tuần một lần, một lần/tháng, hai tháng một lần, v.v.), tiếp theo là việc dùng hai hoặc nhiều liều duy trì cho bệnh nhân trên cơ sở ít thường xuyên hơn. Ví dụ, theo khía cạnh này của sáng chế, nếu liều được dùng ở tần suất một lần/tháng, thì liều duy trì có thể được dùng cho bệnh nhân 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 mô tả trong bản mô tả này, *ví dụ,* hợp chất có công thức I, Ia, Ib A, Aa, hoặc Ab, *ví dụ,* các chế

phẩm bao gồm hợp chất được mô tả 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. Các 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 chính xác pH của chế phẩm (*ví dụ,* chất đệm xitrat, chất đệm suxinat, chất đệm axetat, chất đệm phosphat, chất đệm lactat, chất đệm oxalat, và dạng tương tự), protein mang (*ví dụ,* albumin huyết thanh người), nước muối, polyol (*ví dụ,* trehaloza, sucroza, xylitol, sorbitol, và dạng tương tự), chất hoạt động bề mặt (*ví dụ,* polysorbate 20, polysorbate 80, polyoxolate, và dạng tương tự), chất kháng vi sinh vật, và chất chống oxy hóa.

Trong một số ví dụ, được đề cập trong bản mô tả này là phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý bao gồm dùng cho bệnh nhân có rối loạn nói trên lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức I, Ia, Ib A, Aa, hoặc Ab hoặc dược phẩm của nó.

Trong một số ví dụ, được đề cập trong bản mô tả này là phương pháp ngăn ngừa bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý bao gồm dùng cho bệnh nhân có rối loạn nói trên lượng hữu hiệu dự phòng của hợp chất có công thức I, Ia, Ib A, Aa, hoặc Ab hoặc dược phẩm của nó.

Trong một số ví dụ, được đề cập trong bản mô tả này là phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bất kỳ bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý đáp ứng với điều biến sự truyền tín hiệu LXR. Trong một số ví dụ, bệnh hoặc rối loạn là liên quan đến chức năng LXR, tính đa hình LXR, hoạt tính chủ vận LXR, hoặc hoạt tính đối kháng LXR. Trong một số ví dụ, được đề cập trong bản mô tả này là phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý được chọn từ nhóm gồm rối loạn tăng sinh, rối loạn thoái hóa thần kinh, rối loạn miễn dịch, bệnh tự miễn, rối loạn viêm, bệnh da liễu, bệnh chuyển hóa, bệnh tim mạch, và bệnh dạ dày ruột.

Rối loạn tăng sinh có thể là bất kỳ rối loạn tăng sinh đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, các rối loạn tăng sinh bao gồm, mà không giới hạn, các rối loạn ung thư, trong đó rối loạn ung thư có thể là bất kỳ rối loạn ung thư đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa u hắc tố. Theo

một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa u hắc tố di căn. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư phổi. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư phổi kháng chất ức chế EGFR-tyrosin kinaza. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư miệng. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy ở miệng. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa u lympho Hodgkin. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư vú.

Rối loạn thoái hóa thần kinh có thể là bất kỳ rối loạn thoái hóa thần kinh đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh Alzheimer. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh Parkinson. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh Huntington. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa xơ cứng bên teo cơ. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa biểu hiện gen myelin. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh lý, bệnh, hoặc các rối loạn tạo myelin và tái tạo myelin.

Rối loạn miễn dịch có thể là bất kỳ rối loạn miễn dịch đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm ruột. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm loét đại tràng. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh Crohn.

Rối loạn viêm có thể là bất kỳ rối loạn viêm đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp.

Bệnh chuyển hóa có thể là bất kỳ bệnh chuyển hóa đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, bệnh chuyển hóa là rối loạn

lipit máu. Rối loạn lipit máu có thể là bất kỳ rối loạn lipit máu đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, rối loạn lipit máu được chọn từ nhóm gồm tăng lipit huyết, tăng cholesterol huyết, tăng triglyxerit huyết, tăng lipoprotein huyết, thiếu hụt HDL, thiếu hụt ApoA-I, và bệnh tim mạch như bệnh động mạch vành (bao gồm, ví dụ, điều trị và ngăn ngừa chứng đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, và đột tử); bệnh xơ vữa động mạch (bao gồm, ví dụ, điều trị và ngăn ngừa bệnh xơ vữa động mạch); và tái hẹp (bao gồm, ví dụ, ngăn ngừa hoặc điều trị xơ vữa động mạch phát triển do thủ thuật y khoa như tạo hình mạch bằng bóng). Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh đái tháo đường.

Bệnh tim mạch có thể là bất kỳ bệnh tim mạch đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh xơ vữa động mạch. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh xơ vữa động mạch phát sinh từ xử lý đại thực bào bất thường. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh xơ vữa động mạch phát sinh từ sự tạo lipoprotein tỷ trọng thấp được oxy hóa (oxLDL), trong đó đại thực bào không thể xử lý oxLDL. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh tim thiếu máu cục bộ. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa đột quỵ. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh tim do huyết áp cao. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa chứng phình động mạch chủ. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa viêm nội tâm mạc. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh động mạch ngoại vi. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa các dạng kết hợp của bất kỳ bệnh nêu trong đoạn này.

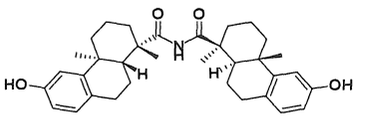
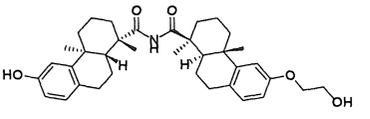
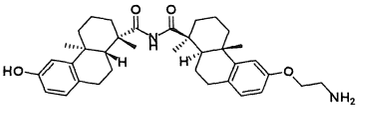
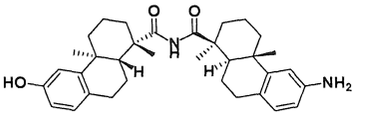
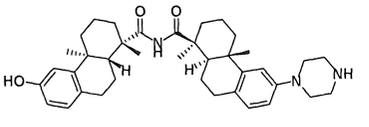
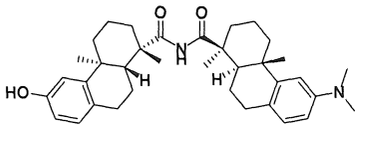
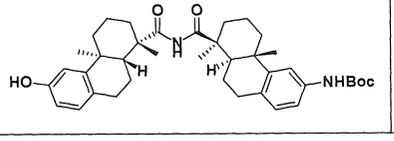
Trong một số ví dụ, được đề cập trong bản mô tả này là phương pháp điều biến chức năng của thụ thể nhân. Ví dụ, chức năng này có thể được chọn từ biểu hiện/bài tiết chất trung gian gây viêm (ví dụ cytokin, chemokin), điều hòa cholesterol, hấp thu cholesterol, xả cholesterol, oxy hóa cholesterol, di căn, hóa ứng động, chết tế bào theo chương trình và hoại tử, hoạt tính viêm, điều hòa lipit, chết tế bào theo chương trình, di căn, hóa ứng động, phiên mã gen, và biểu hiện protein.

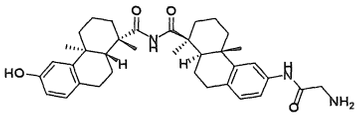
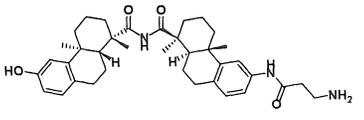
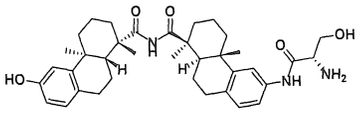
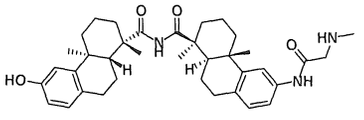
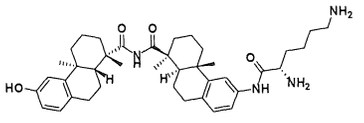
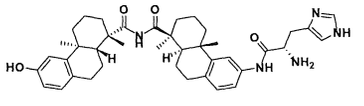
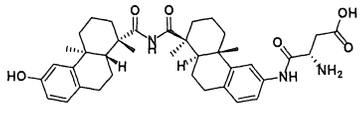
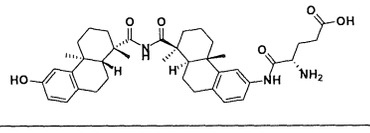
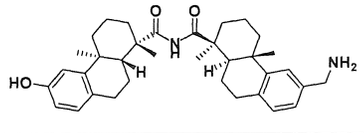
Ví dụ thực hiện sáng chế

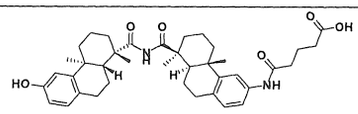
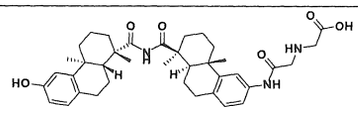
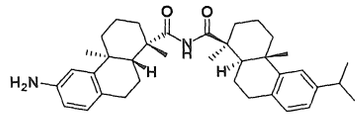
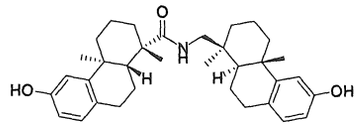
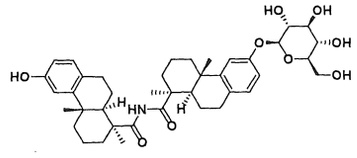
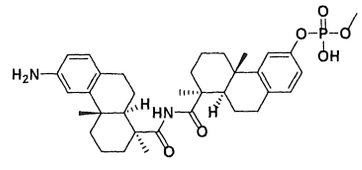
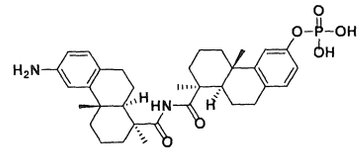
Sáng chế đề xuất hợp chất bis-octahydrophenantren carboxamit, các thể liên hợp protein của chúng, và phương pháp điều trị bệnh, các rối loạn, và tình trạng bệnh lý bao gồm dùng bis-octahydrophenantren carboxamit và thể liên hợp.

Trong một số ví dụ, hợp chất có công thức (I) là hợp chất được nhận dạng trong Bảng 1.

Bảng 1. Danh mục các chất tải

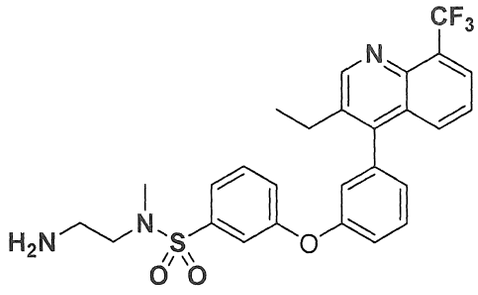
Cpd #	Cấu trúc	MF	MW
9a		$C_{34}H_{43}NO_4$	529,71
9b		$C_{36}H_{47}NO_5$	573,76
9c		$C_{36}H_{48}N_2O_4$	695,85
9d		$C_{34}H_{44}N_2O_3$	528,72
9e		$C_{38}H_{51}N_3O_3$	694,85
9f		$C_{36}H_{48}N_2O_3$	556,78
9g		$C_{39}H_{52}N_2O_5$	628,85

Cpd #	Cấu trúc	MF	MW
9h		$C_{36}H_{47}N_3O_4$	585,78
9i		$C_{37}H_{49}N_3O_4$	599,80
9j		$C_{37}H_{49}N_3O_4$	615,80
9k		$C_{37}H_{49}N_3O_4$	599,37
9l		$C_{40}H_{56}N_4O_4$	656,43
9m		$C_{40}H_{51}N_5O_4$	665,39
9n		$C_{38}H_{49}N_3O_6$	643,81
9o		$C_{39}H_{51}N_3O_6$	657,38
9p		$C_{35}H_{46}N_2O_3$	542,35

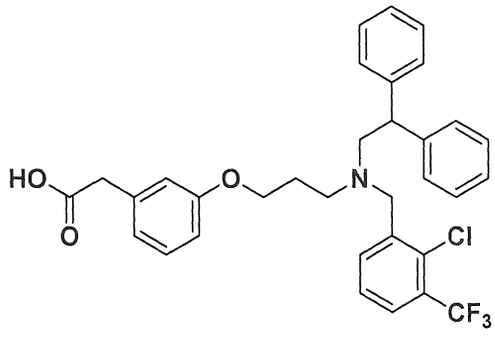
Cpd #	Cấu trúc	MF	MW
9q		$C_{39}H_{50}N_2O_6$	642,82
9r		$C_{38}H_{49}N_3O_6$	643,83
9t		$C_{37}H_{50}N_2O_2$	554,81
9u		$C_{34}H_{45}NO_3$	515,73
15b		$C_{40}H_{53}NO_9$	691,85
17b		$C_{34}H_{45}N_2O_6P$	608,70
17c		$C_{35}H_{47}N_2O_6P$	622,73

Tham khảo:

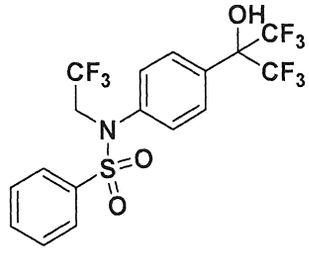
Cấu trúc của hợp chất 31



Cấu trúc của GW3965

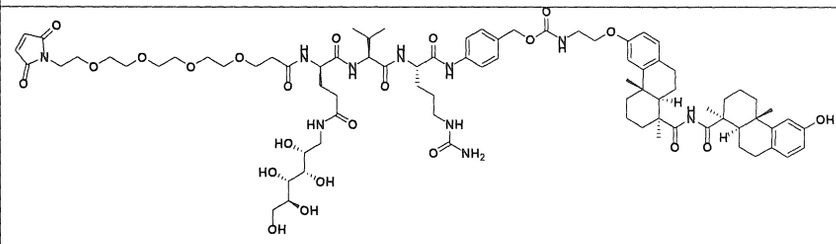
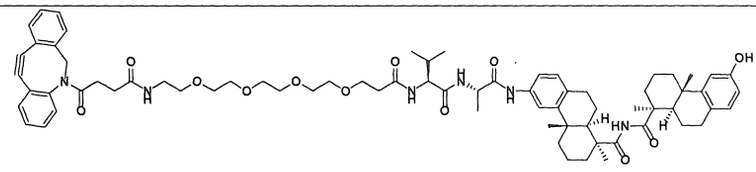
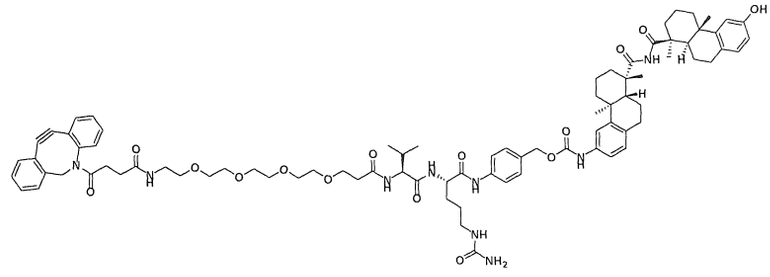
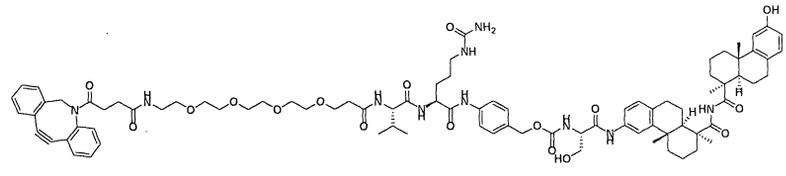
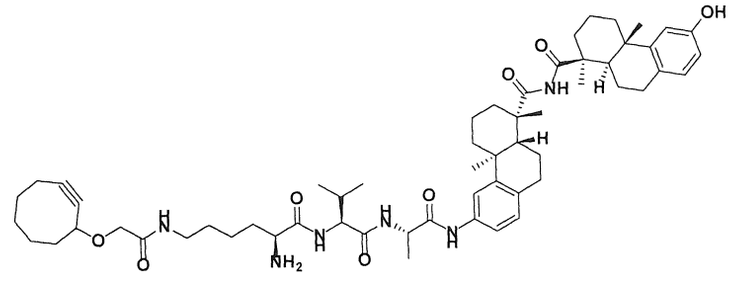


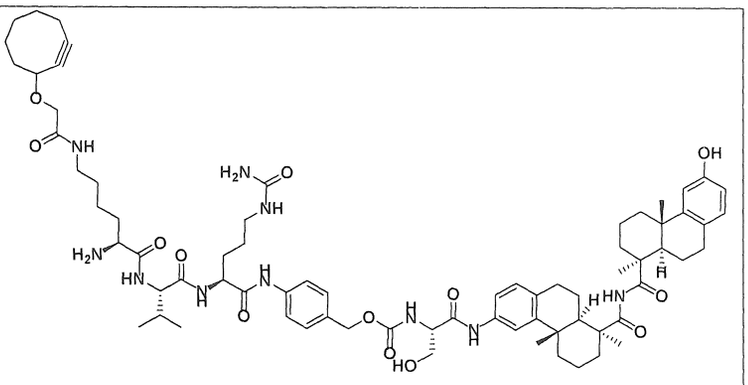
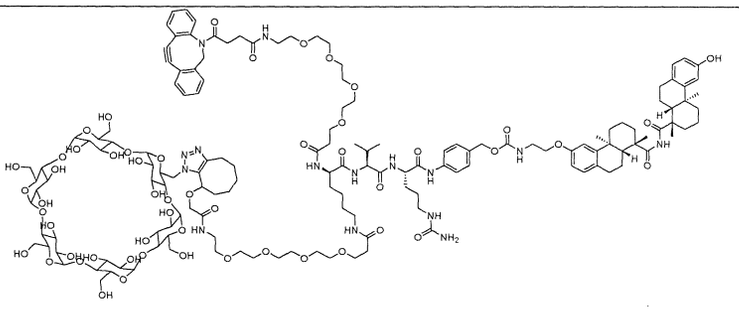
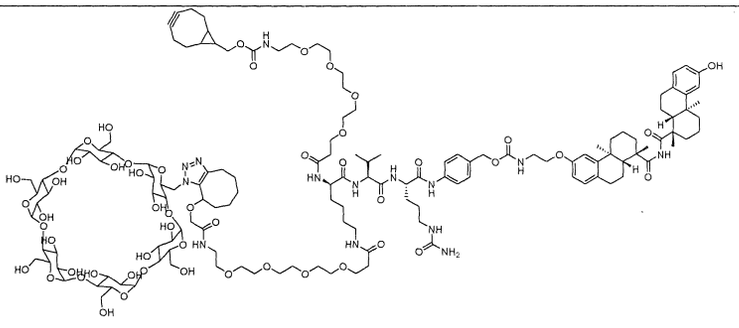
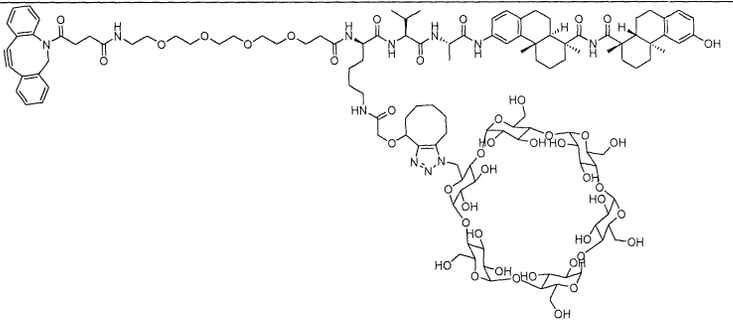
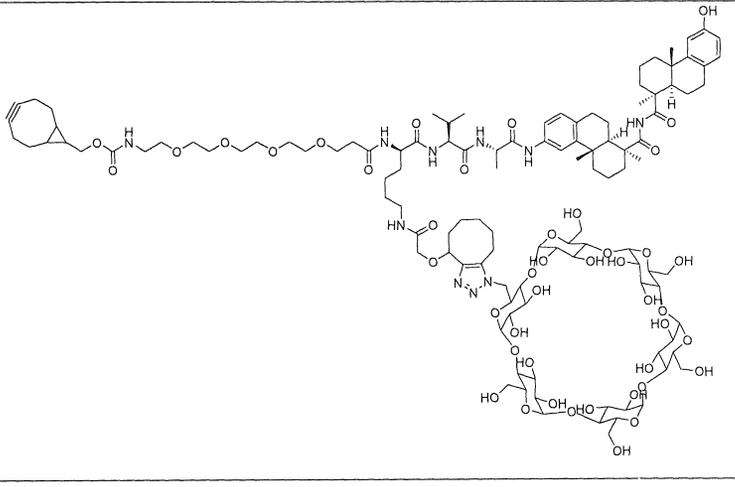
Cấu trúc của T0901317

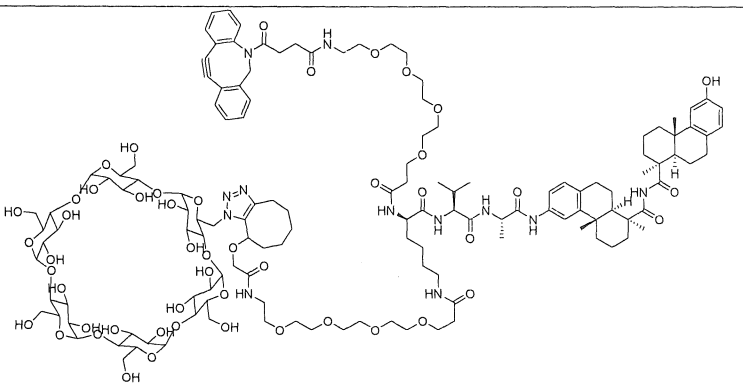
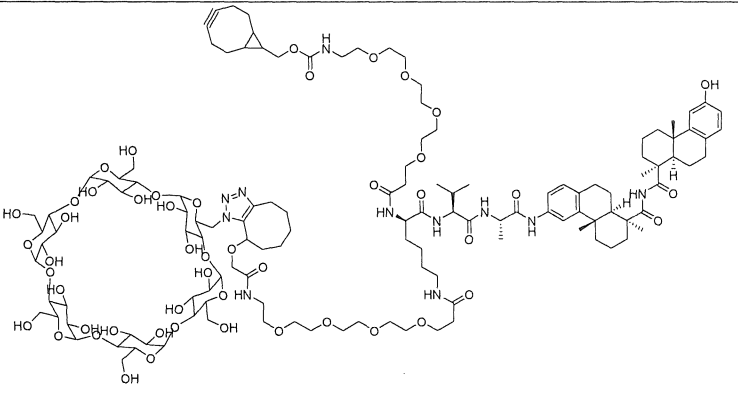
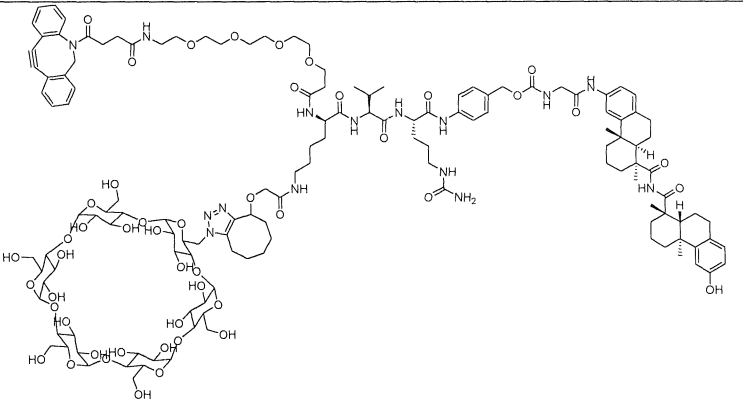
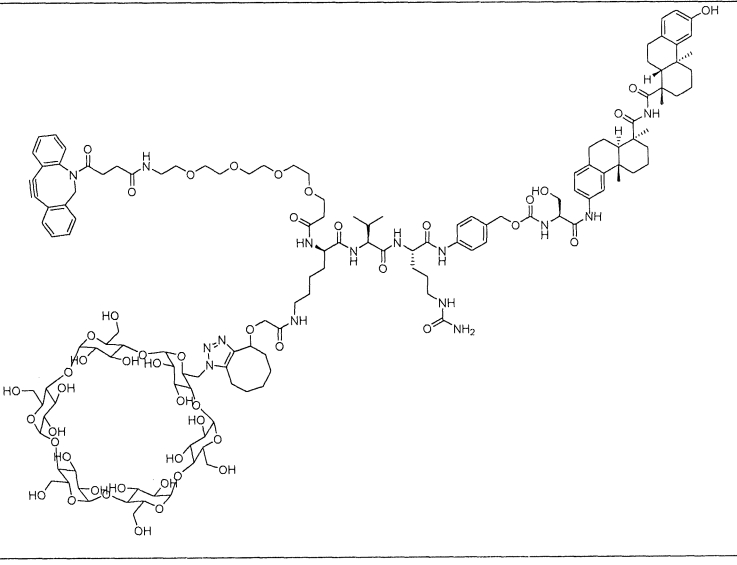


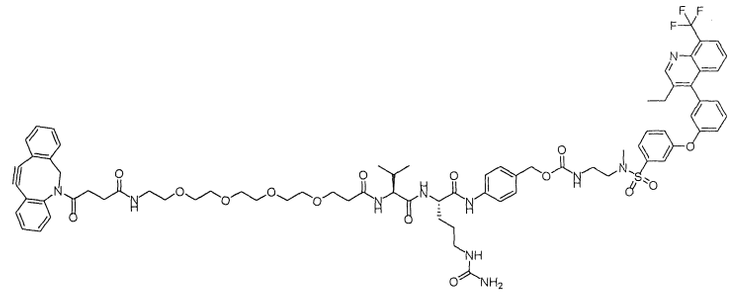
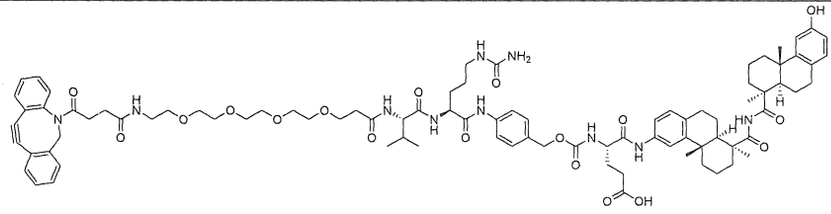
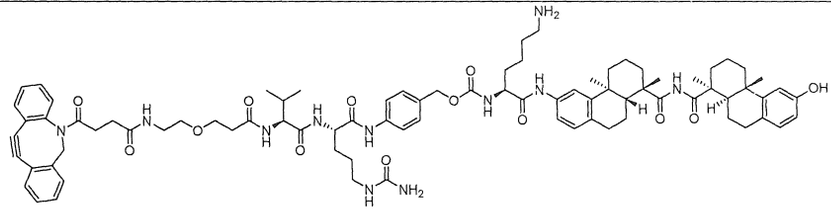
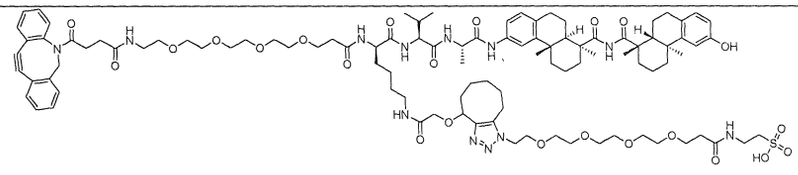
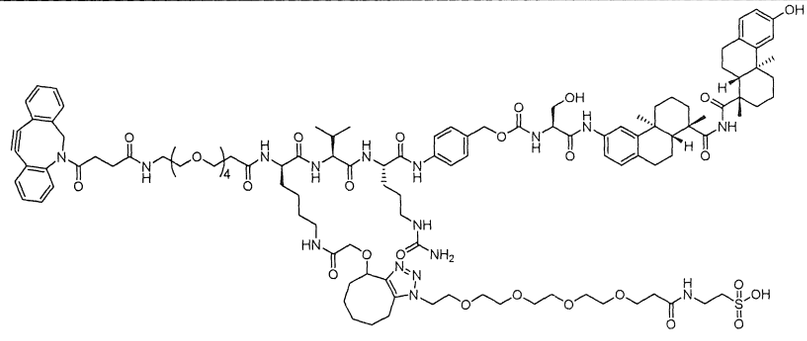
Các ví dụ về hợp chất yếu tố nối–chất tải theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hợp chất yếu tố nối–chất tải được mô tả trong Bảng 2 dưới đây.

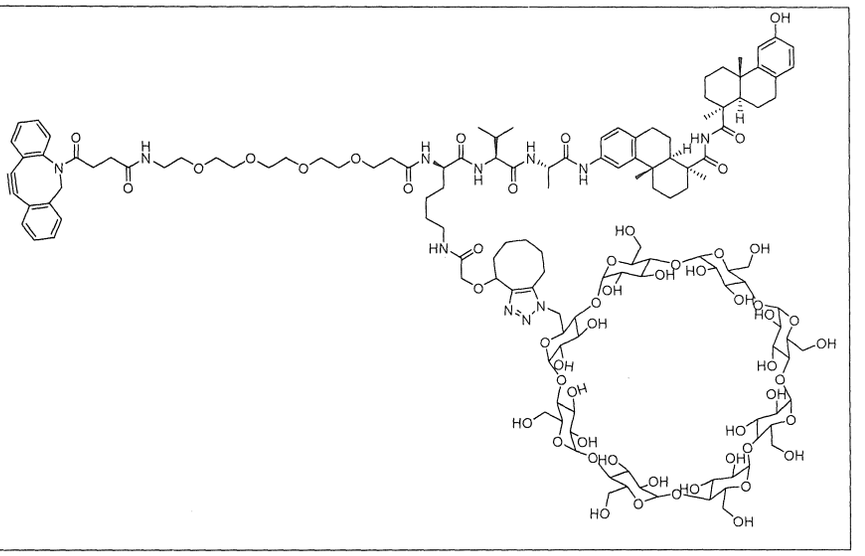
Bảng 2. Danh mục hợp chất yếu tố nối-chất tải

	Cpd #	Cấu trúc
LP1	24c	
LP2	22d1	
LP3	22d2	
LP4	22j	
LP5	27d1	

LP15	27j	
LP6	29c1	
LP7	29c2	
LP8	29d1	
LP9	29d2	

LP10	29d3	
LP11	29d4	
LP12	29h	
LP13	29j	

LP14	33	
LP39	–	
LP311	–	
LP18	–	
LP36	–	

LP32	–	

Một số phương án của sáng chế được minh họa bằng các ví dụ không giới hạn sau.

Các thuốc thử và dung môi thu được từ các nguồn thương mại như Sinopharm Chemical Reagent Co. (SCRC), Sigma-Aldrich, Alfa, hoặc các nhà cung cấp khác, trừ khi có quy định khác.

^{1}H NMR và phổ NMR khác được ghi lại trên Bruker AVIII 400 hoặc Bruker AVIII 500. Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm Nuts hoặc MestReNova, đo dịch chuyển proton bằng phần triệu (ppm) theo chuẩn nội tetrametylsilan (TMS).

Các phép đo HPLC-MS được thực hiện trên Agilent 1200 HPLC/6100 SQ System bằng cách sử dụng các điều kiện sau:

Phương pháp A đối với phép đo HPLC-MS được bao gồm, về Pha động: A: nước (0,01% axit trifloaxetic (TFA)), B: axetonitril (0,01% TFA); Pha gradien: 5% B tăng đến 95% B trong vòng 15 phút; Lưu lượng: 1,0 mL/phút; Cột: SunFire C18, 4,6x50 mm, 3,5 µm; Nhiệt độ cột: 50 °C. Phát hiện: Bộ chuyển đổi tương tự-số (ADC) Bộ dò tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), Bộ dò mảng diot (DAD) (214 nm và 254 nm), ion hóa bằng đầu phun điện tử-ion hóa ở áp suất khí quyển (ES-API).

Phương pháp B đối với phép đo HPLC-MS được bao gồm, về Pha động: A: nước (10 mM NH_4HCO_3), B: axetonitril; Pha gradien: 5% đến 95% B trong vòng 15 phút; Lưu lượng: 1,0 mL/phút; Cột: XBridge C18, 4,6x50 mm, 3,5 µm; Nhiệt độ cột: 50 °C. Phát

hiện: ADC ELSD, DAD (214 nm và 254 nm), máy dò khối phổ (mass selective detector: MSD) (ES–API).

Phép đo LC-MS được thực hiện trên Agilent 1200 HPLC/6100 SQ System bằng cách sử dụng các điều kiện sau:

Phương pháp A đối với phép đo LC-MS được bao gồm, về thiết bị: WATERS 2767; cột: Shimadzu Shim–Pack, PRC–ODS, 20x250mm, 15 µm, hai cột được lắp nối tiếp; Pha động: A: Nước (0,01% TFA), B: axetonitril (0,01% TFA); Pha gradien: 5% B tăng đến 95% B trong 3 phút; Lưu lượng: 1,8 – 2,3 mL/phút; Cột: SunFire C18, 4,6x50 mm, 3,5 µm; Nhiệt độ cột: 50 °C. Phát hiện: ADC ELSD, DAD (214 nm và 254 nm), ES–API.

Phương pháp B đối với phép đo LC-MS được bao gồm, về thiết bị: Gilson GX–281; cột: Xbridge Prep C18 10 um OBD, 19x250 mm; Pha động: A: nước (10 mM NH_4HCO_3), B: Axetonitril; Pha gradien: 5% đến 95% B trong vòng 3 phút; Lưu lượng: 1,8 – 2,3 mL/phút; Cột: XBridge C18, 4,6x50 mm, 3,5 µm; Nhiệt độ cột: 50 °C. Phát hiện: ADC ELSD, DAD (214 nm và 254 nm), MSD (ES–API).

Sắc ký lỏng cao áp điều chế (Prep-HPLC) trong hệ dung môi axit hoặc bazơ được sử dụng trên thiết bị Gilson GX–281. Hệ dung môi axit sử dụng cột Waters SunFire 10 µm C18 (100 Å, 250x19 mm), và dung môi A cho prep-HPLC là nước/0,05% TFA và dung môi B là axetonitril. Điều kiện giải hấp là gia tăng gradien tuyến tính dung môi B từ 5% đến 100% trong khoảng 20 phút ở lưu lượng 30 mL/phút. Hệ dung môi bazơ được bao gồm cột Waters Xbridge 10 µm C18 (100 Å, 250x19 mm), và dung môi A dùng cho prep-HPLC là nước/10 mM amoni bicacbonat (NH_4HCO_3) và dung môi B là axetonitril. Điều kiện giải hấp là gia tăng gradien tuyến tính dung môi B từ 5% đến 100% trong khoảng 20 phút ở lưu lượng 30 mL/phút.

Sắc ký nhanh được thực hiện trên thiết bị Biotage, với Cột silica–CS Agela Flash; Sắc ký nhanh đảo pha được thực hiện trên thiết bị Biotage, với cột Boston ODS hoặc Agela C18.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các ký hiệu và quy ước được sử dụng trong các quy trình, sơ đồ, và các ví dụ này, bất kể từ viết tắt được xác định cụ thể, phải thống nhất với các ký hiệu và quy ước được sử dụng trong tài liệu khoa học đương thời,

ví dụ, Tạp chí Hiệp hội Hóa học Hoa Kỳ (Journal of the American Chemical Society) hoặc Tạp chí Sinh hóa Hoa Kỳ (Journal of Biological Chemistry). Cụ thể, nhưng không giới hạn, các từ viết tắt sau có thể được sử dụng trong các ví dụ và khắp bản mô tả:

Từ viết tắt	**Thuật ngữ**
ADC	Thể liên hợp kháng thể-dược chất
Kháng thể không được glycosyl hóa	Kháng thể không có bất kỳ glycan
API	Ion hóa ở áp suất khí quyển
aq	Nước, chứa nước
Boc	N–tert–butoxycacbonyl
BupH™	Thermo Scientific Prod# 28372, chứa 100 mM natri phosphat và 150 mM natri clorua, không chứa kali, pH được điều chỉnh từ 7,2 đến 7,6–7,8 MQ, trừ khi có quy định khác.
CD	Xyclodextrin
COT	Xyclooctynol
Da	Dalton
DAD	Bộ dò mảng diot (Diode array detector)
DAR	Tỷ lệ dược chất với kháng thể
DCM	Diclometan
DIBAC	11,12–didehydro–5,6–dihydro–Dibenz[*b*,*f*]azoxin
DIBAC–Suc	11,12–didehydro–5,6–dihydro–Dibenz[*b*,*f*]azoxin axit suxinamic
DIBAC–Suc–PEG4–VC–pAB–PNP	{4–[(2S)–2–[(2S)–2–[1–(4–{2–azatrixyclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca–1(12),4(9),5,7,13,15–hexaen–10–yn–2–yl}–4–oxobutanamido)–3,6,9,12–tetraoxapentadecan–15–amido]–3–metylbutanamido]–5–(carbamoylamino)pentanamido]phenyl}metyl 4–nitrophenyl cacbonat
DIBACT	3*H*–Benzo[*c*]–1,2,3–triazolo[4,5–*e*][1]benzazoxin, 8,9–dihydro–

Từ viết tắt	Thuật ngữ
DIPEA	Diisopropyletylamin
DMF	N,N–dimetylformamit
DMSO	Dimetylsulfoxit
EC	Enzyme commission
ELSD	Bộ dò tán xạ ánh sáng bay hơi
ESI	Ion hóa bằng đầu phun điện tử
Fmoc	N-(9-fluorenylmetyloxycacbonyl)
Fmoc–vcPAB–PNP	Rượu N–Fmoc–L–valin–L–xitrulin–p–aminobenzylic p–nitrophenyl cacbonat
g	Gam
HATU	2–(7–Aza–1H–benzotriazol–1–yl)–1,1,3,3–tetrametyluroni hexaflophosphat
HC	Chuỗi nặng của globulin miễn dịch
HEK	Thận phôi người (tế bào)
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
hr, h, hoặc hrs	giờ
LC	Chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch
LCh	Sắc ký lỏng
MALDI	Matrix–assisted laser desorption/ionization (Giải hấp/ion hóa bằng laze có hỗ trợ bởi chất nền)
MC	Maleimidocaproyl
mg	miligam
min	phút
mL	mililit
mmh	*Đuôi myc–myc*–hexahistidin
µL	microlit
mM	milimol
µM	micromol
MMAE	Monometyl auristatin E

Từ viết tắt	Thuật ngữ
MS	Phép đo khối phổ
MsCl	Metansulfonyl clorua
MSD	Bộ dò chọn khối
MTG	Transglutaminaza vi sinh vật (MTG EC 2.3.2.13, Zedira, Darmstadt, Germany)
MW	Phân tử lượng, trọng lượng phân tử
ncADC	thể liên hợp kháng thể-dược chất không độc
NHS	N–hydroxy suxinimit
nM	nanomol
NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân
NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy (Đo phổ hiệu ứng hạt nhân Overhauser)
PAB	Para–aminobenzyloxy(cacbonyl)
PBS	10 mM đệm natri phosphat và 150 mM natri clorua
PBSg	10 mM phosphat, 150 mM natri clorua, 5% glyxerol
PEG	Polyetylenglycol
PNP	p–nitrophenyl
MC–VC–PAB–PNP	Rượu Maleimidocaproyl–L–valin–L–xitrulin–p–aminobenzylic p–nitrophenyl cacbonat
ppm	Phần triệu (dịch chuyển hóa học, δ)
RP	Đảo pha
rt hoặc RT	Nhiệt độ trong phòng
SDS–PAGE	Điện di trên gel Natri dodexylsulfat polyacrylamit
SEC	Sắc ký phân loại theo kích thước
Suc	Axit Suxinic
TCEP	Tris(2–carboxyetyl)phosphin hydroclorua
TEA	Trietylamin
TMS	tetrametylsilan
TFA	Axit trifloaxetic

Từ viết tắt	Thuật ngữ
TG	Transglutaminaza
THF	Tetrahydrofuran
TOF	Thời gian bay
UPLC	Sắc ký lỏng siêu hiệu năng
UV	Cực tím
VA	Valin–alanin
VC	Valin–xitrulin
VC–PAB	Valin–xitrulin–para–aminobenzyloxy(cacbonyl)

Phương pháp điều chế

Ví dụ 1

Ví dụ này thể hiện phương pháp tổng quát để tổng hợp các dẫn xuất podocarpic, hợp chất **9a** đến **9r**, hợp chất **9t**, và hợp chất **9u** trong Bảng 1, trên đây. Ví dụ này đề cập đến các hợp chất được đánh số từ **1** đến **9a-p** trên Fig.1.

Trên Fig.1, vật liệu khởi đầu axit podocarpic **1** được phát hiện ra lần đầu tiên trong nhựa cây vào năm 1873, và sau đó được thông báo là từ một vài loài thuộc *Podocarpus* (Xem, ví dụ, *J. Chem. Soc.* **1938**, 1006-1013). Quy trình tổng hợp hợp chất **4** từ axit podocarpic **1** được thông báo trước đó (Xem, ví dụ, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2824; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4574). Axyl clorua **6a** được điều chế từ bước xử lý hợp chất **4** bằng thionyl clorua; và este hoạt hóa **6b** được điều chế từ bước xử lý hợp chất **4** bằng hợp chất **5**. Imit đối xứng **8a** được tổng hợp từ bước xử lý amit **7a** bằng axit clorua **6a** hoặc este đã được hoạt hóa **6b**, và sau đó được cho trải qua quá trình khử benzyl hóa thông qua sự hydro hóa để thu được imit **9a**. Tương tự, imit không đối xứng **8b-e** và **8g** được tổng hợp từ phản ứng kết hợp của amit **7b-g** với este đã được hoạt hóa **6b** hoặc axit clorua **6a**. Hiệu suất đối với imit không đối xứng **8b-e** và **8g** từ hợp chất **6a** là thấp hơn so với hiệu suất đối với imit đối xứng **8a**, nhưng hiệu suất đối với **8b-e** và **8g** sử dụng este đã được hoạt hóa **6b**, gia tăng từ ~40% đến 50-85%.

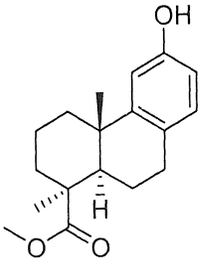
Imit **9a-e** thu được từ hợp chất **8a-e** thông qua quá trình khử bảo vệ các nhóm bảo vệ tương ứng – Bn trong hợp chất **8a**, TBS trong hợp chất **8b**, hoặc Boc trong hợp chất

8c, **8d**, và **8e**, một cách tương ứng. Chất tương tự được *N,N*-dimetyl hóa **9f** thu được từ quá trình hydro hóa hợp chất **8d** trong metanol để loại bỏ nhóm benzyl trong khi cùng lúc *N,N*-dimetyl hóa anilin nitơ; chất tương tự *N*-Boc **9g** thu được từ quá trình khử benzyl hóa hợp chất **8d**. Hợp chất **9h-o** thu được từ phản ứng kết hợp amit của hợp chất **9d** với các dẫn xuất axit amin khi có mặt HATU và DIPEA, sau đó là bước khử bảo vệ nhóm Boc với TFA 10-25% trong DCM hoặc bước khử bảo vệ nhóm Fmoc với piperidin 20% trong dung môi hữu cơ. Phản ứng kết hợp amit của hợp chất **9d** với Fmoc-Gly-OH sau đó là bước khử bảo vệ Fmoc thu được hợp chất **9h**; Boc-beta-Ala-OH sau đó khử bảo vệ Boc thu được hợp chất **9i**; Boc-*Ser*-OH sau đó khử bảo vệ Boc thu được hợp chất **9j**; Boc-*Sar*-OH sau đó khử bảo vệ Boc thu được hợp chất **9k**; Boc-*Lys(Boc)*-OH sau đó khử bảo vệ Boc thu được hợp chất **9l**; Boc-*His*-OH sau đó khử bảo vệ Boc thu được hợp chất **9m**; Boc-*Asp*-OtBu sau đó khử bảo vệ Boc và -OtBu thu được hợp chất **9n** trong một bình; và Boc-*Glu*-OtBu sau đó khử bảo vệ Boc và -OtBu thu được hợp chất **9o** trong một bình, một cách tương ứng. Hợp chất **9p** được tổng hợp từ phản ứng kết hợp amit của hợp chất **7g** với hợp chất **6b** khi có mặt LiHMDS để tạo ra hợp chất **8g**, sau đó là bước khử xúc tác bởi Raney Niken của nitril thành amin và khử benzyl hóa với boron tribromua (BBr_3). Hợp chất **9q** thu được từ phản ứng kết hợp amit của hợp chất **9d** với anhydrit glutaric. Hợp chất **9r** thu được từ phản ứng kết hợp amit của hợp chất **9d** với axit Boc-iminodiaxetic sau đó khử bảo vệ Boc. Hợp chất **9t** thu được từ phản ứng kết hợp amit của hợp chất **7d** với este đã được hoạt hóa của axit dehydroabietic (Cas No. 1740-19-8) sau đó khử bảo vệ Boc.

Ví dụ 1a

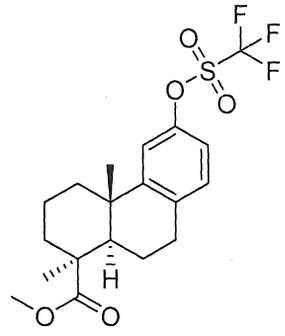
Tổng hợp Chất tải **9d** (Fig.1a)

Metyl (1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxylat (**P1-2**)



Dung dịch chứa axit podocarpic (**P1-1**, 90g, 0,33mol) trong metanol (200mL) và toluen (600mL) được bổ sung với (trimetylsilyl)diazometan (2M trong hexan, 200mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó axit podocarpic được tiêu thụ toàn bộ theo LCMS. Các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không, và phần còn lại được nghiền thành bột từ ete dầu mỏ (2L) để thu được hợp chất **P1-2** (91g, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 289 $(M + H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8,95 (s, 1H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,80-2,55 (m, 2H), 2,20-2,02 (m, 3H), 1,96-1,71 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H), 1,27 (t, J = 13,5 Hz, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,09 (td, J = 13,5, 4,1 Hz, 1H), 0,91 (s, 3H) ppm.

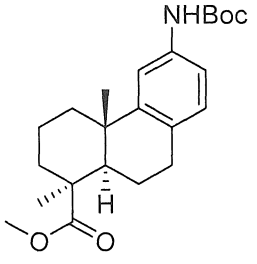
Metyl (1*S*,4a*S*,10a*R*)-1,4a-dimetyl-6-(triflometansulfonyloxy)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxylat (**P1-3**)



Dung dịch chứa hợp chất **P1-2** (10g, 35mmol) trong metylen clorua (200mL) được bổ sung pyridin (3,3g, 42mmol) và DMAP (0,84g, 6,9mmol) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được làm lạnh xuống -78 °C và được bổ sung anhydrit triflic (12g, 42mmol), và hỗn hợp thu được được để ấm lên 25°C và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 4 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM (500mL), được rửa bằng nước (100mL), hydroclorua trong nước (1N, 150mL) và nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong môi trường chân không để thu được hợp chất thô **P1-3** (14g, hiệu suất thô 97%) dưới dạng dầu nhớt, mà đủ tinh khiết cho bước tiếp theo. Hợp chất thô **P1-3** có thể được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 0-10% trong ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm tinh khiết dưới dạng dầu nhớt. ESI m/z: 421,2 $(M + 1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 3,67 (s, J = 3,4 Hz, 3H), 2,93 (dd, J = 17,2, 4,4 Hz, 1H), 2,85-2,71

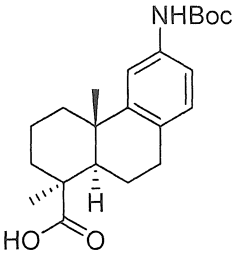
(m, 1H), 2,29 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,25-2,14 (m, 2H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,40 (td, J = 13,4, 4,2 Hz, 1H), 1,30-1,22 (m, 3H), 1,09 (td, J = 13,6, 4,2 Hz, 1H), 1,02 (s, 3H) ppm.

Metyl (1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxylat (**P1-4**)



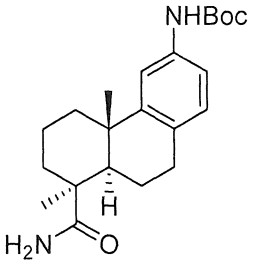
Dung dịch chứa hợp chất **P1-3** (14g, 34mmol) và *tert*-butyl carbamat ($BocNH_2$, 7,9g, 68mmol) trong *tert*-butanol (100mL) được bổ sung, lần lượt, xesi cacbonat (22g, 68mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) ($Pd_2(dba)_3$, 1,8g, 2,0mmol) và X-Phos (1,8g, 4,0mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khử khí và được dẫn lọc bằng khí argon 3 lần và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong điều kiện argon (bóng khí) qua đêm cho đến khi hợp chất **P1-3** được tiêu thụ toàn bộ, như được theo dõi bằng TLC. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và được lọc thông qua Xelit. Chất rắn được rửa bằng etyl axetat 3 lần. Dịch lọc đã kết hợp được cô trong môi trường chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (etyl axetat 0-6,25% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **P1-4** (11g, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 410 $(M + 23)^+$. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9,07 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,76 (dd, J = 16,4, 4,5 Hz, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 3H), 2,00-1,75 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,31-1,25 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,10 (td, J = 13,5, 4,1 Hz, 1H), 0,92 (s, 3H) ppm.

Axit (1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-{[(*tert*-butoxy)cacbonyl]amino}-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxylic (**P1-5**)



Dung dịch chứa hợp chất **P1-4** (4,9g, 13mmol) trong DMSO được bổ sung kali *tert*-butoxit (15g, 0,13mol) trong một phần ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ trong điều kiện argon cho đến khi phản ứng được hoàn thành theo LCMS. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào đá và được axit hóa từ từ bằng hydroclorua trong nước (0,5M) đến độ pH = 5, trong thời gian đó nhiệt độ không vượt quá 25°C. Các chất kết tủa được gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước một vài lần. Sản phẩm thô được tinh chế hơn nữa bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (etyl axetat 0-20% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **P1-5** (4,5g, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 318 $(M - 55)^+$. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 12,08 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,65 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,17-2,03 (m, 4H), 1,94-1,76 (m, 2H), 1,53 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 7,4 Hz, 9H), 1,29-1,14 (m, 5H), 1,04 (s, 3H) ppm.

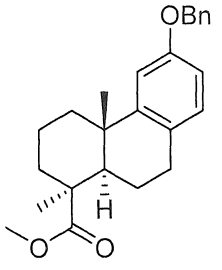
tert-butyl *N*-[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-carbamoyl-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamat (**P1-6**)



Dung dịch chứa hợp chất **P1-5** (4,5g, 12mmol) và HATU (4,9g, 13mmol) trong DMF (50mL) được bổ sung diisopropyletylamin (20mL, 0,12mol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong một giờ. Sau đó hỗn hợp này được bổ sung amoni clorua (16g, 0,30mol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp thu được được pha loãng với etyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên natri sulfat và được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế

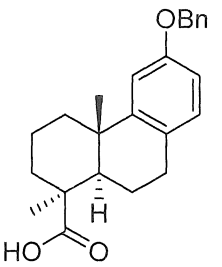
bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 0-20% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **P1-6** (4,2g, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 373,3 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol$_{d4}$) δ 7,20 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,20 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,13 (dd, J = 13,2, 5,3 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,03-1,86 (m, 2H), 1,54 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,26 (t, J = 26,7Hz, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,14-1,03 (m, 4H) ppm.

Metyl (1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(benzyloxy)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxylat (**P1-8**)



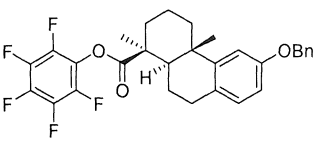
Hỗn hợp của hợp chất **P1-2** (12g, 40mmol) và xesi cacbonat (14g, 44mmol) trong DMF (100mL) được khuấy ở nhiệt độ từ 20 đến 25°C trong 15 phút. Hỗn hợp này được bổ sung benzyl bromua (7,1mL, 60mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, hỗn hợp thu được được rót vào nước lạnh và được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên natri sulfat và được cô trong môi trường chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 0-10% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất nêu ở đề mục **P1-8** (13g, hiệu suất 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 379 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol$_{d4}$) δ 7,60-7,20 (m, 5H), 7,00-6,82 (m, 2H), 6,73 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,95-2,58 (m, 2H), 2,36-2,10 (m, 3H), 2,10-1,85 (m, 2H), 1,70-1,48 (m, 2H), 1,44-1,21 (m, 4H), 1,15 (t, J = 17,2 Hz, 1H), 1,01 (s, 3H) ppm.

Axit 1S,4aS,10aR)-6-(benzyloxy)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxylic (**P1-9**)



Hỗn hợp của hợp chất **P1-8** (11g, 29mmol) và kali tert-butoxit (33g, 0,29mol) trong DMSO (0,19L) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong một giờ cho đến khi nhóm metyl được loại bỏ hoàn toàn, như được theo dõi bằng LCMS và TLC. Sau khi làm mát xuống 25°C, hỗn hợp được làm nguội bằng hydroclorua chứa nước (1N) và được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat và được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (etyl axetat 0-24% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **P1-9** (7,5g, hiệu suất 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 365 (M + H)+. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol$_{d4}$) δ 7,42 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,82 (dd, J = 16,3, 4,4 Hz, 1H), 2,77-2,65 (m, 1H), 2,24 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 2,19 (dd, J = 13,8, 6,0 Hz, 1H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,53 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,35 (td, J = 13,3, 3,7 Hz, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,11-1,05 (m, 1H) ppm.

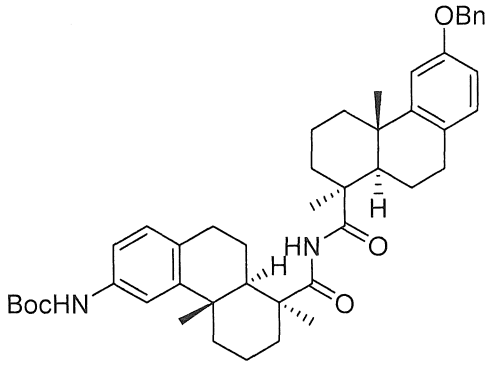
Pentaflophenyl (1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(benzyloxy)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxylat (**P1-10**)



Dung dịch chứa hợp chất **P1-9** (9,6g, 26mmol) trong DMF (100mL) được bổ sung DIPEA (14mL, 79mmol), và perflophenyl 2,2,2-trifloaxetat (15g, 53mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và được theo dõi bằng LCMS. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng với ete (200mL) và được rửa bằng nước (300mL) và nước muối (200mL). Dung dịch hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 0-10% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **P1-10** (12g, hiệu suất 88%) dưới

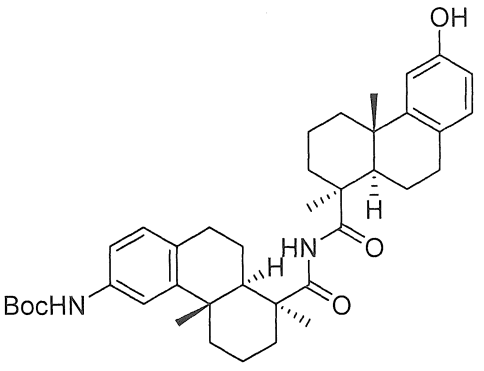
dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 531 $(M + H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 7,43 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 10,2, 5,5 Hz, 2H), 6,76 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,81 (dd, J = 16,3, 4,5 Hz, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,18 (dd, J = 13,4, 5,6 Hz, 1H), 2,00-1,83 (m, 2H), 1,74 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,65 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,38-1,27 (m, 2H), 1,08 (s, 3H) ppm.

tert-butyl *N*-[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(benzyloxy)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamat (**P1-11**)



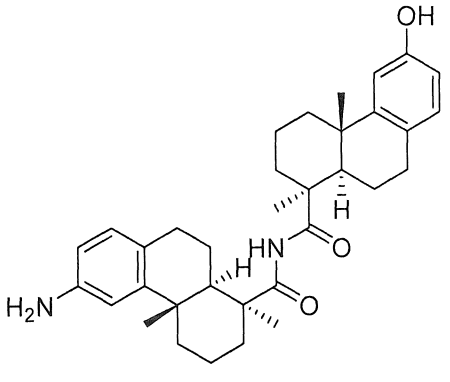
Dung dịch chứa hợp chất **P1-6** (2,3g, 6,2mmol) trong THF (20mL) được bổ sung từng giọt *n*-BuLi (2,5M trong hexan, 5,5mL, 14mmol) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch chứa hợp chất **P1-10** (3,0g, 5,6mmol) trong THF (20mL), và sau đó hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ từ 10 đến 20°C qua đêm cho đến khi hợp chất **P1-10** được tiêu thụ, như được theo dõi bằng LCMS. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng amoni clorua chứa nước bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên natri sulfat và được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 0-30% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **P1-11** (1,59g, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 719 $(M + 1)^+$.

tert-butyl *N*-[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamat (**P1-12**)



Dung dịch chứa hợp chất **P1-11** (2,0g, 2,78mmol) trong etyl axetat (40mL) được bổ sung paladi ướt trên cacbon (Pd 10%, 0,9g) trong điều kiện bảo vệ nitơ. Hỗn hợp này được khử khí và được dẫn lọc bằng hydro và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện bóng khí hydro qua đêm cho đến khi hợp chất **P1-11** được tiêu thụ toàn bộ, mà được theo dõi bằng LCMS. Hỗn hợp này được lọc thông qua Xelit và dịch lọc được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (etyl axetat 0-55% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **P1-12** (1,06g, hiệu suất 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 629 $(M + H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9,10 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 2,84 (td, J = 16,3, 3,8 Hz, 2H), 2,77-2,64 (m, 2H), 2,30-2,22 (m, 2H), 2,14 (t, J = 10,9 Hz, 4H), 2,00-1,80 (m, 4H), 1,65-1,54 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,34-1,28 (m, 2H), 1,27 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,15-1,08 (m, 2H), 0,99 (s, 6H) ppm.

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-*N*-[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-amino-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl]-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**9d**)



Dung dịch chứa hợp chất **P1-12** (0,17g, 0,27mmol) trong DCM (10mL) được bổ sung từng giọt TFA (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ cho đến khi Boc được loại bỏ theo LCMS. Các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **9d** (0,10g, hiệu suất 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

ESI m/z: 529,3 $(M + 1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,65-6,57 (m, 2H), 6,50 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,99-2,85 (m, 2H), 2,79 (tt, J = 11,6, 5,8 Hz, 2H), 2,34-2,14 (m, 6H), 2,15-1,95 (m, 4H), 1,74-1,51 (m, 5H), 1,46-1,34 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,21-1,06 (m, 8H) ppm.

^{1}H NMR (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8,99 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,34 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 2,86-2,60 (m, 4H), 2,28-2,10 (m, 6H), 1,94-1,75 (m, 4H), 1,65-1,53 (m, 4H), 1,35-1,20 (m, 8H), 1,20-1,06 (m, 2H), 0,98 (s, 6H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 174,03, 173,92, 155,34, 148,39, 147,63, 146,43, 129,56, 129,09, 124,60, 121,65, 113,23, 112,58, 111,81, 110,77, 52,32, 52,09, 45,56, 45,52, 39,20, 39,36, 38,23, 38,17, 37,18, 37,12, 31,08, 31,00, 27,65, 27,64, 23,08, 23,03, 21,43, 21,27, 19,64, 19,61 ppm.

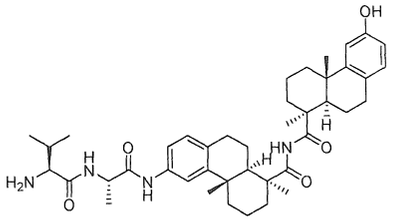
HPLC (phương pháp B): Thời gian lưu giữ: 8,92 phút, độ tinh khiết: 99,4%. HPLC bất đối: >99,9% (trong cột AD, AS, OD, và OJ).

Quay quang (α): +2,53° (1,7g/100mL THF, 25°C).

Ví dụ 1b

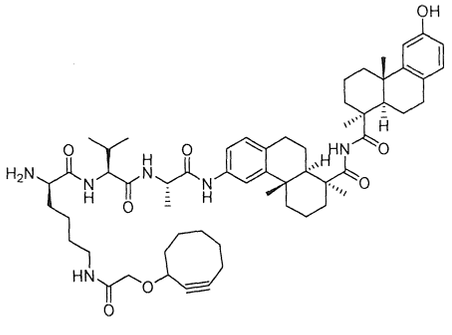
Tổng hợp hợp chất **LP8** (Fig.1b)

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-((*S*)-2-((*S*)-2-amino-3-metylbutanamido)propanamido)-*N*-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**LP1-2**)



Dung dịch chứa hợp chất **9d** (53mg, 0,10mmol) trong DMF (1mL) được bổ sung lần lượt là Fmoc-Val-Ala-OH (41mg, 0,10mmol), HATU (38mg, 0,1mmol) và diisopropyletylamin (26mg, 0,20mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 24 giờ cho đến khi hợp chất **9d** được tiêu thụ theo LCMS, hỗn hợp này được bổ sung piperidin (0,1mL) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ nữa. Sau khi lọc, dịch lọc được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **LP1-2** (45mg, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 699 $(M + 1)^+$. ^1H NMR (500 MHz, metanol$_{d4}$) δ 8,40 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,60-4,48 (m, 1H), 3,22-3,11 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,92-2,76 (m, 3H), 2,74-2,70 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 3H), 2,28 (d, J = 14,1 Hz, 3H), 2,16-1,96 (m, 3H), 1,81 (s, 1H), 1,78-1,65 (m, 4H), 1,53-1,42 (m, 4H), 1,38 (d, J = 5,3 Hz, 6H), 1,33-1,22 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,09 (d, J = 18,6 Hz, 6H) ppm.

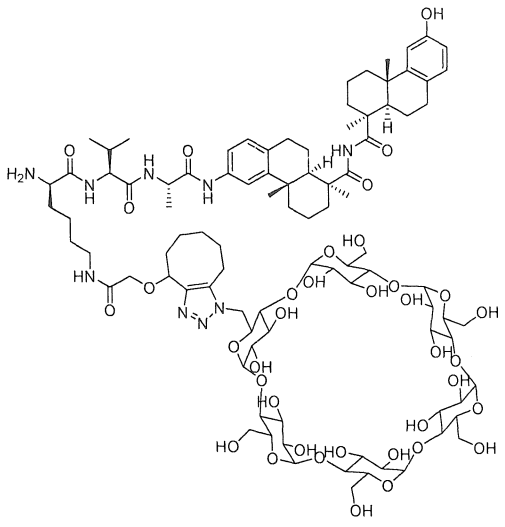
(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-((2*S*)-2-((2*S*)-2-((2*R*)-2-amino-6-(2-(xyclooct-2-ynyloxy)axetamido)hexanamido)-3-metylbutanamido)propanamido)-*N*-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**LP1-4**)



Dung dịch chứa hợp chất **LP1-3** (35mg, 0,064mmol) trong DMF (1mL) được bổ sung HATU (24mg, 0,064mmol) và hợp chất **LP1-2** (45mg, 0,064mmol) một cách lần lượt ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy trong vài phút ở nhiệt độ trong phòng

cho đến khi hỗn hợp này đồng nhất. Hỗn hợp này được bổ sung diisopropyletylamin (41mg, 0,32mmol) ở nhiệt độ trong phòng bằng xi lanh. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm (16 giờ) cho đến khi hợp chất **LP1-2** hầu hết được tiêu thụ theo LCMS. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được bổ sung từng giọt piperidin (0,1mL, lượng dư) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ nữa cho đến khi Fmoc được loại bỏ, như được theo dõi bằng LCMS. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký nhanh pha đảo hoặc prep-HPLC (phương pháp B, điều kiện cơ sở) để thu được hợp chất **LP1-4** (30mg, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 991 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol$_{d4}$) δ 7,51 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,64-4,57 (m, 1H), 4,48 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 4,20 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,43 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,24 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,92-2,76 (m, 3H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,33-2,23 (m, 4H), 2,22-2,12 (m, 3H), 2,12-2,00 (m, 5H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,78-1,66 (m, 6H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,45 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 1,38 (d, J = 4,0 Hz, 6H), 1,34-1,22 (m, 4H), 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,06-0,98 (m, 6H) ppm.

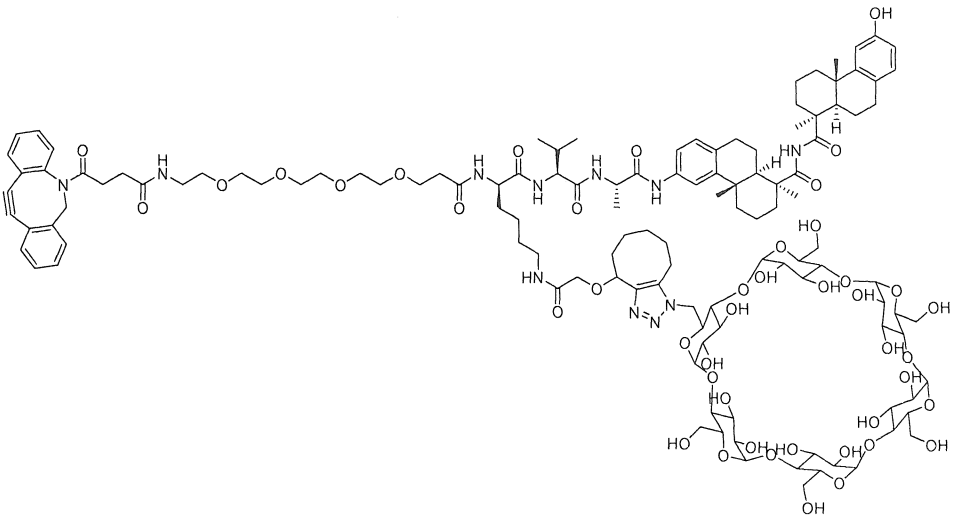
(1*S*,4a*S*,10a*R*)-*N*-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(2*R*)-2-amino-6-{2-[(1-{[31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42-dodecahydroxy-10,15,20,25,30-pentakis(hydroxymetyl)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29-dodecaoxaheptaxyclo[26.2.2.2^{3,6}.2^{8,11}.2^{13,16}.2^{18,21}.2^{23,26}]dotetracontan-5-yl]metyl}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-xycloocta[d][1,2,3]triazol-4-yl)oxy]axetamido}hexanamido]-3-metylbutanamido]propanamido]-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]cacbonyl}-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**LP1-5**)



Dung dịch chứa hợp chất **LP1-4** (30mg, 30µmol) trong DMF (0,5mL) được bổ sung dung dịch chứa CD-N_3 (60mg, 60µmol) trong DMF (0,5mL) ở nhiệt độ trong phòng bằng xi lanh. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ từ 20 đến 25°C trong 3 ngày. Hợp chất **LP1-4** hầu hết được tiêu thụ theo LCMS. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **LP1-5** (14mg, hiệu suất 23%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 995 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol$_{d4}$) δ 8,40 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,32 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 5,24-5,16 (m, 1H), 5,01-4,95 (m, 6H), 4,65-4,59 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,31-4,22 (m, 2H), 4,13-3,73 (m, 22H), 3,63-3,43 (m, 14H), 3,14-2,72 (m, 7H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,28 (d, J = 13,8 Hz, 3H), 2,22-1,85 (m, 11H), 1,82-1,59 (m, 9H), 1,55-1,41 (m, 8H), 1,38 (d, J = 5,3 Hz, 6H), 1,31-1,26 (m, 3H), 1,14 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,06-0,93 (m, 6H) ppm.

1-(4-{2-azatrixyclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-yn-2-yl}-4-oxobutanamido)-*N*-[(1*R*)-1-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}etyl]carbamoyl}-2-metylpropyl]carbamoyl}-5-{2-[(1-{[31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42-dodecahydroxy-10,15,20,25,30-pentakis(hydroxymetyl)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29-dodecaoxaheptaxyclo[26.2.2.2^{3,6}.2^{8,11}.2^{13,16}.2^{18,21}.2^{23,26}]dotetracontan-5-yl]metyl}-

1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-xycloocta[d][1,2,3]triazol-4-yl)oxy]axetamido}pentyl]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amit (**LP8**)



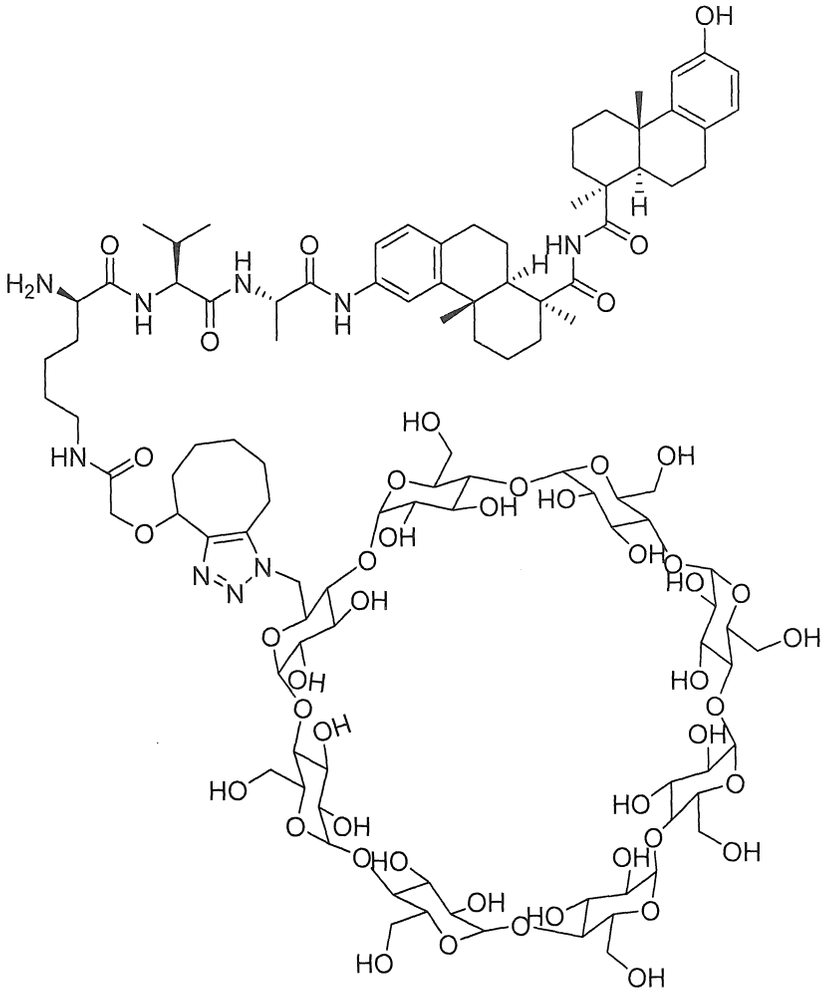
Dung dịch chứa hợp chất **LP1-5** (14mg, 7,4µmol) và DIBAC-Suc-PEG$_4$-OSu (6,5mg, 10µmol) trong DMF (1mL) được bổ sung trietylamin (2,0mg, 20µmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ từ 20 đến 25°C trong 16 giờ. Hầu hết các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **LP8** (5,0mg, hiệu suất 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 1261 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol$_{d4}$) δ 7,69-7,44 (m, 6H), 7,41-7,30 (m, 3H), 7,26 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,04-6,96 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,25-5,18 (m, 1H), 5,17-5,08 (m, 1H), 5,01-4,94 (m, 4H), 4,61 (s, 16H), 4,53-4,13 (m, 5H), 4,03-3,80 (m, 18H), 3,74-3,64 (m, 3H), 3,63-3,41 (m, 23H), 3,28-2,76 (m, 12H), 2,76-2,65 (m, 1H), 2,56-2,44 (m, 2H), 2,42-2,31 (m, 4H), 2,30-2,23 (m,4H), 2,18-1,92 (m, 9H), 1,79-1,55 (m, 9H), 1,49-1,34 (m, 9H), 1,33-1,22 (m, 3H), 1,18-1,10 (m, 6H), 1,06-0,94 (m, 6H) ppm.

Ví dụ 1c

Tổng hợp hợp chất **LP32** (Fig.1c)

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-*N*-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(2*R*)-2-amino-6-{2-[(1-{[41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56-hexadecahydroxy-10,15,20,25,30,35,40-heptakis(hydroxymetyl)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29,32,34,37,39-

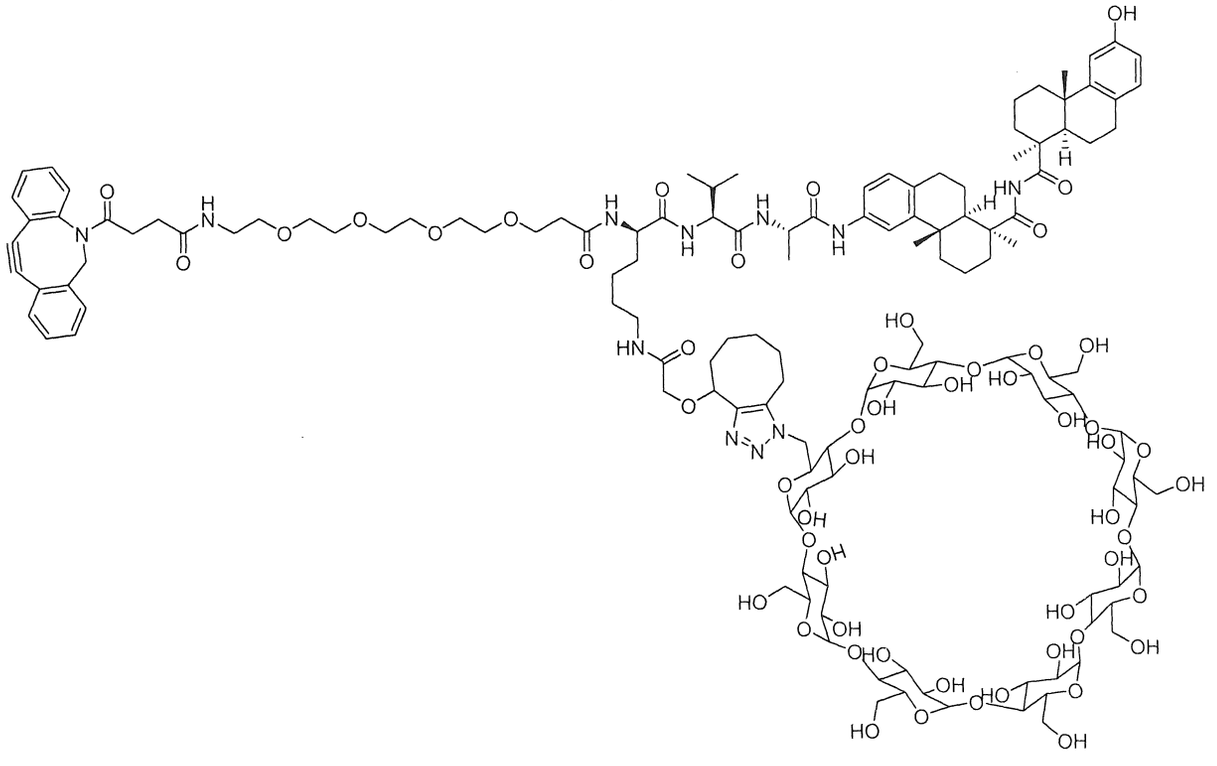
hexadecaoxanonaxyclo[36.2.2.2^{3,6}.2^{8,11}.2^{13,16}.2^{18,21}.2^{23,26}.2^{28,31}.2^{33,36}]hexapentacontan-5-yl]metyl}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-xycloocta[d][1,2,3]triazol-4-yl)oxy]axetamido}hexanamido]-3-metylbutanamido]propanamido]-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]cacbonyl}-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**LP2-5**)



Dung dịch chứa hợp chất **LP1-4** (30mg, 0,030mmol) trong DMF (2mL) được bổ sung γCD-N_3 (0,12mg, 0,091mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, mà được theo dõi bằng LCMS. Hỗn hợp này được lọc thông qua màng và sau đó dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp A) để thu được hợp chất **LP2-5** (40mg, hiệu suất 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 1157,6 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9,82 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,11-8,04 (m, 4H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,45 (s,

1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,50 (d, J = 11 Hz, 1H), 5,89-5,68 (m, 16H), 5,16-4,32 (m, 19H), 3,94-3,80 (m, 4H), 3,69-3,51 (m, 50H), 3,18-2,64 (m, 8H), 2,33-1,85 (m, 12H), 1,65-1,11 (m, 25H), 0,99 (d, J = 9,5 Hz, 6H), 0,89-0,83 (m, 6H) ppm.

1-(4-{2-azatrixyclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-yn-2-yl}-4-oxobutanamido)-*N*-[(1*R*)-1-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}etyl]carbamoyl}-2-metylpropyl]carbamoyl}-5-{2-[(1-{[41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56-hexadecahydroxy-10,15,20,25,30,35,40-heptakis(hydroxymetyl)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29,32,34,37,39-hexadecaoxanonaxyclo[36.2.2.2^{3,6}.2^{8,11}.2^{13,16}.2^{18,21}.2^{23,26}.2^{28,31}.2^{33,36}]hexapentacontan-5-yl]metyl}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-xycloocta[d][1,2,3]triazol-4-yl)oxy]axetamido}pentyl]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amit (**LP32**)



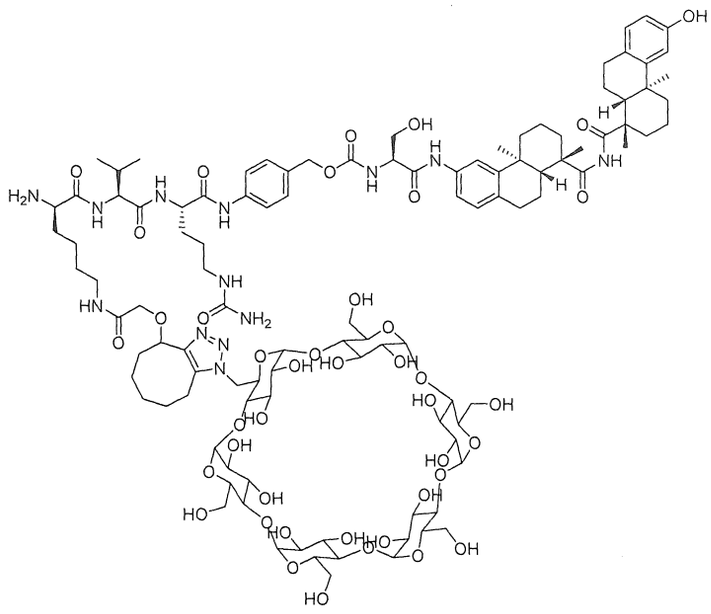
Dung dịch chứa hợp chất **LP2-6** (4,3mg, 7,8µmol) trong DMF khan (1mL) được bổ sung HATU (3,0mg, 7,8µmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong 10

phút trước khi hợp chất **LP2-5** (15mg, 6,5µmol) và DIPEA (1,7mg, 13µmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ cho đến khi hợp chất **LP2-5** được tiêu thụ toàn bộ, như được theo dõi bằng LCMS. Hỗn hợp này được lọc thông qua màng và dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **LP32** (6,0mg, hiệu suất 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 1424,2 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9,26 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,24-7,98 (m, 4H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,53-7,25 (m, 7H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 5,94-5,58 (m, 15H), 5,39-4,43 (m, 17H), 4,37-4,24 (m, 3H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,98-3,33 (m, 52H), 3,26-2,52 (m, 18H), 2,40-1,18 (m, 48H), 1,18-0,63 (m, 19H) ppm. Độ hòa tan: 0,075 mg/mL H_2O.

Ví dụ 1d

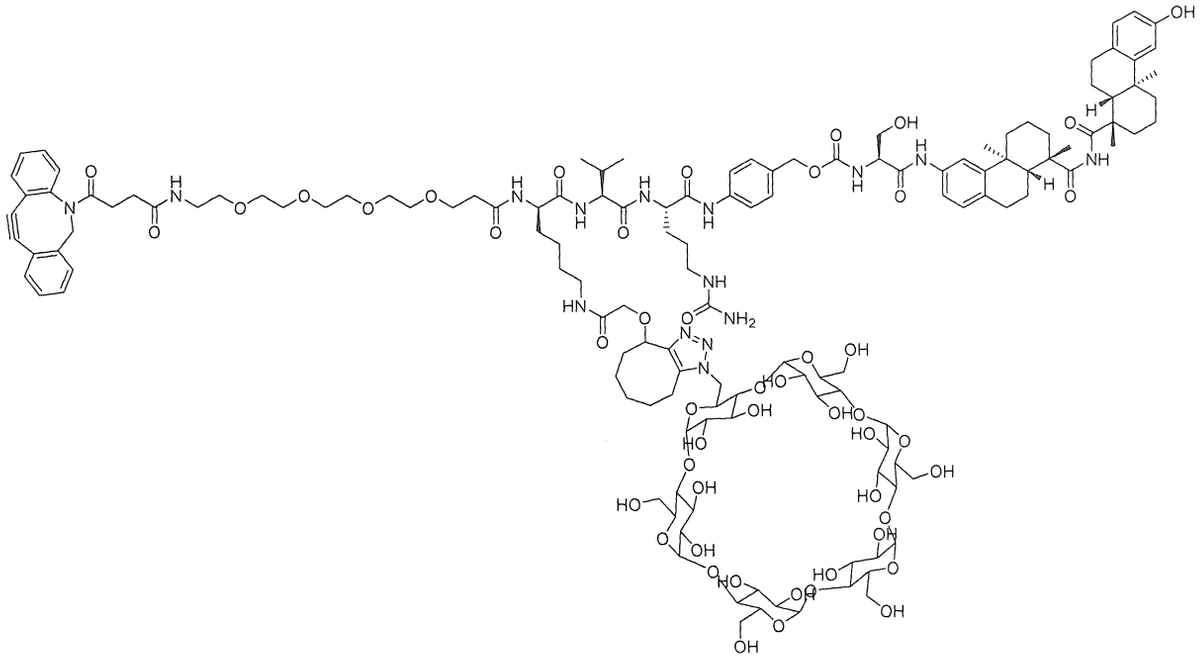
Tổng hợp hợp chất **LP13** (Fig.1d)

{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(2*R*)-2-amino-6-{2-[(1-{[31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42-dodecahydroxy-10,15,20,25,30-pentakis(hydroxymetyl)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29-dodecaoxaheptaxyclo[26.2.2.2^{3,6}.2^{8,11}.2^{13,16}.2^{18,21}.2^{23,26}]dotetracontan-5-yl]metyl}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-xycloocta[d][1,2,3]triazol-4-yl)oxy]axetamido}hexanamido]-3-metylbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]phenyl}metyl *N*-[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}-2-hydroxyetyl]carbamat (**LP5-1**)



Dung dịch chứa hợp chất **LP15** (20mg, 15µmol) trong DMF (1mL) được bổ sung dung dịch chứa CD-N_3 (46mg, 45µmol) trong axetonitril (2mL) và nước (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 16 giờ. Hợp chất **LP15** hầu hết được tiêu thụ theo LCMS. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **LP5-1** (20mg, hiệu suất 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 1156,0 $(M/2 + 1)^+$.

{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(2*R*)-2-[1-(4-{2-azatrixyclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-yn-2-yl}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-6-{2-[(1-{[31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42-dodecahydroxy-10,15,20,25,30-pentakis(hydroxymetyl)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29-dodecaoxaheptaxyclo[26.2.2.2^{3,6}.2^{8,11}.2^{13,16}.2^{18,21}.2^{23,26}]dotetracontan-5-yl]metyl}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-xycloocta[d][1,2,3]triazol-4-yl)oxy]axetamido}hexanamido]-3-metylbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]phenyl}metyl *N*-[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}-2-hydroxyetyl]carbamat (**LP13**)

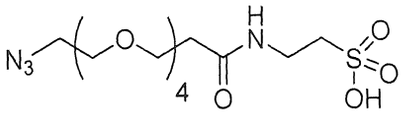


Dung dịch chứa axit DIBAC-PEG$_4$ **LP5-2** (4,3mg, 7,8µmol) trong DMF (1mL) được bổ sung HATU (3,0mg, 3,6µmol) và DIPEA (1,7mg, 13µmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp này sau đó được bổ sung hợp chất **LP5-1** (15mg, 6,5µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 2 giờ cho đến khi phản ứng hoàn thành, như được theo dõi bằng LCMS. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **LP13** (10mg, hiệu suất 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 1424,3 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO$_{d6}$) δ 9,81-9,67 (m, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,20-8,06 (m, 5H), 7,85-7,22 (m, 18H), 6,97-6,49 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 5,65-5,33 (m, 15H), 5,14-4,92 (m, 5H), 4,82-4,72 (m, 6H), 4,60-4,54 (m, 4H), 4,36-4,28 (m, 3H), 4,18-3,96 (m, 3H), 3,85-3,55 (m, 27H), 3,49-3,39 (m, 23H), 3,28-3,08 (m, 8H), 2,94-2,57 (m, 4H), 2,42-2,07 (m, 8H), 1,99-1,45 (m, 22H), 1,28-1,11 (m, 23H), 1,05-0,95 (m, 6H), 0,89-0,79 (m, 7H) ppm.

Ví dụ 1e

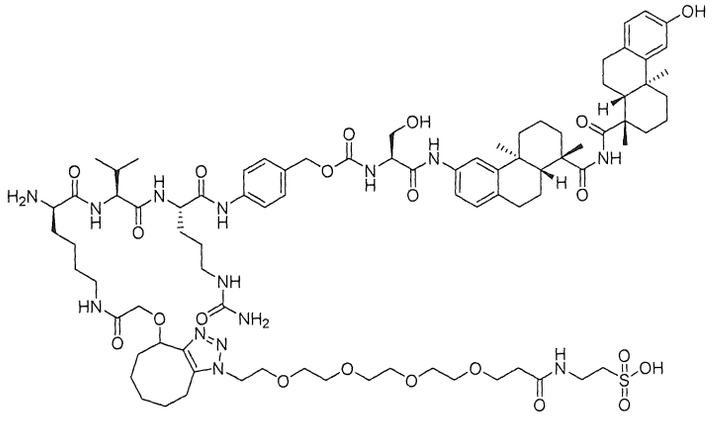
Tổng hợp hợp chất **LP36** (Fig.1e)

Axit 1-azido-15-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-16-azaoctadecan-18-sulfonic (**L6-2**)



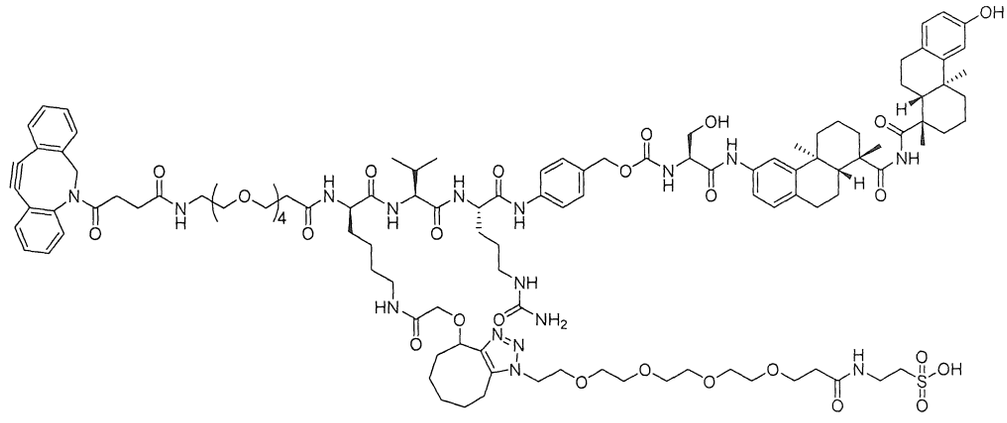
Dung dịch chứa azido-PEG_4-NHS (**L6-1**, 0,10g, 0,26mmol) trong DMF khan (4mL) được bổ sung taurin (39mg, 0,31mmol) và DIPEA (15mg, 0,52mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C qua đêm. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp A) để thu được hợp chất **LP6-2** (80mg, hiệu suất 78%) dưới dạng dầu không màu. ESI m/z: 399,1 $(M + H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 3,69 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,64-3,59 (m, 14H), 3,49 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ppm.

Axit 2-{1-[4-({[(5*R*)-5-amino-5-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-1-({4-[({[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}-2-hydroxyetyl]carbamoyl}oxy)metyl]phenyl}carbamoyl)-4-(carbamoylamino)butyl]carbamoyl}-2-metylpropyl]carbamoyl}pentyl]carbamoyl}metoxy)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-xycloocta[d][1,2,3]triazol-1-yl]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido}etan-1-sulfonic (**LP6-3**)



Dung dịch chứa hợp chất **LP6-2** (20mg, 50µmol) trong nước (1mL) được bổ sung từng giọt dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa ở nhiệt độ 0°C cho đến khi độ pH ~ 7. Sau đó dung dịch đã được khuấy được bổ sung dung dịch chứa hợp chất **LP15** (28mg, 21µmol) trong axetontril (1mL) bằng xi lanh. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng LCMS cho đến khi hợp chất **LP15** được tiêu thụ toàn bộ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp A) để thu được hợp chất **LP6-3** (15mg, hiệu suất 41%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 856,5 $(M/2 + 1)^+$.

Axit 2-{1-[4-({[(5*R*)-5-[1-(4-{2-azatrixyclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-yn-2-yl}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-5-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-1-({4-[({[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}-2-hydroxyetyl]carbamoyl}oxy)metyl]phenyl}carbamoyl)-4-(carbamoylamino)butyl]carbamoyl}-2-metylpropyl]carbamoyl}pentyl]carbamoyl}metoxy)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-xycloocta[d][1,2,3]triazol-1-yl]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido}etan-1-sulfonic (**LP36**)

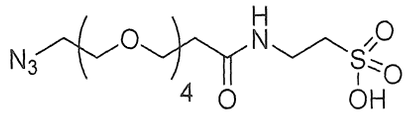


Dung dịch chứa hợp chất **LP6-3** (15mg, 8,8µmol) và DIBAC-Suc-PEG4-OSu bán trên thị trường **LP6-4** (5,7mg, 8,8µmol, CAS 1427004-19-0) trong DMF (1mL) được bổ sung DIPEA (2,3mg, 18µmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hầu hết các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **LP36** (6,0mg, hiệu suất 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 1123,8 (M/2 + H)$^+$, 749,5 (M/3 + H)$^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol$_{d4}$) δ 7,76-7,16 (m, 14H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,72-6,71 (m, 1H), 6,56-6,55 (m, 1H), 5,39-5,33 (m, 1H), 5,14-5,09 (m, 5H), 4,61 (s, 18H), 4,50-4,43 (m, 2H), 4,33-4,30 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,89-3,85 (m, 3H), 3,73-3,42 (m, 28H), 3,25-2,72 (m, 8H), 2,45 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,36-1,96 (m, 18H), 1,81-1,51 (m, 12H), 1,45-1,32 (m, 15H), 1,12-0,89 (m, 12H) ppm.

Ví dụ 1f

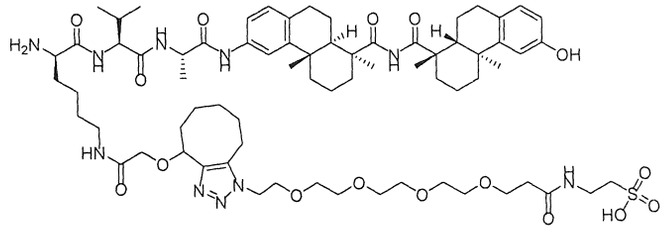
Tổng hợp hợp chất **LP18** (Fig.1f)

Axit 1-azido-15-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-16-azaoctadecan-18-sulfonic (**L18-2**)



Dung dịch chứa azido-PEG_4-NHS (**L18-1**, 0,10g, 0,26mmol) trong DMF khan (4mL) được bổ sung taurin (39mg, 0,31mmol) và DIPEA (15mg, 0,52mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C qua đêm. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp A) để thu được hợp chất **LP18-2** (80mg, hiệu suất 78%) dưới dạng dầu không màu. ESI m/z: 399,1 $(M + H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 3,69 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,64-3,59 (m, 14H), 3,49 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ppm.

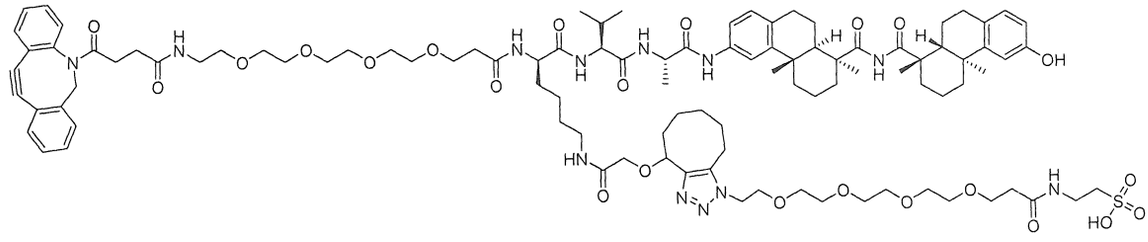
Axit 1-(4-(2-((*R*)-5-amino-6-((*S*)-1-((*S*)-1-((4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonylcarbamoyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-ylamino)-1-oxopropan-2-ylamino)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylamino)-6-oxohexylamino)-2-oxoetoxy)-4,5,6,7,8,9-hexahydro-1*H*-xycloocta[d][1,2,3]triazol-1-yl)-15-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-16-azaoctadecan-18-sulfonic (**LP18-3**)



Dung dịch chứa hợp chất **LP1-4** (40mg, 40µmol) trong DMF (1mL) được bổ sung azit **LP18-2** (40mg, 0,10mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, cho đến khi LCMS cho thấy kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp prep-HPLC để thu được hợp chất **LP18-3** (43mg, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 695,4 $(M/2 + H)^+$.

Axit 2-{1-[4-({[(5*R*)-5-[1-(4-{2-azatrixyclo[10.4.0.$0^{4,9}$]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-yn-2-yl}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-5-

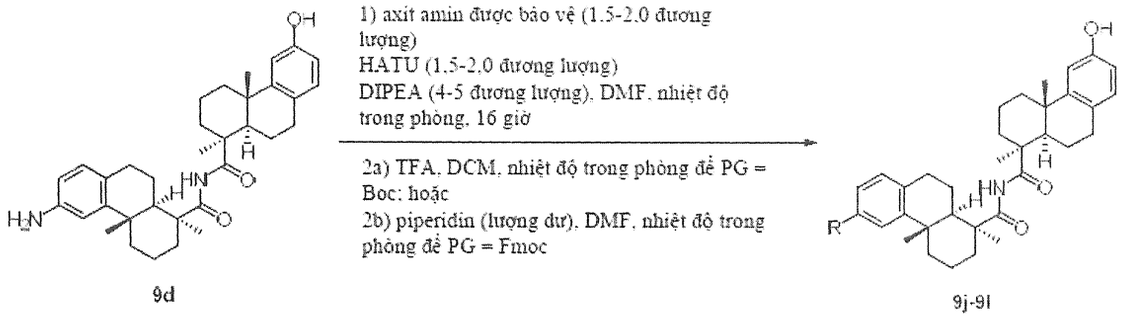
{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}etyl]carbamoyl}-2-metylpropyl]carbamoyl}pentyl]carbamoyl}metoxy)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-xycloocta[d][1,2,3]triazol-1-yl]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido}etan-1-sulfonic (**LP18**)



Dung dịch chứa hợp chất **LP18-3** (30mg, 22µmol) trong DMF (1mL) được bổ sung dung dịch chứa DIBAC-suc-PEG$_4$-OSu (**LP18-4**, 14mg, 22µmol) trong DMF (1mL) và DIPEA (4mg, 32µmol) lần lượt ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **LP18** (15mg, hiệu suất 37%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 642 $(M/3 + H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO$_{d6}$) δ 9,68-9,27 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,23-7,85 (m, 4H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,76-7,42 (m,6H), 7,39-7,28 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,96-6,93 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,93-4,72 (m, 1H), 4,53-4,09 (m, 5H), 3,82-3,75 (m, 4H), 3,62-3,53 (m, 3H), 3,51-3,38 (m, 23H), 3,30-3,27 (m, 6H), 3,12-2,67 (m, 10H), 2,61-2,54 (m, 4H), 2,39-1,52 (m, 31H), 1,45-1,08 (m, 18H), 1,01-0,98 (m, 6H), 0,90-0,82 (m, 6H) ppm.

Ví dụ 1g

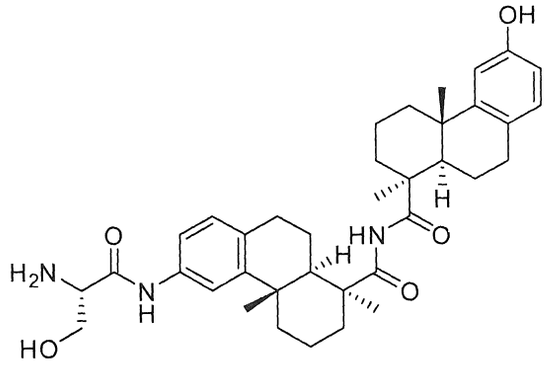
Tổng hợp Chất tải **9j**, Chất tải **9o**, và Chất tải **9l**



Cpd	R	PG	Hiệu suất
9j	NHC(O)(*S*)-CH(CH_2OH)NH_2 (Ser)	Fmoc	51%
9o	NHC(O)(*S*)-CH(CH_2CH_2COOH)NH_2 (Glu)	tBu, Boc	46%
9l	NHC(O)(*S*)-CH($(CH_2)_4NH_2$)NH_2 (Lys)	Boc, Boc	49%

Chất tải **9j**

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-((*S*)-2-amino-3-hydroxypropanamido)-*N*-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**9j**)

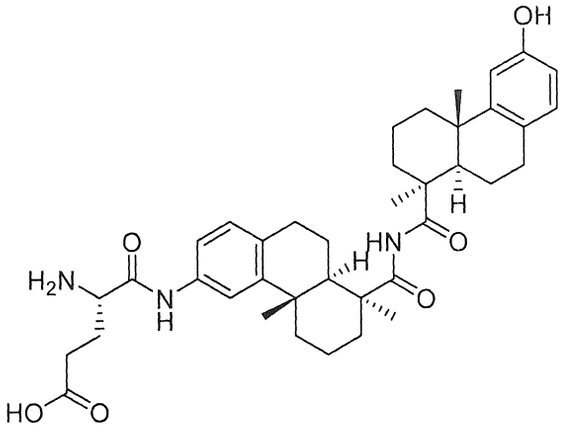


Dung dịch chứa Fmoc-Ser-OH (33mg, 0,1mmol) trong DMF (1mL) được bổ sung HATU (38mg, 0,1mmol), và DIPEA (39mg, 0,3mmol) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong một giờ. Sau đó hỗn hợp này được bổ sung hợp chất **9d** (30mg, 0,06mmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và hợp chất **9d** được tiêu thụ toàn bộ (được theo dõi bằng LCMS), piperidin (0,2mL) được bổ sung vào hỗn hợp, mà được khuấy trong 30 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng. Phần còn lại được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp

B) để thu được hợp chất **9j** (18mg, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 616 $(M + 1)^+$. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9,74 (br s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,11 (s, 1H,), 7,58 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 4,82 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,62-3,45 (m, 2H), 2,97-2,67 (m, 4H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,33-2,21 (m, 2H), 2,21-2,03 (m, 4H), 1,96-1,77 (m, 4H), 1,70-1,50 (m, 4H), 1,43-1,37 (m, 1H), 1,36-1,20 (m, 8H), 1,23-1,06 (m, 2H), 1,06-0,93 (m, 6H) ppm.

Chất tải **9o**

Axit (4*S*)-4-amino-4-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl]carbamoyl}-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}butanoic; muối của axit trifloaxetic (**9o**)

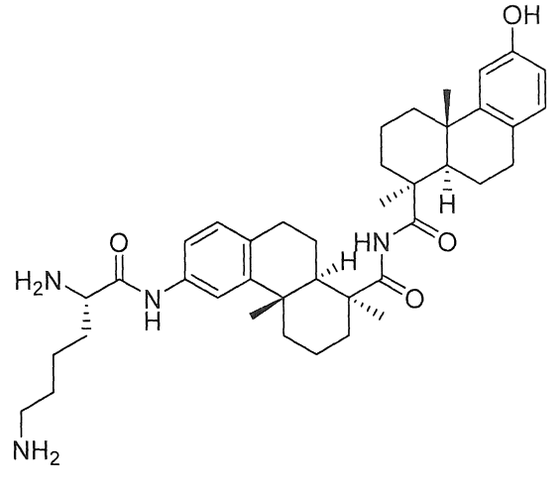


Dung dịch chứa OtBu-*N*-Boc-Glu-OH (15mg, 0,05mmol) trong DMF (1mL) được bổ sung HATU (19mg, 0,05mmol), và DIPEA (13mg, 0,1mmol) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong một giờ. Sau đó hỗn hợp này được bổ sung hợp chất **9d** (14mg, 0,026mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và hợp chất **9d** được tiêu thụ toàn bộ (được theo dõi bằng LCMS), hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và được rửa bằng nước và nước muối. Dung dịch hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được hòa tan trong DCM (1mL) và dung dịch được bổ sung từ từ TFA (0,1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp A) để thu được hợp chất **9o** (8mg, hiệu suất 46%) dưới

dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 658,3 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 10,32 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,97-2,67 (m, 4H), 2,41-2,22 (m, 4H), 2,22-2,08 (m, 4H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,94-1,80 (m, 4H), 1,69-1,52 (m, 4H), 1,42-1,22 (m, 8H), 1,22-1,06 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,99 (s, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO_{d6}$) δ -73,50 ppm.

Chất tải **9l**

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-*N*-[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl]-6-[(2*S*)-2,6-diaminohexanamido]-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit; muối của axit trifloaxetic (**9l**)



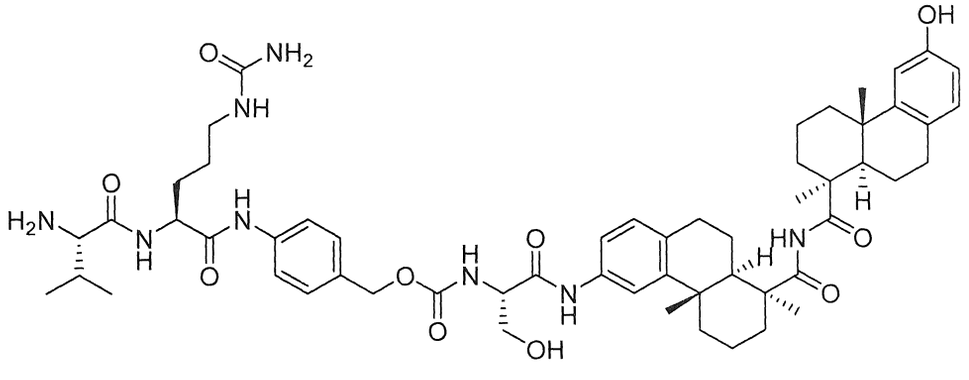
Dung dịch chứa Boc-Lys-OH (15mg, 0,05mmol) trong DMF (1mL) được bổ sung HATU (19mg, 0,05mmol), và DIPEA (13mg, 0,1mmol) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong một giờ. Sau đó hỗn hợp này được bổ sung hợp chất **9d** (15mg, 0,028mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và hợp chất **9d** được tiêu thụ toàn bộ (được theo dõi bằng LCMS), hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và được rửa bằng nước và nước muối. Dung dịch hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại (**Boc-9l**) được hòa tan trong DCM (1mL) và dung dịch được bổ sung từ từ TFA (0,1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp A) để thu được hợp chất **9l** (9mg, hiệu suất 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 657,5 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 10,33

(s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,78 (br s, 6H), 7,51 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,82-2,67 (m, 5H), 2,29 (s, 2H), 2,15 (s, 4H), 1,85 (s, 6H), 1,64-1,51 (m, 6H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 10H), 1,13 (s, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO_{d6}$) δ -73,53 ppm.

Ví dụ 1h

Tổng hợp hợp chất **LP15** (Fig.1g)

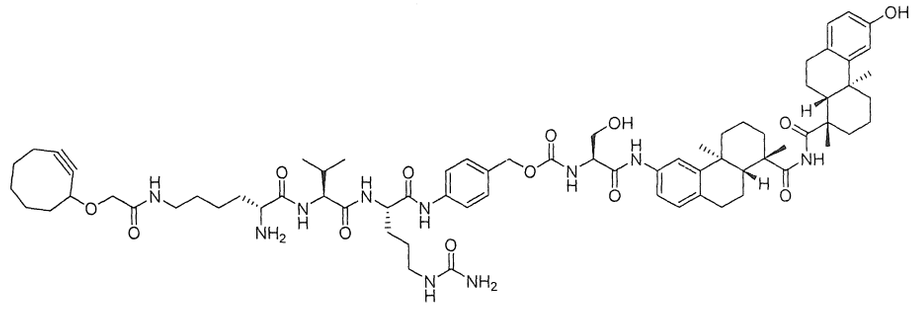
{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-amino-3-metylbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]phenyl}metyl *N*-[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}-2-hydroxyetyl]carbamat (**LP4-2**)



Dung dịch chứa Fmoc-vc-PAB-PNP (**LP4-1**, 58mg, 76µmol) và hợp chất **9j** (36mg, 58µmol) trong DMF (3mL) được bổ sung HOBt (7,9mg, 58µmol) và DIPEA (15mg, 0,12mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 16 giờ. Hợp chất **9j** sau đó được tiêu thụ toàn bộ theo LCMS. Hỗn hợp thu được được bổ sung dietylamin (0,1mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ cho đến khi Fmoc được loại bỏ, như được theo dõi bằng LCMS. Sau khi hỗn hợp phản ứng được lọc, dịch lọc được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **LP4-2** (36mg, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ESI m/z: 1021 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 10,02 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,69-8,65 (m, 1H), 8,11-8,00 (m, 4H), 7,65-7,53 (m, 3H), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,30-7,20 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65-6,61 (m, 1H), 6,50 (dd, J =

8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,00-5,95 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,00-4,95 (m, 3H), 4,60-4,40 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 4H), 3,15-2,55 (m, 10H), 2,40-2,20 (m, 3H), 2,20-2,00 (m, 5H), 2,00-1,80 (m, 4H), 1,86-1,55 (m, 6H), 1,27 (d, J = 4,8 Hz, 9H), 1,20-1,10 (m, 2H), 0,97-0,90 (m, 6H) ppm.

{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(2*R*)-2-amino-6-[2-(xyclooct-2-yn-1-yloxy)axetamido]hexanamido]-3-metylbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]phenyl}metyl *N*-[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}-2-hydroxyetyl]carbamat (**LP15**)



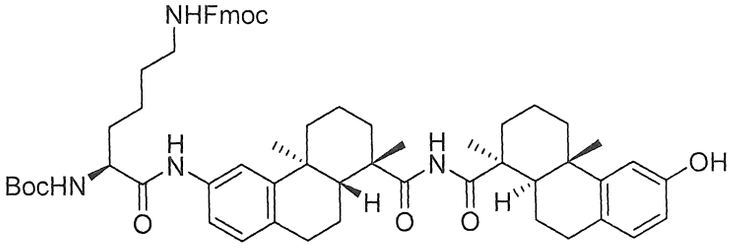
Dung dịch chứa hợp chất **LP4-3** (24mg, 44µmol) trong DMF (2mL) được bổ sung HATU (17mg, 44µmol) và hợp chất **LP4-2** (35mg, 34µmol) một cách lần lượt ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong vài phút ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hỗn hợp này đồng nhất. Hỗn hợp này được bổ sung DIPEA (8,8mg, 68µmol) ở nhiệt độ trong phòng bằng xi lanh. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ cho đến khi hợp chất **LP4-2** hầu hết được tiêu thụ theo LCMS. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được bổ sung từng giọt dietylamin hoặc piperidin (0,1mL, lượng dư) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy trong một giờ cho đến khi nhóm Fmoc được loại bỏ, như được theo dõi bằng LCMS. (Lưu ý: cả dietylamin và piperidin đều có hiệu quả). Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **LP15** (15mg, hiệu suất 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 1313,6 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol$_{d4}$) δ 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,72-6,71 (m, 1H), 6,57-6,54 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,64-4,52 (m, 1H), 4,35-4,28 (m, 2H), 4,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,88-3,84 (m, 3H), 3,43 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,26-

3,10 (m, 4H), 3,00-2,76 (m, 3H), 2,38-2,24 (m, 7H), 2,19-2,02 (m, 9H), 1,98-1,78 (m, 4H), 1,74-1,54 (m, 12H), 1,45-1,26 (m, 14H), 1,13 (s, 6H), 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 6H) ppm.

Ví dụ 1i

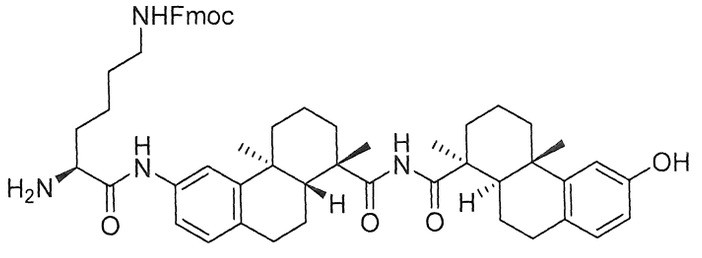
Tổng hợp **LP311** (Fig.1h)

tert-butyl *N*-[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10, 10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl]carbamoyl}-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}-5-{[(9*H*-fluoren-9-ylmetoxy)cacbonyl]amino}pentyl] carbamat (**LP11-1**)



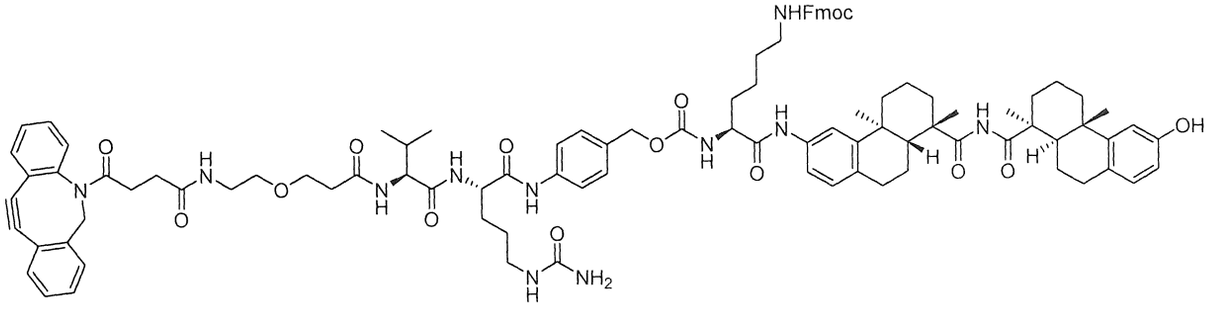
Dung dịch chứa *N*-Boc-*N'*-Fmoc-*L*-Lysin (0,21g, 0,45mmol) trong DMF (2mL) được bổ sung HATU (0,24g, 0,64mmol) và DIPEA (0,15g, 1,1mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 phút. Sau đó hỗn hợp này được bổ sung Chất tải **9d** (0,20g, 0,38mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút cho đến khi phản ứng hoàn thành, như được theo dõi bằng LCMS. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **LP11-1** (0,10g, hiệu suất 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 979 $(M + 1)^+$.

9*H*-fluoren-9-ylmetyl *N*-[(5*S*)-5-amino-5-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl]carbamoyl}-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}pentyl]carbamat (**LP11-2**)



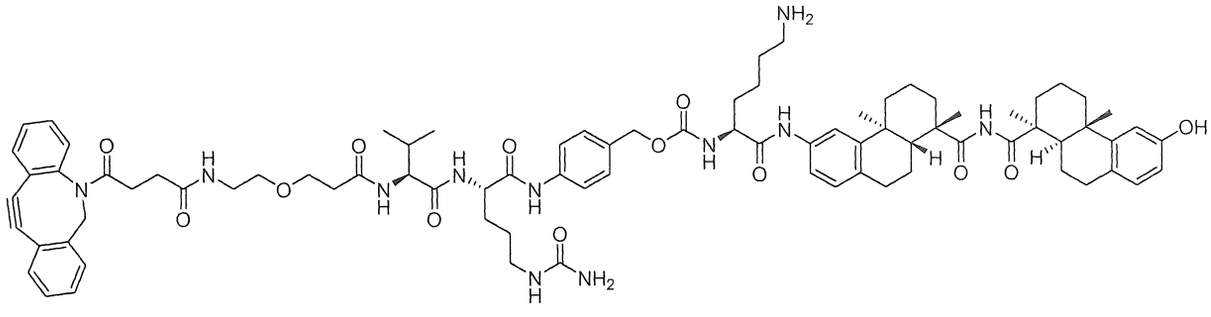
Dung dịch chứa hợp chất **LP11-1** (0,10g, 0,10mmol) trong DCM được bổ sung TFA (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ cho đến khi Boc được loại bỏ hoàn toàn theo LCMS. Các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh pha đảo (axetonitril 0-100% trong amoni bicacbonat chứa nước (10mM)) để thu được hợp chất **LP11-2** (77mg, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 879 $(M + 1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9,87-9,52 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,92-7,81 (m, 2H), 7,71-7,48 (m, 3H), 7,44-7,22 (m, 6H), 7,00-6,90 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,66-6,60 (m, 1H), 6,54-6,47 (m, 1H), 4,38-4,14 (m, 3H), 3,27-3,17 (m, 1H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,90-2,66 (m, 4H), 2,33-2,06 (m, 7H), 1,94-1,78 (m, 4H), 1,67-1,51 (m, 5H), 1,48-1,07 (m, 16H), 1,03-0,92 (m, 6H) ppm.

{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-azatrixyclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-yn-2-yl}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metylbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]phenyl}metyl *N*-[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl]carbamoyl}-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}-5-{[(9*H*-fluoren-9-ylmetoxy)cacbonyl]amino}pentyl]carbamat (**LP11-3**)



Hỗn hợp của hợp chất **LP11-2** (57mg, 65µmol) và hợp chất **LP9-5** (0,10g, 96µmol) trong DMF (3mL) được bổ sung HOBt (30mg, 0,22mmol) và DIPEA (0,11g, 0,81mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ, mà được theo dõi bằng LCMS. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh pha đảo (axetonitril 0-100% trong amoni bicacbonat chứa nước (10mM)) để thu được hợp chất **LP11-3** (97mg, hiệu suất 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 909 $(M/2 + 1)^+$.

{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-azatrixyclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-yn-2-yl}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metylbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]phenyl}metyl *N*-[(1*S*)-5-amino-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl]carbamoyl}-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}pentyl]carbamat (**LP311**)



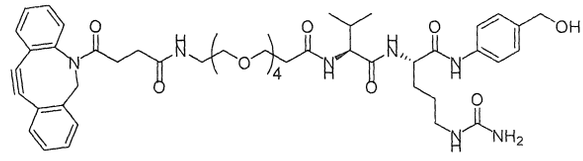
Dung dịch chứa hợp chất **LP11-3** (97mg, 53µmol) trong DMF (3mL) được bổ sung dietylamin (45mg, 0,62mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ cho đến khi Fmoc được loại bỏ hoàn toàn theo LCMS. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **LP311** (40mg, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 798 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO$_{d6}$) δ 9,99 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,21-8,10 (m, 2H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82-7,59 (m, 6H), 7,55-7,43 (m, 5H), 7,41-7,29 (m, 5H), 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,06-5,96 (m, 1H), 5,50-5,38 (m, 2H), 5,09-4,92 (m, 3H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 4,14-4,04 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 4H), 3,52-3,45 (m, 13H), 3,14-2,69 (m, 9H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,50-2,44 (m, 1H), 2,43-2,37 (m, 1H), 2,33-2,13 (m, 7H), 2,06-1,85 (m, 6H), 1,82-1,56 (m, 9H), 1,51-1,23 (m, 17H), 1,21-1,13 (m, 2H), 1,10-0,80 (m, 12H) ppm.

Ví dụ 1j

Tổng hợp hợp chất **LP39** (Fig.1i)

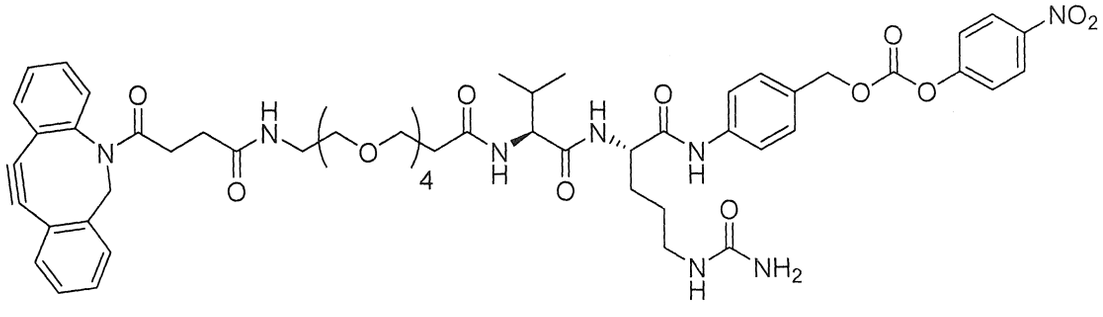
1-(4-{2-azatrixyclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-yn-2-yl}-4-oxobutanamido)-*N*-[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(carbamoylamino)-1-{[4-(hydroxymetyl)phenyl]carbamoyl}butyl]carbamoyl}-2-metylpropyl]-3,6,9,12-

tetraoxapentadecan-15-amit (**LP9-3**)



Dung dịch chứa hợp chất **LP9-2** (0,30g, 0,54mmol) trong DMF (10mL) được bổ sung lần lượt HATU (0,31g, 0,81mmol) và DIPEA (0,14g, 1,1mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung VC-PAB-OH (**LP9-1**, CAS: 159857-79-1, 0,21g, 0,54mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ; tiến trình phản ứng được theo dõi bằng LCMS. Hỗn hợp phản ứng được lọc thông qua màng lọc và dịch lọc được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký nhanh pha đảo (axetonitril 0-100% trong nước (với 10 mmol/L amoni bicacbonat)) để thu được hợp chất **LP9-2** (0,30g, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 617 $(M + H)^+$.

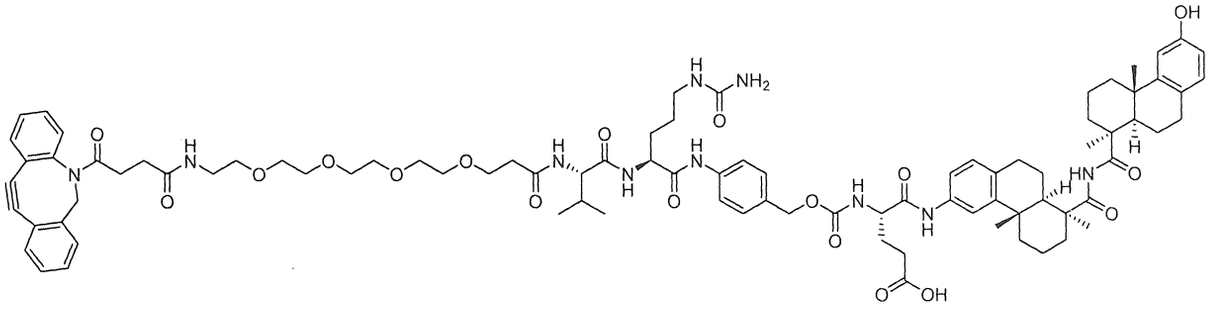
{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-azatrixyclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-yn-2-yl}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metylbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]phenyl}metyl 4-nitrophenyl cacbonat (**LP9-5**)



Dung dịch chứa hợp chất **LP9-3** (0,15g, 0,16mmol) trong DMF (10mL) được bổ sung lần lượt bis(4-nitrophenyl) cacbonat (**LP9-4**, 0,15g, 0,49mmol) và DIPEA (63mg, 0,49mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ cho đến khi hợp chất **LP9-3** hầu hết được tiêu thụ, như được theo dõi bằng LCMS. Hỗn hợp phản ứng được lọc thông qua màng lọc và dịch lọc được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký nhanh pha đảo (axetonitril 0-100% trong nước (với 10 mmol/L

amoni bicacbonat)) để thu được hợp chất **LP9-5** (50mg, hiệu suất 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 1079 $(M + H)^+$.

Axit (4*S*)-4-{[({4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-azatrixyclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-yn-2-yl}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metylbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]phenyl}metoxy)cacbonyl]amino}-4-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl] carbamoyl}-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}butanoic (**LP39**)



Hỗn hợp của hợp chất **9o** (50mg, 76µmol) và hợp chất **LP9-5** (0,10g, 96µmol) trong DMF (1mL) được bổ sung HOBt (16mg, 0,12mmol) và DIPEA (39mg, 0,31mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ, được theo dõi bằng LCMS. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **LP39** (40mg, hiệu suất 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 799 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 10,02 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,20-8,07 (m, 2H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,70-7,57 (m, 4H), 7,54-7,42 (m, 4H), 7,40-7,26 (m, 6H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,53-6,47 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,07-4,88 (m, 3H), 4,42-4,32 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 1H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,63-3,55 (m, 3H), 3,51-3,41 (m, 13H), 3,11-2,58 (m, 10H), 2,40-2,10 (m, 11H), 2,00-1,55 (m, 15H), 1,46-1,09 (m, 14H), 1,05-0,94 (m, 6H), 0,99-0,77 (m, 7H) ppm.

Ví dụ 2

Ví dụ này thể hiện phương pháp tổng quát để tạo ra các hợp chất trung gian chủ chốt, **7b-7f**. Các quy trình tổng hợp hóa học để tạo ra các hợp chất trung gian **7b-7e** được thể hiện trên Fig.2.

Amit **7f** được điều chế từ phản ứng kết hợp amit (liên hợp amit) của hợp chất **1** với NH_4Cl được xúc tác bằng HATU. Hợp chất trung gian **7b** và **7c** được điều chế từ phản ứng phenol-O-alkyl hóa của hợp chất **7f** với hợp chất **10b** và **10c**, một cách tương ứng. Hợp chất trung gian **7d** và **7e** được tổng hợp bắt đầu từ phản ứng chuyển hóa từ phenol **2** sang triflat **11**, sau đó là điều kiện kết hợp Buchwald để đưa nhóm chức amino đã che giấu của hợp chất **12d** và **12e** vào; sau đó khử bảo vệ axit các hợp chất **12d** và **12e** sau đó đến thủy phân bazơ để chuyển hóa các este thành axit **13d** và **13e**, một cách tương ứng; cuối cùng, bảo vệ Boc của hợp chất **13d** và **13e** thu được hợp chất **14d** và **14e**, một cách tương ứng, mà còn được tiến hành phản ứng kết hợp amit với muối amoni để tạo ra hợp chất **7d** và **7e**, một cách tương ứng. Hợp chất trung gian **7g** được điều chế từ phản ứng kết hợp amit của hợp chất **1** với 2,4-dimetoxybenzylamin để tạo ra hợp chất **7g-1**, sau đó chuyển hóa thành chất tương tự triflat **7g-2** với anhydrit triflic. Chất tương tự xyano **7g-3** được điều chế bằng cách sử dụng kẽm xyanua, và đạt bước khử bảo vệ cuối cùng với TFA để loại bỏ gốc 2,4-dimetoxy-benzyl.

Theo cách khác, hợp chất **13d** được điều chế bắt đầu từ bước bảo vệ Boc của axit podocarpic **1** để tạo ra hợp chất **E2**, sau đó chuyển hóa thành triflat **E3**. Hợp chất trung gian **E3** ổn định để tinh chế thông qua phương pháp sắc ký cột pha thường, và được xử lý thêm bằng diphenylmetanimin trong điều kiện Buchwald để thu được hỗn hợp của các hợp chất **E4-1**, **E4-2**, **E4-3**, và **13d**, được thủy phân trong HCl chứa nước trong THF (thể tích/thể tích = 1:1) trong một bình để tạo ra hợp chất **13d** với tổng hiệu suất 28%.

Ví dụ 3

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất trung gian **7a.** Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.1.

Bước 1: tạo ra (1*S*,4a*S*,10a*R*)-metyl-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxylat (**2**)

Dung dịch chứa axit podocarpic (**1**, 0,20g, 0,73mmol) trong metanol (1,4mL) và toluen (5,2mL) được bổ sung (trimetylsilyl)diazometan (2M trong hexan, 0,45mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ từ 10 đến 25°C qua đêm. Sau khi axit podocarpic được tiêu thụ toàn bộ dựa trên LC-MS, các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không, và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 0-35% trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất **2** (0,21g, hiệu suất 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 289 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-$_{d6}$) δ 8,95 (s, 1H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,80-2,55 (m, 2H), 2,20-2,02 (m, 3H), 1,96-1,71 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H), 1,27 (t, J = 13,5 Hz, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,09 (td, J = 13,5, 4,1 Hz, 1H), 0,91 (s, 3H) ppm.

Bước 2: tạo ra (1*S*,4a*S*,10a*R*)-metyl 6-(benzyloxy)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxylat (**3**)

Dung dịch chứa hợp chất **2** (0,10g, 0,35mmol) trong DMF (1,2mL) được bổ sung xesi cacbonat (0,12g, 0,38mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ từ 20 đến 25°C trong 15 phút. Sau đó hỗn hợp này được bổ sung benzyl bromua (88mg, 0,52mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy trong 4 giờ nữa, sau đó được rót vào nước và được chiết bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên natri sulfat, và được cô trong môi trường chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 10-35% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **3** (0,13g, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 379 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol$_{d4}$) δ 7,60-7,20 (m, 5H), 7,00-6,82 (m, 2H), 6,73 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,95-2,58 (m, 2H), 2,36-2,10 (m, 3H), 2,10-1,85 (m, 2H), 1,70-1,48 (m, 2H), 1,44-1,21 (m, 4H), 1,15 (t, J = 17,2 Hz, 1H), 1,01 (s, 3H) ppm.

Bước 3: tạo ra axit (1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(benzyloxy)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxylic (**4**)

Hỗn hợp của hợp chất **3** (0,10g, 0,26mmol) trong DMSO (1,7mL) được bổ sung kali *tert*-butoxit (0,30g, 2,6mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ cho đến khi phản ứng được hoàn thành, như được theo dõi bằng LC-MS và TLC. Sau

khi hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 25°C, hỗn hợp được làm nguội bằng hydroclorua chứa nước (1N) đến độ pH = 2, và được chiết bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, và được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 20-35% trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất **4** (92mg, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 365 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol$_{d4}$) δ 7,42 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,82 (dd, J = 16,3, 4,4 Hz, 1H), 2,77-2,65 (m, 1H), 2,24 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 2,19 (dd, J = 13,8, 6,0 Hz, 1H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,53 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,35 (td, J = 13,3, 3,7 Hz, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,11-1,05 (m, 1H) ppm.

Bước 4: tạo ra (1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(benzyloxy)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl clorua (**6a**)

Dung dịch chứa hợp chất **4** (0,10g, 0,27mmol) trong 1,2-dicloetan (DCE) (2mL) được bổ sung thionyl clorua (0,20mL), và sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không và sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Bước 4 thay thế: tạo ra (1*S*,4a*S*,10a*R*)-perflophenyl-6-(benzyloxy)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxylat (**6b**)

Dung dịch chứa hợp chất **4** (0,50g, 1,4mmol) trong DMF (5mL) được bổ sung DIPEA (0,51g, 4,1mmol), và sau đó đến perflophenyl 2,2,2-trifloaxetat **5** (0,77g, 2,7mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C qua đêm, và sau đó được pha loãng với ete (80mL). Hỗn hợp hữu cơ được rửa bằng nước (10mL) và nước muối (10mL), được làm khô trên natri sulfat, và được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 0-15% trong ete dầu mỏ) để thu được este **6b** (0,46g, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, axeton$_{d6}$) δ 7,33 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,86-6,80 (m, 2H), 6,63 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 2,78-2,57 (m, 3H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,14 (dd, J = 13,5, 5,9 Hz, 1H), 2,02-1,81 (m, 1H), 1,63 (d, J = 11,5

Hz, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,29 (td, J = 13,4, 3,8 Hz, 1H), 1,22 (td, J = 13,8, 4,1 Hz, 1H), 1,05 (s, 3H) ppm.

Bước 5: tạo ra (1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(benzyloxy)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**7a**)

Dung dịch chứa hợp chất **4** (50mg, 0,14mmol) và HATU (57mg, 0,15mmol) trong DMF được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 15 phút. Dung dịch này được bổ sung DIPEA (89mg, 0,69mmol) và amoni clorua (25mg, 0,48mmol) ở nhiệt độ 25°C, và sau đó hỗn hợp thu được được khuấy trong 4 giờ nữa, được rót vào nước, và được chiết bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên natri sulfat, và được cô trong môi trường chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 0-35% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **7a** (48mg, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 364 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol$_{d4}$) δ 7,63-7,22 (m, 5H), 7,02-6,82 (m, 2H), 6,78 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,95-2,58 (m, 2H), 2,36-2,10 (m, 3H), 2,10-1,85 (m, 2H), 1,70-1,48 (m, 2H), 1,44-1,21 (m, 4H), 1,15 (t, J = 17,2 Hz, 1H), 1,01 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 4

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra các hợp chất trung gian **7b-7g.** Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.2.

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**7f**)

Dung dịch chứa axit podocarpic **1** (0,30g, 1,1mmol) trong DMF (4mL) được bổ sung HATU (0,46g, 1,2mmol), DIPEA (0,57g, 4,4mmol) và amoni clorua (0,23g, 4,4mmol), và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ từ 10 đến 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước, và được chiết bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, và được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 0-35% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất mong muốn (0,77g, hiệu suất 100%) dưới dạng dầu. ESI m/z: 274,1 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol$_{d4}$) δ 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,58-6,47 (m, 1H), 2,79 (dd, J = 16,1, 4,1 Hz, 1H), 2,71-2,60 (m, 1H), 2,29-2,13 (m, 3H), 2,13-1,95 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,48 (d, J = 11,6

Hz, 1H), 1,36 (td, J = 13,2, 4,0 Hz, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,19 (dt, J = 8,9, 4,5 Hz, 1H), 1,16 (s, 3H) ppm.

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(2-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)etoxy)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**7b**)

Dung dịch chứa hợp chất **7f** (0,33g, 0,47mmol) trong DMF (2,5mL) được bổ sung xesi cacbonat (0,60g, 1,8mmol) và (2-bromoetoxy)(*tert*-butyl)dimetylsilan (**10b**, 0,45g, 2,1mmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 8 giờ trong điều kiện nitơ, hỗn hợp này được rót vào nước (30mL) và etyl axetat (30mL). Các chất hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối, được làm khô với natri sulfat khan, và được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (etyl axetat 20-35% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **7b** (0,21g, hiệu suất 87%). ESI m/z: 432,2 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol$_{d4}$) δ 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 14,3, 4,1 Hz, 4H), 2,71 (dd, J = 16,1, 4,6 Hz, 1H), 2,64-2,47 (m, 1H), 2,20-2,02 (m, 3H), 2,01-1,84 (m, 2H), 1,52 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,25 (td, J = 13,2, 3,3 Hz, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,12-0,99 (m, 4H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H) ppm.

tert-butyl 2-((4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-carbamoyl-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yloxy)etylcarbamat (**7c**)

Theo quy trình tạo ra hợp chất **7b, 7c** (60mg, hiệu suất 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng thu được từ hợp chất **7f** đã được xử lý bằng hợp chất **10c**. ESI m/z: 360,9 $(M - 55)^+$, 438,9 $(M + 23)^+$.

tert-butyl-(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-carbamoyl-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-ylcarbamat (**7d**)

Bước 1: tạo ra (1*S*,4a*S*,10a*R*)-metyl-1,4a-dimetyl-6-(triflometylsulfonyloxy)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxylat (**11**)

Dung dịch chứa hợp chất **2** (0,33g, 1,1mmol) trong DCM (6mL) được bổ sung 2,6-lutidin (0,15g, 1,4mmol) và DMAP (28mg, 0,23mmol). Hỗn hợp này được làm lạnh xuống -78°C và anhydrit triflic (0,39g, 1,4mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được để ấm lên 25°C và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 4 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng

được pha loãng với etyl axetat (50mL), và các chất hữu cơ được rửa bằng nước (6mL), hydroclorua trong nước (1N, 10mL) và nước muối (10mL), sau đó được làm khô trên natri sulfat, và được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 0-10% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **11** (0,43g, hiệu suất 89%) dưới dạng dầu nhớt. ESI m/z: 421,2 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 3,67 (s, J = 3,4 Hz, 3H), 2,93 (dd, J = 17,2, 4,4 Hz, 1H), 2,85-2,71 (m, 1H), 2,29 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,25-2,14 (m, 2H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,40 (td, J = 13,4, 4,2 Hz, 1H), 1,30-1,22 (m, 3H), 1,09 (td, J = 13,6, 4,2 Hz, 1H), 1,02 (s, 3H) ppm.

Bước 2: tạo ra axit (1S,4aS,10aR)-6-amino-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxylic (**13d**)

Hỗn hợp của xesi cacbonat (0,62g, 1,9mmol), X-phos (50mg, 0,11mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (50mg, 55µmol) trong *tert*-butanol (5mL) trong môi trường argon được bổ sung dung dịch chứa hợp chất **11** (0,40g, 0,95mmol) trong *tert*-butanol (5mL) và sau đó đến diphenylmetanimin (0,26g, 1,4mmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 30 phút trong điều kiện argon, hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với DCM, và được lọc thông qua Xelit để loại bỏ các gốc không tan. Dịch lọc được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại (sản phẩm thô **12d**) được bổ sung hydroclorua trong metanol (4N, 2mL) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 5 giờ. Các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 0-20% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **12d'**-metyl este (0,28g) dưới dạng chất rắn màu trắng anilin-este. ESI m/z: 288 $(M + 1)^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-$d6$) δ 9,72 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,86 (dd, J = 17,0, 4,5 Hz, 1H), 2,79-2,66 (m, 1H), 2,21-2,05 (m, 3H), 1,97-1,76 (m, 2H), 1,55 (t, J = 13,7 Hz, 2H), 1,30 (td, J = 13,2, 3,7 Hz, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,10 (td, J = 13,4, 4,0 Hz, 1H), 0,93 (s, 3H) ppm. Hỗn hợp của hợp chất **12d'**-metyl este (0,12g, 0,42mmol) trong DMF (3mL) được bổ sung với natri etanthiolat (0,37g, 4,2mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ

trong phòng, hỗn hợp thu được được pha loãng với nước và được axit hóa bằng hydroclorua trong nước (1N, 20mL). Dung dịch chứa nước được chiết bằng etyl axetat và các chất hữu cơ được tách và được cô trong môi trường chân không để thu được sản phẩm thô **13d** (0,14g), được sử dụng trong bước tiếp theo một cách trực tiếp. ESI m/z: 274,2 $(M+1)^+$.

Một cách khác để điều chế hợp chất **13d** thông qua hợp chất **E2**, **E3**, và **E4** được mô tả như sau:

Bước 1: tạo ra anhydrit (*tert*-butyl cacbonic) (1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxylic (**E2**)

Hỗn hợp của axit podocarpic (**1**, 0,40g, 1,5mmol) và natri cacbonat (0,31g, 2,9mmol) trong *t*-BuOH (10mL) được bổ sung di-*tert*-butyl dicacbonat (0,35g, 1,6mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ từ 10 đến 25°C trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và LCMS cho đến khi axit podocarpic được tiêu thụ. Hỗn hợp thu được được rót vào etyl axetat (100mL) và các chất hữu cơ được rửa bằng nước (20 mL x 2) và nước muối (50mL). Dung dịch hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong môi trường chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 0-20% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất nêu ở đề mục **E2** (0,41g, hiệu suất 76%) dưới dạng dầu nhớt. ESI m/z: 319,2 $(M - 55)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-$_{d6}$) δ 8,95 (s, 1H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 2,76-2,72 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 3H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,60-1,57 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,33-1,27 (m, 4H), 1,21-1,15 (m, 1H), 1,04 (s, 3H) ppm.

Bước 2: tạo ra anhydrit (*tert*-butyl cacbonic) (1*S*,4a*S*,10a*R*)-1,4a-dimetyl-6-(triflometylsulfonyloxy)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxylic (**E3**)

Dung dịch chứa hợp chất **E2** (0,30g, 0,80mmol) trong DCM (16mL) được bổ sung pyridin (95mg, 1,2mmol) và DMAP (10mg, 0,080mmol) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được làm lạnh xuống -20°C và anhydrit triflic (0,27g, 0,96mmol) được bổ sung bằng xi lanh. Hỗn hợp thu được được để ấm lên 25°C và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50mL), và các chất hữu cơ được rửa bằng nước (6mL), hydroclorua trong nước (1N, 10mL), và nước muối (10mL), sau

đó được làm khô trên natri sulfat và được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 0-10% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **E3** (0,27g, hiệu suất 66%) dưới dạng dầu nhớt. ESI m/z: 529,2 $(M + Na)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,30-2,28 (m, 1H), 2,12-2,09 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,68-1,66 (m, 1H), 1,62-1,59 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,33-1,27 (m, 4H), 1,26-1,17 (m, 1H), 1,08 (s, 3H) ppm.

Bước 3: tạo ra axit (1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-amino-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxylic (**13d**)

Dung dịch đã được khuấy của hợp chất **E3** (0,20g, 0,40mmol) và diphenylmetanimin (0,086g, 0,48mmol) trong *tert*-butanol (10mL) được bổ sung xesi cacbonat (0,33g, 1,0mmol), X-phos (38mg, 80µmol) và $Pd_2(dba)_3$ (37mg, 40µmol) trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện argon ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ, được theo dõi bằng LCMS, và hợp chất **E4-1**, **E4-2**, **E4-3**, và **13d** được phát hiện ra trong phổ LCMS tại thời điểm đó. Hỗn hợp phản ứng được làm mát, được pha loãng với DCM (30mL) và được lọc thông qua Xelit để loại bỏ các chất vô cơ. Dịch lọc được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được hòa tan trong THF (5mL) và được axit hóa bằng HCl chứa nước (2N, 5mL). Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C và được theo dõi bằng LCMS. Sau 16 giờ, LCMS cho thấy hầu hết hợp chất **E4-1** và **E4-2** được chuyển hóa thành hợp chất **13d**. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng natri bicacbonat chứa nước bão hòa đến độ pH = 8 và được chiết bằng etyl axetat (20 mL x 3). Các chất hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong môi trường chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 0-50% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất nêu ở đề mục **13d** (30mg, hiệu suất 56% trong 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 274,2 $(M + H)^+$.

Bước 4: tạo ra axit (1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(*tert*-butoxycacbonylamino)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxylic (**14d**)

Dung dịch chứa hợp chất **13d** (0,12g) trong *tert*-butanol (5mL) được bổ sung natri cacbonat (0,12g, 1,1mmol), di-*tert*-butyl dicacbonat (0,48g, 2,2mmol), và DMAP (20mg,

0,16mmol), và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không và phần còn lại được pha loãng với DCM (20mL). Các chất hữu cơ được tách, được rửa bằng axit xitric chứa nước bão hòa, được làm khô trên natri sulfat, và được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 0-35% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **14d** (0,11g, hiệu suất 67% trong 3 bước từ hợp chất **11**) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 318,2 $(M\text{-}tBu+1)^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-$_{d6}$) δ 12,08 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,65 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,17-2,03 (m, 4H), 1,94-1,76 (m, 2H), 1,53 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 7,4 Hz, 9H), 1,29-1,14 (m, 5H), 1,04 (s, 3H) ppm.

Bước 5: tạo ra *tert*-butyl-(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-carbamoyl-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-ylcarbamat (**7d**)

Dung dịch chứa hợp chất **14d** (0,11g, 0,30mmol) trong DMF (2,4mL) được bổ sung HATU (0,12g, 0,32mmol) và DIPEA (0,5mL, 3,0mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong một giờ. Sau đó hỗn hợp này được bổ sung amoni clorua (0,40g, 7,5mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ từ 15 đến 25°C trong 16 giờ nữa. Hỗn hợp thu được được pha loãng với etyl axetat (40mL); các chất hữu cơ được tách và được rửa bằng nước (10mL) và nước muối (10mL), được làm khô trên natri sulfat, và được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 0-20% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **7d** (84mg, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 373,3 $(M + 1)^+$. ^1H NMR (500 MHz, metanol-$_{d4}$) δ 7,20 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,20 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,13 (dd, J = 13,2, 5,3 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,03-1,86 (m, 2H), 1,54 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,26 (t, J = 26,7Hz, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,14-1,03 (m, 4H) ppm.

tert-butyl-4-((4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-carbamoyl-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl)piperazin-1-carboxylat (**7e**)

Bước 1: tạo ra axit (1*S*,4a*S*,10a*R*)-1,4a-dimetyl-6-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxylic (**14e**)

Dung dịch chứa hợp chất **11** (0,40g, 0,95mmol) và *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat (0,29g, 1,5mmol) trong *tert*-butanol (5mL) trong môi trường khí argon được bổ sung xesi cacbonat (0,62g, 1,9mmol), X-phos (50mg, 0,11mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (50mg, 55µmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 30 phút trong điều kiện argon, hỗn hợp phản ứng được làm mát, được pha loãng với DCM và được lọc thông qua Xelit để loại bỏ các chất vô cơ. Dịch lọc được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (etyl axetat 20-35% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **12e** (0,42g) dưới dạng chất rắn màu vàng. ESI m/z: 457,1 $(M + 1)^+$. Dung dịch chứa hợp chất **12e** (0,23g, 0,5mmol) trong DMSO (5mL) được xử lý bằng kali *tert*-butoxit (0,25g, 2,2mmol) ở nhiệt độ 100°C trong một giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp của sản phẩm thô **13e** được bổ sung di-*tert*butyl dicacbonat (0,92g, 4,3mmol) ở nhiệt độ từ 20 đến 25°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 4 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (100mL), các chất hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat, và được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (etyl axetat 0-35% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **14e** (0,15g, hiệu suất 79% trong 3 bước từ **11**) dưới dạng chất rắn màu vàng. ESI m/z: 443 $(M + 1)^+$.

Bước 2: tạo ra *tert*-butyl-4-((4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-carbamoyl-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl)piperazin-1-carboxylat (**7e**)

Dung dịch chứa hợp chất **14e** (0,10g, 0,30mmol) và HATU (0,12g, 0,32mmol) trong DMF (2,4mL) được bổ sung DIPEA (0,5mL, 3,0mmol), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong một giờ. Sau đó hỗn hợp này được bổ sung amoni clorua (0,40g, 7,5mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ từ 15 đến 25°C trong 16 giờ nữa. Hỗn hợp thu được được pha loãng với etyl axetat (40mL), và các chất hữu cơ được rửa bằng nước (10mL) và nước muối (10mL), được làm khô trên natri sulfat, và được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 0-20% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **7e** (96mg, hiệu suất 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 442 $(M + 1)^+$.

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**7g**)

Bước 1: tạo ra (1*S*,4a*S*,10a*R*)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**7g-1**)

Theo quy trình tạo ra hợp chất **7f**, phản ứng kết hợp của hợp chất **1** với 2,4-dimetoxybenzylamin thu được hợp chất **7g-1** (0,57g, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ESI m/z: 424,1 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$_{d6}$) δ 8,90 (s, 1H), 7,33 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,48-6,42 (m, 2H), 4,28-4,02 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,24-2,05 (m, 3H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 1H), 1,42-1,22 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,09-1,01 (m, 1H), 0,87 (s, 3H) ppm.

Bước 2: tạo ra (4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-(2,4-dimetoxybenzylcarbamoyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl triflometansulfonat (**7g-2**)

Theo quy trình tạo ra hợp chất **11**, thu được hợp chất **7g-2** (0,59g, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 556,2 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$_{d6}$) δ 7,43 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,22-7,11 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,27-2,15 (m, 3H), 2,03-1,86 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,42-1,17 (m, 5H), 1,10-1,05 (m, 1H), 0,91 (s, J = 5,9 Hz, 3H) ppm.

Bước 3: tạo ra (1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-xyano-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**7g-3**)

Dung dịch chứa hợp chất **7g-2** (0,20g, 0,36mmol) trong DMF (3,6mL) được bổ sung tetrakis(triphenylphosphine)paladi (42mg, 36µmol) và kẽm xyanua (84mg, 0,72mmol) trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện nitơ ở nhiệt độ 110°C trong 4 giờ cho đến khi phản ứng được hoàn thành, được theo dõi bằng LCMS. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (100mL) và các chất hữu cơ được rửa bằng nước (20mL) và nước muối (20mL). Các chất hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong

môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 10-20% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất nêu ở đề mục **7g-3** (0,13g, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 433,2 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$d6$) δ 7,74 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,05-2,87 (m, 1H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,01-1,85 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,45-1,17 (m, 5H), 1,13-1,05 (m, 1H), 0,91 (s, 3H) ppm.

Bước 4: tạo ra (1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-xyano-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**7g**)

Dung dịch chứa hợp chất **7g-3** (0,12g, 0,28mmol) trong DCM (3mL) được bổ sung từng giọt TFA (3mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được để ấm lên và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 48 giờ. Khối lượng mong muốn được phát hiện ra bằng LCMS dưới dạng đỉnh chính. Các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 20-40% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất nêu ở đề mục **7g** (70mg, hiệu suất 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 283,2 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$d6$) δ 7,76 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,00-2,85 (m, 1H), 2,84-2,69 (m, 1H), 2,41-2,27 (m, 1H), 2,22-2,15 (m, 1H), 2,15-2,09 (m, 1H), 2,04-1,89 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,40-1,20 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,11-1,00 (m, 4H) ppm.

Ví dụ 5

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất trung gian **8a-e** và **8g.** Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.1.

Quy trình tổng quát cho hợp chất **8a-e** và **8g:** Dung dịch chứa một trong các hợp chất trung gian **7a-g** (40-100mg) trong THF (0,5-2mL) được điều chế để có được nồng độ từ 0,06 đến 0,28M. Dung dịch này được bổ sung từng giọt lithi bis(trimetylsilyl)amit (LiHMDS) (1M trong hexan, 1,2 đương lượng) ở nhiệt độ -78°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch chứa hợp chất **6a** (0,9-2,2 đương lượng) hoặc hợp chất **6b** (1,2 đương lượng) trong THF (1mL), và

sau đó hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ từ 10 đến 20°C qua đêm. Sau khi hợp chất **7a-g** được tiêu thụ như được theo dõi bằng LCMS, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng amoni clorua chứa nước bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên natri sulfat, và được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 0-35% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **8a-e** và **8g** dưới dạng chất rắn màu trắng.

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(benzyloxy)-*N*-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(benzyloxy)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**8a**): quy trình tổng hợp hợp chất **8a** tương tự với quy trình được thông báo trong *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 2824-2828, nhưng LiHMDS được thay thế bằng NaHMDS. Hợp chất **8a** (60mg, hiệu suất 31%) thu được từ bước xử lý hợp chất **7a** (0,10g, 0,28mmol) với hợp chất **6a** (0,10g, 0,26mmol). ESI m/z: 710 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 7,46-7,28 (m, 10H), 6,97 (dd, J = 8,4, 3,0 Hz, 2H), 6,88 (dd, J = 5,8, 2,6 Hz, 2H), 6,75 (dt, J = 8,4, 2,9 Hz, 2H), 5,02 (s, 4H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,89-2,71 (m, 3H), 2,33-2,14 (m, 6H), 2,12-1,93 (m, 4H), 1,72-1,61 (m, 4H), 1,45-1,40 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,22-1,09 (m, 8H) ppm.

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(benzyloxy)-*N*-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(2-(tert-butyldimetylsilyloxy)etoxy)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**8b**): Hợp chất **8b** (34mg, hiệu suất 38%) thu được từ bước xử lý hợp chất **7b** (50mg, 0,12mmol) bằng hợp chất **6a** (0,10g, 0,26mmol). ESI m/z: 779 $(M + 1)^+$.

tert-butyl 2-((4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(benzyloxy)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonylcarbamoyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yloxy)etylcarbamat (**8c**): Hợp chất **8c** (0,11g, hiệu suất 60%) thu được từ bước xử lý hợp chất **7c** (0,10g, 0,24mmol) bằng hợp chất **6b** (0,15g, 0,29mmol). ESI m/z: 763 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (s, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,90 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,61 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,87 (dd, J

= 16,2, 4,1 Hz, 2H), 2,80-2,67 (m, 2H), 2,25-2,11 (m, 6H), 2,06-1,89 (m, 4H), 1,67-1,54 (m, 4H), 1,45-1,29 (m, 11H), 1,24 (s, 6H), 1,14-1,03 (m, 8H) ppm.

tert-butyl-(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(benzyloxy)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonylcarbamoyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-ylcarbamat (**8d**): Hợp chất **8d** (37mg, hiệu suất 46%) thu được từ bước xử lý hợp chất **7d** (42mg, 0,11mmol) bằng hợp chất **6b** (72mg, 0,14mmol). ESI m/z: 719 $(M + 1)^+$.

tert-butyl-4-((4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(benzyloxy)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonylcarbamoyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl)piperazin-1-carboxylat (**8e**): Hợp chất **8e** (80mg, hiệu suất 99%) thu được từ bước xử lý hợp chất **7e** (45mg, 0,10mmol) bằng hợp chất **6b** (65mg, 0,12mmol). ESI m/z: 788,4 $(M + 1)^+$.

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(benzyloxy)-*N*-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-xyano-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**8g**): Hợp chất **8g** (83mg, hiệu suất 67%) thu được từ bước xử lý hợp chất **7g** (56mg, 0,20mmol) bằng hợp chất **6b** (0,16g, 0,30mmol). ESI m/z: 629,2 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$d6$) δ 8,14 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,78-6,71 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,20-2,98 (m, 1H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,39-2,21 (m, 5H), 2,22-2,11 (m, 2H), 1,95-1,79 (m, 4H), 1,69-1,53 (m, 4H), 1,31-1,22 (m, 7H), 1,21-1,08 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 1,01 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 6

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất cuối cùng **9a** trong Bảng 1, trên đây. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.1.

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-*N*-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**9a**) được thông báo trong *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2824-2828; quy trình tổng hợp này tương tự như được thông báo, và quy trình hydro hóa là trong điều kiện áp suất thẩm thấu thay vì 45 psi. Dung dịch chứa hợp chất

8a (50mg, 70µmol) trong etyl axetat (2mL) được bổ sung Pd/C ướt (10%, 20mg) trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp này được dẫn lọc bằng hydro 3 lần, và được khuấy ở nhiệt độ từ 15 đến 25°C trong môi trường hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc thông qua Xelit để loại bỏ Pd/C, và dịch lọc được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 0-20% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **9a** (10mg, hiệu suất 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 530 (M + 1)$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 6,64-6,59 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,88-2,71 (m, 2H), 2,34-2,16 (m, 6H), 2,15-1,96 (m, 4H), 1,49-1,35 (m, 4H), 1,31 (s, 6H), 1,30-1,08 (m, 4H), 1,08 (s, 6H) ppm.

Ví dụ 7

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất cuối cùng **9b** trong Bảng 1, trên đây. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.1.

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-*N*-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(2-hydroxyetoxy)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**9b**)

Bước 1: Dung dịch chứa hợp chất **8b** (37mg, 44µmol) trong THF (1,4mL) được bổ sung TBAF (1M trong THF, 0,09mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Loại bỏ THF trong môi trường chân không để thu được hợp chất trung gian hydroxyl thô, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ESI m/z: 664 (M+1). ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-$d4$) δ 7,42 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 4,4, 2,6 Hz, 2H), 6,75 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,02-3,98 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 2H), 2,94 (d, J = 16,3 Hz, 2H), 2,82 (dd, J = 18,2, 8,2 Hz, 2H), 2,40-2,20 (m, 5H), 2,16-1,95 (m, 4H), 1,77-1,62 (m, 3H), 1,59-1,49 (m, 1H), 1,48-1,32 (m, 8H), 1,25 (tt, J = 13,8, 3,8 Hz, 2H), 1,12 (d, J = 13,3 Hz, 6H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 1H) ppm.

Bước 2: Dung dịch chứa hợp chất trung gian hydroxyl thô (20mg, 30µmol) trong etyl axetat (2mL) được bổ sung Pd/C ướt (10%, 20mg) trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp này được dẫn lọc bằng hydro 3 lần, và được khuấy ở nhiệt độ từ 20 đến 25°C trong môi trường hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc thông qua Xelit để loại bỏ Pd/C và dịch lọc

được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (etyl axetat 0-35% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **9b** (4mg, hiệu suất 23%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 574,2 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 7,02-6,87 (m, 2H), 6,85-6,72 (m, 2H), 6,72-6,57 (m, 2H), 4,08-4,01 (m, 2H), 3,99-3,89 (m, 2H), 3,01-2,87 (m, 2H), 2,87-2,68 (m, 2H), 2,33-2,15 (m, 6H), 2,14-1,97 (m, 4H), 1,78-1,58 (m, 5H), 1,50-1,35 (m, 2H), 1,36-1,25 (m, 7H), 1,22-1,07 (m, 8H) ppm.

Ví dụ 8

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất cuối cùng **9c** trong Bảng 1, trên đây. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.1.

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(2-aminoetoxy)-*N*-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**9c**)

Phương pháp 1: Dung dịch chứa hợp chất **8c** (0,11g, 0,16mmol) trong etyl axetat (5mL) được bổ sung Pd/C ướt (10%, 30mg) trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp này được dẫn lọc bằng hydro 3 lần và được khuấy ở nhiệt độ từ 15 đến 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc thông qua Xelit và dịch lọc được cô trong môi trường chân không để thu được hợp chất trung gian được khử benzyl hóa (94mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 673 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-$d4$) δ 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,90-6,82 (m, 2H), 6,72-6,66 (m, 2H), 6,54 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,43-3,34 (m, 2H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,86-2,72 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 3H), 2,26 (d, J = 13,8 Hz, 3H), 2,15-1,94 (m, 4H), 1,75-1,63 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,39-1,32 (m, 8H), 1,31-1,20 (m, 2H), 1,12 (d, J = 5,0 Hz, 6H) ppm. Hỗn hợp của hợp chất trung gian được khử benzyl hóa (90mg) trong metanol (0,5mL) được xử lý bằng HCl trong dioxan (4M, 0,5mL) ở nhiệt độ từ 15 đến 25°C trong 16 giờ. Các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **9c** (40mg, hiệu suất 52%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 573,3 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-$d4$) δ 8,41 (s, 1H, NH của imidin), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 5,0

Hz, 2H), 3,40-3,22 (m, 2H), 2,99-2,71 (m, 4H), 2,41-2,21 (m, 6H), 2,15-1,93 (m, 4H), 1,75-1,64 (m, 4H), 1,47-1,33 (m, 8H), 1,27-1,25 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 1,09 (s, 3H) ppm.

Phương pháp 2: Dung dịch chứa hợp chất **9b** (25mg, 44µmol) trong toluen (1mL) được bổ sung phtalimit (10mg, 65µmol), triphenylphosphin (23mg, 88µmol) và diisopropyl azodicarboxylat (DIAD, 18mg, 88µmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ từ 20 đến 25°C trong 14 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (40mL), các chất hữu cơ được rửa bằng nước (20mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô. Phần còn lại được hòa tan trong etanol (5mL) và sau đó dung dịch etanolic được xử lý bằng hydrazin (0,3mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát, các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không, và phần còn lại được nghiền thành bột với axetonitril (10mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 10 phút và được lọc. Các chất rắn được rửa bằng axetonitril (10mL) và dịch lọc đã kết hợp được cô trong môi trường chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **9c** (11mg, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 573,4 $(M + 1)^+$.

Ví dụ 9

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất cuối cùng **9d** trong Bảng 1, trên đây. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.1.

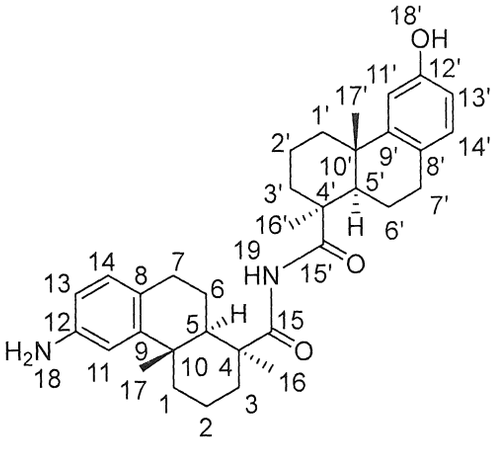
(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-amino-*N*-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**9d**)

Bước 1: Dung dịch chứa hợp chất **8d** (0,84g, 1,3mmol) trong etyl axetat (50mL) được bổ sung Pd/C ướt (10%, 0,15g) trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp này được dẫn lọc bằng hydro và được khuấy ở nhiệt độ từ 15 đến 25°C trong bóng khí hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc thông qua Xelit và dịch lọc được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (etyl axetat 0-50% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **9g** (0,66g, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 629 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$_{d6}$) δ 9,12 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,39 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4

Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 2,85 (td, J = 16,3, 3,8 Hz, 2H), 2,79-2,64 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 2H), 2,21-2,09 (m, 4H), 1,96-1,77 (m, 4H), 1,68-1,54 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,34-1,24 (m, 8H), 1,20-1,10 (m, 2H), 0,99 (s, 6H) ppm.

Bước 2: Dung dịch chứa hợp chất **9g** trong metanol (0,5mL) được bổ sung HCl trong dioxan (4M, 0,5mL) ở nhiệt độ 0°C, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ từ 15 đến 25°C trong 16 giờ. Các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **9d** (1,3mg, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 529,3 $(M + 1)^+$.

Dữ liệu NMR 500 MHz trong DMSO-$_{d6}$ (ppm) đối với hợp chất **9d** được tóm tắt trong Bảng 3 như sau.



Bảng 3

Nguyên tử #	^{1}H NMR	^{13}C NMR	Nguyên tử #	^{1}H NMR	^{13}C NMR
1	1,30 (Ha), 2,14 (He)	39,2	1’	1,30 (Ha), 2,14 (He)	39,36
2	1,54 (Ha), 1,84 (He)	19,61	2’	1,54 (Ha), 1,84 (He)	19,64
3	1,13 (Ha), 2,14 (He)	37,12	3’	1,13 (Ha), 2,14 (He)	37,18
4	-	45,52	4’	-	45,56
5	1,6	52,09	5’	1,6	52,32
6	1,84 (Ha), 2,23 (He)	21,27	6’	1,84 (Ha), 2,23 (He)	21,43
7	2,75	31	7’	2,75	31,08

Nguyên tử #	^{1}H NMR	^{13}C NMR	Nguyên tử #	^{1}H NMR	^{13}C NMR
8	-	121,65	8'	-	124,6
9	-	147,63	9'	-	148,39
10	-	38,17	10'	-	38,23
11	6,48	110,77	11'	6,63	111,81
12	-	146,43	12'	-	155,34
13	6,34	112,58	13'	6,5	113,23
14	6,68	129,09	14'	6,81	129,56
15	-	173,92	15'	-	174,03
16	1,26	27,65	16'	1,26	27,64
17	0,98	23,03	17'	0,98	23,08
18 (N)	4,69		18' (O)	8,99	
19 (N)	8,09				

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,65-6,57 (m, 2H), 6,50 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,99-2,85 (m, 2H), 2,79 (tt, J = 11,6, 5,8 Hz, 2H), 2,34-2,14 (m, 6H), 2,15-1,95 (m, 4H), 1,74-1,51 (m, 5H), 1,46-1,34 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,21-1,06 (m, 8H) ppm.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$d6$) δ 8,99 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,34 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 2,86-2,60 (m, 4H), 2,28-2,10 (m, 6H), 1,94-1,75 (m, 4H), 1,65-1,53 (m, 4H), 1,35-1,20 (m, 8H), 1,20-1,06 (m, 2H), 0,98 (s, 6H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-$d6$) δ 174,03, 173,92, 155,34, 148,39, 147,63, 146,43, 129,56, 129,09, 124,60, 121,65, 113,23, 112,58, 111,81, 110,77, 52,32, 52,09, 45,56, 45,52, 39,20, 39,36, 38,23, 38,17, 37,18, 37,12, 31,08, 31,00, 27,65, 27,64, 23,08, 23,03, 21,43, 21,27, 19,64, 19,61 ppm.

HPLC (phương pháp B): Thời gian lưu giữ (R_t): 8,92 phút, độ tinh khiết: 99,4%. HPLC bất đối: >99,9% (trong cột AD, AS, OD và OJ). Quay quang $[\alpha]^{25}$: +2,53° (1,7 g/100 mL THF).

Ví dụ 10

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất cuối cùng **9e** trong Bảng 1, trên đây. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.1.

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-*N*-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-1,4a-dimetyl-6-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**9e**)

Dung dịch chứa hợp chất **8e** (61mg, 77µmol) trong etyl axetat (1mL) được bổ sung Pd/C ướt (10%, 5mg) trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp này được dẫn lọc bằng hydro 3 lần và được khuấy trong điều kiện hydro ở nhiệt độ 30°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc thông qua Xelit và dịch lọc được cô trong môi trường chân không để thu được hợp chất trung gian được khử benzyl hóa (54mg, ESI m/z: 698 $(M + 1)^+$), được hòa tan trong metanol (0,5mL) và được xử lý bằng HCl trong dioxan (4M, 0,5mL) ở nhiệt độ từ 15 đến 25°C trong 16 giờ. Các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **9e** (10mg, hiệu suất 22%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 598 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-$_{d4}$) δ 8,40 (s, 1H, NH), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 3,36 (m, 8H), 3,02-2,71 (m, 4H), 2,42-2,20 (m, 6H), 2,15-1,92 (m, 4H), 1,79-1,59 (m, 4H), 1,52-1,18 (m, 10H), 1,12 (d, J = 9,1 Hz, 6H) ppm.

Ví dụ 11

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất cuối cùng **9f** trong Bảng 1, trên đây. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.1.

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(dimetylamino)-*N*-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**9f**)

Dung dịch chứa hợp chất **8d** (36mg, 50µmol) trong metanol (0,5mL) được bổ sung với HCl trong dioxan (4N, 0,5mL, 2mmol) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ từ 20 đến 25°C trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng LC-MS cho

đến khi hợp chất **8d** được tiêu thụ. Các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không để thu được 27mg hợp chất trung gian amin tự do, được hòa tan trong metanol (2mL), sau đó bổ sung Pd/C (10%, 5mg) trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp phản ứng được dẫn lọc bằng hydro và được khuấy ở nhiệt độ từ 20 đến 25°C trong bóng khí hydro trong 16 giờ. Bước N-metyl hóa xảy ra với metanol trong điều kiện axit. Hỗn hợp này được lọc thông qua Xelit, và dịch lọc được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **9f** (10mg, hiệu suất 36%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 557 $(M + H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (s, 1H), 6,99-6,90 (m, 2H), 6,73 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,68-6,58 (m, 3H), 4,69 (s, 1H), 2,98-2-2,85 (m, 8H), 2,87-2,72 (m, 2H), 2,35-2,16 (m, 6H), 2,15-1,98 (m, 4H), 1,66 (d, J = 14,5 Hz, 4H), 1,5-1,34 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,31 (s, 3H) 1,19 (s, 3H), 1,17-1,08 (m, 5H) ppm.

Ví dụ 12

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất cuối cùng **9g** trong Bảng 1, trên đây. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.1.

tert-butyl (4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonylcarbamoyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-ylcarbamat (**9g**)

Dung dịch chứa hợp chất **8d** (0,84g, 1,3mmol) trong etyl axetat (50mL) được bổ sung Pd/C ướt (10%, 0,15g) trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp này được dẫn lọc bằng hydro và được khuấy ở nhiệt độ từ 15 đến 25°C trong bóng khí hydro trong 16 giờ cho đến khi hợp chất **8d** được tiêu thụ toàn bộ, mà được theo dõi bằng LCMS. Hỗn hợp này được lọc thông qua Xelit và dịch lọc được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (etyl axetat 0-50% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất **9g** (0,66g, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 629 $(M + 1)^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-$d6$) δ 9,12 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,39 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 2,85 (td, J = 16,3, 3,8 Hz, 2H), 2,79-2,64 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 2H), 2,21-2,09 (m, 4H), 1,96-1,77 (m, 4H), 1,68-1,54 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,34-1,24 (m, 8H), 1,20-1,10 (m, 2H), 0,99 (s, 6H) ppm.

Ví dụ 13

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất cuối cùng **9h** trong Bảng 1, trên đây. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.1.

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(2-aminoaxetamido)-*N*-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**9h)**

Dung dịch chứa Fmoc-Gly-OH (30mg, 0,1mmol) trong DMF (1mL) được bổ sung HATU (38mg, 0,1mmol), và DIPEA (39mg, 0,3mmol) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong một giờ. Sau đó hỗn hợp này được bổ sung hợp chất **9d** (30mg, 0,06mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ cho đến khi hợp chất **9d** được tiêu thụ toàn bộ (như được theo dõi bằng LCMS). Hỗn hợp này được bổ sung piperidin (0,2mL), và hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng. Các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không và phần còn lại được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **9h** (17mg, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 586 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$_{d6}$) δ 9,70 (br s, 1H, CON*H*-Ph), 9,03 (s, 1H, O*H*), 8,12 (s, 1H, N*H* của imidin), 7,52 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 3,22 (s, 2H), 2,95-2,63 (m, 4H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,23-2,08 (m, 4H), 1,98-1,77 (m, 4H), 1,71-1,51 (m, 4H), 1,37-1,23 (m, 8H), 1,20-1,09 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 14

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất cuối cùng **9i** trong Bảng 1, trên đây. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.1.

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(3-aminopropanamido)-*N*-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**9i**)

Dung dịch chứa Boc-β-Ala-OH (38mg, 0,2mmol) trong DMF (1mL) được bổ sung HATU (76mg, 0,2mmol), và DIPEA (52mg, 0,4mmol) ở nhiệt độ 25°C. Dung dịch thu

được được khuấy ở nhiệt độ này trong một giờ. Sau đó dung dịch này được bổ sung hợp chất **9d** (53mg, 0,1mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ cho đến khi hợp chất **9d** được tiêu thụ toàn bộ (như được theo dõi bằng LCMS). Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được hòa tan trong DCM (2mL) và dung dịch này được bổ sung từ từ TFA (0,2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **9i** (30mg, hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 600 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-$d4$) δ 7,38 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,80-2,63 (m, 2H), 2,47 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,30-2,12 (m, 6H), 2,02-1,85 (m, 4H), 1,65-1,54 (m, 4H), 1,37-1,28 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,21-1,11 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 1,01 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 15

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất cuối cùng **9j** trong Bảng 1, trên đây. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.1.

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-((*S*)-2-amino-3-hydroxypropanamido)-*N*-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**9j**)

Sử dụng quy trình giống như quy trình để điều chế hợp chất **9h** ngoại trừ việc thay thế Fmoc-Gly-OH bằng Fmoc-Ser-OH, **9j** (18mg, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng thu được. ESI m/z: 616 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$d6$) δ 9,74 (br s, 1H, CON*H*-Ph), 9,00 (s, 1H, O*H*), 8,11 (s, 1H, N*H* của imidin), 7,58 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 4,82 (t, J = 5,5 Hz, 1H, O*H* trên Ser), 3,62-3,45 (m, 3H), 2,97-2,61 (m, 4H), 2,33-2,21 (m, 2H), 2,21-2,03 (m, 4H), 1,96-1,77 (m, 4H), 1,70-1,50 (m, 4H), 1,36-1,20 (m, 8H), 1,23-1,06 (m, 2H), 1,06-0,93 (m, 6H) ppm.

Ví dụ 16

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất cuối cùng **9k** trong Bảng 1, trên đây. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.1.

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-*N*-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-1,4a-dimetyl-6-(2-(metylamino)axetamido)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit; muối của axit trifloaxetic (**9k**)

Theo quy trình điều chế hợp chất **9i** ngoại trừ việc thay thế Boc-β-Ala-OH bằng *N*-Boc-Sar-OH, thu được hợp chất **9k** (27mg, hiệu suất 28%, muối TFA) dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp A). ESI m/z: 600,5 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-$_{d6}$) δ 10,33 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,97-2,66 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,37-2,23 (m, 2H), 2,21-2,06 (m, 4H), 2,00-1,77 (m, 4H), 1,70-1,50 (m, 4H), 1,38-1,23 (m, 8H), 1,21-1,08 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H) ppm.^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-$_{d6}$) δ -73,43 ppm.

Ví dụ 17

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất cuối cùng **9l** trong Bảng 1, trên đây. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.1.

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-*N*-[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl]-6-[(2*S*)-2,6-diaminohexanamido]-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit; muối của axit trifloaxetic (**9l**)

Theo quy trình điều chế hợp chất **9i** ngoại trừ việc thay thế Boc-β-Ala-OH bằng Boc-Lys-OH, thu được hợp chất **9l** (9mg, hiệu suất 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 657,5 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-$_{d6}$) δ 10,33 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,78 (br s, 6H), 7,51 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,82-2,67 (m, 5H), 2,29 (s, 2H), 2,15 (s, 4H), 1,85 (s, 6H), 1,64-1,51 (m, 6H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 10H), 1,13 (s, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO $_{d6}$) δ -73,53 ppm.

Ví dụ 18

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất cuối cùng **9m** trong Bảng 1, trên đây. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.1.

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-*N*-[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl]-6-[(2*S*)-2-amino-3-(1*H*-imidazol-4-yl)propanamido]-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit; muối của axit trifloaxetic (**9m**)

Theo quy trình điều chế hợp chất **9i** ngoại trừ việc thay thế Boc-β-Ala-OH bằng Boc-His-OH, thu được hợp chất **9m** (11mg, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 666,3 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$_{d6}$) δ 10,39 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,45 (br s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31-7,27 (dd, J = 8,3 Hz, 1,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,28-3,13 (m, 2H), 2,95-2,63 (m, 4H), 2,34-2,22 (m, 2H), 2,22-2,08 (m, 4H), 1,93-1,81 (m, 4H), 1,66-1,56 (m, 4H), 1,37-1,22 (m, 8H), 1,22-1,08 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO$_{d6}$) δ -73,64 ppm.

Ví dụ 19

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất cuối cùng **9n** trong Bảng 1, trên đây. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.1.

Axit (3*S*)-3-amino-3-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl]carbamoyl}-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}propanoic (**9n**)

Theo quy trình để điều chế hợp chất **9i** ngoại trừ việc thay thế Boc-β-Ala-OH bằng OtBu-*N*-Boc-Asp-OH, thu được hợp chất **9n** (11mg, hiệu suất 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 644,3 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$_{d6}$) δ 10,34 (br s, 1H), 9,03 (br s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 3,79-3,74 (m, 1H), 2,93-2,69 (m, 5H), 2,37-2,23 (m, 3H), 2,22-2,08 (m, 4H), 1,95-1,78 (m, 4H), 1,66-1,54 (m, 4H), 1,42-1,22 (m, 8H), 1,19-1,09 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 20

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất cuối cùng **9o** trong Bảng 1, trên đây. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.1.

Axit (4*S*)-4-amino-4-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl]carbamoyl}-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}butanoic; muối của axit trifloaxetic (**9o**)

Theo quy trình để điều chế hợp chất **9i** ngoại trừ việc thay thế Boc-β-Ala-OH bằng OtBu-*N*-Boc-Glu-OH, thu được hợp chất **9o** (8mg, hiệu suất 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 658,3 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-$_{d6}$) δ 10,32 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,97-2,67 (m, 4H), 2,41-2,22 (m, 4H), 2,22-2,08 (m, 4H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,94-1,80 (m, 4H), 1,69-1,52 (m, 4H), 1,42-1,22 (m, 8H), 1,22-1,06 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,99 (s, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-$_{d6}$) δ -73,50 ppm.

Ví dụ 21

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất cuối cùng **9p** trong Bảng 1, trên đây. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.1 và quy trình tổng hợp được thể hiện trên Fig.3a.

Bước 1: tạo ra (1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(aminometyl)-*N*-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(benzyloxy)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit; muối của axit trifloaxetic (**9p'**)

Dung dịch chứa hợp chất **8g** (70mg, 0,11mmol) trong etanol (15mL) trong điều kiện nitơ được bổ sung Raney Ni (0,10g) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung dung dịch amoniac đậm đặc chứa nước (1,5mL). Hỗn hợp thu được được dẫn lọc bằng hydro và được khuấy trong môi trường hydro thông qua bóng khí trong 18 giờ. Quy trình khử được cho là hoàn thành theo LCMS. Dung dịch được lọc thông qua Xelit và dịch lọc được cô trong môi trường chân không để thu được vật liệu thô (67mg, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng, 7mg được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp A) để tạo ra

hợp chất **9p'** (4mg, muối TFA) để phân tích NMR. ESI m/z: 633,4 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-$d6$) δ 9,21 (s, 2H), 9,01 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,52-7,34 (m, 6H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 4,19-4,03 (m, 4H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,87-2,77 (m, 2H), 2,75-2,64 (m, 1H), 2,35-2,24 (m, 3H), 2,22-2,09 (m, 3H), 1,96-1,74 (m, 4H), 1,71-1,51 (m, 4H), 1,38-1,22 (m, 8H), 1,21-1,08 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,99 (s, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-$d6$) δ -73,53 ppm.

Bước 2: Tạo ra (1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(aminometyl)-*N*-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit; muối của axit trifloaxetic (**9p**)

Dung dịch chứa hợp chất **9p'** (60mg, 95µmol) trong DCM (5mL) được bổ sung từng giọt boron tribromua (1M trong DCM, 1mL) trong môi trường argon ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong một giờ cho đến khi nhóm benzyl được loại bỏ hoàn toàn theo LCMS. Sau đó hỗn hợp này được làm nguội bằng từng giọt metanol (5mL) ở nhiệt độ -78°C và hỗn hợp phản ứng được để ấm lên nhiệt độ trong phòng. Dung dịch được pha loãng với DCM (50mL) và được rửa bằng natri bicacbonat chứa nước bão hòa (20 mL x 2). Các chất hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp A) để thu được hợp chất nêu ở đề mục **9p** (15mg, hiệu suất 30%, muối TFA) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 543,2 $(M + 1)^+$.^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$d6$) δ 9,02 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 (br s, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,87-2,76 (m, 2H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,36-2,24 (m, 3H), 2,22-2,10 (m, 3H), 1,97-1,78 (m, 4H), 1,68-1,53 (m, 4H), 1,35-1,23 (m, 8H), 1,16 (qd, J = 14,0, 3,6 Hz, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,99 (s, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO$_{d6}$) δ -73,53 ppm.

Ví dụ 22

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất cuối cùng **9q** trong Bảng 1, trên đây. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.1.

Axit 4-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl]carbamoyl}-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}butanoic **(9q)**

Lọ được vặn chặt nắp dung tích 4mL được bổ sung hợp chất **9d** (15mg, 28µmol) và anhydrit glutaric (5,0mg, 43µmol). Hỗn hợp các chất rắn được hòa tan trong THF (0,2mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ cho đến khi phản ứng được hoàn thành, như được theo dõi bằng LCMS. Hỗn hợp được pha loãng với metanol (2mL). Dung dịch được lọc và dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **9q** (10mg, hiệu suất 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 643,3 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9,73 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 2,94-2,60 (m, 4H), 2,33-2,07 (m, 10H), 1,96-1,51 (m, 10H), 1,37-1,21 (m, 8H), 1,14 (t, J = 14,1 Hz, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 23

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất cuối cùng **9r** trong Bảng 1, trên đây. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.1 và quy trình tổng hợp được thể hiện trên Fig.3b.

Axit 2-[({[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl]carbamoyl}-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}metyl)amino]axetic; muối của axit trifloaxetic **(9r)**

Dung dịch chứa axit Boc-iminodiaxetic (30mg, 0,13mmol) trong DMF (0,5mL) được bổ sung HATU (60mg, 0,16mmol), và DIPEA (72mg, 0,56mmol) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong một giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ từ 10 đến 15°C, và sau đó hỗn hợp này được bổ sung hợp chất **9d** (30mg, 57µmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ từ 10 đến 15°C trong 3 giờ, hợp chất **9d** được tiêu thụ toàn bộ (như được theo dõi bằng LCMS). Hỗn hợp phản ứng được bổ sung lithi hydroxit chứa nước (1M, 0,5mL). Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt

độ trong phòng và được lọc thông qua màng lọc hình trụ, dịch lọc được tách ra một cách trực tiếp bằng phương pháp sắc ký nhanh pha đảo (axetonitri 5-90% trong nước (với TFA 0,1%) để thu được chất rắn màu trắng. Các chất rắn được hòa tan trong DCM (0,4mL) và dung dịch được bổ sung từ từ TFA (0,1mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **9r** (10mg, hiệu suất 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 644,4 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 10,24 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,67-6,60 (m, 1H), 6,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,88-3,76 (m, 4H), 2,96-2,61 (m, 5H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,19-2,08 (m, 4H), 1,97-1,78 (m, 4H), 1,69-1,54 (m, 4H), 1,39-1,20 (m, 8H), 1,22-1,08 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO_{d6}$) δ -73,44 ppm.

Ví dụ 24

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất cuối cùng **9t** trong Bảng 1, trên đây. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.1, và quy trình tổng hợp được thể hiện trên Fig.3c.

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-amino-*N*-((1*R*,4a*S*,10a*R*)-7-isopropyl-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**9t**)

Bước 1: tạo ra (1*R*,4a*S*,10a*R*)-perflophenyl 7-isopropyl-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxylat (**6d**)

Sử dụng quy trình giống như quy trình để tạo ra hợp chất **6b** ngoại trừ việc thay thế hợp chất **4** bằng hợp chất **14f** (axit dehydroabietic, CAS No. 1740-19-8, 0,50g, 1,7mmol), thu được hợp chất **6d** (0,30g, hiệu suất 39%) dưới dạng dầu không màu thu được sau khi sắc ký nhanh (etyl axetat 5% trong ete dầu mỏ). ^{1}HNMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 7,2 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,00-6,99 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,94-2,78 (m, 3H), 2,38-2,36 (m, 1H), 2,25-2,23 (m, 1H), 2,02-1,73 (m, 5H), 1,46-1,40 (m, 2H),1,36 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 6H) ppm.

Bước 2: tạo ra *tert*-butyl (4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-((1*R*,4a*S*,10a*R*)-7-isopropyl-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonylcarbamoyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-ylcarbamat (**8t**)

Sử dụng quy trình giống như quy trình tạo ra hợp chất **8d**, phản ứng kết hợp amit của hợp chất **7d** (40mg, 0,11mmol) với hợp chất **6d** (60mg, 0,13mmol) thu được sản phẩm tinh khiết **8t** (10mg, hiệu suất 14%). ESI m/z: 655 $(M + 1)^+$.

Bước 3: tạo ra (1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-amino-*N*-((1*R*,4a*S*,10a*R*)-7-isopropyl-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**9t**)

Dung dịch chứa hợp chất **8t** (10mg, 15µmol) trong DCM (2mL) được bổ sung từng giọt TFA (0,2mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong một giờ cho đến khi Boc được loại bỏ, được theo dõi bằng LCMS. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM (20mL) và được rửa bằng natri bicacbonat chứa nước bão hòa, nước và nước muối. Dung dịch hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong môi trường chân không để thu được hợp chất **9t** (5mg, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 555,2 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-$_{d4}$) δ 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,55-6,53 (m, 1H), 2,88-2,74 (m, 5H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,31-2,28 (m, 3H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,81-1,67 (m, 4H), 1,52-1,46 (m, 2H), 1,42 (s, 4H), 1,35 (s, 3H), 1,32-1,30 (m, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,13 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 25

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất cuối cùng **9u** trong Bảng 1, trên đây. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.1, và quy trình tổng hợp được thể hiện trên Fig.3d.

Bước 1: tạo ra (4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-(aminometyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-ol **(7f')**

Dung dịch chứa hợp chất **7f** (0,10g, 0,37mmol) trong THF (10mL) được bổ sung phức hợp boran-metyl sulfua (2M trong THF, 1,9mL, 3,7mmol) bằng xi lanh ở nhiệt độ

trong phòng. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 48 giờ cho đến khi phản ứng được hoàn thành, như được theo dõi bằng LC-MS. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát, hỗn hợp phản ứng này được rót vào metanol lạnh (50mL) ở nhiệt độ từ 0 đến 5°C. Các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **7f'** (45mg, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 260,2 $(M + 1)^+$.

Bước 2: tạo ra (1*S*,4a*S*,10a*R*)-*N*-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]metyl}-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**9u**)

Dung dịch chứa axit podocarpic **1** (10mg, 36µmol) trong DMF (0,5mL) được bổ sung HATU (21mg, 55µmol) và DIPEA (14mg, 0,11mmol) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 16 giờ. Sau đó hỗn hợp này được bổ sung hợp chất **7f'** (10mg, 39µmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 40 giờ, được theo dõi bằng LCMS, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp A) để thu được hợp chất **9u** (9mg, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 516,3 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8,93 (br s, 2H), 6,77 (dd, J = 8,2, 5,3 Hz, 2H), 6,70 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,62 (s, 2H), 6,47 (dt, J = 8,2, 2,1 Hz, 2H), 3,70-3,62 (m, 1H), 2,87-2,55 (m, 5H), 2,22-2,09 (m, 4H), 2,02-1,80 (m, 4H), 1,72-1,13 (m, 14H), 1,10-1,04 (m, 1H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87-0,81 (m, 1H) ppm.

Ví dụ 26

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất **15b** trong Bảng 1, trên đây. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.1, và quy trình tổng hợp được thể hiện trên Fig.3e.

Chất tương tự glucoza **15b** thu được từ bước thủy phân cơ bản axetyl este **15a,** trong đó **15a** được tạo ra bằng cách xử lý bis-phenol **9a** bằng bromo-glucoza **16**.

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-*N*-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-1,4a-dimetyl-6-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**15b**)

Dung dịch chứa hợp chất **9a** (10mg, 19µmol) trong axetonitril (0,2mL) được bổ sung [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tris(axetyloxy)-6-bromooxan-2-yl]metyl axetat (**16**, 10mg, 24µmol) và bạc(I) oxit (15mg, 64µmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ từ 10 đến 20°C trong 48 giờ. Hỗn hợp này được lọc thông qua Xelit và dịch lọc được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại (sản phẩm thô **15a**) được hòa tan trong THF/nước (thể tích/thể tích = 4,1mL) và dung dịch này được bổ sung lithi hydroxit (0,50mg, 0,021mmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 18°C trong 2 giờ, hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **15b** (2mg, hiệu suất 15%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 692 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,96-6,89 (m, 2H), 6,85-6,75 (m, 2H), 6,66-6,61 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,26 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,52-4,49 (m, 1H), 2,32-2,22 (m, 4H), 2,21-2,09 (m, 4H), 1,93-1,78 (m, 5H), 1,66-1,54 (m, 4H), 1,32-1,22 (m, 14H), 1,15 (s, 3H), 1,00 (d, J = 7,7 Hz, 6H) ppm.

Ví dụ 27

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra hợp chất **17b** và **17c** trong Bảng 1, trên đây. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.4.

Chất tương tự axit phosphoric **17a** thu được từ bước xử lý phenol **9g** bằng diphosphoryl clorua **18**. Hợp chất **17b** và **17c** thu được từ bước khử bảo vệ axit của hợp chất **17a** với TFA. Chất tương tự axit phosphoric **17c** dễ tan trong nước trong điều kiện kiềm và trung tính, nhưng không ổn định ở độ pH = 5, và được chuyển hóa thành metoxy phosphat **17b** khi có mặt metanol, khi đó chất này được phát hiện ra là ổn định ở độ pH từ 5 đến 8.

(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-amino-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonylcarbamoyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl metyl hydro phosphat (**17b**); (4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-amino-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonylcarbamoyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl dihydrogen phosphat (**17c**)

Dung dịch đã được khuấy chứa hợp chất **9g** (10mg, 16µmol) trong THF (0,1mL) ở nhiệt độ -40°C được bổ sung diphosphoryl clorua **18** (10mg, 40µmol) và TEA (16mg,

0,16mmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -40°C trong một giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước và độ pH được điều chỉnh bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa đến độ pH = 8. Sau đó dung dịch này được axit hóa bằng hydroclorua chứa nước (1N) đến độ pH = 2, và được chiết bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, và được cô để tạo ra sản phẩm thô **17a**. Dung dịch chứa hợp chất **17a** (11mg) trong khoảng 1% metanol trong metylen clorua (1mL) được bổ sung TFA (0,1mL), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong một giờ. Các thành phần bay hơi được loại bỏ, và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để tạo ra hợp chất **17b** (3mg, hiệu suất 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng và hợp chất **17c** (2mg, hiệu suất 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

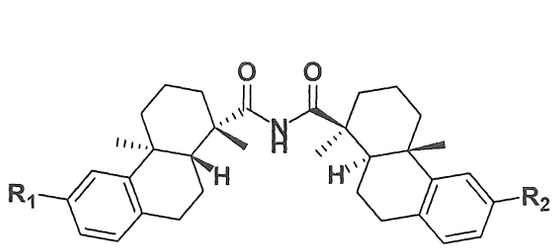
Đối với hợp chất **17b:** ESI m/z: 623 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$d6$) δ 8,13 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,89-6,84 (m, 2H), 6,76-6,67 (m, 1H), 3,60 (d, J = 11,4 Hz, 3H), 2,89 (t, J = 17,0 Hz, 2H), 2,81-2,68 (m, 1H), 2,56-2,50 (m, 4H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,16 (d, J = 12,3 Hz, 4H), 1,93-1,80 (m, 4H), 1,67-1,55 (m, 4H), 1,33-1,20 (m, 8H), 1,15 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 1,00 (s, 6H) ppm.

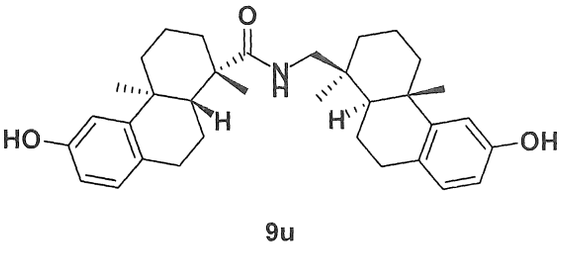
Đối với hợp chất **17c:** ESI m/z: 609 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$d6$) δ 8,11 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,00-6,91 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 2,80-2,57 (m, 5H), 2,31-2,22 (m, 2H), 2,19-2,07 (m, 4H), 1,95-1,73 (m, 4H), 1,69-1,48 (m, 4H), 1,27 (d, J = 5,9 Hz, 8H), 1,21-1,06 (m, 2H), 0,99 (s, 6H) ppm.

Ví dụ 28

Các cấu trúc, các giá trị LogP đã tính được, các kết quả MS và HPLC cho các hợp chất trên đây được tóm tắt trong Bảng 4.

Bảng 4. Các tính chất lý hóa của Chất tải





9u

	R1	R2	CLogP	MS M+H (100%)	HPLC	
					Độ tinh khiết (%)	R_t (phút)
9a	OH	OH	+++	530,3	100	2,01
9b	OH	OCH_2CH_2OH	+++	574,2	100	2,00
9c	OH	$OCH_2CH_2NH_2$	+++	572,4	100	8,72
9d	OH	NH_2	+++	529,3	95	8,66
9e	OH	N-Piperazin	+++	598,4	100	8,99
9f	OH	$N(CH_3)_2$	+++	557,4	95	10,07
9h	OH	NH-Gly	+++	586,2	100	7,51
9i	OH	NH-β-Ala	+++	600,3	97	8,43
9j	OH	NH-Ser	++	616,3	92	6,38
9k	OH	NH-Sar	+++	599,4	99	7,55
9l	OH	NH-Lys	+++	657,5	96	6,82
9m	OH	NH-His	+++	666,3	99	6,85
9n	OH	NH-Asp	++	644,3	99	6,69
9o	OH	NH-Glu	++	658,3	100	7,41
9p	OH	CH_2 NH_2	+++	526,2	99	7,48
9q	OH	$NHCO(CH_2)_3CO_2H$	+++	643,3	100	9,35
9r	OH	$NHCOCH_2NH_2CH_2CO_2H$	+	644,4	100	7,7
9t	NH_2	iPr	+++	555,2	98	11,4
9u	OH	OH	+++	516,3	100	10,6
15b	OH	Glucoza	++	692,2	90	7,24
17b	NH_2	OPO_3HMe	+++	623,2	99	6,42
17c	NH_2	OPO_3H_2	+++	609,1	98	5,83

6 < +++ < 9; 4 < ++ < 6; 2 < + < 4

Ví dụ 29

Ví dụ này thể hiện phương pháp tổng quát để tạo ra Chất tải VA, Chất tải VC, và Chất tải VC-PAB, được tượng trưng bởi hợp chất **21c**, **21d**, **21h**, và **21j**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.5.

Hợp chất **21d** thu được từ phản ứng kết hợp amit của hợp chất **9d** với axit Fmoc-VA (**20**) sau đó là các điều kiện khử bảo vệ Fmoc tiêu chuẩn. Hợp chất **21c**, **21d**, **21h**, và **21j** thu được từ bước xử lý hợp chất **9c**, **9d**, **9h** hoặc **9j** với Fmoc-L-valin-L-xitrulin-*p*-aminobenzyl rượu *p*-nitrophenyl cacbonat (Fmoc-VC-PAB-PNP, **19**) sau đó là các điều kiện khử bảo vệ Fmoc tiêu chuẩn, một cách tương ứng.

4-((*S*)-2-((*S*)-2-amino-3-metylbutanamido)-5-ureidopentanamido)benzyl 2-((4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonylcarbamoyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yloxy)etylcarbamat (**21c**)

Dung dịch chứa hợp chất **9c** (18mg, 31µmol) trong DMF được bổ sung Fmoc-VC-PAB-PNP **19** (16mg, 21µmol) và DIPEA (20mg, 0,16mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ từ 20 đến 25°C trong 14 giờ. Hỗn hợp thu được được bổ sung piperidin (0,1mL), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ nữa cho đến khi Fmoc được loại bỏ khỏi hợp chất trung gian như được theo dõi bằng LC-MS. Hỗn hợp này được lọc thông qua màng, và dịch lọc được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **21c** (14mg, hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 978 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$_{d6}$) δ 10,22 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84-6,76 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,51 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,51 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,66 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,32 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,13-2,93 (m, 2H), 2,85 (t, J = 18,0 Hz, 2H), 2,77-2,63 (m, 2H), 2,26 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,22-2,03 (m, 4H), 1,89-1,82 (m, 4H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,68-1,53 (m, 4H), 1,46-1,40 (m, 2H), 1,27 (d, J = 3,3 Hz, 8H), 1,19-1,08 (m, 4H), 1,03-0,89 (m, 12H) ppm.

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-((*S*)-2-((*S*)-2-amino-3-metylbutanamido)propanamido)-*N*-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**21d**)

Dung dịch chứa hợp chất **9d** (53mg, 0,10mmol) trong DMF (1mL) được bổ sung Fmoc-Val-Ala-OH **20** (41mg, 0,10mmol), HATU (38mg, 0,1mmol), và DIPEA (26mg,

0,20mmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 14 giờ, hợp chất **9d** được tiêu thụ theo LC-MS. Sau đó hỗn hợp này được bổ sung piperidin (0,1mL) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ nữa. Hỗn hợp này được lọc, và dịch lọc được cô trong môi trường chân không và phần còn lại được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **21d** (45mg, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 699 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-$_{d4}$) δ 8,40 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,60-4,48 (m, 1H), 3,22-3,11 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,92-2,76 (m, 3H), 2,74-2,70 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 3H), 2,28 (d, J = 14,1 Hz, 3H), 2,16-1,96 (m, 3H), 1,81 (s, 1H), 1,78-1,65 (m, 4H), 1,53-1,42 (m, 4H), 1,38 (d, J = 5,3 Hz, 6H), 1,33-1,22 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,09 (d, J = 18,6 Hz, 6H) ppm.

{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-amino-3-metylbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]phenyl} metyl *N*-({[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl]carbamoyl}-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}metyl)carbamat (**21h**)

Sử dụng quy trình giống như quy trình tạo ra **21c**, ngoại trừ hợp chất **9h** được sử dụng thay vì hợp chất **9c**. Thu được hợp chất **21h** (85mg, hiệu suất 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 990 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-$_{d4}$) δ 8,40 (s, 1H, N*H* của imidin), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,66-4,52 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,75 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,26-3,03 (m, 3H), 3,02-2,75 (m, 4H), 2,42-2,22 (m, 7H), 2,14-1,98 (m, 5H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,85-1,59 (m, 6H), 1,40 (t, J = 15,9 Hz, 8H), 1,34-1,27 (m, 3H), 1,16-1,12 (m, 6H), 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,9 Hz, 3H) ppm.

{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-amino-3-metylbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]phenyl}metyl *N*-[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-

yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}-2-hydroxyetyl]carbamat (**21j**)

Sử dụng quy trình giống như quy trình tạo ra hợp chất **21c**, ngoại trừ hợp chất **9j** được sử dụng thay vì hợp chất **9c**. Thu được hợp chất **21j** (22mg, hiệu suất 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 1021 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-$_{d6}$) δ 10,02 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,69-8,65 (m, 1H), 8,11-8,00 (m, 4H), 7,65-7,53 (m, 3H), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,30-7,20 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65-6,61 (m, 1H), 6,50 (dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,00-5,95 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,00-4,95 (m, 3H), 4,60-4,40 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 4H), 3,15-2,55 (m, 10H), 2,40-2,20 (m, 3H), 2,20-2,00 (m, 5H), 2,00-1,80 (m, 4H), 1,86-1,55 (m, 6H), 1,27 (d, J = 4,8 Hz, 9H), 1,20-1,10 (m, 2H), 0,97-0,90 (m, 6H) ppm.

Ví dụ 30

Ví dụ này thể hiện phương pháp tổng quát để tạo ra yếu tố nối-chất tải **22d1**, **22d2**, và **22j**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.5.

Quy trình tổng quát để tạo ra yếu tố nối-chất tải **22:** Dung dịch chứa hợp chất **21** (5-30mg, 1 đương lượng) trong DMF (0,5mL) được bổ sung dung dịch chứa DIBAC-Suc-PEG$_4$-COOSu hoặc DIBAC-Suc-PEG$_4$-COOH, hoặc BCN-PEG$_4$-COOSu bán trên thị trường (1,2 đương lượng) trong THF (0,5mL) và sau đó đến TEA (2 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hợp chất **21** được tiêu thụ, như được theo dõi bằng LC-MS. Hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không và phần còn lại được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp prep-HPLC để thu được hợp chất **22** dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 31

Ví dụ này thể hiện phương pháp tổng quát để tạo ra yếu tố nối-chất tải **22d1**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.5.

1-(4-{2-azatrixyclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-yn-2-yl}-4-oxobutanamido)-*N*-[(1*S*)-1-{[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl]carbamoyl}-4b,8-

dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}etyl]carbamoyl}-2-metylpropyl]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amit (**22d1**)

Sử dụng quy trình tổng quát để tạo ra yếu tố nối-chất tải **22**, thu được hợp chất **22d1** (10mg, hiệu suất 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 1234 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-$_{d4}$) δ 7,65 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,62-7,51 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,57-6,54 (m, 1H), 5,15-5,10 (m, 1H), 4,62 (s, 6H), 4,52-4,45 (m, 1H), 4,22-4,02 (m, 1H), 3,77-3,64 (m, 3H), 3,60 -3,51 (m, 11H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,24 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,99-2,66 (m, 5H), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,37-2,24 (m, 6H), 2,21-2,12 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 5H), 1,74-1,65 (m, 4H), 1,47-1,41 (m, 4H), 1,39-1,35 (m, 6H), 1,31-1,22 (m, 2H), 1,14-1,10 (m, 6H), 1,05-0,97 (m, 6H) ppm.

Ví dụ 32

Ví dụ này thể hiện phương pháp tổng quát để tạo ra yếu tố nối-chất tải **22d2**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.5.

{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-azatrixyclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-yn-2-yl}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metylbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]phenyl}metyl *N*-[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamat (**22d2**)

Sử dụng quy trình tổng quát để tạo ra yếu tố nối-chất tải **22**, thu được hợp chất **22d2** (7mg, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 735,0 $(M/2 + H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-$_{d4}$) δ 7,65-7,62 (m, 3H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,44-7,42 (m, 3H), 7,39-7,18 (m, 7H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,56-6,54 (m, 1H), 5,15-5,10 (m, 3H), 4,64 (s, 5H), 4,53-4,49 (m, 1H), 4,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,77-3,66 (m, 3H), 3,59-3,51 (m, 11H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,24 (t, J =5,5 Hz, 2H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,84-2,68 (m, 3H), 2,55 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,40-2,33 (m, 3H), 2,28-1,91 (m, 11H), 1,75-1,58 (m, 5H), 1,36-1,22 (m, 11H), 1,12-1,11 (m, 5H), 1,01-0,98 (m, 6H) ppm.

Ví dụ 33

Ví dụ này thể hiện phương pháp tổng quát để tạo ra yếu tố nối-chất tải **22j**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.5.

{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-azatrixyclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-yn-2-yl}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metylbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]phenyl}metyl *N*-[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}-2-hydroxyetyl]carbamat (**22j**)

Sử dụng quy trình tổng quát để tạo ra yếu tố nối-chất tải **22**, thu được hợp chất **22j** (8mg, hiệu suất 26%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 778 $(M/2 + H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$_{d6}$) δ 10,02 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,88 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,65-7,53 (m, 4H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,40-7,25 (m, 7H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,00-5,95 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,10-5,05 (m, 4H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,25-4,10 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 5H), 3,50-3,40 (m, 12H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,15-2,55 (m, 10H), 2,40-2,20 (m, 5H), 2,20-2,10 (m, 4H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,86-1,70 (m, 5H), 1,64-1,54 (m, 6H), 1,50-1,25 (m, 9H), 1,20-1,10 (m, 2H), 1,00 (m, 6H), 0,86 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,5 Hz, 3H) ppm.

Ví dụ 34

Ví dụ này thể hiện phương pháp tổng quát để tạo ra yếu tố nối-chất tải mà có thể được liên hợp với kháng thể thông qua quy trình liên hợp xystein, được tượng trưng bởi hợp chất **24c**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.6.

Phản ứng kết hợp amit của hợp chất **21c** với axit Glu được thế (**23c1**) thu được hợp chất **23c**, được xử lý bằng MC-PEG$_4$-CO$_2$Su este (**23c2**) để thu được yếu tố nối-chất tải **24c**.

{4-[(2*S*)-5-(carbamoylamino)-2-[(2*S*)-2-[(2*R*)-2-[1-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-4-{[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl]carbamoyl}butanamido]-3-metylbutanamido]pentanamido]phenyl}metyl *N*-(2-{[(4bS,8S,8aR)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-

yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]oxy}etyl)carbamat (**24c**)

Bước 1: Dung dịch chứa hợp chất **23c1** (15mg, 25µmol) trong DMF (1mL) được bổ sung hợp chất **21c** (14mg, 14µmol), HATU (9,5mg, 25µmoL) và NMM (4,9mg, 49µmoL). Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 4 giờ, hợp chất **21c** được tiêu thụ theo LC-MS. Hỗn hợp thu được được xử lý bằng piperidin (0,1mL) và được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp prep-HPLC để thu được hợp chất **23c** (8,0mg, hiệu suất 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 675 $(M/2 + 1)^+$.

Bước 2: Dung dịch chứa hợp chất **23c** (10mg, 7,4µmol) trong DMF (1mL) được bổ sung hợp chất **23c2** (7mg, 22µmol) và *N*-metylmorpholin (2,0mg, 20µmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 4 giờ. Sau khi các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không, phần còn lại sau đó được hòa tan trong DCM (1mL) và dung dịch này được bổ sung TFA (0,1mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ và sau đó được cô trong môi trường chân không, và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **24c** (4,0mg, hiệu suất 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 1598 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$d6$) δ 9,71 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,20 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,13-8,08 (m, 2H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,84-6,77 (m, 2H), 6,67 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 5,98 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,33 (s, 3H), 4,23-4,13 (m, 1H), 3,92 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,62-3,54 (m, 6H), 3,51-3,45 (m, 18H), 3,07-2,62 (m, 9H), 2,43-2,35 (m, 2H), 2,32-2,21 (m, 4H), 2,19-2,09 (m, 6H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,93-1,70 (m, 8H), 1,68-1,53 (m, 6H), 1,51-1,33 (m, 2H), 1,27 (d, J = 3,2 Hz, 9H), 1,14 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 1,00 (d, J = 11,9 Hz, 6H), 0,87 (dd, J = 20,2, 6,8 Hz, 6H) ppm.

Ví dụ 35

Ví dụ này thể hiện phương pháp tổng quát để tạo ra yếu tố nối-chất tải mà có thể được liên hợp với kháng thể thông qua phản ứng click của azit với alkyn. Quy trình tổng hợp hợp chất trung gian cho các chất liên kết được thể hiện trên Fig.7, và quy trình tổng

hợp yếu tố nối-chất tải được thể hiện trên Fig.8. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.7 và Fig.8.

Fig.7 thể hiện quy trình tổng hợp COT-$(PEG_4)_n$-(N^2-Fmoc)dLys **26a** và **26b**. Phản ứng kết hợp amit của N^2-Fmoc-D-lysin **25a** với este bán trên thị trường **25c** thu được hợp chất **26a**. Phản ứng kết hợp amit của N^2-Fmoc-D-lysin **25a** với este bán trên thị trường **25b1**, sau đó khử bảo vệ Boc, thu được hợp chất **25b2**; phản ứng kết hợp amit của hợp chất **25b2** với hợp chất **25c** thu được hợp chất **26b**.

Fig.8 thể hiện quy trình tổng hợp tổng quát yếu tố nối-chất tải **29**, như các hợp chất **29c1**, **29c2**, **29d1**, **29d2**, **29d3**, **29d4**, **29h**, và **29j**. Quy trình tổng hợp yếu tố nối-chất tải **29** bắt đầu từ phản ứng kết hợp amit của hợp chất **26a** hoặc **26b** với hợp chất **21c**, **21d**, **21h**, và **21j**, một cách độc lập, sau đó khử bảo vệ Fmoc để tạo ra các hợp chất **27c**, **27d1**, **27d2**, **27h**, và **27j**, một cách độc lập, mỗi hợp chất này trải qua phản ứng đóng vòng 2+3 với xyclodextrin-azit để tạo ra các hợp chất **28c**, **28d1**, **28d2**, **28h**, và **28j**, một cách tương ứng. Cuối cùng, phản ứng kết hợp amit của các hợp chất **28c**, **28d1**, **28d2**, **28h**, và **28j**, với DIBAC-Suc-PEG_4-NHS este bán trên thị trường hoặc axit BCN-Carbamat-PEG_4 bán trên thị trường thu được các hợp chất **29c1**, **29c2**, **29d1**, **29d2**, **29d3**, **29d4**, **29h**, và **29j**, một cách tương ứng.

Ví dụ 36

Ví dụ này thể hiện phương pháp tổng quát để tổng hợp hợp chất trung gian cho chất liên kết **26a** và **26b**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.7.

Axit (2*R*)-6-[2-(xyclooct-2-yn-1-yloxy)axetamido]-2-{[(9*H*-fluoren-9-ylmetoxy)cacbonyl]amino}hexanoic (**26a**)

Dung dịch chứa hợp chất bán trên thị trường **25c** (65mg, 0,23mmol) và Fmoc-*D*-Lys-OH (85mg, 0,23mmol) trong DMF (2mL) được bổ sung TEA (52mg, 0,51mmol), và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó hỗn hợp này được cô trong môi trường chân không và phần còn lại được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký nhanh pha đảo (axetonitril 0-100% trong nước (TFA 0,05%)) để thu được hợp chất **26a** (85mg, hiệu suất 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 533 $(M + H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4): δ 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,35-4,22 (m, 2H), 4,22-4,09

(m, 2H), 4,09-3,99 (m, 1H), 3,94-3,81 (m, 1H), 3,79-3,67 (m, 1H), 3,15 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,17-1,96 (m, 3H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,85-1,66 (m, 4H), 1,66-1,41 (m, 5H), 1,41-1,25 (m, 3H) ppm.

Axit (24*R*)-24-(((9*H*-fluoren-9-yl)metoxy)cacbonylamino)-1-(xyclooct-2-ynyloxy)-2,18-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,19-diazapentacosan-25-oic (**26b**)

Bước 1: hỗn hợp của hợp chất **25b1** (4,6g, 10mmol) và Fmoc-(*D*)Lys-OH (**25a**, 3,6g, 10mmol) trong DMF (10mL) được bổ sung trietylamin (2,0g, 20mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong một giờ và sau đó được pha loãng với DCM (100mL) và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong môi trường chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (metanol 0-5% trong metylen clorua) để thu được hợp chất **25b2'** dưới dạng dầu không màu (5,5g, hiệu suất 77%). ESI m/z: 716,2 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$_{d6}$) δ 7,89 (d, J =7,5 Hz, 2H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,74-7,72 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,76-6,74 (m, 1H), 4,28-4,21 (m, 3H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,58 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,48-3,47 (m, 12H), 3,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,07-2,97 (m, 3H), 2,28 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,71-1,56 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,23-1,15 (m, 6H) ppm.

Bước 2: Dung dịch chứa hợp chất **25b2'** (0,60g, 0,84mmol) trong DCM (10mL) được bổ sung từng giọt TFA (2,0mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm lên và được khuấy ở nhiệt độ 25°C qua đêm cho đến khi hợp chất **25b2'** được tiêu thụ toàn bộ bằng TLC. Các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không để tạo ra phần cặn: ESI m/z: 616,3 $(M + H)^+$.

Bước 3: Dung dịch chứa phần cặn trên đây trong DMF (10mL) được bổ sung hợp chất **25c** (0,27g, 0,98mmol). Một lượng nhỏ của hỗn hợp phản ứng được thử nghiệm trên giấy pH ướt và độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh từ pH = 7 đến pH = 8 bằng cách bổ sung TEA (khoảng 1,0mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C, được theo dõi bằng LCMS, và được hoàn thành trong nửa giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM (100mL) và nước (100mL). Hỗn hợp thu được được axit hóa bằng hydroclorua (2N) đến độ pH = 2. Các chất hữu cơ được rửa bằng nước (80mL) và nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô trong môi trường chân không.

Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (metanol 0-5% trong metylen clorua) để thu được hợp chất **26b** dưới dạng dầu không màu (0,38g, hiệu suất 49%). ESI m/z: 780,3 $(M + H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 5,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,38-4,37 (m, 3H), 4,27-4,15 (m, 2H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,69 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,62-3,47 (m, 17 H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,46 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,27-2,01 (m, 3H), 1,91-1,72 (m, 5H), 1,66-1,55 (m, 4H), 1,42-1,34 (m, 3H) ppm.

Ví dụ 37

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra yếu tố nối-chất tải **27c**, **27d1**, **27d2**, **27h**, và **27j**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.8.

Quy trình tổng quát để tạo ra hợp chất trung gian yếu tố nối-chất tải **27**: Dung dịch chứa hợp chất **26a** hoặc **26b** (1 đương lượng) trong DMF (30-50mg hợp chất **26a** hoặc hợp chất **26b** trong mỗi mL DMF) sau đó được bổ sung HATU (1 đương lượng) và – một cách độc lập – hợp chất **21c**, **21d**, **21h**, hoặc **21j** (1 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hỗn hợp này đồng nhất. Hỗn hợp này được bổ sung từ từ DIPEA (5 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng thông qua xi lanh. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm (16 giờ) cho đến khi, một cách độc lập, hợp chất **21c**, **21d**, **21h**, hoặc **21j** được tiêu thụ theo LC-MS. Sau đó hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt piperidin (0,1mL, lượng dư) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ nữa cho đến khi nhóm Fmoc được loại bỏ như được theo dõi bằng LC-MS. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký nhanh pha đảo hoặc prep-HPLC (phương pháp B, điều kiện cơ sở) để – một cách độc lập – thu được các hợp chất **27c**, **27d1**, **27d2**, **27h**, và **27j**, một cách tương ứng, dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 38

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra yếu tố nối-chất tải **27c**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.8.

{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(2*R*)-2-amino-6-{1-[2-(xyclooct-2-yn-1-yloxy)axetamido]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido}hexanamido]-3-metylbutanamido]-5-

(carbamoylamino)pentanamido]phenyl}metyl *N*-(2-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]oxy}etyl)carbamat (**27c**)

Hợp chất **27c** (40mg, hiệu suất 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng thu được từ phản ứng kết hợp amit của hợp chất **21c** (85mg, 87µmol) với hợp chất **26b** (68mg, 87µmol), theo quy trình tổng quát để tạo ra hợp chất **27**. ESI m/z: 759 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,01 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,24-8,09 (m, 1H), 8,06-7,74 (m, 1H), 7,64-7,36 (m, 3H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,51 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,28-2,21 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,86-3,79 (m, 2H), 3,59 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,53-3,47 (m, 11H), 3,43 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,36 (s, 6H), 3,24 (dt, J = 12,8, 6,1 Hz, 3H), 3,10-2,91 (m, 4H), 2,85 (t, J = 17,2 Hz, 2H), 2,75-2,69 (m, 2H), 2,34-2,10 (m, 10H), 2,10-1,66 (m, 12H), 1,67-1,54 (m, 8H), 1,47-1,24 (m, 16H), 1,14 (t, J = 13,3 Hz, 2H), 1,01 (d, J = 11,8 Hz, 6H), 0,88(s, 3H) 0,84 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 39

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra yếu tố nối-chất tải **27d1**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.8.

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-((2*S*)-2-((2*S*)-2-((2*R*)-2-amino-6-(2-(xyclooct-2-ynyloxy)axetamido)hexanamido)-3-metylbutanamido)propanamido)-*N*-((1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl)-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**27d1**)

Hợp chất **27d** (30mg, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng thu được từ phản ứng kết hợp amit của hợp chất **26a** (35mg, 0,064mmol) với hợp chất **21d1** (45mg, 0,064mmol), theo quy trình tổng quát để tạo ra hợp chất **27**. ESI m/z: 991 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 7,51 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,64-4,57 (m, 1H), 4,48 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 4,20 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,43 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,24 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,02-

2,93 (m, 2H), 2,92-2,76 (m, 3H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,33-2,23 (m, 4H), 2,22-2,12 (m, 3H), 2,12-2,00 (m, 5H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,78-1,66 (m, 6H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,45 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 1,38 (d, J = 4,0 Hz, 6H), 1,34-1,22 (m, 4H), 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,06-0,98 (m, 6H) ppm.

Ví dụ 40

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra yếu tố nối-chất tải **27d2**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.8.

N-[(5*R*)-5-amino-5-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl]carbamoyl}-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}etyl]carbamoyl}-2-metylpropyl]carbamoyl}pentyl]-1-[2-(xyclooct-2-yn-1-yloxy)axetamido]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amit (**27d2**)

Hợp chất **27d2** (54mg, hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng thu được từ phản ứng kết hợp amit của hợp chất **21d** (60mg, 0,086mmol) với hợp chất **26b**, theo quy trình tổng quát để tạo ra hợp chất **27**. ESI m/z: 620 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-$_{d4}$) δ 7,61-7,48 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,27 (dd, J = 21,9, 7,2 Hz, 2H), 4,03 (dd, J = 15,1, 2,4 Hz, 1H), 3,96 (dt, J = 22,5, 6,5 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 15,1, 3,1 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 8,6 Hz, 12H), 3,60-3,54 (m, 3H), 3,44 (dd, J = 11,7, 5,9 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,02-2,91 (m, 1H), 2,91-2,74 (m, 3H), 2,46 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,40-2,31 (m, 3H), 2,26-2,22 (m, 5H), 2,21-1,79 (m, 12H), 1,77-1,65 (m, 6H), 1,62-1,53 (m, 3H), 1,47-1,43 (m, 5H), 1,38 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,33-1,22 (m, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,06-0,95 (m, 6H) ppm.

Ví dụ 41

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra yếu tố nối-chất tải **27h**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.8.

{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(2*R*)-2-amino-6-[2-(xyclooct-2-yn-1-yloxy)axetamido]hexanamido]-3-metylbutanamido]-5-

(carbamoylamino)pentanamido]phenyl}metyl *N*-({[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl]carbamoyl}-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}metyl)carbamat (**27h**)

Hợp chất **27h** (65mg, hiệu suất 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng thu được từ phản ứng kết hợp amit của hợp chất **21h** (80mg, 64µmol) với hợp chất **26a** (53mg, 97µmol), theo quy trình tổng quát để tạo ra hợp chất **27**. ESI m/z: 1283 $(M + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-$_{d4}$) δ 7,53-7,33 (m, 3H), 7,28-7,14 (m, 3H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,53-4,46 (m, 2H), 4,41 (dd, J = 8,9, 5,0 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,92-3,72 (m, 4H), 3,31 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,16-3,05 (m, 3H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,90-2,62 (m, 4H), 2,27-2,09 (m, 7H), 2,09-1,87 (m, 7H), 1,86-1,68 (m, 4H), 1,66-1,40 (m, 12H), 1,36-1,22 (m, 10H), 1,20-1,09 (m, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,89 (t, J = 7,0 Hz, 6H) ppm.

Ví dụ 42

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra yếu tố nối-chất tải **27j**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.8.

{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(2*R*)-2-amino-6-[2-(xyclooct-2-yn-1-yloxy)axetamido]hexanamido]-3-metylbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]phenyl}metyl *N*-[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}-2-hydroxyetyl]carbamat (**27j**)

Hợp chất **27j** (15mg, hiệu suất 33%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, theo quy trình tổng quát để tạo ra hợp chất **27**. ESI m/z: 1313,6 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-$_{d4}$) δ 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,72-6,71 (m, 1H), 6,57-6,54 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,64-4,52 (m, 1H), 4,35-4,28 (m, 2H), 4,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,88-3,84 (m, 3H), 3,43 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,26-3,10 (m, 4H), 3,00-2,76 (m, 3H), 2,38-2,24

(m, 7H), 2,19-2,02 (m, 9H), 1,98-1,78 (m, 4H), 1,74-1,54 (m, 12H), 1,45-1,26 (m, 14H), 1,13 (s, 6H), 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 6H) ppm.

Ví dụ 43

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra yếu tố nối-chất tải **28c**, **28d1**, **28d2**, **28h**, và **28j**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.8.

Quy trình tổng quát để tạo ra hợp chất trung gian yếu tố nối-chất tải **28:** Dung dịch chứa hợp chất **27** (30mg, 1 đương lượng) trong DMF (0,5mL) được bổ sung dung dịch chứa α-xyclodextrin azit (CD-N_3, ESI m/z: 1020 $(M + Na)^+$, 2 đương lượng; xem *Synthetic Communications*, **2002**, 32(21), 3367-3372.) trong DMF (0,5mL) ở nhiệt độ trong phòng thông qua xi lanh. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ từ 20 đến 25°C trong 3 ngày. Hợp chất **27** được tiêu thụ dựa trên phân tích LC-MS. Hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không và phần còn lại được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) hoặc phương pháp sắc ký nhanh pha đảo (axetonitril 0-100% trong nước với amoni bicacbonat 10%) để thu được hợp chất **28** dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 44

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra yếu tố nối-chất tải **28c**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.8.

{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(2*R*)-2-amino-6-(1-{2-[(1-{[31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42-dodecahydroxy-10,15,20,25,30-pentakis(hydroxymetyl)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29-dodecaoxaheptaxyclo[26.2.2.$2^{3,6}$.$2^{8,11}$.$2^{13,16}$.$2^{18,21}$.$2^{23,26}$]dotetracontan-5-yl]metyl}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-xycloocta[d][1,2,3]triazol-9-yl)oxy]axetamido}-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido)hexanamido]-3-metylbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]phenyl}metyl *N*-(2-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]oxy}etyl)carbamat (**28c**)

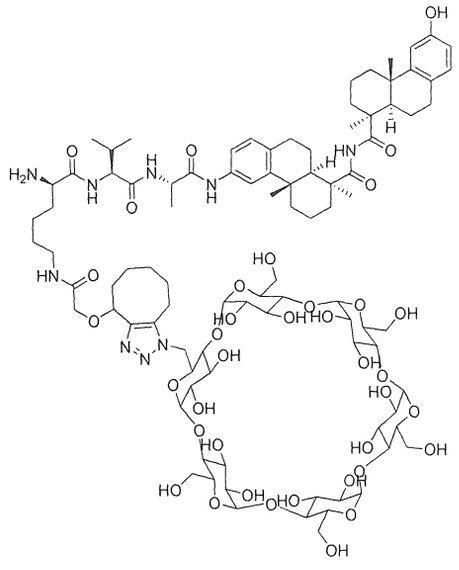
Hợp chất **28c** (51mg, hiệu suất 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng thu được từ phản ứng click (2+3) của hợp chất **27c** (40mg, 26μmol) với hợp chất CD-N_3 (52μmol), theo

quy trình tổng quát để tạo ra hợp chất **28**. ESI m/z: 1258 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$_{d6}$) δ 10,08 (s, 1H), 9,09-8,91 (m, 1H), 8,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,85-6,78 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,50 (br s, 15H), 5,15 (s, 1H), 4,96 (s, 3H), 4,85-4,78 (m, 12H), 4,70 (s, 3H), 4,56 (s, 3H), 4,39 (s, 5H), 3,89-3,75(m, 14H), 3,74-3,56 (m, 8H), 3,54-3,39 (m, 8H), 3,38-3,29 (m, 7H), 3,14 (s, 2H), 3,01 (d, J = 5,5 Hz, 5H), 2,86-2,8 (m, 2H), 2,74 (s, 4H), 2,32-2,23 (m, 5H), 2,16 (d, J = 11,2 Hz, 3H), 2,00 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,93-1,86 (m, 5H), 1,77-1,54 (m, 10H), 1,46-1,42 (m, 6H), 1,30-1,27 (m 11H), 1,14 (s, 3H), 1,00 (d, J = 12,5 Hz, 6H), 0,88(s, 3H) 0,84 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 45

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra yếu tố nối-chất tải **28d1**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.8.

(1*S*,4a*S*,10a*R*)-*N*-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(2*R*)-2-amino-6-{2-[(1-{[31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42-dodecahydroxy-10,15,20,25,30-pentakis(hydroxymetyl)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29-dodecaoxaheptaxyclo [26.2.2.2^{3,6}.2^{8,11}.2^{13,16}.2^{18,21}.2^{23,26}]dotetracontan-5-yl]metyl}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-xycloocta[d][1,2,3]triazol-4-yl)oxy]axetamido}hexanamido]-3-metylbutanamido]propanamido] -1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]cacbonyl}-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-carboxamit (**28d1**)



Hợp chất **28d1** (14mg, hiệu suất 23%) dưới dạng chất rắn màu trắng thu được từ phản ứng click (2+3) của hợp chất **27d1** (30mg, 30µmol) với CD-N_3 (60µmol), theo quy trình tổng quát để tạo ra hợp chất **28**.ESI m/z: 995 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,40 (s, 1H, imit-H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,32 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 5,24-5,16 (m, 1H), 5,01-4,95 (m, 6H), 4,65-3,43 (m, 40H), 3,14-2,72 (m, 7H), 2,55-1,26 (m, 44H), 1,16 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,09-0,93 (m, 6H) ppm.

Ví dụ 46

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra yếu tố nối-chất tải **28d2**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.8.

N-[(5*R*)-5-amino-5-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl]carbamoyl}-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}etyl]carbamoyl}-2-metylpropyl]carbamoyl}pentyl]-1-{2-[(1-{[31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42-dodecahydroxy-10,15,20,25,30-pentakis(hydroxymetyl)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29-dodecaoxaheptaxyclo[26.2.2.2^{3,6}.2^{8,11}.2^{13,16}.2^{18,21}.2^{23,26}]dotetracontan-5-yl]metyl}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-xycloocta[d][1,2,3]triazol-9-yl)oxy]axetamido}-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amit (**28d2**)

Hợp chất **28d2** (30mg, hiệu suất 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng thu được từ phản ứng click (2+3) của hợp chất **27d2** (23mg, 19µmol) với CD-N_3 (38µmol), theo quy trình tổng quát để tạo ra hợp chất **28**. ESI m/z: 1118 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$d6$) δ 9,91-9,85 (m, 1H), 9,13-8,90 (m, 1H), 8,58 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 8,50-8,47 (m, 1H), 8,17-8,00 (m, 6H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,52-5,50 (m, 11H), 5,14 (s, 1H), 4,86-4,67 (m, 10H), 4,54 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 4,46-4,32 (m, 5H), 4,06-3,94 (m, 3H), 3,89-3,76 (m, 4H), 3,73-3,61 (m, 5H), 3,57 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 3,53-3,34 (m, 12H), 3,33-3,19 (m, 4H), 3,17-3,08 (m, 3H), 3,00 (dd, J = 12,6, 6,2 Hz, 3H), 2,91-2,68 (m, 8H), 2,31-2,22 (m, 5H), 2,18-2,07 (m, 6H), 1,93-1,78 (m, 6H), 1,74-1,35 (m, 15H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 17H), 1,19-1,06 (m, 5H), 1,01-0,94 (m, 9H), 0,89-0,79 (m, 6H) ppm.

Ví dụ 47

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra yếu tố nối-chất tải **28h**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.8.

{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(2*R*)-2-amino-6-{2-[(1-{[31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42-dodecahydroxy-10,15,20,25,30-pentakis(hydroxymetyl)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29-dodecaoxaheptaxyclo[26.2.2.$2^{3,6}$.$2^{8,11}$.$2^{13,16}$.$2^{18,21}$.$2^{23,26}$]dotetracontan-5-yl]metyl}-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-xycloocta[d][1,2,3]triazol-4-yl)oxy]axetamido}hexanamido]-3-metylbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]phenyl}metyl *N*-({[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl]carbamoyl}-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}metyl)carbamat (**28h**)

Hợp chất **28h** (67mg, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng thu được từ phản ứng click (2+3) của hợp chất **27h** (60mg, 47µmol) với CD-N_3 (94µmol), theo quy trình tổng quát để tạo ra hợp chất **28**. ESI m/z: 1141 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-$d4$) δ 8,40 (s, 1H), 7,65-7,45 (m, 3H), 7,40-7,26 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H),

5,24-5,16 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,02-4,93 (m, 4H), 4,66-4,51 (m, 2H), 4,43-4,22 (m, 2H), 4,15-3,73 (m, 22H), 3,64-3,42 (m, 12H), 3,37 (s, 3H), 3,24-3,03 (m, 4H), 3,01-2,75 (m, 6H), 2,42-2,25 (m, 6H), 2,18-1,98 (m, 8H), 1,94-1,58 (m, 15H), 1,56-1,50 (m, 3H), 1,47-1,40 (m, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,34-1,25 (m, 4H), 1,16-1,10 (m, 6H), 1,09-0,93 (m, 7H) ppm.

Ví dụ 48

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra yếu tố nối-chất tải **28j**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.8.

{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(2*R*)-2-amino-6-{2-[(1-{[31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42-dodecahydroxy-10,15,20,25,30-pentakis(hydroxymetyl)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29-dodecaoxaheptaxyclo[26.2.2.2^{3},^{6}.2^{8},^{11}.2^{13},^{16}.2^{18},^{21}.2^{23},^{26}]dotetracontan-5-yl]metyl}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-xycloocta[d][1,2,3]triazol-4-yl)oxy]axetamido}hexanamido]-3-metylbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]phenyl}metyl *N*-[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}-2-hydroxyetyl]carbamat (**28j**)

Hợp chất **28j** (20mg, hiệu suất 57%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng từ phản ứng click (2+3) của hợp chất **27j** với CD-N_3 theo quy trình tổng quát để tạo ra hợp chất **28**. ESI m/z: 1156,0 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9,81-9,67 (m, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,20-8,06 (m, 5H), 7,85-7,22 (m, 18H), 6,97-6,49 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 5,65-5,33 (m, 15H), 5,14-4,92 (m, 5H), 4,82-4,72 (m, 6H), 4,60-4,54 (m, 4H), 4,36-4,28 (m, 3H), 4,18-3,96 (m, 3H), 3,85-3,55 (m, 27H), 3,49-3,39 (m, 23H), 3,28-3,08 (m, 8H), 2,94-2,57 (m, 4H), 2,42-2,07 (m, 8H), 1,99-1,45 (m, 22H), 1,28-1,11 (m, 23H), 1,05-0,95 (m, 6H), 0,89-0,79 (m, 7H) ppm.

Ví dụ 49

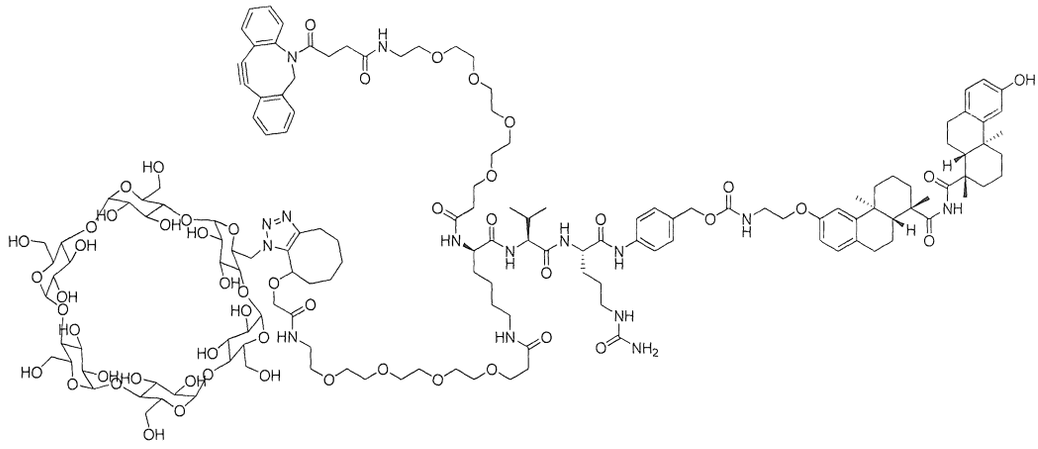
Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra yếu tố nối-chất tải **29c1**, **29c2**, **29d1**, **29d2**, **29d3**, **29d4**, **29h**, và **29j**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.8.

Quy trình tổng quát để tạo ra yếu tố nối-chất tải **29:** Dung dịch chứa hợp chất **28** (5-30mg, 1 đương lượng) trong DMF (0,5mL) được bổ sung dung dịch chứa DIBAC-Suc-PEG4-OSu hoặc BCN-PEG_4-NHS este bán trên thị trường (1,2 đương lượng) trong THF (0,5mL) và sau đó đến TEA (2 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hợp chất **28** được tiêu thụ, như được theo dõi bằng LC-MS. Hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không và phần còn lại được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp prep-HPLC để thu được hợp chất **29** dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 50

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra yếu tố nối-chất tải **29c1**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.8.

{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(2*R*)-2-[1-(4-{2-azatrixyclo[10.4.0.$0^{4,9}$]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-yn-2-yl}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-6-(1-{2-[(1-{[31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42-dodecahydroxy-10,15,20,25,30-pentakis(hydroxymetyl)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29-dodecaoxaheptaxyclo[26.2.2.$2^{3,6}$.$2^{8,11}$.$2^{13,16}$.$2^{18,21}$.$2^{23,26}$]dotetracontan-5-yl]metyl}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-xycloocta[d][1,2,3]triazol-9-yl)oxy]axetamido}-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido)hexanamido]-3-metylbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]phenyl}metyl-*N*-(2-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]oxy}etyl)carbamat (**29c1**)



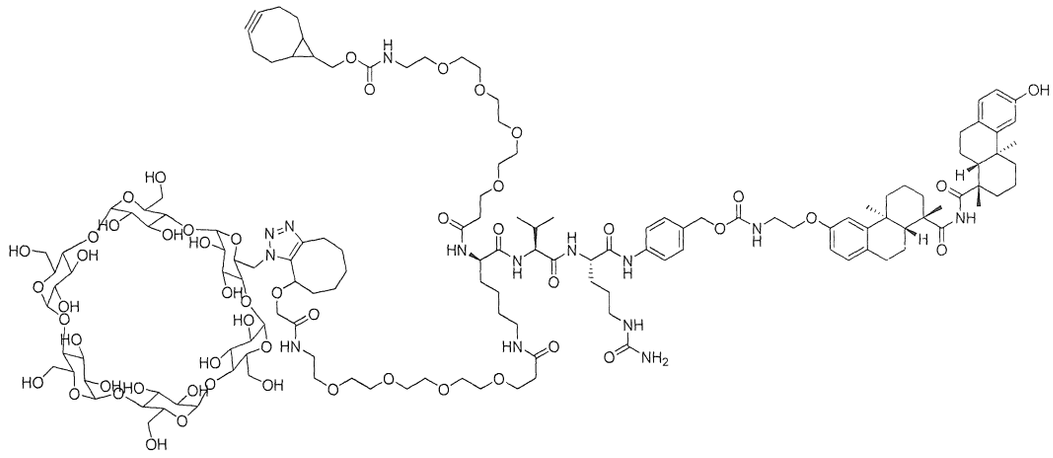
Hợp chất **29c1** (12mg, hiệu suất 39%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình tổng quát để tạo ra hợp chất **29**.

$C_{148}H_{213}N_{15}O_{53}$, khối lượng chính xác: 3048,4. ESI m/z: 1017 $(M/3 + 1)^+$. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9,68 (s, 1H), 8,21-8,04 (m, 3H), 7,88-7,74 (m, 2H), 7,71-7,56 (m, 3H), 7,52-7,21 (m, 8H), 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,70-6,58 (m, 2H), 6,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,78-5,33 (m, 12H), 5,22-4,51 (m, 14H), 4,43-4,12 (m, 4H), 4,07-3,55 (m, 35H), 3,53-3,33 (m, 38H), 3,33-2,52 (m, 32H), 2,43-1,21 (m, 41H), 1,20-0,77 (m, 14H) ppm.

Ví dụ 51

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra yếu tố nối-chất tải **29c2**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.8.

{Bixyclo[6.1.0]non-4-yn-9-yl}metyl *N*-(14-{[(1*R*)-1-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-1-{[4-({[(2-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]oxy}etyl)carbamoyl]oxy}metyl)phenyl]carbamoyl}-4-(carbamoylamino)butyl]carbamoyl}-2-metylpropyl]carbamoyl}-5-(1-{2-[(1-{[31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42-dodecahydroxy-10,15,20,25,30-pentakis (hydroxymetyl)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29-dodecaoxaheptaxyclo [26.2.2.$2^{3,6}$.$2^{8,11}$.$2^{13,16}$.$2^{18,21}$.$2^{23,26}$]dotetracontan-5-yl]metyl}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-xycloocta[d][1,2,3]triazol-9-yl)oxy]axetamido}-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido)pentyl]carbamoyl}-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-yl)carbamat (**29c2**)



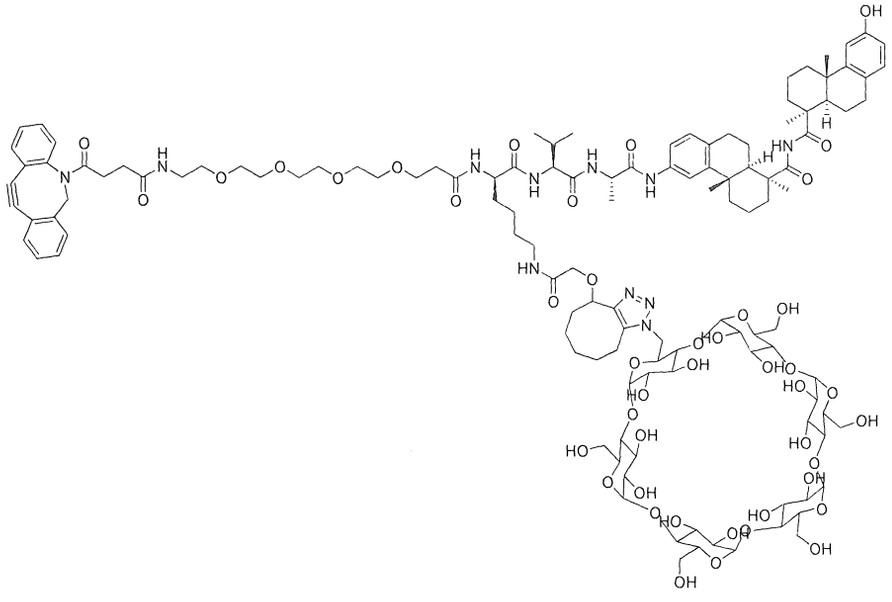
Hợp chất **29c2** (5mg, hiệu suất 21%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình tổng quát để tạo ra hợp chất **29**.

$C_{140}H_{212}N_{14}O_{53}$, khối lượng chính xác: 2937,4. ESI m/z: 1470 $(M/2 + 1)^+$. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9,68 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,21-8,03 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,64-5,37 (m, 12H), 5,14 (s, 1H), 5,00-4,50 (m, 13H), 4,38-4,29 (m, 3H), 4,20-4,13 (m, 1H), 4,09-3,97 (m, 10H), 3,95-3,89 (m, 2H), 3,86-3,54 (m, 23H), 3,52-3,33 (m, 28H), 3,16-2,61 (m, 17H), 2,45-1,20 (m, 66H), 1,18-0,80 (m, 21H) ppm.

Ví dụ 52

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra yếu tố nối-chất tải **29d1**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.8.

1-(4-{2-azatrixyclo[10.4.0.04,9]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-yn-2-yl}-4-oxobutanamido)-*N*-[(1*R*)-1-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}etyl]carbamoyl}-2-metylpropyl]carbamoyl}-5-{2-[(1-{[31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42-dodecahydroxy-10,15,20,25,30-pentakis(hydroxymetyl)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29-dodecaoxaheptaxyclo[26.2.2.2^{3,6}.2^{8,11}.2^{13,16}.2^{18,21}.2^{23,26}]dotetracontan-5-yl]metyl}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-xycloocta[d][1,2,3]triazol-4-yl)oxy]axetamido}pentyl]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amit (**29d1**)



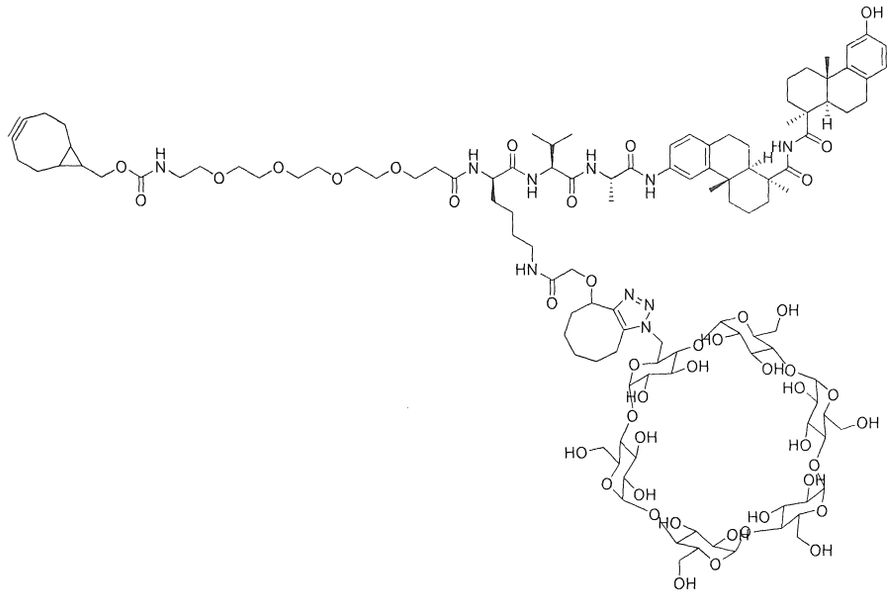
Hợp chất **29d1** (5,0mg, hiệu suất 27%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình tổng quát để tạo ra hợp chất **29**.

$C_{124}H_{175}N_{11}O_{44}$, khối lượng chính xác: 2522,2. ESI m/z: 1261 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 7,69-7,44 (m, 6H), 7,41-7,30 (m, 3H), 7,26 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,04-6,96 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,25-4,94 (m, 6H), 4,75-4,55 (m, 16H), 4,53-3,41 (m, 49H), 3,33-1,20 (m, 53H), 1,18-1,10 (m, 6H), 1,06-0,94 (m, 6H) ppm.

Ví dụ 53

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra yếu tố nối-chất tải **29d2**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.8.

{Bixyclo[6.1.0]non-4-yn-9-yl}metyl *N*-(14-{[(1*R*)-1-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl]carbamoyl}-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}etyl]carbamoyl}-2-metylpropyl]carbamoyl}-5-{2-[(1-{[31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42-dodecahydroxy-10,15,20,25,30-pentakis(hydroxymetyl) -2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29-dodecaoxaheptaxyclo[26.2.2.2^{3,6}.2^{8,11}.2^{13,16}.2^{18,21}.2^{23,26}] dotetracontan-5-yl]metyl}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-xycloocta[d][1,2,3]triazol-4-yl)oxy]axetamido}pentyl]carbamoyl}-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-yl)carbamat (**29d2**)



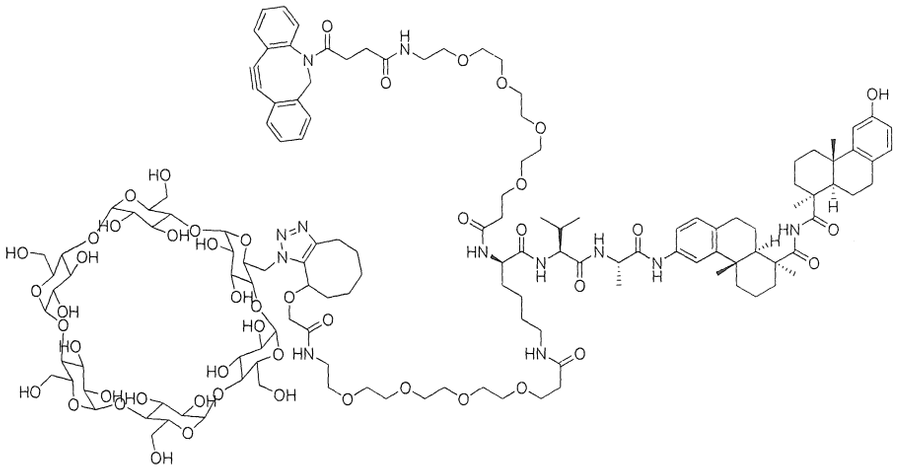
Hợp chất **29d2** (16mg, hiệu suất 43%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình tổng quát để tạo ra hợp chất **29**.

$C_{116}H_{174}N_{10}O_{44}$, khối lượng chính xác: 2411,2. ESI m/z: 1206 $(M/2 + 1)^+$.^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d4*) δ 7,62 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,21 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 4,99-4,95 (m, 4H), 4,65-3,43 (m, 57H), 3,31-2,74 (m, 11H), 2,55-1,22 (m, 55H), 1,16 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,06-0,87 (m, 9H) ppm.

Ví dụ 54

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra yếu tố nối-chất tải **29d3**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.8.

1-(4-{2-azatrixyclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-yn-2-yl}-4-oxobutanamido)-*N*-[(1*R*)-1-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl]carbamoyl}-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}etyl]carbamoyl}-2-metylpropyl]carbamoyl}-5-(1-{2-[(1-{[31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42-dodecahydroxy-10,15,20,25,30-pentakis(hydroxymetyl)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29-dodecaoxaheptaxyclo[26.2.2.2^{3,6}.2^{8,11}.2^{13,16}.2^{18,21}.2^{23,26}]dotetracontan-5-yl]metyl}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-xycloocta[d][1,2,3]triazol-9-yl)oxy]axetamido}-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido)pentyl]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amit (**29d3**)



Hợp chất **29d3** thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (8mg, hiệu suất 32%) theo quy trình tổng quát để tạo ra hợp chất **29**.

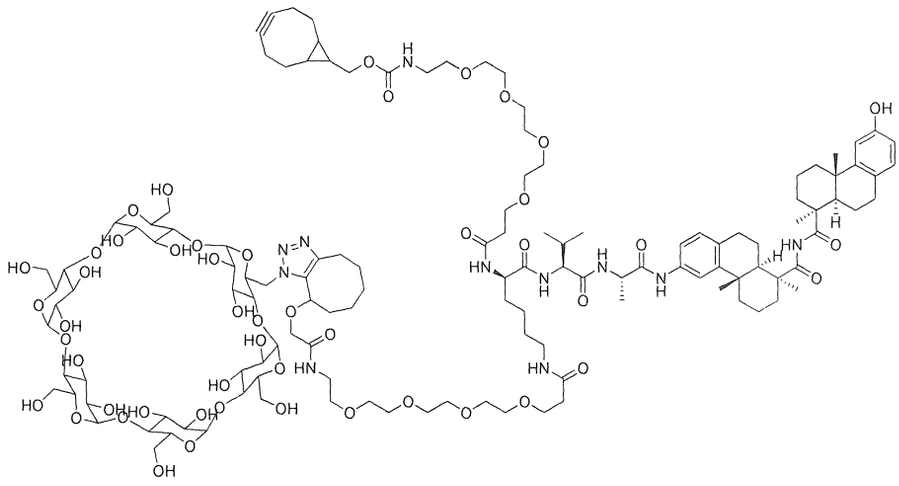
$C_{135}H_{196}N_{12}O_{49}$, khối lượng chính xác: 2769,3. ESI m/z: 1385,9 $(M/2 + 1)^+$. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9,71-9,30 (br s, 0,6H), 9,01 (s, 1H), 8,29-7,99 (m, 4H), 7,89-7,76 (m, 3H), 7,74-7,60 (m, 2H), 7,58-7,27 (m, 7H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,68-6,48 (m, 2H), 5,71-5,45 (m, 12H), 5,17-4,69 (m, 2H), 4,90-4,50 (m, 12H), 4,44-3,54 (m, 33H), 3,54-3,41 (m, 38H), 3,33-2,54 (m, 15H), 2,43-1,19 (m, 44H), 1,18-0,66 (m, 18H) ppm.

Ví dụ 55

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra yếu tố nối-chất tải **29d4**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.8.

{Bixyclo[6.1.0]non-4-yn-9-yl}metyl *N*-(14-{[(1*R*)-1-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-cacbonyl]carbamoyl}-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}etyl]carbamoyl}-2-metylpropyl]carbamoyl}-5-(1-{2-[(1-{[31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42-dodecahydroxy-10,15,20,25,30-pentakis(hydroxymetyl)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29-dodecaoxaheptaxyclo

[26.2.2.$2^{3,6}$.$2^{8,11}$.$2^{13,16}$.$2^{18,21}$.$2^{23,26}$]dotetracontan-5-yl]metyl}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-xycloocta[d][1,2,3]triazol-9-yl)oxy]axetamido}-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido)pentyl]carbamoyl}-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-yl)carbamat (**29d4**)



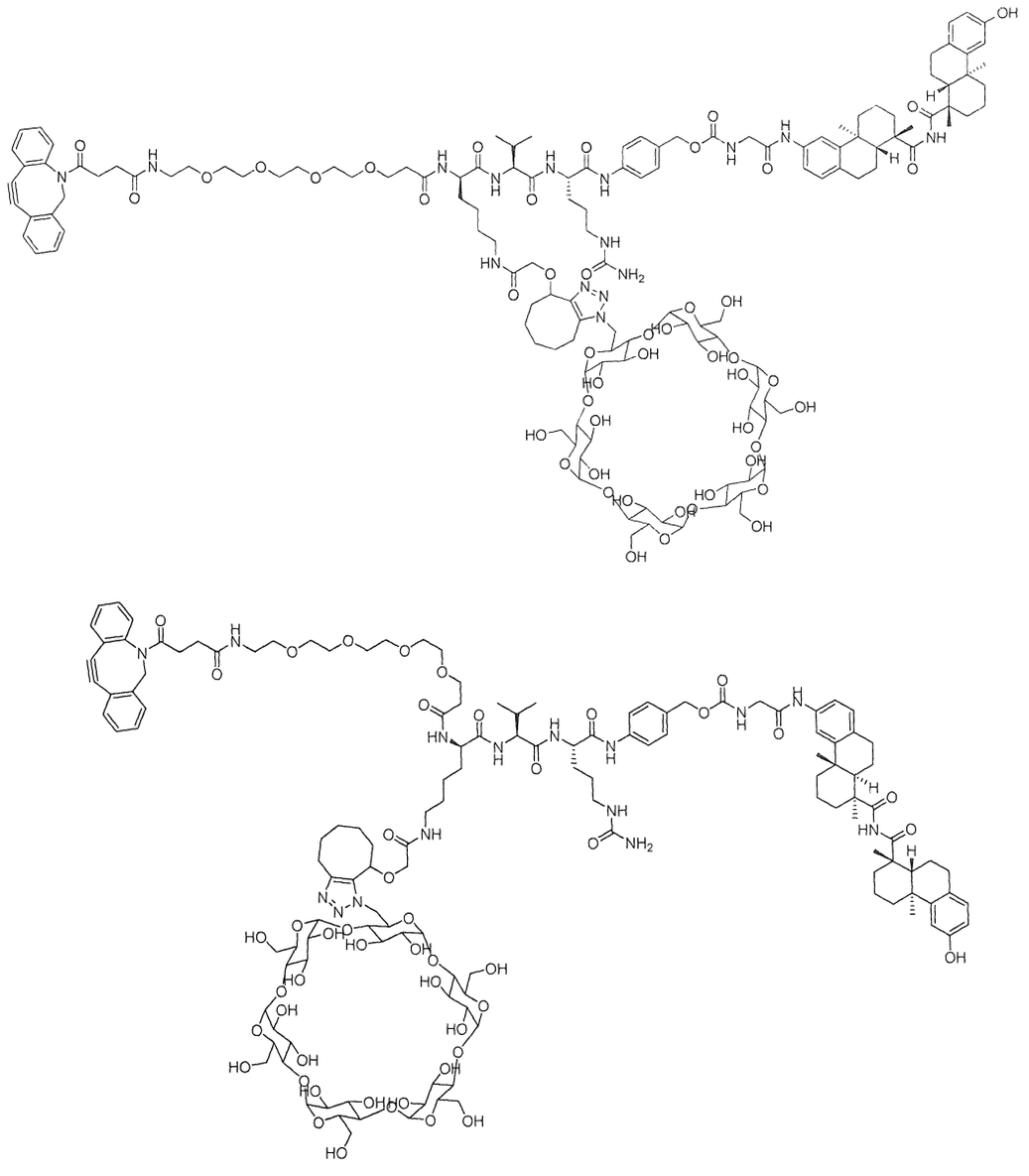
Hợp chất **29d4** (2mg, hiệu suất 14%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình tổng quát để tạo ra hợp chất **29**.

$C_{148}H_{213}N_{15}O_{53}$, khối lượng chính xác: 3048,4. ESI m/z: 1017 $(M/3 + 1)^+$, ^1H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9,68 (s, 1H), 8,21-8,04 (m, 3H), 7,88-7,74 (m, 2H), 7,71-7,56 (m, 3H), 7,52-7,21 (m, 8H), 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,70-6,58 (m, 2H), 6,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,78-5,33 (m, 12H), 5,22-4,51 (m, 14H), 4,43-4,12 (m, 4H), 4,07-3,55 (m, 35H), 3,53-3,33 (m, 38H), 3,33-2,52 (m, 32H), 2,43-1,21 (m, 41H), 1,20-0,77 (m, 14H) ppm.

Ví dụ 56

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra yếu tố nối-chất tải **29h**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.8.

1-(4-{2-azatrixyclo[10.4.0.$0^{4,9}$]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-yn-2-yl}-4-oxobutanamido)-*N*-[(1*R*)-1-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}etyl]carbamoyl}-2-metylpropyl]carbamoyl}-5-{2-[(1-{[31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42-dodecahydroxy-10,15,20,25,30-pentakis(hydroxymetyl)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29-dodecaoxaheptaxyclo[26.2.2.$2^{3,6}$.$2^{8,11}$.$2^{13,16}$.$2^{18,21}$.$2^{23,26}$]dotetracontan-5-yl]metyl}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-xycloocta[d][1,2,3]triazol-4-yl)oxy]axetamido}pentyl]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amit (**29h**)



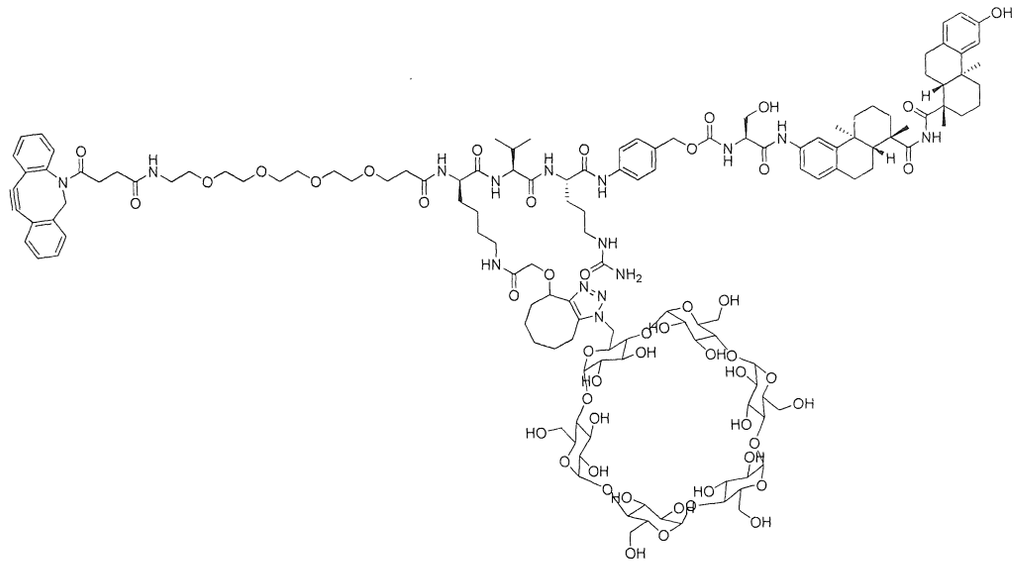
Hợp chất **29h** (28mg, hiệu suất 35%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (hỗn hợp của các chất đồng phân vùng ở triazol) theo quy trình tổng quát để tạo ra hợp chất **29**.

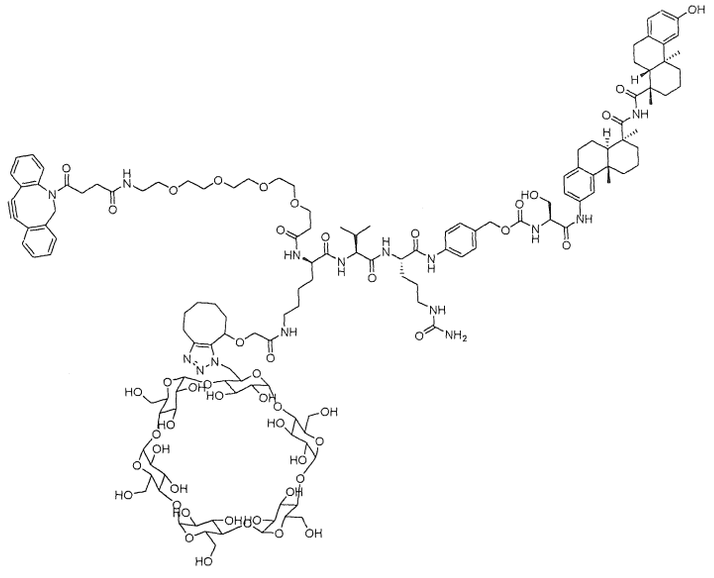
$C_{137}H_{191}N_{15}O_{48}$, khối lượng chính xác: 2814,3. ESI m/z: 1409 $(M/2 + 1)^+$. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9,79 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,24-8,05 (m, 3H), 7,86-7,73 (m, 2H), 7,71-7,58 (m, 3H), 7,54-7,42 (m, 4H), 7,42-7,25 (m, 5H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,57-6,45 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,69-5,31 (m, 12H), 5,17-4,49 (m, 14H), 4,39-3,95 (m, 5H), 3,90-3,51 (m, 25H), 3,50-3,33 (m, 32H), 3,33-2,53 (m, 21H), 2,44-1,20 (m, 41H), 1,21-0,77 (m, 16H) ppm.

Ví dụ 57

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra yếu tố nối-chất tải **29j**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.8.

{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(2*R*)-2-[1-(4-{2-azatrixyclo[10.4.0.$0^{4,9}$]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-yn-2-yl}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-6-{2-[(1-{[31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42-dodecahydroxy-10,15,20,25,30-pentakis(hydroxymetyl)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29-dodecaoxaheptaxyclo[26.2.2.$2^{3,6}$.$2^{8,11}$.$2^{13,16}$.$2^{18,21}$.$2^{23,26}$]dotetracontan-5-yl]metyl}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-xycloocta[d][1,2,3]triazol-4-yl)oxy]axetamido}hexanamido]-3-metylbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]phenyl}metyl *N*-[(1*S*)-1-{[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-({[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-hydroxy-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantren-1-yl]formamido}cacbonyl)-4b,8-dimetyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenantren-3-yl]carbamoyl}-2-hydroxyetyl]carbamat (**29j**)





Hợp chất **29j** (10mg, hiệu suất 42%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (hỗn hợp của các chất đồng phân vùng ở triazol) theo quy trình tổng quát để tạo ra hợp chất **29**.

$C_{138}H_{193}N_{15}O_{49}$, khối lượng chính xác: 2844,3. ESI m/z: 1424,3 $(M/2 + H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9,81 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,28-8,04 (m, 3H), 7,91-7,73 (m, 2H), 7,73-7,16 (m, 12H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,73-6,59 (m, 1H), 6,59-6,44 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,71-5,27 (m, 12H), 5,23-4,48 (m, 14H), 4,43-3,93 (m, 5H), 4,09-3,50 (m, 24H), 3,51-3,33 (m, 31H), 3,33-2,53 (m, 17H), 2,42-1,08 (m, 51H), 1,06-0,67 (m, 14H) ppm.

Ví dụ 58

Ví dụ này thể hiện phương pháp tạo ra yếu tố nối-chất tải **33**. Ví dụ này đề cập đến hợp chất đánh số trên Fig.9.

{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-azatrixyclo[10.4.0.0 $^{(4,9)}$]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-yn-2-yl}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metylbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]phenyl}metyl *N*-{2-[*N*-metyl(3-{3-[3-etyl-8-(triflometyl)quinolin-4-yl]phenoxy}benzene)sulfonamido]etyl}carbamat (**33**)

N-(2-aminoetyl)-3-(3-(3-etyl-8-(triflometyl)quinolin-4-yl)phenoxy)-*N*-metylbenzenesulfonamit (**31**) được thông báo dưới dạng chất chủ vận LXR có hoạt lực

có ái lực gắn kết với LXRα bằng 1,5nM và với LXRβ bằng 12nM (Xem, *Bioconjug Chem.* **2015** 26(11), 2216-22).

Quy trình tổng hợp yếu tố nối-chất tải **33** thông qua hai phản ứng kết hợp amit được thể hiện trên Fig.9. Phản ứng kết hợp amit thứ nhất của hợp chất **31** với Fmoc-VC-PAB-PNP được xúc tác bằng HOBt sau đó khử bảo vệ Fmoc trong các điều kiện cơ sở tạo ra hợp chất **32**, và phản ứng kết hợp amit thứ hai của hợp chất **32** với axit DIBAC-suc-PEG_4 bán trên thị trường tạo ra hợp chất **33**.

Bước 1: hỗn hợp của hợp chất **31** (0,14g, 0,26mmol) trong DMF (5mL) sau đó được bổ sung Fmoc-vc-PAB-PNP (0,26g, 0,34mmol), HOBt (46mg, 0,34mmol), và DIPEA (89mg, 0,68mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ từ 20 đến 25°C trong 14 giờ, hợp chất **31** được tiêu thụ toàn bộ theo phân tích LC-MS. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung Et_2NH (0,5mL) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ nữa. LC-MS cho thấy nhóm Fmoc được loại bỏ hoàn toàn tại thời điểm đó. Các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp A) để thu được hợp chất **32** (75mg, hiệu suất 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 935 $(M + H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-$_{d4}$) δ 8,97 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,71-7,52 (m, 7H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 3H), 7,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,55-4,52 (m, 1H), 3,25-3,06 (m, 7H), 2,74 (s, 3H), 2,73-2,60 (m, 2H), 2,06-1,54 (m, 5H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm.

Bước 2: Dung dịch chứa axit DIBAC-suc-PEG_4 (8,0mg, 14µmol) trong DMF (1mL) được bổ sung HATU (8,0mg, 20µmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong một giờ và sau đó hỗn hợp này được bổ sung hợp chất **32** (13mg, 14µmol) và TEA (13mg, 28µmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ nữa. Phản ứng được theo dõi bằng LC-MS cho đến khi hợp chất **32** được tiêu thụ. Các thành phần bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp prep-HPLC (phương pháp B) để thu được hợp chất **33** (7,0mg, hiệu suất 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI m/z: 735 $(M/2 + H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-$_{d4}$) δ 8,96 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,71-7,52 (m, 9H), 7,43-7,18 (m, 12H), 7,05 (s, 1H), 5,13-5,09 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,52-4,46 (m, 1H), 4,20 (d,

J = 6,8 Hz, 1H), 3,77-3,65 (m, 3H), 3,58-3,51 (m, 12H), 3,44-3,39 (m, 2H), 3,22 (t, J = 6,0 Hz, 4H), 3,14-3,03 (m, 3H), 2,73-2,62 (m, 6H), 2,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,20-1,86 (m, 5H), 1,79-1,51 (m, 3H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,97 (t, J = 6,0 Hz, 6H) ppm.

Ví dụ 59

Được tóm tắt trong Bảng 2 là các cấu trúc của các yếu tố nối-chất tải **22**, **24**, **27**, **29**, và **33**. Được tóm tắt trong Bảng 5 là các công thức phân tử, phân tử lượng, giá trị LogP đã tính được, giá trị MS, và HPLC đối với các yếu tố nối-chất tải.

Bảng 5. Các tính chất lý hóa của yếu tố nối-chất tải

	Cpd #	cLogP	MF	MW	MS m/z (100%)	HPLC R_t Phương pháp A hoặc B (phút)	Độ tinh khiết HPLC (%)
LP1	24c	+	$C_{81}H_{116}N_{10}O_{23}$	1597,8	1598,7 [M+H]	6,70 (A) 7,72 (B)	100
LP2	22d1	+++	$C_{72}H_{92}N_6O_{12}$	1233,53	617,3 [M/2+H]	9,21 (B)	100
LP3	22d2	++	$C_{38}H_{51}N_3O_3$	597,39	598,4 [M+H]	8,99 (B)	100
LP4	22j	++	$C_{86}H_{110}N_{10}O_{17}$	1555,8	778,4 [M/2+H]	7,21 (B)	96,6
LP5	27d1	++	$C_{58}H_{82}N_6O_8$	990,62	991,3 [M+H]	6,5 (B)	100
LP6	29c1	+	$C_{137}H_{191}N_{15}O_{48}$	2818,1	939,5 [M/3+H]	6,62 (B)	100
LP7	29c2	+	$C_{148}H_{213}N_{15}O_{53}$	3050,3	1017,3 [M/3+H]	6,68 (B)	96

	Cpd #	cLogP	MF	MW	MS m/z (100%)	HPLC R_t Phương pháp A hoặc B (phút)	Độ tinh khiết HPLC (%)
LP8	29d1	+	$C_{124}H_{175}N_{11}O_{44}$	2523,8	841,8 [M/3+H]	6,19 (B)	98
LP9	29d2	+	$C_{116}H_{174}N_{10}O_{44}$	2412,7	1215,2 [(M+H2O) /2+H]	6,37 (B)	100
LP10	29d3	+	$C_{135}H_{196}N_{12}O_{49}$	2771,1	924,5 [M/3+H]	6,42 (B)	100
LP11	29d4	+	$C_{127}H_{195}N_{11}O_{49}$	2660	837,2 [(M-BCN)/ 3+H]	6,33 (B)	100
LP12	29h	+	$C_{137}H_{191}N_{15}O_{48}$	2818,1	939,5 [M/3+H]	6,62 (B)	100
LP13	29j	+	$C_{138}H_{193}N_{15}O_{49}$	2846,08	1424,3 [M/2+H]	6,12 (B)	100
LP15	27j	++	$C_{72}H_{100}N_{10}O_{13}$	1313,62	657,5 [M/2+H] 1313,6 [M+H, 5%]	8,16 (B)	96
LP14	33	++	$C_{76}H_{87}F_3N_{10}O_{15}S$	1469,6	735,3 [M/2+H]	9,34 (B)	96

9 < +++ ; 7 < ++ < 9; -2 < + < 2

Ví dụ 60

Ví dụ này thể hiện phương pháp điều chế (các) dược chất được liên hợp không đặc hiệu vị trí với kháng thể bằng cách sử dụng phản ứng thiol–maleimit.

Liên hợp qua các xystein của kháng thể được thực hiện theo hai bước bằng cách sử dụng các phương pháp giống như các phương pháp để điều chế ADC giống Adcetris® (xem, *Mol. Pharm.* **2015**, 12(6), 1863-71).

Kháng thể đơn dòng (mAb) được khử bằng dithiothreitol hoặc TCEP. Sau lọc gel, **24c** trong dung dịch DMSO được thêm vào kháng thể đã khử, và hỗn hợp được điều chỉnh đến pH thích hợp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy. Thể liên hợp thu được được tinh chế bằng SEC. Giá trị DAR (UV) được xác định bằng cách sử dụng độ hấp thụ đo được của ncADC và hệ số tắt của kháng thể và **24c**.

Ví dụ 61

Ví dụ này thể hiện phương pháp liên hợp đặc hiệu vị trí, nói chung, đối với chất tải với kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó. Ví dụ này chỉ FIG. 10.

Trong một ví dụ, thể liên hợp đặc hiệu vị trí được tạo ra bằng liên hợp hai bước kháng thể N297Q nhờ transglutaminaza của vi sinh vật (MTG EC 2.3.2.13, Zedira, Darmstadt, Germany) (sau đây là gọi là "trên cơ sở MTG"). Bước thứ nhất là gắn nhờ enzym trên cơ sở MTG đối với phân tử nhỏ, như azit–PEG_3–amin, với kháng thể đột biến. Bước thứ hai sử dụng việc gắn hợp chất yếu tố nối–chất tải với kháng thể đã được chức hóa bằng azido qua cộng tạo vòng [2+3], ví dụ, cộng tạo vòng hai cực 1,3 giữa các azit và xyclooctyn (hóa học click không chứa đồng aka). Xem, Baskin, J. M.; Prescher, J. A.; Laughlin, S. T.; Agard, N. J.; Chang, P. V.; Miller, I. A.; Lo, A.; Codelli, J. A.; Bertozzi, C. R. *PNAS* **2007**, 104 (43), 16793–7. Được thể hiện trên FIG. 10 là ví dụ về hợp chất yếu tố nối–chất tải có gốc DIBAC được liên hợp với kháng thể đã được chức hóa bằng azido qua cộng tạo vòn [2+3]. Quy trình này tạo ra thể liên hợp đặc hiệu vị trí và theo tỷ lượng với hiệu suất phân lập khoảng 50–80%.

Ví dụ 62

Ví dụ này thể hiện phương pháp điều chế thể liên hợp kháng thể được chức hóa azido-dược chất.

Không được glycosyl hóa kháng thể người IgG (IgG1, IgG4, v.v.) hoặc isotyp IgG1 người trong BupH™ (pH 6,5–8,0) được trộn với ≥200 mol đương lượng azido–$dPEG_3$–amin (MW= 218,26 g/mol). Dung dịch thu được được trộn với transglutaminaza (25 U/mL; 5U MTG /mg kháng thể, từ Zedira, Darmstadt, Germany, hoặc Ajinomoto, Japan) thu được nồng độ cuối của kháng thể ở 0,5–5 mg/mL, và dung dịch được giữ ở

pH 6,5–8,0 và tiếp theo ủ ở 37 °C trong 4–24 giờ có lắc nhẹ. Phản ứng được theo dõi bằng ESI–MS. Khi kết thúc phản ứng, amin dư và MTG được loại bằng SEC (xem FIG. 12) hoặc cột protein A giải hấp bằng đệm axit và tiếp theo trung hòa bằng đệm Tris (pH8), để tạo ra kháng thể được chức hóa azido. Sản phẩm được phân tích bằng SDS–PAGE (xem FIG. 11) và ESI–MS (xem FIG. 13). Azido–dPEG$_3$–amin thêm vào hai vị trí – Q295 và Q297– của kháng thể dẫn đến tăng 804 Da đối với thể liên hợp kháng thể không được glycosyl hóa 4DAR–PEG$_3$–azit. Các vị trí liên hợp được nhận dạng và xác nhận ở EEQ$^{\text{Yếu tố nối}}$YQ$^{\text{Yếu tố nối}}$TYR đối với kháng thể được chức hóa 4DAR qua việc lập bản đồ peptit chuỗi nặng được cắt bằng trypsin.

Ví dụ 63

Ví dụ này thể hiện phương pháp điều chế thể liên hợp đặc hiệu vi trí của dược chất với kháng thể bằng cách sử dụng phản ứng hóa học click.

Thể liên hợp kháng thể không được glycosyl hóa đặc hiệu vi trí -dược chất với IgG người (IgG1, IgG4, v.v.) chứa đột biến N297Q (đánh số theo EU) trong Bảng 6 được điều chế bằng phản ứng click [2+3] giữa các kháng thể được chức hóa azido với hợp chất yếu tố nối chứa alkyn–chất tải. Như được thể hiện trong Bảng 6, Anti Her2–PEG$_3$–N$_3$ được liên hợp với hợp chất yếu tố nối-chất tải (LP) trong Bảng 2: **LP2**, **LP3**, **LP4**, **LP5**, **LP6**, **LP7**, **LP8**, **LP10**, **LP11**, **LP12**, **LP13**, và **LP14**. Như được thể hiện trong Bảng 6, Anti PRLR–PEG$_3$–N$_3$ được liên hợp với LP trong Bảng 2: **LP5**, **LP6**, **LP7**, **LP8**, **LP10**, **LP11**, **LP12**, **LP13**, và **LP14**. Như được thể hiện trong Bảng 6, đối chứng isotyp–PEG$_3$–N$_3$ được liên hợp với **LP2**, **LP3**, **LP4**, **LP5**, **LP6**, **LP7**, **LP8**, **LP10**, **LP11**, **LP12**, **LP13**, và **LP14** trong Bảng 2.

Để liên hợp, thể liên hợp kháng thể IgG1 người không được glycosyl hóa (mAb–PEG$_3$–N$_3$) và hợp chất yếu tố nối–chất tải (**LP**) được điều chế bằng cách ủ mAb–PEG$_3$–N$_3$ (1–3 mg / mL) trong môi trường nước (ví dụ, PBS, PBS chứa 5% glyxerol, HBS) with ≥6 mol đương lượng **LP** hòa tan trong dung môi hữu cơ thích hợp, như DMSO, DMF hoặc DMA (tức là, hỗn hợp phản ứng chứa 5-20% dung môi hữu cơ, v/v) ở 24 °C đến 37 °C trong 6 h. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng ESI–MS và không có mAb–PEG$_3$–N$_3$ chỉ ra kết thúc liên hợp. Lượng dư **LP** và dung môi hữu cơ được loại bằng SEC qua giải hấp bằng PBS, hoặc qua cột protein A giải hấp bằng đệm axit tiếp theo là trung hòa

bằng Tris (pH 8). Thể liên hợp đã tinh chế được phân tích bằng SEC, SDS–PAGE, và ESI–MS. Thể hiện trong Bảng 6 là danh mục các thể liên hợp kháng thể không độc (ncADC) từ LP tương ứng, phân tử lượng của chúng, và giá trị ESI-DAR.

Tóm tắt trong Bảng 6 là các kháng thể trần (kháng thể kháng Her2, kháng thể kháng PRLR, và kháng thể đối chứng isotyp), các kháng thể được chức hóa azido (kháng thể kháng Her2-PEG_3-N_3, kháng thể kháng PRLR-PEG_3-N_3, và kháng thể đối chứng isotyp-PEG_3-N_3, và thể liên hợp kháng thể-dược chất. Trong Bảng 6, Ab chỉ kháng thể, mAb chỉ kháng thể đơn dòng, Ab–N_3 chỉ kháng thể được chức hóa azido, Ab–PEG_3–N_3 chỉ kháng thể được chức hóa azido với nhóm đệm PEG_3, và ncADC chỉ thể liên hợp kháng thể-dược chất không độc. Để thuận tiện, danh pháp Kháng Her2-LP(X) và Kháng PRLR-LP(X)– trong Bảng 6 và các bảng khác trong bản mô tả này – trong đó X chỉ ra hợp chất yếu tố nối-chất tải cụ thể (ví dụ, LP2 hoặc LP10, v.v.) bao hàm sự có mặt của nhóm đệm PEG_3 (ví dụ, từ kháng thể kháng Her2-PEG_3-N_3 hoặc kháng thể kháng PRLR-PEG_3-N_3), như được mô tả trong bản mô tả này.

Bảng 6. Danh mục kháng thể, kháng thể-PEG_3-N_3, và chất chủ vận LXR -ncADC

Ab, Ab–N_3, hoặc ncADC	MS m/z (ncADC)	LP #	MW (LP)	DAR (ESI–MS)
mAb kháng Her2	145132			
Kháng Her2–PEG_3–N_3	145930	NH_2–PEG_3–N_3	218,26	4
Kháng Her2–LP2	150880	LP2	1232,7	3,8
Kháng Her2–LP3	151830	LP3	1467,8	3,9
Kháng Her2–LP4	152175	LP4	1554,8	3,8
Kháng Her2–LP5	149925	LP5	990,0	4
Kháng Her2–LP6	158153	LP6	3050,3	4
Kháng Her2–LP7	157715	LP7	2939,2	3,9
Kháng Her2–LP8	156047	LP8	2523,8	3,9
Kháng Her2–LP10	157040	LP10	2771,1	4
Kháng Her2–LP11	156602	LP11	2660,0	4
Kháng Her2–LP12	157212	LP12	2818,1	4
Kháng Her2–LP14	151827	LP14	1469,6	4
mAb kháng PRLR	144579			
Kháng PRLR– PEG_3–N_3	145373	NH_2–PEG_3–N_3	218,26	4
Kháng PRLR–LP5	149368	LP5	990,0	4
Kháng PRLR–LP6	157589	LP6	3050,3	4
Kháng PRLR–LP7	157169	LP7	2939,2	3,9
Kháng PRLR–LP8	155484	LP8	2523,8	4
Kháng PRLR–LP10	156474	LP10	2771,1	4
Kháng PRLR–LP11	156052	LP11	2660,0	4
Kháng PRLR–LP14	151283	LP14	1469,6	4
Đối chứng isotyp mAb	145430			

Ab, Ab–N_3, hoặc ncADC	MS m/z (ncADC)	LP #	MW (LP)	DAR (ESI–MS)
Đối chứng isotyp–PEG_3–N_3	146235	NH_2–PEG_3–N_3	218,26	4
Đối chứng isotyp–LP2	151176	LP2	1232,7	4
Đối chứng isotyp–LP3	152120	LP3	1467,8	4
Đối chứng isotyp–LP4	152472	LP4	1554,8	4
Đối chứng isotyp–LP5	150218	LP5	990,0	4
Đối chứng isotyp–LP8	156355	LP8	2523,8	4
Đối chứng isotyp–LP10	157340	LP10	2771,1	4
Đối chứng isotyp–LP11	156893	LP11	2660,0	3,4
Đối chứng isotyp–LP12	157514	LP12	2818,1	3,9

Ví dụ 64

Ví dụ này thể hiện phương pháp xác định kháng thể và thể liên hợp kháng thể-dược chất không độc (ncADC).

Kháng thể và ncADC được xác định bằng SDS–PAGE, SEC, và MS (ESI). Thể liên hợp kháng–Her2–LP8 trong Bảng 6 tạo ra từ kháng thể kháng Her2 qua kháng thể được chức hóa azido của nó (kháng–Her2–PEG_3–N_3) được xác định bằng SDS–PAGE thực hiện trong điều kiện khử và không khử (FIG. 11), SEC (FIG. 12), và ESI–MS (FIG. 13), và cho thấy kết thúc tạo ncADC.

SDS–PAGE được sử dụng để phân tích tính toàn vẹn và độ tinh khiết của ADC.

Trong một phương pháp, điều kiện SDS–PAGE được bao gồm mẫu không khử và có khử (2-4 µg) cùng BenchMark Pre–Stained Protein Ladder (Invitrogen, cat# 10748–010; L# 1671922.) được nạp lên làn trong (1,0 mm x 10 lỗ) Gel Novex 4-20% Tris–Glyxin và chạy ở 180 V, 300 mA, trong 80 phút. Mẫu phân tích được điều chế bằng cách sử dụng đệm Novex Tris–Glyxin SDS (2X) (Invitrogen, Cat# LC2676) và mẫu khử được điều chế bằng đệm mẫu SDS (2X) chứa 10% 2-mecaptoetanol.

Trên FIG. 11 thể hiện gel đại diện, chỉ ra dịch chuyển phân tử lượng của các kháng thể và ncADC trên SDS–PAGE thực hiện trong điều kiện có khử và không khử. Khối lượng chuỗi nặng gia tăng từ các kháng thể trần đến thể liên hợp ncADC. Không phát hiện chất liên kết ngang.

Như thể hiện trên FIG. 11, các làn SDS–PAGE được bao gồm các loại sau dựa trên các mốc làn sau trong Bảng 7.

Bảng 7

Làn	Mẫu
1	Mẫu chuẩn (Bench Mark 10 µL)
2	mAb kháng Her2
3	mAb kháng Her2-NH-PEG_3-N_3
4	mAb kháng Her2-LP8
7	mAb kháng Her2 (khử)
8	mAb kháng Her2-NH-PEG_3-N_3 (khử)
9	mAb kháng Her2-LP8 (khử)
~ 2 µg mẫu không khử/có khử/làn. Gel Novex 4-20% Tris-Glyxin; 1,0 mm x 10 lỗ; 180 V, 300 mA, 80 phút. BenchMark Pre-Stained Protein Ladder, Invitrogen, cat# 10748-010; L# 1671922.	

ADC được phân tích độ tinh sạch bằng SEC.

Để xác định tinh sạch của thể liên hợp kháng thể-dược chất, SEC được thực hiện. SEC phân tích được chạy bằng cách sử dụng thiết bị Waters 600, trên cột Superdex 200 (1,0 x30cm) HR, lưu lượng 0,80 mL/phút bằng cách sử dụng PBS pH 7,4, và theo dõi ở λ = 280 nm bằng cách sử dụng Waters 2998 PDA. Mẫu phân tích gồm 200 µL PBS (pH 7,4) với 30-100 µL mẫu thử. Tinh chế SEC điều chế được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị AKTA từ GE Healthcare, trên cột Superdex 200 PG (2,6x60 cm), lưu lượng 2 mL/phút giải hấp bằng PBS pH 7,4, và theo dõi ở λ = 280 nm. SEC trên FIG. 12 chỉ ra thời gian lưu giữ điển hình đối với monome mAb và thể liên hợp và không có kết tụ hoặc phân hủy.

Kháng thể và ADC được phân tích bằng phân tích khối nguyên vẹn bằng LC–ESI–MS.

Đo khối nguyên vẹn đối với mẫu ncADC bằng LC–ESI–MS được thực hiện để xác định profin phân bố dược chất-chất tải và tính trung bình DAR của dạng ADC nguyên vẹn. Mỗi mẫu thử (20-50 ng, 5 uL) nạp lên cột Acquity UPLC Protein BEH C4 (10K psi,

300 Å, 1,7 µm, 75µm × 100 mm; Cat No. 186003810). Sau 3 phút loại muối, protein được giải hấp và khối phổ được thu bằng khối phổ kế Waters Synapt G2–Si.

Các phổ khối đã tách thể hiện đỉnh nổi bật đối với kháng thể kháng HER2 không được glycosyl hóa với phân tử lượng 145132 Da, và đỉnh nổi bật đối với kháng thể kháng PRLR được chức hóa azido của nó với phân tử lượng 145930 Da, chỉ ra mức tăng 798 Da so với kháng thể gốc không được glycosyl hóa của nó (tức là, tương ứng với 4 thể liên hợp amino-PEG_3-azit với mỗi kháng thể không được glycosyl hóa). Tương tự, đỉnh nổi bật đối với thể liên hợp kháng HER2-LP8 có phân tử lượng 156047 Da, chỉ ra mức tăng 10931 Da so với kháng thể gốc không được glycosyl hóa của nó (tức là, tương ứng với 4 liên hợp LP8 với mỗi kháng thể không được glycosyl hóa). Như tóm tắt trong Bảng 6, hầu hết các ADC đặc hiệu vị trí trong tài liệu này đều có 4DAR.

Đối với thể liên hợp kháng thể-dược chất không đặc hiệu vị trí, các giá trị DAR được xác định dựa trên phân tích khối phổ ESI Q-TOF. Các khối phổ ESI Q-TOF được tách thành phổ khối điện tích 0 bằng cách sử dụng thuật toán Maximum Entropy (MassLynx). Phổ khối thu được cho thấy phân bố của mỗi kháng thể được thể liên hợp với dược chất. Tỷ lệ phần trăm diện tích đỉnh thể hiện phân bố tương đối của loại kháng thể tải dược chất cụ thể. Trung bình DAR được tính bằng cách sử dụng thông tin tỷ lệ phần trăm diện tích đỉnh và số lượng tải dược chất trên kháng thể.

Đối với Thể liên hợp kháng thể-dược chất không đặc hiệu vị trí, các giá trị DAR được xác định dựa trên phân tích khối phổ ESI Q-TOF. Các khối phổ ESI Q-TOF được tách thành phổ khối điện tích 0 bằng cách sử dụng thuật toán Maximum Entropy (MassLynx). Phổ khối thu được cho thấy phân bố của mỗi kháng thể được thể liên hợp với dược chất. Tỷ lệ phần trăm diện tích đỉnh thể hiện phân bố tương đối của loại kháng thể tải dược chất cụ thể. Trung bình DAR được tính bằng cách sử dụng thông tin tỷ lệ phần trăm diện tích đỉnh và số lượng tải dược chất trên kháng thể.

Ví dụ 65

Ví dụ này thể hiện các phương pháp đối với thử nghiệm LanthaScreen TR-FRET GR Competitive Binding Assay.

Để đánh giá khả năng của các chất chủ vận LXR mới liên kết với thụ thể LXR alpha và beta, thử nghiệm liên kết vô bào được thực hiện bằng cách sử dụng LanthaScreen TR-FRET LXR alpha Coactivator Assay Kit (ThermoFisher, Cat# PV4655) và LXR beta Coactivator Assay Kit (ThermoFisher, Cat# PV4658). Thử nghiệm này được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Nói vắn tắt, các dung dịch pha loãng theo bậc 3 lần của chất chủ vận LXR được điều chế trong 100% DMSO bắt đầu ở 100 µM (100X nồng độ cuối). Các dung dịch pha loãng theo bậc được tiếp tục pha loãng 50 lần trong đệm thụ thể nhân F với 5mM DTT, và được chuyển sang đĩa thử nghiệm 384 lỗ. Tiếp theo, Fluorescein-D22, LXR alpha hoặc beta LBD-GST, và kháng thể kháng GST Tb theo trình tự được thêm vào đĩa thử nghiệm 384 lỗ. Tiếp theo, đĩa được ủ ở rt trong 2,5 giờ trong khi tránh tiếp xúc với ánh sáng. Đĩa được phân tích trên Envision Multilabel Plate Reader (PerkinElmer) với bước sóng kích thích được đặt ở 340 nm và các bộ lọc phát xạ ở 520 nm và 486 nm. Tỷ lệ FRET được tính là 520 nm / 486 nm. Giá trị IC_{50} được xác định bằng cách sử dụng phương trình logistic bốn tham số qua đường cong đáp ứng 12 điểm (GraphPad Prism).

Như được thể hiện trong Bảng 8, các chất chủ vận LXR theo sáng chế được liên kết trong thử nghiệm LXR với LXRa với giá trị IC_{50} từ nhỏ hơn 1 nM đến lớn hơn 100 nM và liên kết với LXRb với giá trị IC_{50} giữa từ nhỏ hơn 1 nM đến lớn hơn 100 nM. Các hợp chất quy chiếu được liên kết trong thử nghiệm LXR với LXRa với giá trị IC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng 10 nM và liên kết với LXRb với giá trị IC_{50} nằm trong khoảng từ 1 nM đến 10 nM. Trong các điều kiện thử nghiệm này, một vài chất chủ vận LXR đề xuất trong bản mô tả này thể hiện IC_{50} để liên kết với LXR bằng hoặc lớn hơn IC_{50} của các hợp chất quy chiếu.

Sự liên kết vô bào và hoạt tính chức năng trên cơ sở tế bào của hợp chất trong Bảng 1 được tóm tắt trong Bảng 8. Mức hoạt hóa trong các thử nghiệm trên cơ sở tế bào (như được mô tả trong Ví dụ 68, dưới đây) được xác định dựa trên mức hoạt hóa cực đại chất tải tự do **9d**. Các hợp chất cho thấy lớn hơn 75% mức hoạt hóa chất tải tự do được gọi là "hoạt hóa hoàn toàn". Các hợp chất cho thấy từ 25% mức hoạt hóa cực đại đến 75% mức hoạt hóa cực đại chất tải tự do được gọi là "hoạt hóa một phần". Các hợp chất cho thấy nhỏ hơn 25% mức hoạt hóa chất tải tự do được gọi là "không hoạt hóa".

Bảng 8. Hoạt tính liên kết trên cơ sở vô bào và tế bào ở 48 giờ

Cpd #	Liên kết vô bào		Hoạt hóa tế bào THP1/LXR-Luc	
	LXRα IC_{50}	LXRβ IC_{50}	Lần hoạt hóa	EC_{50} (nM)
9a	+++	+++	Hoạt hóa hoàn toàn	+++
9b	+++	+++	Hoạt hóa hoàn toàn	+++
9c	++	+++	Hoạt hóa hoàn toàn	++
9d	+++	+++	Hoạt hóa hoàn toàn	++++
9e	+++	+++	Hoạt hóa hoàn toàn	+++
9f	+++	+++	Hoạt hóa hoàn toàn	+++
9h	++++	++++	Hoạt hóa hoàn toàn	++++
9i	+++	+++	Hoạt hóa một phần	++
9j	+++	+++	Hoạt hóa hoàn toàn	++++
9k	++	+++	Hoạt hóa hoàn toàn	+++
9l	++	++	Hoạt hóa hoàn toàn	+++
9m	++	+++	Hoạt hóa hoàn toàn	+++
9n	++	+++	Hoạt hóa hoàn toàn	++++
9o	++	+++	Hoạt hóa hoàn toàn	++++
9p	++	+++	Hoạt hóa hoàn toàn	+++
9q	+++	+++	Hoạt hóa hoàn toàn	++
9r	+++	+++	Hoạt hóa hoàn toàn	++
9t	+	+	Hoạt hóa một phần	++
9u	++	++	Hoạt hóa một phần	+++

Cpd #	Liên kết vô bào		Hoạt hóa tế bào THP1/LXR-Luc	
	LXRα IC_{50}	LXRβ IC_{50}	Lần hoạt hóa	EC_{50} (nM)
17b	++	+++	Hoạt hóa hoàn toàn	++
17c	+	+++	Hoạt hóa hoàn toàn	++++
31	+++	+++	Hoạt hóa một phần	++
GW3965	+++	+++	Hoạt hóa hoàn toàn	+
T0901317	++++	+++	Hoạt hóa hoàn toàn	++

IC_{50}: ++++: ≤ 1 nM; +++: ≤10 nM> 1 nM; ++: ≤100 nM > 10 nM; +: >100nM. NT: không được thử nghiệm.

EC_{50}: ++++: ≤ 1 nM; +++: ≤10 nM> 1 nM; ++: ≤100 nM > 10 nM; +: >100nM. NT: không được thử nghiệm.

Ví dụ 66

Để xác định khả năng của chất chủ vận LXR hoạt hóa các gen ABCA1 và ABCG1, mức mARN của hai gen này trong các đại thực vật đã biệt hóa được đo. Đối với thử nghiệm này, các tế bào thuộc dòng tế bào người THP-1 được cấy lên các đĩa 48 lỗ ở 500.000 tế bào /lỗ trong môi trường RPMI 1640 (Irvine Scientific, # 9160) chứa 10% FBS (Gibco, Cat # 1043010), 10 µg/mL penixilin-streptomyxin (Gibco, Cat # 15140122) trong 5% CO_2 ở 37°C. Các tế bào được biệt hóa thành đại thực bào bằng cách xử lý bằng 100 nM Phorbol-12 myristat 13-axetat (Sigma, # P8139), chất này được thêm vào môi trường được mô tả trên đây, trong 72 giờ. Các đại thực bào được biệt hóa được xử lý bằng dung dịch pha loãng theo bậc của các hợp chất chủ vận LXR và hợp chất quy chiếu TO901317 trong 24 giờ, với giới hạn nồng độ nằm trong khoảng từ 5 x 10^{-7} M đến 5 x 10^{-17} M. Môi trường của các tế bào này được hút ra và 0,75 mL thuốc thử TRIzol (Invitrogen, Cat # 15596018) được thêm vào để làm tan tế bào. Tiếp theo, clorofom được sử dụng để tách pha. Pha nước, chứa ARN tổng số, được tinh chế bằng cách sử dụng MagMAX™-96 for Microarrays Total RNA Isolation Kit (Ambion, Cat # AM1830) và được phiên mã ngược thành ADN bổ trợ bằng cách sử dụng SuperScript® VILO™ Master Mix (Invitrogen, Cat # 11755050) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. TaqMan®

được thực hiện bằng cách sử dụng Gene Expression Master Mix, hệ thống phát hiện trình tự ABI 7900HT (Applied Biosystems) và các mồi và đoạn dò được chỉ ra dưới đây trong Bảng 9. Gen GAPDH được sử dụng làm gen đối chứng nội để chuẩn hóa bất kỳ khác biệt đầu vào của ADN bổ trợ.

Bảng 9. Các mồi và đoạn dò dùng cho Taqman

Gen	Trình tự đoạn dò	Mồi xuôi	Mồi ngược
ABCA1	CTGACCAATGTGAACAGCTCCAGC	ACATGCGACAGGAGGTGATG	ATGCCCGCAGACAATACGA
ABCG1	AGATAATAACCTCACGGAAGCCCAGCG	GGACCTGCTGAATGGACATC	CCGAGGCAAGGAGGAGAA
GADPH	TCAACAGCGACACCCACTCCTC	CCAGGTGGTCTCCTCTGACT	GCTTGACAAAGTGGTCGTTGA

Tất cả các hợp chất đều cho thấy sự cảm ứng các gen đích tác động nội sinh đến LXR là ABCA1 và ABCG1 trong các đại thực bào THP1 của người (FIG. 14). Các hợp chất **9d** và **9h** có hiệu nghiệm cao nhất, với các giá trị EC_{50} cảm ứng ABCA1 ở dưới mức picomol, và với các giá trị EC_{50} cảm ứng ABCG1 ở dưới mức picomol. Các hợp chất được thử nghiệm khác có mức hoạt hóa gen ABCA1 và ABCG1 tương tự so với **9d** và **9h**, nhưng chúng được hoạt hóa với các giá trị EC_{50} ở mức nano-mol.

Ví dụ 67

Ví dụ này thể hiện việc tạo các dòng tế bào thử nghiệm sinh học để đánh giá các chất chủ vận LXR và các thể liên hợp kháng thể của chúng.

Thử nghiệm sinh học được phát triển để đo hoạt tính của chất chủ vận LXR sau quá trình nhập bào của chất chủ vận hoặc của ncADC vào tế bào và liên kết với LXR, một thụ thể nhân, bằng cách sử dụng gen thông báo LXR có bán trên thị trường (gọi là

LXR-Luc) chứa gen luciferaza của đom đóm dưới sự kiểm soát của gen khởi đầu tối thiểu của CMV và các đoạn lặp liên tiếp của yếu tố đáp ứng phiên mã LXR. Đối với thử nghiệm này, dòng tế bào THP1, là dòng ung thư bạch cầu tế bào mono của người, được thao tác để biểu hiện Her2 của người có chiều dài đầy đủ (biểu hiện các axit amin M1 đến V1255 có số đăng ký NP_004439.2). Dòng tế bào thích hợp tiếp sau được tiếp tục tải nạp bằng Cignal LXR Luc Reporter (Qiagen, Cat # CLS-7041L). Dòng tế bào thích hợp thu được được gọi trong bản mô tả này là THP1/Her2/LXR-Luc. Sự biểu hiện Her2 trên bề mặt tế bào đối với dòng tế bào THP1/Her2/LXR-Luc được xác nhận bằng FACS (số liệu không được thể hiện).

Ngoài ra, dòng tế bào THP1 được tải nạp bằng Cignal LXR Luc Reporter (Qiagen, Cat # CLS-7041L) mà không thêm Her2. Dòng tế bào thích hợp thu được được gọi trong bản mô tả này là THP1/LXR-Luc. Tất cả các kháng thể được sử dụng trong các thử nghiệm sinh học tiếp sau đều được đánh giá khả năng nhập bào và giải phóng chất tải trên dòng tế bào thử nghiệm sinh học được sử dụng.

Ví dụ 68

Ví dụ này đánh giá khả năng của các chất chủ vận LXR được đề xuất trong bản mô tả này, các hợp chất quy chiếu, và kháng thể kháng Her2-LXR ncADC hoạt hóa LXR. Các mẫu được thử nghiệm trong thử nghiệm sinh học THP1/LXR-Luc/Her2. Đối với thử nghiệm này, tế bào THP1/LXR-Luc hoặc tế bào THP1/LXR-Luc/Her2 được cấy lên đĩa trắng 96 lỗ ở 30.000 tế bào/lỗ trong môi trường chứa RPMI có bổ sung 10% FBS và penixilin/streptomyxin (môi trường đầy đủ). Tiếp theo, các dung dịch pha loãng theo bậc 3 lần của thể liên hợp kháng thể-dược chất, các kháng thể không liên hợp, hoặc các chất tải tự do được thêm vào tế bào ở nồng độ cuối nằm trong khoảng từ 100 nM đến 0,01 nM. Sau 48 giờ hoặc 72 giờ ủ, hoạt tính luciferaza được xác định sau khi thêm thuốc thử One-Glo™ (Promega, Cat # E6130) vào mỗi lỗ chứa tế bào. Đơn vị ánh sáng tương đối (RLU) được đo bằng quang kế Victor (PerkinElmer) và giá trị EC_{50} được xác định bằng cách sử dụng phương trình logistic bốn tham số qua đường cong liều-đáp ứng 10 điểm (GraphPad Prism) (FIG. 15). Giá trị EC_{50} của chất chủ vận LXR theo sáng chế và các hợp chất quy chiếu được thể hiện trong Bảng 3. Giá trị EC_{50} của ncADC và các chất chủ vận LXR được thử nghiệm đồng thời được thể hiện trong Bảng 10. Mức hoạt hóa được

tính dựa trên mức hoạt hóa cực đại chất tải tự do **9d**. Các phân tử được thử nghiệm mà cho thấy lớn hơn 75% mức hoạt hóa chất tải tự do **9d** được gọi là "hoạt hóa hoàn toàn". Các phân tử được thử nghiệm mà cho thấy từ 25% mức hoạt hóa cực đại đến 75% mức hoạt hóa cực đại chất tải tự do **9d** được gọi là "hoạt hóa một phần". Các phân tử được thử nghiệm mà cho thấy nhỏ hơn 25% mức hoạt hóa chất tải tự do **9d** được gọi là "không hoạt hóa".

Như được thể hiện trong Bảng 10, ở thời điểm 48 giờ, chất tải tự do, **9d**, cảm ứng hoạt hóa hoàn toàn tế bào THP1/LXR-Luc/Her2 với giá trị EC_{50} là 1,6 nM. Kháng thể kháng Her2 liên hợp đặc hiệu vị trí với yếu tố nối-chất tải chứa **9d** kích hoạt tế bào THP1/LXR-Luc/Her2 với giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 0,51 nM đến 0,83 nM (Anti-Her2-LP2, LP3, LP5, và LP8). Các kháng thể đối chứng isotyp âm tính liên hợp với yếu tố nối-chất tải chứa **9d** không thể hiện mức hoạt hóa đáng kể, ngoại trừ đối chứng với LP2, chúng cho thấy mức hoạt hóa không đáng kể ở các nồng độ cao nhất được thử nghiệm. Chất tải tự do, **9j**, cảm ứng hoạt hóa hoàn toàn tế bào THP1/LXR-Luc/Her2 với giá trị EC_{50} là 0,39 nM. Kháng thể kháng Her2 liên hợp đặc hiệu vị trí với hợp chất yếu tố nối chất tải chứa **9j** (Anti-Her2-LP4) kích hoạt tế bào THP1/LXR-Luc/Her2 với giá trị EC_{50} là 0,60 nM. Kháng thể đối chứng isotyp âm tính liên hợp với hợp chất yếu tố nối chất tải chứa **9j** cho thấy mức hoạt hóa không đáng kể ở các nồng độ cao nhất được thử nghiệm. Chất tải tự do, **9h**, cảm ứng hoạt hóa hoàn toàn tế bào THP1/LXR-Luc/Her2 với giá trị EC_{50} là 0,50 nM. Kháng thể kháng Her2 liên hợp đặc hiệu vị trí với hợp chất yếu tố nối chất tải chứa **9h** (Anti-Her2-LP12) kích hoạt tế bào THP1/LXR-Luc/Her2 với giá trị EC_{50} là 0,47 nM. Kháng thể đối chứng isotyp âm tính liên hợp với hợp chất yếu tố nối chất tải chứa **9h** cho thấy mức hoạt hóa không đáng kể ở các nồng độ cao nhất được thử nghiệm.

Như được thể hiện trong Bảng 10, ở thời điểm 72 giờ, chất tải tự do, **9d**, cảm ứng hoạt hóa hoàn toàn tế bào THP1/LXR-Luc/Her2 với giá trị EC_{50} là 2,8 nM. Kháng thể kháng Her2 liên hợp đặc hiệu vị trí với yếu tố nối-chất tải chứa **9d** kích hoạt tế bào THP1/LXR-Luc/Her2 với giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 0,46 nM đến 0,80 nM (Kháng-Her2-LP2, LP3, LP5, và LP8). Các kháng thể đối chứng isotyp âm tính liên hợp với yếu tố nối-chất tải chứa **9d** không thể hiện mức hoạt hóa đáng kể, ngoại trừ đối chứng với LP2, chúng cho thấy mức hoạt hóa không đáng kể ở các nồng độ cao nhất được thử

nghiệm. Chất tải tự do, **9j**, cảm ứng hoạt hóa hoàn toàn tế bào THP1/LXR-Luc/Her2 với giá trị EC_{50} là 0,47 pM. Kháng thể kháng Her2 liên hợp đặc hiệu vị trí với hợp chất yếu tố nối chất tải chứa **9j** (Kháng-Her2-LP4) kích hoạt tế bào THP1/LXR-Luc/Her2 với giá trị EC_{50} là 0,55 pM. Kháng thể đối chứng isotyp âm tính liên hợp với hợp chất yếu tố nối chất tải chứa **9j** cho thấy mức hoạt hóa không đáng kể ở các nồng độ cao nhất được thử nghiệm. Chất tải tự do, **9h**, cảm ứng hoạt hóa hoàn toàn tế bào THP1/LXR-Luc/Her2 với giá trị EC_{50} là 0,65 nM. Kháng thể kháng Her2 liên hợp đặc hiệu vị trí với hợp chất yếu tố nối chất tải chứa **9h** (Kháng-Her2-LP12) kích hoạt tế bào THP1/LXR-Luc/Her2 với giá trị EC_{50} là 0,45 nM. Kháng thể đối chứng isotyp âm tính liên hợp với hợp chất yếu tố nối chất tải chứa **9h** cho thấy mức hoạt hóa không đáng kể ở các nồng độ cao nhất được thử nghiệm.

Bảng 10. Hoạt hóa trong thử nghiệm THP1/LXR-Luc/Her2 bởi chất chủ vận LXR và ncADC

	48 giờ		**72 giờ**	
Phân tử	**Mức hoạt hóa**	**EC_{50}**	**Mức hoạt hóa**	**EC_{50} (nM)**
Kháng Her2-LP2	Hoạt hóa hoàn toàn	8,3E-10	Hoạt hóa hoàn toàn	8,0E-10
Đối chứng isotyp-LP2	Hoạt hóa một phần	NA	Hoạt hóa một phần	NA
Kháng Her2-LP3	Hoạt hóa hoàn toàn	5,1E-10	Hoạt hóa hoàn toàn	4,6E-10
Đối chứng isotyp-LP3	Không hoạt hóa	NA	Không hoạt hóa	NA
Kháng Her2-LP4	Hoạt hóa hoàn toàn	6,0E-10	Hoạt hóa hoàn toàn	5,5E-10
Đối chứng isotyp-LP4	Hoạt hóa một phần	5,7E-08	Hoạt hóa một phần	3,8E-08
Kháng Her2-LP5	Hoạt hóa hoàn toàn	5,5E-10	Hoạt hóa hoàn toàn	5,7E-10
Đối chứng isotyp-LP5	Không hoạt hóa	NA	Không hoạt hóa	NA
Kháng Her2-LP8	Hoạt hóa hoàn toàn	6,5E-10	Hoạt hóa hoàn toàn	7,0E-10
Đối chứng isotyp-LP8	Không hoạt hóa	NA	Không hoạt hóa	NA
Kháng Her2-LP12	Hoạt hóa hoàn toàn	4,7E-10	Hoạt hóa hoàn toàn	4,5E-10

Đối chứng isotyp-LP12	Hoạt hóa một phần	NA	Hoạt hóa một phần	NA
9d, chất tải của LP2, 3, 5, & 8	Hoạt hóa hoàn toàn	1,6E-09	Hoạt hóa hoàn toàn	2,8E-09
9h, chất tải của LP12	Hoạt hóa hoàn toàn	5,0E-10	Hoạt hóa hoàn toàn	6,5E-10
9j, chất tải của LP4	Hoạt hóa hoàn toàn	3,9E-10	Hoạt hóa hoàn toàn	4,7E-10
Kháng thể kháng Her2 riêng rẽ	Không hoạt hóa	NA	Không hoạt hóa	NA

NA: không khả thi.

Ví dụ 69

Liên hợp ADC

Ví dụ này thể hiện phương pháp khác để liên hợp đặc hiệu vị trí, nói chung, chất tải với kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.

Các kháng thể kháng MSR1 đã tạo ra được gây đột biến (N297Q) để đưa vị trí transglutaminaza vào để liên hợp với chất tải trị liệu. Các kháng thể không được glycosyl hóa đặc hiệu vị trí chứa đột biến N297Q được liên hợp với amin–PEG_3–N_3 để tạo ra các thể liên hợp kháng thể được chức hóa azido (mAb-N_3), bao gồm Ab kháng MSR1–PEG_3–N_3.

Ví dụ này thể hiện phương pháp điều chế thể liên hợp. Kháng thể không được glycosyl hóa với isotyp IgG1 của người trong BupH™ (pH 7-8) được trộn với ≥200 mol đương lượng azido–$dPEG_3$–amin (MW. 218,26 g/mol). Dung dịch thu được được trộn với transglutaminaza (25 U/mL; 5U MTG /mg kháng thể) thu được nồng độ cuối của kháng thể ở 0,5–10 mg/mL, và tiếp theo dung dịch này được ủ ở 37 °C trong 4–24 giờ có lắc nhẹ. Phản ứng được theo dõi bằng SDS–PAGE hoặc ESI–MS. Khi kết thúc phản ứng, lượng dư amin và MTG được loại bằng Size Exclusion Chromatography (SEC) để tạo ra kháng thể được chức hóa azido (mAb-N_3). Sản phẩm này được phân tích bằng SDS–PAGE và ESI–MS. Azido–$dPEG_3$–amin thêm vào hai vị trí – Q295 và Q297– của kháng thể dẫn đến tăng 804 Da đối với thể liên hợp kháng thể không được glycosyl hóa 4DAR–PEG_3–azit. Các vị trí liên hợp được nhận dạng và xác nhận tại $EEQ^{\text{Yếu tố nối}}YQ^{\text{Yếu tố nối}}TYR$

đối với kháng thể được chức hóa azido 4DAR qua việc lập bản đồ trình tự peptit của chuỗi nặng được cắt bằng trypsin.

Thể liên hợp kháng thể không được glycosyl hóa đặc hiệu vị trí-dược chất (ADC) với IgG1 hoặc IgG4 của người chứa đột biến N297Q được điều chế bằng phản ứng click [2+3] của kháng thể được chức hóa azido (mAb-N_3) với yếu tố nối chứa alkyn–chất tải (LP).

Thể liên hợp kháng thể đặc hiệu vị trí với yếu tố nối–chất tải (**LP**) được điều chế bằng cách ủ **mAb–PEG$_3$–N$_3$** (1–12 mg / mL) trong môi trường nước (ví dụ, PBS, PBS chứa 5% glyxerol, HBS) với ≥6 mol đương lượng **LP** hòa tan trong dung môi hữu cơ thích hợp, như DMSO, DMF hoặc DMA (tức là, hỗn hợp phản ứng chứa 5-20% dung môi hữu cơ, v/v) ở 24 °C đến 37 °C trong 30 phút đến 24 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng ESI–MS và không có **mAb–PEG$_3$–N$_3$** chỉ ra sự kết thúc liên hợp. Lượng dư **LP** và dung môi hữu cơ được loại bằng SEC qua giải hấp bằng PBS, hoặc qua sắc ký cột protein A được giải hấp bằng đệm axit tiếp theo là trung hòa bằng Tris (pH 8,0). Thể liên hợp đã tinh chế được phân tích bằng SEC, SDS–PAGE, và ESI–MS.

Trong ví dụ cụ thể, kháng thể được chức hóa azido (1 mg) trong 0,800 mL PBSg (PBS, 5% glyxerol, pH 7,4) được xử lý bằng 6 mol đương lượng DIBAC-PEG$_4$-D-Lys (COT-∝-CD)-VC-PABC-chất tải (nồng độ 10 mg/mL trong DMSO) trong 2 giờ ở rt và lượng dư yếu tố nối chất tải (**LP**) được loại bỏ bằng sắc ký phân loại dựa theo kích thước (SEC, Superdex 200 HR, GE Healthcare). Sản phẩm cuối được cô bằng siêu ly tâm và xác định đặc điểm bằng UV, SEC, SDS-PAGE và ESI-MS.

Ví dụ 70

Xác định đặc điểm của ADC bằng LC–ESI–MS

Việc đo khối lượng nguyên vẹn đối với các mẫu ADC bằng LC–ESI–MS được thực hiện để xác định profin phân bố dược chất-chất tải và tính trung bình DAR. Mỗi mẫu thử (20-50 ng, 5uL) nạp lên cột Acquity UPLC Protein BEH C4 (10K psi, 300 Å, 1,7 µm, 75µm × 100 mm; Cat No. 186003810). Sau 3 phút loại muối, protein được giải hấp và khối phổ được thu bằng phổ khối kế Waters Synapt G2–Si. Như tóm tắt trong Bảng 12, hầu hết các ADC đặc hiệu vị trí đều có 3,9 – 4 DAR đối với thể liên hợp đặc hiệu vị trí.

Bảng 11. Các đặc tính của hợp chất yếu tố nối-chất tải

LP	cLog P	MF	MW	Độ tinh khiết HPLC (%)	HPLC R_t (min)	MS (m/z) 100%	Đỉnh m/z cao nhất
LP8	-0,38	$C_{124}H_{175}N_{11}O_{44}$	2523,76	98	6,45, 6,55 (B)	841,8 [M/3+H]	1262,4 [M/2+H] (30%)
LP32	-3,92	$C_{136}H_{195}N_{11}O_{54}$	2848,04	96	7,48 (B)	955,0 [(M+18)/3] 949,5 (M/3+H)	1424,2 (M/2+H) (30%)
LP15	7,53	$C_{72}H_{100}N_{10}O_{13}$	1313,62	96	8,16 (B)	657,5 (M/2+H)	1313,6 (M+H) (5%)
LP13	-1,48	$C_{138}H_{193}N_{15}O_{49}$	2846,08	100	6,11, 6,21 (B)	949,0 (M/3+H)	1423,3 (M/2+H) (5%)
LP36	6,59	$C_{115}H_{160}N_{16}O_{28}S$	2246,66	100	7,24 (B)	749,5 (M/3+H)	1123,8 (M/2+H) (5%)
LP39	8,70	$C_{88}H_{112}N_{10}O_{18}$	1597,89	95	5,67 (B)	799,0 (M/2+H)	799,0 (M/2+H)
LP311	8,17	$C_{89}H_{117}N_{11}O_{16}$	1596,95	95	8,51 (B)	798,5 (M/2+H)	798,5 (M/2+H)
LP18	6,49	$C_{101}H_{142}N_{12}O_{23}S$	1924,34	97	7,57 (B)	642,2 (M/3+H)	962,5 (M/2+H) (70%)

Bảng 12. Các đặc tính của ADC

LP #	MW (LP)	Ab, Ab–N_3, hoặc ncADC	MS m/z (ncADC)	DAR (ESI–MS)
		H1H27729P		
		H1H27729P-N_3	144166	4
8	2523,8	H1H27729P-LP8		
		H1H27731P	144620	4
		H1H27731P-N_3		
8	2523,8	H1H27731P-LP8		
		H1H27732P	144176	5,7
		H1H27732P-N_3		
8	2523,8	H1H27732P-LP8		
		H1H27734P	145110	4,4
		H1H27734P-N_3		
8	2523,8	H1H27734P-LP8		
		H1H27736P	145940	4
		H1H27736P-N_3		
8	2523,8	H1H27736P-LP8		
		H1H27739P	145251	4
		H1H27739P-N_3		
8	2523,8	H1H27739P-LP8		
		H1H27747P	145214	5,3
		H1H27747P-N_3		
8	2523,8	H1H27747P-LP8		
		H1H27749P	143441	4
		H1H27749P-N_3		
8	2523,8	H1H27749P-LP8		
		H1H17751P	146092	3,8
		H1H17751P-N_3		
8	2523,8	H1H17751P-LP8		

		H1H27754P	145477	4,2
		H1H27754P-N_3		
8	2523,8	H1H27754P-LP8		
		H1H27756P	145503	
		H1H27756P-N_3	146310	4
8	2523,8	H1H27756P-LP8	156424	4
		H1H17759P2	145126	
		H1H17759P2-N_3	145930	4
8	2523,8	H1H17759P2-LP8	156046	4
		H1H17760P2	145611	
		H1H17760P2-N_3	146431	4
8	2523,8	H1H17760P-LP8	156533	4
		H1H17761P2	145508	
		H1H17761P2-N_3	146717	6
8	2523,8	H1H17761P2-LP8	161884 159158	5,34
		H1H27762P2	144371	
		H1H27762P2-N_3	145177	4
8	2523,8	H1H27762P2-LP8	155294	4
		H1H27766P2	146314	
		H1H27766P2-N_3	147121	4
8	2523,8	H1H27766P2-LP8	157236	4
		H1H27771P2	145966	
		H1H27771P2-N_3	146774	4
8	2523,8	H1H27771P2-LP8	156890	4
		H1H27773P2	145533	
		H1H27773P2-N_3	146337	4
8	2523,8	H1H27773P2-LP8	156453	4
		H1H27778P2	145310	
		H1H27778P2-N_3	146115	4
8	2523,8	H1H27778P2-LP8	156227	4

		H1H21231N		
		H1H21231N-N_3	Lot2	2
8	2523,8	H1H21231N-LP8	Lot4	1,9
		H1H21227N		
		H1H21227N-N_3	Lot2	4
8	2523,8	H1H21227N-LP8	Lot3	3,7
		H1H21231N		
		H1H21231N-N_3	Lot2	6
8	2523,8	H1H21231N-LP8	Lot3	5,9
		H1H21235N	145487	
		H1H21235N-N_3	146288	4
8	2523,8	H1H21235N-LP8	156390	4,1
		H1H25700N	145484	
		H1H25700N-N_3	146688	6
8	2523,8	H1H25700N-LP8	161873	6
		H1H25690N	145157	
		H1H25690N-N_3	145969	4
8	2523,8	H1H25690N-LP8	156060	4,1
		H1H25695N	145736	
		H1H25695N-N_3	146537	4
8	2523,8	H1H25695N-LP8	156637	3,9
		H1H25685N	145380	
		H1H25685N-N_3	146582	6
8	2523,8	H1H25685N-LP8	161767	5,8
		H1H21228N	144830	
		H1H21228N-N_3	145631	4
8	2523,8	H1H21228N-LP8	155732	4,2
		H1H21234N	145790	
		H1H21234N-N_3	146583	4
8	2523,8	H1H21234N-LP8	156691	4

32	2848,1	H1H21234N-LP32	157983	3,9
15	1313,7	H1H21234N-LP15	151841	3,9
13	2846,2	H1H21234N-LP13	157963	3,9
36	2246,7	H1H21234N-LP36	155570	3,9
39	1597,9	H1H21234N-LP39	152975	3,9
311	1597,0	H1H21234N-LP311	152979	3,9
Fel D1		đối chứng isotyp-N297Q		
		đối chứng isotyp-N297Q-N_3	146251	4
8	2523,8	đối chứng isotyp-N297Q-LP8	156352	3,9

Ví dụ 71

Động học liên kết của thể liên hợp kháng thể kháng MSR1-dược chất được tạo ra từ phép cộng hưởng plasmon bề mặt của Biacore

Các kháng thể MSR1 bộc lộ trong bản mô tả này được liên hợp với thụ thể gan X (LXR) chất tải. Ví dụ này mô tả giá trị hằng số phân ly (K_D) cân bằng như thế nào đối với các thuốc thử MSR1 của người liên kết với thể liên hợp kháng thể người kháng MSR1-dược chất và các kháng thể gốc không liên hợp tương ứng của chúng được xác định bằng cách sử dụng cảm biến sinh học Biacore T200 trên cơ sở phép cộng hưởng plasmon bề mặt thời gian thực.

Tất cả các nghiên cứu về sự liên kết đều được thực hiện trong đệm chạy 10 mM HEPES, 300 mM NaCl, 3 mM EDTA, và 0,05% v/v chất hoạt động bề mặt Tween-20, pH 7,4 (HBS-ET) ở 25°C. Bề mặt chip cảm biến Biacore CM4 trước hết được tạo dẫn xuất bằng liên hợp amin với kháng thể đa dòng đặc hiệu của dê kháng Fcγ của người (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Cat# BR-1008-39) để bẫy các kháng thể kháng MSR1. Các nghiên cứu về sự liên kết được thực hiện trên vùng ngoại bào của MSR1 của người được biểu hiện với đuôi nonahistidin ở đầu tận cùng N (His9-hMSR1; R&D Systems, Cat# 2708-MS). Nồng độ khác nhau của His9-hMSR1 (100 nM – 3,7 nM hoặc 30 nM – 3,33 nM; pha loãng theo bậc 3 lần) trước hết được điều chế trong đệm chạy

HBS-ET và được tiêm lên bề mặt kháng thể đơn dòng kháng MSR1 có bẫy kháng Fcγ của người trong 3 phút ở lưu lượng 50 µL/phút, trong khi sự phân ly của thuốc thử MSR1 liên kết với kháng thể đơn dòng được theo dõi trong khoảng 8-10 phút trong đệm chạy HBS-ET.

Tốc độ tổ hợp (k_a) và tốc độ phân ly (k_d) được xác định bằng cách làm khớp các đồ thị đáp ứng-thời gian thực liên kết theo mô hình liên kết 1:1 với giới hạn vận chuyển khối bằng cách sử dụng phần mềm làm khớp đường cong Scrubber 2.0c. Hằng số cân bằng phân ly liên kết (K_D) và thời gian bán hủy do phân ly ($t½$) được tính từ các tốc độ động học dưới dạng:

$$K_D\ (M) = \frac{kd}{ka}\text{, và } t½\ (min) = \frac{\ln(2)}{60*kd}$$

Các thông số động học liên kết đối với His9-hMSR1 liên kết với các ADC kháng thể kháng MSR1-LXR khác nhau và các kháng thể gốc không liên hợp của chúng ở 25°C được thể hiện trong Bảng 13. "LP1" thể hiện hợp chất yếu tố nối-chất tải mà có cấu trúc chất tải được đề xuất trong Ví dụ 111a.

Bảng 13. Động học liên kết của His-hMSR1 liên kết với các ADC kháng thể MSR1-LXR và các kháng thể không liên hợp tương ứng ở 25 °C

Kháng thể được bẫy	ka ($M^{-1}s^{-1}$)	kd (s^{-1})	K_D (Mol)	t½ (min)
H1H27729P-N297Q	1,05E+05	9,06E-04	8,67E-09	12,8
H1H27729P-N297Q-LP8	5,47E+04	7,18E-04	1,31E-08	16,1
H1H27731P-N297Q	1,17E+05	1,00E-05	8,55E-11	1155,2
H1H27731P-N297Q-LP8	1,28E+05	1,00E-05*	7,80E-11	1155,2
H1H27732P-N297Q	2,20E+05	1,00E-05*	4,50E-11	1155,2
H1H27732P-N297Q-LP8	1,50E+05	1,00E-05*	6,60E-11	1155,2
H1H27734P-N297Q	7,72E+04	5,96E-04	7,72E-09	19,4
H1H27734P-N297Q-LP8	6,93E+04	4,49E-04	6,49E-09	25,7
H1H27736P-N297Q	1,14E+05	1,47E-04	1,29E-09	78,7
H1H27736P-N297Q-LP8	9,59E+04	1,21E-04	1,26E-09	95,5
H1H27739P-N297Q	1,19E+05	5,55E-04	4,68E-09	20,8
H1H27739P-N297Q-LP8	8,88E+04	7,22E-04	8,14E-09	16,0
H1H27747P-N297Q	1,17E+05	2,62E-04	2,24E-09	44,1
H1H27747P-N297Q-LP8	1,36E+05	2,03E-04	1,49E-09	56,9
H1H27749P-N297Q	1,43E+05	1,00E-05*	6,99E-11	1155,2
H1H27749P-N297Q-LP8	1,40E+05	1,00E-05*	7,16E-11	1155,2
H1H27751P-N297Q	2,10E+05	1,75E-04	8,33E-10	66,1

H1H27751P-N297Q-LP8	2,29E+05	1,52E-04	6,64E-10	76,1
H1H27754P-N297Q	2,00E+05	1,00E-05*	4,99E-11	1155,2
H1H27754P-N297Q-LP8	1,77E+05	1,00E-05*	5,64E-11	1155,2
H1H27756P-N297Q	7,21E+04	1,19E-04	1,65E-09	97,4
H1H27756P-N297Q-LP8	6,27E+04	1,10E-04	1,76E-09	104,7
H1H27759P-N297Q	1,03E+05	4,35E-04	4,23E-09	26,6
H1H27759P-N297Q-LP8	1,30E+05	5,95E-04	4,57E-09	19,4
H1H27760P-N297Q	2,31E+05	3,83E-04	1,66E-09	30,2
H1H27760P-N297Q-LP8	2,59E+05	4,34E-04	1,67E-09	26,6
H1H27761P-N297Q	5,95E+05	3,62E-04	6,09E-10	31,9
H1H27761P-N297Q-LP8	2,53E+05	5,11E-04	2,02E-09	22,6
H1H27762P-N297Q	4,05E+05	5,60E-04	1,38E-09	20,6
H1H27762P-N297Q-LP8	4,83E+05	6,23E-04	1,29E-09	18,5
H1H27766P-N297Q	1,72E+05	1,00E-05*	5,83E-11	1155,2
H1H27766P-N297Q-LP8	4,16E+05	2,70E-05	6,49E-11	427,4
H1H27771P-N297Q	3,83E+05	3,55E-04	9,26E-10	32,6
H1H27771P-N297Q-LP8	3,38E+05	4,42E-04	1,31E-09	26,1
H1H27773P-N297Q	5,49E+04	7,52E-04	1,37E-08	15,4
H1H27773P-N297Q-LP8	2,72E+04	9,47E-04	3,48E-08	12,2
H1H27778P-N297Q	1,66E+05	2,71E-04	1,63E-09	42,6
H1H27778P-N297Q-LP8	2,85E+05	2,76E-04	9,70E-10	41,8
H1H21234N-N297Q	2,20E+05	1,00E-05*	4,54E-11	1155,2
H1H21234N-N297Q-LP8	4,90E+05	1,00E-05*	2,04E-11	1155,2
H1xH29273P2	8,20E+04	7,63E-03	9,30E-08	1,5
H1xH29282P2	8,28E+04	3,62E-03	4,37E-08	3,2
H1xH29283P2	1,39E+05	1,85E-03	1,34E-08	6,2

* chỉ ra rằng không quan sát thấy sự phân ly của His9-hMSR1 trong các điều kiện thí nghiệm hiện tại và giá trị k_d được cố định bằng tay ở 1,00E-05 trong khi làm khớp dữ liệu

$ chỉ ra rằng không quan sát thấy sự liên kết trong các điều kiện thí nghiệm hiện tại.

Ở 25°C, các thể liên hợp kháng thể kháng MSR1-LXR khác nhau liên kết với 9xHis-hMSR1 với các giá trị K_D nằm trong khoảng từ nhỏ hơn hoặc bằng 0,6 pM đến 34,8 nM, trong khi các kháng thể gốc không liên hợp liên kết với 9xHis-hMSR1 với các giá trị K_D nằm trong khoảng từ nhỏ hơn hoặc bằng 0,6 pM đến 13,7 nM như được thể hiện trong Bảng 13.

Ví dụ 72

Thể liên hợp kháng thể kháng MSR1-LXR hoạt hóa chất chủ vận liên kết trong thử nghiệm gen thông báo luciferaza đáp ứng với LXR (LXR-Luciferase Reporter Bioassay)

Tạo dòng tế bào thử nghiệm. Để thử hiệu quả của thể liên hợp kháng thể kháng MSR1-LXR *in vitro*, thử nghiệm gen thông báo luciferaza đáp ứng với LXR trên cơ sở tế bào được phát triển. Để tạo ra dòng tế bào thử nghiệm, gen thông báo luciferaza do LXR điều hòa [kit Cignal Lenti LXR Reporter (luc) (Qiagen, Cat# CLS-001L)] được tải nạp vào tế bào THP1, và các tế bào được chọn lọc trong hai tuần bằng puromyxin. Lentivirut này biểu hiện gen luciferaza của đom đóm dưới sự kiểm soát của gen khởi đầu CMV tối thiểu và các đoạn lặp nối tiếp của yếu tố đáp ứng phiên mã của LXR. Dòng tế bào thu được được gọi là tế bào THP1/LXR-Luc.

Quy trình thử nghiệm. Tế bào THP1/LXR-Luc được cấy lên đĩa 96 lỗ (giếng) ở 40.000 tế bào/lỗ trong môi trường chứa RPMI có bổ sung 10% FBS và penixilin/streptomyxin và tiếp theo được biệt hóa bằng 200 nM Phorbol Myristat Axetat (PMA) trong 3 ngày. Sau 3 ngày biệt hóa, các dung dịch pha loãng theo bậc ba lần của thể liên hợp kháng thể-dược chất, các kháng thể không liên hợp, hoặc các chất tải tự do trong các môi trường mới được thêm vào tế bào ở nồng độ cuối nằm trong khoảng từ 100 nM đến 0,01 nM. Môi trường riêng đóng vai trò đối chứng trống. Sau đó 48 giờ, hoạt tính luciferaza được xác định sau khi thêm thuốc thử One-Glo™ (Promega, Cat# E6130) vào mỗi lỗ. Đơn vị ánh sáng tương đối (RLU) được đo bằng quang kế Victor (PerkinElmer) và giá trị EC_{50} được xác định bằng cách sử dụng phương trình logistic bốn tham số qua đường cong liều-đáp ứng 10 điểm (GraphPad Prism). Giá trị EC_{50} của mỗi thuốc thử được thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 14. Tỷ số tín hiệu trên nhiễu (S/N) được xác định bằng cách xác định tỷ số RLU của chuẩn một trên RLU của chuẩn tám đối với mỗi kháng thể kháng MSR1 không liên hợp hoặc chất tải tự do. "LP#" thể hiện hợp chất yếu tố nối-chất tải có các cấu trúc tương ứng được đề xuất đâu đó trong bản mô tả này, và "P#" thể hiện chất tải (hợp chất tải) có các cấu trúc tương ứng được đề xuất đâu đó trong bản mô tả này.

Bảng 14. Hoạt tính chủ vận của Thể liên hợp kháng thể kháng MSR1-LXR, các chất tải, và các kháng thể không liên hợp

Phân tử được thử nghiệm	EC_{50} (M)	S/N
H1H21231N-N297Q-LP8	8,6E-10	14,5
H1H21227N-N297Q-LP8	8,9E-10	31,0
H1H21231N-N297Q-LP8	1,73E-09	38,6
H1H21234N-N297Q-LP8	3,65E-09	18,4
H1H21234N-N297Q-LP15	6,3E-10	9,0
H1H21234N-N297Q-LP13	9,8E-10	9,6
H1H21234N-N297Q-LP36	1,02E-09	9,2
H1H21234N-N297Q-LP39	1,12E-09	8,3
H1H21234N-N297Q-LP311	8,1E-10	10,0
H1H21234N-N297Q-LP32	8,7E-10	9,1
H1H27729N-N297Q-LP8	1,64E-09	14,5
H1H27731N-N297Q-LP8	1,46E-09	15,5
H1H27732N-N297Q-LP8	8,2E-10	19,1
H1H27734N-N297Q-LP8	5,19E-09	17,8
H1H27736N-N297Q-LP8	1,01E-09	16,4
H1H27739N-N297Q-LP8	1,60E-09	21,0
H1H27747N-N297Q-LP8	4,77E-09	20,6
H1H27749N-N297Q-LP8	1,46E-09	13,1
H1H27751N-N297Q-LP8	1,54E-09	17,9
H1H27754N-N297Q-LP8	1,30E-09	17,3
H1H27756N-N297Q-LP8	1,61E-09	18,6
H1H27759N-N297Q-LP8	5,94E-09	18,9
H1H27760N-N297Q-LP8	6,34E-09	21,5
H1H27761N-N297Q-LP8	5,72E-09	20,7
H1H27762N-N297Q-LP8	7,02E-09	16,4
H1H27766N-N297Q-LP8	1,277E-08	11,3
H1H27771N-N297Q-LP8	2,41E-09	17,3
H1H27773N-N297Q-LP8	>4,05E-08	12,9
H1H27778N-N297Q-LP8	1,51E-09	16,1
H1H21235N-N297Q-LP8	8,3E-10	8,2
H1H25700N-N297Q-LP8	1,13E-09	7,4
H1H25690N-N297Q-LP8	2,5E-10	8,0
H1H25695N-N297Q-LP8	1,87E-09	9,8
H1H25685N-N297Q-LP8	7,8E-10	8,3
Đối chứng isotyp-N297Q-LP8	>6,6E-08	2,7
H1H21234N-N297Q	Không hoạt hóa	Không hoạt hóa
9d	1,14E-09	15,9
9j	4,6E-10	5,7
9l	2,09E-09	8,9
9o	3,7E-10	8,3

Như được thể hiện trong Bảng 14, ở thời điểm 48 giờ, tất cả các kháng thể kháng MSR1 liên hợp với **LP8** đều cho thấy kích thích tế bào THP1/Luc với giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 0,2 nM đến lớn hơn 140,5 nM với giá trị S/N nằm trong khoảng từ 7,4 đến 38,6. Một thể liên hợp kháng thể kháng MSR1-LXR được lấy làm ví dụ (H1H21234N-N297Q-LP8) cho thấy kích thích tế bào THP1/Luc với giá trị EC_{50} là 3,7 nM và S/N là 18,4. Chất tải tự do, **9d**, cho thấy kích thích tế bào THP1/Luc với giá trị EC_{50} trung bình là 15,9 nM. Kháng thể đối chứng isotyp liên hợp với **LP8** (Đối chứng isotyp-LP8) có giá trị EC_{50} >66 nM và S/N là 2,7. Ngoài ra, H1H21234N-N297Q liên hợp với các yếu tố nối chủ vận LXR-chất tải khác (H1H21234N-N297Q-LP15, H1H21234N-N297Q-LP13, H1H21234N-N297Q-LP36, H1H21234N-N297Q-LP39, H1H21234N-N297Q-LP311, và H1H21234N-N297Q-LP32) được thử nghiệm cho thấy kích thích tế bào THP1/Luc với giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 0,63 nM đến lớn hơn 73 nM và S/N nằm trong khoảng từ 1,4 đến 10. Các chất chủ vận LXR-chất tải khác được thử nghiệm (9j, 9l, và 9o) cho thấy kích thích tế bào THP1/Luc với giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 0,37 nM đến 2,09 nM và S/N nằm trong khoảng từ 5,7 đến 8,9. Một kháng thể kháng MSR1 không liên hợp (H1H21234N) riêng không có ảnh hưởng bất kỳ đến việc kích thích tế bào THP/Luc.

Ví dụ_73

Thể liên hợp kháng thể kháng MSR1-LXR hoạt hóa sự xả cholesterol trong tế bào THP-1

Khả năng thể liên hợp kháng thể kháng MSR1-LXR hoạt hóa sự xả cholesterol trong dòng đại thực bào của người (THP-1; ATCC Catalog # TIB-202), được đánh giá bằng cách sử dụng chất tương tự cholesterol huỳnh quang.

Nói vắn tắt, các tế bào THP-1 được cấy lên đĩa 96 lỗ có phủ poly-lysin (Corning, Catalog # 354640) ở 100.000 tế bào/lỗ trong môi trường RPMI 1640 (Irvine Scientific, Catalog # 9160) chứa 10% FBS (Gibco, Catalog # 1043010), 10 µg/mL penixilin-streptomyxin (Gibco, Catalog # 15140122) và được ủ trong điều kiện 5% CO_2 ở 37 °C. Các tế bào được biệt hóa thành đại thực bào bằng cách thêm 100 nM Phorbol-12 myristat 13-axetat (Sigma, Catalog # P8139) vào môi trường và được ủ tiếp trong 96 giờ. Tiếp theo, đại thực bào đã biệt hóa được ủ trong môi trường RPMI 1640 không chứa đỏ phenol (Gibco, Catalog # 32404-014) chứa 25 µM BODIPY-cholesterol (Avanti Polar Lipids,

Catalog # 810255P), 0,2% albumin huyết thanh bò (BSA; Sigma Catalog # A7211), và 10 µg/mL penixilin-streptomyxin trong 24 giờ, tiếp theo là xử lý 24 giờ bằng các dung dịch pha loãng theo bậc nằm trong khoảng từ 1x 10^{7} M đến 5 x 10^{-14} M của chất tải tự do, thể liên hợp kháng thể kháng MSR1-LXR (H1H21234N-N297Q-LP8), thể liên hợp đối chứng isotyp-LXR (Đối chứng isotyp-N297Q-LP8), và kháng thể kháng MSR1 không liên hợp (H1H21234N) trong môi trường RPMI 1640 không chứa đỏ phenol chứa 0,2% BSA. Các tế bào được rửa bằng môi trường RPMI 1640 không chứa đỏ phenol và được ủ với 100 µL môi trường nhận chứa 50 µg/mL lipoprotein tỷ trọng cao (Millipore Catalog # 437641), 10 µg/mL apolipoprotein A1 (Millipore, Catalog # ALP10) trong môi trường RPMI 1640 không chứa đỏ phenol trong 5 giờ, sau đó, môi trường nhận được thu gom và tế bào được làm tan trong 100 µL đệm RIPA (Millipore, Catalog #20-188) trong 2 giờ có khuấy nhẹ ở nhiệt độ trong phòng. Mức huỳnh quang được đo trong các phân đoạn này ở bước sóng kích thích 482 nm, bước sóng phát xạ 515 nm bằng máy đọc đĩa SpectraMax i3 (Molecular Devices).

Tỷ lệ phần trăm xả BODIPY-cholesterol được tính bằng cách sử dụng công thức sau: [huỳnh quang trong môi trường nhận / (huỳnh quang trong môi trường nhận + huỳnh quang trong dịch tan bào)] x 100. Bảng 15 thể hiện mức xả cholesterol đã hoạt hóa đối với các vật phẩm được thử, và FIG. 15 minh họa số liệu ở dạng đồ thị.

Bảng 15. Hoạt hóa xả cholesterol bởi thể liên hợp kháng thể-LXR và chất so sánh

Phân tử được thử nghiệm	Hoạt hóa xả cholesterol EC_{50} (M)	Xả cực đại (%)
9d	1,5E-10	36,7
H1H21234N-N297Q-LP8	5,0E-11	36,7
Đối chứng Isotyp-N297Q-LP8	> 6,4E-8	30,3
H1H21234N-N297Q	N/A	18,7

Như được thể hiện trong Bảng 15, sau 24 giờ, H1H21234N-N297Q-LP8 thể liên hợp cho thấy lượng xả cholesterol lớn nhất với phần trăm xả cực đại là 36,6% và giá trị EC_{50} là 50 pM. Chất tải tự do **9d** cho thấy lượng xả cholesterol lớn thứ hai với phần trăm xả cực đại là 36,6% và giá trị EC_{50} là 150 pM. Thể liên hợp đối chứng Isotyp-N297Q-LP8 cho thấy lượng xả cholesterol nhỏ nhất với phần trăm xả cực đại là 30,3%. Kháng

thể không liên hợp, H1H21234N-N297Q, không cho thấy mức xả cholesterol đo được bất kỳ.

Ví dụ 74

***Tác dụng in vivo* của thể liên hợp kháng thể kháng MSR1-LXR đối với bệnh xơ vữa động mạch trong mô hình chuột nhắt**

Tác dụng của thể liên hợp kháng thể kháng MSR1-chất chủ vận LXR, H1H21234N-N297Q-LP8, đối với sự phát triển bệnh xơ vữa động mạch được đánh giá *in vivo* ở chuột nhắt đồng hợp về biểu hiện vùng ngoại bào của MSR1 của người thay cho vùng ngoại bào của MSR1 của chuột nhắt và đồng hợp về mất gen *apoE* (được gọi trong bản mô tả này là chuột *Msr1*$^{hu/hu}$ *ApoE*$^{-/-}$).

Chuột *Msr1*$^{hu/hu}$ *ApoE*$^{-/-}$ lấy máu sơ bộ 6 ngày trước khi bắt đầu thí nghiệm sau 4 giờ bỏ đói và tiếp theo cho ăn chế độ phương tây tạo xơ vữa động mạch (Research Diets, Cat #106452). Chuột được phân nhóm (n=7-9 mỗi nhóm) dựa trên các giá trị triglyxerit (TG) và lipoprotein cholesterol tỷ trọng thấp (LDL-C) cơ sở của chúng. Kháng thể MSR1 (H1H21234N-N297Q) hoặc thể liên hợp kháng thể MSR1 -chất chủ vận LXR (H1H21234N-N297Q-LP8) được dùng hằng tuần bằng tiêm dưới da ở liều 25 mg/kg (dựa trên nồng độ kháng thể) bắt đầu vào ngày 0 trong 16 tuần. Lấy huyết thanh ở 4, 8, và 16 tuần nghiên cứu sau 4 giờ bỏ đói để đánh giá lipit trong huyết thanh bằng cách sử dụng AdviaXPT Chemistry System (Siemens). Giá trị lipit trong huyết thanh trung bình được tính cho mỗi thời điểm. Kết quả, được trình bày dưới dạng (giá trị trung bình ± SEM), được thể hiện trên FIG. 16. FIG. 16 minh họa rằng việc dùng thể liên hợp kháng thể MSR1-chất chủ vận LXR H1H21234N-N297Q-LP8 không có tác dụng đối với mức lipit trong huyết thanh.

Chuột được giết vào cuối nghiên cứu trong điều kiện không bỏ đói 6 ngày sau mũi tiêm cuối kháng thể kháng MSR1 hoặc ncADC kháng thể MSR1-chất chủ vận LXR, và tim và gan được thu. Tim được ngâm trong hợp chất cắt lạnh (hợp chất OCT), và cắt vuông góc với trục động mạch chủ, bắt đầu bằng tim và làm việc theo hướng cung động mạch chủ. Khi rễ động mạch chủ được nhận dạng bằng sự có mặt của các lá van động mạch chủ, loạt lát cắt ngang (dày 12 μm) được lấy và gắn lên lam kính liên tục (VWR International, Cat# 16004-406). Các lát được nhuộm hematoxylin và eosin (thuốc nhuộm

H&E), thuốc nhuộm lipit Oil Red O, và kháng thể chuột cống kháng CD68, (Abcam, Cat# ab201844) để đánh dấu đại thực bào cho phân tích. Máy quét tiêu bản Aperio AT2 (Leica Biosystems, Illinois) được sử dụng để quét tiêu bản và để tạo ra ảnh. Đối với mỗi chuột nhắt, diện tích lipit được đo bằng cách sử dụng phần mềm HALO (Indica Labs, New Mexico) trong 7 lát cắt ngang liên tiếp dựa trên thuốc nhuộm Oil Red O, và tiếp theo giá trị trung bình của tổng diện tích lipit tổn thương/chuột được tính bằng cách sử dụng các phép đo này. Tất cả các phép đo đều được thực hiện bởi nhà phân tích không biết nhóm điều trị. Kết quả, được trình bày dưới dạng (giá trị trung bình ± SEM), được thể hiện trên FIG. 17A. FIG. 17A minh họa rằng việc dùng thể liên hợp kháng thể MSR1-chất chủ vận LXR H1H21234N-N297Q-LP8 dẫn đến làm giảm diện tích tổn thương do xơ vữa động mạch.

Ngoài ra, các tiêu bản nhuộm H&E được sử dụng để tính tỷ số Lớp trong/Lớp giữa, tỷ số này đại diện giá trị chuẩn hóa kích thước mảng. Các màng đàn hồi trong và ngoài của lớp giữa động mạch và diện tích khoang động mạch được đo trong 7 lát cắt ngang liên tiếp đối với mỗi chuột bằng cách sử dụng các lát nhuộm H&E và các giá trị trung bình được tính/chuột. Tỷ số Lớp trong/Lớp giữa được tính bằng cách sử dụng phương trình:

Tỷ số Lớp trong/Lớp giữa = (diện tích màng đàn hồi trong – diện tích khoang) / (diện tích màng đàn hồi ngoài - diện tích màng đàn hồi trong)

Kết quả, được trình bày dưới dạng (giá trị trung bình ± SEM), được thể hiện trên FIG. 17B.

Hàm lượng đại thực bào trong các lát cắt được đo bằng cách sử dụng các tiêu bản nhuộm kháng thể chuột cống kháng CD68. Đối với mỗi chuột nhắt, vùng dương tính đại thực bào được đo bằng cách sử dụng phần mềm HALO trong ít nhất 5 lát cắt ngang liên tiếp, và giá trị trung bình của tổng hàm lượng đại thực bào/chuột được tính bằng cách sử dụng các phép đo này. Kết quả, được trình bày dưới dạng (giá trị trung bình ± SEM), được thể hiện trên FIG. 17C . FIG. 17C minh họa rằng việc dùng thể liên hợp kháng thể MSR1-chất chủ vận LXR H1H21234N-N297Q-LP8 dẫn đến làm giảm hàm lượng đại thực bào.

Gan thu được lúc giết mổ được sử dụng cho qRT-PCR và chiết lipit. Một mảnh gan từ mỗi chuột được đặt vào RNAlader (Invitrogen, Cat #AM7023) để chiết ARN và tiếp theo biểu hiện gen tạo lipit (*Srebf1*, *Acc*, *Fasn*) để đánh giá sự tạo lipit *de novo* được đánh giá bằng qRT-PCR bằng cách sử dụng các phương pháp chuẩn. Kết quả, được trình bày dưới dạng (giá trị trung bình ± SEM), được thể hiện trên FIG. 18. FIG. 18 minh họa rằng việc dùng thể liên hợp kháng thể MSR1-chất chủ vận LXR H1H21234N-N297Q-LP8 không có tác dụng đối với mức triglyxerit hoặc cholesterol trong gan.

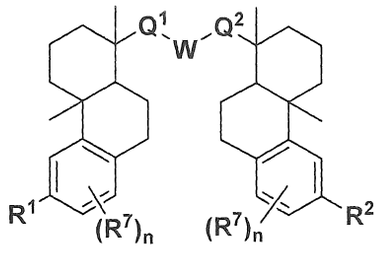
Lipit được chiết từ miếng gan thứ hai từ mỗi chuột nhắt bằng phương pháp Folch và được hòa tan bằng phương pháp Carr. Các mức TG, cholesterol tổng số và tự do được đo bằng cách sử dụng các thử nghiệm enzym dùng cho việc phát hiện (Teco Diagnostics, Cat# T532-480 (TG); Thermo Fisher Scientific, Cat#TR13421 (cholesterol tổng số); Waco Diagnostics, Cat# 993-02501 (cholesterol tự do)) và được chuẩn hóa theo trọng lượng mô ướt. Kết quả, được trình bày dưới dạng (giá trị trung bình ± SEM), được thể hiện trên FIG. 19. FIG. 19 minh họa rằng việc dùng thể liên hợp kháng thể MSR1-chất chủ vận LXR H1H21234N-N297Q-LP8 không có tác dụng đối với sự tạo lipit de novo ở gan.

Viện dẫn chéo đơn liên quan

Đơn này xin hưởng quyền ưu tiên của đơn nộp tại Mỹ số 62/508,327, nộp ngày 18-05-2017, tài liệu này được đưa vào trong bản mô tả này theo cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I



(I)

hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó

mỗi $\mathbf{Q^1}$ và $\mathbf{Q^2}$ độc lập là $–CH_2–$, –C(O)–, –C(H)(OH)–, $–C(OH)_2–$, $–SO_2–$, –SO–, $–PO(OR^{11})–$, $–PO(NR^{11}NR^{12})–$, $–NR^{11}–$, hoặc –N=;

W là $–CH_2–$, –N(H)–, hoặc –O–;

$\mathbf{R^1}$ độc lập là–OH hoặc $–OP(O)(OR^6)_2$;

$\mathbf{R^2}$ độc lập là $–CH_2NH_2$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, hoặc $–O–R^5$;

$\mathbf{R^3}$ là $–N(R^6)_2$;

$\mathbf{R^4}$ là –**X**–**Y**–**Z**;

X được chọn từ nhóm gồm –O– và –N(H)–;

Y được chọn từ nhóm gồm C_{1-20} alkylen, C_{1-20} alkylen được thế, heteroalkylen có 1 đến 20 cạnh, và heteroalkylen được thế có 1 đến 20 cạnh, trong đó các phần tử thế được chọn từ nhóm gồm C_{1-20} alkyl, halo, xyano, nitro, hydroxyl, amino, oxo, carboxyl và heteroaryl có 5 đến 20 cạnh;

Z là $–NH_2$;

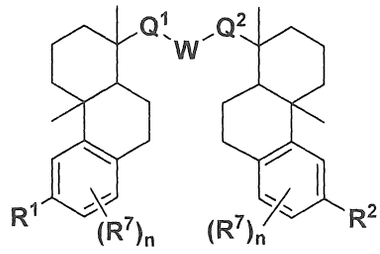
$\mathbf{R^5}$ là C_{3-20} heteroxycloalkyl, hoặc C_{3-20} heteroxycloalkyl được thế, trong đó mỗi C_{3-20} heteroxycloalkyl hoặc C_{3-20} heteroxycloalkyl được thế bao gồm một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ và oxy, và bao gồm ít nhất một nitơ bậc một hoặc bậc hai;

mỗi $\mathbf{R^6}$, độc lập trong mỗi trường hợp, là hydro, gốc axit amin, gốc axit amin N-alkyl, peptit, nhóm có thể được vi sinh vật phân hủy, hoặc C_{1-20}alkyl;

mỗi $\mathbf{R^7}$ độc lập là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, –CN, O-glucoza, gốc O-axit amin và $O\text{-}PEG_n$, trong đó mỗi **n** là số nguyên từ 0 đến 3; và

mỗi $\mathbf{R^{11}}$ và $\mathbf{R^{12}}$ độc lập là hydro, C_{1-20}alkyl, và C_{6-20}aryl.

2. Hợp chất theo điểm 1 có công thức I



(I)

hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó

mỗi **Q**^{1} và **Q**^{2} độc lập là $–CH_2–$, $–C(O)–$, $–C(H)(OH)–$, hoặc $–C(OH)_2–$;

W là $–CH_2–$, $–N(H)–$, hoặc $–O–$;

R^1 độc lập là–OH hoặc–$OP(O)(OR^6)_2$;

R^2 độc lập là $–CH_2NH_2$, **R**^{3}, **R**^{4}, **R**^{5}, hoặc $–O–$**R**^{5};

R^3 là $–N(R^6)_2$;

R^4 là –**X**–**Y**–**Z**;

X được chọn từ nhóm gồm –O– và –N(H)–;

Y được chọn từ nhóm gồm C_{1-20} alkylen, C_{1-20} alkylen được thế, heteroalkylen có 1 đến 20 cạnh, và heteroalkylen được thế có 1 đến 20 cạnh, trong đó các phần tử thế được chọn từ nhóm gồm C_{1-20} alkyl, halo, xyano, nitro, hydroxyl, amino, oxo, carboxyl và heteroaryl có 5 đến 20 cạnh;

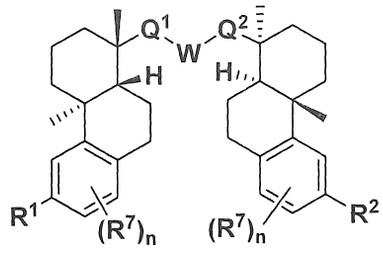
Z là $–NH_2$;

R^5 là C_{3-20}heteroxycloalkyl, hoặc C_{3-20}heteroxycloalkyl được thế, trong đó mỗi C_{3-20}heteroxycloalkyl hoặc C_{3-20}heteroxycloalkyl được thế bao gồm một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ và oxy, và bao gồm ít nhất một –OH và $–CH_2OH$, hoặc ít nhất một nitơ bậc một hoặc bậc hai;

mỗi **R**^{6}, độc lập trong mỗi trường hợp, là hydro, gốc axit amin, gốc axit amin N-alkyl, peptit, hoặc C_{1-20}alkyl; và

mỗi **R**^{7} độc lập là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, –CN, O-glucoza, gốc O-axit amin và O-PEG_n, trong đó mỗi **n** là số nguyên từ 0 đến 3.

3. Hợp chất theo điểm 1 có công thức Ia



(Ia)

hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó **Q**^{1} là –CH_2– và **Q**^{2} là –C(O)–.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó **Q**^{1} là –C(H)(OH)– và **Q**^{2} là –C(O)–.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó **Q**^{1} là –C(O)– và **Q**^{2} là –C(O)–.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó **Q**^{1} là –C(O)– và **Q**^{2} là –CH_2–.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó **Q**^{1} là –C(O)– và **Q**^{2} là –C(H)(OH)–.

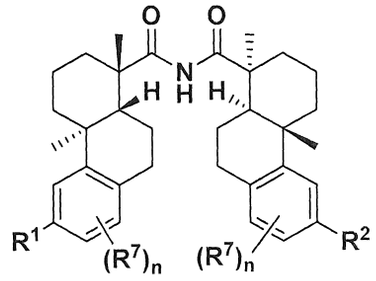
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó **W** là –CH_2–.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó **W** là –O–.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó **W** là –NH–.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó **R**^{1} là –OH và **R**^{2} là **R**^{3}, **R**^{4}, **R**^{5}, hoặc –O–**R**^{5}.

13. Hợp chất theo điểm 1 có công thức Ib



(Ib)

hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó **R**^{1} là –OH.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó $\mathbf{R^2}$ là $-O-(CH_2)_n-\mathbf{Z}$ và **n** là số nguyên từ 1 đến 4.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó $\mathbf{R^2}$ là $-N(H)C(O)-(CH_2)_n-NH_2$ và **n** là số nguyên từ 1 đến 4.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó $\mathbf{R^2}$ là $-N(H)C(O)-(C\mathbf{R}\mathbf{R})_n-NH_2$; mỗi **R** là hydro, –OH hoặc $-CH_2OH$; và **n** là số nguyên từ 1 đến 4.

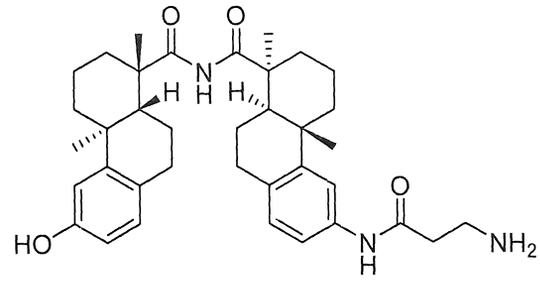
18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó $\mathbf{R^2}$ là *N*-piperazinyl.

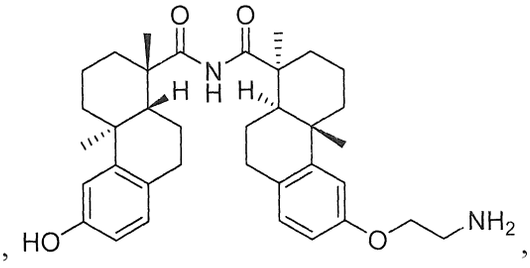
19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó $\mathbf{R^2}$ là $-N(\mathbf{R^6})_2$.

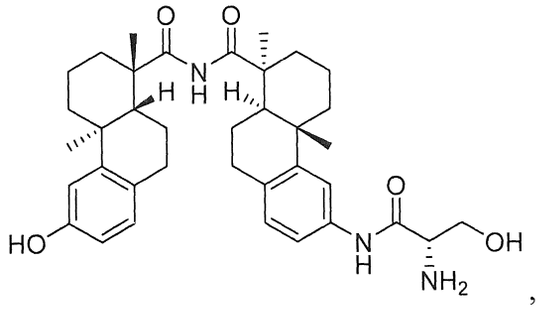
20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó $\mathbf{R^2}$ là *N*-serinyl.

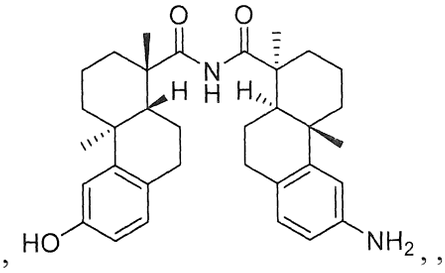
21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó $\mathbf{R^1}$ là $-OP(O)(O\mathbf{R^6})(OH)$ và $\mathbf{R^2}$ là $-NH_2$.

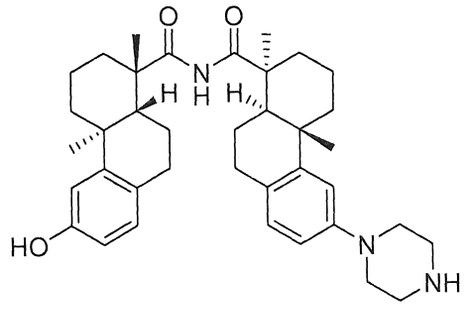
22. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm gồm:

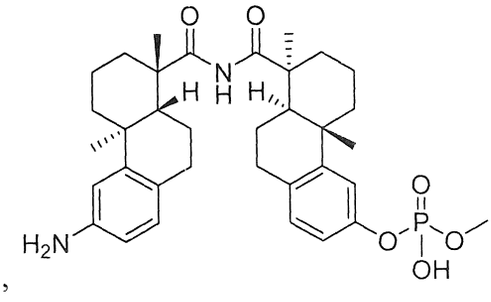


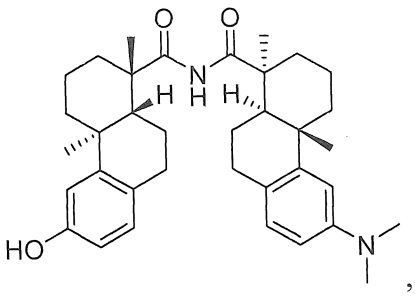
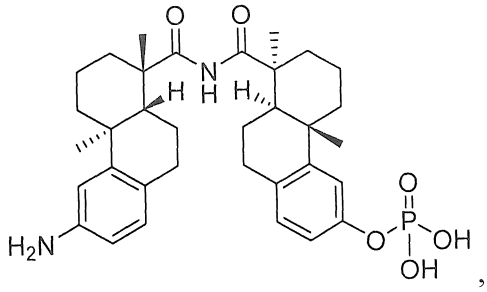
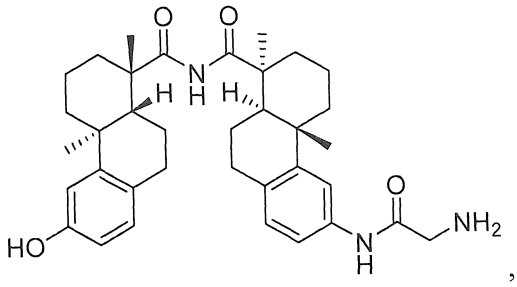
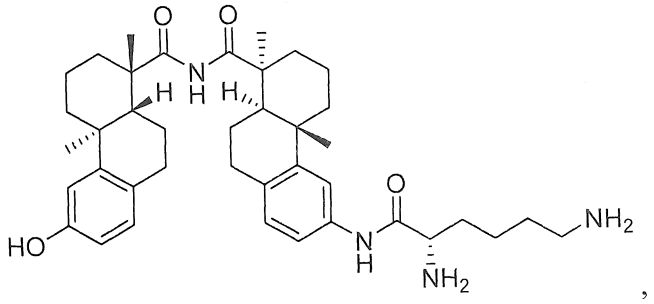
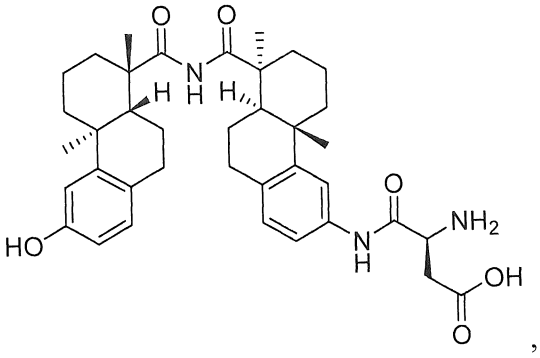
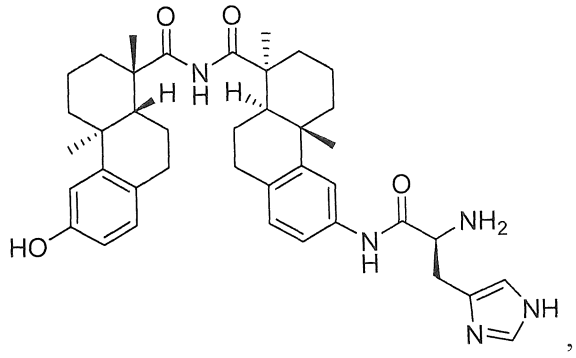
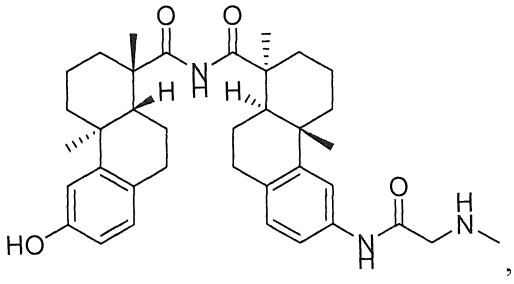
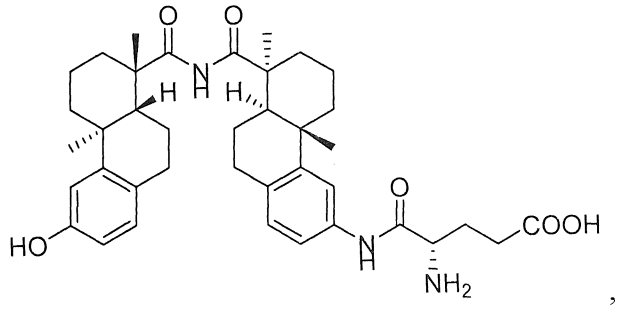
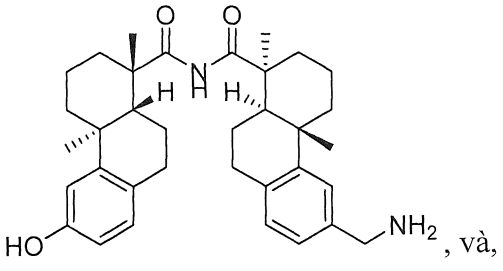
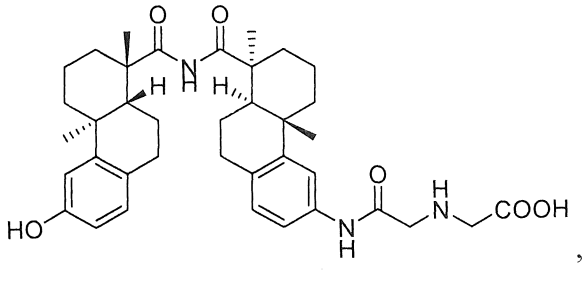










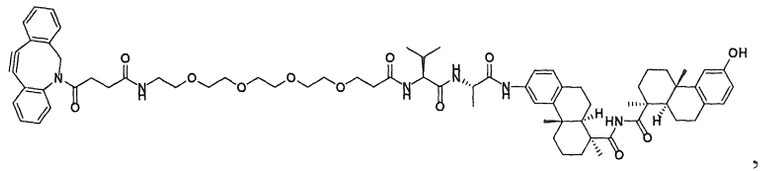

,

,

,

,

,

,,

,

,

, và,

,

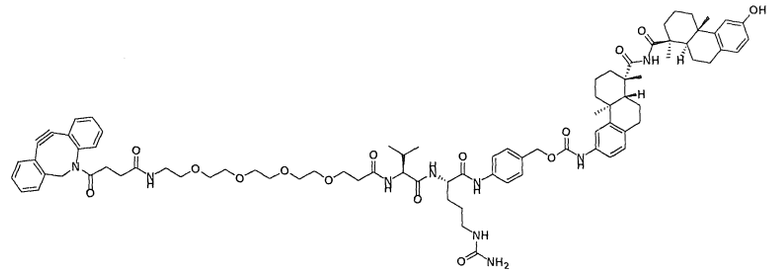
hoặc muối dược dụng, solvat hoặc dạng đồng phân lập thể của nó.

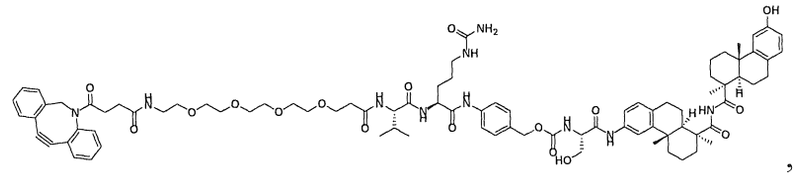
23. Hợp chất yếu tố nối-hợp chất tải bao gồm hợp chất theo điểm 1 được liên kết với hợp chất yếu tố nối.

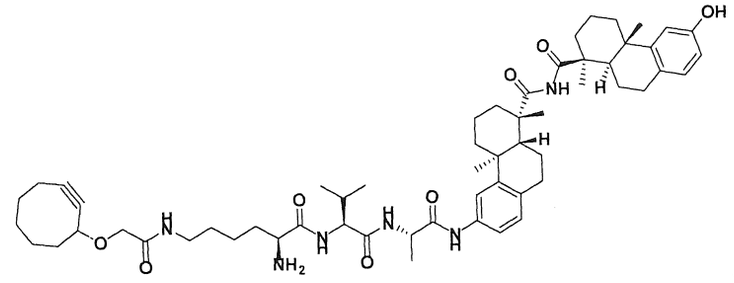
24. Hợp chất yếu tố nối-hợp chất tải theo điểm 23, trong đó hợp chất yếu tố nối được liên kết với oxy hoặc nitơ bậc một hoặc bậc hai của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22.

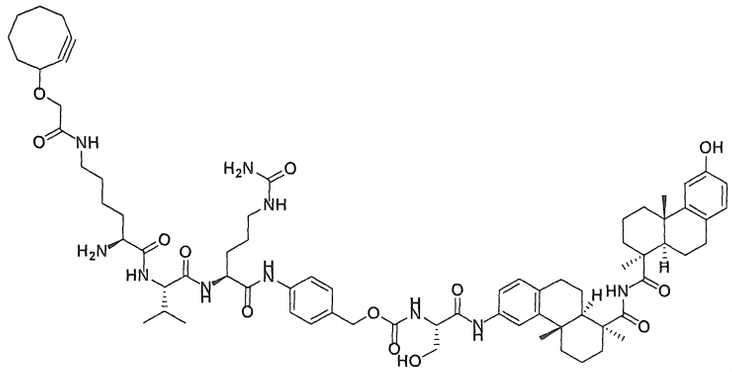
25. Hợp chất yếu tố nối-hợp chất tải theo điểm 23, trong đó hợp chất yếu tố nối-hợp chất tải được chọn từ nhóm gồm


,

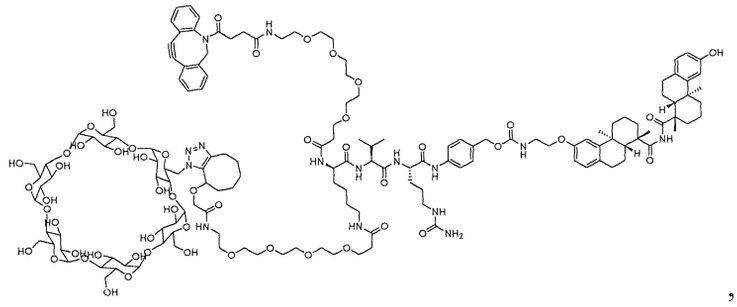

,


,

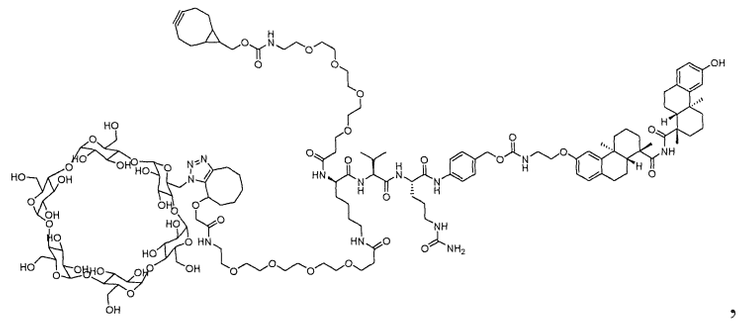

,



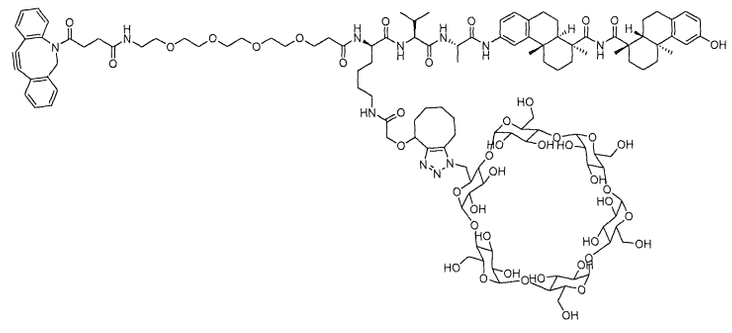
,



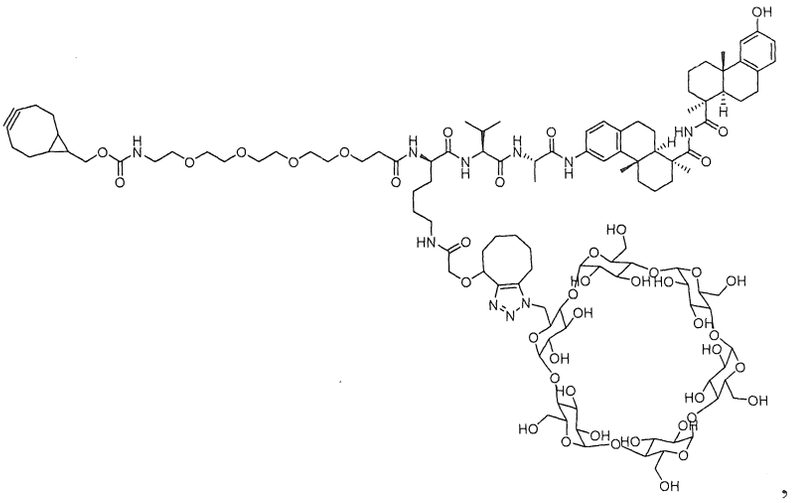
,



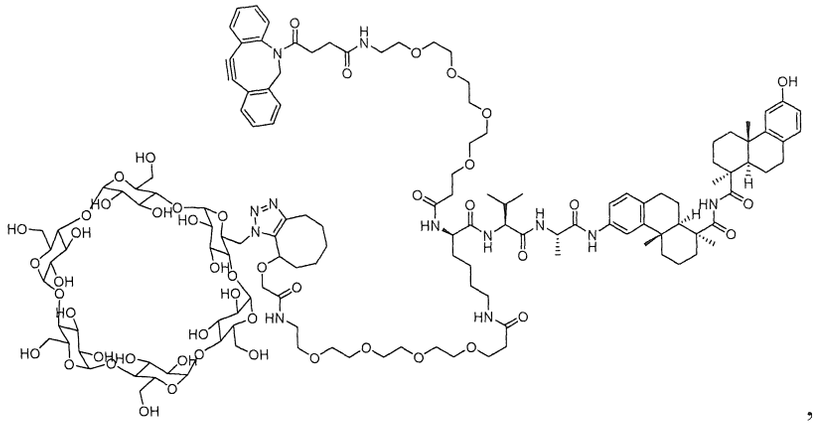
,



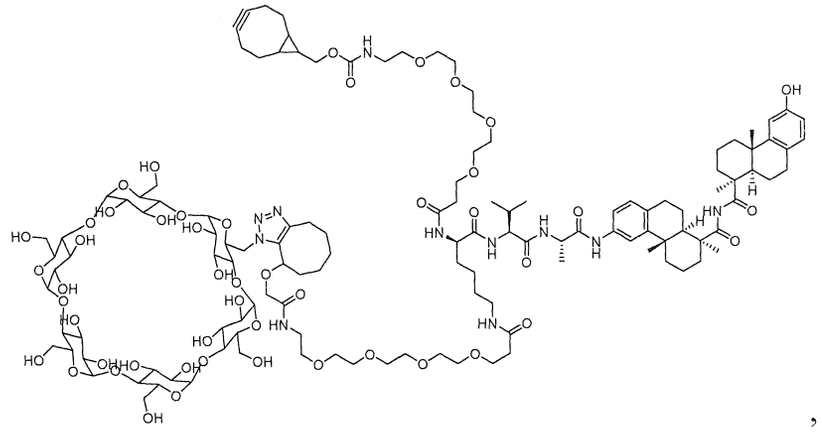
,



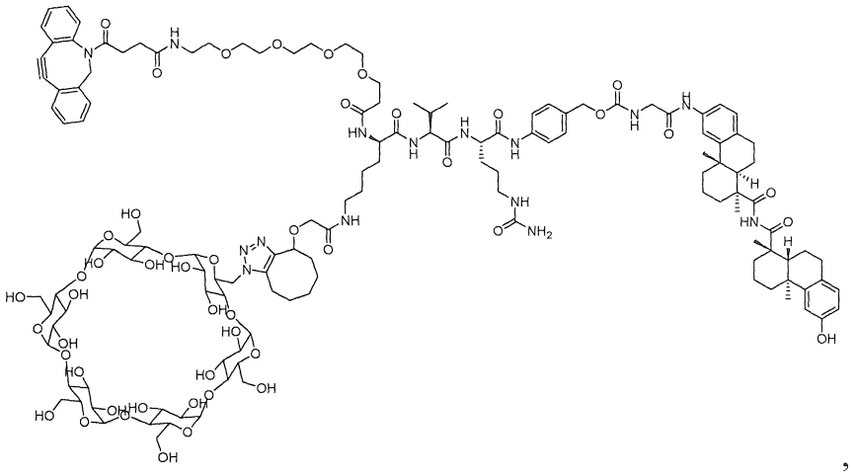
,



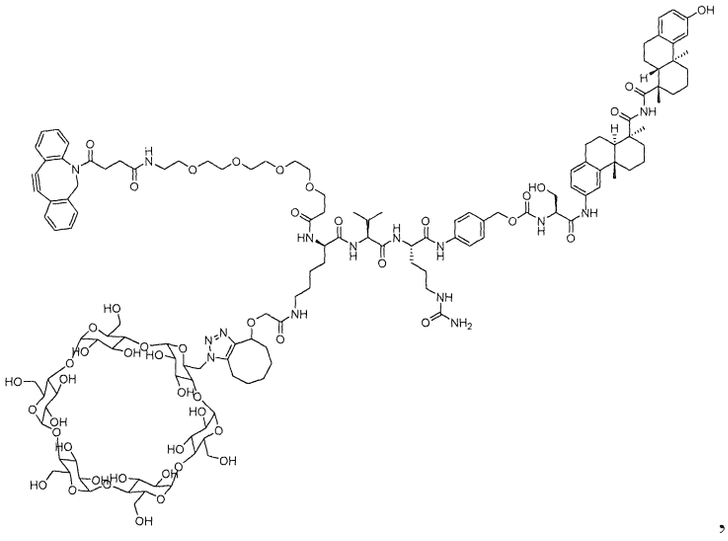
,



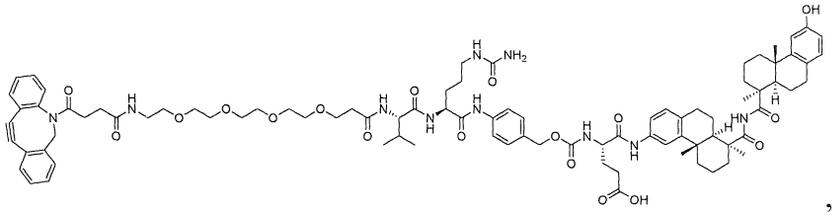
,



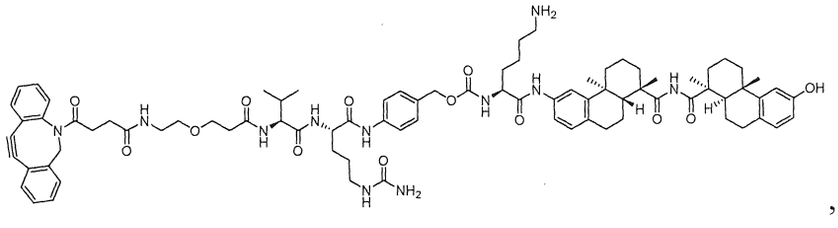
,



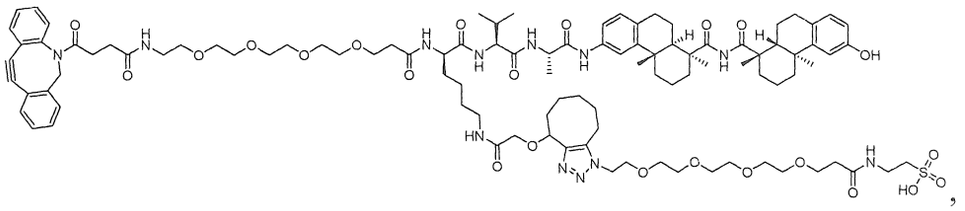
,



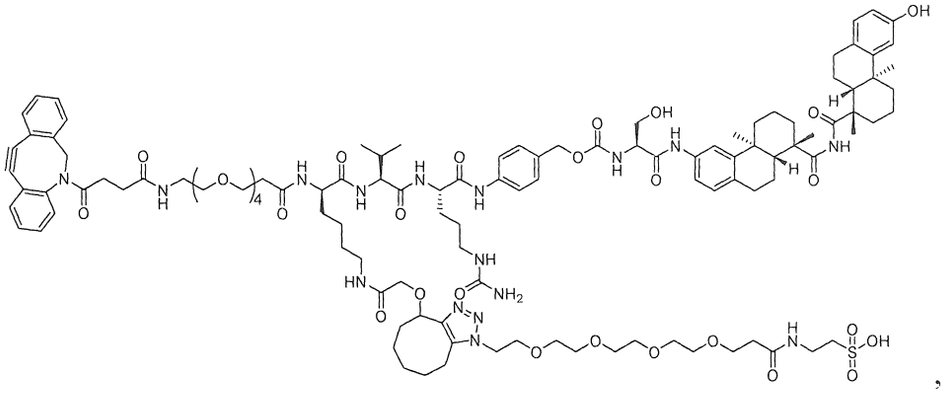
,



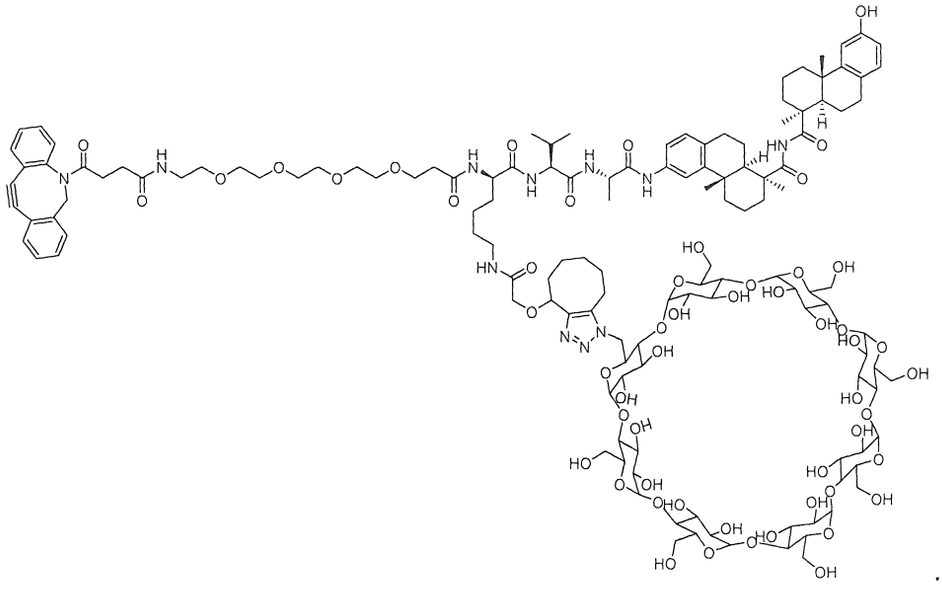
,



,



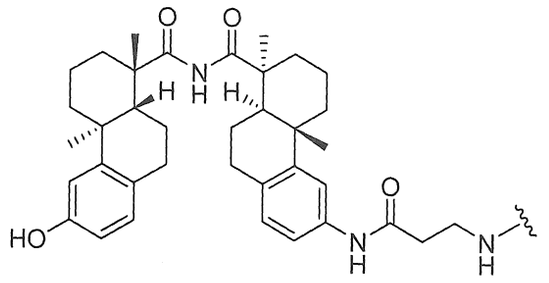
, và

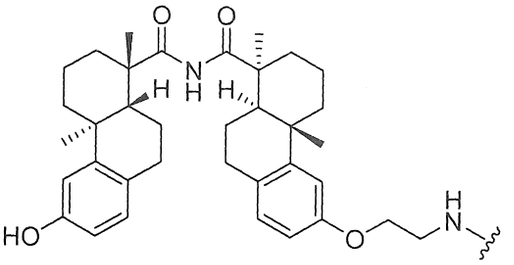


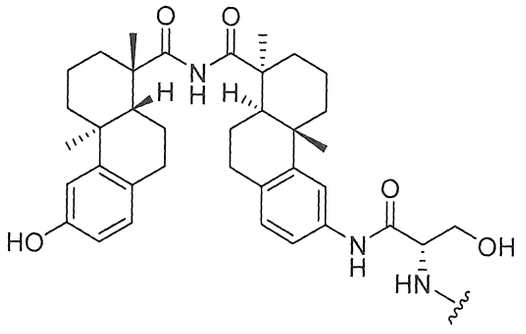
.

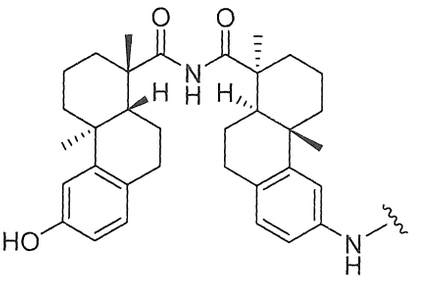
26. Thể liên hợp kháng thể-dược chất bao gồm hợp chất theo điểm 1 hoặc hợp chất yếu tố nối-hợp chất tải theo điểm 23 liên kết với kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó.

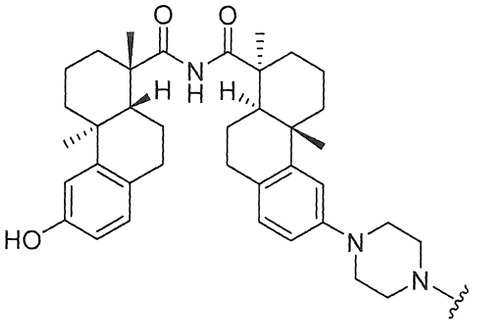
27. Thể liên hợp kháng thể-dược chất bao gồm kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được liên hợp với hợp chất tải được chọn từ nhóm gồm

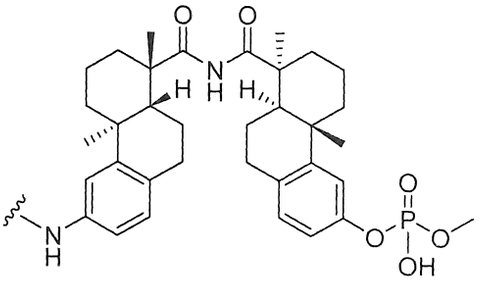


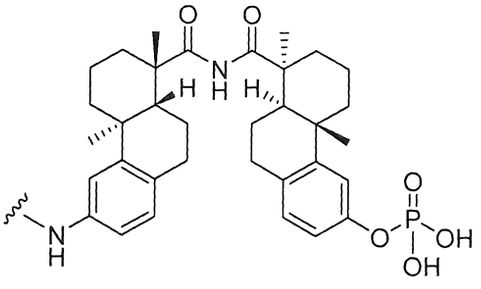


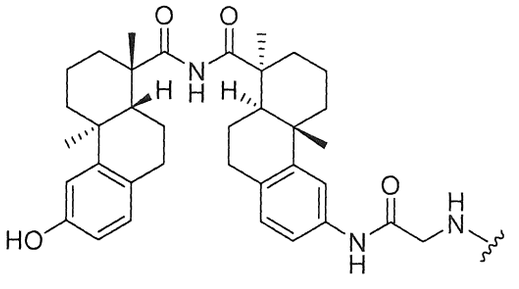


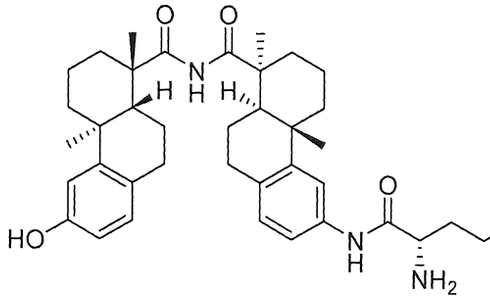


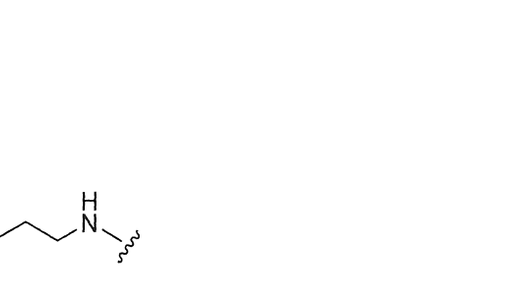


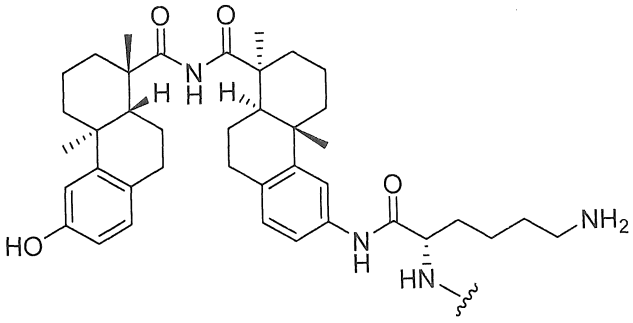


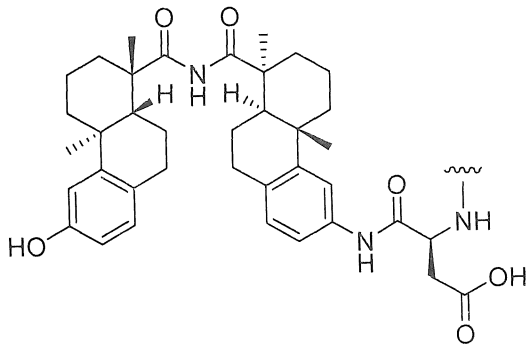


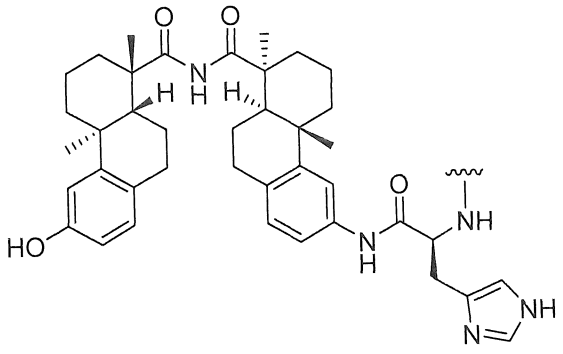


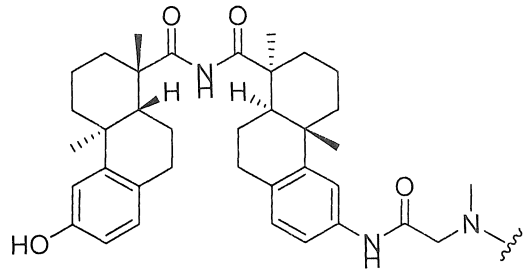


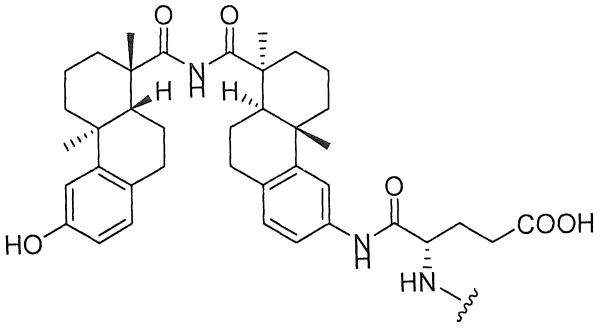


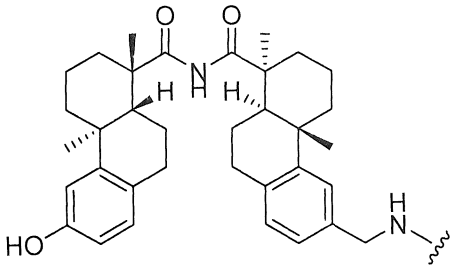


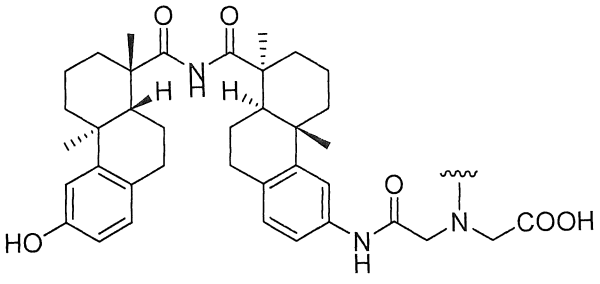




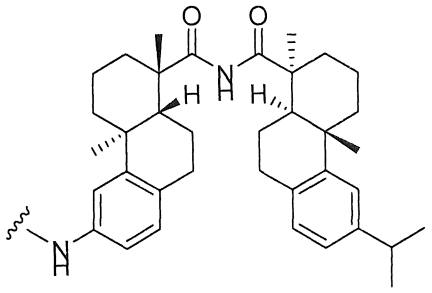






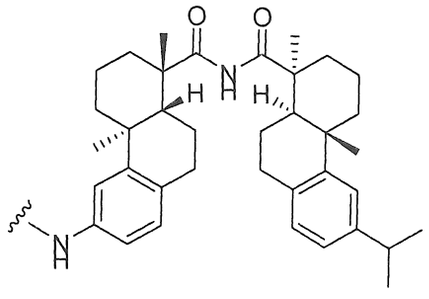
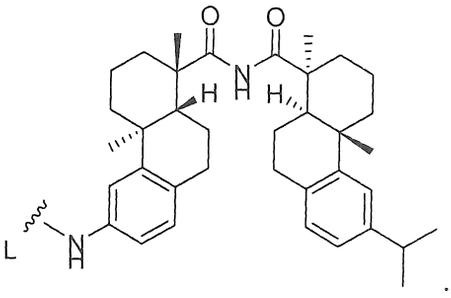


và

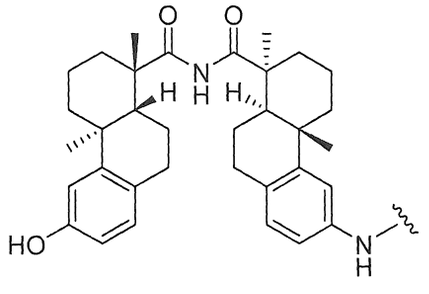
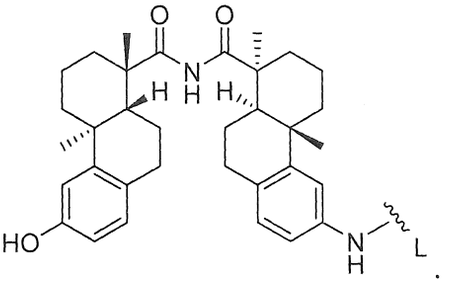


.

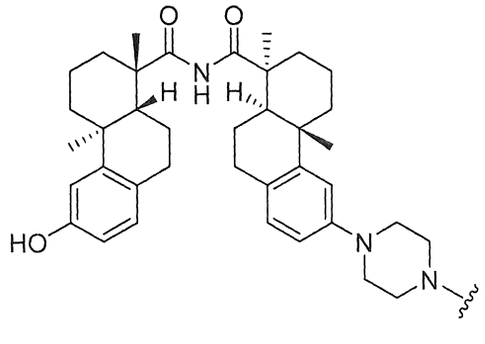
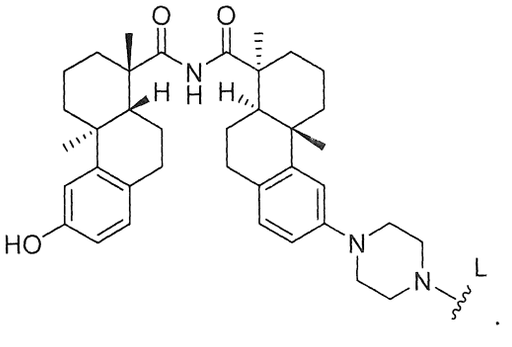
28. Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo điểm 27, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được liên hợp với


hoặc


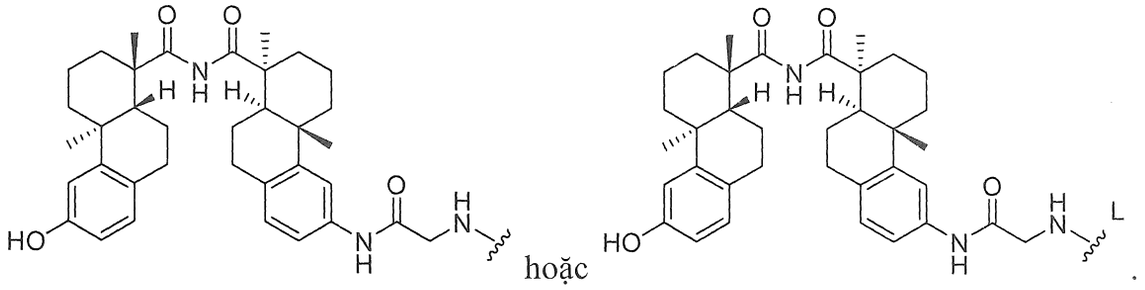
29. Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo điểm 27, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được liên hợp với


hoặc


30. Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo điểm 27, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được liên hợp với

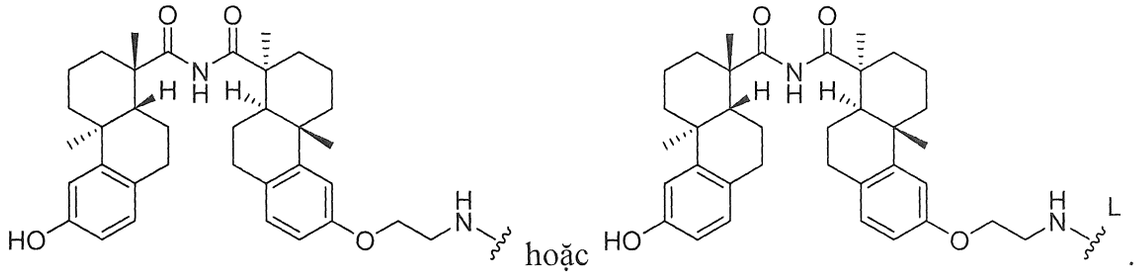

hoặc


31. Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo điểm 27, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được liên hợp với



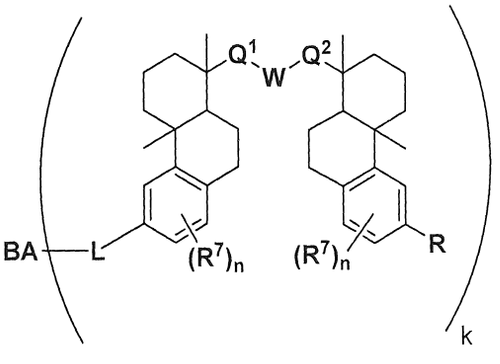
hoặc

32. Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo điểm 27, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được liên hợp với



hoặc

33. Hợp chất có công thức **A**



(**A**)

hoặc muối dược dụng, hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó

L là hợp chất yếu tố nối hoặc X-Y-Z, trong đó X là –NH– hoặc –O–; Y là gốc phân cắt được bằng enzym, nhóm tự phân cắt, gốc không bền với axit, PEG_n, gốc đường, hoặc nhóm tăng cường; và Z là yếu tố nối tác nhân liên kết (BL) trong đó Z được liên kết cộng hóa trị với BA;

BA là tác nhân liên kết;

k là số nguyên từ 1 đến 30;

mỗi $\mathbf{Q^1}$ và $\mathbf{Q^2}$ độc lập là $–CH_2–$, –C(O)–, –C(H)(OH)–, hoặc $–C(OH)_2–$;

W là $–CH_2–$, –N(H)–, hoặc –O–;

R độc lập là –OH, hoặc $–OP(O)(OR^6)(OH)$; và

mỗi $\mathbf{R^6}$, độc lập trong mỗi trường hợp, là hydro, gốc axit amin, peptit, hoặc alkyl; và

mỗi $\mathbf{R^7}$ độc lập là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, –CN, O-glucoza, gốc O-axit amin và $O\text{-}PEG_n$, trong đó mỗi **n** là số nguyên từ 0 đến 3.

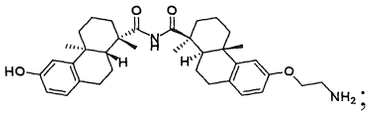
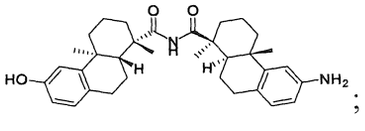
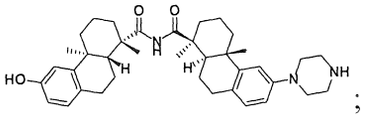
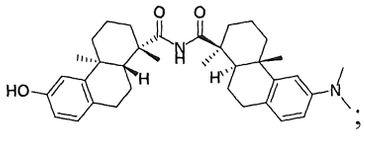
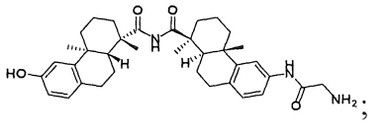
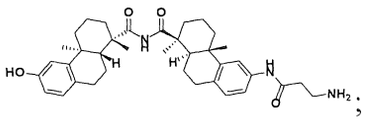
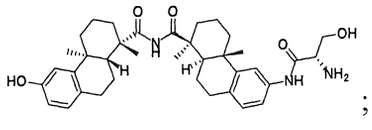
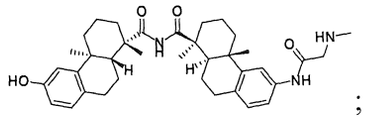
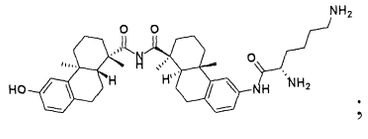
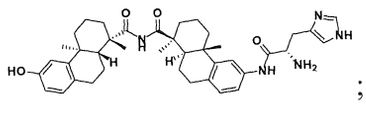
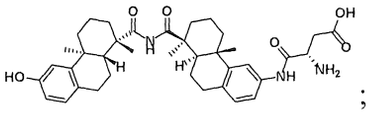
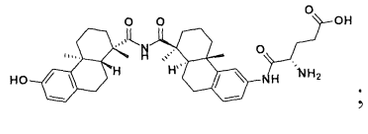
34. Hợp chất theo điểm 33, trong đó **BA** là kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được liên hợp với hợp chất amin bậc một ở gốc glutamin, và **L** được liên kết với **BA** thông qua hợp chất amin bậc một.

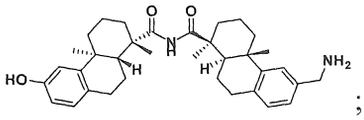
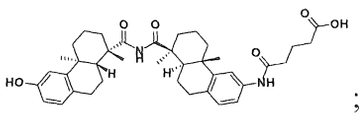
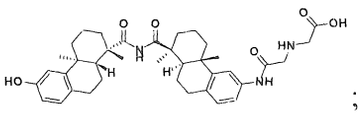
35. Hợp chất theo điểm 34, trong đó hợp chất amin bậc một bao gồm nhóm PEG hóa trị hai.

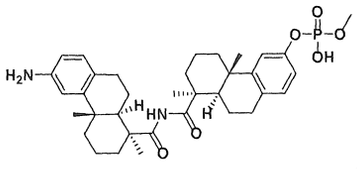
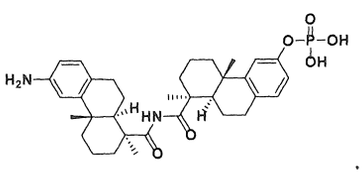
36. Hợp chất theo điểm 34, trong đó hợp chất amin bậc một là $H_2N\text{-}(CH_2CH_2O)_3\text{-}(CH_2)_2\text{-}N_3$.

37. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm 1, hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất theo điểm 26 và tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

38. Hợp chất theo điểm 33, trong đó hợp chất này bao gồm **BA** được liên kết thông qua hợp chất yếu tố nối **L** với hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

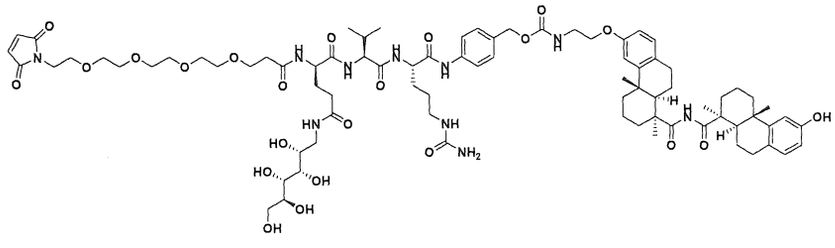
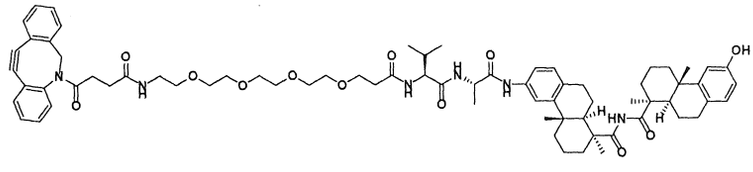
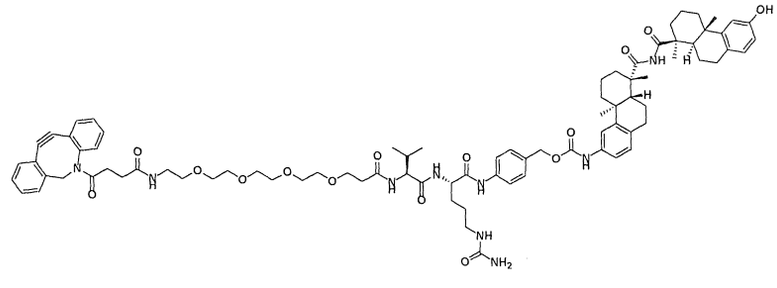
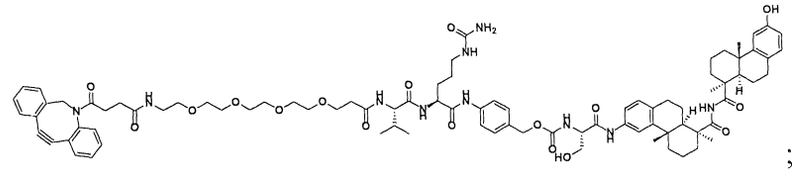
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;

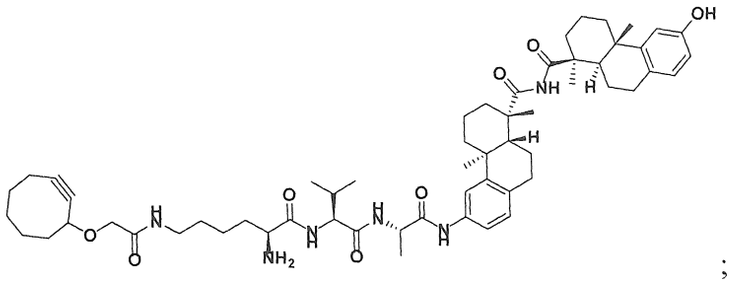

;

;

;



; và ; hoặc

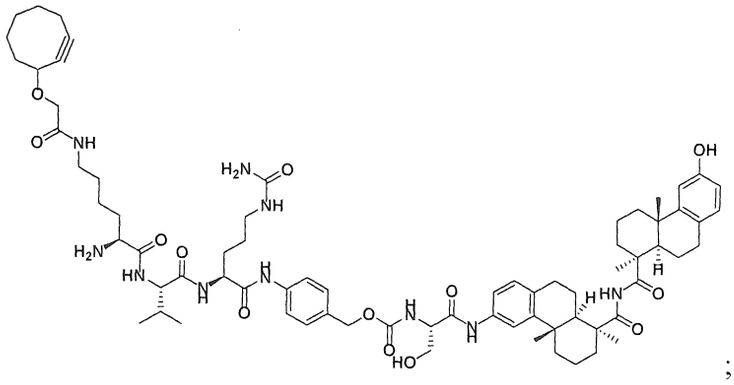
chất đồng phân vị trí, dạng đồng phân lập thể, muối dược dụng, hoặc solvat hoặc của nó, trong đó **k** là số nguyên từ 1 đến 4.

39. Hợp chất theo điểm 33, trong đó hợp chất này bao gồm **BA** được liên kết với hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

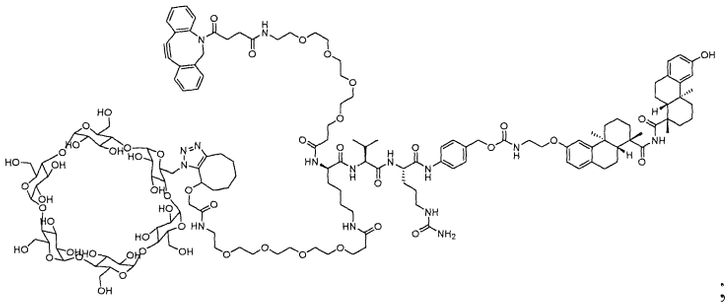

;

;

;

;



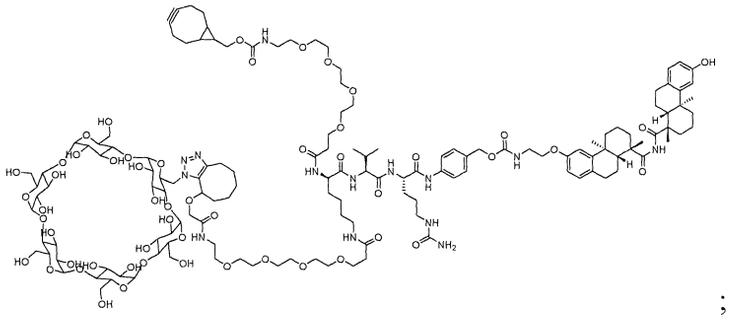
;



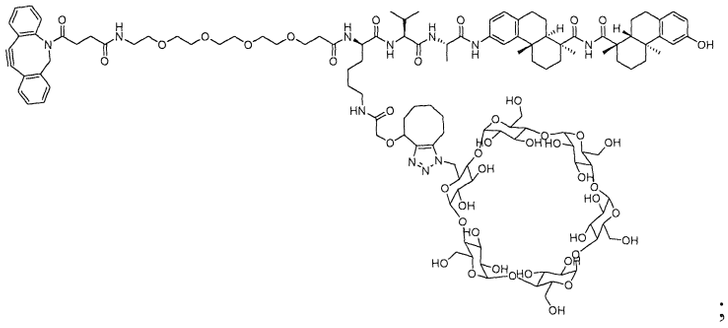
;



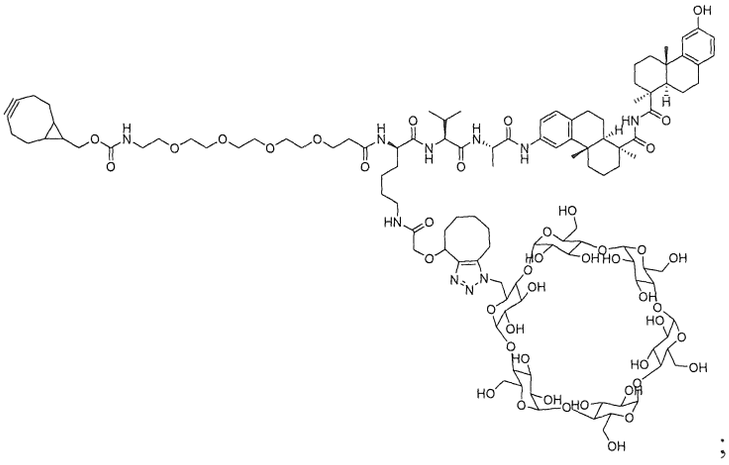
;



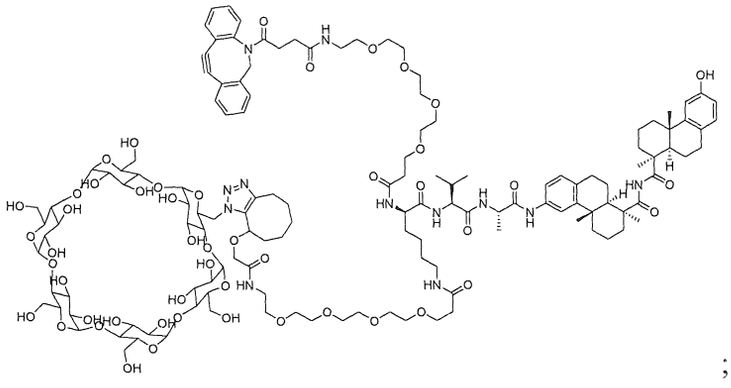
;



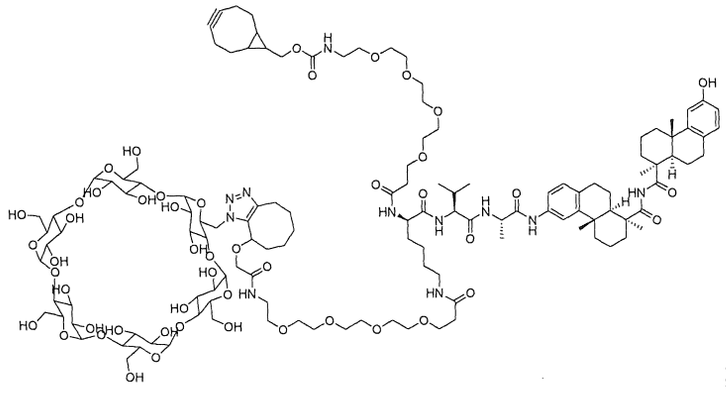
;



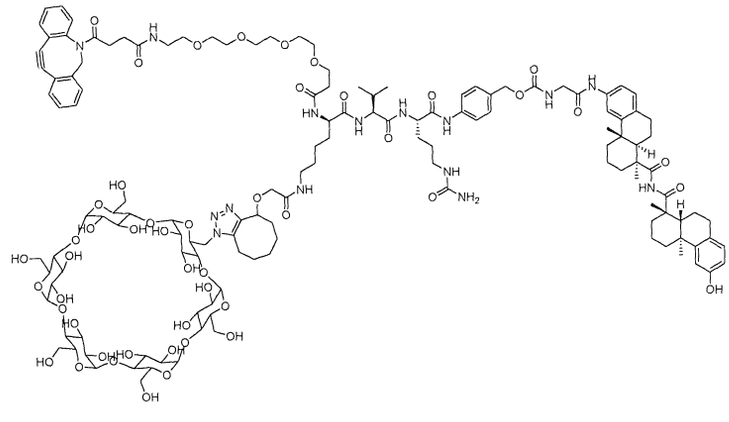
;



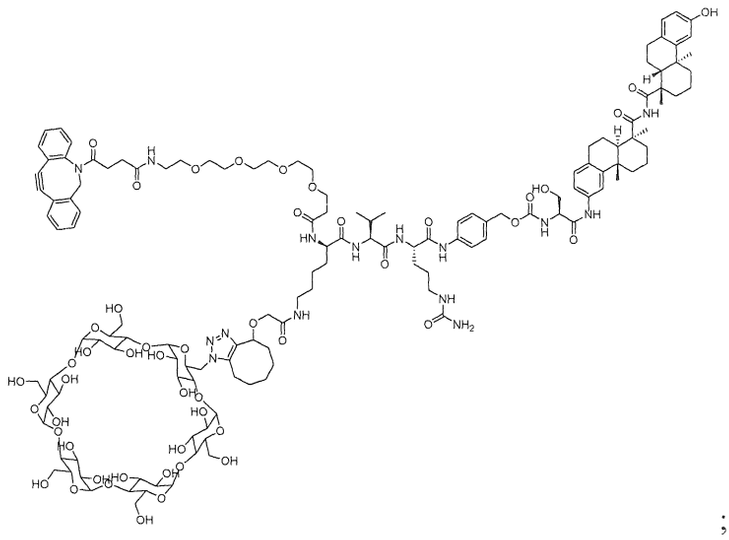
;



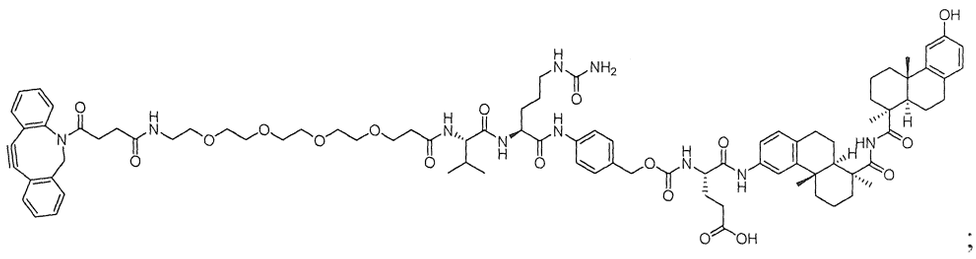
;



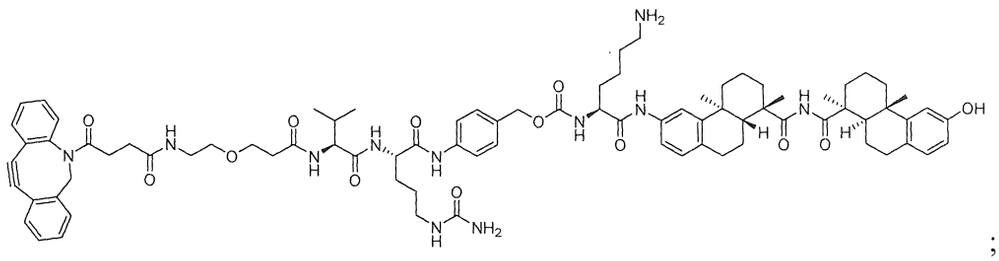
;



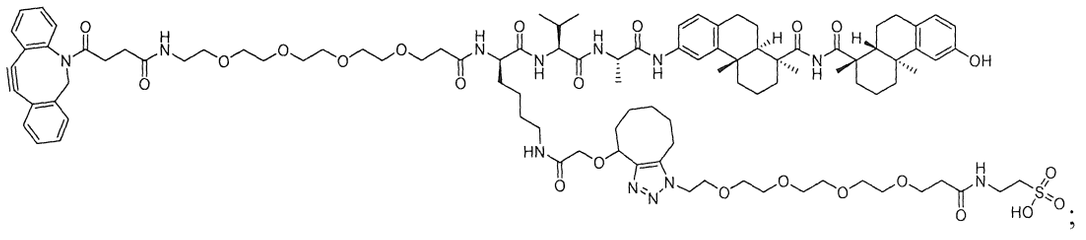
;



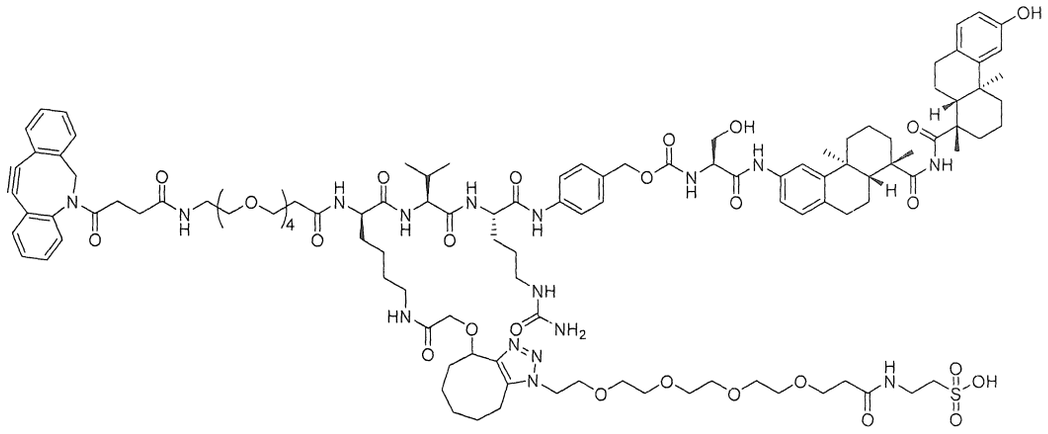
;



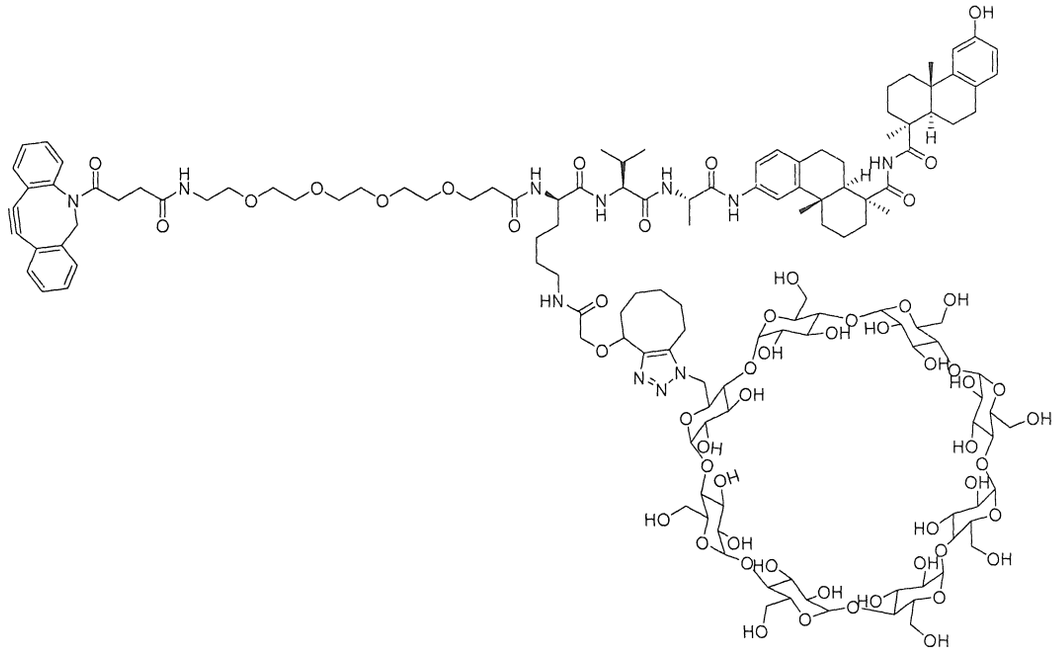
;



;



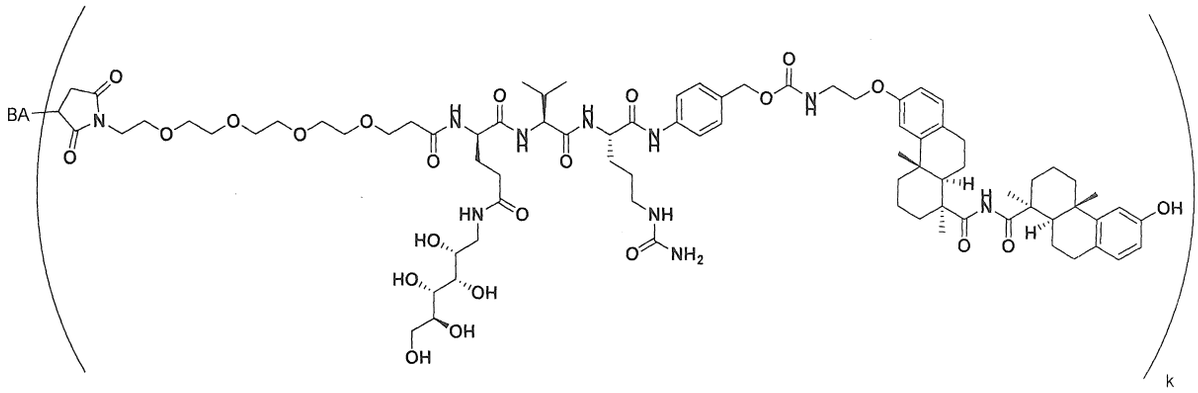
; và

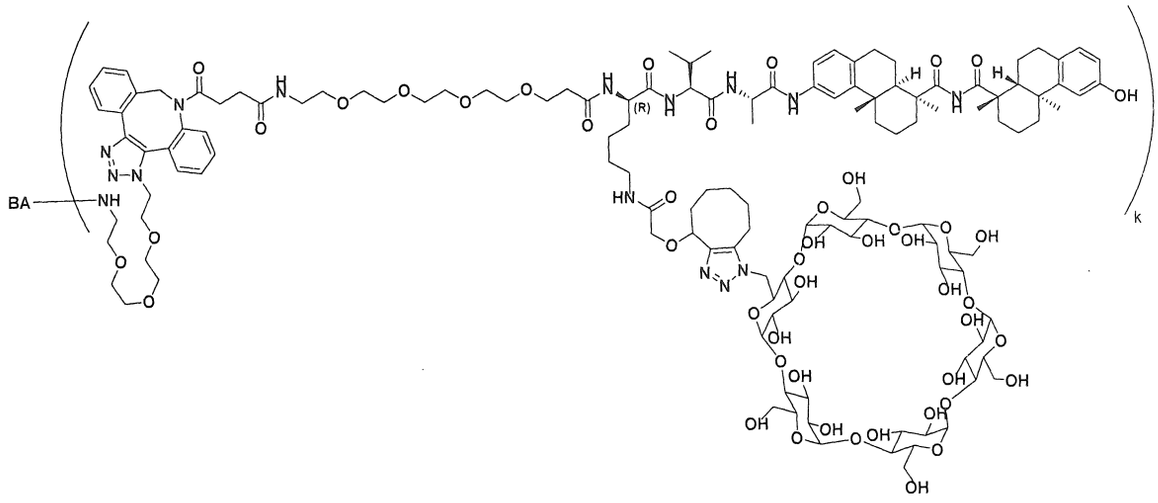


; hoặc

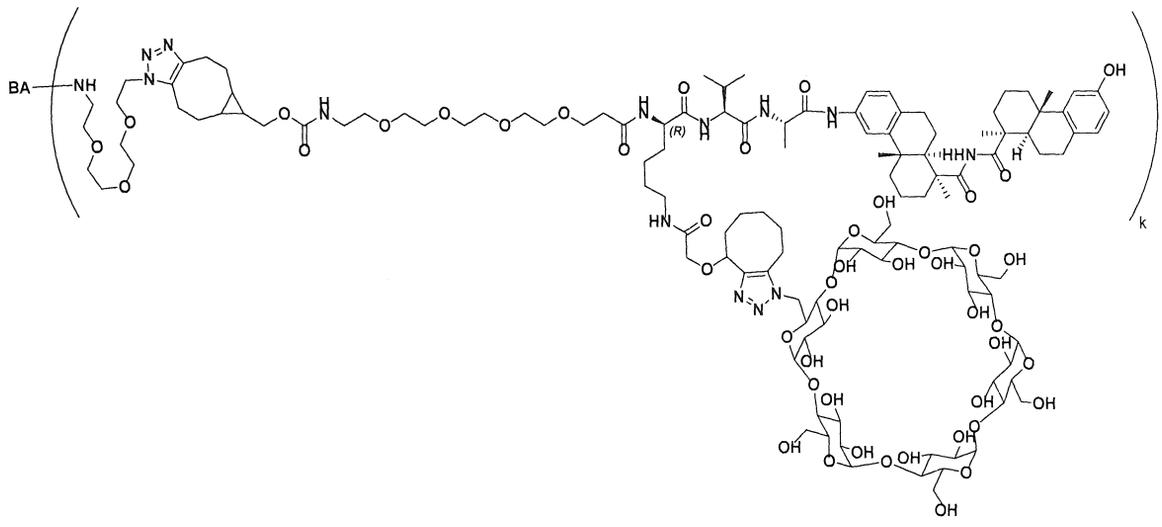
chất đồng phân vị trí, dạng đồng phân lập thể, muối dược dụng, hoặc solvat hoặc của nó, trong đó **k** là số nguyên từ 1 đến 4.

40. Hợp chất theo điểm 33, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm:

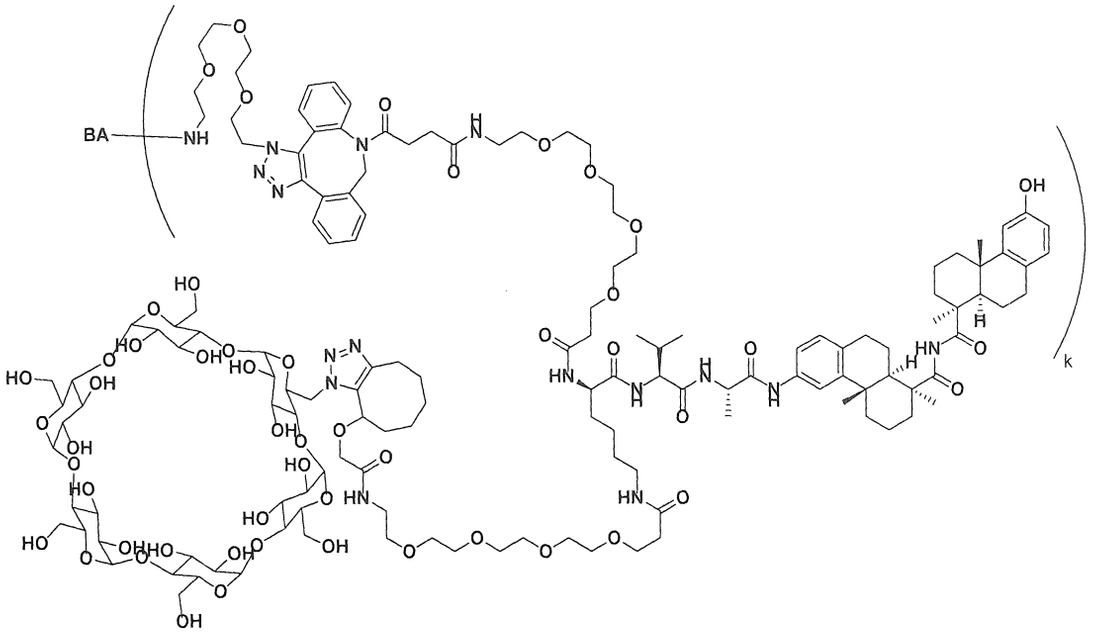




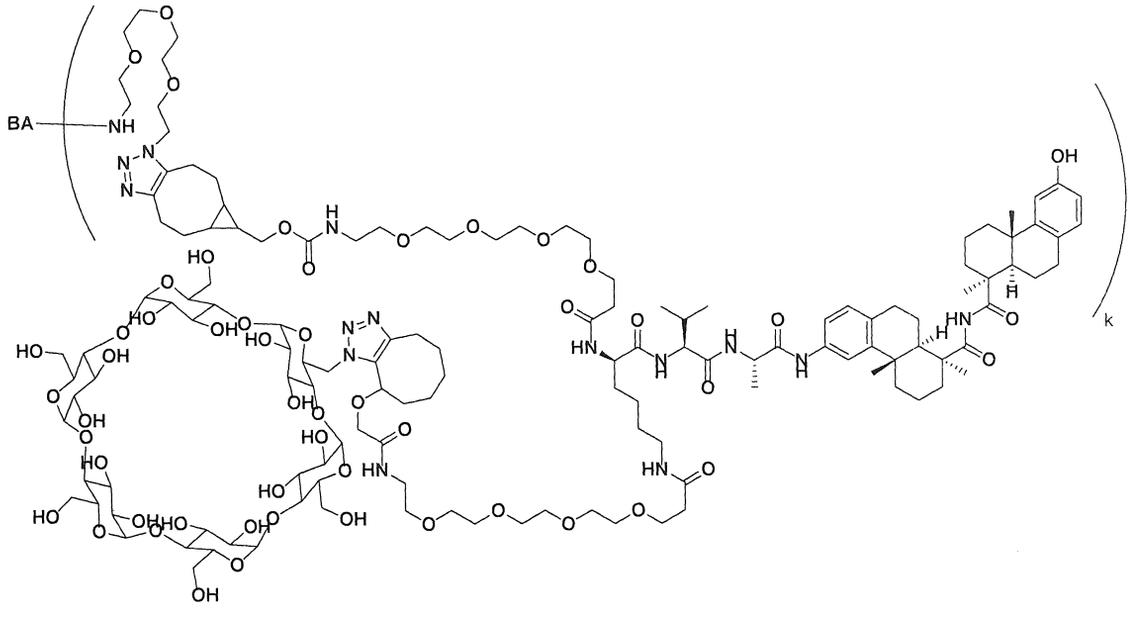
;



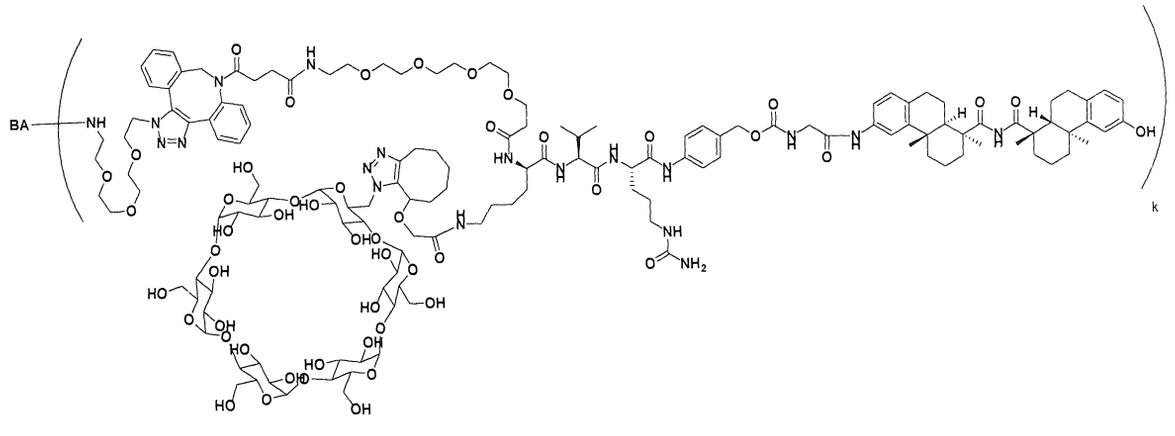
;



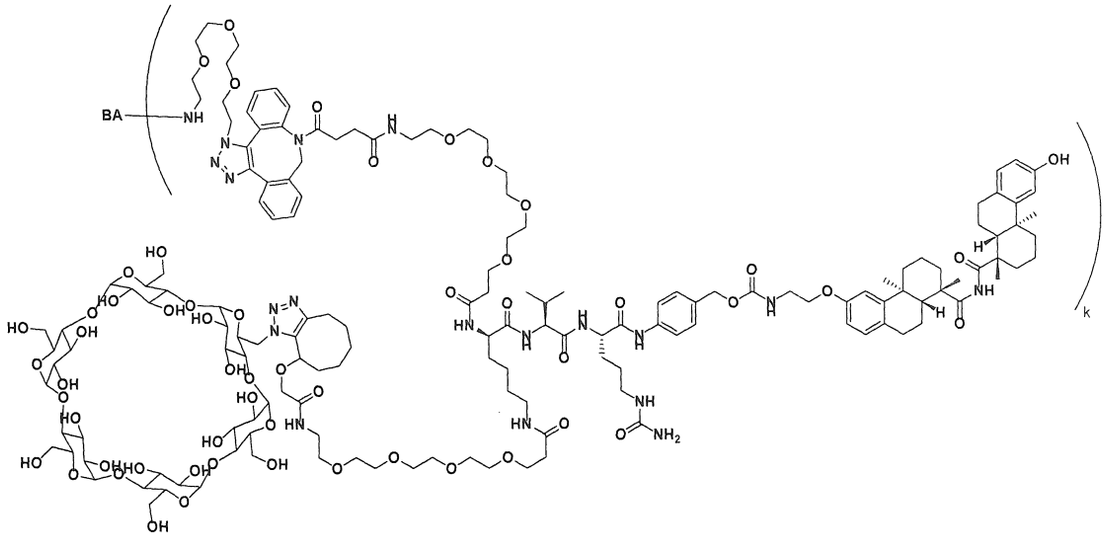
;



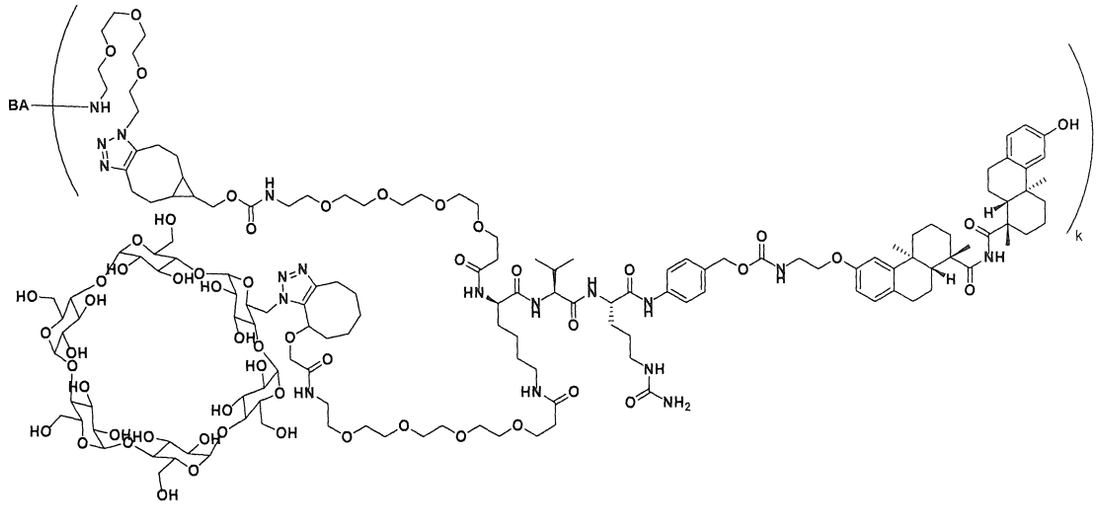
;



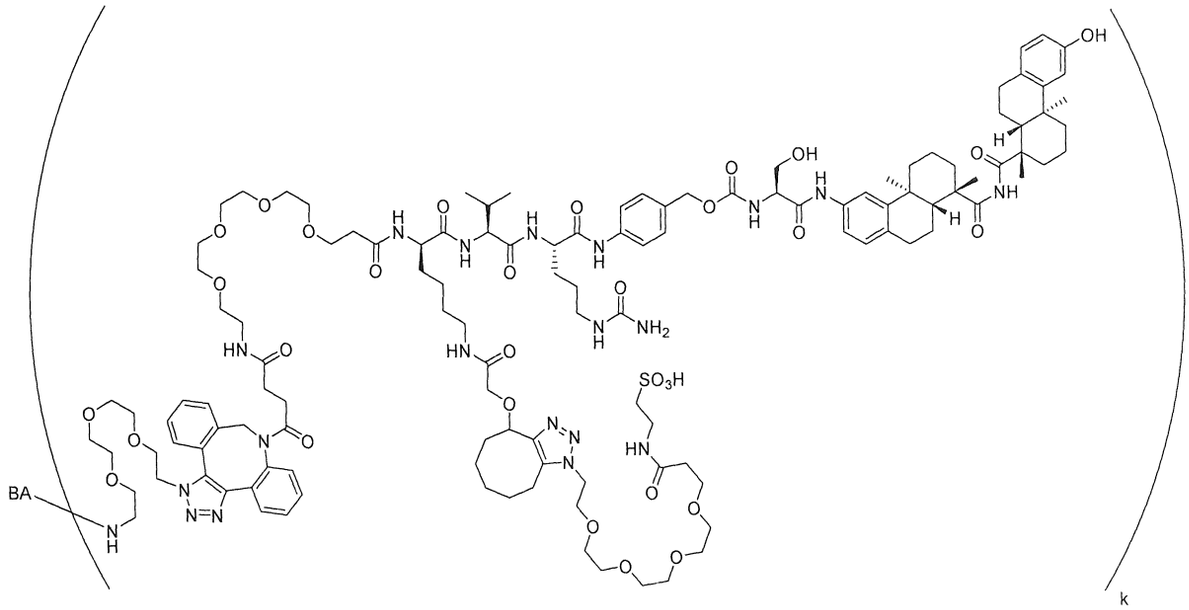
;



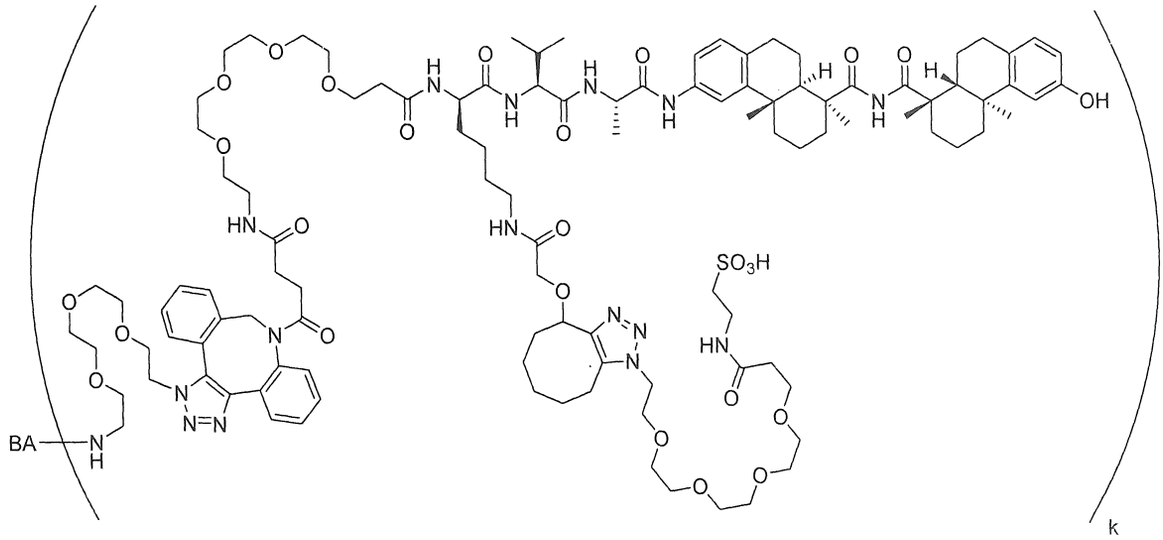
;



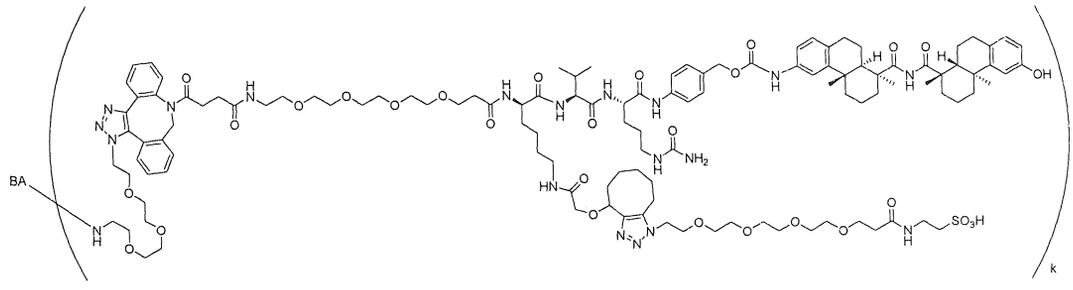
;



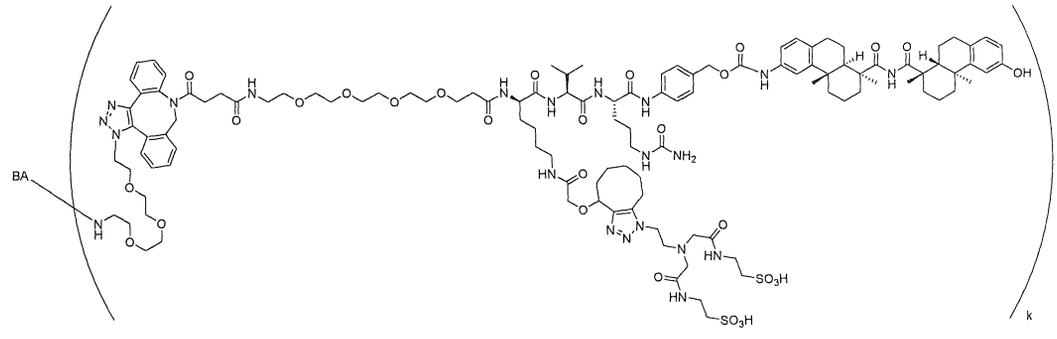
;



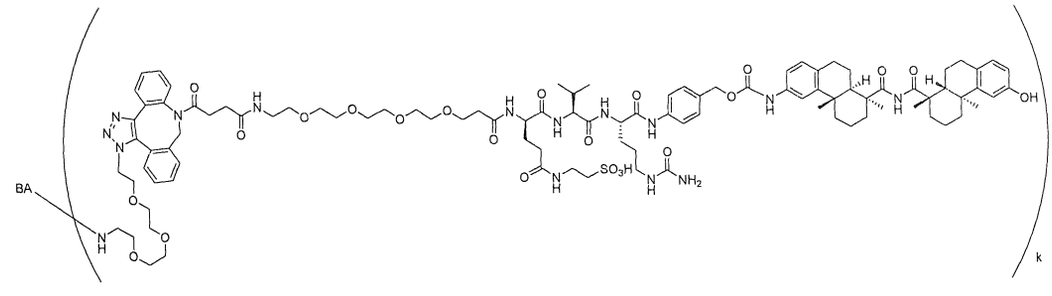
k ;



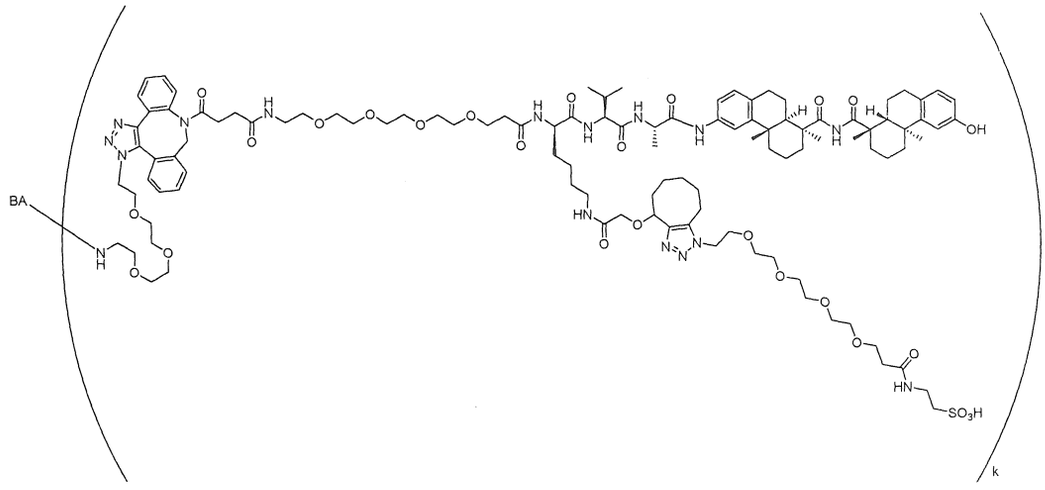
k ;



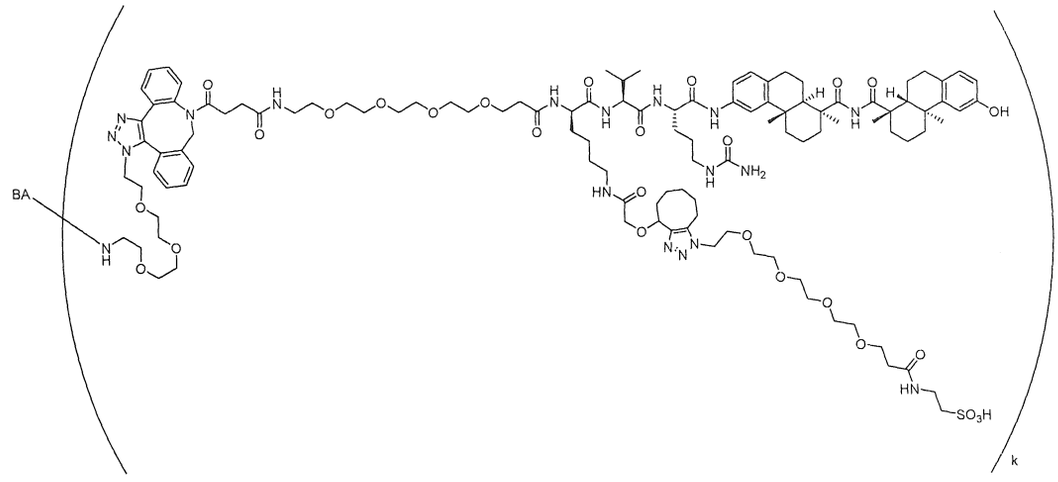
k ;



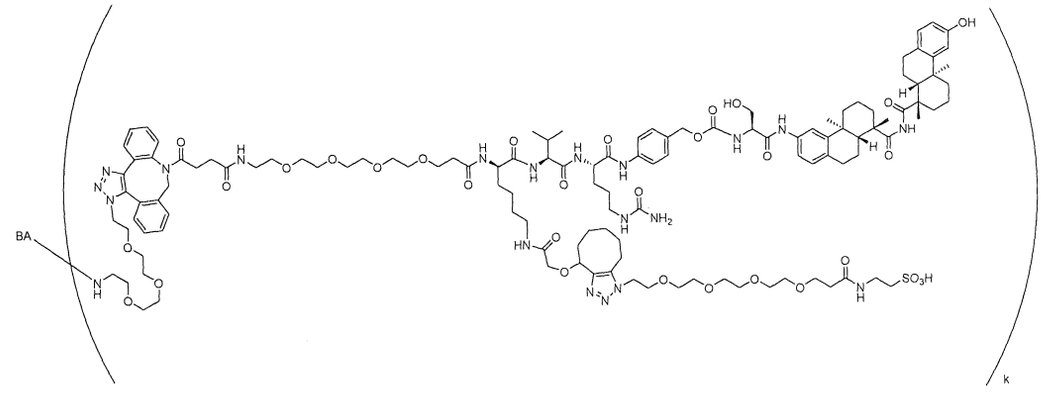
k ;


BA
OH
SO3H
k

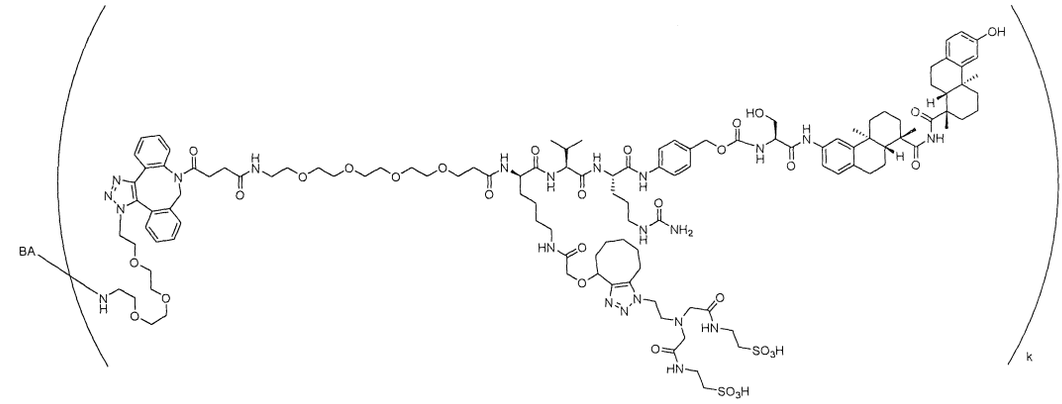
;


BA
OH
NH2
SO3H
k

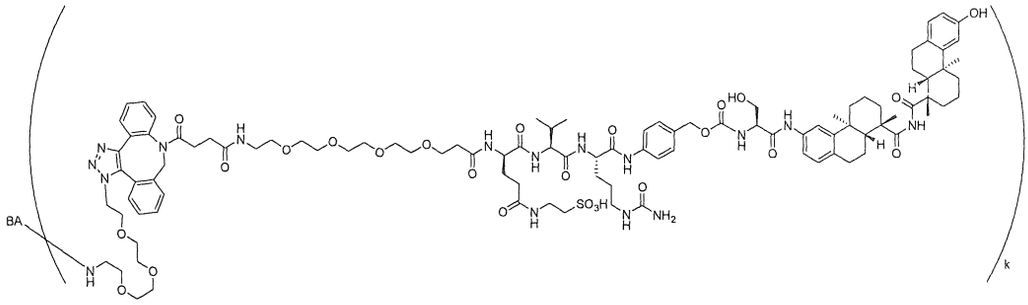
;


BA
OH
HO
NH2
SO3H
k

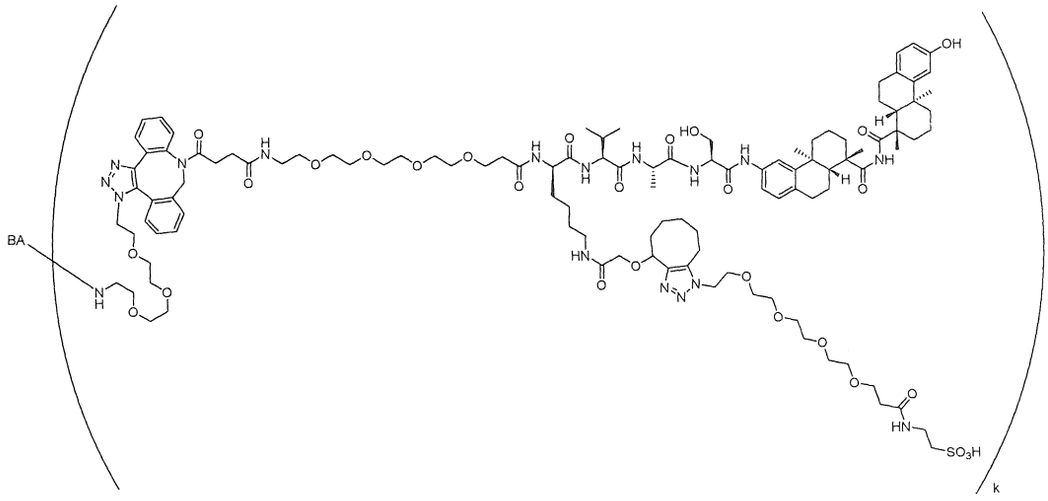
;


BA
OH
HO
NH2
SO3H
SO3H
k

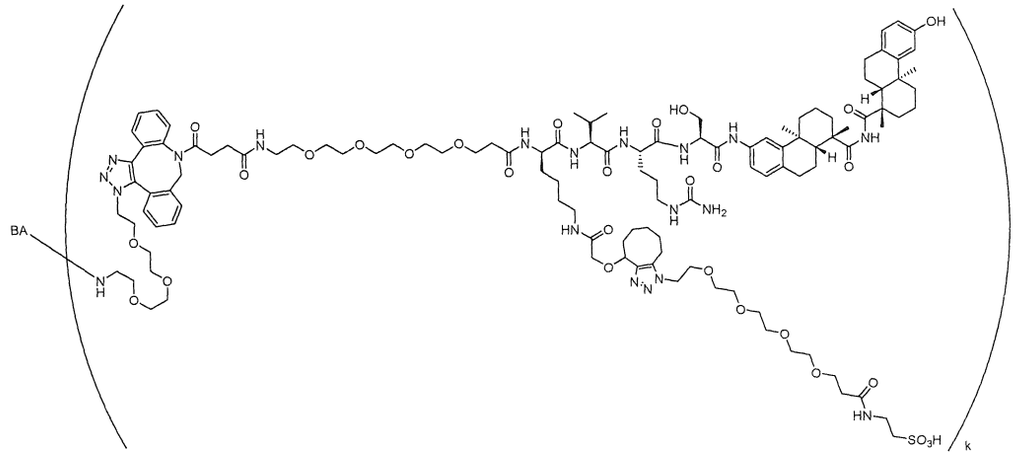
;



;



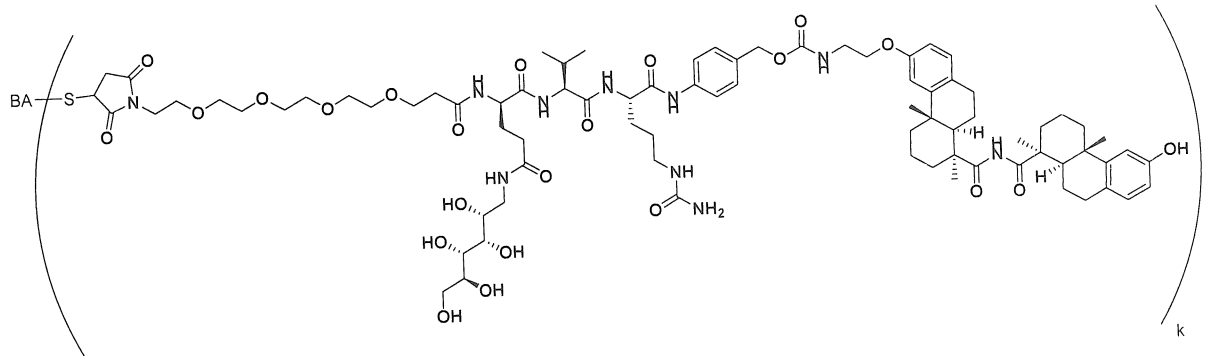
;

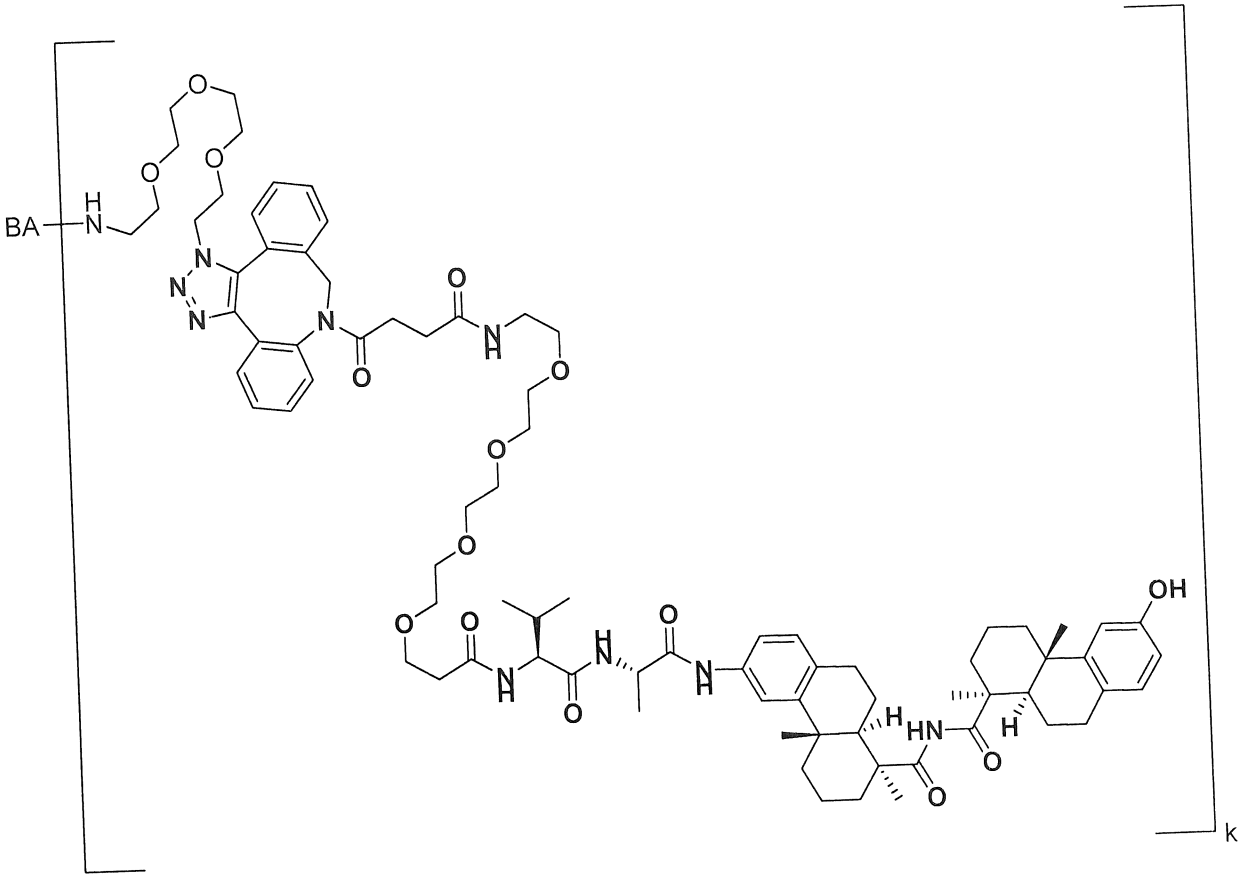


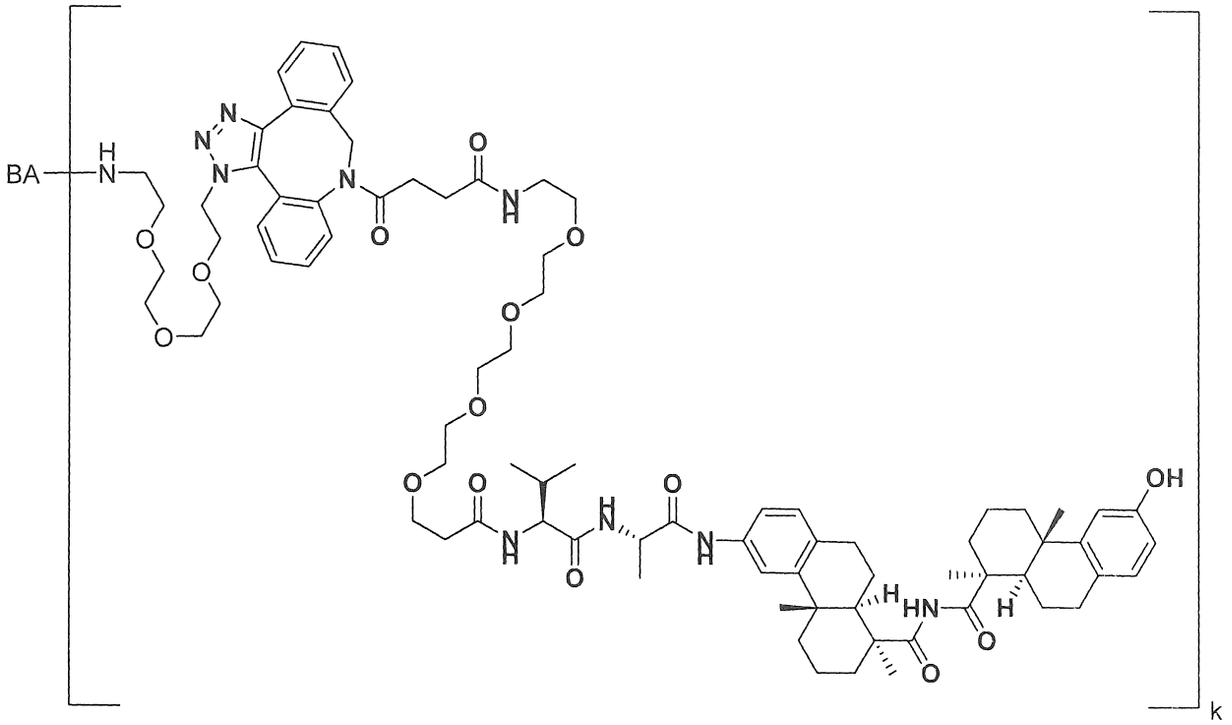
; hoặc

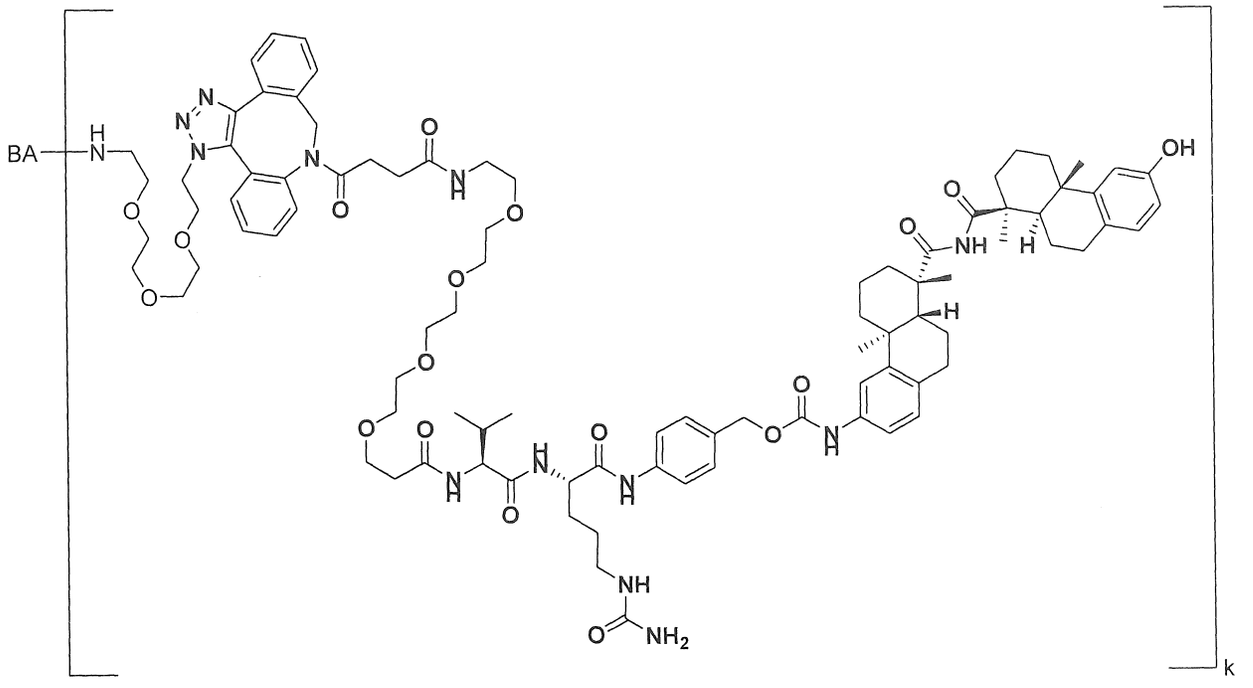
chất đồng phân vị trí, dạng đồng phân lập thể, muối dược dụng, hoặc solvat hoặc của nó, trong đó **k** là số nguyên từ 1 đến 4.

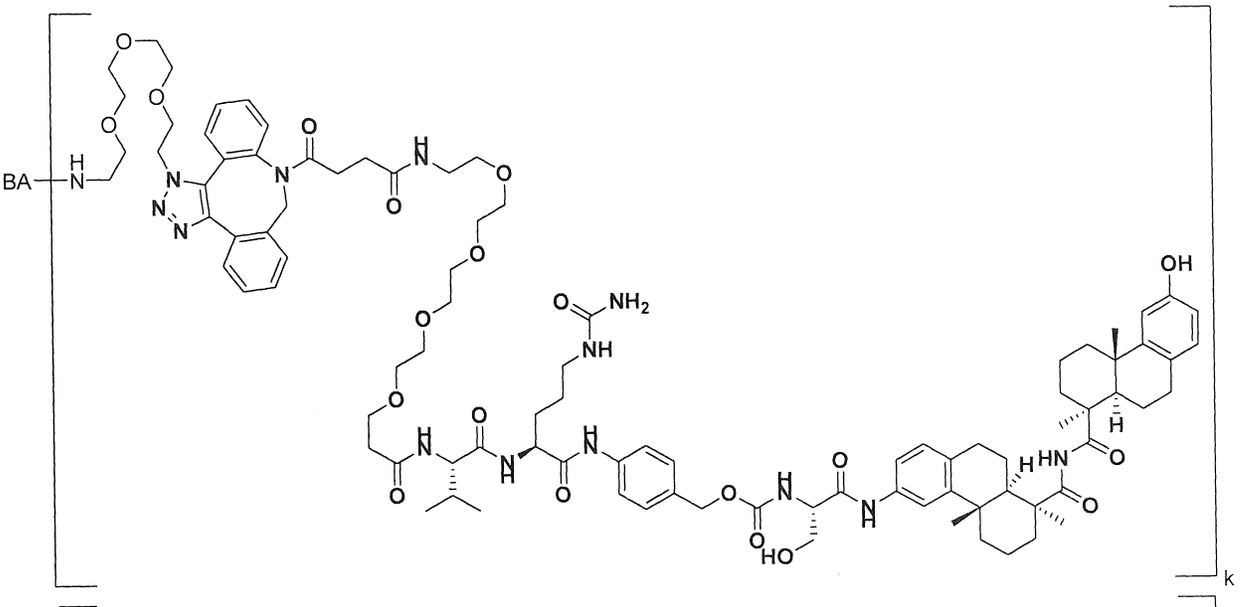
41. Hợp chất theo điểm 33, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm:

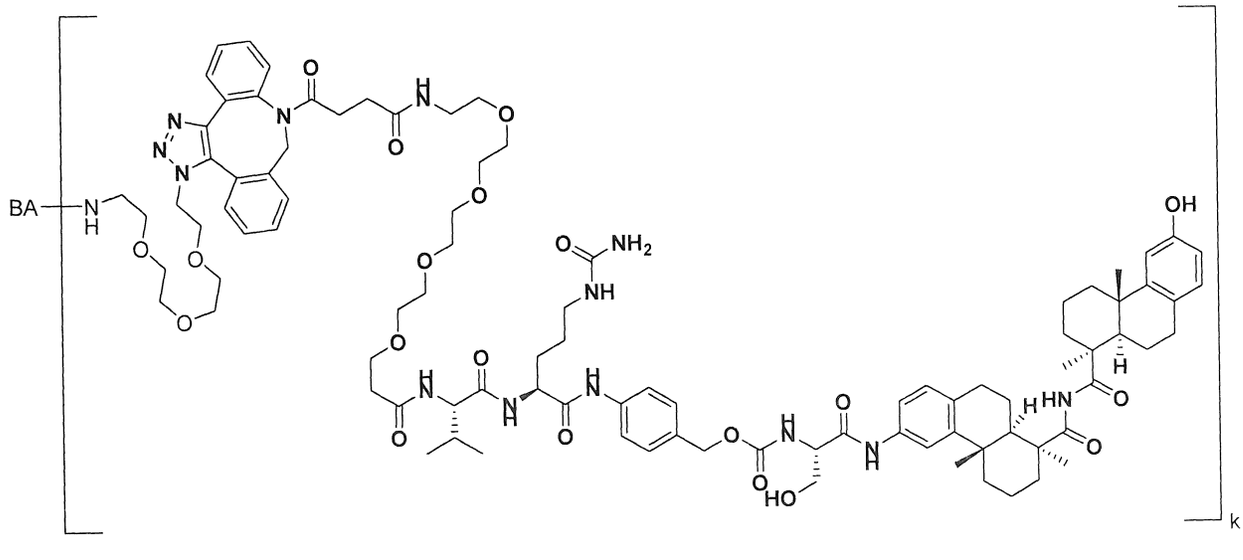


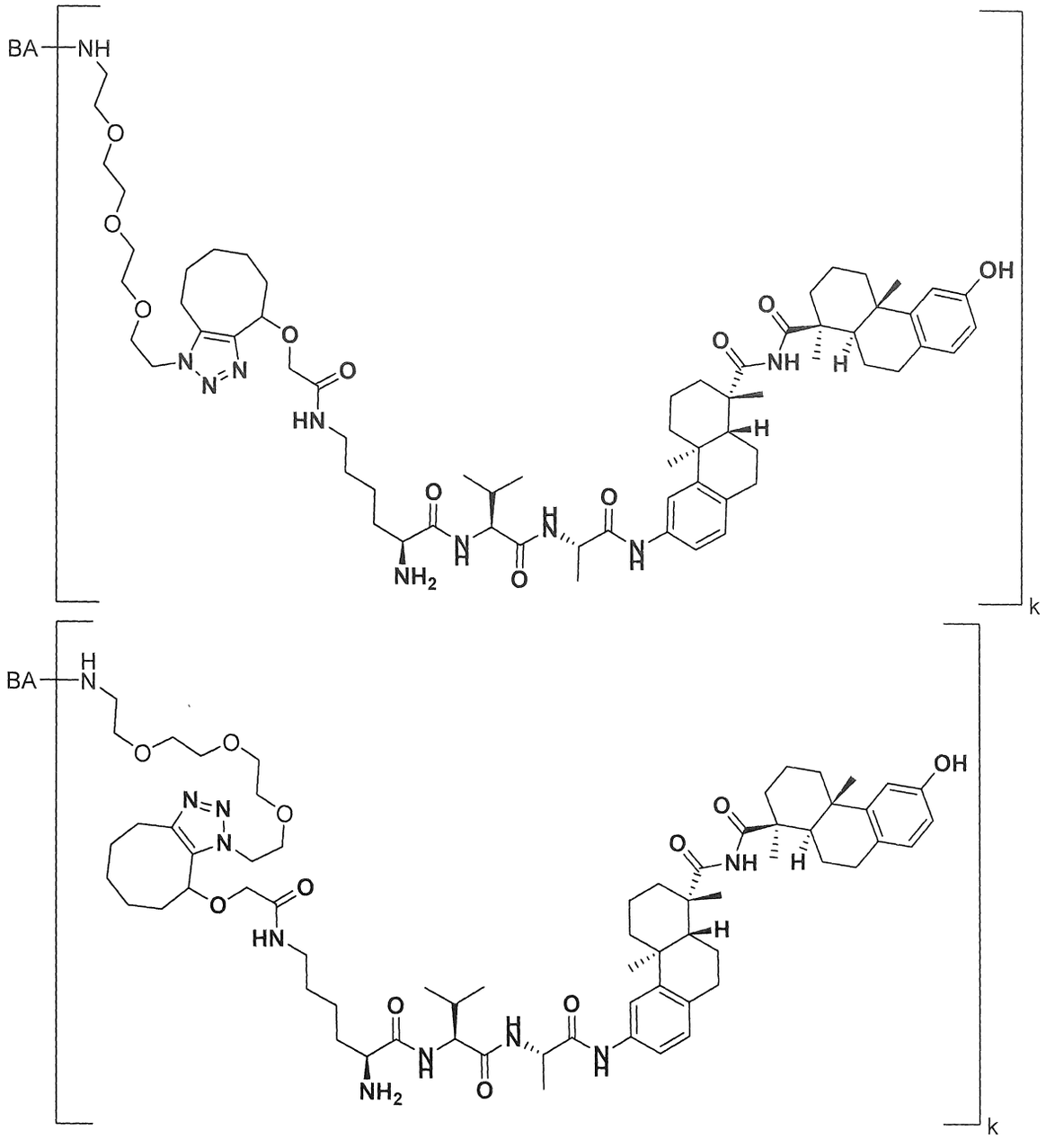


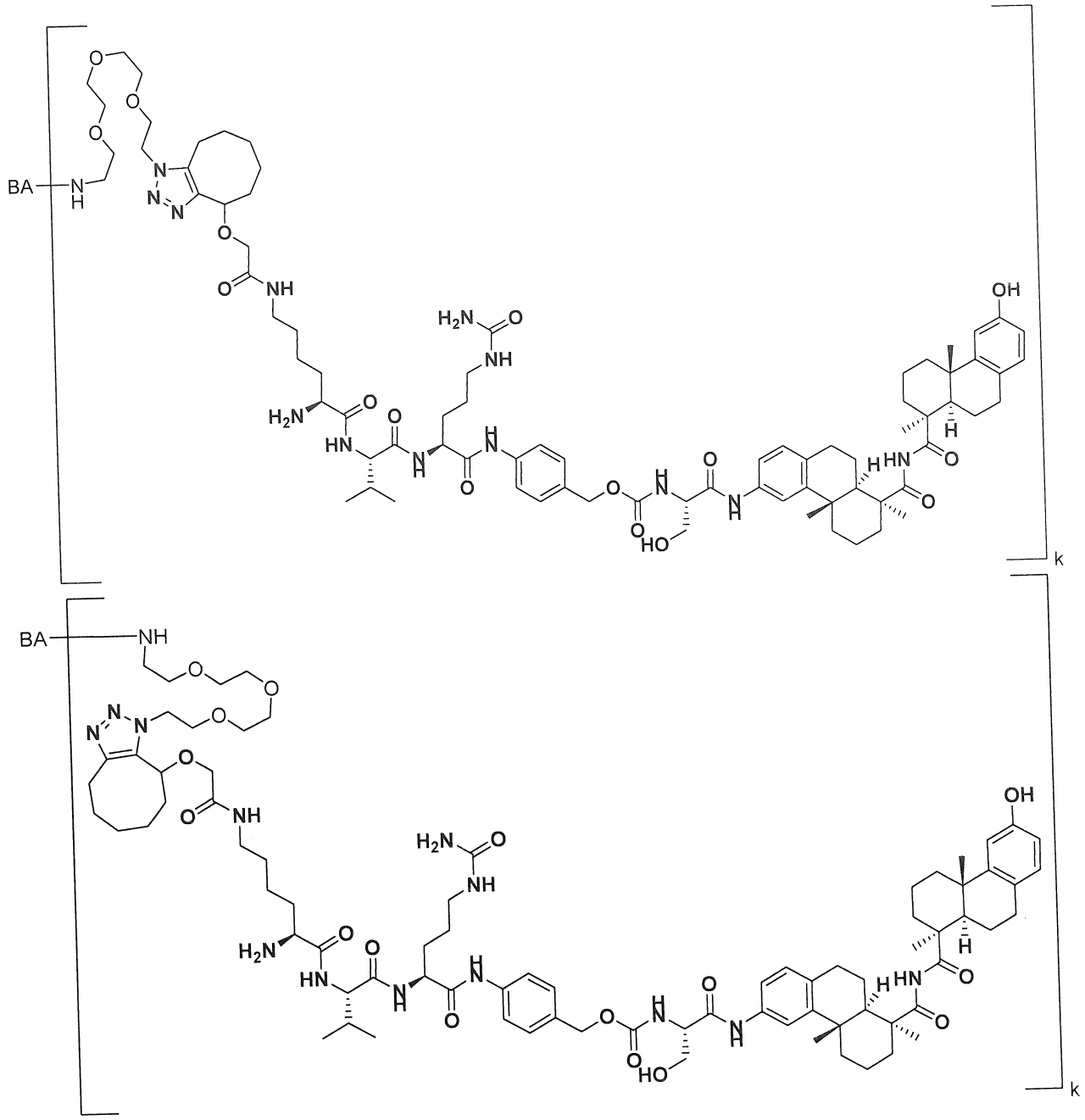

BA
H
N
N
N
N
O
O
O

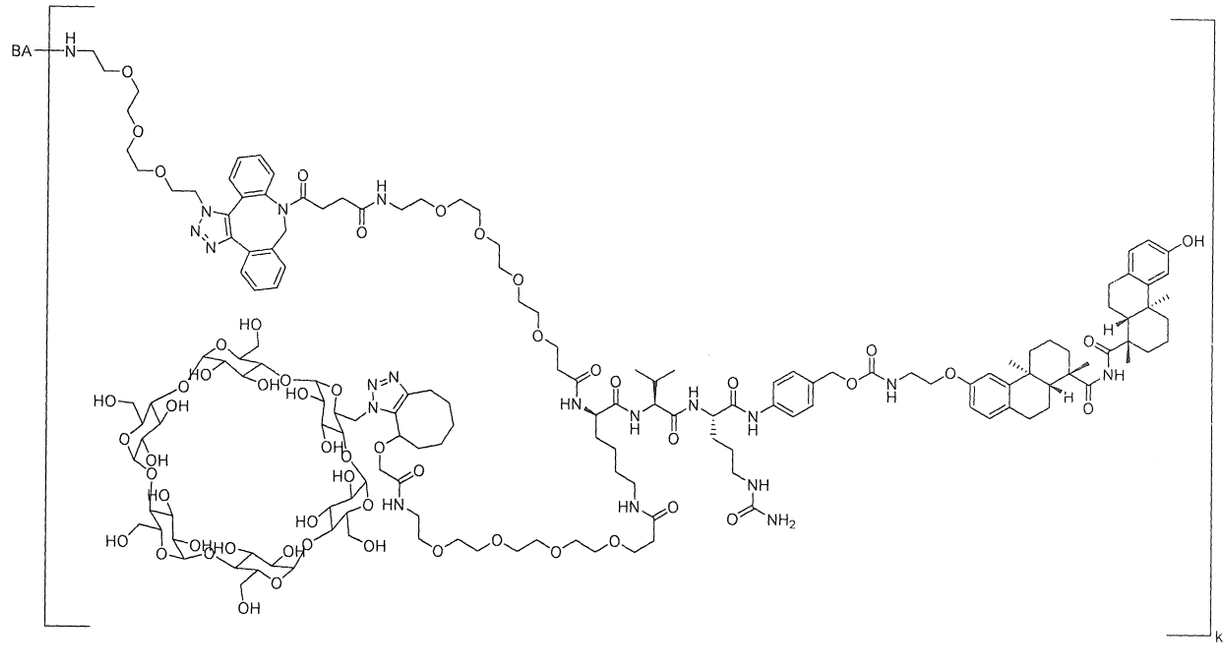


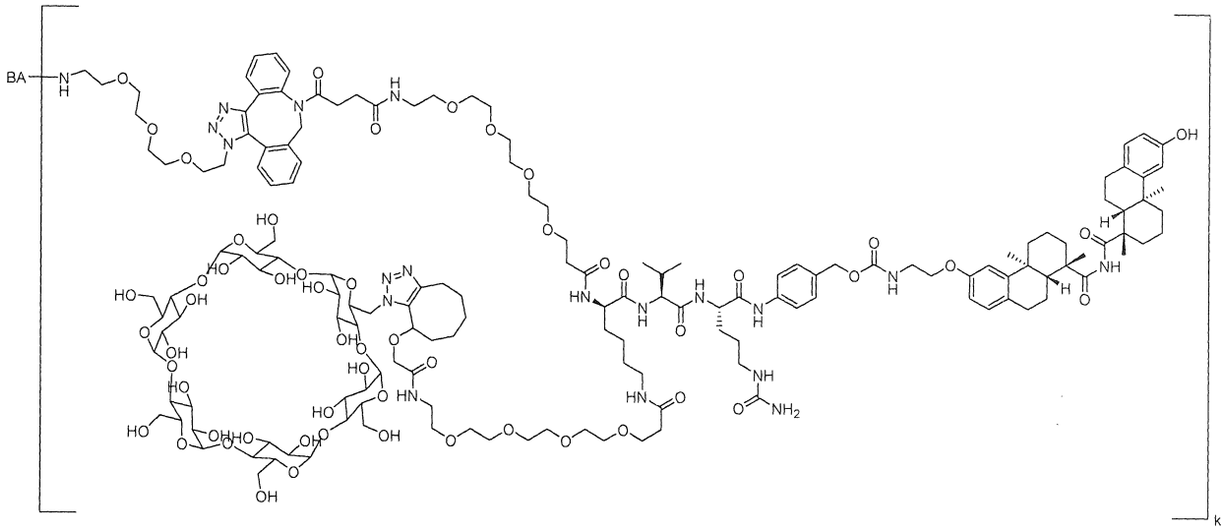


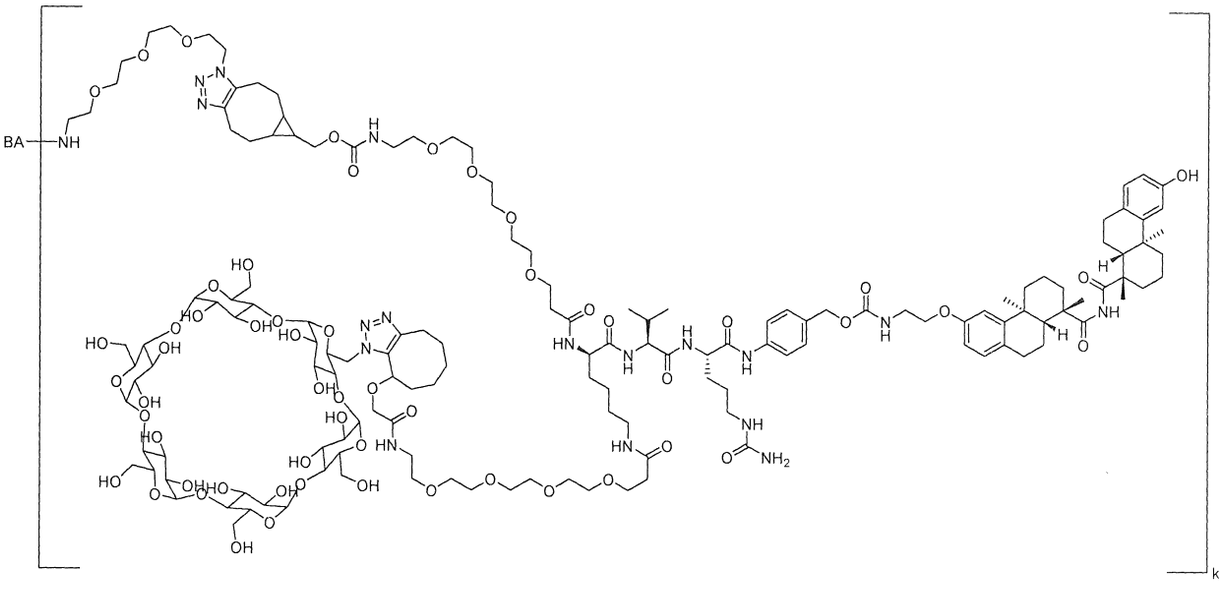


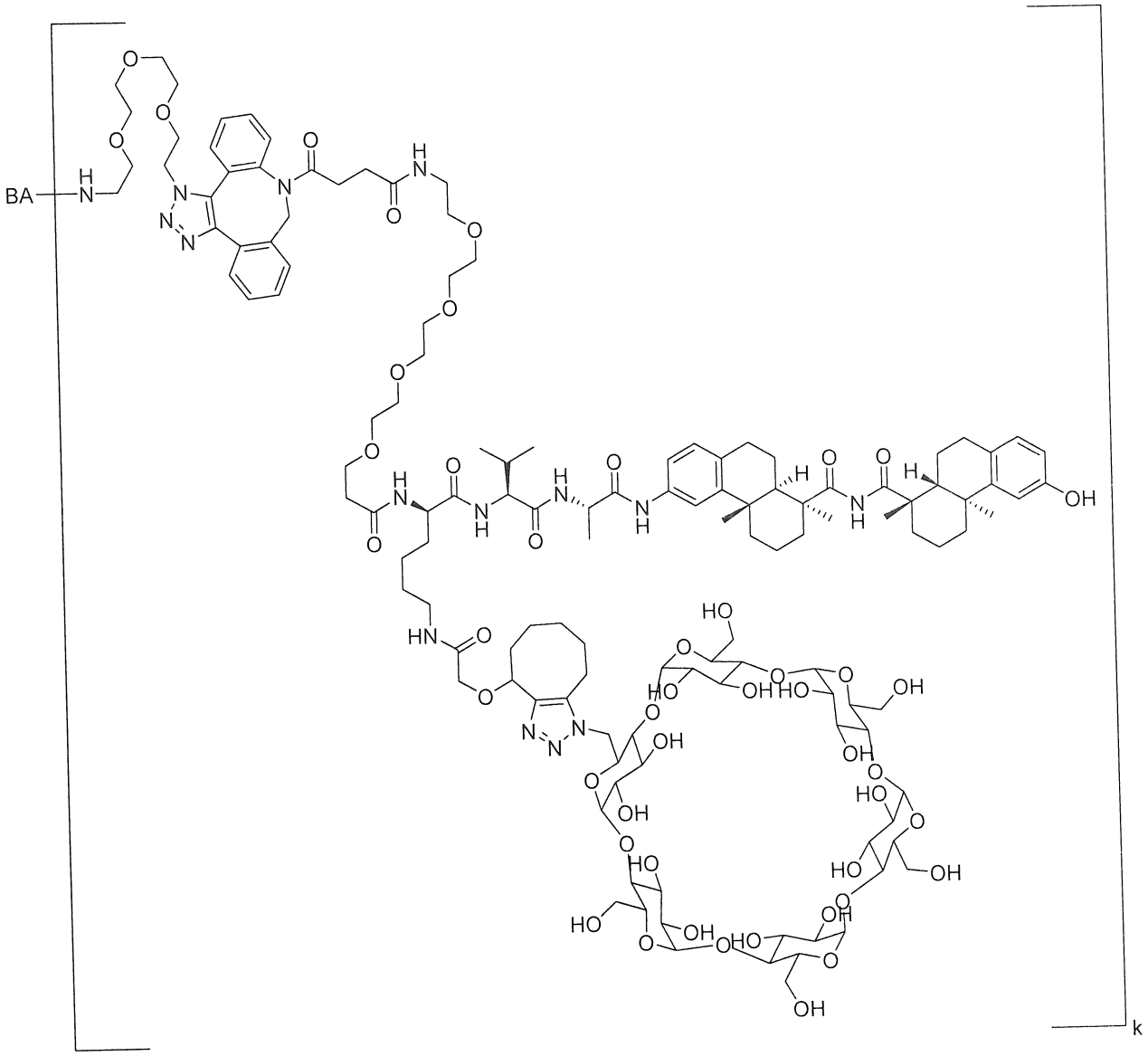


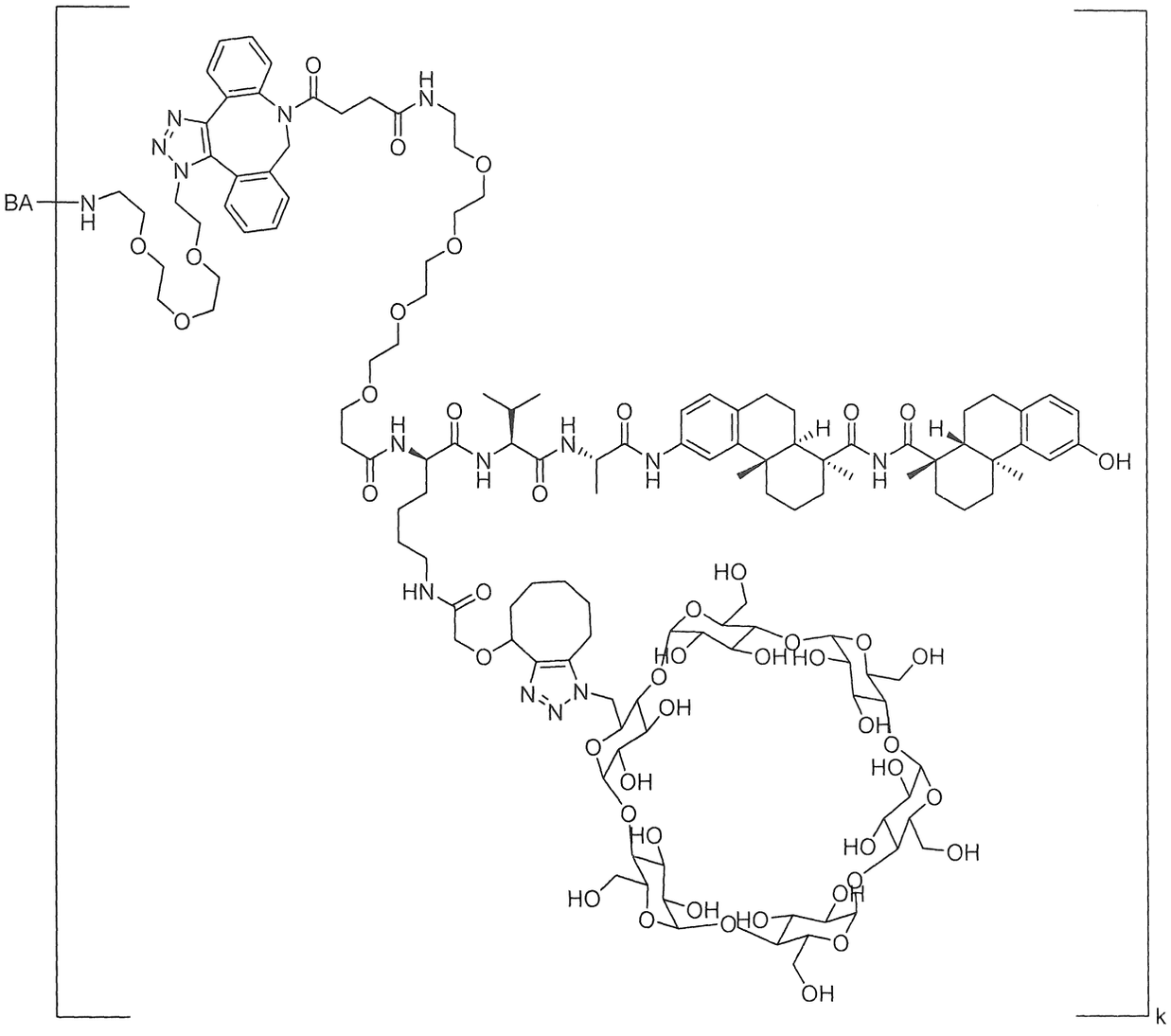


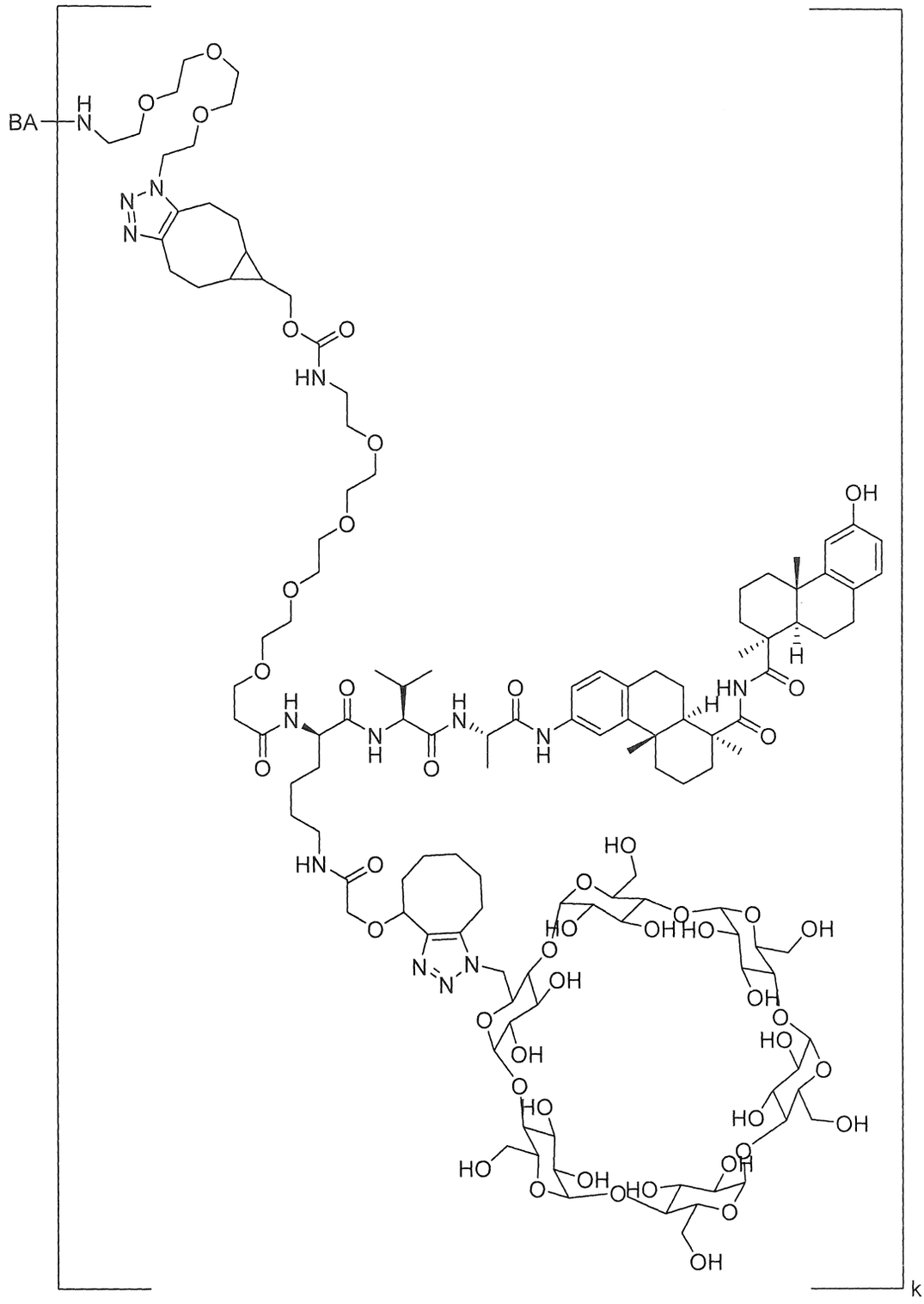


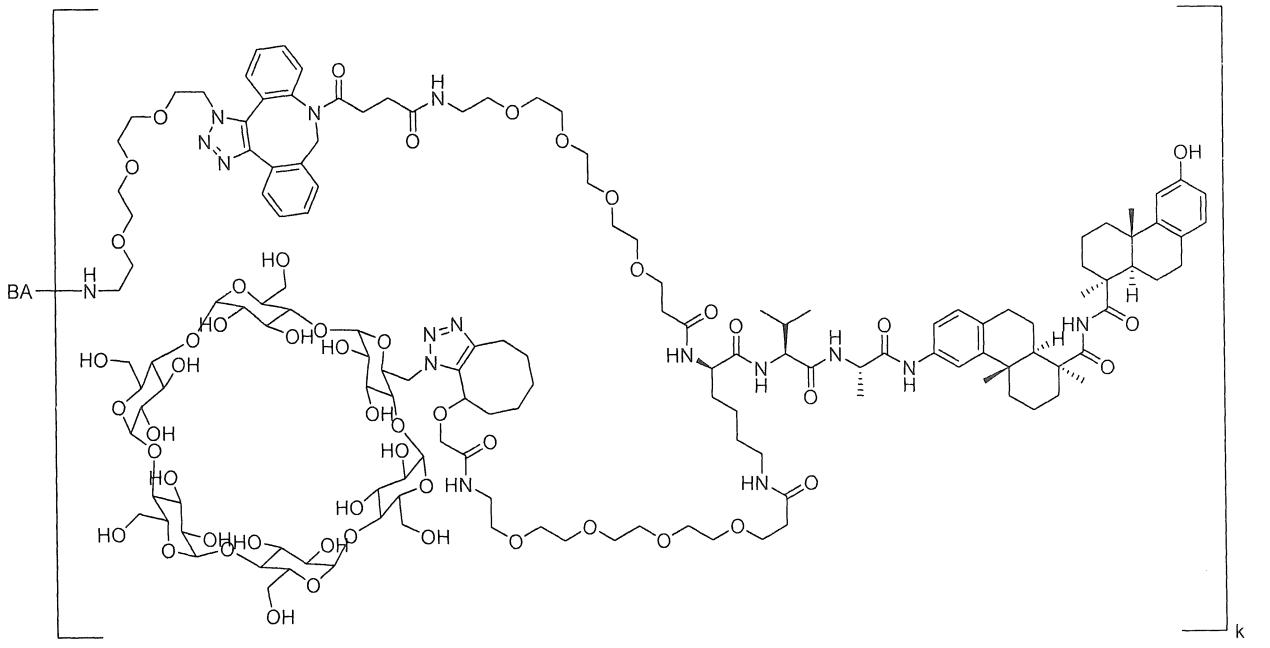


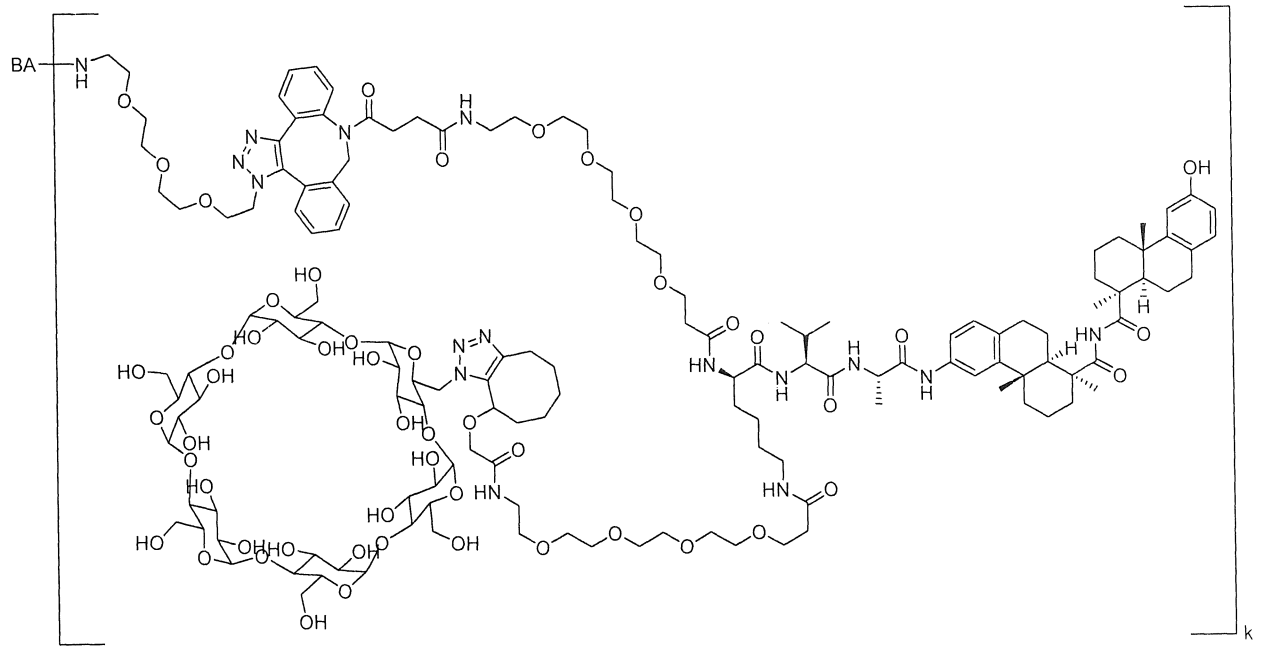


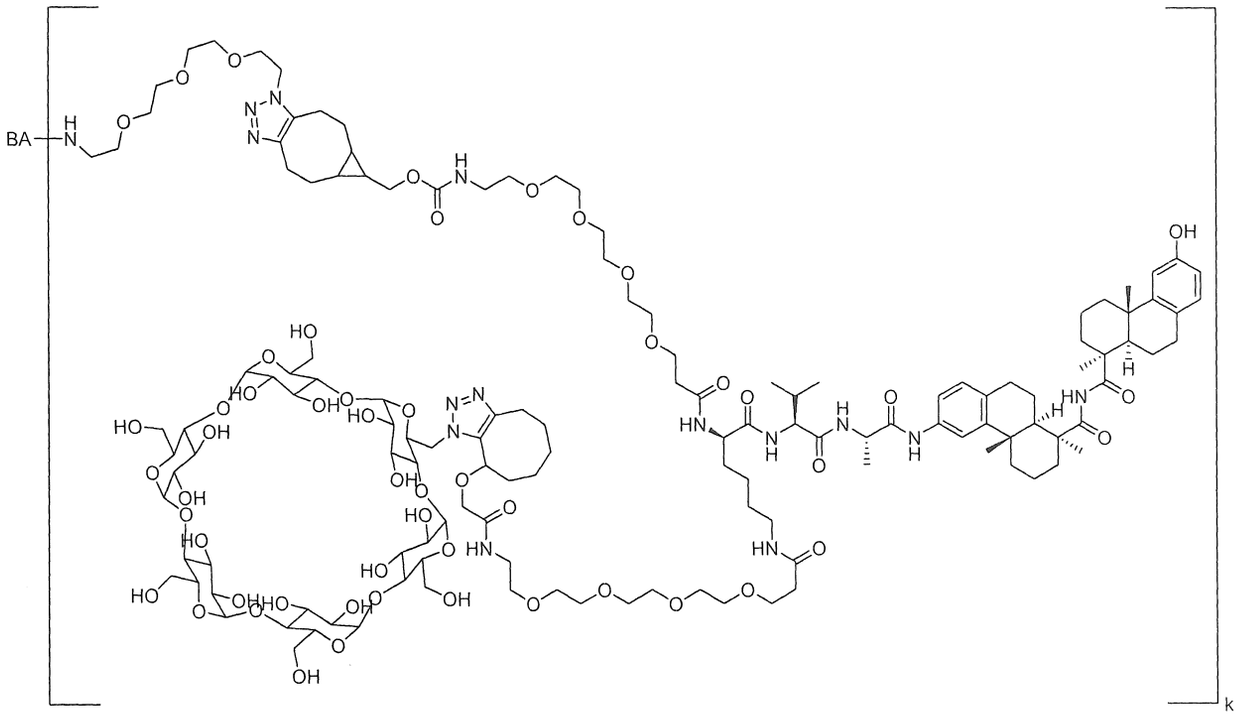

BA
k

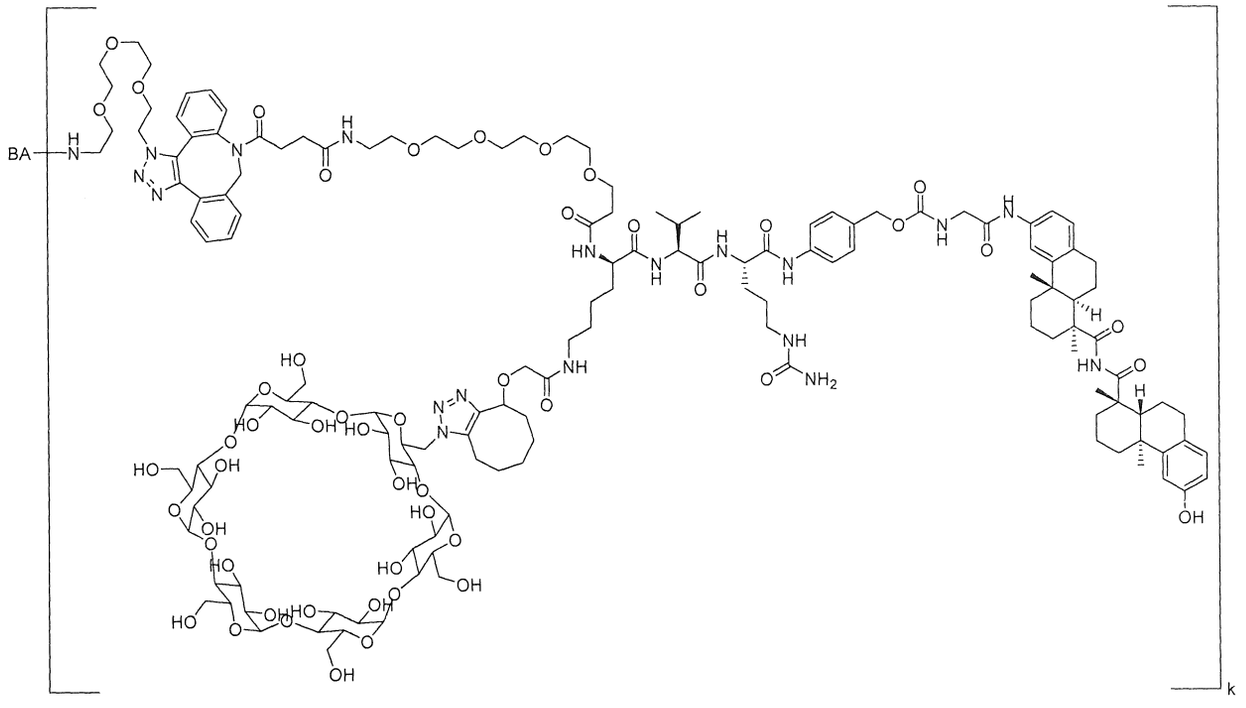


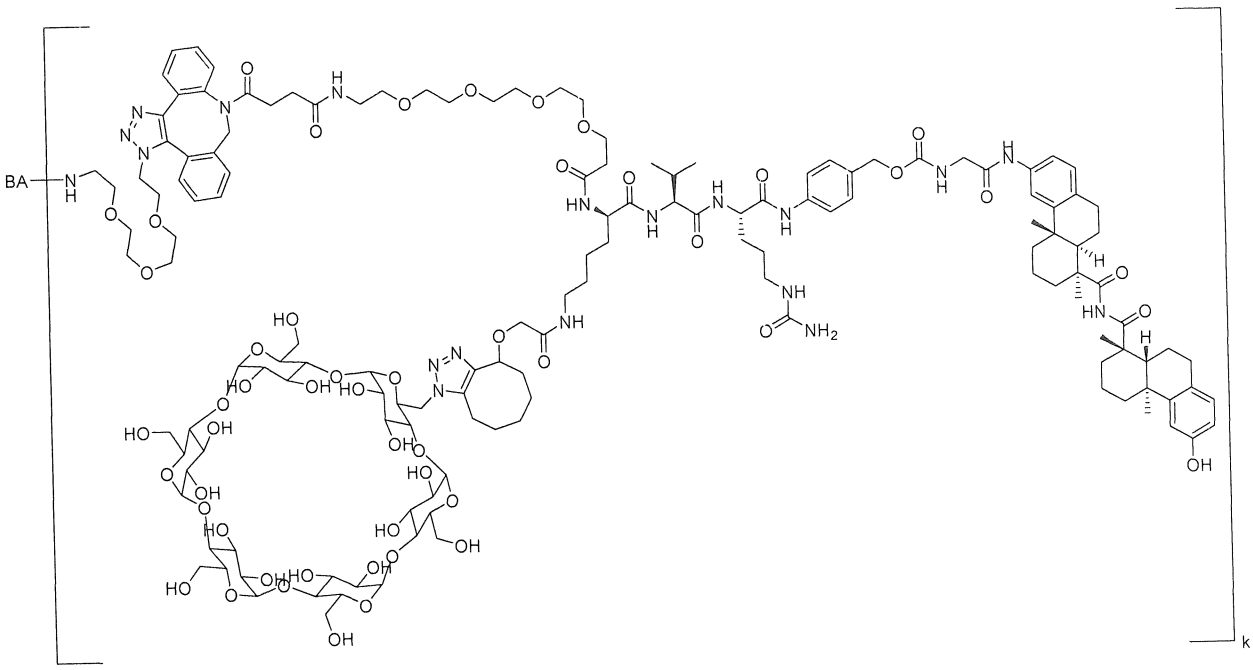

BA
H
N
O
O
O
N
N
N
O
O
HN
O
O
O
O
O
O
H
N
O
O
N
H
O
H
N
O
N
H
O
HN
H
O
OH
H
HN
O
HN
O
O
N
N
N
HO
O
HO
OH
HO
O
OH
OH
O
O
OH
O
HO
O
HO
OH
O
HO
O
OH
HO
OH
O
OH
k

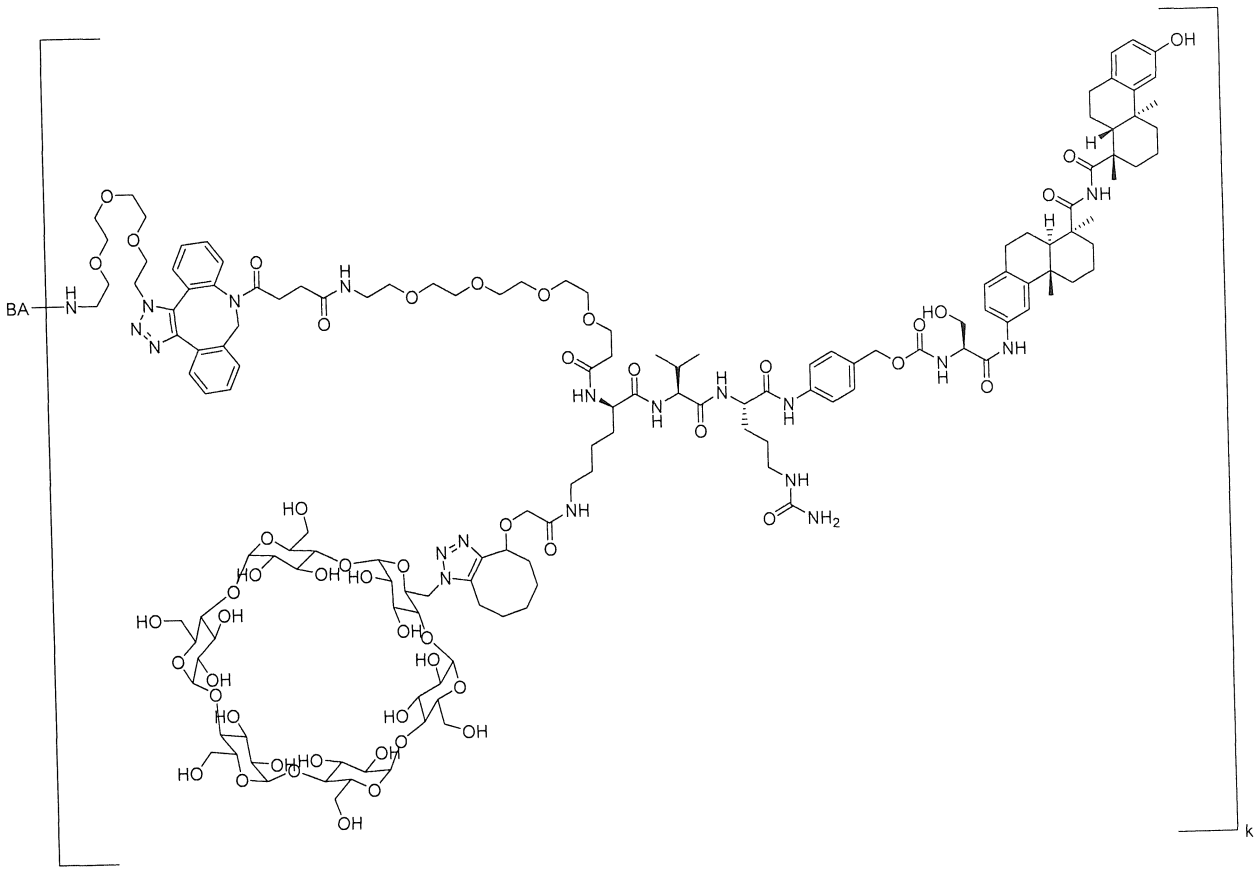


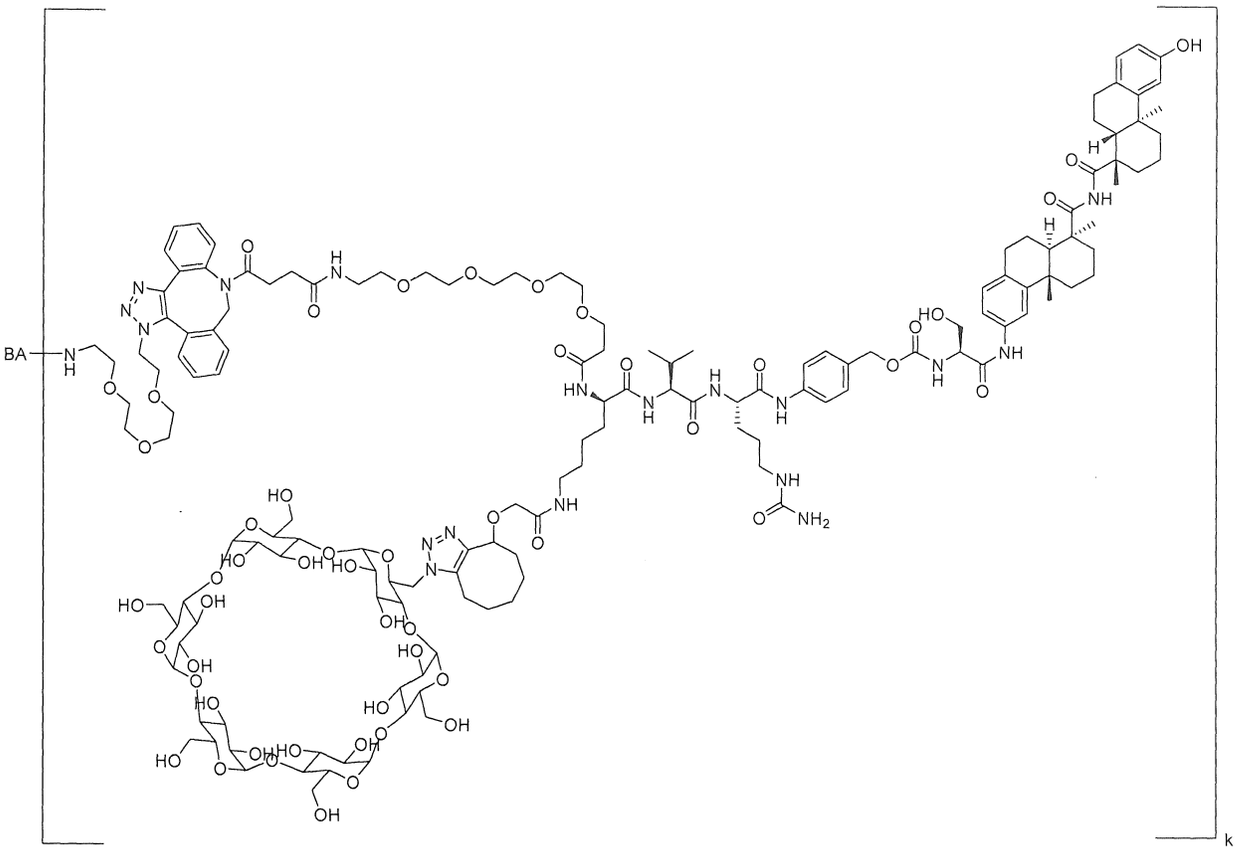


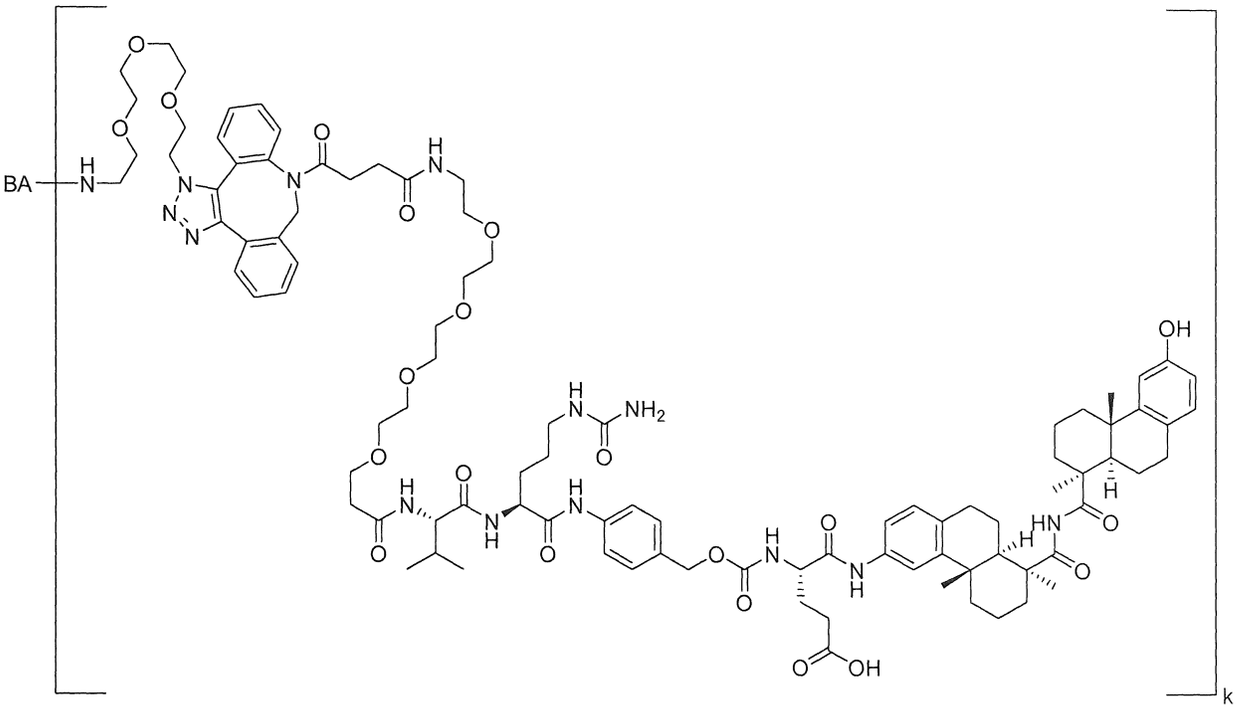


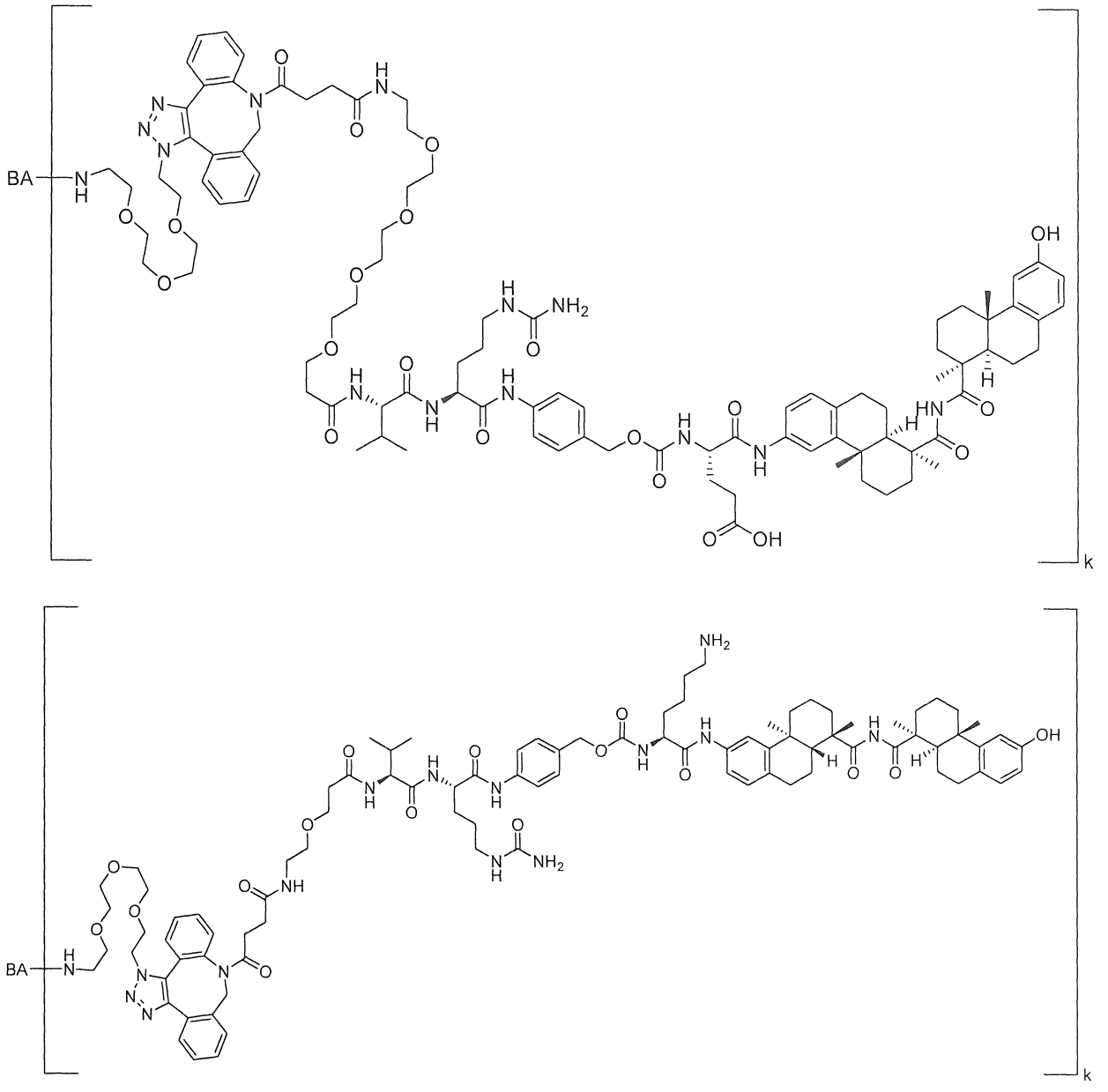


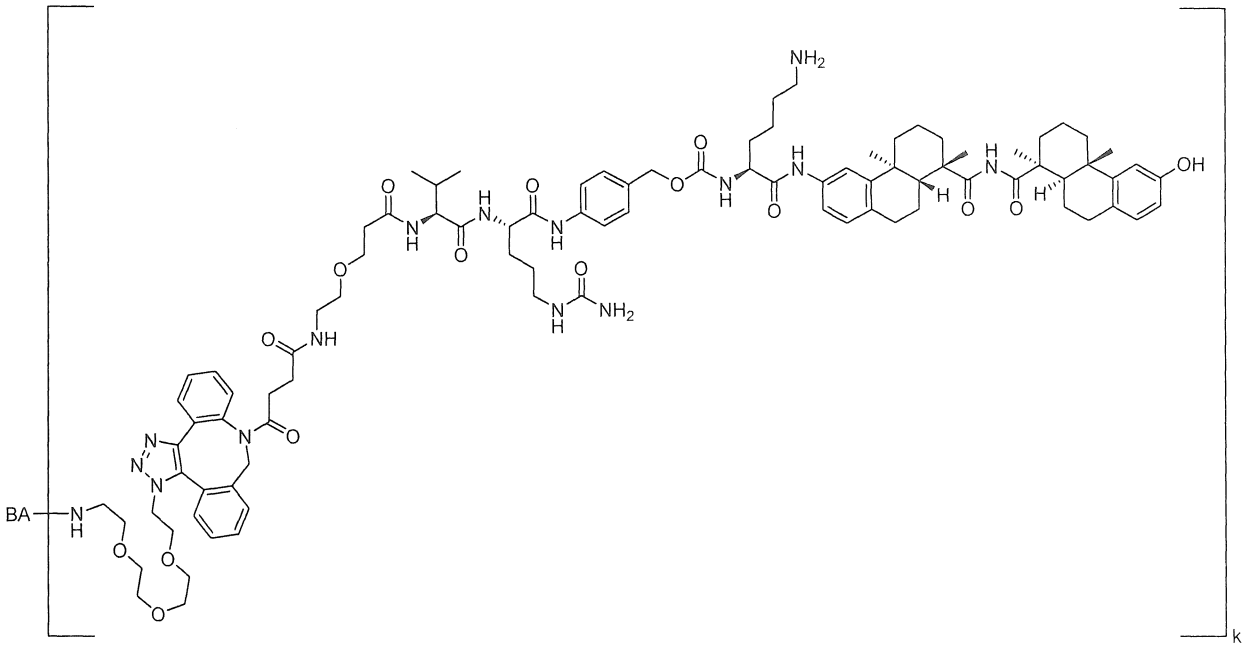


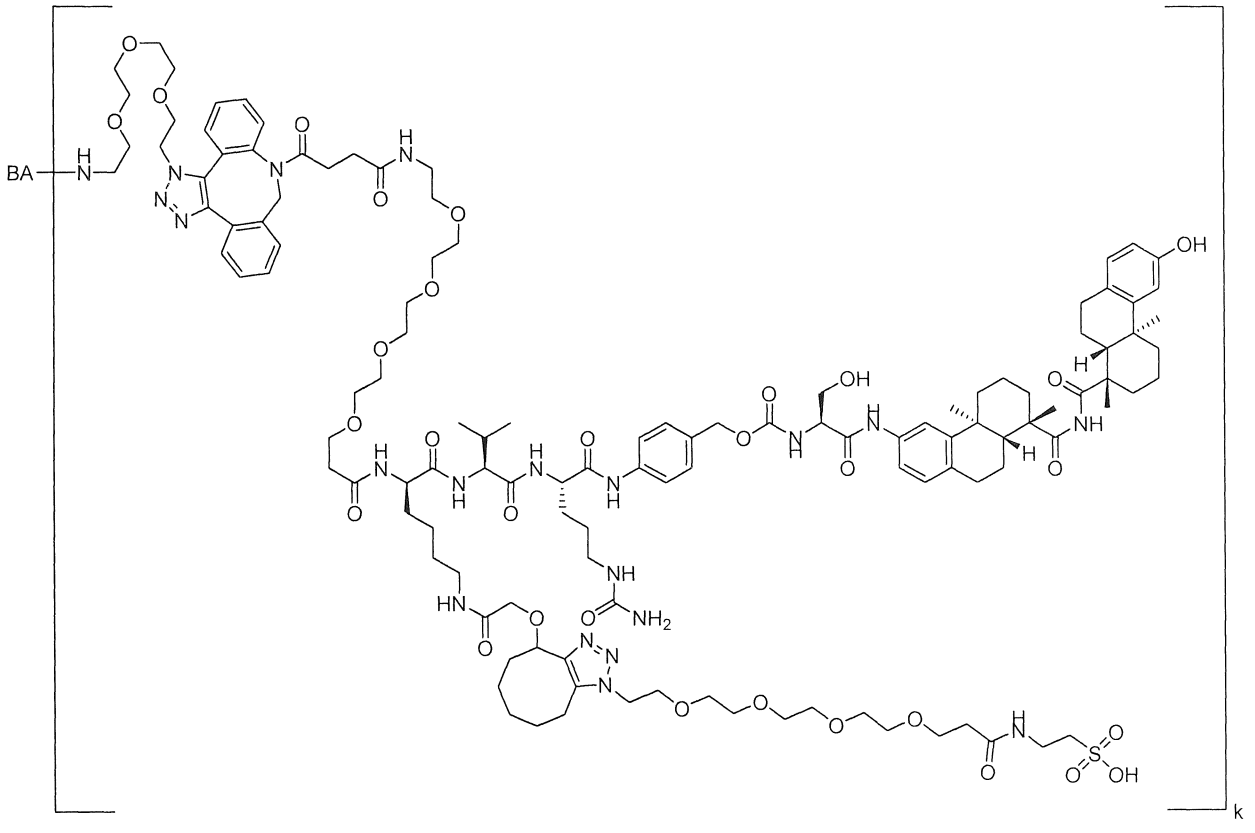


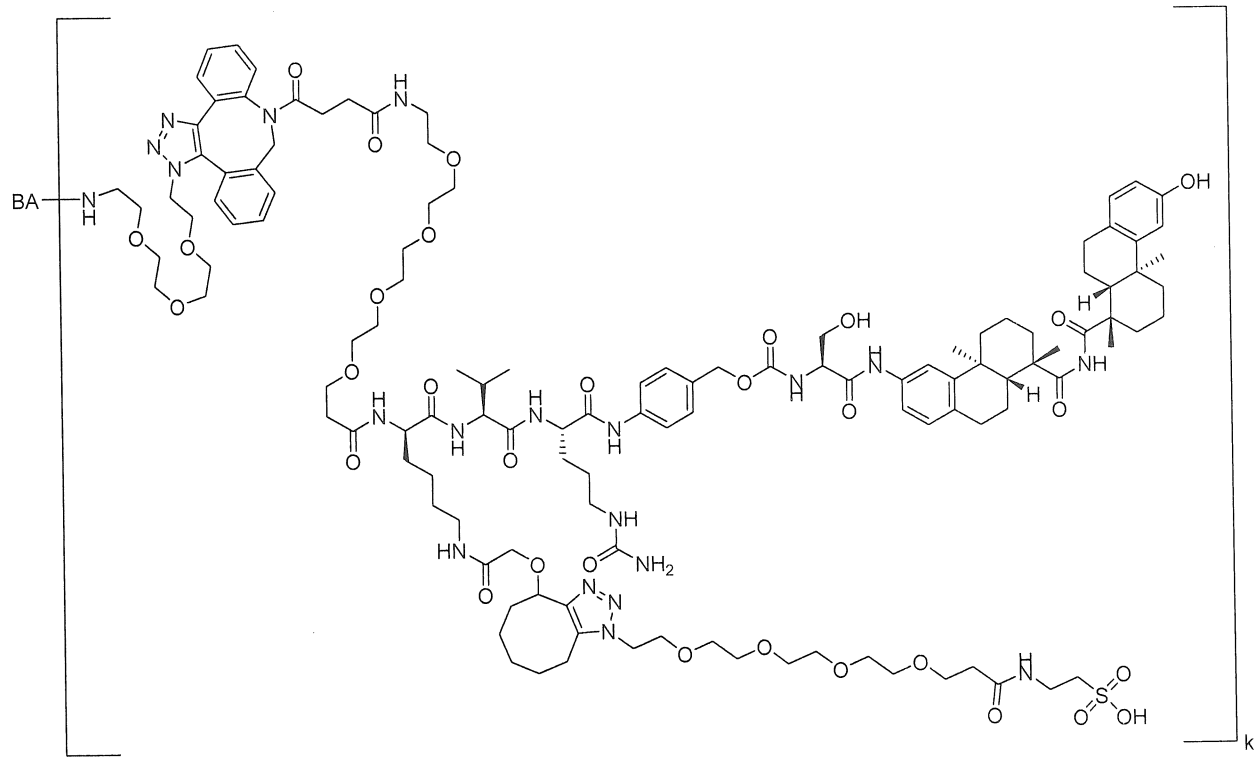


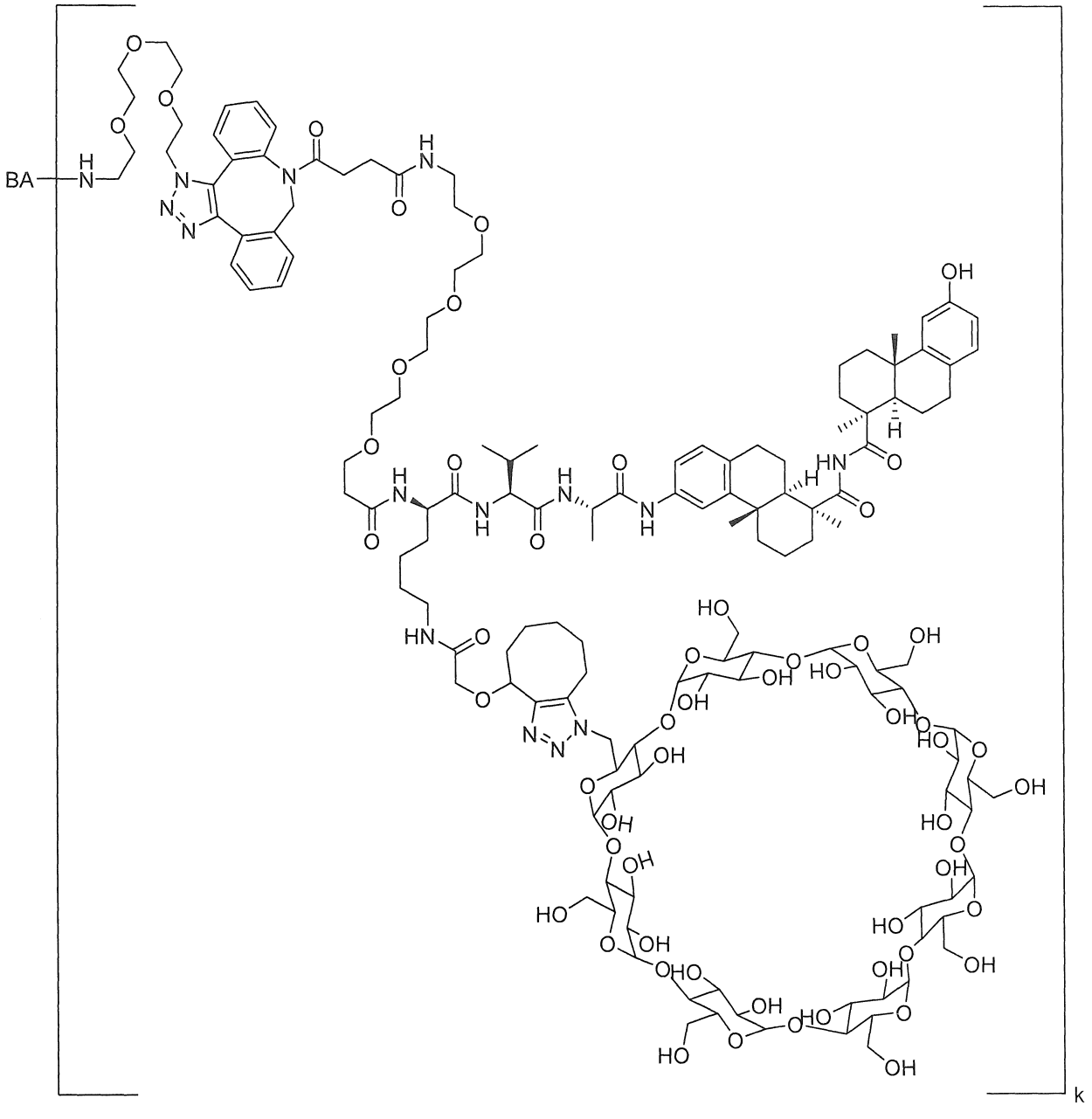




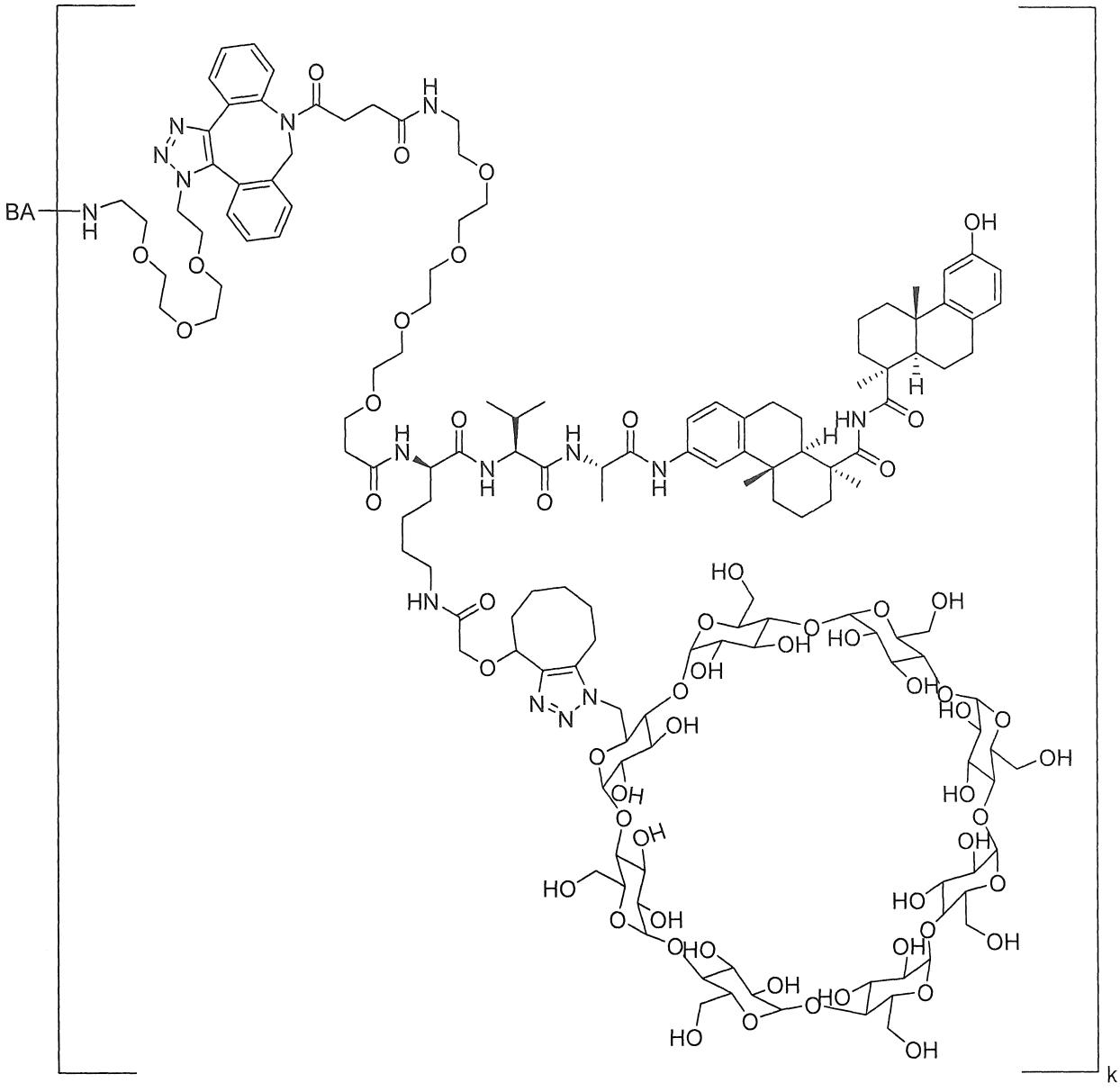





BA
NH
O
N
N
N
H
O
O
O



và



chất đồng phân vị trí, dạng đồng phân lập thể, muối dược dụng, hoặc solvat hoặc của nó, trong đó **k** là số nguyên từ 1 đến 4.

42. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 38-41, trong đó **k** là 2.

43. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 38-41, trong đó **k** là 4.

44. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 38-41, trong đó **BA** là kháng thể có đặc hiệu liên kết đối với kháng nguyên được chọn từ nhóm gồm các thụ thể dọn dẹp lớp A-J.

45. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 38-41, trong đó **BA** là kháng thể có đặc hiệu liên kết đối với kháng nguyên được chọn từ nhóm gồm MSR1, MARCO, SRCL,

SCARA5, COLEC12, CD36, LIMPII, SRBI, SRBII, CD68, LAMP, LOX-1, Dectin-1, SREC-I, SREC-II, MEGF, CXCL16, Fasciclin, FEEL-1, FEEL-2, CD163, RAGE, thành viên của họ chung lectin typ C, DEC205, CD206, Dectin-2, Mincle, DC-SIGN, DNGR-1, VSIG4, CSF1R, ASGPR, và APLP-2.

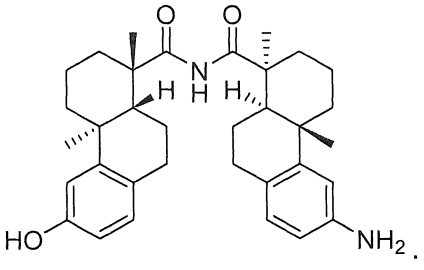
46. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 38-41, trong đó **BA** là kháng thể có đặc hiệu liên kết đối với Her2 hoặc PRLR.

47. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 38-41, trong đó **BA** là kháng thể có đặc hiệu liên kết đối với MSR1.

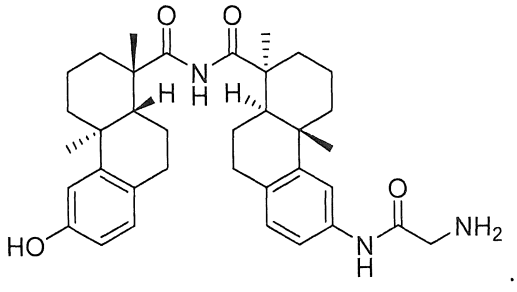
48. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 38-41, trong đó **BA** là kháng thể được liên thông qua một hoặc nhiều gốc N295.

49. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 38-41, trong đó **BA** là kháng thể được liên thông qua một hoặc nhiều gốc N295 và N297Q.

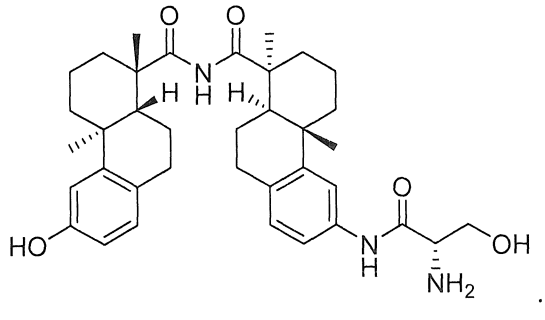
50. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc



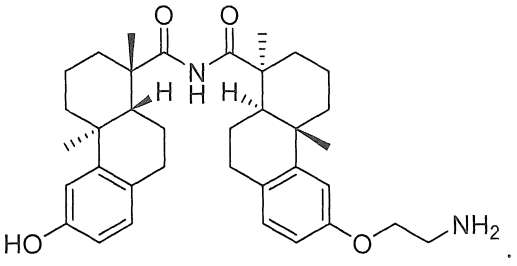
51. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc



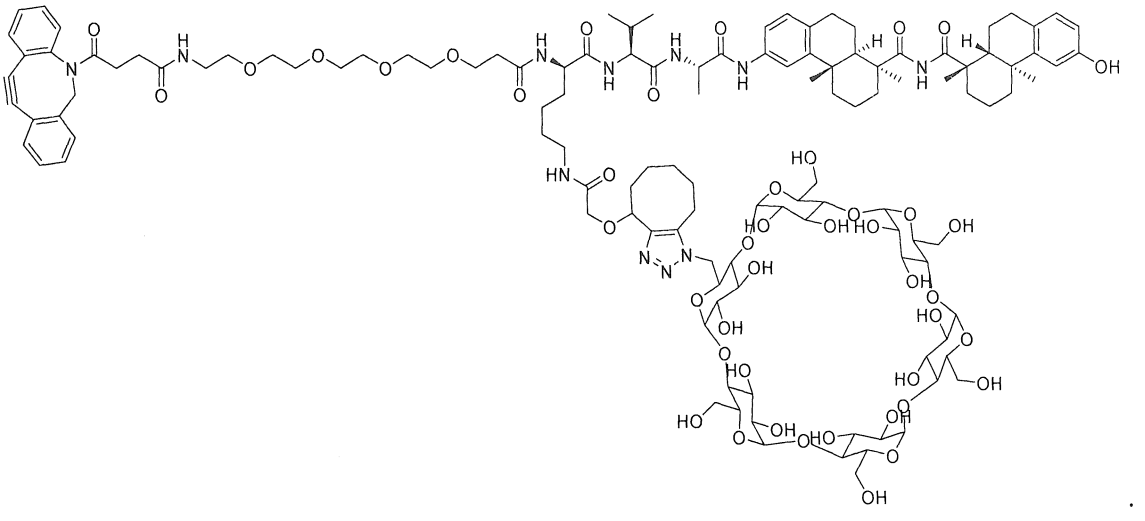
52. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc



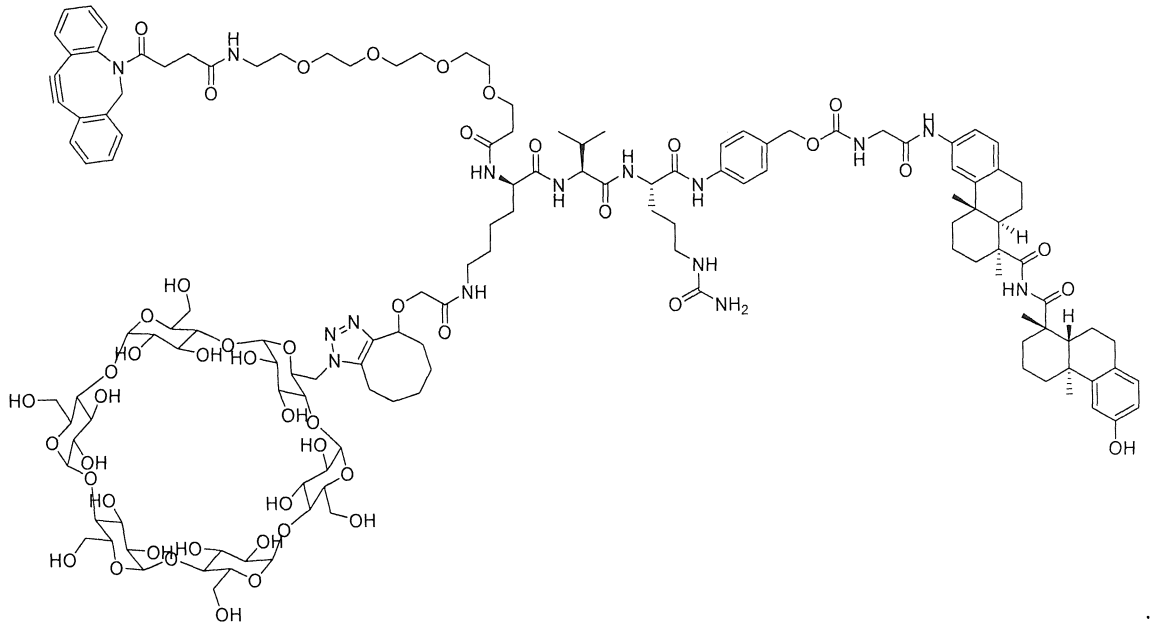
53. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc



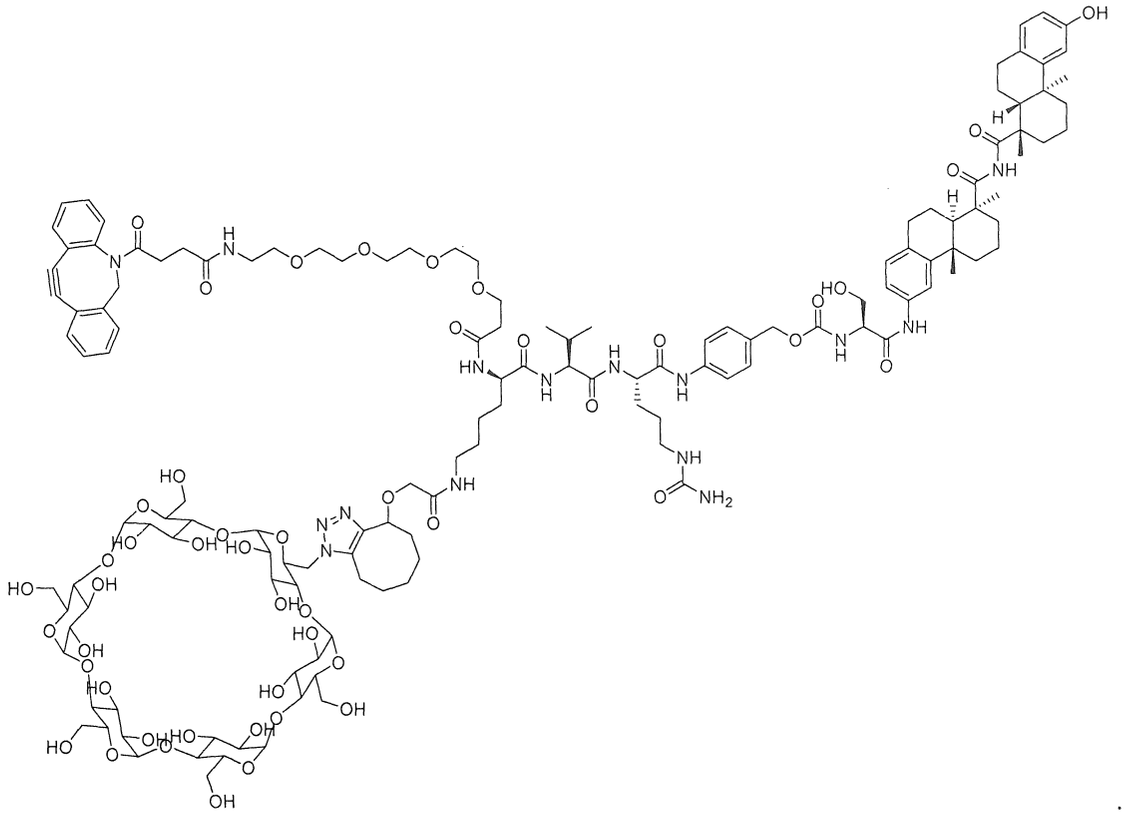
54. Hợp chất yếu tố nối-hợp chất tải theo điểm 23, trong đó hợp chất yếu tố nối-hợp chất tải này có cấu trúc



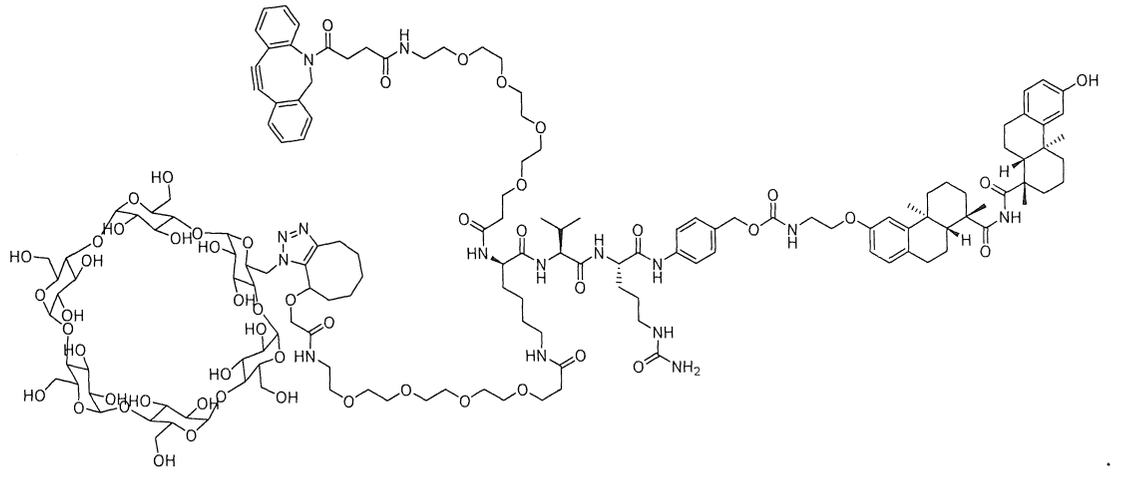
55. Hợp chất Yếu tố nối-hợp chất tải theo điểm 23, trong đó hợp chất yếu tố nối-hợp chất tải này có cấu trúc



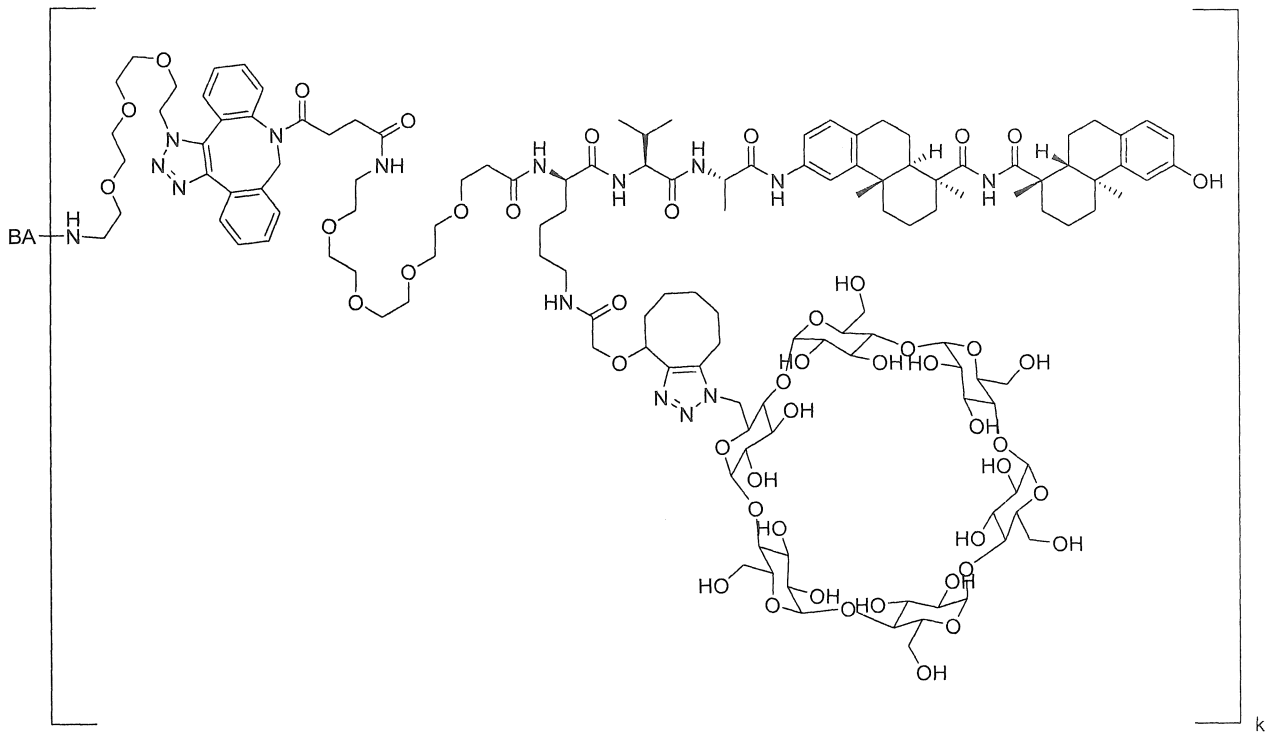
56. Hợp chất yếu tố nối-hợp chất tải theo điểm 23, trong đó hợp chất yếu tố nối-hợp chất tải này có cấu trúc



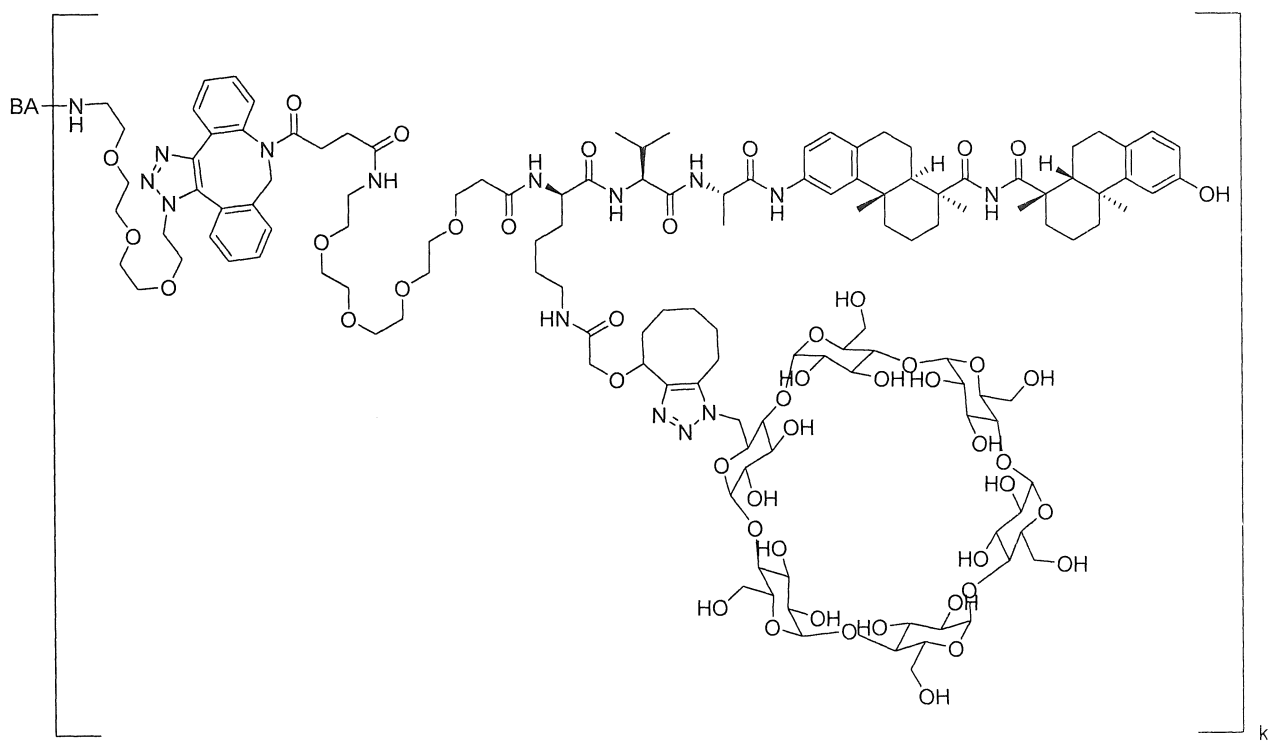
57. Hợp chất yếu tố nối-hợp chất tải theo điểm 23, trong đó hợp chất yếu tố nối-hợp chất tải này có cấu trúc



58. Hợp chất theo điểm 33, trong đó hợp chất này có cấu trúc

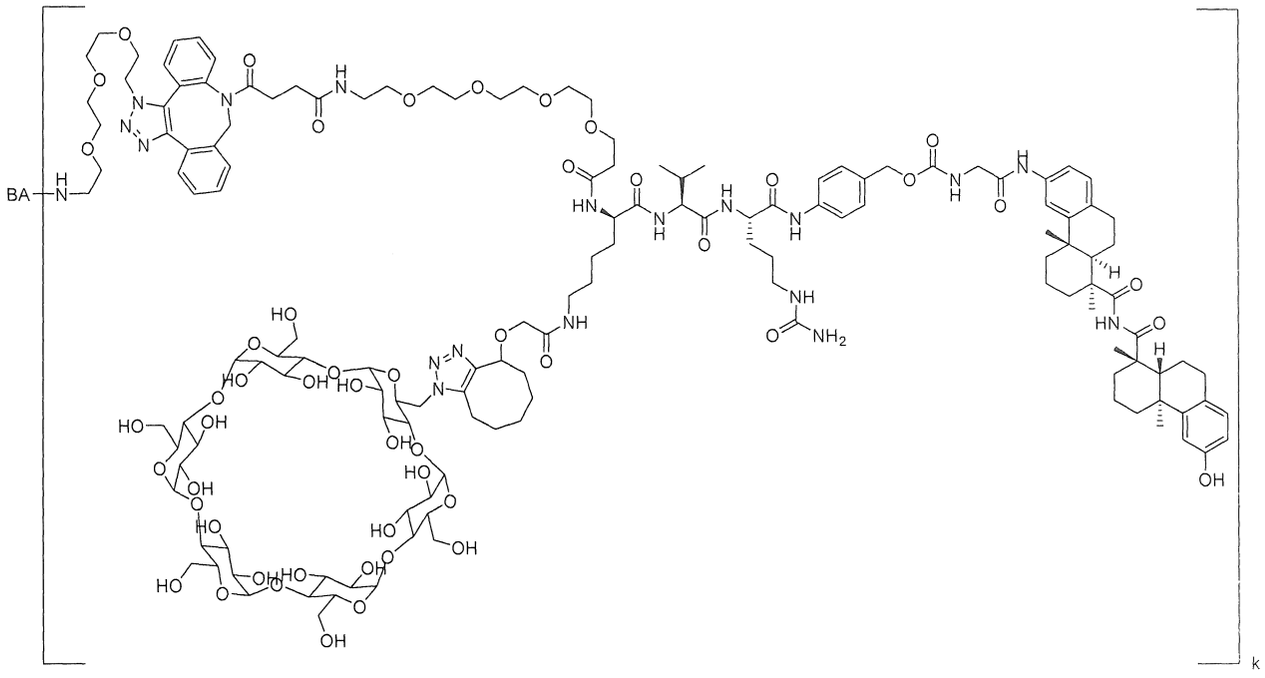


hoặc

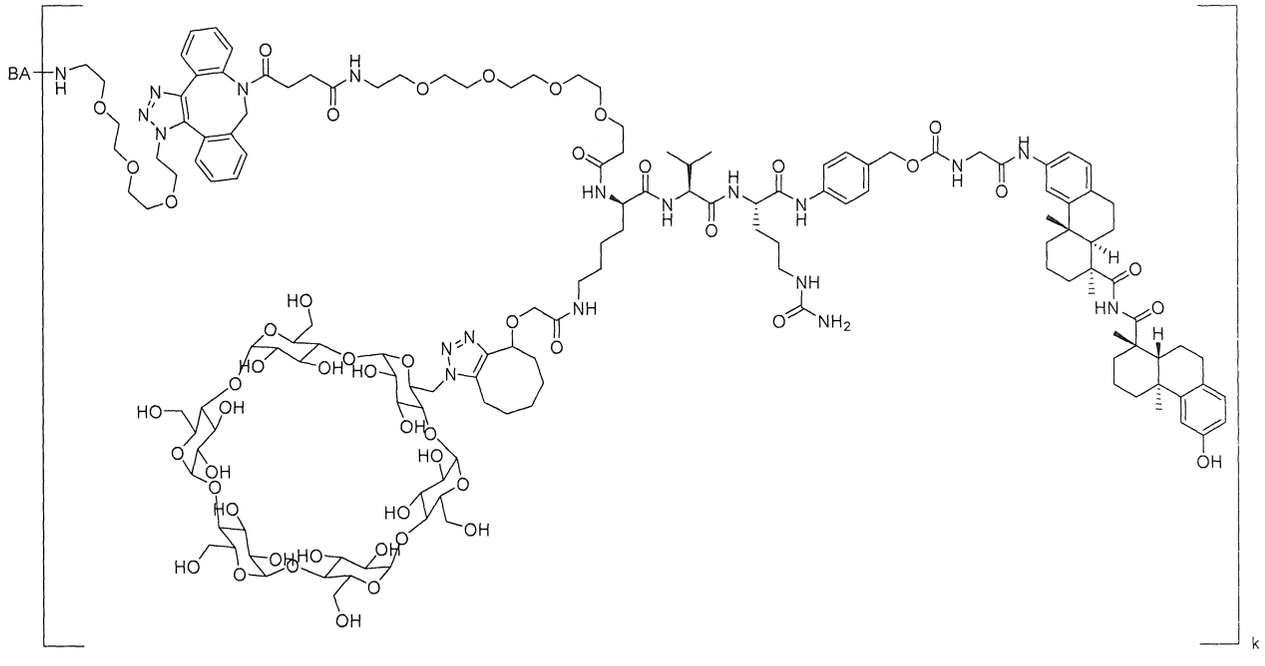


trong đó **BA** là tác nhân liên kết; **k** là số nguyên từ 1 đến 30.

59. Hợp chất theo điểm 33, trong đó hợp chất này có cấu trúc

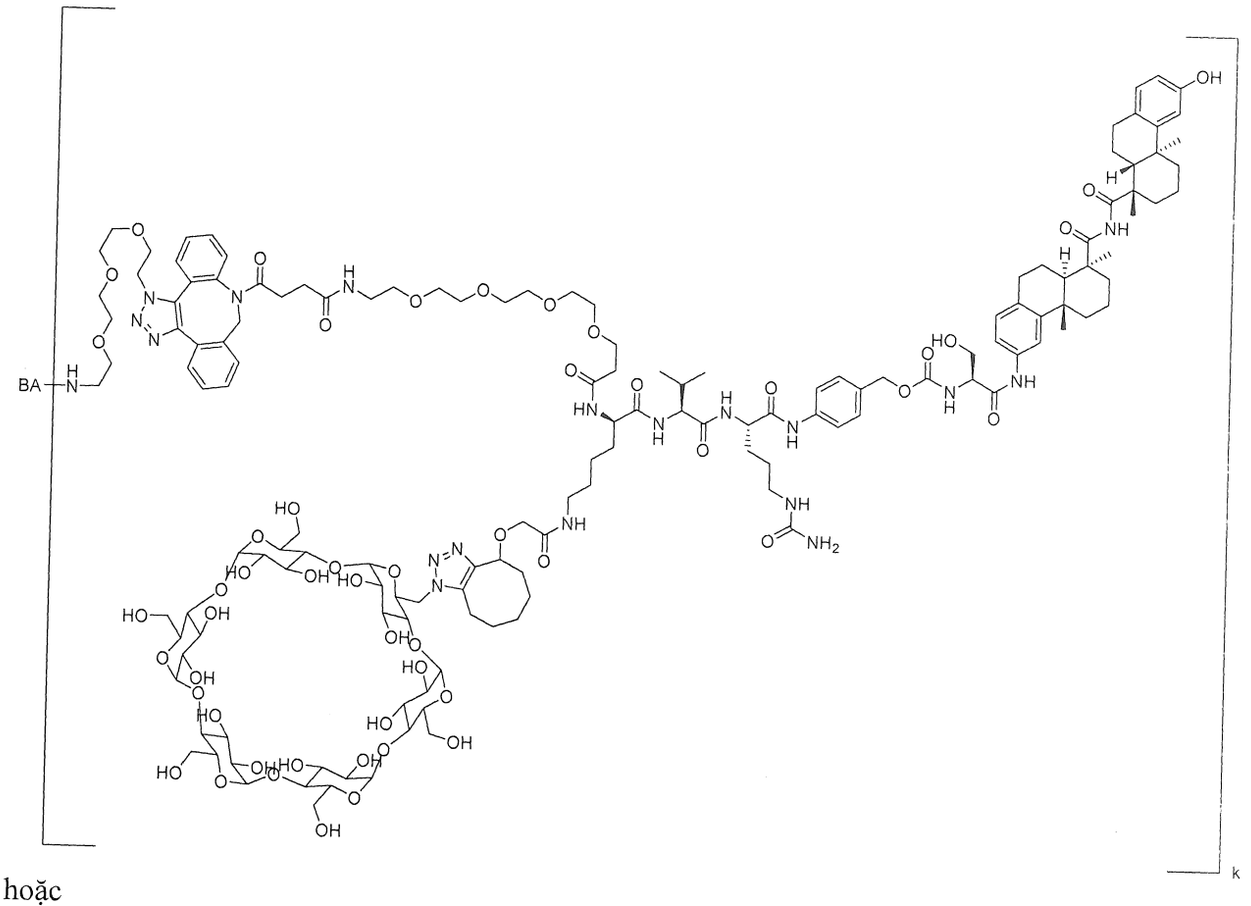


hoặc

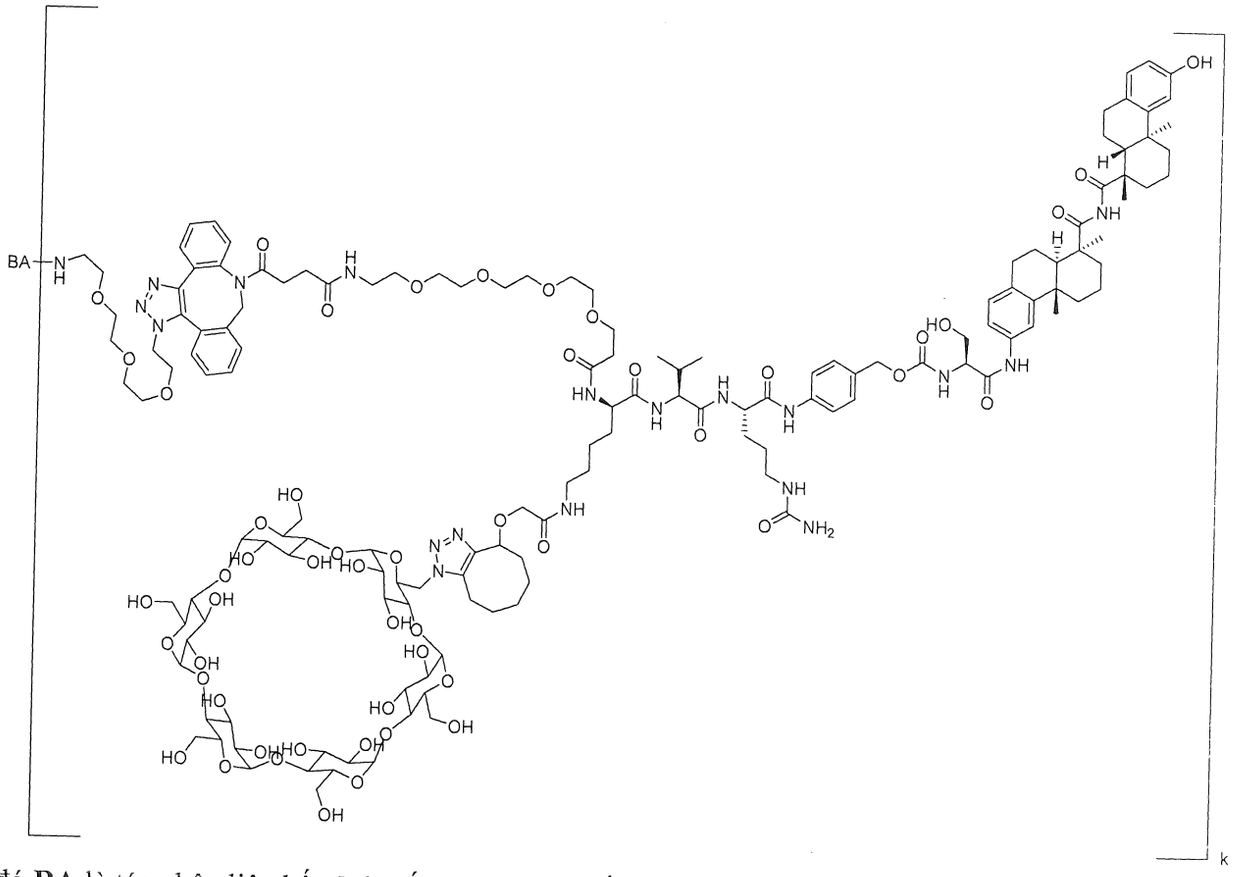


trong đó **BA** là tác nhân liên kết; **k** là số nguyên từ 1 đến 30.

60. Hợp chất theo điểm 33, trong đó hợp chất này có cấu trúc

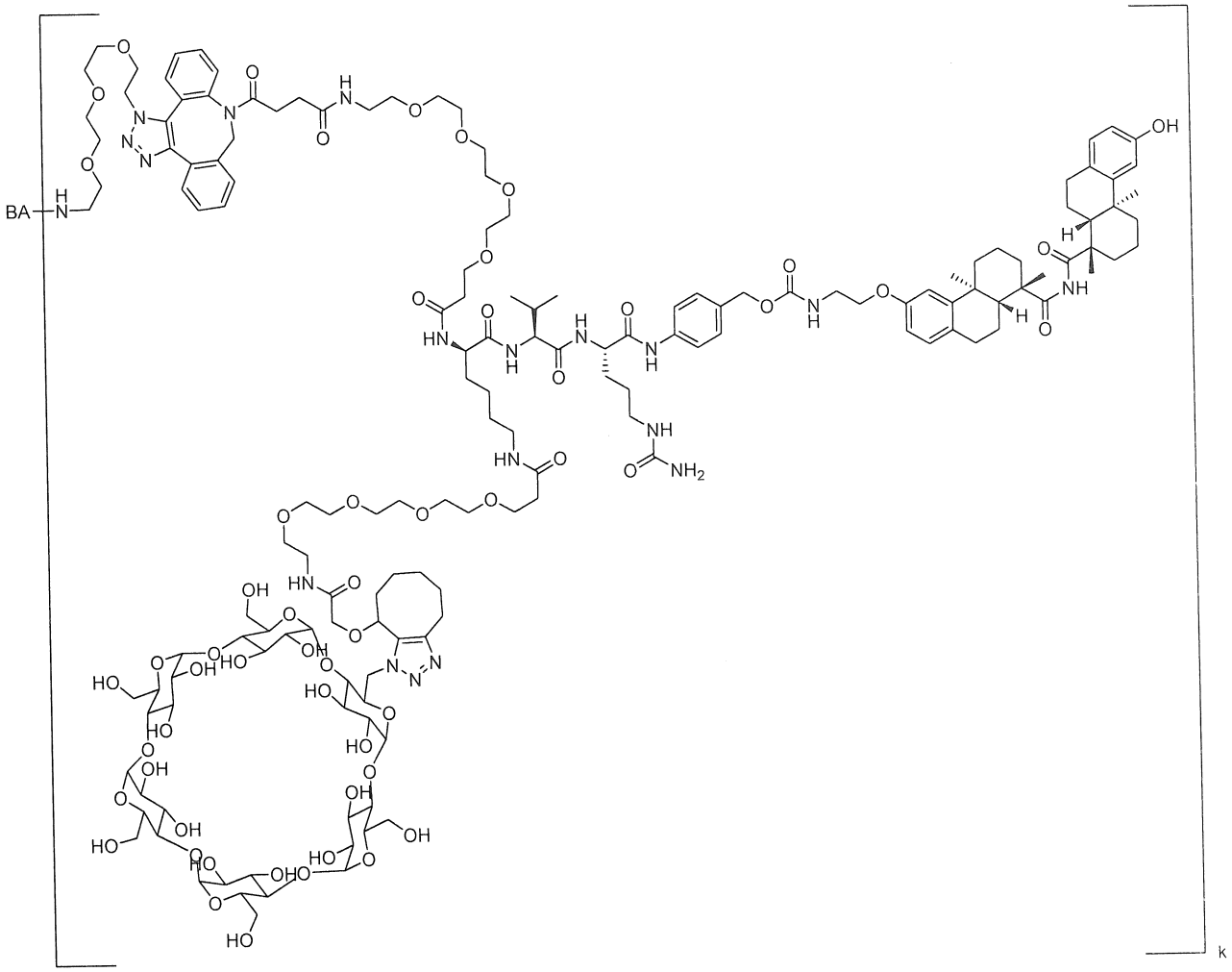


hoặc

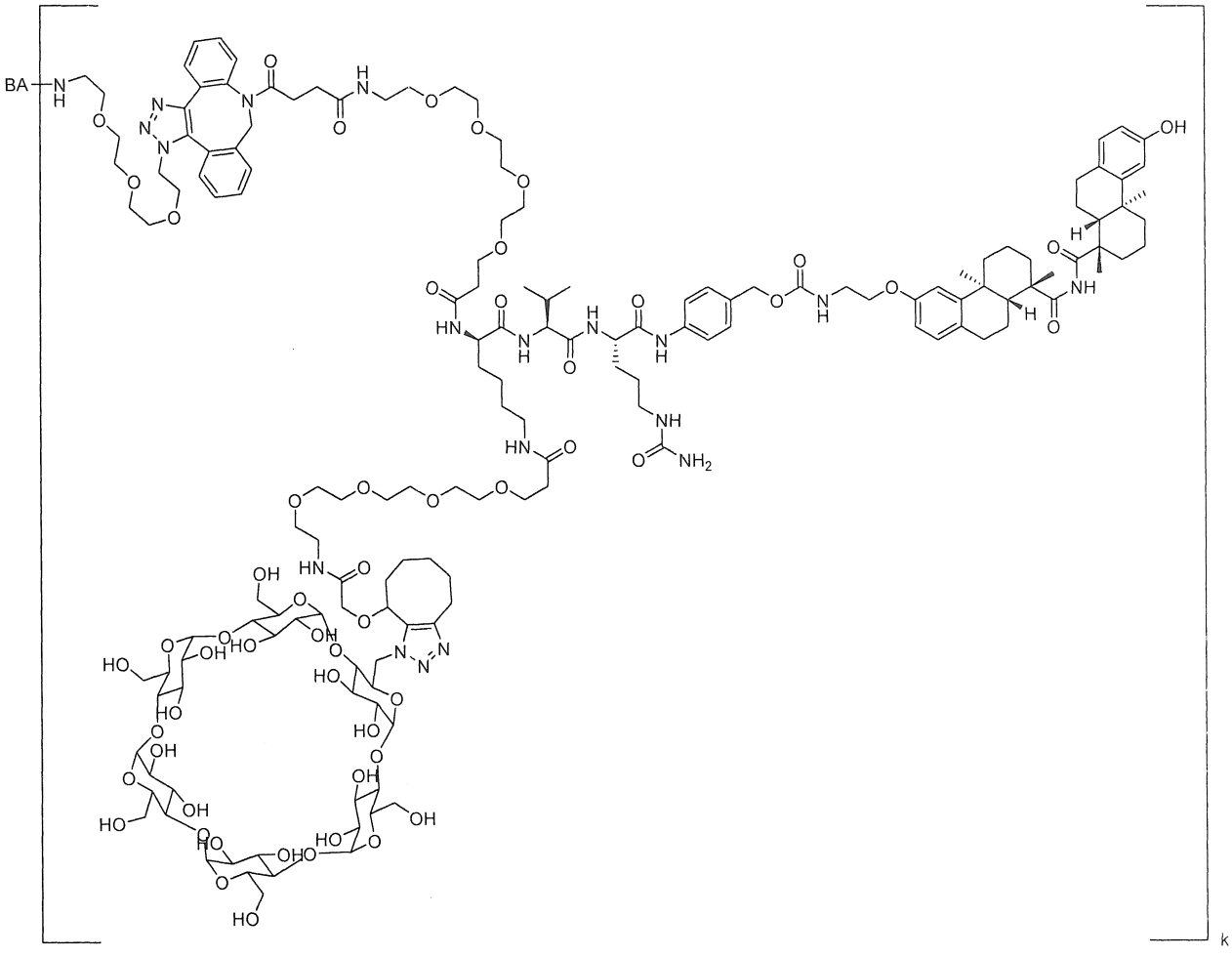


trong đó **BA** là tác nhân liên kết; **k** là số nguyên từ 1 đến 30.

61. Hợp chất theo điểm 33, trong đó hợp chất này có cấu trúc

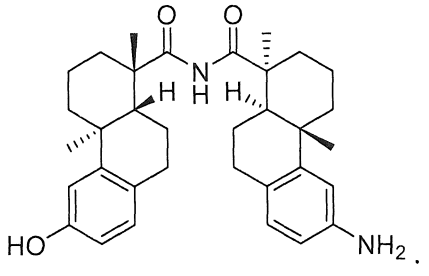


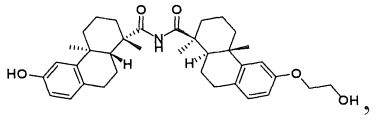
hoặc

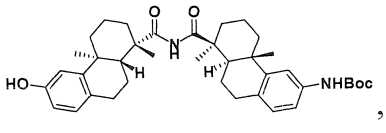
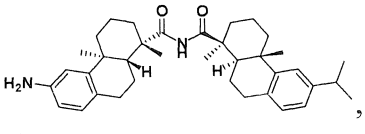
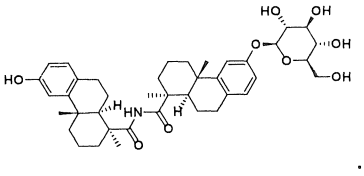


trong đó **BA** là tác nhân liên kết; **k** là số nguyên từ 1 đến 30.

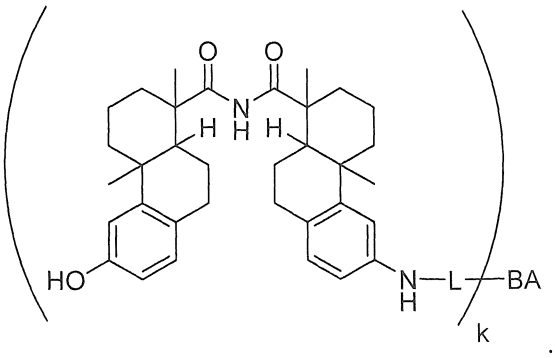
62. Hợp chất theo điểm 33, trong đó hợp chất này bao gồm **BA** được liên kết thông qua hợp chất yếu tố nối **L** với hợp chất có công thức sau



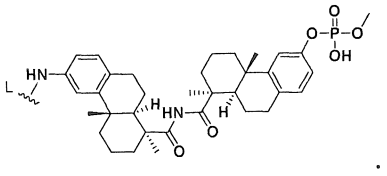
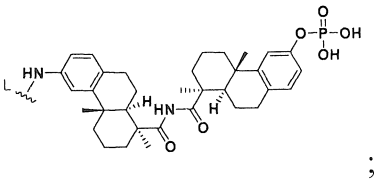
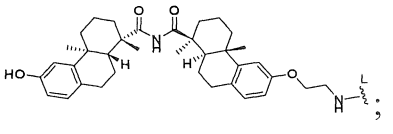
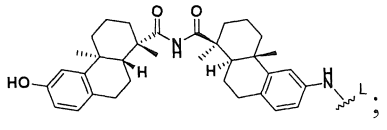
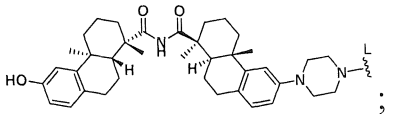
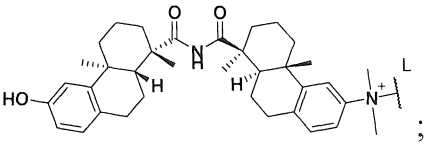
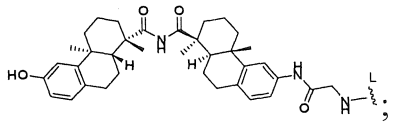
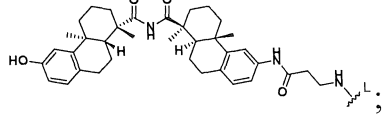
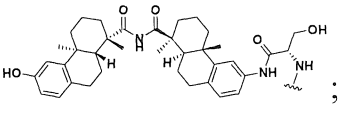
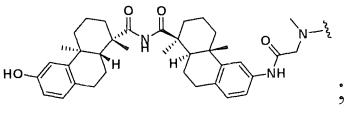
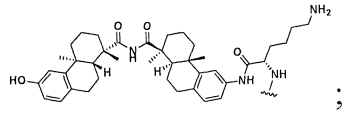
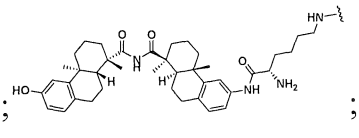
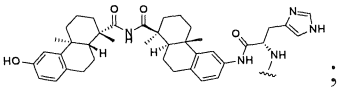
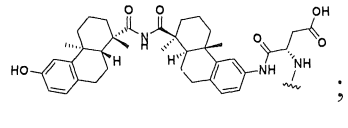
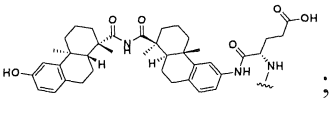
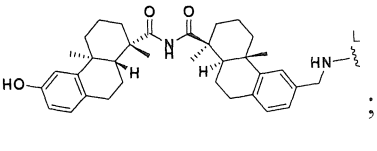
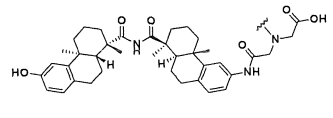
63. Hợp chất được chọn từ nhóm gồm  ,

 ,  , và  .

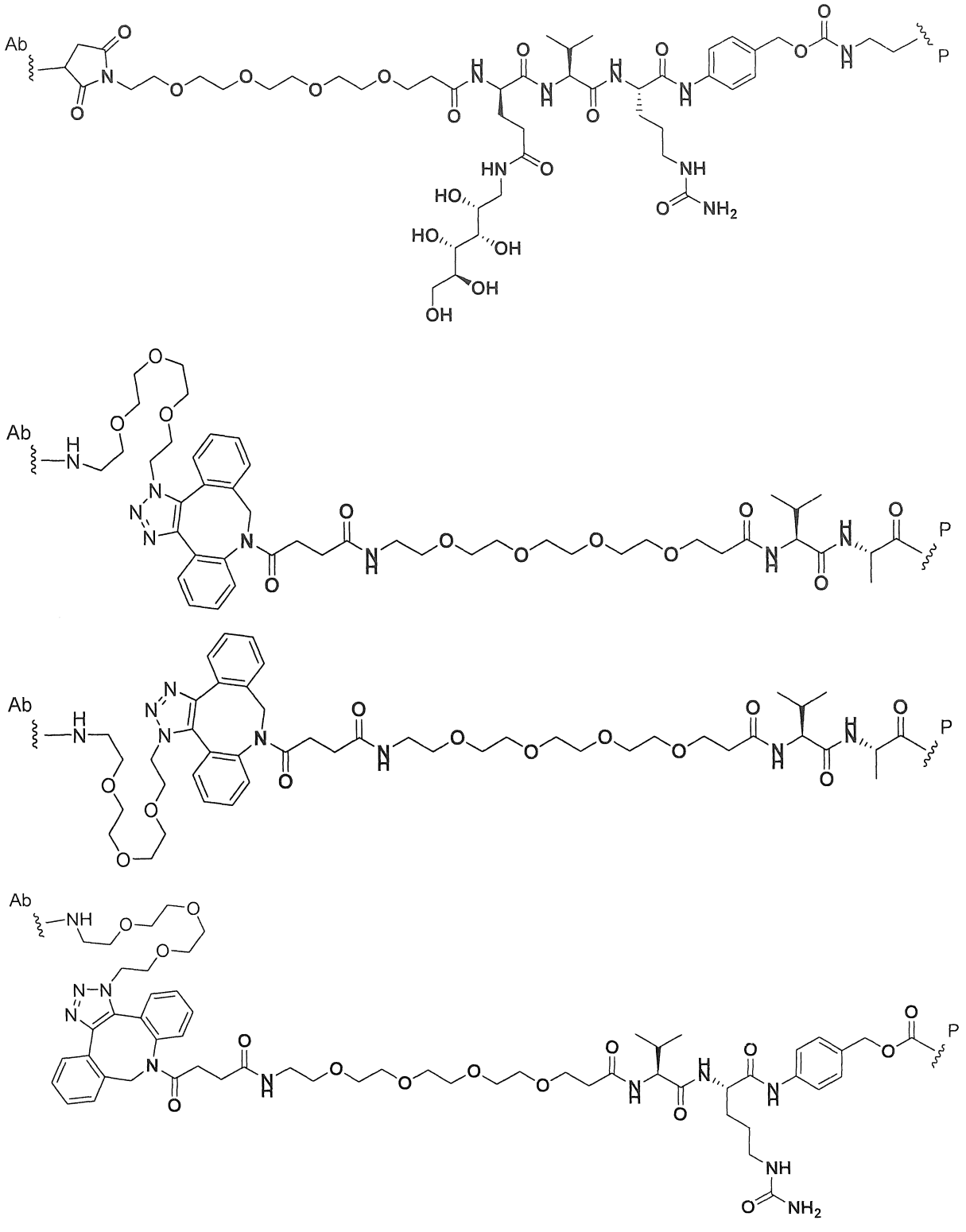
64. Hợp chất theo điểm 33, trong đó hợp chất này bao gồm **BA** được liên kết thông qua hợp chất yếu tố nối với hợp chất có công thức sau

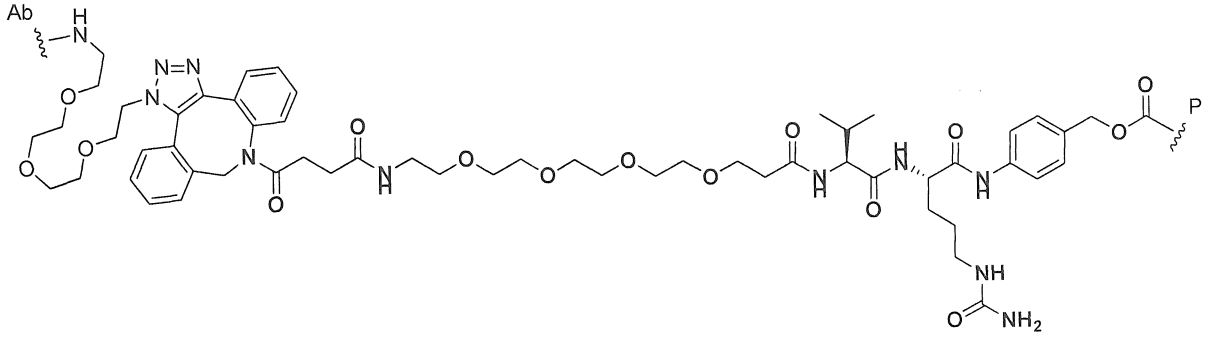


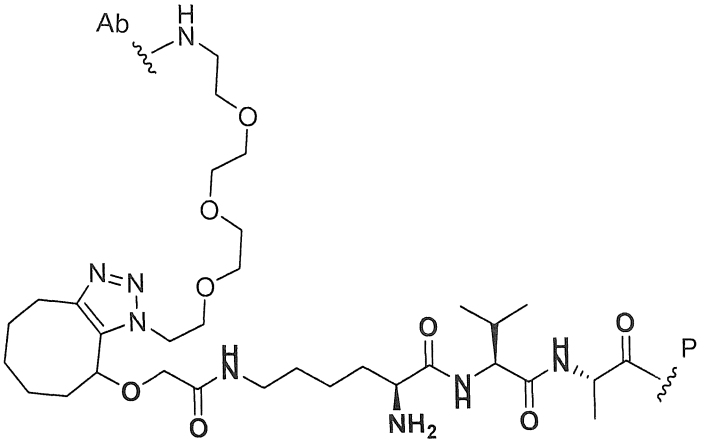
65. Hợp chất theo điểm 33, trong đó hợp chất này bao gồm **BA** được liên kết với hợp chất yếu tố nối **L** với hợp chất được chọn từ nhóm gồm

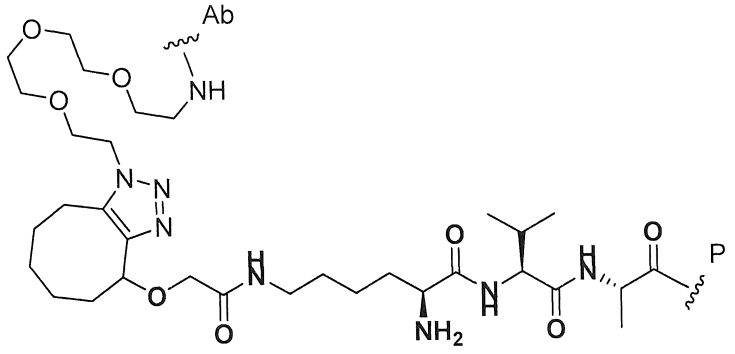

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

; và


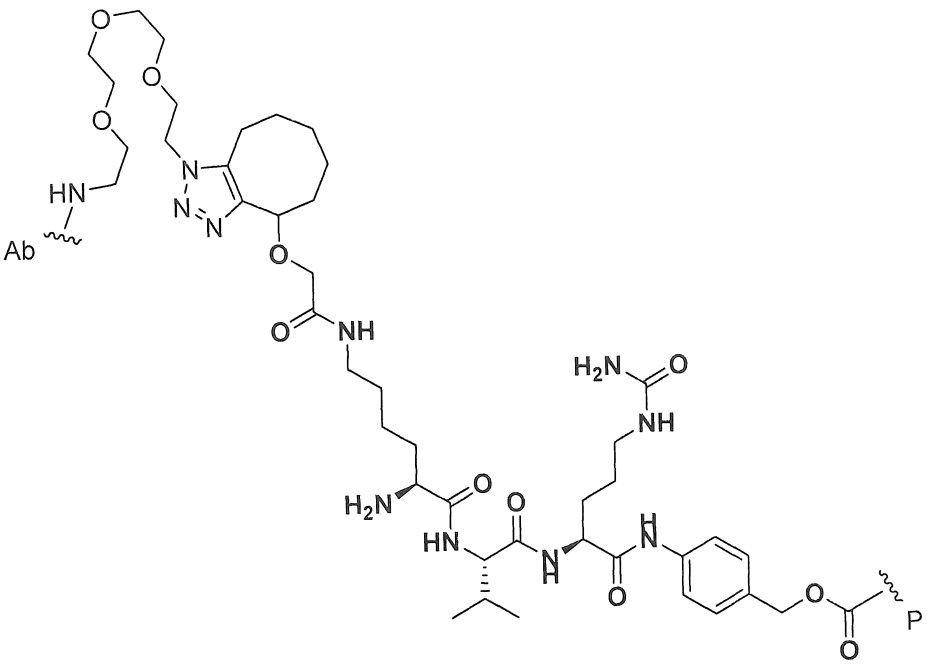
trong đó hợp chất yếu tố nối **L** được chọn từ nhóm gồm

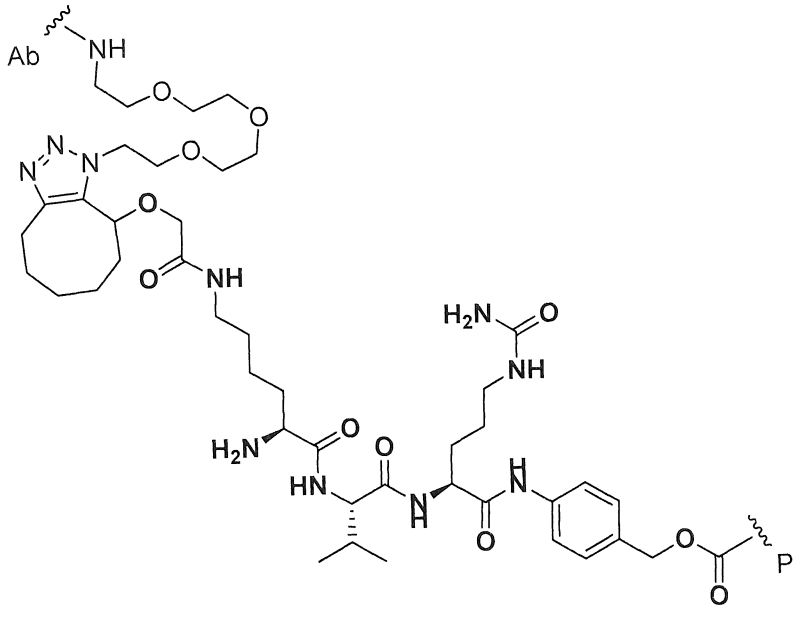


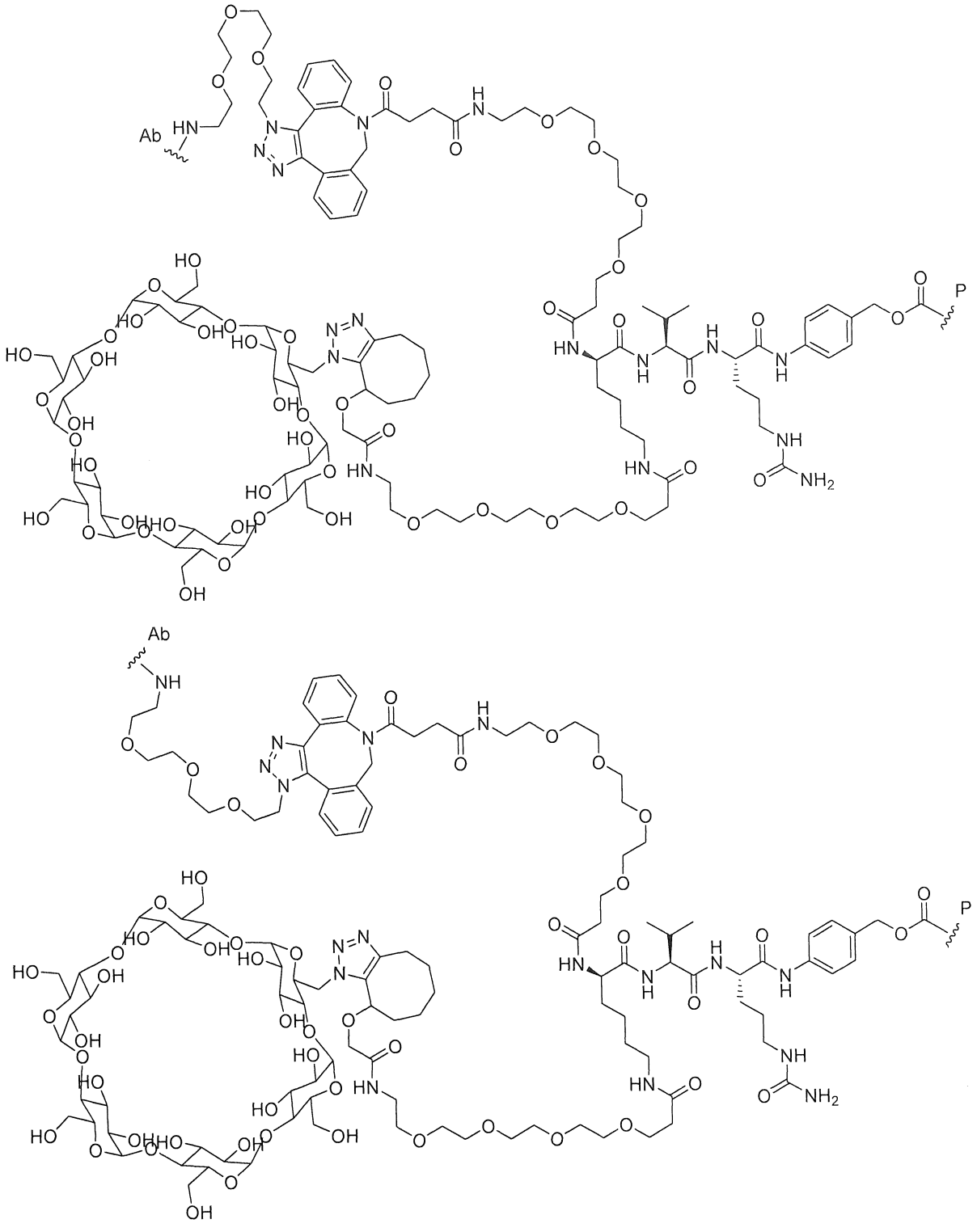

Ab
H
N
N=N
N
O
O
O
O
N
O
H
N
O
O
O
O
O
O
O
H
N
O
H
N
O
O
H
N
O
P
NH
O
NH2

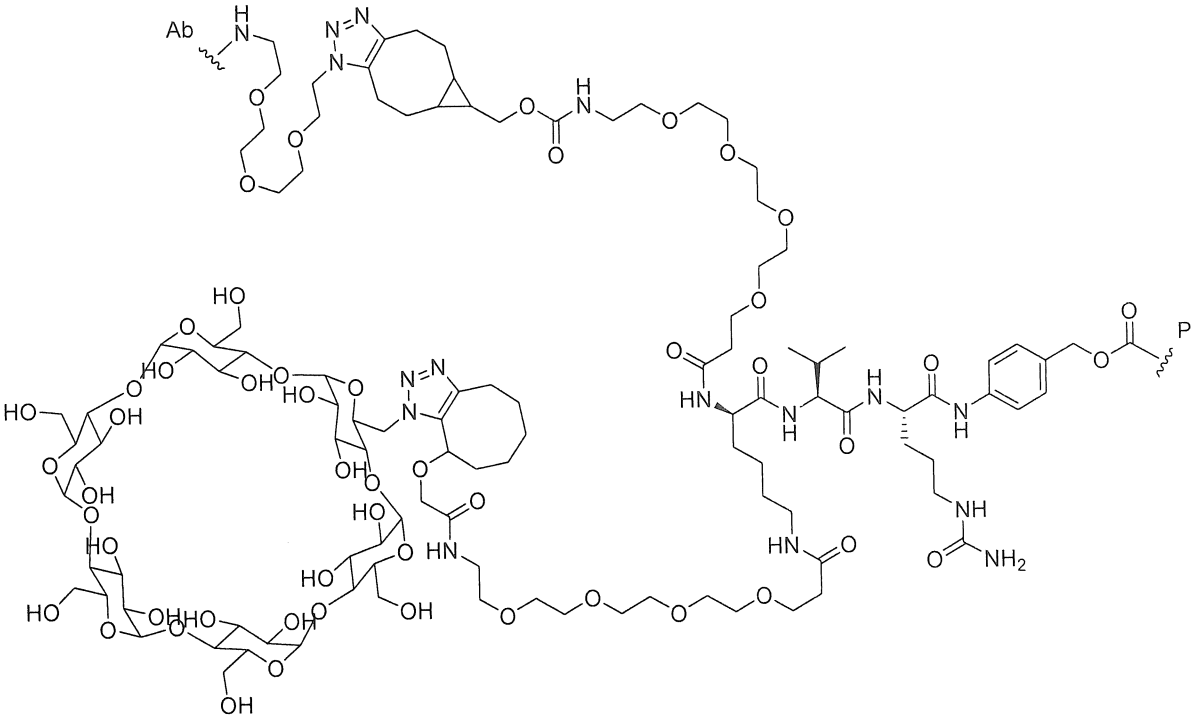

Ab
H
N
O
O
O
N=N
N
O
O
H
N
O
NH2
O
H
N
O
O
H
N
O
P

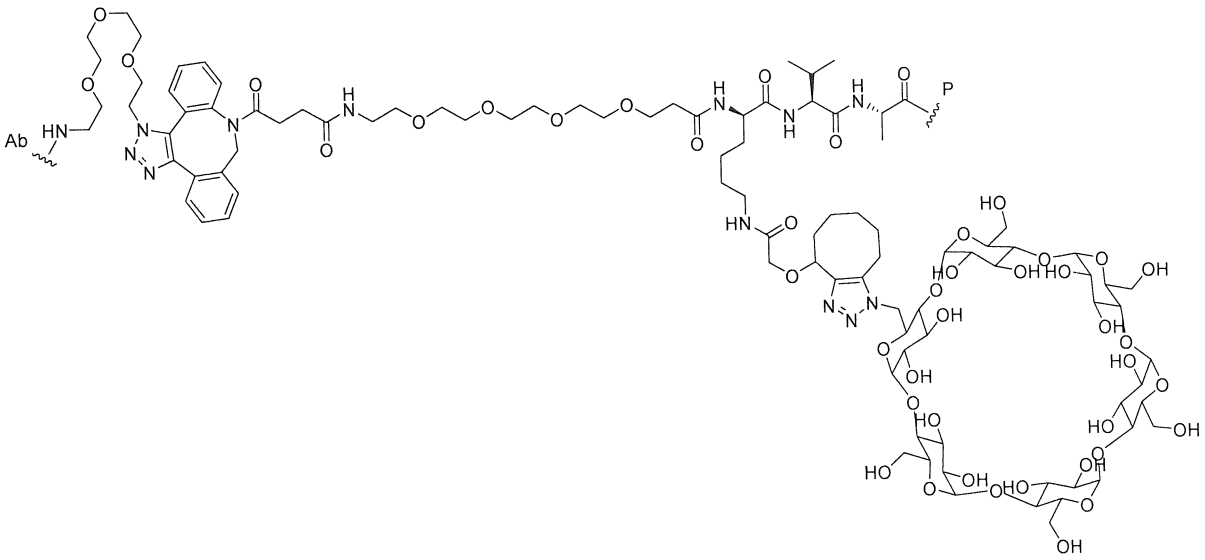

O
O
O
Ab
NH
N
N
N
O
O
H
N
O
NH2
O
H
N
O
O
H
N
O
P

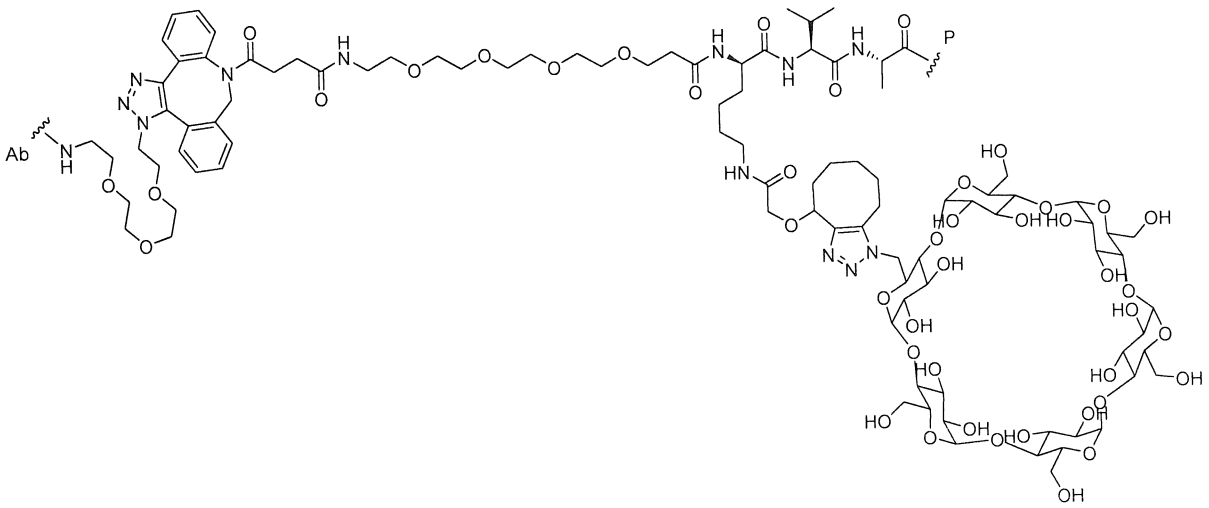

Ab
HN
O
O
O
O
N
N
N
O
NH
O
H_2N
O
HN
O
N
H
N
H
O
H_2N
O
NH
O
N
H
O
O
P

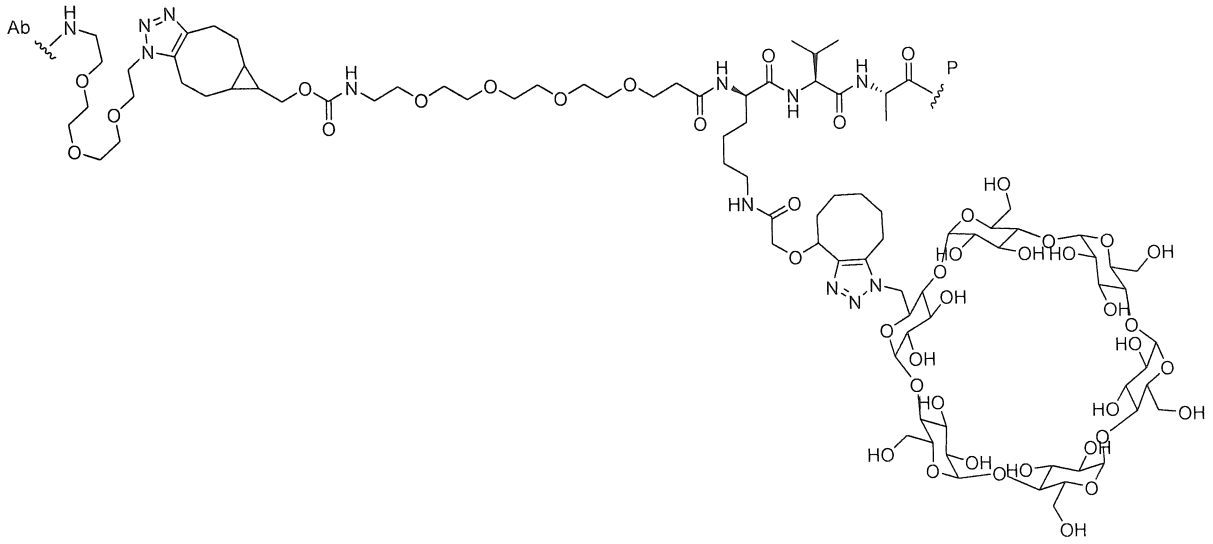

Ab
NH
O
O
O
N
N
N
O
O
NH
H_2N
O
HN
O
N
H
N
H
O
H_2N
O
NH
O
N
H
O
O
P

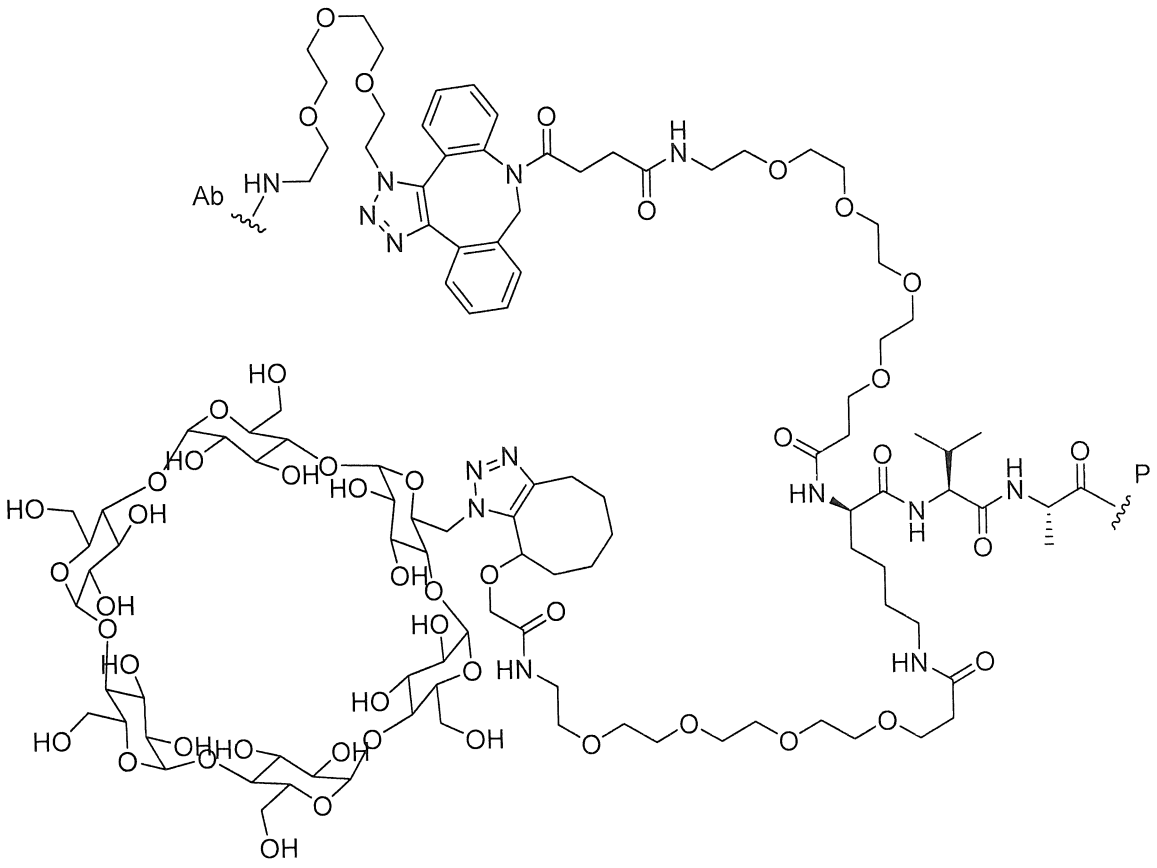


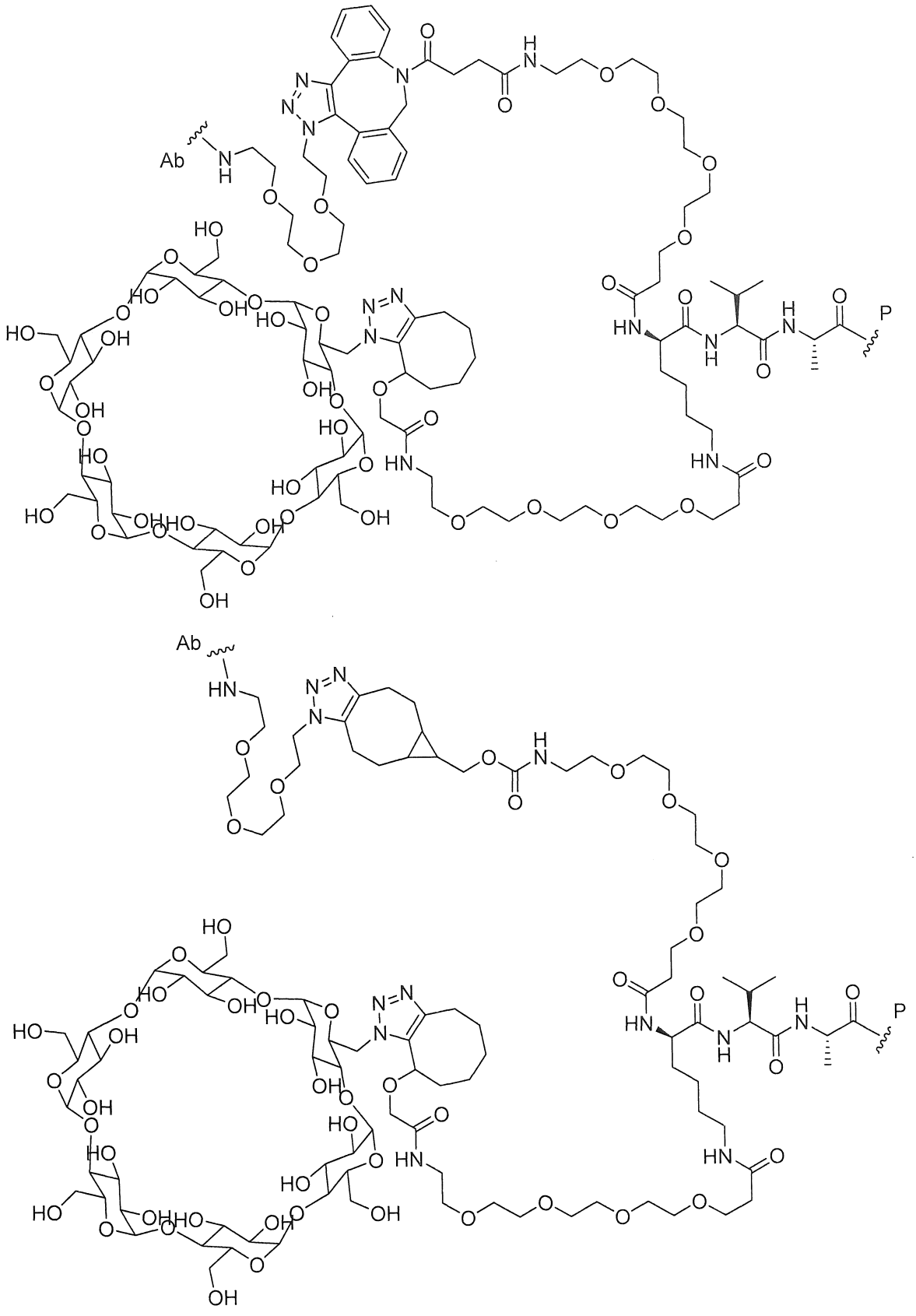


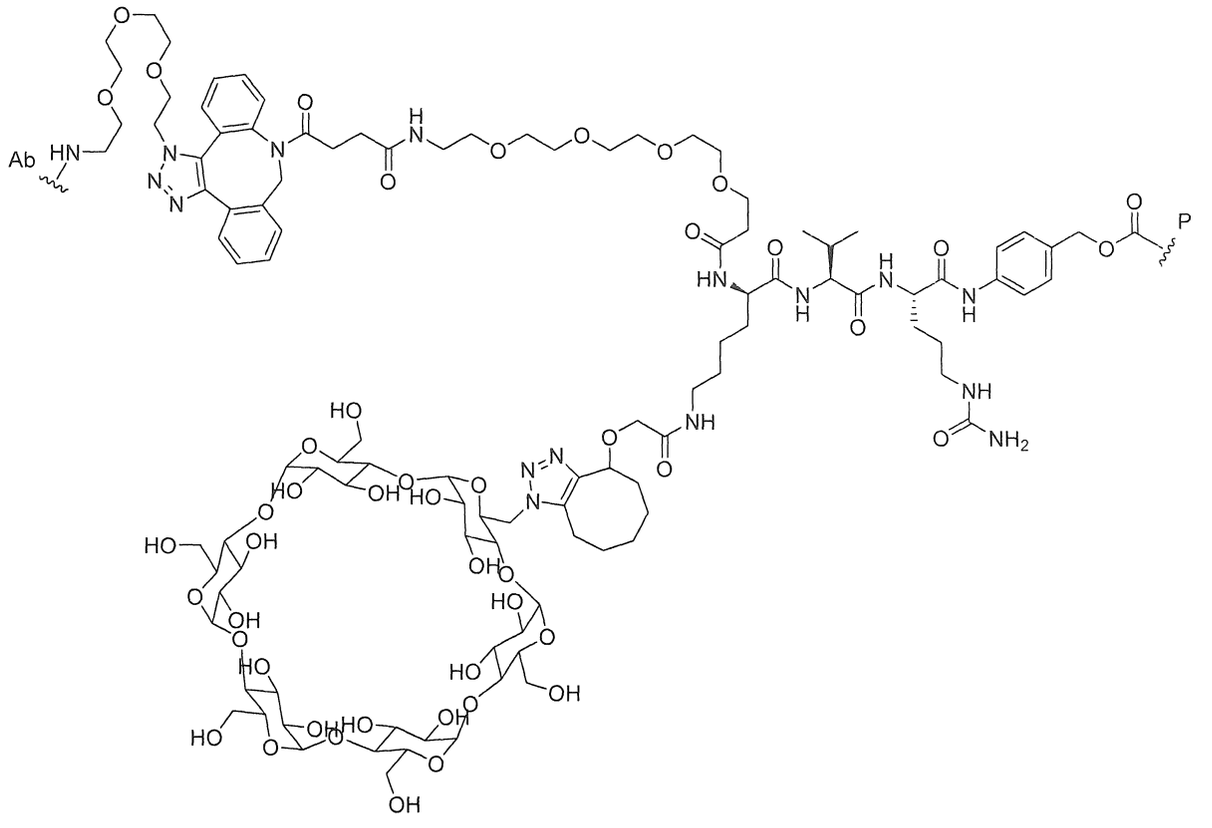


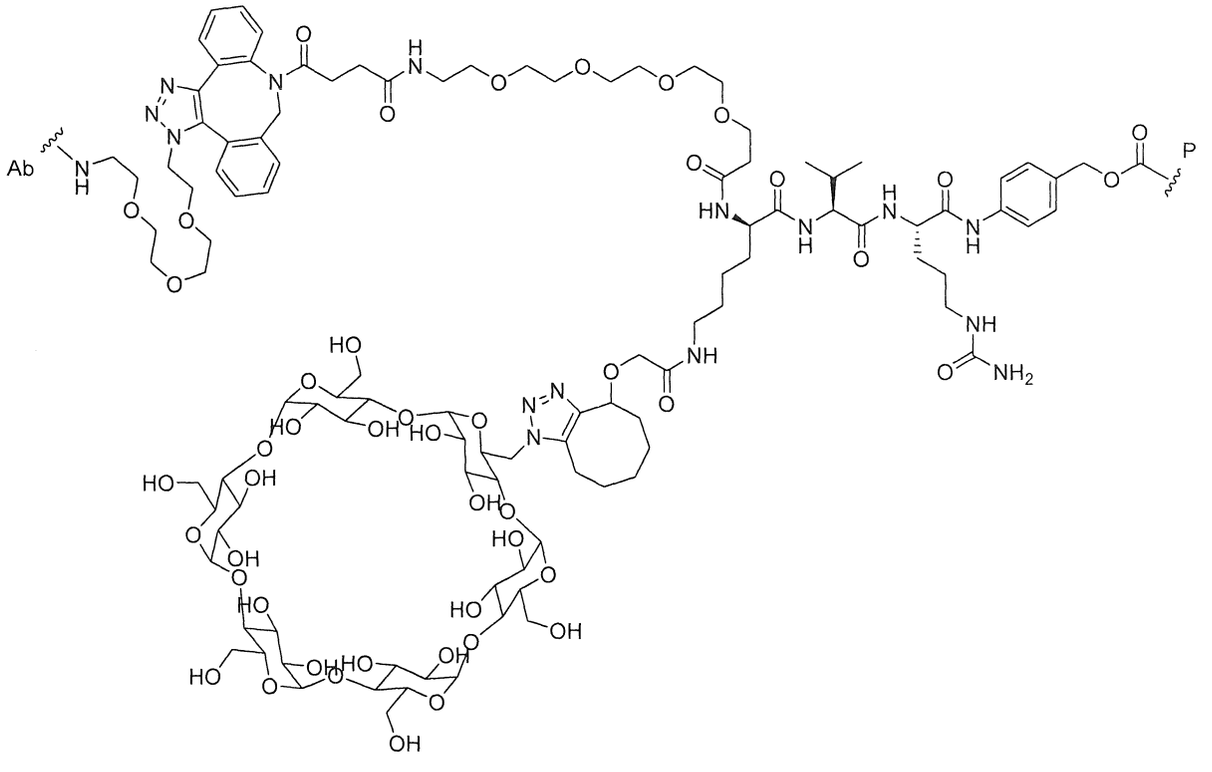


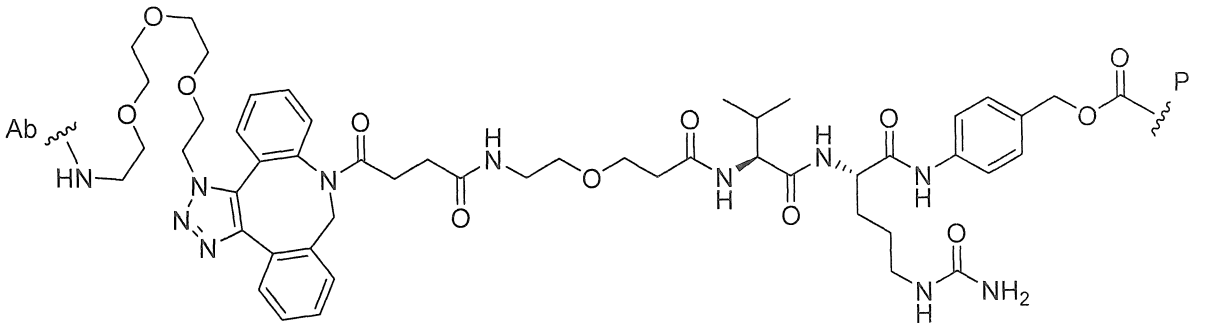


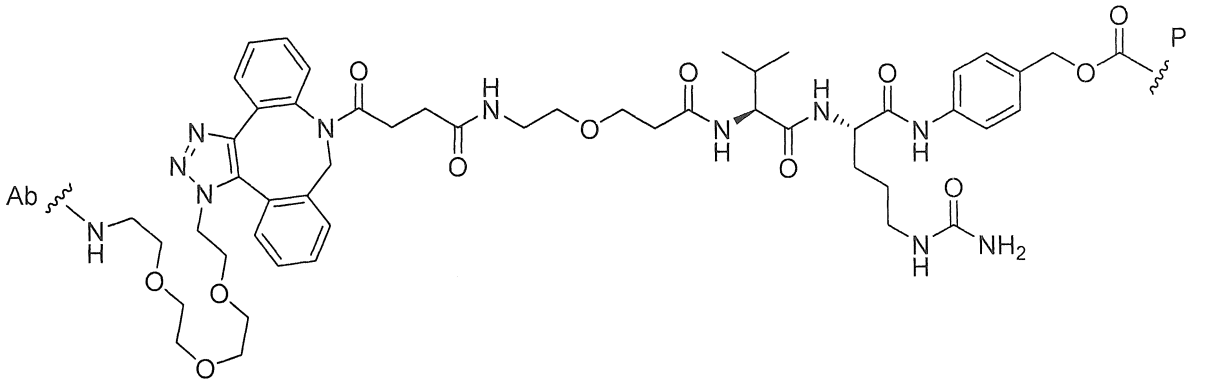


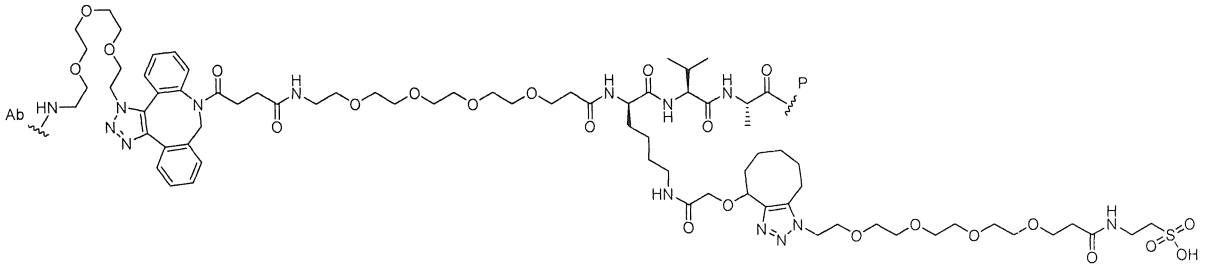


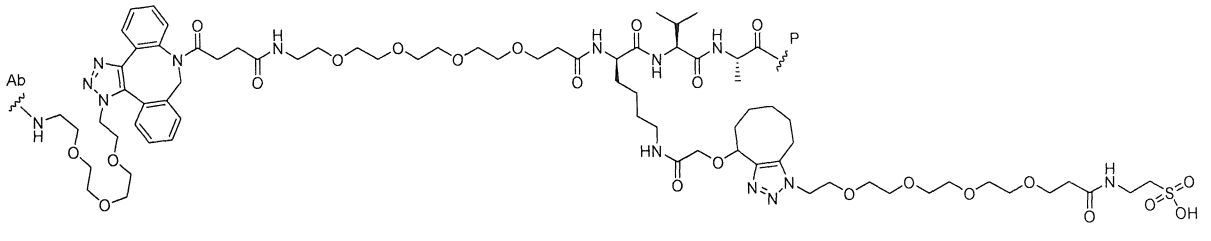


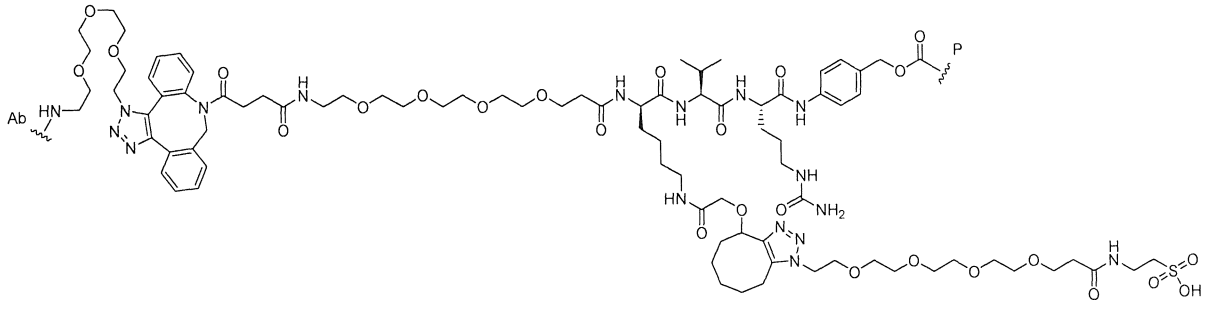


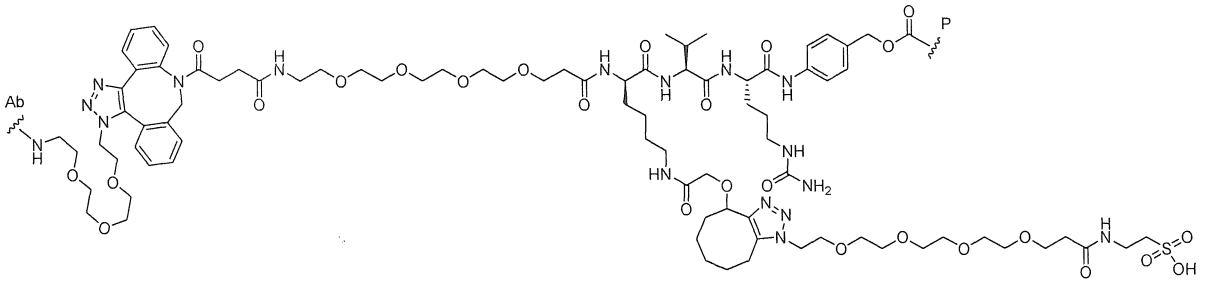


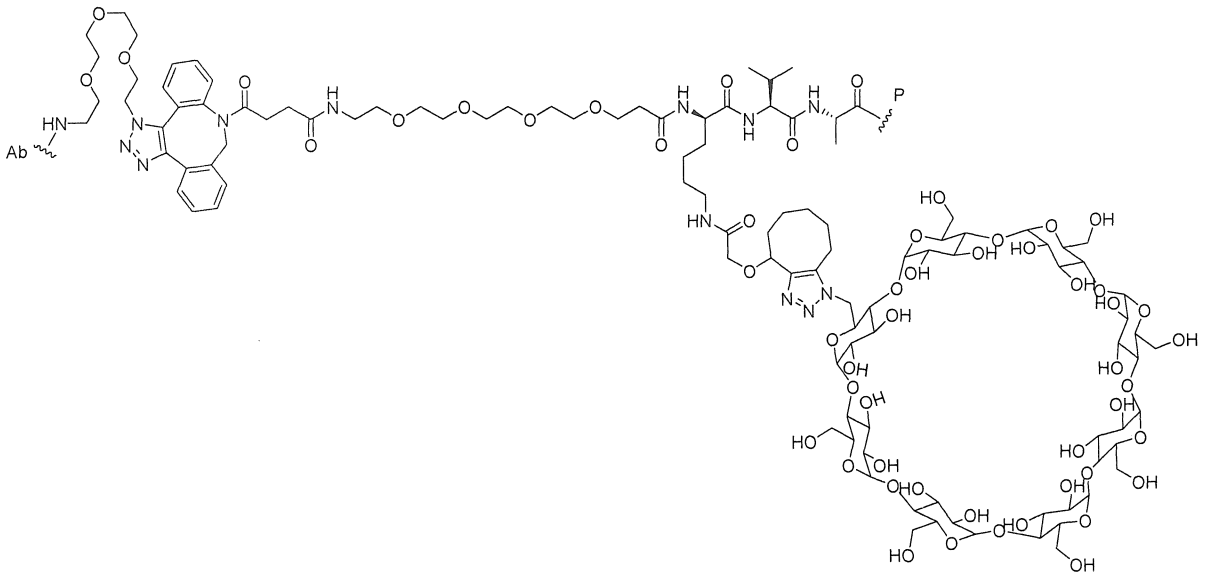




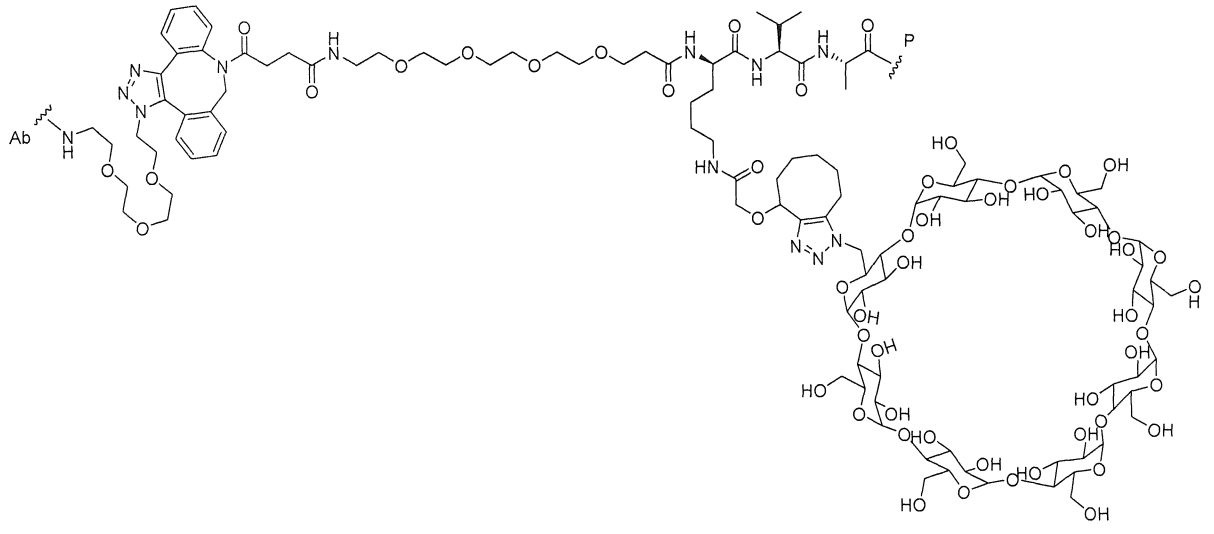








và

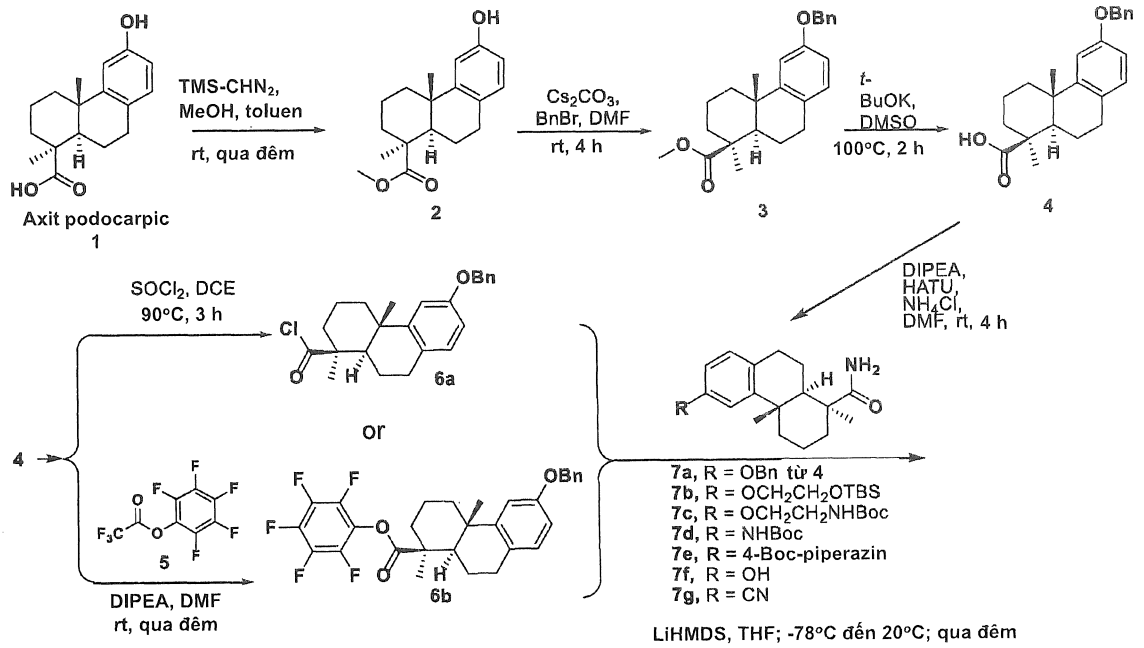


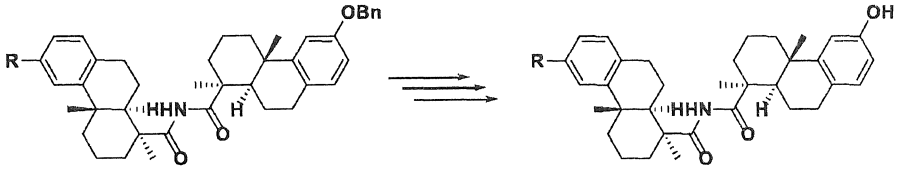
trong đó Ab là liên kết với kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó;

L là liên kết với hợp chất yếu tố nối **L**; và

P là liên kết với hợp chất tải.

Fig. 1 Tổng hợp 9a-9p





8a, R = OBn
8b, R = OCH_2CH_2OTBS
8c, R = OCH_2CH_2NHBoc
8d, R = NHBoc
8e, R = 4-Boc-piperazin
8g, R = CN

9a, R = OH từ **8a**
9b, R = OCH_2CH_2OH từ **8b**
9c, R = $OCH_2CH_2NH_2$ từ **8c**
9d, R = NH_2 từ **8d**
9e, R = piperazin từ **8e**
9f, R = NMe_2 từ **8d**
9g, R = NHBoc từ **8d**
9h, R = NH-Gly từ **9d**
9i, R = NH-β-Ala từ **9d**
9j, R = NH-Ser từ **9d**
9k, R = NH-Sar từ **9d**
9l, R = NH-Lys từ **9d**
9m, R = NH-His từ **9d**
9n, R = NH-Asp từ **9d**
9o, R = NH-Glu từ **9d**
9p, R = CH_2NH_2 từ **8g**
9q, R = $NH\text{-}CO(CH_2)_3CO_2H$ từ **9d**
9r, R = $NH\text{-}COCH_2NHCH_2CO_2H$ từ **9d**

Chú thích:

rt: nhiệt độ trong phòng
h: giờ
min: phút

Fig. 1a Tổng hợp 9d

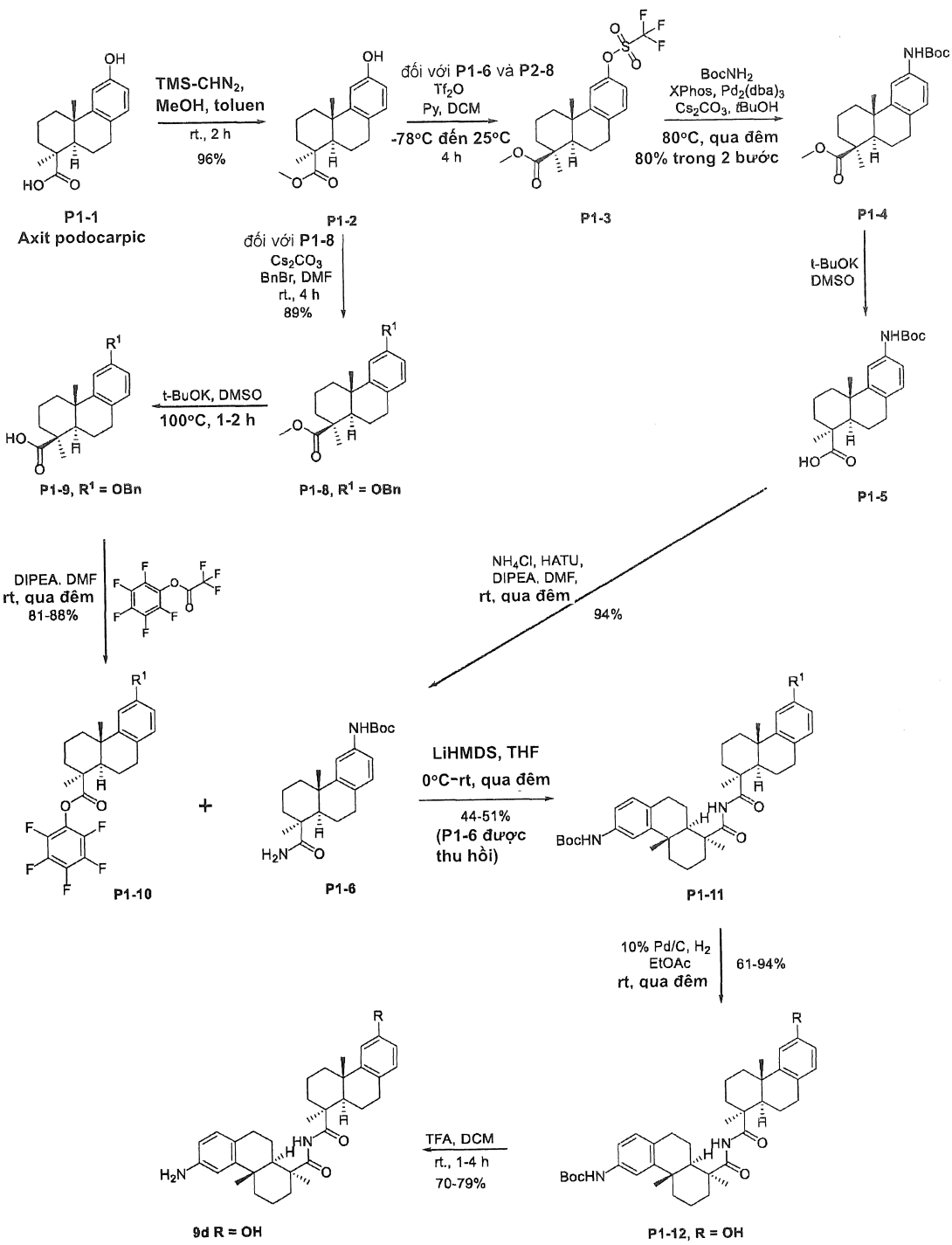


Fig. 1b Tổng hợp LP8

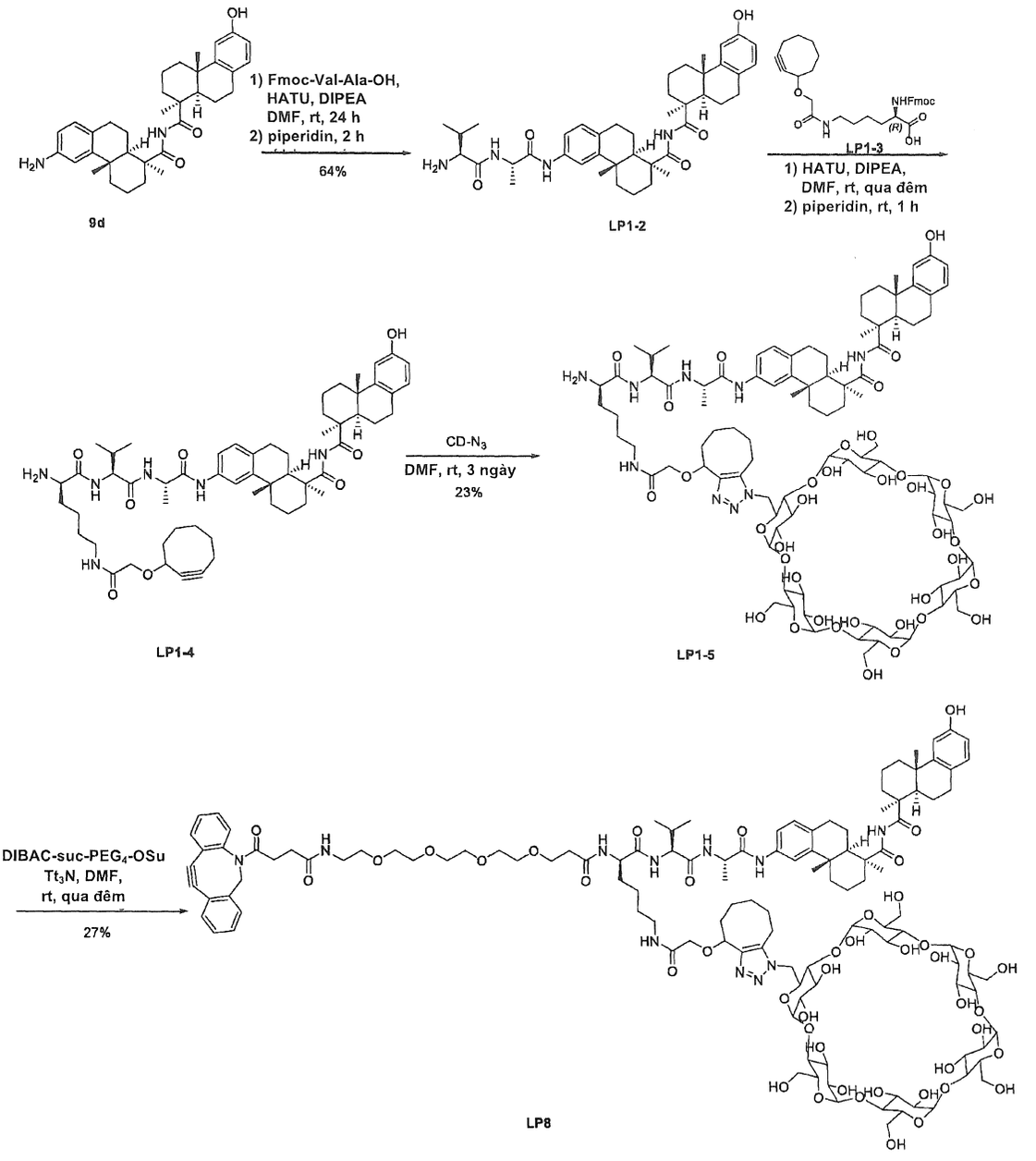


Fig. 1c Tổng hợp LP32

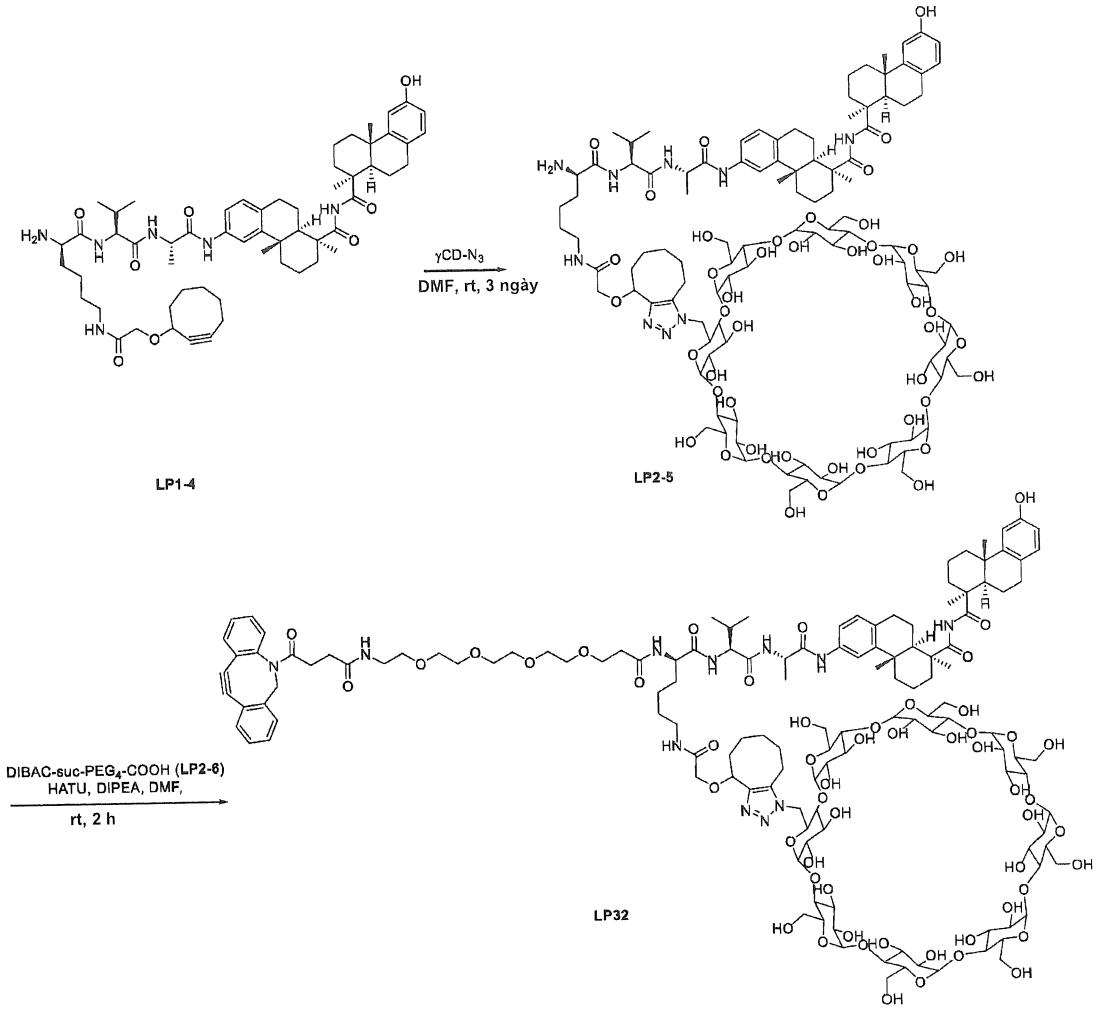


Fig. 1d Tổng hợp LP13

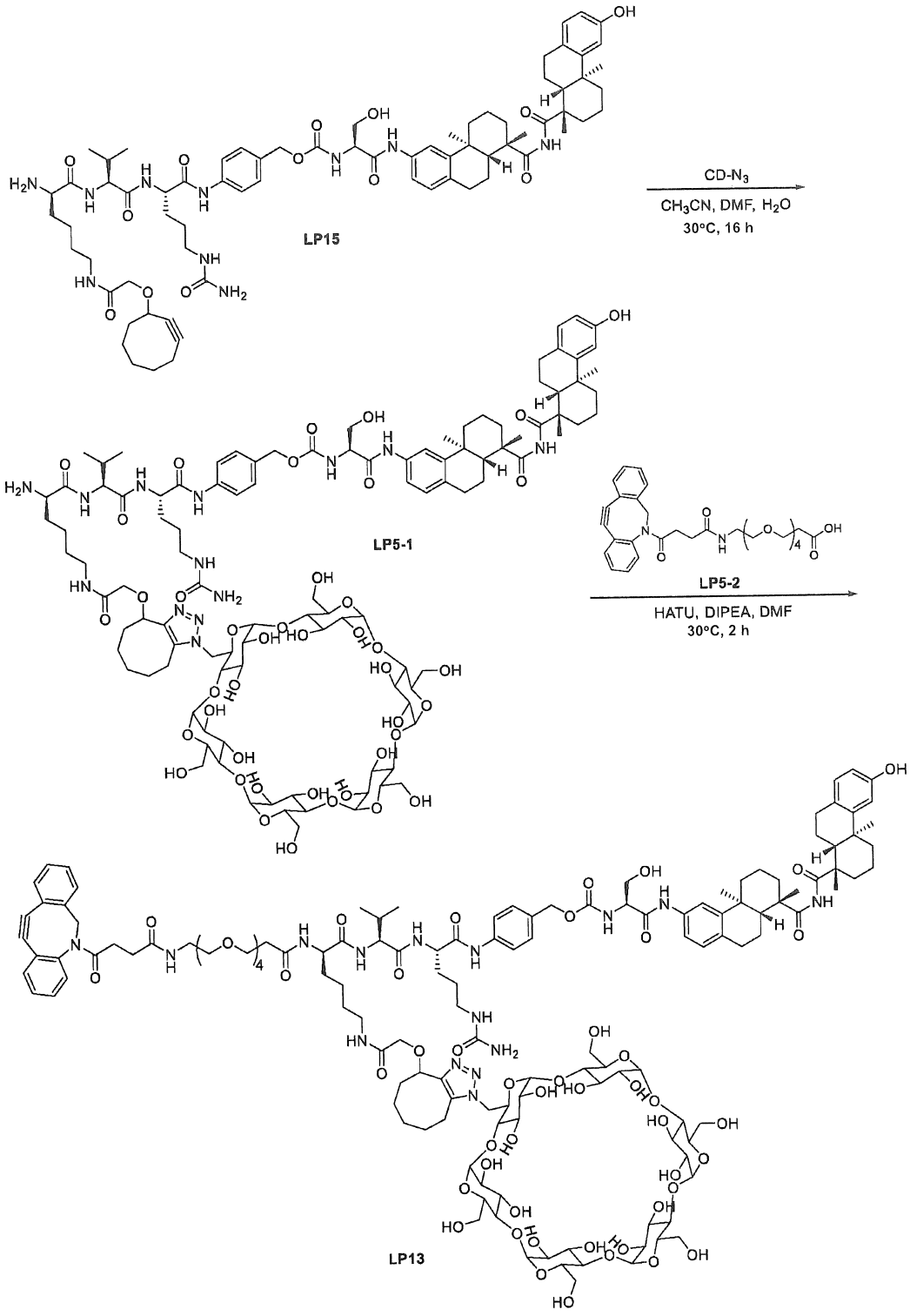


Fig. 1e Tổng hợp LP36

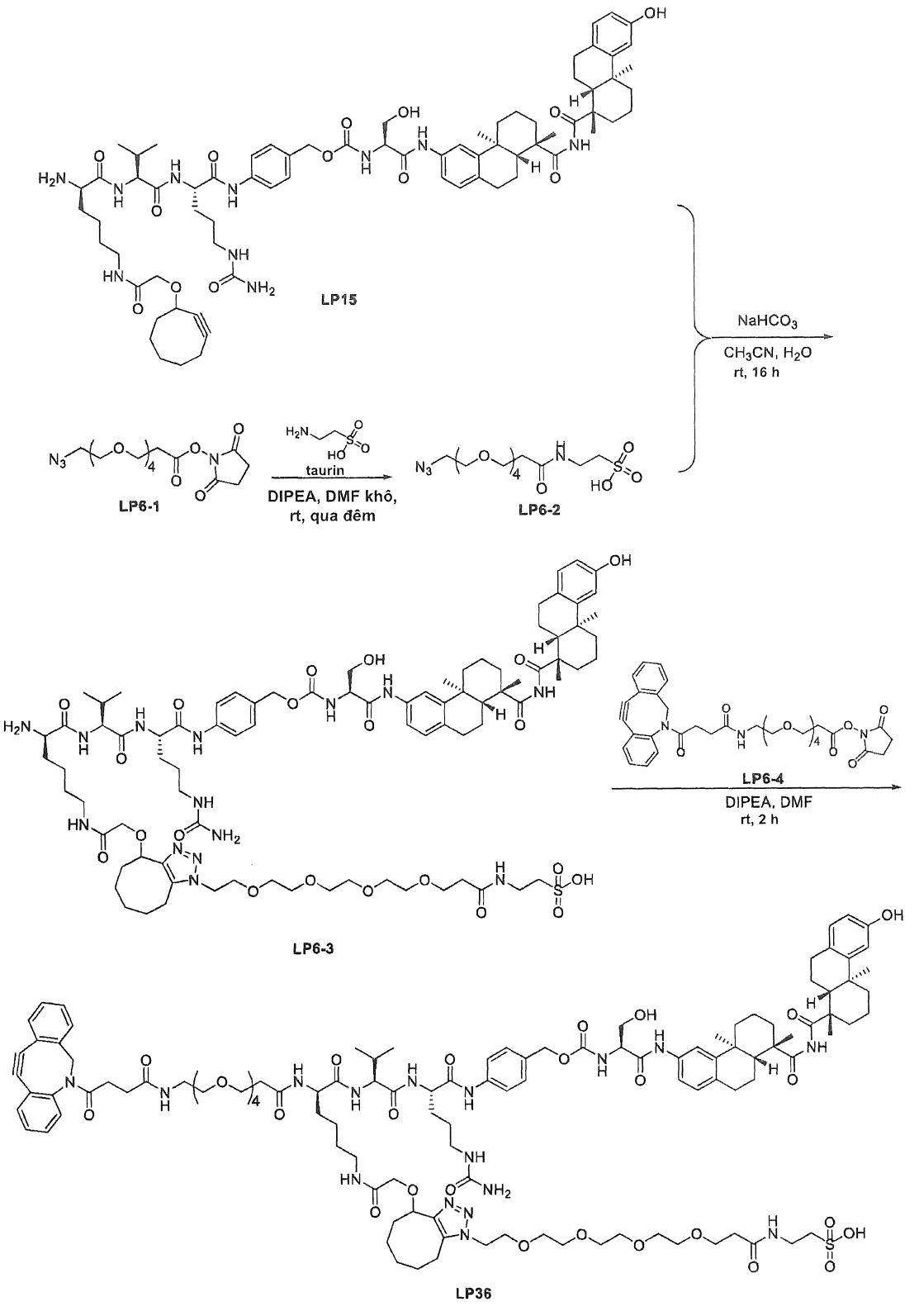


Fig. 1f Tổng hợp LP18

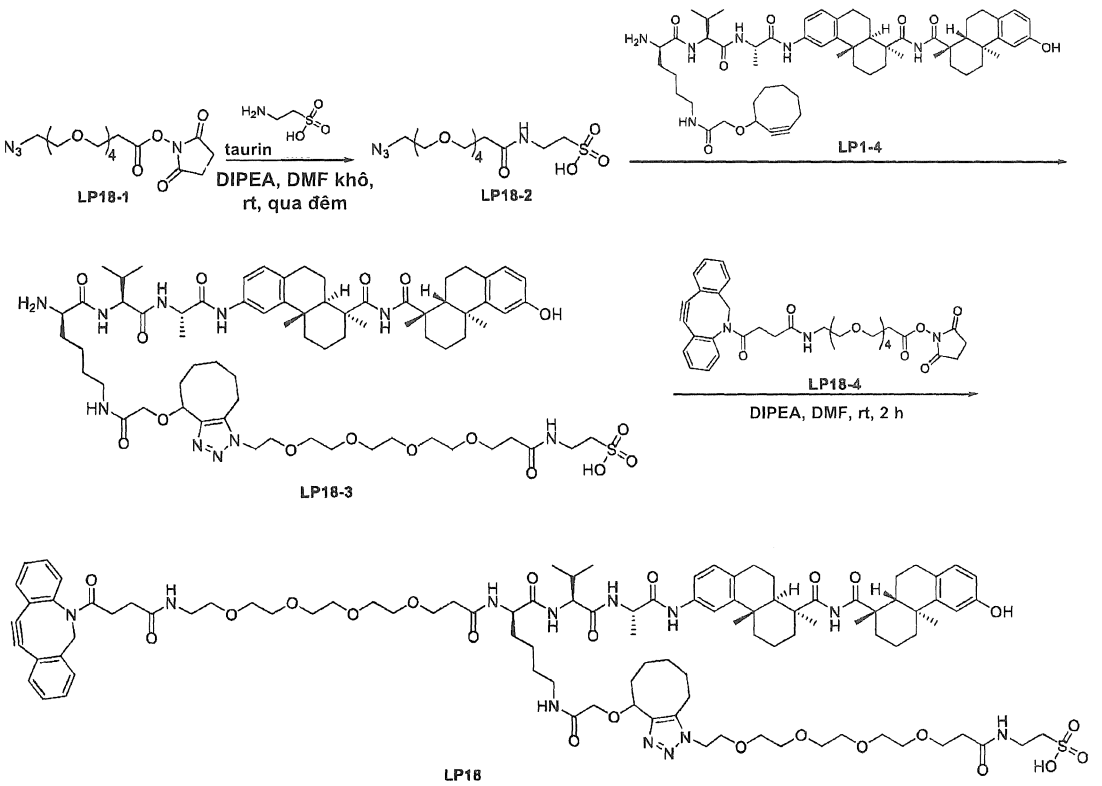


Fig. 1g Tổng hợp LP15

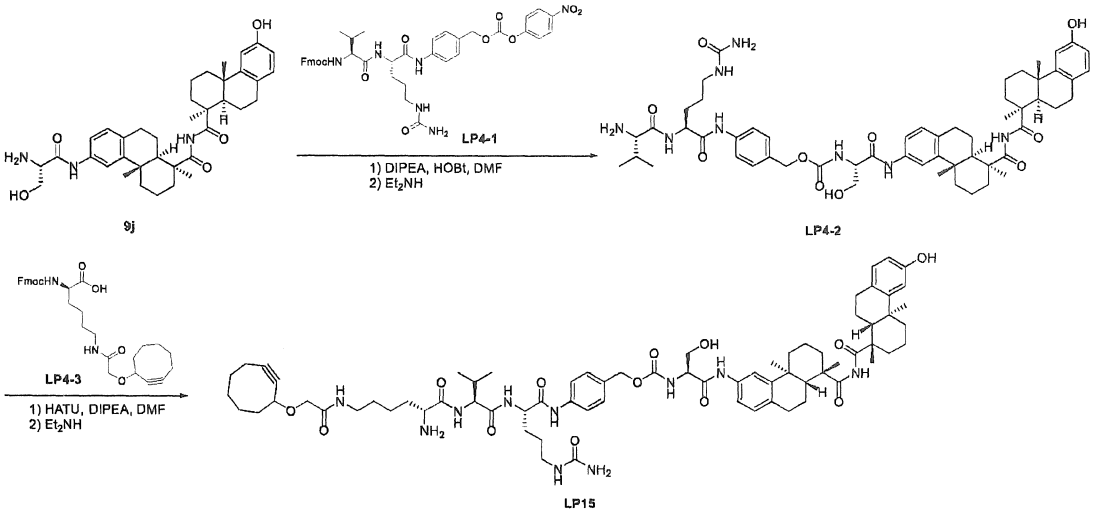


Fig. 1h Tổng hợp LP311

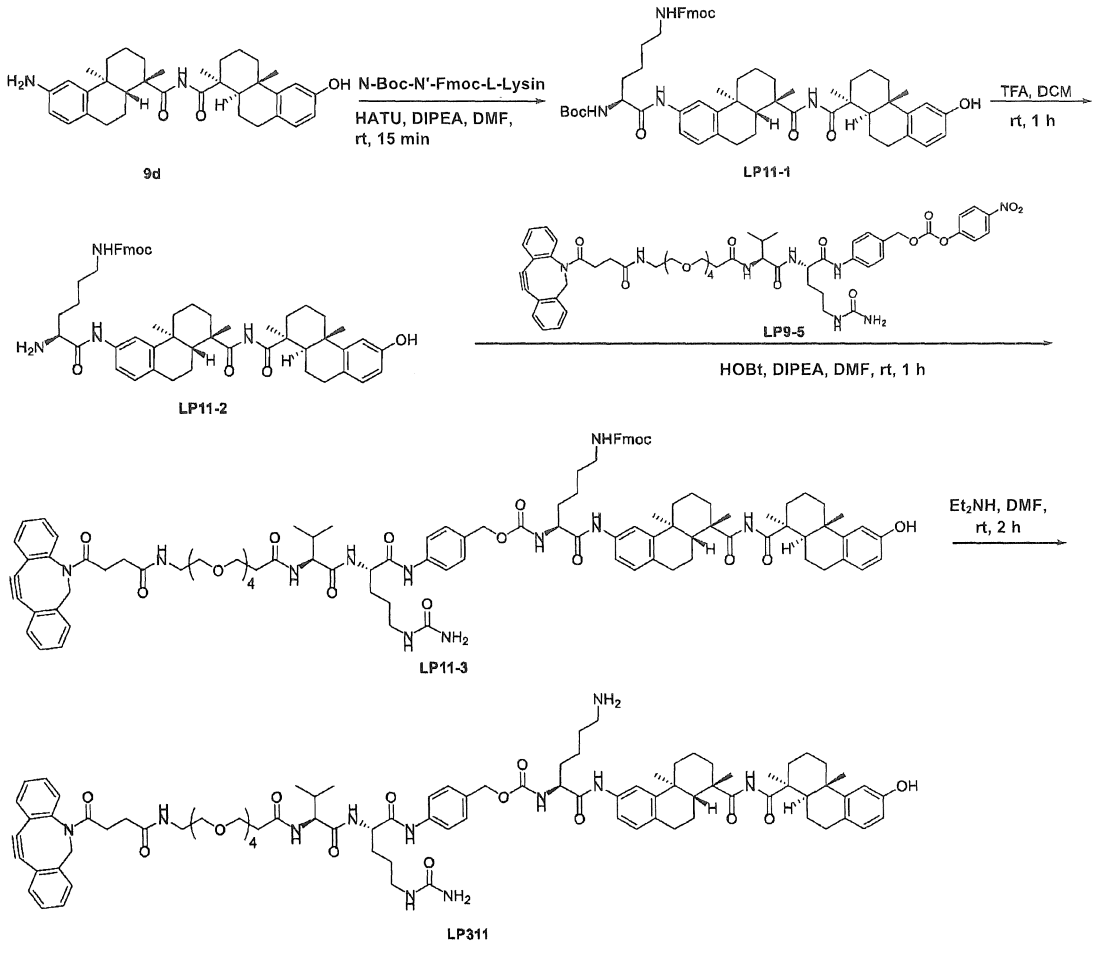


Fig. 1i Tổng hợp LP39

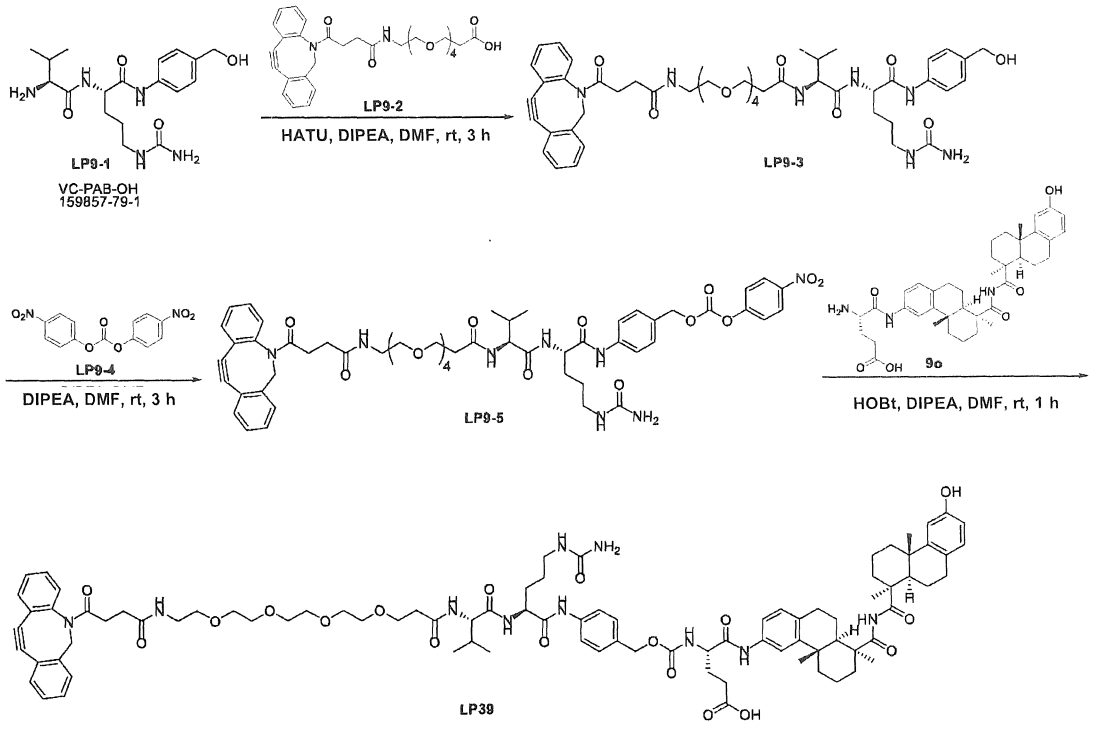


Fig. 2 Tổng hợp chất trung gian 7

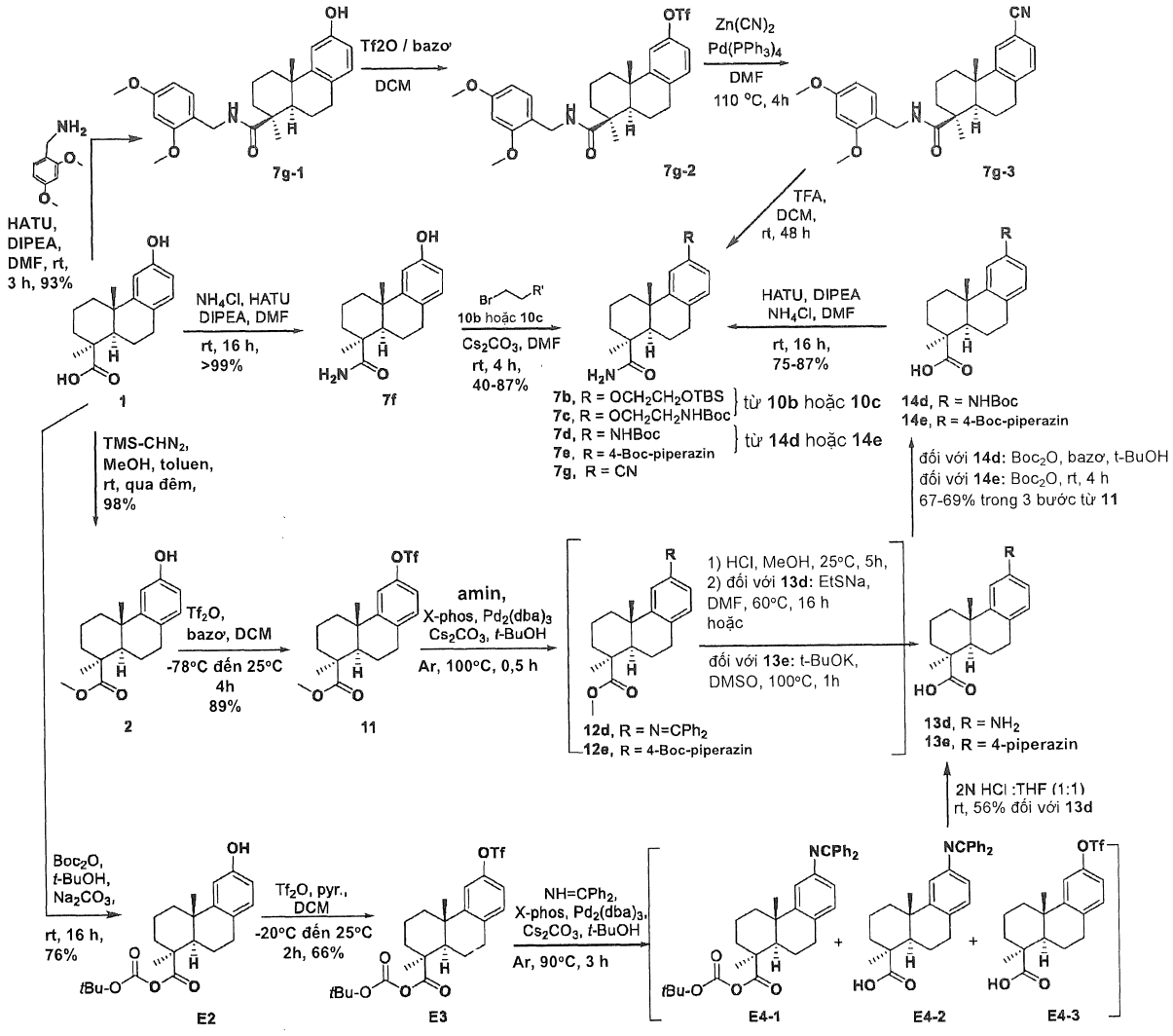


FIG. 3a

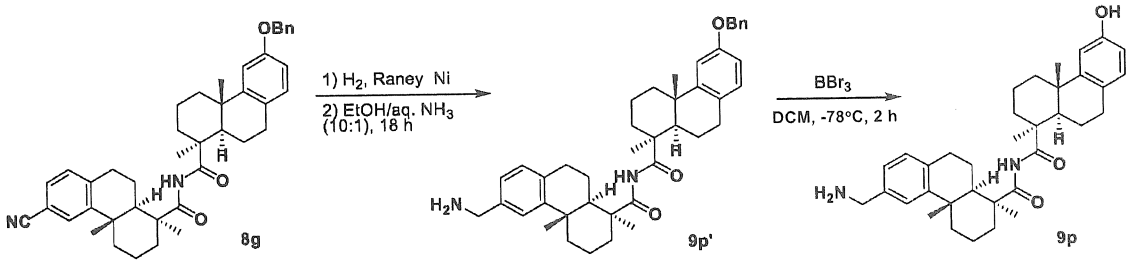


FIG. 3b

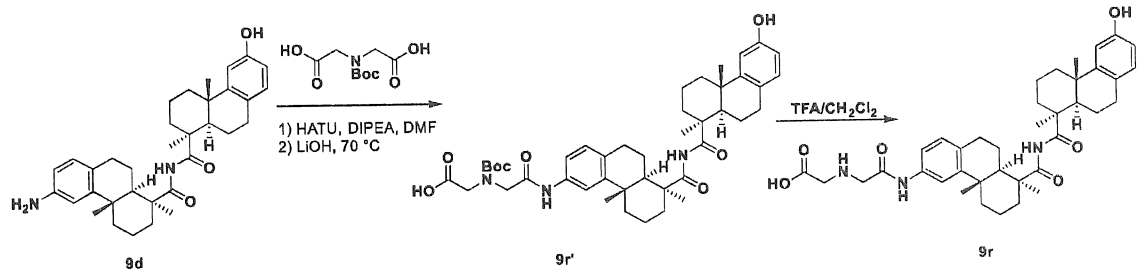


FIG. 3c

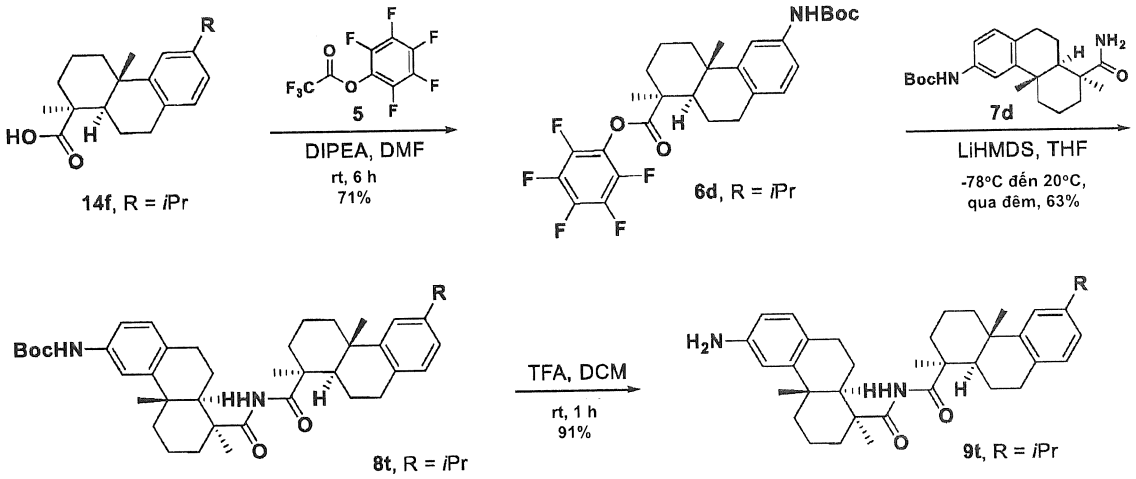


FIG. 3d

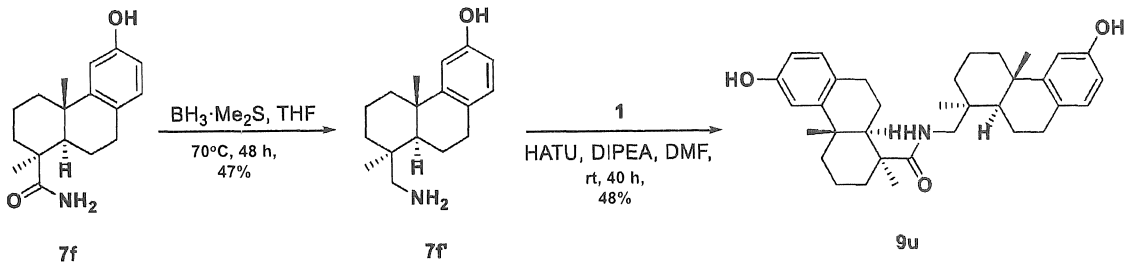


FIG. 3e

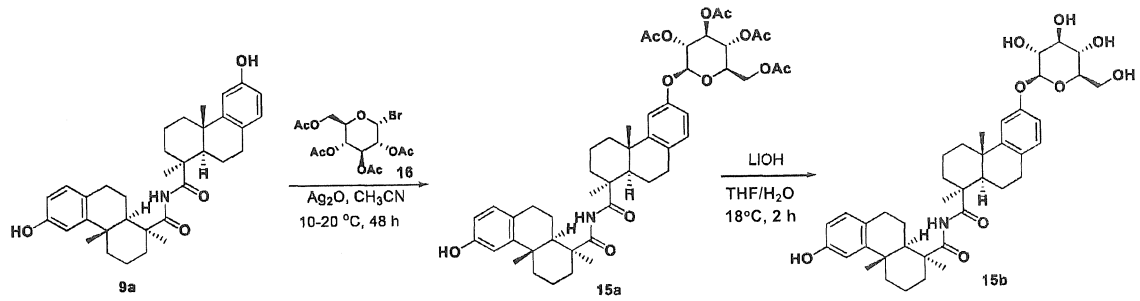


FIG. 4

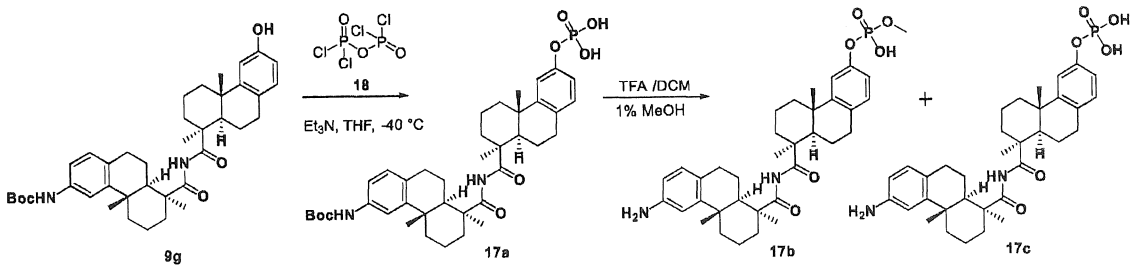


FIG. 5

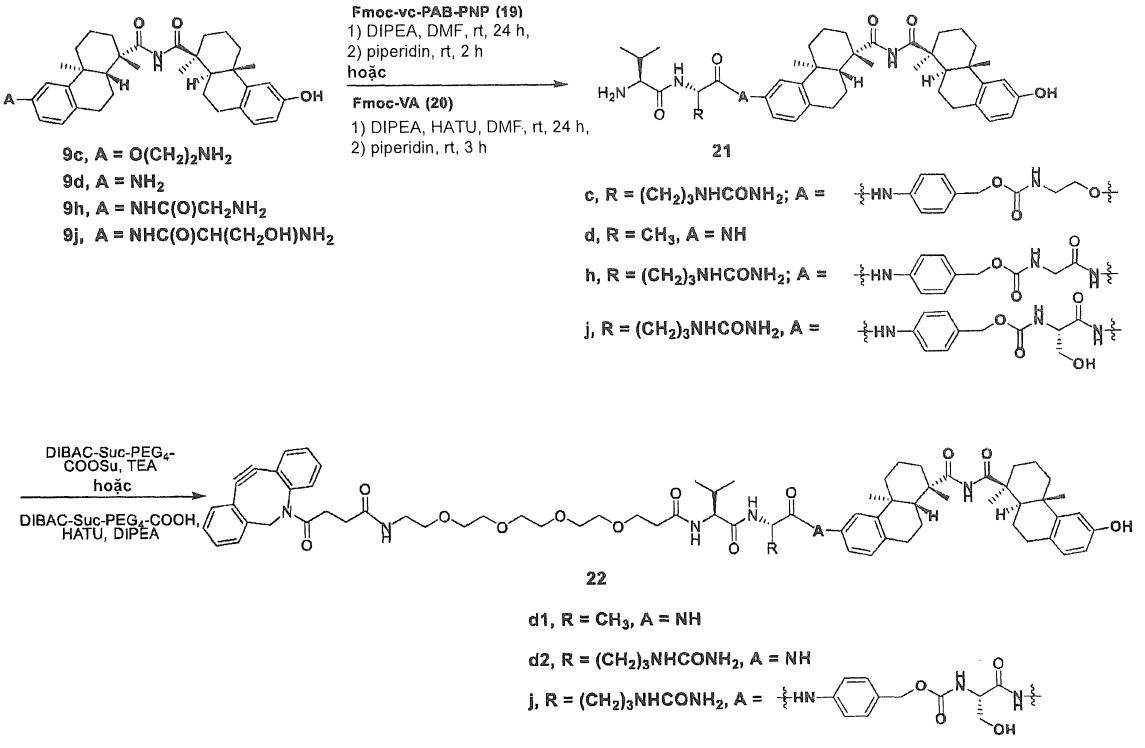

Fmoc-vc-PAB-PNP (19)
1) DIPEA, DMF, rt, 24 h,
2) piperidin, rt, 2 h
hoặc
Fmoc-VA (20)
1) DIPEA, HATU, DMF, rt, 24 h,
2) piperidin, rt, 3 h
9c, A = O(CH2)2NH2
9d, A = NH2
9h, A = NHC(O)CH2NH2
9j, A = NHC(O)CH(CH2OH)NH2
21
c, R = (CH2)3NHCONH2; A =
d, R = CH3, A = NH
h, R = (CH2)3NHCONH2; A =
j, R = (CH2)3NHCONH2, A =
DIBAC-Suc-PEG4-COOSu, TEA
hoặc
DIBAC-Suc-PEG4-COOH, HATU, DIPEA
22
d1, R = CH3, A = NH
d2, R = (CH2)3NHCONH2, A = NH
j, R = (CH2)3NHCONH2, A =

FIG. 6

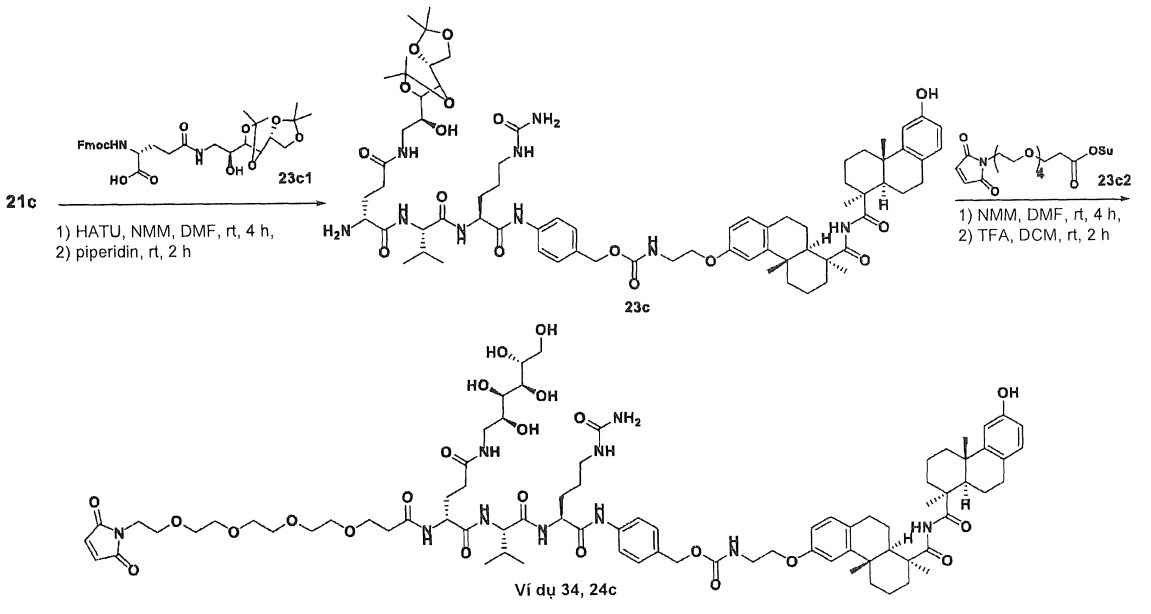

21c
23c1
1) HATU, NMM, DMF, rt, 4 h,
2) piperidin, rt, 2 h
23c
23c2
1) NMM, DMF, rt, 4 h,
2) TFA, DCM, rt, 2 h
Ví dụ 34, 24c

FIG. 7

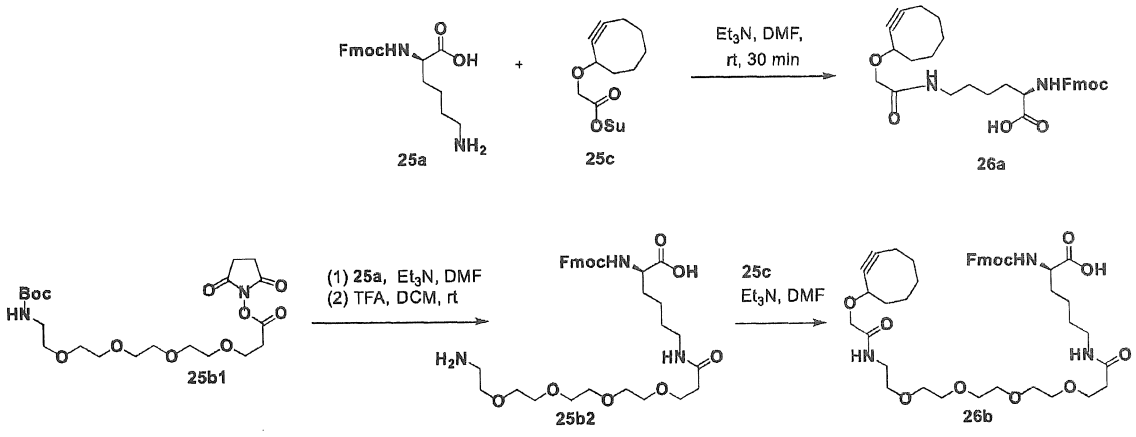

FmocHN
OH
NH2
25a
OSu
25c
Et3N, DMF,
rt, 30 min
NHFmoc
HO
26a
Boc
HN
25b1
(1) 25a, Et3N, DMF
(2) TFA, DCM, rt
H2N
25b2
25c
Et3N, DMF
26b

FIG. 8

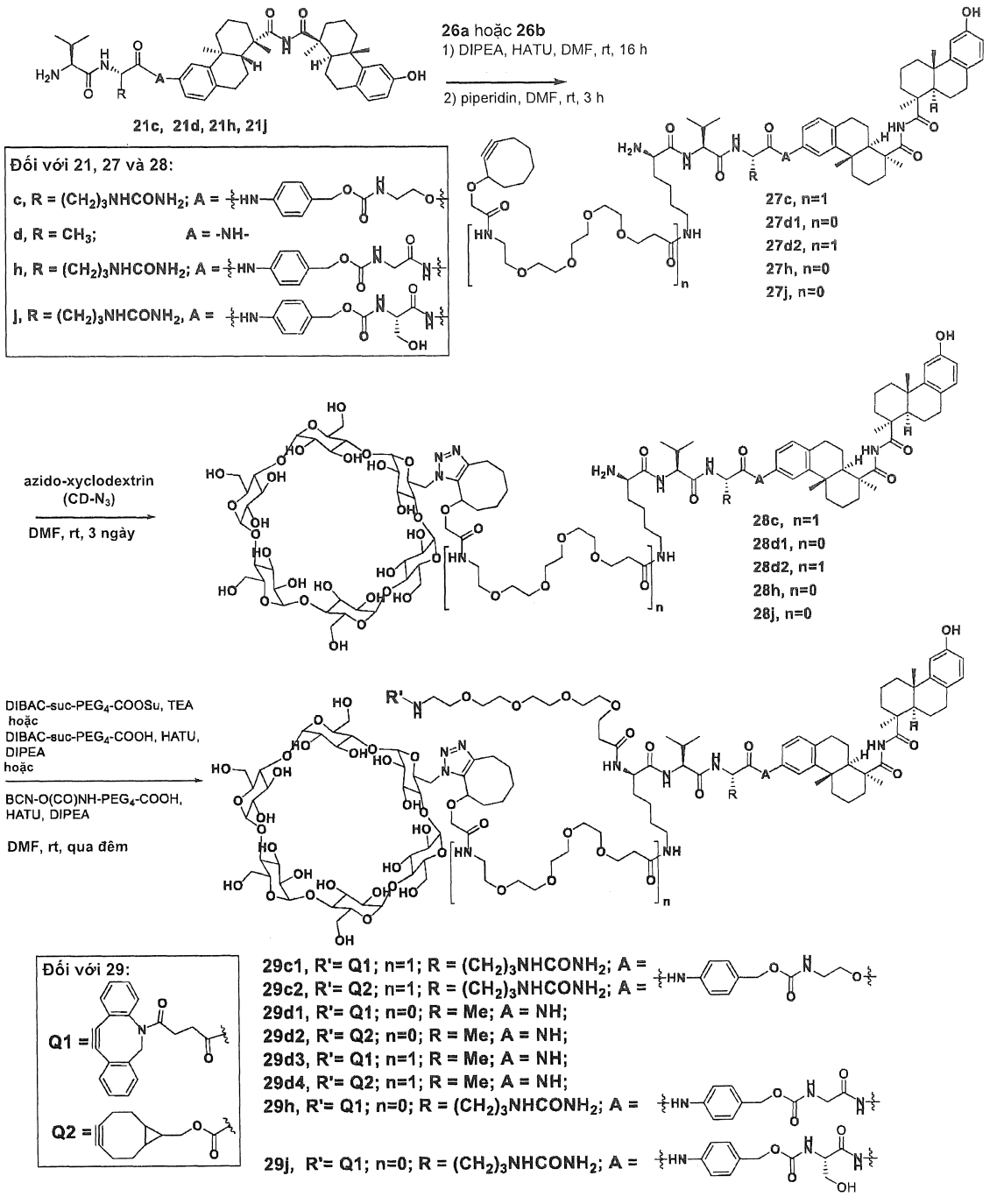

21c, 21d, 21h, 21J
26a hoặc 26b
1) DIPEA, HATU, DMF, rt, 16 h
2) piperidin, DMF, rt, 3 h
Đối với 21, 27 và 28:
c, R = (CH2)3NHCONH2; A =
d, R = CH3; A = -NH-
h, R = (CH2)3NHCONH2; A =
J, R = (CH2)3NHCONH2, A =
27c, n=1
27d1, n=0
27d2, n=1
27h, n=0
27j, n=0
azido-xyclodextrin
(CD-N3)
DMF, rt, 3 ngày
28c, n=1
28d1, n=0
28d2, n=1
28h, n=0
28j, n=0
DIBAC-suc-PEG4-COOSu, TEA
hoặc
DIBAC-suc-PEG4-COOH, HATU, DIPEA
hoặc
BCN-O(CO)NH-PEG4-COOH, HATU, DIPEA
DMF, rt, qua đêm
Đối với 29:
Q1 =
Q2 =
29c1, R'= Q1; n=1; R = (CH2)3NHCONH2; A =
29c2, R'= Q2; n=1; R = (CH2)3NHCONH2; A =
29d1, R'= Q1; n=0; R = Me; A = NH;
29d2, R'= Q2; n=0; R = Me; A = NH;
29d3, R'= Q1; n=1; R = Me; A = NH;
29d4, R'= Q2; n=1; R = Me; A = NH;
29h, R'= Q1; n=0; R = (CH2)3NHCONH2; A =
29j, R'= Q1; n=0; R = (CH2)3NHCONH2; A =

FIG. 9

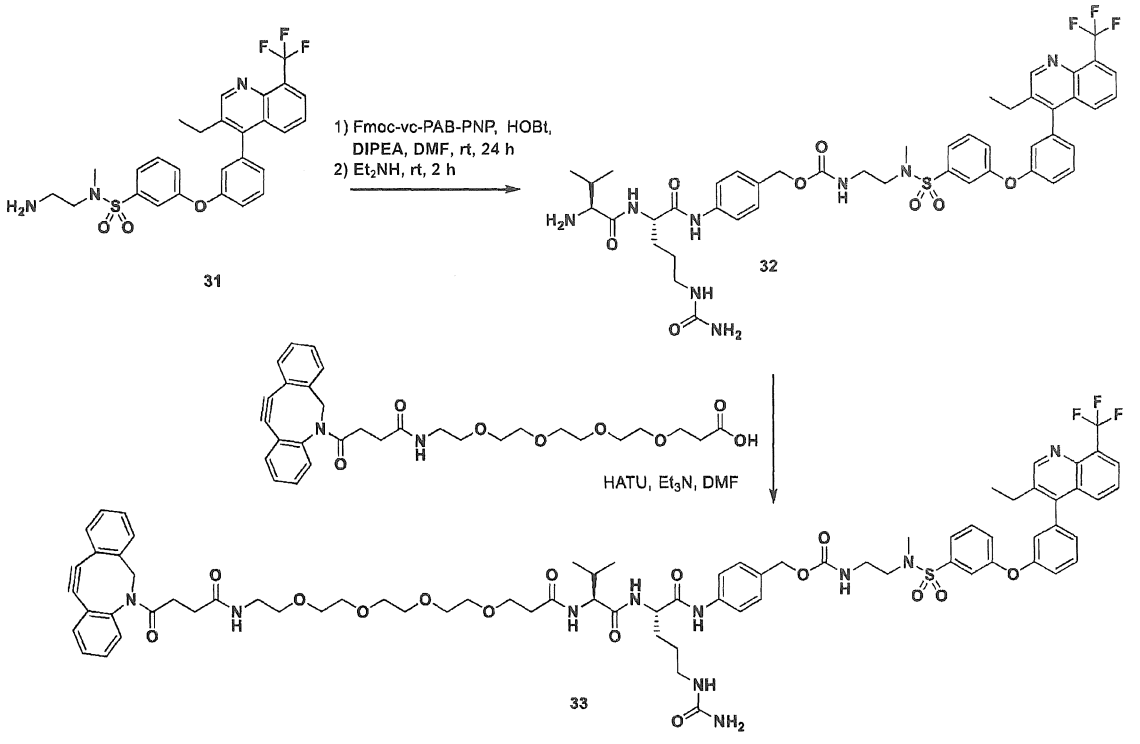

1) Fmoc-vc-PAB-PNP, HOBt, DIPEA, DMF, rt, 24 h
2) Et2NH, rt, 2 h
31
32
HATU, Et3N, DMF
33

FIG. 10

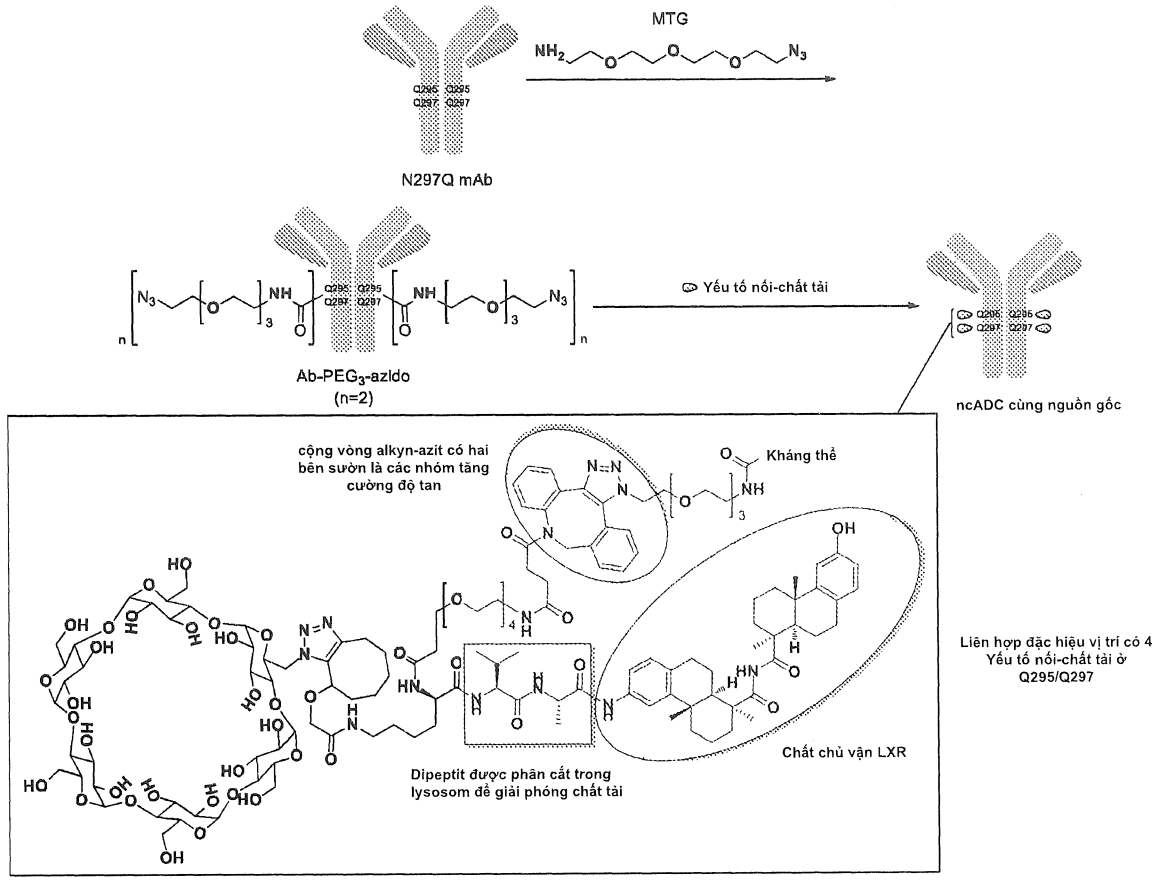
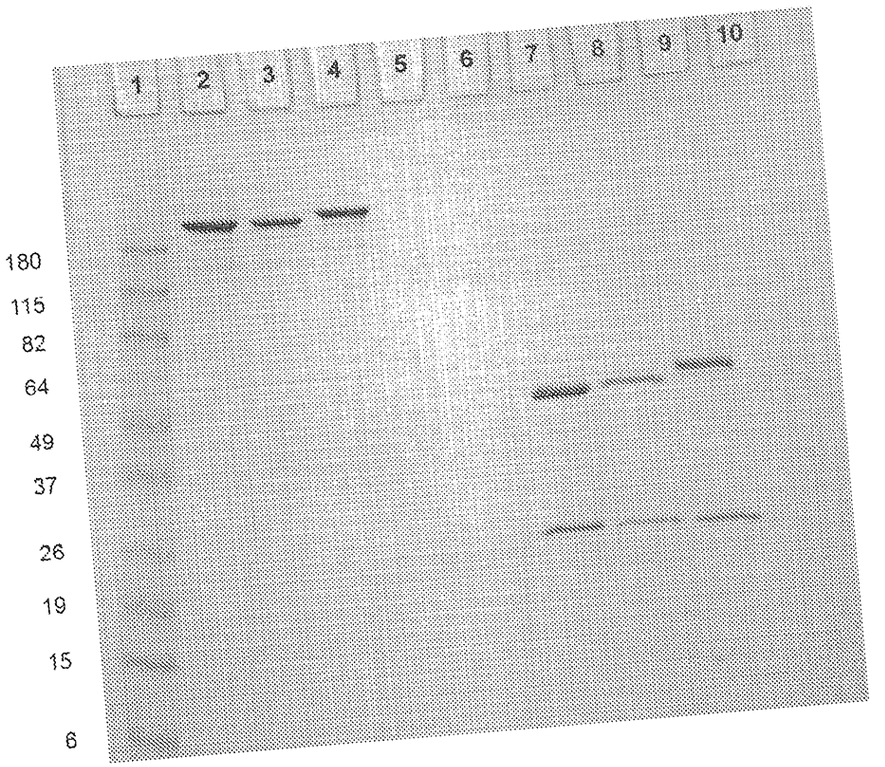

MTG
N297Q mAb
Ab-PEG3-azido
(n=2)
Yếu tố nối-chất tải
ncADC cùng nguồn gốc
cộng vòng alkyn-azit có hai
bên sườn là các nhóm tăng
cường độ tan
Kháng thể
Dipeptit được phân cắt trong
lysosom để giải phóng chất tải
Chất chủ vận LXR
Liên hợp đặc hiệu vị trí có 4
Yếu tố nối-chất tải ở
Q295/Q297

FIG. 11



10

FIG. 12

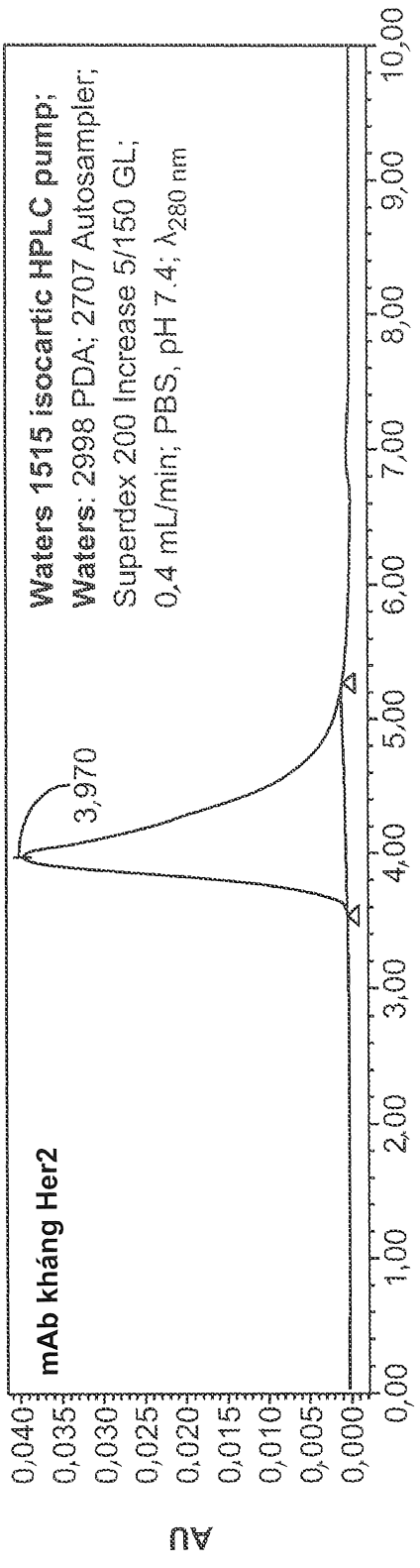


FIG. 12A

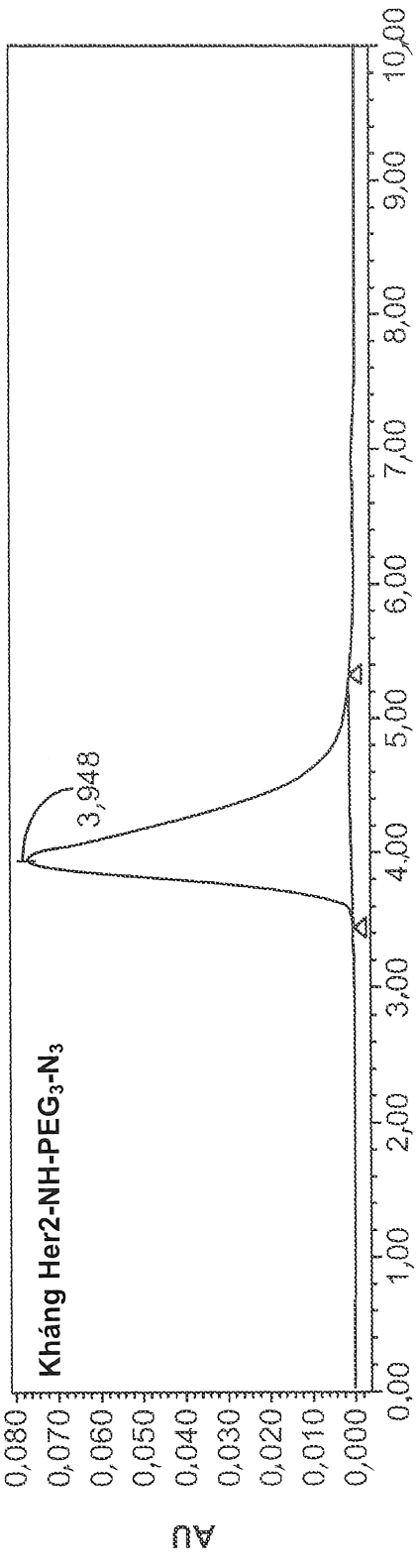


FIG. 12B

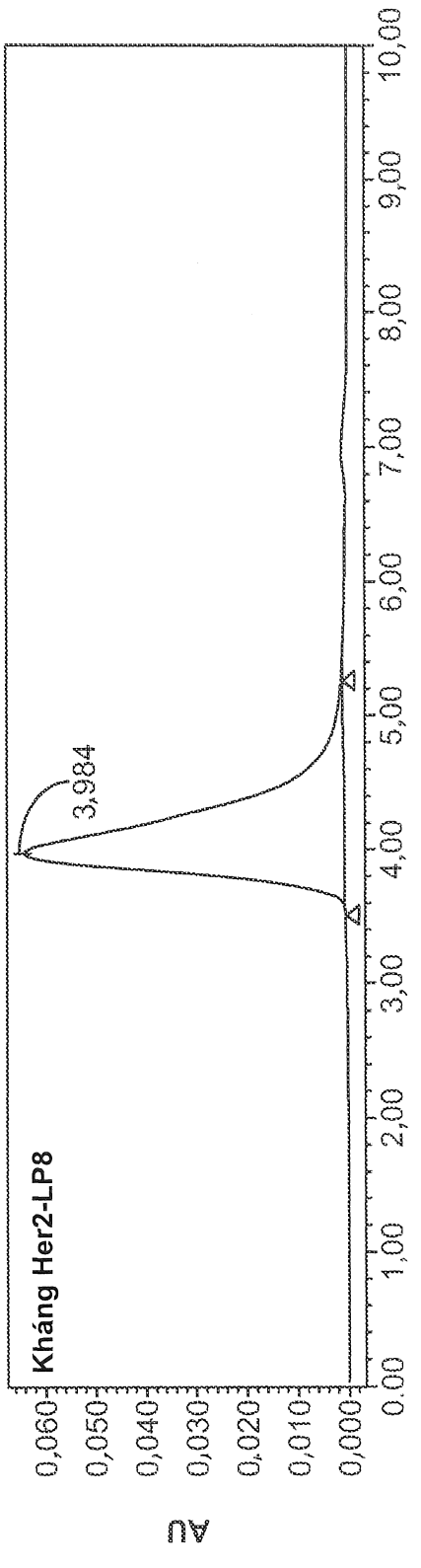
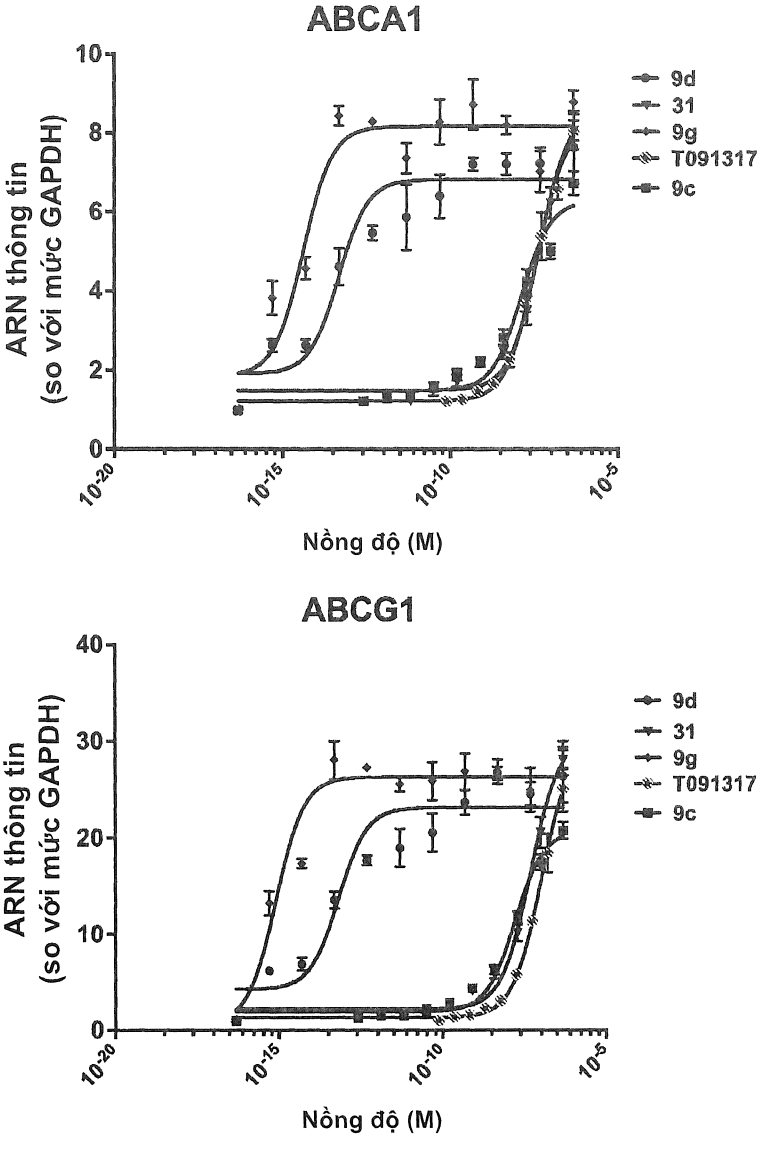

Kháng Her2-LP8
3,984
AU
0,060
0,050
0,040
0,030
0,020
0,010
0,000
0,00
1,00
2,00
3,00
4,00
5,00
6,00
7,00
8,00
9,00
10,00
Phút

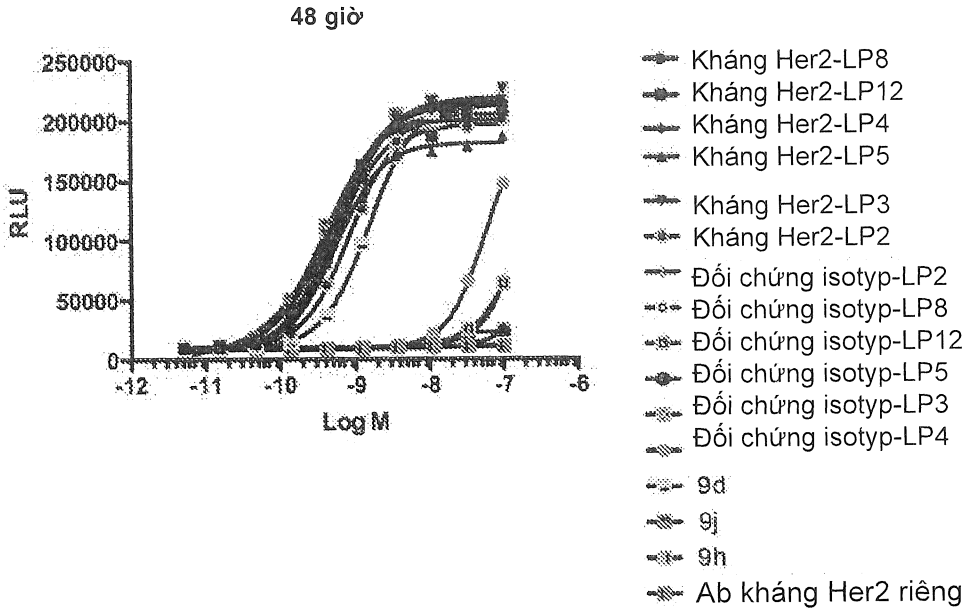
FIG. 12C

FIG. 13



Hợp chất	EC_{50} cảm ứng ABCA1 (M)	EC_{50} cảm ứng ABCG1 (M)
9d	4,9E-14	6,6E-14
9c	1,5E-08	1,5E-08
31	4,6E-08	4,8E-08
9h	4,3E-15	8,0E-16
TO91317	3,8E-08	1,0E-07

FIG. 14


48 giờ
RLU
250000
200000
150000
100000
50000
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log M
Kháng Her2-LP8
Kháng Her2-LP12
Kháng Her2-LP4
Kháng Her2-LP5
Kháng Her2-LP3
Kháng Her2-LP2
Đối chứng isotyp-LP2
Đối chứng isotyp-LP8
Đối chứng isotyp-LP12
Đối chứng isotyp-LP5
Đối chứng isotyp-LP3
Đối chứng isotyp-LP4
9d
9j
9h
Ab kháng Her2 riêng

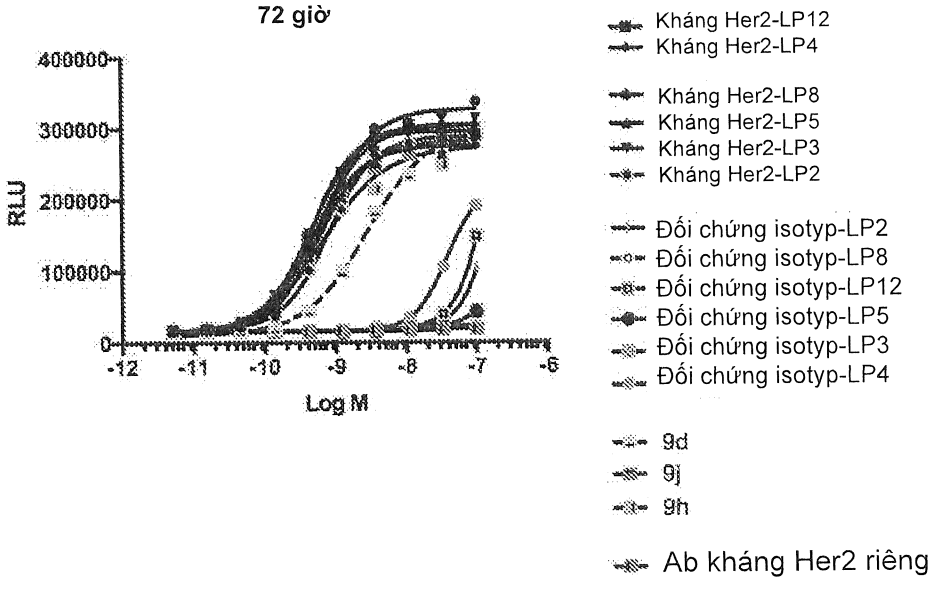

72 giờ
RLU
400000
300000
200000
100000
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log M
Kháng Her2-LP12
Kháng Her2-LP4
Kháng Her2-LP8
Kháng Her2-LP5
Kháng Her2-LP3
Kháng Her2-LP2
Đối chứng isotyp-LP2
Đối chứng isotyp-LP8
Đối chứng isotyp-LP12
Đối chứng isotyp-LP5
Đối chứng isotyp-LP3
Đối chứng isotyp-LP4
9d
9j
9h
Ab kháng Her2 riêng

FIG. 15

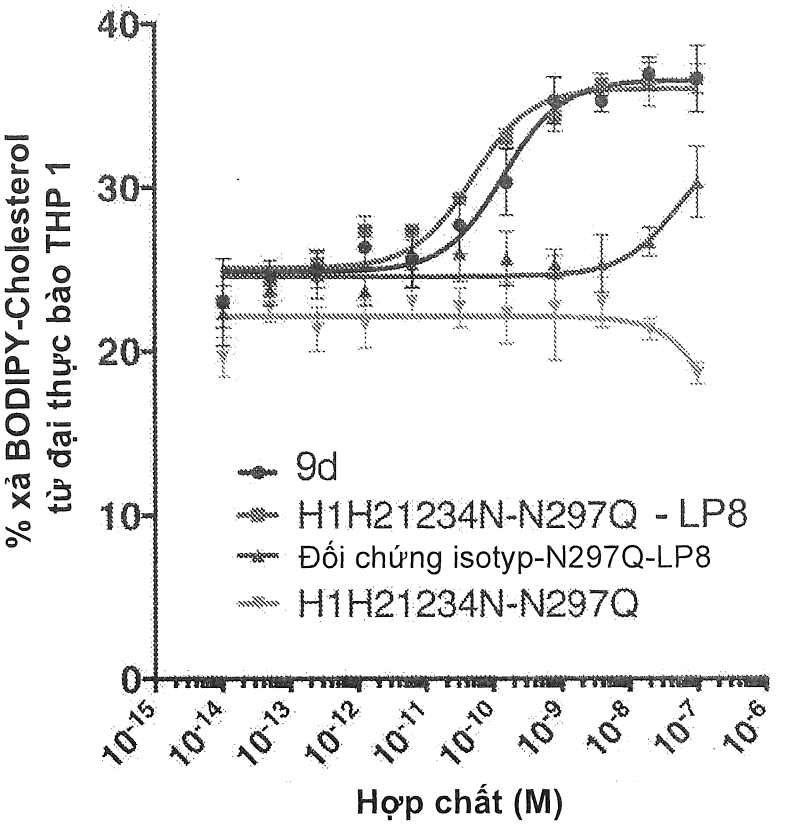

% xả BODIPY-Cholesterol
từ đại thực bào THP 1
40
30
20
10
0
9d
H1H21234N-N297Q - LP8
Đối chứng isotyp-N297Q-LP8
H1H21234N-N297Q
10-15
10-14
10-13
10-12
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
Hợp chất (M)

FIG. 16

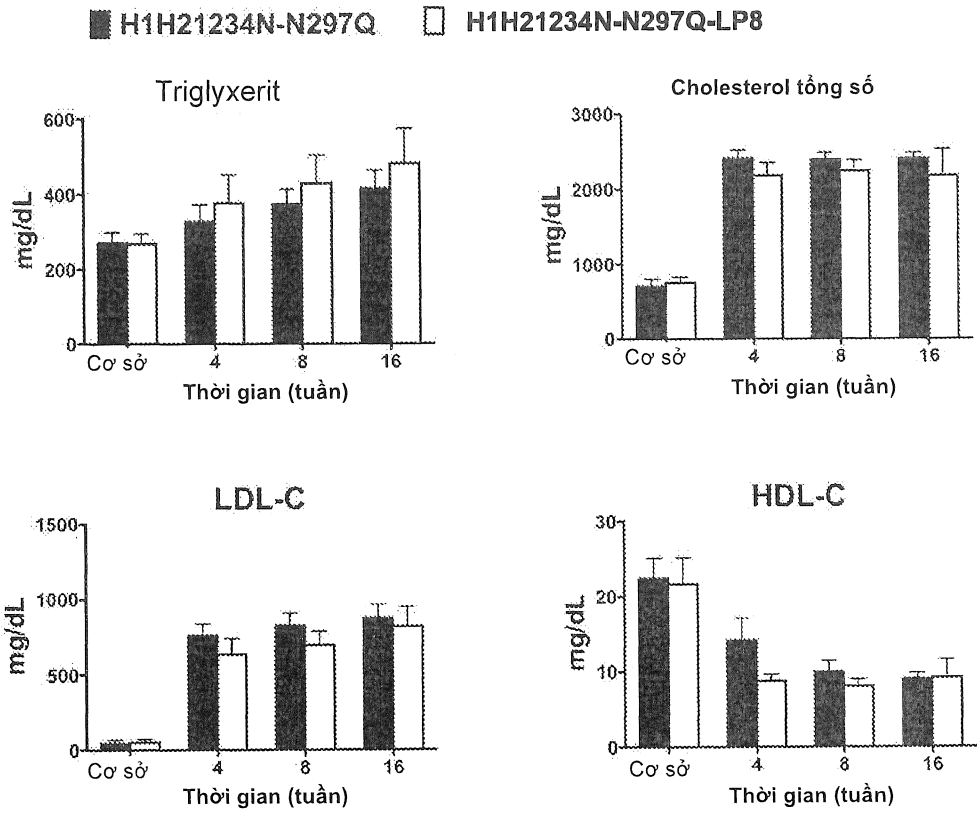
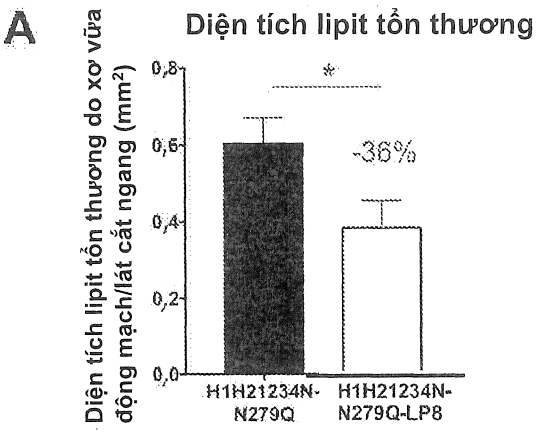
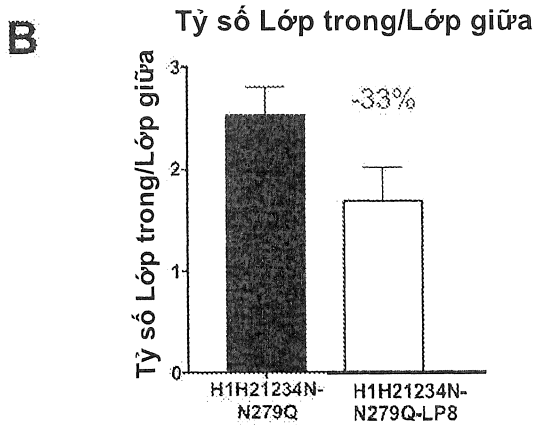
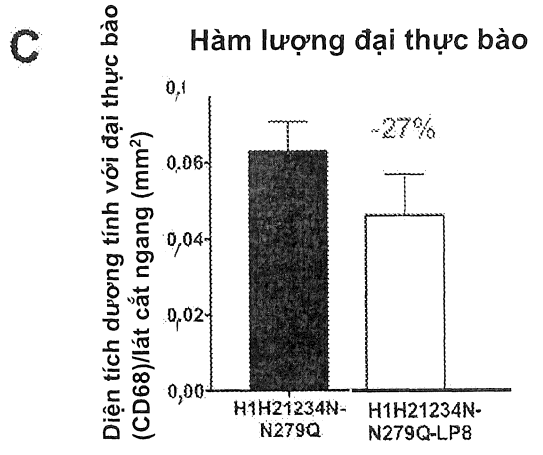

H1H21234N-N297Q
H1H21234N-N297Q-LP8
Triglyxerit
mg/dL
600
400
200
0
Cơ sở
4
8
16
Thời gian (tuần)
Cholesterol tổng số
mg/dL
3000
2000
1000
0
Cơ sở
4
8
16
Thời gian (tuần)
LDL-C
mg/dL
1500
1000
500
0
Cơ sở
4
8
16
Thời gian (tuần)
HDL-C
mg/dL
30
20
10
0
Cơ sở
4
8
16
Thời gian (tuần)

FIG. 17







So sánh thống kê bằng phép thử t Welch, *p<0,05

FIG. 18

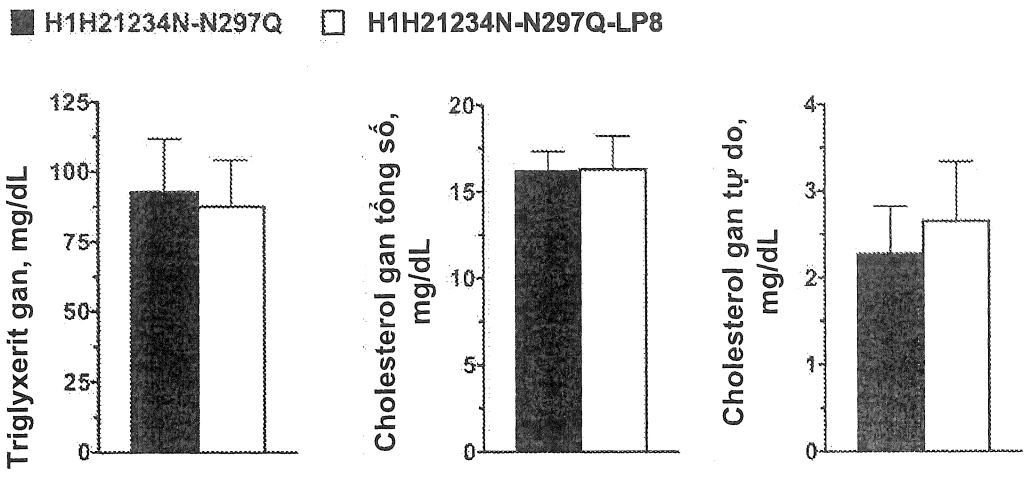
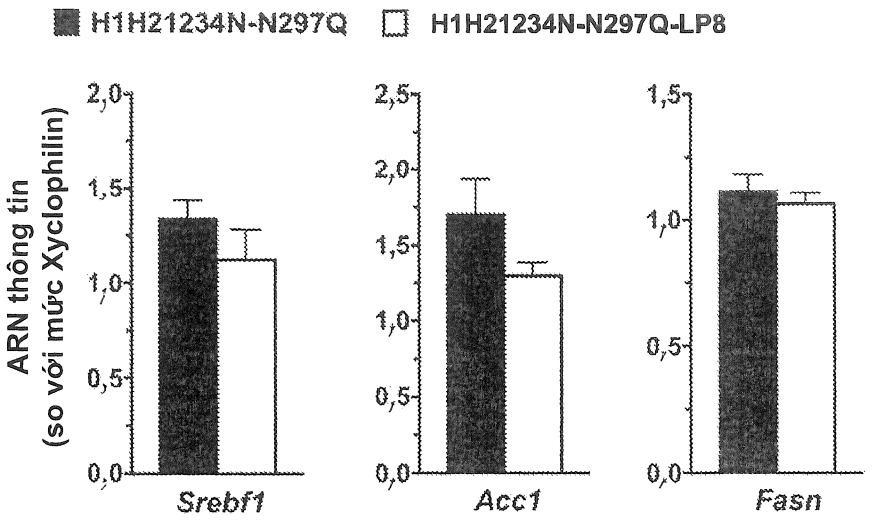

H1H21234N-N297Q
H1H21234N-N297Q-LP8
Triglyxerit gan, mg/dL
125
100
75
50
25
0
Cholesterol gan tổng số, mg/dL
20
15
10
5
0
Cholesterol gan tự do, mg/dL
4
3
2
1
0

FIG. 19


H1H21234N-N297Q
H1H21234N-N297Q-LP8
ARN thông tin
(so với mức Xyclophilin)
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
Srebf1
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
Acc1
1,5
1,0
0,5
0,0
Fasn

Danh mục trình tự

<110> REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
HAN, Amy
MURPHY, Andrew J.
OLSON, William

<120> Hợp chất bis-octahydrophenantren carboxamit và các thể liên hợp protein của chúng

<130> 114581.00189

<150> US 62/508,327
<151> 2017-05-18

<160> 13

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<220>
<221> đặc điểm hỗn hợp
<223> Nhóm oxy thay nitơ ở đầu tận cùng N

<400> 1

Ala Ala Ala Ala
1

<210> 2
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<220>
<221> đặc điểm hỗn hợp
<223> Nhóm hydroxyl thay nitơ ở đầu tận cùng N

<400> 2

Ala Ala Ala Ala

1

<210> 3
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 3

Ala Ala Ala Ala
1

<210> 4
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<220>
<221> đặc điểm hỗn hợp
<222> (3)..(4)
<223> Vị trí yếu tố nối

<220>
<221> đặc điểm hỗn hợp
<222> (5)..(6)
<223> Vị trí yếu tố nối

<400> 4

Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg
1 5

<210> 5
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 5
ctgaccaatg tgaacagctc cagc
24

<210> 6
<211> 20
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 6
acatgcgaca ggaggtgatg
20

<210> 7
<211> 19
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 7
atgcccgcag acaatacga
19

<210> 8
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 8
agataataac ctcacggaag cccagcg
27

<210> 9
<211> 20
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 9
ggacctgctg aatggacatc
20

<210> 10

<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 10
ccgaggcaag gaggagaa
18

<210> 11
<211> 22
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 11
tcaacagcga cacccactcc tc
22

<210> 12
<211> 20
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 12
ccaggtggtc tcctctgact
20

<210> 13
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 13
gcttgacaaa gtggtcgttg a
21