



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 128730

(13) C2

(51) МПК

C07D 277/56 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2021 01737	(72) Винахідник(и):	У Кунь-Лян (US), Цзинь Цинву (US), Даблдей Вендел (US)
(22) Дата подання заявки:	06.09.2019	(73) Володілець (володільці):	СІДЖЕН ІНК., 21823 30th Drive SE, Bothell, Washington 98021, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	10.10.2024	(74) Представник:	Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	62/728,639	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	Total Synthesis of Tubulysins U and V** / Monica Sani et al. // Angew. Chem. Int. Ed. 2007. 46. P. 3526–3529 Studies towards a Novel Synthesis of Tubulysins: Highly Asymmetric Aza- Michael Reactions of 2-Enoylthiazoles with Metalated Chiral Oxazolidinones / Sreejith Shankar P. et al. // SYNLETT. 2009. №. 8. P. 1341–1345 Monica Sani et al. Supporting Information- Total Synthesis of Tubulysins U and V , 2007. P. 1-39 URL: https://application.wiley- vch.de/contents/jc_2002/2007/z604557_s.pdf (дата звернення 15.12.2023)
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	07.09.2018		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	28.07.2021, Бюл.№ 30		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	09.10.2024, Бюл.№ 41		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2019/050023, 06.09.2019		

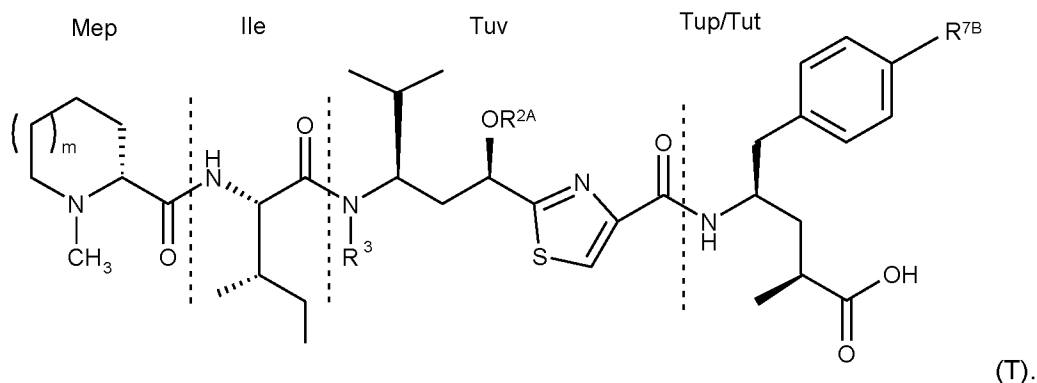
(54) АЛЬТЕРНАТИВНІ СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ ТУБУЛІЗИНІВ ТА ЇХ ПРОМІЖНИХ СПОЛУК**(57) Реферат:**

Винахід стосується синтетичних способів одержання тубулізинових сполук, які мають заміщений атом азоту аміду тубувалінового компонента, і їх похідних без використання перехідних металів.

UA 128730 C2

Винахід стосується синтетичних способів отримання тубулізинових сполук, які мають заміщений атом азоту амідів тубувалінового компонента, і їх похідних без використання перехідних металів.

Тубулізини є класом потужних цитостатичних засобів, які виявляють свою активність за допомогою інгібування полімеризації тубуліну. Природні тубулізини є лінійними тетрапептидами, які складаються з N-метил-D-піпеколінової кислоти (Mep), ізолейцину (Ile), тубуваліну (Tuv), неприродної амінокислоти і тубутирозину (Tut, аналога тирозину) або тубуфенілаланіну (Tup, аналога фенілаланіну), обидва з яких є неприродними амінокислотами, як показано в формулі T:



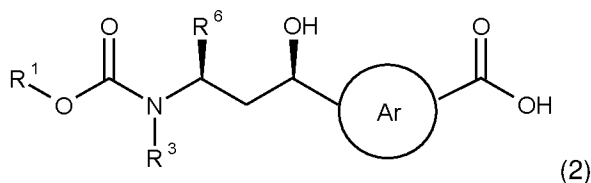
Тубулізини досліджують як потенційні протипухлинні хіміотерапевтичні засоби і як навантаження у кон'югатах ліганд-лікарський засіб (LDC). Тубулізини, які містять N-заміщений тубувалін, становлять особливий інтерес через їх потужність (Sasse, F. et al. J. Antibiot. (Tokyo) (2000) 53(9): 879-885). Розробка N-заміщених аналогів тубулізину і способи більш ефективного їх отримання мають клінічну значущість.

Як правило, N-заміщені тубулізини збирають за допомогою пептидного синтезу, починаючи з похідних N-заміщеного тубуваліну. Приклад способу отримання таких проміжних сполук тубуваліну і відповідних сполук тубулізину наведений в Patterson et al. "Expedient Synthesis of N-Methyl Tubulysin Analogues with High Cytotoxicity" J. Org. Chem. (2008) 73(12): 4362-4369.

Способи синтезу сполук тубулізину, які мають заміну атома азоту амідів тубувалінового компонента, описані до теперішнього часу в літературі, включають множину стадій, які не так легко масштабувати. Таким чином, в цій галузі існує потреба в поліпшених способах отримання N-заміщених проміжних сполук тубуваліну для отримання сполук тубулізину, таких як тубулізин M, для кон'югації при отриманні кон'югату терапевтичного антитіла і лікарського засобу. Синтетичний спосіб, який не потребує використання каталізатора важкого металу або включає менше стадій, для яких необхідні криогенні температури (нижче -70 °C), буде особливо корисним для виробництва лікарського засобу. Усунення використання каталізаторів важких металів дозволяє знижувати контамінацію терапевтичного кон'югату важкими металами. Ці домішки необхідно ретельно контролювати, і вони не можуть перевищувати пороговий рівень для того, щоб їх можна було використовувати на людях, що підвищує вартість виробництва. Криогенні температури також можуть являти собою проблему за межами "настільного" масштабу через вартість їх використання, таким чином, сприятливою буде послідовність реакцій, яка включає менше стадій. Таким чином, способи, представлені в даному описі, відповідають незадоволеній потребі у способах, що масштабуються при зниженій вартості отримання тубувалінового компонента сполуки тубулізину і відповідних терапевтичних кон'югатів.

СУТЬ ВІНАХОДУ

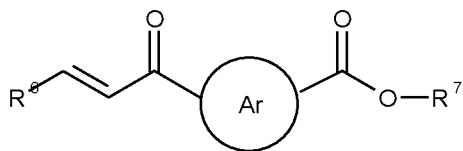
Принциповий варіант здійснення винаходу стосується способу отримання сполуки тубуваліну (R, R)-формули 2:



або композиції, яка складається, по суті, з цієї сполуки, необов'язково, у формі солі, де: Ar в

колі являє собою 1,3-фенілен або азотовмісний 5- або 6-членний 1,3-гетероарилен, необов'язково заміщений в інших положеннях; R¹ є трет-бутилом, 9-флуоренілом, алілом, необов'язково заміщеним фенілом або іншим залишком, таким чином, що R¹-OC(=O)- є придатною азот-захисною групою; R³ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈- або необов'язково заміщеним C₃-C₈-гетероалкілом; і R⁶ є необов'язково заміщеним C₁-C₈-алкілом,

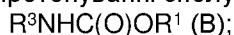
способу, який включає стадії: (а) приведення проміжної сполуки тубуваліну формули А:



(A),

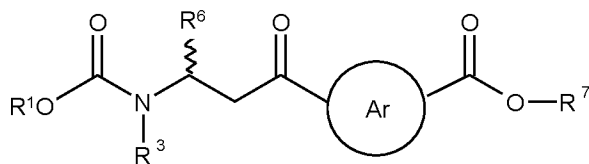
необов'язково, у формі солі, де R⁷ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкенілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкенілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкінілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкінілом, необов'язково заміщеним C₆-C₂₄-арилом, необов'язково заміщеним C₅-C₂₄-гетероарилом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероциклілом або іншим залишком, таким чином, що R⁷-O- надає придатну захисну групу для групи карбонової кислоти,

у придатному полярному, апротонному розчиннику в контакт з карбамат-аніоном при депротонуванні сполуки формули В:



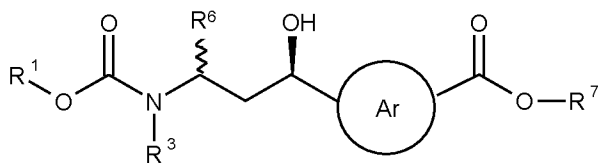
де приведення вказаного карбамат-аніона в контакт є ефективним для аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля сполуки аніона формули В до сполуки формули А;

(b) гасіння реакційної суміші вказаного сполученого приєднання кислотою Бренстеда для отримання суміші оптичних ізомерів проміжних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, зокрема, енантіомерної суміші, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї суміші, де суміш оптичних ізомерів представлена формулою АВ:



(AB);

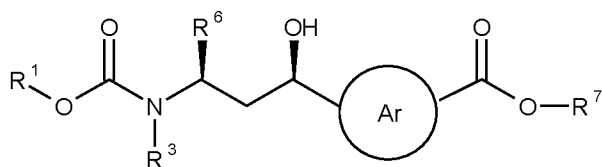
(с) приведення енантіомерних проміжних сполук тубуваліну формули АВ або композиції, яка складається або складається, по суті, з цих проміжних сполук, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, у контакт із придатним відновником, зокрема, хіральним відновником, для отримання суміші двох діастереомерних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, представленої структурою формули R-1a:



(R-1a),

або композиції, яка складається або складається, по суті, з цих діастереомерів або їх солей;

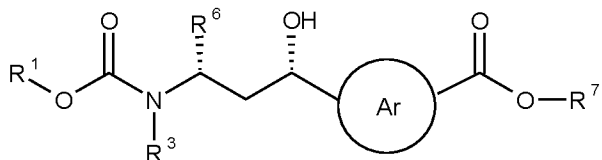
(с') необов'язково, виділення з діастереомерної суміші сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1a, що має структуру:



(R, R-1a).

для отримання очищеної композиції тубуваліну, яка складається, по суті, зі сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1a як переважного оптичного ізомеру і сполуки тубуваліну (S, S)-формули 1a як основної оптичної домішки, що має структуру:

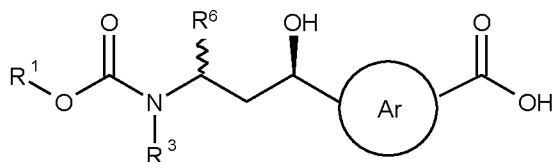
5



(S, S-2a)

(d) приведення діастереомерної суміші формули R-1a або композиції, яка містить або, по суті, складається з цієї суміші зі стадії (b), у контакт із придатним гідролізуючим засобом для отримання суміші двох діастереомерних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, представлених формулою R-2, що має структуру:

10



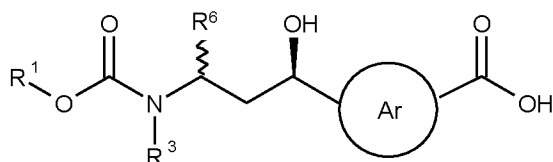
(R-2),

або композиції, яка складається або складається, по суті, з цих діастереомерів або їх солей, де варіабельні групи в формулах A, B і AB є такими, як визначено у формулі 2, або

15

(d') приведення в контакт очищеної композиції тубуваліну зі стадії (b') для отримання композиції, яка складається або складається, по суті, зі сполуки (R, R)-формули 2 як основного оптичного ізомеру і яка містить сполуку (S, S)-формули 2 як переважну оптичну домішку, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, де сполука (S, S)-формули 2 має структуру:

20



(S, S)-формула 2.

Інші принципові варіанти здійснення стосуються способів отримання зі сполук тубуваліну формули R-1a або формули R-2 сполук тубуваліну спорідненої структури, де гідроксильну групу замінюють іншим О-зв'язаним замісником. Ці варіанти здійснення включають заміщення гідроксильної групи в формулі R-1a простою ефірною групою формули -OR², де R² є необов'язково заміщеним насиченим С₁-С₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим С₃-С₈-алкілом, необов'язково заміщеним С₂-С₈-алкенілом або необов'язково заміщеним С₂-С₈-алкінілом, або де R² є R^{2A}, де R^{2A} є -CH₂R^{2C}, де R^{2C} є необов'язково заміщеним насиченим С₁-С₈-простим ефіром, необов'язково заміщеним ненасиченим С₃-С₈-простим ефіром, необов'язково заміщеним С₂-С₈-алкенілом або необов'язково заміщеним С₂-С₈-алкінілом, з подальшим гідролізом захисної групи карбонової кислоти, що забезпечується -OR¹, і додатково включають варіанти здійснення, в яких гідроксильну групу у формулі 2 замінюють складноефірним замісником формули -OR^{2A}, де R^{2A} є R^{2B}C(=O)-, де R^{2B} є необов'язково заміщеним насиченим С₁-С₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим С₃-С₈-алкілом, необов'язково заміщеним С₂-С₈-алкенілом або необов'язково заміщеним С₂-С₈-алкінілом.

25

30

35

Інші принципові варіанти здійснення стосуються композицій лікарський засіб-лінкер, які містять ланку лікарського засобу четвертинного тубулізину, отриманих із композицій тубуваліну, і додатково стосуються кон'югатів ліганд-лікарський засіб, отриманих із них.

40

Ці й інші варіанти здійснення винаходу більш детально описані в подальшому "Детальному

описі винаходу" і "Формулі винаходу".

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Загальні відомості

Даний винахід частково базується на відкритті того, що аналоги тубуваліну можна отримувати з використанням значно спрощеної послідовності стадій синтезу з комерційно доступних вихідних матеріалів, що дозволяє значно скоротити шлях і не вимагає використання важких металів. Зокрема, даний винахід стосується похідних тубуваліну, які легко отримуються з використанням реакції сполученого приєднання Міхаеля за допомогою карбамат-аніона, вбудовуючи придатний захищений вторинний амін у попередник тубуваліну без необхідності трудомісткого контролю умов реакції, зокрема, надзвичайно низьких температур, як правило, асоційованих з утворенням реакційноздатних аніонів, таким чином, підвищуючи вихід і скорочуючи загальний час реакцій. Таким чином, даний винахід додатково стосується поліпшених способів отримання деяких сполук тубулізину і споріднених сполук лікарський засіб-лінкер і кон'югатів ліганд-лікарський засіб.

1. Визначення

Якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, терміни, що використовуються в даному описі, мають значення, наведені нижче. Якщо немає суперечності і не мається на увазі інше, наприклад, за допомогою включення взаємовиключних елементів або варіантів у цих визначеннях і протягом всього даного опису, терміни в однині означають один або більше, і термін "або" означає і/або, якщо це не суперечить контексту. Таким чином, як представлено в даному описі і формулі винаходу, форми в однині включають посилання на множину, якщо контекст чітко не вказує на інше.

У різних місцях даного опису, наприклад, в будь-яких описаних варіантах здійснення або формулі винаходу посилаються на сполуки, композиції або способи, що "включають" один або більше певних компонентів, елементів або стадій. Варіанти здійснення винаходу також конкретно включають ці сполуки, композиції або способи, які є, або які складаються, або які складаються, по суті, з цих певних компонентів, елементів або стадій. Наприклад, описані композиції, пристрої, промислові вироби або способи, що "включають" компонент або стадію, є необмежувальними і включають або охоплюють композиції або способи і додаткові компоненти або стадії. Однак ці терміни не включають неперераховані елементи, які будуть порушувати функціональність описаних композицій, пристроїв, промислових виробів або способів для їх передбачуваної мети. Термін що "складається з" використовують взаємозамінно з терміном "що містить" і вказують як еквівалентний термін. Аналогічно, описані композиції, пристрої, промислові вироби або способи, "що складаються з" компонента або стадії, є обмежувальними і не будуть включати або охоплювати композиції або способи, що мають істотні кількості додаткових компонентів або додаткових стадій. Крім того, термін "що складається, по суті, з" допускає включення неперерахованих елементів або стадій, які не здійснюють істотний вплив на функціональність описаних композицій, пристроїв, промислових виробів або способів для їх передбачуваної мети, як представлено в даному описі. Заголовки розділів, що використовуються в даному описі, призначені виключно для організаційних цілей, і не треба тлумачити їх як обмеження описуваного об'єкта винаходу. Якщо не вказано інакше, використовують загальноприйняті способи мас-спектроскопії, ЯМР, ВЕРХ, білкової хімії, біохімії, рекомбінантної ДНК і фармакології.

У межах винаходу термін "приблизно" відносно числового значення або діапазону значень для опису конкретної властивості сполуки або композиції, означає, що значення або діапазон значень може відхилятися в мірі, яку фахівець в цій галузі вважатиме розумною, але все одно такій, що описує конкретну властивість. Розумні відхилення включають відхилення, які знаходяться в межах похибки або точності пристроїв, що використовуються у вимірюванні, визначенні або встановленні конкретної властивості. Зокрема, при використанні в цьому контексті термін "приблизно" означає, що числове значення або діапазон значень може варіюватися на 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,9 %, 0,8 %, 0,7 %, 0,6 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % або 0,01 % від вказаного значення або діапазону значень, як правило, на 10 %-0,5 %, більш типово - на 5 %-1 % при описі конкретної властивості.

Що стосується індексу r , що означає середню кількість залишків лікарський засіб-лінкер у композиції ліганд-лікарський засіб, представленої далі в даному описі, термін "приблизно" відображає невизначеність, прийняту в цій галузі, для визначення значення з розподілу сполук кон'югатів ліганд-лікарський засіб у цій композиції, що визначають стандартними способами ексклюзійної хроматографії, або HIC-хроматографії, або ВЕРХ-MS.

У межах винаходу терміни "головним чином, зберігає", "що головним чином, зберігає" і подібні терміни стосуються властивості, характеристики, функції або активності сполуки, або

композиції, або залишку, що не змінюються детектовано або що знаходиться в межах помилки спостереження при визначенні цієї активності, характеристики або властивостей сполуки, або композиції, або залишку відповідної структури.

У межах винаходу терміни "по суті, зберігає", "що, по суті, зберігає" і подібні терміни стосуються вимірюваного значення фізичної властивості або характеристики сполуки або композиції, або залишку, що може статистично відрізнятися від визначення тієї ж фізичної властивості іншої сполуки або композиції, або залишку відповідної структури, але така зміна не приводить до статистично значущих відмінностей біологічної активності або фармакологічної властивості у придатній біологічній тест-системі для оцінки цієї активності або властивості (тобто біологічна активність або властивість, головним чином, зберігаються). Таким чином, фразу "по суті, зберігається" використовують з посиланням на ефект, який фізична властивість або характеристика сполуки або композиції має відносно фізико-хімічної або фармакологічної властивості або біологічної активності, конкретно асоційованих з цією фізичною властивістю або характеристикою.

У межах винаходу терміни "знехтувано" або "знехтуваний" стосуються кількості домішки нижче рівня кількісного визначення за допомогою аналізу ВЕРХ і, за наявності оптичних домішок, являють собою від приблизно 0,5 % до приблизно 0,1 мас./мас. % композиції, яку вони контамінують. Залежно від контексту, ці терміни альтернативно можуть означати, що не спостерігають статистично значущих відмінностей між вимірюваними значеннями або виходами, або вони знаходяться в межах помилки спостереження пристроїв, що використовуються для отримання цих значень. Знехтувані відмінності значень параметра, що визначається експериментально, не передбачають, що домішка, яка відрізняється цим параметром, присутня у знехтуваній кількості.

У межах винаходу терміни "що переважно містить", "що переважно має" і подібні терміни стосуються основного компонента суміші. Якщо суміш складається з двох компонентів, то основний компонент представляє більше 50 % за масою суміші. У випадку суміші трьох або більше компонентів переважний компонент є компонентом, що знаходиться в найбільш високій кількості в суміші, і може являти собою або не представляти основну частину маси суміші.

У межах винаходу термін "електроноакцепторна група" стосується функціональної групи або електрононегативного атома, що відтягує електронну густину від атома, з яким він зв'язаний індуктивно і/або за допомогою резонансу, залежно від того, що переважає (тобто функціональна група або атом можуть бути електронодонорними внаслідок резонансу, але можуть бути в цілому електроноакцепторними індуктивно), і має схильність до стабілізації аніонів або багатих на електрони залишків. Електроноакцепторний ефект, як правило, передається індуктивно, хоча і в згасаючій формі, іншим атомам, приєднаним до зв'язаного атома, який електроноакцепторна група (EWG) робить електронодефіцитним, таким чином, знижуючи електронну густину більш віддаленого реакційного центра.

Електроноакцепторна група (EWG), як правило, вибрана з групи, яка складається з $-C(=O)$, $-CN$, $-NO_2$, $-CX_3$, $-X$, $-C(=O)OR'$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(R')R^{op}$, $-C(=O)R'$, $-C(=O)X$, $-S(=O)_2R^{op}$, $-S(=O)_2OR'$, $-SO_3H_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')R^{op}$, $-PO_3H_2$, $-P(=O)(OR')(OR^{op})_2$, $-NO$, $-NH_3^+$, $-N(R')(R^{op})$, $-N(R^{op})_3^+$ і їх солей, за необхідності, де X являє собою $-F$, $-Br$, $-Cl$ або $-I$, і R^{op} в кожному випадку незалежно вибраний з групи, описаної раніше для необов'язкових замісників, і в деяких аспектах незалежно вибраний з групи, яка складається з C_1 - C_6 -алкілу і фенілу, і де R' є атомом водню, і R^{op} вибраний з групи, описаної де-небудь для необов'язкових замісників, і в деяких аспектах є C_1 - C_{12} -алкілом, C_1 - C_8 -алкілом, C_1 - C_6 -алкілом або C_1 - C_4 -алкілом. EWG також може бути арилом (наприклад, фенілом) або гетероарилом, залежно від заміщення, і деякими електронодефіцитними гетероарильними групами (наприклад, піридином). Таким чином, в деяких аспектах термін "електроноакцепторна група" додатково включає електронодефіцитні C_5 - C_{24} -гетероарили і C_6 - C_{24} -арили, які є електронодефіцитними через заміщення електроноакцепторними замісниками. Більш типово, електроноакцепторна група незалежно вибрана з групи, яка складається з $-C(=O)$, $-CN$, $-NO_2$, $-CX_3$ і $-X$, де X є галогеном, як правило, вибраним з групи, яка складається з $-F$ і $-Cl$. Залежно від замісників, необов'язково заміщений алкільний залишок також може бути електроноакцепторною групою і, таким чином, в таких випадках буде входити в термін "електроноакцепторна група".

У межах винаходу термін "електронодонорна група" стосується функціональної групи або електропозитивного атома, що підвищує електронну густину атома, з яким вона зв'язаний індуктивно і/або за допомогою резонансу, залежно від того, що переважає (тобто функціональна група або атом може бути електроноакцепторним індуктивно, але загалом може бути електронодонорним внаслідок резонансу), має схильність до стабілізації катіонів або бідних на електрони систем. Електронодонорний ефект, як правило, передається за допомогою

резонансу іншим атомам, приєднаним до зв'язаного атома, який електронодонорна група (EDG) робить багатими на електрони, таким чином, підвищуючи електронну густину більш віддаленого реакційного центра. Як правило, електронодонорна група вибрана з групи, яка складається з -OH, -OR' і -NH₂, -NHR' і N(R')₂, за умови, що атом азоту не протонований, де кожний R' незалежно вибраний з C₁-C₁₂-алкілу, як правило, C₁-C₆-алкілу. Залежно від замісників, C₆-C₂₄-арил, C₅-C₂₄-гетероарил або ненасичений C₁-C₁₂-алкіл також можуть бути електронодонорною групою, і в деяких аспектах такі залишки входять у термін "електронодонорна група". У певних аспектах електронодонорна група є замісником саморозщеплюваної спейсерної ланки PAB або PAB-типу, що прискорює її фрагментацію після активації, яка, як вважають, відбувається за допомогою стабілізації хінонметидового побічного продукту.

У межах винаходу термін "сполука" стосується і включає саму хімічну сполуку, названу або представлену структурою, і її сольові форми, вказані конкретно або не вказані, якщо контекст чітко не вказує на те, що такі сольові форми потрібно виключити. Солі сполуки включають цвітер-іонні сольові форми і кислоти і основні солі приєднання, що мають органічні проти-іони або неорганічні проти-іони, і сольові форми, що включають два або більше проти-іони, які можуть бути однаковими або різними. У деяких аспектах сольова форма є фармацевтично прийнятною сіллю сполука. Термін "сполука" додатково включає сольватні форми сполуки, в яких розчинник нековалентно зв'язаний зі сполукою або оборотно ковалентно зв'язаний зі сполукою, наприклад, коли карбонільна група сполуки гідратована з утворенням гем-діолу, або іміновий зв'язок сполуки гідратований з утворенням карбіноламіну. Сольватні форми включають сольвати самої сполуки і їх сольові форми і включають гемісольвати, моносольвати, дисольвати, включаючи гемігідрати, гідрати і дигідрати; і якщо сполука може асоціюватися з двома або більше молекулами розчинника, дві або більше молекули розчинника можуть бути однаковими або відрізнятися. У деяких випадках сполука за винаходом буде включати конкретне посилення на одну або більше з вказаних вище форм, наприклад, солей і/або сольватів, як правило, не включають тверді форми сполуки; однак, це посилення призначене виключно для залучення особливої уваги, і її не треба тлумачити як виключення будь-яких інших форм, як вказано вище. Крім того, якщо не зроблено конкретне посилення на сольову і/або сольватну форму сполуки або композиції кон'югату ліганд-лікарський засіб або його сполуки, це опущення не треба тлумачити як виключення сольових і/або сольватних форм сполуки або кон'югату, якщо контекст чітко не вказує на те, що такі сольові і/або сольватні форми потрібно виключити.

У межах винаходу термін "оптичний ізомер" стосується спорідненої сполуки порівняно з референсною сполукою, обидві з яких мають ідентичну зв'язність атомів, але відрізняються структурно одним або більше хіральними центрами в протилежних стереохімічних конфігураціях. Наприклад, референсна сполука, що має два хіральні центри в R, R-конфігурації, буде спорідненою її оптичним ізомерам, в яких ці центри знаходяться в R, S-, S, S- і S, R-конфігураціях. Оптичний ізомер, що має R, R- і R, S-конфігурації, співвідносяться як діастереомери, так як є оптичними ізомерами, що мають S, S- і S, R-конфігурації. Якщо немає інших хіральних центрів, R, R- і R, S-діастереомери співвідносяться як енантіомери з S, S- і S, R-діастереомерами, відповідно. У випадках, коли референсна сполука має тільки два хіральні центри в R, R-конфігурації, споріднені сполуки з R, S- і S, R-конфігурацією є діастереомерними відносно цієї референсної сполуки, в той час як споріднена сполука з S, S-конфігурацією буде її енантіомером.

У межах винаходу термін "залишок" означає певний сегмент, фрагмент або функціональну групу молекули або сполуки. Хімічні залишки іноді вказують як хімічні об'єкти, вміщені або приєднані (тобто замісник або варіабельна група) до молекули, сполуки або хімічної формули.

Якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, у випадку будь-якої групи-замісника або залишку, представлених в даному описі за допомогою вказаного діапазону атомів вуглецю, позначений діапазон означає, що описане будь-яке окреме число атомів вуглецю. Таким чином, посилення, наприклад, на "необов'язково заміщений C₁-C₄-алкіл" або "необов'язково заміщений C₂-C₆-алкеніл" конкретно означає, що має місце залишок алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомів вуглецю, необов'язково заміщений, як визначено в даному описі, або залишок алкенілу з 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, необов'язково заміщений, як визначено в даному описі, відповідно. Всі такі числові позначення конкретно призначені для опису всіх з окремих атомів вуглецю; і таким чином "необов'язково заміщений C₁-C₄-алкіл" включає метил, етил, 3-вуглецеві алкіли і 4-вуглецеві алкіли, включаючи всі їхні позиційні ізомери, заміщені або незаміщені. Таким чином, якщо залишок алкілу є заміщеним, числові позначення стосуються незаміщеного базового залишку і не призначені для включення атомів вуглецю, напряду не приєднаних до базового залишку, які можуть бути присутніми в замісниках цього базового залишку. У випадку складних ефірів, карбонатів, карбаматів і сечовин, як визначено в даному

описі, визначених за конкретним діапазоном атомів вуглецю, вказаний діапазон включає атом вуглецю карбонілу відповідної функціональної групи. Таким чином, складний ефір C₁ стосується складного ефіру формиату, і складний ефір C₂ стосується складного ефіру ацетату.

Органічні замісники, залишки і групи, представлені в даному описі, і будь-які інші залишки, представлені в даному описі, як правило, будуть виключати нестабільні залишки, за винятком тих випадків, коли такі нестабільні залишки є проміжними частинками, які можна використати для отримання сполуки з достатньою хімічною стабільністю для одного або більше із застосувань, представлених в даному описі. Замісники, залишки або групи, які відповідають визначенням, представленим в даному описі, які можуть приводити до отримання груп, що містять п'ятивалентний вуглець, конкретно виключені.

У межах винаходу термін "алкіл" сам по собі або як частина іншого терміна, якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується метилу або об'єднання суміжних атомів вуглецю, один з яких є моновалентним, де один або більше з атомів вуглецю є насиченими (тобто складаються з одного або більше sp³ атомів вуглецю) і ковалентно зв'язані в нормального, вторинного, третинного або циклічного порядку, тобто в лінійному, розгалуженому, циклічному порядку або деякій їх комбінації. Якщо суміжні насичені атоми вуглецю знаходяться в циклічному порядку, такі алкільні залишки в деяких аспектах позначають як карбоцикліли, як визначено в даному описі.

При згадці алкільного залишку або групи як алкільного замісника, цей алкільний замісник структури Маркуша або іншого органічного залишку, з яким він зв'язаний, є метилом або ланцюгом суміжних атомів вуглецю, якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, є нециклічним, тобто ковалентно приєднаним до структури або залишку через sp³ моновалентний атом вуглецю алкільного замісника. Таким чином, в межах винаходу алкільний замісник містить щонайменше один насичений залишок і також може необов'язково бути заміщений циклоалкілом, або ароматичними або гетероароматичними залишками або групами, або алкенільним або алкінільним залишком, що приводить до отримання ненасиченого алкілу. Таким чином, необов'язково заміщений алкільний замісник може додатково містити один, два, три або більше незалежно вибраних подвійних зв'язків і/або потрійних зв'язків або може бути заміщений алкенільними або алкінільними залишками або деякою їх комбінацією для встановлення ненасиченого алкільного замісника і може бути заміщений іншими залишками, що включають відповідні необов'язкові замісники, як представлено в даному описі. Кількість атомів вуглецю в насиченому алкілі може варіюватися і, як правило, становить 1-50, 1-30 або 1-20, і більш типово становить 1-8 або 1-6, і в ненасиченому алкільному залишку або групі, як правило, становить 3-50, 3-30 або 3-20, і більш типово - становить 3-8 або 3-6.

Насичений алкільний залишок містить насичені, ациклічні атоми вуглецю (тобто ациклічні sp³ атоми вуглецю), а не sp² або sp атоми вуглецю, але може бути заміщений необов'язковим замісником, як представлено в даному описі, за умови, що таку заміну, якщо не вказано конкретно, здійснюють не з допомогою sp³, sp² або sp атома вуглецю необов'язкового замісника, так як це вплине на ідентичність базового алкільного залишку, заміщеного таким чином. Якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, термін "алкіл" буде означати насичений, нециклічний вуглеводневий радикал, де вуглеводневий радикал має вказану кількість ковалентно зв'язаних насичених атомів вуглецю таким чином, що такі терміни, як "C₁-C₆-алкіл" або "C₁-C₆-алкіл", означають алкільний залишок або групу, що містить 1 насичений атом вуглецю (тобто є метилом) або 2, 3, 4, 5 або 6 суміжних, нециклічних насичених атомів вуглецю, і термін "C₁-C₈-алкіл" стосується алкільного залишку або групи, що містить 1 насичений атом вуглецю або 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 суміжних насичених, нециклічних атомів вуглецю. Як правило, насичений алкіл є C₁-C₆- або C₁-C₄-алкільним залишком, що не містить sp² або sp атоми вуглецю в своєму суміжному вуглецевому ланцюгу, де останній іноді позначають як нижчий алкіл, і в деяких аспектах, якщо кількість атомів вуглецю не вказана, термін буде стосуватися насиченого C₁-C₈-алкільного залишку, що містить від 1 до 8 суміжних ациклічних sp³ атомів вуглецю, що не містять sp² або sp атоми вуглецю в своєму суміжному вуглецевому ланцюгу. У інших аспектах, якщо діапазон суміжних атомів вуглецю визначає термін "алкіл", але без вказівки його як насиченого або ненасиченого, то цей термін передбачає насичений алкіл з певним діапазоном і ненасичений алкіл, в якому нижня межа діапазону підвищена на два атоми вуглецю. Наприклад, термін "C₁-C₈-алкіл" без додаткового обмеження стосується насиченого C₁-C₈-алкілу і ненасиченого C₃-C₈-алкілу.

Якщо визначений насичений алкільний замісник, залишок або група, визначення включає замісник, залишок або групу, отримані за допомогою видалення атома водню з батьківського алкану (тобто алкільний залишок є моновалентним), і може включати метил, етил, 1-пропіл (n-пропіл), 2-пропіл (ізо-пропіл, -CH(CH₃)₂), 1-бутил (n-бутил), 2-метил-1-пропіл (ізо-бутил, -

$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 2-бутил (втор-бутил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-метил-2-пропіл (трет-бутил, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), аміл, ізоаміл, втор-аміл та інші лінійні і розгалужені алкільні залишки.

У межах винаходу термін "алкілен", сам по собі або як частина іншого терміна, якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується насиченого, розгалуженого або нерозгалуженого вуглеводного бірадикала, заміщеного або незаміщеного, де один або більше з атомів вуглецю є насиченим (тобто складається з одного або більше sp^3 атомів вуглецю) з вказаної кількості атомів вуглецю в діапазоні від 1 до 50 або від 1 до 30, як правило, від 1 до 20 або від 1 до 12 атомів вуглецю, більш типово - від 1 до 8, від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів вуглецю, і що мають два радикальні центри (тобто які є бівалентними), отриманих за допомогою видалення двох атомів водню від одного або двох різних насичених (тобто sp^3) атомів вуглецю батьківського алкану. У деяких аспектах алкілененовий залишок є алкільним радикалом, як представлено в даному описі, в якому атом водню видалений з іншого з насичених атомів вуглецю або радикального атома вуглецю алкільного радикала для утворення бірадикала. У інших аспектах алкілененовий залишок є або включений у бівалентний залишок, отриманий при видаленні атома водню з насиченого атома вуглецю батьківського алкільного залишку, і, як необмежувальні приклади, включає метилен ($-\text{CH}_2-$), 1,2-етилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,3-пропілен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-бутилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) і подібні бірадикали. Як правило, алкілен є розгалуженим або нерозгалуженим вуглеводнем, що містить тільки sp^3 атоми вуглецю (тобто що є повністю насиченим, незалежно від радикальних атомів вуглецю), і в деяких аспектах є незаміщеним. В інших аспектах алкілен містить внутрішні центри ненасиченості у формі однієї або більше функціональних груп подвійних і/або потрійних зв'язків, як правило, 1 або 2, більш типово - 1 таку функціональну групу таким чином, що кінцеві атоми вуглецю ненасиченого алкіленового залишку є моновалентними sp^3 атомами вуглецю. В інших аспектах алкілен є заміщеним 1-4, як правило, 1-3, або 1, або 2 замісниками, як визначено в даному описі для необов'язкових замісників, за винятком, якщо конкретно не вказано інакше, алкілу, арилалкілу, алкенілу, алкінілу і будь-якого іншого залишку в насичених атомах вуглецю насиченого алкіленового залишку або насичених і/або ненасичених атомів вуглецю з ненасиченого алкіленового залишку, таким чином, що кількість суміжних неароматичних атомів вуглецю із заміщеного алкілену не відрізняється від незаміщеного алкілену.

У межах винаходу термін "карбоцикліл", сам по собі або як частина іншого терміна, якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується радикала моноциклічної, біциклічної, трициклічної або поліциклічної кільцевої системи, де кожний з атомів, які утворюють кільцеву систему (тобто скелетних атомів), є атомом вуглецю, і де один або більше з цих атомів вуглецю в кожному кільці циклічної кільцевої системи є насиченим (тобто що складається з одного або більше sp^3 атомів вуглецю). Таким чином, карбоцикліл являє собою циклічне розташування насичених атомів вуглецю, але також може містити ненасичені атоми вуглецю, і, таким чином, його карбоциклічне кільце може бути насиченим або частково ненасиченим або може бути конденсованим з ароматичним залишком, де точки конденсації з циклоалкілом і ароматичними кільцями є суміжними ненасиченими атомами вуглецю карбоциклільного залишку і суміжними ароматичними атомами вуглецю ароматичного залишку.

Якщо не вказано інакше, карбоцикліл може бути заміщеним (тобто необов'язково заміщеним) залишками, описаними для алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, арилалкілу, алкіларилу і т. п., або може бути заміщеним іншим циклоалкільним залишком. Циклоалкільні залишки, групи або замісники включають циклопропіл, циклопентил, циклогексил, адамантил або інші циклічні залишки, що містять тільки атоми вуглецю у своїх циклічних кільцевих системах.

Якщо карбоцикліл використовують як групу Маркуша (тобто замісник), карбоцикліл приєднують до формули Маркуша або іншого органічного залишку, з яким він зв'язаний через атом вуглецю, що входить у карбоциклічну кільцеву систему карбоциклільного залишку, за умови, що атом вуглецю не є ароматичним атомом вуглецю. Якщо ненасичений атом вуглецю алкенового залишку, що містить карбоциклільний замісник, приєднаний до формули Маркуша, з якою він зв'язаний, цей карбоцикліл іноді позначають як циклоалкенільний замісник. Кількість атомів вуглецю в карбоциклільному замісникові визначають за загальною кількістю скелетних атомів його карбоциклічної кільцевої системи. Ця кількість може варіюватися і, як правило, знаходиться в діапазоні від 3 до 50, 1-30 або 1-20, і більш типово - 3-8 або 3-6, якщо не вказано інакше, наприклад, термін "C₃-C₈-карбоцикліл" означає карбоциклільний замісник, залишок або групу, які містять 3, 4, 5, 6, 7 або 8 карбоциклічних атомів вуглецю, і термін "C₃-C₆-карбоцикліл" означає карбоциклільний замісник, залишок або групу, які містять 3, 4, 5 або 6 карбоциклічних атомів вуглецю. Карбоцикліл можна отримувати за допомогою видалення одного атома водню з кільцевого атома батьківського циклоалкану або циклоалкену. Типові C₃-C₈-карбоцикліли включають, як необмежувальні приклади, циклопропіл, циклобутил, циклопентил,

циклопентадієніл, циклогексил, циклогексеніл, 1,3-циклогексадієніл, 1,4-циклогексадієніл, циклогептил, 1,3-циклогептадієніл, 1,3,5-циклогептатрієніл, циклооктил і циклооктадієніл.

Таким чином, карбоциклільні замісники, залишки або групи, як правило, містять 3, 4, 5, 6, 7, 8 атомів вуглецю у своїй карбоциклічній кільцевій системі і можуть містити екзо- або ендо-циклічні подвійні зв'язки або ендо-циклічні потрійні зв'язки або їх комбінацію, де ендо-циклічні подвійні або потрійні зв'язки або їх комбінація не утворюють циклічну сполучену систему $4n+2$ електронів. Біциклічна кільцева система може мати два загальні атоми вуглецю, і трициклічна кільцева система може мати всього 3 або 4 загальні атоми вуглецю. У деяких аспектах карбоцикліл є C_3 - C_8 - або C_3 - C_6 -карбоциклілом, який може бути заміщеним (тобто необов'язково заміщеним) одним або більше, 1-4, як правило, 1-3, або 1, або 2 залишками, представленими в даному описі для алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, арилалкілу і алкіларилу, і/або іншими залишками, включаючи замісники, визначені в даному описі для необов'язкових замісників, і в деяких аспектах є незаміщеним. У інших аспектах циклоалкільний залишок, група або замісник є C_3 - C_6 -циклоалкілом, вибраним з групи, яка складається з циклопропілу, циклопентилу і циклогексилу, або є C_3 - C_8 -циклоалкілом, що включає цю групу і додатково включає інші циклічні залишки, що мають не більше 8 атомів вуглецю у своїх циклічних кільцевих системах. Якщо кількість атомів вуглецю не вказана, карбоциклільний залишок, група або замісник має від 3 до 8 атомів вуглецю у своїй карбоциклічній кільцевій системі.

Термін "карбоцикло" сам по собі або як частина іншого терміна, якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується необов'язково заміщеного карбоциклілу, як визначено вище, де інший атом водню цієї циклоалкільної кільцевої системи видалений (тобто є бівалентним) і є C_3 - C_{50} - або C_3 - C_{30} -карбоцикло, як правило, C_3 - C_{20} - або C_3 - C_{12} -карбоцикло, більш типово $-C_3$ - C_8 - або C_3 - C_6 -карбоцикло, і в деяких аспектах є незаміщеним або необов'язково заміщеним C_3 -, C_5 - або C_6 -карбоцикло. Якщо кількість атомів вуглецю не вказана, карбоциклічний залишок, група або замісник має від 3 до 8 атомів вуглецю в своїй карбоциклічній кільцевій системі.

У деяких аспектах цей інший атом водню видаляють з моновалентного атома вуглецю циклоалкілу для отримання бівалентного атома вуглецю, який в деяких випадках є спіро-атомом вуглецю, що перериває алкільний залишок цим карбоциклічним атомом вуглецю. У таких випадках спіро-атом вуглецю приписують рахунку атомом вуглецю перерваного алкільного залишку, і карбоциклічну кільцеву систему з карбоциклом вказують як таку, що входить в алкільний залишок. У цих аспектах карбоциклічний залишок, група або замісник є C_3 - C_6 -карбоциклом у формі спіро-кільцевою системою і вибрана з групи, яка складається з циклопроп-1,1-діїлу, циклобутил-1,1-діїлу, циклопент-1,1-діїлу і циклогекс-1,1-діїлу, або є C_3 - C_8 -карбоциклом або іншим бівалентним циклічним залишком, що має не більше 8 атомів вуглецю в своїх циклічних кільцевих системах. Карбоцикл може бути насиченим або ненасиченим карбоциклом і/або може бути заміщеним або незаміщеним таким чином, як описано для карбоциклільного залишку. Якщо він є ненасиченим, один або обидва моновалентні атоми вуглецю карбоциклічного залишку можуть бути sp^2 атомами вуглецю з однієї і тієї ж або різних функціональних груп з подвійним зв'язком, або обидва моновалентні атоми вуглецю можуть бути суміжними або несуміжними sp^3 атомами вуглецю.

У межах винаходу термін "алкеніл", сам по собі або як частина іншого терміна, якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується органічного залишку, замісника або групи, що містить одну або більше функціональних груп з подвійним зв'язком (наприклад, залишок $-CH=CH-$), або 1, 2, 3, 4, 5 або 6 або більше, як правило, 1, 2 або 3 таких функціональних груп, більш типово - одну таку функціональну групу, і в деяких аспектах вона може бути заміщеною (тобто є необов'язково заміщеною) арильним залишком або групою, такою як феніл, або може містити неароматичні зв'язані нормальні, вторинні, третинні або циклічні атоми вуглецю, тобто лінійні, розгалужені, циклічні або будь-яку їх комбінацію, як частину базового залишку, якщо алкенільний замісник, залишок або група не є вінільним залишком (наприклад, залишок $-CH=CH_2$). Алкенільний залишок, група або замісник, що має множину подвійних зв'язків, може мати подвійні зв'язки, розташовані суміжно (тобто залишок 1,3-бутадієніл) або несуміжно з одним або більше проміжними насиченими атомами вуглецю або їх комбінацією за умови, що циклічне, суміжне розташування подвійних зв'язків не утворює циклічну сполучену систему з $4n+2$ електронів (тобто не є ароматичною).

Алкенільний залишок, група або замісник містить щонайменше один sp^2 атом вуглецю, в якому атом вуглецю є бівалентним і сполучений подвійним зв'язком з іншим органічним залишком або структурою Маркуша, з якою він зв'язаний, або містить щонайменше два sp^2 атоми вуглецю, зв'язаних один з одним, де один з sp^2 атомів вуглецю є моновалентним і з'єднаний одинарним зв'язком з іншим органічним залишком або структурою Маркуша, з якою

він зв'язаний. Як правило, коли алкеніл використовують як групу Маркуша (тобто він є замісником), алкеніл з'єднаний одинарним зв'язком з формулою Маркуша або іншим органічним залишком, з яким він з'єднаний через sp^2 атом вуглецю алкенової функціональної групи алкенільного залишку. У деяких аспектах, якщо визначений алкенільний залишок, молекули включають молекули, які відповідають будь-яким з необов'язково заміщених алкільних або карбоциклільних груп, залишків або замісників, представлених в даному описі, що мають один або більше ендо-подвійних зв'язків, в яких sp^2 атом вуглецю є моновалентним, і моновалентні залишки, отримані при видаленні атома водню з sp^2 атома вуглецю батьківського алкенової сполуки. Такі моновалентні залишки, як необмежувальні приклади, включають вініл ($-CH=CH_2$), аліл, 1-метилвініл, бутеніл, ізо-бутеніл, 3-метил-2-бутеніл, 1-пентеніл, циклопентеніл, 1-метил-циклопентеніл, 1-гексеніл, 3-гексеніл і циклогексеніл. У деяких аспектах термін "алкеніл" включає ці і/або інші лінійні, тільки вуглець-вмісні залишки, що містять щонайменше одну функціональну групу з подвійним зв'язком, в якому один із sp^2 атомів вуглецю є моновалентним.

Кількість атомів вуглецю в алкенільному залишку визначають за кількістю sp^2 атомів вуглецю алкенових функціональних груп, що визначають її як алкенільний замісник, і загальною кількістю суміжних неароматичних атомів вуглецю, приєднаних до кожного з цих sp^2 атомів вуглецю, не включаючи будь-який атом вуглецю з іншого залишку або структури Маркуша, для якої алкенільний залишок є варіабельною групою, і з будь-якого необов'язкового замісника до алкенільного залишку. Ця кількість знаходиться в діапазоні від 1 до 50 або від 1 до 30, як правило, від 1 до 20 або від 1 до 12, більш типово - від 1 до 8, від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів вуглецю, якщо функціональна група з подвійним зв'язком з алкенільного залишку з'єднана подвійним зв'язком зі структурою Маркуша (наприклад, $=CH_2$), або знаходиться в діапазоні від 2 до 50, як правило, від 2 до 30, від 2 до 20 або від 2 до 12, більш типово - від 2 до 8, від 2 до 6 або від 2 до 4 атомів вуглецю, якщо функціональна група з подвійним зв'язком з алкенільного залишку зв'язана одинарним зв'язком зі структурою Маркуша (наприклад, $-CH=CH_2$). Наприклад, термін " C_2 - C_8 -алкеніл" означає алкенільний залишок, що містить 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів вуглецю, де щонайменше два є sp^2 атомами вуглецю, зв'язаними один з одним, при цьому один з цих атомів вуглецю є моновалентним, і термін " C_2 - C_6 -алкеніл" означає алкенільний залишок, що містить 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, де щонайменше два є sp^2 атомами вуглецю, зв'язаними один з одним, при цьому один з цих атомів вуглецю є моновалентним. У деяких аспектах, алкенільний замісник або група є C_2 - C_6 - або C_2 - C_4 -алкенільним залишком, що має тільки два sp^2 атоми вуглецю, зв'язані один з одним, при цьому один з цих атомів вуглецю є моновалентним, і в інших аспектах цей алкенільний залишок є незаміщеним або заміщеним 1-4 або більше, як правило, 1-3, більш типово - 1 або 2 незалежно вибраними залишками, як представлено в даному описі, включаючи замісники, як визначено в даному описі, у випадку необов'язкових замісників, за винятком, якщо інше не вказане конкретно, алкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, алкеніл, алкініл і будь-який інший залишок таким чином, що заміщений алкеніл відрізняється тільки кількістю суміжних неароматичних атомів вуглецю відносно незаміщеного алкенілу, де заміни можуть знаходитися в будь-яких суміжних sp^2 атомах вуглецю і sp^3 атомах вуглецю алкенільного залишку, якщо вони є. Як правило, алкенільний замісник є C_2 - C_6 - або C_2 - C_4 -алкенільним залишком, що має тільки два sp^2 атоми вуглецю, зв'язаних один з одним. Якщо кількість атомів вуглецю не вказана, алкенільний залишок містить від 2 до 8 атомів вуглецю.

У межах винаходу термін "алкенілен" сам по собі або як частина іншого терміна, якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується органічного залишку, замісника або групи, що містить один або більше залишки з подвійними зв'язками, як описано вище для алкенілу, має вказану кількість атомів вуглецю і має два радикальні центри, отримані за допомогою видалення двох атомів водню з того ж або двох різних sp^2 атомів вуглецю алкенової функціональної групи в батьківському алкені. У деяких аспектах алкеніленовий залишок є залишком алкенільного радикала, як представлений в даному описі, в якому атом водню видалений з того ж або іншого sp^2 атома вуглецю функціональної групи з подвійним зв'язком в алкенільному радикалові або з sp^2 атома вуглецю з іншого залишку з подвійним зв'язком для отримання бірадикала. Як правило, алкеніленові залишки включають бірадикали, що містять структуру $-C=C-$ або $-C=C-X^1-C=C-$, де X^1 відсутній або є необов'язково заміщеним насиченим алкіленом, як визначено в даному описі, як правило, що є C_1 - C_6 -алкіленом, більш типово, що є незаміщеним. Кількість атомів вуглецю в алкеніленовому залишку визначається кількістю sp^2 атомів вуглецю його алкенових функціональних груп, що визначають його як алкеніленовий залишок, і загальною кількістю суміжних неароматичних атомів вуглецю, приєднаних до кожного з sp^2 атомів вуглецю, не включаючи будь-які атоми вуглецю з іншого залишку або структури Маркуша, в якій алкенільний залишок присутній як варіабельна група. Якщо не вказано інакше, ця кількість знаходиться в діапазоні від 2 до 50 або від 2 до 30, як правило, від 2 до 20 або від 2

до 12, більш типово - від 2 до 8, від 2 до 6 або від 2 до 4 атомів вуглецю. Наприклад, термін "C₂-C₈-алкенілен" означає алкеніленовий залишок, що містить 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів вуглецю, де щонайменше два є sp² атомами вуглецю, серед яких один є бівалентним або обидва є моновалентними, зв'язаними один з одним, і термін "C₂-C₆-алкенілен" означає алкенільний залишок, що містить 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, де щонайменше два є sp² атомами вуглецю, де щонайменше два є sp² атомами вуглецю, де один є бівалентним або обидва є моновалентними, зв'язаними один з одним. У деяких аспектах алкеніленовий залишок є C₂-C₆- або C₂-C₄-алкеніленом, що має два sp² атоми вуглецю, зв'язані один з одним, де обидва sp² атоми вуглецю є моновалентними і в деяких аспектах є незаміщеними. Якщо кількість атомів вуглецю не вказана, алкеніленовий залишок містить від 2 до 8 атомів вуглецю і є незаміщеним або заміщеним тим же чином, як описано для алкенільного залишку.

У межах винаходу термін "алкініл" сам по собі або як частина іншого терміна, якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується органічного залишку, замісника або групи, що містить одну або більше функціональних груп з потрійним зв'язком (наприклад, залишок -C≡C-) або 1, 2, 3, 4, 5, або 6 або більше, як правило, 1, 2 або 3 таких функціональних груп, більш типово - одну таку функціональну групу, і в деяких аспектах він може бути заміщеним (тобто є необов'язково заміщеним) арильним залишком, таким як феніл, або алкенільним залишком або зв'язаними нормальними, вторинними, третинними або циклічними атомами вуглецю, тобто лінійними, розгалуженими, циклічними або будь-якою їх комбінацією, якщо алкінільний замісник, залишок або група не є -C≡CH. Алкінільний залишок, група або замісник, що містить множину потрійних зв'язків, може мати потрійні зв'язки, розташовані суміжно або несуміжно з одним або більше проміжними насиченими або ненасиченими атомами вуглецю або їх комбінацією, за умови, що циклічне, суміжне розташування потрійних зв'язків не утворює циклічну сполучену систему 4n+2 електронів (тобто не є ароматичним).

Алкінільний залишок, група або замісник містить щонайменше два sp атоми вуглецю, де атоми вуглецю зв'язані один з одним, і де один з sp атомів вуглецю з'єднаний одинарним зв'язком з іншим органічним залишком або структурою Маркуша, з якою він зв'язаний. Якщо алкініл використовують як групу Маркуша (тобто він є замісником), алкініл з'єднаний одинарним зв'язком з формулою Маркуша або іншим органічним залишком, з яким він зв'язаний через вуглець з потрійним зв'язком (тобто sp атом вуглецю) кінцевої алкінової функціональної групи. У деяких аспектах, якщо вказаний алкінільний залишок, група або замісник, молекула включає будь-яку з необов'язково заміщених алкільних або карбоциклільних груп, залишків або замісників, представлених в даному описі, що містять одну або більше ендо-потрійних зв'язків, і моновалентних залишків, отриманих при видаленні атома водню їх sp атома вуглецю батьківської алкінової сполуки. Такі моновалентні залишки, як необмежувальні приклади, включають -C≡CH, і -C≡C-CH₃, -C≡C-Cl і -C≡C-Ph.

Кількість атомів вуглецю в алкінільному замісникові визначають за кількістю sp атомів вуглецю алкенової функціональної групи, що визначає його як алкінільний замісник, і загальною кількістю суміжних неароматичних атомів вуглецю, приєднаних до кожного з цих sp атомів вуглецю, не включаючи будь-який атом вуглецю з іншого залишку або структури Маркуша, для якої алкенільний залишок є варіабельною групою. Ця кількість може варіюватися в діапазоні від 2 до 50, як правило, від 2 до 30, від 2 до 20 або від 2 до 12, більш типово - від 2 до 8, від 2 до 6 або від 2 до 4 атомів вуглецю, де функціональна група з потрійним зв'язком з'єднана одинарним зв'язком зі структурою Маркуша (наприклад, -CH≡CH). Наприклад, термін "C₂-C₈-алкініл" означає алкінільний залишок, що містить 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів вуглецю, де щонайменше два є sp атомами вуглецю, зв'язаними один з одним, при цьому один з цих атомів вуглецю є моновалентним, і термін "C₂-C₆-алкініл" означає алкінільний залишок, що містить 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, де щонайменше два є sp атомами вуглецю, зв'язаними один з одним, при цьому один з цих атомів вуглецю є моновалентним. У деяких аспектах алкінільний замісник або група є C₂-C₆- або C₂-C₄-алкінільним залишком, що має два sp атоми вуглецю, зв'язані один з одним, при цьому один з цих атомів вуглецю є моновалентним, і в інших аспектах цей алкінільний залишок є незаміщеним. Якщо кількість атомів вуглецю не вказана, алкінільний залишок, група або замісник має від 2 до 8 атомів вуглецю. Алкінільний залишок може бути заміщеним або незаміщеним таким же чином, як описано для алкенільного залишку, за винятком того, що заміна в моновалентному sp атомі вуглецю недопустима.

У межах винаходу термін "арил" сам по собі або як частина іншого терміна, якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується органічного залишку, замісника або групи, що має ароматичну або конденсовану ароматичну кільцеву систему без кільцевих гетероатомів, що містить або що складається з 1, 2, 3 або від 4 до 6 ароматичних кілець, кожне з яких є незалежно необов'язково заміщеним, як правило, що складається з 1-3 ароматичних

кілець, більш типово - 1 або 2 ароматичних кілець, кожне з яких є незалежно необов'язково заміщеним, де кільця складаються тільки з атомів вуглецю, що беруть участь в циклічно сполученій системі $4n+2$ електронів (правило Хюккеля), як правило, 6, 10 або 14 електронів, деякі з яких можуть додатково брати участь в екзоциклічному сполученні з гетероатомом (крос-сполучені, наприклад, хінон). Арильні замісники, залишки або групи, як правило, утворені шістьма, вісьмома, десятьма або більше суміжними ароматичними атомами вуглецю до 24 атомів для включення C_6-C_{24} -арилу, і в деяких аспектах є C_6-C_{20} - або C_6-C_{12} -арилом. Арильні замісники, залишки або групи є необов'язково заміщеними і в деяких аспектах є незаміщеними або заміщеними 1, 2, 3 або більше, як правило, 1 або 2, незалежно вибраними замісниками, як визначено в даному описі для алкілу, алкенілу, алкінілу або іншого залишку, представленого в даному описі, включаючи інший арил або гетероарил для утворення біарилу або гетеробіарилу і інших необов'язкових замісників, як визначено в даному описі. В інших аспектах арили є C_6-C_{10} -арилами, такими як феніл і нафталініл, і фенантрил. Так як для ароматичності в нейтральному арильному залишку необхідна парна кількість електронів, потрібно розуміти, що вказаний діапазон для цього залишку не буде включати молекули з непарною кількістю ароматичних атомів вуглецю. Коли арил використовують як групу Маркуша (тобто замісник), арил приєднують до формули Маркуша або іншого органічного залишку, з яким він зв'язаний через ароматичний атом вуглецю арильної групи.

У межах винаходу термін "гетероцикліл" сам по собі або як частина іншого терміна, якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується карбоциклілу, в якому один або більше, але не всі скелетні атоми вуглецю з приєднаними до них атомами водню в карбоциклічній кільцевій системі замінюють незалежно вибраними гетероатомами або гетероатомними залишками, необов'язково заміщеними, якщо можливо, включаючи, як необмежувальні приклади, N/NH, O, S, Se, B, Si і P, де два або більше гетероатомів або гетероатомних залишків, як правило, 2, можуть бути суміжними один з одним або розділеними одним або більше атомами вуглецю в одній кільцевій системі, як правило, 1-3 атомами вуглецю. Ці гетероатоми або гетероатомні залишки, як правило, є N/NH, O і S. Гетероцикліл, як правило, містить моновалентний скелетний атом вуглецю або моновалентний гетероатом або гетероатомний залишок і має всього від одного до десяти гетероатомів і/або гетероатомних залишків, як правило, усього від 1 до 5, або більше типово - усього від 1 до 3, або 1, або 2, за умови, що не всі скелетні атоми в будь-якому з гетероциклічних кілець у гетероциклілі є гетероатомами і/або гетероатомними залишками (тобто щонайменше один атом вуглецю не замінений в кожному кільці, при цьому щонайменше один атом замінений в одному з кілець), де кожний гетероатом або гетероатомний залишок в кільцях необов'язково заміщений, якщо можливо, незалежно вибраний з групи, яка складається з N/NH, O і S, за умови, що будь-яке кільце містить два суміжні атоми O або S. Приклади гетероциклілів і гетероарилів, які в сукупності позначаються як гетероцикли, наведені в Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), зокрема, розділи 1, 3, 4, 6, 7 і 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, з 1950 року до цього часу), зокрема, томи 13, 14, 16, 19 і 28; і J. Am. Chem. Soc. 1960, 82:5545-5473, зокрема, 5566-5573).

Якщо гетероцикліл використовують як групу Маркуша (тобто замісник), насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце гетероциклілу приєднують до структури Маркуша або іншого залишку, з яким він зв'язаний через атом вуглецю або гетероатом цього гетероциклічного кільця, де таке приєднання не приводить до нестабільного або недопустимого формального ступеня окиснення цього атома вуглецю або гетероатома. У цьому контексті гетероцикліл є моновалентним залишком, в якому гетероциклічне кільце гетероциклічної кільцевої системи, що визначає її як гетероцикліл, є неароматичним, але його можна конденсувати з карбоциклічним, арильним або гетероарильним кільцем, і воно включає феніл-конденсовані (тобто бензо) гетероциклічні залишки.

Гетероцикліл являє собою C_3-C_{50} - або C_3-C_{30} -карбоцикліл, як правило, C_3-C_{20} - або C_3-C_{12} -карбоцикліл, більш типово - C_3-C_8 - або C_3-C_6 -карбоцикліл, де 1, 2 або 3 або більше, але не всі з атомів вуглецю циклоалкільної кільцевої системи, замінені разом з приєднаними до них атомами водню, як правило, 1, 2, 3 або 4, більш типово - 1 або 2, замінені гетероатомом або гетероатомним залишком, незалежно вибраним з групи, яка складається з N/NH, O і S, необов'язково заміщеними, якщо можливо, і, таким чином, є C_3-C_{50} - або C_3-C_{30} -гетероциклілом, як правило, C_3-C_{20} - або C_3-C_{12} -гетероциклілом, більш типово - C_3-C_6 - або C_5-C_6 -гетероциклілом, де підрядковим індексом вказана загальна кількість скелетних атомів (включаючи атоми вуглецю і гетероатоми) гетероциклічних кільцевих систем гетероциклілу. У деяких аспектах гетероцикліл містить від 0 до 2 скелетних гетероатомів N, від 0 до 2 скелетних гетероатомів O

або від 0 до 1 скелетного гетероатома S, необов'язково заміщених, або деяких їх комбінацій, за умови, що щонайменше один із вказаних гетероатомів присутній в гетероциклічній кільцевій системі гетероциклілу. Гетероцикліл може бути насиченим або частково ненасиченим і/або незаміщеним або заміщеним в скелетному атомі вуглецю залишком оксогрупи ($=O$), як в піролідін-2-оні, і/або в скелетному гетероатомі з одним або двома залишками оксогрупи, що є прикладами гетероатомних необов'язкових замісників, присутніх таким чином, що вони містять окиснений гетероатом, як необмежувальні приклади, $-N(=O)$, $-S(=O)$ - або $-S(=O)_2$ -. Повністю насичений або частково ненасичений гетероцикліл може бути заміщеним або додатково заміщеним алкілом, (гетеро)арилом, (гетеро)арилалкілом, алкенілом, алкінілом або іншим залишком, як представлено в даному описі, включаючи необов'язкові замісники, як визначено в даному описі, або комбінацію 2, 3 або більше, як правило, 1 або 2 таких замісників. У певних аспектах гетероцикліл вибраний з групи, яка складається з піролідінілу, піперидінілу, морфолінілу і піперазинілу.

У межах винаходу термін "гетероцикло" сам по собі або як частина іншого терміна, якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується гетероциклільного залишку, групи або замісника, як визначено вище, де атом водню з моновалентного атома вуглецю, атом водню з іншого скелетного атома (атома вуглецю або атома азоту, якщо останній присутній) або електрон зі скелетного атома азоту, якщо можливо, видалений, або електрон з кільцевого атома азоту, що ще не є моновалентним, видалений і замінений зв'язком (тобто є бівалентним). У деяких аспектах замінений другий атом водню є атомом водню з моновалентного атома вуглецю батьківського гетероциклілу, що, таким чином, утворює спіро-атом вуглецю, що в деяких випадках може приводити до переривання алкільного залишку цим карбоциклічним атомом вуглецю. У таких випадках спіро-атом вуглецю приписують рахунку атомів вуглецю перерваного алкільного залишку, і рахунок скелетних атомів гетероциклічної кільцевої системи з гетероциклом вказують як включений в алкільний залишок.

У межах винаходу термін "гетероарил" сам по собі або як частина іншого терміна, якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується арильного залишку, групи або замісника, як визначено в даному описі, де один або більше, але не всі з ароматичних атомів вуглецю ароматичної кільцевої системи арилу, замінюють гетероатомом. Гетероарил, як правило, містить всього від одного до чотирьох скелетних гетероатомів у кільцях гетероарильної кільцевої системи, за умови, що не всі скелетні атоми будь-якої кільцевої системи в гетероарилі є гетероатомами, що є необов'язково заміщеними, якщо можливо, і містять від 0 до 3 скелетних гетероатомів N, від 1 до 3 скелетних гетероатомів O або від 0 до 3 N скелетних гетероатомів, як правило, від 0 до 1 скелетного гетероатома O і/або від 0 до 1 скелетного гетероатома S, за умови наявності щонайменше одного скелетного гетероатома. Гетероарил може бути моноциклічним, біциклічним або поліциклічним. Поліциклічний гетероарил, як правило, є C_5 - C_{50} - або C_5 - C_{30} -гетероарилом, більш типово - C_5 - C_{20} - або C_5 - C_{12} -гетероарилом, біциклічний гетероарил, як правило, є C_5 - C_{10} -гетероарилом, і моноциклічний гетероарил, як правило, є C_5 - C_6 -гетероарилом, де підрядковим індексом вказана загальна кількість скелетних атомів (включаючи атоми вуглецю і гетероатоми) ароматичних кільцевих систем гетероарилу. У деяких аспектах гетероарил є біциклічним арильним залишком, де 1, 2, 3, 4 або більше, як правило, 1, 2 або 3, з атомів вуглецю ароматичних кілець і приєднані до них атоми водню батьківського біциклічного арильного залишку замінені незалежно вибраними гетероатомами або гетероатомними залишками, або є моноциклічним арильним залишком, де 1, 2, 3 або більше, як правило, 1 або 2, з атомів вуглецю ароматичних кілець і приєднані до них атоми водню батьківського моноциклічного арильного залишку замінені незалежно вибраним гетероатомом і/або гетероатомним залишком, де гетероатом або гетероатомний залишок є необов'язково заміщеним, якщо можливо, включаючи N/NH, O і S, за умови, що не всі скелетні атоми будь-якої ароматичної кільцевої системи в батьківському арильному залишку замінені гетероатомами і, більш типово, киснем ($-O-$), сіркою ($-S-$), азотом ($=N-$) або $-NR-$, що є гетероатомним залишком, таким чином, що гетероатом азоту є необов'язково заміщеним, де R є -H, захисною групою азоту або необов'язково заміщеним C_1 - C_{20} -алкілом або є необов'язково заміщеним C_6 - C_{24} -арилом або C_5 - C_{24} -гетероарилом, які утворюють гетеробіарил. В інших аспектах 1, 2 або 3 атоми вуглецю ароматичних кілець і приєднані до них атоми водню батьківського арильного залишку замінені азотом, заміщеним іншим органічним залишком так, щоб зберегти циклічну сполучену систему. В інших аспектах ароматичний вуглецевий радикал батьківського арильного залишку замінений ароматичним азотистим радикалом. В будь-якому з цих аспектів гетероатом азоту, сірки або кисню бере участь в сполученій системі за допомогою пі-зв'язку зі суміжним атомом у кільцевій системі або неподіленої пари електронів на гетероатомі. В інших аспектах гетероарил має структуру гетероциклілу, як визначено в даному

описі, де кільцева система ароматизована.

Як правило, гетероарил є моноциклічним, в деяких аспектах таким, що має 5-членну або 6-членну гетероароматичну кільцеву систему. 5-членний гетероарил є моноциклічним C_5 -гетероарилом, що містить від 1 до 4 ароматичних атомів вуглецю і необхідну кількість ароматичних гетероатомів у гетероароматичній кільцевій системі. 6-членний гетероарил є моноциклічним C_6 -гетероарилом, що містить від 1 до 5 ароматичних атомів вуглецю і необхідну кількість ароматичних гетероатомів у гетероароматичній кільцевій системі. Гетероарили, що є 5-членними, містять чотири, три, два або один ароматичний гетероатом, і гетероарили, що є 6-членними, включають гетероарили, що містять п'ять, чотири, три, два або один ароматичний гетероатом.

C_5 -гетероарили, що також позначаються як 5-членний гетероарил, є моновалентними залишками, отриманими при видаленні атома водню зі скелетного ароматичного атома вуглецю або електрона зі скелетного ароматичного гетероатома, якщо можливо, з батьківської ароматичної гетероциклічної сполуки, яка в деяких аспектах вибрана з групи, яка складається з піролу, фурану, тіофену, оксазолу, ізоксазолу, тіазолу, ізотіазолу, імідазолу, піразолу, триазолу і тетразолу. У інших аспектах батьківський гетероцикл вибраний з групи, яка складається з тіазолу, імідазолу, оксазолу і триазолу і, як правило, є тіазолом або оксазолом, більш типово - тіазолом.

C_6 -гетероарили, що є 6-членними, є моновалентними залишками, отриманими при видаленні атома водню з ароматичного атома вуглецю або електрона з ароматичним гетероатомом, якщо можливо, з батьківської ароматичної гетероциклічної сполуки, яка в деяких аспектах вибрана з групи, яка складається з піридину, піридазину, піримідину і триазину. Гетероарил може бути заміщений або додатково заміщений алкілом, (гетеро)арилалкілом, алкенілом або алкінілом, або арилом або іншим гетероарилом з утворенням гетеробіарилу, або іншими залишками, як представлено в даному описі, включаючи необов'язкові замісники, як визначено в даному описі, або комбінацією 2, 3 або більше, як правило, 1 або 2 таких замісників.

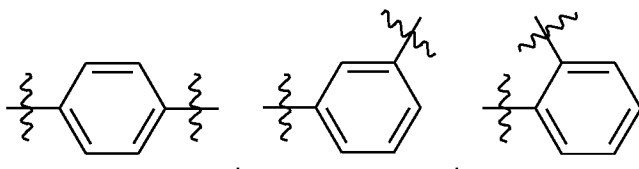
У межах винаходу термін "5-членний азотовмісний гетероарил" сам по собі або як частина іншого терміна, якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується моновалентного 5-членного гетероароматичного залишку, що містить щонайменше один атом азоту в своїй ароматичній кільцевій системі, і, як правило, є моноциклічним гетероарилом або конденсований з арилом або іншою гетероарильною кільцевою системою, де 5-членний гетероароматичний залишок містить один або більше інших незалежно вибраних гетероатомів і/або гетероатомних залишків, таких як N/NH, O або S, необов'язково заміщених, якщо можливо. Приклади 5-членних гетероариленив включають 5-членні гетероарилени, в яких батьківський гетероцикл є тіазолом, імідазолом, оксазолом і триазолом і, як правило, є тіазолом або оксазолом, більш типово - тіазолом.

У межах винаходу термін "арилалкіл" або "гетероарилалкіл" сам по собі або як частина іншого терміна стосується арильного або гетероарильного залишку, зв'язаного з алкільним залишком, тобто (арил)-алкіл-, де алкільні і арильні групи є такими, як описано вище. Як правило, арилалкіл є (C_6 - C_{24} -арил)- C_1 - C_{12} -алкільним залишком, групою або замісником, і гетероарилалкіл є (C_5 - C_{24} -гетероарил)- C_1 - C_{12} -алкільним залишком, групою або замісником. Якщо (гетеро)арилалкіл використовують як групу Маркуша (тобто замісник), алкільний залишок (гетеро)арилалкілу приєднують до формули Маркуша, з якою він зв'язаний через sp^3 атом вуглецю його алкільного залишку. У деяких аспектах арилалкіл являє собою (C_6 - C_{24} -арил)- C_1 - C_{12} алкіл- або (C_6 - C_{20} -арил)- C_1 - C_{20} -алкіл-, як правило, (C_6 - C_{12} -арил)- C_1 - C_{12} -алкіл- або (C_6 - C_{10} -арил)- C_1 - C_{12} -алкіл-, більш типово - (C_6 - C_{10} -арил)- C_1 - C_6 алкіл-, включаючи, як необмежувальні приклади, $C_6H_5-CH_2-$, $C_6H_5-CH(CH_3)CH_2-$ і $C_6H_5-CH_2-CH(CH_2CH_2CH_3)-$. (Гетеро)арилалкіл- може бути незаміщеним або заміщеним таким же чином, як описано для (гетеро)арильних і/або алкільних залишків. Необов'язково заміщений алкільний залишок, як визначено в даному описі, заміщений необов'язково заміщеним арилом, також є необов'язково заміщеним арилалкілом і, таким чином, потрапляє в опис необов'язково заміщеного алкілу, якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом.

У межах винаходу термін "арилен" або "гетероарилен" сам по собі або як частина іншого терміна, якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, означає ароматичний або гетероароматичний бірадикальний залишок, який утворює два ковалентні зв'язки (тобто є бівалентним) в іншому органічному залишку, зв'язки в якому знаходяться в орто-, мета- або пара-конфігурації. Арилен і деякі гетероарилени включають бівалентні молекули, отримані за допомогою видалення атома водню з батьківського арильного або гетероарильного залишку, групи або замісника, як визначено в даному описі. Інші гетероарилени є бівалентними

молекулами, в яких атоми водню видалені з двох різних ароматичних атомів вуглецю батьківського ароматичного гетероциклу з утворенням бірадикальної молекули, або видалений атом водню з ароматичного атома вуглецю або гетероатома і видалений інший атом водню або електрон з іншого ароматичного гетероатома з батьківського ароматичного гетероциклу з утворенням бірадикальної молекули, в якій один ароматичний атом вуглецю і один ароматичний гетероатом є моновалентним, або кожний з двох різних ароматичних гетероатомів є моновалентним. Гетероарилени додатково включає гетероарилени, в якому гетероатоми і/або гетероатомні залишки замінюють один або більше, але не всі з ароматичних атомів вуглецю батьківського арилену.

Необмежувальними прикладами ариленів, що є необов'язково заміщеними в інших положеннях, є феніл-1,2-ен, феніл-1,3-ен і феніл-1,4-ен, представлені наступними структурами:



У межах винаходу термін "5-членний азотовмісний гетероарилени" сам по собі або як частина іншого терміна, якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується бівалентного 5-членного гетероароматичного залишку, що містить щонайменше один атом азоту в своїй ароматичній кільцевій системі і, як правило, є моноциклічним гетероариленом або конденсований з арилом або іншою гетероарильною кільцевою системою, де 5-членний гетероароматичний залишок може додатково містити один або більше інших незалежно вибраних гетероатомів і/або гетероатомних залишків, таких як N/NH, O або S, необов'язково заміщених, якщо можливо. Приклади 5-членних гетероаріленів включають гетероарилени, в яких батьківський гетероцикл є тіазолом, імідазолом, оксазолом і триазолом і, як правило, є тіазолом або оксазолом, більш типово - тіазолом.

У межах винаходу термін "гетероалкіл" сам по собі або в комбінації з іншим терміном, якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується необов'язково заміщеного нерозгалуженого або розгалуженого вуглеводню, повністю насиченого або такого, що має від 1 до 3 ступенів ненасиченості і що містить від 1 до 12 атомів вуглецю і від 1 до 6 гетероатомів, як правило, від 1 до 5 гетероатомів, більш типово - один або два гетероатоми або гетероатомних залишків, вибраних з групи, яка складається з O, N/NH, Si і S, необов'язково заміщених, якщо можливо, і включає атом азоту і сірки, кожний з яких незалежно необов'язково окиснений до N-оксиду, сульфоксиду або сульфону, або де один або більше з атомів азоту є необов'язково заміщеними або четвертинними. Гетероатоми або гетероатомні залишки O, N/NH, S, і/або Si можна вміщувати в будь-яке внутрішнє положення гетероалкільної групи або в кінцеве положення необов'язково заміщеної алкільної групи гетероалкілу. У деяких аспектах гетероалкіл є повністю насиченим або має 1 ступінь ненасиченості і містить від 1 до 6 атомів вуглецю і від 1 до 2 гетероатомів, і в інших аспектах цей гетероалкіл є незаміщеним. Необмежувальними прикладами є $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)-CH}_3$, $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-C(O)-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH=CH-O-CH}_3$, $-\text{Si(CH}_3\text{)}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH=N-O-CH}_3$ і $-\text{CH=CH-N(CH}_3\text{)-CH}_3$. До двох гетероатомів можуть бути послідовними, прикладом чого є $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ і $-\text{CH}_2\text{-O-Si(CH}_3\text{)}_3$.

Гетероалкіл, як правило, позначають за кількістю суміжних гетероатомів і неароматичних атомів вуглецю, що включають суміжні атоми вуглецю, приєднані до гетероатомів, якщо не вказано інакше або інше не слідує з контексту. Таким чином, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ і $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)-CH}_3$ обидва є C_4 -гетероалкілами, і $-\text{CH}_2\text{-CH=N-O-CH}_3$ і $-\text{CH=CH-N(CH}_3\text{)}_2$ обидва є C_5 -гетероалкілами. Гетероалкіл може бути незаміщеним або заміщеним (тобто необов'язково заміщеним) по його гетероатому або гетероатомному компоненту будь-яким із залишків, представлених в даному описі, включаючи необов'язковий замісник, як визначено в даному описі, і/або по його алкільному компоненту 1-4 або більше, як правило, 1-3, або 1, або 2 незалежно вибраними залишками, як представлено в даному описі, включаючи необов'язкові замісники, як визначено в даному описі, за винятком алкілу, (гетеро)арилалкілу, алкенілу, алкінілу і іншого гетероалкілу, якщо конкретно не вказано інакше.

Як визначено в даному описі, аміноалкіл є прикладом гетероалкілу, в якому атом вуглецю алкільного залишку аміноалкілу є моновалентним для приєднання до іншого органічного залишку, з яким його зв'язують, але відрізняється за позначенням нумерації тільки вказівкою кількості суміжних атомів вуглецю його алкільного залишку.

У межах винаходу термін "гетероалкілен" сам по собі або в комбінації з іншим терміном, якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, означає бівалентну групу, отриману з гетероалкілу (як вказано вище) за допомогою видалення атома водню або електрона гетероатома з батьківського гетероалкілу для отримання бівалентного залишку, включаючи, як необмежувальні приклади, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ і $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. У випадку гетероалкілену, його гетероатоми можуть бути внутрішніми або можуть займати будь-який або обидва кінці його необов'язково заміщеного алкіленового ланцюга таким чином, що один або обидва з цих гетероатомів є моновалентними. Якщо гетероалкілен є компонентом лінкерної ланки, обидві орієнтації цього компонента в лінкерній ланці допустимі, якщо не вказано інакше або інше не слідує з контексту.

У межах винаходу термін "аміноалкіл" сам по собі або в комбінації з іншим терміном, якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується залишку, групи або замісника, що має основний азот, зв'язаний з одним кінцем радикала алкіленового залишку, як визначено вище, для отримання первинного аміну, в якому основний азот не є додатково заміщеним, або для отримання вторинного або третинного аміну, в якому основний амін додатково заміщений одним або двома незалежно вибраними необов'язково заміщеними C₁-C₁₂-алкільними залишками, відповідно, як описано вище. У деяких аспектах кожний необов'язково заміщений алкільний залишок незалежно являє собою C₁-C₈-алкіл або C₁-C₆-алкіл, і в інших аспектах один або обидва алкільні залишки є незаміщеними. У інших аспектах основний азот аміноалкілу разом з азотистими замісниками визначає необов'язково заміщений C₃-C₈-гетероциклі, що містить основний азот як скелетний атом, як правило, у формі азотовмісного C₃-C₆- або C₅-C₆-гетероциклілу, необов'язково заміщеного. Якщо аміноалкіл використовують як варіабельну групу для структури Маркуша, алкіленовий залишок аміноалкілу приєднаний до формули Маркуша, з якою він зв'язаний через sp³ атом вуглецю цього залишку, який в деяких аспектах являє собою інший кінець радикала вказаного вище алкілену. Аміноалкіл, як правило, позначають за кількістю суміжних атомів вуглецю його алкіленового залишку. Таким чином, C₁-аміноалкіл включає, як необмежувальні приклади, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃ і -CH₂N(CH₃)₂ і C₂-аміноалкіл включає, як необмежувальні приклади, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHCH₃ і -CH₂CH₂N(CH₃)₂.

Терміни "необов'язково заміщений алкіл", "необов'язково заміщений алкеніл", "необов'язково заміщений алкініл", "необов'язково заміщений арилалкіл", "необов'язково заміщений гетероцикл", "необов'язково заміщений арил", "необов'язково заміщений гетероарил", "необов'язково заміщений гетероарилалкіл" і подібні терміни стосуються алкілу, алкенілу, алкінілу, арилалкілу, гетероциклу, арилу, гетероарилу, гетероарилалкілу або іншого замісника, залишка або групи, як визначено або представлено в даному описі, де атоми водню цього замісника, залишку або групи необов'язково замінені іншими залишками або групами, або де аліциклічний вуглецевий ланцюг, що містить один із цих замісників, залишків або груп, перерваний заміною атомів вуглецю цього ланцюга іншими залишками або групами. У деяких аспектах алкенова функціональна група замінює два суміжні sp^3 атоми вуглецю алкільного замісника, за умови, що атом вуглецю радикала алкільного залишку не замінюють, таким чином, що необов'язково заміщений алкіл стає ненасиченим алкільним замісником.

Необов'язкові замісники, якими заміняють атоми водню в будь-якому з вказаних вище замісників, залишків або груп, незалежно вибрані з групи, яка складається з C₆-C₂₄-арилу, C₅-C₂₄-гетероарилу, гідроксилу, C₁-C₂₀-алкоксигрупи, C₆-C₂₄-арилоксигрупи, ціаногрупи, галогену, нітрогрупи, C₁-C₂₀-фторалкоксигрупи і аміногрупи, що включає -NH₂ і моно-, ди- та три-заміщені аміногрупи і їх захищені похідні, або вибрані з групи, яка складається з -X, -OR', -SR', -NH₂, -N(R')(R^{op}), -N(R^{op})₃, =NR', -CX₃, -CN, -NO₂, -NR'C(=O)H, -NR'C(=O)R^{op}, -NR'C(=O)R^{op}, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(R')R^{op}, -S(=O)₂R^{op}, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂N(R')R^{op}, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂N(R')R^{op}, -S(=O)₂OR', -S(=O)R^{op}, -OP(=O)(OR')(OR^{op}), -OP(OH)₃, -P(=O)(OR')(OR^{op}), -PO₃H₂, -C(=O)R', -C(=S)R^{op}, -CO₂R', -C(=S)OR^{op}, -C(=O)SR', -C(=S)SR', -C(=S)NH₂, -C(=S)N(R')(R^{op})₂, -C(=NR')NH₂, -C(=NR')N(R')R^{op} і їх солей, де кожний X незалежно вибраний з групи, яка складається з галогенів: - F, -Cl, -Br і -I; і де кожний R^{op} незалежно вибраний з групи, яка складається з C₁-C₂₀-алкілу, C₂-C₂₀-алкенілу, C₂-C₂₀-алкінілу, C₆-C₂₄-арилу, C₃-C₂₄-гетероциклілу, C₅-C₂₄-гетероарилу, захисної групи і залишку проліків, або два з R^{op} разом з гетероатомом, з яким вони обидва з'єднані, визначають C₃-C₂₄-гетероцикліл; і R' є атомом водню або R^{op}, де R^{op} вибраний з групи, яка складається з C₁-C₂₀-алкілу, C₆-C₂₄-арилу, C₃-C₂₄-гетероциклілу, C₅-C₂₄-гетероарилу і захисної групи.

Як правило, присутні не обов'язкові замісники вибрані з групи, яка складається з -X, -OH, -OR^{op}, -SH, -SR^{op}, -NH₂, -NH(R^{op}), -NR'(R^{op})₂, -N(R^{op})₃, =NH, =NR^{op}, -CX₃, -CN, -NO₂, -NR'C(=O)H, NR'C(=O)R^{op}, -CO₂H, -C(=O)H, -C(=O)R^{op}, -C(=O)NH₂, -C(=O)NR'R^{op}, -S(=O)₂R^{op}, -S(=O)₂NH₂, -

$S(=O)_2N(R')R^{op}$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')(R^{op})$, $-S(=O)_2OR'$, $-S(=O)R^{op}$, $-C(=S)R^{op}$, $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)N(R')R^{op}$, $-C(=NR')N(R^{op})_2$ і їх солей, де кожний X незалежно вибраний з групи, яка складається з -F і -Cl, де R^{op} , як правило, вибраний з групи, яка складається з C₁-C₆-алкілу, C₆-C₁₀-арилу, C₃-C₁₀-гетероциклілу, C₅-C₁₀-гетероарилу і захисної групи; і R' незалежно вибраний з групи, яка, як правило, складається з атома водню, C₁-C₆-алкілу, C₆-C₁₀-арилу, C₃-C₁₀-гетероциклілу, C₅-C₁₀-гетероарилу і захисної групи, незалежно вибраної з R^{op} .

Більш типово, присутні необов'язкові замісники вибрані з групи, яка складається з -X, $-R^{op}$, -OH, $-OR^{op}$, $-NH_2$, $-NH(R^{op})$, $-N(R^{op})_2$, $-N(R^{op})_3$, $-CX_3$, $-NO_2$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(=O)R^{op}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{op}$, $-C(=O)N(R^{op})_2$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{op}$, $-C(=O)H$, $-C(=O)R^{op}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(R^{op})$, $-C(=O)N(R^{op})_2$, $-C(=NR')NH_2$, $-C(=NR')NH(R^{op})$, $-C(=NR')N(R^{op})_2$, захисної групи і їх солей, де кожний X є -F, де R^{op} незалежно вибраний з групи, яка складається з C₁-C₆-алкілу, C₆-C₁₀-арилу, C₅-C₁₀-гетероарилу і захисної групи; і R' вибраний з групи, яка складається з атома водню, C₁-C₆-алкілу і захисної групи, незалежно вибраної з R^{op} .

У деяких аспектах, присутній необов'язковий алкільний замісник вибраний з групи, яка складається з $-NH_2$, $-NH(R^{op})$, $-N(R^{op})_2$, $-N(R^{op})_3$, $-C(=NR')NH_2$, $-C(=NR')NH(R^{op})$ і $-C(=NR')N(R^{op})_2$, де R' і R^{op} є такими, як визначено для будь-якої з вказаних вище груп R' або R^{op} . У деяких з цих аспектів замісники R' і/або R^{op} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, являють собою основну функціональну групу основної ланки (BU), наприклад, якщо R^{op} незалежно вибраний з групи, яка складається з атома водню і C₁-C₆-алкілу. Алкіленові, карбоциклільні, карбоциклічні, арильні, ариленові, гетероалкільні, гетероалкіленові, гетероциклільні, гетероциклічні, гетероарильні і гетероариленові групи, як описано вище, є схожим чином заміщеними або є незаміщеними з виключеннями, якщо вони є, описаними у визначеннях цих залишків.

У інших аспектах присутній необов'язковий алкільний замісник є необов'язково заміщеним C₆-C₁₀-арилом або C₅-C₁₀-гетероарилом для визначення необов'язково заміщеного (гетеро)арилалкілу, як визначено в даному описі, де алкільний компонент є насиченим C₁-C₈-алкілом або ненасиченим C₃-C₈-алкілом.

У межах винаходу термін "необов'язково заміщений гетероатом", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується гетероатому або гетероатомного залишку у функціональній групі або іншого органічного залишку, в якому гетероатом або гетероатомний залишок не є додатково заміщеним або є заміщеним будь-яким із вказаних вище залишків, що мають моновалентний атом вуглецю, включаючи, як необмежувальні приклади, алкіл, циклоалкіл, алкеніл, арил, гетероцикліл, гетероарил, гетероалкіл і (гетеро)арилалкіл-, або окиснений за допомогою заміни одним або двома замісниками =O. В деяких аспектах термін "необов'язково заміщений гетероатом" стосується ароматичного або неароматичного залишку -NH-, що є незаміщеним, або в якому атом водню замінюють будь-яким із вказаних вище замісників. У інших аспектах термін "необов'язково заміщений гетероатом" стосується ароматичного скелетного атома азоту гетероарилу, в якому електрон цього гетероатома замінюють будь-яким із вказаних вище замісників. Для включення обох з цих аспектів азотистий гетероатом або гетероатомний залишок іноді позначають як необов'язково заміщений N/NH.

Таким чином, у деяких аспектах присутній необов'язковий замісник атома азоту вибраний з групи, яка складається з C₁-C₂₀-алкілу, C₂-C₂₀-алкенілу, C₂-C₂₀-алкінілу, C₆-C₂₄-арилу, C₅-C₂₄-гетероарилу, (C₆-C₂₄-арил)-C₁-C₂₀-алкілу- і (C₅-C₂₄-гетероарил)-C₁-C₂₀-алкілу-, необов'язково заміщеного, як ці терміни визначені в даному описі. У інших аспектах присутні необов'язкові замісники атома азоту незалежно вибрані з групи, яка складається з C₁-C₁₂-алкілу, C₁-C₁₂-алкенілу, C₁-C₁₂-алкінілу, C₆-C₂₄-арилу, C₅-C₂₄-гетероарилу, (C₆-C₂₄-арил)-C₁-C₁₂ алкілу- і (C₅-C₂₄-гетероарил)-C₁-C₁₂-алкілу-, необов'язково заміщеного, з групи, яка складається з C₁-C₈-алкілу, C₂-C₈-алкенілу, C₂-C₈-алкінілу, C₆-C₁₀-арилу, C₅-C₁₀-гетероарилу, (C₆-C₁₀-арил)-C₁-C₈-алкілу- і (C₅-C₁₀-гетероарил)-C₁-C₈-алкілу, або з групи, яка складається з C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, C₆-C₁₀-арилу, C₅-C₁₀-гетероарилу, (C₆-C₁₀-арил)-C₁-C₆-алкілу- і (C₅-C₁₀-гетероарил)-C₁-C₆ алкілу-.

У деяких аспектах присутнім необов'язковим замісником замінюють атом вуглецю в ациклічному вуглецевому ланцюгу алкільного або алкіленового залишку, групи або замісника для отримання C₃-C₁₂-гетероалкілу або C₃-C₁₂-гетероалкілену, і для цієї мети його, як правило, вибирають з групи, яка складається з -O-, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, -S-, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, -NH-, $-NHC(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2-$, $-OC(=O)NH-$ і $-NHC(=O)O$, необов'язково заміщених, в яких -NH- є необов'язково заміщеним гетероатомним залишком, де заміну здійснюють за допомогою заміщення атома водню незалежно вибраним замісником з групи, вище описаної для гетероатомних залишків.

У інших аспектах, якщо варіабельна група J/J' саморозщеплюваної спейсерної ланки PAB або PAB-типу в саморозщеплюваній спейсерній ланці, як описано у варіантах здійснення

винаходу, є необов'язково заміщеним -NH-, атом азоту так заміщений за допомогою заміни його атома водню замісником, що відповідним чином зберігає локалізацію неподіленої пари електронів азоту таким чином, що після розщеплення зв'язку W-J в лінкерній ланці, в якій W є пептидною розщеплюваною ланкою, стає можливим саморозщеплення залишку PAB або PAB-типу саморозщеплюваної спейсерної ланки, що складається з цього необов'язково заміщеного атома азоту. У інших аспектах, якщо варіабельна група E' глікозидного зв'язку між W' і Y глюкуронідної ланки, як описано у варіантах здійснення винаходу, є необов'язково заміщеним залишком -NH-, атом азоту, якщо він заміщений, має приєднаний атом водню, заміщений замісником, що відповідним чином зберігає локалізацію неподіленої пари електронів азоту, за його участю в глікозидному зв'язку так, щоб зробити можливим саморозщеплення залишку PAB або PAB-типу саморозщеплюваної спейсерної ланки глюкуронідної ланки після розщеплення глікозидного зв'язку і надає ділянку розпізнавання для розщеплення глікозидазою таким чином, що розщеплення ефективно конкурує зі спонтанним гідролізом цього зв'язку. У глюкуронідній ланці J', що є ділянкою приєднання до іншої частини лінкерної ланки (LU), є -O-, -S - або необов'язково заміщеним NH, де зв'язок між J' і іншою частиною LU не піддається ферментативному або неферментативному розщепленню в нормальних фізіологічних умовах або в безпосередній близькості від аномальних клітин-мішеней.

У межах винаходу термін "О-зв'язаний залишок", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується залишку, групи або замісника, приєданого до структури Маркуша або іншого органічного залишку, з яким він зв'язаний напряму через атом кисню О-зв'язаного залишку. Моновалентний О-зв'язаний залишок приєднується через моновалентний атом кисню і, як правило, являє собою -ОН, -OC(=O)R^b (ацилоксигрупу), де R^b є -H, необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₁-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-циклоалкілом, де циклоалкільний залишок є насиченим або частково ненасиченим, необов'язково заміщеним C₃-C₂-алкенілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкінілом, необов'язково заміщеним C₆-C₂₄-арилом, необов'язково заміщеним C₅-C₂₄-гетероарилом або необов'язково заміщеним C₃-C₂₄-гетероциклілом, або R^b є необов'язково заміщеним C₁-C₁₂-алкілом, необов'язково заміщеним C₃-C₁₂-циклоалкілом, необов'язково заміщеним C₃-C₁₂-алкенілом або необов'язково заміщеним C₁-C₁₂-алкінілом, і де моновалентний О-зв'язаний залишок додатково включає прості ефірні групи, які являють собою залишки C₁-C₁₂-алкілоксигрупи (тобто C₁-C₁₂-аліфатичний простий ефір), необов'язково заміщені, де алкільні залишки є насиченими або ненасиченими.

У інших аспектах моновалентний О-зв'язаний залишок є моновалентним залишком, вибраним з групи, яка складається з необов'язково заміщеної феноксигрупи, необов'язково заміщеної C₁-C₈ алкілоксигрупи (тобто C₁-C₈-аліфатичного простого ефіру) і -OC(=O)R^b, де R^b є необов'язково заміщеним C₁-C₈-алкілом, що є, як правило, насиченим, або є ненасиченим C₃-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним.

У інших аспектах О-зв'язаний залишок є моновалентним залишком, вибраним з групи, яка складається з -ОН і насиченого C₁-C₆-алкілового простого ефіру, ненасиченого C₃-C₆-алкілового простого ефіру, необов'язково заміщеного, і -OC(=O)R^b, де R^b, як правило, є насиченим C₁-C₆-алкілом, ненасиченим C₃-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₂-C₆-алкенілом або фенолом, необов'язково заміщеним, або вибраний з цієї групи, за винятком -ОН і/або -OC(=O)R^b, де R^b є фенолом, або R^b є моновалентним залишком, вибраним з групи, яка складається з насиченого C₁-C₆-алкілу, ненасиченого C₃-C₆-алкілу і C₂-C₆ алкенілу, необов'язково заміщеного, або моновалентний О-зв'язаний залишок є незаміщеним О-зв'язаним замісником, вибраним з групи, яка складається з насиченого C₁-C₆-алкілового простого ефіру, ненасиченого C₃-C₆-алкілового простого ефіру і -OC(=O)R^b, де R^b є незаміщеним, насиченим C₁-C₆-алкілом або незаміщеним, ненасиченим C₃-C₆-алкілом.

Інші приклади О-зв'язаних замісників наведені у визначеннях карбамату, простого ефіру і карбонату, як представлено в даному описі, в яких моновалентний атом кисню функціональної групи карбамату, простого ефіру і карбонату зв'язаний зі структурою Маркуша або іншим органічним залишком, з яким він зв'язаний.

У інших аспектах О-зв'язаний залишок на атомі вуглецю є бівалентним і включає =O і -X-(CH₂)_n-Y-, де X і Y незалежно являють собою S і O, і підрядковий індекс n являє собою 2 або 3, для утворення спіро-кільцевої системи з атомом вуглецю, до якого приєднані X і Y.

У межах винаходу термін "галоген", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується фтору, хлору, броду або йоду і, як правило, є -F або -Cl.

У межах винаходу термін "захисна група", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується залишку, що запобігає або істотно знижує здатність атома або функціональної групи, з якою вона зв'язана, брати участь у небажаних реакціях. Типові захисні

групи для атомів або функціональних груп описані в Greene (1999), "Protective groups in organic synthesis, 3rd ed.", Wiley Interscience. Захисні групи для гетероатомів, таких як кисень, сірка і азот, іноді використовують для мінімізації або уникнення їх небажаних реакцій з електрофільними сполуками. В інших випадках захисну групу використовують для зниження або усунення нуклеофільності і/або основності незахищеного гетероатома. Необмежувальним прикладом захищеного кисню є $-OR^{PR}$, де R^{PR} є захисною групою для гідроксилу, де гідроксил, як правило, захищений у вигляді складного ефіру (наприклад, ацетату, пропіонату або бензоату). Інші захисні групи для гідроксилу дозволяють уникати його протидії нуклеофільності металорганічних реагентів або інших сильно основних реагентів, для чого гідроксил, як правило, захищають як простий ефір, включаючи, як необмежувальні приклади, алкільні або гетероциклічні прості ефіри (наприклад, метилові або тетрагідропіранілові прості ефіри), алкоксиметилові прості ефіри (наприклад, метоксиметилові або етоксиметилові прості ефіри), неонов'язково заміщені арильні прості ефіри і силілові прості ефіри (наприклад, триметилсиліл (TMS), триетилсиліл (TES), трет-бутилдифенілсиліл (TBDPS), трет-бутилдиметилсиліл (TBS/TBDMS), триізопропілсиліл (TIPS) і [2-(триметилсиліл)][етокси]-метилсиліл (SEM)). Азот-захисні групи включають групи для первинних або вторинних амінів, як у випадку NHR^{PR} або $N(R^{PR})_2$, де щонайменше одна з R^{PR} є захисною групою атома азоту, або обидві R^{PR} разом визначають захисну групу атома азоту.

Захисна група підходить для захисту, якщо вона дозволяє запобігати або значною мірою уникати небажаних побічних реакцій і/або передчасної втрати захисної групи в умовах реакції, необхідних для здійснення бажаних хімічних перетворень де-небудь в молекулі і під час очищення знову утвореної молекули, при бажанні, і її можна видаляти в умовах, що не здійснюють несприятливого впливу на структуру або стереохімічну цілісність утвореної молекули. У деяких аспектах придатні захисні групи є групами, вище описаними для захисту функціональних груп. У інших аспектах придатна захисна група є захисною групою, що використовується в реакціях конденсації пептидів. Наприклад, придатною захисною групою для основного атома азоту ациклічної або циклічної основної ланки сполуки тубуваліну є кислотно-нестійка карбаматна захисна група, така як трет-бутилоксикарбоніл (BOC).

У межах винаходу термін "складний ефір", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується замісника, залишку або групи, що має структуру $-C(=O)-O-$, для визначення функціональної групи складного ефіру, в якій карбонільний атом вуглецю цієї структури не з'єднаний напряму з іншим гетероатомом, але з'єднаний напряму з атомом водню або іншим атомом вуглецю органічного залишку, з яким вона зв'язана, і де моновалентний атом кисню приєднаний до того ж органічного залишку в іншому атомі вуглецю з утворенням лактону або до структури Маркуша або деякого іншого органічного залишку. Як правило, складний ефір, на доповнення до складноефірної функціональної групи, містить або складається з органічного залишку, що містить від 1 до 50 атомів вуглецю, як правило, від 1 до 20 атомів вуглецю, або більше типово - від 1 до 8, від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів вуглецю і від 0 до 10 незалежно вибраних гетероатомів (наприклад, O, S, N, P, Si, але, як правило, O, S і N), як правило, від 0 до 2 гетероатомів, де органічний залишок зв'язаний зі структурою $-C(=O)-O-$ (тобто через складноефірну функціональну групу) з утворенням структури, що має формулу органічного залишку $C(=O)-O-$ або $-C(=O)-O-$ органічного залишку.

Якщо складний ефір є замісником або варіабельною групою структури Маркуша або іншого органічного залишку, з яким він зв'язаний, цей замісник зв'язаний зі структурою або іншим органічним залишком через моновалентний атом кисню складноефірної функціональної групи таким чином, що вона є моновалентним O-зв'язаним замісником, що іноді позначається як ацилоксигрупа. У таких випадках органічний залишок, приєднаний до атома вуглецю карбонілу складноефірної функціональної групи, як правило, є C_1-C_{20} -алкілом, C_2-C_{20} -алкенілом, C_2-C_{20} -алкінілом, C_6-C_{24} -арилом, C_5-C_{24} -гетероарилом, C_3-C_{24} -гетероциклілом або є заміщеним похідним будь-якого з них, наприклад, що має 1, 2, 3 або 4 замісники, більш типово, є C_1-C_{12} -алкілом, C_1-C_{12} -алкенілом, C_1-C_{12} -алкінілом, C_6-C_{10} -арилом, C_5-C_{10} -гетероарилом, C_3-C_{10} -гетероциклілом або заміщеним похідним будь-якого з них, наприклад, що має 1, 2 або 3 замісники, або є C_1-C_8 -алкілом, C_2-C_8 -алкенілом, C_2-C_8 -алкінілом або фенолом або заміщеним похідним будь-якого з них, наприклад, що має 1 або 2 замісники, де кожний незалежно вибраний замісник є таким, як визначено в даному описі для неонов'язкових алкільних замісників, або є незаміщеним C_1-C_6 -алкілом або незаміщеним C_2-C_6 -алкенілом.

Необмежувальними прикладами складних ефірів є ацетатні, пропіонатні, ізопропіонатні, ізобутиратні, бутиратні, валератні, ізовалератні, капроатні, ізокапроатні, гексаноатні, гептаноатні, октаноатні, фенолацетатні складні ефіри і бензоатні складні ефіри або мають структуру $-OC(=O)R^b$, в якій R^b є таким, як визначено для O-зв'язаних ацилокси-замісників, і, як

правило, вибраний з групи, яка складається з метилу, етилу, пропілу, ізо-пропілу, 2-метил-проп-1-ілу, 2,2-диметил-проп-1-ілу, проп-2-ен-1-ілу і вінілу.

У межах винаходу термін "простий ефір", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується органічного залишку, групи або замісника, що містить 1, 2, 3, 4 або більше -О- (тобто окси) залишків, не зв'язаних з карбонільними залишками, як правило, 1 або 2, де два -О- залишки не є безпосередньо суміжними (тобто напряду з'єднаними) один відносно одного. Як правило, простий ефір містить формулу -О-органічний залишок, де органічний залишок є таким, як описано для органічного залишку, зв'язаного зі складноефірною функціональною групою, наприклад, органічного залишку-О-С(=О)-О-, або є таким, як представлено в даному описі для необов'язково заміщеної алкільної групи. Якщо простий ефір згаданий як замісник або варіабельна група структури Маркуша або іншого органічного залишку, з яким він зв'язаний, кисень простої ефірної функціональної групи приєднаний до формули Маркуша, з якою він зв'язаний, і його іноді позначають як "алкокси"-групу, що є прикладом О-зв'язаного замісника. У деяких аспектах О-зв'язаний замісник простий ефір є С₁-С₂₀-алкоксигрупою або С₁-С₁₂-алкоксигрупою, необов'язково, заміщеною 1, 2, 3 або 4 замісниками, як правило, 1, 2 або 3, і в інших аспектах він є С₁-С₈-алкоксигрупою або С₁-С₆-алкоксигрупою, необов'язково заміщеною 1 або 2 замісниками, де кожний незалежно вибраний замісник є таким, як визначено в даному описі для необов'язкових алкільних замісників, і в інших аспектах О-зв'язаний замісник простий ефір є незаміщеною, насиченою або ненасиченою С₁-С₄-алкоксигрупою, такою як, як необмежувальний приклад, метокси-, етокси-, пропокси-, ізо-пропокси-, бутокси- і алілоксигрупою (тобто -ОСН₂СН=СН₂).

У межах винаходу термін "амід", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується залишку, що має необов'язково заміщену функціональну групу, що має структуру R-С(=О)N(R^c)- або -С(=О)N(R^c)₂, в якій жоден інший гетероатом не приєднаний напряду з атомом вуглецю карбонілу, і де кожний R^c незалежно являє собою атом водню, захисну групу або незалежно вибраний органічний залишок, і R є атомом водню або органічним залишком, де органічний залишок незалежно вибраний з R^c, є таким, як представлено в даному описі для органічного залишку, зв'язаного зі складноефірною функціональною групою (наприклад, R-С(=О)N(R^c)-органічний залишок або органічний залишок-С(=О)N(R^c)₂), або є таким, як представлено в даному описі для необов'язково заміщеної алкільної групи. Якщо амід згаданий як замісник або варіабельна група структури Маркуша або іншого органічного залишку, з яким він зв'язаний, атом азоту амідів або атом вуглецю карбонілу амідної функціональної групи зв'язаний зі структурою або іншим органічним залишком. Амідів, як правило, отримують за допомогою конденсації кислого галіду, такого як хлорангідрид, з молекулою, що містить первинний або вторинний амін. Альтернативно, використовують реакції сполучення амідів, добре відомі в галузі пептидного синтезу, які в деяких аспектах проходять через активований складний ефір молекули, яка містить карбонову кислоту. Приклади отримання амідних зв'язків способами сполучення пептидів наведені в Benoiton (2006) "Chemistry of peptide synthesis", CRC Press; Bodansky (1988) "Peptide synthesis: A practical textbook" Springer-Verlag; Frinkin, M. et al. "Peptide synthesis" Ann. Rev. Biochem. (1974) 43: 419-443. Реагенти, що використовуються в отриманні активованих карбонових кислот, наведені в Han, et al. "Recent development of peptide coupling agents in organic synthesis" Tet. (2004) 60: 2447-2476.

Таким чином, у деяких аспектах амідів отримують за допомогою реакції карбонової кислоти з аміном у присутності зв'язувального засобу. У межах винаходу термін "в присутності зв'язувального засобу" включає приведення карбонової кислоти в контакт зі зв'язувальним засобом і, таким чином, перетворення кислоти в її активоване похідне, таке як активований складний ефір або змішаний ангідрид, з виділенням отриманого активованого похідного кислоти або без нього, до або одночасно з приведенням отриманого активованого похідного у контакт із аміном. У деяких випадках, активоване похідне отримують *in situ*. У інших випадках активоване похідне можна виділяти для видалення яких-небудь небажаних домішок.

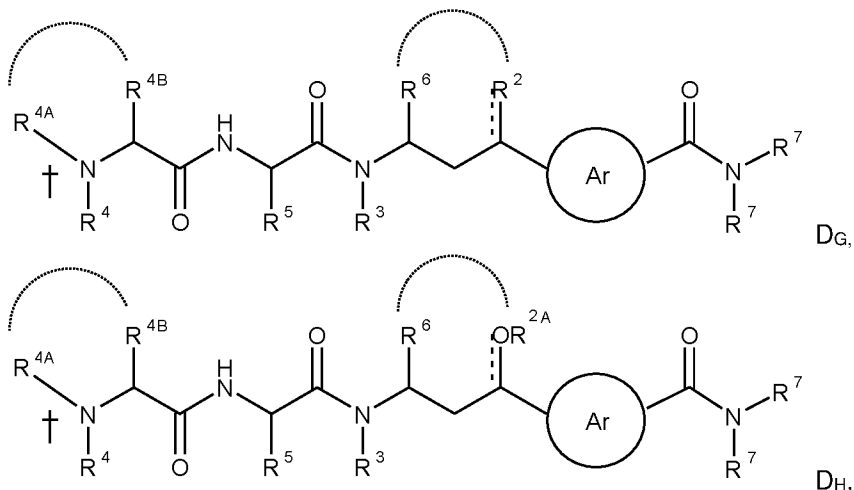
У межах винаходу термін "карбонат" означає замісник, залишок або групу, що містить функціональну групу, що має структуру -О-С(=О)-О-. Як правило, карбонатні групи в межах винаходу складаються з органічного залишку, зв'язаного зі структурою -О-С(=О)-О-, де органічний залишок є таким, як представлено в даному описі для органічного залишку, зв'язаним зі складноефірною функціональною групою (наприклад, органічний залишок-О-О-С(=О)-О-). Якщо карбонат згаданий як замісник або варіабельна група структури Маркуша або іншого органічного залишку, з яким він зв'язаний, один з моновалентних атомів кисню карбонатної функціональної групи приєднаний до цієї структури або органічного залишку, а інший зв'язаний з атомом вуглецю іншого органічного залишку, як описано вище для органічного залишку, зв'язаного зі складноефірною функціональною групою, або є таким, як представлено в

даному описі для необов'язково заміщеної алкільної групи. В таких випадках карбонат є прикладом О-зв'язаного замісника.

У межах винаходу термін "карбамат" означає замісник, залишок або групу, що містить необов'язково заміщену карбаматну функціональну групу зі структурою, представленою -O-C(=O)N(R^c)- або -O-C(=O)N(R^c)₂, або -O-C(=O)NH (необов'язково заміщений алкіл)-, або -O-C(=O)N(необов'язково заміщений алкіл)₂, в якій незалежно вибрані необов'язково заміщені алкіли є прикладами замісників-карбаматних функціональних груп і, як правило, являють собою C₁-C₁₂-алкіл або C₁-C₈-алкіл, необов'язково заміщений, більш типово - C₁-C₆-алкіл або C₁-C₄-алкіл, необов'язково заміщений, де кожний R^c є незалежно вибраним, де незалежно вибраний R^c є атомом водню, захисною групою або органічним залишком, де органічний залишок є таким, як представлено в даному описі для органічного залишку, зв'язаного зі складноефірною функціональною групою (наприклад, -O-C(=O)N(R^c)-органічний залишок або органічний залишок-O-C(=O)N(R^c)₂), або є таким, як представлено в даному описі для необов'язково заміщеної алкільної групи. Як правило, карбаматні групи додатково складаються з органічного залишку, незалежно вибраного з R^c, де органічний залишок є таким, як представлено в даному описі для органічного залишку, зв'язаного зі складноефірною функціональною групою, наприклад, органічний залишок-O-C(=O)-O-, зв'язаний через структуру -O-C(=O)-N(R^c)-, де отримувана структура має формулу органічний залишок-O-C(=O)-N(R^c)- або -O-C(=O)-N(R^c)-органічний залишок. Якщо карбамат згаданий як замісник або варіабельна група структури Маркуша або іншого органічного залишку, з яким він зв'язаний, моновалентний кисень (О-зв'язаний) або азот (N-зв'язаний) карбаматної функціональної групи приєднаний до формули Маркуша або іншого органічного залишку. Зв'язок карбаматного замісника вказаний конкретно (N- або О-зв'язаний) або передбачений контекстом, в якому згаданий цей замісник. О-зв'язані карбамати, представлені в даному описі, є прикладами моновалентних О-зв'язаних замісників.

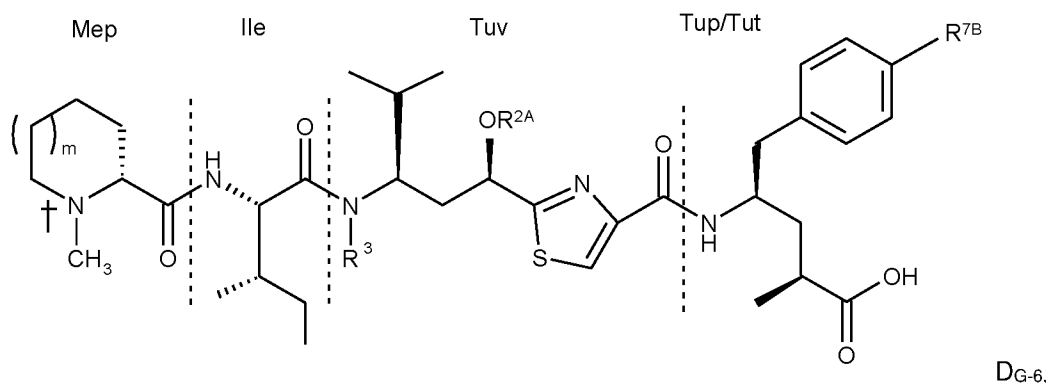
У межах винаходу "тубулізиновий лікарський засіб" або "сполука тубулізину" є тубулін-руйнуючим засобом на основі пептиду, що має цитотоксичну, цитостатичну або протизапальну активність і що складається з одного природного або неприродного амінокислотного компонента і трьох інших неприродних амінокислотних компонентів, де один з цих неприродних компонентів відрізняється центральним 5-членним або 6-членним гетероариленовим залишком, і інший неприродний компонент надає третинний амін, який можна використати для зв'язування із засобом для таргетингу для утворення кон'югату ліганд-лікарський засіб (LDC) у формі четвертинного аміну таким чином, що тубулізиновий лікарський засіб стає кватернізованою ланкою лікарського засобу.

Тубулізинові сполуки, як правило, мають структуру D_G або D_H:



де прямою пунктирною лінією вказаний необов'язковий подвійний зв'язок, зігнутою пунктирною лінією вказана необов'язкова циклізація, Ar в колі означає арилен або гетероарилен, що є 1,3-заміщеним тубулізиновим вуглецевим скелетом і необов'язково заміненим де-небудь, де арилен або гетероарилен і інші варіабельні групи є такими, як визначено у варіантах здійснення винаходу.

Природні тубулізинові сполуки мають структуру D_{G-6}:



і їх умовно ділять на чотири амінокислотні субодиниці, що вказано вертикальними пунктирними лініями, а саме: N-метил-піпеколінову кислоту (Mep), ізолейцин (Ile), тубувалін (Tuv) і тубуфенілаланін (Tup, якщо R^{7A} є атомом водню) або тубутирозин (Tut, якщо R^{7A} є -OH). Існує приблизно дюжина природних тубулізінів, відомих в цей час і названих тубулізин A-I, тубулізин U, тубулізин V і тубулізин Z, структури яких вказані за допомогою варіабельних груп для структури D_{G-6}, визначеної у варіантах здійснення кватернізованих ланок лікарських засобів на основі тубулізину.

Претубулізини, як правило, мають структуру D_G, D_{G-6} або D_H, де R³ є -CH₃, і R^{2A} є атомом водню, і дезметилтубулізини мають структуру D_G, D_{G-6} або D_H, в якій R³ є атомом водню, і включають інші тубулізинові структури, наведені у варіантах здійснення кватернізованих ланок лікарського засобу на основі тубулізину, в яких R³ є атомом водню, і де інші варіабельні групи є такими, як описано для тубулізінів. Претубулізини і дезметилтубулізини, необов'язково, включені у визначення тубулізінів.

У структурах D_G, D_{G-6}, D_H і інших тубулізинових структурах, представлених в даному описі у варіантах здійснення кватернізованих ланок лікарського засобу на основі тубулізину, вказаний (†) атом азоту є ділянкою кватернізації, якщо такі структури відповідають або включені в кон'югат ліганд-лікарський засіб, сполуку лікарський засіб-лінкер або його попередника як кватернізованої ланки тубулізинового лікарського засобу. Як правило, кватернізований залишок D⁺ є результатом ковалентного приєднання атома азоту, що містить третинний амін N-кінцевого компонента тубулізинової сполуки з бензиловим атомом вуглецю залишку PAB або PAB-типу в саморозщеплюваній спейсерній ланці.

У межах винаходу термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується фармацевтично прийнятних органічних або неорганічних солей сполуки. Сполука, як правило, містить щонайменше одну аміногрупу, і, таким чином, з використанням цієї аміногрупи можна отримувати кислі солі приєднання. Необмежувальні приклади солей включають сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромід, йодид, нітрат, бісульфати, фосфат, кислий фосфат, ізонікотинат, лактат, саліцилат, кислий цитрат, тартрат, олеат, танат, пантотенат, бітарtrat, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, форміат, бензоат, глутамат, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, p-толуолсульфонат і памоат (тобто 1,1'-метилєн-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)).

Фармацевтично прийнятна сіль може включати включення іншої молекули, такої як ацетат-іон, сукцинат-іон або інший проти-іон. Проти-іон, як правило, є органічним або неорганічним залишком, що стабілізує заряд, що вбудовується в батьківську сполуку. Фармацевтично прийнятна сіль має один або більше заряджених атомів у своїй структурі. У випадках, коли множина заряджених атомів є частиною фармацевтично прийнятної солі, як правило, присутня множина проти-іонів або багатозарядний проти-іон. Таким чином, фармацевтично прийнятна сіль може містити один або більше заряджених атомів і один або більше проти-іонів. Як правило, кватернізована ланка тубулізинового лікарського засобу знаходиться у формі фармацевтично прийнятної солі. У цих аспектах кватернізований азот N-кінцевого компонента кватернізованої ланки тубулізинового лікарського засобу зв'язаний з фармацевтично прийнятним проти-аніоном, і в інших аспектах карбонова кислота C-кінцевого компонента також присутня в іонізованій формі і зв'язана з фармацевтично прийнятним проти-катионом.

Загалом, фармацевтично прийнятна сіль вибрана з описаних в P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Вибір солі залежить від того, які властивості повинен виявляти лікарський продукт, включаючи достатню розчинність у воді при різних значеннях pH, від передбачуваних шляхів введення, кристалічності з реологічними характеристиками і

низькою гігроскопічністю (тобто абсорбцією води порівняно з відносною вологістю), придатними для транспортування і необхідного терміну придатності, за допомогою визначення хімічної стабільності і стабільності в твердому стані в умовах прискорених випробувань (тобто для визначення деградації або змін у твердому стані при зберіганні при 40 °C і відносній вологості 75 %).

У межах винаходу термін "антитіло" використовують в найширшому значенні, і він конкретно охоплює інтактні моноклональні антитіла, поліклональні антитіла, моноспецифічні антитіла, мультиспецифічні антитіла (наприклад, біспецифічні антитіла) і їх антигензв'язувальні фрагменти, що демонструють бажану біологічну активність за умови, що фрагмент антитіла має необхідну кількість ділянок приєднання до бажаної кількості залишків кватернізованого лікарського засобу-лінкеру. Нативною формою антитіла є тетрамер, і, як правило, він складається з двох ідентичних пар імуноглобулінових ланцюгів, де кожна пара містить один легкий ланцюг і один важкий ланцюг. У кожній парі варіабельні ділянки легкого і важкого ланцюга (VL і VH) разом, головним чином, відповідають за зв'язування з антигеном. Варіабельні домени легкого ланцюга і важкого ланцюга складаються з каркасної ділянки, що переривається трьома гіперваріабельними ділянками, що також називаються "ділянками, які визначають комплементарність" або "CDR". У деяких аспектах константні ділянки розпізнаються імунною системою і взаємодіють з нею (див., наприклад, Janeway et al., 2001, Immunol. Biology, 5th Ed., Garland Publishing, New York) таким чином, щоб викликати ефекторну функцію. Антитіло включає будь-який ізотип (наприклад, IgG, IgE, IgM, IgD і IgA) або підклас (наприклад, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 і IgA2). Антитіло можна отримувати з будь-якого придатного біологічного виду. У деяких аспектах антитіло отримують з людини або миші. Такі антитіла включають антитіла людини, гуманізовані або химерні антитіла. Антитіло або його фрагмент є прикладом засобу для таргетингу, відповідним або включеним у кон'югат ліганд-лікарський засіб за даним винаходом як ланка антитіло-ліганд.

У деяких аспектах антитіло селективно і специфічно зв'язується з епітопом на гіперпроліферуючих клітинах або гіперстимульованих клітинах ссавців, що є прикладами аномальних клітин, де епітоп преференційно експонований або більше характерний для аномальних клітин на відміну від нормальних клітин, або преференційно експонований або більше характерний для нормальних клітин поблизу аномальних клітин на відміну від нормальних клітин, не локалізованих поблизу аномальних клітин. У цих аспектах клітини ссавців, як правило, є клітинами людини. Інші аспекти антитіл, включених в ланки ліганду, описані у варіантах здійснення для кон'югатів ліганд-лікарський засіб.

У межах винаходу термін "моноклональне антитіло" стосується антитіла, отриманого з популяції, по суті, гомогенних антитіл, тобто окремі антитіла, що складають популяцію, є ідентичними, за винятком можливих природних мутацій, які можуть бути присутніми в незначних кількостях, і/або відмінностей профілів глікозилування. Моноклональні антитіла є високоспецифічними, спрямованими проти однієї антигенної ділянки. Визначення "моноклональне" означає характер антитіла як отриманого з, по суті, гомогенної популяції антитіл, і його не треба тлумачити як таке, що вимагає отримання антитіла будь-яким конкретним способом.

У межах винаходу термін "кон'югат ліганд-лікарський засіб" або "LDC" стосується конструкції, яка складається з ланки ліганду (L), що включає або відповідає засобу для таргетингу, і ланки кватернізованого тубулізинового лікарського засобу (D⁺), що включає або відповідає за структурою сполучі тубулізину, де L і D⁺ зв'язані один з одним за допомогою лінкерної ланки (LU), де кон'югат ліганд-лікарський засіб селективно зв'язується з цільовим залишком за допомогою ланки ліганду для таргетингу. У деяких випадках термін "кон'югат ліганд-лікарський засіб" являє собою множину (тобто композицію) окремих сполук кон'югату, відмінних, головним чином, кількістю ланок D⁺, зв'язаних з кожною ланкою ліганду, і/або локалізацією на ланці ліганду, з якою зв'язані ланки D⁺. У інших випадках термін "кон'югат ліганд-лікарський засіб" стосується окремого члена або сполуки з композиції. Кон'югат антитіло-лікарський засіб, як визначено нижче, є одним із типів кон'югату ліганд-лікарський засіб, в якому його ланка ліганду є антитілом або його антигензв'язувальним фрагментом. Кон'югат ліганд-лікарський засіб має загальну формулу $L-(L_R-B_b-(A-W-Y-D^+)_{n_p})_p$, де L_R є L_{ss}/L_s або іншим первинним лінкером, що містить L_b -вмісний залишок, який разом з іншими варіабельними групами, визначений де-небудь у даному описі.

У межах винаходу термін "кон'югат антитіло-лікарський засіб" або "ADC" стосується залишку антитіла або його антигензв'язувального фрагмента, що позначається в деяких аспектах як ланка антитіло-ліганд, ковалентно приєднаного до ланки кватернізованого тубулізинового лікарського засобу через проміжну лінкерну ланку. Часто термін стосується колекції (тобто

популяції або множини) сполук кон'югатів, що містять однакові D^+ , лінкерну ланку і ланку ліганду, з допустимими варіаціями послідовностей і профілів глікозилювання, як описано вище для моноклональних антитіл, або по суті ту ж ланку ліганду-антитіла, як правило, як виявляють у випадку поліклональних антитіл, які в деяких аспектах мають різне навантаження і/або розподіл залишків кватернізованого тубулізинового лікарського засобу-лінкеру, приєднаних до кожного залишку антитіла (наприклад, як у випадку, коли кількість ланок кватернізованого тубулізинового лікарського засобу (D^+) будь-яких двох сполук кон'югатів антитіло-лікарський засіб у множини таких сполук є однаковим, але відрізняється локалізація їх ділянок приєднання до залишку для таргетингу). У цих випадках кон'югат антитіло-лікарський засіб описують за усередненим навантаженням лікарського засобу в сполуках кон'югатів. Середня кількість ланок кватернізованого лікарського засобу на ланку антитіла-ліганду або його антигензв'язувального фрагмента в композиції кон'югату антитіло-лікарський засіб (тобто усереднена кількість для популяції сполук кон'югатів антитіло-лікарський засіб, що в деяких аспектах відрізняється, головним чином, кількістю кон'югованих ланок кватернізованого тубулізинового лікарського засобу на ланці антитіла-ліганду в кожній зі сполук, кон'югатів антитіло-лікарський засіб, присутніх в цій популяції, і/або їх локалізацією). У цьому контексті p є кількістю в діапазоні від приблизно 2 до приблизно 24 або від приблизно 2 до приблизно 20 і, як правило, становить приблизно 2, приблизно 4, приблизно 8, приблизно 10 або приблизно 12. У інших контекстах p являє собою кількість ланок кватернізованого тубулізинового лікарського засобу, ковалентно зв'язаних з однією ланкою антитіло-ліганд кон'югату антитіло-лікарський засіб в популяції сполук кон'югатів антитіло-лікарський засіб, в якій сполуки з цієї популяції в деяких аспектах, головним чином, відрізняються кількістю і/або локалізацією кон'югованих ланок кватернізованого тубулізинового лікарського засобу. У цьому контексті p позначають як p' , і воно є цілим числом в діапазоні від 1 до 24 або від 1 до 20, як правило, від 1 до 12 або від 1 до 10, і більш типово - від 1 до 8. В інших аспектах, по суті, всі з доступних реакційноздатних функціональних груп антитіла-засобу для таргетингу утворюють ковалентні зв'язки для кон'югації з ланками кватернізованого лікарського засобу, що надає ланку антитіло-ліганд, приєдану до максимальної кількості залишків кватернізованого лікарського засобу-лінкеру, таким чином, що значення p композиції кон'югату антитіло-лікарський засіб є тим же або приблизно тим же, що і кожне значення p' для кожної зі сполук кон'югату антитіло-лікарський засіб композиції, таким чином, що присутні тільки незначні кількості сполук кон'югату антитіло-лікарський засіб з більш низькими кількостями p' , якщо вони взагалі є, що визначають з використанням електрофорезу або придатного хроматографічного способу, такого як HIC, обернено-фазова ВЕРХ або ексклюзійна хроматографія.

Середню кількість ланок кватернізованого тубулізинового лікарського засобу на ланку антитіло-ліганд в препараті після реакції кон'югації в деяких аспектах охарактеризують загальноприйнятими хроматографічними способами, як описано вище, в комбінації з детекцією за допомогою мас-спектроскопії. У інших аспектах визначають кількісний розподіл сполук кон'югатів у термінах значень p' . У цих випадках розділення, очищення і характеристику гомогенних сполук кон'югатів антитіло-лікарський засіб, в яких p' є деяким значенням, з композиції кон'югату антитіло-лікарський засіб від кон'югатів з іншим навантаженням D^+ можна здійснювати такими способами, як вказаний вище хроматографічний спосіб.

У межах винаходу "сполука лікарський засіб-лінкер", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується сполуки, що містить первинний лінкер, необов'язковий вторинний лінкер і ланку кватернізованого тубулізинового лікарського засобу (D^+), де первинний лінкер складається із залишку-попередника (L_b), що ковалентно зв'язує ліганд, здатного реагувати із засобом для таргетингу з утворенням ковалентного зв'язку між L_b і ланкою ліганду, що включає або відповідає засобу для таргетингу. Сполука лікарський засіб-лінкер має загальну формулу $L_R-(B_b-(A-W-Y-D^+)_n)_p$, для якої варіабельні групи визначені де-небудь в даному описі, де L_R в деяких аспектах є L_{SS} і іноді представлений як L_R' і L_{SS}' , відповідно, для чіткого його позначення як попередників L_R і L_{SS} у кон'югаті ліганд-лікарський засіб.

У межах винаходу терміни "селективне зв'язування" і "селективно зв'язується", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується антитіла, його антигензв'язувального фрагмента або ланки антитіло-ліганд як залишку для таргетингу в кон'югаті антитіло-лікарський засіб, здатного зв'язуватися імунологічно селективним і специфічним чином зі своїм когнатним антигеном-мішенню, а не з множиною інших антигенів. Як правило, антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язується зі своїм антигеном-мішенню з афінністю щонайменше приблизно 1×10^{-7} М і переважно приблизно від 1×10^{-8} М до 1×10^{-9} М, 1×10^{-10} М або 1×10^{-11} М і зв'язується з цим попередньо визначеним антигеном з афінністю, яка щонайменше в два рази перевищує його афінність для зв'язування з

неспецифічним антигеном (наприклад, BSA, казеїном), іншим, ніж близькоспоріднений антиген, де вказані афінності, по суті, зберігаються, якщо антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент відповідає або включений в кон'югат ліганд-лікарський засіб у вигляді ланки антитіло-ліганд.

У межах винаходу "термін для таргетингу", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується засобу, здатного селективно зв'язуватися із залишком-мішенню і який, по суті, зберігає цю здатність при включенні в кон'югат ліганд-лікарський засіб у вигляді ланки ліганду, або якщо ланка ліганду з кон'югату ліганд-лікарський засіб відповідає по своїй структурі засобу для таргетингу або включає структуру засобу для таргетингу, таким чином, що ланка ліганду є залишком для таргетингу в кон'югаті. У деяких аспектах засіб для таргетингу є антитілом або його антигензв'язувальним фрагментом, що селективно і специфічно зв'язується з доступним антигеном, характерним для аномальної клітини або присутнім на цій клітині в більш високій кількості копій порівняно з нормальними клітинами, або що є доступним антигеном, характерним для оточення, в якому ці клітини виявляють в тому ступені, який дозволяє досягати імуноселективної цитотоксичності, що необхідно перетворювати в прийнятний терапевтичний індекс. У інших аспектах засіб для таргетингу є лігандом рецептора, що селективно зв'язується з доступним рецептором, характерним або присутнім в більшій кількості на аномальних клітинах, або з доступним рецептором, характерним для клітин оточення, в якому виявляють аномальні клітини. Як правило, засіб для таргетингу є антитілом або його антигензв'язувальним фрагментом, як визначено в даному описі, що селективно зв'язується із залишком-мішенню з аномальної клітини ссавця, більш типово - залишком-мішенню з аномальної клітини людини.

У межах винаходу термін "залишок-мішень" стосується залишку, що підлягає специфічному розпізнаванню засобом для таргетингу в некон'югованій формі або залишком для таргетингу з кон'югату ліганд-лікарський засіб, що є ланкою ліганду кон'югату, що відповідає або включає засіб для таргетингу. У деяких аспектах залишок-мішень знаходиться на, в або поблизу аномальних клітин і, як правило, присутній в набагато більшій кількості на цих клітинах порівняно з нормальними клітинами або в більшій кількості в оточенні аномальних клітин порівняно з оточенням нормальних клітин, в якому аномальні клітини не присутні в ступені, достатньому для забезпечення імуноселективної цитотоксичності, що необхідно перетворювати в прийнятний терапевтичний індекс. У деяких аспектах залишок-мішень є антигеном, що є доступним для селективного і специфічного зв'язування антитілом, що є прикладом засобу для таргетингу, що включений або відповідає ланці антитіло-ліганд в композиції кон'югату ліганд-лікарський засіб або його сполуці. У інших аспектах залишок для таргетингу є залишком ліганду для позаклітинно доступного рецептора мембрани клітини, який може інтерналізуватися після зв'язування когнатного залишку для таргетингу, що надається ланкою ліганду кон'югату ліганд-лікарський засіб або його сполуки, що включає або відповідає по своїй структурі ліганду рецептора, або здатний до пасивного або полегшеного транспортування сполуки кон'югату ліганд-лікарський засіб після зв'язування з рецептором поверхні клітини. У деяких з цих випадків залишок-мішень присутній на аномальних клітинах ссавців або клітинах ссавців, характерних для оточення таких аномальних клітин. У інших випадках залишок-мішень є антигеном аномальної клітини ссавця, більш типово - залишком-мішенню аномальної клітини людини.

"Антиген" є речовиною, здатною піддаватися селективному зв'язуванню з некон'югованим антитілом або його антигензв'язувальним фрагментом або з кон'югатом антитіло-лікарський засіб, що містить ланку антитіло-ліганд, що відповідає або включає це антитіло або антигензв'язувальний фрагмент. У деяких аспектах антиген є позаклітинно доступним білком поверхні клітини, глікопротеїном або вуглеводом, що переважно експонується аномальними клітинами порівняно з нормальними клітинами, що не локалізуються з аномальними клітинами, і частіше є глікопротеїном поверхні клітини. У деяких випадках аномальні клітини, що містять антиген, є гіперпроліферуючими клітинами ссавця. У інших випадках аномальні клітини, що містять антиген, є гіперактивованими імунними клітинами ссавця. У інших аспектах специфічно зв'язаний антиген знаходиться в конкретному оточенні гіперпроліферуючих клітин або гіперактивованих імунних клітин у ссавця на відміну від оточення, як правило, що відповідає нормальним клітинам за відсутності таких аномальних клітин. У інших аспектах антиген поверхні клітини здатний до інтерналізації після селективного зв'язування сполуки кон'югату антитіло-лікарський засіб (ADC) і асоційований з сусідніми клітинами, характерними для оточення, в якому виявляють гіперпроліферуючі або гіперстимульовані імунні клітини. Антиген є прикладом залишку-мішені кон'югату антитіло-лікарський засіб, де його ланка антитіло-ліганд для таргетингу відповідає або включає антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що переважно розпізнає антиген-мішень і, таким чином, здатне селективно зв'язуватися з цим

антигеном.

Антигени, асоційовані зі злоякісними клітинами, що є доступними на поверхні клітини для ADC за даним винаходом, включають, як необмежувальні приклади, CD19, CD70, CD30 і CD33.

У межах винаходу терміни "клітини-мішені", "цільові клітини" або т. п., якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, означають клітини, для взаємодії з якими сконструйований кон'югат ліганд-лікарський засіб для інгібування проліферації або іншої небажаної активності аномальних клітин. У деяких аспектах клітини-мішені є гіперпроліферуючими клітинами або гіперактивованими імунними клітинами, що є прикладами аномальних клітин. Як правило, ці аномальні клітини є клітинами ссавців, і більш типово - є клітинами людини. У інших аспектах клітини-мішені знаходяться поблизу аномальних клітин таким чином, що дія кон'югату ліганд-лікарський засіб на сусідні клітини має передбачуваний ефект відносно аномальних клітин. Наприклад, сусідні клітини можуть бути епітеліальними клітинами, характерними для аномальної судинної мережі пухлини. Таргетинг цих судинних клітин за допомогою кон'югату ліганд-лікарський засіб буде мати цитотоксичний або цитостатичний ефект відносно цих клітин, що, як вважають, буде приводити до інгібування доставки поживних речовин у сусідні аномальні клітини пухлини. Таке інгібування непрямо буде мати цитотоксичний або цитостатичний ефект відносно аномальних клітин, а також може мати прямий цитотоксичний або цитостатичний ефект відносно сусідніх аномальних клітин після вивільнення його ланки кватернізованого лікарського засобу у вигляді тубулізинової сполуки (тобто ефект "свідка").

У межах винаходу термін "ланка ліганду", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, означає компонент кон'югату ліганд-лікарський засіб, і він є залишком для таргетингу кон'югату, здатним селективно зв'язуватися зі своїм когнатним залишком-мішенню, і включає або відповідає структурі засобу для таргетингу, що переважно розпізнає залишок-мішень. Ланка ліганду (L) включає, як необмежувальні приклади, ліганди рецепторів, антитіла проти антигенів поверхні клітини і субстрати транспортерів. У деяких аспектах рецептор, антиген або транспортер, що підлягає зв'язуванню сполукою кон'югату з композиції кон'югату ліганд-лікарський засіб, присутній в більшій кількості на аномальних клітинах на відміну від нормальних клітин таким чином, що здійснюється імуноселективна цитотоксичність, яку необхідно перетворити в прийнятний терапевтичний індекс. У інших аспектах рецептор, антиген або транспортер, що підлягає зв'язуванню сполукою кон'югату ліганд-лікарський засіб з композиції, присутній в більшій кількості на нормальних клітинах поблизу аномальних клітин на відміну від нормальних клітин, віддалених від ділянки аномальних клітин, таким чином, що відбувається селективний вплив сполуки тубулізину на сусідні аномальні клітини після вивільнення D⁺ з цієї сполуки кон'югату ліганд-лікарський засіб. Різні аспекти ланок ліганду, що включають ланки антитіло-ліганд, додатково представлені в даному описі і варіантах здійснення винаходу.

У межах винаходу термін "лінкерна ланка", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується органічного залишку в кон'югаті ліганд-лікарський засіб, що розташований між ланкою кватернізованого тубулізинового лікарського засобу (D⁺) і ланкою ліганду (L) і ковалентно приєднаний до них, як ці терміни визначені в даному описі. Лінкерна ланка (LU) складається з первинного лінкера (L_R), що є необхідним компонентом цієї ланки, і необов'язкового вторинного лінкера (L_o), присутнього і розташованого між L_R і D⁺ в залишку кватернізований лікарський засіб-лінкер в сполуці кон'югату ліганд-лікарський засіб або між D⁺ і L_R сполуки лікарський засіб-лінкер, що в останньому випадку може бути представлено як L_R для прямої вказівки того, що він є попередником L_R в кон'югаті ліганд-лікарський засіб. У деяких аспектах L_R складається із залишку сукциніміду (M²) або аміді бурштинової кислоти (M³) і іноді додатково складається з основної ланки (ациклічної або циклічної) в лінкерній ланці сполуки кон'югату ліганд-лікарський засіб, коли L_R є L_{SS} або L_S, і в інших аспектах первинний лінкер складається із залишку малеїміду (M¹) в сполуці лікарський засіб-лінкер і іноді додатково складається з основної ланки (ациклічної або циклічної), із захисною групою або в протонізованому вигляді, якщо L_R є L_{SS}. Так як сполука лікарський засіб-лінкер, як представлено в даному описі, іноді складається із залишку малеїміду (M¹), приєднання засобу для таргетингу, що приводить до отримання ланки ліганду (L), відбувається з такою сполукою лікарський засіб-лінкер через атом сірки реакційноздатної тіольної функціональної групи засобу для таргетингу за допомогою реакції приєднання Міхаеля цього атома сірки до кільцевої системи малеїміду M¹. Якщо засіб для таргетингу є антитілом або його антигензв'язувальним фрагментом, в деяких аспектах реакційноздатна тіольна функціональна група надана тіолом цистеїну антитіла, що утворюється внаслідок відновлення дисульфідного зв'язку і/або іншої хімічної модифікації нативного амінокислотного залишку антитіла і/або за допомогою вбудовування за допомогою

генетичної інженерії. Внаслідок цього приєднання лінкерна ланка сполука кон'югату ліганд-лікарський засіб містить залишок сукциніміду (M^2), що містить тіо-заміщену кільцеву систему сукциніміду. Якщо лінкерна ланка містить основну ланку, подальший гідроліз цієї кільцевої системи в контрольованих умовах завдяки наявності ациклічної або циклічної основної ланки як частина лінкера (L_{ss}), який самостабілізується, в якому L_R в кон'югаті ліганд-лікарський засіб є L_{ss} , приводить до отримання залишку амід у бурштинової кислоти (M^3), що є компонентом лінкера (L_s), що самостабілізується, як представлено в даному описі. У результаті, L_{ss} в сполуці кон'югату ліганд-лікарський засіб гідролізується таким чином, що L_R у вигляді L_{ss} стає L_s . Цей гідроліз можна контролювати за допомогою основної ланки (BU), як представлено в даному описі, що знаходиться поблизу кільцевої системи сукциніміду. Якщо в L_R відсутня основна ланка, гідроліз залишку сукциніміду все одно може відбуватися, але це може бути неконтрольованим.

У межах винаходу термін "первинний лінкер", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується необхідного компонента лінкерної ланки (LU), що надає ділянку приєднання до ланки ліганду, здатної забезпечувати це приєднання у випадку кон'югатів ліганд-лікарський засіб і в сполуці лікарський засіб-лінкер. У деяких аспектах первинний лінкер є лінкером (L_{ss}), що самостабілізується, в кон'югаті ліганд-лікарський засіб або сполуці лікарський засіб-лінкер, і в інших аспектах є лінкером (L_s), що самостабілізується, в кон'югаті ліганд-лікарський засіб, як представлено в даному описі. Первинний лінкер L_{ss} в сполуці лікарський засіб-лінкер або кон'югаті ліганд-лікарський засіб відрізняється залишком малеїміду (M^1) або сукциніміду (M^2), відповідно, поблизу основної ланки, в той час як первинний лінкер L_s в композиції кон'югату ліганд-лікарський засіб або його сполуці характеризується залишком амід у бурштинової кислоти (M^3) поблизу основної ланки. Первинний лінкер L_{ss} або L_s за даним винаходом також відрізняється залишком C_1 - C_{12} -алкілену, зв'язаним з атомом азоту іміду з кільцевої системи малеїміду або сукциніміду M^1 або M^2 або азоту амід у M^3 , де в деяких аспектах алкіленовий залишок заміщений ациклічною основною ланкою і може бути додатково заміщений необов'язковими замісниками або в інших аспектах включає циклічну основну ланку, що є необов'язково заміщеною. Первинний лінкер, що не містить основну ланку, також може містити залишок C_1 - C_{12} -алкілену, зв'язаний з атомом азоту іміду з кільцевої системи малеїміду або сукциніміду M^1 або M^2 . Сполуки лікарський засіб-лінкер, що мають первинний лінкер L_{ss} , як правило, представлені, в основному, як $L_{ss}-Lo-D^+$, в той час як кон'югати ліганд-лікарський засіб, що мають первинний лінкер L_{ss} , як правило, представлені, в основному, як $L-(L_{ss}-Lo-D^+)_p$, і що мають первинний лінкер L_s , як правило, представлені, в основному, як $L-(L_s-Lo-D^+)_p$, в яких варіабельні групи є такими, як описано вище в даному описі.

Залишок малеїміду (M^1) в L_{ss} , іноді представленого як L_{ss}' для чіткої вказівки того, що він є попередником L_{ss} в кон'югаті ліганд-лікарський засіб в сполуці лікарський засіб-лінкер або в інших M^1 -вмісних первинних лінкерах, може реагувати з тіоловою функціональною групою засобу для таргетингу для утворення тіо-заміщеного залишку сукциніміду (M^2) в первинному лінкері кон'югату ліганд-лікарський засіб, де тіо-замісник є ланкою ліганду, що включає або відповідає структурі засобу для таргетингу, і де ланка ліганду зв'язана з M^2 через атом сірки з однією з тіолових функціональних груп засобу для таргетингу. Внаслідок цієї реакції засіб для таргетингу стає ковалентно зв'язаним з первинним лінкером у вигляді ланки ліганду. Подальший гідроліз M^2 в первинний лінкер L_{ss} приводить до отримання первинного лінкера L_s , в якому M^2 перетворюється в залишок амід у бурштинової кислоти (M^3). Цей лінкерний залишок може існувати у вигляді суміші двох регіоізомерів (M^{3A} і M^{3B}), залежно від відносної реакційної здатності двох карбонільних груп кільцевої системи сукциніміду до гідролізу.

У межах винаходу термін "залишок, який ковалентно зв'язує", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується залишку лінкерної ланки (LU) в кон'югаті ліганд-лікарський засіб, що з'єднує ланку ліганду (L) і іншу частину лінкерної ланки і отриманий за допомогою реакції відповідного попередника залишку, що ковалентно зв'язує ліганд (L_b), в сполуці лікарський засіб-лінкер із залишком для таргетингу. Наприклад, якщо L_b' складається із залишку малеїміду (M^1), реакція цього залишку з реакційноздатною тіоловою функціональною групою залишку для таргетингу перетворює L_b' в залишок, що ковалентно зв'язує ліганд (L_b), таким чином, що отримують тіо-заміщений залишок сукциніміду, де його тіо-замісник складається з атома сірки ланки ліганду, що відповідає або включає залишок для таргетингу. У іншому прикладі, якщо L_b' складається з активованої функціональної групи карбонової кислоти, реакція цієї функціональної групи з епсилон-аміногрупою лізину в залишку для таргетингу перетворює функціональну групу в амід, де ця амідна функціональна група є загальною між L_b і приєднаною ланкою ліганду. Інші L_b' -вмісні залишки і L_b -вмісні залишки, отримані з них, описані у варіантах здійснення винаходу. У деяких випадках залишок для таргетингу дериватизують із

використанням біфункціональної молекули для отримання проміжної сполуки, що конденсується із залишком L_b' . Внаслідок цієї конденсації залишок L_b має атоми, що приписуються біфункціональній молекулі і L_b' .

Термін "попередник, що ковалентно зв'язує ліганд" означає залишок лінкерної ланки або його підструктуру, що використовується в отриманні лінкерної ланки, здатний ковалентно зв'язуватися із залишком для таргетингу під час отримання кон'югату ліганд-лікарський засіб, внаслідок чого залишок попередника, що ковалентно зв'язує ліганд (L_b'), перетворюється у залишок, що ковалентно зв'язує (L_b). У деяких аспектах залишок L_b' , як правило, має функціональну групу, здатну реагувати з нуклеофілом або електрофілом, нативним для антитіла або його антигензв'язувального фрагмента або вбудованим в антитіло або антигензв'язувальний фрагмент за допомогою хімічної трансформації або генетичної інженерії. У деяких аспектах нуклеофіл є N-кінцевою аміногрупою пептиду, що містить антитіло або антигензв'язувальний фрагмент, або епсилон-аміногрупою залишку лізину цього пептиду. У інших аспектах нуклеофіл є атомом сірки сульфгідрильної групи із залишку цистеїну, вбудованого за допомогою генетичної інженерії або хімічного відновлення міжланцюжкових дисульфідних зв'язків антитіла або його антигензв'язувального фрагмента. У деяких аспектах електрофіл є альдегідом, вбудованим за допомогою селективного окиснення молекули вуглецю антитіла, або є кетоном із неприродної амінокислоти, вбудованої в антитіло з використанням генетично сконструйованої пари тРНК/тРНК-синтетаза. Огляд цих і інших способів вбудовування реакційноздатної функціональної групи для отримання ділянки кон'югації в антитілі наведений у Behrens and Liu "Methods for site-specific drug conjugation to antibodies" mAB (2014) 6(1): 46-53.

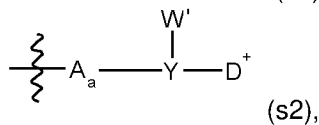
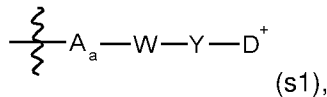
У межах винаходу термін "вторинний лінкер", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується органічного залишку в лінкерній ланці (L_U), де вторинний лінкер (L_O) є необов'язковим компонентом цієї ланки, що присутній і з'єднує ланку кватернізованого тубулізинового лікарського засобу з первинним лінкером (L_R), який в деяких аспектах є лінкером (L_{SS}), що самостабілізується, зі сполуки лікарський засіб-лінкер або сполуки кон'югату ліганд-лікарський засіб, або є лінкером (L_S), що самостабілізується, сполуки кон'югату ліганд-лікарський засіб, отриманої при гідролізі L_{SS} . Як правило, L_R приєднують до L_O через гетероатом або функціональну групу, що є загальною між двома компонентами-лінкерними ланками, в яких L_O додатково складається з саморозщеплюваної спейсерної ланки (Y), що містить залишок PAB або PAB-типу, і пептидної розщеплюваної ланки. У цих аспектах W , Y і D^+ розташовані в лінійній конфігурації, як представлено в $-W-Y-D^+$, де розщеплювана ланка W є пептидною розщеплюваною ланкою, і Y , зв'язана з D^+ , є саморозщеплюваною спейсерною ланкою PAB або PAB-типу. У інших аспектах L_O складається з глюкуронідної ланки, в якій саморозщеплювана спейсерна ланка, що містить саморозщеплюваний залишок PAB або PAB-типу, приєднана до молекули вуглецю (Su) через глікозидний розщеплюваний зв'язок, в якому молекулу вуглецю і глікозидний гетероатом (E'), що з'єднує Su і Y , позначають як W' . У цих аспектах розщеплювана ланка W є глюкуронідною ланкою формули $B-Y(W')-$ і W' , Y і D^+ розташовані в ортогональній конфігурації, як представлено в $-Y(W')-D^+$, де Y , зв'язана з W' і D^+ , є саморозщеплюваною спейсерною ланкою PAB або PAB-типу.

У будь-якому з цих аспектів вторинний лінкер може додатково складатися з першої необов'язкової вставкової ланки (A) і/або ланки гілкування (B), якщо L_U приєднаний до більше ніж однієї ланки кватернізованого лікарського засобу. Якщо вона є, перша необов'язкова вставкова ланка з'єднує L_R , що в деяких аспектах є L_{SS} або L_S , необов'язково через посередництво B , залежно від його наявності або відсутності, з іншою частиною вторинного лінкера або, необов'язково, з допомогою A_O , що є необов'язковою другою вставковою ланкою, з D^+ через $-W-Y-$, якщо W є пептидною розщеплюваною ланкою, або якщо W є глюкуронідною ланкою через $-Y(W')-$ вторинного лінкера, де Y , ковалентно приєднаний до W або W' , є саморозщеплюваною спейсерною ланкою, що має залишок PAB або PAB-типу. Якщо L_R є L_{SS}/L_S , A_O , при його наявності, є компонентом L_R , і якщо L_R є іншим, ніж L_{SS}/L_S , то A_O є субодиноцею або замісником A .

Так як W як пептидна розщеплювана ланка або W' глюкуронідна ланка приєднаний до саморозщеплюваної спейсерної ланки, ферментативний вплив на W/W' приводить до фрагментації саморозщеплюваної спейсерної ланки з одночасним вивільненням D^+ у вигляді тубулізинової сполуки. Ця фрагментація саморозщеплюваної спейсерної ланки відбувається за допомогою 1,4- або 1,6-елімінації D^+ із залишку PAB або PAB-типу спейсерної ланки, як представлено в даному описі.

Вторинний лінкер (L_O), зв'язаний з D^+ у лінкерній ланці як показано на прикладі, в якому тільки одна ланка кватернізованого тубулізинового лікарського засобу приєднана до L_U , як

правило, представлено структурою s1 або структурою s2:



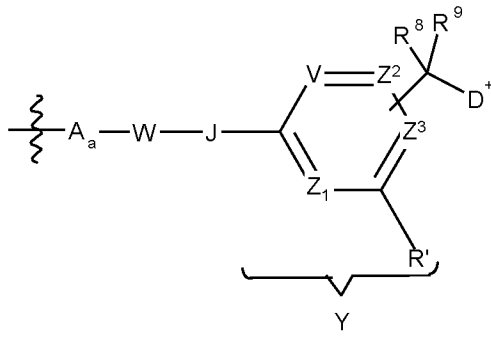
5

де варіабельні групи є такими, як визначено в даному описі. У структурі s1 Y є саморозщеплюваною спейсерною ланкою (Y), як представлено в даному описі, де її залишок PAB або PAB-типу зв'язаний з D⁺, і W є пептидною розщеплюваною ланкою. У структурі s2 Y є саморозщеплюваною спейсерною ланкою (Y), як представлено в даному описі, де її залишок PAB або PAB-типу заміщений W' глюкуронідної ланки і D⁺, і в кон'югаті ліганд-лікарський засіб додатково заміщений -L_R-A_a- з L_R, зв'язаним із ланкою ліганду (L), або в сполуці лікарський засіб-лінкер додатково заміщений L_R'-A_a-.

10

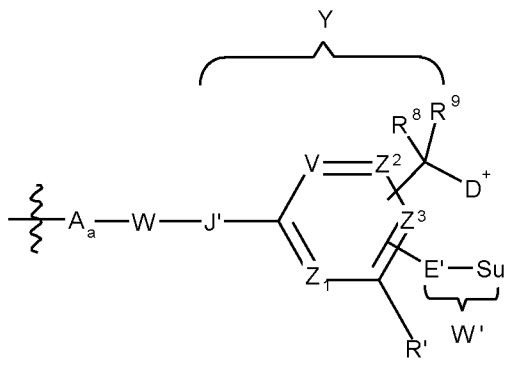
Як правило, вторинні лінкери, зв'язані з D⁺, зі структурою s1, в якій підрядковий індекс являє собою 0 або 1, представлені таким чином:

15



і вторинні лінкери, зв'язані з D⁺, зі структурою s2, в якій підрядковий індекс являє собою 0 або 1, представлені таким чином:

20



де J/J', V, Z¹, Z², Z³, R', R⁸ і R⁹ є такими, як визначено у варіантах здійснення для саморозщеплюваних спейсерних ланок PAB або PAB-типу, і E' і Su є такими, як визначено у варіантах здійснення для глюкуронідних ланок формули -Y(W')-; і де замісники A_a-W-J- в -C(R⁸)(R⁹)-D⁺ на центральному (гетеро)ариліні у вторинному лінкері структури s1 знаходяться в орто- або пара-положенні один відносно одного, або замісники -E'-Su (тобто W') і -C(R⁸)(R⁹)-D⁺ на центральному (гетеро)ариліні у вторинному лінкері структури s2 знаходяться в орто- або пара-положенні один відносно одного.

25

30

У межах винаходу термін "залишок малеїміду", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується компонента первинного лінкера сполуки лікарський засіб-лінкер, який в деяких аспектах є лінкером, який самостабілізується, й іноді представлений як L_R' або L_{SS}' для конкретної вказівки того, що у випадку сполуки лікарський засіб-лінкер він є

попередником L_R/L_{SS} сполуки кон'югату ліганд-лікарський засіб. Залишок малеїміду (M^1) може брати участь в реакції сполученого приєднання Міхаеля (тобто 1,4-сполученого приєднання) по атому сірки реакційноздатної тіольної функціональної групи засобу для таргетингу для отримання тіо-заміщеного залишку сукциніміду (M^2), де тіо-замісник отриманий з ланки ліганду, що включає або відповідає структурі засобу для таргетингу, як представлено в даному описі, в композиції кон'югату ліганд-лікарський засіб або його сполуки. Залишок M^1 сполуки лікарський засіб-лінкер приєднаний до іншої частини первинного лінкера через свій атом азоту іміду. Крім випадків атома азоту іміду, залишок M^1 , як правило, є незаміщеним, але може бути асиметрично заміщений по циклічному подвійному зв'язку його кільцевої системи малеїміду. Така заміна може приводити до регіохімічно переважного сполученого приєднання атома сірки реакційноздатної тіольної функціональної групи засобу для таргетингу до менш просторово-ускладненого або більш електронodefіцитного, сполученого подвійним зв'язком атому вуглецю (залежно від переважної участі) кільцевої системи малеїміду. Це сполучене приєднання приводить до отримання залишку сукциніміду (M^2), що є тіо-заміщеним за допомогою ланки ліганду через атом сірки з тіольної функціональної групи, що надається засобом для таргетингу. Якщо $L_R \in L_{SS}$, компонент L_{SS} в сполуці лікарський засіб-лінкер, що є замісником атома азоту іміду з M^1 і таким, що з'єднує L_{SS} з іншою частиною лінкерної ланки, є A_R , що є необхідною вставковою ланкою. У деяких аспектах A_R складається з необов'язково заміщеного C_1 - C_4 -алкіленового залишку, що заміщений або включає основну ланку, і, необов'язково, в комбінації з A_O є необов'язково заміщеним C_1 - C_{12} -алкіленом, що є необов'язково заміщеним [HE], де [HE] є залишком, що посилює гідроліз. У інших аспектах, якщо L_R в сполуці лікарський засіб-лінкер є іншим, ніж L_{SS} , але, незважаючи на це, складається із залишку малеїміду або деякого іншого залишку L_b' , L_b' приєднаний до необов'язкової першої вставкової ланки вторинного лінкера, який в деяких аспектах, необов'язково в комбінації з A_O , є необов'язково заміщеним C_1 - C_{12} -алкіленом, необов'язково заміщеним [HE]. Таким чином, в аспектах, в яких $L_R \in L_{SS}$, залишок C_1 - C_{12} -алкілену іноді складається з присутньої другої необов'язкової вставкової ланки (A_O), обидві з яких є компонентами L_{SS} , де A_O з'єднує L_{SS} з вторинним лінкером в положенні, що є, як правило, дистальним до ділянки приєднання C_1 - C_{12} -алкіленового залишку до атома азоту іміду. Таким чином, в цих аспектах замісник C_1 - C_{12} -алкіленового залишку $-A_R-A_O-$ є ациклічною основною ланкою, таким чином, що первинний лінкер (L_R) є лінкером (L_{SS}), який самостабілізується, сполуки лікарський засіб-лінкер, і в інших таких аспектах необов'язково заміщений C_1 - C_{12} -алкіленовий залишок $-A_R-A_O-$ включає циклічну основну ланку. Якщо L_R є іншим, ніж L_{SS} , A_O є субодиноцею або замісником першої вставкової ланки (A), що є необов'язковим компонентом вторинного лінкера.

У межах винаходу термін "залишок сукциніміду", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується компонента одного типу первинного лінкера, який, своєю чергою, є компонентом лінкерної ланки кон'югату ліганд-лікарський засіб, і є результатом реакції сполученого приєднання Міхаеля атома сірки реакційноздатної тіолової функціональної групи засобу для таргетингу до кільцевої системи малеїміду залишку малеїміду (M^1) в сполуці лікарський засіб-лінкер або її M^1 -вмісному попередникові. Таким чином, залишок сукциніміду (M^2) складається з тіо-заміщеної кільцевої системи сукциніміду, що має атом азоту іміду, заміщений іншою частиною первинного лінкера через необов'язково заміщений C_1 - C_{12} -алкіленовий залишок, який в деяких аспектах є компонентом A_R , необов'язково, в комбінації з A_O , як у випадку, коли первинний лінкер є лінкером, який самостабілізується. У цих аспектах алкіленовий залишок включає циклічну основну ланку в A_R або є заміщеною ациклічною основною ланкою, як описано де-небудь в даному описі, і є необов'язково заміщеним замісниками в своїй кільцевій системі сукциніміду, які можуть бути присутніми на попередникові M^1 . У деяких аспектах ці необов'язкові замісники на кільцевій системі сукциніміду в L_{SS} сполуки кон'югату ліганд-лікарський засіб відсутні, і в інших аспектах C_1 - C_{12} -алкіленовий залишок $-A_R-A_O-$ необов'язково заміщений [HE], обидва з яких є компонентами первинного лінкера L_{SS} , в положенні, як правило, що є дистальним до його ділянки приєднання до атома азоту іміду. У свою чергу, C_1 - C_{12} -алкіленовий залишок A_R в необов'язковій комбінації в A_O (тобто з $-A_R-A_O-$) ковалентно приєднаний напряду до вторинного лінкера або непрямо через [HE] A_O .

У межах винаходу "залишок амиду бурштинової кислоти", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується компонента лінкера (L_S), який самостабілізується, лінкерної ланки в кон'югаті ліганд-лікарський засіб і має структуру залишку напіваміду-напівкислоти бурштинової кислоти, який іноді позначають як амід бурштинової кислоти, із заміною його атома азоту амиду іншим компонентом L_S , де цей компонент є необов'язково заміщеним C_1 - C_{12} -алкіленовим залишком, необов'язково в комбінації з A_O , який в деяких аспектах включає циклічну основну ланку, і необов'язково заміщений [HE], або в інших аспектах

є заміщеною ациклічною основною ланкою і необов'язково заміщений [HE], де залишок амідур бурштинової кислоти (M^3) має додаткову заміну на L-S-, де L є ланкою ліганду, що включає або відповідає засобу для таргетингу, і S є атомом сірки з цього засобу для таргетингу. Залишок M^3 утворюється з тіо-заміщеної кільцевої системи сукциніміду залишку сукциніміду (M^2) в первинному лінкері, що самостабілізується, що піддається розщепленню одного з його зв'язків карбоніл-азот за допомогою гідролізу, чому сприяє основна ланка. Таким чином, залишок M^3 має вільну функціональну групу карбонової кислоти і функціональну групу амідур, гетероатом азоту якого приєднаний до іншої частини первинного лінкера, і заміщений L-S- по атому вуглецю, що є альфа-атомом вуглецю відносно цієї функціональної групи карбонової кислоти або амідур залежно від ділянки гідролізу його попередника M^2 . Не бажаючи бути зв'язаними якою-небудь теорією, вважають, що вказаний вище гідроліз, що приводить до утворення залишку M^3 , забезпечує лінкерну ланку (LU) в кон'югаті ліганд-лікарський засіб, яка менш вірогідно, що приведе до передчасного видалення ланки ліганду (L) з кон'югату за допомогою елімінації тіо-замісника.

За наявності в лінкері (L_{ss}), який самостабілізується, в сполучі кон'югату ліганд-лікарський засіб, гідроліз кільцевої системи сукциніміду залишку тіо-заміщеного сукциніміду (M^2), що є рН-контрольованим завдяки близькому розташуванню ациклічної або циклічної основної ланки, може забезпечувати отримання регіохімічних ізомерів залишків амідур бурштинової кислоти (M^3) в лінкері (L_s), який самостабілізується, завдяки його асиметричній заміні тіо-замісником. Відносні кількості цих ізомерів будуть результатом щонайменше частково відмінностей реакційної здатності двох карбонільних атомів вуглецю M^2 , які можна віднести щонайменше частково будь-яким замісникам, що були присутніми в попередникові M^1 . Також очікують, що гідроліз буде відбуватися в деякій мірі, коли L_R має залишок M^2 , що не містить основну ланку, але є високоваріабельним порівняно з контрольованим гідролізом, що забезпечується основною ланкою. У цих випадках C_1 - C_{12} -алкіленовий залишок A з вторинного лінкера приєднують до атома азоту іміду M^2 до гідролізу і до атома азоту амідур M^3 після гідролізу. Якщо L_R в кон'югаті ліганд-лікарський засіб є іншим, ніж L_{ss} , і компонент L_b якого є несиметричним залишком M^2 , також очікують утворення регіохімічних ізомерів при неконтрольованому гідролізі його сукцинімідного кільця.

У межах винаходу термін "лінкер, який самостабілізується", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується M^2 -вмісного компонента в первинному лінкері лінкерної ланки в кон'югаті ліганд-лікарський засіб або M^1 -вмісного компонента лінкерної ланки в сполучі лікарський засіб-лінкер. У сполучі лікарський засіб-лінкер цей компонент можна позначити як L_{ss} для вказівки того, що він є попередником M^2 -вмісного компонента L_{ss} в кон'югаті ліганд-лікарський засіб, який потім піддається перетворенню в контрольованих умовах гідролізу у відповідний лінкер (L_s), який самостабілізується. Цей гідроліз полегшується основною ланкою-компонентом L_{ss} таким чином, що кон'югат ліганд-лікарський засіб, що початково складається з L_{ss} , стає більш резистентним до передчасного видалення його ланки ліганду завдяки його лінкераній ланці (LU), що тепер складається з L_s . Залишок L_{ss} , на доповнення до залишку M^1 або M^2 , складається з A_R , що є необхідною вставковою ланкою, і в деяких аспектах, необов'язково в комбінації з A_O , складається з необов'язково заміщеного C_1 - C_{12} -алкіленового залишку, до якого ковалентно приєднані M^2 і інша частина LU, де алкіленовий залишок включає циклічну основну ланку і необов'язково заміщений [HE] або заміщений ациклічною основною ланкою і необов'язково заміщений [HE].

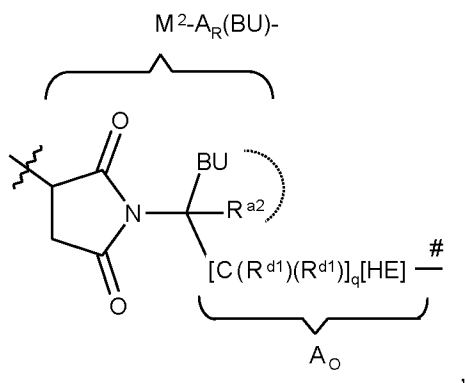
У контексті даного винаходу L_{ss} зі сполучі лікарський засіб-лінкер містить необхідну вставкову ланку A_R і залишок малеїміду (M^1), через який засіб для таргетингу приєднують як ланку ліганду. У деяких аспектах C_1 - C_{12} -алкіленовий залишок A_R , необов'язково в комбінації з A_O (тобто з $-A_R-A_O-$) приєднаний до атома азоту іміду кільцевої системи малеїміду M^1 в сполучі лікарський засіб-лінкер і до іншої частини лінкерної ланки, останній з яких необов'язково приєднаний через A_O L_{ss} . У деяких з цих аспектів A_O складається з необов'язково заміщеного електроноакцепторного гетероатома або функціональної групи, що позначаються в даному описі як залишок, що посилює гідроліз, який в деяких аспектах, на доповнення до BU, може посилювати швидкість гідролізу залишку M^2 у відповідний залишок L_{ss} сполучі кон'югату ліганд-лікарський засіб. Після включення сполучі лікарський засіб-лінкер у сполучі кон'югату ліганд-лікарський засіб L_{ss} містить залишок сукциніміду (M^2), що є тіо-заміщеною ланкою ліганду (тобто приєднання ланки ліганду відбувається за допомогою реакції сполученого приєднання Міхаеля атома сірки реакційноздатної тіолової функціональної групи засобу для таргетингу з кільцевою системою малеїміду M^1).

У деяких аспектах циклізована основна ланка (сBU) відповідає по своїй структурі ациклічній основній ланці внаслідок формальної циклізації основного атома азоту цієї ланки з атомом

вуглецю A_R таким чином, що структура циклічної основної ланки включена в A_R . Як правило, атом вуглецю A_R для циклізації є атомом з розгалуженого вуглецевого ланцюга C_1 - C_{12} -алкіленового залишку- A_R - A_O -, позначеного як R^{a2} , де цей розгалужений атом вуглецю приєднаний до атома азоту іміду M^1/M^2 , який в деяких аспектах також є ділянкою приєднання BU перед формальною циклізацією для визначення необов'язково заміщеного спіро- C_4 - C_{12} -гетероциклу. У таких конструкціях спіро-атом вуглецю цього гетероциклу приєднаний до атома азоту іміду малеїміду M^1 і, таким чином, до атома азоту в M^2 і додатково приєднаний до іншої частини ланкерної ланки, необов'язково, через A_O , що в деяких аспектах є або складається із залишку, який посилює гідроліз [HE]. У цьому аспекті циклічна BU сприяє гідролізу залишку сукциніміду M^2 в його відповідні форми з розкритим кільцем, представлені M^3 якісно аналогічним чином відносно такого для ациклічної основної ланки, коли так само можна досягати посилення за допомогою HE.

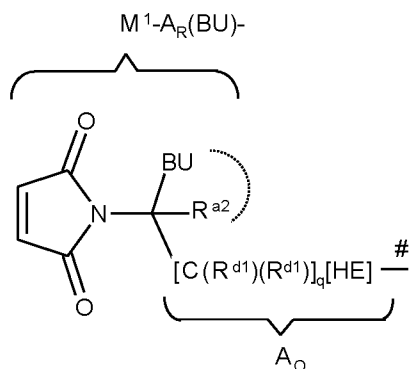
У деяких аспектах залишок L_{SS} в сполуці лікарський засіб-лінкер, іноді представлений як L_{SS}' для конкретної вказівки того, що він є попередником L_{SS} , або кон'югаті ліганд-лікарський засіб за даним винаходом представлений загальною формулою M^1 - A_R (BU)- A_O - або $-M^2$ - A_R (BU)- A_O -, відповідно, де A_R (BU) є необхідною вставковою ланкою (A_R), що включає циклічну основну ланку, або заміщеною ациклічною основною ланкою, M^1 і M^2 є залишками малеїміду і сукциніміду, відповідно, і A_O є другою необов'язковою вставковою ланкою, яка в деяких аспектах складається з HE.

Необмежувальні приклади структур L_{SS} для деяких сполук кон'югатів ліганд-лікарський засіб представлені таким чином:



де хвилястою лінією вказана ділянка ковалентного приєднання до ланки ліганду, знаком решітки (#) вказана ділянка ковалентного приєднання до L_O , зігнутою пунктирною лінією вказана необов'язкова циклізація, що має місце, якщо BU є циклічною основною ланкою, або відсутня, якщо BU є ациклічною основною ланкою, залишок $[C(R^{d1})(R^{d1})_q][HE]$ є A_O L_{SS} , в якій присутня A_O , де [HE] є необов'язковим залишком, який посилює гідроліз, підрядковий індекс q являє собою 0 або ціле число в діапазоні від 1 до 6; кожний R^{d1} незалежно вибраний з групи, яка складається з атома водню і необов'язково заміщеного C_1 - C_6 -алкілу, або два R^{d1} , атоми вуглецю, до яких вони приєднані, і будь-які проміжні атоми вуглецю визначають необов'язково заміщений C_3 - C_8 -карбоцикл, і R^{d1} , що залишився, якщо він є, незалежно являє собою атом водню або необов'язково заміщений C_1 - C_6 ; і R^{a2} є необов'язково заміщеним C_1 - C_8 -алкілом, який в циклічній основній ланці разом з атомом вуглецю, до якого приєднані BU і R^{a2} , визначають необов'язково заміщений спіро- C_4 - C_{12} -гетероцикл, що має скелетний вторинний або третинний основний атом азоту, таким чином, що циклічна основна ланка може підвищувати швидкість гідролізу наведеного залишку сукциніміду (M^2) для отримання залишку амід бурштинової кислоти (M^3) при придатному pH порівняно з відповідним кон'югатом, в якому R^{a2} є атомом водню, і BU замінений атомом водню і/або, по суті, зберігає підвищення швидкості гідролізу відповідного кон'югату, в якому R^{a2} є атомом водню, і BU є ациклічною BU, порівняно з вказаним вище кон'югатом, в якому R^{a2} є атомом водню і BU замінена атомом водню.

Інші приклади структур L_{SS}' , присутніх у сполуках лікарський засіб-лінкер, які, як правило, використовуються як проміжні сполуки при отриманні композицій кон'югатів ліганд-лікарський засіб, представлені таким чином:

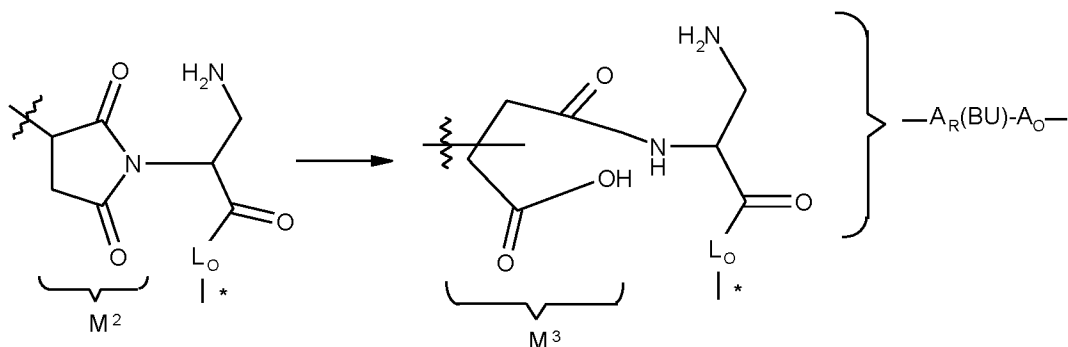


де BU і інші варіабельні групи є такими, як визначено вище для структур L_{SS} у кон'югатах ліганд-лікарський засіб і у варіантах здійснення цих і інших прикладів структур L_{SS} . Якщо сполуку лікарський засіб-лінкер, що містить попередник лінкера (L_{SS}'), який самостабілізується, що складається із залишку малеїміду, використовують в отриманні кон'югату ліганд-лікарський засіб, цей залишок L_{SS}' перетворюється в залишок L_{SS} , що містить залишок сукциніміду.

"Лінкер, який самостабілізується" є органічним залишком, отриманим із M^2 -вмісного залишку лінкера (L_{SS}), який самостабілізується, в кон'югаті ліганд-лікарський засіб, підданого гідролізу в контрольованих умовах так, щоб отримати відповідний залишок M^3 лінкера (L_S), який самостабілізується, де менш ймовірно, що LU-компонент реверсує реакцію конденсації залишку для таргетингу з M^1 -вмісним залишком, що представляє вихідний M^2 -вмісний залишок L_{SS} . На доповнення до залишку M^3 , лінкер (L_S), який самостабілізується, складається з A_R , що включає циклічну основну ланку або заміщена ациклічною основною ланкою, де A_R , необов'язково в комбінації з A_O , ковалентно приєднана до M^3 і іншої частини лінкерної ланки, в якій L_S є компонентом. Залишок M^3 отримують при перетворенні залишку сукциніміду (M^2) L_{SS} в кон'югаті ліганд-лікарський засіб, де залишок M^2 має тіо-заміщену кільцеву систему сукциніміду, що є результатом реакції сполученого приєднання Міхаеля атома сірки реакційноздатної тіольної функціональної групи залишку для таргетингу з кільцевою системою малеїміду M^1 залишку L_{SS} в сполуці лікарський засіб-лінкер, де цей отриманий з M^2 залишок має знижену реакційну здатність для елімінації тіо-замісника порівняно з відповідним замісником у M^2 . У цих аспектах отриманий з M^2 залишок має структуру залишку амиду бурштинової кислоти (M^3), що відповідає M^2 , де M^2 піддається гідролізу одного з його зв'язків карбоніл-азот його кільцевої системи сукциніміду, чому сприяє основна функціональна група BU через свою близькість внаслідок приєднання. Таким чином, продукт цього гідролізу має функціональну групу карбонової кислоти і функціональну групу амиду, заміщену по її атому азоту амиду, що відповідає атому азоту іміду в M^2 -вмісному L_{SS} -попередникові L_S , іншою частиною LU. У деяких аспектах основна функціональна група являє собою первинний, вторинний або третинний амін ациклічної основної ланки або вторинний або третинний амін циклічної основної ланки. У інших аспектах основний азот BU являє собою гетероатом необов'язково заміщеної основної функціональної групи, як в гуанідино-залишку. У будь-якому аспекті реакційна здатність основної функціональної групи BU для каталізованого основами гідролізу контролюється pH за допомогою зниження стану протонування основного азоту.

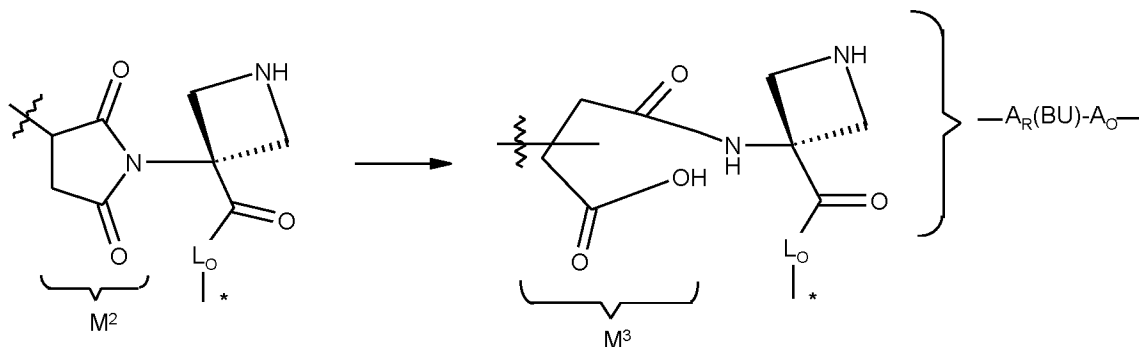
Таким чином, лінкер (L_S), який самостабілізується, як правило, має структуру залишку M^3 , ковалентно зв'язаного з A_R , що включає циклічну основну ланку або заміщений ациклічною основною ланкою, де A_R , своєю чергою, ковалентно зв'язана зі вторинним лінкером L_O . L_S зі своїми компонентами M^3 , A_R , A_O і BU і L_O , розташованими вказаним чином, представлені формулою $-M^3-A_R(BU)-A_O-L_O-$ або $-M^3-A_R(BU)-A_O-L_O-$, де BU являє собою будь-який тип основної ланки (циклічної або ациклічної).

Необмежувальні приклади структур залишків L_{SS} і L_S з M^2 або M^3 і $A_R(BU)$, A_O і L_O розташовані аналогічно вказаному вище, де BU є ациклічною, наведені нижче:



де вказаний залишок $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)\text{C}(=\text{O})-$ являє собою $-\text{A}_R(\text{BU})-\text{A}_O-$, де BU є ациклічною основною ланкою, в якій в комбінації з A_O ковалентно зв'язана з атомом азоту іміду M^2 або M^3 , відповідно, і заміщена ациклічною основною ланкою, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, і де $\text{A}_O \in [\text{HE}]$, зв'язаним з L_O , де $[\text{HE}] \in -\text{C}(=\text{O})-$. Ці приклади структур містять залишок сукциніміду (M^2) або залишок аміду бурштинової кислоти (M^3), що утворюється при гідролізі кільця сукциніміду M^2 при перетворенні L_{SS} в L_S .

Приклади структур залишків L_{SS} і L_S з M^2 або M^3 і компонентами $\text{A}_R(\text{BU})$ і A_O , зв'язаними з L_O вказаним вище чином, де BU включена в A_R у вигляді циклічної основної ланки, наведені нижче:



де в цих залишках $-\text{A}_R(\text{BU})-\text{A}_O-\text{BU}$ є гетероциклічною циклічною основною ланкою, структура якої відповідає аміноалкілу ациклічної основної ланки в залишку $\text{A}_R(\text{BU})$, в якому основний азот ациклічної основної ланки формально циклізований щонайменше частково зворотно через $\text{R}^{\text{a}2}$ в атом вуглецю, що є альфа-атомом вуглецю, з атомом азоту сукциніміду M^2 , до якого приєднана ациклічна основна ланка. Хвилястою лінією в кожній з представлених вище структур L_{SS} і L_S вказана ділянка ковалентного приєднання атома сірки з ланки ліганду, отриманої з реакційноздатної тіолової функціональної групи засобу для таргетингу після реакції сполученого приєднання Міхаеля цього атома сірки до кільцевої системи малеїміду залишку M^1 у відповідній сполучі лікарський засіб-лінкер. Зірочкою (*) в кожній з представлених вище структур вказана ділянка ковалентного приєднання ланки кватернізованого лікарського засобу зі структурами $-\text{L}_{\text{SS}}-\text{L}_O-$ і $-\text{L}_S-\text{L}_O-$ формули $-\text{M}^2/\text{M}^3-\text{A}_R(\text{BU})-\text{A}_O-\text{L}_O-$, в якій BU є циклічною або ациклічною. Так як кільцева система сукциніміду M^2 асиметрично заміщена завдяки своєму тіо-заміснику, регіохімічні ізомери залишків аміду бурштинової кислоти (M^3), як визначено в даному описі, відмінні положенням відносно звільненої групи карбонової кислоти, можуть приводити до гідролізу M^2 . У представлених вище структурах карбонільна функціональна група, приєднана до L_O , є прикладом підсилювача гідролізу $[\text{HE}]$, як визначено в даному описі, в якому $[\text{HE}]$ є вказаним АТ-компонентом L_{SS} або L_S , ковалентно приєднаним до $-\text{A}_R(\text{BU})$ і L_O .

Залишки $-\text{M}^3-\text{A}_R(\text{BU})-$, де BU є ациклічною або циклічною основною ланкою, являють собою приклади структури залишків лінкера (L_S), який самостабілізується, названих так через свою структуру, менш ймовірно, піддаються елімінації тіо-замісника ланки ліганду і, таким чином, викликають втрату цього залишку для таргетингу порівняно з відповідними залишками L_{SS} формули $\text{M}^2-\text{A}_R(\text{BU})$. Не бажаючи бути зв'язаними якою-небудь теорією, вважають, що підвищена стабільність є результатом більшої конформаційної гнучкості M^3 порівняно з M^2 , що більше не ускладнює тіо-замісник у конформації, сприятливій для елімінації $\text{E}2$.

У межах винаходу термін "основна ланка", якщо не вказано інакше або не передбачається

контекстом, стосується органічного залишку в залишку лінкера (LSS), який самостабілізується, як представлено в даному описі, перенесеному у відповідний залишок L_S за допомогою BU, що бере участь в каталізованому основами гідролізі кільцевої системи сукциніміду в залишку M², що містить L_{SS} (тобто каталізує приєднання молекули води до одного зі зв'язків сукцинімідкарбоніл-азот). У деяких аспектах каталізований основами гідроліз ініціюють у контрольованих умовах, переносимих для цільової ланки ліганду, приєднаної до L_{SS}. У інших аспектах каталізований основами гідроліз ініціюють за допомогою приведення сполуки лікарський засіб-лінкер, що складається з L_{SS}, із засобом для таргетингу, де реакція сполученого приєднання Міхаеля атома сірки реакційноздатної тіольної функціональної групи засобу для таргетингу ефективно конкурує з гідролізму залишку L_{SS} M¹ сполуки лікарський засіб-лінкер. Не бажаючи бути зв'язаними якою-небудь теорією, в наступних аспектах описують різні принципи дизайну придатної основної ланки. В одному із таких аспектів основну функціональну групу ациклічної основної ланки і її відносне положення в L_{SS} відносно її M²-компонента вибирають за здатністю BU утворювати водневій зв'язки з карбонільною групою M², що ефективно підвищує її електрофільність і, таким чином, сприйнятливості до водної атаки. В іншому такому аспекті вибір роблять таким чином, що молекула води, нуклеофільність якої підвищується за допомогою водневих зв'язків з основною функціональною групою BU, спрямована на карбонільну групу M². У третьому такому аспекті вибір роблять таким чином, що основний азот при протонуванні не підвищує електрофільність карбонілів сукциніміду за допомогою індуктивного електроноакцепторного ефекту до того ступеня, що це буде сприяти передчасному гідролізу, для якого необхідна компенсація небажаного надлишку сполуки лікарський засіб-лінкер. У кінцевому такому аспекті деяка комбінація цих механістичних ефектів робить внесок у каталіз контрольованого гідролізу L_{SS} в L_S.

Як правило, ациклічна основна ланка, яка може діяти за допомогою одного або більше з вказаних вище механістичних аспектів, складається з 1 атома вуглецю або від 2 до 6 суміжних атомів вуглецю, більш типово - 1 атома вуглецю або 2 або 3 суміжних атомів вуглецю, де атоми вуглецю з'єднують основну функціональну аміногрупу ациклічної основної ланки з іншою частиною залишку L_{SS}, до якого вона приєднана. Для того, щоб цей основний атом азоту аміну знаходився досить близько, щоб сприяти гідролізу залишку сукциніміду (M²) у відповідний йому залишок аміду бурштинової кислоти (M³) з розкритим кільцем, вуглецевий ланцюг, що несе амін, ациклічної основної ланки, як правило, приєднують до A_R L_{SS} по альфа-атому вуглецю цього залишку відносно ділянки приєднання A_R до азоту сукциніміду M² (і, таким чином, до азоту малеїміду відповідної структури M¹-A_R). Як правило, цей альфа-атом вуглецю в ациклічній основній ланці має стереохімічну конфігурацію (S) або конфігурацію, що відповідає такій альфа-атому вуглецю L-амінокислот.

Як описано вище, BU в ациклічній формі або BU в циклізованій формі, як правило, з'єднують з M¹ або M² L_{SS} або M³ L_S через необов'язково заміщений C₁-C₁₂-алкіленовий залишок, де такий залишок включає циклізовану основну ланку або заміщений ациклічною основною ланкою і зв'язаний з азотом малеїміду або сукциніміду M¹ або M², відповідно, або азотом аміду M³. У деяких аспектах C₁-C₁₂-алкіленовий залишок, що включає циклічну основну ланку, ковалентно зв'язаний з L_O і, як правило, з'єднаний через простий ефір, складний ефір, карбонат, сечовину, дисульфід, амід, карбамат або іншу функціональну групу, більш типово - через простоефірну, амідну або карбаматну функціональну групу. Аналогічно, BU в ациклічній формі, як правило, з'єднують з M¹ або M² L_{SS} або M³ L_S через необов'язково заміщений C₁-C₁₂-алкіленовий залишок-A_R-A_O-, заміщений ациклічною основною ланкою по тому ж атому вуглецю C₁-C₁₂-алкіленового залишку, по якому відбувається приєднання до атома азоту іміду кільцевої системи малеїміду або сукциніміду M¹ або M² або атому азоту аміду M³ після гідролізу кільцевої системи сукциніміду M².

У деяких аспектах циклічна основна ланка включає структуру ациклічної BU внаслідок формальної циклізації ациклічної основної ланки в R^{a2}, що є розгалуженим алкілним залишком C₁-C₁₂-алкіленового залишку -A_R-A_O- і зв'язаного з альфа-атомом вуглецю з атомом азоту іміду M¹/M² або атомом азоту аміду M³ у вигляді ациклічної основної ланки, таким чином, утворюючи спіро-циклічну кільцеву систему таким чином, що циклічна основна ланка включена в структуру A_R, а не є замісником A_R, як у випадку, коли BU є ациклічною. У цих аспектах формальна циклізація відбувається із використанням основного азоту аміну ациклічної основної ланки, таким чином, приводячи до утворення циклічної основної ланки як необов'язково заміщеного симетричного або асиметричного спіро-C₄-C₁₂-гетероциклу, залежно від відносної довжини вуглецевого ланцюга в двох замісниках в альфа-атомі вуглецю, при цьому основний азот тепер стає основним скелетним гетероатомом. Для того, щоб при цій циклізації, по суті, зберігалися основні властивості ациклічної основної ланки в циклічній основній ланці, основний атом азоту

ациклічної основної ланки повинен бути атомом азоту первинного або вторинного аміну, а не третинного аміну, так як це буде приводити до утворення кватернізованого скелетного азоту в гетероциклі циклічної основної ланки. У цьому аспекті формальної циклізації ациклічної основної ланки в циклічну основну ланку, для, по суті, збереження здатності основного азоту сприяти гідролізу M^2 в M^3 при перетворенні L_{ss} в L_s отримувана структура циклічної основної ланки в цих первинних лінкерах, як правило, буде містити цей основний азот, локалізований так, що не більш трьох і, як правило, один або два, проміжних атомів вуглецю знаходяться між основним атомом азоту і альфа-спіро-атомом вуглецю A_R -компонента. Циклічні основні ланки, включені в A_R , і залишки L_{ss} і L_s , що містять їх як компоненти, додатково описані у варіантах здійснення винаходу.

У межах винаходу термін "залишок, який посилює гідроліз", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується електроноакцепторної групи або залишку, що є необов'язковим замісником залишку L_{ss} і продукту його гідролізу L_s . Залишок, який посилює гідроліз [HE], є необов'язковою другою вставковою ланкою (A_O) або її субодиницею [HE], якщо присутній у вигляді замісника A_R-A_O , і, таким чином, є іншим компонентом L_{ss} , де A_R зв'язана з азотом іміду залишку M^2 , таким чином, що електроноакцепторний ефект [HE] може підвищувати електрофільність карбонільних груп сукциніміду в цьому залишку для його перетворення в залишок M^3 L_s . З використанням A_R , що включає або заміщена циклічною основною ланкою або ациклічною основною ланкою, відповідно, потенційний ефект [HE] відносно карбонільних груп M^2 для підвищення швидкості гідролізу в M^3 за допомогою індукції і вказані вище ефекти BU будь-якого типу коригують таким чином, що передчасний гідроліз M^1 не відбувається значною мірою під час отримання кон'югату ліганд-лікарський засіб зі сполуки лікарський засіб-лінкер, що складається зі структури $M^1-A_R(BU)-[HE]$. Замість цього, комбіновані ефекти BU і [HE] зі стимуляції гідролізу (тобто перетворення залишку $-M^2-A_R(BU)-[HE]$ сполуки кон'югату ліганд-лікарський засіб у відповідний залишок $-M^3-A_R(BU)-[HE]$) в контрольованих умовах (як у випадку, коли pH навмисно підвищують для зниження протонування основної ланки) є такими, що надмірний молярний надлишок сполуки лікарський засіб-лінкер для компенсації гідролізу її залишку M^1 не є необхідним. Таким чином, реакція сполученого приєднання Міхаеля атома сірки реакційноздатної тіольної функціональної групи засобу для таргетингу до кільцевої системи малеїміду M^1 , що представляє ланку ліганду для таргетингу, приєднану до кільцевої системи сукциніміду M^2 , як правило, відбувається зі швидкістю, що дозволяє ефективно конкурувати з гідролізом M^1 . Не бажаючи бути зв'язаними якою-небудь теорією, вважають, що при низькому pH, як, наприклад, коли основний амін BU знаходиться у формі солі TFA, передчасний гідроліз M^1 в продукті лікарський засіб-лінкер є набагато більш повільним, ніж коли pH підвищений до значень, придатних для каталізу основами, з використанням придатного буферного засобу, і що прийнятний молярний надлишок сполуки лікарський засіб-лінкер може в достатній мірі компенсувати будь-які втрати через передчасний гідроліз M^1 , що відбувається під час завершення або приблизно завершення реакції сполученого приєднання Міхаеля атома сірки реакційноздатної тіолової функціональної групи засобу для таргетингу до залишку M^1 сполуки лікарський засіб-лінкер.

Як описано вище, посилення гідролізу карбонілу будь-яким типом основної ланки залежить від основності його функціональної групи і відстані від цієї основної функціональної групи відносно карбонільних груп M^1/M^2 . Як правило, [HE] є карбонільним залишком (тобто кетоном або $-C(=O)-$) або іншою карбоніл-вмісною функціональною групою. Якщо A_O складається з HE, HE іноді розташовується дистально відносно атома вуглецю $-A_R-A_O-$, з'єднаного з M^2 або отриманого з нього M^3 , а також забезпечує ковалентне приєднання L_{ss} або L_s до вторинного лінкера (L_O). Карбоніл-вмісні функціональні групи, інші, ніж кетон, включають складні ефіри, карбамати, карбонати і сечовини. Якщо [HE] є карбоніл-вмісною функціональною групою, іншою, ніж кетон, карбонільний залишок цієї функціональної групи, загальної з L_O , як правило, зв'язаний з іншою частиною $-A_R-A_O-$. В деяких аспектах залишок HE може знаходитися на достатньому віддаленні від азоту іміду, з яким A_R іл $-A_R-A_O-$ ковалентно зв'язаний, таким чином, що не спостерігають очевидного або мінорного ефекту відносно гідролітичної чутливості зв'язків карбоніл сукциніміду-азот M^2 -вмісного залишку, а замість цього він регулюється, головним чином.

У межах винаходу термін "вставкова ланка", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується органічного залишку в первинному або вторинному лінкері лінкерної ланки, що фізично відділяє ланку ліганду для таргетингу від інших проміжних компонентів лінкерної ланки, що є більш проксимальними до ланки лікарського засобу. Вставкова ланка A_R є необхідним компонентом у первинному лінкері (L_R), якщо цей лінкер є первинним лінкером L_{ss} або L_s , так як він надає основну ланку. Наявність першої необов'язкової вставкової ланки (A)

і/або другої необов'язкової вставкової ланки (A_O) може бути потрібною, якщо існує недостатнє полегшення стеричного ускладнення від ланки ліганду, що надається L_R , первинним лінкером L_{SS} або L_S , в яких відсутня одна або обидві з цих необов'язкових вставкових ланок, щоб зробити можливим ефективний процесинг лінкерної ланки у залишок кватернізований лікарський засіб-лінкер кон'югату ліганд-лікарський засіб для вивільнення його ланки кватернізованого лікарського засобу у вигляді сполуки тубулізину. Альтернативно або на доповнення до полегшення стеричного ускладнення ці необов'язкові компоненти можна включати для полегшення синтезу при отриманні сполуки лікарський засіб-лінкер. Кожна з першої або другої необов'язкової вставкової ланки (A або A_O) може бути окремою ланкою або може містити множину субодиниць. Як правило, A або A_O є однією окремою ланкою або має від 2 до 4 окремих субодиниць.

У деяких аспектах, якщо $L_R \in L_{SS}/L_S$, на доповнення до ковалентного приєднання до M^1 сполуки лікарський засіб-лінкер або M^2/M^3 сполуки кон'югату ліганд-лікарський засіб, A_R зв'язана зі вторинним лінкером, необов'язково, через A_O , де A_O , як замісник A_R , і, таким чином, є компонентом L_{SS}/L_S , є карбоніл-вмісною функціональною групою, яка може служити як ланка, яка посилює гідроліз (HE), для поліпшення швидкості перетворення L_{SS} в L_S , каталізованого циклічною основною ланкою як включеною в A_R або ациклічною основною ланкою як замісником A_R . У деяких з цих аспектів A_R або A_R-A_O зв'язана зі вторинним лінкером (L_O) через ланку гілкування L_O в кон'югаті ліганд-лікарський засіб загальної формули $L-(L_R-B_b-(A-W-Y-D^+)_n)_p$, де $L_R \in L_{SS}$ або L_S , або сполуці лікарський засіб-лінкер загальної формули $L_R-B_b-(A-W-Y-D^+)_n$, де $L_R \in L_{SS}$, що іноді позначається як L_R' і L_{SS}' , і варіабельні групи якої визначені де-небудь в даному описі, якщо підрядковий індекс n являє собою 2 або більше, для чого необхідно, щоб підрядковий індекс b являв собою 1. В інших аспектах, якщо підрядковий індекс n являє собою 1, для чого необхідно, щоб підрядковий індекс b являв собою 0, то A_R з L_{SS}/L_S або L_{SS}' зв'язаний зі вторинним лінкером (L_O) через необов'язкову другу вставкову ланку (A_O) L_{SS}/L_S або L_{SS}' , або A_R або A_O з L_{SS}/L_S або L_{SS}' зв'язаний з L_O через першу необов'язкову вставкову ланку (A) L_O , якщо підрядковий індекс a являє собою 1, або через W , якщо підрядковий індекс a являє собою 0, і компоненти W , Y і D^+ розташовані лінійно (тобто розташовані як $-W-Y-D^+$), де W є пептидною розщеплюваною ланкою. У інших аспектах A_R або A_O з L_{SS} або L_S зв'язаний з Y в глюкуронідній ланці формули $-Y(W')-$, таким чином, що W , Y і D^+ розташовані ортогонально (тобто розташовані як $-Y(W')-D^+$), якщо підрядковий індекс a являє собою 0, або зв'язаний з A з L_O , якщо підрядковий індекс a являє собою 1.

У інших аспектах $L_R \in$ іншим L_{SS}/L_S , але, незважаючи на це, складається із залишку M^1/M^2 або деякого іншого залишку L_b/L_b' , таким чином, що не потрібен компонент A_R ; і, таким чином, L_b' сполуки лікарський засіб-лінкер або L_b кон'югату ліганд-лікарський засіб приєднаний до A або A_O , тепер будучи субодиницею A залежно від відсутності або наявності A_O , відповідно. Альтернативно, L_R складається з L_b/L_b' і приєднаний до W , якщо W є пептидною розщеплюваною ланкою, або до Y , якщо W є глюкуронідною ланкою формули $-Y(W)-$, якщо обидва з A і A_O відсутні.

У деяких аспектах A вторинного лінкера, або A_O первинного лінкера, або субодиниця будь-якої з цих вставкових ланок, має формулу $-L^P(PEG)-$, в якій L^P є паралельною з'єднувальною ланкою, і PEG є PEG -ланкою, як визначено де-небудь в даному описі. Таким чином, деякі лінкерні ланки в кон'югаті ліганд-лікарський засіб або сполуці лікарський засіб-лінкер містять формулу $-L^P(PEG)-W-Y-$, в якій підрядковий індекс a являє собою 1, і A або його субодиниця в узагальненій формулі кон'югату ліганд-лікарський засіб або сполуки лікарський засіб-лінкер є $-L^P(PEG)-$, і де W є пептидною розщеплюваною ланкою, або містять формулу $-L^P(PEG)-Y(W')-$, в якій підрядковий індекс a являє собою 1, і A або його субодиниця в узагальненій формулі є $-L^P(PEG)-$, де $-Y(W')-$ є глюкуронідною ланкою.

Як правило, якщо підрядковий індекс a являє собою 1, перша необов'язкова вставкова ланка (A) присутня і містить один атом вуглецю або від двох до шести суміжних атомів вуглецю, що з'єднують A з A_R або другою необов'язковою вставковою ланкою (A_O), залежно від відсутності або наявності A_O , відповідно, первинного лінкера, якщо підрядковий індекс b являє собою 0, або з B , якщо підрядковий індекс b являє собою 1, через одну функціональну групу, і що з'єднують A з W , де W є пептидною розщеплюваною ланкою, або з Y глюкуронідної ланки у вторинному лінкері через іншу функціональну групу. У деяких аспектах підрядковий індекс a являє собою 0, таким чином, що відсутня перша вставкова ланка, або підрядковий індекс a являє собою 1, де A присутній у вигляді α -амінокислоти, β -амінокислоти або іншого аміновмісного кислого залишку таким чином, що A зв'язаний з A_R , A_O або B і з W або Y з $-Y(W')-$ через амідні функціональні групи. У інших аспектах A зв'язаний з A_O , якщо A_O присутній і складається з ланки, яка посилює гідроліз [HE].

У межах винаходу термін "ланка гілкування", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується трифункціонального органічного залишку, що є необов'язковим компонентом лінкерної ланки (LU). Ланка гілкування (B) присутня, коли більше однієї ланки кватернізованого тубулізинового лікарського засобу, як правило, 2, 3 або 4, приєднано до лінкерної ланки (LU) залишку кватернізований лікарський засіб-лінкер у сполучі кон'югату ліганд-лікарський засіб або сполучі лікарський засіб-лінкер. У кон'югаті ліганд-лікарський засіб, що має описану вище узагальнену формулу, наявність ланки гілкування вказана, якщо підрядковий індекс b в B₇ являє собою 1, що відбувається, коли підрядковий індекс n перевищує 1 в цій формулі. Ланка гілкування є щонайменше трифункціональною для того, щоб її включили у вторинну лінкерну ланку (L₀). У аспектах, у яких n являє собою 1, ланка гілкування відсутня, що вказано, якщо підрядковий індекс b являє собою 0. Сполуки лікарський засіб-лінкер або сполуки кон'югату ліганд-лікарський засіб із ланкою гілкування завдяки множині ланок D⁺ на LU мають лінкерні ланки, що містять формулу -B-A_a-W-Y-, де підрядковий індекс являє собою 0 або 1, і W є пептидною розщеплюваною ланкою, або мають лінкерні ланки, що містять формулу -B-A_a-Y(W')-, якщо W є глюкуронідною ланкою формули -Y(W')-, де підрядковий індекс a являє собою 0 або 1. Так як A може містити формулу -L^P(PEG)-, лінкерні ланки в цих випадках можуть містити формулу -L^P(PEG)-W-Y- або -L^P(PEG)-Y(W')-, якщо підрядковий індекс b являє собою 0, або формулу -B-L^P(PEG)-W-Y- або -B-L^P(PEG)-Y(W')-, якщо підрядковий індекс b являє собою 1.

У деяких аспектах природна або неприродна амінокислота або інша аміновмісна кислота сполука, що має функціоналізований бічний ланцюг, служить як ланка гілкування. У деяких аспектах B є залишком лізину, глутамінової кислоти або аспарагінової кислоти в L- або D-конфігурації, в якому функціональна епсилон-аміногрупа, функціональна група гамма-карбонової кислоти або функціональна група бета-карбонової кислоти, відповідно, разом з їх аміно- і карбоксильними кінцями, з'єднує B в іншій частині LU.

У межах винаходу термін "розщеплювана ланка", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується органічного залишку, що надає реакційний центр у лінкерній ланці, де реакційна здатність відносно цієї ділянки є більш високою в аномальній клітині або поблизу аномальної клітини, такої як гіперпроліферуюча клітина або гіперстимульована імунна клітина, порівняно з нормальними клітинами, як правило, відсутніми в ділянці або віддаленими від ділянки аномальних клітин таким чином, що дія на реакційний центр лінкерної ланки. Ця більш висока реакційна здатність у деяких аспектах є результатом більш високого ступеня ферментативної або неферментативної активності в ділянці аномальних клітин або всередині них і має місце в ступені, достатньому для того, щоб забезпечувати імунологічну селективну цитотоксичність за допомогою преференційного впливу на аномальні клітини цитотоксичної або цитостатичної сполуки тубулізину після вивільнення ланки кватернізованого тубулізинового лікарського засобу (D⁺) зі сполуки кон'югату ліганд-лікарський засіб, що містить цю лінкерну ланку. Вплив після вивільнення D⁺ у вигляді сполуки тубулізину ініціюється ферментативною або неферментативною дією на лінкерну ланку, що містить цю розщеплювану ланку. У деяких аспектах винаходу розщеплювана ланка містить реакційний центр, що розщеплюється ферментом, активність або кількість якого є більш високою всередині гіперпроліферуючих, імуностимулюючих або інших аномальних клітин або навколо них порівняно з нормальними клітинами або поблизу нормальних клітин, віддалених від ділянки аномальних клітин, так, щоб забезпечувати імунологічну селективну цитотоксичність. У деяких з цих аспектів винаходу розщеплювана ланка є субстратом для протеази таким чином, що W є пептидною розщеплюваною ланкою, яка в деяких аспектах є субстратом для регуляторної протеази. В інших аспектах розщеплювана ланка є глюкуронідною ланкою формули -Y(W')-, що замінює W в узагальненій формулі кон'югату ліганд-лікарський засіб або сполуки лікарський засіб-лінкер, де глюкуронідна ланка є субстратом глікозидази. У будь-якому з цих аспектів протеаза або глікозидаза іноді локалізовані внутрішньоклітинно в клітинах-мішенях (тобто реакційним центром розщеплюваної ланки є пептидний зв'язок або глікозидний зв'язок, відповідно, що розщеплюється протеазою або глікозидазою), або пептидний або глікозидний зв'язок розщеплюваної ланки може селективно розщеплюватися внутрішньоклітинною регуляторною протеазою, гідролазою або глікозидазою порівняно з протеазами, гідролазами або глікозидазами сироватки. У деяких з цих аспектів реакційний центр, більш ймовірно, буде функціонувати ферментативно після інтерналізації сполуки кон'югату ліганд-лікарський засіб в цільові аномальні клітини.

Функціональні групи, які забезпечують розщеплювані зв'язки, включають, як необмежувальні приклади, карбоксильні або аміногрупи, які створюють амідний зв'язок, як у пептидних зв'язках, сприйнятливий до ферментативного розщеплення протеазами, продукованими або екскретованими преференційно аномальними клітинами порівняно з нормальними клітинами,

або регуляторною протеазою в цільовій клітині. Інші функціональні групи, які забезпечують розщеплювані зв'язки, виявляють в цукрі або вуглеводах, що мають глікозидний зв'язок, що є субстратом для глікозидаз, які іноді можуть продукуватися преференційно аномальними клітинами порівняно з нормальними клітинами. Альтернативно, фермент протеаза або глікозидаза, необхідний для процесингу лінкерної ланки для вивільнення ланки кватернізованого тубулізинового лікарського засобу у вигляді сполуки тубулізину, може не продукуватися преференційно аномальними клітинами порівняно з нормальними клітинами за умови, що фермент для процесингу не екскретується нормальними клітинами в тому ступені, в якому може викликати небажані побічні ефекти через передчасне вивільнення D⁺ у вигляді сполуки тубулізину. В інших випадках необхідний фермент протеаза або глікозидаза може екскретуватися, але, щоб уникнути небажаного передчасного вивільнення лікарського засобу, в деяких аспектах винаходу, як правило, необхідно, щоб фермент для процесингу екскретувався поблизу аномальних клітин і залишався локалізованим в цьому оточенні, чи продукується він аномальними клітинами або сусідніми нормальними клітинами у відповідь на аномальне оточення, що викликається аномальними клітинами. У зв'язку з цим, W як пептидну розщеплювану ланку або W' глюкуронідної ланки вибирають для переважної дії протеази або глікозидази, відповідно, в аномальних клітинах або в оточенні аномальних клітин на відміну від вільно циркулюючих ферментів. У цих випадках сполука кон'югат ліганд-лікарський засіб, менш ймовірно, буде вивільняти D⁺ у вигляді сполуки тубулізину поблизу незапланованих нормальних клітин, і вона не буде інтерналізуватися в якому-небудь значному ступені в нормальні клітини, які внутрішньоклітинно продукують, але не екскретують фермент, як передбачають, на який буде діяти сполука, що інтерналюється, кон'югату ліганд-лікарський засіб в якому-небудь значному ступені, тобто такі клітини менш ймовірно будуть експонувати залишок-мішень, необхідний для проникнення цієї сполуки, або мати достатню кількість копій цільового залишку.

У деяких аспектах W в узагальненій формулі кон'югату ліганд-лікарський засіб або сполуки лікарський засіб-лінкер є пептидною розщеплюваною ланкою, що складається з амінокислотного залишку, або складається з однієї або більше послідовностей амінокислот, що представляють субстрат для протеази, присутньої в аномальних клітинах, або протеази, локалізованої в оточенні цих аномальних клітин. Таким чином, W може складатися із залишку дипептиду, трипептиду, тетрапептиду, пентапептиду, гексапептиду, гептапептиду, октапептиду, нонапептиду, декапептиду, ундекапептиду або додекапептиду, включеного в лінкерну ланку через амідний зв'язок із залишком PAB або PAB-типу саморозщеплюваної спейсерної ланки (Y), де пептид забезпечує розпізнавання послідовності для протеази. У деяких з цих аспектів протеаза є внутрішньоклітинною протеазою, як додатково представлено в даному описі, що діє на пептидну розщеплювану ланку сполуки кон'югату ліганд-лікарський засіб, інтерналізованої в цільову клітину.

У інших аспектах W в узагальнених формулах кон'югату ліганд-лікарський засіб і сполуки лікарський засіб-лінкер замінюють -Y(W')-, що позначається як глюкуронідна ланка, де W' є молекулою вуглецю (Su), приєднаною до залишку PAB або PAB-типу саморозщеплюваної спейсерної ланки (Y) глюкуронідної ланки за допомогою глікозидного зв'язку через необов'язково заміщений гетероатом (E'), що розщеплюється глікозидазою, преференційно продукованою аномальними клітинами, або що виявляється в таких клітинах, в які сполука кон'югату ліганд-лікарський засіб, що містить спейсерну ланку і молекулу вуглецю, селективно проникає завдяки наявності залишку-мішені на аномальних клітинах.

У межах винаходу термін "природна амінокислота", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується природної амінокислоти, а саме: аргініну, глутаміну, фенілаланіну, тирозину, триптофану, лізину, гліцину, аланіну, гістидину, серину, проліну, глутамінової кислоти, аспарагінової кислоти, треоніну, цистеїну, метіоніну, лейцину, аспарагіну, ізолейцину, валіну або їх залишку в L- або D-конфігурації, якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом.

У межах винаходу термін "неприродна амінокислота", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується альфа-аміно-вмісної кислоти або її залишку, що має базову структуру природної амінокислоти, але що має групу бічного ланцюга, приєднану до альфа-атома вуглецю, відсутнього в природних амінокислотах.

У межах винаходу термін "некласична амінокислота", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується аміновмісної кислоти сполуки, що не має амінового замісника, зв'язаного з альфа-атомом вуглецю карбонової кислоти і, таким чином, що не є альфа-амінокислотою. Некласичні амінокислоти включають β-амінокислоти, в яких метилен вбудований між функціональними групами карбонової кислоти і аміногрупами в природній амінокислоті або неприродній амінокислоті.

У межах винаходу термін "пептид", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується полімеру двох або більше амінокислот, де група карбонової кислоти однієї амінокислоти утворює амідний зв'язок з альфа-аміногрупою наступної амінокислоти в пептидній послідовності. Способи отримання амідних зв'язків у поліпептидах додатково наведені у визначенні аміду. Пептиди можуть складатися з природних амінокислот в L- або D-конфігурації або неприродних або неklasичних амінокислот.

У межах винаходу термін "протеаза" стосується білка, здатного до ферментативного розщеплення зв'язку карбоніл-азот, такого як амідний зв'язок, як правило, що виявляється в пептидах. Протеази розділяють на шість основних класів: серинові протеази, треонінові протеази, цистеїнові протеази, протеази глутамінової кислоти, протеази аспарагінової кислоти і металопротеази, що називаються так за каталітичним залишком в активному центрі, головним чином, що відповідає за розщеплення зв'язку карбоніл-азот цього субстрату. Протеази відрізняються різною специфічністю, що залежить від ідентичності залишків на N-кінцевій і/або C-кінцевій стороні зв'язку карбоніл-азот, і різним розподілом.

Якщо W є пептидною розщеплюваною ланкою, що складається з аміду або іншої карбоніл-азотовмісної функціональної групи, що розщеплюється протеазою, ділянка цього розщеплення, як правило, обмежена ділянкою, розпізнаваною протеазами, що виявляються в гіперпроліферуючих клітинах, або гіперстимульованих імунних клітинах, або в умовно нормальних клітинах, характерних для оточення, в якому присутні гіперпроліферуючі клітини або гіперстимульовані імунні клітини. У цих випадках протеаза не обов'язково повинна преференційно бути присутньою або виявлятися в значному надлишку в клітинах, що є мішенню кон'югату ліганд-лікарський засіб, так як кон'югат буде мати гірший доступ до цих клітин, переважно таким, що не має залишок для таргетингу. У інших випадках протеаза переважно екскретується аномальними клітинами або умовно нормальними клітинами в оточенні, в якому ці аномальні клітини виявляють, порівняно з нормальними клітинами на периферії, що знаходяться в своєму типовому оточенні, в якому аномальні клітини відсутні. Таким чином, у випадках, коли протеаза екскретується, протеаза обов'язково повинна переважно бути присутньою або виявлятися в значному надлишку поблизу клітин, які є мішенню кон'югату, порівняно з віддаленими нормальними клітинами.

При включенні в кон'югат ліганд-лікарський засіб, пептид, що містить W як пептидну розщеплювану ланку, буде презентувати розпізнавану послідовність протеази, що розщеплює зв'язок карбоніл-азот у W, що приводить до фрагментації лінкерної ланки, спричиняючи вивільнення лікарського засобу, який містить третинний амін, з D⁺. Іноді розпізнавана послідовність селективно розпізнається внутрішньоклітинною протеазою, присутньою в аномальних клітинах, до яких кон'югат має переважний доступ порівняно з нормальними клітинами завдяки таргетингу аномальних клітин, або преференційно продукуюваною аномальними клітинами порівняно з нормальними клітинами, для селективної доставки лікарського засобу в бажане місце дії. Як правило, пептид є резистентним до циркулюючих протеаз для мінімізації передчасного вивільнення D⁺ у формі сполуки тубулізину і, таким чином, мінімізації небажаного системного впливу на цю сполуку. Як правило, щоб мати таку резистентність, пептид буде містити одну або більше неприродних або неklasичних амінокислот у своїй послідовності. Часто амідний зв'язок, що специфічно розщеплюється протеазою, продукуюваною аномальною клітиною, являє собою анілід, де азот цього аніліду є утворюваним електронодонорним гетероатомом (тобто J) саморозщеплюваного залишку саморозщеплюваної спейсерної ланки, структура якого описана де-небудь в даному описі. Таким чином, дія протеази на таку пептидну послідовність в W приводить до вивільнення D⁺ у вигляді сполуки тубулізину з лінкерного фрагмента за допомогою 1,4- або 1,6-елімінації, що включає (гетеро)ариленовий компонент саморозщеплюваного залишку.

Регуляторні протеази, як правило, локалізуються внутрішньоклітинно і необхідні для регуляції клітинної активності, які іноді стають аномальними або дисрегульованими в аномальних клітинах. У деяких випадках, якщо W призначений для протеази, що має переважний внутрішньоклітинний розподіл, ця протеаза є регуляторною протеазою, що бере участь в підтриманні або проліферації клітин. У деяких випадках ці протеази включають лізосомальні протеази або катепсини. Катепсини включають серинові протеази, катепсин А, катепсин G, протеази аспарагінової кислоти катепсин D, катепсин E і цистеїнові протеази, катепсин B, катепсин C, катепсин F, катепсин H, катепсин K, катепсин L1, катепсин L2, катепсин O, катепсин S, катепсин W і катепсин Z. Розпізнавані послідовності для лізосомальних протеаз, що є цистеїновими протеазами, для включення в пептидну розщеплювану ланку описані в Turk, V. et al. *Biochem. Biophys. Acta* (2012) 1824: 66-88.

У інших випадках, якщо W є пептидною розщеплюваною ланкою, призначеною для

протеази, що переважно розподіляється позаклітинно поблизу гіперпроліферуючих або гіперстимульованих імунних клітин внаслідок преференційної екскреції такими клітинами або сусідніми клітинами, екскреція яких характерна для оточення гіперпроліферуючих або гіперстимульованих імунних клітин, ця протеаза, як правило, є металопротеазою. Як правило, ці протеази беруть участь у ремоделюванні тканини, що сприяє інвазивності гіперпроліферуючих клітин або небажаному накопиченню гіперактивованих імунних клітин, що приводить до подальшого рекрутування таких клітин.

У межах винаходу термін "спейсерна ланка", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується компонента у вторинному лінкері (L_o) в лінкерній ланці кон'югату ліганд-лікарський засіб або сполуки лікарський засіб-лінкер, ковалентно зв'язаного з ланкою кватернізованого тубулізинового лікарського засобу (D^+) і в деяких аспектах також ковалентно зв'язаний з першою необов'язковою вставковою ланкою (A), якщо підрядковий індекс b являє собою 0 в узагальненому кон'югаті ліганд-лікарський засіб сполуки лікарський засіб-лінкер, або з ланкою гілкування (B), якщо підрядковий індекс b являє собою 1 в будь-якій із цих формул, або з другою необов'язковою вставковою ланкою (A_o), якщо A і B відсутні (тобто підрядкові індекси a і b являють собою 0), або з A_R в L_{ss}/L_s -вмісній лінкерній ланці, якщо немає жодного з цих інших компонентів лінкерної ланки. У деяких аспектах Y ковалентно зв'язаний з W і D^+ , де W є пептидною розщеплюваною ланкою, і Y здатний до саморозщеплення таким чином, що Y є саморозщеплюваною спейсерною ланкою. У інших аспектах Y є компонентом глюкуронідної ланки формули $-Y(W')$, де Y, зв'язаний з W', є саморозщеплюваною спейсерною ланкою, щоб D^+ вивільнявся у вигляді сполуки тубулізину після розщеплення глікозидного зв'язку між W' і Y.

Як правило, в одній конфігурації W, Y і D^+ розташовані лінійно з D^+ , зв'язаним з Y в узагальненому кон'югаті ліганд-лікарський засіб сполуки лікарський засіб-лінкер, де W є пептидною розщеплюваною ланкою, таким чином, що дія протеази на W ініціює вивільнення D^+ у вигляді сполуки тубулізину. Як правило, в іншій конфігурації, в якій кон'югат ліганд-лікарський засіб або сполука лікарський засіб-лінкер містить глюкуронідну ланку формули $-Y(W')$, в якій W замінений ланкою у вторинному лінкері (L_o) в узагальнених формулах кон'югаті ліганд-лікарський засіб сполуки лікарський засіб-лінкер, де W' глюкуронідної ланки і D^+ ковалентно зв'язані з Y, де Y є саморозщеплюваною спейсерною ланкою, і Y, своєю чергою, також зв'язаний з A/ A_R , B, A_o або L_R , залежно від наявності або відсутності A, B і/або A_o , таким чином, що W' є ортогональною відносно іншої частини L_o . Як і описано вище, після дії глікозидази слідує саморозщеплення Y з вивільненням D^+ у вигляді вільного цитотоксичного або цитостатичного лікарського засобу-сполуки тубулізину. У будь-якій конфігурації Y також може служити для відділення ділянки розщеплення пептидної розщеплюваної ланки або глюкуроніду від D^+ , щоб уникнути стеричних взаємодій цієї ланки, які можуть перешкодити розщепленню W/W'.

Як правило, саморозщеплювана спейсерна ланка складається із залишку PAB або PAB-типу, зв'язаного з ланкою кватернізованого тубулізинового лікарського засобу (D^+), як визначено в даному описі, таким чином, що ферментативний процесинг пептидної розщеплюваної ланки або глюкуроніду активує саморозщеплюваний залишок PAB або PAB-типу для саморуйнування, таким чином, ініціюючи вивільнення ланки кватернізованого тубулізинового лікарського засобу у вигляді сполуки тубулізину. У деяких аспектах залишок PAB або PAB-типу саморозщеплюваної спейсерної ланки ковалентно зв'язаний з D^+ і W у вигляді пептидної розщеплюваної ланки через амідну (або анілідну) функціональну групу, що розщеплюється протеазою, в той час як в інших аспектах залишок PAB або PAB-типу ковалентно зв'язаний з D^+ і W' глюкуронідної ланки за допомогою глікозидного зв'язку, що розщеплюється глікозидазою.

У будь-якому з цих аспектів ланка кватернізованого тубулізинового лікарського засобу напряму приєднана до залишку PAB або PAB-типу саморозщеплюваної спейсерної ланки через кватернізований скелетний атом азоту його N-кінцевого компонента. У деяких аспектах кватернізований азот в N-кінцевому компоненті ланки кватернізованого тубулізинового лікарського засобу є азотом насиченої 5- або 6-членної гетероциклічної кільцевої системи, такої як залишок N-алкіл-піпеколінової кислоти.

У деяких із вказаних вище аспектів залишок PAB або PAB-типу саморозщеплюваної спейсерної ланки (Y) приєднаний до ланки кватернізованого тубулізинового лікарського засобу (D^+) і W з допомогою амідної або анілідної функціональної групи, ферментативний вплив на яку приводить до вивільнення D^+ через спонтанне саморуйнування залишку PAB або PAB-типу Y з утворенням сполуки тубулізину. У інших аспектах залишок PAB або PAB-типу саморозщеплюваної спейсерної ланки (Y) приєднаний до ланки кватернізованого тубулізинового лікарського засобу (D^+) і W' глюкуронідної ланки за допомогою глікозидного зв'язку таким чином, що розщеплення цього зв'язку ініціює вивільнення D^+ через спонтанне

саморуїнування залишку PAB або PAB-типу Y з утворенням сполуки тубулізину.

У межах винаходу термін "саморозщеплюваний залишок" стосується біфункціонального залишку в спейсерній ланці (Y), де саморозщеплюваний залишок ковалентно приєднаний до D⁺ через кватернізований скелетний азот насиченого азотовмісного гетероциклічного компонента цієї ланки кватернізованого лікарського засобу, де компонент відповідає N-кінцевому компоненту тубулізину, а також ковалентно приєднаний до амінокислотного залишку W, де W є пептидною розщеплюваною ланкою, через необов'язково заміщений гетероатом (J), або з необов'язково заміщеним глікозидним гетероатомом (E'), зв'язаним з молекулою вуглецю (Su) W' глюкуронідної ланки формули -Y(W')-, таким чином, що саморозщеплюваний залишок включає ці компоненти кватернізований лікарський засіб-лінкер у стабільній в нормі трикомпонентній молекулі, якщо вона не активована, де така заміна J або E' допустима і відповідає електронодонорним властивостям, необхідним для саморозщеплення, як представлено в даному описі, після активації.

Після активації ковалентний зв'язок з W, де W є пептидною розщеплюваною ланкою, або глікозидний зв'язок W' в глюкуронідній ланці формули -Y(W')-, що замінює W, розщеплюється так, що D⁺ спонтанно відділяється від трикомпонентної молекули за допомогою саморуїнування залишку PAB або PAB-типу саморозщеплюваної спейсерної ланки, що приводить до вивільнення D⁺ у вигляді сполуки тубулізину, що більше не містить кватернізований азот. У будь-якому з цих аспектів саморуїнування Y в деяких випадках відбувається після інтерналізації сполуки кон'югату ліганд-лікарський засіб в клітини, що складається з ланки кватернізованого тубулізинового лікарського засобу (D⁺) і лінкерної ланки, що містить саморозщеплювану спейсерну ланку, в якій залишок PAB або PAB-типу зв'язаний з D⁺.

У деяких аспектах компонент залишку PAB або PAB-типу саморозщеплюваної спейсерної ланки розташований між D⁺ і необов'язково заміщеним гетероатомом J з Y, де J зв'язаний з W як пептидної розщеплюваної ланки, має формулу-C₆-C₂₄-арилен-C(R⁹)(R⁹)-, -C₅-C₂₄-гетероарилен-C(R⁹)(R⁹)-, -C₆-C₂₄-арилен-C(R⁹)=C(R⁹)- або -C₅-C₂₄-гетероарилен-C(R⁹)=C(R⁹)-, необов'язково заміщений, де R⁹, незалежно вибраний, є таким, як описано у варіантах здійснення винаходу. Як правило, проміжний компонент являє собою C₆-C₁₀-арилен-CH₂- або C₅-C₁₀-гетероарилен-CH₂-, де (гетеро)арилен є необов'язково заміщеним.

В інших аспектах компонент залишку PAB або PAB-типу саморозщеплюваної спейсерної ланки (Y) в глюкуронідній ланці формули -Y(W')-, що замінює W і розташований між D⁺ і необов'язково заміщеним гетероатомом E' в W', має формулу-C₆-C₂₄-арилен-C(R⁹)(R⁹)-, -C₅-C₂₄-гетероарилен-C(R⁹)(R⁹)-, -C₆-C₂₄-арилен-C(R⁹)=C(R⁹)- або -C₅-C₂₄-гетероарилен-C(R⁹)=C(R⁹)-, необов'язково заміщений, і, як правило, являє собою C₆-C₁₀-арилен-CH₂- або C₅-C₁₀-гетероарилен-CH₂-, де R⁹, незалежно вибраний, є таким, як описано у варіантах здійснення винаходу, (гетеро)арилен якого також заміщений L_R-A_a- в сполуці лікарський засіб-лінкер, або -L_R-A_a- в сполуці кон'югату ліганд-лікарський засіб, що містить лінкерну ланку на основі глюкуроніду, і в іншому випадку є необов'язково заміщеним, де A є першою необов'язковою вставковою ланкою, підрядковий індекс a являє собою 0 або 1, і L_R є первинним лінкером. У цих аспектах -L_R-A_a- зв'язаний з (гетеро)ариленовим компонентом залишку PAB або PAB-типу через необов'язково заміщений гетероатом (J') або функціональну групу, що складається з J', незалежно вибрану з E'.

У будь-якому аспекті проміжний компонент залишку PAB або PAB-типу саморозщеплюваної спейсерної ланки може піддаватися фрагментації з утворенням імінохінонметиду або спорідненої структури за допомогою 1,4- або 1,6-елімінації з одночасним вивільненням D⁺ після розщеплення розщеплюваного протеазою зв'язку між J і W або після розщеплення розщеплюваною глікозидазою зв'язку W'. У деяких аспектах прикладами саморозщеплюваної спейсерної ланки що має вказаний вище центральний (гетеро)ариленовий компонент, зв'язаний з J або з W' і -L_R-A_a-, є необов'язково заміщений залишок р-амінобензилового спирту (PAB), орто- або пара-амінобензилацетали або інші ароматичні сполуки, що є електронно схожими з групою PAB (тобто PAB-типу), такими як похідні 2-аміноімідазол-5-метанолу (див., наприклад, Hay et al., 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2237), або сполуки, в яких фенільна група залишку р-амінобензилового спирту (PAB) замінена гетероариленом.

У глюкуронідній ланці проміжний (гетеро)ариленовий компонент, з яким зв'язані W' і -C(R⁹)(R⁹)-D⁺ або -C(R⁹)=C(R⁹)-D⁺, іноді заміщений електроноакцепторною групою, яка іноді може підвищувати швидкість розщеплення глікозидного зв'язку, але може знижувати швидкість фрагментації саморозщеплюваного залишку спейсерної ланки для вивільнення D⁺ у вигляді сполуки тубулізину через дестабілізацію хінонметидної проміжної сполуки, що утворюється як обов'язковий побічний продукт цієї фрагментації.

Не бажаючи бути зв'язаними якою-небудь теорією, вважають, що ароматичний атом

вуглецю центральної ариленової або гетероариленової групи залишку PAB або PAB-типу саморозщеплюваної спейсерної ланки в пептидній розщеплюваній лінкерній ланці заміщений J, де електронодонорний гетероатом J приєднаний до ділянки розщеплення W в пептидній розщеплюваній лінкерній ланці таким чином, що електронодонорна ємність цього гетероатома знижена (тобто здатність до EDG маскована за допомогою включення залишку PAB або PAB-типу саморозщеплюваної спейсерної ланки в пептидну розщеплювану лінкерну ланку). Іншим необхідним замісником гетеро(арилену) є необов'язково заміщений бензиловий атом вуглецю, приєднаний до кватернізованого атома азоту ланки кватернізованого тубулізинового лікарського засобу (D⁺), де бензиловий атом вуглецю приєднаний до іншого ароматичного атома вуглецю центрального (гетеро)арилену, де ароматичний атом вуглецю, що несе атенуований електронодонорний гетероатом, є суміжним з іншим ароматичним атомом вуглецю (тобто 1,2-взаємозв'язок) або віддалений на два додаткові положення (тобто 1,4-взаємозв'язок) від іншого ароматичного атома вуглецю.

Аналогічно, в лінкерній ланці на основі глюкуроніду центральна (гетеро)ариленова група залишку PAB або PAB-типу саморозщеплюваної спейсерної ланки заміщена W' через глікозидний зв'язок, де електронодонорна здатність необов'язково заміщеного гетероатома (E') цього зв'язку атенуована (тобто здатність до EDG маскована за допомогою включення залишку PAB або PAB-типу саморозщеплюваної спейсерної ланки в лінкерну ланку на основі глюкуроніду). Іншими необхідними замісниками гетеро(арилену) є (1) інша частина лінкерної ланки формули L_R-A_a- в сполучі лікарський засіб-лінкер, або -L_R-A_a- в сполучі кон'югату ліганд-лікарський засіб приєднаний до другого ароматичного атома вуглецю центрального (гетеро)арилену, і (2) бензиловий атом вуглецю, приєднаний до кватернізованого атома азоту ланки кватернізованого тубулізинового лікарського засобу (D⁺), де бензиловий атом вуглецю також приєднаний до третього ароматичного атома вуглецю центрального (гетеро)арилену, де ароматичний атом вуглецю, що несе атенуований електронодонорний гетероатом, є суміжним з цим третім ароматичним атомом вуглецю (тобто 1,2-взаємозв'язок) або віддалений на два додаткові положення (тобто 1,4-взаємозв'язок) від цього третього ароматичного атома вуглецю.

У будь-якому типі лінкерної ланки EDG-гетероатом вибраний таким чином, що після процесингу ділянки розщеплення W як пептидної розщеплюваної ланки або W' глюкуронідної ланки, що замінює W, електронодонорна ємність маскованого гетероатома відновлюється, таким чином, запускаючи 1,4- або 1,6-елімінацію для вивільнення -D⁺ у вигляді сполуки тубулізину з бензинового замісника. Необмежувальні приклади саморозщеплюваних залишків і саморозщеплюваної спейсерної ланки, що містить ці саморозщеплювані залишки, наведені у варіантах здійснення винаходу.

У межах винаходу термін "глікозидаза", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується білка, здатного ферментативно розщеплювати глікозидний зв'язок. Як правило, глікозидний зв'язок, що підлягає розщепленню, знаходиться в глюкуронідній ланці у вигляді розщеплюваної ланки кон'югату ліганд-лікарський засіб або сполуки лікарський засіб-лінкер. Іноді глікозидаза, яка діє на кон'югат ліганд-лікарський засіб, розташована внутрішньоклітинно в гіперпроліферуючих клітинах, гіперактивованих імунних клітинах або інших аномальних клітинах, до яких кон'югат ліганд-лікарський засіб має преференційний доступ порівняно з нормальними клітинами, що приписують здатність до таргетингу його ланки ліганду. Іноді глікозидаза є більш специфічною для аномальних клітин або переважно екскретується аномальними клітинами порівняно з нормальними клітинами або присутня в більшій кількості поблизу аномальних клітин порівняно з кількостями глікозидази, які, як правило, виявляються в сироватці передбачуваного індивідуума, якому будуть вводити кон'югат ліганд-лікарський засіб. Як правило, глікозидний зв'язок в глюкуронідній ланці, що має формулу-W'(Y)-, з'єднує аномерний вуглець молекули вуглецю (Su) із саморозщеплюваною вставковою ланкою (Y) через необов'язково заміщений гетероатом (E') таким чином, що W' є Su-E'-, і на нього діє глікозидаза. У деяких аспектах E', що створює глікозидний зв'язок з молекулою вуглецю (Su), є фенольним атомом кисню саморозщеплюваного залишку у саморозщеплюваній вставковій ланці (Y) таким чином, що розщеплення цього глікозидного зв'язку запускає 1,4- або 1,6-елімінацію D⁺ у вигляді сполуки тубулізину.

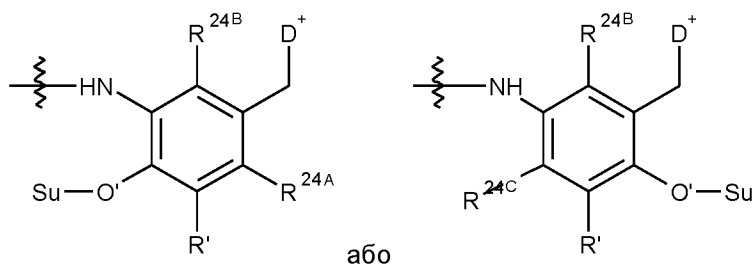
У деяких аспектах, в яких W є глюкуронідною ланкою, що має формулу -Y(W')-, сполуки лікарський засіб-лінкер, що містять цю розщеплювану ланку, представлені формулою L_R-B_b-(A_a-Y(W')-D⁺)_n, включаючи L_{SS}-B_b-(A_a-Y(W')-D⁺)_n, де L_{SS} є M¹-Ar(BU)-A_O-, і кон'югати ліганд-лікарський засіб представлені L-(L_R-B_b-(A_a-Y(W')-D⁺)_n)_p, включаючи L-(L_{SS}-B_b-(A_a-Y(W')-D⁺)_n)_p або L-(L_S-B_b-(A_a-Y(W')-D⁺)_n)_p, де L_{SS} є M²-Ar(BU)-A_O-, і L_S є M³-Ar(BU)-A_O-, де A_O є другою необов'язковою вставковою ланкою, яка в деяких аспектах щонайменше частково служить як ланка, яка посилює гідроліз [HE], і A є першою необов'язковою вставковою ланкою, де в деяких аспектах A

або її субодинаця має формулу $-L^P(\text{PEG})-$, де $-L^P$ і PEG є такими, як визначено в даному описі для паралельних з'єднувальних ланок і PEG-ланок, відповідно; BU являє собою ациклічну або циклічну основну ланку, і підрядкові індекси a і b незалежно являють собою 0 або 1, і підрядковий індекс n являє собою 1, 2, 3 або 4, де B є ланкою гілкування і присутня, якщо підрядковий індекс n являє собою 2, 3 або 4 таким чином, що підрядковий індекс b являє собою 1, і де A є першою вставковою ланкою, якщо підрядковий індекс a являє собою 1.

У деяких з цих аспектів $-Y(W')-$ має формулу $(\text{Su}-\text{O}')-\text{Y}-$, де Su є молекулою вуглецю, Y є саморозщеплюваною спейсерною ланкою, що містить саморозщеплюваний залишок PAB або PAB-типу з глікозидним зв'язком з Su , де O' як E' являє собою атом кисню глікозидного зв'язку, що розщеплюється глікозидазою, де кватернізований атом азоту ланки кватернізованого тубулізинового лікарського засобу (D^+) зв'язаний напряму з саморозщеплюваним залишком Y , і де $\text{Su}-\text{O}'-$ приєднано до необов'язково заміщеного (гетеро)арилу саморозщеплюваного залишку Y , і D^+ приєднаний до цього (гетеро)арилу через необов'язково заміщений бензиловий вуглець таким чином, що ініціюється вивільнення D^+ , таким чином, приводячи до утворення сполуки тубулізину. Хоча такі залишки $-Y(W')-$ позначають як глюкуронідні ланки, Su з W' не обмежений залишком глюкуронової кислоти.

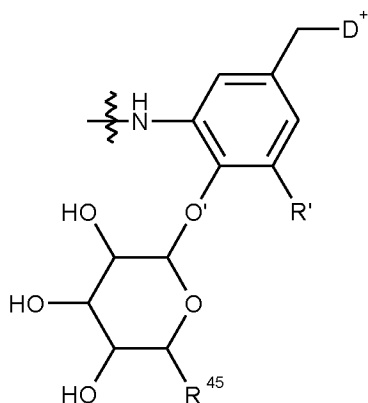
Як правило, глюкуронідна ланка, що має формулу $(\text{Su}-\text{O}'-\text{Y})-$ (в якій $-\text{O}'-$ являє собою кисень глікозидного зв'язку, і Su є молекулою вуглецю), представлена структурою, представленою в даному описі для саморозщеплюваної спейсерної ланки (Y), в якій E' , зв'язане з центральним (гетеро)ариленим залишком PAB або PAB-типу Y , є атомом кисню, при цьому цей гетероатом зв'язаний з молекулою вуглецю (Su) через аномерний атом вуглецю цього залишку.

У деяких аспектах такі залишки, приєднані до D^+ , включають залишки формули $-(\text{Su}-\text{O}')-\text{Y}-\text{D}^+$, що мають структуру:



де R^{24A} , R^{24B} і R^{24C} незалежно вибрані з групи, яка складається з атома водню, C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_6 -алкоксигрупи, інших EDG, галогену, нітрогрупи і інших EWG, або R^{2A} і R' в лівосторонній структурі або R^{24C} і R' в правосторонній структурі разом з ароматичними атомами вуглецю, до яких вони приєднані, визначають бензо-конденсований C_5 - C_6 -карбоцикл, і вибрані таким чином, що електродонорна здатність фенольного $-\text{OH}$, що вивільняється з глікозидного зв'язку під дією ферменту глікозидази, чутливість до селективного розщеплення глікозидазою і стабільність імінохінонметидної проміжної сполуки, що є результатом фрагментації за допомогою 1,4- або 1,6-елімінації, збалансовані зі здатністю D^+ до відходу, щоб сталося відповідне ефективне вивільнення D^+ у вигляді сполуки тубулізину. Залишки $(\text{Su}-\text{O}')-\text{Y}-$ у вказаних вище структурах є типовими глюкуронідними ланками формули $-Y(W')-$. Якщо глікозидний зв'язок є зв'язком із глюкуроною кислотою, глікозидаза, здатна до ферментативного розщеплення цього глікозидного зв'язку, є глюкуронідазою.

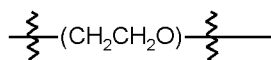
У деяких з цих аспектів $-(\text{Su}-\text{O}')-\text{Y}-\text{D}^+$ має структуру:



де D^+ відповідає або включає сполуку тубулізину; R^{45} є $-OH$ або $-CO_2H$. Додатковий опис цих і інших глюкуронідних ланок наведений у варіантах здійснення винаходу.

У межах винаходу термін "молекула вуглецю", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується моновалентного радикала моносахариду, що має емпіричну формулу $C_m(H_2O)_n$, де n дорівнює m , що містить альдегідний залишок в його напівацетальній формі або його похідне, в якому залишок CH_2OH в цій формулі окиснений до карбонової кислоти (наприклад, глюкуронової кислоти після окиснення групи CH_2OH в глюкозі). Як правило, молекула вуглецю (Su) є моновалентним радикалом циклічної гексози, такої як піраноза, або циклічної пентози, такої як фураноза. Як правило, піраноза є глюкуронідом або гексозою в β -D-конформації. У деяких випадках піраноза є залишком β -D-глюкуронідів (тобто β -D-глюкуроновою кислотою, зв'язаною з саморозщеплюваним залишком саморозщеплюваної спейсерної ланки через глікозидний зв'язок, що розщеплюється β -D-глюкуронідазою). Іноді, молекула вуглецю є незаміщеною (наприклад, є природною циклічною гексозою або циклічною пентозою). У інших випадках молекула вуглецю може бути похідним β -D-глюкуроніду, наприклад, глюкуроновою кислотою, в якій один або більше, як правило, 1 або 2 з його гідроксильних залишків незалежно заміщені залишками, вибраними з групи, яка складається з галогену і C_1 - C_4 -алкоксигрупи.

У межах винаходу термін "PEG-ланка" стосується групи, яка містить залишок поліетиленгліколю (PEG), що має повтор субодиниць етиленгліколю, що мають формулу



PEG включають полідисперсні PEG, монодисперсні PEG і дискретні PEG. Полідисперсні PEG являють собою гетерогенну суміш PEG різних розмірів і молекулярної маси, в той час як монодисперсні PEG, як правило, очищені від гетерогенних сумішей і, таким чином, забезпечують єдину довжину ланцюга і молекулярну масу. Дискретні PEG є сполуками, синтезованими постадійно, а не способом полімеризації. Дискретні PEG являють собою окрему молекулу з певною довжиною ланцюга.

PEG-ланка містить щонайменше 2 субодиниці, щонайменше 3 субодиниці, щонайменше 4 субодиниці, щонайменше 5 субодиниць, щонайменше 6 субодиниць, щонайменше 7 субодиниць, щонайменше 8 субодиниць, щонайменше 9 субодиниць, щонайменше 10 субодиниць, щонайменше 11 субодиниць, щонайменше 12 субодиниць, щонайменше 13 субодиниць, щонайменше 14 субодиниць, щонайменше 15 субодиниць, щонайменше 16 субодиниць, щонайменше 17 субодиниць, щонайменше 18 субодиниць, щонайменше 19 субодиниць, щонайменше 20 субодиниць, щонайменше 21 субодиниць, щонайменше 22 субодиниць, щонайменше 23 субодиниць або щонайменше 24 субодиниці. Деякі PEG-ланки містять до 72 субодиниць.

У межах винаходу "PEG-кепуюча ланка" є органічним залишком або функціональною групою, якою закінчується вільний і незв'язаний кінець PEG-ланки, і в деяких аспектах є іншим, ніж атом водню для захисту або зниження хімічної реакційної здатності незв'язаного кінця. У цих аспектах PEG-кепуюча ланка являє собою метоксигрупу, етоксигрупу або інший C_1 - C_6 -простий ефір або є $-CH_2-CO_2H$ або іншим придатним залишком. Таким чином, простий ефір, $-CH_2-CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$ або інший придатний органічний залишок діє як кап для кінцевої субодиниці PEG PEG-ланки.

"Внутрішньоклітинно розщеплений", "внутрішньоклітинне розщеплення" і подібні терміни, що використовуються в даному описі, стосуються метаболічного процесу або реакції в цільовій

клітині, що відбуваються відносно кон'югату ліганд-лікарський засіб або т. п., при цьому руйнується ковалентне приєднання через його лінкерану ланку між ланкою кватернізованого тубулізинового лікарського засобу і ланку ліганду кон'югату, що приводить до вивільнення D⁺ у вигляді сполуки тубулізину в цільовій клітині.

5 У межах винаходу термін "гемобластоз", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується пухлини клітин крові з клітин лімфоїдного або мієлоїдного походження і синонімічний терміну "пухлина рідких тканин". Гемобластози можна класифікувати як в'ялопротікаючий, помірно агресивні або високоагресивні.

10 У межах винаходу термін "лімфома", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується гемобластозу, як правило, що розвивається з гіперпроліферуючих клітин лімфоїдного походження. Лімфоми іноді класифікують на два основні типи: лімфома Ходжкіна (HL) і неходжкінська лімфома (NHL). Лімфоми також можна класифікувати за нормальним типом клітин, які найбільше нагадують злоякісні клітини своїми фенотипічними, молекулярними або цитогенетичними маркерами. Підтипи лімфом по цій класифікації включають, як

15 необмежувальні приклади, зрілі В-клітинні неоплазії, зрілі неоплазії Т-клітин і природних кілерів (NK), лімфому Ходжкіна і асоційовані з імунodefіцитом лімфопроліферативні порушення. Підтипи лімфом включають лімфобластну лімфому з Т-клітин-попередників (що іноді позначається як лімфобластний лейкоз, так як лімфобласти Т-клітин продукуються в кістковому мозку), фолікулярну лімфому, дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому, лімфому з клітин

20 мантийної зони, В-клітинну хронічну лімфоцитарну лімфому (що іноді позначається як лейкоз через залучення периферичної крові), MALT-лімфому, лімфому Беркїтта, фунгоїдний мікоз і його більш агресивний варіант синдром Сезарі, периферичні Т-клітинні лімфоми, не класифіковані інакше, нодулярний склероз лімфоми Ходжкіна і змішано-клітинний підтип лімфоми Ходжкіна.

25 У межах винаходу термін "лейкоз", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується гемобластозу, як правило, що розвивається з гіперпроліферуючих клітин мієлоїдного походження, і включає, як необмежувальні приклади, гострий лімфобластний лейкоз (ALL), гострий мієлогенний лейкоз (AML), хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), хронічний мієлогенний лейкоз (CML) і гострий моноцитарний лейкоз (AMoL). Інші лейкози

30 включають волосатоклітинний лейкоз (HCL), Т-клітинний лімфоцитарний лейкоз (T-PLL), лейкоз із великих гранулярних лімфоцитів і Т-клітинний лейкоз дорослих.

У межах винаходу термін "гіперпроліферуючі клітини", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується аномальних клітин, що відрізняються небажаною проліферацією клітин або аномально високою швидкістю або стійким станом ділення клітин або

35 іншої клітинної активності, неспорідненої або нескоординованої з активністю оточуючих нормальних тканин. У деяких аспектах гіперпроліферуючі клітини є гіперпроліферуючими клітинами ссавців. У інших аспектах гіперпроліферуючі клітини є гіперстимульованими імунними клітинами, як визначено в даному описі, стійкий стан яких, що полягає в діленні або активації клітин, має місце після припинення стимулу, який міг початково спричинити зміну ділення цих

40 клітин. У інших аспектах гіперпроліферуючі клітини є трансформованими нормальними клітинами або злоякісними клітинами, і їх неконтрольований і прогресуючий стан проліферації клітин може приводити до виникнення пухлини, що є доброякісною, потенційно злоякісною (передзлаякісною) або конкретно злоякісними. Гіперпроліферативні стани, які виникають через трансформовані нормальні клітини або злоякісні клітини, включають, як необмежувальні

45 приклади, стани, що характеризуються як передзлаякісні, гіперплазію, дисплазію, аденому, саркому, бластоми, карциному, лімфому, лейкоз або папілому. Передзлаякісні стани, як правило, визначають як осередки ураження, що демонструють гістологічні зміни, асоційовані з підвищеним ризиком розвитку злоякісного новоутворення і які іноді мають деякі, але не всі, з молекулярних і фенотипічних властивостей, що характеризують злоякісне новоутворення.

50 Гормон-асоційовані або гормон-чутливі передзлаякісні стани включають, як необмежувальні приклади, втрутінноепітеліальну неоплазію передміхурової залози (PIN), PIN особливо високого ступеня (HGPIN), атипічну дрібноацїнарну проліферацію (ASAP), дисплазію шийки матки і протокову карциному in situ. Термін "гіперплазїї", як правило, стосується проліферації клітин в органі або тканині за межами того, що, як правило, спостерігають, що може приводити

55 до значного збільшення органу або до утворення доброякісної пухлини або росту. Гіперплазїї включають, як необмежувальні приклади, гіперплазію ендометрія (ендометріоз), доброякісну гіперплазію передміхурової залози і протокову гіперплазію.

У межах винаходу термін "нормальні клітини", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується клітин, що піддаються координованому діленню клітин, пов'язаному з підтриманням клітинної цілісності нормальної тканини або заповненням

60

циркулюючих клітин лімфи або крові, що необхідно для регульованого оновлення клітин, або репарації тканини, викликаній пошкодженням, або регульованої імунної або запальної відповіді, що є результатом впливу патогену або іншого клітинного пошкодження, коли спровоковане ділення клітин або імунна відповідь завершуються при завершенні необхідного підтримання, заповнення або кліренсу патогену. Нормальні клітини включають нормально проліферуючі клітини, нормальні клітини, що покоються, і нормально активовані імунні клітини. Нормальні клітини включають нормальні клітини, що покоються, які є незлоякісними клітинами в стані спокою G_0 , не стимульовані стресом або мітогеном, або які є імунними клітинами, в нормі неактивними або неактивованими впливом прозапальних цитокінів.

У межах винаходу термін "аномальні клітини", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується небажаних клітин, що відповідають за стимуляцію або підтримання стану захворювання, для профілактики або лікування якого призначений кон'югат ліганд-лікарський засіб. Аномальні клітини включають гіперпроліферуючі клітини і гіперстимульовані імунні клітини, як цей термін визначено де-небудь в даному описі. Термін "аномальні клітини" також може стосуватися умовно нормальних клітин, що знаходяться в оточенні інших аномальних клітин, але які, незважаючи на це, підтримують проліферацію і/або виживання цих інших аномальних клітин, таких як пухлинні клітини, таким чином, що таргетинг умовно нормальних клітин непрямо інгібує проліферацію і/або виживання пухлинних клітин.

У межах винаходу термін "гіперстимульовані імунні клітини", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується клітин, залучених у вроджений або адаптивний імунітет, які відрізняються проліферацією, що аномально персистується, або некоректним станом стимуляції, що має місце після припинення стимулу, який міг початково спричинити зміну проліферації або стимуляції, або що має місце за відсутності якого-небудь зовнішнього пошкодження. Часто стійка проліферація або некоректний стан стимуляції приводить до хронічного стану запалення, характерного для захворювання або порушення. У деяких випадках стимул, який початково міг спричинити зміну проліферації або стимуляції, який не можна приписати зовнішньому пошкодженню, а такому, що виникає внутрішньо, як у випадку аутоімунного захворювання. У деяких аспектах гіперстимульована імунна клітина є прозапальною імунною клітиною, гіперактивованою внаслідок хронічного впливу прозапальних цитокінів.

У деяких аспектах винаходу сполука кон'югату ліганд-лікарський засіб з композиції кон'югату ліганд-лікарський засіб зв'язується з антигеном, що переважно експонується прозапальними імунними клітинами, аномально проліферуючими або некоректно або постійно активованими. Ці імунні клітини включають класично активовані макрофаги або Т-хелпери типу 1 (Th1), які продукують інтерферон-гамма (IFN γ), інтерлейкін-2 (IL-2), інтерлейкін-10 (IL-10) і фактор некрозу пухлини-бета (ФНП β), які є цитокінами, що беруть участь в активації макрофагів і CD8⁺ Т-клітин.

Термін "біодоступність", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується системної доступності (тобто рівнів у крові/плазмі) вказаної кількості лікарського засобу, що вводиться пацієнту. Біодоступність є абсолютним терміном, що означає вимірювання часу (швидкості) і загальної кількості (ступеня) лікарського засобу, що досягає загального кровотоку з лікарської форми, що вводиться.

Термін "індивідуум", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується людини, примата або ссавця, що не є людиною, що має гіперпроліферативне, запальне або імунне порушення або інше порушення, що приписується аномальним клітинам, або схильному до такого порушення, який отримав би користь від введення ефективної кількості кон'югату ліганд-лікарський засіб. Необмежувальні приклади індивідуумів включають людину, щура, мишу, морську свинку, мавпу, свиню, козу, корову, коня, собаку, кішку, птаха і домашню птицю. Як правило, індивідуум є людиною, приматом, що не є людиною, щуром, мишею або собакою.

Термін "носії", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується дилуенту, допоміжної речовини або ексципієнту, з яким вводять сполуку. Такі фармацевтичні носії можуть бути рідинами, такими як вода і олії, включаючи масла нафтового, тваринного, рослинного або синтетичного походження, такі як арахісова олія, соєва олія, мінеральне масло, сезамова олія. Носії можуть являти собою фізіологічний розчин, гуміарабік, желатин, крохмальну пасту, тальк, кератин, колоїдний діоксид кремнію, сечовину. Крім того, можна використати допоміжний засіб, стабілізатори, загусники, мастильні засоби і барвники. У одному з варіантів здійснення при введенні індивідууму сполука або композиції і фармацевтично прийнятні носії є стерильними. Вода є прикладом носія, якщо сполуку вводять внутрішньовенно. Фізіологічні розчини і водні розчини декстрази і гліцерину розчини також можна використати як рідкі носії, особливо у випадку ін'єктованих розчинів. Придатні фармацевтичні носії також

включають ексципієнти, такі як крохмаль, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, солод, рис, борошно, крейда, силікагель, стеарат натрію, гліцерин моностеарат, тальк, хлорид натрію, сухе знежирене молоко, гліцерин, пропіленгліколь, вода і етанол. Композиції за даним винаходом, при бажанні, також можуть містити незначні кількості зволожувачів або емульгаторів, або рН-буферних засобів.

У межах винаходу термін "сольова форма", якщо контекст не вказує на інше, стосується зарядженої сполуки в іонному зв'язку з проти-катионами і/або проти-аніонами, що, таким чином, утворює загалом нейтральну молекулу. У деяких аспектах сольова форма сполуки утворюється за допомогою взаємодії основної або кислої функціональної групи батьківської сполуки із зовнішньою кислотою або основою, відповідно. У інших аспектах заряджений атом сполуки, асоційованої з проти-аніоном, є постійним в тому значенні, що спонтанна дисоціація до нейтральної молекули не може відбуватися без зміни структурної цілісності батьківської сполуки, як у випадку, коли атом азоту є кватернізованим. Таким чином, сольова форма сполуки може включати кватернізований атом азоту в цій сполуці, і/або протоновану форму основної функціональної групи, і/або іонізовану групу карбонової кислоти цієї сполуки, кожна з яких знаходиться в іонному зв'язку з проти-аніоном. У деяких аспектах сольова форма може утворюватися при взаємодії основної функціональної групи та іонізованої кислої функціональної групи в одній і тій же сполуці або передбачати включення негативно зарядженої молекули, такої як ацетат-іон, сукцинат-іон або інший проти-аніон. Таким чином, сполука у формі солі може мати більше одного зарядженого атома у своїй структурі. У випадках, коли багатозарядні атоми батьківської сполуки є частиною сольової форми, ця сольова форма може містити множину проти-іонів таким чином, що сольова форма сполуки може містити один або більше заряджених атомів і/або один або більше проти-іонів. Проти-іон може бути будь-яким зарядженим органічним або неорганічним залишком, що стабілізує протилежний заряд на батьківській сполуці.

Протоновану сольову форму сполуки, як правило, отримують, коли основна функціональна група сполуки, така як первинний, вторинний або третинний амін або інша основна функціональна аміногрупа взаємодіє з органічною або неорганічною кислотою з придатною pK_a для протонування основної функціональної групи, або коли кисла функціональна група сполуки з придатною pK_a , така як карбонова кислота, взаємодіє з гідроксидом, таким як NaOH або KOH, або органічною основою придатної сили, такою як триетиламін, для депротонування кислої функціональної групи. У деяких аспектах сполука у формі солі містить щонайменше одну основну функціональну аміногрупу, і, таким чином, можуть утворюватися кислі солі приєднання з цією аміногрупою, що включає основну функціональну аміногрупу циклічної або ациклічної основної ланки. Придатна сольова форма відносно сполуки лікарський засіб-лінкер є сольовою формою, що не заважає надміру реакції конденсації між засобом для таргетингу і сполукою лікарський засіб-лінкер, призначеною для отримання кон'югату ліганд-лікарський засіб.

У межах винаходу термін "фармацевтично прийнятна сіль", якщо контекст не вказує на інше, стосується сольової форми сполуки, в якій її проти-іон є прийнятним для введення сольової форми передбачуваному індивідууму і яка включає неорганічні і органічні проти-катиони і проти-аніони. Необмежувальні приклади фармацевтично прийнятних проти-аніонів для основних функціональних аміногруп, наприклад, в циклічних або ациклічних основних ланках, включають сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромід, йодид, нітрат, бісульфати, фосфат, кислий фосфат, ізонікотинат, лактат, саліцилат, кислий цитрат, тартрат, олеат, танат, пантотенат, бітартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, мезилат, безилат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, форміат, бензоат, глутамат, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, р-толуолсульфонат і памоат (тобто 1,1'-метилден-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)).

Як правило, фармацевтично прийнятна сіль вибрана з солей, описаних в P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Вибір солі залежить від властивостей, які повинен демонструвати лікарський продукт, включаючи достатню розчинність у воді при різних значеннях рН, залежно від передбачуваних шляхів введення, кристалічності з реологічними характеристиками і низькою гігроскопічністю (тобто абсорбцією води порівняно з відносною вологістю), придатними для транспортування і необхідного терміну придатності, за допомогою визначення хімічної стабільності і стабільності в твердому стані, як у випадку ліофілізованого складу в умовах прискорених випробувань (тобто для визначення деградації або змін у твердому стані при зберіганні при 40 °C і відносній вологості 75 %).

Терміни "інгібувати", "інгібування" і подібні терміни, якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, означають зниження на вимірну кількість або повне запобігання небажаній активності або виходу. У деяких аспектах небажаний вихід або активність пов'язані з

аномальними клітинами і включають гіперпроліферацію або гіперстимуляцію, або іншу дисрегульовану клітинну активність, що лежить в основі захворювання. Інгібування такої дисрегульованої клітинної активності з допомогою кон'югату ліганд-лікарський засіб, як правило, визначають відносно необроблених клітин (хибнооброблених носієм) у придатній тест-системі, як у культурі клітин (*in vitro*) або в моделі ксенотрансплантата (*in vivo*). Як правило, кон'югат ліганд-лікарський засіб, націлений на антиген, що відсутній або має низьку кількість копій на аномальних клітинах, які цікавлять, або генетично сконструйований так, щоб не розпізнавати будь-який відомий антиген для використання як негативного контролю.

Терміни "лікувати", "лікування" і подібні терміни, якщо контекст не вказує на інше, стосуються терапевтичного лікування, включаючи профілактичні заходи проти рецидиву, де метою є інгібування або сповільнення (зменшення) небажаної фізіологічної зміни або порушення, такого як розвиток або поширення злоякісного новоутворення або пошкодження тканини при хронічному запаленні. Як правило, сприятливі або бажані клінічні переваги такого терапевтичного лікування включають, як необмежувальні приклади, полегшення симптомів, зменшення ступеня захворювання, стабілізований (тобто який не погіршується) стан захворювання, затримку або сповільнення прогресування захворювання, поліпшення або тимчасове полегшення стану захворювання і ремісію (часткову або повну), детектовану або недетектовану. Термін "лікування" також може означати пролонгування виживаності або поліпшення якості життя порівняно з очікуваною виживаністю або якістю життя за відсутності лікування. Індивідууми, які потребують лікування, включають індивідуумів, що вже мають стан або порушення, а також індивідуумів, схильних до розвитку стану або порушення.

Відносно злоякісних новоутворень термін "лікування" включає будь-яке або все з інгібування росту пухлинних клітин, злоякісних клітин або пухлини, інгібування ділення пухлинних клітин або злоякісних клітин, інгібування дисемінації пухлинних клітин або злоякісних клітин, зменшення загальної пухлинної маси або зниження кількості злоякісних клітин або поліпшення одного або більше симптомів, асоційованих зі злоякісними новоутвореннями.

Термін "терапевтично ефективна кількість", якщо не вказано інакше або не передбачається контекстом, стосується кількості сполуки тубулізину або кон'югату ліганд-лікарський засіб, що містить ланку кватернізованого тубулізинового лікарського засобу, ефективного для лікування захворювання або порушення у ссавця. У випадку злоякісного новоутворення терапевтично ефективна кількість сполуки тубулізину або кон'югату ліганд-лікарський засіб може знижувати кількість злоякісних клітин, зменшувати розмір пухлини, інгібувати (тобто сповільнювати до певного ступеня і, переважно, припиняти) інфільтрацію злоякісними клітинами периферичних органів, інгібувати (тобто сповільнювати до певного ступеня і, переважно, припиняти) метастазування пухлини, інгібувати до певного ступеня ріст пухлини і/або полегшувати до певного ступеня один або більше із симптомів, асоційованих зі злоякісним новоутворенням. Якщо сполука тубулізину або кон'югат ліганд-лікарський засіб може інгібувати ріст і/або знищувати існуючі злоякісні клітини, вони можуть бути цитостатичними або цитотоксичними. У випадку протипухлинної терапії ефективність, наприклад, можна вимірювати за допомогою оцінки часу до прогресування захворювання (TTP) і визначення частки відповідей (RR) і/або загальної виживаності (OS).

У випадку імунних порушень, які виникають через гіперстимульовані імунні клітини, терапевтично ефективна кількість лікарського засобу може знижувати кількість гіперстимульованих імунних клітин, ступінь їх стимуляції і/або інфільтрації в іншому нормальну тканину і/або полегшувати в деякій мірі один або більше з симптомів, асоційованих з дисрегульованою імунною системою через гіперстимульовані імунні клітини. У випадку імунних порушень внаслідок гіперстимульованих імунних клітин ефективність, наприклад, можна вимірювати за допомогою оцінювання одного або більше показників запалення, включаючи рівні одного або більше цитокінів, таких як IL-1 β , ФНП α , IFN γ і MCP-1, або кількостей класично активованих макрофагів.

У деяких аспектах винаходу сполука кон'югату ліганд-лікарський засіб зв'язується з антигеном на поверхні цільової клітини (тобто аномальної клітини, такої як гіперпроліферуюча клітина або гіперстимульована імунна клітина), а потім сполука кон'югату захоплюється всередину цільової клітини з допомогою рецептор-опосередкованого ендоцитозу. Після потрапляння в клітину одна або більше розщеплюваних ланок у лінкерній ланці кон'югату розщеплюються, що приводить до вивільнення ланки кватернізованого тубулізинового лікарського засобу (D⁺) у вигляді сполуки тубулізину. Потім вивільнена таким чином сполука може мігрувати по цитозолю й індукувати цитотоксичну або цитостатичну активність або, у випадку гіперстимульованих імунних клітин, альтернативно може інгібувати передачу прозапального сигналу. У іншому аспекті винаходу ланка кватернізованого тубулізинового

лікарського засобу (D^+) вивільняється зі сполуки кон'югату ліганд-лікарський засіб поза цільовою клітиною, але поблизу цільової клітини таким чином, що утворена при цьому вивільненні сполука тубулізину потім може проникати в клітину, а не передчасно вивільнятися у віддалених ділянках.

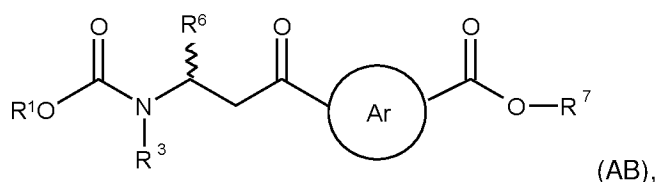
2. Варіанти здійснення

Нижче описаний ряд варіантів здійснення винаходу з подальшим більш детальним обговоренням компонентів, наприклад, груп, реагентів і стадій, які можна використати в способах за даним винаходом. Будь-який із вибраних варіантів здійснення для компонентів способів можна використати відносно кожного аспекту винаходу, як представлено в даному описі, або вони можуть стосуватися одного аспекту. Вибрані варіанти здійснення можна комбінувати разом з будь-якою комбінацією, придатною для отримання сполуки тубулізину або її проміжної сполуки і для отримання кон'югату ліганд-лікарський засіб, сполуки лікарський засіб-лінкер або її проміжної сполуки, що має ланку кватернізованого тубулізинового лікарського засобу, що включає або відповідає сполуці тубулізину.

2.1 Проміжні сполуки тубуваліну

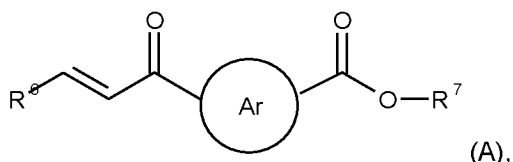
2.1.1 Група 1 варіантів здійснення

У першій групі варіантів здійснення даний винахід стосується способів отримання суміші оптичних ізомерів, зокрема, суміші двох енантіомерних проміжних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, де суміш оптичних ізомерів представлена формулою АВ:



або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї суміші, де A_r в колі являє собою 1,3-фенілен або 5- або 6-членний азотовмісний 1,3-гетероарилен, необов'язково заміщений в інших положеннях; R^1 є фенілом, трет-бутилом або алілом, необов'язково заміщеним, або іншим залишком, таким чином, що $R^1-OC(=O)-$ є придатною азот-захисною групою, зокрема, $R^1-OC(=O)-$ є BOC; R^3 є необов'язково заміщеним насиченим C_1-C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_3-C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним C_3-C_8 -карбоциклілом або необов'язково заміщеним C_3-C_8 -гетероалкілом; R^6 є необов'язково заміщеним насиченим C_1-C_8 -алкілом або необов'язково заміщеним ненасиченим C_3-C_8 -алкілом; і R^7 є необов'язково заміщеним насиченим C_1-C_{20} -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_3-C_{20} -алкілом, необов'язково заміщеним C_3-C_{20} -гетероалкілом, необов'язково заміщеним C_2-C_{20} -алкенілом, необов'язково заміщеним C_3-C_{20} -гетероалкенілом, необов'язково заміщеним C_2-C_{20} -алкінілом, необов'язково заміщеним C_3-C_{20} -гетероалкінілом, необов'язково заміщеним C_6-C_{24} -арилом, необов'язково заміщеним C_5-C_{24} -гетероарилом, необов'язково заміщеним C_3-C_{20} -гетероциклілом або іншим залишком, таким чином, що R^7-O- надає придатну захисну групу для групи карбонової кислоти,

способу, який включає стадії: (а) приведення проміжної сполуки тубуваліну, необов'язково, у формі солі, формули А:



при температурі реакції приблизно від -20°C до приблизно -40°C у придатному полярному, апротонному розчиннику в контакт із карбамат-аніоном сполуки формули В, де карбаматна сполука має структуру $R^3NHC(O)OR^1$; і (б) гасіння реакційної суміші вказаного сполученого приєднання кислотою Бренстеда, де варіабельні групи формул А і В є такими, як описано для формул АВ, де вказана стадія (а) приведення в контакт є ефективною для аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля аніона сполуки формули В зі сполукою формули А так, щоб отримати енантіомерну суміш формули АВ або її композицію після стадії (б) гасіння кислотою Бренстеда реакційної суміші, отриманої при вказаному сполученому приєднанні.

У контексті способу придатний полярний, апротонний розчинник забезпечує достатню сольобілізацію проміжної сполуки тубуваліну формули А і карбамат-аніона формули В і робить можливим аза-реакцію сполученого приєднання Міхаеля карбамат-аніона сполуки формули В до проміжної сполуки тубуваліну формули А зі стадії (а), щоб, таким чином, отримати

енантіомерну суміш проміжних сполук тубуваліну формули АВ після стадії (b) гасіння реакційної суміші вказаного сполученого приєднання кислотою Бренстеда. Не бажаючи бути зв'язаними якою-небудь теорією, передбачають, що переважний проти-катіон для аніона сполуки формули В є монокатіоном металу групи 1, що робить можливим сполучене приєднання з утворенням енантіомерної суміші проміжних сполук тубуваліну формули АВ або їх композиції.

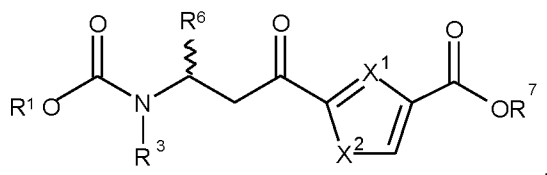
Переважним полярним, апротонним розчинником є розчинник на основі простого ефіру, такий як діетиловий простий ефір, діоксан або тетрагідрофуран, і переважним проти-катіон для аніона сполуки формули В є Na^+ або K^+ . У переважних варіантах здійснення R^3 є метилом, етилом або пропілом, і R^6 є незаміщеним насиченим C_1 - C_6 -алкілом, зокрема, метилом, етилом або ізопропілом.

У переважних варіантах здійснення захисну групу для групи карбонової кислоти, що надається $-\text{OR}^7$, можна видаляти гідролізуючим засобом в умовах, які не приведуть до якого-небудь значного ступеня видалення азот-захисної групи $\text{R}^1-\text{OC}(=\text{O})-$. У інших варіантах здійснення R^1 вибирають таким чином, що азот-захисна група $\text{R}^1-\text{OC}(=\text{O})-$ в достатній мірі стабілізує аніон сполуки формули В при температурі реакції від приблизно -20°C до приблизно -40°C , щоб зробити можливим його депротонування за допомогою просторово-ускладненої основи, і її потім можна видаляти, при бажанні, в кислих умовах або в присутності каталізатора Pd або Pt без значної або небажаної втрати інших функціональних і/або захисних груп, які можуть бути присутніми або які потім можна вносити в сполуки або їх проміжні сполуки, отримані іншими способами за винаходом або включені в інші способи за винаходом.

У деяких варіантах здійснення спосіб додатково включає стадію (а') приведення карбаматної сполуки формули В у придатному полярному, апротонному розчиннику при температурі від приблизно -20°C до приблизно -40°C у контакт із просторово-ускладненою основою, ефективною для депротонування карбаматної функціональної групи карбаматної сполуки формули В, щоб, таким чином, отримати розчин аніона сполуки формули В для використання в стадії (а). У переважних варіантах здійснення вказане приведення в контакт на стадії (а) здійснюють за допомогою додавання розчину проміжної сполуки тубуваліну формули А в тому ж придатному полярному, апротонному розчиннику до розчину аніона сполуки формули В, отриманого на стадії (а'), одночасно підтримуючи температуру реакції від приблизно -20°C до приблизно -40°C .

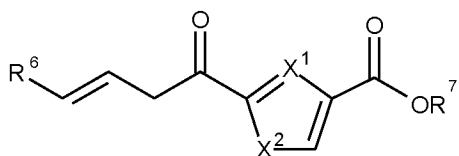
У деяких варіантах здійснення способи додатково включають розділення двох енантіомерів, представлених формулою АВ, отриманих на вказаній стадії (с) таким чином, що енантіомер, що має (R)-конфігурацію в атомі вуглецю, заміщеному R^6 , що іноді вказується як (R)-формула АВ, отримують по суті таким, що не містить інший енантіомер, що іноді вказується як (S)-формула АВ. У інших варіантах здійснення енантіомерну суміш проміжних сполук тубуваліну формули АВ або їх композиції переносять у подальші стадії в способах, представлених в даному описі, для отримання сполуки тубуваліну.

У будь-якому з вказаних вище варіантів здійснення залишок Ar в колі в формулі А і проміжні сполуки тубуваліну формули АВ являють собою C_5 -1,3-гетероарилен, необов'язково, у формі солі і необов'язково заміщений в інших положеннях, включаючи, як необмежувальні приклади, C_5 -1,3-гетероарилен, споріднений тіазолу, ізоксазолу, піразолу або імідазолу як батьківський гетероцикл, переважно - тіазолу або оксазолу, більш переважно - тіазолу. Таким чином, інші варіанти здійснення, представлені в даному описі, стосуються способів отримання суміші проміжних сполук тубуваліну формули АВ, представлених структурою



або композиції, яка складається або складається, по суті, з цих проміжних сполук, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі,

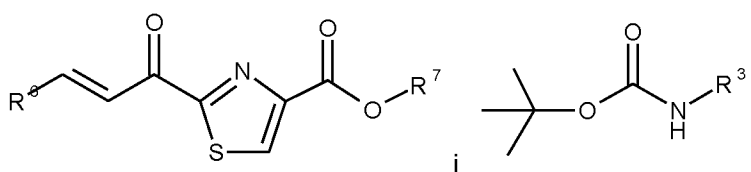
за допомогою аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля до проміжної сполуки тубуваліну формули А, що має структуру:



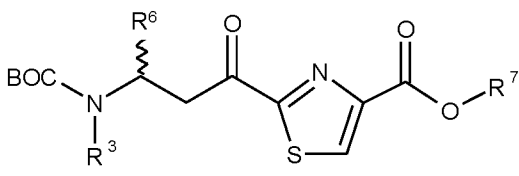
необов'язково, у формі солі, де в кожній з цих структур X^1 є $=N-$, і X^2 є S, O або $N(R^{X2})-$, або X^1 є $=C(R^{X1})-$, і X^2 є NR^{X2} , де R^{X1} і R^{X2} незалежно вибрані з групи, яка складається з -H і

за допомогою аніона, отриманого при депротонуванні карбаматної сполуки формули В, що має структуру $R^3NHC(O)OR^1$; де варіабельні групи зберігають своє попереднє значення з формули А і формули В. У переважних варіантах здійснення арил в колі являє собою тіазол-1,3-ді-іл.

У більш переважних варіантах здійснення проміжна сполука тубуваліну формули А і карбаматна сполука формули В мають структури:

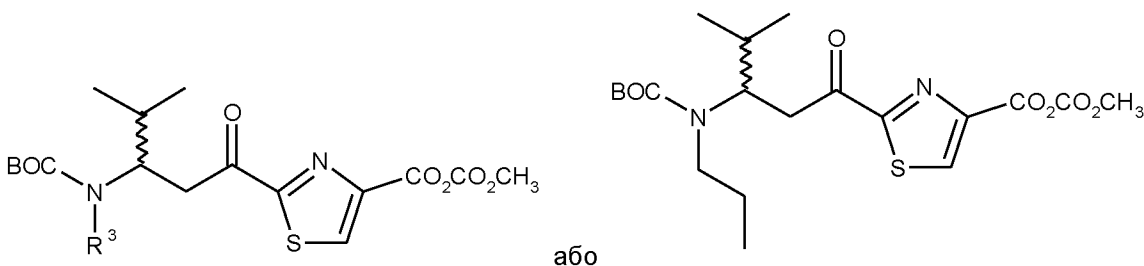


відповідно, таким чином, що композиція формули АВ, отримана на стадії (а) аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля і стадії (b) гасіння кислотою Бренстеда, складається, по суті, з суміші енантіомерів, представлених структурою:



кожний з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, де R^3 , R^6 і R^7 є такими, як визначено вище для формули А і формули В, і переважно незалежно являють собою C_1 - C_4 -насичений алкіл.

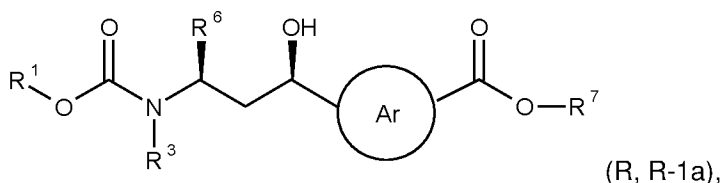
В особливо переважних варіантах здійснення композиція формули АВ, отримана таким чином, складається, по суті, з суміші енантіомерів, представлених структурою:



2.2 Сполуки тубуваліну

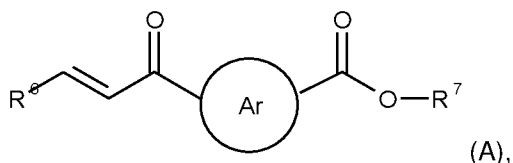
2.2.1 Група 2 варіантів здійснення

У другій групі варіантів здійснення даний винахід стосується способів отримання сполуки тубуваліну, що має структуру:



або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки, необов'язково, у формі солі, що має (1R, 3R)-конфігурацію, що іноді вказується як (R, R)-формула 1a (як показано), в якій R⁶ і гідроксильна функціональна група знаходяться в R-конфігурації, де: Ar в колі являє собою 1,3-фенілен або 5- або 6-членний азотовмісний 1,3-гетероарилен, необов'язково заміщений в інших положеннях; R¹ є фенілом, трет-бутилом або алілом, необов'язково заміщеним, або іншим залишком, таким чином, що R¹-OC(=O)- є придатною азот-захисною групою; R³ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним C₃-C₈-карбоциклілом або необов'язково заміщеним C₃-C₈-гетероалкілом; R⁶ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом або необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом; і R⁷ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкенілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкенілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкінілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкінілом, необов'язково заміщеним C₆-C₂₄-арилом, необов'язково заміщеним C₅-C₂₄-гетероарилом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероциклілом або іншим залишком, таким чином, що R⁷-O- надає придатну захисну групу для групи карбонової кислоти, способу, який включає стадії:

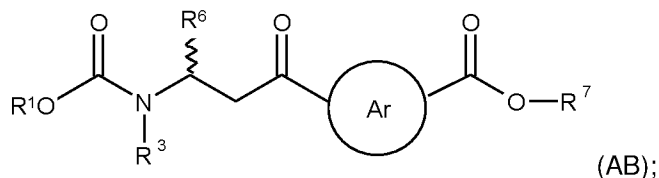
(а) приведення проміжної сполуки тубуваліну формули А:



в контакт із карбамат-аніоном сполуки формули В, де карбаматна сполука має структуру R³NHC(O)OR¹, у придатному полярному, апротонному розчиннику, де вказане приведення в контакт є ефективним для аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля аніона сполуки формули В до сполуки формули А,

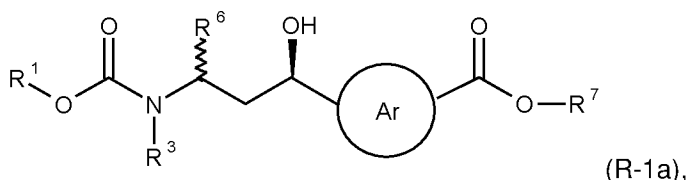
де вказану стадію (а) приведення в контакт, переважно, здійснюють за допомогою додавання проміжної сполуки тубуваліну формули А до аніона сполуки формули В при підтриманні температури реакції від приблизно -20 °С до приблизно -40 °С; і

(b) гасіння реакційної суміші вказаного сполученого приєднання кислотою Бренстеда для отримання суміші оптичних ізомерів проміжних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, зокрема, енантіомерної суміші, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї суміші, де суміш оптичних ізомерів представлена формулою АВ:



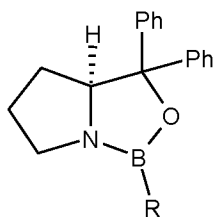
і, необов'язково, відділення суміші оптичних ізомерів формули АВ або їх композиції від іншої частини реакційної суміші, отриманої на стадіях (а) і (b);

(с) приведення енантіомерних проміжних сполук тубуваліну формули АВ або їх композиції, яка складається або складається, по суті, з цих проміжних сполук або їх солей, у контакт із придатним відновником, зокрема, хіральним відновником, для отримання суміші двох діастереомерів тубуваліну, кожний з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, або композиції, яка містить або, по суті, складається з цієї суміші, представленої структурою формули R-1a:



де у вказаній структурі вказано, що гідроксильна функціональна група знаходиться в R-конфігурації, і де інші варіабельні групи формул A, B, AB і R-1a є такими, як визначено для (R, R)-формули 1a.

Придатний відновник буде містити донор водню, як правило, що використовується для відновлення кетону, переважно, сумісного зі складноефірними, амідними і карбаматними функціональними групами, які бажано зберегти. Для цього придатним відновником, переважно, буде бор-вмісний донор водню, включаючи, як необмежувальні приклади, гідроборани і борогідридні солі лужних металів, більш переважно - бор-вмісним донором водню є BH_3 , переважно, комплексований із лігандом. Через вбудовування нового хірального центра внаслідок відновлення кетону, як правило, очікують отримання композиції, яка містить суміш двох діастереомерів і їх енантіомерних домішок, і вона, таким чином, буде складатися з різних кількостей діастереомерів (R, R)-формули 1a відносно загальної кількості оптичних ізомерів у композиції. Таким чином, в більш переважних варіантах здійснення хіральний ліганд вибирають для комплексування з BH_3 , переважно, для отримання суміші діастереомерів або їх композиції, представлених (1R, 3R)- і (1R, 3S)-формулою 1a, що іноді вказуються як (R, R)- і (R, S)-формула 1a, відповідно. З цієї метою, особливо переважні хіральні ліганди, як правило, що позначаються як ліганди (S)-(-)-CBS, для комплексування BH_3 мають структуру:



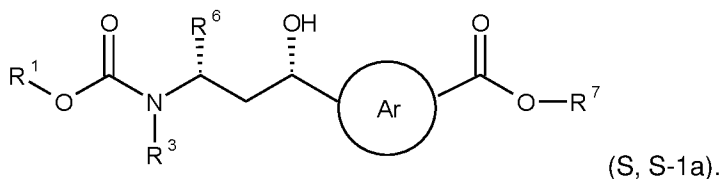
де R є -H, C_1 - C_6 -насиченим алкілом або необов'язково заміщеним фенілом, переважно - метилом, бутилом, фенілом, 4-метилфенілом, 4-фторфенілом, 4-трифторметилфенілом, 3,5-дифторфенілом, 3,4,5-трифторфенілом або 2,4,6-трифторфенілом, при цьому метил є особливо переважним. Способи вибору придатного ліганду (S)-(-)-CBS для досягнення відновлення з бажаним стереохімічним виходом для атома вуглецю, до якого приєднана гідроксильна функціональна група, що утворюється, загалом, описані в Korenaga, T. et al. J.C.S. Chem. Comm. (2010) 46: 8624-8626.

Стадію (с), переважно, здійснюють у толуолі або слабо координованому полярному, апротонному розчиннику, такому як CH_2Cl_2 , THF або діоксан, або суміші CH_2Cl_2 /THF або CH_2Cl_2 /діоксан, за допомогою змішування розчину $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ з розчином ліганду (S)-(-)-CBS при температурі від приблизно -10°C до приблизно 4°C , переважно - приблизно -4°C або приблизно 0°C , а потім від приблизно 5 хв. до приблизно 30 хв., переважно - приблизно 15 хв. або приблизно 10 хв. для утворення бажаного хіального відновника, а потім охолодження хіального відновника до від приблизно -20°C до приблизно -50°C , переважно приблизно -40°C , після чого додають розчин суміші проміжної сполуки тубуваліну формули AB, одночасно, по суті, підтримуючи вихідну температуру хіального відновника, з подальшим перемішуванням отримуваної реакційної суміші до, по суті, повного завершення витрати енантіомерних проміжних сполук тубуваліну формули AB. Переважно, для досягнення цієї витрати використовують молярний надлишок від приблизно 5 % до приблизно 10 % хіального відновника.

Переважні замісники варіабельних груп формули A і формули B і, таким чином, формули AB, формули R-1a і (R, R)-формули 1a і їх оптичні ізомери й інші переважні реагенти способу є такими, як описано у випадку першої групи варіантів здійснення.

У деяких варіантах здійснення спосіб додатково включає стадію розділення енантіомерів формули AB для отримання енантіомера, необов'язково, у формі солі, що має (R)-конфігурацію в атомі вуглецю, заміщеному R^6 , що вказано як (R)-формула AB, що, по суті, не містить інший енантіомер, вказаний як (S)-формула AB. У інших варіантах здійснення суміш енантіомерів

проміжних сполук тубуваліну формули АВ або їх композицію переносять на стадію (b), і суміш проміжних сполук тубуваліну формули R-1a або отримана з них композиція містить діастереомер, що має (1R, 3R)-конфігурацію, що іноді вказується як (R, R)-формула 1a, в якій атом вуглецю, заміщений R⁶, знаходиться в (R)-конфігурації, і атом вуглецю, заміщений -OH, знаходиться в (R)-конфігурації, і її відділяють від діастереомера, що має (1R, 3S)-конфігурацію, що іноді вказується як (R, S)-формула 1a, в якій атом вуглецю, заміщений R⁶, знаходиться в (S)-конфігурації, і атом вуглецю, заміщений -OH, знаходиться в (R)-конфігурації, для отримання композиції, в якій діастереомер (R, R)-формули 1a є переважним оптичним ізомером. У цих варіантах здійснення основна домішка оптичного ізомеру, якщо оптичні домішки присутні в композиції, переважно, є енантіомером цього діастереомера, що іноді вказується як (S, S)-формула 1a, варіабельні групи якого є тими ж, що і у випадку (R, R)-формули 1a, і що має структуру:

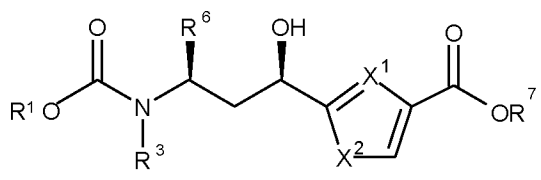


У переважних варіантах здійснення хіральне відновлення композиції, яка складається або складається, по суті, з енантіомерної суміші проміжних сполук тубуваліну, представленої формулою АВ, на стадії (c) здійснюють так, щоб отримати композицію, яка складається або складається, по суті, з діастереомерної суміші сполук тубуваліну (R, R)- і (R, S)-формули 1a, зокрема, сполуки, що становить 10 % мас./мас. або менше, 5 % мас./мас. або менше або 3 % мас./мас. або менше загальної маси їх відповідних енантіомерів (S, S)- і (S, R)-формули 1a двох діастереомерів порівняно з комбінованими кількостями оптичних ізомерів (S, S)-, (S, R)-, (R, R)- і (R, S)-формули 1a. У інших переважних варіантах здійснення розділення двох діастереомерів після стадії (c) хірального відновлення енантіомерної суміші, представленої формулою АВ, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї суміші, що іноді вказується як стадія (c'), приводить до отримання композиції, яка складається або складається, по суті, з бажаного діастереомера тубуваліну (R, R)-формули 1a в діастереомерному надлишку (d. e.) щонайменше 80 %, 90 %, 95 % або 97 % відносно діастереомерної оптичної домішки (R, S)-формули 1a, або, по суті, не містить цей діастереомер і має не більше приблизно 5 % мас./мас., приблизно 3 % мас./мас. інших оптичних домішок формули 1a, або композиція бажаного діастереомера тубуваліну (R, R)-формули 1a має приблизно 1,5 % мас./мас. енантіомерної оптичної домішки (S, S)-формули 1a і менше загальної маси приблизно 3 % мас./мас., приблизно 1 % мас./мас. або приблизно 0,5 % мас./мас. інших оптичних домішок, що мають структури (S, R)- і (R, S)-формули 1a, відносно загальної кількості оптичних ізомерів у композиції.

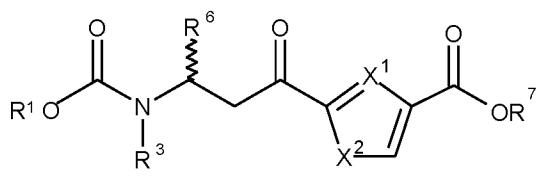
В особливо переважних варіантах здійснення розділення діастереомерів за допомогою хроматографії на стадії (c') після хірального відновлення на стадії (c) приводить до отримання композиції, яка складається або складається, по суті, з бажаного діастереомера тубуваліну (R, R)-формули 1a, не більше приблизно 3 % мас./мас. або приблизно 1,5 % мас./мас. його енантіомерної оптичної домішки, що має структуру (S, S)-формули 1a і що є спорідненою за структурою формулі R-1a, в якій R⁶ в S-конфігурації, і стереохімія його гідроксильної групи є інвертованою відносно S-конфігурації, відносно загальної кількості оптичних ізомерів, присутніх у композиції, і, по суті, не містить інші оптичні домішки, що мають структури (S, R)- і (R, S)-формули 1a.

У будь-якому з вказаних вище варіантів здійснення другої групи залишок Ar в колі формули А, і проміжних сполук тубуваліну формули АВ, і сполуки тубуваліну формули R-1a є C₅-гетероариленом, необов'язково, у формі солі, включаючи, як необмежувальні приклади, C₅-гетероарилен, споріднений тіазолу, ізоксазолу, піразолу або імідазолу як батьківського гетероциклу, переважно - тіазолу або ізоксазолу, більш переважно - тіазолу.

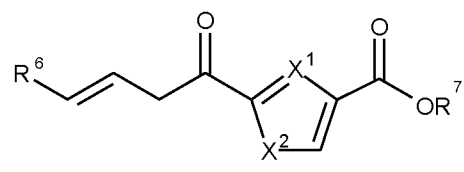
Таким чином, в переважних варіантах здійснення даний винахід стосується способів отримання сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1a, необов'язково, у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки, що має структуру:



що отримується з енантіомерної суміші проміжних сполук тубуваліну формули АВ або композиції, яка складається або складається, по суті, з цих енантіомерів, кожний з яких, 5
необов'язково, знаходиться у формі солі, представлений структурою:

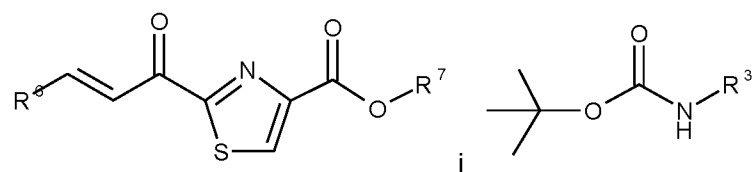


яку, своєю чергою, отримують за допомогою аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля 10
карбамат-аніона сполуки В до проміжної сполуки тубуваліну формули А, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



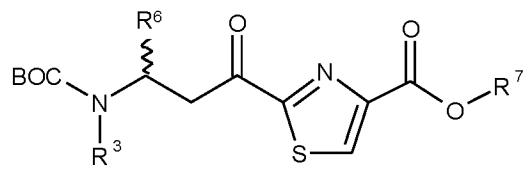
з подальшим гасінням кислотою Бренстеда, де в кожній з цих структур $X^1 \in =N-$, і $X^2 \in S, O$ 15
або $N(R^{X2})-$, або $X^1 \in =C(R^{X1})-$, і $X^2 \in NR^{X2}$, де R^{X1} і R^{X2} незалежно вибрані з групи, яка складається з -H і необов'язково заміщеного C_1 - C_4 -алкілу, переважно, з групи, яка складається з -H, - CH_3 і - CH_2CH_3 , де карбамат-аніон отримують за допомогою депротонування карбаматної сполуки формули В, що має структуру $R^3NHC(O)OR^1$; і де інші варіабельні групи зберігають своє 20
попереднє значення з формул А, В і АВ, R-1a і (R, R)-формули 1a і їх оптичних ізомерів. У переважних варіантах здійснення арил в колі є тiazол-1,3-ді-ілом.

У більш переважних варіантах здійснення проміжна сполука тубуваліну формули А і карбаматна сполука формули В мають структури:

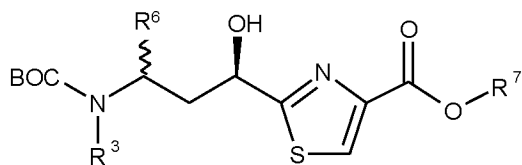


відповідно, таким чином, що композиція формули АВ, отримана за допомогою аза-реакції 25
сполученого приєднання Міхаеля на стадії (а) і гасіння на стадії (b), є сумішшю оптичних ізомерів, представлених структурою:

30

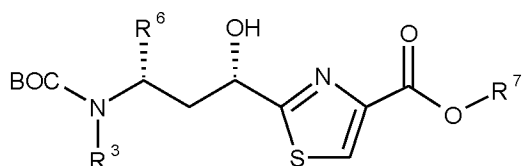


і композиція після хірального відновлення на стадії (c) складається, по суті, з суміші 35
діастереомерів формули R-1a, представлених структурою:

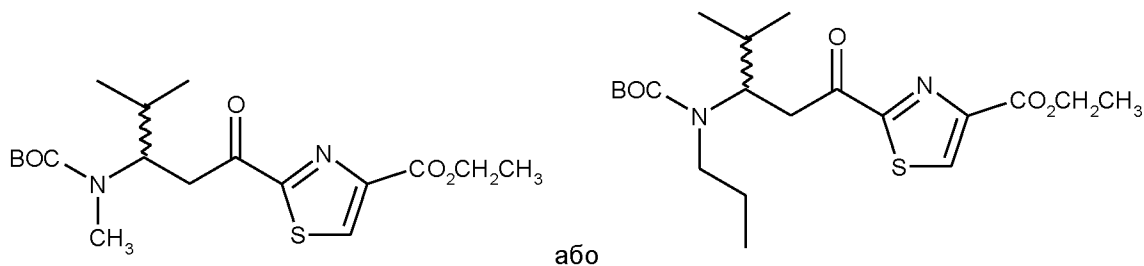


де діастереомери тубуваліну (R, R)- і (R, S)-формули 1a разом являють собою переважні оптичні ізомери, і де R³, R⁶ і R⁷ є такими, як описано вище, і являють собою, переважно, незалежно вибраний C₁-C₄-насичений алкіл.

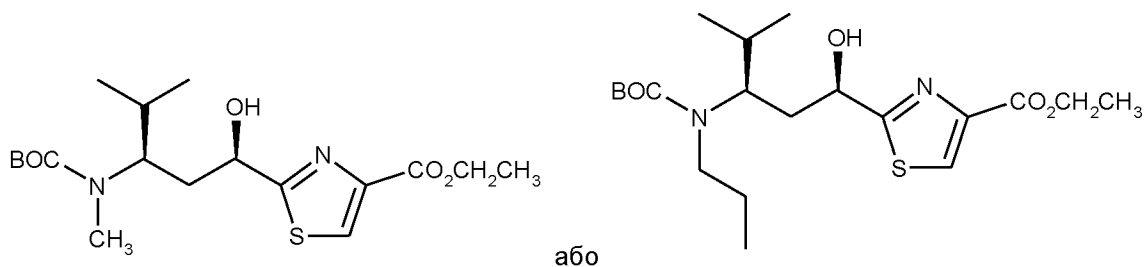
Після розділення діастереомерів, отриманих на стадії (с), отримують композицію, яка містить діастереомер (R, R)-формули 1a як переважний оптичний ізомер, при цьому головною домішкою оптичного ізомеру, якщо присутні оптичні домішки, є його енантіомер, що є оптичним ізомером (S, S)-формули 1a, що має структуру:



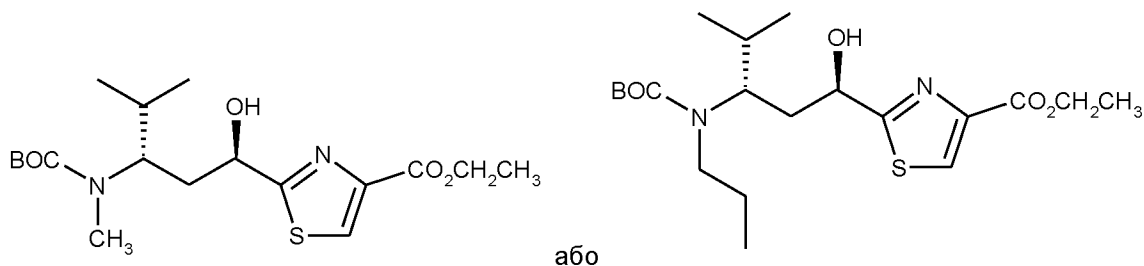
В особливо переважних варіантах здійснення композиція формули АВ на стадії (а) складається, по суті, з суміші енантіомерів або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї суміші, представленої структурою:



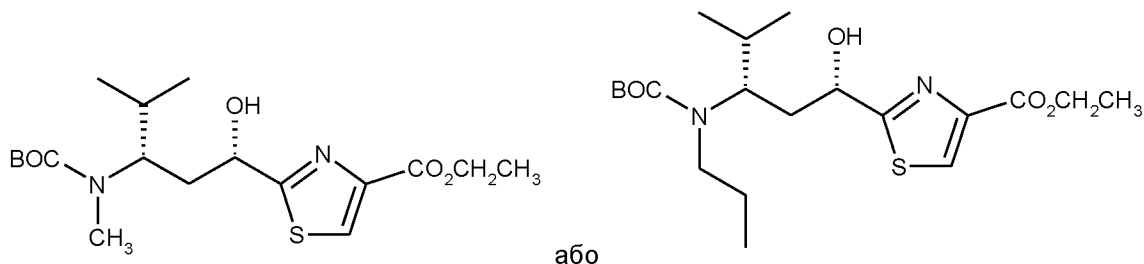
і композиція діастереомерів формули R-1a зі стадії (с) без попереднього розділення енантіомерних попередників формули АВ складається, по суті, з суміші двох діастереомерних сполук тубуваліну, представлених структурою (R, R)-формули 1a:



і їх відповідного (R, S)-діастереомера, що має структуру:



У інших особливо переважних варіантах здійснення на стадії (с') здійснюють розділення діастереомерів із композиції, отриманої на стадії (с), де з (R, R)-діастереомера, що є етил-2-((1R, 3R)-3-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)-аміно)-1-гідрокси-4-метилпентил)тіазол-4-карбоксилатом або етил-2-((1R, 3R)-3-((трет-бутоксикарбоніл)-(пропіл)аміно)-1-гідрокси-4-метилпентил)тіазол-4-карбоксилатом, отримують (R, R)-діастереомер або його композицію, що, по суті, не містить відповідний (R, S)-діастереомер, і в якій (S, S)-енантіомер відповідного (R, R)-діастереомера, якщо присутні оптичні домішки, переважно, є головною домішкою оптичного ізомеру, де ця оптична домішка має структуру:

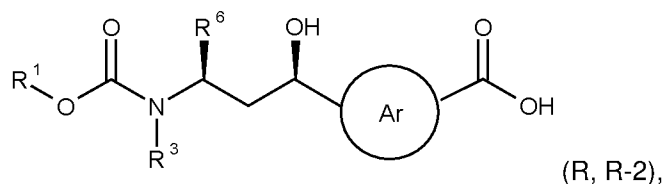


В особливо переважних варіантах здійснення композиція після хірального відновлення на стадії (с) перед розділенням (R, R)- і (R, S)-діастереомерів, отриманих на цій стадії, має не більше приблизно 5 %, приблизно 3 %, приблизно 1,5 % або приблизно 1 % мас./мас. оптичної домішки (S, S)-формули 1а і менше приблизно 5 %, приблизно 3 %, приблизно 1,5 % або приблизно 1 % мас./мас. іншої оптичної домішки, що має структуру (S, R)-формули 1а, порівняно із загальною кількістю оптичних ізомерів в композиції, в якій переважними оптичними ізомерами є етил-2-((1R, 3R)- і 2-((1R, 3S)-3-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)-1-гідрокси-4-метилпентил)тіазол-4-карбоксилат або етил-2-((1R, 3R)- і 2-((1R, 3S)-3-((трет-бутоксикарбоніл)(пропіл)аміно)-1-гідрокси-4-метилпентил)тіазол-4-карбоксилат.

У інших особливо переважних варіантах здійснення хіральне відновлення з подальшим розділенням діастереомерів (R, R)- і (R, S)-формули 1а за допомогою хроматографії приводить до отримання композиції, яка, по суті, складається з бажаного діастереомера (R, R)-формули 1а і не більше ніж комбінованої кількості діастереомерної домішки (R, S)-формули 1а і інших оптичних домішок, що мають структури (S, S)-формули 1а і (S, R)-формули 1а, приблизно 3 % або приблизно 1,5 % мас./мас. порівняно із загальною кількістю оптичних ізомерів композиції, в якій переважним оптичним ізомером є етил-2-((1R, 3R)-3-((трет-бутоксикарбоніл)-(метил)-аміно)-1-гідрокси-4-метилпентил)-тіазол-4-карбоксилат або етил 2-((1R, 3R)- або 2-((1R, 3R)-3-((трет-бутоксикарбоніл)-(пропіл)аміно)-1-гідрокси-4-метилпентил)-тіазол-4-карбоксилат, або, по суті, не містить оптичні домішки (R, S)- і (S, R)-формули 1а.

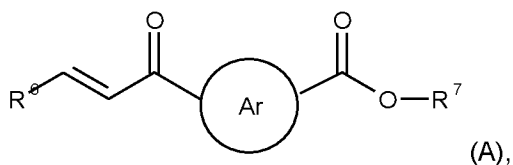
2.2.2 Група 3 варіантів здійснення

У третій групі варіантів здійснення даний винахід стосується способів отримання сполук тубуваліну формули 2 з (1R, 2R)-конфігурацією, що мають структуру:



необов'язково, у формі солі, що іноді вказується як (R, R)-формула 2 (як показано), або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї проміжної сполуки, де: Ar в колі являє собою 1,3-фенілен або 5- або 6-членний азотовмісний 1,3-гетероарилен, необов'язково заміщений в інших положеннях; R¹ є фенілом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом, необов'язково заміщеним, або іншого залишку таким чином, що R¹-OC(=O)- є придатною азот-захисною групою; R³ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним C₃-C₈-карбоциклілом або необов'язково заміщеним C₃-C₈-гетероалкілом; і R⁶ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом або необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом, способу, який включає стадії:

(а) приведення проміжної сполуки тубуваліну формули А:

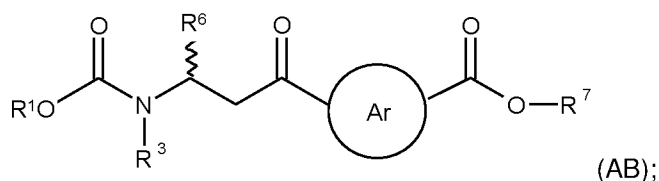


або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї проміжної сполуки, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї проміжної сполуки, необов'язково, у формі солі, де R^7 є необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_{20} -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_3 - C_{20} -алкілом, необов'язково заміщеним C_3 - C_{20} -гетероалкілом, необов'язково заміщеним C_2 - C_{20} -алкенілом, необов'язково заміщеним C_3 - C_{20} -гетероалкенілом, необов'язково заміщеним C_2 - C_{20} -алкінілом, необов'язково заміщеним C_3 - C_{20} -гетероалкінілом, необов'язково заміщеним C_6 - C_{24} -арилом, необов'язково заміщеним C_5 - C_{24} -гетероарилом, необов'язково заміщеним C_3 - C_{20} -гетероциклілом або іншим залишком, таким чином, що R^7 -O- надає придатну захисну групу для групи карбонової кислоти,

в контакт із карбамат-аніоном сполуки формули В, де карбаматна сполука має структуру $R^3NHC(O)OR^1$, у придатному полярному, апротонному розчиннику для отримання суміші оптичних ізомерів проміжних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї суміші, де вказане приведення в контакт є ефективним для аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля аніона сполуки формули В до сполуки формули А,

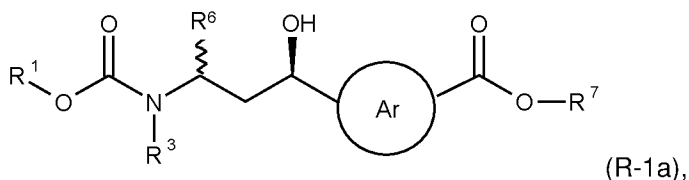
де вказану стадію (а) приведення в контакт, переважно, здійснюють за допомогою додавання проміжної сполуки тубуваліну формули А до аніона сполуки формули В при підтриманні температури реакції від приблизно -20°C до приблизно -40°C ; і

(b) гасіння реакційної суміші вказаного сполученого приєднання кислотою Бренстеда для отримання суміші оптичних ізомерів проміжних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї суміші, де суміш оптичних ізомерів представлена формулою АВ:



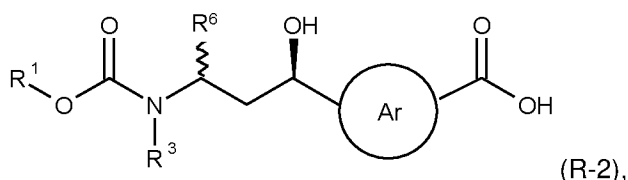
і, необов'язково, відділення суміші оптичних ізомерів формули АВ або їх композиції від іншої частини реакційної суміші зі стадій (а) і (b);

(с) приведення енантімерних проміжних сполук тубуваліну формули АВ або композиції, яка складається або складається, по суті, з цих проміжних сполук, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, у контакт із придатним відновником, зокрема, хіральним відновником, таким чином, що композиція формули R-1a після хірального відновлення на стадії (с) складається, по суті, з суміші двох діастереомерних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, представлених структурою:



в якій діастереомери тубуваліну (1R, 3R)- і (1R, 3S)-формули 1a, що іноді вказуються як (R, R)- і (R, S)-формули 1a, разом є переважними оптичними ізомерами; і

(d) приведення діастереомерів тубуваліну формули R-1a або композиції, яка складається або складається, по суті, з цих діастереомерів, кожен з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, у контакт із придатним гідролізуючим засобом для утворення суміші діастереомерів тубуваліну формули R-2, представлених структурою:



або композиції, яка складається або складається, по суті, з цих діастереомерів, кожний з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, де діастереомери тубуваліну (1R, 3R)- і (1R, 3S)- формули 2, що іноді вказуються як (R, R)- і (R, S)-формули 2, разом є переважними оптичними ізомерами, і де інші варіабельні групи формул A, B і AB і формули R-1a і їх оптичні ізомери є такими, як визначено для (R, R)-формули 2.

У більш переважних варіантах здійснення придатний гідролізуючий засіб є гідролізуючим засобом, за допомогою якого можна видаляти захисну групу для групи карбонової кислоти, що надається -OR⁷, в умовах, які не будуть приводити до якого-небудь значного ступеня видалення азот-захисної групи R¹-OC(=O)-, таких як розчин гідроксиду лужного металу, включаючи, як необмежувальні приклади, моногідрат LiOH, у воді при температурі від приблизно -10 °C до приблизно 10 °C, переважно - від приблизно -4 °C до приблизно 5 °C, більш переважно - приблизно 0 °C. У цих переважних варіантах здійснення R⁷, переважно, є метилом або етилом.

Інші переважні замісники для варіабельних груп в формулі A і формулі B і, таким чином, формулі AB і формулі R-1a, (R, R)-формули 2, їх відповідні оптичні ізомери і інші переважні реагенти і умови для способу є такими, як описано для першої і другої групи варіантів здійснення.

У деяких варіантах здійснення спосіб додатково включає стадію розділення енантіомерів формули AB для отримання енантіомера, що має (R)-конфігурацію в атомі вуглецю, заміщеному R⁶, що іноді вказується як (R)-формула AB, що, по суті, не містить інший енантіомер, що вказується як (S)-формула AB. У переважних варіантах здійснення енантіомерну суміш проміжних сполук тубуваліну формули AB або їх композицію переносять на стадію (c), і отримані таким чином сполуки тубуваліну формули R-1a, що містять діастереомер, що має (1R, 3R)-конфігурацію, що іноді вказується як (R, R)-формула 1a, і в якій атом вуглецю, заміщений R⁶, знаходиться в (R)-конфігурації, і атом вуглецю, заміщений -OH, знаходиться в (R)-конфігурації, відділяють від діастереомера, що має (1R, 3S)-конфігурацію, що іноді вказується як (R, S)-формула 1a, і в якій атом вуглецю, заміщений R⁶, знаходиться в (S)-конфігурації, і атом вуглецю, заміщений -OH, знаходиться в (R)-конфігурації. У переважних варіантах здійснення це розділення, що іноді вказується як стадія (c'), приводить до отримання композиції, що містить сполуку тубуваліну (R, R)-формули 1a в діастереомерному надлишку (d. e.) щонайменше приблизно 85 %, приблизно 90 %, приблизно 95 % або приблизно 97 % відносно його діастереомера, що має структуру (R, S)-формули 1a, або що, по суті, не містить діастереомер (R, S)-формули 1a.

У інших переважних варіантах здійснення композиція після розділення діастереомерів містить сполуку тубуваліну (R, R)-формули 1a в діастереомерному надлишку (d. e.) щонайменше приблизно 95 % або приблизно 97 % відносно діастереомера (R, S)-формули 1a або, по суті, не містить діастереомер (R, S)-формули 1a і, якщо присутні інші оптичні домішки, переважно, містить оптичний ізомер (S, S)-формули 1a, що є енантіомером переважного оптичного ізомеру, (R, R)-формули 1a, як основну оптичну домішку, якщо присутні інші оптичні домішки.

У інших варіантах здійснення розділення діастереомерів відкладають до часу після стадії (d) для отримання сполуки тубуваліну (R, R)-формули 2 в d. e. щонайменше приблизно 85 %, приблизно 90 %, приблизно 95 % або приблизно 97 % відносно діастереомера, що має структуру (R, S)-формули 2 або, по суті, не містить цей діастереомер, де це відкладене розділення іноді вказують як стадію (d'). У переважних варіантах здійснення композиція після розділення діастереомерів містить проміжну сполуку тубуваліну (R, R)-формули 2 в діастереомерному надлишку (d. e.) щонайменше приблизно 95 % або приблизно 97 % відносно діастереомера (R, S)-формули 2 або, по суті, не містить цей діастереомер і містить оптичний ізомер (S, S)-формули 2 як основну оптичну домішку, якщо присутні інші оптичні домішки, що є енантіомером переважного оптичного ізомеру, що має структуру (R, R)-формули 2.

У більш переважних варіантах здійснення хіральне відновлення стадії (c) енантіомерів формули AB здійснюють так, щоб отримати композицію, яка складається або складається, по суті, з діастереомерної суміші сполук тубуваліну (R, R)-формули 1a і (R, S)-формули 1a, що має загальну масу не більше приблизно 10 % або менше, приблизно 5 % або менше або приблизно 3 % або менше відповідних енантіомерів (1S, 3S)-формули 1a і (1S, 3R)-формули 1a, що іноді

позначаються як (S, S)- і (S, R)-формули 1а, відповідно, відносно загальної маси оптичних ізомерів формули 1а композиції. У інших переважних варіантах здійснення за відсутності розділення діастереомерів після хірального відновлення на стадії (с) або за відсутності цього розділення після хірального відновлення на стадії (с) і гідролізу на стадії (d) способом

5 отримують композицію, яка складається або складається, по суті, з діастереомерів (R, R)- і (R, S)-формули 1а або (R, R)- і (R, S)-формули 2 і не більше приблизно 5 % мас./мас., приблизно 3 % мас./мас. або приблизно 1,5 % мас./мас. енантіомерної оптичної домішки (S, S)-формули 1а або (S, S)-формули 2 і не більше приблизно 5 % мас./мас., приблизно 3 % мас./мас. або приблизно 1,5 % мас./мас. іншої оптичної домішки (R, S)-формули 1а або (R, S)-формули 2

10 відносно загальної кількості оптичних ізомерів композиції, в якій діастереомери (R, R)- і (R, S)-формули 1а разом або діастереомери (R, R)- і (R, S)-формули 2 разом є переважними оптичними ізомерами.

У інших переважних варіантах здійснення розділення діастереомерів після хірального відновлення на стадії (с) або гідролізу на стадії (d) здійснюють для отримання композиції оптичних ізомерів (R, R)-формули 1а або (R, R)-формули 2, що мають менше приблизно 3 % мас./мас., приблизно 1 % мас./мас. або приблизно 0,5 % мас./мас. комбінованої маси інших оптичних домішок (S, R)- і (R, S)-формули 1а або (S, R)- і (R, S)-формули 2 відносно загальної маси оптичних ізомерів композиції, в якій (R, R)-формула 1а або (R, R)-формула 2 є переважним оптичним ізомером.

У особливо переважних варіантах здійснення діастереомерна суміш формули R-1а в композиції, отриманій після хірального відновлення на стадії (с) і за відсутності розділення діастереомерів, по суті, зберігається в композиції формули R-2, отриманій при гідролізі на стадії (с), після чого діастереомери (R, R)- і (S, R)-формули 2 розділяють для отримання композиції, яка складається або складається, по суті, зі сполуки тубуваліну (R, R)-формули 2, що, по суті, не

20 містить відповідний діастереомер (R, S)-формули 2.

У інших особливо переважних варіантах здійснення композицію формули R-1а, отриману при хіральному відновленні на стадії (с), піддають розділенню діастереомерів, що іноді вказується як стадія (с'), для отримання композиції, яка складається або складається, по суті, з діастереомера (R, R)-формули 1а, що, по суті, не містить відповідний діастереомер (R, S)-формули 1а, і діастереомер (R, R)-формули 2, отриманий потім при гідролізі на стадії (d), по

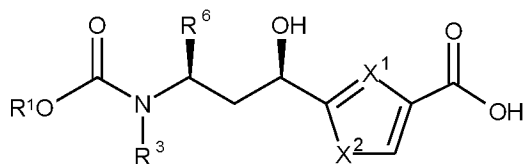
30 суті, зберігає цю діастереомерну чистоту.

У особливо переважних варіантах здійснення розділення діастереомерів за допомогою хроматографії на стадії (с'), наступній після стадії (с) хірального відновлення, здійснюють для отримання композиції, яка містить бажаний діастереомер тубуваліну (R, R)-формули 1а, не

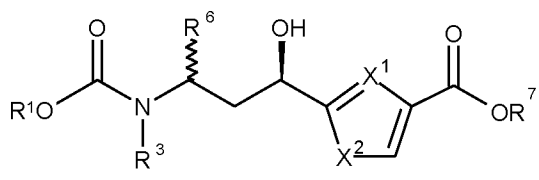
35 більше приблизно 5 %, приблизно 3 % або приблизно 1,5 % мас./мас. його енантіомерної оптичної домішки, що має структуру (S, S)-формули 1а, порівняно з кількістю бажаного діастереомера, і вона, по суті, не містить інші оптичні домішки (S, R)- і (R, S)-формули 1а, де відносні кількості оптичних домішок (S, S)-, (S, R)- і (R, S)-формули 1а в композиції, по суті, зберігається в композиції формули R-2, отриманій при гідролізі на стадії (d).

У будь-якому з вказаних вище варіантів здійснення третьої групи залишок Ar в колі формули A, і проміжні сполуки тубуваліну формули AB, і сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1а і (R, R)-формули 2 і їх оптичні ізомери, кожний з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, є C₅-гетероариленом, включаючи, як необмежувальні приклади, C₅-гетероарилен, споріднений тiazолу, ізоксазолу, піразолу або імідазолу як батьківського гетероциклу. Таким чином, інші

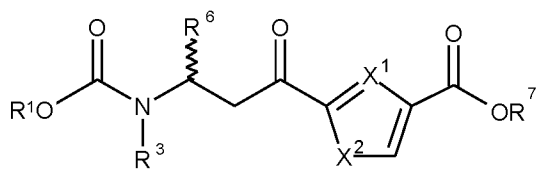
45 варіанти здійснення, представлені в даному описі, стосуються способів отримання сполуки тубуваліну (R, R)-формули 2 або композицій, що складається з цієї сполуки, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



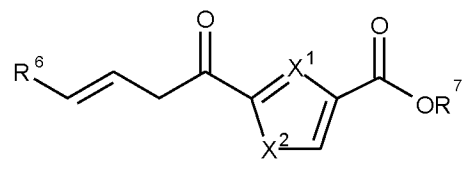
отриманої з суміші діастереомерів тубуваліну, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цих діастереомерів, кожний з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, представлених структурою:



де діастереомерні сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1a і (R, S)-формули 1a є переважними оптичними ізомерами, які, своєю чергою, отримують з енантіомерної суміші проміжних сполук тубуваліну формули АВ або композиції, що складається, по суті, з цих проміжних сполук, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, представлених структурою:

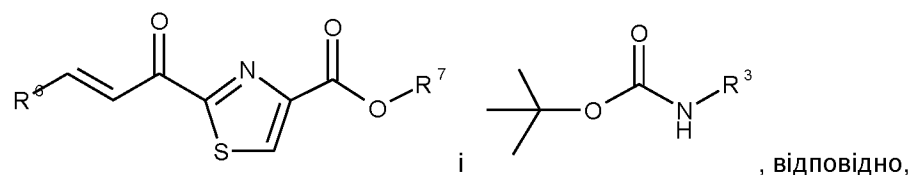


яку, своєю чергою, отримують за допомогою аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля карбамат-аніона до проміжної сполуки тубуваліну формули А, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

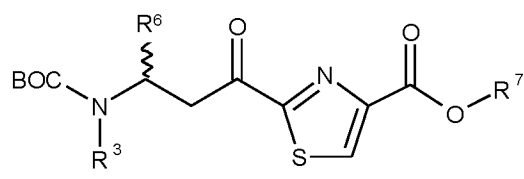


з подальшою стадією (b) гасіння кислотою Бренстеда, де в кожній з цих структур $X^1 \in =N-$, і $X^2 \in S, O$ або $N(R^{X2})-$, або $X^1 \in =C(R^{X1})-$, і $X^2 \in NR^{X2}$, де R^{X1} і R^{X2} незалежно вибрані з групи, яка складається з -H і необов'язково заміщеного C₁-C₄-алкілу, переважно, з групи, яка складається з -H, -CH₃ і -CH₂CH₃, де карбамат-аніон отримують за допомогою депротонування сполуки формули В, що має структуру $R^3NHC(O)OR^1$; і де інші варіабельні групи зберігають своє попереднє значення з формул А, В, АВ і формули R-1a і (R, R)-формули 2 і їх відповідних оптичних ізомерів. У переважних варіантах здійснення арил в колі є тiazол-1,3-ді-ілом.

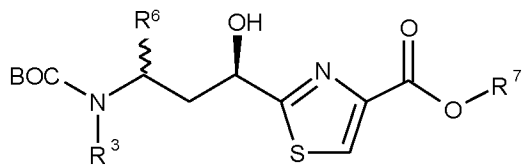
У більш переважних варіантах здійснення проміжна сполука тубуваліну формули А і карбаматна сполука формули В мають структури:



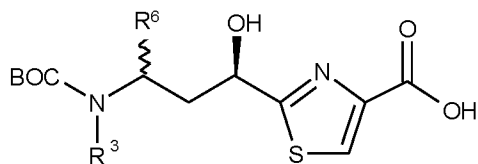
таким чином, що композиція формули АВ, отримана за допомогою аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля карбамат-аніона на стадії (a) і гасіння кислотою Бренстеда на стадії (b), складається, по суті, з суміші енантіомерних проміжних сполук тубуваліну, представлених структурою:



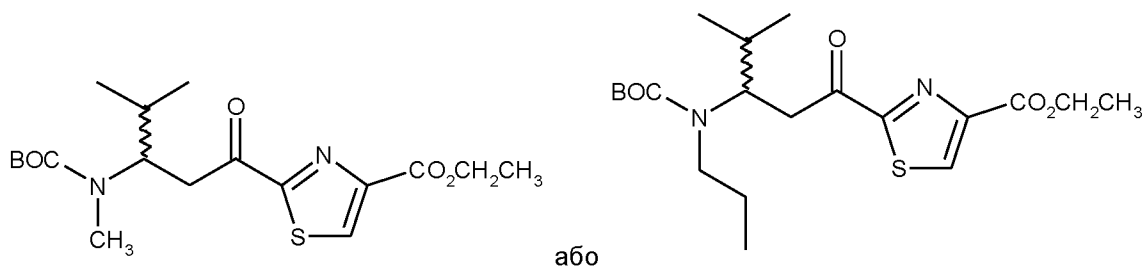
кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, і композиція формули R-1a після хірального відновлення на стадії (c) складається, по суті, з суміші двох діастереомерів, представлених структурою:



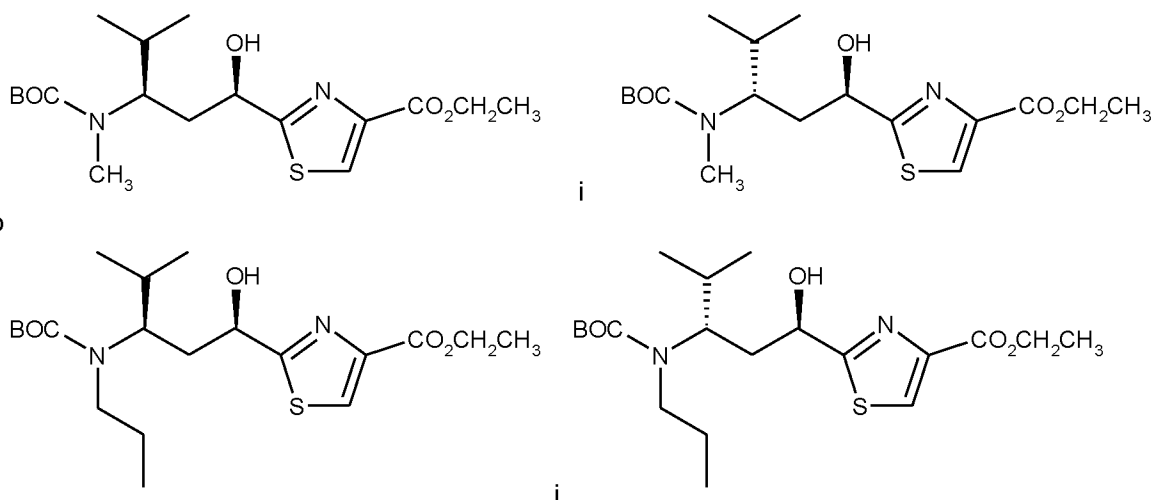
- кожний з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, де діастереомери (R, R)-формули 1a і (R, S)-формули 1a разом є переважними оптичними ізомерами, і композиція формули R-2, отримана при гідролізі на стадії (d), складається, по суті, з суміші двох діастереомерів, представлених структурою:



- кожний з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, де діастереомери (R, R)-формули 2 і (R, S)-формули 2 разом є переважними оптичними ізомерами, і де R³, R⁶ і R⁷ є такими, як описано вище, і, переважно, є незалежно вибраним насиченим C₁-C₄-алкілом. В особливо переважних варіантах здійснення композиція проміжних сполук тубуваліну формули АВ зі стадій (a) і (b) складається, по суті, з суміші енантіомерів, представлених структурою:

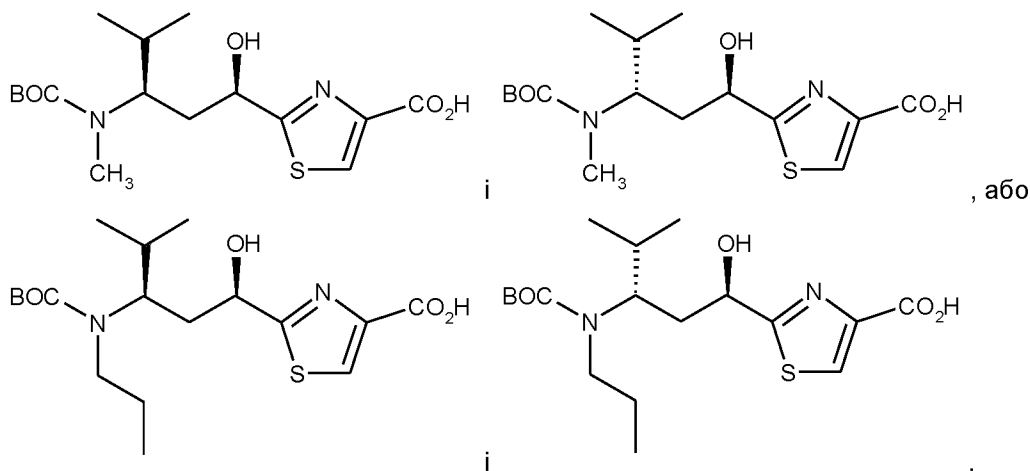


- і композиція формули R-1a зі стадії (c) за відсутності розділення діастереомерів на стадії (c') складається, по суті, з суміші діастереомерів (R, R)-формули 1a і (R, S)-формули 1a як переважних оптичних ізомерів, що мають структури:



- і композиція формули R-2 після стадії (d) за відсутності розділення діастереомерів на стадії (c') після стадії (c) і за відсутності розділення діастереомерів на стадії (d') після стадії (d) складається, по суті, з суміші діастереомерів (R, R)-формули 2 і (R, S)-формули 2, кожний з

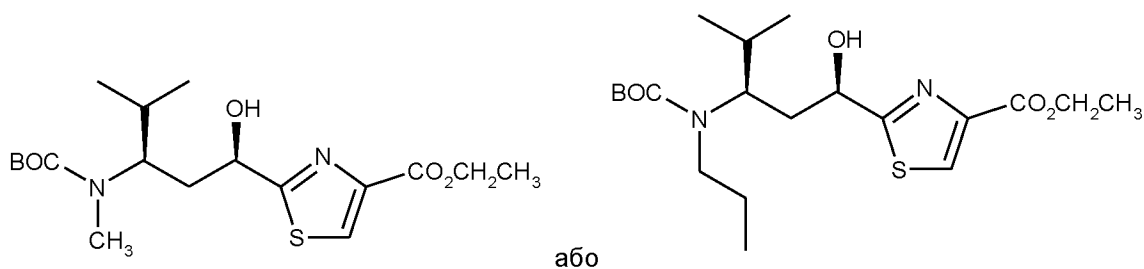
яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, як переважних оптичних ізомерів, що мають структуру:



5

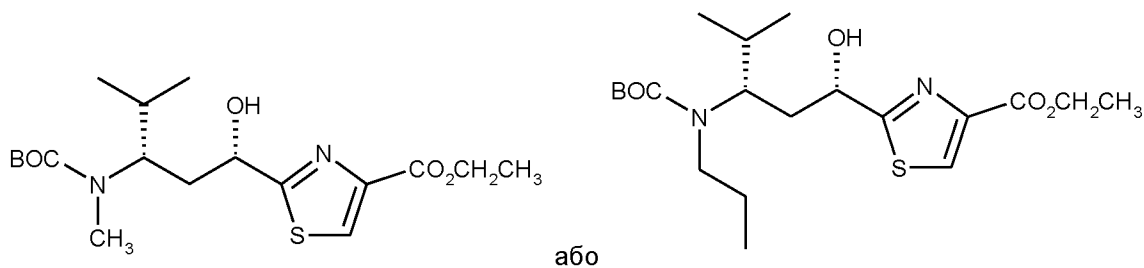
У інших особливо переважних варіантах здійснення розділення діастереомерів (R, R)- і (R, S)-формули 1a на стадії (с') здійснюють для отримання композиції, яка складається або складається, по суті, з діастереомера (R, R)-формули 1a як переважного оптичного ізомера, що має структуру:

10



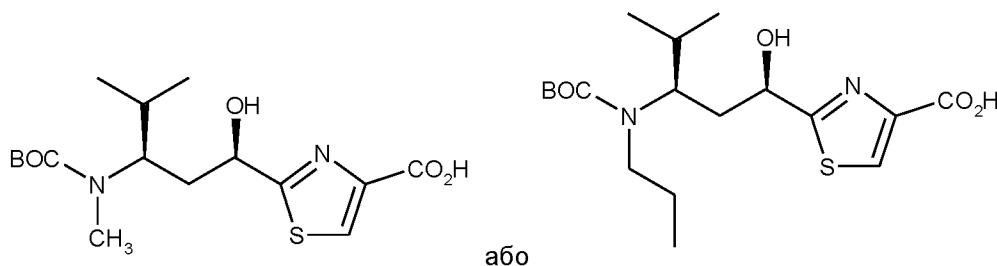
і, якщо присутні оптичні домішки, переважно, що має енантіомер цього переважного діастереомера як основну домішку оптичного ізомеру, де цей енантіомер має структуру:

15



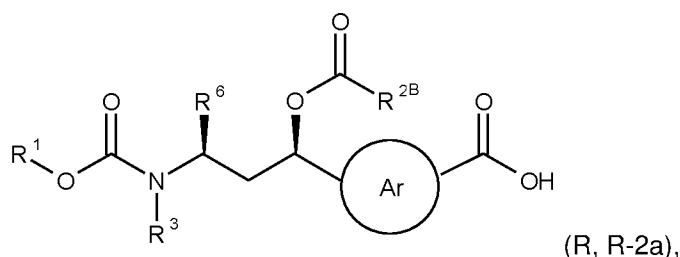
і з композиції формули 2 після стадії (с) хірального відновлення і стадії (d) гідролізу діастереомера (R, R)-формули 1a, отриманого за допомогою розділення на стадії (с') діастереомерних продуктів на стадії (с), отримують композицію, яка складається або складається, по суті, з діастереомера (R, R)-формули 2, необов'язково, у формі солі, як переважного оптичного ізомера, що має структуру:

20



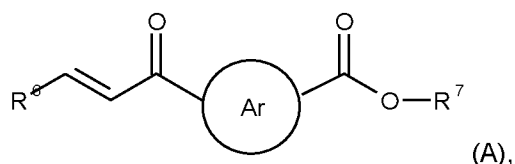
2.2.3 Група 4 варіантів здійснення

У четвертій групі варіантів здійснення даний винахід стосується способів отримання сполуки тубуваліну формули 2a в (1R, 3R)-конфігурації, що має структуру:



необов'язково, у формі солі, що іноді вказується як (R, R)-формула 2a (як показано), або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки, необов'язково, у формі солі, де: Ar в колі являє собою 1,3-фенілен або 5- або 6-членний азотовмісний 1,3-гетероарил, необов'язково заміщений в інших положеннях;

R^{2B} є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним C₂-C₈-алкенілом або необов'язково заміщеним C₂-C₈-алкінілом; R¹ є фенілом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом, необов'язково заміщеним, або іншим залишком, таким чином, що R¹-OC(=O)- є придатною азот-захисною групою; R³ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним C₃-C₈-карбоциклілом або необов'язково заміщеним C₃-C₈-гетероалкілом; і R⁶ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом або необов'язково заміщеним ненасиченим C₁₃-C₈-алкілом, способу, який включає стадії: (а) приведення проміжної сполуки тубуваліну формули A:



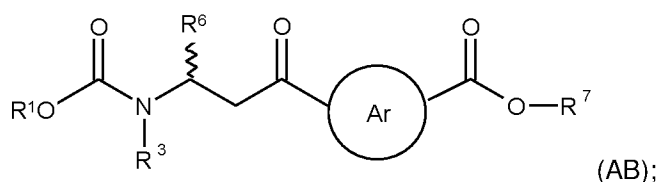
необов'язково, у формі солі, де R⁷ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкенілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкенілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкінілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкінілом, необов'язково заміщеним C₆-C₂₄-арилом, необов'язково заміщеним C₅-C₂₄-гетероарилом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀ гетероциклілом або іншим залишком, таким чином, що R⁷-O- надає придатну захисну групу для групи карбонової кислоти,

у контакт з карбамат-аніоном сполуки формули B, що має структуру R³NHC(O)OR¹, у придатному полярному, апротонному розчиннику, де вказане приведення в контакт є ефективним для аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля аніона сполуки формули B до сполуки формули A,

де вказану стадію (а) приведення в контакт, переважно, здійснюють за допомогою додавання проміжної сполуки тубуваліну формули A до аніона сполуки формули B при підтриманні температури реакції від приблизно -20 °C до приблизно -40 °C; і

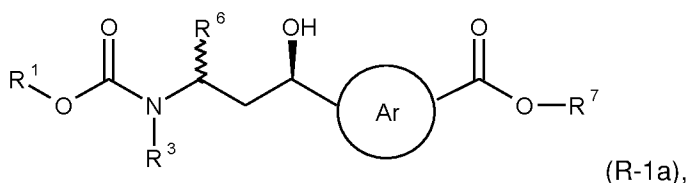
(b) гасіння реакційної суміші вказаного сполученого приєднання кислотою Бренстеда для отримання суміші оптичних ізомерів проміжних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї

суміші, де суміш оптичних ізомерів представлена формулою АВ:



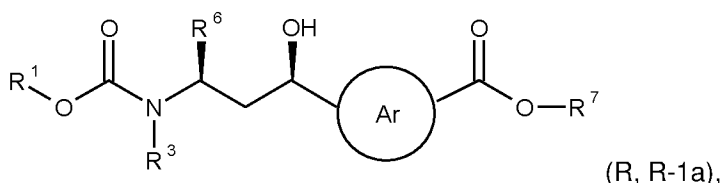
і, необов'язково, відділення суміші оптичних ізомерів формули АВ або їх композиції від іншої частини реакційної суміші, отриманої на стадіях (а) і (b);

(с) приведення енантіомерних проміжних сполук тубуваліну формули АВ або композиції, яка складається або складається, по суті, з цих проміжних сполук або їх солей, у контакт із придатним відновником для отримання діастереомерної суміші сполук тубуваліну, представлених структурою формули R-1a:

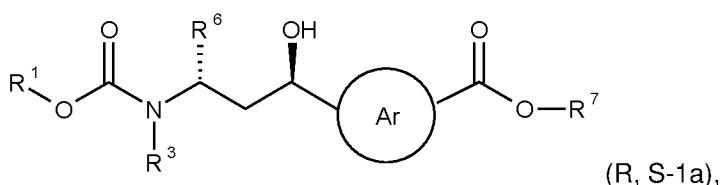


або композиції, яка складається або складається, по суті, з цих діастереомерів, кожний з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі; і

зокрема, хіральним відновником, отримуючи композицію, яка складається з цих діастереомерів, в яких діастереомери тубуваліну (1R, 3R)- і (1R, 3S)-формули 1a, що іноді вказуються як (R, R)- і (R, S)-формули 1a, є переважними оптичними ізомерами, де (R, R)-формули 1a має структуру:

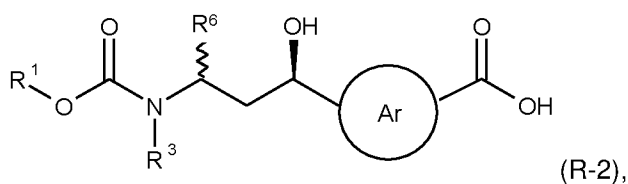


і де (R, S)-формули 1a має структуру:

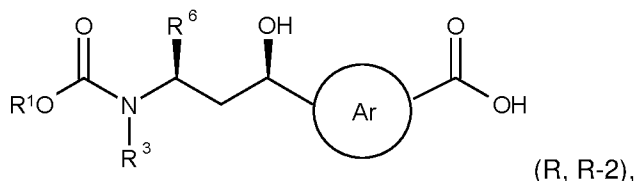


(с'), необов'язково, розділення діастереомерів зі стадії (с) для отримання діастереомера (R, R)-формули 1a, необов'язково, у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цього діастереомера, необов'язково, у формі солі, що, по суті, не містить інший діастереомер, що має (R, S)-формулу 1a;

(d) приведення сполуки тубуваліну формули R-1a, необов'язково, у формі солі, або їх композиції зі стадії (с) у контакт із придатним гідролізуючим засобом для отримання діастереомерної суміші сполук тубуваліну, представлених структурою Формула R-2:



і (d'), необов'язково, розділення діастереомерів зі стадії (c) або приведення сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1а, необов'язково, у формі солі, або її композиції зі стадії (c') у контакт із придатним гідролізуючим засобом для отримання відповідного діастереомера, що має структуру:



необов'язково, у формі солі, що має (1R, 3R)-конфігурацію, що іноді вказується як (R, R)-формула 2, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цього діастереомера або його солі, де діастереомер (R, R)-формули 2 є переважним оптичним ізомером, де оптична чистота відповідної композиції (R, R)-формули 1а зі стадії (c'), по суті, зберігається в композиції (R, R)-формули 2; і

(е) приведення композиції формули R-2 зі стадій (c) і (d) в контакт з придатним ацилювальним засобом для отримання композиції формули R-2а,

або приведення сполуки тубуваліну або композиції, яка складається або складається, по суті, з діастереомера (R, R)-формули 2а, необов'язково, у формі солі, зі стадій (c') і (d) або стадій (c) і (d') в контакт з придатним ацилювальним засобом, де оптична чистота відповідного оптичного ізомеру (R, R)-формули 1а зі стадії (c') або оптична чистота оптичного ізомеру (R, R)-формули 2 зі стадій (c') і (d) або стадій (c) і (d'), по суті, зберігається в композиції продукту (R, R)-формули 2а, де інші варіабельні групи формул А, В, АВ, формули R-1а, (R, R)-формули 2 і їх оптичних ізомерів є такими, як визначено для (R, R)-формули 2а, і відсутність розділення діастереомерів стадій (c') і (d');

і (е'), необов'язково, відсутність розділення діастереомерів на стадії (c') і (d') розділення діастереомерів формули R-2 для отримання (R, R)-формули 2а, необов'язково, у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки як переважного оптичного ізомеру.

У переважних варіантах здійснення ацилювальний засіб на стадії (е) має структуру $R^{2B}C(O)Cl$ або $[R^{2B}C(O)]_2O$, де R^{2B} є насиченим C_1 - C_6 -алкілом, ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом, C_2 - C_8 -алкенілом або C_2 - C_4 -алкінілом. У цих переважних варіантах здійснення R^{2B} , більш переважно, є розгалуженим, необов'язково заміщеним насиченим або ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом, переважно - незаміщеним, включаючи, як необмежувальні приклади, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH=C(CH_3)_2$ і $-CH_2-C(CH_3)=CH_2$.

У інших переважних варіантах здійснення R^{2B} у формулі 2а є $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH_2$ або $-CHC\equiv CH$, зокрема, $-CH_3$.

Замісники, переважні для інших варіабельних груп в формулі А і формулі В і, таким чином, формулі АВ і формулі R-1а, (R, R)-формулі 2 і (R, R)-формулі 2а і їх відповідних оптичних ізомерах, і інші переважні реагенти і умови для способу є такими, як описано для першої, другої і третьої груп варіантів здійснення.

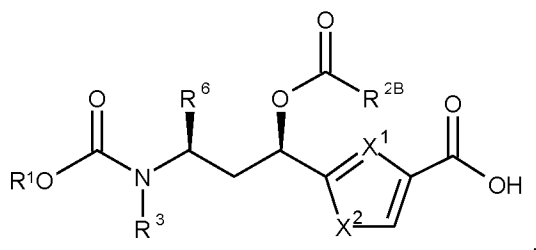
У більш переважних варіантах здійснення стадію (c) хірального відновлення енантіомерів формули АВ здійснюють так, щоб отримати композицію, яка містить або, по суті, складається з діастереомерної суміші сполук тубуваліну (R, R)-формули 1а і (R, S)-формули 1а, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, зокрема, що містить приблизно 10 % мас./мас., приблизно 5 % мас./мас., приблизно 3 % мас./мас. або менше 1,5 % мас./мас. за масою відповідних енантіомерів (S, S)- і (S, R)-формули 1а порівняно із загальною кількістю оптичних ізомерів формули 1а композиції. У інших переважних варіантах здійснення розділення діастереомерів на стадії (c') приводить до отримання композиції, яка містить діастереомер структури (R, R)-формули 1а в щонайменше приблизно 90 % d. e., щонайменше приблизно 95 % d. e. або щонайменше приблизно 97 % d. e. відносно діастереомера, що має структуру (R, S)-формули 1а, або що, по суті, не містить діастереомер (R, S)-формули 1а. У інших більш переважних варіантах здійснення діастереомерний надлишок у композиції (R, R)-формули 1а, отриманої після стадії (c'), по суті, зберігається в композиції (R, R)-формули 2а, отриманої за допомогою гідролізу і ацилювання на стадії (d) і стадії (е), відповідно.

У особливо переважних варіантах здійснення розділення діастереомерів на стадії (c') приводить до отримання композиції, що містить діастереомер (R, R)-формули 1а в d. e. щонайменше від приблизно 90 % до приблизно 95 % або щонайменше приблизно 97 % d. e.

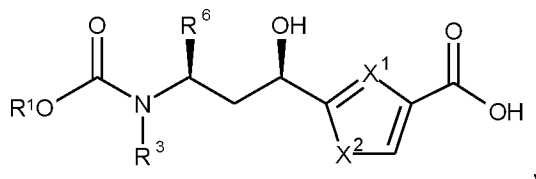
відносно діастереомера (R, S)-формули 1а і (S, S)-формули 1а, що є енантіомером переважного діастереомера, що має структуру (R, R)-формули 1а, як основну оптичну домішку.

У інших варіантах здійснення розділення діастереомерів на стадії (с') замінюють розділенням діастереомерів після стадії (d) або стадії (е), що іноді вказується як стадія (d') і стадія (е'), відповідно, для отримання оптичного ізомеру (R, R)-формули 2 або (R, R)-формули 2а, необов'язково, у формі солі, або його композиції, що, по суті, не містить відповідний діастереомер (R, S)-формули 2а або (R, S)-формули 2а.

У будь-якому з вказаних вище варіантів здійснення четвертої групи залишок Ar в колі формули А, проміжних сполук тубуваліну формули АВ, сполук тубуваліну (R, R)-формули 1а, (R, R)-формули 2 і (R, R)-формули 2а і їх оптичних ізомерів, кожний з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, є C₅-гетероариленом, включаючи, як необмежувальні приклади, C₅-гетероарилен, споріднений тіазолу, ізоксазолу, піразолу або імідазолу, як батьківський гетероцикл. Таким чином, інші варіанти здійснення, представлені в даному описі, стосуються способів отримання сполуки тубуваліну (R, R)-формули 2а або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

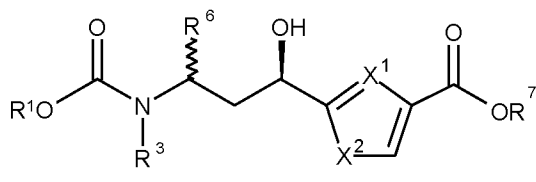


за допомогою ацилювання сполуки тубуваліну (R, R)-формули 2, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



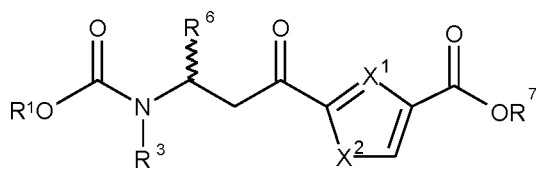
або її композиції, що, по суті, не містить відповідний (R, S)-діастереомер, необов'язково, у формі солі,

яку, своєю чергою, отримують за допомогою розділення суміші двох діастереомерів тубуваліну формули R-1а, представлених структурою:



або композиції, яка складається або складається, по суті, з цих діастереомерів або їх солей, після якого здійснювали гідроліз діастереомера (R, R)-формули 1а або його композиції, що, по суті, не містить інший діастереомер (R, S)-формули 1а, необов'язково, у формі солі,

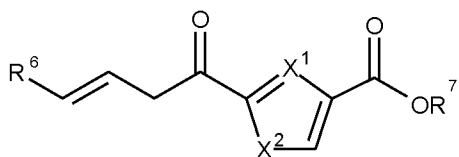
який, своєю чергою, отримують з енантіомерної суміші двох проміжних сполук тубуваліну формули АВ, представлених структурою:



або композиції, яка складається або складається, по суті, з цих проміжних сполук, кожна з

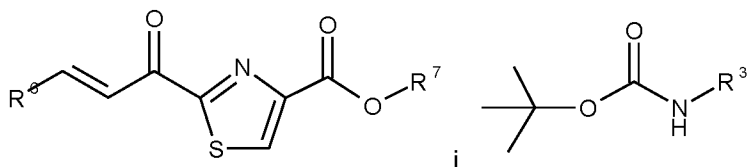
яких, необов'язково, знаходиться у формі солі,

які, своєю чергою, отримують за допомогою аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля карбамат-аніона, отриманого за допомогою депротонування сполуки формули В, що має структуру $R^3NHC(O)OR^1$, для отримання проміжної сполуки тубуваліну формули А, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

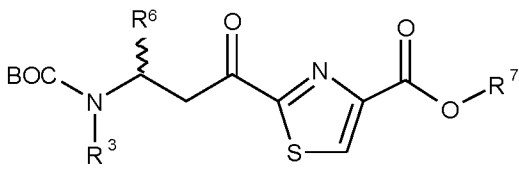


де в кожній з цих структур $X^1 \in =N-$, і $X^2 \in S, O$ або $N(R^{X2})$, або $X^1 \in =C(R^{X1})$, і $X^2 \in NR^{X2}$, де R^{X1} і R^{X2} незалежно вибрані з групи, яка складається з $-H$ і необов'язково заміщеного C_1-C_4 -алкілу, переважно, з групи, яка складається з $-H$, $-CH_3$ і $-CH_2CH_3$, і інші варіабельні групи формул А, В і АВ, (R, R)-формули 1а, (R, R)-формули 2 і (R, R)-формули 2а і їх відповідні оптичні ізомери зберігають своє попереднє значення з (R, R)-формули 2а. У переважних варіантах здійснення арил в колі являє собою тiazол-1,3-ді-іл.

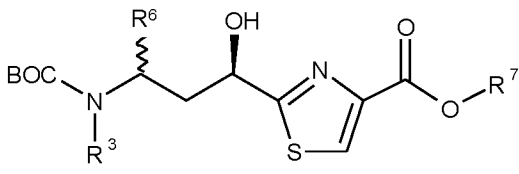
У більш переважних варіантах здійснення проміжна сполука тубуваліну формули А і карбаматна сполука формули В мають структуру:



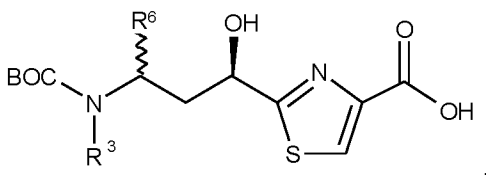
відповідно, таким чином, що композиція формули АВ, отримана за допомогою аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля карбамат-аніона на стадії (а) і гасіння кислотою Бренстеда на стадії (b), складається, по суті, з суміші двох енантіомерів формули АВ, представлених структурою:



і композиція формули R-1а після хірального відновлення на стадії (c) складається, по суті, з суміші двох діастереомерів формули R-1а, представлених структурою:

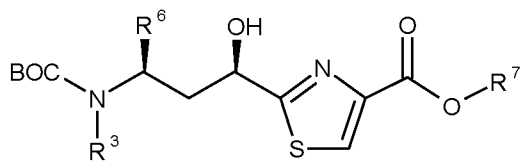


і композиція формули R-2 після гідролізу на стадії (d) за відсутності розділення діастереомерів на стадії (c') складається, по суті, з суміші двох діастереомерів, кожний з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, представлених структурою:



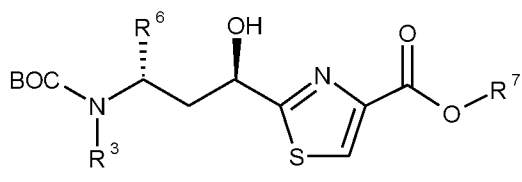
або композицію формули R-1a після хірального відновлення на стадії (с) піддають розділенню діастереомерів на стадії (с') для отримання композиції, яка містить або, по суті, складається з діастереомера (R, R)-формули 1a, необов'язково, у формі солі, як переважного оптичного ізомера, що має структуру:

5



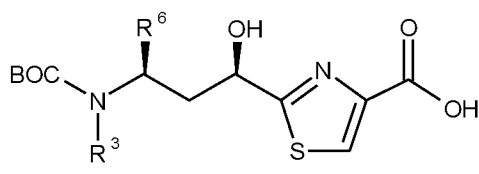
або композиції, яка складається або складається, по суті, з цього діастереомера, що, по суті, не містить відповідний діастереомер (R, S)-формули 1a, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

10



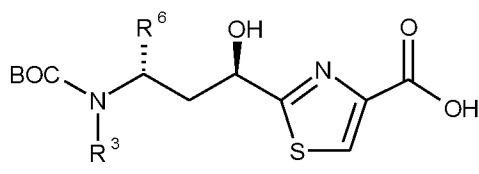
і за допомогою композиції після гідролізу на стадії (d) після стадії (с') отримують композицію, яка містить або, по суті, складається з діастереомера (R, R)-формули 2, необов'язково, у формі солі, як переважного оптичного ізомера, що має структуру:

15



або композиції, яка складається або складається, по суті, з цього діастереомера, що, по суті, не містить відповідний діастереомер (R, S)-формули 2, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

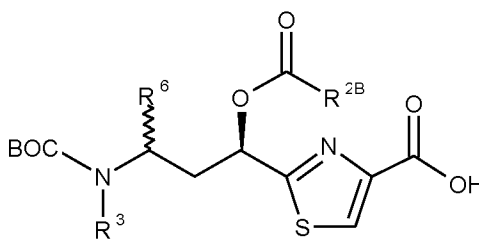
20



і композиція після ацилювання на стадії (е) після стадії (с) хірального відновлення і стадії (d) гідролізу за відсутності розділення діастереомерів на стадії (с') складається, по суті, з суміші двох діастереомерів, кожний з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, представленої структурою:

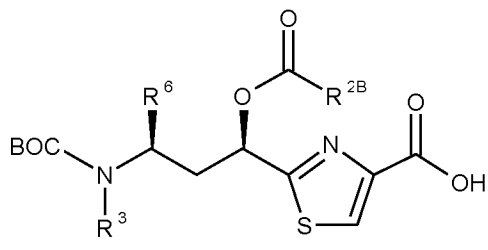
25

30

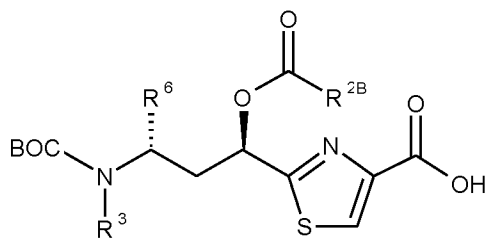


або композиція після ацилювання на стадії (е) після стадії (с) хірального відновлення, стадії (с') розділення діастереомерів і стадії (d) гідролізу містить діастереомер (R, R)-формули 2a як переважний оптичний ізомер, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

35

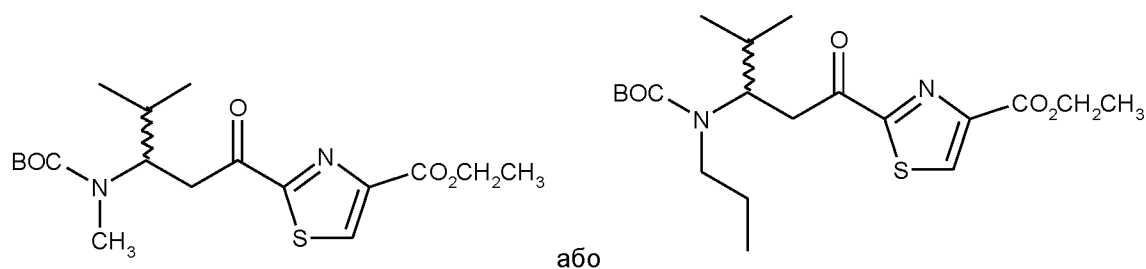


або ця композиція складається, по суті, з цього діастереомера, що, по суті, не містить
 5 відповідний діастереомер (R, S)-формули 2а, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

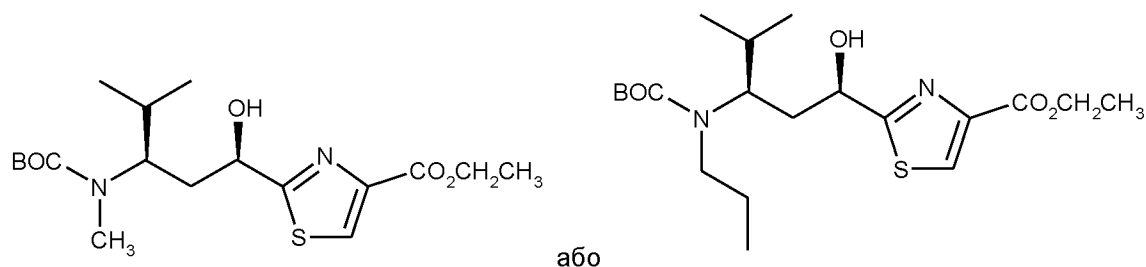


де варіабельні групи формул А, В, АВ, формули R-1а, формули R-2 і (R, R)-формули 2 і
 10 відповідний оптичний ізомер зберігають своє попереднє значення з (R, R)-формули 2а, де R³, R⁶
 і R⁷, переважно, є незалежно вибраним насиченим C₁-C₄-алкілом.

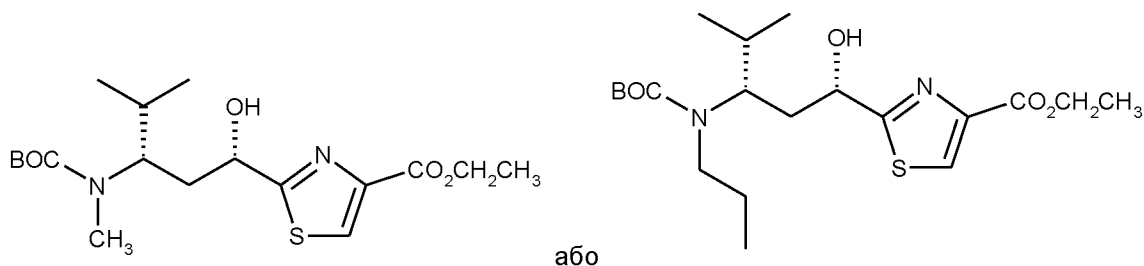
У особливо переважних варіантах здійснення композиція проміжних сполук тубуваліну
 формули АВ зі стадій (а) і (b) складається, по суті, з суміші енантіомерів, представлених
 15 структурою:



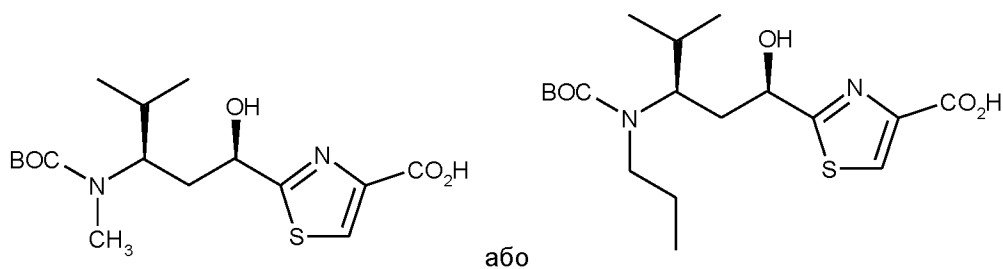
і композиція сполук тубуваліну формули R-1а після стадії (с) хірального відновлення і стадії
 (с') розділення діастереомерів складається, по суті, з діастереомера (R, R)-формули 1а як
 20 переважного оптичного ізомера, що має структуру:



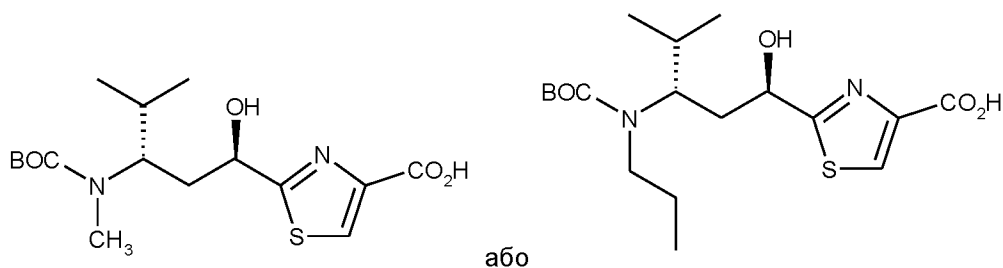
або складається, по суті, з діастереомера (R, R)-формули 1а, що, по суті, не містить
 25 відповідний діастереомер (R, S)-формули 1а, і, якщо присутні оптичні домішки, переважно, що
 містить оптичний ізомер (S, S)-формули 1а як основну оптичну домішку, що має структуру:



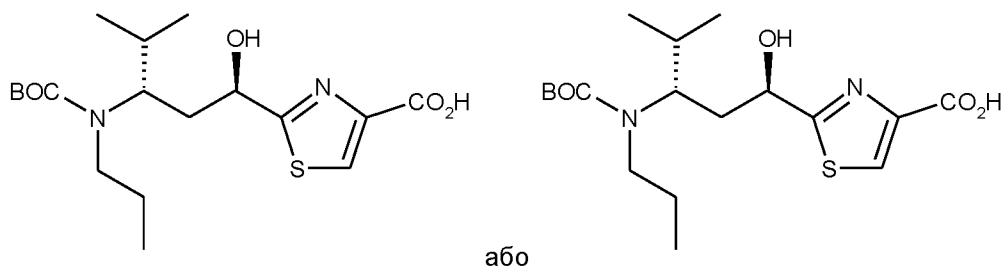
і композиція тубуваліну зі стадії (d) після стадії (c) хірургічного відновлення і стадії (c') розділення діастереомерів складається, по суті, зі сполуки тубуваліну (R, R)-формули 2, необов'язково, у формі солі, як переважного оптичного ізомера, що має структуру:



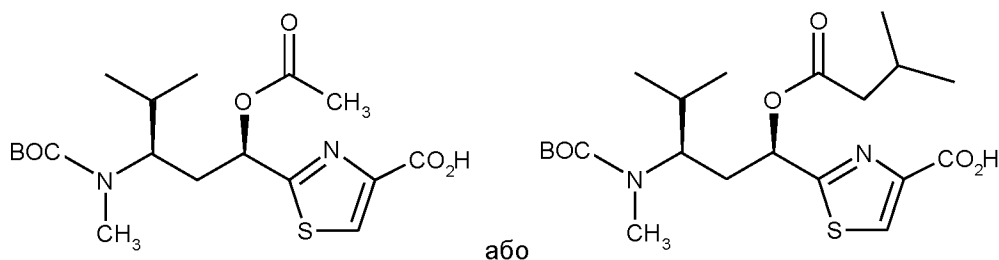
(BOC-деацетил-тубувалін)
або складається, по суті, з діастереомера (R, R)-формули 2, що, по суті, не містить відповідний діастереомер (R, S)-формули 2, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



і, якщо присутні оптичні домішки, переважно, містить оптичний ізомер (S, S)-формули 2, необов'язково, у формі солі, як основну оптичну домішку, що має структуру:

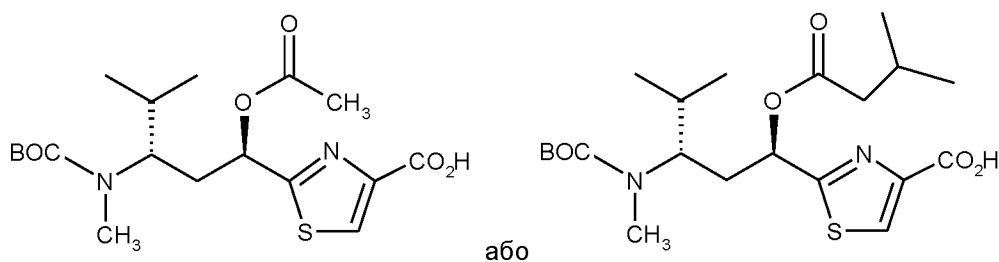


і композиція тубуваліну формули R-2a зі стадії (e) після стадій (c') і (d) складається, по суті, з діастереомера (R, R)-формули 2a, необов'язково, у формі солі, як переважного оптичного ізомера, що має структуру:

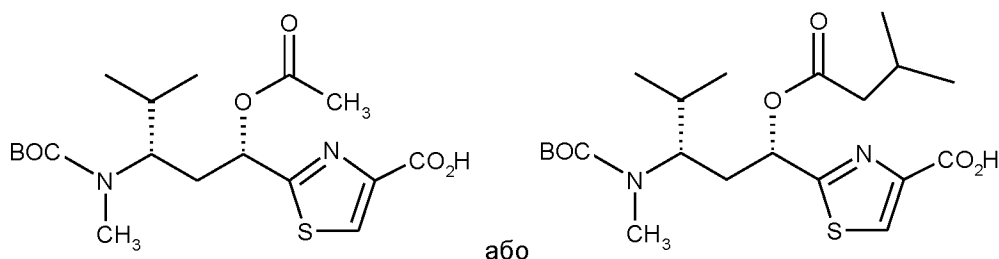


(ВОС-тубувалін)

- 5 або складається, по суті, з діастереомера (R, R)-формули 2a, що, по суті, не містить відповідний діастереомер (R, S)-формули 2a, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

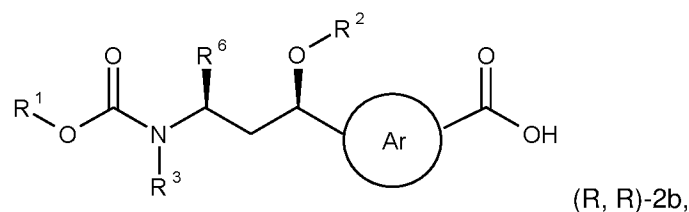


- 10 і, якщо присутні оптичні домішки, переважно, що містить оптичний ізомер (S, S)-формули 2a, необов'язково, у формі солі, як основну оптичну домішку, що має структуру:



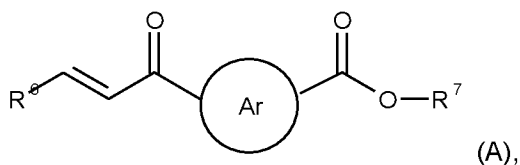
2.2.4 Група 5 варіантів здійснення

- 15 У п'ятій групі варіантів здійснення даний винахід стосується способів отримання сполуки тубуваліну формули 2b з (1R, 3R)-конфігурацією, що має структуру:



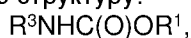
- 20 необов'язково, у формі солі, що іноді вказується як (R, R)-формула 2b (як показано), або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки, де: Ar в колі являє собою фенілен або 5- або 6-членний азотовмісний гетероарилен, необов'язково заміщений в інших положеннях; R¹ є фенілом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом, необов'язково заміщеним, або іншим залишком, таким чином, що R¹-OC(=O)- є придатною захисною групою; R² є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₆-алкілом, або R² є R^{2A}, де R^{2A} є -CH₂R^{2C}, де R^{2C} є необов'язково заміщеним C₁-C₈-простим ефіром або необов'язково заміщеним C₂-C₈-простим ефіром; і R³ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним C₃-C₈-карбоциклілом або необов'язково заміщеним C₃-C₈-гетероалкілом; і R⁶ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом або необов'язково заміщеним ненасиченим C₂-C₈-алкілом, способу, який включає стадії:

(а) приведення проміжної сполуки тубуваліну формули A:



необов'язково, у формі солі, де R^7 є необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_{20} -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_3 - C_{20} -алкілом, необов'язково заміщеним C_3 - C_{20} -гетероалкілом, необов'язково заміщеним C_2 - C_{20} -алкенілом, необов'язково заміщеним C_3 - C_{20} -гетероалкенілом, необов'язково заміщеним C_2 - C_{20} -алкінілом, необов'язково заміщеним C_3 - C_{20} -гетероалкінілом, необов'язково заміщеним C_6 - C_{24} -арилом, необов'язково заміщеним C_5 - C_{24} -гетероарилом, необов'язково заміщеним C_3 - C_{20} -гетероциклілом або іншим залишком, таким чином, що R^7 -O- надає придатну захисну групу для групи карбонової кислоти,

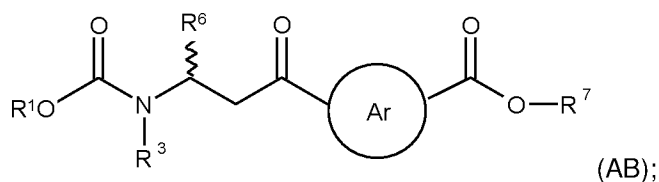
у контакт з карбамат-аніоном сполуки формули В у придатному полярному, апротонному розчиннику, де вказане приведення в контакт є ефективним для аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля аніона сполуки формули В до сполуки формули А, де карбаматна сполука має структуру:



де R^1 і R^3 є такими, як визначено вище для формули Т1, для отримання енантіомерної суміші проміжних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, або композиції, яка містить або, по суті, складається з цієї суміші, представлені формулою АВ:

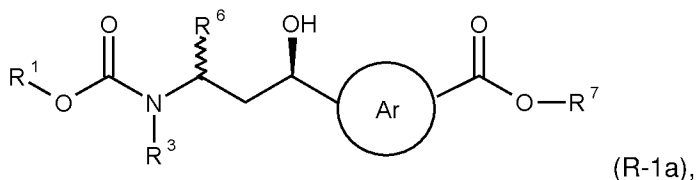
де вказану стадію (а) приведення в контакт, переважно, здійснюють за допомогою додавання тубувалінового акцептора для реакції Міхаеля формули А до аніона сполуки формули В при підтриманні температури реакції від приблизно -20°C до приблизно -40°C ; і

(b) гасіння реакційної суміші вказаного сполученого приєднання кислотою Бренстеда для отримання суміші оптичних ізомерів проміжних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї суміші, де суміш оптичних ізомерів представлена формулою АВ:

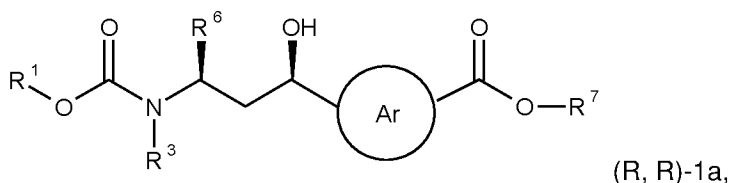


і, необов'язково, відділення енантіомерної суміші формули АВ або її композиції від іншої частини реакційної суміші зі стадій (а) і (b);

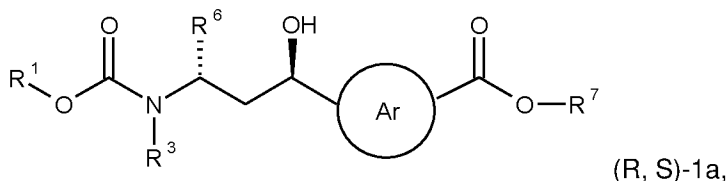
(с) приведення суміші оптичних ізомерів проміжних сполук тубуваліну формули АВ або композиції, яка складається або складається, по суті, з цих проміжних сполук, отриманих на стадіях (а) і (b), у контакт із придатним відновником для отримання композиції, що складається з діастереомерної суміші сполук тубуваліну (R, R)-формули 1a і (R, S)-формули 1a, представлених структурою формули R-1a:



зокрема, хіральним відновником, за допомогою чого отримують композицію, що складається з цих діастереомерів, де діастереомери тубуваліну (1R, 3R)- і (1R, 3S)-формули 1a, що іноді вказуються як (R, R)- і (R, S)-формули 1a, є переважними оптичними ізомерами, де (R, R)-формули 1a має структуру:



і де (R, S)-формули 1a має структуру:



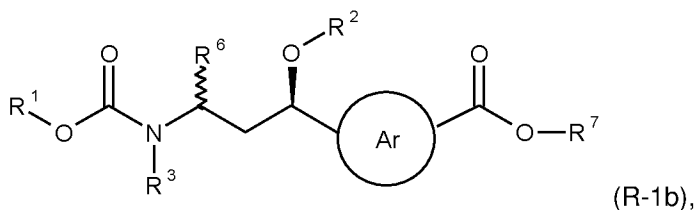
5

(с'), необов'язково, розділення діастереомерів зі стадії (с) для отримання діастереомера (R, R)-формули 1a, необов'язково, у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цього діастереомера або його солі як переважного оптичного ізомеру і, що, по суті, не містить інший діастереомер (R, S)-формули 1a;

10

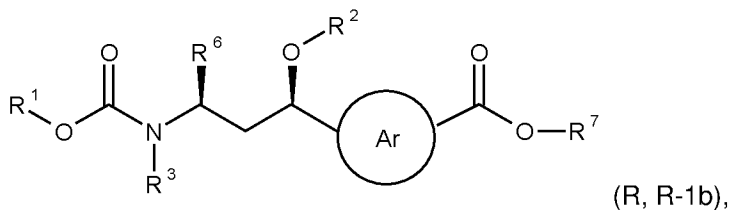
(е) приведення діастереомерної сполуки тубуваліну формули R-1a або композиції, яка складається або складається, по суті, з цих сполук, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, в контакт із придатним алкілувальним засобом для отримання суміші діастереомерних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї суміші, представленої структурою Формула R-1b:

15



20

або приведення сполуки (R, R)-формули 1a або її композиції, в якій сполука тубуваліну (R, R)-формули 1a є переважним оптичним ізомером, отриманим за допомогою хроматографії на стадії (с'), у контакт із придатним алкілувальним засобом для отримання відповідного діастереомера, що має структуру:



25

необов'язково, у формі солі, що має (1R, 3R)-конфігурацію, що іноді вказується як (R, R)-формула 1b (як показано), або композиції, яка складається або складається, по суті, з цього діастереомера або його солі, в якому (R, R)-формула 1b є переважним оптичним ізомером, де оптична чистота відповідної композиції (R, R)-формули 1a зі стадії (с'), по суті, зберігається в композиції (R, R)-формули 1b; і

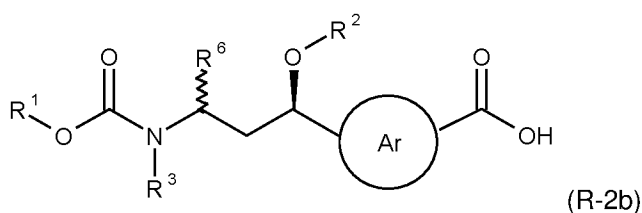
30

і (е'), необов'язково, відсутність розділення діастереомерів на стадії (с') розділення діастереомерів формули R-1b для отримання (R, R)-формули 1b, необов'язково, у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки як переважного оптичного ізомера,

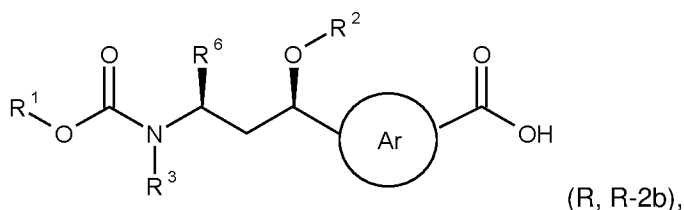
35

(f) приведення діастереомерних сполук тубуваліну формули R-1b або їх композиції зі стадії (с) у контакт із придатним гідролізуючим засобом для отримання суміші діастереомерних сполук тубуваліну або композиції, яка складається або складається, по суті, з цих діастереомерів, кожний з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, представлений формулою R-2b, що

має структуру:



або приведення в контакт сполуки (R, R)-формули 1b або її композиції, в якій сполука (R, R)-формули 1b є переважним оптичним ізомером, отриманим за допомогою хроматографії на стадії (с') або (е'), переважно, після стадії (с'), для отримання відповідного діастереомера (R, R)-формули 2b або його композиції, в якій переважним оптичним ізомером є діастереомер, що має структуру:



і (f'), необов'язково, відсутність розділення діастереомерів на стадіях (с') і (е') розділення діастереомерів формули R-2b для отримання (R, R)-формули 1b, необов'язково, у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки як переважного оптичного ізомера,

де варіабельні групи формул A, B і AB і формули R-1a і (R, R)-формули 1b і їх відповідні оптичні ізомери є такими, як визначено для (R, R)-формули 2b.

У переважних варіантах здійснення алкілувальний засіб для стадії (с) має структуру R²X, де R² є насиченим C₁-C₈-алкілом або ненасиченим C₃-C₈-алкілом, або R²X є R^{2A}X, що має формулу R^{2C}CH₂X, де R^{2C} є насиченим C₁-C₈-простим ефіром або ненасиченим C₂-C₈-простим ефіром; і X є Br, I, -OT, -OM або іншою придатною відхідною групою.

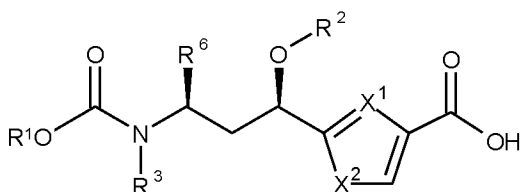
У інших переважних варіантах здійснення -OR² в оптичних ізомерах формули 2b є -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH=CH₂ або -OCH₂-O-CH₃, зокрема, -OCH₂CH₃.

У переважних варіантах здійснення хіральне відновлення на стадії (с) енантіомерної суміші формули AB здійснюють так, щоб отримати композицію, що має комбіновану кількість діастереомерів (R, R)-формули 1a і (R, S)-формули 1a щонайменше приблизно 80 % мас./мас. або щонайменше приблизно 90 % мас./мас. відносно загальної маси оптичних ізомерів композиції, і більш конкретно, композиції щонайменше приблизно комбінованої 90 % мас./мас. діастереомерів (R, R)-формули 1a і (R, S)-формули 1a, що додатково має приблизно 10 % мас./мас. або менше, приблизно 5 % мас./мас. або менше, приблизно 3 % мас./мас. або менше або приблизно 1,5 % мас./мас. або менше загальної маси відповідних енантіомерів (S, S)- і (S, R)-формули 1a цих діастереомерів відносно загальної маси оптичних ізомерів формули 1a композиції, або що додатково має приблизно 5 % мас./мас. або менше, приблизно 3 % мас./мас. або менше приблизно 1,5 % мас./мас. або менше оптичної домішки (S, S)-формули 1a відносно загальної маси оптичних ізомерів композиції і що, по суті, не містить оптичний ізомер (S, R)-формули 1a.

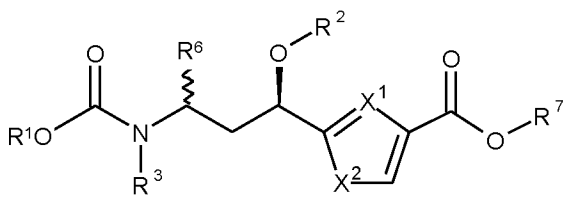
У інших переважних варіантах здійснення розділення діастереомерів після стадії (с) хірального відновлення, або стадії (е) алкілування, або стадії (f) гідролізу приводить до отримання композиції, що містить сполуку (R, R)-формули 1a, (R, R)-формули 1b або (R, R)-формули 2b в щонайменше приблизно 90 % d. e., щонайменше приблизно 95 % d. e. або щонайменше приблизно 97 % d. e. відносно відповідного (R, S)-діастереомера, або композиції, що, по суті, не містить цей (R, S)-діастереомер. У більш переважних варіантах здійснення отриманим таким чином композиція містить сполуку тубуваліну (R, R)-формули 1a, (R, R)-формули 1b або (R, R)-формули 2b в щонайменше приблизно 95 % d. e. або щонайменше приблизно 97 % d. e. відносно відповідного (R, S)-діастереомера і містить оптичний ізомер (S, S)-формули 1a, (S, S)-формули 1b або (S, S)-формули 2b, що є відповідним енантіомером переважного діастереомера як основної оптичної домішки, або композиція, по суті, не містить цей (R, S)-діастереомер. У особливо переважних варіантах здійснення діастереомерний

надлишок в композиції формули R-1a після стадії (b) і необов'язкового розділення діастереомерів, по суті, зберігається в композиції R-2b, отриманій після алкілювання і гідролізу на стадії (e) і стадії (f), відповідно.

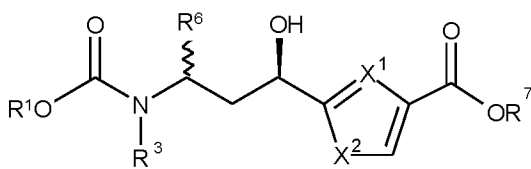
- У будь-якому з вказаних вище варіантів здійснення п'ятої групи залишок Ar в колі формули A, проміжні сполуки тубуваліну формули AB, композиції формули R-1a, формули R-1b і формули R-2b і сполук тубуваліну (R, R)-формули 2b і їх оптичних ізомерів, кожний з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, є C₅-гетероариленом, включаючи як необмежувальні приклади, C₅-гетероарилен, споріднений тiazолу, ізоксазолу, піразолу або імідазолу, як батьківським гетероциклом. Таким чином, інші варіанти здійснення, представлені в даному описі, стосуються способів отримання сполуки тубуваліну (R, R)-формули 2b, що має структуру:



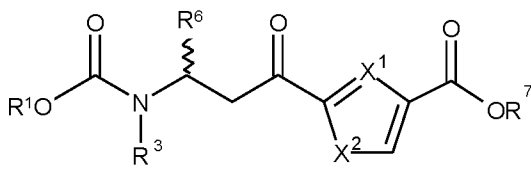
- або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки, необов'язково, у формі солі, отриманої з діастереомерної суміші сполук тубуваліну формули R-1b, представлених структурою:



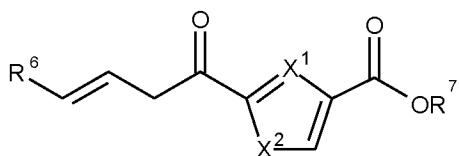
- або композиції, яка складається або складається, по суті, з цих діастереомерів, кожний з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, які, своєю чергою, отримують з діастереомерної суміші сполук тубуваліну формули R-1a, представлених структурою:



- або композиції, яка складається або складається, по суті, з цих діастереомерів, кожний з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, які, своєю чергою, отримують з енантіомерної суміші формули AB двох проміжних сполук тубуваліну, представлених структурою:

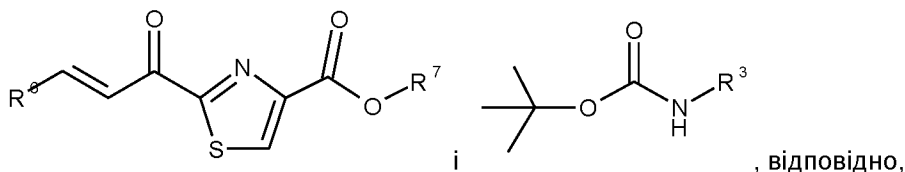


- або композиції, яка складається або складається, по суті, з цих проміжних сполук, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, які, своєю чергою, отримують з проміжної сполуки тубуваліну формули A, що має структуру:

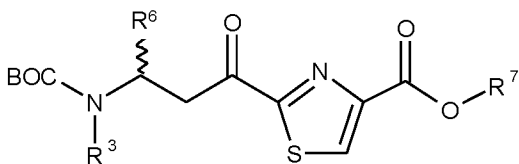


необов'язково, у формі солі, де в кожній з цих структур проміжних сполук тубуваліну $X^1 \in =N-$, і $X^2 \in S, O$ або $N(R^{X2})-$, або $X^1 \in =C(R^{X1})-$, і $X^2 \in NR^{X2}$, де R^{X1} і R^{X2} незалежно вибрані з групи, яка складається з $-H$ і необов'язково заміщеного C_1 - C_4 -алкілу, переважно з групи, яка складається з $-H$, $-CH_3$ і $-CH_2CH_3$; і інші варіабельні групи зберігають своє попереднє значення з формул А, В і АВ, формули R-1a, (R, R)-формули 2 і (R, R)-формули 2b і їх відповідних оптичних ізомерів. У переважних варіантах здійснення арил в колі є тiazол-1,3-ді-ілом.

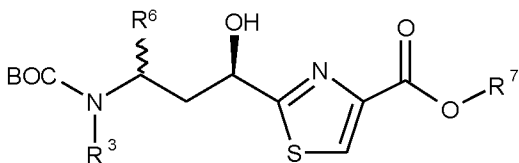
У більш переважних варіантах здійснення проміжна сполука тубуваліну формули А і карбаматна сполука формули В мають структури:



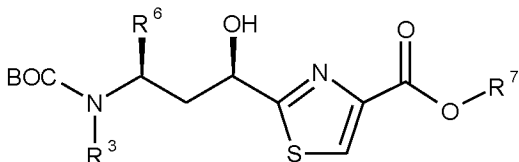
таким чином, що композиція проміжних сполук формули АВ, отримана за допомогою аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля карбамат-аніона на стадії (а) і гасіння кислотою Бренстеда на стадії (b), складається, по суті, з суміші двох енантіомерів, представлених структурою:



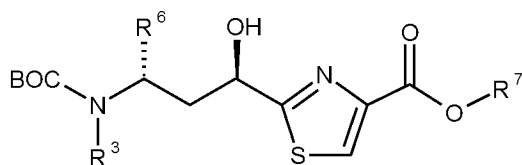
і композиція тубуваліну формули R-1a після хірального відновлення на стадії (с) складається, по суті, з суміші двох діастереомерів, представлених структурою:



або композицію тубуваліну формули R-1a після хірального відновлення на стадії (с) потім піддають розділенню переважних діастереомерів на стадії (с') для отримання сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1a або її композиції як переважного оптичного ізомера, де сполука тубуваліну (R, R)-формули 1a має структуру:

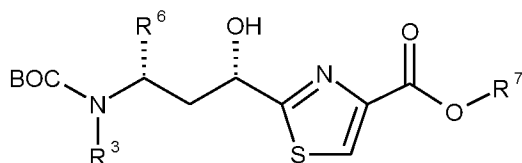


або діастереомер (R, R)-формули 1a або його композиція, по суті, не містить відповідний (R, S)-діастереомер, що має структуру:



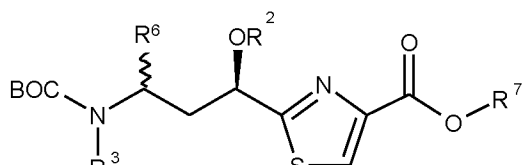
і, якщо присутні оптичні домішки, переважно містить оптичний ізомер (S, S)-формули 1a як основну оптичну домішку, що має структуру:

5



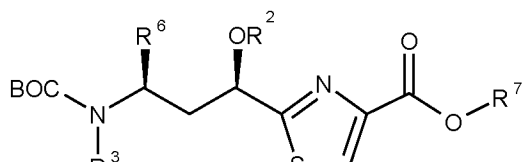
і композиція тубуваліну формули R-1b після алкілювання на стадії (e) складається, по суті, з суміші двох діастереомерів, представлених структурою:

10



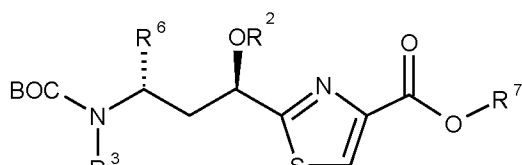
або після розділення діастереомерів на стадії (b') або (e') складається, по суті, зі сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1b або її композиції як переважного діастереомера відносно інших оптичних ізомерів, де діастереомер (R, R)-формули 1b має структуру:

15



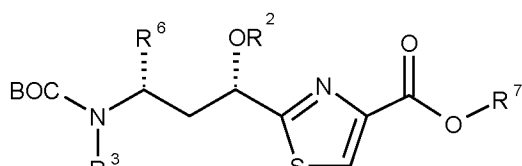
або діастереомер (R, R)-формули 1b або його композиція, по суті, не містить відповідний (R, S)-діастереомер, що має структуру:

20



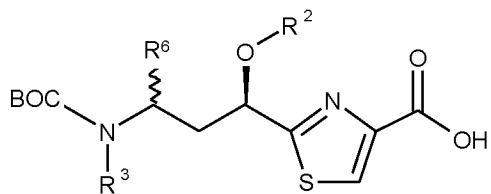
і, якщо присутні оптичні домішки, переважно, містить оптичний ізомер (S, S)-формули 1b як основну оптичну домішку, що має структуру:

25

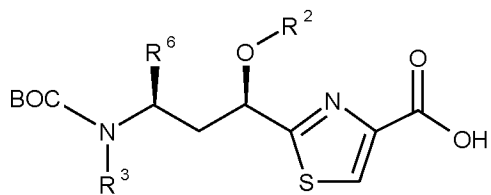


і композиція тубуваліну формули R-2b після гідролізу на стадії (f) складається, по суті, з суміші двох діастереомерів, представлених структурою:

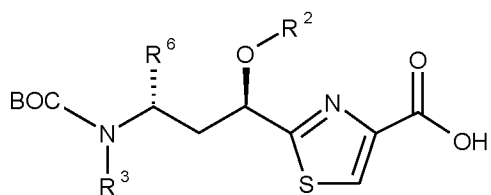
30



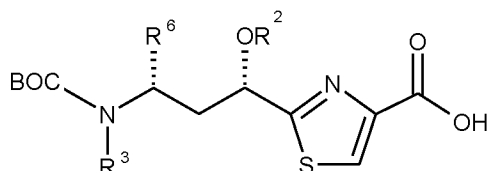
- 5 кожний з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, де діастереомер (R, R)-формули 2b є переважним оптичним ізомером, де діастереомер (R, R)-формули 2b, необов'язково, у формі солі, має структуру:



- 10 або композиція після гідролізу на стадії (f) після розділення діастереомерів на стадії (c'), стадії (e') або стадії (f') складається, по суті, з діастереомера (R, R)-формули 2b, необов'язково, у формі солі, і, по суті, не містить діастереомер (R, S)-формули 2b, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

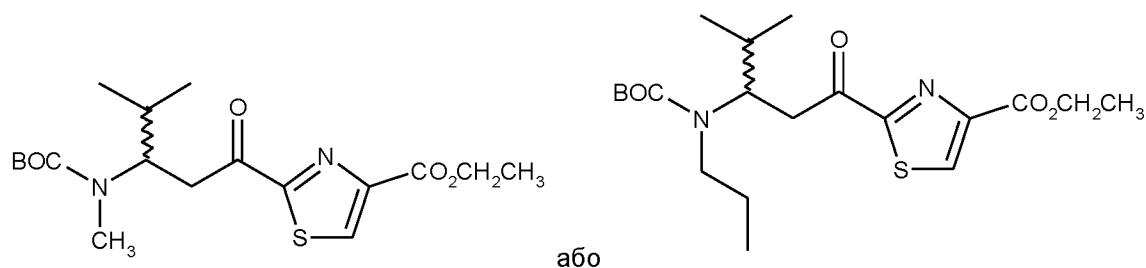


- 15 і, якщо присутні оптичні домішки, переважно, містить оптичний ізомер (S, S)-формули 2b як основну оптичну домішку, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



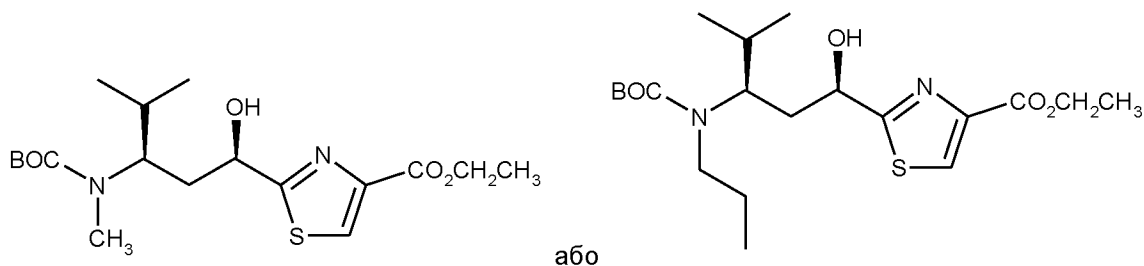
- 20 де R^3 , R^6 і R^7 є такими, як описано вище і, переважно, є незалежно вибраним насиченим C_1 - C_4 -алкілом.

- 25 У особливо переважних варіантах здійснення композиція проміжних сполук формули АВ зі стадій (a) і (b) складається, по суті, з суміші двох енантіомерів, представлених структурою:



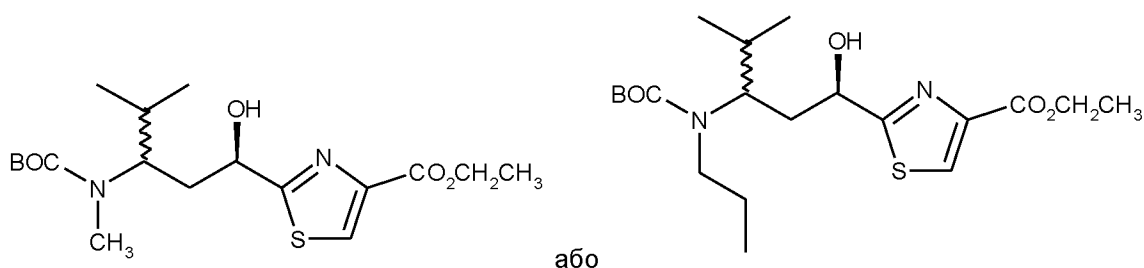
- 30 і композицію сполуки формули R-1a, отриману на цих стадіях, піддають подальшому розділенню діастереомерів (R, R)- і (R, S)-формули 1a, отриманих, таким чином, за допомогою

хроматографії, для отримання композиції, яка складається або складається, по суті, з діастереомера (R, R)-формули 1a як переважного оптичного ізомера, що має структуру:



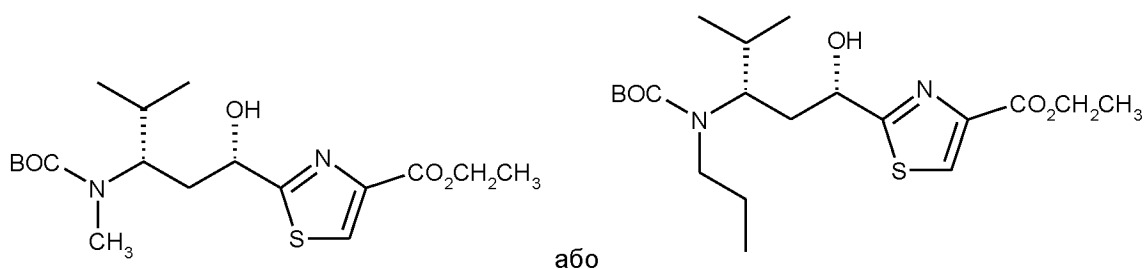
5

(BOC-дезацетил-тубувалін-OEt) або складається, по суті, з цього діастереомера і, по суті, не містить відповідний діастереомер (R, S)-формули 1a, що має структуру:



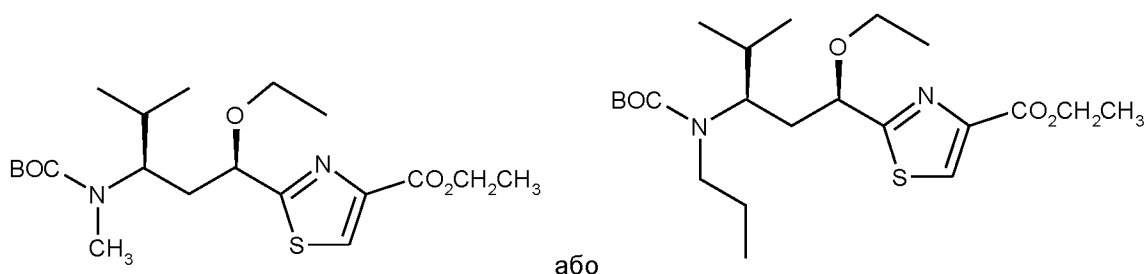
10

і, якщо присутні оптичні домішки, переважно, містить оптичний ізомер (S, S)-формули 1a як основну оптичну домішку, що має структуру:



15

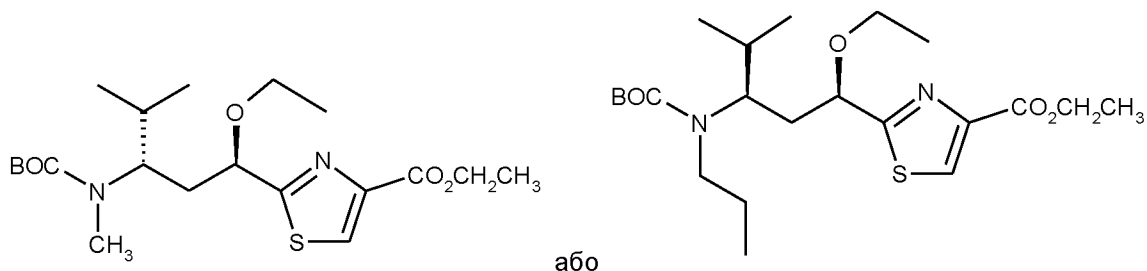
і композиція тубуваліну формули R-1b, отримана за допомогою алкілювання на стадії (e) після вказаної стадії (c') хроматографічного розділення продукту стадії (c) хірального відновлення, складається зі сполуки (R, R)-формули 1b як переважного оптичного ізомера, що має структуру:



20

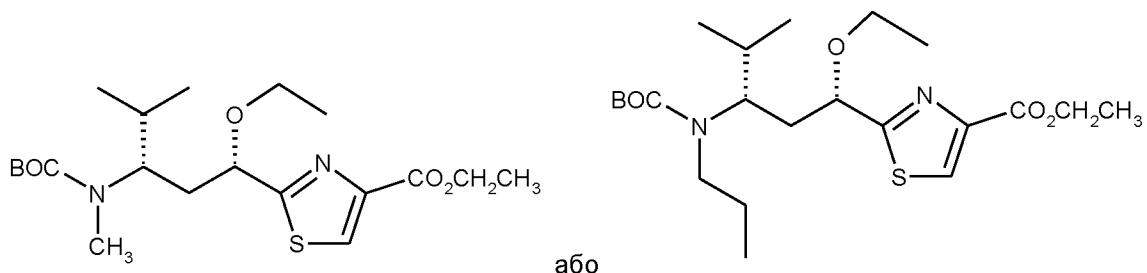
або складається, по суті, з цього діастереомера і, по суті, не містить відповідний діастереомер (R, S)-формули 1b, що має структуру:

25



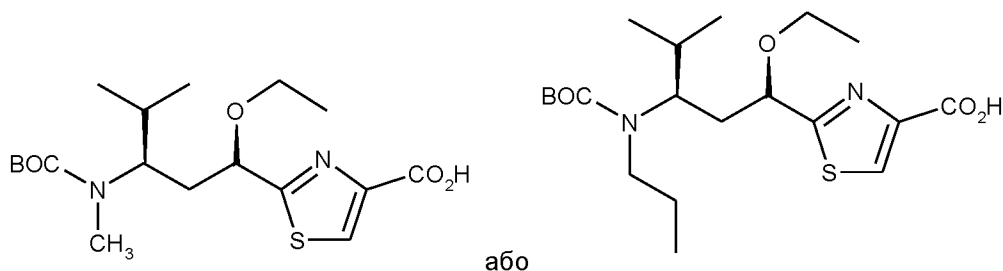
і, якщо присутні оптичні домішки, переважно, містить оптичний ізомер (S, S)-формули 1a як основну оптичну домішку, що має структуру:

5



і композиція тубуваліну формули R-2b після гідролізу на стадії (f) містить сполуку (R, R)-формули 2b, необов'язково, у формі солі як переважний оптичний ізомер, що має структуру:

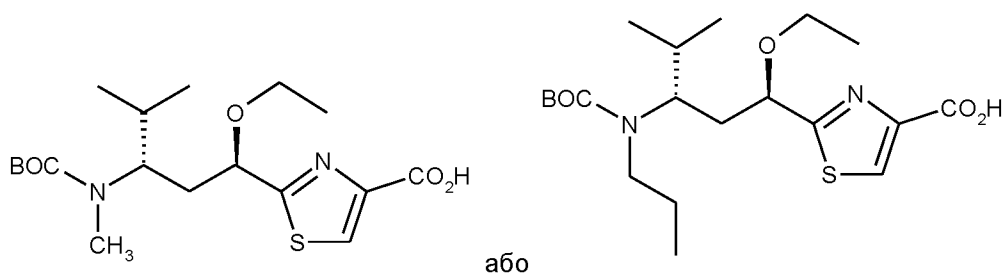
10



(BOC-tubu(OEt)-OH)

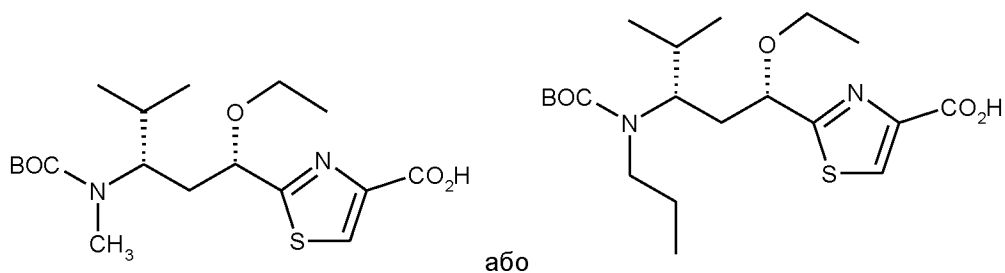
або складається, по суті, з цього діастереомера і, по суті, не містить відповідний діастереомер (R, S)-формули 2b, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

15



і, якщо присутні оптичні домішки, переважно, містить оптичний ізомер (S, S)-формули 2b як основну оптичну домішку, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

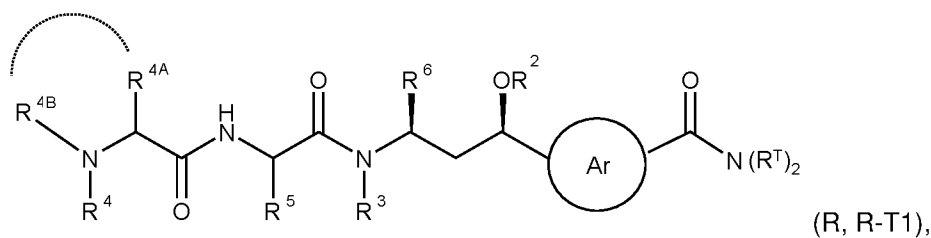
20



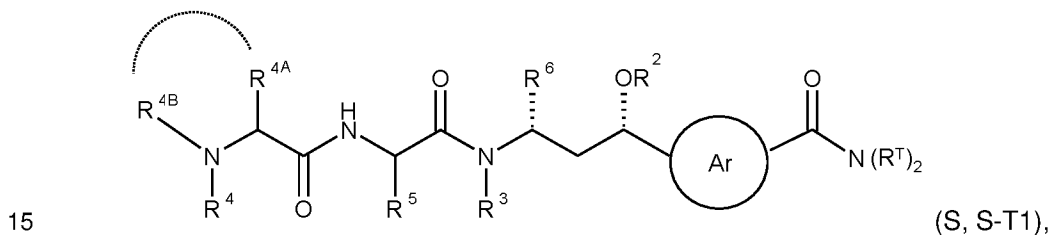
2.3 Сполуки тубулізину

2.3.1 Група 6 варіантів здійснення:

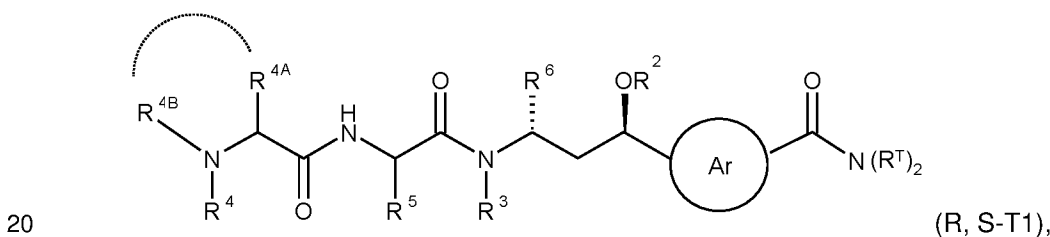
- 5 У іншій групі варіантів здійснення даний винахід стосується способів отримання сполуки тубулізину, необов'язково, у формі солі, (R, R)-формули T1:



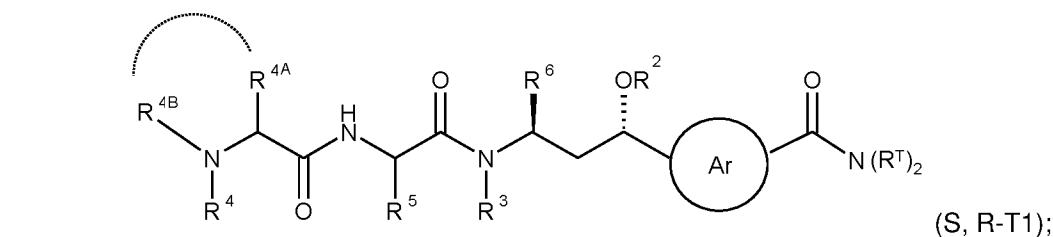
- 10 або композиції, яка містить або, по суті, складається з цієї сполуки як переважного оптичного ізомера, де R⁶ і -OR² знаходяться в представлений (R)-конфігурації, і, необов'язково, що містить (S, S)-формулу T1 як оптичну домішку, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



- 15 або композиції, що містить (R, R)-формулу T1, що, по суті, не містить оптичний ізомер (R, S)-формули 1a, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



- 20 і оптичний ізомер (S, R)-формули T1, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



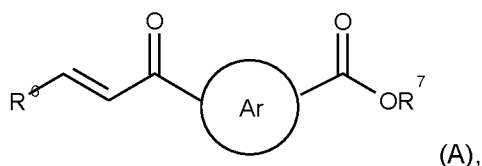
- 25 і, необов'язково, що містить (S, S)-формули T1 як домішку оптичного ізомеру, де зігнутою

пунктирною лінією вказана необов'язкова циклізація;

R^2 є атомом водню, необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_6 -алкілом або необов'язково заміщеним ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом, або R^2 є R^{2A} , де R^{2A} є $-CH_2OR^{2C}$ або $-C(O)R^{2B}$, де R^{2B} є насиченим C_1 - C_6 -алкілом, ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом, C_2 - C_8 -алкенілом або C_2 - C_4 -алкінілом, необов'язково заміщеним; i R^{2C} є насиченим C_1 - C_8 -алкілом або ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним; i залишок Ar в колі являє собою 5-членний азотовмісний гетероарилен, де вказані замісники, приєднані до нього, знаходяться у 1,3-взаємозв'язку один з одним з необов'язковою заміною в інших положеннях; R^3 є необов'язково заміщеним C_1 - C_6 -алкілом; R^4 , R^5 і R^6 є необов'язково заміщеним C_1 - C_6 -алкілом; R^{4A} є атомом водню або необов'язково заміщеним C_1 - C_6 -алкілом; R^{4B} є необов'язково заміщеним C_1 - C_6 -алкілом, або обидва разом з азотом, до якого вони приєднані, що вказано зігнутою пунктирною лінією, визначають необов'язково заміщений 5-, 6-, 7- або 8-членний азотовмісний гетероцикліл, зокрема, 6-членний азотовмісний гетероцикліл; i один R^T є атомом водню або необов'язково заміщеним C_1 - C_6 -алкілом, а інший є необов'язково заміщеним C_1 - C_6 -алкілом або необов'язково заміщеним C_3 - C_6 -гетероалкілом, де кожний необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл вибраний незалежно,

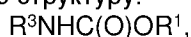
де сполука тубулізину включає сполуку тубуваліну, отриману будь-яким із вказаних вище способів, зокрема, способом, що включає стадії:

(a) приведення проміжної сполуки тубуваліну формули A:



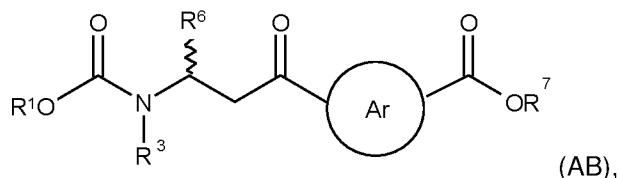
де R^7 є необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_{20} -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_3 - C_{20} -алкілом, необов'язково заміщеним C_3 - C_{20} -гетероалкілом, необов'язково заміщеним C_2 - C_{20} -алкенілом, необов'язково заміщеним C_3 - C_{20} -гетероалкенілом, необов'язково заміщеним C_2 - C_{20} -алкінілом, необов'язково заміщеним C_3 - C_{20} -гетероалкінілом, необов'язково заміщеним C_6 - C_{24} -арилом, необов'язково заміщеним C_5 - C_{24} -гетероарилом, необов'язково заміщеним C_3 - C_{20} -гетероциклілом або іншим залишком, таким чином, що R^7 -O- надає придатну захисну групу для групи карбонової кислоти, і інші варіабельні групи є такими, як описано для формул T1,

у контакт із карбамат-аніоном сполуки формули B у придатному полярному, апротонному розчиннику, де вказане приведення в контакт є ефективним для аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля аніона сполуки формули B до сполуки формули A, де карбаматна сполука має структуру:



де R^1 є фенілом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом, необов'язково заміщеним, або іншим залишком, таким чином, що $R^1-OC(=O)-$ є придатною амін-захисною групою, і R^3 є такою, як визначено для формули T1,

так, щоб отримати енантіомерну суміш проміжних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, або композицію, яка містить або, по суті, складається з цієї суміші, представленої формулою AB:

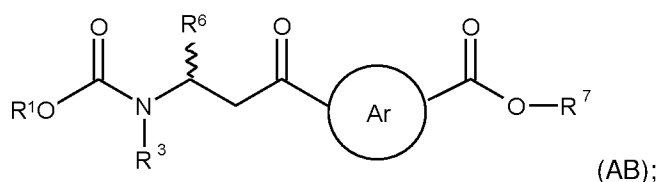


де варіабельні групи зберігають свої значення з формули A і формули B,

де вказану стадію (a) приведення в контакт, переважно, здійснюють за допомогою додавання тубувалінового акцептора для реакції Міхаеля формули A до аніона сполуки формули B при підтриманні температури реакції від приблизно -20°C до приблизно -40°C ; і

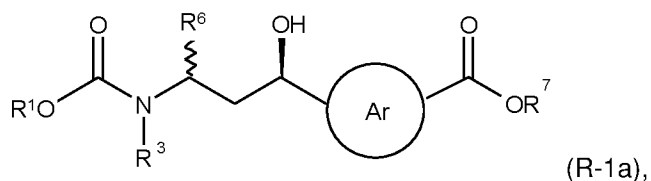
(b) гасіння реакційної суміші вказаного сполученого приєднання кислотою Бренстеда для отримання суміші оптичних ізомерів проміжних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї

суміші, де суміш оптичних ізомерів представлена формулою АВ:

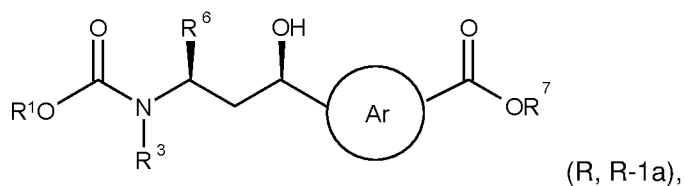


і, необов'язково, відділення енантімерної суміші формули АВ або її композиції від іншої частини реакційної суміші, отриманої на стадіях (а) і (b);

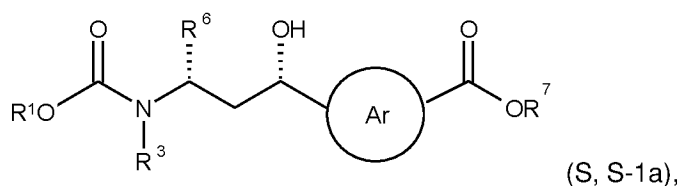
(с) приведення енантімерної суміші формули АВ або її композиції у контакт із придатним відновником, де приведення в контакт із вказаним відновником приводить до утворення діастереомерної суміші сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, або композиції, яка містить або, по суті, складається з цієї суміші, представленої формулою R-1a:



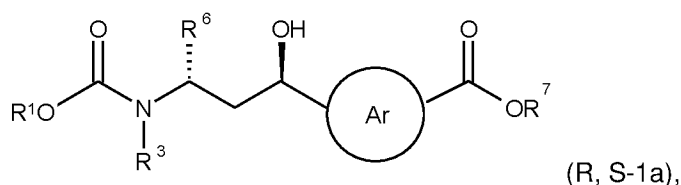
(с') розділення діастереомерів для отримання діастереомера (R, R)-формули 1a, необов'язково, у формі солі, або композиції, яка містить або, по суті, складається з цього діастереомера або його солі як переважного оптичного ізомеру, що має структуру:



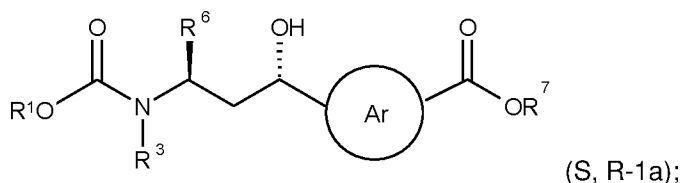
і, необов'язково, що містить відповідний енантіомер (S, S)-формули 1a, необов'язково, у формі солі, як оптичну домішку, що має структуру:



або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 1a або її солі, що, по суті, не містить відповідний діастереомер (R, S)-формули 1a, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

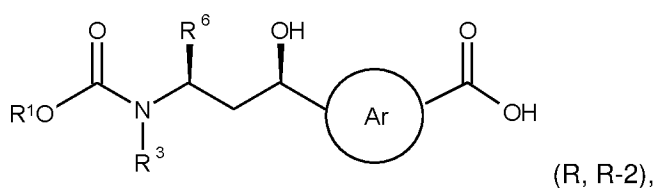


і його енантіомер (S, R)-формули 1a, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

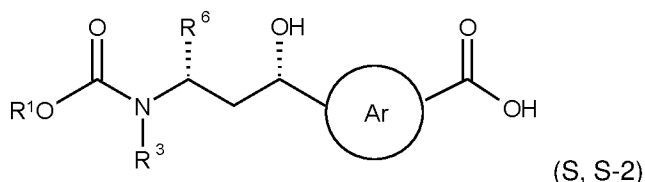


і, якщо присутні домішки оптичних ізомерів, що містить (S, S)-формулу 1a або її солі як основну оптичну домішку;

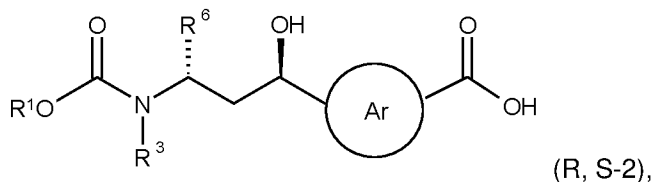
- 5 (d) приведення оптичного ізомеру (R, R)-формули 1a, необов'язково, у формі солі, або його композиції у контакт із придатним гідролізуючим засобом, де приведення у контакт вказаного гідролізуючого засобу приводить до отримання діастереомера (R, R)-формули 2, необов'язково, у формі солі, як переважного оптичного ізомеру, що має структуру:



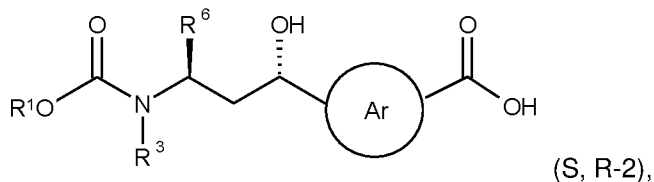
і, необов'язково, що містить як оптичну домішку відповідний енантіомер (S, S)-формули 2, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 2 або її солі, що, по суті, не містить відповідний діастереомер (R, S)-формули 2, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



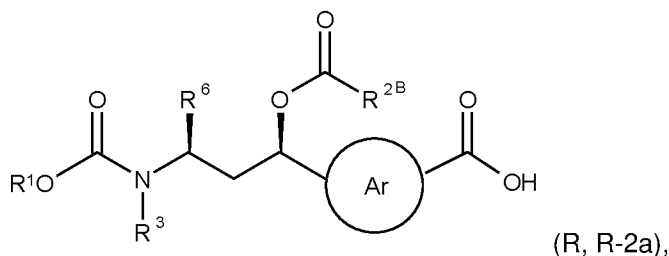
і його енантіомер (S, R)-формули 2, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



і, якщо присутні домішки оптичних ізомерів, що містить (S, S)-формулу 2 або її сіль як основну оптичну домішку; і де варіабельні групи оптичних ізомерів формули 1a і формули 2 зберігають свої значення з формули AB;

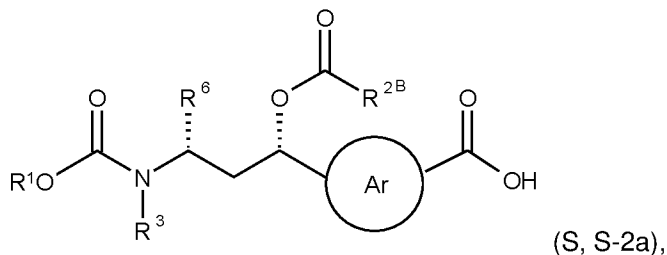
і у випадку сполук тубулізину, в яких $R^2 \in R^{2A}$, де $R^{2A} \in -C(O)R^{2B}$, спосіб додатково включає стадії:

(e) приведення діастереомера (R, R)-формули 2, необов'язково, у формі солі, або його композиції в контакт з придатним ацилювальним засобом, де приведення в контакт вказаного ацилювального засобу приводить до отримання діастереомера (R, R)-формули 2a, необов'язково, у формі солі, як переважного оптичного ізомеру, що має структуру:



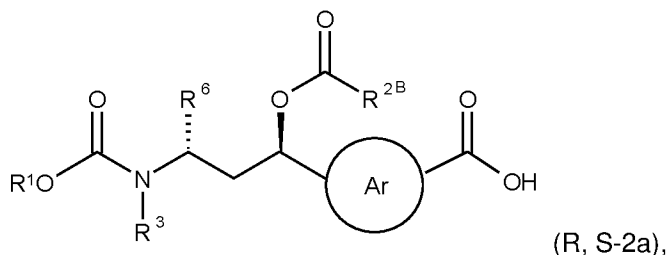
і, необов'язково, що містить як оптичну домішку відповідний енантіомер (S, S)-формули 2а, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

5



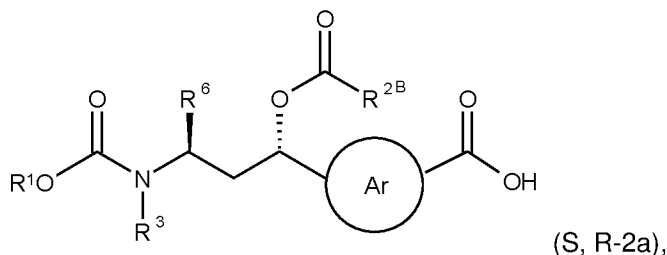
або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 2а, необов'язково, у формі солі, що, по суті, не містить відповідний діастереомер (R, S)-формули 2а або його сіль, що має структуру:

10



і його енантіомер (S, R)-формули 2а, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

15



і, якщо присутні домішки оптичних ізомерів, що містить (S, S)-формулу 2а або її сіль як основну оптичну домішку,

20

де R^{2B} в (R, R)-формулі 2а і її оптичних ізомерах є таким, як визначено для (R, R)-формули Т1, і де інші варіабельні групи зберігають свої значення з відповідних оптичних ізомерів формули 1а;

де включення (R, R)-формули 2 або (R, R)-формули 2а в сполуку тубулізину (R, R)-формули Т1 приводить до отримання цієї сполуки, необов'язково, у формі солі, де R^2 є -H або, R^2 є R^{2A} , відповідно, де R^{2A} є -C(O) R^{2B} , де R^{2B} є таким, як вище визначено для (R, R)-формули Т1; і

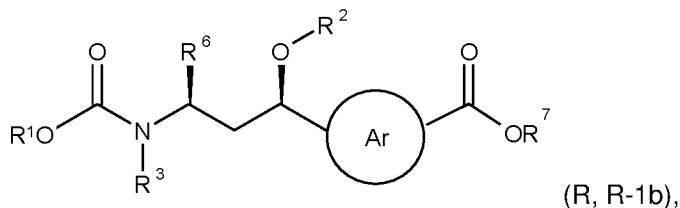
25

у випадку сполук тубулізину, в яких R^2 є необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_6 -алкілом або необов'язково заміщеним ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом, або R^2 є R^{2A} , де R^{2A} є -CH₂OR^{2C}, після стадії (с'), на якій отримують оптичний ізомер (R, R)-формули 1а або його сіль в очищеній формі, слідує стадії:

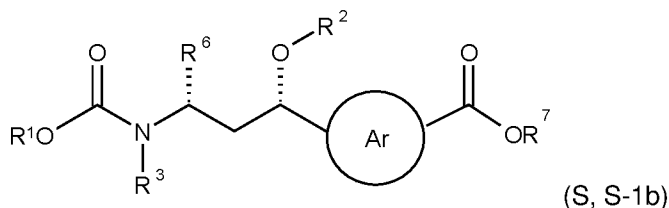
30

(е) приведення оптичного ізомеру (R, R)-формули 1а, необов'язково, у формі солі, або його композиції в контакт з придатним алкілувальним засобом, де приведення в контакт вказаного

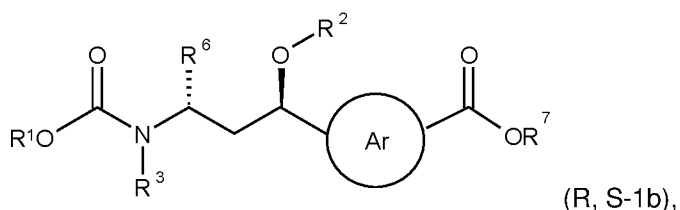
алкілувального засобу приводить до отримання діастереомера сполуки тубуваліну, необов'язково, у формі солі, що має структуру (R, R)-формули 1b:



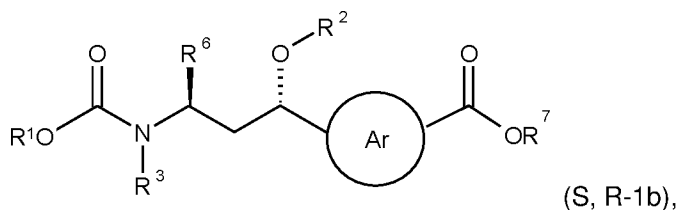
або композиції, яка містить або, по суті, складається з цього діастереомера або його солі як переважного оптичного ізомеру,
і, необов'язково, що містить як оптичну домішку відповідний енантіомер (S, S)-формули 1b, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



або композиції, що містить (R, R)-формулу 1b або її сіль, що, по суті, не містить відповідний діастереомер (R, S)-формули 1b, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



і його відповідний енантіомер (S, R)-формули 1b, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



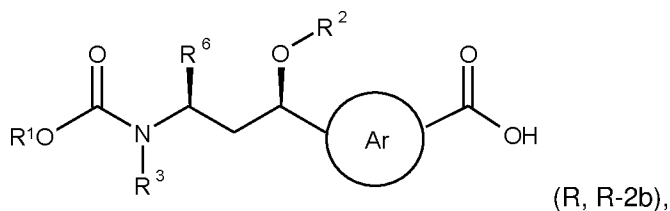
і, необов'язково, що містить (S, S)-формулу 1b або її сіль як основну домішку оптичного ізомеру,

або композиції (R, R)-формули 1b, що, по суті, зберігає оптичну чистоту композиції (R, R)-формули 1a, отриманої на стадії (b'),

де R² є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₆-алкілом або необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом, або R² є R^{2A}, де R^{2A} є -CH₂OR^{2C}, де R^{2C} є таким, як вище визначено для відповідних оптичних ізомерів формули T1; і

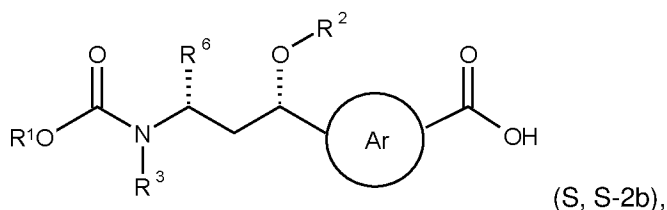
де інші варіабельні групи (R, R)-формули 1b і їх оптичні ізомери зберігають свої значення з відповідних оптичних ізомерів формули 1a; і

(f) приведення сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1b, необов'язково, у формі солі, або її композиції у контакт із придатним гідролізуючим засобом, де приведення в контакт вказаного гідролізуючого засобу приводить до отримання сполуки тубуваліну, необов'язково, у формі солі, що має структуру (R, R)-формули 2b:

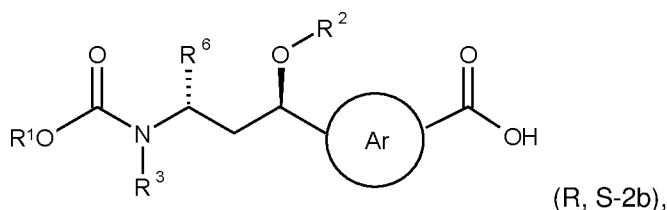


або композиції, яка містить або, по суті, складається з цього оптичного ізомеру або його солі як переважного оптичного ізомеру,

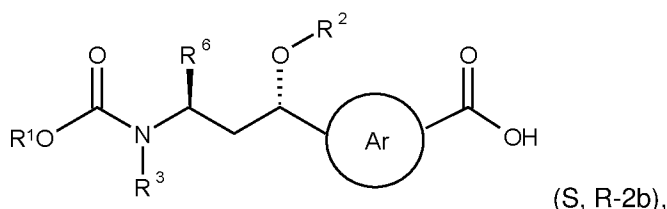
- 5 і, необов'язково, що містить як оптичну домішку, необов'язково, у формі солі, відповідний енантіомер (S, S)-формули 2b, що має структуру:



- 10 або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 2b або її солі, що, по суті, не містить відповідний діастереомер (R, S)-формули 2b, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



- 15 і його відповідний енантіомер (S, R)-формули 2b, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



- 20 і, якщо присутні домішки оптичних ізомерів, що містить (S, S)-формулу 2b або її сіль як основну домішку оптичного ізомеру, або

- композиції (R, R)-формули 2b, що, по суті, зберігає оптичну чистоту композиції (R, R)-формули 1a, отриманої на стадії (b'), або композиції (R, R)-формули 1b, отриманої на стадії (e) алкілювання,

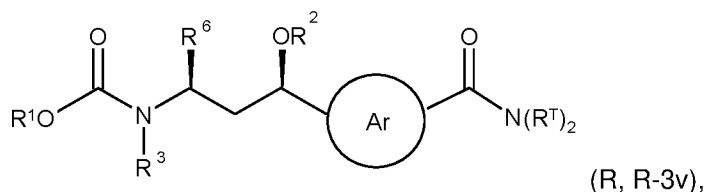
- де включення (R, R)-формули 2b в сполуку тубулізину (R, R)-формули T1 приводить до отримання цієї сполуки або її композиції, де R² є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₆-алкілом або необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом, або R² є R^{2A}, де R^{2A} є -CH₂OR^{2C}, при цьому R^{2C} є таким, як визначено вище для (R, R)-формули 1b, і де інші варіабельні групи зберігають свої значення з відповідних оптичних ізомерів формули 1a.

- 30 Придатні реагенти для ацилювання і алкілювання на стадії (e) в способах отримання сполук тубулізину (R, R)-формули 2a і (R, R)-формули 2b і їх композицій включають реагенти, описані вище для отримання композицій, що містять або що складаються, по суті, з діастереомерної суміші, представленої формулою R-2a з "групи 4 варіантів здійснення" або формулою R-2b "групи 5 варіантів здійснення", відповідно.

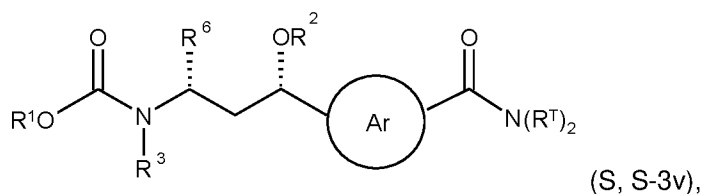
- 35 У деяких варіантах здійснення способи отримання сполук тубулізину (R, R)-формули T1 додатково включають стадії:

(g) приведення сполуки тубулізину або її солі (R, R)-формули 2, (R, R)-формули 2a, (R, R)-

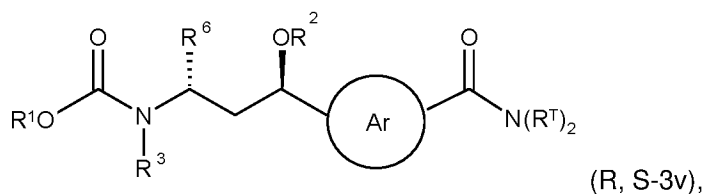
формули 2b або її композиції в контакт зі сполукою формули С, що має структуру $\text{HN}(\text{R}^T)_2$, або її сіллю, де R^T є такими, як описано вище для (R, R)-формули Т1, в присутності першого зв'язувального засобу і, необов'язково, в присутності першої придатної просторово-ускладненої основи, або приведення сполуки формули С, необов'язково в присутності першої просторово-ускладненої основи, в контакт з активованим складним ефіром сполуки тубуваліну для утворення, необов'язково, у формі солі, проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули 3v, що має структуру:



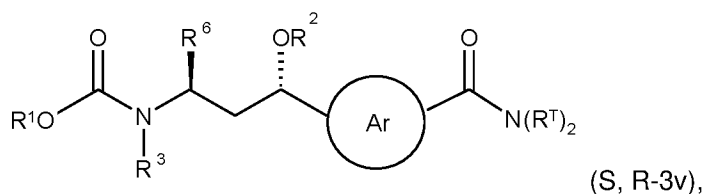
або композиції, яка містить або, по суті, складається з цієї проміжної сполуки або її солі як переважного оптичного ізомеру, і, необов'язково, що містить як оптичну домішку, необов'язково, у формі солі, відповідний енантіомер (S, S)-формули 3v, що має структуру:



або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 3v, що, по суті, не містить відповідний діастереомер (R, S)-формули 3v, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

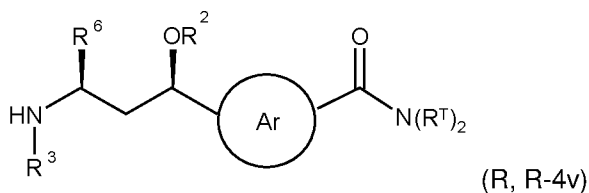


і його відповідний енантіомер (S, R)-формули 3, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

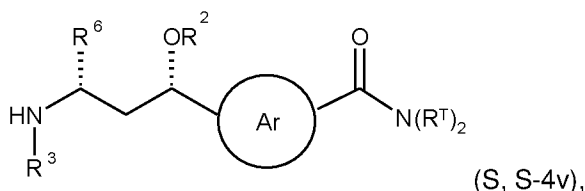


і, якщо присутні домішки оптичних ізомерів, що містить (S, S)-формулу 3v або її сіль як основну домішку оптичного ізомеру або, що, по суті, зберігає оптичну чистоту сполуки тубуваліну до приведення в контакт з вказаним першим зв'язувальним засобом або активованим складним ефіром; і

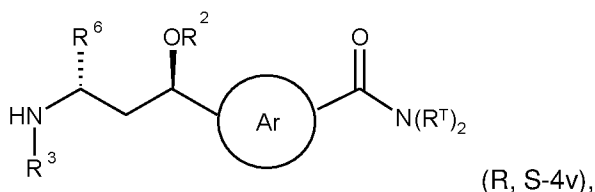
(h) приведення проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули 3v, необов'язково, у формі солі, або її композиції в контакт з придатним засобом для зняття захисту для отримання проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули 4v:



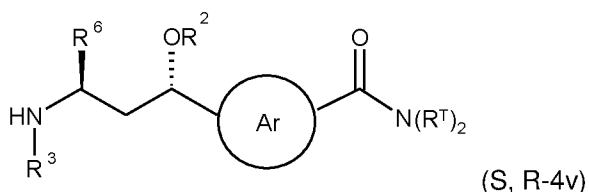
- необов'язково, у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї проміжної сполуки або її солі як переважного оптичного ізомеру,
 5 і, необов'язково, що містить як оптичну домішку відповідний енантіомер (S, S)-формули 4v, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



- 10 або композиції, яка складається або складається, по суті, з (R, R)-формули 4v, що, по суті, не містить відповідний діастереомер (R, S)-формули 4v, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



- 15 і його відповідний енантіомер (S, R)-формули 4v, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

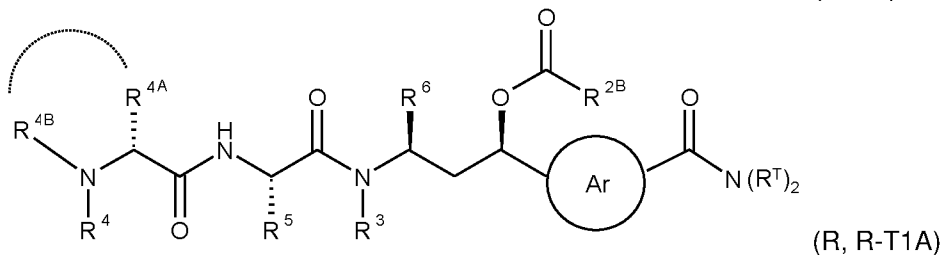
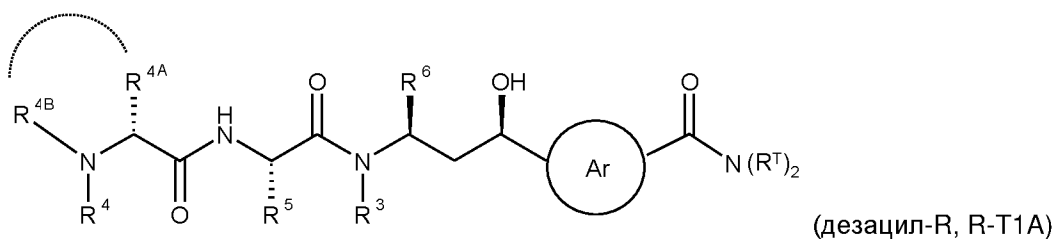


- 20 і, якщо присутні домішки оптичних ізомерів, що містить (S, S)-формулу 4v або її сіль як основну оптичну домішку, або
 або композицію (R, R)-формули 4v, що, по суті, зберігає оптичну чистоту композиції тубуваліну (R, R)-формули 2, (R, R)-формули 2a або (R, R)-формули 2b перед стадією (g); і де
 25 варіабельні групи оптичних ізомерів формули 3v і формули 4v зберігають свої значення з формули С і відповідних оптичних ізомерів формули 1a, формули 2a або формули 2b; і де включення (R, R)-формули 4v в сполуку тубулізину (R, R)-формули Т1 приводить до отримання цієї сполуки, де R² є атомом водню, необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₆-алкілом або
 30 необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом, або R² є R^{2A}, де R^{2A} є -CH₂OR^{2C} або -C(O)R^{2B}, де R^{2B} і R^{2C} є такими, як визначено для (R, R)-формули Т1.

У деяких варіантах здійснення стадії (е) ацилювання затримують до завершення стадії (g), де R² в (R, R)-формулі 3v є атомом водню, що визначає формулу (R, R)-формули 3 з утворенням (R, R)-формули 3a.

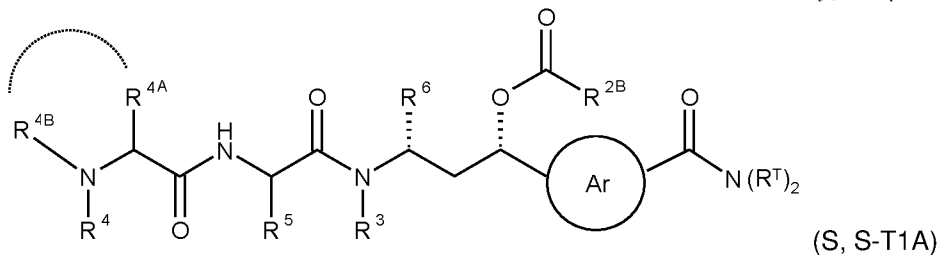
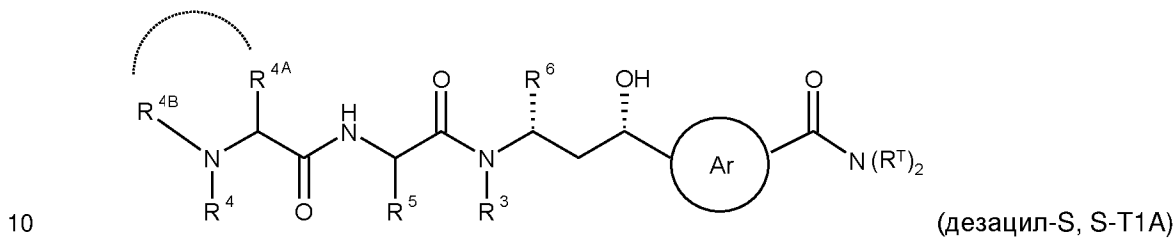
2.3.2 Група 7 варіантів здійснення

- 35 У додатковій групі варіантів здійснення даний винахід стосується способів отримання сполуки тубулізину дезацил-(R, R)-формули Т1А або (R, R)-формули Т1А, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

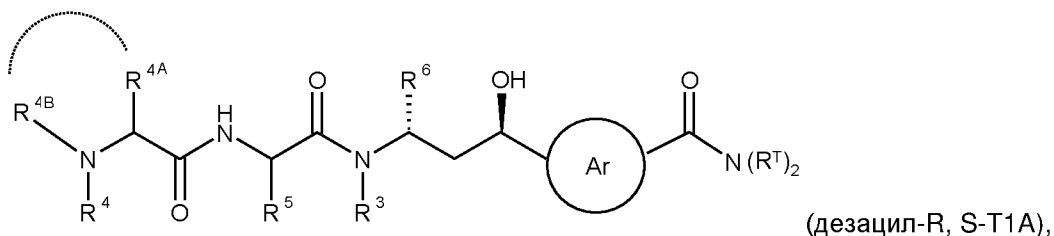


5 відповідно, або композиції, яка містить або, по суті, складається зі сполуки або її солі як переважного оптичного ізомеру, де R^6 і $-OH$ або $-C(=O)R^{2B}$ знаходяться в (R)-конфігурації, як показано, і

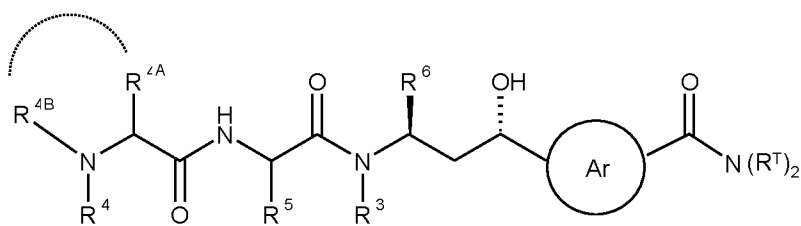
необов'язково, що містить дезацил-(S, S)-формули T1A або (S, S)-формули T1A як оптичну домішку, необов'язково, у формі солі, що мають структури:



15 відповідно, або композиції, яка містить або, по суті, складається з дезацил-(R, R)-формули T1A, що, по суті, не містить оптичний ізомер дезацил-(R, S)-формули T1A, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

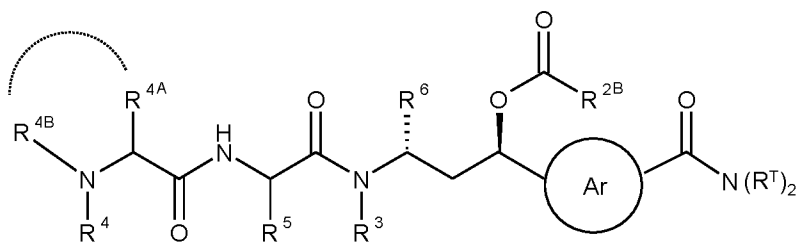


20 і оптичний ізомер дезацил-(S, R)-формули T1A, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



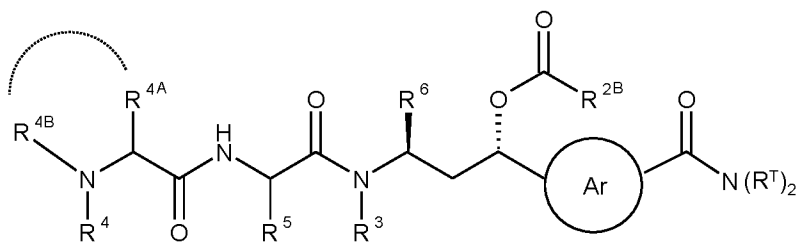
(деацил S, R-T1A);

і, якщо присутні оптичні домішки, що містить деацил-(S, S)-формулу T1A або її сіль як основну оптичну домішку,
 5 або композиції, що містить (R, R)-формули T1A, що, по суті, не містить оптичний ізомер (R, S)-формули T1A, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



(R, S-T1A),

10 і оптичний ізомер (S, R)-формули T1A, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



(S, R-T1A);

і, якщо присутні домішки оптичних ізомерів, що містить (S, S)-формулу T1A або її сіль як основну оптичну домішку, де:

зігнутою пунктирною лінією вказана необов'язкова циклізація;

R^{2B} є насиченим C₁-C₆-алкілом, ненасиченим C₃-C₈-алкілом, C₂-C₈-алкенілом або C₂-C₄-алкіном, необов'язково заміщеним; і

залишок Ar в колі являє собою 5-членний азотовмісний гетероарилен, де вказані замісники, приєднані до нього, знаходяться у 1,3-взаємозв'язку один з одним з необов'язковою заміною в інших положеннях;

R³ є необов'язково заміщеним C₁-C₆-алкілом;

R⁴, R⁵ і R⁶ є необов'язково заміщеним C₁-C₆-алкілом;

R^{4A} є атомом водню або необов'язково заміщеним C₁-C₆-алкілом;

R^{4B} є необов'язково заміщеним C₁-C₆-алкілом, або

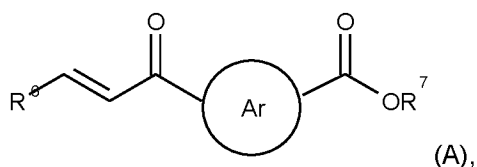
R^{4A} і R^{4B} разом з атомами, до яких вони приєднані, вказаними зігнутою пунктирною лінією, визначають необов'язково заміщений 5-, 6-, 7- або 8-членний азотовмісний гетероцикл, переважно, 6-членний азотовмісний гетероцикл;

один R^T є атомом водню або необов'язково заміщеним C₁-C₆-алкілом, а інший є необов'язково заміщеним C₁-C₆-алкілом або необов'язково заміщеним C₃-C₆-гетероалкілом, де кожний необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл є незалежно вибраним,

де сполука тубулізину деацетил-(R, R)-формули T1A і (R, R)-формули T1A включає сполуку тубуваліну, отриману будь-яким зі вказаних вище способів з "групи 3 варіантів здійснення" або "групи 4 варіантів здійснення", відповідно, зокрема,

способом, що включає стадії:

(а) приведення проміжної сполуки тубуваліну формули A:

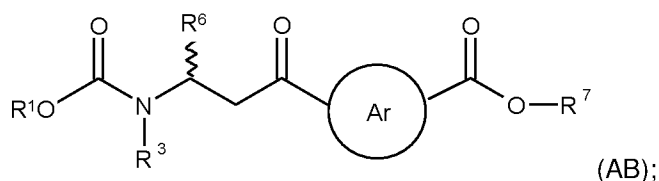


в контакт із карбамат-аніоном сполуки формули В, де карбаматна сполука має структуру:
 $R^3NHC(O)OR^1$,

у придатному полярному, апротонному розчиннику, де вказане приведення в контакт є ефективним для аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля аніона сполуки формули В до сполуки формули А,

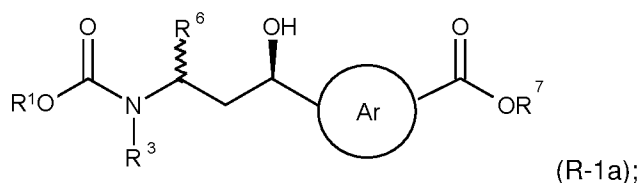
де вказану стадію (а) приведення в контакт, переважно, здійснюють за допомогою додавання тубувалінового акцептора для реакції Міхаеля формули А до аніона сполуки формули В при підтриманні температури реакції від приблизно -20°C до приблизно -40°C ; і

(b) гасіння реакційної суміші вказаного сполученого приєднання кислотою Бренстеда для отримання суміші оптичних ізомерів проміжних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї суміші, де суміш оптичних ізомерів представлена формулою АВ:

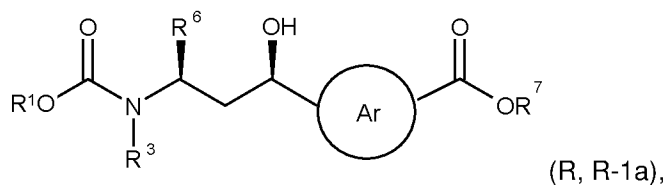


і, необов'язково, відділення енантімерної суміші формули АВ або її композиції від іншої частини реакційної суміші, отриманої на стадіях (а) і (b);

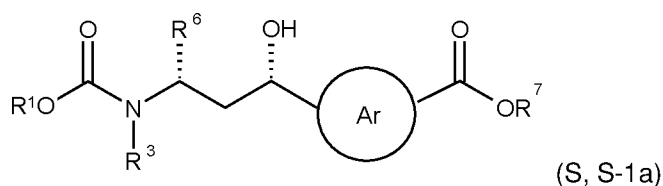
(с) приведення енантімерної суміші або її композиції формули АВ у контакт із придатним відновником, де вказане приведення в контакт з відновником приводить до утворення діастереомерної суміші або композиції, яка містить або, по суті, складається з цієї суміші, представленої формулою R-1a:



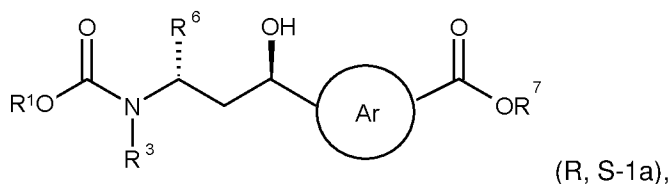
(с') розділення діастереомерів для отримання діастереомера (R, R)-формули 1a, необов'язково, у формі солі, або композиції, яка містить або, по суті, складається з цього діастереомера або його солі як переважного оптичного ізомеру, що має структуру:



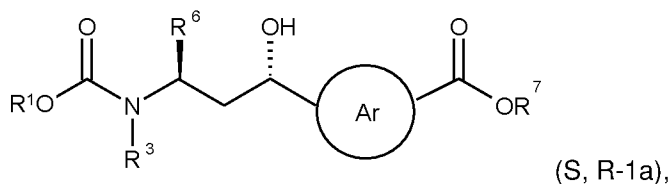
і що містить відповідний енантімер (S, S)-формули 1a, необов'язково, у формі солі, як оптичну домішку, що має структуру:



або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 1а або її солі, що, по суті, не містить відповідний діастереомер (R, S)-формули 1а, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



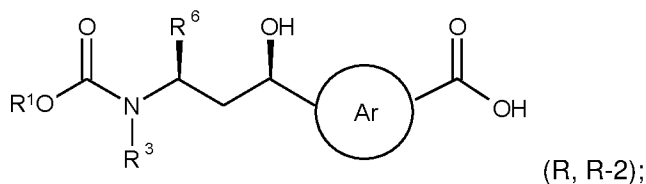
і відповідний енантіомер (S, R)-формули 1а, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



і, якщо присутні домішки оптичних ізомерів, що містить (S, S)-формулу 1а як основну домішку оптичного ізомеру; і

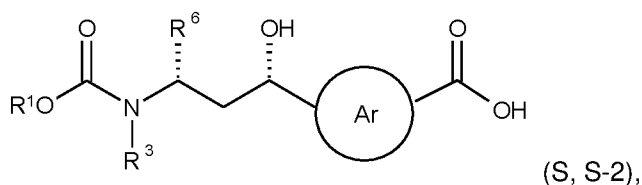
де варіабельні групи (R, R)-формули 1а і її оптичних ізомерів зберігають свої значення з формули АВ;

15 (d) приведення (R, R)-формули 1а або її композиції у контакт із придатним гідролізуючим засобом, де приведення в контакт вказаного гідролізуючого засобу приводить до утворення (R, R)-формули 2, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

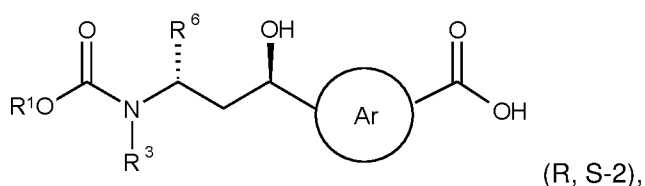


або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 2 або її солі як переважного оптичного ізомеру,

і що містить відповідний енантіомер (S, S)-формули 2 як оптичну домішку, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

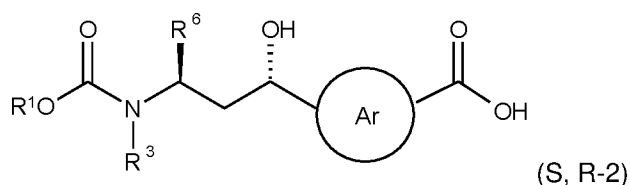


або композиції, яка містить або, по суті, складається з оптичного ізомеру (R, R)-формули 2, що, по суті, не містить відповідний діастереомер (R, S)-формули 2, необов'язково, у формі солі, що має структуру



і відповідний енантіомер (S, R)-формули 2, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

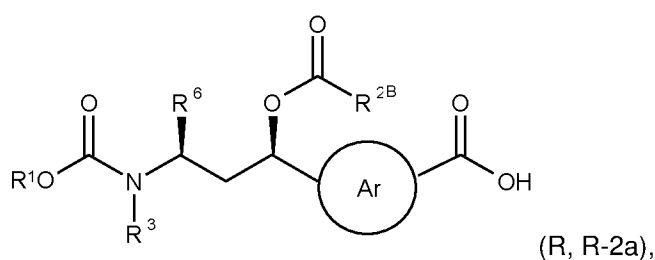
35



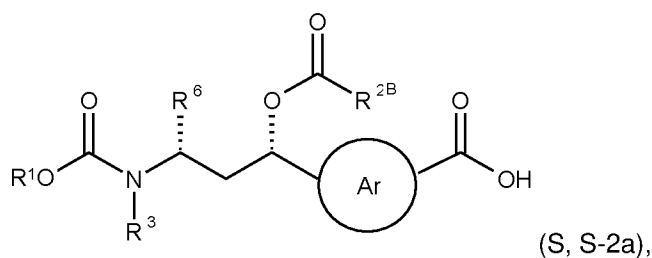
і, якщо присутні домішки оптичних ізомерів, що містить (S, S)-формулу 2 або її сіль як основну оптичну домішку,

5 або композиції (R, R)-формули 2, що, по суті, зберігає оптичну чистоту композиції (R, R)-формули 1a, отриманої на стадії (b'); і де варіабельні групи зберігають свої значення з відповідних оптичних ізомерів формули 1a;

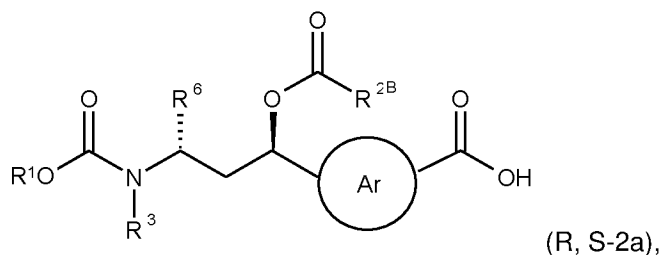
10 (е) приведення (R, R)-формули 2, необов'язково, у формі солі, або її композиції в контакт із придатним ацилювальним засобом, де приведення в контакт вказаного ацилювального засобу приводить до утворення (R, R)-формули 2a як переважного оптичного ізомеру, що має структуру:



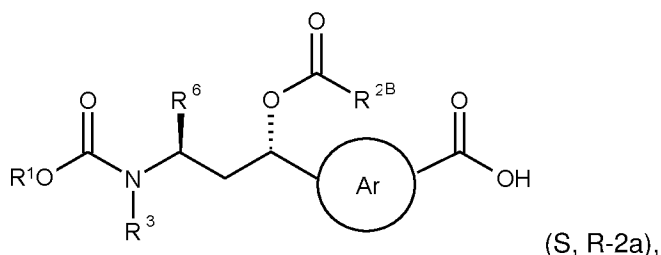
15 необов'язково, що містить як оптичну домішку відповідний енантіомер (S, S)-формули 2a, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



20 або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 2a, необов'язково, у формі солі, що, по суті, не містить відповідний діастереомер (R, S)-формули 2a, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



25 і відповідний енантіомер (S, R)-формули 2a, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



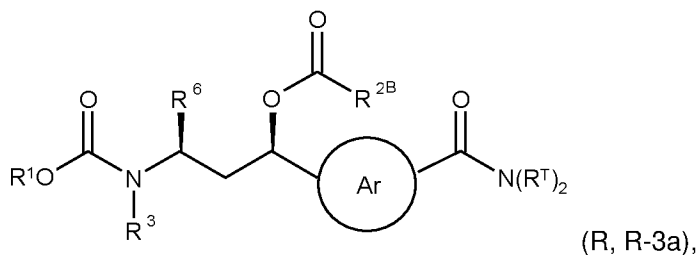
і, якщо присутні оптичні домішки, що містить (S, S)-формулу 2а як основну оптичну домішку, або

5 композиції (R, R)-формули 2а, що, по суті, зберігає оптичну чистоту (R, R)-формули 1а, отриманої на стадії (b'), або (R, R)-формули 2, отриманої на стадії (c); і

де R^{2B} є таким, як визначено для (R, R)-формули T1A, і де інші варіабельні групи зберігають своє значення з відповідних оптичних ізомерів формули 1а,

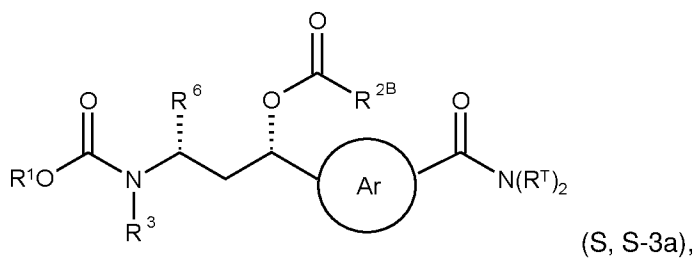
(g) приведення (R, R)-формули 2а, необов'язково, у формі солі, або її композиції в контакт зі сполукою формули С, що має структуру HN(R^T)₂, або її сіллю, де кожний R^T є таким, як визначено для (R, R)-формули T1A, в присутності першого зв'язувального засобу і, необов'язково, в присутності першої придатної просторово-ускладненої основи або приведення сполуки формули С у контакт з активованим складним ефіром (R, R)-формули 2а, необов'язково, в присутності першої придатної просторово-ускладненої основи,

15 де приведення в контакт вказаного першого зв'язувального засобу або активованого складного ефіру приводить до утворення (R, R)-формули 3а, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



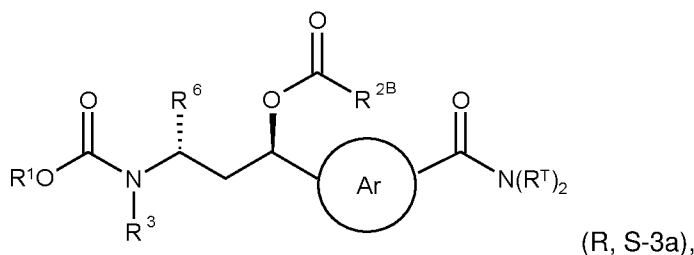
20

або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 3а, необов'язково, у формі солі як переважного оптичного ізомеру, необов'язково, що містить (S, S)-формулу 3а, необов'язково, у формі солі, як оптичну домішку, що має структуру:



25

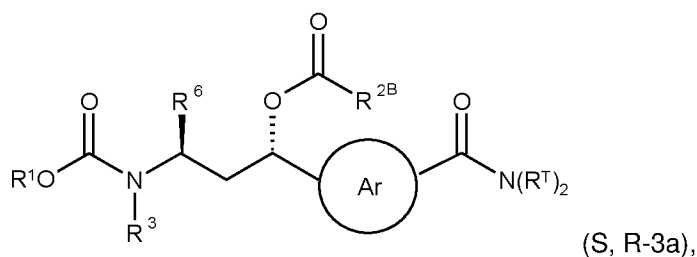
або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 3а або її солі, що, по суті, не містить (R, S)-формулу 3а, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



30

і, що, по суті, не містить відповідний енантіомер (S, R)-формули 3а, необов'язково, у формі

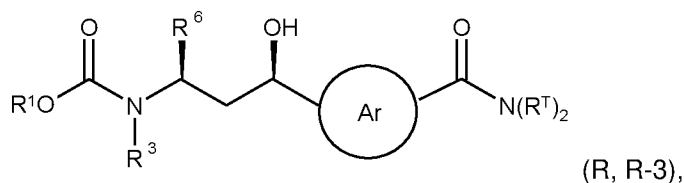
солі, що має структуру:



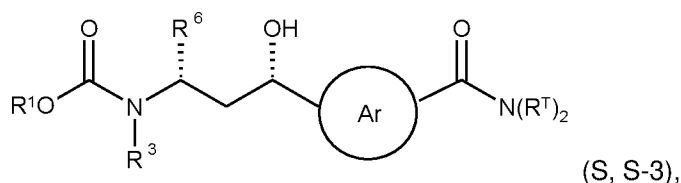
- 5 і, якщо присутні інші оптичні домішки, що містить (S, S)-формулу 3а, необов'язково, у формі солі, як основну домішку оптичного ізомеру, або композиції (R, R)-формули 3а, що, по суті, зберігає оптичну чистоту композиції (R, R)-формули 1а, отриманої на стадії (b'), (R, R)-формули 2, отриманої на стадії (c), або (R, R)-формули 2а, отриманої на стадії (d); і де варіабельні групи (R, R)-формули 3а і її оптичних ізомерів зберігають свої значення з відповідних оптичних ізомерів формули 1а,
- 10 або після стадії (d) слідує:

- (g') приведення (R, R)-формули 2, необов'язково, у формі солі, або її композиції в контакт зі сполукою формули С, що має структуру $\text{HN}(\text{R}^T)_2$, або її сіллю, де кожний R^T є таким, як визначено для (R, R)-формули Т1А, в присутності першого зв'язувального засобу і
- 15 необов'язково в присутності першої придатної просторово-ускладненої основи, або приведення сполуки формули С у контакт з активованим складним ефіром (R, R)-формули 2, необов'язково, в присутності першої придатної просторово-ускладненої основи,

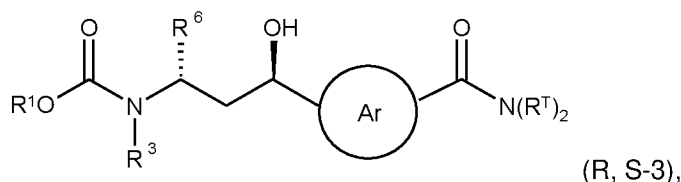
- де приведення в контакт вказаного першого зв'язувального засобу або активованого складного ефіру приводить до утворення (R, R)-формули 3, необов'язково, у формі солі, що має структуру:
- 20



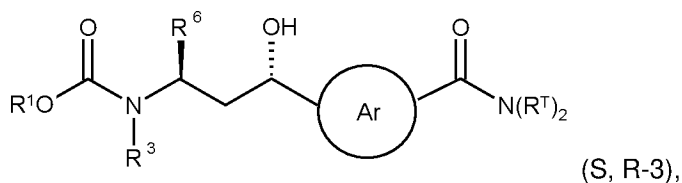
- 25 або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 3, необов'язково, у формі солі, як переважного оптичного ізомеру, необов'язково, що містить (S, S)-формулу 3, необов'язково, у формі солі, як оптичну домішку, що має структуру:



- 30 або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 3 або її солі, що, по суті, не містить (R, S)-формулу 3, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



- 35 і, що, по суті, не містить (S, R)-формулу 3, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

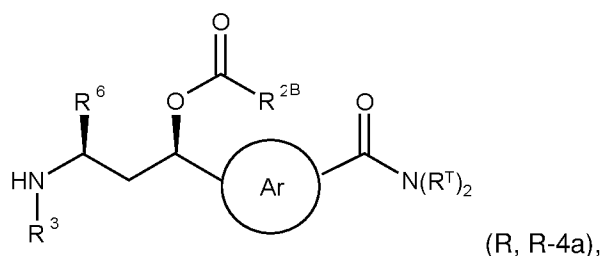


і, якщо присутні інші оптичні домішки, що містить (S, S)-формулу 3, необов'язково, у формі солі, як основну оптичну домішку, або

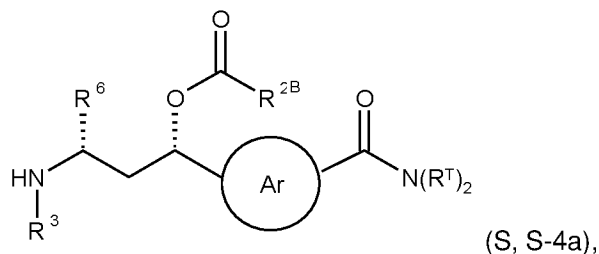
5 композиції (R, R)-формули 3, що, по суті, зберігає оптичну чистоту композиції (R, R)-формули 1a, отриманої на стадії (b'), або (R, R)-формули 2, отриманої на стадії (c); і де варіабельні групи (R, R)-формули 3 і її оптичних ізомерів зберігають свої значення з відповідних оптичних ізомерів формули 1a; і

де після стадії (g) слідує

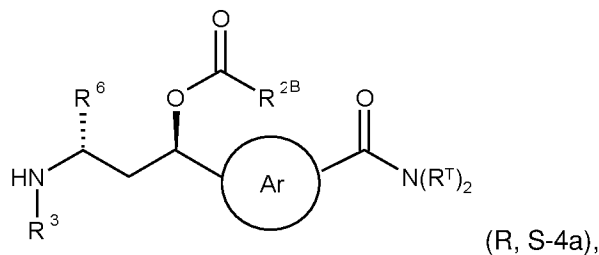
10 (h) приведення (R, R)-формули 3a, необов'язково, у формі солі, або її композиції в контакт з придатним засобом для зняття захисту, де приведення в контакт вказаного засобу для зняття захисту приводить до утворення (R, R)-формули 4a, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



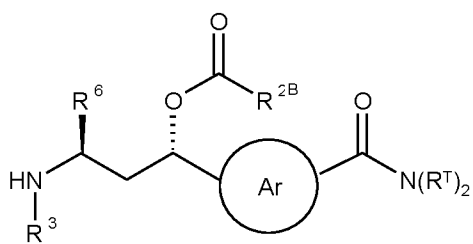
або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 4a або її солі як переважного оптичного ізомеру, необов'язково, що містить як оптичну домішку (S, S)-формулу 4a, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



або композиції, що містить (R, R)-формули 4a, що, по суті, не містить (R, S)-формулу 4a, необов'язково, у формі солі, і що має структуру:



і, що, по суті, не містить (S, R)-формулу 4a, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

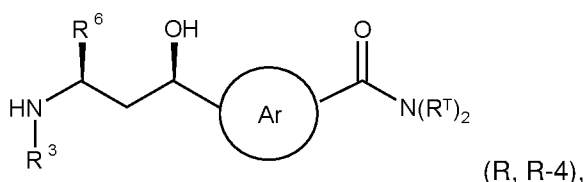


і, якщо присутні оптичні домішки, що містить (S, S)-формули 4а, необов'язково, у формі солі, як основну оптичну домішку, або

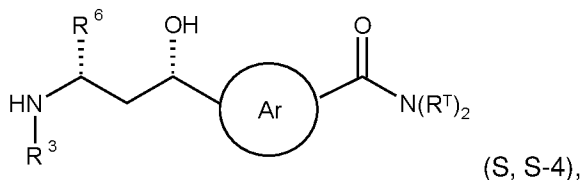
- 5 композиції (R, R)-формули 4а, що, по суті, зберігає оптичну чистоту композиції (R, R)-формули 1а, отриманої на стадії (b'), (R, R)-формули 2а, отриманої на стадії (c), або (R, R)-формули 3а, отриманої на стадії (g); і де варіабельні групи (R, R)-формули 4а і її оптичних ізомерів зберігають свої значення з відповідних оптичних ізомерів формули 1а, і варіабельні групи оптичних ізомерів формули 3а і формули 4а зберігають свої значення з формули С і
- 10 відповідних оптичних ізомерів формули 2а, або

де після стадії (g') слідує стадія (h'),

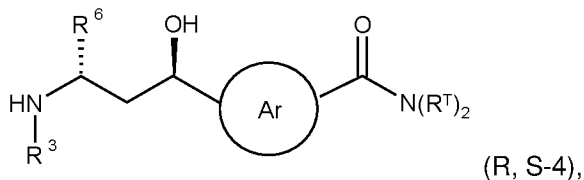
- (h') приведення (R, R)-формули 3, необов'язково, у формі солі, або її композиції в контакт з придатним засобом для зняття захисту, де приведення в контакт вказаного засобу для зняття захисту приводить до утворення (R, R)-формули 4, необов'язково, у формі солі, що має
- 15 структуру:



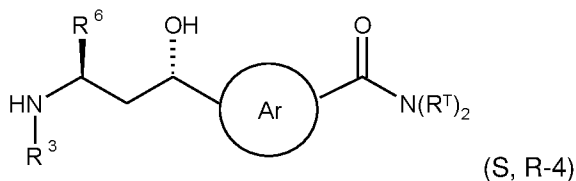
- 20 або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 4 або її солі як переважного оптичного ізомеру, необов'язково, що містить як оптичну домішку (S, S)-формули 4, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



- 25 або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 4, що, по суті, не містить (R, S)-формули 4, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



- 30 і (S, R)-формули 4, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



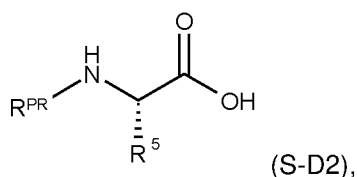
і, якщо присутні оптичні домішки, що містить (S, S)-формули 4а, необов'язково, у формі солі,

як основну домішку оптичного ізомеру, або

композиції (R, R)-формули 4, що, по суті, зберігає оптичну чистоту композиції (R, R)-формули 1а, отриманої на стадії (b'), (R, R)-формули 2, отриманої на стадії (c), або (R, R)-формули 3, отриманої на стадії (g'); і де варіабельні групи (R, R)-формули 4 і її оптичних ізомерів зберігають свої значення з відповідних оптичних ізомерів формули 1а, і варіабельні групи оптичних ізомерів формули 3 і формули 4 зберігають свої значення з формули С і відповідних оптичних ізомерів формули 2; і

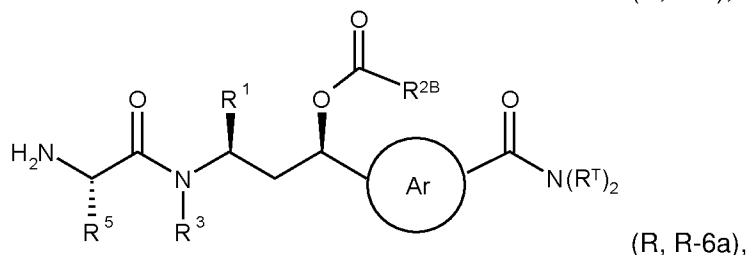
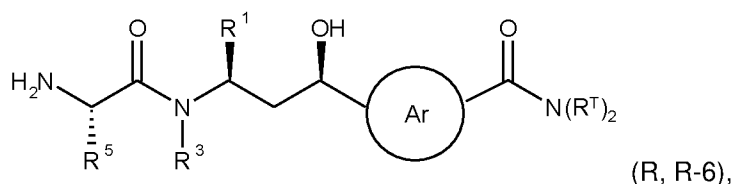
де після стадії (h) або (h') слідує (i):

(i) приведення (R, R)-формули 4 або (R, R)-формули 4а, необов'язково, у формі солі, або їх композиції в присутності другого зв'язувального засобу і, необов'язково, в присутності другої придатної просторово-ускладненої основи в контакт із захищеною амінокислотою, необов'язково, у формі солі, формули S-D2 або приведення в контакт з її активованим складним ефіром, необов'язково, в присутності другої придатної просторово-ускладненої основи, де захищена амінокислота формули S-D2 має структуру:



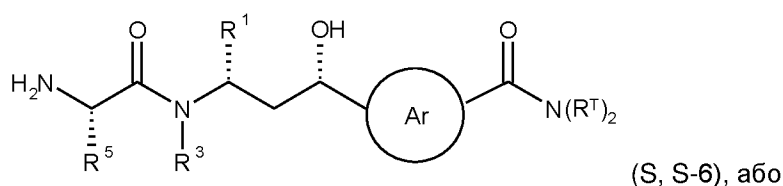
де R^{PR} є аміно-захисною групою,

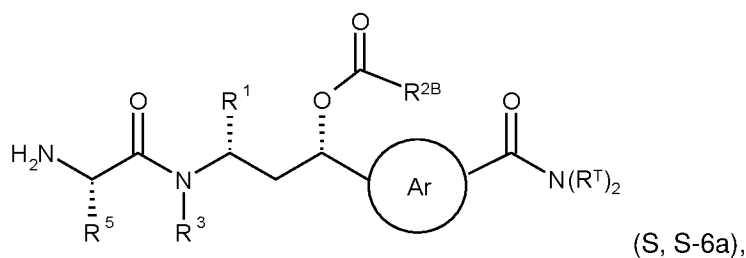
де приведення в контакт вказаного другого зв'язувального засобу або вказаного активованого складного ефіру захищеної амінокислоти на стадії (i) приводить до утворення захищеної проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули 5 або (R, R)-формули 5а, необов'язково, у формі солі, або її композиції, що при знятті захисту приводить до утворення незахищеної проміжної сполуки тубулізину, необов'язково, у формі солі, (R, R)-формули 6 або (R, R)-формули 6а, що має структуру:



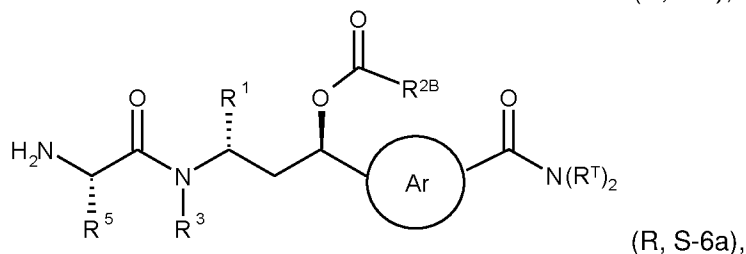
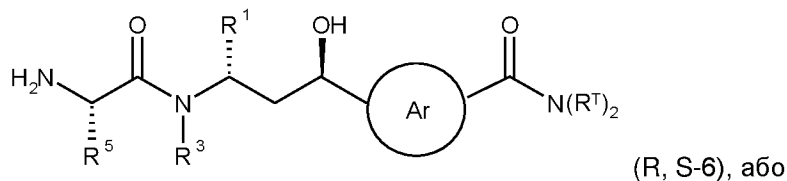
де значення варіабельних груп (R, R)-формули 5 і (R, R)-формули 6 або (R, R)-формули 5а і (R, R)-формули 6а і їх відповідних оптичних ізомерів зберігаються з відповідних оптичних ізомерів формули 4 або формули 4а і є такими, як визначено для відповідних оптичних ізомерів формули T1A,

або приводить до утворення композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 6 або (R, R)-формули 6а, необов'язково, у формі солі, як переважного оптичного ізомеру, необов'язково, як основну оптичну домішку (S, S)-формули 6 або (S, S)-формули 6а, необов'язково, у формі солі, що мають структуру:

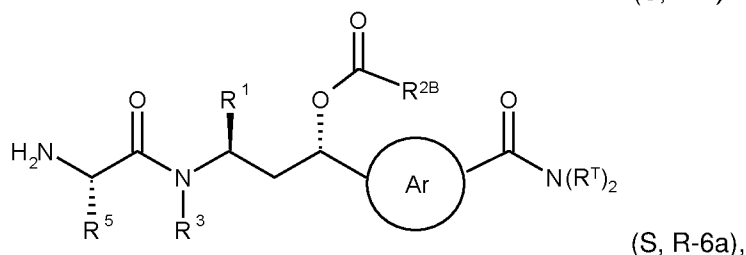
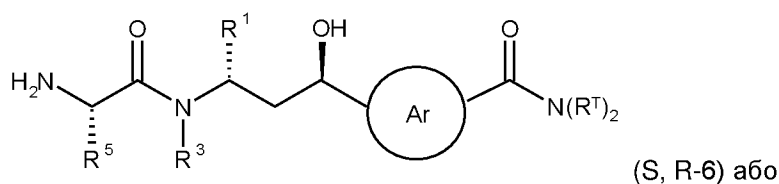




або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 6 або її солі, або (R, R)-формули 6а або її солі, що, по суті, не містить (R, S)-формули 6а або (R, S)-формули 6а, необов'язково, у формі солі, що мають структуру:

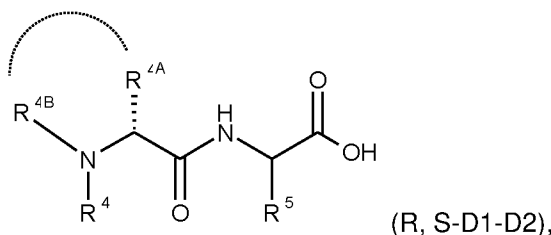


і (S, R)-формули 6 або (S, R)-формули 6а, необов'язково, у формі солі, що мають структуру:



і, якщо присутні оптичні домішки, що містить (S, S)-формули 6а або (S, S)-формули 6а, необов'язково, у формі солі, як основну оптичну домішку, або після стадії (h) або стадії (h') слідує стадія (i'):

(i') приведення (R, R)-формули 4 або (R, R)-формули 4а, необов'язково, у формі солі, або її композиції в присутності другого зв'язувального засобу і, необов'язково, в присутності другої придатної просторово-ускладненої основи в контакт з дипептидом (R, S)-D1-D2, необов'язково, у формі солі, або приведення в контакт з його активованим складним ефіром, необов'язково, в присутності другої придатної просторово-ускладненої основи, де дипептид має структуру:



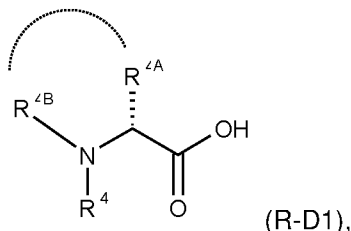
де варіабельні групи захищеної амінокислоти або дипептиду є такими, як визначено для (R, R)-формули T1A; і

5 де приведення вказаного другого зв'язувального засобу або приведення вказаного активованого складного ефіру дипептиду на стадії (i) в контакт з (R, R)-формули 4а, необов'язково, у формі солі, або її композиції приводить до отримання сполуки тубулізину (R, R)-формули T1A, необов'язково, у формі солі, або її композиції, або приведення в контакт з (R, R)-формули 4 приводить до отримання дезацетил-(R, R)-формули T1A, з якої при ацилюванні

10 отримують сполуку тубулізину (R, R)-формули T1A або її композицію.

У деяких переважних варіантах здійснення на стадії (i') отримують композицію, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули T1A, або на стадії (i) отримують композицію, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 6 або (R, R)-формули 6а, де композиція, по суті, зберігає оптичну чистоту композиції (R, R)-формули 1а, отриманої на стадії (b'), (R, R)-формули 2, отриманої на стадії (c), (R, R)-формули 2а, отриманої на стадії (d), (R, R)-формули 3а, отриманої на стадії (g), або (R, R)-формули 3а, отриманої на стадії (g'), (R, R)-формули 4а, отриманої на стадії (h), або (R, R)-формули 4, отриманої на стадії (h'), або (R, R)-формули 5а, отриманої на стадії (i).

20 У деяких з цих варіантів здійснення, що стосуються проміжної сполуки тубулізину (R, R)-(R, R)-формули 6 або (R, R)-формули 6а, необов'язково, у формі солі, або її композиції, сполуку тубулізину дезацетил-(R, R)-формули T1A або (R, R)-формули T1A, необов'язково, у формі солі, або її композиції отримують за допомогою приведення проміжної сполуки тубулізину або її композиції в контакт із аміновмісною кислотою формули R-D1 або її сіллю, що має структуру:



25

в присутності третього зв'язувального засобу і, необов'язково, в присутності третьої придатної просторово-ускладненої основи або за допомогою приведення проміжної сполуки тубулізину в контакт з активованим складним ефіром аміновмісної кислоти, необов'язково, в присутності третьої придатної просторово-ускладненої основи, де варіабельні групи є такими, як визначено для (R, R)-формули T1A,

30 де після впливу вказаного третього зв'язувального засобу, за допомогою якого отримують дезацетил-(R, R)-формули T1A, в деяких варіантах здійснення слідує ацилювання для отримання сполуки тубулізину (R, R)-формули T1A, необов'язково, у формі солі або її композиції,

35 де в переважних варіантах здійснення оптична чистота композиції (R, R)-формули 6 або (R, R)-формули 6а, по суті, зберігається в отриманій таким чином композиції (R, R)-формули T1A.

Переважні варіанти здійснення проміжних сполук тубулізину формули А, формули АВ і сполук тубулізину (R, R)-формули 1а, 2 і 2а і їх оптичних ізомерів є такими, як описано вище для "групи 4 варіантів здійснення".

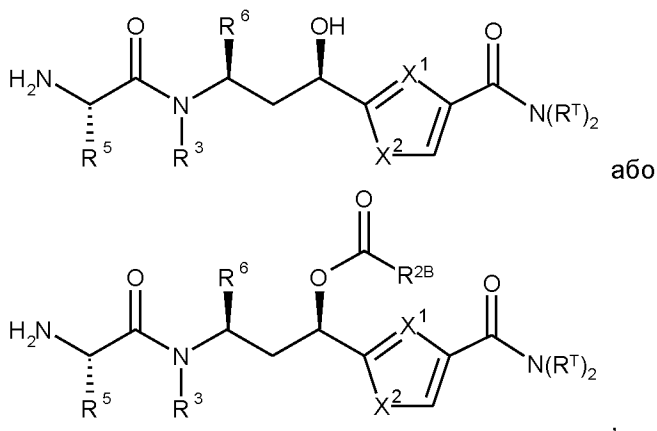
40 Таким чином, в переважних варіантах здійснення проміжних сполук тубулізину (R, R)-формули 3а, 4а, 5а і 6а і їх оптичних ізомерів, отриманих на стадіях (g), (h) і (i), відповідно, і проміжних сполук тубулізину (R, R)-формули 3, 4, 5 і 6 і їх оптичних ізомерів, отриманих на стадіях (g'), (h') і (i'), і сполуки тубулізину дезацетил-(R, R)-формули T1A і (R, R)-формули T1A і її оптичних ізомерів, отриманих на стадіях (g), (h) і (i') або (g'), (h') і (i') залишок Ar в колі є C₅-гетероариленом, необов'язково, у формі солі, включаючи, як необмежувальні приклади, C₅-гетероарилен, споріднений тіазолу, ізоксазолу, піразолу або імідазолу як батьківський

45

гетероцикл.

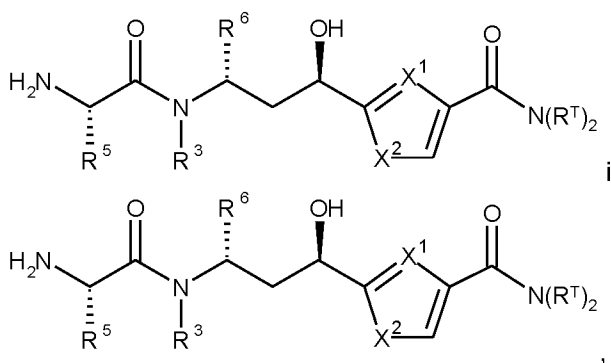
Таким чином, один із переважних варіантів здійснення винаходу стосується способу отримання проміжної сполуки тубулізину (R, R)-(R, R)-формули 6 або формули 6а, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

5



відповідно, або композиції, яка складається або складається, по суті, з (R, R)-формули 6 як переважного оптичного ізомеру, або композиції, яка складається або складається, по суті, з (R, R)-формули 6, що, по суті, не містить оптичні домішки (R, S)-формули 6 і (S, R)-формули 6, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, що мають структури:

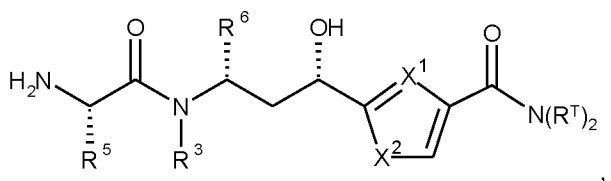
10



15

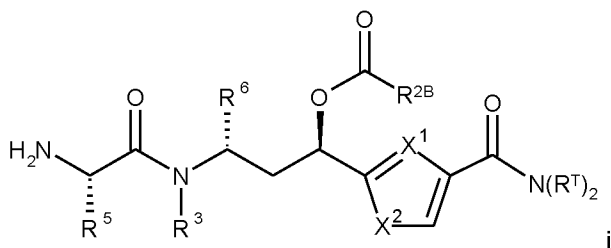
відповідно, і, якщо присутні домішки оптичних ізомерів, що містить (S, S)-формулу 6 як основну оптичну домішку, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

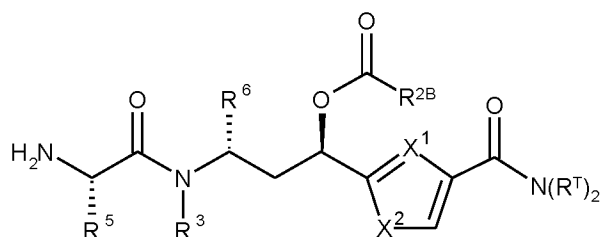
20



або композиції, яка складається або складається, по суті, з (R, R)-формули 6а як переважного оптичного ізомеру, або композиції, що складається з (R, R)-формули 6а, що, по суті, не містить оптичні домішки (R, S)-формули 6а і (S, R)-формули 6а, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, що мають структури:

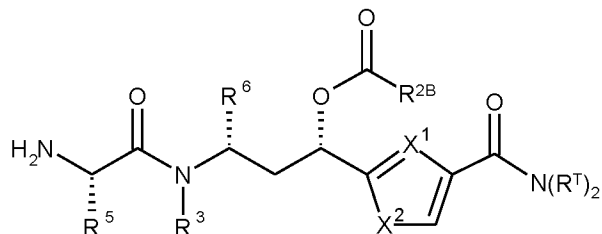
25





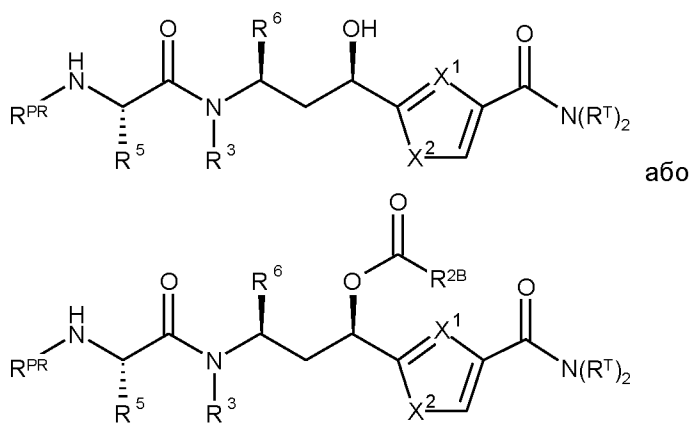
відповідно, і, якщо присутні домішки оптичних ізомерів, що містить (S, S)-формулу 6a як основну домішку оптичного ізомеру, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

5



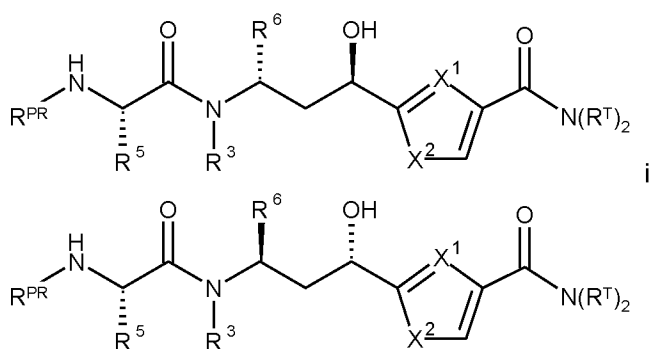
де спосіб додатково включає стадію зняття захисту (R, R)-формули 5 або формули 5a, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

10



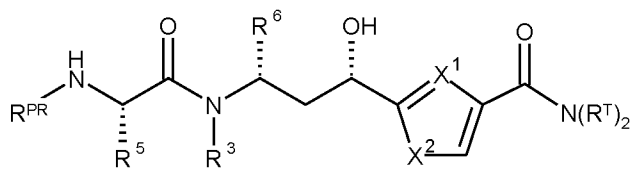
відповідно, або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 5 або її солей як переважного оптичного ізомеру, або композиції, яка складається або складається, по суті, з (R, R)-формули 5, що, по суті, не містить оптичні домішки (R, S)-формули 5 і (S, R)-формули 5, що мають структури:

15

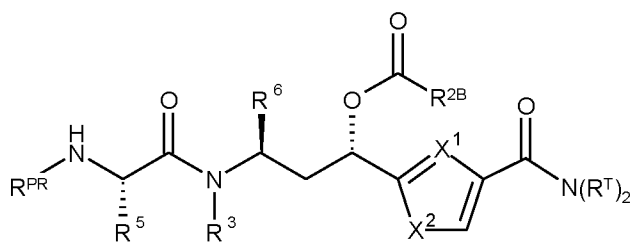
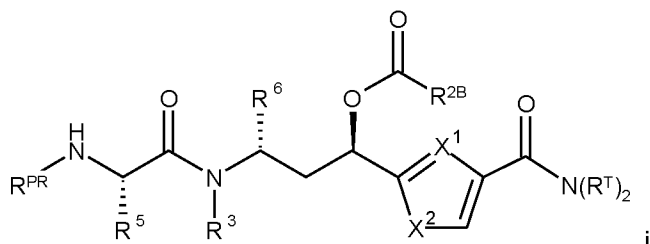


20

відповідно, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, і, якщо присутні оптичні домішки, що містить (S, S)-формулу 5 як основну оптичну домішку, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

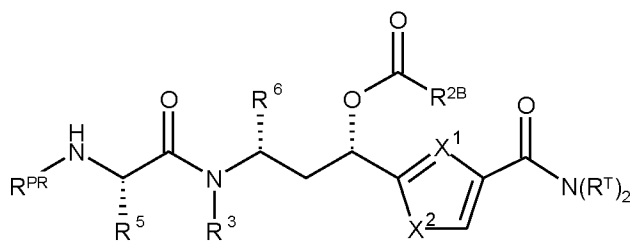


5 або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 5а або її солей як переважного оптичного ізомеру, або композиції, що складається з (R, R)-формули 5а, що, по суті, не містить оптичні домішки (R, S)-формули 5а і (S, R)-формули 5а, що мають структури:



10

відповідно, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, і, якщо присутні оптичні домішки, що містить (S, S)-формулу 5а як основну оптичну домішку, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



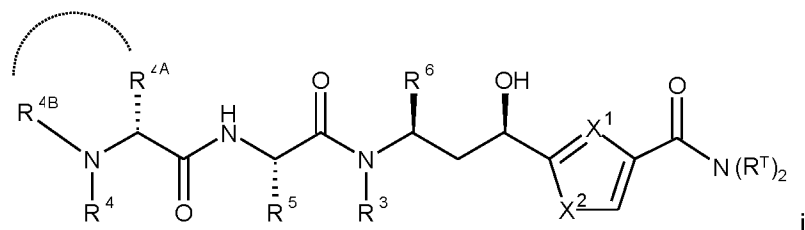
15

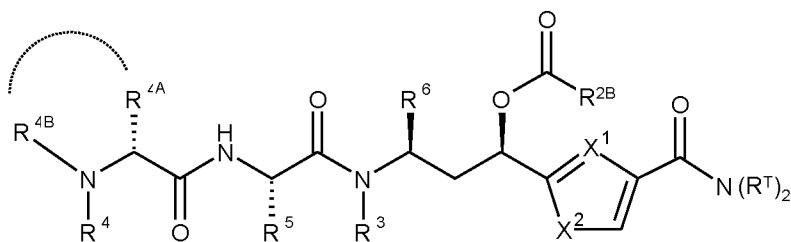
і де R^{PR} є придатною аміно-захисною групою, і значення інших варіабельних груп (R, R)-формули 5, (R, R)-формули 6, (R, R)-формули 5а, (R, R)-формули 6а і їх оптичних ізомерів зберігаються з відповідних оптичних ізомерів (R, R)-формули 4 і (R, R)-формули 4а, представлених в даному описі, і є такими, як описано вище в цій групі варіантів здійснення.

20

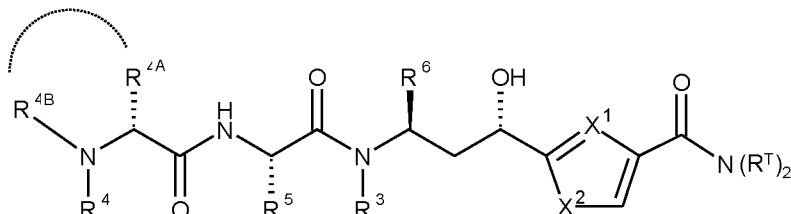
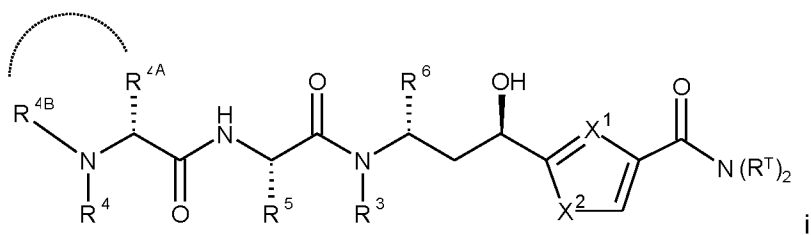
У іншому переважному варіанті здійснення даний винахід стосується способу отримання сполуки тубулізину (R, R)-формули T1A або сполуки тубулізину дезацил-(R, R)-формули T1A, з якої утворюється (R, R)-формула T1A після ацилювання, необов'язково, у формі солі, де тубулізин дезацил-(R, R)-формули T1A і (R, R)-формули T1A має структуру:

25

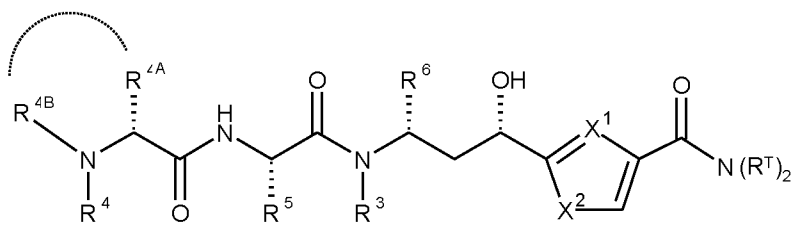




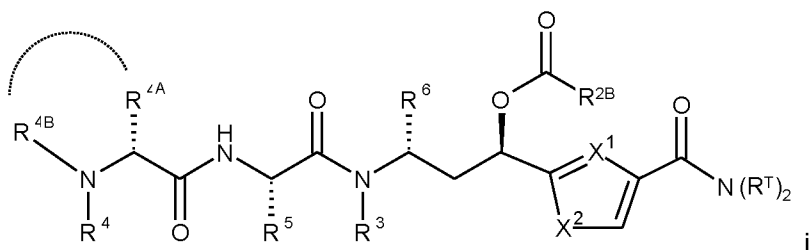
5 або даний винахід стосується способу отримання композиції, яка містить або, по суті, складається з дезацил-(R, R)-формули T1A, необов'язково, у формі солі, як переважного оптичного ізомеру, або композиції, що містить дезацил-(R, R)-формулу T1A або її сіль, що, по суті, не містить оптичні домішки дезацил-(R, S)-формули T1A і дезацил-(S, R)-формули T1A, що мають структури:

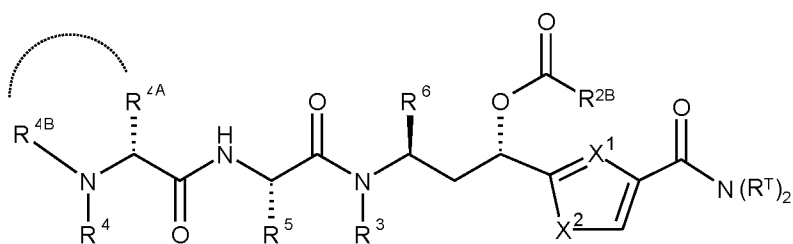


10 відповідно, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, і, якщо присутні домішки оптичних ізомерів, що містить дезацил-(S, S)-формули T1A, необов'язково, у формі солі, як основну оптичну домішку, що має структуру:

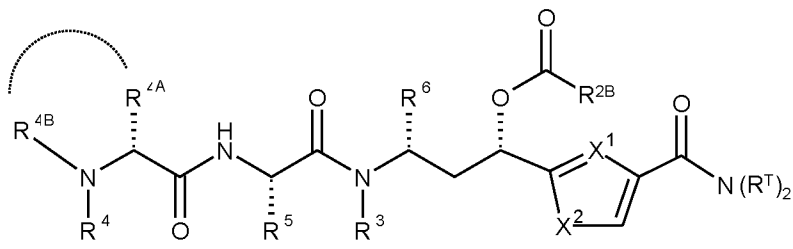


20 або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули T1A, необов'язково, у формі солі, як переважного оптичного ізомеру, або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули T1A або її солі, що, по суті, не містить оптичні домішки (R, S)-формули T1A і (S, R)-формули T1A, що мають структури:

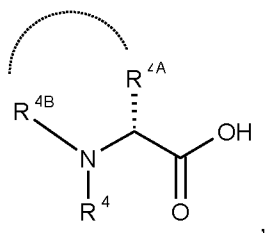




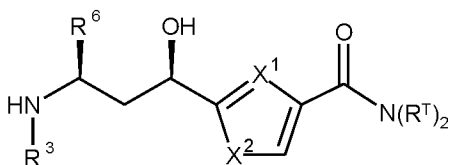
відповідно, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, і, якщо присутні домішки оптичних ізомерів, що містить (S, S)-формули T1A, необов'язково, у формі солі, як основну оптичну домішку, що має структуру:



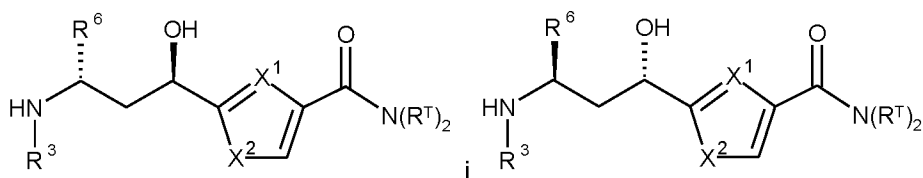
де сполуку тубулізину дезацил-(R, R)-формули T1A або (R, R)-формули T1A, необов'язково, у формі солі, або її композицію отримують за допомогою приведення проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули 6 або (R, R)-формули 6а, необов'язково, у формі солі, або її композиції в присутності третього зв'язувального засобу і, необов'язково, в присутності третьої придатної просторово-ускладненої основи в контакт з аміновмісною кислотою, необов'язково, у формі солі, що має структуру формули R-D1:



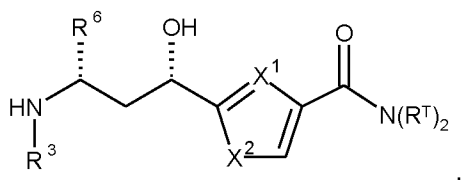
або приведення проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули 6 або (R, R)-формули 6а або її композиції в контакт з її активованим складним ефіром, необов'язково, в присутності третьої придатної просторово-ускладненої основи, де формула R-D1, переважно, являє собою D-N-метил-піпеколінову кислоту, необов'язково, у формі солі, або її активований складний ефір, або дезацил-(R, R)-формули T1A отримують за допомогою приведення проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули 4, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



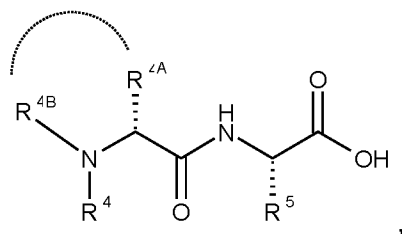
або її композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 4, або її солі як переважного оптичного ізомеру, або композиції (R, R)-формули 4, що, по суті, не містить домішки оптичних ізомерів (R, S)-формули 4 і (S, R)-формули 4, що мають структуру:



5 відповідно, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, і, якщо присутні інші оптичні домішки, що містить (S, S)-формулу 4 як основну оптичну домішку, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

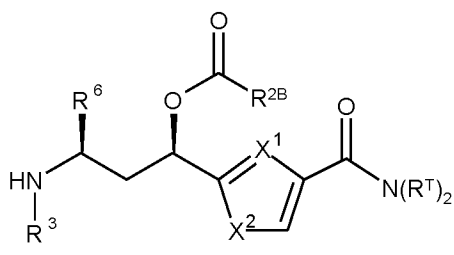


10 в присутності другого зв'язувального засобу і, необов'язково, в присутності другої придатної просторово-ускладненої основи в контакт з дипептидом (R, S)-D1-D2, що має структуру:

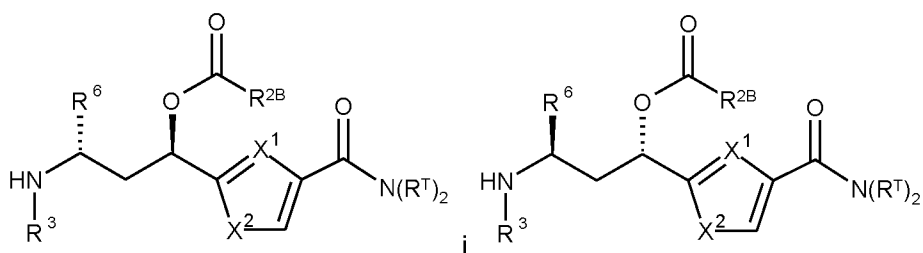


15 необов'язково, у формі солі, або приведення (R, R)-формули 4, необов'язково, у формі солі, або її композиції в контакт з активованим складним ефіром дипептиду, необов'язково, в присутності другої придатної просторово-ускладненої основи,

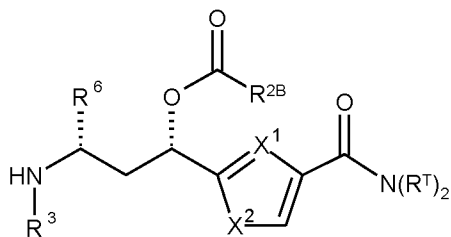
і де (R, R)-формулу T1A отримують за допомогою приведення проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули 4а, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



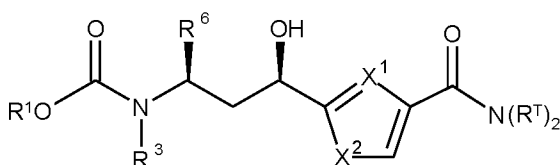
20 відповідно, або її композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 4а або її солі як переважного оптичного ізомеру, або композиції (R, R)-формули 4а, що, по суті, не містить домішки оптичних ізомерів (R, S)-формули 4а і (S, R)-формули 4а, що мають структуру:



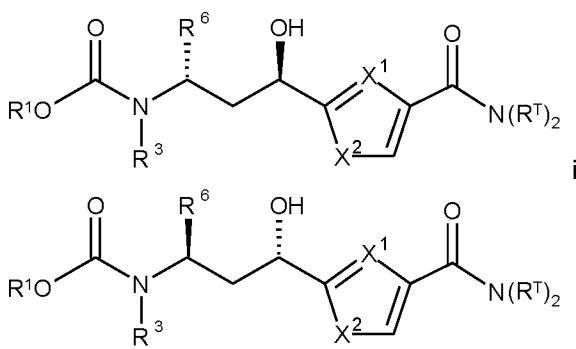
30 кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, і, якщо присутні інші оптичні домішки, що містить (S, S)-формулу 4а як основну оптичну домішку, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



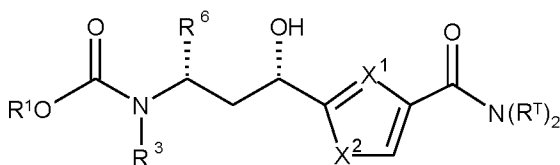
в присутності другого зв'язувального засобу і, необов'язково, в присутності другої придатної просторово-ускладненої основи, в контакт з дипептидом (R, S)-D1-D2 або його сіллю, або за допомогою приведення (R, R)-формули 4а, необов'язково, у формі солі, або її композиції в контакт з активованим складним ефіром дипептиду, необов'язково, в присутності другої придатної просторово-ускладненої основи, де (R, R)-формулу 4 або її композицію отримують за допомогою зняття захисту з проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули 3, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



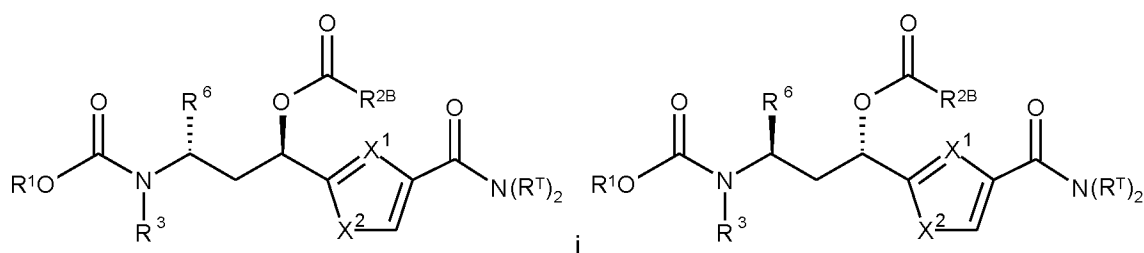
відповідно, або за допомогою зняття захисту з композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 3, що, по суті, не містить (R, S)-формули 3 і (S, R)-формули 3, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, і що мають структури:



відповідно, і, якщо присутні домішки оптичних ізомерів, що містить (S, S)-формулу 3 як основну домішку оптичного ізомеру, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

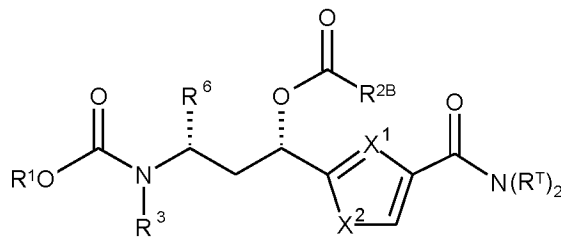


і де (R, R)-формулу 4а або її композицію отримують за допомогою зняття захисту з (R, R)-формули 3а або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 3а, що, по суті, не містить (R, S)-формули 3а і (S, R)-формули 3а, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, і що мають структури:



відповідно, і, якщо присутні домішки оптичних ізомерів, що містить (S, S)-формулу 3а як основну домішку оптичного ізомеру, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

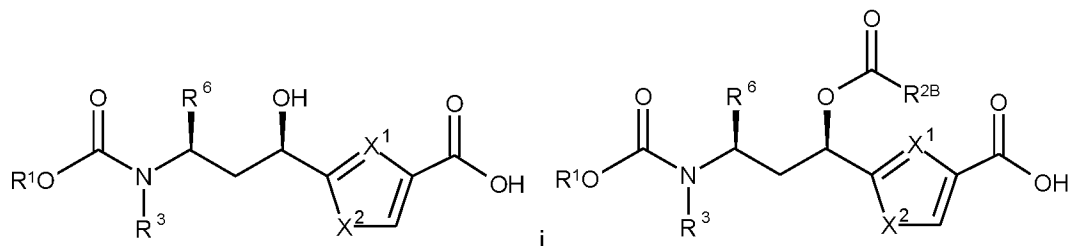
5



і де (R, R)-формулу 3, або (R, R)-формулу 3а, або їх композицію, своєю чергою, отримують за допомогою приведення сполуки формули С, що має структуру $\text{HN}(\text{R}^T)_2$, або її солі в присутності першого зв'язувального засобу і, необов'язково, в присутності першої придатної просторово-ускладненої основи в контакт зі сполукою тубуваліну (R, R)-формули 2 або (R, R)-формули 2а, необов'язково, у формі солі, або приведення сполуки формули С у контакт з активованим складним ефіром відповідної сполуки тубуваліну, необов'язково, в присутності першої придатної просторово-ускладненої основи, де (R, R)-формула 2 і (R, R)-формула 2а, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, мають структури:

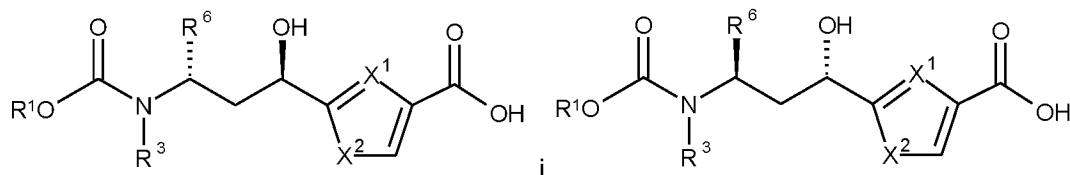
10

15



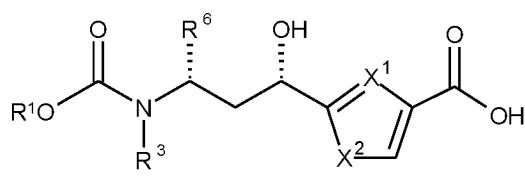
або (R, R)-формулу 3, своєю чергою, отримують за допомогою приведення вказаної формули С у контакт із композицією, що складається, по суті, з (R, R)-формули 2 або її солі як переважного оптичного ізомеру, де композиція, по суті, не містить оптичні домішки, необов'язково, у формі солі, (R, S)-формули 2 і (S, R)-формули 2, що мають структури:

20

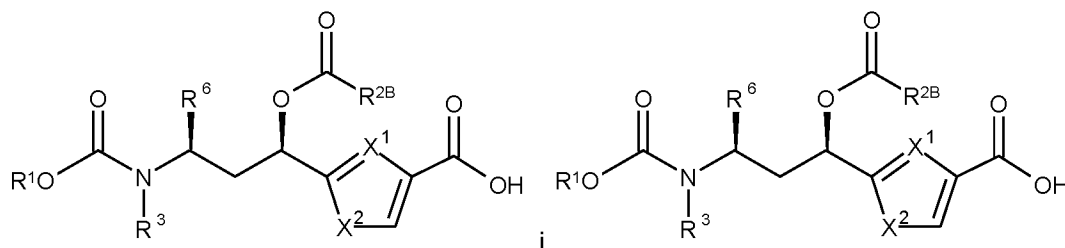


25

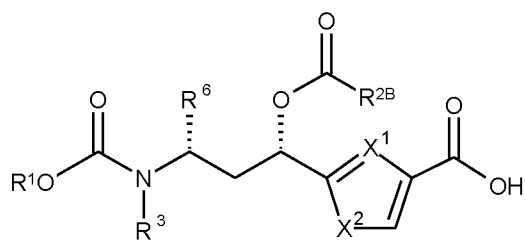
відповідно, і, якщо присутні домішки оптичних ізомерів, що містить (S, S)-формулу 2а, необов'язково, у формі солі, як основну домішку оптичного ізомеру, що має структуру:



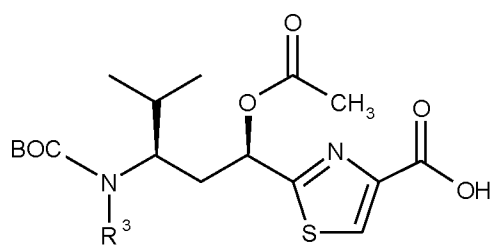
- і (R, R)-формулу 3а або її композицію, своєю чергою, отримують за допомогою приведення вказаної формули С в контакт з композицією, що складається, по суті, з (R, R)-формули 2а або її солі як переважного оптичного ізомеру, де композиція, по суті, не містить оптичні домішки, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, (R, S)-формули 2а і (S, R)-формули 2а, що мають структури:



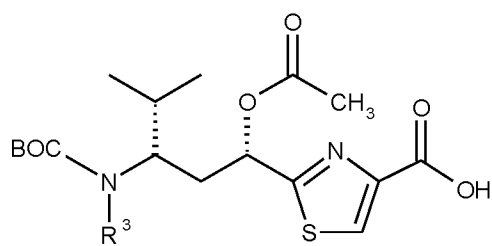
- відповідно, і, якщо присутні домішки оптичних ізомерів, що містить (S, S)-формулу 2а, необов'язково, у формі солі, як основну домішку оптичного ізомеру, що має структуру:



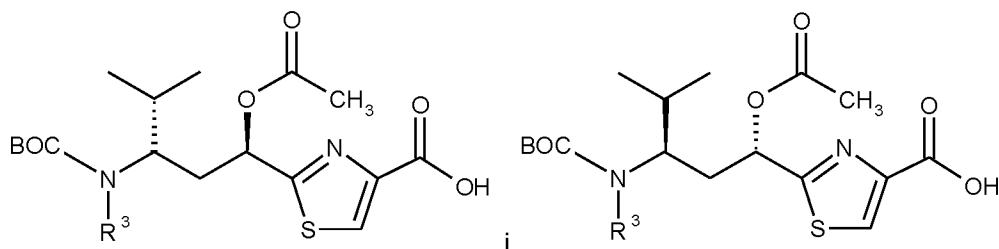
- де сполуку тубуваліну (R, R)-формули 2 і (R, R)-формули 2а отримують способом з "групи 3 варіантів здійснення" і "групи 4 варіантів здійснення", відповідно; і де в кожній з цих структур тубулізину і тубуваліну і їх проміжних сполук $X^1 \in =N-$, і $X^2 \in S, O$ або $N(R^{X2})-$, або $X^1 \in =C(R^{X1})-$, і $X^2 \in NR^{X2}$, де R^{X1} і R^{X2} незалежно вибрані з групи, яка складається з -H і необов'язково заміщеного C_1 - C_4 -алкілу, переважно, з групи, яка складається з -H, - CH_3 і - CH_2CH_3 . У переважних варіантах здійснення арил в колі є тiazол-1,3-ді-ілом. У більш переважних варіантах здійснення композиція тубуваліну формули 2а складається, по суті, з (R, R)-формули 2а, необов'язково, у формі солі, як переважного оптичного ізомеру, структура якого є наступною:



- і містить (S, S)-формулу 2а, необов'язково, у формі солі, як основну оптичну домішку, структура якої є наступною:

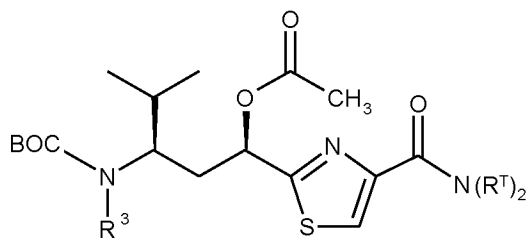


і, по суті, не містить домішки оптичних ізомерів (R, S)-формули 2a і (S, R)-формули 2a, кожний з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, структури яких є наступними:



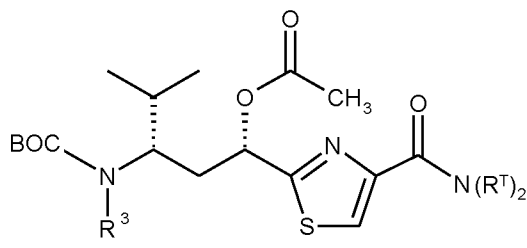
5

відповідно, таким чином, що приведення в контакт вказаного першого зв'язувального засобу приводить до утворення композиції формули 3a, що складається, по суті, з (R, R)-формули 3a, необов'язково, у формі солі, як переважного оптичного ізомеру, структура якого є наступною:



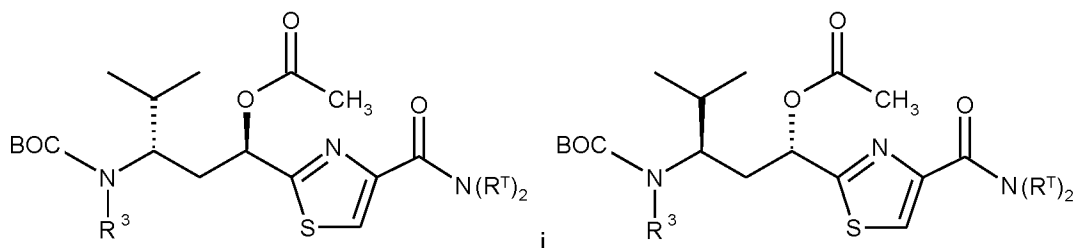
10

і що містить (S, S)-формулу 3a, необов'язково, у формі солі, як основну оптичну домішку, якщо такі домішки присутні, структура якої є наступною:



15

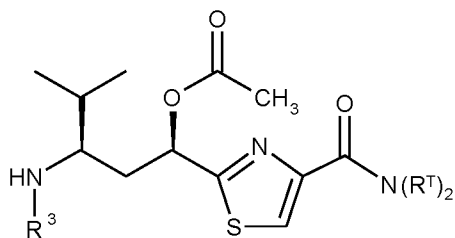
і, що, по суті, не містить оптичні домішки (R, S)-формули 3a і (S, R)-формули 3a, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, структури яких є наступними:



20

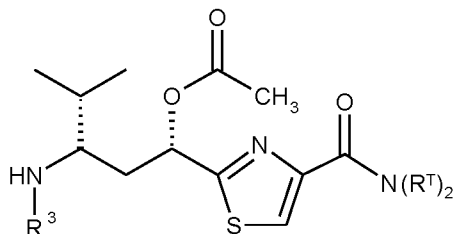
відповідно, і композиція формули 4a після зняття захисту з композиції формули 3a складається з (R, R)-формули 4a, необов'язково, у формі солі, як переважного оптичного ізомеру, що має структуру:

25



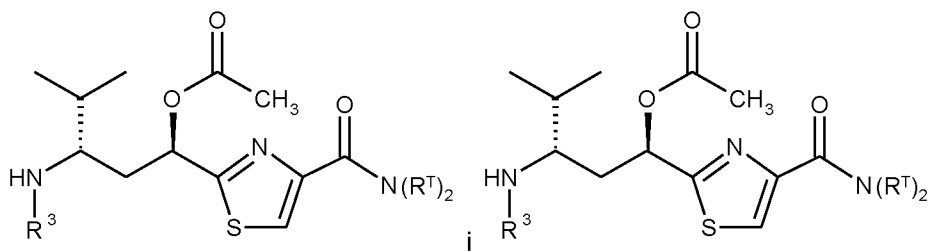
і містить (S, S)-формулу 4а, необов'язково, у формі солі, як основну оптичну домішку, якщо такі домішки присутні, структура якої є наступною:

5



і, по суті, не містить домішки оптичних ізомерів (R, S)-формули 4а і (S, R)-формули 4а, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, структури яких є наступними:

10

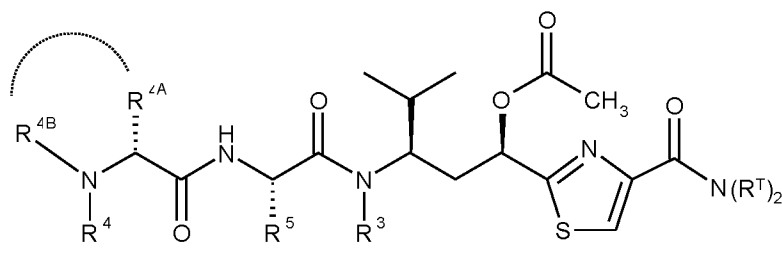


відповідно.

2.3.3 Група 8 варіантів здійснення

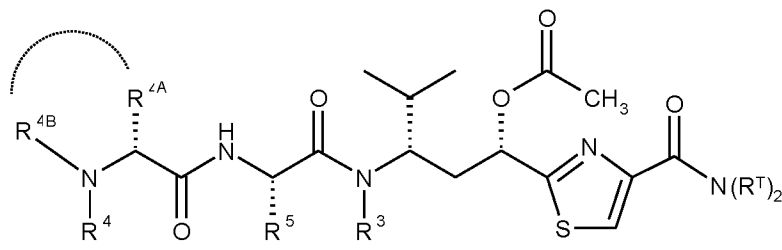
15

У додатковій групі варіантів здійснення даний винахід стосується способів отримання сполуки тубулізину (R, R)-формули T1A, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

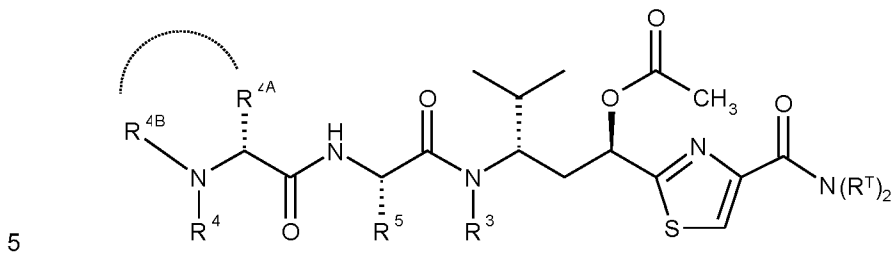


20

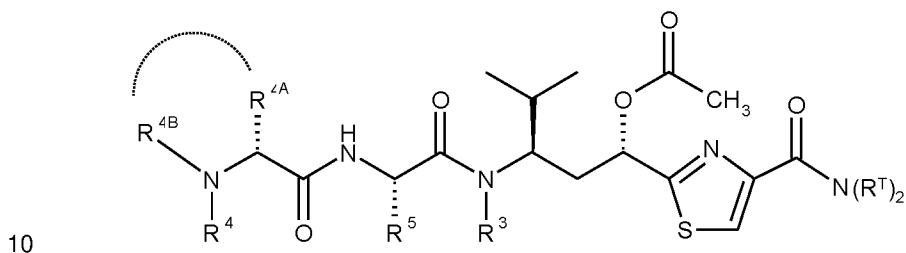
або композиції, яка містить або, по суті, складається з цієї сполуки тубулізину або її солі, де (R, R)-формула T1A є переважним оптичним ізомером і, необов'язково, містить (S, S)-формулу T1A як оптичну домішку, необов'язково, у формі солі, структура якої є наступною:



і, по суті, не містить оптичну домішку (R, S)-формули T1A, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



і по суті, не містить оптичну домішку (S, R)-формули T1A, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



де:

зігнутою пунктирною лінією вказана необов'язкова циклізація;

15 R^{2B} є насиченим C_1 - C_6 -алкілом, ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом, C_2 - C_8 -алкенілом або C_2 - C_4 -алкінілом, необов'язково заміщеним; і

R^3 є необов'язково заміщеним C_1 - C_6 -алкілом, зокрема, метилом, етилом або пропілом;

R^4 і R^5 незалежно являють собою необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл;

R^{4A} є атомом водню або необов'язково заміщеним C_1 - C_6 -алкілом;

R^{4B} є необов'язково заміщеним C_1 - C_6 -алкілом, або

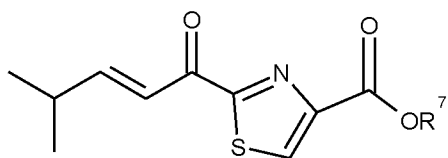
20 R^{4A} і R^{4B} разом з атомами, до яких вони приєднані, вказаними зігнутою пунктирною лінією, визначають необов'язково заміщений 5-, 6-, 7- або 8-членний азотовмісний гетероциклі, переважно, 6-членний азотовмісний гетероциклі;

один R^T є атомом водню або необов'язково заміщеним C_1 - C_6 -алкілом, а інший є необов'язково заміщеним C_1 - C_6 -алкілом або необов'язково заміщеним C_3 - C_6 -гетероалкілом,

25 де кожний необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл вибраний незалежно,

де сполука тубулізину (R, R)-формули T1A включає сполуку тубуваліну, отриману будь-яким із вказаних вище способів з "групи 4 варіантів здійснення", зокрема, способом, що включає стадії:

30 (а) приведення проміжної сполуки тубуваліну формули А, що має структуру:



в контакт з карбамат-аніоном сполуки формули В, де карбаматна сполука має структуру:

$R^3NHC(O)OR^1$,

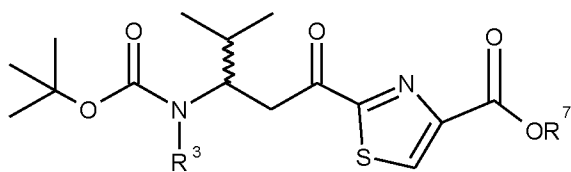
35 у придатному полярному, апротонному розчиннику, де вказане приведення в контакт є ефективним для аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля аніона сполуки формули В до сполуки формули А,

де вказану стадію (а) приведення в контакт, переважно, здійснюють за допомогою додавання тубувалінового акцептора реакції Міхаеля формули А до аніона сполуки формули В при підтриманні температури реакції від приблизно -20°C до приблизно -40°C ; і

40 (b) гасіння реакційної суміші вказаного сполученого приєднання кислотою Бренстеда для

отримання суміші оптичних ізомерів проміжних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї суміші, де суміш оптичних ізомерів представлена формулою АВ:

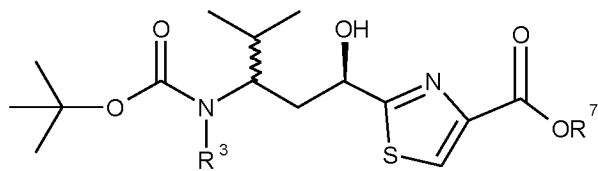
5



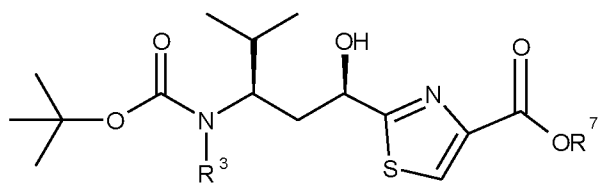
і, необов'язково, відділення енантімерної суміші формули АВ або її композиції від іншої частини реакційної суміші, отриманої на стадіях (а) і (b);

10 де варіабельні групи зберігають свої значення з формули А і формули В, або композиції, яка містить або, по суті, складається з цієї суміші;

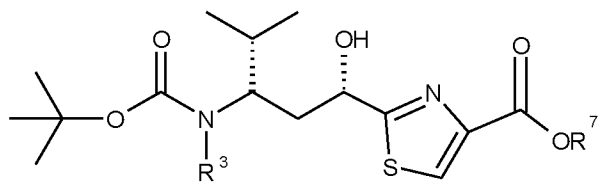
(с) приведення енантімерної суміші формули АВ або її композиції у контакт із придатним відновником, де вказане приведення в контакт з відновником приводить до утворення діастереомерної суміші сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, або композиції, яка містить або, по суті, складається з цієї суміші, представленої
15 формулою R-1a, що має структуру:



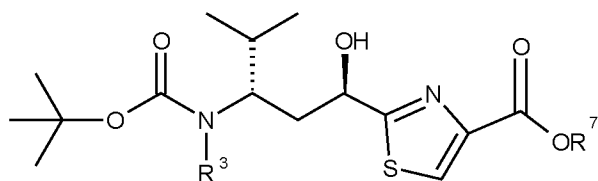
20 (b') розділення діастереомерів суміші для отримання діастереомера (R, R)-формули 1a, необов'язково, у формі солі, або композиції, яка містить або, по суті, складається з цього діастереомера або його солі як переважного оптичного ізомеру, що має структуру:



25 і, необов'язково, що містить як оптичну домішку (S, S)-формулу 1a, необов'язково, у формі солі, структура якої є наступною:



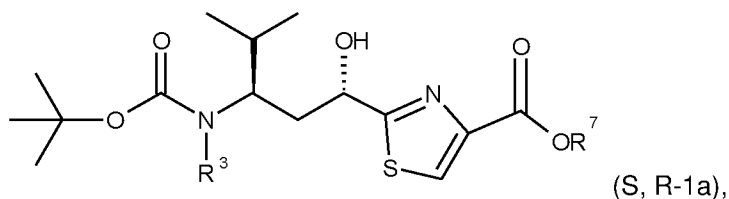
30 або композиції (R, R)-формули 1a або її солі, що, по суті, не містить відповідний діастереомер (R, S)-формули 1a, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



(R, S-1a),

і, що, по суті, не містить його енантіомер (S, R)-формули 1a, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

5

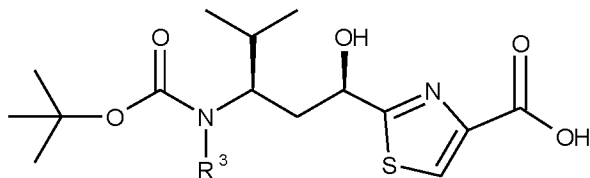


і, якщо присутні оптичні домішки, переважно, що містить (S, S)-формули 1a, необов'язково, у формі солі, як основну домішку оптичного ізомеру, де варіабельні групи (R, R)-формули 1a і її оптичних ізомерів зберігають свої значення з формули АВ;

10

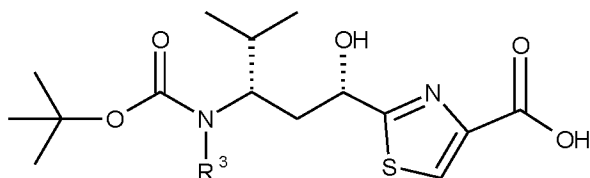
(d) приведення (R, R)-формули 1a, необов'язково, у формі солі, або її композиції у контакт із придатним гідролізуючим засобом, де приведення в контакт вказаного гідролізуючого засобу приводить до утворення відповідного діастереомера (R, R)-формули 2, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

15



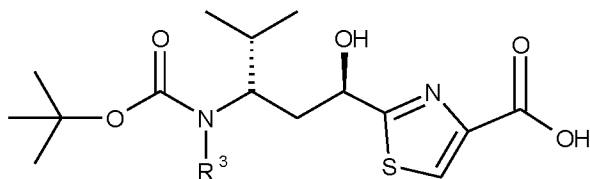
або композиції, яка містить або, по суті, складається з цього діастереомера або його солі як переважного оптичного ізомеру і, необов'язково, що містить як оптичну домішку відповідний енантіомер (S, S)-формули 2, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

20



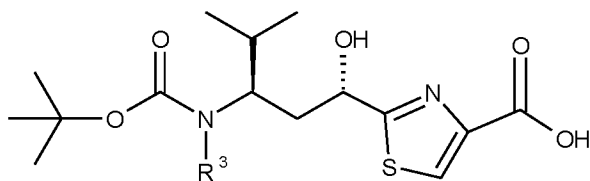
або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 2 або її солі, що, по суті, не містить діастереомер (R, S)-формули 2, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

25



і, що, по суті, не містить енантіомер (S, R)-формули 2, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

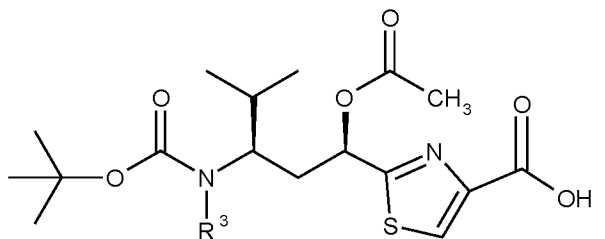
30



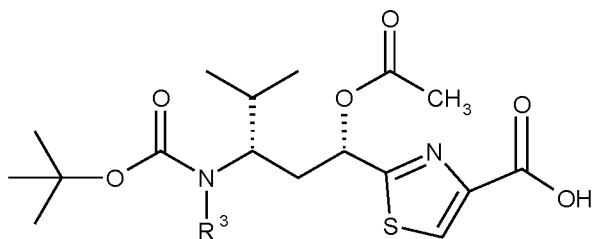
і, якщо присутні оптичні домішки, переважно, що містить (S, S)-формулу 2, необов'язково, у

формі солі, як основну домішку оптичного ізомеру, де варіабельні групи (R, R)-формули 2 і її оптичних ізомерів зберігають свої значення з (R, R)-формули 1а;

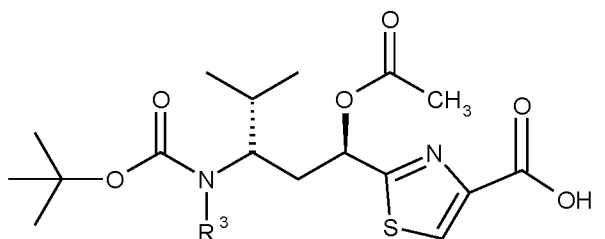
- 5 (е) приведення діастереомера (R, R)-формули 2, необов'язково, у формі солі, або його композиції в контакт з придатним ацетилюючим засобом, де приведення в контакт вказаного ацетилюючого засобу приводить до утворення діастереомера (R, R)-формули 2а, необов'язково, у формі солі, як переважного оптичного ізомеру, що має структуру:



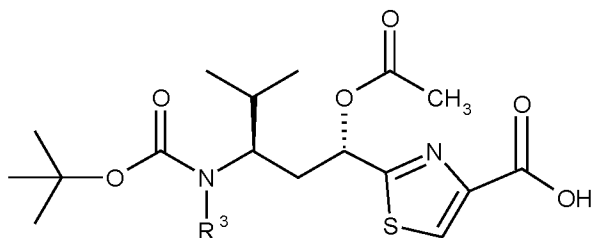
- 10 або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 2а або її солі як переважного оптичного ізомеру, і, якщо присутні оптичні домішки переважно, що містить (S, S)-формулу 2а як основну оптичну домішку, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



- 15 або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 2а або її солі, що, по суті, не містить (R, S)-формулу 2а, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



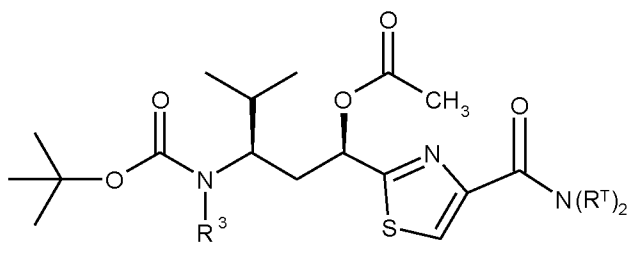
- 20 і, що, по суті, не містить відповідний енантіомер (S, R)-формули 2а, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



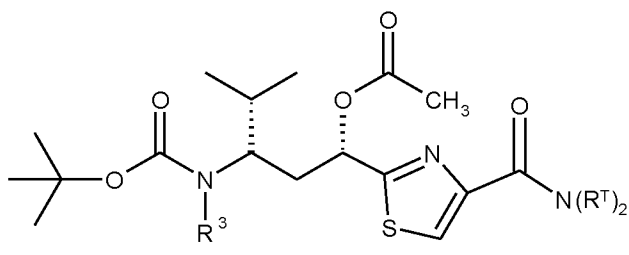
- 25 і, якщо присутні оптичні домішки, переважно, що містить (S, S)-формулу 2а, необов'язково, у формі солі, як основну оптичну домішку,
де варіабельні групи (R, R)-формули 2а і її оптичних ізомерів зберігають своє значення з (R, R)-формули 1а; і
30 де вказане включення (R, R)-формули 2а приводить до утворення сполуки тубулізину (R, R)-формули Т1А, необов'язково, у формі солі, або її композиції.

У переважних варіантах здійснення у випадку цього включення після стадії (d) слідує стадії:

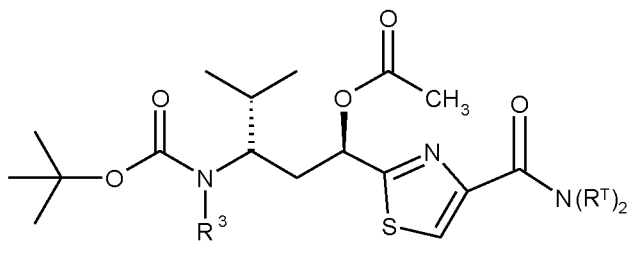
- (g) приведення діастереомера (R, R)-формули 2а або її композиції, необов'язково, у формі солі, в контакт зі сполукою формули С, що має структуру $\text{HN}(\text{R}^T)_2$, необов'язково, у формі солі, де кожний R^T є таким, як визначено для (R, R)-формули Т1А, в присутності першого зв'язувального засобу і, необов'язково, в присутності першої просторово-ускладненої основи або приведення сполуки формули С, необов'язково, в присутності першої просторово-ускладненої основи в контакт з активованим складним ефіром діастереомера (R, R)-формули 2а або його солі для отримання (R, R)-формули 3а як переважного оптичного ізомеру, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



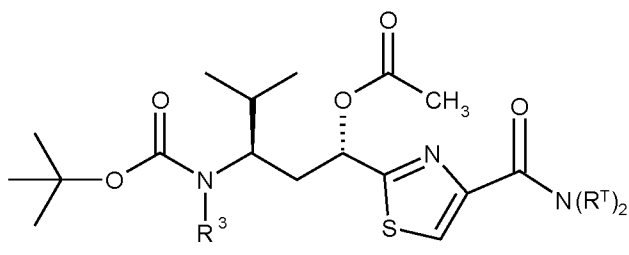
- або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 3а як переважного оптичного ізомеру і, необов'язково, що містить (S, S)-формулу 3а, необов'язково, у формі солі, як оптичну домішку, що має структуру:



- або композиції, що містить (R, R)-формули 3а або її сіль, що, по суті, не містить (R, S)-формулу 3а, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



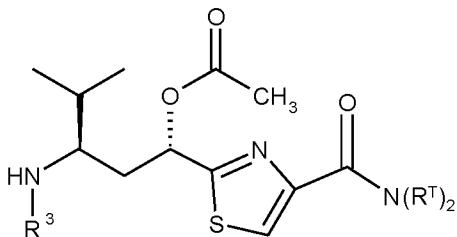
- і, що, по суті, не містить (S, R)-формулу 3а, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



- і, якщо присутні оптичні домішки, переважно, що містить (S, S)-формулу 2, необов'язково, у формі солі, як основну оптичну домішку;

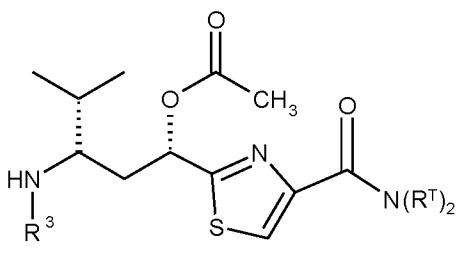
(h) приведення (R, R)-формули 3, необов'язково, у формі солі, або її композиції в контакт з

придатним засобом для зняття захисту для утворення (R, R)-формули 4, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



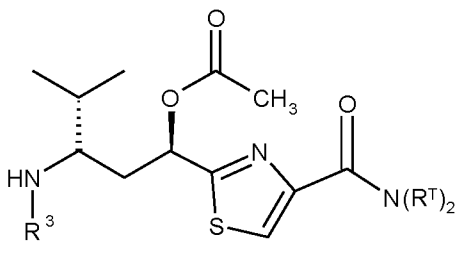
5

або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 4а як переважного оптичного ізомеру і, необов'язково, що містить (S, S)-формулу 4а, необов'язково, у формі солі, як оптичну домішку, що має структуру:



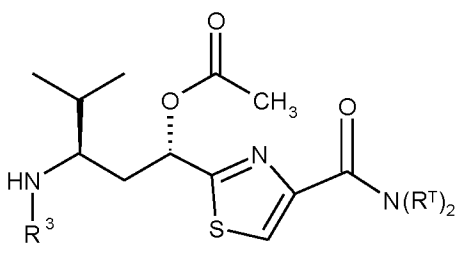
10

або композиції, що містить (R, R)-формулу 4а, що, по суті, не містить (R, S)-формулу 4а, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



15

і, що, по суті, не містить (S, R)-формулу 4а, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



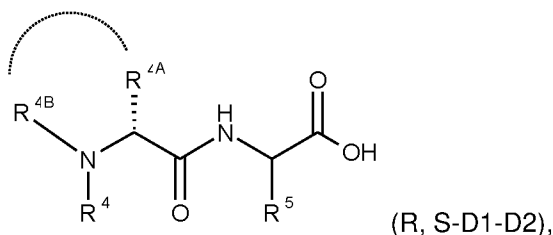
20

і, якщо присутні оптичні домішки, переважно, що містить (S, S)-формулу 2, необов'язково, у формі солі, як основну оптичну домішку; і

де варіабельні групи (R, R)-формули 3а і (R, R)-формули 4а і їх оптичних ізомерів зберігають свої значення з формули С і (R, R)-формули 2а і їх відповідних оптичних ізомерів; і

25

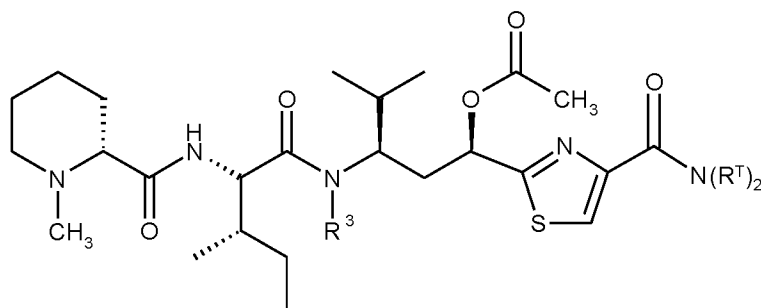
(і) приведення (R, R)-формули 4а, необов'язково, у формі солі, або її композиції в присутності другого зв'язувального засобу і, необов'язково, в присутності другої просторово-ускладненої основи в контакт з дипептидом (R, S)-D1-D2, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



або приведення цього діастереомера або композицій в контакт з активованим складним ефіром дипептиду, необов'язково, в присутності другої просторово-ускладненої основи, де варіабельні групи дипептиду є такими, як визначено для (R, R)-формули T1A; і де приведення в

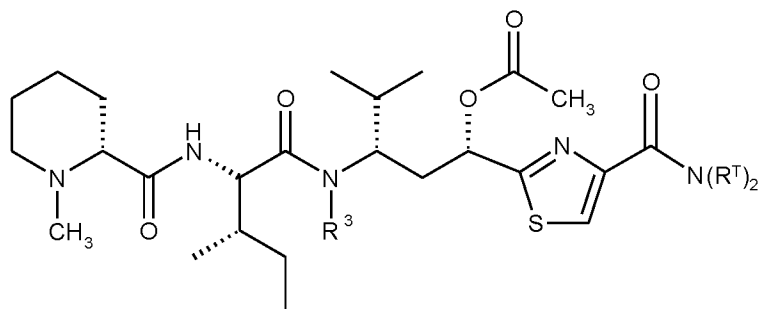
контакт вказаного другого зв'язувального засобу або вказаного активованого складного ефіру дипептиду приводить до утворення сполуки тубулізину (R, R)-формули T1A, необов'язково, у формі солі, або її композиції.

Серед цих більш переважних варіантів здійснення, в особливо переважних варіантах здійснення отримують сполуку тубулізину (R, R)-формули T1A, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

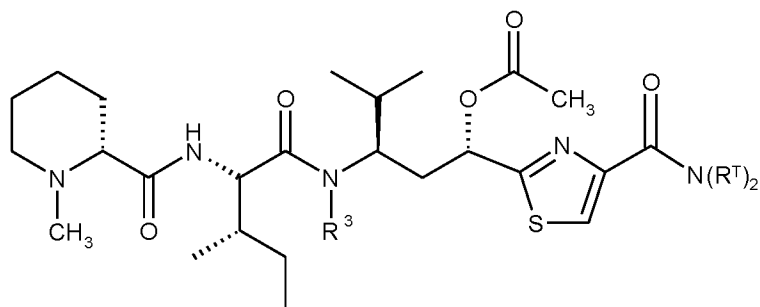
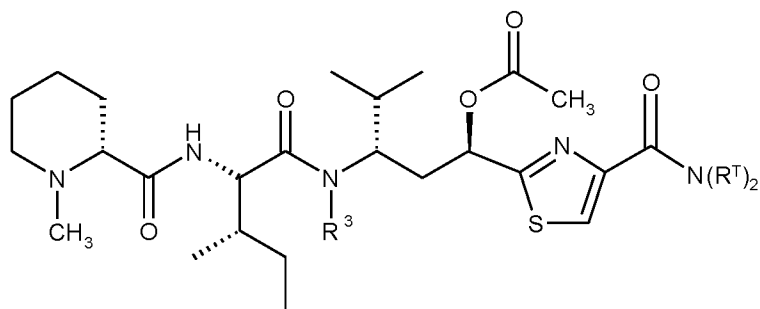


де R^3 є метилом, етилом або пропілом; один R^T є атомом водню, а інший є необов'язково заміщеним C_1 - C_6 -алкілом,

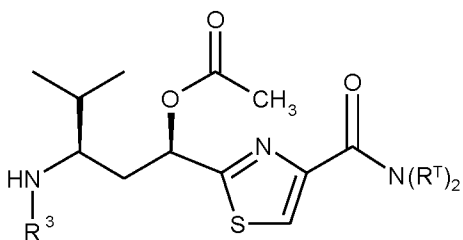
або в особливо переважних варіантах здійснення отримують композицію, що містить (R, R)-формулу T1A, необов'язково, у формі солі, як переважний оптичний ізомер і що містить (S, S)-формулу T1A як оптичну домішку, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



або її сіль, і/або, що, по суті, не містить оптичні домішки (R, S)-формули T1A і (S, R)-формули T1A, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, що мають структури:

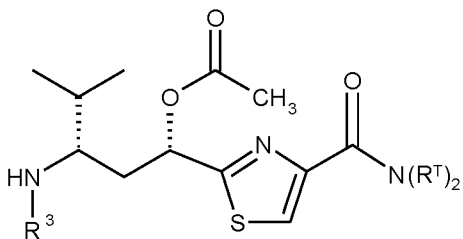


5 відповідно, де сполуку тубулізину (R, R)-формули T1A, необов'язково, у формі солі, або її композицію отримують за допомогою приведення проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули 4a, необов'язково, у формі солі, або її композиції, де (R, R)-формула 4a, необов'язково, у формі солі, є переважним оптичним ізомером, що має структуру:



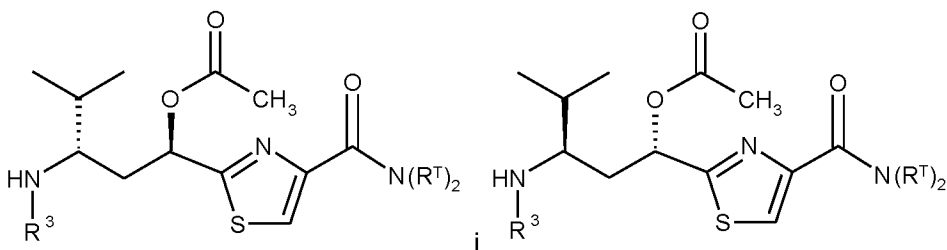
10

і що містить (S, S)-формулу 4a як основну оптичну домішку, якщо такі домішки присутні, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



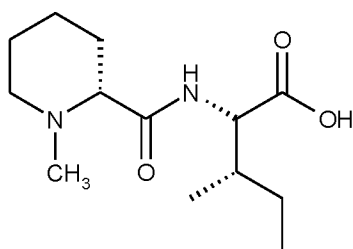
15

і/або, по суті, не містить домішки оптичних ізомерів (R, S)-формули 4a і (R, S)-формули 4a, кожний з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, і має структуру:



відповідно, в присутності другого зв'язувального засобу і, необов'язково, в присутності другої просторово-ускладненої основи в контакт з дипептидом D-N-метил-піпекोलіл-ізолейцин-ОН, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

5



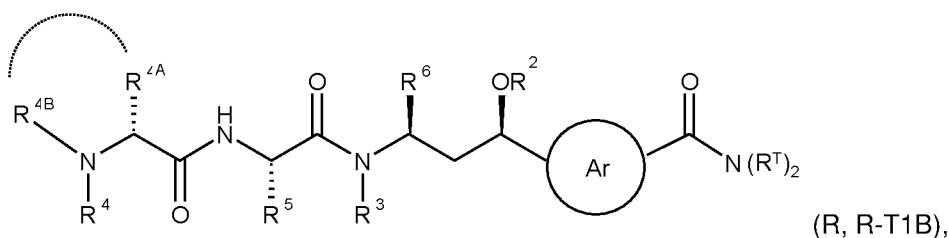
або його активованим складним ефіром, необов'язково, в присутності другої просторово-ускладненої основи, де композицію (R, R)-формули 4a отримують, як описано вище.

У особливо переважних варіантах здійснення в будь-якому з (R, R)-формул 2a-4a і (R, R)-формулі T1A і їх оптичних ізомерах R³ є -CH₃.

2.3.4 Група 9 варіантів здійснення

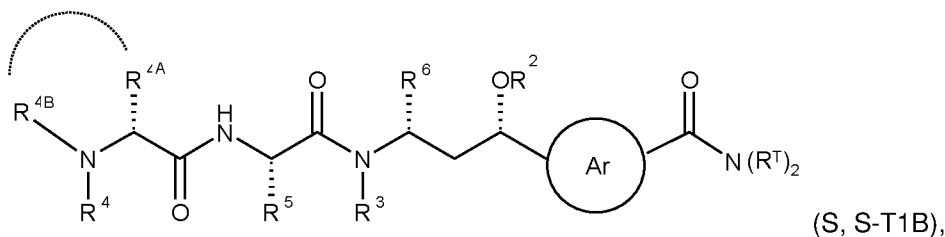
У додатковій групі варіантів здійснення даний винахід стосується способів отримання сполуки тубулізину (R, R)-формули T1B, необов'язково, у формі солі, або композиції, яка містить або, по суті, складається з цієї сполуки тубулізину або її солі, що має структуру:

15



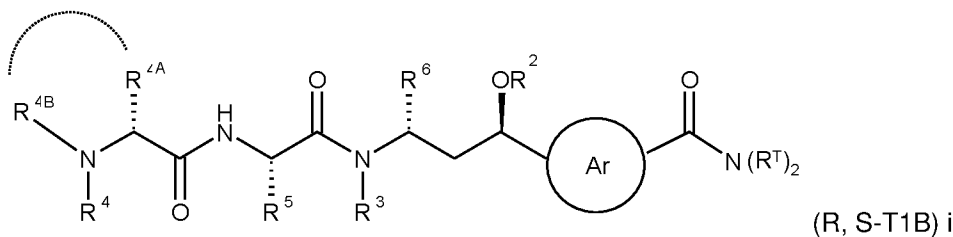
або її композиції, в якій (R, R)-формула T1B або її сіль є переважним оптичним ізомером, і що містить домішку оптичного ізомеру, необов'язково, у формі солі, (S, S)-формули T1B, що має структуру:

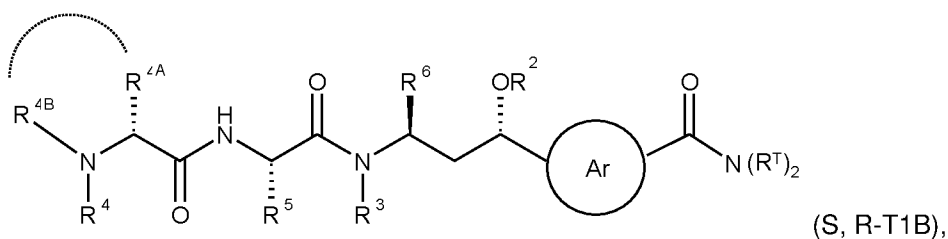
20



і/або, що, по суті, не містить домішки оптичних ізомерів (R, S)-формули T1B і (S, R)-формули T1B, кожний з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, що мають структури:

25





відповідно, де:

зігнутою пунктирною лінією вказана необов'язкова циклізація;

5 R^2 є необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_6 -алкілом або необов'язково заміщеним ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом, або R^2 є R^{2A} , де R^{2A} є $-CH_2OR^{2C}$, де

R^{2C} є насиченим C_1 - C_8 -алкілом або ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним;

Ar в колі являє собою 5-членний гетероарилен, де вказані необхідні замісники в цьому гетероарилени знаходяться у 1,3-взаємозв'язку один з одним з необов'язковою заміною в інших

10 положеннях;

R^3 є необов'язково заміщеним C_1 - C_6 -алкілом, зокрема, метилом, етилом або пропілом;

R^4 , R^5 і R^6 незалежно являють собою необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл;

R^{4A} є атомом водню або необов'язково заміщеним C_1 - C_6 -алкілом;

R^{4B} є необов'язково заміщеним C_1 - C_6 -алкілом, або

15 R^{4A} і R^{4B} разом з атомами, до яких вони приєднані, вказаними зігнутою пунктирною лінією, визначають необов'язково заміщений 5-, 6-, 7-, або 8-членний азотовмісний гетероциклі, переважно, 6-членний азотовмісний гетероциклі; і

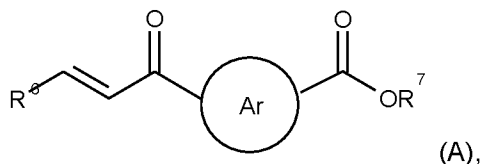
один R^T є атомом водню або необов'язково заміщеним алкілом, а інший є необов'язково заміщеним C_1 - C_6 -алкілом або необов'язково заміщеним C_3 - C_6 -гетероалкілом,

20 де кожний необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл вибраний незалежно,

де сполука тубулізину включає сполуку тубуваліну, отриману будь-яким із вказаних вище способів з "групи 5 варіантів здійснення", зокрема:

способом, що включає стадії:

(a) приведення проміжної сполуки тубуваліну формули A:



в контакт з карбамат-аніоном сполуки формули B, де карбаматна сполука має структуру:

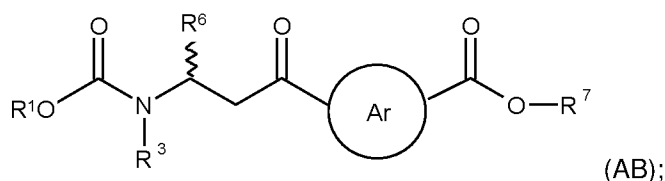
$R^3NHC(O)OR^1$,

30 у придатному полярному, апротонному розчиннику, де вказане приведення в контакт є ефективним для аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля аніона сполуки формули B до сполуки формули A,

де вказану стадію (a) приведення в контакт, переважно, здійснюють за допомогою додавання тубувалінового акцептора для реакції Міхаеля формули A до аніона сполуки

35 формули B при підтриманні температури реакції від приблизно -20°C до приблизно -40°C ; і

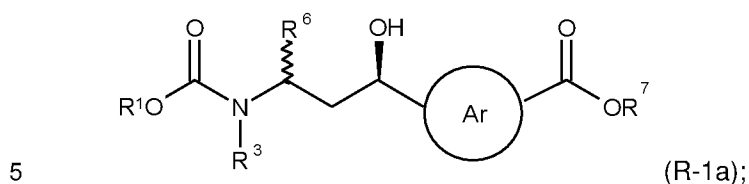
(b) гасіння реакційної суміші вказаного сполученого приєднання кислотою Бренстеда для отримання суміші оптичних ізомерів проміжних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї суміші, де суміш оптичних ізомерів представлена формулою AB:



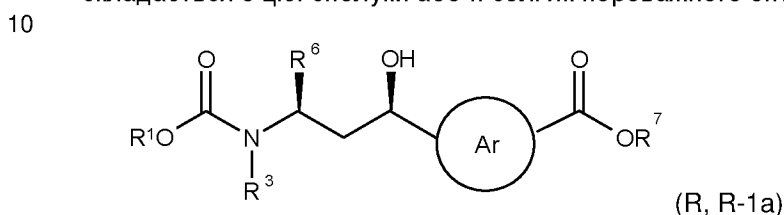
і, необов'язково, відділення енантімерної суміші формули AB або її композиції від іншої частини реакційної суміші, отриманої на стадіях (a) і (b);

45 (c) приведення енантімерної суміші формули AB або її композиції у контакт із придатним

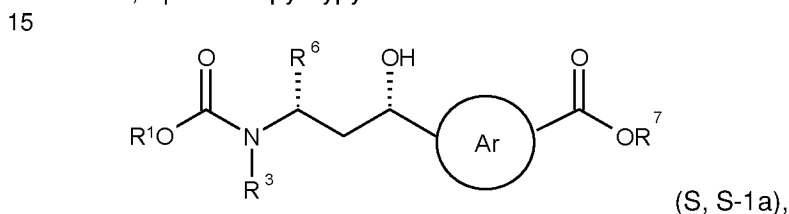
відновником, де приведення в контакт вказаного відновника приводить до утворення діастереомірної суміші або композиції, яка містить або, по суті, складається з цієї суміші, представлені формулою R-1a:



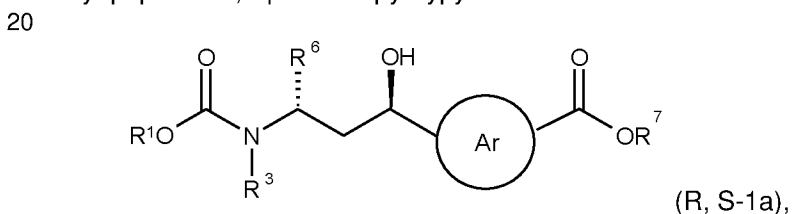
(с') розділення діастереомерів, кожний з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, для отримання сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1a або композиції, яка містить або, по суті, складається з цієї сполуки або її солі як переважного оптичного ізомеру, що має структуру:



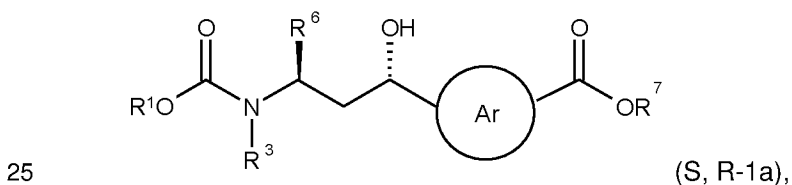
і, необов'язково, що містить як оптичну домішку (S, S)-формулу 1a, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



або композиції (R, R)-формули 1a, що, по суті, не містить (R, S)-формулу 1a, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

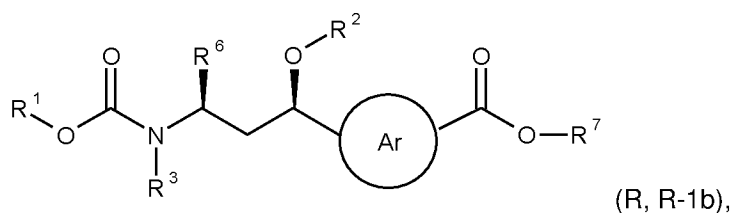


і, що, по суті, не містить (S, R)-формулу 1a, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



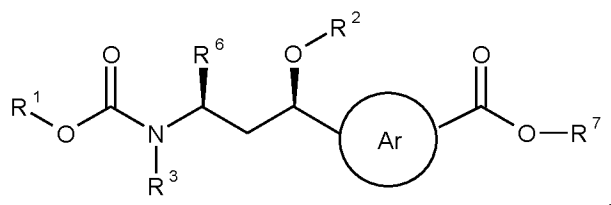
і, якщо присутні оптичні домішки, що містить (S, S)-формулу 1a як основну оптичну домішку, де варіабельні групи (R, R)-формули 1a і її оптичних ізомерів зберігають свої значення з формули АВ;

(е) приведення сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1a, необов'язково, у формі солі, або композиції, яка містить або, по суті, складається з цієї сполуки або її солі, в контакт з придатним алкілувальним засобом для отримання сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1b, необов'язково, у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки, що має структуру:



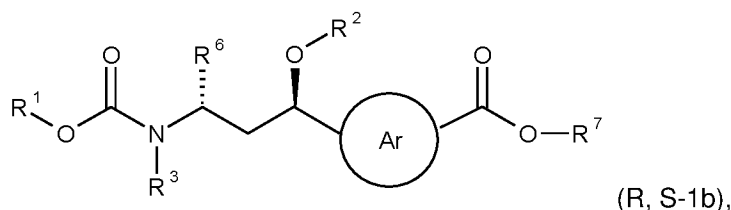
і, необов'язково, що містить як оптичну домішку (S, S)-формулу 1b, необов'язково, у формі солі, і що має структуру:

5

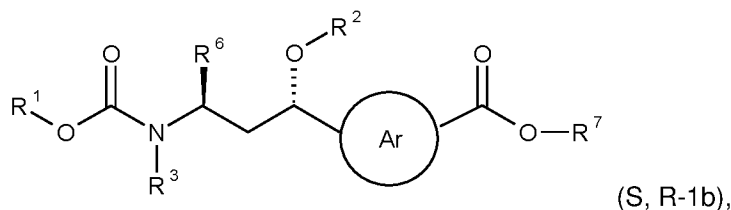


або композиції (R, R)-формули 1b, що, по суті, не містить (R, S)-формулу 1b, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

10



і, що, по суті, не містить (S, R)-формулу 1b, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



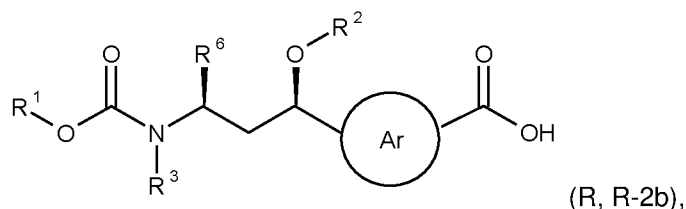
15

і, якщо присутні оптичні домішки, що містить (S, S)-формулу 1b як основну оптичну домішку, де R² в (R, R)-формулі 1b і її оптичних ізомерах є таким, як визначено для (R, R)-формули T1B і відповідних її оптичних ізомерів, і інші варіабельні групи є такими, як визначено в (R, R)-формулі 1a і відповідних її оптичних ізомерах,

20

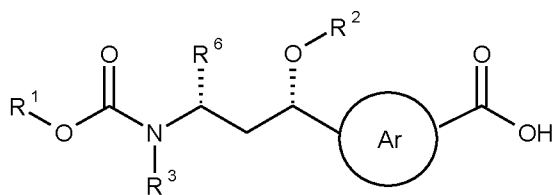
(f) приведення сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1b, необов'язково, у формі солі, або її композиції у контакт із придатним гідролізуючим засобом для отримання (R, R)-формули 2b, необов'язково, у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цього оптичного ізомеру, що має структуру:

25



і, необов'язково, що містить як оптичну домішку (S, S)-формулу 2b, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

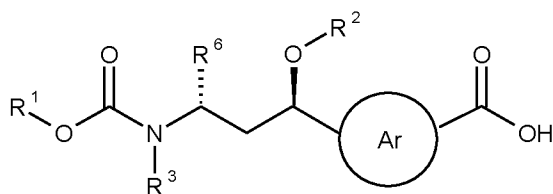
30



(S, S-2b),

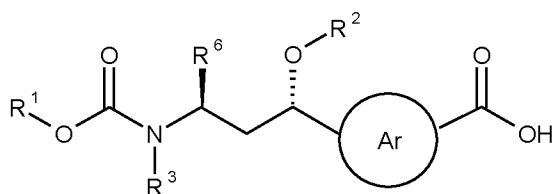
або композиції (R, R)-формули 2b, що, по суті, не містить (R, S)-формулу 2b, необов'язково, у формі солі, і що має структуру:

5



;

і, що, по суті, не містить (S, R)-формулу 2b, необов'язково, у формі солі, і що має структуру:

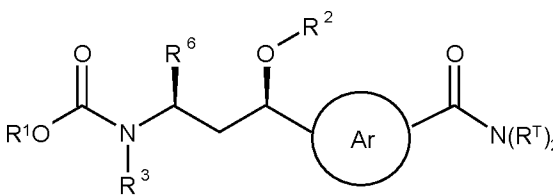


(S, R-2b),

10

і, якщо присутні оптичні домішки, що містить (S, S)-формулу 2b як основну оптичну домішку, (g) приведення діастереомера (R, R)-формули 2b або його композиції в контакт зі сполукою формули С, що має структуру $\text{HN}(\text{R}^T)_2$, в присутності першого зв'язувального засобу і, необов'язково, в присутності першої просторово-ускладненої основи або приведення сполуки формули С в контакт з активованим складним ефіром діастереомера (R, R)-формули 2b, необов'язково, в присутності першої просторово-ускладненої основи для отримання проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули 3b, необов'язково, у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї проміжної сполуки тубулізину, що має структуру:

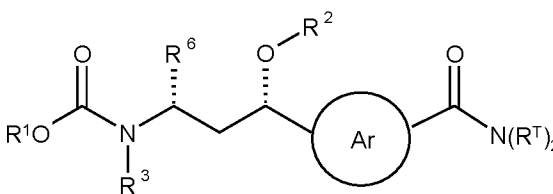
20



(R, R-3b),

і, необов'язково, що містить як оптичну домішку (S, S)-формули 3b, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

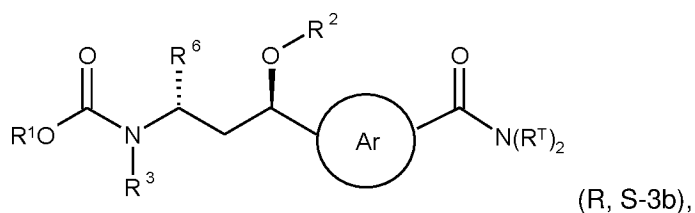
25



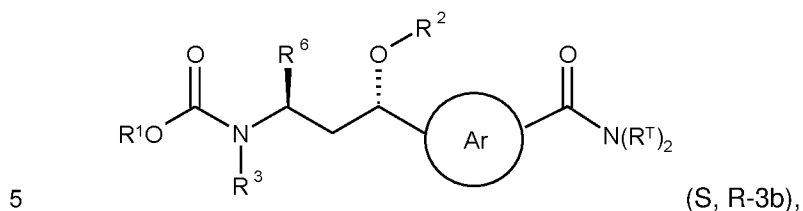
(S, S-3b),

або композиції (R, R)-формули 3b, що, по суті, не містить (R, S)-формулу 3b, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

30

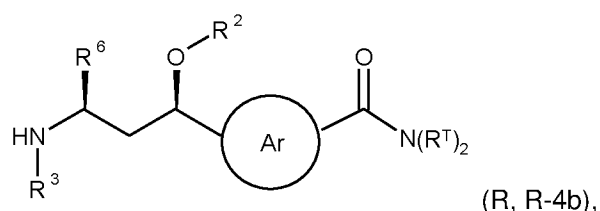


і, що, по суті, не містить (S, R)-формулу 3b, необов'язково, у формі солі, і що має структуру:



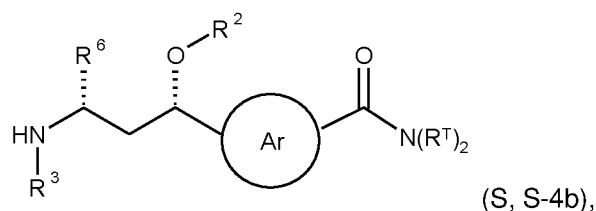
і, якщо присутні оптичні домішки, що містить (S, S)-формулу 3b як основну оптичну домішку;
(h) приведення (R, R)-формули 3a, необов'язково, у формі солі, або її композиції в контакт із придатним засобом для зняття захисту для отримання (R, R)-формули 4b, необов'язково, у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї проміжної сполуки тубулізину, що має структуру:

10



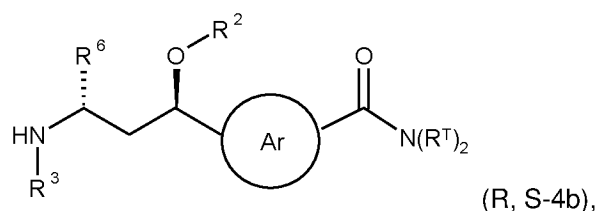
і, необов'язково, що містить як оптичну домішку (S, S)-формулу 4b, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

15



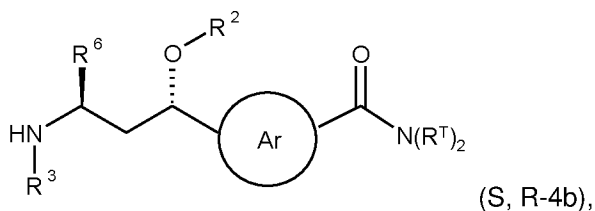
або композиції (R, R)-формули 4b, що, по суті, не містить (R, S)-формулу 4b, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

20



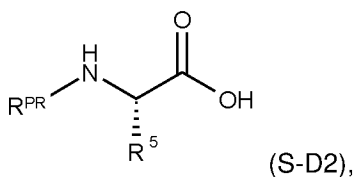
і, що, по суті, не містить (S, R)-формулу 4b, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

25



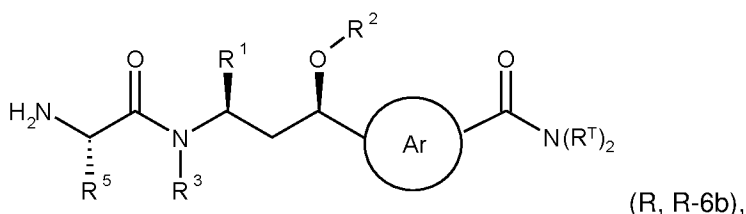
де варіабельні групи (R, R)-формули 3b і (R, R)-формули 4b, і їх оптичних ізомерів зберігають свої значення з формули С і (R, R)-формули 2b і їх відповідних оптичних ізомерів;

(i) приведення (R, R)-формули 4b, необов'язково, у формі солі, або її композиції в присутності другого зв'язувального засобу і, необов'язково, в присутності другої придатної просторово-ускладненої основи в контакт із захищеною амінокислотою, необов'язково, у формі солі, формули S-D2 або приведення в контакт з її активованим складним ефіром, необов'язково, в присутності другої придатної просторово-ускладненої основи, де захищена амінокислота формули S-D2 має структуру:



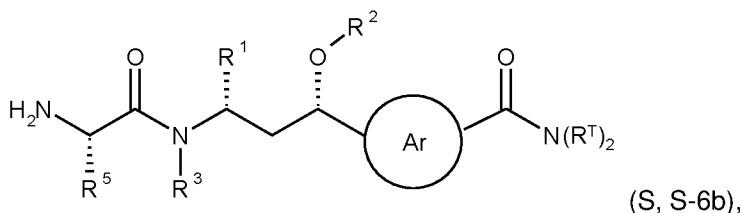
де R^{PR} є аміно-захисною групою,

де приведення в контакт вказаного другого зв'язувального засобу або вказаного активованого складного ефіру захищеної амінокислоти приводить до утворення захищеної проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули 5b, необов'язково, у формі солі, або її композиції, з якої після зняття захисту отримують незахищену проміжну сполуку тубулізину, необов'язково, у формі солі, (R, R)-формули 6b, що має структуру:

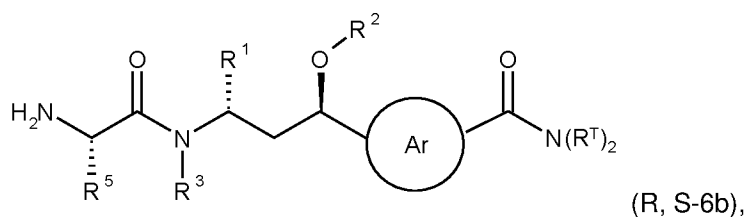


де значення варіабельних груп (R, R)-формули 5b і (R, R)-формули 6b і їх відповідних оптичних ізомерів зберігаються із відповідної формули 4b і є такими, як визначено для відповідних оптичних ізомерів формули T1B,

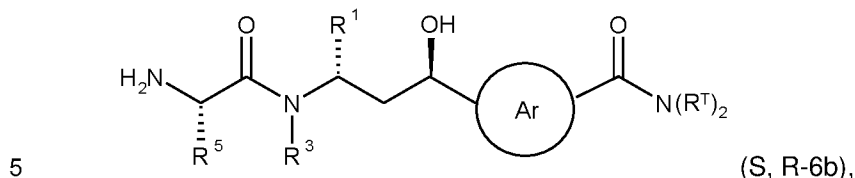
або приводить до утворення композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 6a, необов'язково, у формі солі, як переважного оптичного ізомеру, необов'язково, що містить як основну оптичну домішку (S, S)-формулу 6b, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



або композиції, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 6b або її солі, що, по суті, не містить діастереомер (R, S)-формули 6b, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



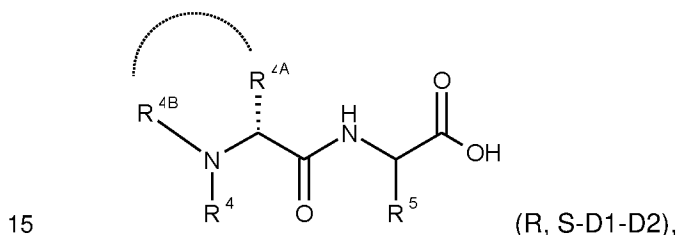
і (S, R)-формули 6b, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



і, якщо присутні домішки оптичних ізомерів, що містить (S, S)-формулу 6b, необов'язково, у формі солі, як основну оптичну домішку, або

після стадії (h) слідує стадія (i):

10 (i') приведення (R, R)-формули 4b, необов'язково, у формі солі, або її композиції в присутності другого зв'язувального засобу і, необов'язково, в присутності другої просторово-ускладненої основи в контакт з дипептидом (R, S)-D1-D2, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

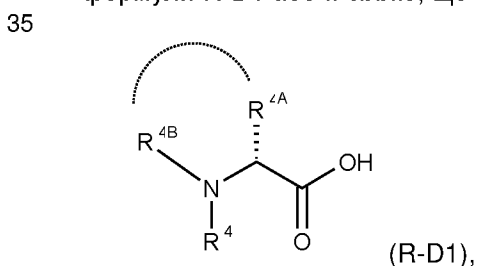


або приведення (R, R)-формули 4b або її композиції в контакт з активованим складним ефіром дипептиду, необов'язково, в присутності другої просторово-ускладненої основи, де варіабельні групи дипептиду є такими, як визначено для (R, R)-формули T1B; і

20 де приведення в контакт вказаного другого зв'язувального засобу з дипептидом або приведення в контакт вказаного активованого складного ефіру дипептиду приводить до утворення сполуки тубулізину (R, R)-формули T1B, необов'язково, у формі солі, або її композиції.

25 У деяких переважних варіантах здійснення на стадії (i') отримують композицію, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули T1B, або на стадії (i) отримують композицію, яка містить або, по суті, складається з (R, R)-формули 6b, де композиція, по суті, зберігає оптичну чистоту композиції (R, R)-формули 1a, отриманої на стадії (c'), (R, R)-формули 1b, отриманої на стадії (e), (R, R)-формули 2b, отриманої на стадії (f), (R, R)-формули 3b, отриманої на стадії (g), (R, R)-формули 4b, отриманої на стадії (h), або (R, R)-формули 5a, отриманої на стадії (i).

30 У деяких з цих варіантів здійснення, що стосуються проміжної сполуки тубулізину (R, R)-(R, R)-формули 6b, необов'язково, у формі солі, або її композиції, сполуку тубулізину (R, R)-формули T1B, необов'язково, у формі солі, або її композицію отримують за допомогою приведення проміжної сполуки тубулізину або її композиції в контакт з аміновмісною кислотою формули R-D1 або її сіллю, що має структуру:



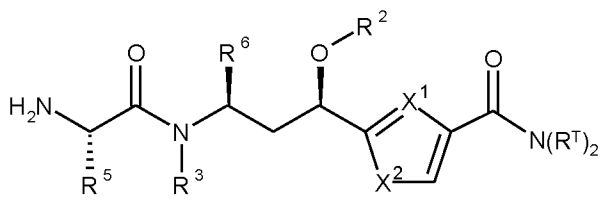
в присутності третього зв'язувального засобу і, необов'язково, в присутності третьої придатної просторово-ускладненої основи або за допомогою приведення проміжної сполуки тубулізину в контакт з активованим складним ефіром аміновмісної кислоти, необов'язково, в присутності третьої придатної просторово-ускладненої основи, де варіабельні групи є такими, як

де в переважних варіантах здійснення оптична чистота композиції (R, R)-формули 6b, по суті, зберігається в композиції (R, R)-формули T1A, отриманій таким чином.

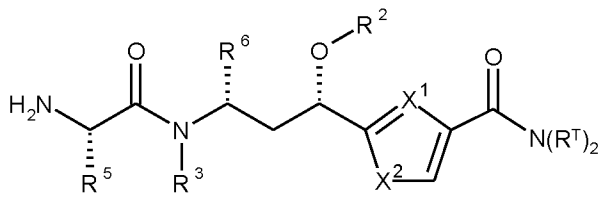
Переважні варіанти здійснення проміжних сполук тубуваліну формули A і формули AB, сполук тубуваліну формули R-1a, формули R-1b і (R, R)-формули 2b і їх оптичних ізомерів є такими, як описано вище для "групи 5 варіантів здійснення".

Таким чином, в переважних варіантах здійснення у випадку проміжних сполук тубулізину (R, R)-формули 3b, (R, R)-формули 4b, (R, R)-формули 5b і (R, R)-формули 6b і їх оптичних ізомерів на стадіях (g)-(i) і у випадку сполуки тубулізину формули T1B на стадії (i') залишок Ar в колі є C₅-гетероариленом, необов'язково, у формі солі, включаючи, як необмежувальні приклади, C₅-гетероарилени, споріднений тіазолу, ізоксазолу, піразолу або імідазолу, як батьківський гетероцикл.

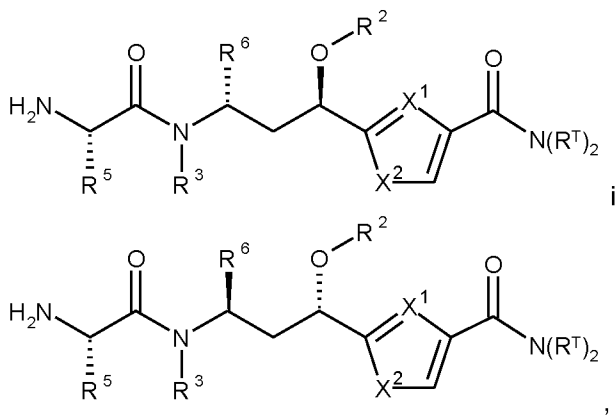
Таким чином, один з переважних варіантів здійснення винаходу стосується способу отримання проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули 6b, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



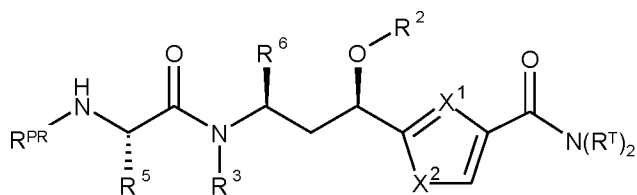
або її композиції, де (R, R)-формула 6b є переважним оптичним ізомером, і, якщо присутні оптичні домішки, що містить (S, S)-формулу 6b, необов'язково, у формі солі, як основну оптичну домішку, що має структуру:



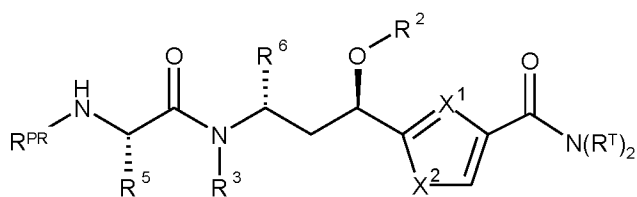
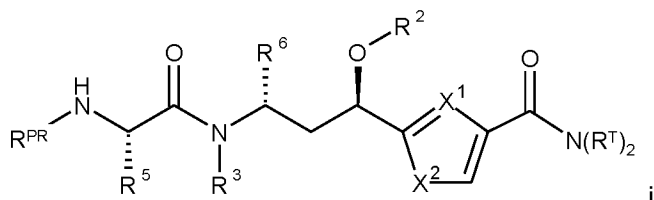
і/або, що, по суті, не містить оптичні домішки (R, S)-формули 6b і (S, R)-формули 6b, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, що має структуру:



де спосіб додатково включає стадію зняття захисту з (R, R)-формули 5b, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



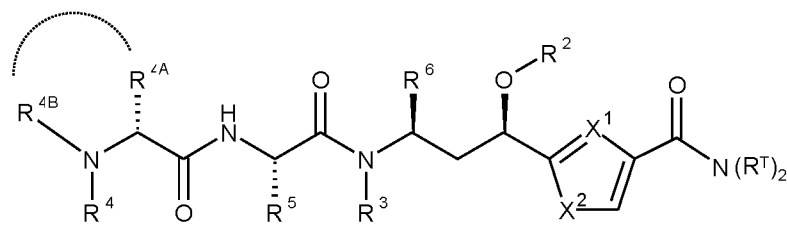
або її композиції, де (R, R)-формула 5b є переважним оптичним ізомером, і/або, що, по суті, не містить оптичні домішки (R, S)-формули 5b і (S, R)-формули 5b, необов'язково, у формі солей, що мають структури:



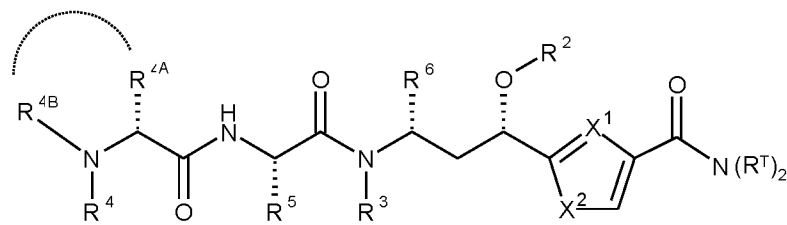
, відповідно,

де R^{PR} є придатною аміно-захисною групою, і значення інших варіабельних груп (R, R)-формули 5b і (R, R)-формули 6b і їх оптичних ізомерів зберігаються з відповідних оптичних ізомерів формули 4b, представлених в даному описі, і є такими, як описано вище в цій групі варіантів здійснення.

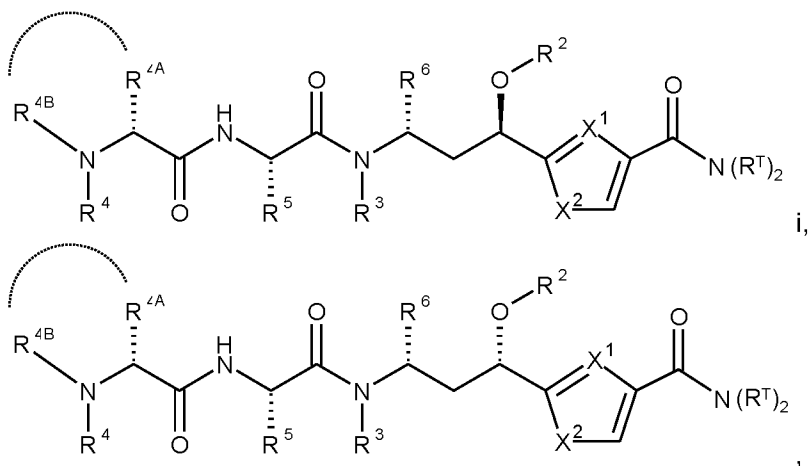
У іншому переважному варіанті здійснення даний винахід стосується способу отримання сполуки тубулізину (R, R)-формули T1B, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



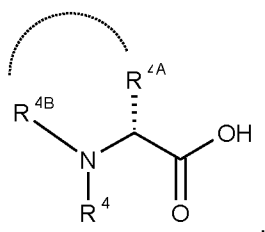
або її композиції, де (R, R)-формула T1B є переважним оптичним ізомером, і, якщо присутні оптичні домішки, що містить (S, S)-формулу T1A як основну оптичну домішку, що має структуру:



або її солі, і/або, що, по суті, не містить домішки оптичних ізомерів (R, S)-формули T1B і (S, R)-формули T1B, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, що мають структури:



- 5 відповідно, де сполуку тубулізину (R, R)-формули T1B або її композицію отримують за допомогою приведення проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули 6b, необов'язково, у формі солі, або її композиції в присутності третього зв'язувального засобу в контакт з аміновмісною кислотою, необов'язково, у формі солі, що має структуру формули R-D1:

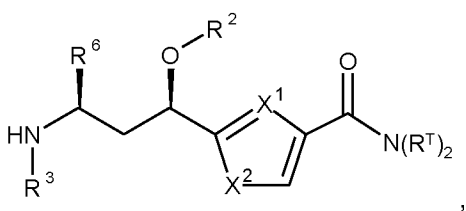


10

або приведення проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули 6b або її композиції в контакт з активованим складним ефіром цієї аміновмісної кислоти, де формула R-D1, переважно, являє собою D-N-метил-піпеколінову кислоту, необов'язково, у формі солі, або її активований складний ефір,

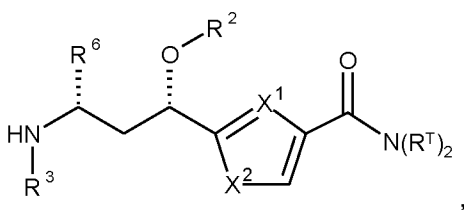
15

або (R, R)-формулу T1B отримують за допомогою приведення проміжної сполуки тубулізину, необов'язково, у формі солі, (R, R)-формули 4b, що має структуру:



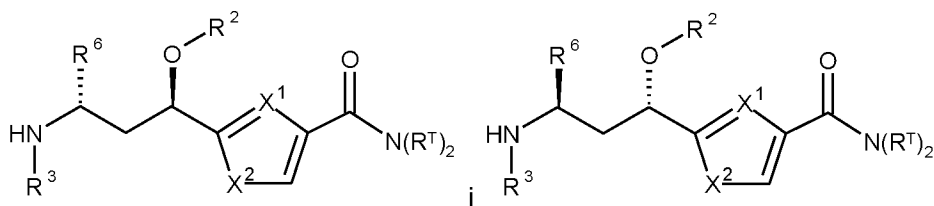
20

або її композиції, де (R, R)-формула 4b є переважним оптичним ізомером, і, якщо присутні оптичні домішки, що містить (S, S)-формулу 4b, необов'язково, у формі солі, як оптичну домішку, що має структуру:



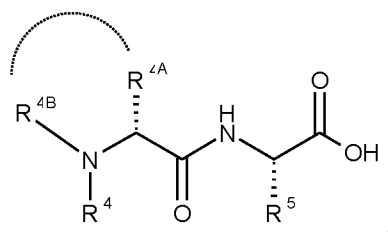
25

і/або, що, по суті, не містить домішки оптичних ізомерів (R, S)-формули 4b (S, R)-формули 4b, необов'язково, у формі солей, що мають структуру:



відповідно, в присутності другого зв'язувального засобу в контакт з дипептидом (R, S)-D1-D2, що має структуру:

5

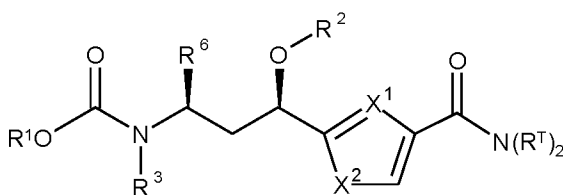


необов'язково, у формі солі, або приведення (R, R)-формули 4b в контакт з активованим складним ефіром дипептиду,

10

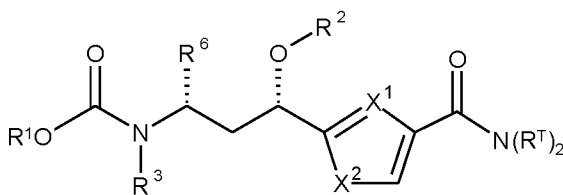
де (R, R)-формулу 5b або її композицію отримують з вказаної вище сполуки (R, R)-формули 4b або її композиції,

де (R, R)-формулу 4b або її композицію отримують за допомогою зняття захисту з (R, R)-формули 3b, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



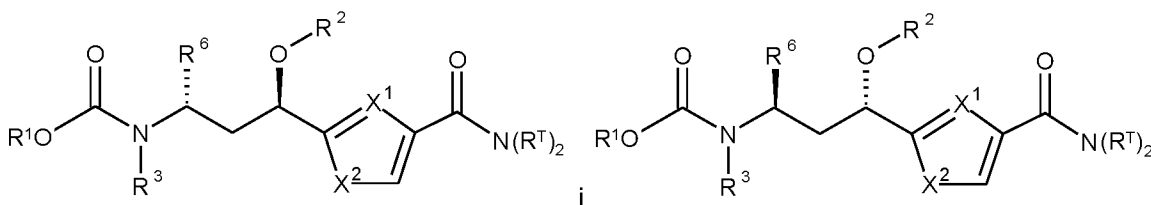
15

або її композиції, де (R, R)-формула 3b є переважним оптичним ізомером, і, якщо присутні оптичні домішки, що містить (S, S)-формулу 3b як основну оптичну домішку, що має структуру:



20

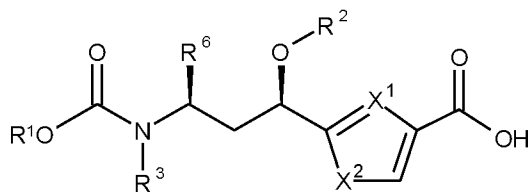
і/або, що, по суті, не містить оптичні домішки (R, S)-формули 3a і (R, S)-формули 3a, необов'язково, у формі солей, що мають структури:



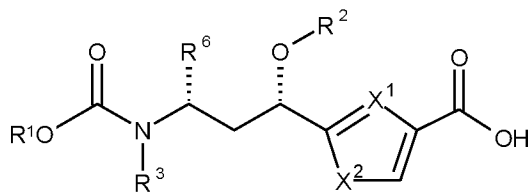
25

які, своєю чергою, отримують за допомогою приведення сполуки формули C, що має структуру HN(R^T)_2, де кожний R^T є таким, як визначено для формули T1B, або її солі в присутності першого зв'язувального засобу в контакт зі сполукою тубуваліну (R, R)-формули 2b, необов'язково, у формі солі, або приведення сполуки формули C у контакт з активованим складним ефіром сполуки тубуваліну, де (R, R)-формула 2b має структуру:

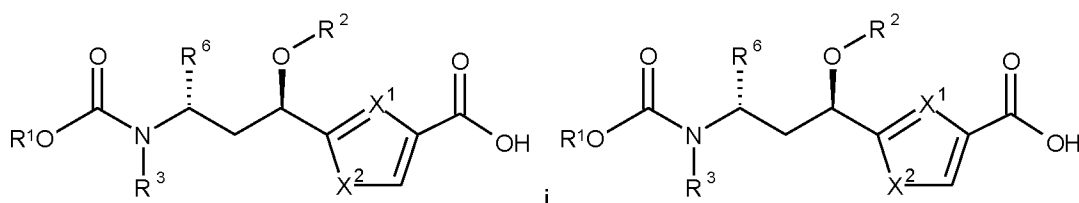
30



- або з його композицією, де (R, R)-формула 2b є переважним оптичним ізомером, що містить його енантіомер (S, S)-формули 2b як основну домішку оптичного ізомеру, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



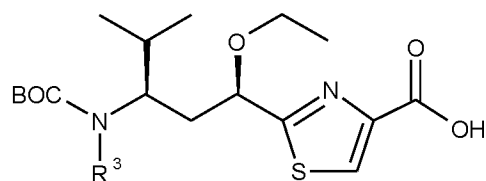
- і/або, що, по суті, не містить домішки оптичних ізомерів (R, S)-формули 2b і (S, R)-формули 2b, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, що мають структури:



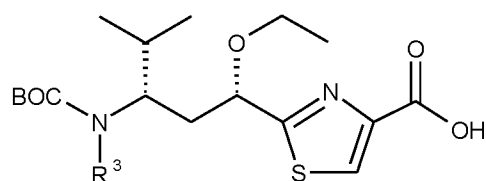
- відповідно, де сполуку тубуваліну (R, R)-формули 2b отримують способом з "групи 5 варіантів здійснення"; і

- де в кожній з цих структур тубулізину і тубуваліну і їх проміжних сполук X^1 є $=N-$, і X^2 є S, O або $N(R^{X2})-$, або X^1 є $=C(R^{X1})-$, і X^2 є NR^{X2} , де R^{X1} і R^{X2} незалежно вибрані з групи, яка складається з -H і необов'язково заміщеного C_1 - C_4 -алкілу, переважно, з групи, яка складається з -H, $-CH_3$ і $-CH_2CH_3$. У переважних варіантах здійснення арил в колі є тiazол-1,3-ді-ілом.

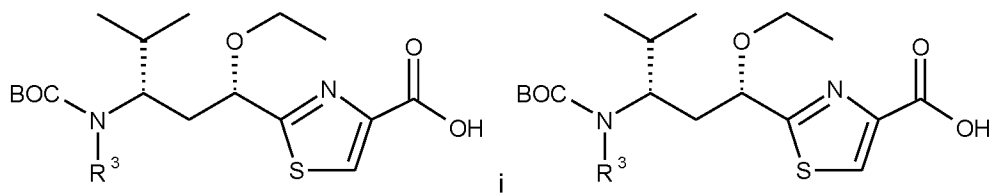
- У більш переважних варіантах здійснення композиція формули 2b складається з (R, R)-формули 2b, необов'язково, у формі солі, як переважного оптичного ізомеру, що має структуру:



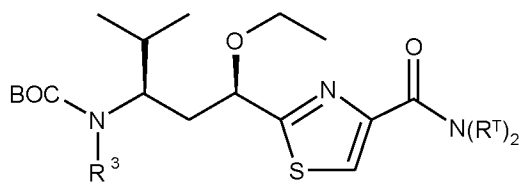
- і що містить (S, S)-формули 2b як основну домішку оптичного ізомеру, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



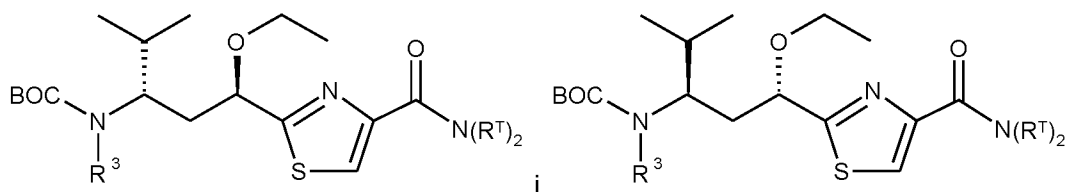
- і, що, по суті, не містить домішки оптичних ізомерів (R, S)-формули 2b і (S, R)-формули 2b, необов'язково, у формі солей, що мають структури:



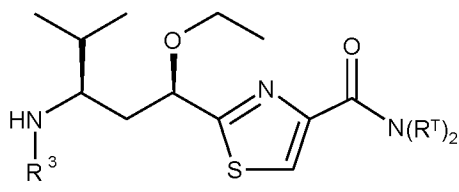
- 5 таким чином, що приведення в контакт вказаного першого зв'язувального засобу або активованого складного ефіру приводить до отримання композиції формули 3b, що містить (R, R)-формулу 3b як переважний оптичний ізомер, що має структуру:



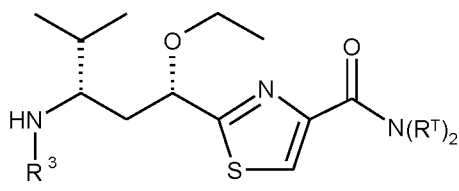
- 10 і що містить (S, S)-формулу 3b як основну домішку оптичного ізомеру, що, по суті, не містить оптичні домішки (R, S)-формули 3b і (S, R)-формули 3b, що мають структури:



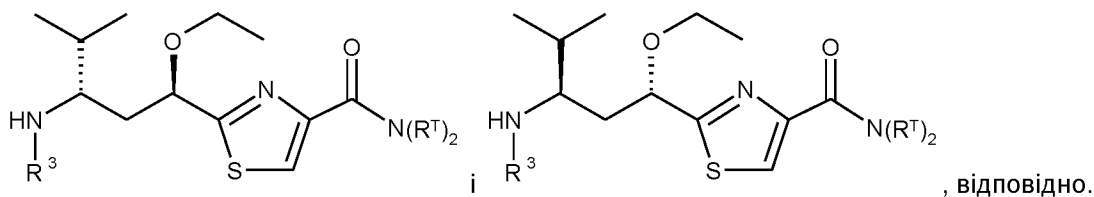
- 15 відповідно, і композиції формули 4b після зняття захисту з формули 3b, або композиція складається з (R, R)-формули 4b, необов'язково, у формі солі, як основного оптичного ізомеру, що має структуру:



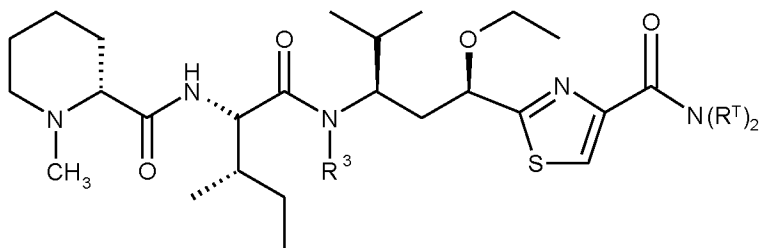
- 20 і що містить (S, S)-формулу 4b як основну домішку оптичного ізомеру, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



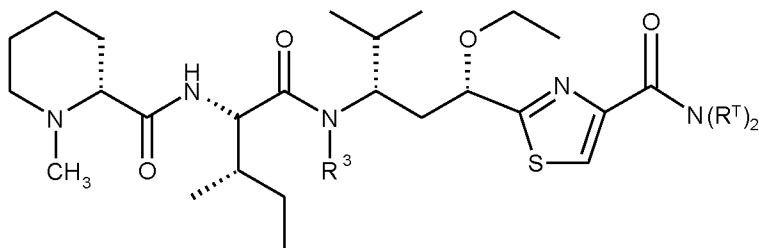
- 25 і/або, що, по суті, не містить домішки оптичних ізомерів (R, S)-формули 4b і (S, R)-формули 4b, необов'язково, у формі солей, що мають структури:



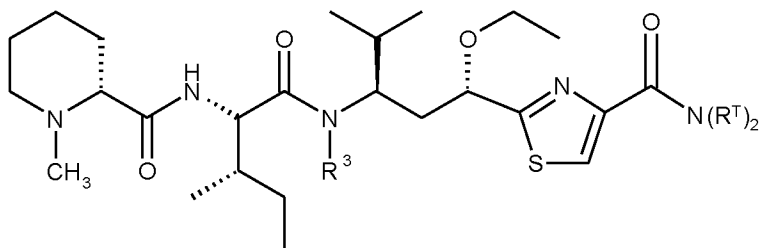
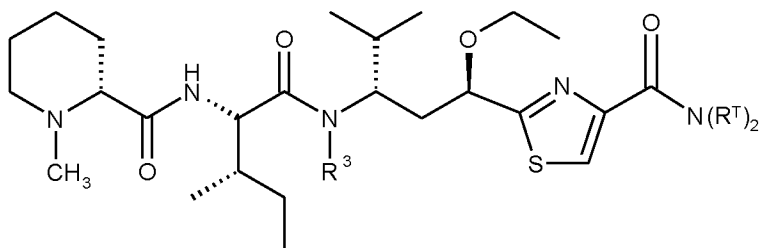
Серед цих переважних варіантів здійснення, в особливо переважних варіантах здійснення отримують сполуку тубулізину (R, R)-формули T1B, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



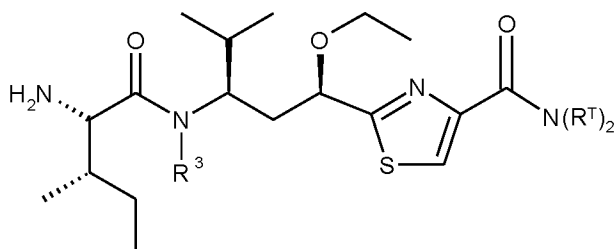
де R^3 є метилом, етилом або пропілом; один R^T є атомом водню, а інший є необов'язково заміщеним $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілом, або її композиції, де (R, R)-формула T1B є переважним оптичним ізомером, і, якщо присутні оптичні домішки, що містить (S, S)-формулу T1B як оптичну домішку, що має структуру:



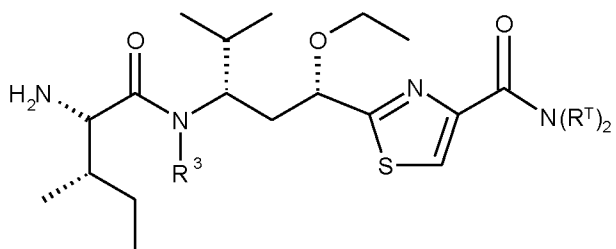
або її сіль, і/або, що, по суті, не містить оптичні домішки (R, S)-формули T1B і (R, S)-формули T1B, необов'язково, у формі солей, що мають структури:



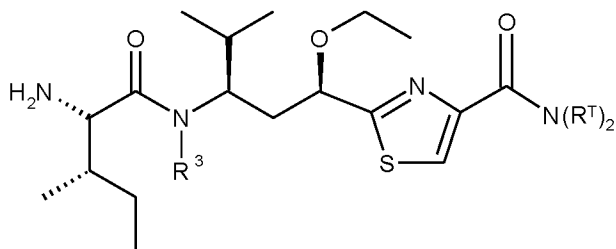
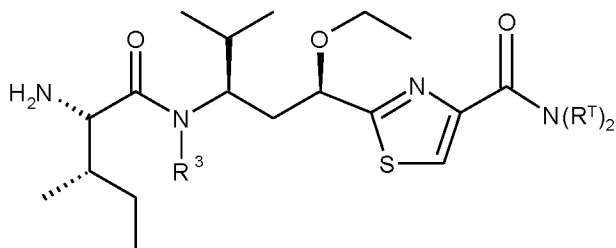
відповідно, де сполуку тубулізину (R, R)-формули T1B або її композицію отримують за допомогою приведення (R, R)-формули 6b, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



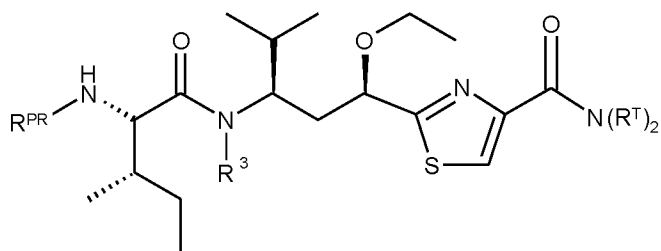
- або її композиції, де (R, R)-формули 6b є переважним оптичним ізомером, і, якщо присутні оптичні домішки, що містить (S, S)-формули 6b, необов'язково, у формі солі, як оптичну домішку, що має структуру:



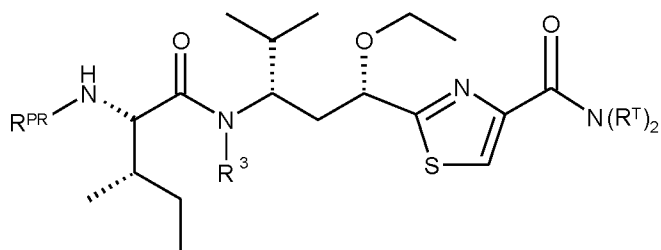
- і/або, що, по суті, не містить оптичні домішки (R, S)-формули 6b і (R, S)-формули 6b, необов'язково, у формі солей, що мають структури:



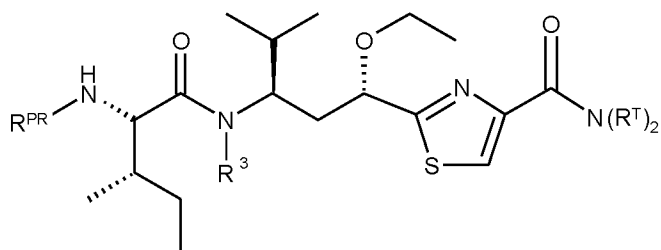
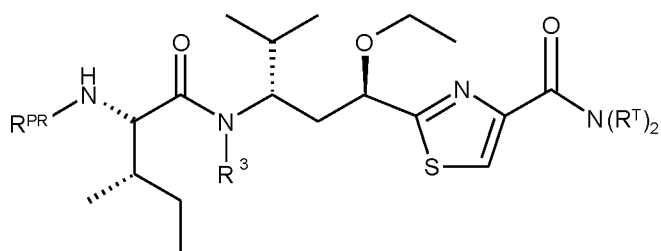
- у контакт з D-N-метил-піпеколіновою кислотою в присутності третього зв'язувального засобу або приведення проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули 6b або її композиції в контакт з активованим складним ефіром D-N-метил-піпеколінової кислоти, де проміжну сполуку тубулізину (R, R)-формули 6b або її композицію отримують за допомогою зняття захисту з (R, R)-формули 5b, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



або її композиції, де (R, R)-формула 5b є переважним оптичним ізомером, і, якщо присутні оптичні домішки, що містить (S, S)-формулу 5b, необов'язково, у формі солі, як оптичну домішку, що має структуру:

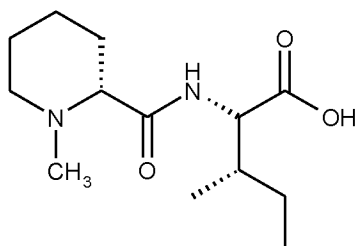


і/або, що, по суті, не містить оптичні домішки (R, S)-формули 5b і (R, S)-формули 5b, необов'язково, у формі солей, що мають структури:



відповідно, де проміжну сполуку тубулізину (R, R)-формули 5b або її композицію отримують за допомогою приведення сполуки тубуваліну (R, R)-формули 4b, або її композиції, як описано вище, в контакт з відповідним чином N-захисченим Ile-OH в присутності першого зв'язувального засобу або за допомогою приведення в контакт з активованим складним ефіром цієї N-захисненої амінокислоти, або

(R, R)-формулу T1B або її композицію отримують за допомогою приведення тубуваліну (R, R)-формули 4b або її композиції, як описано вище, в присутності другого зв'язувального засобу в контакт з дипептидом D-N-метил-піпекіл-ізолейцин-OH, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



або приведення тубуваліну (R, R)-формули 4b або її композиції в контакт з активованим складним ефіром дипептиду.

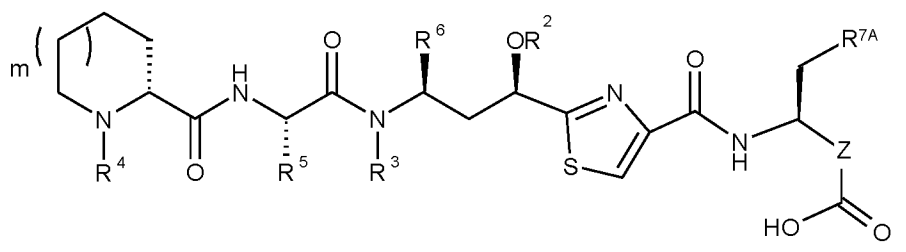
У особливо переважних варіантах здійснення тубувалін (R, R)-формули 2b або її композицію отримують за варіантом здійснення з "групи 5 варіантів здійснення" і, в інших особливо переважних варіантах здійснення, з "групи 9 варіантів здійснення" у випадку будь-якої з формул 2b-6b і формули T1B R³ є -CH₃ або -CH₂CH₂CH₃.

У будь-якому з описаних вище способів придатні перший, другий і третій зв'язувальні засоби є зв'язувальними засобами, незалежно вибраними з групи, яка складається з гідрохлориду N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду (EDC·HCl), 2-етоксі-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохіноліну (EEDQ), гексафторфосфату (1-ціано-2-етоксі-2-оксоетиліденаміноокси)диметиламіно-морфоліно-карбенію (COMU), гідрохлориду/N-гідроксисукциніміду N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду, гексафторфосфату O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (HATU), дифенілфосфорилазиду (DPPA), тетрафторборату хлор-N,N,N',N'-біс(тетраметилен)формаїдинію, гексафторфосфат фтор-N,N,N',N'-біс(тетраметилен)формаїдинію, N,N'-дициклогексилкарбодііміду, гідрохлориду N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду, 1,1'-карбонілдіімідазолу, тетрафторборату 2-хлор-1,3-диметилімідазолідинію, гексафторфосфату (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідінофосфонію, гексафторфосфату O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію, йодиду 2-хлор-1-метилпіридинію і пропілфосфонового ангіриду. Переважно, зв'язувальний засіб незалежно вибраний з групи, яка складається з HATU і COMU.

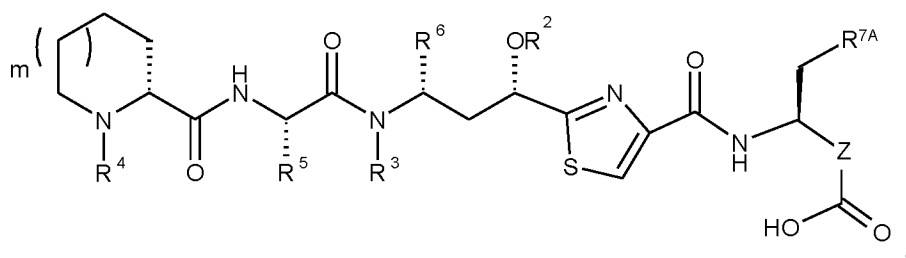
Переважно, в будь-якій із груп варіантів здійснення і способах в них R¹ є t-Bu, і засіб для зняття захисту є кислотою, вибраною з групи, яка складається з соляної кислоти і трифтороцтової кислоти, і більш переважно, засіб для зняття захисту є трифтороцтовою кислотою.

Особливо переважні залишки -N(R^T)₂ для будь-якого з варіантів здійснення з "групи 6 варіантів здійснення", "групи 7 варіантів здійснення", "групи 8 варіантів здійснення" або "групи 9 варіантів здійснення" є залишками, в яких один R^T є атомом водню, а інший є насиченим C₁-C₆-алкілом або ненасиченим C₃-C₆-алкілом, заміщеним функціональною групою карбонової кислоти, і необов'язково заміщеним фенілом або необов'язково заміщеним C₅-C₆-гетероариллом.

Таким чином, в особливо переважних варіантах здійснення в "групі 6 варіантів здійснення", "групі 7 варіантів здійснення", "групі 8 варіантів здійснення" або "групі 9 варіантів здійснення" способи використовують для отримання сполуки тубулізину (R, R)-формули T1, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



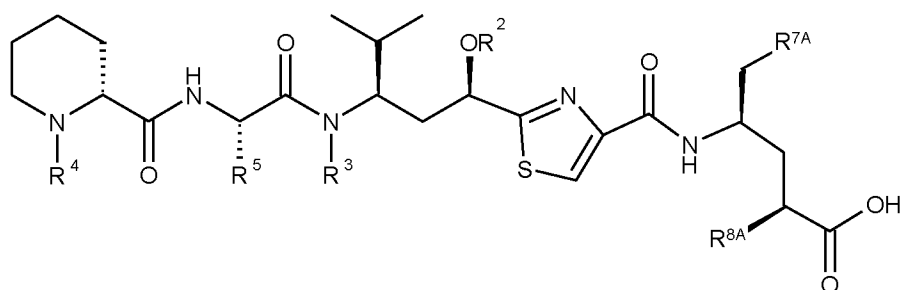
або композиції, що містить або, по суті, складається з неї, де сполука тубулізину (R, R)-формули T1 є переважним оптичним ізомером, і, якщо присутні оптичні домішки, що містить основну оптичну домішку (S, S)-формули T або її сіль, структура якої є наступною:



що має значення варіабельних груп, ідентичні значенням у випадку переважного оптичного ізомеру (R, R)-формули T1, де

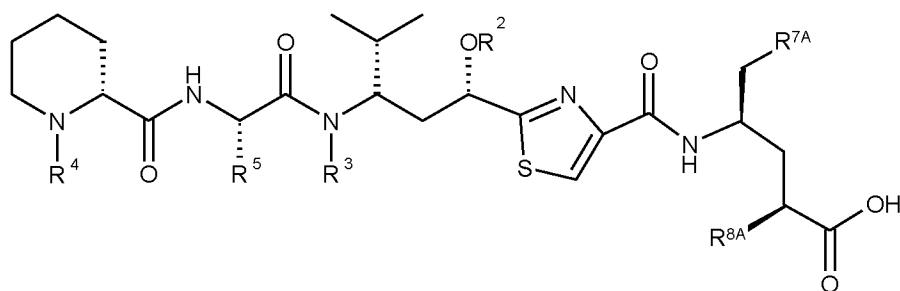
5 підрядковий індекс m являє собою 0 або 1; R² є насиченим C₁-C₆-алкілом, або R² є R²ᴬ, де R²ᴬ є -C(O)R²ᴮ, де R²ᴮ є насиченим C₁-C₆-алкілом або ненасиченим C₃-C₈-алкілом; R³, R⁴ і R⁵ незалежно являють собою необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл; Z є необов'язково заміщеним C₁-C₄-алкіленом або необов'язково заміщеним C₂-C₆-алкеніленом; і R⁷ᴬ є необов'язково заміщеним фенілом або необов'язково заміщеним C₅-C₆-гетероарилі.

10 У деяких з цих особливо переважних варіантів здійснення способи за даним винаходом використовують для отримання сполуки тубулізину (R, R)-формули T1, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



15

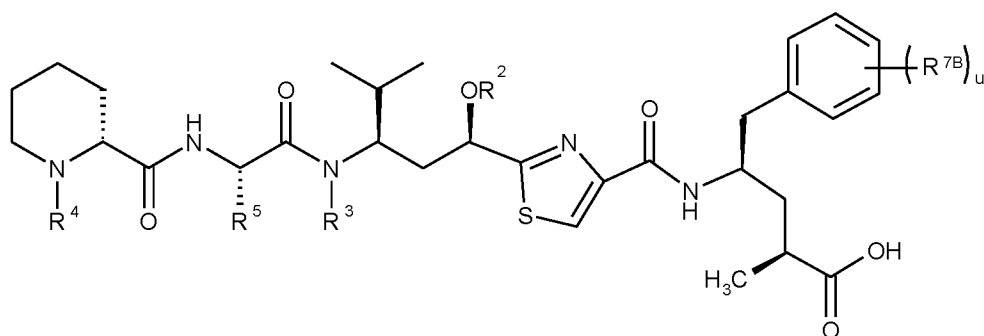
або композиції, що містить або, по суті, складається з неї, де сполука тубулізину (R, R)-формули T1 є переважним оптичним ізомером, і, якщо присутні оптичні домішки, що містять основну оптичну домішку (S, S)-формули T1 або її сіль, структура якої є наступною:



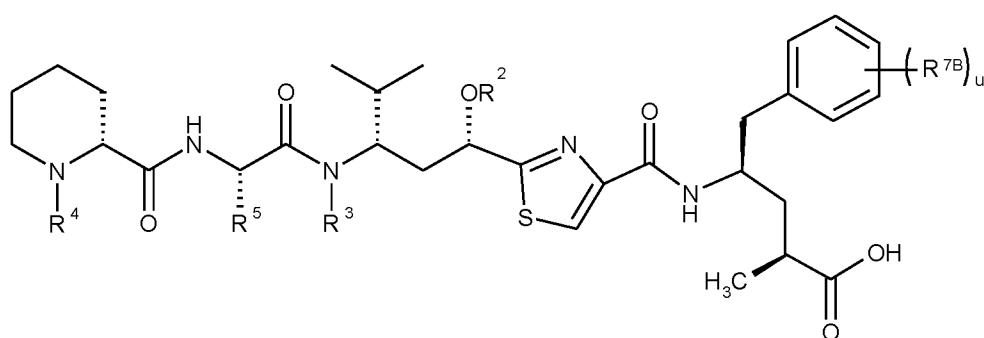
20

де R⁷ᴬ є необов'язково заміщеним фенілом; і R₈ є атомом водню або C₁-C₄-алкілом, при цьому інші варіабельні групи вказані вище.

25 У інших з цих особливо переважних варіантів здійснення способи за даним винаходом використовують для отримання сполуки тубулізину (R, R)-формули T1, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

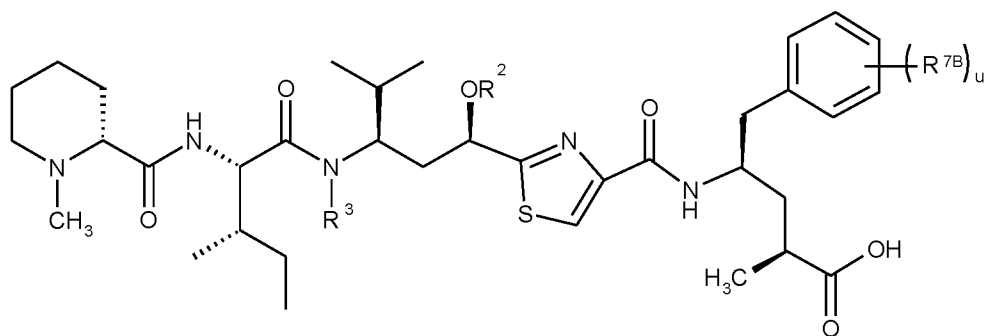


5 або композиції, що містить або, по суті, складається з неї, де сполука тубулізину (R, R)-формули T1 є переважним оптичним ізомером, і, якщо присутні оптичні домішки, що містить основну оптичну домішку (S, S)-формули T1 або її сіль, структура якої є наступною:



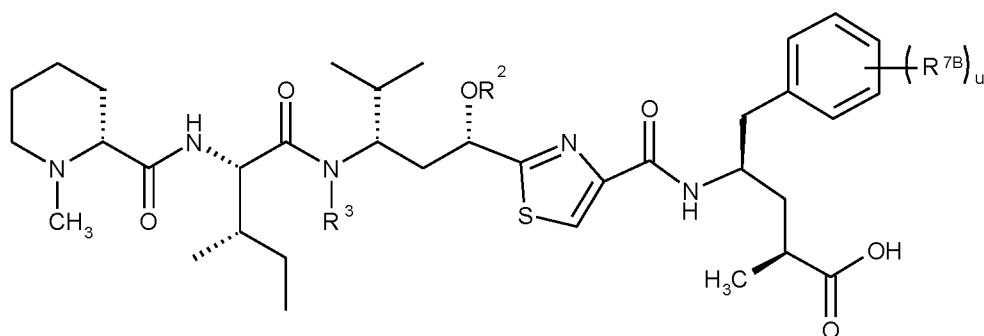
10 де підрядковий індекс u, що означає кількість замісників R^{7B}, являє собою 0, 1, 2 або 3; кожний R^{7B}, якщо він є, є незалежно вибраним О-зв'язаним замісником.

В особливо переважних варіантах здійснення способи за даним винаходом використовують для отримання сполуки тубулізину (R, R)-формули T1, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



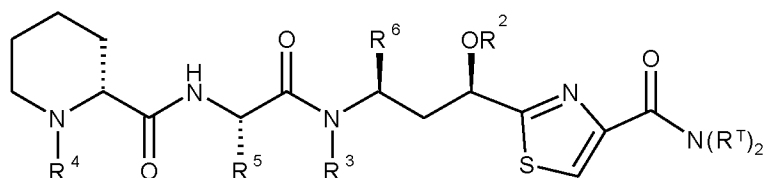
15 або композиції, що містить або, по суті, складається з неї, де сполука тубулізину (R, R)-формули T1 є переважним оптичним ізомером, і, якщо присутні оптичні домішки, що містить основну оптичну домішку (S, S)-формули T1 або її сіль, структура якої є наступною:

20

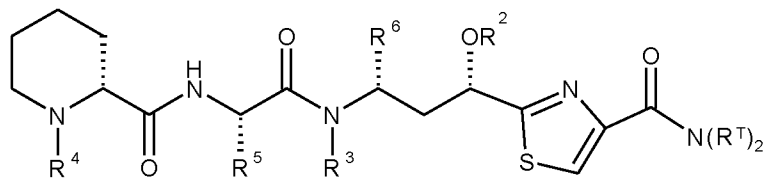


де підрядковий індекс u являє собою 0, 1 або 2; R^3 є метилом, етилом, пропілом, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})R^{3A}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(R^{3B})\text{C}(\text{O})R^{3A}$ або $-\text{CH}(R^{3B})\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{3A}$, де R^{3A} є C_1 - C_6 -алкілом, і R^{3B} є H або C_1 - C_6 -алкілом, незалежно вибраним з R^{3A} ; і кожний R^{7B} , якщо він є, незалежно є $-\text{OH}$ або $-\text{OCH}_3$.

У інших особливо переважних варіантах здійснення способи за даним винаходом використовують для отримання сполуки тубулізину (R, R)-формули T1, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



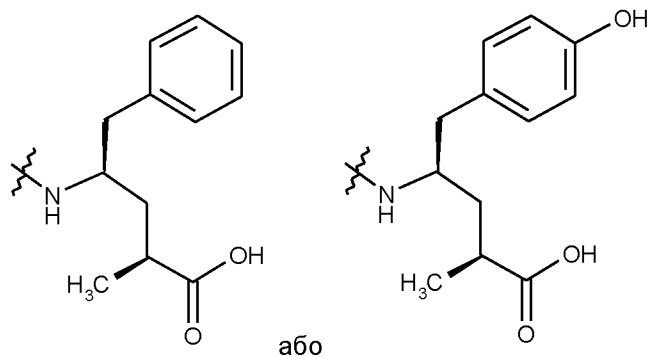
або композиції, що містить або, по суті, складається з неї, де сполука тубулізину (R, R)-формули T1 є переважним оптичним ізомером, і, якщо присутні оптичні домішки, що містить основну оптичну домішку (S, S)-формули T1 або її сіль, структура якої є наступною:



де R^2 є ненасиченим C_1 - C_6 -алкілом, або R^2 є R^{2A} , де R^{2A} є $-\text{C}(\text{O})R^{2B}$, де R^{2B} є насиченим C_1 - C_6 -алкілом або ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом; R^3 є C_1 - C_6 -алкілом; R^4 є метилом; R^5 і R^6 є алкільними залишками бічного ланцюга природних або неприродних гідрофобних амінокислот, переважно - природних амінокислот; і

залишок $-\text{N}(R^T)_2$ є $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілом})$, необов'язково заміщеним $-\text{CO}_2\text{H}$, або його складним ефіром, або заміщеним необов'язково заміщеним фенолом, або є $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілом})_2$, де один і тільки один C_1 - C_6 -алкіл необов'язково заміщений $-\text{CO}_2\text{H}$ або його складним ефіром або необов'язково заміщеним фенолом, зокрема, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, і $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ і $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, або

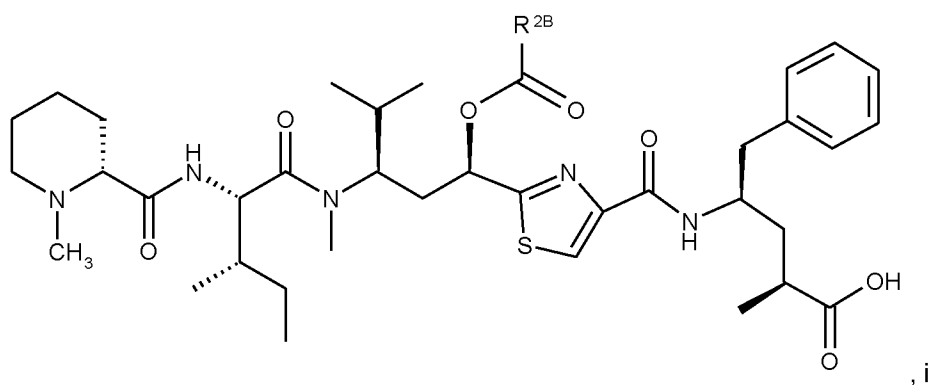
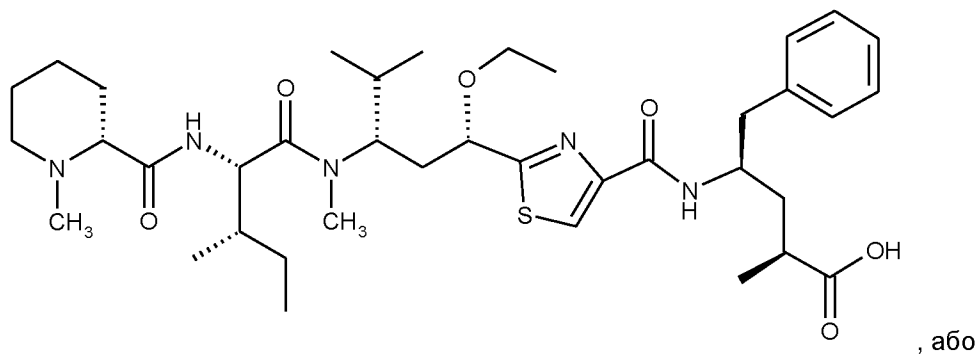
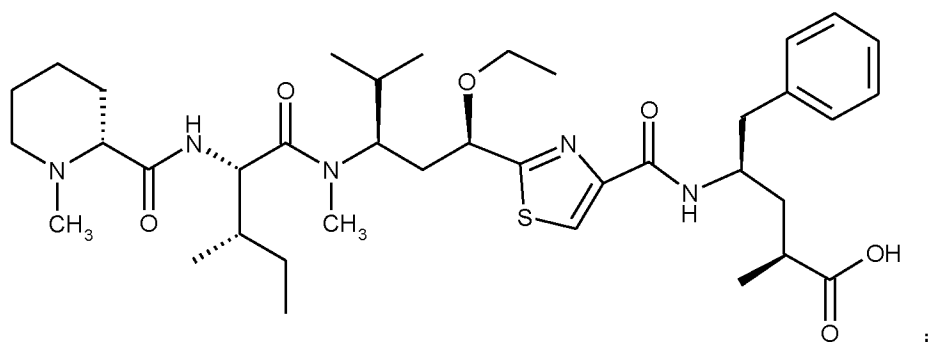
залишок $-\text{N}(R^T)_2$ має структуру:

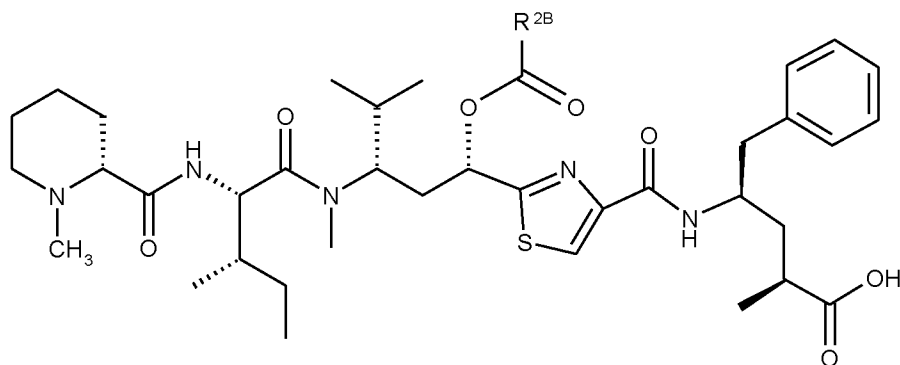


або її сіль.

5 У будь-якому з варіантів здійснення (R, R)-формули T1 і (S, S)-формули T1 R² є -CH₂-CH=CH₂.

У особливо переважних варіантах здійснення сполуки тубулізину (R, R)-формули T1 і (S, S)-формули T1 мають структури:



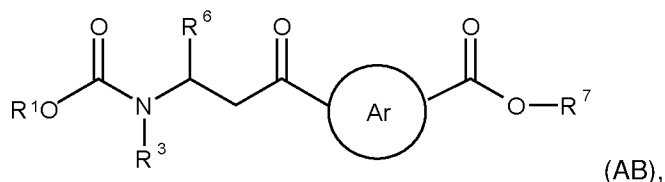


де R^{2B} є $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ або $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, зокрема, $-\text{CH}_3$.

3.1 Пронумеровані варіанти здійснення

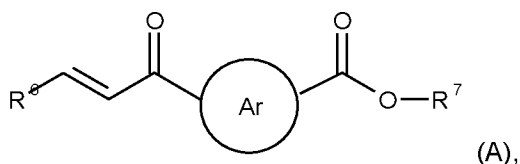
У наступних пронумерованих варіантах здійснення описані різні необмежувальні аспекти винаходу.

1. Спосіб отримання проміжної сполуки тубуваліну формули АВ:



або у вигляді енантіомерної суміші, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї проміжної сполуки або енантіомерної суміші, необов'язково, у формі солі, де Ar в колі являє собою 1,3-фенілен або 5- або 6-членний азотовмісний 1,3-гетероарилен, необов'язково заміщений в інших положеннях; R^1 є фенілом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом, необов'язково заміщеним, або іншим залишком, таким чином, що $R^1\text{-OC(=O)-}$ є придатною азот-захисною групою; R^3 є необов'язково заміщеним насиченим $\text{C}_1\text{-C}_8$ -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим $\text{C}_3\text{-C}_8$ -алкілом або необов'язково заміщеним $\text{C}_3\text{-C}_8$ -гетероалкілом; R^6 є необов'язково заміщеним $\text{C}_1\text{-C}_8$ -алкілом; і R^7 є необов'язково заміщеним насиченим $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ -алкілом, необов'язково заміщеним $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ -гетероалкілом, необов'язково заміщеним $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ -алкенілом, необов'язково заміщеним $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ -гетероалкенілом, необов'язково заміщеним $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ -алкінілом, необов'язково заміщеним $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ -гетероалкінілом, необов'язково заміщеним $\text{C}_6\text{-C}_{24}$ -арилом, необов'язково заміщеним $\text{C}_5\text{-C}_{24}$ -гетероарилом, необов'язково заміщеним $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ -гетероциклілом або іншим залишком, таким чином, що $R^7\text{-O-}$ надає придатну захисну групу для групи карбонової кислоти, спосіб, який включає стадію:

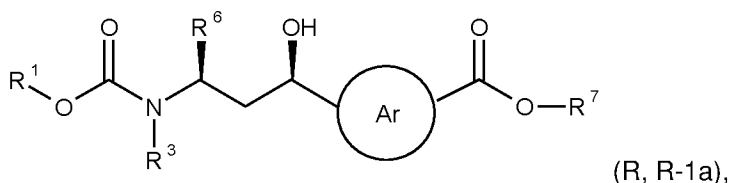
(а) приведення сполуки формули А:



у контакт із карбамат-аніоном сполуки формули В: $\text{R}^3\text{NHC(O)OR}^1$ (В), де варіабельні групи формул А і В є такими, як описано для формули АВ,

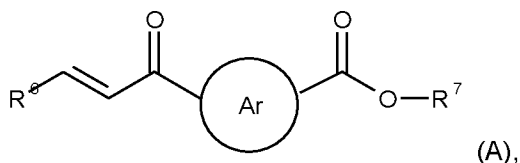
у придатному полярному, апротонному розчиннику для отримання проміжної сполуки тубуваліну формули АВ або її композиції.

2. Спосіб отримання сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1а:



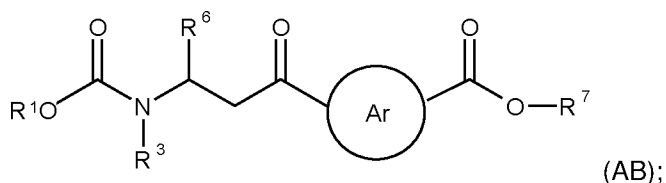
або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки, необов'язково, у формі солі, де: Ar в колі являє собою 1,3-фенілен або 5- або 6-членний азотовмісний 1,3-гетероарилен, необов'язково заміщений в інших положеннях; R¹ є фенілом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом, необов'язково заміщеним, або іншим залишком, таким чином, що R¹-OC(=O)- є придатною азот-захисною групою; R³ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом або необов'язково заміщеним C₃-C₈-гетероалкілом; R⁶ є необов'язково заміщеним C₁-C₈-алкілом; і R⁷ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкенілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкенілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкінілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкінілом, необов'язково заміщеним C₆-C₂₄-арилом, необов'язково заміщеним C₅-C₂₄-гетероарилом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероциклілом або іншим залишком, таким чином, що R⁷-O- надає придатну захисну групу для групи карбонової кислоти, спосіб, що включає стадії:

(a) приведення проміжної сполуки тубуваліну формули A:



в контакт із карбамат-аніоном сполуки формули B: R³NHC(O)OR¹ (B), у придатному полярному, апротонному розчиннику, де вказане приведення в контакт є ефективним для аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля аніона сполуки формули B до сполуки формули A, і

(b) гасіння реакційної суміші вказаного сполученого приєднання кислотою Бренстеда для отримання суміші оптичних ізомерів проміжних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї суміші, де суміш оптичних ізомерів представлена формулою AB:

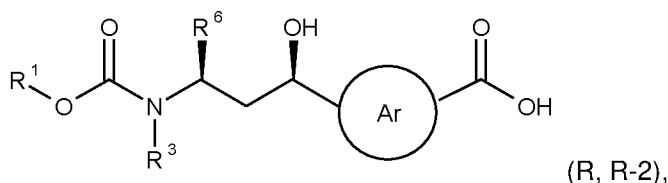


і (c) приведення проміжної сполуки тубуваліну формули AB або композиції у контакт із придатним відновником, зокрема, хіральним відновником, для отримання діастереомерної суміші або її композиції, що містить сполуку тубуваліну (R, R)-формули 1a, необов'язково, у формі солі, де варіабельні групи формул A, B і AB є такими, як визначено для (R, R)-формули 1a.

3. Спосіб за варіантом здійснення 2, де спосіб додатково включає стадію відділення від композиції тубуваліну діастереомера сполуки тубуваліну формули 1a, що має інвертовану стереохімію атома вуглецю, до якого приєднаний R⁶, для отримання:

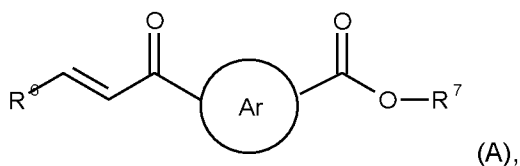
очищеної композиції тубуваліну, що складається, по суті, зі сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1a і не більше приблизно 10 % мас./мас. діастереомера формули 1a відносно сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1a, зокрема, не більше приблизно 5 % мас./мас., більш конкретно, не більше приблизно 1,5 % мас./мас. або, по суті, не містить діастереомер, що визначають за допомогою хіральної ВЕРХ.

4. Спосіб отримання сполуки тубуваліну (R, R)-формули 2:



або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки, необов'язково, у формі солі, де: Ar в колі являє собою 1,3-фенілен або 5- або 6-членний азотовмісний 1,3-гетероарилен, необов'язково заміщений в інших положеннях; R¹ є фенілом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом, необов'язково заміщеним, або іншим залишком, таким чином, що R¹-OC(=O)- є придатною азот-захисною групою; R³ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₆-алкілом або необов'язково заміщеним C₃-C₆-гетероалкілом; і R⁶ є необов'язково заміщеним C₁-C₈-алкілом, спосіб, який включає стадії:

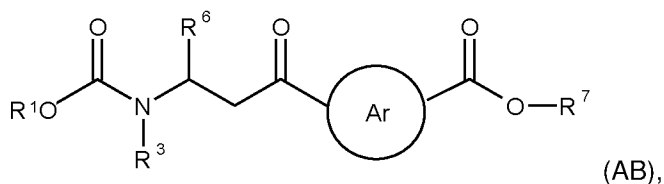
(a) приведення сполуки формули A:



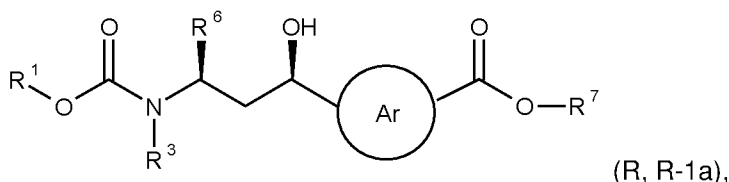
де R⁷ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкенілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкенілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкінілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкінілом, необов'язково заміщеним C₆-C₂₄-арилом, необов'язково заміщеним C₅-C₂₄-гетероарилом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероциклілом або іншим залишком, таким чином, що R⁷-O- надає придатну захисну групу для групи карбонової кислоти, в контакт зі сполукою формули B: R³NHC(O)OR¹ (B),

з карбамат-аніоном сполуки формули B: R³NHC(O)OR¹ (B), у придатному полярному, апротонному розчиннику, де вказане приведення в контакт є ефективним для аза-реакції сполученого приєднання Міхаєля аніона сполуки формули B до сполуки формули A, і

(b) гасіння реакційної суміші вказаного сполученого приєднання кислотою Бренстеда для отримання суміші оптичних ізомерів проміжних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї суміші, де суміш оптичних ізомерів представлена формулою AB:



(c) приведення суміші оптичних ізомерів формули AB або її композиції у контакт із придатним відновником, зокрема, хіральним відновником, для отримання діастереомерної суміші або її композиції, що містить сполуку тубуваліну (R, R)-формули 1a, що має структуру:



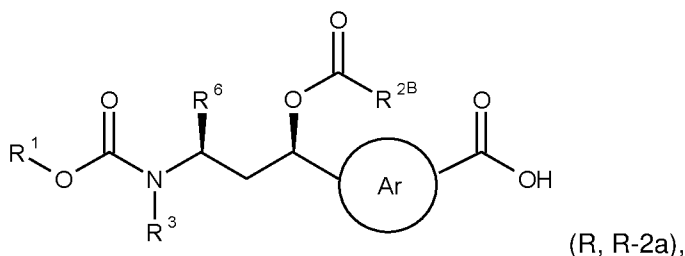
необов'язково, у формі солі, де варіабельні групи формул A, B і AB є такими, як визначено для (R, R)-формули 1a; і

(d) приведення сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1a або композиції у контакт із придатним гідролізуючим засобом для отримання сполуки тубуваліну (R, R)-формули 2, необов'язково, у формі солі, або її композиції, де варіабельні групи формул A, B, AB і (R, R)-формули 1a є

такими, як визначено для (R, R)-формули 2.

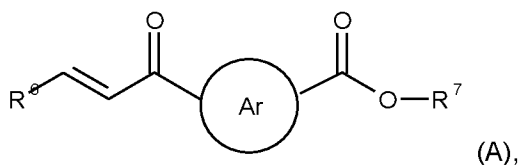
5. Спосіб за варіантом здійснення 4, де спосіб додатково включає стадію відділення від композиції тубуваліну діастереомера сполуки тубуваліну формули 1а або формули 2, що має інвертовану стереохімію атома вуглецю, до якого приєднаний R⁶, для отримання: очищеної композиції тубуваліну, що складається, по суті, зі сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1а або (R, R)-формули 2, необов'язково, у формі солі, і не більше приблизно 10 % мас./мас. діастереомера відносно сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1а або (R, R)-формули 2, зокрема, не більше приблизно 5 % мас./мас., більш конкретно, не більше приблизно 1,5 % мас./мас. або, по суті, не містить діастереомер, що визначають за допомогою хіральної ВЕРХ.

6. Спосіб отримання сполуки тубуваліну (R, R)-формули 2а:



або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки, необов'язково, у формі солі, де: Ar в колі являє собою 1,3-фенілен або 5- або 6-членний азотовмісний 1,3-гетероарилен, необов'язково заміщений в інших положеннях; R^{2B} є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним C₂-C₈-алкенілом або необов'язково заміщеним C₂-C₈-алкінілом; R¹ є фенілом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом, необов'язково заміщеним, або іншим залишком, таким чином, що R¹-OC(=O)- є придатною азот-захисною групою; R³ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом або необов'язково заміщеним C₃-C₈-гетероалкілом; і R⁶ є необов'язково заміщеним C₁-C₈-алкілом, спосіб, що включає стадії:

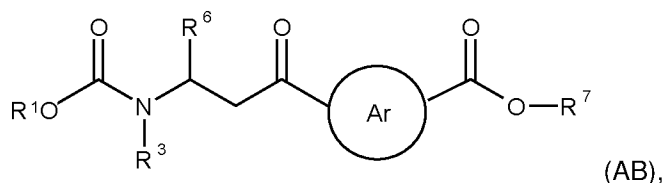
(а) приведення сполуки формули А:



де R⁷ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкенілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкенілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкінілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкінілом, необов'язково заміщеним C₆-C₂₄-арилом, необов'язково заміщеним C₅-C₂₄-гетероарилом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероциклілом або іншим залишком, таким чином, що R⁷-O- надає придатну захисну групу для групи карбонової кислоти, в контакт зі сполукою формули В: R³NHC(O)OR¹ (В),

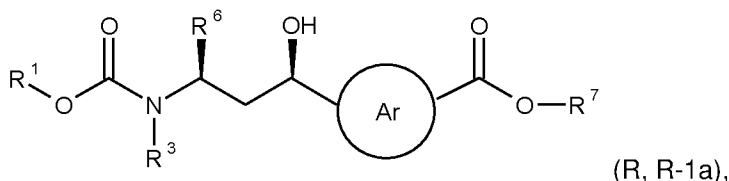
з карбамат-аніоном сполуки формули В: R³NHC(O)OR¹ (В), у придатному полярному, апротонному розчиннику, де вказане приведення в контакт є ефективним для аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля аніона сполуки формули В до сполуки формули А, і

(b) гасіння реакційної суміші вказаного сполученого приєднання кислотою Бренстеда для отримання суміші оптичних ізомерів проміжних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї суміші, де суміш оптичних ізомерів представлена формулою АВ:



(с) приведення проміжної сполуки тубуваліну формули АВ або її композиції у контакт із придатним відновником, зокрема, хіральним відновником, для отримання сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1а, :

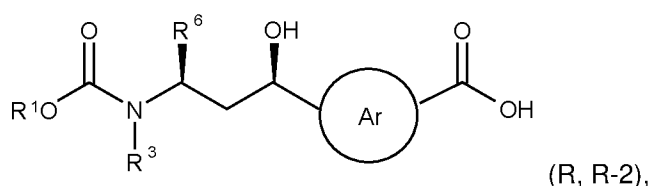
5



або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки, необов'язково, у формі солі;

10

(d) приведення сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1а або її композиції у контакт із придатним гідролізуючим засобом для отримання сполуки тубуваліну (R, R)-формули 2:



15

або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки, необов'язково, у формі солі; і

(е) приведення сполуки тубуваліну (R, R)-формули 2 або її композиції в контакт із придатним ацилювальним засобом для отримання сполуки тубуваліну (R, R)-формули 2а або її композиції, необов'язково, у формі солі, де варіабельні групи формул А, В, АВ і (R, R)-формули 1а і (R, R)-формули 2 є такими, як визначено для (R, R)-формули 2а.

20

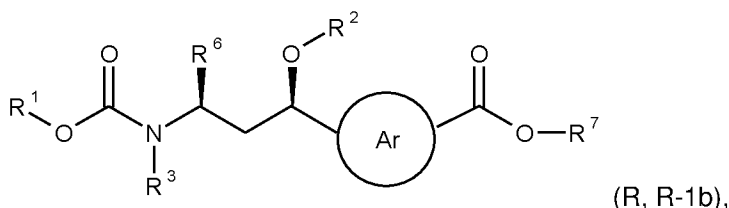
7. Спосіб за варіантом здійснення 6, де спосіб додатково включає стадію відділення від композиції тубуваліну діастереомера сполуки тубуваліну формули 1, 2 або 2а, що має інвертовану стереохімію атома вуглецю, до якого приєднаний R⁶, для отримання:

25

очищеної композиції тубуваліну, що складається, по суті, зі сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1а, (R, R)-формули 2 або (R, R)-формули 2а, необов'язково, у формі солі, і не більше приблизно 10 % мас./мас. діастереомера, що має інвертовану стереохімію R⁶, відносно сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1а, (R, R)-формули 2 або (R, R)-формули 2а, зокрема, не більше приблизно 5 % мас./мас., більш конкретно, не більше приблизно 1 % мас./мас., або очищеної композиції тубуваліну, в якій сполука тубуваліну (R, R)-формули 1а, (R, R)-формули 2 або (R, R)-формули 2а знаходиться в приблизно 80 % діастереомерному надлишку (d. e.) або більше, зокрема, в приблизно 90 % d. e., приблизно 95 % d. e. або приблизно 97 % d. e. відносно діастереомера, що має інвертовану стереохімію R⁶.

30

8. Спосіб отримання сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1b:



35

або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки, необов'язково, у формі солі, де: Ar в колі являє собою 1,3-фенілен або 5- або 6-членний азотовмісний 1,3-гетероарилен, необов'язково заміщений в інших положеннях; R¹ є фенілом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом, необов'язково заміщеним, або іншим залишком, таким чином, що R¹-OC(=O)- є придатною азот-захисною групою;

40

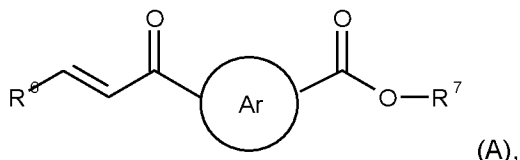
R² є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним C₂-C₈-алкенілом або необов'язково заміщеним C₂-C₈-алкінілом, або R² є R^{2A}, де R^{2A} є -CH₂R^{2C}, де R^{2C} є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-простим ефіром або необов'язково заміщеним ненасиченим C₂-C₈-простим

45

ефіром;

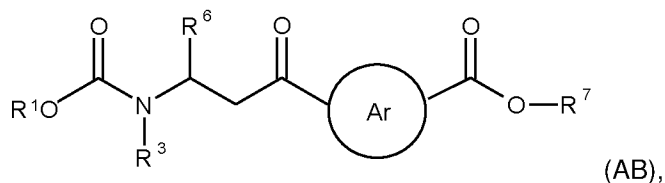
R^3 є необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом або необов'язково заміщеним C_3 - C_8 -гетероалкілом; R^6 є необов'язково заміщеним C_1 - C_8 -алкілом; і R^7 є необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_{20} -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_1 - C_{20} -алкілом, необов'язково заміщеним C_3 - C_{20} -гетероалкілом, необов'язково заміщеним C_2 - C_{20} -алкенілом, необов'язково заміщеним C_3 - C_{20} -гетероалкенілом, необов'язково заміщеним C_2 - C_{20} -алкінілом, необов'язково заміщеним C_3 - C_{20} -гетероалкінілом, необов'язково заміщеним C_6 - C_{24} -арилом, необов'язково заміщеним C_5 - C_{24} -гетероарилом, необов'язково заміщеним C_3 - C_{20} -гетероциклілом або іншим залишком, таким чином, що R^7 -O- надає придатну захисну групу для групи карбонової кислоти, спосіб, який включає стадії:

(a) приведення сполуки формули A:

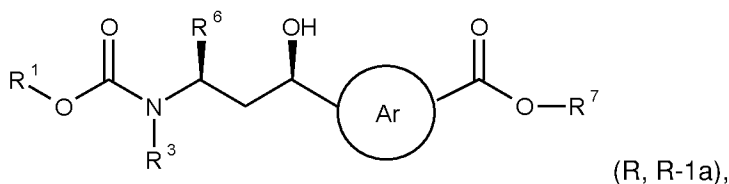


в контакт із карбамат-аніоном сполуки формули B: $R^3NHC(O)OR^1$ (B), у придатному полярному, апротонному розчиннику, де вказане приведення в контакт є ефективним для азареакції сполученого приєднання Міхаеля аніона сполуки формули B до сполуки формули A, і

(b) гасіння реакційної суміші вказаного сполученого приєднання кислотою Бренстеда для отримання суміші оптичних ізомерів проміжних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї суміші, де суміш оптичних ізомерів представлена формулою AB:



(c) приведення проміжної сполуки тубуваліну формули AB або її композиції у контакт із придатним відновником, зокрема, хіральним відновником для отримання сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1a:



або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки, необов'язково, у формі солі; і приведення сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1a або її композиції в контакт із придатним алкілувальним засобом для отримання сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1b, необов'язково, у формі солі, або її композиції, де варіабельні групи формул A, B і AB і (R, R)-формули 1a є такими, як визначено для (R, R)-формули 1b.

9. Спосіб за варіантом здійснення 8, де спосіб додатково включає стадію відділення від композиції тубуваліну діастереомера сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1a або (R, R)-формули 1b, що має інвертовану стереохімію атома вуглецю, до якого приєднаний R^6 , з композиції тубуваліну для отримання:

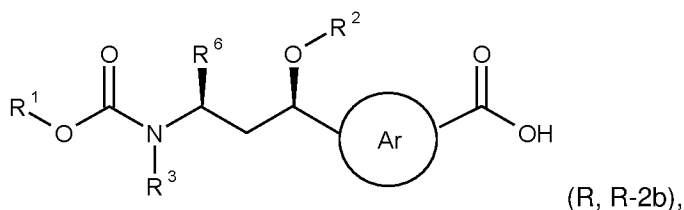
очищеної композиції тубуваліну, що складається, по суті, зі сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1a або (R, R)-формули 1b, необов'язково, у формі солі, і не більше приблизно 10 % мас./мас. діастереомера, що має інвертовану стереохімію R^6 відносно сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1a або (R, R)-формули 1b, зокрема, не більше приблизно 5 % мас./мас., більш конкретно, не більше приблизно 1 % мас./мас., або

очищеної композиції тубуваліну, в якій сполука тубуваліну (R, R)-формули 1a або (R, R)-

формули 1b знаходиться в приблизно 80 % діастереомерному надлишку (d. e.) або більше, зокрема, в приблизно 90 % d. e., приблизно 95 % d. e. або приблизно 97 % d. e. відносно діастереомера, що має інвертовану стереохімію R⁶.

10. Спосіб отримання сполуки тубуваліну (R, R)-формули 2b:

5



або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки, необов'язково, у формі солі, де: Ar в колі являє собою фенілен або 5- або 6-членний азотовмісний гетероарилен, необов'язково заміщений в інших положеннях; R¹ є фенілом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом, необов'язково заміщеним, або іншим залишком, таким чином, що R¹-OC(=O)- є придатною захисною групою;

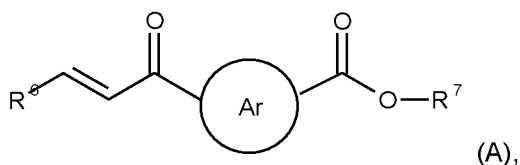
10

R² є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₆-алкілом, необов'язково заміщеним C₂-C₆-алкенілом або необов'язково заміщеним алкінілом, або R² є R^{2A}, де R^{2A} є -CH₂R^{2C}, де R^{2C} є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-простим ефіром, необов'язково заміщеним ненасиченим C₂-C₈-простим ефіром; і R³ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом або необов'язково заміщеним C₃-C₈-гетероалкілом; і R⁶ є необов'язково заміщеним C₁-C₈-алкілом, спосіб, який включає стадії:

15

20

(a) приведення сполуки формули A:



де R⁷ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкенілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкенілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкінілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкінілом, необов'язково заміщеним C₆-C₂₄-арилом, необов'язково заміщеним C₅-C₂₄-гетероарилом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероциклілом або іншим залишком, таким чином, що R⁷-O- надає придатну захисну групу для групи карбонової кислоти, в контакт зі сполукою формули B: R³NHC(O)OR¹ (B),

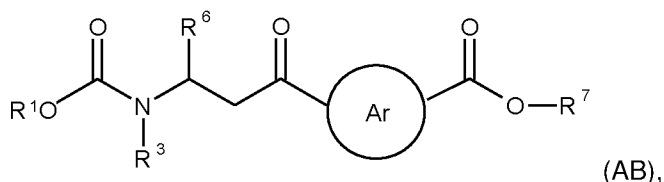
25

30

з карбамат-аніоном сполуки формули B: R³NHC(O)OR¹ (B), у придатному полярному, апротонному розчиннику, де вказане приведення в контакт є ефективним для аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля аніона сполуки формули B до сполуки формули A, і

35

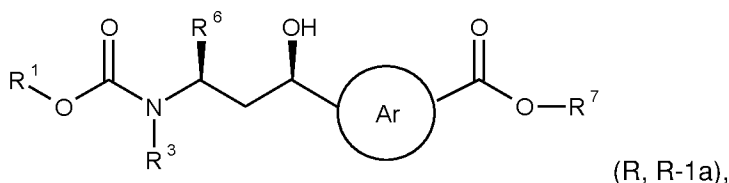
(b) гасіння реакційної суміші вказаного сполученого приєднання кислотою Бренстеда для отримання суміші оптичних ізомерів проміжних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї суміші, де суміш оптичних ізомерів представлена формулою AB:



40

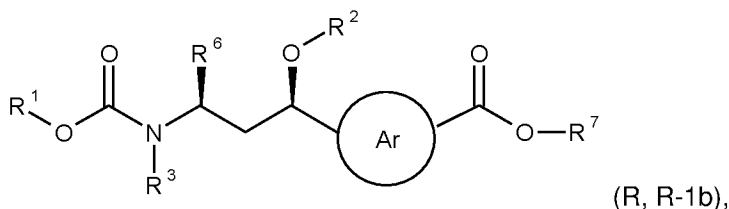
(c) приведення проміжної сполуки тубуваліну формули AB або її композиції у контакт із придатним відновником, зокрема, хіральним відновником, для отримання сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1a

45



або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки, необов'язково, у формі солі;

- 5 (е) приведення сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1a або її композиції в контакт із придатним алкілувальним засобом для отримання сполуки тубуваліну, необов'язково, у формі солі, (R, R)-формули 1b:



10 де R² визначений вище для (R, R)-формули 2b, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки; і

(f) приведення сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1b або її композиції у контакт із придатним гідролізуючим засобом для отримання сполуки тубуваліну (R, R)-формули 2b, необов'язково, у формі солі, або її композиції,

де варіабельні групи формул A, B і AB і (R, R)-формули 1a і (R, R)-формули 1b є такими, як визначено для (R, R)-формули 2b.

11. Спосіб за варіантом здійснення 10, де спосіб додатково включає стадію відділення від композиції тубуваліну діастереомера сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1a, (R, R)-формули 1b або (R, R)-формули 2b, що має інвертовану стереохімію атома вуглецю, до якого приєднаний R⁶, з композиції тубуваліну для отримання:

очищеної композиції тубуваліну, що складається, по суті, зі сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1a, (R, R)-формули 1b або (R, R)-формули 2b, необов'язково, у формі солі, і не більше приблизно 10 % мас./мас. діастереомера, що має інвертовану стереохімію R⁶, відносно сполуки тубуваліну (R, R)-формули 1a або (R, R)-формули 1b, зокрема, не більше приблизно 5 % мас./мас., більш конкретно, не більше приблизно 1 % мас./мас., або

очищеної композиції тубуваліну, в якій сполука тубуваліну (R, R)-формули 1a, (R, R)-формули 1b або (R, R)-формули 2b знаходиться в приблизно 80 % діастереомерному надлишку (d. e.) або більше, зокрема, в приблизно 90 % d. e., приблизно 95 % d. e. або приблизно 97 % d. e. відносно діастереомера, що має інвертовану стереохімію R⁶.

12. Спосіб за варіантом здійснення 6 або 7, де ацилювальний засіб має структуру R^{2B}C(O)Cl або [R^{2B}C(O)]₂O, де R^{2B} є насиченим C₁-C₆-алкілом, ненасиченим C₃-C₈-алкілом, C₂-C₈-алкенілом або необов'язково заміщеним C₂-C₄-алкінілом.

13. Спосіб за варіантом здійснення 12, де R^{2B} є -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₃)=CH₂, -CH=CH₂ або -CHC≡CH, зокрема, -CH₃.

14. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 8-11, де алкілувальний реагент є R^{2A}X або R^{2C}-CH₂X, де R^{2A} є C₁-C₈-алкілом, R^{2C} є C₁-C₈-простим ефіром, і X є Br, I, -OT, -OM або іншою придатною відхідною групою.

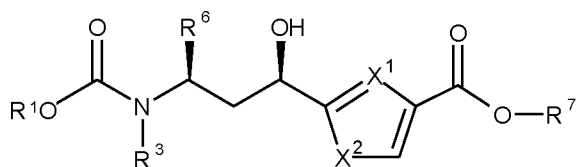
15. Спосіб за будь-яким із попередніх варіантів здійснення, де придатний полярний, апротонний розчинник є ацетонітрилом, дихлорметаном, THF, діоксаном або сумішшю двох або трьох з цих розчинників, зокрема, дихлорметану.

16. Спосіб за будь-яким із попередніх варіантів здійснення, де хіральний відновник містить BH₃-DMS.

17. Спосіб за варіантом здійснення 16, де хіральний відновник додатково містить (S)-(-)-CBS.

18. Спосіб за будь-яким із попередніх варіантів здійснення, де Ar в колі являє собою 5-членний азотовмісний 1,3-гетероарилен, необов'язково заміщений в інших положеннях.

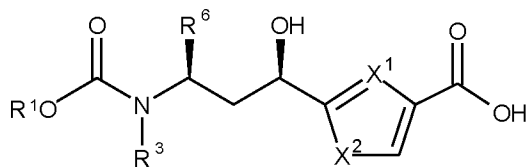
19. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 2-18, де сполука тубуваліну (R, R)-формули 1a має структуру:



де: $X^1 \in =N-$; $X^2 \in S, O$ або $N(R^{X2})-$, або $X^1 \in =C(R^{X1})-$; $X^2 \in NR^{X2}$, де R^{X1} і R^{X2} незалежно вибрані з групи, яка складається з $-H$, $-CH_3$ або $-CH_2CH_3$; і

- 5 R^1 є фенілом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом, необов'язково заміщеним, або іншим залишком, таким чином, що $R^1-OC(=O)-$ є придатною азот-захисною групою; і R^3 є необов'язково заміщеним насиченим C_1-C_6 -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_3-C_6 -алкілом або необов'язково заміщеним C_3-C_6 -гетероалкілом; R^6 є C_1-C_6 -алкілом; і R^7 є необов'язково заміщеним насиченим C_1-C_{20} -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_3-C_{20} -алкілом, необов'язково заміщеним C_3-C_{20} -гетероалкілом, необов'язково заміщеним C_2-C_{20} -алкенілом, необов'язково заміщеним C_3-C_{20} -гетероалкенілом, необов'язково заміщеним C_2-C_{20} -алкінілом, необов'язково заміщеним C_3-C_{20} -гетероалкінілом, необов'язково заміщеним C_6-C_{24} -арилом, необов'язково заміщеним C_5-C_{24} -гетероарилом або необов'язково заміщеним C_3-C_{20} -гетероциклілом або іншим залишком, таким чином, що R^7-O- надає придатну захисну групу для групи карбонової кислоти.

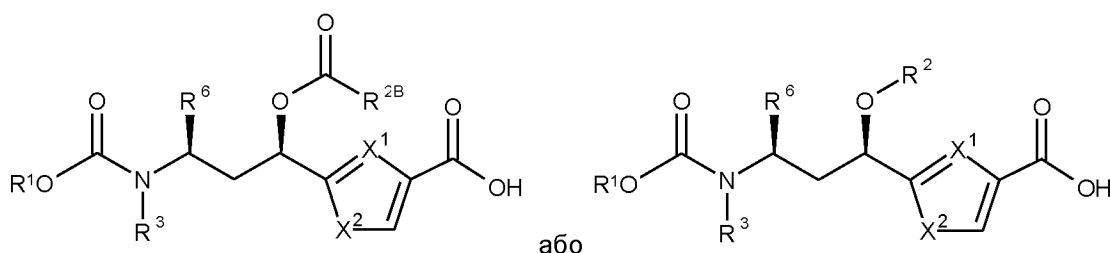
20. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 4-7, де сполука тубуваліну (R, R)-формули 2, необов'язково, у формі солі, має структуру:



- 20 де: $X \in NH$ або O ; і $X^1 \in =N-$; $X^2 \in S, O$ або $-N(R^{X2})-$, або $X^1 \in =C(R^{X1})-$; $X^2 \in -N(R^{X2})-$, де R^{X1} і R^{X2} незалежно вибрані з групи, яка складається з $-H$, $-CH_3$ і $-CH_2CH_3$; і

- 25 R^1 є фенілом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом, необов'язково заміщеним, або іншим залишком, таким чином, що $R^1-OC(=O)-$ є придатною аміно-захисною групою; R^3 є необов'язково заміщеним насиченим C_1-C_6 -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_3-C_6 -алкілом або необов'язково заміщеним C_3-C_6 -гетероалкілом; і R^6 є C_1-C_6 -алкілом.

21. Спосіб за варіантом здійснення 6 або 7 або спосіб за варіантом здійснення 10 або 11, де сполука тубуваліну (R, R)-формули 2a або (R, R)-формули 2b, необов'язково, у формі солі, має структуру:



відповідно, де: R^1 є необов'язково заміщеним фенілом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом або іншим залишком, таким чином, що $R^1-OC(=O)-$ є придатною азот-захисною групою;

- 35 R^2 є необов'язково заміщеним насиченим C_1-C_6 -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_3-C_6 -алкілом, необов'язково заміщеним C_2-C_6 -алкенілом або необов'язково заміщеним алкінілом, або $R^2 \in R^{2A}$, де $R^{2A} \in -CH_2R^{2C}$;

- 40 $X \in NH$ або O ; і $X^1 \in =N-$; $X^2 \in S, O$ або NR^{X2} , або $X^1 \in =CR^{X1}$; і $X^2 \in NR^{X2}$, де R^{X1} і R^{X2} незалежно вибрані з групи, яка складається з $-H$, $-CH_3$ або $-CH_2CH_3$; R^{2B} і R^{2C} є такими, як описано вище; і

R^3 є необов'язково заміщеним насиченим C_1-C_6 -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_3-C_6 -алкілом або необов'язково заміщеним C_3-C_6 -гетероалкілом; і R^6 є C_1-C_6 -алкілом.

22. Спосіб за варіантом здійснення 19, 20 або 21, де X^1 є =N.

23. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 19-22, де X^2 є S.

24. Спосіб за будь-яким із попередніх варіантів здійснення, де R^3 є необов'язково заміщеним C_1 - C_4 -алкілом.

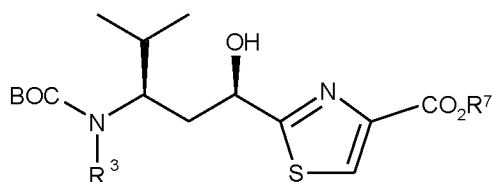
25. Спосіб за варіантом здійснення 24, де R^3 є метилом.

26. Спосіб за будь-яким із попередніх варіантів здійснення, де R^6 є C_1 - C_4 -алкілом.

27. Спосіб за варіантом здійснення 26, де R^6 є ізопропілом.

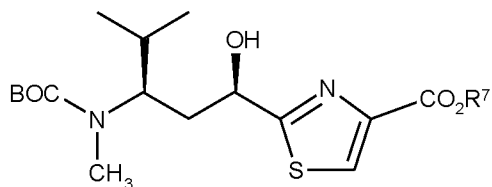
28. Спосіб за будь-яким із попередніх варіантів здійснення, де R^1 є трет-бутилом.

29. Спосіб за варіантом здійснення 19, де сполука тубуваліну (R, R)-формули 1a має структуру:



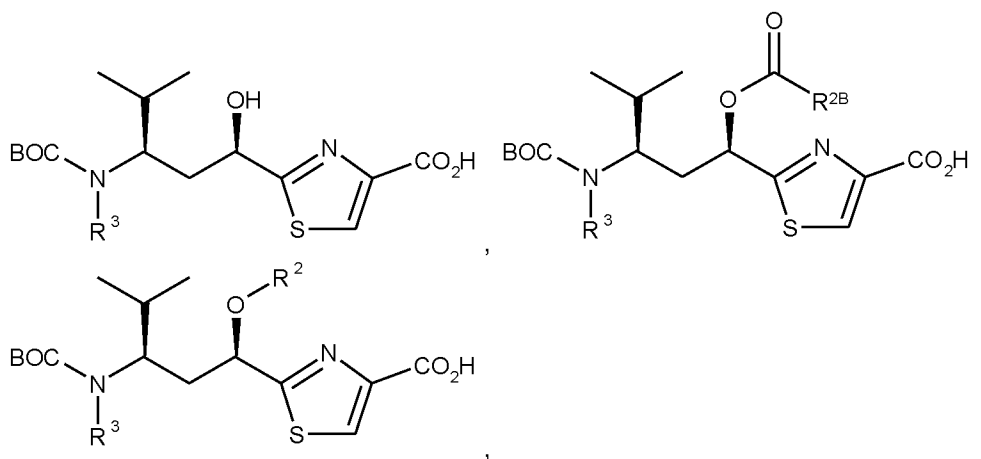
де R^3 є необов'язково заміщеним C_1 - C_4 -алкілом.

30. Спосіб за варіантом здійснення 29, де сполука тубуваліну (R, R)-формули 1a має структуру:



де R^7 є $-CH_3$ або $-CH_2CH_3$.

31. Спосіб за варіантом здійснення 19, 20 або 21, де сполука тубуваліну (R, R)-формули 2, (R, R)-формули 2a і (R, R)-формули 2b, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, мають структури:

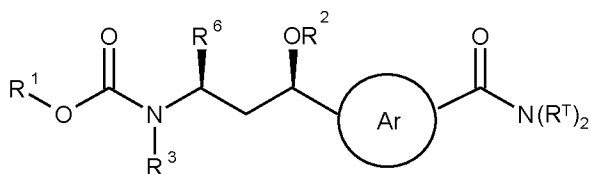


відповідно, де R^2 є насиченим C_1 - C_4 -алкілом, зокрема, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, або R^2 є R^{2A} , де R^{2A} є $-CH_2R^{2C}$, де R^{2C} є C_1 - C_4 -простим ефіром, зокрема, R^{2C} є $-OCH_3$ або $-OCH_2CH_3$;

R^{2B} є насиченим C_1 - C_4 -алкілом, ненасиченим C_3 - C_6 -алкілом або C_2 - C_6 -алкенілом, зокрема, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH_2$, $-CH=CHCH_3$ або $-C(CH_3)=CH_2$; і

R^3 є необов'язково заміщеним C_1 - C_4 -алкілом, зокрема, $-CH_3$ або $-CH_2CH_2CH_3$.

32. Спосіб отримання проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули Ti-1:



(R, R-Ti-1),

або композиції, яка містить або, по суті, складається з проміжної сполуки, необов'язково, у формі солі, де: Ar в колі являє собою 5- або 6-членний азотовмісний 1,3-гетероарилен, необов'язково заміщений в інших положеннях;

R¹ є фенілом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом, необов'язково заміщеним, або іншим залишком, таким чином, що R¹-OC(=O)- є придатною азот-захисною групою;

R² є -H або необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₆-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₆-алкілом, необов'язково заміщеним C₂-C₆-алкенілом або необов'язково заміщеним C₂-C₆-алкінілом, або

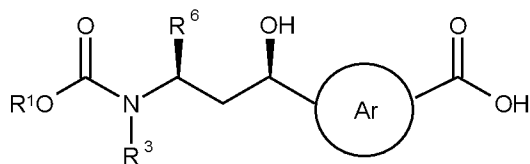
R² є R^{2A}, де R^{2A} є -CH₂R^{2C}, де R^{2C} є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₆-простим ефіром або необов'язково заміщеним ненасиченим C₂-C₆-простим ефіром, або R^{2A} є -C(=O)R^{2B}, де R^{2B} є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₆-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₆-алкілом, необов'язково заміщеним C₂-C₆-алкенілом або необов'язково заміщеним C₂-C₆-алкінілом;

R³ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом або необов'язково заміщеним C₃-C₈-гетероалкілом;

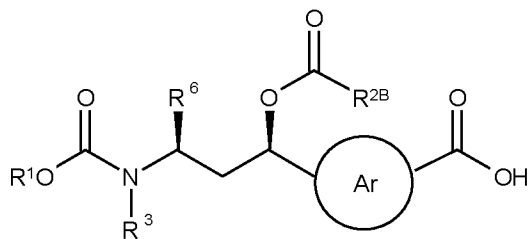
R⁶ є необов'язково заміщеним C₁-C₈-алкілом; і

один R^T є атомом водню, необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом або необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом, а інший R^T є необов'язково заміщеним C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом або необов'язково заміщеним C₃-C₈-гетероалкілом, спосіб, що включає стадії:

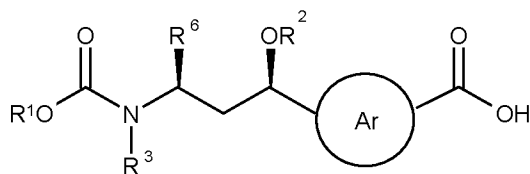
(а) приведення сполуки тубуваліну, необов'язково, у формі солі, (R, R)-формули 2, (R, R)-формули 2a або (R, R)-формули 2b, де сполуки тубуваліну (R, R)-формули 2, (R, R)-формули 2a і (R, R)-формули 2b мають структури:



(R, R-2),



(R, R-2a) i



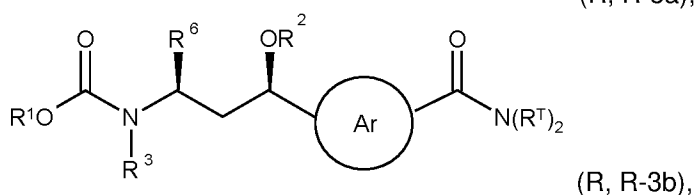
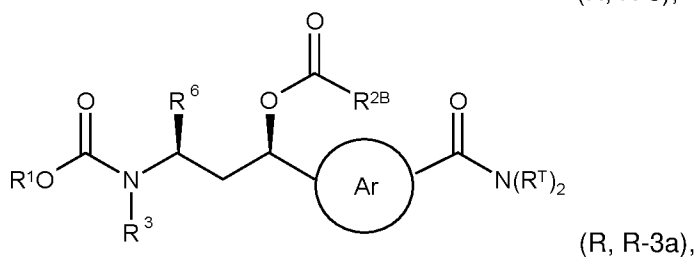
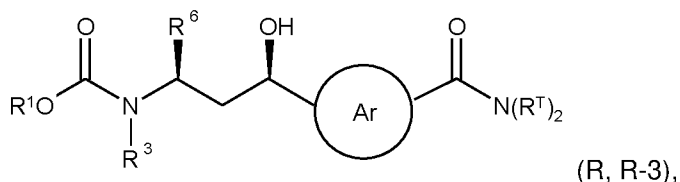
(R, R-2b),

відповідно, або композиції, що складається з однієї з цих сполук тубуваліну, де R¹ є фенілом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом, необов'язково заміщеним, або іншим залишком, таким чином, що R¹-OC(=O)- є придатною азот-захисною групою, і

R² є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₆-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₆-алкілом, необов'язково заміщеним C₂-C₆-алкенілом або необов'язково заміщеним C₂-C₆-алкінілом, або R² є R^{2A}, де R^{2A} є -CH₂R^{2C}, де R^{2C} є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₆-простим ефіром або необов'язково заміщеним ненасиченим C₂-C₆-простим

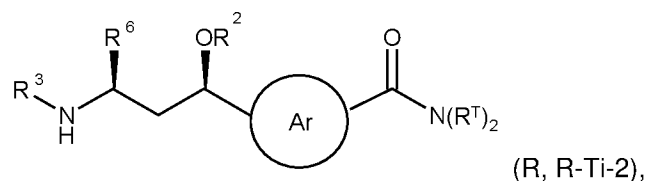
ефіром, і інші варіабельні групи (R, R)-формули 2, (R, R)-формули 2a і (R, R)-формули 2b є такими, як визначено для (R, R)-формули Ti-1, де сполуки тубуваліну (R, R)-формули 2, (R, R)-формули 2a і (R, R)-формули 2b або їх композиції отримують способами за варіантами здійснення 7, 9 і 11, відповідно,

у контакт з аміно-сполукою формули С, що має структуру $\text{HN(R}^T)_2$, необов'язково, у формі солі, де кожний R^T є таким, як визначено для (R, R)-формули Ti-1, в присутності першого зв'язувального засобу і, необов'язково, в присутності першої просторово-ускладненої основи для отримання проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули Ti-1 або композиції, яка складається, по суті, з цієї проміжної сполуки, необов'язково, у формі солі, де проміжна сполука тубулізину (R, R)-формули Ti-1 має структуру (R, R)-формули 3, (R, R)-формули 3a або (R, R)-формули 3b:



де R^2 зберігає своє значення з (R, R)-формули 2b, і інші варіабельні групи (R, R)-формули 3, (R, R)-формули 3a і (R, R)-формули 3b є такими, як описано для формули С і (R, R)-формули Ti-1.

33. Спосіб отримання проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули Ti-2:



або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї проміжної сполуки, необов'язково, у формі солі, де: Ar в колі являє собою 5- або 6-членний азотовмісний 1,3-гетероарилен, необов'язково заміщений в інших положеннях, де:

R^2 є -H або необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним C_2 - C_8 -алкенілом або необов'язково заміщеним C_2 - C_8 -алкінілом; або

R^2 є R^{2A} , де R^{2A} є $-\text{CH}_2\text{R}^{2C}$, де R^{2C} є необов'язково заміщеним C_1 - C_8 -простим ефіром, необов'язково заміщеним C_2 - C_8 -алкенілом або необов'язково заміщеним C_2 - C_8 -алкінілом, або R^{2A} є $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{2B}$, де R^{2B} є необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним C_2 - C_8 -алкенілом або необов'язково заміщеним C_2 - C_8 -алкінілом; і

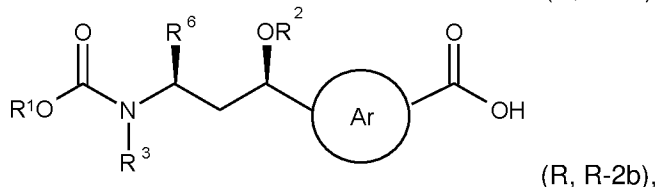
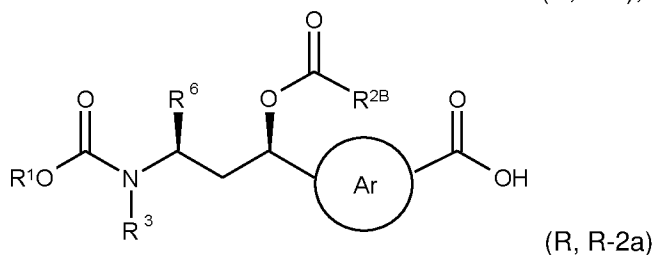
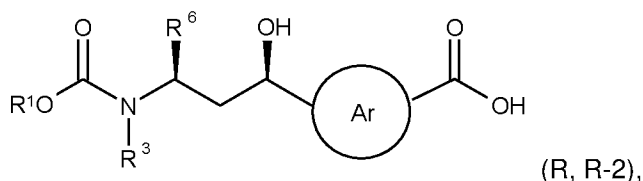
R^3 є необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом або необов'язково заміщеним C_3 - C_8 -гетероалкілом;

R^6 є необов'язково заміщеним C_1 - C_8 -алкілом; і

один R^T є атомом водню, необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_8 -алкілом або

необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом, а інший R^T є необов'язково заміщеним C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом або необов'язково заміщеним C₃-C₈-гетероалкілом, спосіб, який включає стадії:

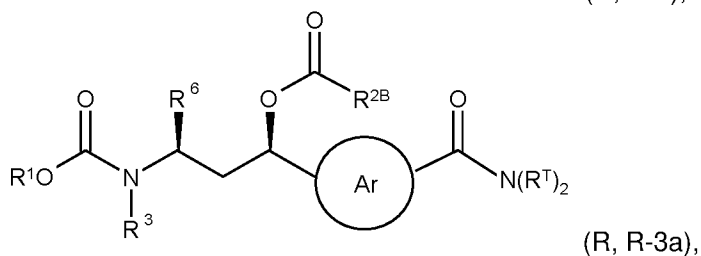
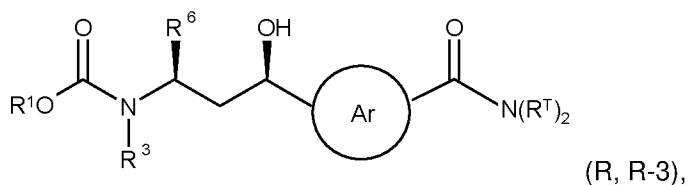
- 5 (g) приведення сполуки тубуваліну (R, R)-формули 2, (R, R)-формули 2a або (R, R)-формули 2b, де сполуки тубуваліну (R, R)-формули 2, (R, R)-формули 2a і (R, R)-формули 2b мають структури:

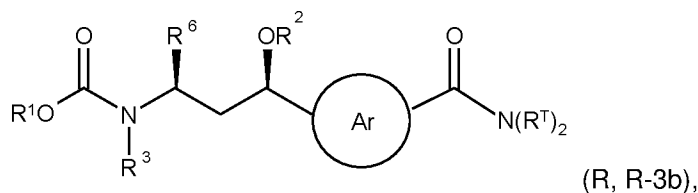


- 15 відповідно, або композиції, яка складається або складається, по суті, з однієї з цих сполук, необов'язково, у формі солі, або де R¹ є фенолом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом, необов'язково заміщеним, або іншим залишком, таким чином, що R¹-OC(=O)- є придатною азот-захисною групою; і

- 20 R² є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним насиченим C₂-C₈-алкенілом або необов'язково заміщеним C₂-C₈-алкінілом, або R² є R²ᴬ, де R²ᴬ є -CH₂R²ᶜ, і інші варіабельні групи є такими, як визначено для (R, R)-формули Ti-2, де сполуки тубуваліну (R, R)-формули 2, (R, R)-формули 2a і (R, R)-формули 2b, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, або їх композиції отримують способами за варіантами здійснення 7, 9 і 11, відповідно,

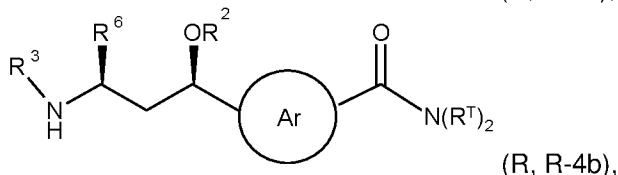
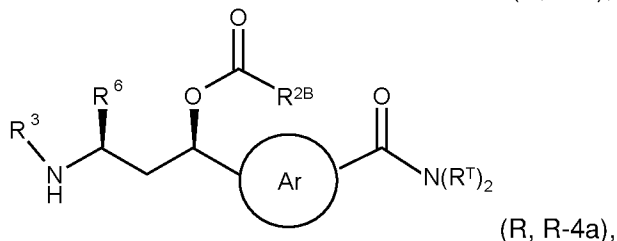
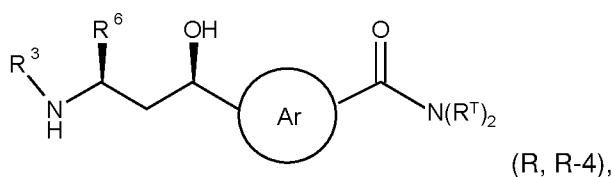
- 25 у контакт з аміном формули С, що має структуру HN(R^T)₂, необов'язково, у формі солі, де кожний R^T є таким, як визначено для (R, R)-формули Ti-2, в присутності першого зв'язувального засобу і, необов'язково, в присутності першої просторово-ускладненої основи для отримання проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули Ti-1, що має структуру (R, R)-формули 3, (R, R)-формули 3a або (R, R)-формули 3b:





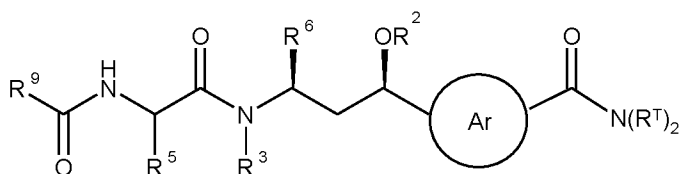
або композиції, яка складається або складається, по суті, з однієї з цих проміжних сполук тубулізину, необов'язково, у формі солі і/або її активованого складного ефіру, де R¹ і R² є такими, як визначено для (R, R)-формули 2, (R, R)-формули 2a і (R, R)-формули 2b, і інші варіабельні групи є такими, як визначено для (R, R)-формули Ti-2; і

(h) приведення проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули 3, (R, R)-формули 3a або (R, R)-формули 3b, необов'язково, у формі солі, або її композиції в контакт з придатним першим засобом для зняття захисту для отримання проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули Ti-2 або її композиції, де проміжна сполука тубулізину (R, R)-формули Ti-2 має структуру (R, R)-формули 4, (R, R)-формули 4a або (R, R)-формули 4b:



відповідно, де R² є таким, як визначено для (R, R)-формули 2b, і інші варіабельні групи є такими, як визначено для (R, R)-формули Ti-2.

34. Спосіб отримання проміжної сполуки тубулізину або сполуки тубулізину, що має структуру



або композиції, що складається з цієї сполуки або проміжної сполуки тубулізину, необов'язково, у формі солі, де: Ar в колі являє собою 5- або 6-членний азотовмісний 1,3-гетероарилен, необов'язково заміщений в інших положеннях;

R² є -H або необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним C₂-C₈-алкенілом або необов'язково заміщеним C₂-C₈-алкінілом, або R² є R²ᵃ, де R²ᵃ є -CH₂R²ᶜ, де R²ᶜ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-простим ефіром або необов'язково заміщеним ненасиченим C₂-C₈-простим ефіром, або R²ᵃ є -C(=O)R²ᵇ, де R²ᵇ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним C₂-C₈-алкенілом або необов'язково заміщеним C₂-C₈-алкінілом; і

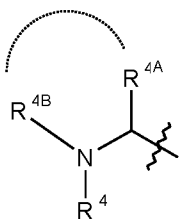
R³ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним

насиченим C₃-C₈-алкілом або необов'язково заміщеним C₃-C₈-гетероалкілом; R⁵ і R⁶ незалежно є необов'язково заміщеним C₁-C₈-алкілом;

один R^T є атомом водню, необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом або необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом, а інший R^T є необов'язково заміщеним C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом або необов'язково заміщеним C₃-C₈-гетероалкілом; і

R⁹ є -OR^{1A}, визначаючи проміжну сполуку тубулізину (R, R)-формули Ti-3, де R^{1A} незалежно від R¹ є необов'язково заміщеним фенілом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом або іншим залишком, таким чином, що R^{1A}-OC(=O)- незалежно є придатною азот-захисною групою; і

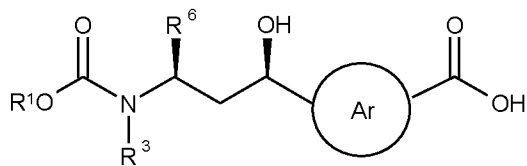
або R⁹ має структуру:



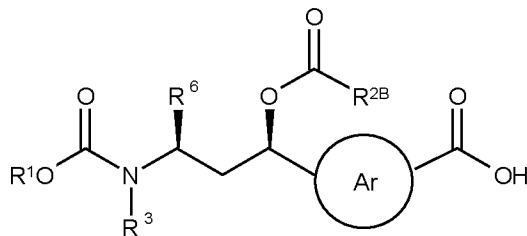
, або її сіль, визначаючи сполуку тубулізину (R, R)-формули T,

де R⁴ є C₁-C₄-алкілом; R^{4A} є атомом водню або необов'язково заміщеним C₁-C₈-алкілом; R^{4B} є необов'язково заміщеним C₁-C₈-алкілом, або обидва разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, вказані зігнутою пунктирною лінією, визначають необов'язково заміщений 5-, 6-, 7- або 8-членний азотовмісний гетероциклі; і хвилястою лінією вказана ділянка ковалентного приєднання до іншої частини сполуки тубулізину (R, R)-формули T, спосіб, який включає стадії:

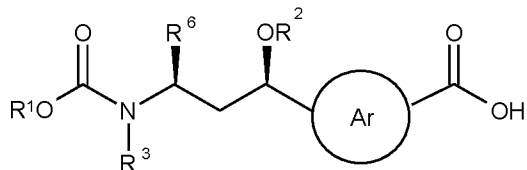
(g) приведення проміжної сполуки тубуваліну (R, R)-формули 2, (R, R)-формули 2a або (R, R)-формули 2b або композиції, яка складається або складається, по суті, з однієї з цих проміжних сполук, необов'язково, у формі солі, де сполуки тубуваліну (R, R)-формули 2, (R, R)-формули 2a і (R, R)-формули 2b мають структури:



(R, R-2),



(R, R-2a)

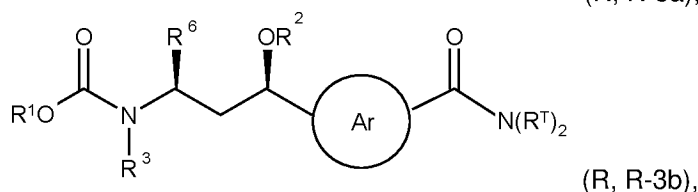
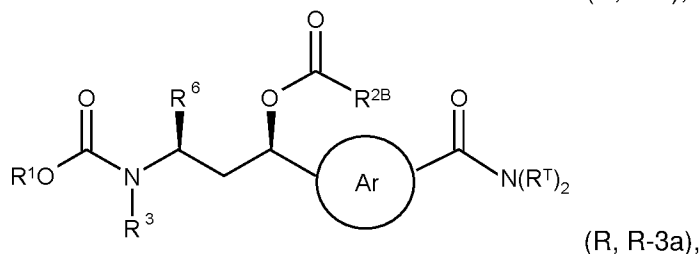
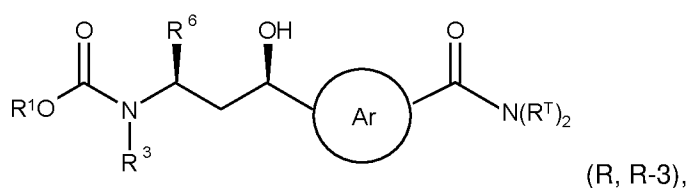


(R, R-2b),

де R² є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним C₂-C₈-алкенілом або необов'язково заміщеним C₂-C₈-алкінілом, або R² є R^{2A}, де R^{2A} є -CH₂R^{2C}, де інші варіабельні групи є такими, як визначено для (R, R)-формули Ti-3, і де сполуку тубуваліну (R, R)-формули 2, (R, R)-формули 2a або (R, R)-формули 2b або її композицію отримують за варіантом здійснення 7, 9 або 11, відповідно,

в контакт з аміном формули C, що має структуру HN(R^T)₂, необов'язково, у формі солі, де кожний R^T є таким, як визначено для (R, R)-формули Ti-3, в присутності першого зв'язувального засобу і, необов'язково, в присутності першої просторово-ускладненої основи для отримання проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули Ti-1, необов'язково, у формі солі, або композиція, що складається з цієї проміжної сполуки або солі, де проміжна сполука тубулізину (R, R)-

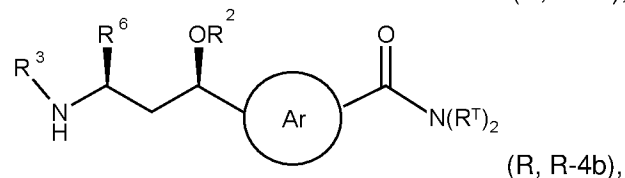
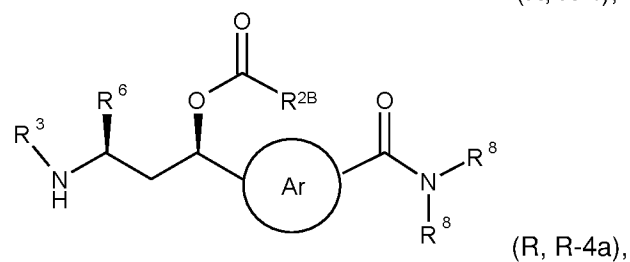
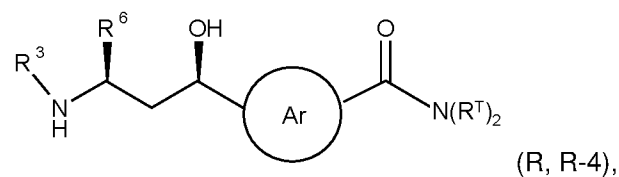
формули Ti-1 має структуру (R, R)-формули 3, (R, R)-формули 3а або (R, R)-формули 3b:



5

де R^1 і R^2 є такими, як визначено для (R, R)-формули 2, (R, R)-формули 2a і (R, R)-формули 2b, і інші варіабельні групи є такими, як визначено для (R, R)-формули Ti-3;

(h) приведення проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули 3, (R, R)-формули 3а або (R, R)-формули 3b або її композиції у контакт із придатним першим засобом для зняття захисту для отримання проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули Ti-2, де проміжна сполука тубулізину (R, R)-формули Ti-2 має структуру (R, R)-формули 4, (R, R)-формули 4а або (R, R)-формули 4b:

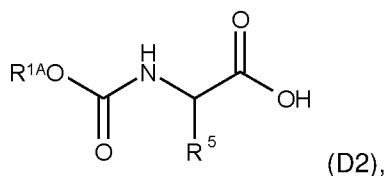


15

де варіабельні групи зберігають свої значення з (R, R)-формули 3, (R, R)-формули 3а або (R, R)-формули 3b;

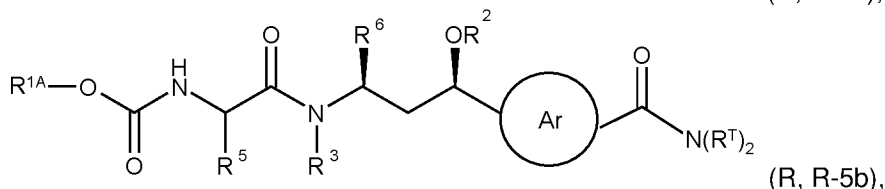
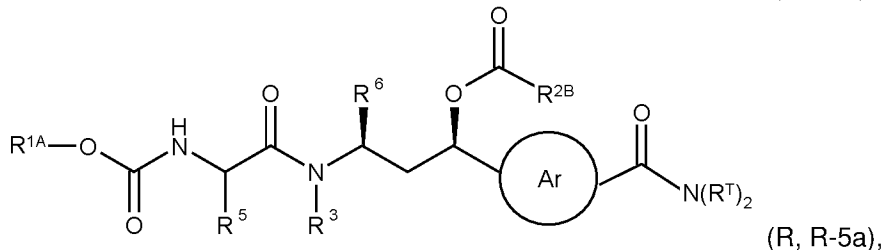
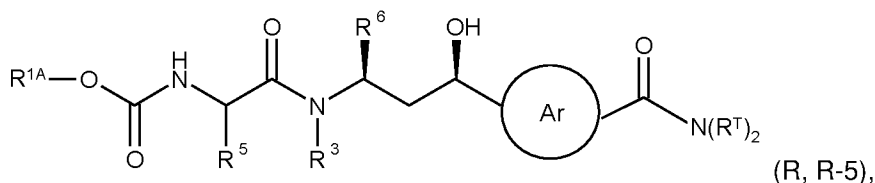
(i) приведення проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули 4, (R, R)-формули 4а або (R, R)-формули 4b або її композиції у контакт із захищеною амінокислотою формули D2, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

20



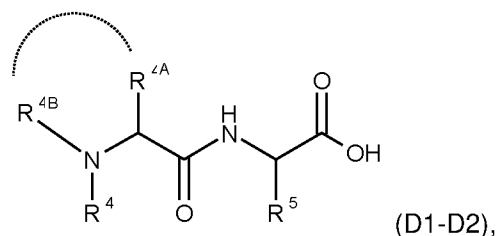
або її активованим складним ефіром, де R^{1A} незалежно від R^1 є необов'язково заміщеним фенілом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом або іншим залишком, таким чином, що R^{1A} - $OC(=O)$ - незалежно є придатною азот-захисною групою, і R^5 є таким, як визначено для (R, R)-формули Ti-3, в присутності другого зв'язувального засобу і, необов'язково, в присутності другої просторово-ускладненої основи для отримання проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули Ti-3 або її композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї проміжної сполуки, необов'язково, у формі солі,

де проміжна сполука тубулізину (R, R)-формули Ti-3 має структуру (R, R)-формули 5, (R, R)-формули 5a або (R, R)-формули 5b:

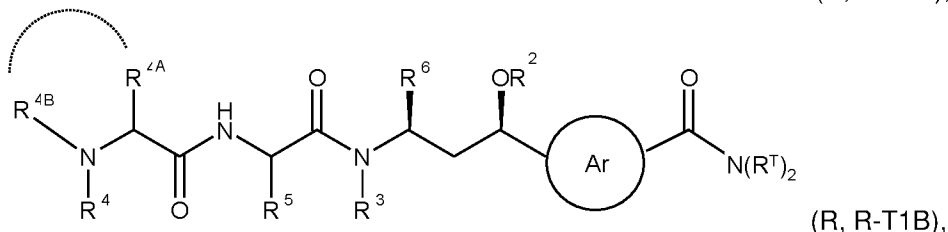
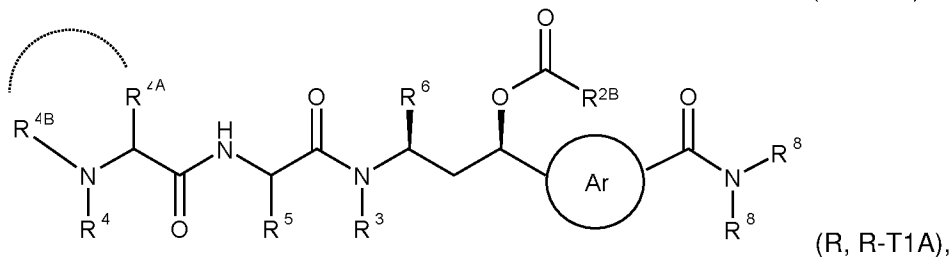
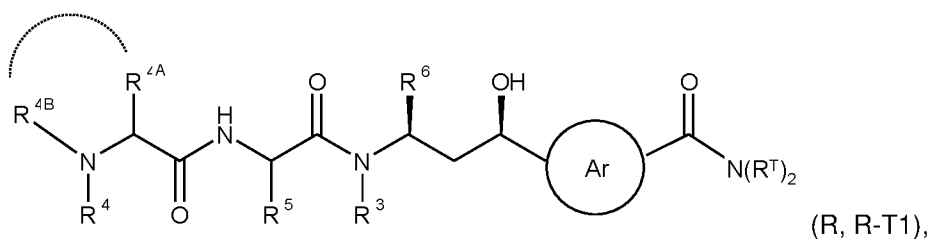


де варіабельні групи є такими, як визначено для D1, і інші варіабельні групи зберігають свої значення з (R, R)-формули 4, (R, R)-формули 4a або (R, R)-формули 4b, або

(i') приведення проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули 4, (R, R)-формули 4a або (R, R)-формули 4b або композиції, яка складається або складається, по суті, з однієї з цих проміжних сполук, необов'язково, у формі солі, в контакт з дипептидом формули D1-D2, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



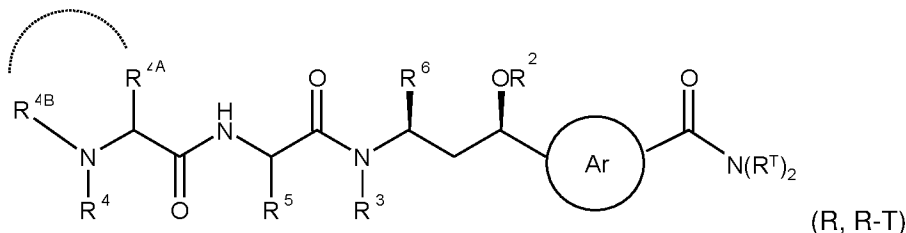
або його активованим складним ефіром у присутності другого зв'язувального засобу і, необов'язково, в присутності другої просторово-ускладненої основи, де R^4 , R^{4A} , R^{4B} і R^5 є такими, як визначено для (R, R)-формули Ti-3, для отримання сполуки тубулізину (R, R)-формули T або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки, необов'язково, у формі солі, де отримана таким чином сполука тубулізину (R, R)-формули T має структуру (R, R)-формули T1, (R, R)-формули T1A або (R, R)-формули T1B:



5 де R^2 є необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним C_2 - C_8 -алкенілом або необов'язково заміщеним C_2 - C_8 -алкінілом, або R^2 є R^{2A} , де R^{2A} є $-CH_2R^{2C}$, і інші варіабельні групи зберігають свої значення з дипептиду D1-D2 і (R, R)-формули 4, (R, R)-формули 4a або (R, R)-формули 4b.

35. Спосіб отримання сполуки тубулізину (R, R)-формули Т

10



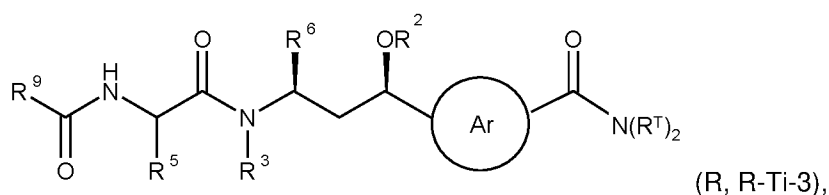
15 або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки, необов'язково, у формі солі, де Ar в колі являє собою 5- або 6-членний азотовмісний 1,3-гетероарилен, необов'язково заміщений в інших положеннях;

20 R^2 є -H або необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним C_2 - C_8 -алкенілом або необов'язково заміщеним C_2 - C_8 -алкінілом, або R^2 є R^{2A} , де R^{2A} є $-CH_2R^{2C}$, де R^{2C} є необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_8 -простим ефіром або необов'язково заміщеним ненасиченим C_2 - C_8 -простим ефіром, або R^{2A} є $-C(=O)R^{2B}$, де R^{2B} є необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним C_2 - C_8 -алкенілом або необов'язково заміщеним C_2 - C_8 -алкінілом;

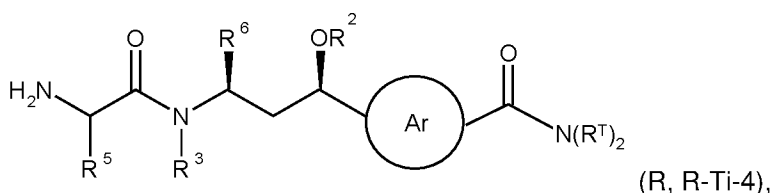
25 R^3 є необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом або необов'язково заміщеним C_3 - C_8 -гетероалкілом; R^4 є C_1 - C_4 -алкілом; R^{4A} є атомом водню або необов'язково заміщеним C_1 - C_8 -алкілом; R^{4B} є необов'язково заміщеним C_1 - C_8 -алкілом, або обидва разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, вказані зігнутою пунктирною лінією, визначають необов'язково заміщений 5-, 6-, 7- або 8-членний азотовмісний гетероцикл; і R^5 і R^6 незалежно є необов'язково заміщеним C_1 - C_8 -алкілом;

30 один R^T є атомом водню, необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_8 -алкілом або необов'язково заміщеним ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом, а інший R^T є необов'язково заміщеним C_1 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом або необов'язково заміщеним C_3 - C_8 -гетероалкілом; спосіб, який включає стадії:

(i) приведення проміжної сполуки тубулізину, де сполука має структуру (R, R)-формули Ti-3:

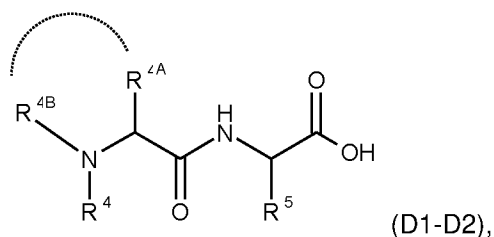


- 5 або композиції, яка містить або, по суті, складається з цієї проміжної сполуки тубулізину, де R^9 є $-OR^{1A}$, де R^{1A} є необов'язково заміщеним фенолом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом або іншим залишком, таким чином, що $R^{1A}-OC(=O)-$ є придатною азот-захисною групою, і інші варіабельні групи є такими, як визначено для (R, R)-формули T; і де проміжну сполуку тубулізину (R, R)-формули Ti-3 отримують за допомогою стадій (g) і (h) варіанта здійснення 34,
- 10 в контакт із другим придатним засобом для зняття захисту так, щоб отримати проміжну сполуку тубулізину (R, R)-формули Ti-4:

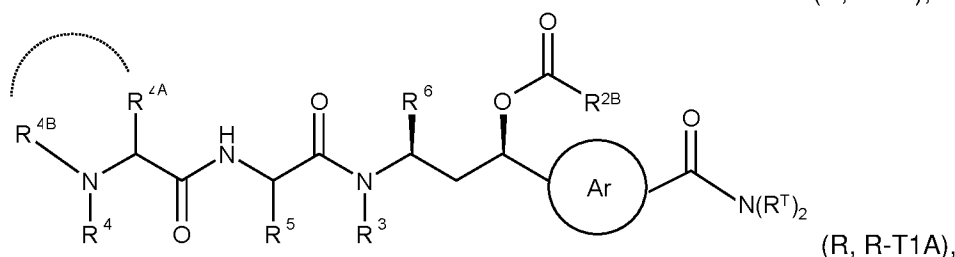
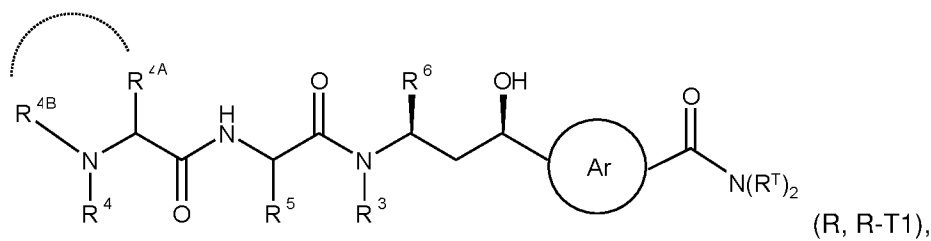


- 15 або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї проміжної сполуки, необов'язково, у формі солі, де варіабельні групи зберігають свої значення з (R, R)-формули Ti-3; і

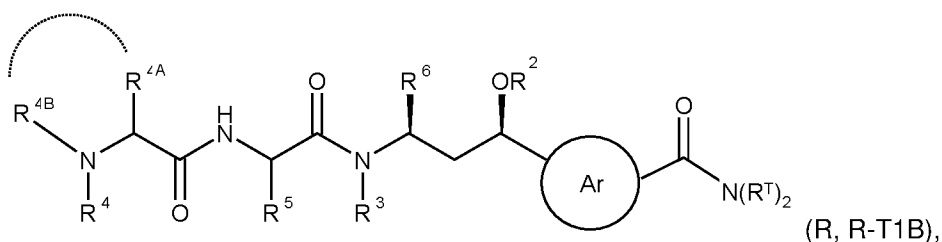
- (i') приведення проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули Ti-4, необов'язково, у формі солі, або її композиції в контакт з дипептидом формули D1-D2, необов'язково, у формі солі, що
- 20 має структуру:



- 25 або його активованим складним ефіром у присутності третього зв'язувального засобу і, необов'язково, в присутності третьої просторово-ускладненої основи для отримання сполуки тубулізину (R, R)-формули T або її композиції, що має структуру (R, R)-формули T1, (R, R)-формули T1A або (R, R)-формули T1B:

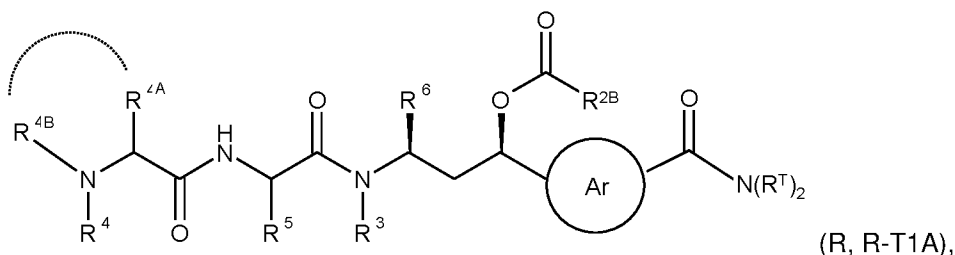


30



або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки, необов'язково, у формі солі, де R^2 є необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним C_2 - C_8 -алкенілом або необов'язково заміщеним C_2 - C_8 -алкінілом, або R^2 є R^{2A} , де R^{2A} є $-CH_2R^{2C}$, де R^{2B} і R^{2C} і інші варіабельні групи є такими, як визначено для (R, R)-формули Т.

36. Спосіб отримання сполуки тубулізину (R, R)-формули Т1А:

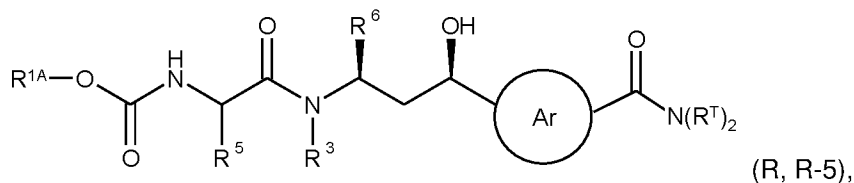


або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки, необов'язково, у формі солі, де Ar в колі являє собою 5- або 6-членний азотовмісний 1,3-гетероарилен, необов'язково заміщений в інших положеннях; R^{2B} є необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним C_2 - C_8 -алкенілом або необов'язково заміщеним C_2 - C_8 -алкінілом; R^3 є необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом або необов'язково заміщеним C_3 - C_8 -гетероалкілом;

R^4 є C_1 - C_4 -алкілом; R^{4A} є атомом водню або необов'язково заміщеним C_1 - C_8 -алкілом; R^{4B} є необов'язково заміщеним C_1 - C_8 -алкілом, або обидва разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, вказані зігнутою пунктирною лінією, визначають необов'язково заміщений 5-, 6-, 7- або 8-членний азотовмісний гетероциклі; і R^5 і R^6 незалежно є необов'язково заміщеним C_1 - C_8 -алкілом;

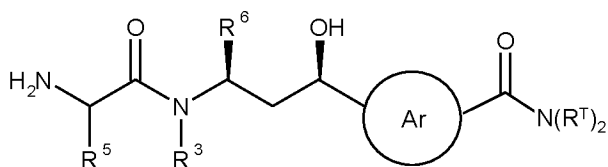
один R^T є атомом водню, необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_8 -алкілом або необов'язково заміщеним ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом, а інший R^T є необов'язково заміщеним C_1 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_8 -алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C_3 - C_8 -алкілом або необов'язково заміщеним C_3 - C_8 -гетероалкілом; спосіб, який включає стадії:

(i) приведення проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули 5:



або композиції, яка містить або, по суті, складається з цієї сполуки, де R^{1A} є необов'язково заміщеним фенілом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом або іншим залишком, таким чином, що $R^{1A}-OC(=O)-$ незалежно є придатною азот-захисною групою, і інші варіабельні групи є такими, як визначено для (R, R)-формули Т1А, де проміжну сполуку тубулізину отримують за допомогою стадій (g)-(i) варіанта здійснення 36,

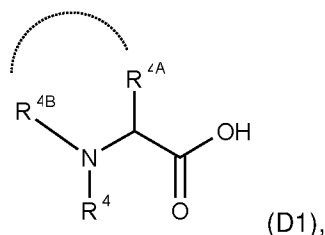
у контакт із другим придатним засобом для зняття захисту так, щоб отримати проміжну сполуку тубулізину (R, R)-формули 6:



(R, R-6),

або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї сполуки, необов'язково, у формі солі; і

(і') приведення проміжної сполуки тубулізину (R, R)-формули 6 або її композиції в контакт з неприродною амінокислотою формули D1, що має структуру:



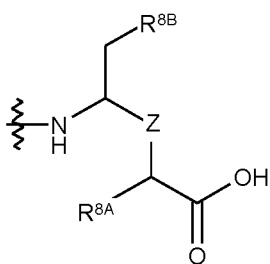
(D1),

необов'язково, у формі солі, або її активованим складним ефіром, необов'язково в присутності третьої просторово-ускладненої основи, де варіабельні групи D1 є такими, як визначено для (R, R)-формули T1A, в присутності третього зв'язувального засобу так, щоб отримати сполуку тубулізину (R, R)-формули T1A або її композицію, необов'язково, у формі солі.

37. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 32-36, де один R^T з $-N(R^T)_2$ є $-H$ або C_1 - C_4 -алкілом, а інший R^T є необов'язково заміщеним (C_6 - C_{10} -арил)- C_1 - C_4 -алкіл- або необов'язково заміщеним (C_5 - C_{10} -гетероарил)- C_1 - C_4 -алкілом, або один R^T є C_1 - C_4 -алкілом, а інший R^T є незалежно вибраним C_1 - C_4 -алкілом, необов'язково заміщеним- CO_2H або його складним ефіром і/або необов'язково заміщеним фенілом.

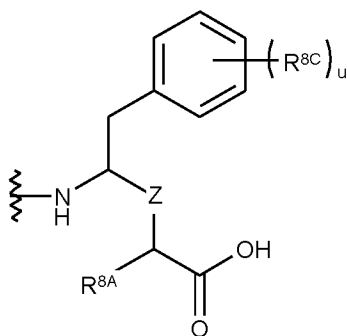
38. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 32-36, де $-N(R^T)_2$ є $-NH(C_1$ - C_6 -алкілом), де C_1 - C_6 -алкіл є насиченим C_1 - C_4 -алкілом або ненасиченим C_3 - C_6 -алкілом і заміщений $-CO_2H$ або його складним ефіром і/або необов'язково заміщеним фенілом, зокрема, $-NH(CH_3)$, $-NHCH_2CH_2Ph$, і $-NHCH_2CO_2H$, $-NHCH_2CH_2CO_2H$ і $-NHCH_2CH_2CH_2CO_2H$.

39. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 32-36, де $-NH(R^T)_2$ має структуру:



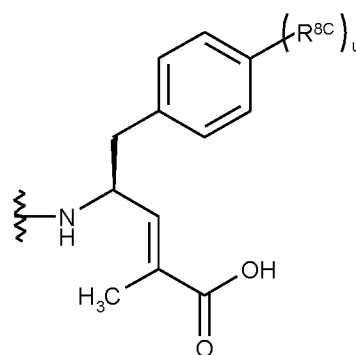
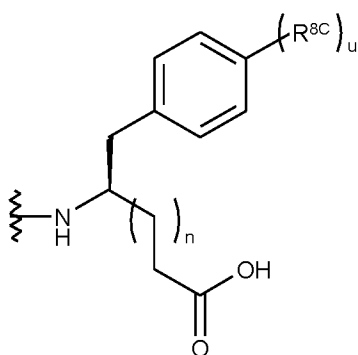
або його солі або C_1 - C_6 -складного ефіру, де хвилястою лінією вказана ділянка ковалентного приєднання до іншої частини проміжної сполуки тубулізину або сполуки тубулізину; Z є необов'язково заміщеним C_1 - C_4 -алкіленом або необов'язково заміщеним C_2 - C_6 -алкеніленом; R^{8A} є необов'язково заміщеним C_1 - C_4 -алкілом; і R^{8B} є необов'язково заміщеним фенілом або необов'язково заміщеним 5- або 6-членним гетероарилом.

40. Спосіб за варіантом здійснення 39, де $-NH(R^T)_2$ має структуру:

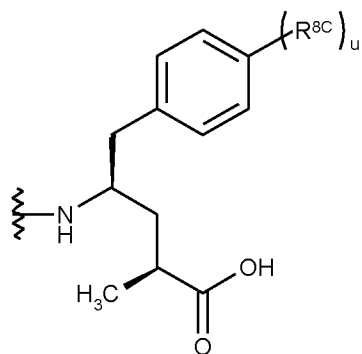


або його солі або C₁-C₆-складного ефіру, де підрядковий індекс u являє собою 0, 1, 2 або 3, Z є C₁-C₄-алкіленом або C₂-C₆-алкіленом; R^{8C} відсутній, якщо підрядковий індекс u являє собою 0 і 1, 2 або 3, незалежно вибрані замісники R^{8C} присутні, якщо підрядковий індекс u являє собою 1, 2 або 3, відповідно; і R^{8A} є -H або C₁-C₄-алкілом; і кожний R^{8C}, якщо він є, незалежно вибраний з групи, яка складається з галогенів, O-зв'язаних замісників і N-зв'язаних замісників, зокрема, з групи, яка складається з -OH і NH₂.

41. Спосіб за варіантом здійснення 40, де -NH(R^T)₂ має структуру:



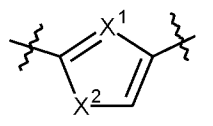
або



або його солі або C₁-C₆-складного ефіру, зокрема, метилового, етилового або алілового складного ефіру, де підрядковий індекс u являє собою 0 або 1; підрядковий індекс n являє собою 0, 1 або 2; і R^{8C}, якщо він є, є -OH або -NH₂.

42. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 32-41, де Ar в колі являє собою 5-членний азотовмісний 1,3-гетероарилен, необов'язково заміщений в інших положеннях.

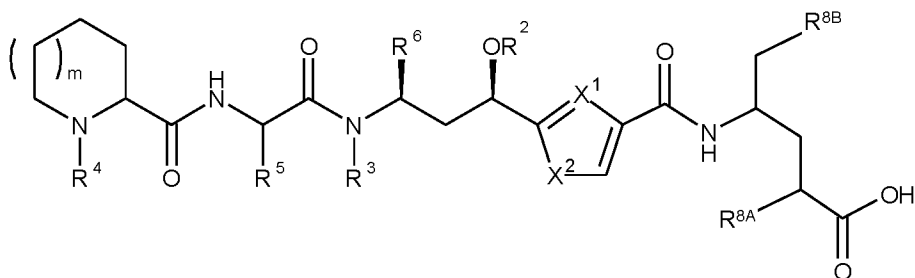
43. Спосіб за варіантом здійснення 42, де 5-членний азотовмісний 1,3-гетероарилен має структуру:



де: $X^1 \in =N-$; $X^2 \in S, O$ або $N(R^{X2})-$, або $X^1 \in =C(R^{X1})-$; $X^2 \in NR^{X2}$, де R^{X1} і R^{X2} незалежно вибрані з групи, яка складається з $-H$, $-CH_3$ і $-CH_2CH_3$.

44. Спосіб за варіантом здійснення 34, 35 або 36, де сполука тубулізину має структуру:

5



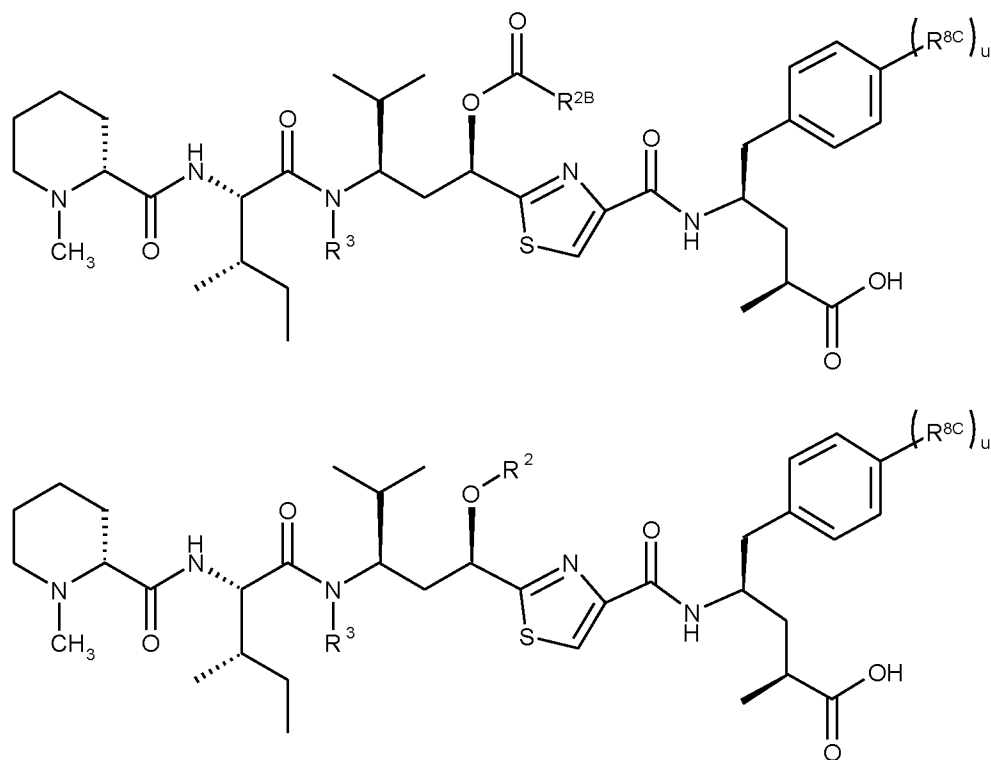
або її солі або C_1 - C_4 -складного ефіру, де підрядковий індекс m являє собою 0 або 1; $R^2 \in -H$, або $R^2 \in R^{2A}$, де $R^{2A} \in$ необов'язково заміщеним C_1 - C_4 -алкілом, або $R^{2A} \in -CH_2R^{2C}$, де $R^{2C} \in -OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ або необов'язково заміщеним C_2 - C_6 -алкенілом, або $R^{2A} \in -C(O)R^{2B}$, де $R^{2B} \in$ необов'язково заміщеним насиченим C_1 - C_4 -алкілом або необов'язково заміщеним ненасиченим C_3 - C_6 -алкілом; і

$X^1 \in =N-$; $X^2 \in S, O$ або $N(R^{X2})-$, або $X^1 \in =C(R^{X1})-$; $X^2 \in NR^{X2}$, де R^{X1} і R^{X2} незалежно вибрані з групи, яка складається з $-H$, $-CH_3$ і $-CH_2CH_3$.

45. Спосіб за варіантом здійснення 43 або 44, де $X^1 \in =N-$.

46. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 34-45, де $R^5 \in -CH(CH_3)CH_2CH_3$.

47. Спосіб за варіантом здійснення 46, де сполука тубулізину має структуру:



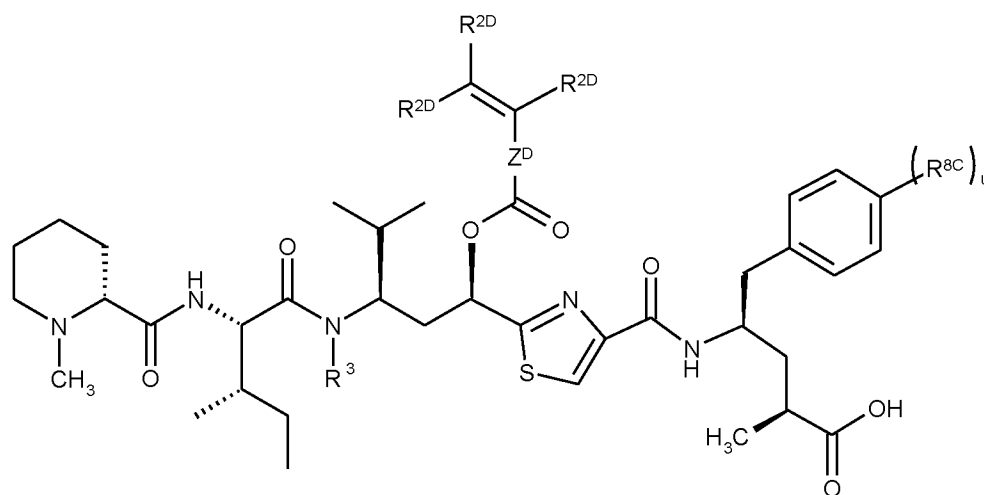
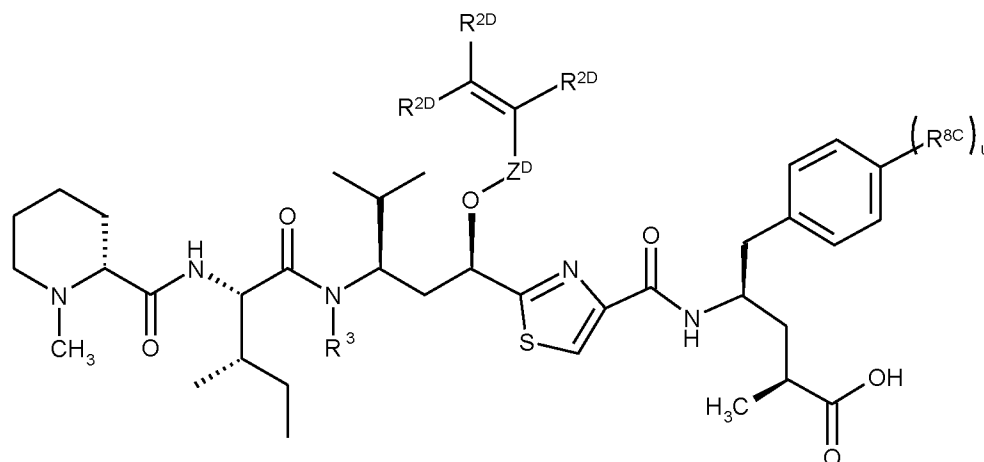
або її солі або C_1 - C_4 -складного ефіру, зокрема, метилу, етилу або алілу, де підрядковий індекс u являє собою 0 або 1; $R^2 \in$ насиченим C_1 - C_4 -алкілом, ненасиченим C_3 - C_6 -алкілом або C_2 - C_6 -алкенілом, або $R^2 \in R^{2A}$, де $R^{2A} \in -CH_2R^{2C}$, де $R^{2C} \in$ насиченим C_1 - C_6 -простим ефіром або ненасиченим C_2 - C_6 -простим ефіром; $R^3 \in -CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ або $-C(R^{3A})(R^{3A})C(=O)-X^C$, де $X^C \in -OR^{3B}$ або $-N(R^{3C})(R^{3C})$, де кожний з R^{3A} , R^{3B} і R^{3C} незалежно вибраний з групи, яка складається з $-H$ і $-CH_3$; і R^{8C} , якщо він є, є $-OH$.

48. Спосіб за варіантом здійснення 47, де $R^2 \in -CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, -

$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, або $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, або $\text{R}^{2\text{A}}$ є $-\text{CH}_2\text{R}^{2\text{C}}$, де $\text{R}^{2\text{C}}$ є $-\text{OCH}_3$ або $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$; $\text{R}^{2\text{B}}$ є CH_3 , $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ або $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$; і R^3 є $-\text{CH}_3$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

49. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-48, де R^6 є $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

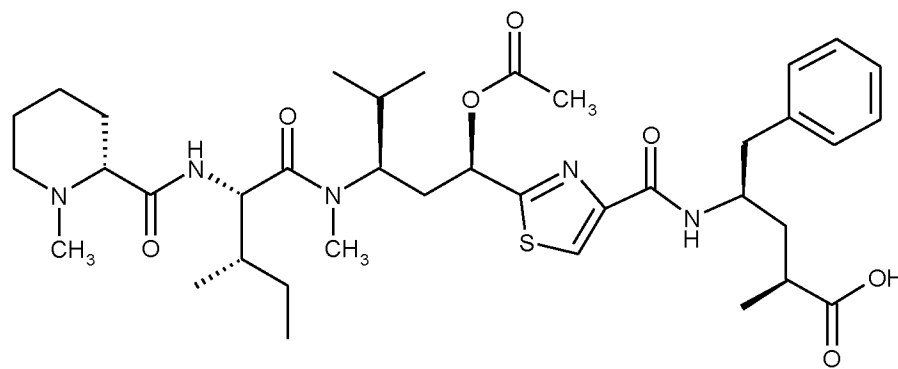
50. Спосіб за варіантом здійснення 49, де сполука тубулізину має структуру:

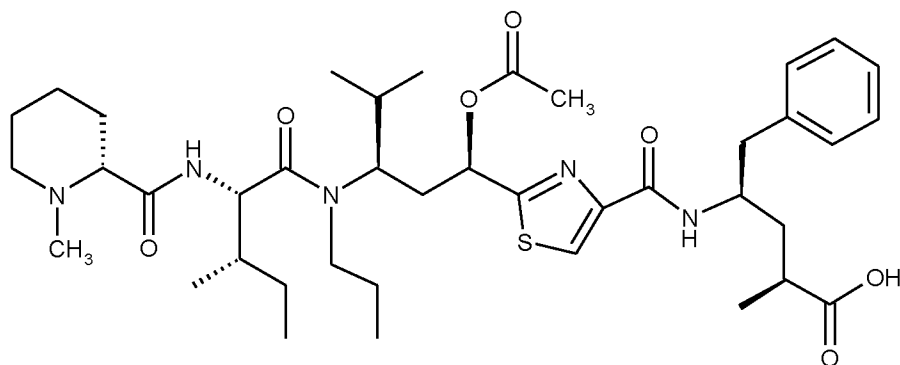


10 або її солі або C_1 - C_4 -складного ефіру, зокрема, метилового, етилового або алілового складного ефіру, де підрядковий індекс u являє собою 0 або 1; $\text{R}^{8\text{C}}$, якщо він є, є $-\text{OH}$; Z^{D} відсутній або є $-\text{CH}_2-$; кожний $\text{R}^{2\text{D}}$ незалежно вибраний з групи, яка складається з $-\text{H}$ і $-\text{CH}_3$; і R^3 є $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

51. Спосіб за варіантом здійснення 49, де сполука тубулізину має структуру:

15

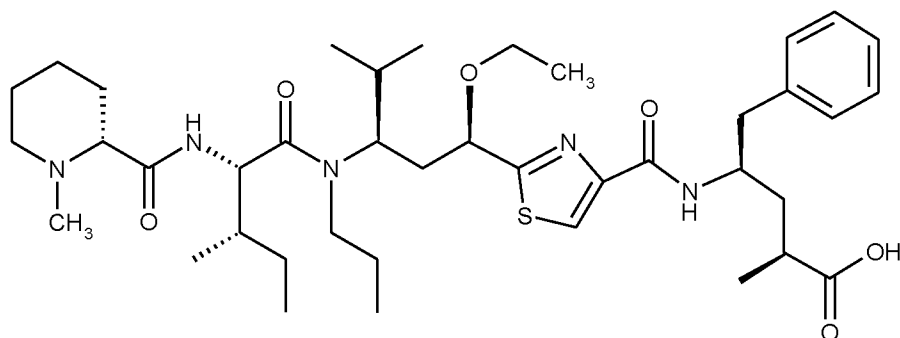
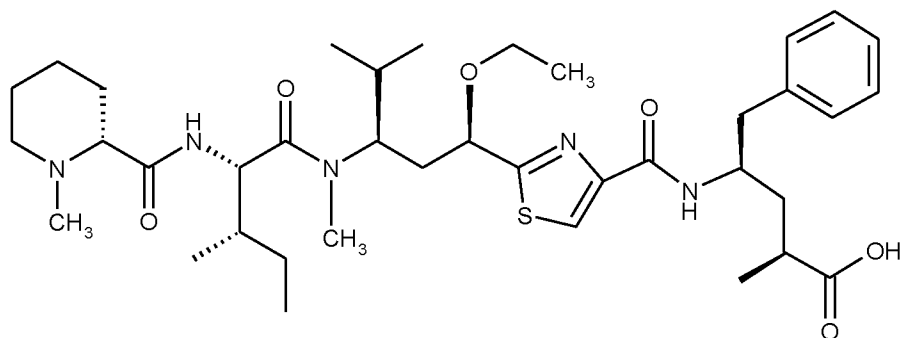




або її солі або метилового, етилового або алілового складного ефіру.

52. Спосіб за варіантом здійснення 49, де сполука тубулізину має структуру:

5



або її солі або метилового, етилового або алілового складного ефіру.

53. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 34-56, де придатний полярний, апротонний розчинник є ацетонітрилом, дихлорметаном, THF, діоксаном або сумішшю двох або трьох з цих розчинників, зокрема, дихлорметану.

54. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 32-53, де хіральний відновник містить BH_3 -DMS.

55. Спосіб за варіантом здійснення 54, де хіральний відновник додатково містить (S)-(-)-CBS.

56. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 24-55, де R^1 і/або R^{1A} є трет-бутилом, і перший, другий і/або третій засіб для зняття захисту складається з HCl або TFA.

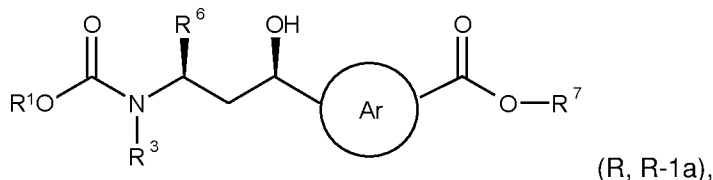
57. Спосіб за варіантом здійснення 56, де R^1 і R^{1A} є трет-бутилом, і перший, другий і третій засіб для зняття захисту є $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

58. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 32-57, де перший, другий і третій зв'язувальні засоби незалежно вибрані з групи, яка складається з гідрохлориду N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіміду ($\text{EDC} \cdot \text{HCl}$), 2-етоксі-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохіноліну (EEDQ), гексафторфосфат (1-ціано-2-етоксі-2-оксоетиліденаміноокси)диметиламіно-морфоліно-карбеню (COMU), гідрохлорид/N-гідроксисукцинімід N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіміду, гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (HATU), дифенілфосфорилазиду (DPPA), тетрафторборату хлор-N,N,N',N'-біс(тетраметилен)формамідинію, гексафторфосфат фтор-N,N,N',N'-

біс(тетраметилен)формаїдинію, N,N'-дициклогексилкарбодіїміду, гідрохлориду N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіїміду, 1,1'-карбонілдіїмідазолу, тетрафторборату 2-хлор-1,3-диметилімідазолідинію, гексафторфосфату (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідинофосфонію, гексафторфосфату O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію, йодиду 2-хлор-1-метилпіридинію і пропілфосфонового ангідриду.

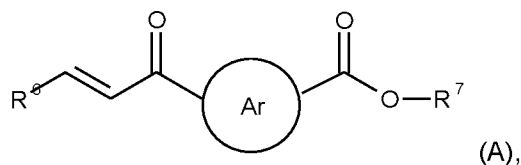
59. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 32-57, де перший, другий і третій зв'язувальні засоби незалежно вибрані з групи, яка складається з HATU і COMU.

1A. Спосіб отримання композиції, яка складається з (R, R)-формули 1a,



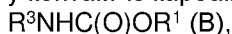
необов'язково, у формі солі, спосіб, який включає стадії:

(a) приведення сполуки формули A:



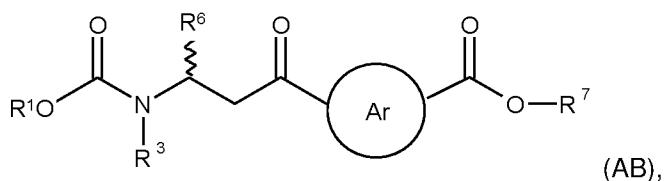
де R⁷ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкенілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкенілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкінілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкінілом, необов'язково заміщеним C₆-C₂₄-арилом, необов'язково заміщеним C₅-C₂₄-гетероарилом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероциклілом або іншим залишком, таким чином, що R⁷-O- надає придатну захисну групу для групи карбонової кислоти,

у контакт із карбамат-аніоном сполуки формули B:

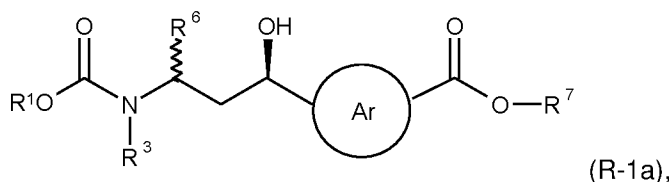


у придатному полярному, апротонному розчиннику, де вказане приведення в контакт є ефективним для аза-реакції сполученого приєднання Міхаєля аніона сполуки формули B до сполуки формули A, і

(b) гасіння реакційної суміші вказаного сполученого приєднання кислотою Бренстеда для отримання суміші оптичних ізомерів проміжних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї суміші, де суміш оптичних ізомерів представлена формулою AB:



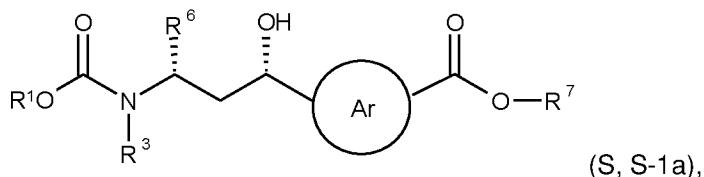
(c) приведення суміші оптичних ізомерів або її композиції в контакт з придатним хіральним відновником для отримання композиції, яка складається або складається, по суті, з еквімолярної суміші діастереомерів, де діастереомерна суміш представлена формулою R-1a,



де композиція додатково складається, по суті, з еквімолярної суміші оптичних домішок, що є

енантиомерами діастереомерів,

- (с') відділення діастереомерів від композиції діастереомерної суміші формули R-1a таким чином, що отримують композицію, що складається з (R, R)-формули 1a як переважного оптичного ізомеру і що містить (S, S)-формулу 1a як основну оптичну домішку, кожна з яких, не обов'язково, знаходиться у формі солі, де основна оптична домішка має структуру:

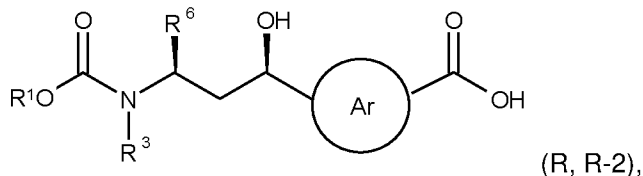


- відповідно, де варіабельні групи формули AB, формули R-1a, R, R-формули 1a і (S, S)-формули 1a зберігають попередні значення зі сполук формули A і формули B.

2A. Спосіб за варіантом здійснення 1A, де придатний полярний, апротонний розчинник є ацетонітрилом, дихлорметаном, THF, діоксаном або сумішшю двох або трьох з цих розчинників, зокрема, дихлорметану.

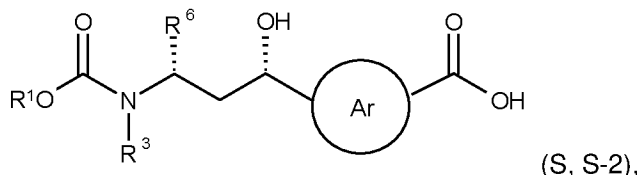
- 3A. Спосіб за варіантом здійснення 1A або 2A, де хіральний відновник є хіральним оксазаборолідином, отриманим за допомогою приведення $\text{BH}_3\text{-DMS}$ в THF в контакт з придатним хіральним лігандом, зокрема, (S)-(-)-CBS.

4A. Спосіб отримання композиції, що складається з (R, R)-формули 2



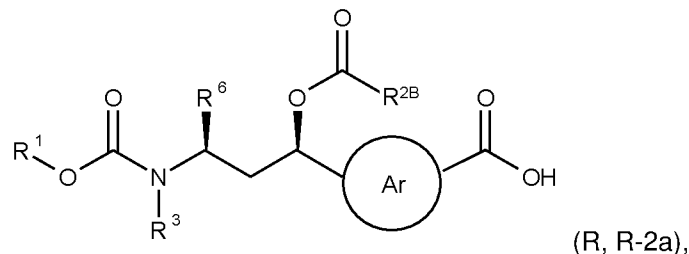
не обов'язково, у формі солі, спосіб, який включає стадії:

- (d) приведення композиції, отриманої на стадіях (a), (b) (c) і (c') за варіантом здійснення 1A, 2A або 3A, у контакт із придатним гідролізуючим засобом, де переважний оптичний ізомер отриманої таким чином композиції є (R, R)-формулою 2, не обов'язково, у формі солі, і основна оптична домішка є (S, S)-формулою 2, не обов'язково, у формі солі, що має структуру:



- де варіабельні групи R, R-формули 2 і S, S-формули 2 зберігають попередні значення зі сполук формули A і формули B.

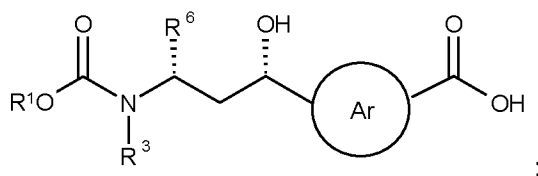
5A. Спосіб отримання композиції, що складається з (R, R)-формули 2a



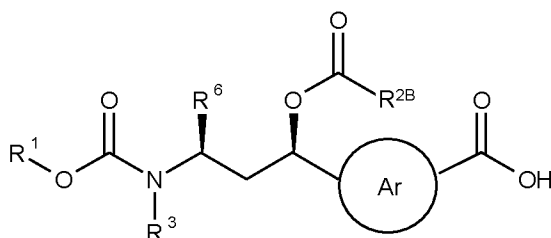
- не обов'язково, у формі солі, спосіб, який включає стадії:

(d) приведення композиції, отриманої на стадіях (a), (b) (c) і (c') за варіантом здійснення 1A, 2A або 3A, у контакт із придатним гідролізуючим засобом для отримання композиції, що складається з (R, R)-формули 2 як переважного оптичного ізомеру, не обов'язково, у формі солі, і що додатково складається з його енантіомера (S, S)-формули 2, не обов'язково, у формі

солі, як основної оптичної домішки, що має структуру:



- 5 і стадію (е) приведення отриманої таким чином композиції в контакт з придатним ацилювальним засобом для отримання композиції, що складається з (R, R)-формули 2а як переважного оптичного ізомеру і (S, S)-формули 2а як основної оптичної домішки, де основна оптична домішка має структуру:



10

(S, S-2a),

15

де R²ᵇ є насиченим C₁-C₆-алкілом, ненасиченим C₃-C₈-алкілом, C₂-C₈-алкенілом або C₂-C₄-алкінілом, необов'язково заміщеним, зокрема, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₃)=CH₂, -CH=CH₂ або -CHC≡CH, більш конкретно, -CH₃, і інші варіабельні групи зберігають попередні значення зі сполук формули А і формули В.

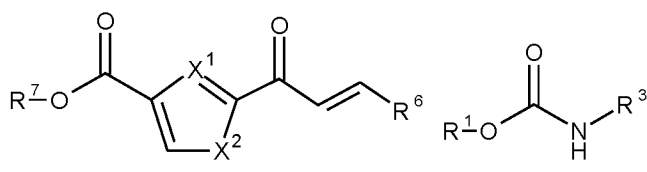
6А. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 4А або 5А, де оптична чистота композиції зі стадії (с') по суті, зберігається в композиції, отриманій на стадії (d) і/або стадії (е).

7А. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1А-6А, де вказану стадію (b') розділення здійснюють за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі.

20

8А. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1А-7А, де Ar в колі являє собою 5-членний азотовмісний 1,3-гетероарилен, необов'язково заміщений в інших положеннях.

9А. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1А-8А, де сполука А і сполука В на стадії (а) мають структури:



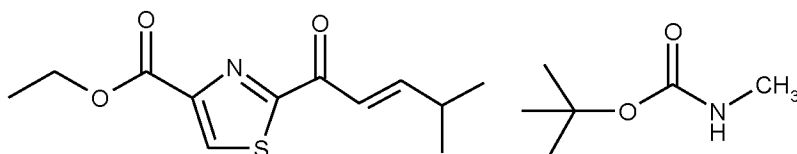
25

30

35

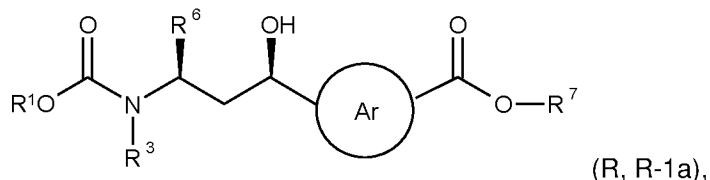
40

де X¹ є =N-; і X² є S, O або N(Rˣ²)-, або X¹ є =C(Rˣ¹)-; і X² є NRˣ², де Rˣ¹ і Rˣ² незалежно вибрані з групи, яка складається з -H, -CH₃ або -CH₂CH₃; R¹ є фенілом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом, необов'язково заміщеним, або іншим залишком, таким чином, що R¹-OC(=O)- є придатною азот-захисною групою, зокрема, трет-бутилом; і R³ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₆-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₆-алкілом або необов'язково заміщеним C₃-C₆-гетероалкілом, зокрема, -CH₃ або -CH₂CH₂CH₃; R⁶ є C₁-C₆ алкілом, зокрема, -CH(CH₃)₂; і R⁷ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкенілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкенілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкінілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкінілом, необов'язково заміщеним C₆-C₂₄-арилом, необов'язково заміщеним C₅-C₂₄-гетероарилом або необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероциклілом або іншим залишком, таким чином, що R⁷-O- надає придатну захисну групу для групи карбонової кислоти, зокрема, R⁷ є -CH₃ або -CH₂CH₃, зокрема, сполука А і сполука В мають структури:



1В. Спосіб отримання композиції, що складається з (R, R)-формули 1а, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

5

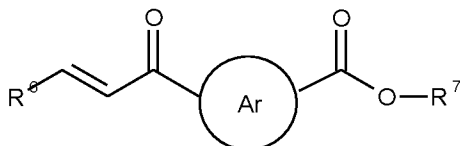


де Ar в колі являє собою 1,3-фенілен або 5- або 6-членний азотовмісний 1,3-гетероарилен, необов'язково заміщений в інших положеннях;

10 R¹ є фенілом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом, необов'язково заміщеним, або іншим залишком, таким чином, що R¹-OC(=O)- є придатною азот-захисною групою; R³ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₈-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₈-алкілом або необов'язково заміщеним C₃-C₈-гетероалкілом; R⁶ є необов'язково заміщеним C₁-C₈-алкілом; і R⁷ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкенілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкенілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкінілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкінілом, необов'язково заміщеним C₆-C₂₄-арилом, необов'язково заміщеним C₅-C₂₄-гетероарилом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероциклілом або іншим залишком, таким чином, що R⁷-O-

20

надає придатну захисну групу для групи карбонової кислоти, спосіб, який включає стадію: (а) приведення сполуки формули А:

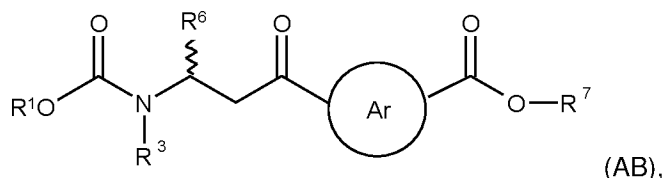


25

(А) в контакт із карбамат-аніоном сполуки формули В: R³NHC(O)OR¹ (В), у придатному полярному, апротонному розчиннику, де вказане приведення в контакт є ефективним для аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля аніона сполуки формули В до сполуки формули А, і

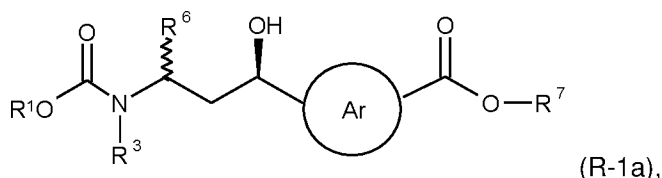
(b) гасіння реакційної суміші вказаного сполученого приєднання кислотою Бренстеда для отримання суміші оптичних ізомерів проміжних сполук тубуваліну, кожна з яких, необов'язково, знаходиться у формі солі, або композиції, яка складається або складається, по суті, з цієї суміші, де суміш оптичних ізомерів представлена формулою АВ:

30



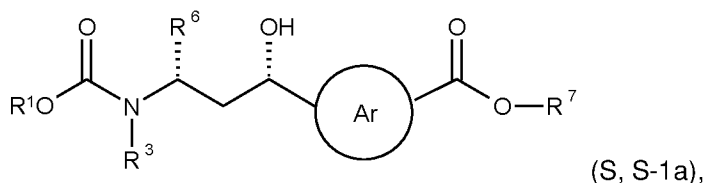
35

(с) приведення суміші оптичних ізомерів у контакт із придатним хіральним відновником для отримання композиції, яка складається або складається, по суті, з еквімолярної суміші діастереомерів, де діастереомерна суміш представлена формулою R-1а



де композиція додатково складається, по суті, з еквімолярної суміші оптичних домішок, що є енантіомерами діастереомерів;

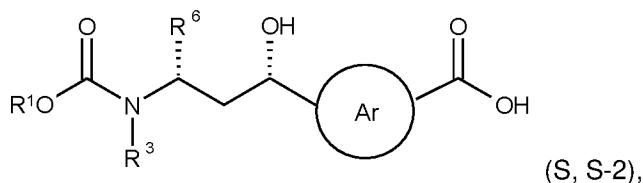
- 5 (с') відділення діастереомерів від композиції діастереомерної суміші формули R-1a для отримання композиції, що складається з (R, R)-формули 1a як переважного оптичного ізомеру і (S, S)-формули 1a як основної оптичної домішки, необов'язково, у формі солі, що має структуру:



де варіабельні групи формули AB, формули R-1a, R, R-формули 1a і (S, S)-формули 1a зберігають попередні значення зі сполук формули A і формули B.

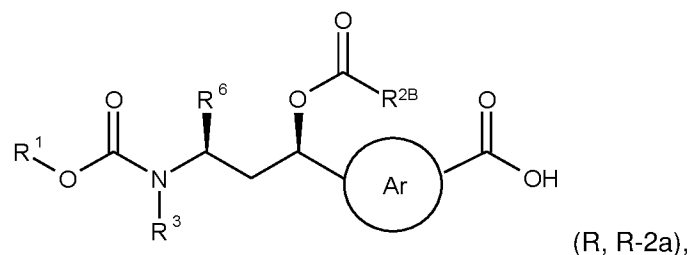
2B. Спосіб отримання композиції, що містить (R, R)-формулу 2, необов'язково, у формі солі, що включає стадії:

- 15 (с) приведення композиції (R, R)-формули 1a, отриманої на стадіях (a), (b), (c) і (с') за варіантом здійснення 1, у контакт із придатним гідролізуючим засобом для отримання композиції (R, R)-формули 2, необов'язково, у формі солі, як переважного оптичного ізомеру і (S, S)-формули 2, необов'язково, у формі солі, як основної оптичної домішки, що має структуру:



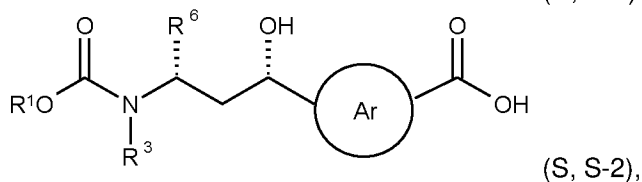
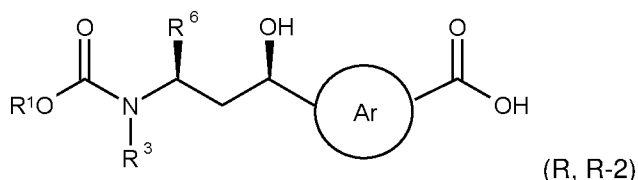
де варіабельні групи (R, R)-формули 2 і (S, S)-формули 2 зберігають попередні значення зі сполук формули A і формули B.

- 25 3B. Спосіб отримання композиції, що складається з (R, R)-формули 2a, необов'язково, у формі солі, що має структуру:

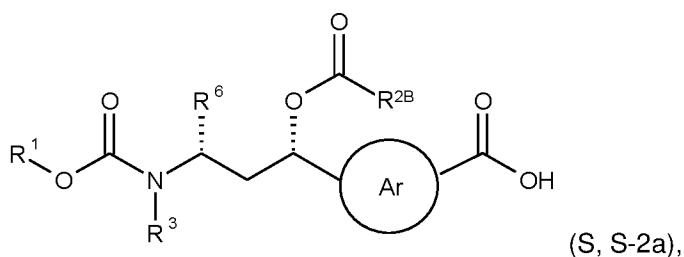


спосіб, який включає стадії:

- 30 (с) приведення композиції (R, R)-формули 1a, отриманої на стадіях (a), (b), (c) і (с') за варіантом здійснення 1, у контакт із придатним гідролізуючим засобом для отримання композиції, що складається з (R, R)-формули 2 як переважного оптичного ізомеру, необов'язково, у формі солі, і що містить (S, S)-формулу 2 як основну оптичну домішку, де переважний оптичний ізомер і основна оптична домішка, необов'язково, у формі солі, мають структуру:
- 35



5 відповідно, і стадію (d): приведення отриманої таким чином композиції (R, R)-формули 2 в контакт з придатним ацилювальним засобом для отримання композиції, що складається з (R, R)-формули 2а як переважного оптичного ізомеру і (S, S)-формули 2а як основної оптичної домішки, де основна оптична домішка, необов'язково, у формі солі, має структуру:



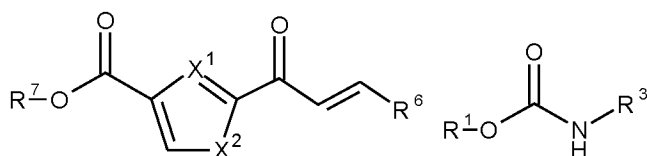
10 де R^{2B} є насиченим C₁-C₆-алкілом, ненасиченим C₃-C₈-алкілом, C₂-C₈-алкенілом або C₂-C₄-алкінілом, необов'язково заміщеним, зокрема, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₃)=CH₂, -CH=CH₂ або -CHC≡CH, більш конкретно, -CH₃, і інші варіабельні групи зберігають попередні значення зі сполук формули А і формули В.

15 4В. Спосіб за варіантом здійснення 2В або 3В, де оптична чистота композиції зі стадії (с') по суті, зберігається в композиції, отриманій на стадії (с) і/або стадії (d).

5В. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1В-4В, де вказану стадію (с') розділення за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі.

20 6В. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1В-5В, де Ar в колі являє собою 5-членний азотовмісний 1,3-гетероарилен, необов'язково заміщений в інших положеннях.

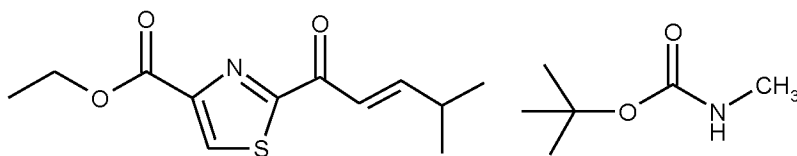
7В. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1В-6В, де сполука А і сполука В на стадії (а) мають структури



25 відповідно, де X¹ є =N-; і X² є S, O або N(R^{X2})-, або X¹ є =C(R^{X1})-; і X² є NR^{X2}, де R^{X1} і R^{X2} незалежно вибрані з групи, яка складається з -H, -CH₃ або -CH₂CH₃;

30 R¹ є фенілом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом, необов'язково заміщеним, або іншим залишком, таким чином, що R¹-OC(=O)- є придатною азот-захисною групою, зокрема, трет-бутилом; і R³ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₆-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₆-алкілом або необов'язково заміщеним C₃-C₆-гетероалкілом, зокрема, -CH₃ або -CH₂CH₂CH₃; R⁶ є C₁-C₆-алкілом, зокрема, -CH(CH₃)₂; і R⁷ є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкенілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкенілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкінілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкінілом, необов'язково заміщеним C₆-C₂₄-арилом, необов'язково заміщеним C₅-C₂₄-гетероарилом або необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероциклілом або іншим залишком, таким чином, що R⁷-O- надає придатну захисну групу для групи карбонової кислоти, зокрема, R⁷ є -CH₃ або -CH₂CH₃, зокрема, сполука А і сполука В

мають структури:



8В. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1В-7В, де карбамат-аніон отримують за допомогою приведення сполуки формули В у придатному полярному, апротонному розчиннику при температурі від приблизно -20°C до приблизно -40°C у контакт із просторово-ускладненою основою, ефективною для депротонування карбаматної функціональної групи сполуки формули В.

9В. Спосіб за варіантом здійснення 8В, де просторово-ускладнена основа є KHMDS в THF.

10В. Спосіб за варіантом здійснення 8В або 9В, де придатний полярний, апротонний розчинник для отримання карбамат-аніона є тим же, який використали для здійснення аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля на стадії (а).

11В. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1В-10В, де стадію (а) здійснюють за допомогою додавання розчину проміжної сполуки тубуваліну формули А до розчину аніона сполуки формули В при підтриманні температури реакції від приблизно -20°C до приблизно -40°C , де обидва розчини знаходяться в одному і тому ж придатному полярному, апротонному розчиннику.

12В. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1В-11В, де придатний полярний, апротонний розчинник є діетиловим простим ефіром, THF або діоксаном або сумішшю двох або трьох з цих розчинників, зокрема, THF.

13В. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1В-12В, де стадію (b) гасіння здійснюють за допомогою додавання 50 % AcOH /вода до реакційної суміші на стадії (а).

14В. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1В-13В, де хіральний відновник є хіральним оксазаборолідином, отриманим за допомогою приведення $\text{BH}_3\text{-DMS}$ в THF у контакт із придатним хіральним лігандом, зокрема, (S)-(-)-CBS.

15В. Спосіб за варіантом здійснення 14В, де стадію (c) здійснюють в слабко координуючому полярному, апротонному розчиннику за допомогою змішування розчину $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ з розчином ліганду (S)-(-)-CBS при температурі від приблизно -10°C до приблизно 4°C з подальшим перемішуванням протягом від приблизно 5 хв. до приблизно 30 хв. для утворення бажаного хіального відновника, а потім охолодження хіального відновника до температури від приблизно від -20°C до приблизно -50°C , після чого додають розчин суміші проміжних сполук тубуваліну формули АВ, одночасно, по суті, підтримуючи вихідну температуру хіального відновника з подальшим перемішуванням отримуваної реакційної суміші до, по суті, повної витрати проміжних сполук тубуваліну формули АВ.

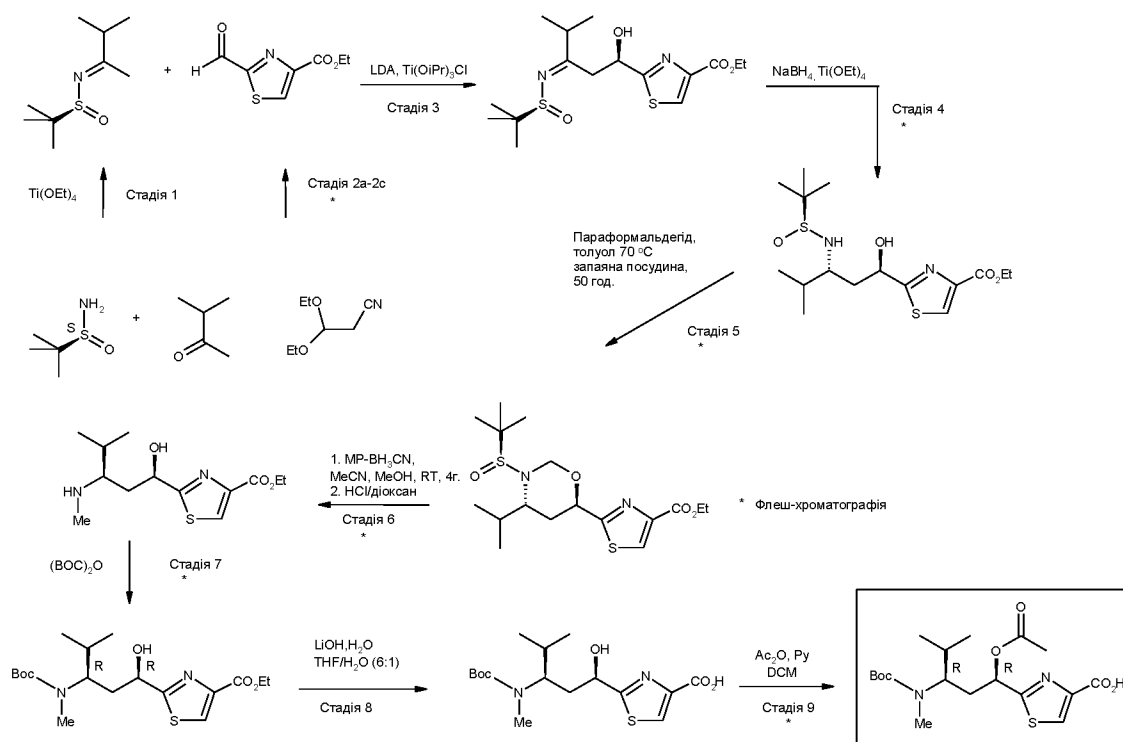
16В. Спосіб за варіантом здійснення 14В, де стадію (c) здійснюють в THF за допомогою змішування розчину $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ з розчином ліганду (S)-(-)-CBS в молярному надлишку від приблизно 5 % до приблизно 10 % при температурі від приблизно -4°C або приблизно 0°C , з подальшим перемішуванням протягом приблизно 15 хв. або приблизно 10 хв. для утворення бажаного хіального відновника, а потім охолодження хіального відновника до приблизно -40°C , після чого додають розчин суміші проміжних сполук тубуваліну формули АВ, одночасно, по суті, підтримуючи вихідну температуру хіального відновника з подальшим перемішуванням отримуваної реакційної суміші до, по суті, повної витрати проміжних сполук тубуваліну формули АВ.

ПРИКЛАДИ

Загальні схеми реакцій

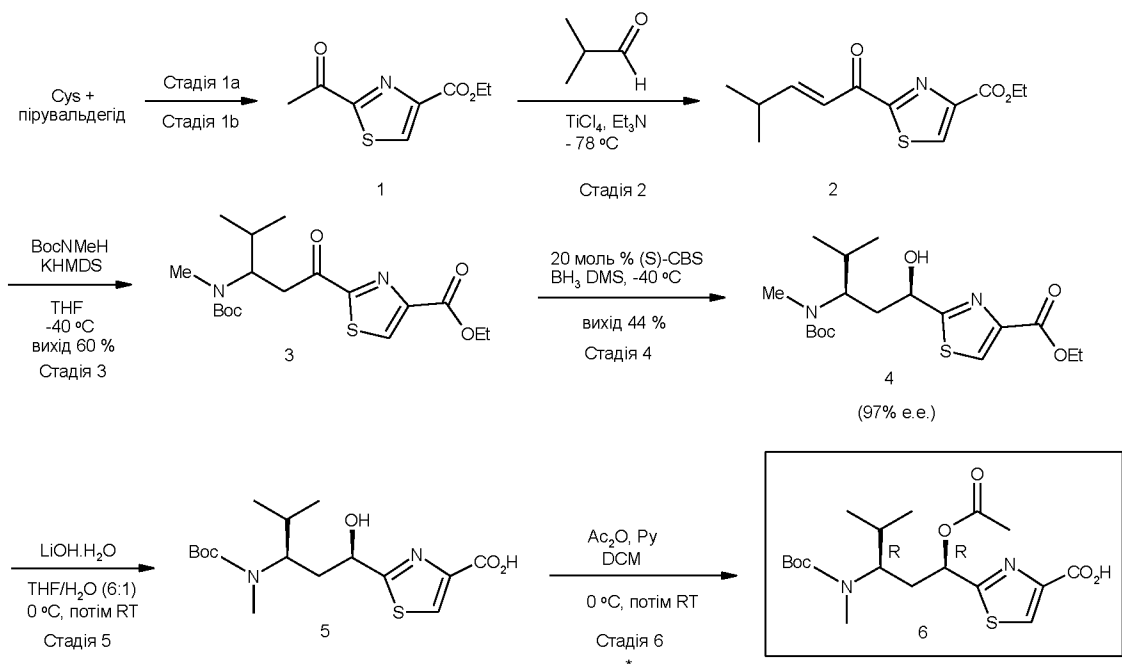
Починаючи з комерційно доступних матеріалів, отримання ВОС-захищеного тубуваліну описане в літературі, і шлях за даним винаходом, що включає каталізовану перехідним металом (II) аза-реакцію Міхаеля, показаний на схемах 1 і 2, відповідно.

Схема 1. Отримання ВОС-захищеного тубуваліну на основі літератури:



Послідовність реакцій на схемі 1 до стадії 6 для отримання етилового складного ефіру дезацетил-тубуваліну описана в Ellman et al. J. Org. Chem. (2008) 73: 4326-4396, у випадку якої вихідний матеріал етил-2-формілтiazол-4-карбоксилат для стадії 3 отримують за 3 стадії (стадії 2a-2c) з комерційно доступних діетоксіацетонітрилу і 3-бромпірувату (загальний вихід 78 %), як описано в Ellman et al. J. Amer. Chem. Soc. (2006) 128: 16018-16019, з використанням способу з Inami, K. and Shiba, T. Bull. Chem. Soc. (Jpn) (1985) 58: 352-360. Для отримання цієї тiazолової проміжної сполуки необхідна флеш-хроматографія для очищення проміжної сполуки етил-2-((діетоксиметил)-4-тіазолкарбоксилату. Потім для отримання етил-2-((1R, 3R)-3-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)-аміно)-1-гідрокси-4-метилпентил)тіазол-4-карбоксилату (ВОС-захищеного тубуваліну) необхідний ВОС-захист вторинного аміну етилового складного ефіру дезацетил-тубуваліну, отриманого на стадії 6, з подальшим гідролізом етилового складного ефіру і ацилюванням гідроксильної групи (стадії 7-9). Таким чином, для схеми 1 необхідно 10 стадій від комерційно доступного матеріалу до отримання ВОС-захищеного тубуваліну.

Схема 2. Отримання ВОС-захищеної сполуки тубуваліну за допомогою аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля без перехідних металів з використанням N-алкіл-карбамат-аніона.



Проміжну сполуку етил-(Е)-2-(4-метилпент-2-еноїл)тіазол-4-карбоксилат (2) отримували за допомогою конденсації ізобутиральдегіду з етил-2-ацетилтіазол-4-карбоксилатом (1) на стадії 2 схеми 2 способом із Zanda et al. Angew. Chem. Int'l. Ed. (2007) 46: 3526-3529. Тіазоловий вихідний матеріал отримували за 2 стадії (стадії 1a і 1b), починаючи з цистеїну і пірувальдегіду (загальний вихід 52 %), як описано в Zanda et al. Таким чином, схема 2 включала 7 стадій від комерційно доступного матеріалу, відмінних від 10 стадій, необхідних для схеми 1.

Аза-реакція сполученого приєднання Міхаеля карбамат-аніона Boc-NHMe до сполуки 2 на стадії 3 схеми 2 приводила до отримання рацемічного етил-2-(3-((трет-бутоксикарбоніл)-(метил)аміно)4-метилпентаноїл)тіазол-4-карбоксилату (3). При хіральному відновленні кетону на стадії 4 схеми 2 сполуки 3 і подальшого видалення небажаного діастереомера за допомогою флеш-хроматографії отримували діастереомерний спирт етил-2-((1R, 3R)-3-((трет-бутоксикарбоніл)-(метил)-аміно)-1-гідрокси-4-метилпентил)тіазол-4-карбоксилат (4). На відміну від цього, бажаний (R, R)-діастереомер зі стадії 6 схеми 1 отримували з використанням (S)-сульфоксиду зі стадії 1 як хіального допоміжного засобу, який необхідно використати в стехіометричній кількості.

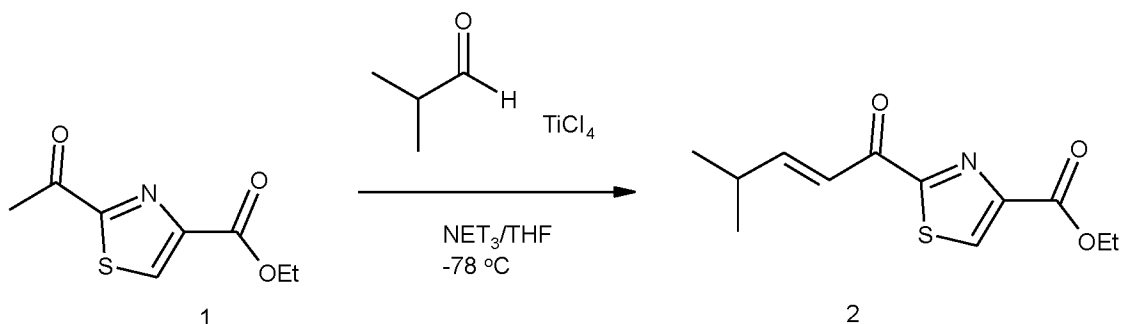
Отримання хіального ліганду (S)-CBS, що є (S)-(-)-2-(дифенілгідроксиметил)піролідином, і його використання в комбінації з $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ для стереоселективного відновлення кетону описані в Corey et al. J. Amer. Chem. Soc. (1987), 109: 5551-5553. Цей і інші хіральні ліганди, придатні для стереоселективного відновлення в схемі 2 для отримання аналогів тубуваліну, додатково описані в Corey et al. Angew. Chem, Int'l. Ed. (1998) 37: 1986-2012.

Загальний вихід етилового складного ефіру дезацетил-тубуваліну зі стадії 6 схеми 1 становив 40 %; однак, масштаб реакції був таким, що отримували лише приблизно 150 мг. Масштабування до грамів виявилось більш проблематичним, так як для реакції в запаяній пробірці необхідно 12 днів при 85°C (вихід 77 %). Спроби прискорити час реакції, щоб відповідати виробничим вимогам за рахунок збільшення температури (125°C , 60 год.) виявилися безуспішними через значне зниження виходу (41 %). Крім того, спроби захистити вторинний амін, щоб зробити можливим ацетилювання так, щоб отримати Boc -захисний тубувалін, привели до розчаровуючого виходу 55 %.

Крім ускладненої реакції в запаяній пробірці, найбільша втрата матеріалу в схемі 1 відбувалася, як вказано вище, під час Boc -захисту проміжної сполуки етил-2-((1R, 3R)-1-гідрокси-4-метил-3-(метиламіно)пентил)тіазол-4-карбоксилату (етилового складного ефіру дезацетил-тубуваліну) на стадії 7. Не бажаючи бути зв'язаними якою-небудь теорією, вважають, що така широка втрата на пізніх стадіях в послідовності реакцій при внесенні захисної групи Boc , яка повинна бути основною стадією захисту, є результатом ретро-аза-реакції Міхаеля. Ця аза-реакція Міхаеля в прямому напрямку, як показано на стадії 2 схеми 2, робить можливим пряме вбудовування Boc -захисного метиламіно-залишку на ранніх стадіях послідовності реакцій. Хоча мало місце неповне перетворення (Е)-2-(4-метилпент-2-еноїл)тіазол-4-

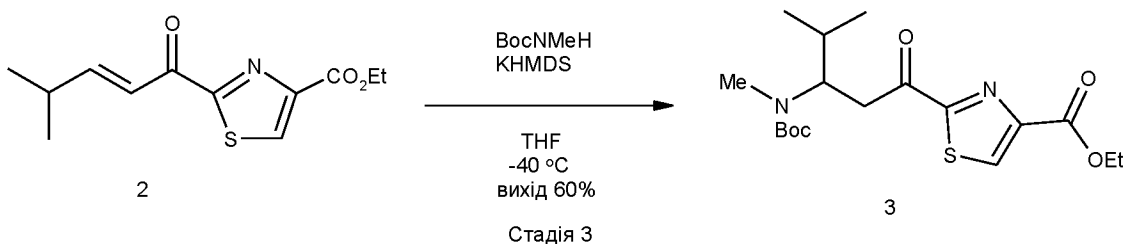
карбоксилату в рац-етил-2-(3-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)4- метилпентаноїл)тіазол-4-карбоксилат на стадії 3, втрата матеріалу відбувалася на більш ранніх стадіях більш короткої послідовності реакцій таким чином, що загальний вихід етил-2-((1R, 3R)-3-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)-1-гідрокси-4-метилпентил)тіазол-4-карбоксилату (ВОС- захищеного тубуваліну), отриманого за схемою 2, становив 15,9 % порівняно з 5,3 % в схемі 2 при здійсненні в міліграмовому масштабі. Крім того, на доповнення до нездатності масштабувати реакцію в запаяній пробірці в схемі 1 і втрати матеріалу під час ВОС-захисту, схема 2 також є непрактичною з точки зору виробництва, так як потрібно всього 7 хроматографічних очищень.

Загальна інформація. Всі комерційно доступні безводні розчинники використали без додаткового очищення. Хроматографію на силікагелі здійснювали з допомогою системи CombiFlash Rf+. Всі комерційно доступні безводні розчинники використали без додаткового очищення. Хроматографію на силікагелі здійснювали з допомогою системи CombiFlash Rf+. Аналітичну ВЕРХ здійснювали з допомогою Agilent 1200 ВЕРХ з використанням колонки Phenomenex Kinetex XB-C18 RP (150×4,5 мм, 2,6 мкм), PN:00F-4496-E0, при температурі оточуючого середовища з детекцією при 240 нм, елюцією (1,0 мл/хв.) з лінійним градієнтом від 5 % до 95 % ацетонітрилу/води (0,1 % мурашиної кислоти) протягом 35 хв. (спосіб А) або елюцією з лінійним градієнтом від 25 % до 90 % ацетонітрилу/води (0,1 % мурашиної кислоти) протягом 15 хв. (спосіб В). Хіральну аналітичну хроматографію здійснювали з допомогою Agilent 1260 ВЕРХ з використанням хіральної колонки CHIRALPAK IB-3 (4,6×150 мм, 3 мкм) при температурі оточуючого середовища з детекцією при 220 нм, елюцією (швидкість потоку=1,0 мл/хв.) з ізократичним градієнтом 60:40 вода:ацетонітрил (0,1 % мурашиної кислоти) протягом 30 хв. (спосіб С).



Приклад 1: Етил-(Е)-2-(4-метилпент-2-еноїл)тіазол-4-карбоксилат.

До розчину етил-2-ацетилтіазол-4-карбоксилату (1, 11,6 г, 58,2 ммоль) в сухому THF (200 мл) повільно додавали 1 Н розчин TiCl_4 в толуолі (128 мл, 128 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували протягом 30 хв. при 0 °С. Розчин охолоджували до -78 °С. Чистий Et_3N (18 мл, 535 ммоль) додавали по краплях при -78 °С. Перемішування продовжували протягом 10 хв. при -78 °С. По краплях додавали ізобутиральдегід (6,5 мл, 2,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при -78 °С, після чого розчину дозволяли нагрітися до кімнатної температури. Реакцію гасили з допомогою 50 % насич. водного розчину NH_4Cl , а потім EtOAc . Водну фазу екстрагували п'ять разів із використанням EtOAc . Зібрані органічні фази сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії, отримуючи 9,2 г титульної сполуки (2, практичний вихід 63 %) у вигляді жовтого масла. ^1H ЯМР відповідає описаному в літературі (J. Org. Chem.2016, 81, 10302-10320), MS $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z=254,0598$ (знайдено).

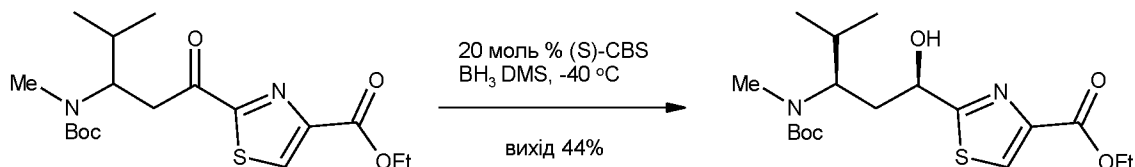


Приклад 2: Етил-2-(3-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)4-метилпентаноїл)тіазол-4-

карбоксилат.

До розчину 13,4 мл трет-бутилметилкарбамату (102,9 ммоль, 200 моль%) в 200 мл THF при -40 °C по краплях додавали 100 мл KHMDS (1 М в THF, 102,9 ммоль, 200 моль%). До реакційного розчину по краплях додавали 13 г етил-(Е)-2-(4-метилпент-2-еноїл)тіазол-4-карбоксилату (2, 51,4 ммоль, 100 моль%) в 100 мл THF при -40 °C. Потім реакційну суміш перемішували ще протягом 2 год. при -40 °C. Потім розчин гасили з використанням 52 мл 50 % АсОН/Н₂О і нагрівали до R^T. До гашеної реакційної суміші додавали воду. Відділений органічний шар збирали, сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Фільтрат випарювали у вакуумі для отримання 11,8 г титульної сполуки.

¹H ЯМР відповідав структурі. MS [M+Na] m/z=407,1250 (знайдено). ВЕРХ (спосіб В): t_R=11,7 хв.



Приклад 3: Етил-2-((1R, 3R)-3-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)-1-гідрокси-4-метилпентил)тіазол-4-карбоксилат.

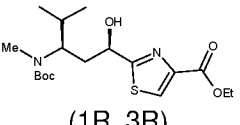
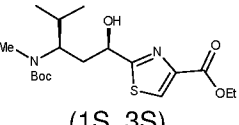
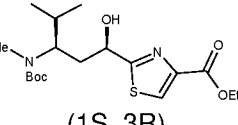
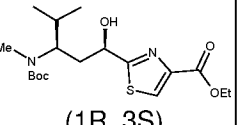
До розчину каталізатора (S)-CBS (1,0 М в THF, 3,74 мл, 3,74 ммоль) в THF (130 мл) додавали BH₃·SMe₂ (2,0 М в THF, 9,85 мл, 19,68 ммоль) при 0 °C. Після перемішування протягом 10 хв. отриману реакційну суміш охолоджували до -40 °C, після чого додавали розчин етил-2-(3-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)-4-метилпентаноїл)тіазол-4-карбоксилату (7,2 г, 18,75 ммоль) в THF (65 мл) з подальшим перемішуванням протягом 18 год., при цьому температурі дозволяли поступово підвищуватися до кімнатної температури. Потім реакцію гасили MeOH (130 мл) і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії, отримуючи 3,27 г (практичний вихід 44 %, 97,3 % е. е.) титульного (1R, 3R)-діастереомера у вигляді масла. MS [M+Na] m/z=409,1461 (знайдено), що також відповідало (1R, 3S)-діастереомеру в очищеній формі. Оптична характеристика цих двох діастереомерів за допомогою хіральної хроматографії і обертання площини поляризації світла була наступною.

ВЕРХ (спосіб С): t_R (1R, 3R) = 17,2 хв., [α]^{21,6}_D (c=10, MeCN) -7,7 град.; t_R (1R, 3S) = 7,7 хв. (спосіб С), [α]^{21,6}_D (c=10, MeCN) +37,3 град.

Відсоткові кількості титульної сполуки, (1R, 3R)-BOC-дезацетил-Tuv-OEt, і її оптичних ізомерів до і після флеш-хроматографії наведені в таблиці 2 нижче.

Таблиця 2

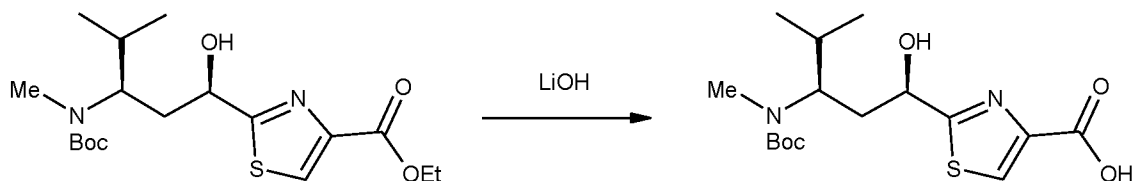
Відносні (%) кількості оптичних ізомерів BOC-дезацетил-Tuv-Oet

	 (1R, 3R)	 (1S, 3S)	 (1S, 3R)	 (1R, 3S)
Неочищений матеріал	49,35	0,675	0,675	49,35
Очищений матеріал	98,65	1,35	0	0

(1R, 3R)-BOC-дезацетил-Tuv-OEt, отриманий за допомогою подовження раніше описаного стереоселективного шляху (J. Org. Chem. 2008, 73: 4362-4369), ідентичний за результатами аналітичної хіральної хроматографії основному виділеному оптичному ізомеру, наведеному в таблиці 2, як і спектри ¹H-ЯМР.

Для оптичної характеристики двох мінорних оптичних домішок з таблиці 2, знайдених в неочищеному продукті, етил-2-(3-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)-4-метилпентаноїл)-тіазол-4-карбоксилат відновлювали з використанням каталізатора (R)-CBS для отримання цих сполук як основних оптичних продуктів. Оптична характеристика цих двох розділених діастереомерів після видалення відповідних енантіомерів була наступною:

ВЕРХ (спосіб С): t_R (1S, 3R) = 7,7 хв.; t_R (1S, 3S) = 12,1 хв. (спосіб С), $[\alpha]^{21,9}_D$ (c=10, MeCN) +7,6 град.

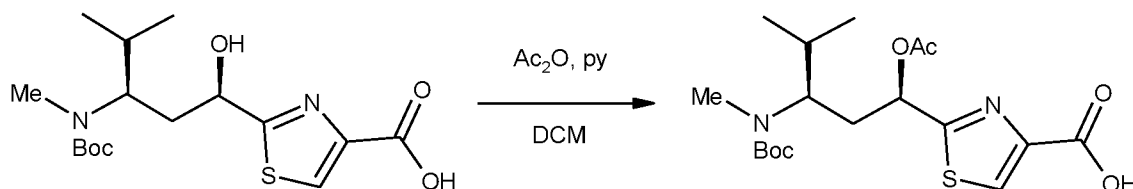


5

Приклад 4: 2-((1R, 3R)-3-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)-1-гідрокси-4-метилпентил)тіазол-4-карбонова кислота.

До розчину етил-2-((1R, 3R)-3-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)-1-гідрокси-4-метилпентил)тіазол-4-карбоксилату (1,4 г, 3,7 ммоль) в THF (26 мл) додавали розчин моногідрату LiOH (0,19 г, 4,4 ммоль) у воді (5 мл) при 0 °С. Отриманий реакційний розчин поступово нагрівали до кімнатної температури протягом 16 год. з подальшим гасінням насиченим KHSO_4 і розведенням EtOAc. Збирали органічну фазу і іншу водну фазу два рази екстрагували з використанням EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, а потім сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували для отримання неочищеної титульної сполуки (1,3 г, практичний вихід 96 %).

15



20

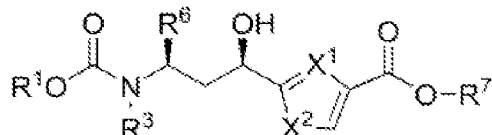
Приклад 5: 2-((1R, 3R)-1-ацетокси-3-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)-4-метилпентил)тіазол-4-карбонова кислота.

До розчину 2-((1R, 3R)-3-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)-1-гідрокси-4-метилпентил)тіазол-4-карбонової кислоти (3,51 ммоль) в DCM (25 мл) додавали піридин (1,5 мл, 18,42 ммоль) при 0 °С протягом 5 хвилин. До розчину додавали Ac_2O (1,5 мл, 16,84 ммоль) протягом 10 хвилин. Забирали крижану баню і реакційному розчину дозволяли нагріватися до кімнатної температури протягом 16 год. У реакційну суміш по краплях додавали воду (10 мл) при 0 °С. Потім забирали крижану баню і інтенсивно перемішували реакційну суміш при RT протягом 1 години. Розчин розводили DCM (10 мл). Збирали органічний шар. Водну фазу три рази екстрагували з використанням DCM. Органічну фазу екстрагували з використанням 10 % розчину лимонної кислоти, а потім води. Органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували для отримання неочищеного матеріалу. Неочищений матеріал очищували за допомогою флеш-хроматографії, отримуючи 1,215 г титульної сполуки (BOC-Tuv-OH) у вигляді білої піни (вихід 86 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) відповідав опублікованому для BOC-Tuv-OH (Columbo, R. et al. J. Org. Chem. (2016) 81: 10302-10320); $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z=400,9301$ (знайдено), ВЕРХ (спосіб А): $t_R=19,24$ хвилин.

35

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання композиції, яка містить сполуку формули ((R,R)-1a)



((R,R)-1a)

40

або її сіль,

де:

$\text{X}^1 \in \text{N}-$; і

$\text{X}^2 \in \text{S}, \text{O}$ або $\text{N}(\text{R}^{\text{X}^2})-$, або

$\text{X}^1 \in \text{C}(\text{R}^{\text{X}^1})-$; і

45

$\text{X}^2 \in \text{NR}^{\text{X}^2}$,

де R^{X1} і R^{X2} незалежно вибрані з групи, яка складається з -H, -CH₃ або -CH₂CH₃;

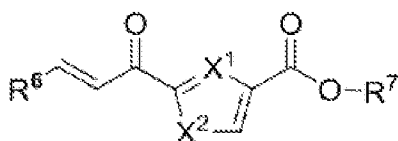
R^1 є фенілом, трет-бутилом, 9-флуоренілом або алілом, необов'язково заміщеним, або іншим залишком, таким чином, що R^1 -OC(=O)- є придатною азот-захисною групою;

R^3 є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₆-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₆-алкілом або необов'язково заміщеним C₃-C₆-гетероалкілом;

R^6 є необов'язково заміщеним C₁-C₆-алкілом; і

R^7 є необов'язково заміщеним насиченим C₁-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним ненасиченим C₃-C₂₀-алкілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкенілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкенілом, необов'язково заміщеним C₂-C₂₀-алкінілом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероалкінілом, необов'язково заміщеним C₆-C₂₄-арилом, необов'язково заміщеним C₅-C₂₄-гетероарилом, необов'язково заміщеним C₃-C₂₀-гетероциклілом або іншим залишком, таким чином, що R^7 -O- надає придатну захисну групу для групи карбонової кислоти, який включає стадії:

(a) приведення сполуки формули (A)



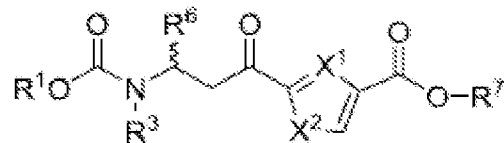
(A)

у контакт із карбамат-аніоном сполуки формули (B)

$R^3NHC(O)OR^1$ (B)

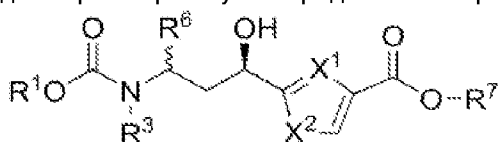
у придатному полярному апротонному розчиннику, де вказане приведення в контакт є ефективним для аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля аніона сполуки формули (B) до сполуки формули (A);

(b) гасіння реакційної суміші вказаного сполученого приєднання кислотою Бренстеда для одержання суміші оптичних ізомерів проміжних сполук тубуваліну або його солі, або композиції, яка містить або складається, по суті, з цієї суміші, де суміш оптичних ізомерів представлена формулою (AB):



(AB),

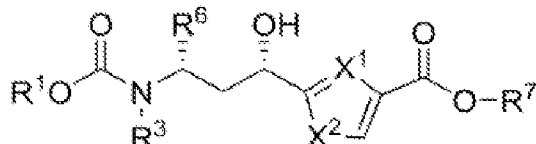
(c) приведення суміші оптичних ізомерів у контакт із придатним хіральним відновником для одержання композиції, яка містить, по суті, еквімолярну суміш діастереомерів, де діастереомерна суміш представлена формулою (R-1a):



, (R-1a)

де композиція додатково містить, по суті, еквімолярну суміш оптичних домішок, які є енантіомерами діастереомерів;

(c') відділення діастереомерів від композиції діастереомерної суміші формули (R-1a) для одержання композиції, яка містить сполуку формули ((R,R)-1a) як переважний оптичний ізомер і сполуку формули ((S,S)-1a)



((S,S)-1a)

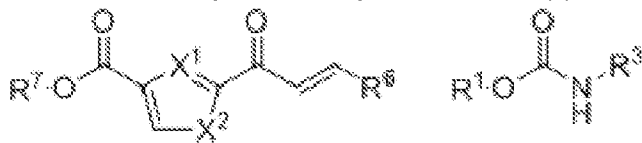
або її солі як основну оптичну домішку,

де варіабельні групи формул (A), (B), (AB), формули (R-1a) і формули ((S,S)-1a) зберігають попередні значення, вказані для сполуки формули ((R,R)-1a).

2. Спосіб за п. 1, де оптична чистота композиції зі стадії (c'), по суті, зберігається в композиції, одержаній на стадії (c).

3. Спосіб за п. 1, де вказану стадію (с') розділення здійснюють за допомогою флешхроматографії на силікагелі.

4. Спосіб за п. 1, де сполука А і сполука В на стадії (а) мають структури:



5 відповідно, де

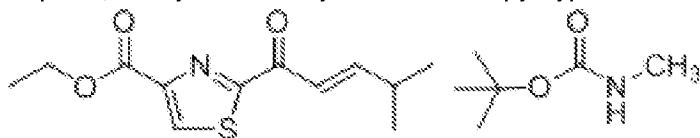
R^1 є трет-бутилом; і

R^3 є $-\text{CH}_3$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

R^6 є $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; і

R^7 є $-\text{CH}_3$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_3$,

10 зокрема, сполука А і сполука В мають структури:



5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, де карбамат-аніон одержують за допомогою приведення сполуки формули (В) у придатному полярному апротонному розчиннику при температурі від приблизно -20°C до приблизно -40°C у контакт із просторово-ускладненою основою, ефективною для депротонування карбаматної функціональної групи сполуки формули (В).

6. Спосіб за п. 5, де просторово-ускладнена основа є біс(триметилсиліл)амідом калію (KHMDs) в тетрагідрофурані (THF).

7. Спосіб за п. 5, де придатний полярний апротонний розчинник для одержання карбамат-аніону є тим самим, що використовують для здійснення аза-реакції сполученого приєднання Міхаеля на стадії (а).

8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, де стадію (а) здійснюють за допомогою додавання розчину проміжної сполуки тубуваліну формули (А) до розчину аніону сполуки формули (В) при підтриманні температури реакції від приблизно -20°C до приблизно -40°C , де обидва розчини знаходяться в одному і тому ж придатному полярному апротонному розчиннику.

9. Спосіб за п. 8, де придатний полярний апротонний розчинник є діетиловим простим ефіром, THF або діоксаном, або сумішшю двох або трьох цих розчинників, або, зокрема, THF.

10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, де стадію (b) гасіння здійснюють за допомогою додавання 50 % AcOH /води в реакційну суміш на стадії (а).

11. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, де хіральний відновник є хіральним оксазаборолідином, одержаним за допомогою приведення $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ в THF у контакт із придатним хіральним лігандом, зокрема (S)-(-)-2-(дифенілгідроксиметил)піролідином ((S)-(-)-CBS).

12. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, де стадію (с) здійснюють у слабко координуючому полярному апротонному розчиннику за допомогою змішування розчину $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ з розчином ліганду (S)-(-)-CBS при температурі від приблизно -10°C до приблизно 4°C з подальшим перемішуванням протягом від приблизно 5 хв до приблизно 30 хв для утворення бажаного хіального відновника, потім охолодженням хіального відновника до температури від приблизно -20°C до приблизно -50°C , після чого додають розчин суміші проміжної сполуки тубуваліну формули (AB), одночасно, по суті, підтримуючи вихідну температуру хіального відновника, з подальшим перемішуванням одержаної реакційної суміші до, по суті, повної витрати проміжних сполук тубуваліну формули (AB).

13. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, де стадію (с) здійснюють у THF за допомогою змішування розчину $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ з розчином ліганду (S)-(-)-CBS у молярному надлишку від приблизно 5 % до приблизно 10 % при температурі приблизно від -4°C або приблизно 0°C з подальшим перемішуванням протягом приблизно 15 хв або приблизно 10 хв для утворення бажаного хіального відновника, а потім охолодженням хіального відновника до приблизно -40°C , після чого додають розчин суміші проміжних сполук тубуваліну формули (AB), одночасно, по суті, підтримуючи вихідну температуру хіального відновника, з подальшим перемішуванням одержаної реакційної суміші до, по суті, повної витрати проміжних сполук тубуваліну формули (AB).

