

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-533308

(P2020-533308A)

(43) 公表日 令和2年11月19日 (2020. 11. 19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 277/56 (2006. 01)	C 0 7 D 277/56	C S P 4 C 0 3 3
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 7 6
A 6 1 P 35/02 (2006. 01)	A 6 1 P 35/02	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/68 (2017. 01)	A 6 1 K 47/68	4 H 0 0 6
A 6 1 K 38/07 (2006. 01)	A 6 1 K 38/07	4 H 0 3 9
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 269 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2020-513753 (P2020-513753)	(71) 出願人	505314468
(86) (22) 出願日	平成30年9月7日 (2018. 9. 7)		シアトル ジェネティックス, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	令和2年4月30日 (2020. 4. 30)		アメリカ合衆国 ワシントン 98021
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/050095		, ボセル, エス. イー., 30ティーエイチ ドライブ - 21823
(87) 国際公開番号	W02019/051322	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成31年3月14日 (2019. 3. 14)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	62/556, 234	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成29年9月8日 (2017. 9. 8)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(72) 発明者	ウー, クノーリャン
			アメリカ合衆国 ワシントン 98021
			, ボセル, 30ティーエイチ ドライブ エスイー 21823
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チューブリシンおよびそれらの中間体の調製のためのプロセス

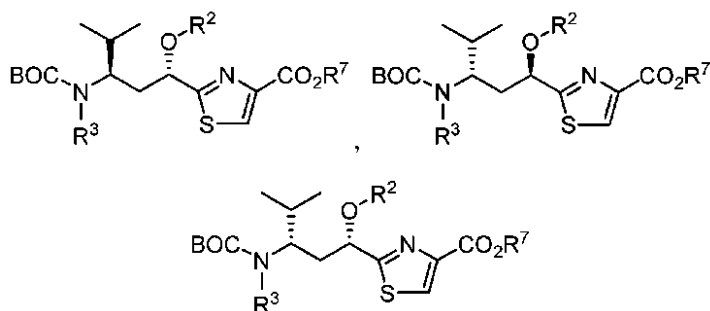
(57) 【要約】

チューブリシン化合物、チューブリシン薬物リンカー化合物、およびこれらの中間体の調製のための、改善されたプロセスが開示される。本発明は、部分的には、チューブパリンアナログが、有意に単純化された順序の合成工程を使用して、市販の出発物質から調製され得、これがこの経路を有意に短縮するという発見に基づく。具体的には、本発明は、不活性雰囲気も、反応条件の制御の困難性も必要とせずに、従って、収率を増大させ、そして全体の反応時間を短縮して、適切に保護された第二級アミンをチューブパリン前駆体に導入する、遷移金属 (I I) により触媒されるマイケル付加を使用して容易に生成される、チューブパリン誘導体を提供する。従って、本発明は、特定のチューブリシン化合物、ならびに関連する薬物リンカー化合物およびリガンド薬物結合体を調製するための、改善されたプロセスをさらに提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

【化 6 2 1】



10

の構造を有する、必要に応じて塩形態である化合物であって、これらの構造において、

R^2 は、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルおよび R^{2A} からなる群より選択され、ここで R^{2A} は $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{2B}$ であり、ここで R^{2B} は、必要に応じて置換された飽和 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルまたは必要に応じて置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ 不飽和アルキルであり；

R^3 は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^7 は、 $-\text{H}$ または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 飽和アルキルである、

化合物。

【請求項 2】

20

R^2 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{2B}$ であり； R^3 は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり；そして R^7 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^2 は $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{2B}$ であり、 R^3 は、 $-\text{CH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、そして R^7 は、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^2 は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、 R^3 は、 $-\text{CH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、そして R^7 は、 H または $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

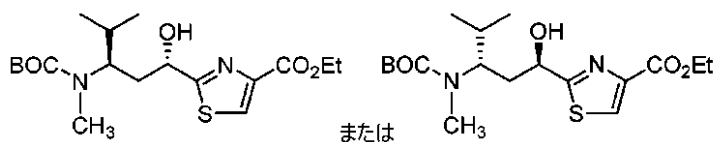
30

R^2 は $-\text{H}$ であり、 R^3 は、 $-\text{CH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、そして R^7 は、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

前記化合物が：

【化 6 2 2】



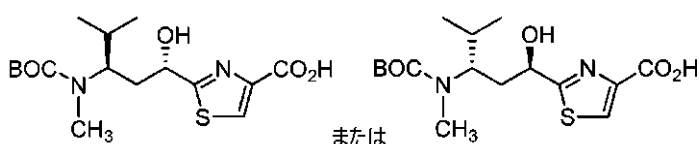
の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 7】

前記化合物が：

【化 6 2 3】



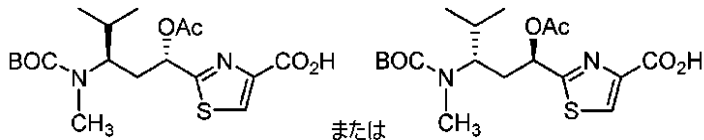
の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記化合物が：

50

【化 6 2 4】

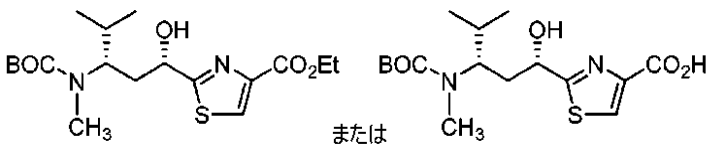


の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記化合物が：

【化 6 2 5】



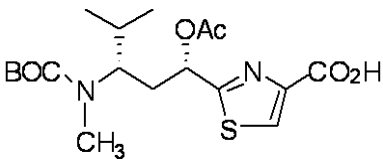
10

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記化合物が：

【化 6 2 6】

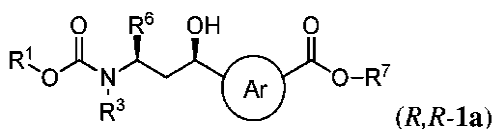


20

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

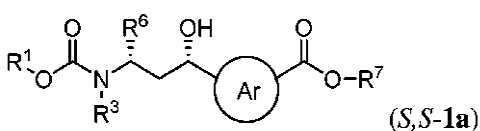
【化 6 2 7】



30

の構造を有する、必要に応じて塩形態である（R，R）一式 1 a のチューブバリン化合物、および光学的不純物としての 1 つまたはそれより多くのその光学異性体を含む組成物であって、該（R，R）一式 1 a のチューブバリン化合物またはその塩が、優勢な光学異性体であり、そして必要に応じて塩形態である（S，S）一式 1 a のその対応するエナンチオマーが、主要な光学的不純物であり、これは：

【化 6 2 8】



40

の構造を有し、これらの構造において：

円で囲んだ Ar は、1，3-フェニレン、または 5 員もしくは 6 員の窒素含有 1，3-ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり；

R¹ は、フェニル、*t*-ブチル、9-フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、または R¹-O-C(=O)-が適切な窒素保護基であるような他の部分であり；

R³ は、必要に応じて置換された飽和 C₁～C₈ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃～C₈ アルキルまたは必要に応じて置換された C₃～C₈ ヘテロアルキルであり；

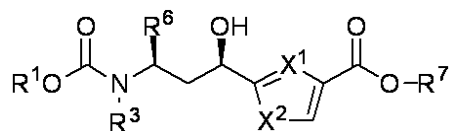
R⁶ は、必要に応じて置換された C₁～C₈ アルキルであり；そして

50

R^7 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_{20}$ アルキル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルケニル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルキニル、必要に応じて置換された $C_6 \sim C_{24}$ アリール、必要に応じて置換された $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、または R^7-O- が適切なカルボン酸保護基を与えるような他の部分であり、

特に、(R, R) - 式 1 a は：

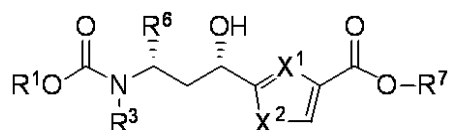
【化 6 2 9】



10

の構造を有し、そして (S, S) - 式 1 a は：

【化 6 3 0】



20

の構造を有し、これらの式において：

X^1 は $=N-$ であり；かつ

X^2 は、S、O、もしくは $N(R^{X^2})-$ であるか、または

X^1 は $=C(R^{X^1})-$ であり；かつ

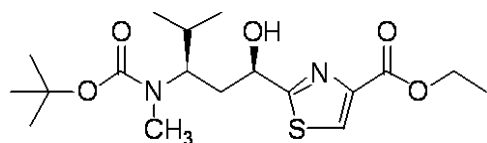
X^2 は NR^{X^2} であり、

R^{X^1} および R^{X^2} は独立して、 $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ からなる群より選択され；そして

ここで残りの可変基は、先に定義されたとおりであり、

さらに特に、(R, R) - 式 1 a は：

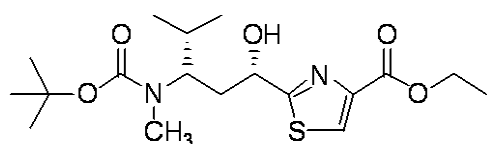
【化 6 3 1】



30

の構造を有し、そして (S, S) - 式 1 a は：

【化 6 3 2】



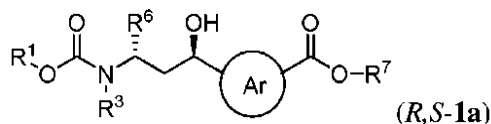
40

の構造を有する、組成物。

【請求項 1 2】

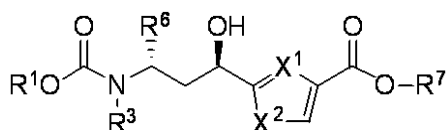
前記チューブバリン組成物は、優勢な光学異性体として、前記 (R, R) - 式 1 a チューブバリン化合物またはその塩を含み、そしてキラル HPLC により決定される場合、前記組成物中に存在する光学異性体の総量に対して、約 5 % w/w 以下、特に、約 1.5 % w/w 以下、さらに特に、約 1.0 % w/w 以下の (R, S) - 式 1 a のジアステレオマーのチューブバリン化合物を有するか、または該ジアステレオマーを本質的に含まず、ここで必要に応じて塩形態である該ジアステレオマーのチューブバリン化合物は：

【化 6 3 3】



の構造を有し、特に、(R, S) - 式 1 a は：

【化 6 3 4】

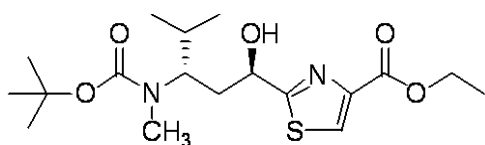


10

の構造を有し、ここでその可変基は、(R, R) - 式 1 a および (S, S) - 式 1 a について先に定義されたとおりであり、

さらに特に、(R, S) - 式 1 a は：

【化 6 3 5】



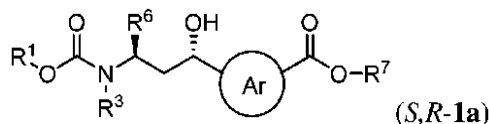
の構造を有する、請求項 1 1 に記載の組成物。

20

【請求項 1 3】

前記組成物は、キラル HPLC により決定される場合、前記ジアステレオマー (R, S) - 式 1 a を本質的に含まず、そして (S, R) - 式 1 a のその対応するエナンチオマーを本質的に含まず、これは：

【化 6 3 6】

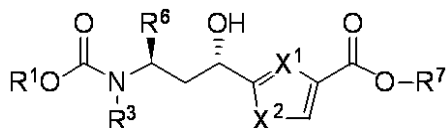


の構造を有し、

30

特に、(S, R) - 式 1 a は：

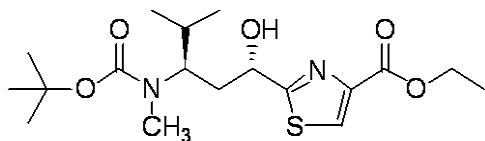
【化 6 3 7】



の構造を有し、ここでその可変基は、(R, R) - 式 1 a、(S, S) - 式 1 a および (R, S) - 式 1 a について先に定義されたとおりであり、

さらに特に、(S, R) - 式 1 a は：

【化 6 3 8】



40

の構造を有する、請求項 1 2 に記載の組成物。

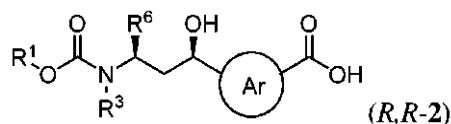
【請求項 1 4】

前記組成物は、キラル HPLC により決定される場合、該組成物中に存在する光学異性体の総量に対して、約 3 % w/w 以下、特に約 2 % w/w 以下、または約 1.5 % w/w 以下の、(S, S) - 式 1 a の光学的不純物を含有する、請求項 1 1、1 2 または 1 3 に記載の組成物。

50

【請求項 15】

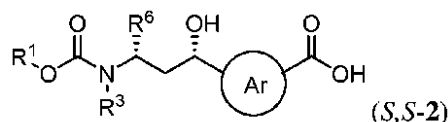
【化 639】



の構造を有する、必要に応じて塩形態である（R，R）一式 2 のチューブバリン化合物、および光学的不純物としての 1 つまたはそれより多くのその光学異性体を含む組成物であって、該（R，R）一式 2 のチューブバリン化合物またはその塩が、優勢な光学異性体であり、そして必要に応じて塩形態である（S，S）一式 2 のその対応するエナンチオマー、が、主要な光学的不純物であり、これは：

10

【化 640】



の構造を有し、これらの構造において：

円で囲んだ A r は、1，3-フェニレン、または 5 員もしくは 6 員の窒素含有 1，3-ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり；

R¹ は、フェニル、*t*-ブチル、9-フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、または R¹-O-C(=O)- が適切な窒素保護基であるような他の部分であり；

20

R³ は、必要に応じて置換された飽和 C₁～C₈ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃～C₈ アルキルまたは必要に応じて置換された C₃～C₈ ヘテロアルキルであり；

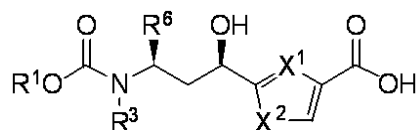
R⁶ は、必要に応じて置換された C₁～C₈ アルキルであり；そして

R⁷ は、必要に応じて置換された飽和 C₁～C₂₀ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃～C₂₀ アルキル、必要に応じて置換された C₃～C₂₀ ヘテロアルキル、必要に応じて置換された C₂～C₂₀ アルケニル、必要に応じて置換された C₃～C₂₀ ヘテロアルケニル、必要に応じて置換された C₂～C₂₀ アルキニル、必要に応じて置換された C₃～C₂₀ ヘテロアルキニル、必要に応じて置換された C₆～C₂₄ アリール、必要に応じて置換された C₅～C₂₄ ヘテロアリーール、必要に応じて置換された C₃～C₂₀ ヘテロシクリル、または R⁷-O- が適切なカルボン酸保護基を与えるような他の部分であり、

30

特に、（R，R）一式 2 は：

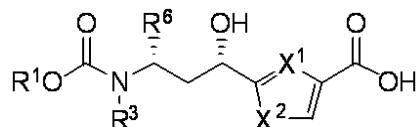
【化 641】



40

またはその塩の構造を有し、そして（S，S）一式 2 は：

【化 642】



またはその塩の構造を有し、これらの構造において：

X¹ は=N-であり；かつ

X² は、S、O、もしくは N(R^{X2})- であるか、または

X¹ は=C(R^{X1})-であり；かつ

50

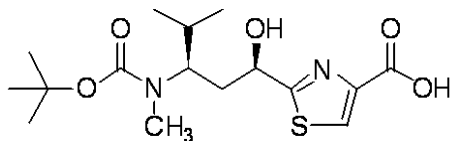
X^2 は NR^{X^2} であり、

ここで R^{X^1} および R^{X^2} は独立して、 $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ からなる群より選択され；

そして残りの可変基は、先に定義されたとおりであり、

さらに特に、 (R, R) 一式 2 は：

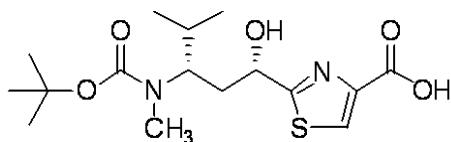
【化 6 4 3】



10

またはその塩の構造を有し、そして必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 2 は：

【化 6 4 4】



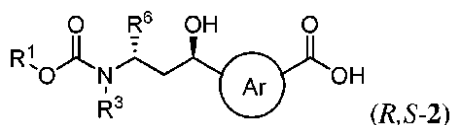
の構造を有する、組成物。

【請求項 1 6】

前記チューブパリン組成物は、優勢な光学異性体としての、前記 (R, R) 一式 2 のチューブパリン化合物またはその塩を含み、そしてキラル HPLC により決定される場合、前記組成物中に存在する光学異性体の総量に対して、約 5 % w/w 以下、特に、約 1.5 % w/w 以下、さらに特に、約 1.0 % w/w 以下の (R, S) 一式 2 のジアステレオマーのチューブパリン化合物を有するか、または該ジアステレオマーを本質的に含まず、ここで必要に応じて塩形態である該ジアステレオマーのチューブパリン化合物は、 (R, S) 一式 2：

20

【化 6 4 5】

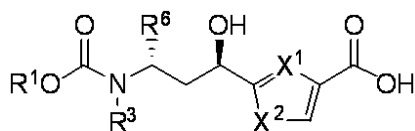


30

の構造を有し、ここで可変基は、先に定義されたとおりであり、

特に、 (R, S) 一式 2 は：

【化 6 4 6】



またはその塩の構造を有し、ここで：

X^1 は $=N-$ であり；かつ

X^2 は、 S 、 O 、もしくは $N(R^{X^2})-$ であるか、または

40

X^1 は $=C(R^{X^1})-$ であり；かつ

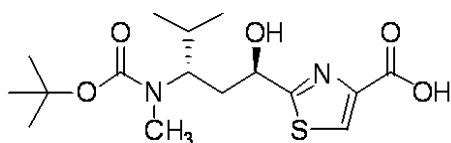
X^2 は NR^{X^2} であり、

R^{X^1} および R^{X^2} は独立して、 $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ からなる群より選択され；そして

ここで残りの可変基は、先に定義されたとおりであり、

さらに特に、必要に応じて塩形態である (R, S) 一式 2 は：

【化 6 4 7】



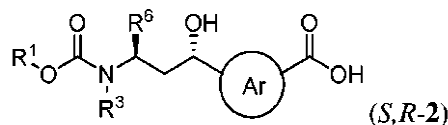
の構造を有する、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記組成物は、前記ジアステレオマーである（*R*，*S*）－式 2 またはその塩を本質的に含まず、そしてキラル HPLC により決定される場合、その対応するエナンチオマーである（*S*，*R*）－式 2 を本質的に含まず、これは：

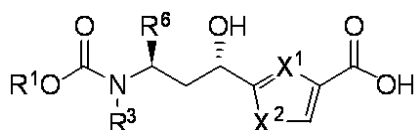
10

【化 6 4 8】



またはその塩の構造を有し、特に、（*S*，*R*）－式 2 は：

【化 6 4 9】

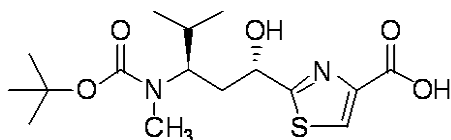


20

またはその塩の構造を有し、ここで可変基は、（*R*，*R*）－式 1 a、（*R*，*S*）－式 1 a および（*S*，*S*）－式 1 a について先に定義されたとおりであり、

さらに特に、必要に応じて塩形態である（*S*，*R*）－式 2 は：

【化 6 5 0】



の構造を有する、請求項 16 に記載の組成物。

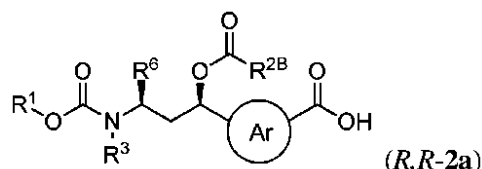
30

【請求項 18】

前記組成物は、キラル HPLC により決定される場合、該組成物中に存在する光学異性体の総量に対して、約 3 % w/w 以下、特に約 2 % w/w 以下または約 1 . 5 % w/w 以下の、前記（*S*，*S*）－式 2 の光学的不純物を含有する、請求項 15、16 または 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

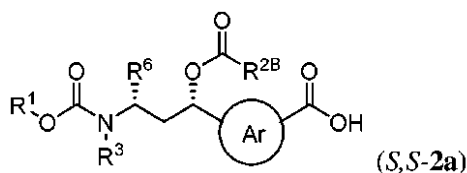
【化 6 5 1】



40

の構造を有する、必要に応じて塩形態である（*R*，*R*）－式 2 a のチューブパリン化合物、および光学的不純物としての 1 つまたはそれより多くのその光学異性体を含む組成物であって、ここで該（*R*，*R*）－式 2 a チューブパリン化合物またはその塩が、優勢な光学異性体であり、そして必要に応じて塩形態である（*S*，*S*）－式 2 a のその対応するエナンチオマーが、主要な光学的不純物であり、これは：

【化 6 5 2】



の構造を有し、これらの構造において：

円で囲んだ Ar は、1, 3-フェニレン、または 5 員もしくは 6 員の窒素含有 1, 3-ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり；

R¹ は、フェニル、*t*-ブチル、9-フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、または R¹-O-C(=O)- が適切な窒素保護基であるような他の部分であり；

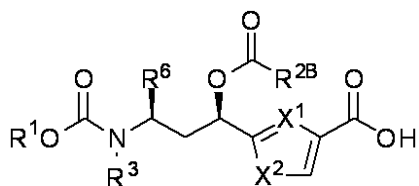
R³ は、必要に応じて置換された飽和 C₁~C₈ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃~C₈ アルキルまたは必要に応じて置換された C₃~C₈ ヘテロアルキルであり；

R⁶ は、必要に応じて置換された C₁~C₈ アルキルであり；そして

R⁷ は、必要に応じて置換された飽和 C₁~C₂₀ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃~C₂₀ アルキル、必要に応じて置換された C₃~C₂₀ ヘテロアルキル、必要に応じて置換された C₂~C₂₀ アルケニル、必要に応じて置換された C₃~C₂₀ ヘテロアルケニル、必要に応じて置換された C₂~C₂₀ アルキニル、必要に応じて置換された C₃~C₂₀ ヘテロアルキニル、必要に応じて置換された C₆~C₂₄ アリール、必要に応じて置換された C₅~C₂₄ ヘテロアリール、必要に応じて置換された C₃~C₂₀ ヘテロシクリル、または R⁷-O- が適切なカルボン酸保護基を与えるような他の部分であり、

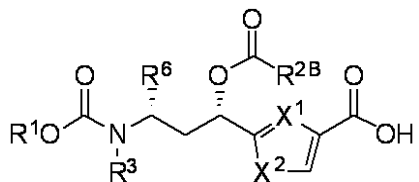
特に、(R, R)-式 2 a は：

【化 6 5 3】



またはその塩の構造を有し、そして (S, S)-式 2 a は：

【化 6 5 4】



またはその塩の構造を有し、ここで：

X¹ は =N- であり；かつ

X² は、S、O、もしくは N(R^{X2})- であるか、または

X¹ は =C(R^{X1})- であり；かつ

X² は NR^{X2} であり、

ここで R^{X1} および R^{X2} は独立して、-H、-CH₃ または -CH₂CH₃ からなる群より選択され；そして

ここで残りの可変基は、先に定義されたとおりであり、

さらに特に、(R, R)-式 2 a は：

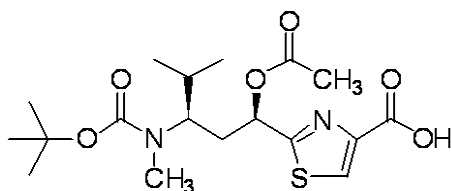
10

20

30

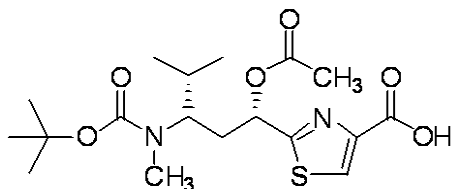
40

【化 6 5 5】



またはその塩の構造を有し、そして必要に応じて塩形態である (S, S) - 式 2 a は：

【化 6 5 6】



10

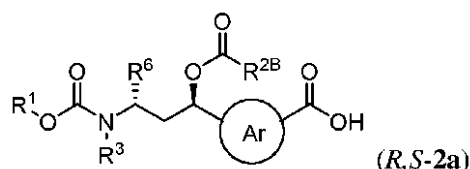
の構造を有する、組成物。

【請求項 2 0】

前記チューブバリン組成物は、前記 (R, R) - 式 2 a のチューブバリン化合物またはその塩を優勢な光学異性体として含み、そしてキラル HPLC により決定される場合、該組成物中に存在する光学異性体の総量に対して、約 5 % w/w 以下、特に、約 1. 5 % w/w 以下、さらに特に、約 1. 0 % w/w 以下の (R, S) - 式 2 a のジアステレオマーのチューブバリン化合物を有するか、または該ジアステレオマーを本質的に含まず、ここで必要に応じて塩形態である該ジアステレオマーのチューブバリン化合物は、(R, S) - 式 2 a :

20

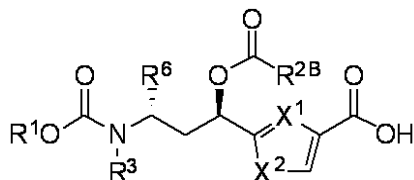
【化 6 5 7】



30

の構造を有し、特に、(R, S) - 式 2 a は：

【化 6 5 8】

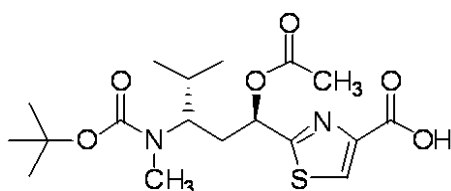


またはその塩の構造を有し、ここでその可変基は、(R, R) - 式 2 a および (S, S) - 式 2 a について先に定義されたとおりであり、

さらに特に、必要に応じて塩形態である (R, S) - 式 2 a は：

40

【化 6 5 9】



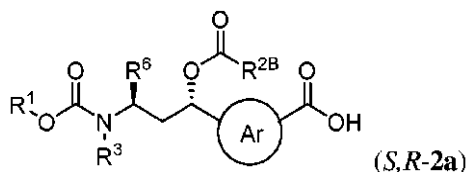
の構造を有する、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

50

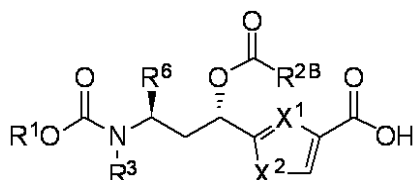
前記組成物は、(R, S) 一式 2 a の前記ジアステレオマーを本質的に含まず、そしてキラル HPLC により決定される場合、その対応する (S, R) 一式 2 a のエナンチオマーを本質的に含まず、これは：

【化 6 6 0】



の構造を有し、特に、(S, R) 一式 2 a は：

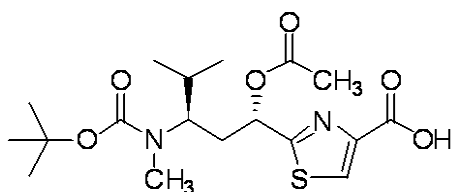
【化 6 6 1】



またはその塩の構造を有し、ここでその可変基は、(R, R) 一式 2 a、(S, S) 一式 2 a および (R, S) 一式 2 a について先に定義されたとおりであり、

さらに特に、必要に応じて塩形態である (S, R) 一式 2 a は、

【化 6 6 2】



の構造を有する、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

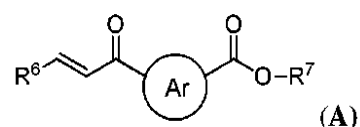
前記組成物は、キラル HPLC により決定される場合、該組成物中に存在する光学異性体の総量に対して、約 3 % w/w 以下、特に約 2 % w/w 以下、または約 1.5 % w/w 以下の、前記 (S, S) 一式 2 a の光学的不純物を含有する、請求項 19、20 または 21 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

請求項 11 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の組成物を調製するための方法であって、該方法は：

(a) 式 A：

【化 6 6 3】



の化合物〔式中、R⁷ は、必要に応じて置換された飽和 C₁ ~ C₂₀ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃ ~ C₂₀ アルキル、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロアルキル、必要に応じて置換された C₂ ~ C₂₀ アルケニル、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロアルケニル、必要に応じて置換された C₂ ~ C₂₀ アルキニル、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロアルキニル、必要に応じて置換された C₆ ~ C₂₄ アリール、必要に応じて置換された C₅ ~ C₂₄ ヘテロアリール、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロシクリル、または R⁷ - O - が適切なカルボン酸保護基を与えるような他の部分である〕を、

式 B：

10

20

30

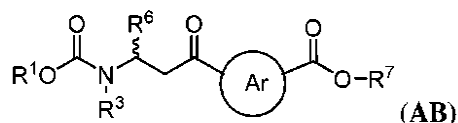
40

50



の化合物と、適切な極性非プロトン性溶媒中で、適切な遷移金属（I I）または遷移金属（I I I）触媒、特に、Cu（I I）、Zn（I I）およびYb（I I I）からなる群より選択される遷移金属を含む触媒の存在下で接触させることにより、式A B：

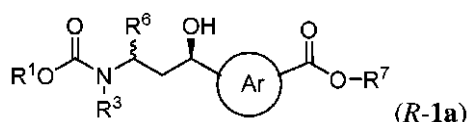
【化664】



により表されるチューブバリン中間体のエナンチオマー混合物を含む組成物を形成する工程、 10

（b）該エナンチオマー混合物を適切なキラル還元剤と接触させることにより、ジアステレオマーの本質的に等モルの混合物を含む組成物を形成する工程であって、ここで該ジアステレオマー混合物は、式R-1a

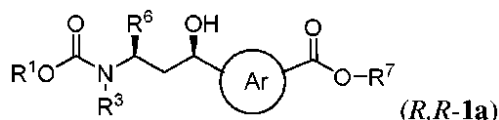
【化665】



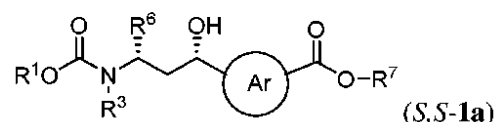
により表され、該組成物は、該ジアステレオマーのエナンチオマーである光学的不純物の本質的に等モルの混合物をさらに含む、工程； 20

（b'）該ジアステレオマーを該式R-1aのジアステレオマー混合物の組成物から分離することにより、優勢な光学異性体としての（R，R）-式1aを含み、そして主要な光学的不純物としての（S，S）-式1aを有する組成物が得られ、ここでそれぞれ必要に応じて塩形態である該優勢な光学異性体および該主要な光学的不純物は、それぞれ：

【化666】



30



の構造を有し、ここでA B、式R-1a、R，R-式1aおよび（S，S）-式1aの可変基は、式Aおよび式Bの化合物からの先の意味を保持する、工程を包含する、方法。

【請求項24】

前記遷移（I I）金属触媒が、Cu（I I）、特にCu（OTf）₂、Cu（SbF₆）₂、またはCuCl₂、さらに特にCu（OTf）₂を含む、請求項23に記載の方法。 40

【請求項25】

前記適切な極性非プロトン性溶媒は、アセトニトリル、ジクロロメタン、THF、ジオキサン、またはこれらの溶媒のうちの2つもしくは3つの混合物であり、特にジクロロメタンである、請求項23または24に記載の方法。

【請求項26】

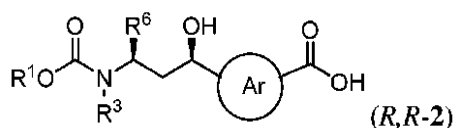
前記キラル還元剤は、BH₃-DMSをTHF中で、適切なキラル配位子と、特に（S）-（-）-CBSと接触させることから調製された、キラルオキサザボロリジンである、請求項23、24または25に記載の方法。 50

【請求項 27】

請求項 15～18 のいずれか 1 項に記載の組成物を調製するための方法であって、該方法は：

(c) 請求項 23～26 のいずれか 1 項の工程 (a)、(b) および工程 (b') から得られた組成物を、適切な加水分解剤と接触させる工程であって、このように得られる組成物の優勢な光学異性体は：

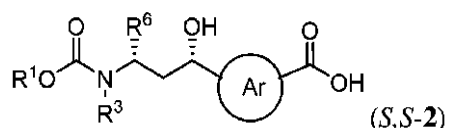
【化 667】



10

の構造を有する、必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 2 であり、そして主要な光学的不純物は：

【化 668】



の構造を有する、必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 2 であり、ここで R, R 一式 2 および S, S 一式 2 の可変基は、式 A および式 B の化合物からの先の意味を保持する、工程を包含する、方法。

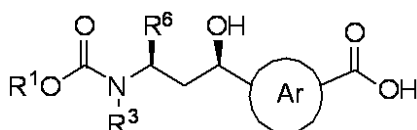
20

【請求項 28】

請求項 19～22 のいずれか 1 項に記載の組成物を調製するための方法であって、該方法は：

(c) 請求項 23～26 のいずれか 1 項の工程 (a)、(b) および工程 (b') から得られた組成物を、適切な加水分解剤と接触させて組成物を得る工程であって、該組成物は、

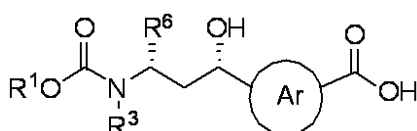
【化 669】



30

の構造を有する、必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 2 を、優勢な光学異性体として含み、そして：

【化 670】

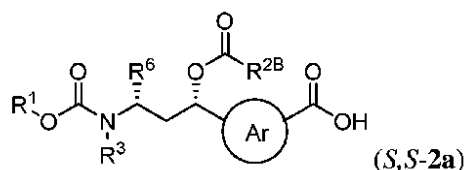
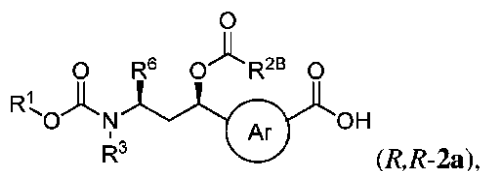


40

の構造を有する、必要に応じて塩形態であるそのエナンチオマーを、主要な光学的不純物としてさらに含む、工程、ならびに

工程 (d)：このように得られた組成物を適切なアシル化剤と接触させて、優勢な光学異性体としての (R, R) 一式 2 a および主要な光学的不純物としての (S, S) 一式 2 a を含む組成物を得る工程であって、ここでそれぞれ必要に応じて塩形態である該優勢な光学異性体および該優勢な光学異性体は：

【化 6 7 1】



10

の構造を有し、ここで R^{2B} は、飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_4$ アルキニルであって、必要に応じて置換されているものであり、特に、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CH_2$ または $-CHC \equiv CH$ であり、さらに特に、 $-CH_3$ であり、そして残りの可変基は、式 A および式 B の化合物の先の意味を保持する、工程を包含する、方法。

20

【請求項 29】

工程 (b') からの組成物の光学純度が、工程 (c) および／または工程 (d) から得られた組成物により実質的にまたは本質的に保持されている、請求項 23～28 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 30】

前記工程 (b') での分離が、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによるものである、請求項 23～29 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 31】

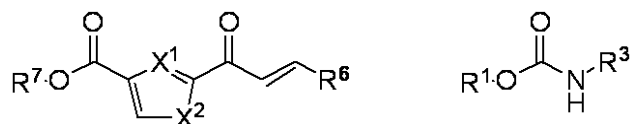
円で囲んだ Ar は、5 員の窒素含有 1, 3-ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものである、請求項 23～30 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 32】

工程 (a) の化合物 A および化合物 B は、それぞれ：

【化 6 7 2】



の構造を有し、これらの構造において、

X^1 は $=N-$ であり；かつ

X^2 は、S、O、もしくは $N(R^{X^2})-$ であるか、または

40

X^1 は $=C(R^{X^1})-$ であり；かつ

X^2 は NR^{X^2} であり、

ここで R^{X^1} および R^{X^2} は独立して、 $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ からなる群より選択され；

R^1 は、フェニル、*t*-ブチル、9-フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、または $R^1-OC(=O)-$ が適切な窒素保護基であるような他の部分、特に *t*-ブチルであり；そして

R^3 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキルまたは必要に応じて置換された $C_3 \sim C_6$ ヘテロアルキル、特に $-CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ であり；

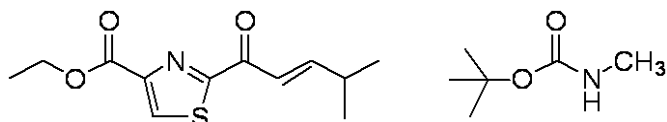
50

R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、特に $-CH(CH_3)_2$ であり；そして

R^7 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_{20}$ アルキル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルケニル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルキニル、必要に応じて置換された $C_6 \sim C_{24}$ アリール、必要に応じて置換された $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリールもしくは必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、または R^7-O- が適切なカルボン酸保護基を与えるような他の部分であり、特に、 R^7 は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ であり；

特に、化合物 A および化合物 B は：

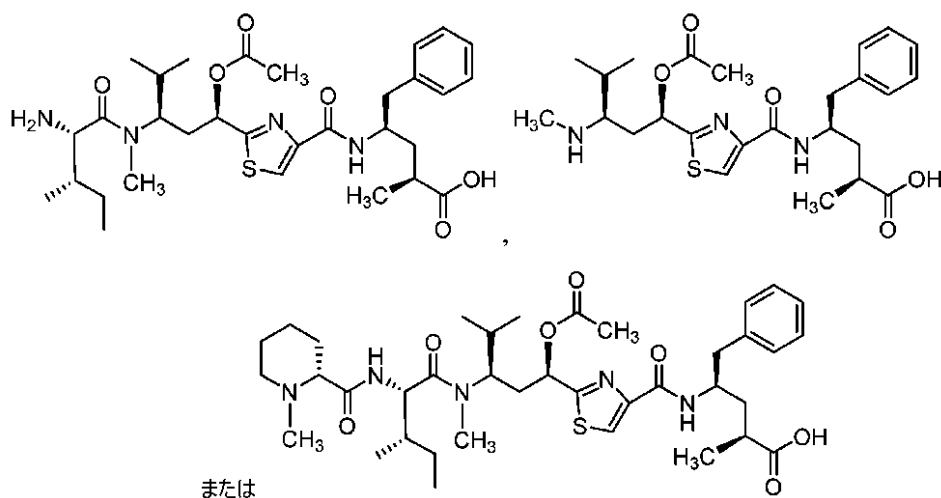
【化 673】



の構造を有する、請求項 23～32 のいずれか 1 項に記載の方法。

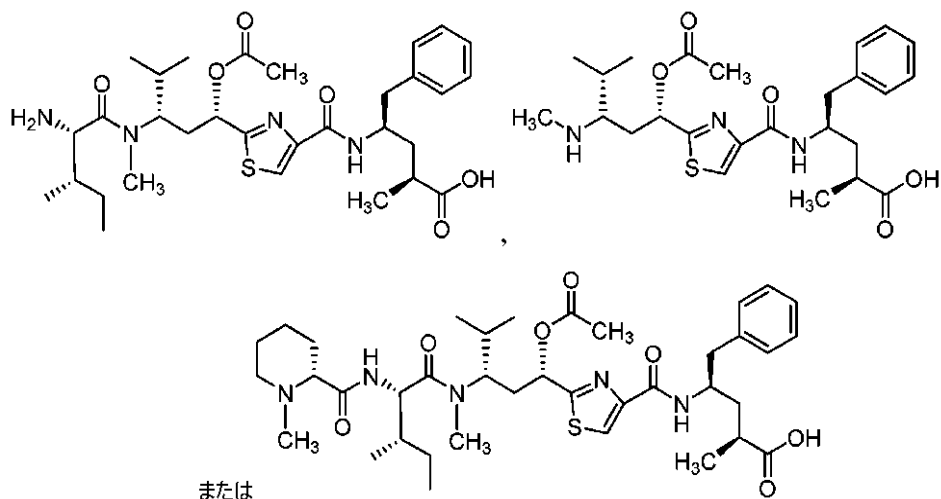
【請求項 33】

【化 674】



の構造を有する、必要に応じて塩形態である化合物を、優勢な光学異性体として、および：

【化 675】

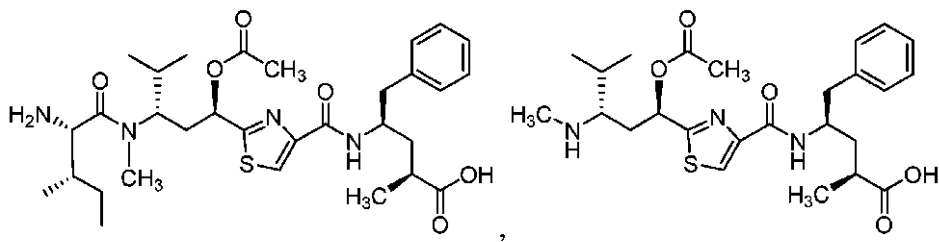


の構造を有する、必要に応じて塩形態である対応する光学的不純物を含む、組成物。

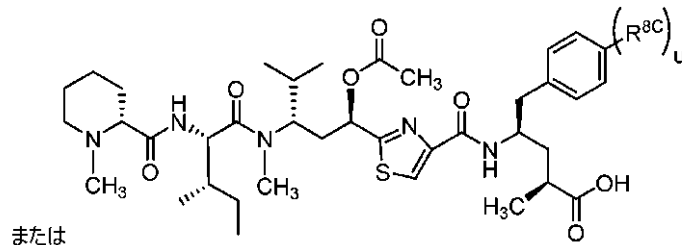
【請求項 3 4】

前記組成物は：

【化 6 7 6】



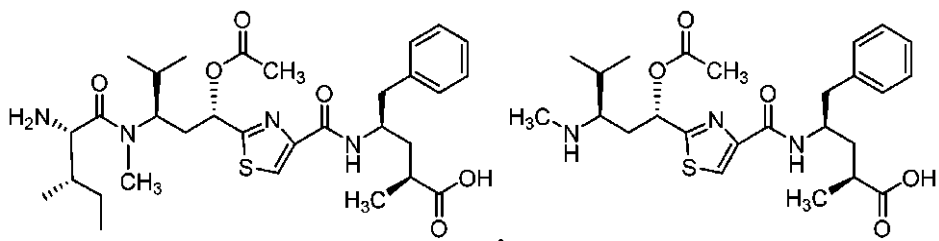
10



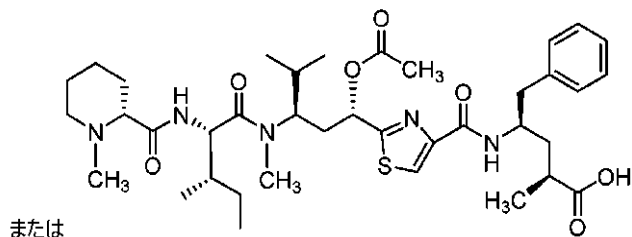
または

の前記対応する光学的不純物を本質的に含まず、そして：

【化 6 7 7】



20



または

30

の構造を有する前記対応する光学的不純物を本質的に含まない、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記組成物は、請求項 2 1 に記載の組成物から調製され、

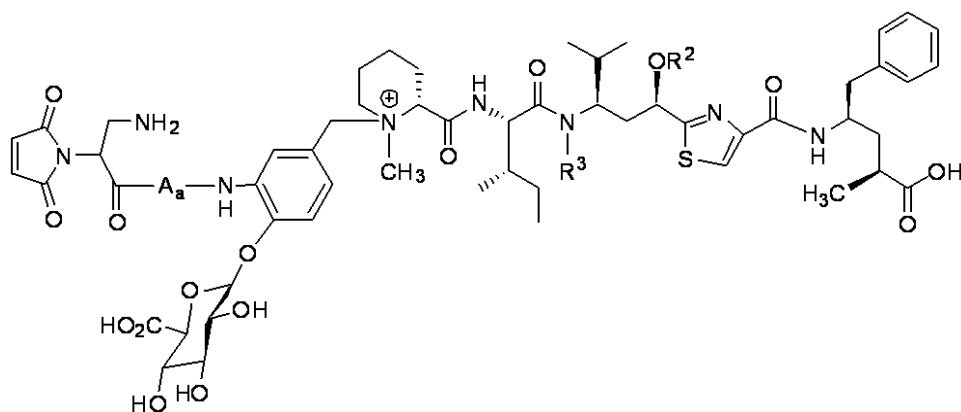
ここで請求項 2 1 に記載の組成物は、キラル HPLC により決定される場合、該組成物中に存在する光学異性体の総量に対して、約 3 % w/w 以下、特に約 2 % w/w 以下、または約 1.5 % w/w 以下の、(S, S) 一式 2 a の前記光学的不純物を含有する、請求項 3 4 に記載の組成物。

40

【請求項 3 6】

薬物リンカー組成物であって、該組成物は、適切な塩形態の

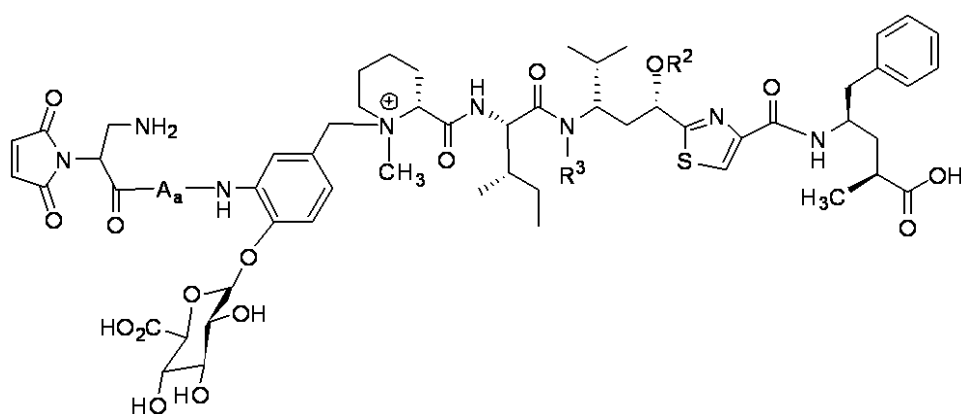
【化 6 7 8】



10

の構造を有する薬物リンカー化合物、および同様に塩形態の

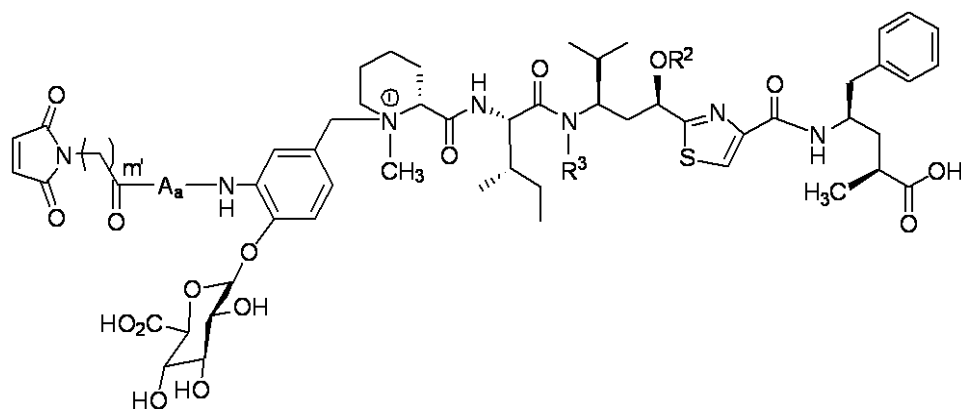
【化 6 7 9】



20

の構造を有する薬物リンカー不純物を含むか、または該薬物リンカー化合物は、適切な塩形態の：

【化 6 8 0】

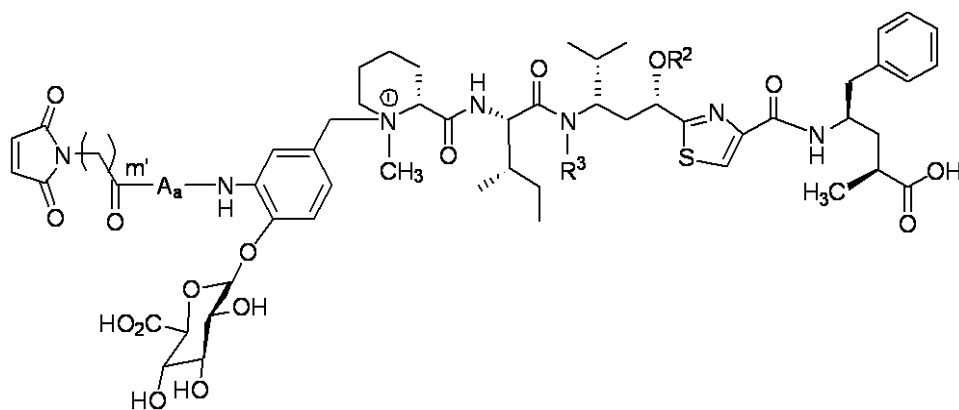


30

の構造を有し、そして該薬物リンカー不純物は、同様に塩形態の：

40

【化 6 8 1】



10

の構造を有し、ここで下付き添え字 a は 1 であることにより、 A は、好ましくは α -アミノ酸残基または β -アミノ酸残基として存在し；下付き添え字 m' は、1～5 の範囲であり； R^2 は、飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R^2 は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は $-C(=O)R^{2B}$ であり、ここで R^{2B} は、飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキルであり、特に、 R^2 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-C(=O)CH_3$ であり；そして R^3 は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ である、薬物リンカー組成物。

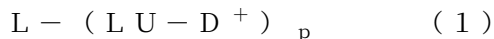
【請求項 37】

20

R^2 は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は $-C(=O)CH_3$ であり、そして R^3 は $-CH_3$ であり、そして前記組成物は、請求項 33、34 または 35 に記載の組成物から調製されるものである、請求項 36 に記載の薬物リンカー組成物。

【請求項 38】

式 1：

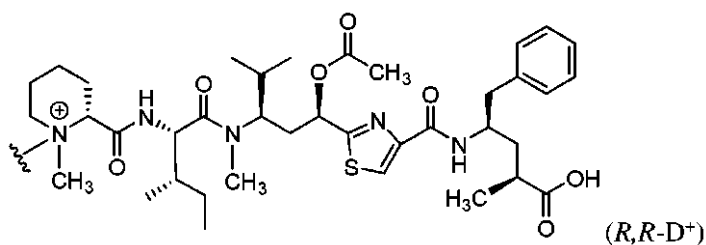


の構造を有するリガンド薬物結合体組成物であって、式 1 において、 L はリガンド単位であり、 LU はリンカー単位であり、そして D^+ は四級化チューブリシン薬物単位であり、そして下付き添え字 p は、2～12 の範囲であり、

ここで該構成物の複数のリガンド薬物結合体化合物は、薬学的に受容可能な塩形態の、 $(R, R) - D^+$ ；

30

【化 6 8 2】

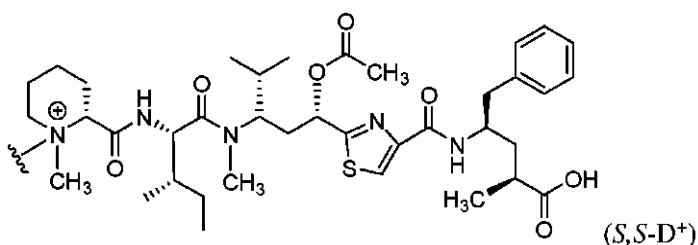


の構造を有する同一の四級化チューブリシン薬物単位を有し、ここで波線は、 LU への共有結合の部位を示し；

40

そして該組成物の少なくとも 1 つの化合物は、 $(S, S) - D^+$ ；

【化 6 8 3】



50

の構造を有する、少なくとも1つの四級化チューブリシン薬物単位を有し、その残りは同一の(R, R) - 式D⁺の構造を有する、リガンド薬物結合体組成物。

【請求項39】

前記リガンド薬物結合体組成物は、請求項33、34または35に記載の組成物から調製される、請求項38に記載のリガンド薬物結合体組成物。

【請求項40】

前記リガンド単位は、がん細胞抗原に、特にCD30、CD33またはCD70に指向された抗体リガンド単位である、請求項38または39に記載のリガンド薬物結合体組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の引用

本願は、米国出願第62/556,234号(2017年9月8日出願)の優先権の利益を主張する。この米国出願は、その全体が本明細書中に参考として援用される。

【0002】

発明の背景

本発明は、チューバリシン(tubuvalline)成分のアミド窒素原子の置換を有するチューブリシン(tubulysin)化合物、およびこれらの中間体を生成するための合成方法に関する。

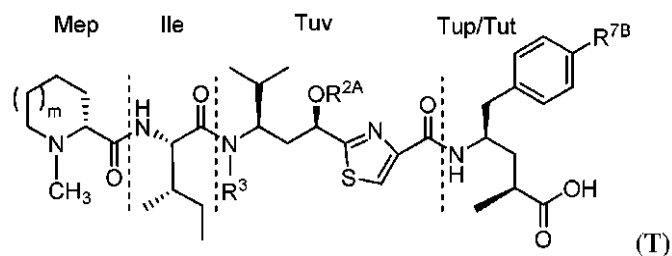
【背景技術】

【0003】

チューブリシンは、一群の強力な細胞分裂抑制剤であり、これらは、チューブリン重合の阻害によって、これらの活性を示す。天然に存在するチューブリシンは、N-メチルD-ピペコリン酸(Mep)、イソロイシン(Ile)、チューバリシン(Tuv)(非天然アミノ酸)、およびチューブチロシン(tubutyrosine)(Tut、チロシンのアナログ)またはチューブフェニルアラニン(tubuphenylalanine)(Tup、フェニルアラニンのアナログ)のいずれか(これらは両方、非天然アミノ酸である)からなる直線状テトラペプチドであり、式T:

【0004】

【化1】



に示されるとおりである。

【0005】

チューブリシンは、強力ながん化学療法剤として、およびリガンド-薬物結合体(LDC)のペイロード(payload)として、探求されている。N-置換チューバリシンを含むチューブリシンは、これらの効力に起因して、特に興味深いものである(Sasse, F. et al. J. Antibiot. (Tokyo) (2000) 53(9): 879-885)。N-置換チューブリシンアナログおよびより効率的な調製方法の開発が、臨床的に重要である。

【0006】

一般に、N-置換チューブリシンは、N-置換チューバリシン誘導体から出発するペプチド合成によって組み立てられる。このようなチューバリシン中間体および対応するチュ

ーブリン化合物を調製する例示的な方法は、Patterson et al. "Expedient Synthesis of N-Methyl Tubulysin Analogues with High Cytotoxicity" J. Org. Chem. (2008) 73 (12) : 4362-4369によって提供されている。

【0007】

現在までに文献に報告されている、チューブバリン成分のアミド窒素原子の置換を有するチューブリン化合物の合成の方法は、多数の工程を含み、これらは容易に規模の変更ができない。従って、チューブリン化合物の調製のためのN-置換チューブバリンを生成する、改善されたプロセスに対する必要性が、当該分野において存在する。本明細書中に記載される方法は、この満たされていない必要性に取り組む。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Sasse, F. et al. J. Antibiot. (Tokyo) (2000) 53 (9) : 879-885

【非特許文献2】Patterson et al. "Expedient Synthesis of N-Methyl Tubulysin Analogues with High Cytotoxicity" J. Org. Chem. (2008) 73 (12) : 4362-4369

20

【発明の概要】

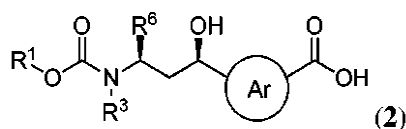
【課題を解決するための手段】

【0009】

発明の要旨

本発明の主要な実施形態は、必要に応じて塩形態である、式2：

【化2】



【0010】

30

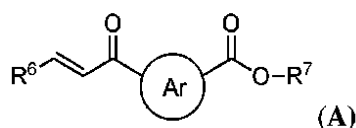
のチューブバリン化合物、またはこの化合物を含むかもしくは本質的になる組成物を調製するための方法を提供し、式2において：円で囲んだArは、1, 3-フェニレンまたは窒素含有5員もしくは6員1, 3-ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり；R¹は、t-ブチル、9-フルオレニル、アリル、必要に応じて置換されたフェニル、またはR¹-OC(=O)-が適切な窒素保護基であるような他の部分であり；R³は、必要に応じて置換された飽和C₁~C₈アルキル、必要に応じて置換された不飽和C₃~C₈、または必要に応じて置換されたC₃~C₈ヘテロアルキルであり；そしてR⁶は、必要に応じて置換されたC₁~C₈アルキルであり、

【0011】

この方法は、(a) 必要に応じて塩である、式A：

40

【化3】



【0012】

のチューブバリン中間体（式Aにおいて、R⁷は、必要に応じて置換された飽和C₁~C₂₀アルキル、必要に応じて置換された不飽和C₃~C₂₀アルキル、必要に応じて置換されたC₃~C₂₀ヘテロアルキル、必要に応じて置換されたC₂~C₂₀アルケニル、必要に応じて置換されたC₃~C₂₀ヘテロアルケニル、必要に応じて置換されたC₂~

50

C₂₀ アルキニル、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロアルキニル、必要に応じて置換された C₆ ~ C₂₄ アリール、必要に応じて置換された C₅ ~ C₂₄ ヘテロアリール、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロシクリル、または R⁷-O- が適切なカルボン酸保護基を与えるような他の部分である) を、

【0013】

式 B :

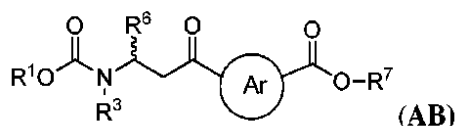


【0014】

の化合物と、適切な極性非プロトン性溶媒中で、適切な遷移金属 (I I) または遷移金属 (I I I) 触媒、特に、Cu (I I)、Zn (I I) および Yb (I I I) からなる群より選択される遷移金属を含む触媒の存在下で接触させることにより、式 A B :

10

【化 4】



によって表される 2 つのエナンチオマーのチューブバリン中間体の混合物、

【0015】

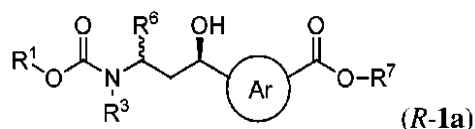
または各々が必要に応じて塩形態であるこれらのエナンチオマー中間体を含むか、もしくは本質的にこれらからなる組成物を形成する工程 ; および

20

【0016】

(b) 各々が必要に応じて塩形態であるエナンチオマーの式 A B のチューブバリン中間体、またはこれらのエナンチオマー中間体を含むか、もしくは本質的にこれらからなる組成物を、適切な還元剤、特に、キラル還元剤と接触させることにより、各々が必要に応じて塩形態の、式 R-1 a :

【化 5】



30

の構造によって表される 2 つのジアステレオマーのチューブバリン化合物の混合物、

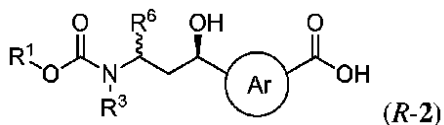
【0017】

またはこれらのジアステレオマーもしくはその塩を含むかもしくは本質的にこれらからなる組成物を形成する工程 ; および

【0018】

(c) 式 R-1 a のジアステレオマー混合物、またはその混合物を含むかもしくはそれから本質的になる組成物を、適切な加水分解剤と接触させることにより、各々が必要に応じて塩形態の、

【化 6】



40

の構造を有する式 R-2 によって表される 2 つのチューブバリンジアステレオマー化合物の混合物

【0019】

またはこれらのジアステレオマーもしくはその塩を含むかもしくは本質的にこれらからなる組成物を形成する工程であって、ここで式 A、B および A B の可変基は、式 2 について定義されたとおりである、工程を包含する。

【0020】

50

他の主要な実施形態は、優勢な光学異性体として、 R^6 が R-立体配置である式 R-1 a または式 R-2（これらはそれぞれ、本明細書中で (R, R)-式 1 a または (R, R)-式 2 によって記載される）によって示されるジアステレオマーの、いずれもが必要に応じて塩形態にあるものを含むかまたはこれらから本質的になる、チューブバリン組成物を調製するための方法を提供し、ここでこの組成物は、この組成物中に存在する式 1 a または式 2 の光学異性体の総量に対して、約 10 % w/w 以下、好ましくは約 5 % w/w 以下、より好ましくは約 1 % w/w 以下、または約 0.5 % w/w のジアステレオマー不純物またはその塩を含有し、この光学異性体は、これらのジアステレオマーおよびそれらのそれぞれのエナンチオマーに起因するものであるか、あるいはこの組成物は、式 R-1 a または式 R-2 の R^6 が S-立体配置にあるジアステレオマー（これは、それぞれ本明細書中で (R, S)-式 1 a または (R, S)-式 2 と記載される）を本質的に含まず、そしてその対応するエナンチオマー（これは、(S, R)-式 1 a または (S, R)-式 2 と示され、各々が必要に応じて塩形態である）を本質的にまたは実質的に含まず、そして主要な光学的不純物として、優勢な光学異性体のエナンチオマーまたはその塩（これは、それぞれ (S, S)-式 1 a または (S, S)-式 2 と記載される）を必要に応じて含有する。関連する実施形態において、(R, R)-式 1 a のチューブバリン化合物またはそれから加水分解により得られる (R, R)-式 2 のチューブバリン化合物の立体選択的調製のための他の方法の開発において、分析用標準物質として有用な、それぞれが精製された形態である式 1 a および式 2 の光学異性体が提供される。

10

【0021】

20

他の主要な実施形態は、式 R-1 a のチューブバリン化合物または関連する構造の式 R-2 のチューブバリン化合物（別の O 連結型置換基がヒドロキシル基に取って代わっている）からの調製方法を提供する。これらの実施形態は、式 R-1 a のヒドロキシル基の、式 -OR² のエーテル基による置き換え（ここで R² は、必要に応じて置換された飽和 C₁ ~ C₈ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃ ~ C₈ アルキル、必要に応じて置換された C₂ ~ C₈ アルケニルまたは必要に応じて置換された C₂ ~ C₈ アルキニルであるか、あるいは R² は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は -CH₂R^{2C} であり、ここで R^{2C} は、必要に応じて置換された飽和 C₁ ~ C₈ エーテル、必要に応じて置換された不飽和 C₃ ~ C₈ エーテル、必要に応じて置換された C₂ ~ C₈ アルケニルまたは必要に応じて置換された C₂ ~ C₈ アルキニルである）、その後、-OR¹ によって提供されるカルボン酸保護基の加水分解を包含し、そしてさらに、式 2 のヒドロキシル基が式 -OR^{2A} のエーテル置換基によって置き換えられている実施形態（ここで R^{2A} は R^{2B}C(=O)-であり、ここで R^{2B} は、必要に応じて置換された飽和 C₁ ~ C₈ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃ ~ C₈ アルキル、必要に応じて置換された C₂ ~ C₈ アルケニルまたは必要に応じて置換された C₂ ~ C₈ アルキニルである）を包含する。

30

【0022】

さらに他の主要な実施形態は、薬物リンカー組成物を提供し、ここでこの組成物の化合物は、四級化チューブリシン薬物単位を有し、これらは、上記チューブバリン組成物から調製され、さらに、これらから誘導されるリガンド薬物結合体組成物を提供する。

【0023】

40

本発明のこれらおよび他の実施形態は、下記の「発明の詳細な説明」および「特許請求の範囲」に、さらに詳細に記載されている。

【発明を実施するための形態】

【0024】

発明の詳細な説明

一般

【0025】

本発明は、部分的には、チューブバリンアナログが、有意に単純化された順序の合成工程を使用して、市販の出発物質から調製され得、これがこの経路を有意に短縮するという発見に基づく。具体的には、本発明は、不活性雰囲気も、反応条件の制御の困難性も必要

50

とせずに、従って、収率を増大させ、そして全体の反応時間を短縮して、適切に保護された第二級アミンをチューブバリン前駆体に導入する、遷移金属（I I）により触媒されるマイケル付加を使用して容易に生成される、チューブバリン誘導体を提供する。従って、本発明は、特定のチューブリシン化合物、ならびに関連する薬物リンカー化合物およびリガンド薬物結合体を調製するための、改善されたプロセスをさらに提供する。

【0026】

1. 定義

【0027】

本明細書で使用される場合、文脈において特に述べられているか、または黙示されていない限り、本明細書で使用される用語は、以下に定義される意味を有する。例えば、それらの定義において、および本明細書全体にわたり、相互に排他的な要素または選択の余地を含めることによって、特に禁忌を示すまたは黙示されていない限り、「a」および「an」という用語は、1つまたは複数を意味し、「または」という用語は、文脈により可能な場合、および／またはを意味する。従って、本明細書および添付の特許請求の範囲において提供される場合、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈で他のことを明確に指示されていない限り、複数の指示対象を含む。

【0028】

本発明の開示の様々な位置において、例えば、任意の開示された実施形態では、または特許請求の範囲では、1つまたは複数の特定された構成成分、要素またはステップを「含む」化合物、組成物、または方法について言及がなされている。発明の実施形態はまた、それらの特定された構成成分、要素またはステップであるか、これらからなるか、あるいはこれらから本質的になるような化合物、組成物、組成物または方法を具体的に含む。例えば、構成成分またはステップを「含む」開示された組成物、デバイス、製品または方法は、オープンであり、これらはこれらの組成物または方法プラス追加の構成成分（複数可）またはステップ（複数可）を含むかまたは示す。しかし、これらの用語は、開示された組成物、デバイス、製品または方法の、その意図した目的のための機能性を破壊するような記載されていない要素は包含しない。「～で構成される」という用語は、「含む」という用語と交換可能なように使用され、同等の用語として述べられている。同様に、構成成分またはステップ「からなる」開示された組成物、デバイス、製品または方法は、クローズドであり、これらは、かなりの量の追加の構成成分（複数可）または追加のステップ（複数可）を有するような組成物または方法を含まない、または示さない。さらに、「から本質的になる」という用語は、開示された組成物、デバイス、製品または方法の、さらに本明細書で定義されているようなその意図した目的のための機能性に対して重大な影響がない、記載されていない要素またはステップの包含を認める。本明細書で使用されるセクションの表題は、単に組織的目的のためのものであり、記載されている対象を限定するものと解釈されてはならない。他に指摘されていない限り、質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技法および薬理学の従来の方法が利用される。

【0029】

「約」は、化合物または組成物の特定の性質を記載するために提供される数字の値または値の範囲に関連して本明細書で使用される場合、値または値の範囲が、特定の性質を依然として説明しながら、当業者に妥当であるとみなされる程度まで逸脱し得ることを示している。妥当な偏差は、特定の性質の測定、判定または誘導に使用された装置（複数可）の精度または正確さの範囲内であるものを含む。具体的に、「約」という用語は、この状況において使用される場合、依然として特定の性質を説明しながら、数字の値または値の範囲が、記載された値または値の範囲の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%または0.01%、典型的に10%～0.5%、より典型的には5%～1%の分だけ変動し得ることを示している。

【0030】

下付き添え字 p（これは、本明細書中でさらに定義されるような、リガンド薬物結合体

組成物中の薬物リンカー部分の平均数を表す) に関して、用語「約」は、サイズ排除クロマトグラフィーもしくはH I CクロマトグラフィーまたはH P L C - M Sの標準的な方法によって決定される場合に、この組成物中のリガンド薬物結合体化合物の分布からこの値を決定することに関して、当該分野において認容される不確定性を反映する。

【0031】

「本質的に保持する」、「本質的に保持している」などの用語は、本明細書で使用する場合、関連する構造の化合物または組成物または部分の同じ活性、特徴または性質を検出可能な程度に変化させていない、または判定の実験誤差の範囲内である、化合物またはその組成物または部分の性質、特徴、機能または活性を指す。

【0032】

「実質的に保持する」、「実質的に保持している」などの用語は、本明細書中で使用される場合、関連する構造の別の化合物もしくは組成物または部分の、同じ物理的特性の決定とは統計学的に異なり得るが、このような差が、生物学的活性または薬理特性を評価するために適切な生物学的試験系における、これらの活性または特性の統計学的に有意または重大な差であると解釈されない(すなわち、生物学的活性または特性が本質的に保持されている)、化合物もしくは組成物またはその部分の、物理的特性または特徴の測定値をいう。従って、語句「実質的に保持する」は、化合物または組成物の物理的特性または特徴が、この物理的特性または特徴に明白に関連している物理化学的特性もしくは薬理学的特性または生物学的活性に対して有する効果を参照して成される。

【0033】

「ごくわずかに」または「ごくわずかな」は、本明細書で使用する場合、H P L C分析による定量レベル未満の不純物の量であり、光学的不純物が存在する場合、これが汚染する組成物の約0.5%~約0.1w/w%を占める。文脈に応じて、これらの用語は代替的に、統計学的に有意な差異が測定値もしくは結果の間で観察されていない、またはこれらの値を得るために使用された装置類の実験誤差の範囲内であることも意味し得る。実験的に決定されたパラメーターの値におけるごくわずかな差異は、そのパラメーターにより特徴付けられた不純物が無視できる量で存在することを意味するわけではない。

【0034】

「主に含有する」、「主に有する」などの用語は、本明細書中で使用する場合、混合物の主成分を指す。混合物が2つの構成成分を有する場合、その主成分は、この混合物の50重量%超を占める。3つまたはそれ超の構成成分を有する混合物では、主要な構成成分は、この混合物中に最も大量に存在するものであり、混合物の質量の大部分を占めても、占めなくてもよい。

【0035】

「電子求引基」とは、この用語を本明細書中で使用する場合、誘導的および/または共鳴のどちらかより優位な方を介して(すなわち、官能基または原子は、共鳴を介して電子供与性であってもよいが、全体的には誘導的に電子求引性であってもよい)、それが結合している原子から電子密度を引き出し、アニオンまたは電子豊富な部分を安定化させる傾向にある、官能基または電気的陰性原子を指す。電子求引効果は、電子求引基(EWG)によって電子欠損にされた結合した原子に結合した他の原子に、代表的には誘導的に、減衰された形態であろうとも伝達され、従って、より遠くの反応中心の電子密度を減少させる。

【0036】

電子求引基(EWG)は代表的に、 $-C(=O)$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CX_3$ 、 $-X$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(R')R^{OP}$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-S(=O)_2R^{OP}$ 、 $-S(=O)_2OR'$ 、 $-SO_3H_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2N(R')R^{OP}$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-P(=O)(OR')(OR^{OP})_2$ 、 $-NO$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-N(R')(R^{OP})$ 、 $-N(R^{OP})_3^+$ 、および適切な場合にはこれらの塩からなる群より選択され、ここでXは、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ であり、そして R^{OP} は、各存在において独立して、必

10

20

30

40

50

要に応じた置換基について先に記載された群形成から選択され、そしていくつかの局面においては、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびフェニルからなる群より選択され、そして R' は水素であり、そして R^oP は、必要に応じた置換基について他の箇所で記載されたような群形成から選択され、そしていくつかの局面においては、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルである。EWG はまた、その置換に依存してアリール（例えば、フェニル）またはヘテロアリールであり得、および特定の電子欠損ヘテロアリール基（例えば、ピリジン）であり得る。従って、いくつかの局面において、「電子求引基」は、電子欠損 $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール、および電子供与性置換基での置換に起因して電子欠損である $C_6 \sim C_{24}$ アリールをさらに包含する。より代表的には、電子求引基は独立して、 $-C(=O)$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CX_3$ 、および $-X$ からなる群より選択され、ここで X はハロゲンであり、代表的に、 $-F$ および $-Cl$ からなる群より選択される。その置換基に依存して、必要に応じて置換されたアルキル部分もまた、電子求引基であり得、従って、このような場合、電子求引基についてこの用語により包含される。

10

【0037】

「電子供与基」とは、この用語を本明細書中で使用する場合、誘導的および／または共鳴のどちらかより優位な方を介して（すなわち、官能基または原子は誘導的に電子求引性であってよいが、全体的には共鳴を介して電子供与性であってよい）、それが結合している原子の電子密度を増加させ、カチオンまたは電子不足の系を安定化させる傾向にある、官能基または電氣的陽性原子を指す。電子供与効果は、電子供与基（EDG）によって電子豊富にされた結合原子に結合している他の原子に、代表的には共鳴によって伝達され、従って、より遠くの反応中心の電子密度を増大させる。代表的に、電子供与基は、 $-OH$ 、 $-OR'$ 、ならびに $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、および $N(R')_2$ からなる群より選択され、ただし、この窒素原子はプロトン化されておらず、ここで各 R' は独立して、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルから、代表的には $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される。その置換基に依存して、 $C_6 \sim C_{24}$ アリール、 $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール、または不飽和 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル部分もまた、電子供与基であり得、そしていくつかの局面において、このような部分は、電子供与基についてこの用語により包含される。特定の局面において、電子供与基は、PAB または PAB 型自壊性（self-immolative）スペーサー単位の置換基であり、これは、活性化のときにそのフラグメント化を加速し、これは、キノンメチド副生成物の安定化を介して起こると考えられる。

20

30

【0038】

「化合物」とは、この用語が本明細書中で使用される場合、化合物自体（名称が記載されていようと構造によって表されようと）、およびその塩形態（単数または複数）を、その文脈がこのような塩形態が除外されるべきであることを明白にしない限りいい、これらを包含する。化合物の塩としては、有機対イオンまたは無機対イオンを有する双性イオン塩形態ならびに酸付加塩形態および塩基付加塩形態、ならびに2つまたはそれより多くの対イオン（これらは同じであっても異なってもよい）を含む塩形態が挙げられる。いくつかの局面において、この塩形態は、化合物の薬学的に受容可能な塩形態である。用語「化合物」は、化合物の溶媒和形態をさらに包含し、ここで溶媒は、この化合物に非共有結合で会合しているか、またはこの化合物のカルボニル基が水和してgem-ジオールを形成している場合、もしくはこの化合物のイミン結合が水和してカルビノールアミンを形成している場合のように、この化合物と可逆的に共有結合している。溶媒和物形態としては、化合物自体の溶媒和物形態およびその塩形態（単数または複数）の溶媒和物形態が挙げられ、そして半溶媒和物、一溶媒和物、二溶媒和物（半水和物、水和物および二水和物を含む）を包含し、そして化合物が2つまたはそれより多くの溶媒分子と会合し得る場合、これらの2つまたはそれより多くの溶媒分子は、同じであっても異なってもよい。いくつかの例において、本発明の化合物は、上記形態（例えば、塩および／または溶媒和物）のうちの1つまたはそれより多くへの明白な参照を含み、これらは代表的に、この化合物の固相形態を示唆しない。しかし、この参照は、強調のためのみであり、上で同定さ

40

50

れるような形態のいずれの他のものをも除外すると解釈されるべきではない。さらに、化合物またはリガンド薬物結合体組成物もしくはその化合物の塩および／または溶媒和形態への明白な参照がなされない場合、この省略は、その文脈がこのような塩および／または溶媒和物形態が除外されるべきであることを明白にしない限り、この化合物または結合体の塩および／または溶媒和物形態（単数または複数）を除外すると解釈されるべきではない。

【0039】

「光学異性体」とは、この用語が本明細書中で使用される場合、参照化合物と比較して、両方が同じ原子結合を有するが、逆の立体化学的立体配置（単数または複数）の1つまたはそれより多くのキラル中心によって構造的に異なる、関連化合物をいう。例えば、R, R-立体配置にある2個のキラル中心を有する参照化合物は、その中心がR, S-, S, S-およびS, R-の立体配置であるその光学異性体に関連付けられる。R, R-およびR, S-の立体配置を有する光学異性体は、S, S-およびS, R-の立体配置を有する光学異性体と同様に、ジアステレオマーとして関連付けられる。他のキラル中心が存在しない場合、R, R-およびR, S-のジアステレオマーは、それぞれS, S-およびS, R-のジアステレオマーに対するエナンチオマーとして関連付けられる。参照化合物がR, R-立体配置の2個のみのキラル中心を有する例において、R, SおよびS, R-の立体配置を有する関連化合物は、この参照化合物に対してジアステレオマーであり、一方で、S, S-立体配置を有する関連化合物は、そのエナンチオマーである。

【0040】

「部分」とは、本明細書中で使用される場合、分子または化合物の特定のセグメント、フラグメント、または官能基を意味する。化学部分は、時には、分子、化合物または化学式の中に包埋された、またはこれらに付加した化学成分（すなわち、置換基または可変基）として示される。

【0041】

他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、所与の範囲の炭素原子により本明細書に記載された任意の置換基または部分に対して、指定された範囲は、任意の個々の数の炭素原子が記載されていることを意味する。従って、例えば、「必要に応じて置換されているC₁～C₄アルキル」、または「必要に応じて置換されているアルケニルC₂～C₆アルケニル」への言及は、本明細書で定義されるような、1、2、3もしくは4個の炭素の必要に応じて置換されているアルキル部分が存在すること、あるいは本明細書で定義されるような、2、3、4、5もしくは6個の炭素の必要に応じて置換されているアルケニルが存在することをそれぞれ具体的に意味する。すべてのこのような数値的な記号表示は、個々の炭素原子団のすべてを開示することを明示的に意図し、従って「必要に応じて置換されているC₁～C₄アルキル」は、置換または非置換に関わらず、これらの位置異性体のすべてを含めた、メチル、エチル、3つの炭素のアルキル、および4つの炭素のアルキルを含む。従って、アルキル部分が置換されている場合、数値的な記号表示は、非置換のベース部分を指し、そのベース部分の置換基中に存在し得る、このベース部分に直接結合していない炭素原子を含むことを意図しない。所与の範囲の炭素原子で特定された、本明細書で定義されるようなエステル、カーボネート、カルバメートおよびウレアについては、指定された範囲はそれぞれの官能基のカルボニル炭素を含む。従って、C₁エステルはギ酸エステルを指し、そしてC₂エステルは酢酸エステルを指す。

【0042】

本明細書に記載の有機の置換基、部分および基、ならびに本明細書に記載の他の任意の他の部分については通常、不安定な部分が、本明細書に記載の使用のうちの1つまたは複数のために、十分な化学的安定性を有する化合物を作製するために使用することができる一過性の種である場合を除いて、このような不安定部分を排除することになる。本明細書に提供されている定義を操作することにより、5価の炭素を有するものをもたらしような置換基、部分または基は、特に除外される。

【0043】

「アルキル」は、本明細書で使用する場合、単独でまたは別の用語の一部として、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、メチル、あるいは炭素原子のうちの1個または複数が飽和されている（すなわち、1個または複数の sp^3 炭素で構成されている）、直鎖状、第二級、第三級または環状配置で、すなわち、直鎖、分枝、環状配置またはこれらの何らかの組み合わせで、共有結合により一緒に連結している連続した炭素原子（これらのうちの1つは一価である）の一群を指す。連続した飽和炭素原子が環状配置である場合、このようなアルキル部分は、いくつかの局面において、本明細書中でさらに定義されるようなカルボシクリルと称される。

【0044】

アルキル部分またはアルキル基をアルキル置換基と称する場合、これが関連するマーカッシュ構造または別の有機部分へのこのアルキル置換基は、メチルまたは連続した炭素原子の鎖であり、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、非環状であり、これは、この構造または部分に、このアルキル置換基の sp^3 一価炭素を介して結合している。従って、アルキル置換基は、本明細書中で使用される場合、少なくとも1つの飽和部分を含み、そしてまた、シクロアルキルもしくは芳香族もしくはヘテロ芳香族の部分もしくは基で必要に応じて置換され得るか、またはアルケニル部分もしくはアルキニル部分により置換されて、不飽和アルキルをもたらし得る。従って、必要に応じて置換されたアルキル置換基は、1個、2個、3個またはそれより多くの独立して選択される二重結合および／または三重結合をさらに含み得るか、あるいはアルケニル部分もしくはアルキニル部分またはこれらの何らかの組み合わせにより置換されて、不飽和アルキル置換基を規定し得、そして本明細書中に記載されるような適切な必要に応じた置換基を含む他の部分によって置換され得る。飽和アルキル中の炭素原子の数は変わり得、そして代表的に、1個～50個、1個～30個または1個～20個であり、そしてより代表的には、1個～8個または1個～6個であり、そして不飽和アルキル部分または基においては、代表的に、3個～50個、3個～30個または3個～20個の間で変わり、そしてより代表的には、3個～8個または3個～6個の間で変わる。

【0045】

飽和アルキル部分は、飽和した非環状の炭素原子（すなわち、非環状 sp^3 炭素）を含み、そして sp^2 炭素原子も sp 炭素原子も含まないが、本明細書中に記載されるような必要に応じた置換基で置換され得、ただし、このような置換は、具体的に記載されない限り、このような必要に応じた置換基の sp^3 炭素原子、 sp^2 炭素原子または sp 炭素原子を介するものではない。なぜなら、これはこのように置換されるベースアルキル部分の正体に影響を与えるからである。他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、用語「アルキル」は、飽和した非環状の炭化水素ラジカルを指し、ここでこの炭化水素ラジカルは、示された数の共有結合した飽和炭素原子を有し、その結果、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」または「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」などの用語は、1個の飽和炭素原子を含む（すなわち、メチルである）アルキル部分もしくは基、または2個、3個、4個、5個もしくは6個の連続した非環状の飽和炭素原子を含むアルキル部分もしくは基を意味し、そして「 $C_1 \sim C_8$ アルキル」とは、1個の飽和炭素原子、または2個、3個、4個、5個、6個、7個もしくは8個の連続した非環状の飽和炭素原子を含むアルキル部分もしくは基をいう。代表的に、飽和アルキルは、その連続炭素鎖中に sp^2 炭素原子も sp 炭素原子も含まない、 $C_1 \sim C_6$ または $C_1 \sim C_4$ のアルキル部分であり、後者は時々、低級アルキルと称され、そしていくつかの局面において、炭素原子の数が示されていない場合、1個～8個の連続した非環状の sp^3 炭素原子を有し、その連続炭素鎖中に sp^2 炭素原子も sp 炭素原子も含まない、飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキル部分をいう。他の局面において、連続炭素原子の範囲が用語「アルキル」を定義するが、それを飽和とも不飽和とも特定しない場合、この用語は、特定される範囲の飽和アルキル、およびこの範囲の下限が2個の炭素原子だけ増大した不飽和アルキルを包含する。例えば、用語「 $C_1 \sim C_8$ アルキル」は、さらなる限定がない場合、飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $C_3 \sim C_8$ 不飽和アルキルをいう。

10

20

30

40

50

【0046】

飽和アルキル置換基、部分または基が特定されている場合、種は、親アルカンから水素原子を除去することから誘導されるもの（すなわち、アルキル部分が一価である）を含み、メチル、エチル、1-プロピル（*n*-プロピル）、2-プロピル（イソ-プロピル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、1-ブチル（*n*-ブチル）、2-メチル-1-プロピル（イソ-ブチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、2-ブチル（*sec*-ブチル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-メチル-2-プロピル（*tert*-ブチル、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ）、アミル、イソアミル、*sec*-アミルならびに他の直鎖および分枝鎖のアルキル部分を含んでもよい。

【0047】

「アルキレン」とは、本明細書で使用する場合、単独でまたは別の用語の一部として、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、飽和した、分枝状または直鎖の炭化水素ジラジカルの、置換または非置換のものであって、これらの炭素原子のうちの1個またはそれより多くは飽和であり（すなわち、1個またはそれより多くの sp^3 炭素からなり）、1個～50個または1個～30個、代表的には1個～20個または1個～12個の炭素原子、より代表的には1個～8個、1個または6個、または1個～4個の炭素原子の範囲の、記載される数の炭素原子のものであり、親アルカンの同じかまたは2個の異なる飽和（すなわち、 sp^3 ）炭素原子から2個の水素原子を除去することにより誘導される2個のラジカル中心を有する（すなわち、二価である）ものをいう。アルキレン部分は、いくつかの局面において、水素原子が、その飽和炭素原子のうちの別のものから、またはアルキルラジカルのラジカル炭素原子から、除去されてジラジカルを形成している、本明細書中に記載されるようなアルキルラジカルである。他の局面において、アルキレン部分は、親アルキル部分の飽和炭素原子から水素原子を除去することにより誘導される二価部分であるか、またはこのような二価部分によりさらに包含され、そして限定されないが、メチレン（ $-\text{CH}_2-$ ）、1, 2-エチレン（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、1, 3-プロピレン（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、1, 4-ブチレン（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、および類似のジラジカルにより例示される。代表的に、アルキレンは、 sp^3 炭素のみを含む（すなわち、ラジカル炭素原子にもかかわらず完全に飽和である）分枝鎖または直鎖の炭化水素であり、そしていくつかの局面において、非置換である。他の局面において、アルキレンは、内部不飽和部位（単数または複数）を、1個またはそれより多くの二重および／または三重結合官能基（代表的には1個または2個、より代表的には1個のこのような官能基）の形態で含み、その結果、この不飽和アルキレン部分の末端炭素は、一価の sp^3 炭素原子である。さらに他の局面において、アルキレンは、必要に応じた置換基について本明細書中で定義されるような、1個～4個、代表的には1個～3個、または1個もしくは2個の置換基で置換されており、他のことが具体的に記載されない限り、飽和アルキレン部分の飽和炭素原子（単数もしくは複数）、または不飽和アルキレン部分の飽和および／もしくは不飽和炭素原子（単数もしくは複数）における、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、アルキニルおよび他の任意の部分を除く、その結果、置換アルキレンの連続する非芳香族炭素原子の数は、非置換アルキレンと異なる。

【0048】

「カルボシクリル」とは、本明細書で使用する場合、単独でまたは別の用語の一部として、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、単環式、二環式、三環式または多環式の環系の基であって、環系を形成する原子のそれぞれ（すなわち、骨格の原子）は、炭素原子であり、環式環系の各環の中のこれらの炭素原子のうちの1個または複数は飽和している（すなわち、1個または複数の sp^3 炭素で構成される）ものである。従って、カルボシクリルは飽和炭素の環状配置であるが、不飽和の炭素原子（複数可）もまた含有することができ、従ってその炭素環は、飽和または部分的に不飽和であってもよいし、または芳香族部分と縮合していてもよく、シクロアルキルおよび芳香環との縮合点は、カルボシクリル部分の隣接する不飽和炭素および芳香族部分の隣接する芳香族炭素である。

【0049】

特に明記しない限り、カルボシクリルは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールなどに関して記載されている部分で置換されていてもよい（すなわち、必要に応じて置換されている）し、または別のシクロアルキル部分で置換されていてもよい。シクロアルキル部分、基または置換基として、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチル（adamantly）またはその環状環系内に炭素原子のみを有する他の環式部分が挙げられる。

【0050】

カルボシクリルがマーカッシュ群（すなわち、置換基）として使用される場合、このカルボシクリルは、このカルボシクリル部分の炭素環式の環系に含まれる炭素を介して、それが付随するマーカッシュ式（Markush formula）または別の有機部分に結合しているが、ただし、炭素は芳香族炭素ではないものとする。カルボシクリル置換基を含むアルケン部分の不飽和炭素が、それが付随するマーカッシュ式に結合している場合、そのカルボシクリルは、時にはシクロアルケニル置換基と呼ばれる。カルボシクリル置換基の中の炭素原子の数は、その炭素環式環系の骨格原子の総数で定義される。その数は変動してもよく、典型的に3～50、1～30または1～20の範囲であり、より典型的には、特に明記しない限り、3～8または3～6の範囲であり、例えば、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリルは、3、4、5、6、7または8個の炭素環式炭素原子を含有するカルボシクリル置換基、部分または基を意味し、 $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルは、3、4、5または6個の炭素環式炭素原子を含有するカルボシクリル置換基、部分または基を意味する。カルボシクリルは、親シクロアルカンまたはシクロアルケンの環原子から1個の水素原子を除去することにより、誘導され得る。代表的な $C_3 \sim C_8$ カルボシクリルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、1, 3-シクロヘキサジエニル、1, 4-シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、1, 3-シクロヘプタジエニル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエニル、シクロオクチル、およびシクロオクタジエニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0051】

従って、カルボシクリル置換基、部分または基は代表的に、その炭素環式の環系に3、4、5、6、7、8個の炭素原子を有し、エキソもしくはエンドの環二重結合もしくはエンドの環三重結合または両方の組み合わせを含有してもよく、このエンドの環二重結合もしくは三重結合、または両方の組み合わせは、 $4n+2$ 電子の環共役系を形成しない。二環式環系は、2個の炭素原子を共有することができ、そして三環式環系は合計3個または4個の炭素原子を共有することができる。いくつかの局面において、カルボシクリルは、 $C_3 \sim C_8$ または $C_3 \sim C_6$ のカルボシクリルであり、これらは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキルおよびアルキルアリールについて本明細書中で記載された、1個またはそれより多く、1個～4個、代表的には1個～3個、または1個もしくは2個の部分で、そして／あるいは必要に応じて置換基について本明細書中で定義されるような置換基（単数または複数）を含むような他の部分で置換されていてもよく（すなわち、必要に応じて置換される）、そしていくつかの局面において、これは非置換である。他の局面において、シクロアルキル部分、基または置換基は、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群より選択される $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであるか、またはこの基を包含し、さらに8個以下の炭素原子をその環状環系内に有する他の環状部分を包含する $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。炭素原子の数が示されない場合、カルボシクリル部分、基または置換基は、3個～8個の炭素原子をその炭素環式環系内に有する。

【0052】

「カルボシクロ」とは、単独でまたは別の用語の一部として、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、上で定義されたような必要に応じて置換されたカルボシクリルであって、そのシクロアルキル環系の別の水素原子が除去されている（すなわち、二価である）ものをいい、そして $C_3 \sim C_{50}$ または $C_3 \sim C_{30}$ のカルボシクロ、

代表的には $C_3 \sim C_{20}$ または $C_3 \sim C_{12}$ のカルボシクロ、より代表的には $C_3 \sim C_8$ または $C_3 \sim C_6$ のカルボシクロであり、そしていくつかの局面において、非置換または必要に応じて置換された C_3 、 C_5 または C_6 のカルボシクロである。炭素原子の数が示されない場合、カルボシクロ部分、基または置換基は、3 個～8 個の炭素原子をその炭素環式環系内に有する。

【0053】

いくつかの局面において、この他の水素原子の除去は、シクロアルキルの一価炭素原子からであり、二価炭素原子を提供する。これはいくつかの例において、アルキル部分を炭素環式炭素原子で分断する、スピロ炭素原子である。このような例において、このスピロ炭素原子は、分断されるアルキル部分およびカルボシクロ環系の炭素原子係数に起因し、カルボシクロは、このアルキル部分に組み込まれるように示される。これらの局面において、カルボシクロ部分、基または置換基は、スピロ環系の形態の $C_3 \sim C_6$ カルボシクロであり、そしてシクロプロパー 1, 1-ジイル、シクロブチル 1, 1-ジイル、シクロペンター 1, 1-ジイルおよびシクロヘキサ 1, 1-ジイル、からなる群より選択されるか、または $C_3 \sim C_8$ カルボシクロ、もしくは 8 個以下の炭素原子をその環式環系内に有する他の二価環式部分である。カルボシクロは、飽和または不飽和のカルボシクロであり得、そして／あるいはカルボシクリル部分について記載された様式と同じ様式で、置換または非置換であり得る。不飽和である場合、カルボシクロ部分の 1 個または両方の一価炭素原子は、同じかもしくは異なる二重結合官能基由来の sp^2 炭素原子であり得るか、または両方の一価炭素原子は、隣接するかもしくは隣接しない sp^3 炭素原子であり得る。

【0054】

「アルケニル」とは、これらの用語が本明細書で使用される場合、単独でまたは別の用語の一部として、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、1 個もしくはそれより多くの二重結合官能基（例えば、 $-CH=CH-$ 部分）、または 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個もしくは 6 個またはそれより多くの、代表的には 1 個、2 個もしくは 3 個のこのような官能基、より代表的には 1 個のこのような官能基を含む、有機部分、置換基または基をいい、そしていくつかの局面においては、アリール部分もしくは基（例えばフェニル）で置換されていてもよく（すなわち、必要に応じて置換されている）、またはアルキル置換基、部分もしくは基がビニル部分（例えば、 $-CH=CH_2$ 部分）ではない限り、非芳香族結合したノルマル、第二級、第三級もしくは環式の炭素原子（すなわち、直鎖、分枝鎖、環式もしくはこれらの任意の組み合わせ）を、ベース部分の一部として含み得る。複数の二重結合を有するアルケニル部分、基または置換基は、1 個または複数の間にある飽和炭素原子またはこれらの組み合わせと隣接して（すなわち、1, 3 ブタジエニル部分）または隣接せずに配置された二重結合を有することができるが、ただし、二重結合の環式の、隣接する配置は、 $4n+2$ 電子の環共役系を形成しない（すなわち、芳香族ではない）。

【0055】

アルケニル部分、基または置換基は、少なくとも 1 個の sp^2 炭素原子を含み、ここでこの炭素原子は二価であり、そしてこれが関連する別の有機部分またはマーカッシュ構造に二重結合しているか、あるいは互いに共役している少なくとも 2 個の sp^2 炭素原子を含み、ここでこれらの sp^2 炭素原子のうちの一方は一価であり、そしてこれが関連する別の有機部分またはマーカッシュ構造に単結合している。代表的に、アルケニルがマーカッシュ群として使用される（すなわち、置換基である）場合、このアルケニルは、これが関連するマーカッシュ式または別の有機部分に、このアルケニル部分のアルケン官能基の sp^2 炭素を介して単結合する。いくつかの局面において、アルケニル部分が特定される場合、種は、本明細書中に記載される、必要に応じて置換されたアルキルまたはカルボシクリルの基、部分または置換基のいずれかに対応するものを包含し、これは、1 個またはそれより多くのエンド二重結合を有し、ここでその sp^2 炭素原子は一価であり、そして親アルケン化合物の sp^2 炭素から水素原子を除去することにより誘導される、一価部分

である。このような一価部分は、限定されないが、ビニル ($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、アリル、1-メチルビニル、ブテニル、イソブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、シクロペンテニル、1-メチルシクロペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、およびシクロヘキセニルにより例示される。いくつかの局面において、用語アルケニルは、 sp^2 炭素原子のうちの1つが一価である少なくとも1個の二重結合官能基を含む、これらおよび／または他の直鎖、環式および分枝鎖の、全てが炭素を含む部分を包含する。

【0056】

アルケニル部分の炭素原子の数は、これをアルケニル置換基であると定義するアルケン官能基（単数または複数）の sp^2 炭素原子の数、およびこれらの sp^2 炭素の各々に結合している連続した非芳香族炭素原子の総数（このアルケニル部分が可変基である他の部分またはマーカッシュ構造の炭素原子、およびこのアルケニル部分に対する任意の必要に応じた置換基由来の炭素原子を含まない）によって同定される。この数は、アルケニル部分の二重結合官能基がマーカッシュ構造に二重結合している（例えば、 $=\text{CH}_2$ ）場合には、1個～50個もしくは1個～30個、代表的には1個～20個もしくは1個～12個、より代表的には1個～8個、1個～6個もしくは1個～4個の炭素原子の範囲であり、またはアルケニル部分の二重結合官能基がマーカッシュ構造に単結合している（例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ）場合には、2個～50個、代表的には2個～30個、2個～20個もしくは2個～12個、より代表的には2個～8個、2個～6個もしくは2個～4個の炭素原子の範囲である。例えば、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルケニルまたは $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルケニルとは、2個、3個、4個、5個、6個、7個または8個の炭素原子を含み、このうちの少なくとも2つが、互いに共役している sp^2 炭素原子であり、これらの炭素原子のうちの1個が一価である、アルケニル部分を意味し、そして $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルまたは $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルとは、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子を含み、このうちの少なくとも2つが、互いに共役している sp^2 炭素原子であり、これらの炭素原子のうちの1個が一価である、アルケニル部分を意味する。いくつかの局面において、アルケニル置換基または基は、互いに共役している2個のみの sp^2 炭素を有し、これらの炭素原子のうちの1個が一価である、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ または $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ のアルケニル部分であり、そして他の局面において、このアルケニル部分は、非置換であるか、あるいは1個～4個またはそれより多くの、代表的には1個～3個、より代表的には1個もしくは2個の、本明細書中に開示されるような独立して選択される部分で置換されており、この部分としては、必要に応じて置換基について本明細書中で定義されるような置換基が挙げられ、そうではないことが特に記載されない限り、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルケニル、アルキニルおよび他の任意の部分を除く、その結果、置換されたアルケニル部分は、非置換アルケニルと比較して、連続した非芳香族炭素原子の数のみが異なり、ここで置換（単数または複数）は、このアルケニル部分の連続した sp^2 炭素および存在する場合は sp^3 炭素原子のいずれかで起こり得る。代表的に、アルケニル置換基は、互いに共役している2個のみの sp^2 炭素を有する $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ または $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ のアルケニル部分である。炭素原子の数が示されない場合、アルケニル部分は、2個～8個の炭素原子を有する。

【0057】

「アルケニレン」とは、本明細書で使用する場合、単独でまたは別の用語の一部として、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、アルケニルについて先に記載されたような1個またはそれより多くの二重結合部分を含み、親アルカン中のアルケン官能基の同じかまたは2個の異なる sp^2 炭素原子から2個の水素原子を除去することにより誘導される2個のラジカル中心を有する、記載される数の炭素原子の有機部分、置換基または基をいう。いくつかの局面において、アルケニレン部分とは、アルケニルラジカルの二重結合官能基同じかまたは異なる sp^2 炭素原子から、または異なる二重結合部分由来の sp^2 炭素から、水素原子が除去されて、ジラジカルを提供している、本明細書中に記載されるようなアルケニルラジカルのアルケニル部分である。代表的に、アルケニ

レン部分は、 $-C=C-$ または $-C=C-X^1-C=C-$ の構造を含むジラジカルを包含し、ここで X^1 は存在しないか、または本明細書中で定義されるような必要に応じて置換された飽和アルキレンであり、これは代表的に、 $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、これはより代表的には、非置換である。アルケニレン部分の炭素原子の数は、これをアルケニレン部分として定義するそのアルケン官能基（単数または複数）の sp^2 炭素原子の数、およびその sp^2 炭素の各々に結合している連続した非芳香族炭素原子の総数（このアルケニレン部分が可変基として存在している他の部分またはマーカッシュ構造のあらゆる炭素原子を含まない）により同定される。この数は、他に特定されない限り、2個～50個または2個～30個、代表的には2個～20個または2個～12個、より代表的には2個～8個、2個～6個または2個～4個の炭素原子の範囲である。例えば、 $C_2 \sim C_8$ アルケニレンまたは $C_2 \sim C_8$ アルケニレンとは、2個、3個、4個、5個、6個、7個または8個の炭素原子を含み、このうちの少なくとも2つが互いに共役している sp^2 炭素であり、このうちの1個が二価であるか、または両方が一価である、アルケニレン部分を意味し、そして $C_2 \sim C_6$ アルケニレンまたは $C_2 \sim C_6$ アルケニレンとは、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子を含み、このうちの少なくとも2つが互いに共役している sp^2 炭素であり、このうちの少なくとも2つが sp^2 炭素であり、このうちの1個が二価であるか、または両方が一価である、アルケニレン部分を意味する。いくつかの局面において、アルケニレン部分は、互いに共役している2個の sp^2 炭素有し、この両方の sp^2 炭素原子が一価である、 $C_2 \sim C_6$ または $C_2 \sim C_4$ のアルケニレンであり、そしていくつかの局面においては、非置換である。炭素原子の数が示されない場合、アルケニレン部分は、2個～8個の炭素原子を有し、そして非置換であるか、またはアルケニレン部分について記載されるのと同じ様式で置換されている。

10

20

【0058】

「アルキニル」とは、これらの用語が本明細書で使用される場合、単独でまたは別の用語の一部として、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、1個もしくはそれより多くの三重結合官能基（例えば、 $-C \equiv C-$ 部分）、または1個、2個、3個、4個、5個、もしくは6個、またはそれより多くの、代表的には1個、2個、もしくは3個のこのような官能基、より代表的には1個のこのような官能基を含む、有機部分、置換基または基をいい、そしていくつかの局面において、フェニルなどのアリアル部分で、あるいはアルキニルの置換基、部分または基が $-C \equiv CH$ ではない限り、アルケニレン部分または結合したノルマル、第二級、第三級もしくは環式の炭素原子（すなわち、直鎖、分枝鎖、環状もしくはこれらの任意の組み合わせ）によって、置換されていてもよい（すなわち、必要に応じて置換されている）。複数の三重結合を有するアルキニル部分、基または置換基は、1個または複数の間にある飽和もしくは不飽和の炭素原子またはこれらの組み合わせと隣接してまたは隣接せずに配置された三重結合を有することができるが、ただし、三重結合の環式の、隣接する配置は、 $4n+2$ 電子の環共役系を形成しない（すなわち、芳香族ではない）。

30

【0059】

アルキニル部分、基または置換基は、少なくとも2個の sp 炭素原子を含み、ここでこれらの炭素原子は、互いに共役しており、そしてこれらの sp 炭素原子のうちの1個は、これが関連する別の有機部分またはマーカッシュ構造に単結合している。アルキニルがマーカッシュ群として使用される（すなわち、置換基である）場合、このアルキニルは、これが関連するマーカッシュ式または別の有機部分に、末端アルキン官能基の三重結合した炭素（すなわち、 sp 炭素）を介して単結合する。いくつかの局面において、アルキニル部分、基または置換基が特定される場合、種は、本明細書中に記載される、必要に応じて置換されたアルキルまたはカルボシクリルの基、部分または置換基のいずれかに対応するものを包含し、これは、1個またはそれより多くのエンド三重結合を有し、そして親アルキン化合物の sp 炭素から水素原子を除去することにより誘導される、一価部分である。このような一価部分は、限定されないが、 $-C \equiv CH$ 、および $-C \equiv C-CH_3$ 、 $-C \equiv C-Cl$ 、および $-C \equiv C-Ph$ により例示される。

40

50

【0060】

アルキニル置換基の炭素原子の数は、これをアルキニル置換基であると定義するアルケン官能基の sp 炭素原子の数、およびこれらの sp 炭素の各々に結合している連続した非芳香族炭素原子の総数（このアルケニル部分が可変基である他の部分またはマーカッシュ構造の炭素原子の炭素原子を含まない）によって同定される。この数は、2 個～50 個、代表的には 2 個～30 個、2 個～20 個もしくは 2 個～12 個、より代表的には 2 個～8 個、2 個～6 個もしくは 2 個～4 個の炭素原子の範囲で変わり得、ここで三重結合官能基は、マーカッシュ構造に単結合している（例えば、 $-CH \equiv CH$ ）。例えば、 $C_2 \sim C_8$ アルキニルまたは $C_2 \sim C_8$ アルキニルとは、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、または 8 個の炭素原子を含み、このうちの少なくとも 2 つが、互いに共役している sp 炭素原子であり、これらの炭素原子のうちの 1 個が一価である、アルキニル部分を意味し、そして $C_2 \sim C_6$ アルキニルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニルとは、2 個、3 個、4 個、5 個、または 6 個の炭素原子を含み、このうちの少なくとも 2 つが、互いに共役している sp 炭素原子であり、これらの炭素原子のうちの 1 個が一価である、アルキニル部分を意味する。いくつかの局面において、アルキニル置換基または基は、互いに共役している 2 個の sp 炭素を有し、これらの炭素原子のうちの 1 個が一価である、 $C_2 \sim C_6$ または $C_2 \sim C_4$ のアルキニル部分であり、そして他の局面において、このアルキニル部分は、非置換である。炭素原子の数が示されない場合、アルキニル部分、基または置換基は、2 個～8 個の炭素原子を有する。アルキニル部分は、アルケニル部分について記載されるのと同じ様式で、置換または非置換であるが、ただし、一価 sp 炭素での置換は許容されない。

10

20

【0061】

「アリール」とは、これらの用語が本明細書で使用される場合、単独でまたは別の用語の一部として、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、環ヘテロ原子を有さない、芳香族または縮合芳香族の環系を有する有機部分、置換基または基であって、1 個、2 個、3 個または 4 個～6 個の芳香環を含むかまたはこれらからなり、これらの芳香環の各々は独立して、必要に応じて置換されており、代表的には 1 個～3 個の芳香環、より代表的には 1 個～2 個の芳香環からなり、これらの芳香環の各々は独立して、必要に応じて置換されており、ここでこれらの環は、炭素原子のみからなり、これらの炭素原子は、 $4n+2$ 個の電子（ヒュッケル則）、代表的には 6 個、10 個または 14 個の電子の、環状に共役した系に関与し、これらの炭素原子のうちのいくつかは、ヘテロ原子との環外共役にさらに関与し得る（交差共役、例えばキノン）、ものをいう。アリール置換基、部分または基は代表的に、6 個、8 個、10 個、またはそれより多くの連続した芳香族炭素原子から、24 個までの連続した芳香族炭素原子により形成され、 $C_6 \sim C_{24}$ アリールを含み、そしていくつかの局面においては、 $C_6 \sim C_{20}$ または $C_6 \sim C_{12}$ のアリールである。アリール置換基、部分または基は、必要に応じて置換されており、そしていくつかの局面においては、非置換であるか、あるいはアルキル、アルケニル、アルキニルまたは本明細書中に記載される他の部分（別のアリールもしくはヘテロアリールを含めて）について本明細書中で定義されたような、1 個、2 個、3 個、またはそれより多くの、代表的には 1 個または 2 個の、独立して選択される置換基で置換されて、ビアリールまたはヘテロビアリール、および本明細書中で定義されるような他の必要に応じて置換基を形成する。他の局面において、アリールは、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、例えば、フェニルおよびナフタレニルおよびフェナントリルなどである。中性アリール部分の芳香族性は偶数の電子を必要とするので、その部分に対する所与の範囲は、奇数の芳香族炭素を有する種を包含しないことを理解されたい。アリールがマーカッシュ群（すなわち、置換基）として使用される場合、アリールは、アリール基の芳香族炭素を介してそれが付随するマーカッシュ式または別の有機部分に結合している。

30

40

【0062】

「ヘテロシクリル」とは、この用語が本明細書で使用される場合、単独でまたは別の用語の一部として、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、1 個またはそれより多くであるが、全てではない骨格炭素原子が、その炭素環式環系内のこれらに

50

結合した水素原子と一緒に、独立して選択されるヘテロ原子またはヘテロ原子部分（許容される場合には必要に応じて置換されており、限定されないがN/NH、O、S、Se、B、SiおよびPが挙げられる）によって置き換えられている、カルボシクリルをいい、ここで2個またはそれより多くの、代表的には2個のヘテロ原子またはヘテロ原子部分は、互いに隣接していてもよく、または同じ環系内の1個またはそれより多くの炭素原子によって、代表的には1個～3個の炭素原子によって、分離されていてもよい。これらのヘテロ原子またはヘテロ原子部分は、代表的に、N/NH、OおよびSである。ヘテロシクリルは代表的に、一価の骨格炭素原子または一価のヘテロ原子もしくはヘテロ原子部分を含み、そして合計で1個～10個のヘテロ原子および／またはヘテロ原子部分、代表的には合計で1個～5個、またはより代表的には合計で1個～3個、または1個もしくは2個のヘテロ原子および／またはヘテロ原子部分を含み、ただし、ヘテロシクリル中の複素環式環（単数または複数）のうちのいずれか1つにおいて、これらの骨格原子の全てが、ヘテロ原子および／またはヘテロ原子部分であるわけではなく（すなわち、少なくとも1個の炭素原子は、各環において、これらの環のうちの1個において置き換えられている少なくとも1個で置き換えられず）、ここで、その環（単数または複数）における、許容される場合に必要に応じて置換される各ヘテロ原子またはヘテロ原子部分は、独立して、N/NH、OおよびSからなる群より選択されるが、但し、いずれか1つの環は、隣接する2つのOまたはS原子を含まない。例示的なヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、複素環と集合的に称され、Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968)、特にChapter 1、3、4、6、7および9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950年から現在まで)、特に、Volume 13、14、16、19および28; ならびにJ. Am. Chem. Soc. 1960, 82: 5545-5473、特に5566-5573)に提供されている。

10

20

【0063】

ヘテロシクリルが、マーカッシュ基（すなわち、置換基）として使用されるとき、そのヘテロシクリルの飽和または部分不飽和の複素環式環が、その複素環式環の炭素原子またはヘテロ原子を介してそれと会合するマーカッシュ構造または他の部分に結合され、ここで、そのような結合は、その炭素またはヘテロ原子の不安定なまたは許されない形式的な酸化状態をもたらさない。その文脈におけるヘテロシクリルは、それをヘテロシクリルとして定義している複素環式環系の複素環式環が、非芳香族であるが、炭素環式環、アリールまたはヘテロアリール環と縮合してもよく、フェニル（すなわち、ベンゾ）縮合複素環式部分を含む、一価の部分である。

30

【0064】

ヘテロシクリルとは、そのシクロアルキル環系の、1個、2個もしくは3個またはそれより多くであるが、全てではない炭素が、その結合している水素の、代表的には1個、2個、3個または4個、より代表的には1個または2個と一緒に、独立してN/NH、OおよびSからなる群より選択されるヘテロ原子またはヘテロ原子部分（許容される場合には必要に応じて置換されている）で置き換えられている、 $C_3 \sim C_{50}$ または $C_3 \sim C_{30}$ のカルボシクリル、代表的には $C_3 \sim C_{20}$ または $C_3 \sim C_{12}$ のカルボシクリル、より代表的には $C_3 \sim C_8$ または $C_3 \sim C_6$ のカルボシクリルであり、従って、 $C_3 \sim C_{50}$ または $C_3 \sim C_{30}$ のヘテロシクリル、代表的には $C_3 \sim C_{20}$ または $C_3 \sim C_{12}$ のヘテロシクリル、より代表的には $C_3 \sim C_6$ または $C_5 \sim C_6$ のヘテロシクリルであり、ここで下付き添え字は、ヘテロシクリルの複素環式環系（単数または複数）の骨格原子（その炭素原子およびヘテロ原子を含む）の総数を示す。いくつかの局面において、ヘテロシクリルは、必要に応じて置換されている、0個～2個のN、0個～2個のOもしくは0個～1個のS骨格ヘテロ原子またはこれらの何らかの組み合わせを含み、ただし、これらのヘテロ原子のうちの少なくとも1個は、このヘテロシクリルの複素環式環系中に存在する

40

50

。ヘテロシクリルは、飽和であっても不飽和であってもよく、そして／または非置換であっても、骨格炭素原子においてオキソ（＝O）部分で（ピロリジン－2－オンにおいてのように）、および／もしくは骨格ヘテロ原子において1個もしくは2個のオキソ部分（これらは、存在する例示的なヘテロ原子の必要に応じた置換基である）で置換されて、限定されないが、－N（＝O）、－S（＝O）－もしくは－S（＝O）₂－により例示されるような酸化ヘテロ原子を含んでもよい。完全飽和または部分不飽和のヘテロシクリルは、置換されていてもよく、あるいはアルキル、（ヘテロ）アリール、（ヘテロ）アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、または本明細書中に記載される他の部分（本明細書中で定義されるような必要に応じた置換基を含めて）、または2個、3個もしくはそれより多くの、代表的には1個もしくは2個のこのような置換基の組み合わせで、さらに置換されていてもよい。特定の局面において、ヘテロシクリルは、ピロリジニル、ペペリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルからなる群より選択される。

10

【0065】

「ヘテロシクロ」とは、この用語が本明細書で使用される場合、単独でまたは別の用語の一部として、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、その一価炭素原子由来の水素原子、異なる骨格原子（炭素原子、もしくは存在する場合には窒素原子）由来の水素原子、または骨格窒素原子由来の電子（許容される場合）が除去されるか、あるいはもはや一価ではない窒素環原子由来の電子が除去されて、結合で置き換えられている（すなわち、これは二価である）、上で定義されたようなヘテロシクリル部分、基または置換基をいう。いくつかの局面において、置き換えられた第二の水素は、親ヘテロシクリルの一価炭素原子の水素であり、従って、スピロ炭素原子を形成する。これは、いくつかの例において、この炭素環式炭素原子でアルキル部分を分断し得る。このような例において、このスピロ炭素原子は、分断されたアルキル部分の炭素原子計数、および複素環式環系の骨格原子計数に寄与し、このヘテロシクロは、このアルキル部分に組み込まれていると示される。

20

【0066】

「ヘテロアリール」は、この用語が単独でまたは別の用語の一部として本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、アリールの芳香環系の1つまたはそれを超えるがすべてではない芳香族の炭素が、ヘテロ原子によって置き換えられている、本明細書中で定義されるようなアリール部分、アリール基またはアリール置換基をいう。ヘテロアリールは、典型的には、そのヘテロアリール環系の環（単数または複数）に合計1～4個の骨格ヘテロ原子を含むが、但し、そのヘテロアリールにおけるいずれか1つの環系のすべてではない骨格原子が、許容される場合に必要に応じた置換されるヘテロ原子であり、0～3個のN骨格ヘテロ原子、1～3個のN骨格ヘテロ原子または0～3個のN骨格ヘテロ原子、典型的には、0～1個のO骨格ヘテロ原子および／または0～1個のS骨格ヘテロ原子を有するが、但し、少なくとも1つの骨格ヘテロ原子が存在する。ヘテロアリールは、単環式、二環式または多環式であり得る。多環式ヘテロアリールは、代表的にはC₅～C₅₀またはC₅～C₃₀のヘテロアリール、より代表的にはC₅～C₂₀またはC₅～C₁₂ヘテロアリールであり、二環式ヘテロアリールは、代表的にはC₅～C₁₀ヘテロアリールであり、そして単環式ヘテロアリールは、代表的にはC₅～C₆ヘテロアリールであり、ここで、下付き添え字は、そのヘテロアリールの芳香環系の骨格原子（その炭素原子およびヘテロ原子を含む）の総数を示している。いくつかの局面において、ヘテロアリールは、親二環式アリール部分の芳香環（単数または複数）の炭素原子のうちの1つの1個、2個、3個、4個またはそれより多く、代表的には1個、2個または3個およびそれらに結合している水素原子が、独立して選択されるヘテロ原子（単数もしくは複数）またはヘテロ原子部分（単数もしくは複数）によって置き換えられている二環式アリール部分、あるいは親単環式アリール部分の芳香環（単数または複数）の炭素原子のうちの1つの1個、2個、3個またはそれより多く、代表的には1個または2個およびそれらに結合している水素原子が、許容される場合に必要に応じて置換される、独立して選択されるヘテロ原子および／またはヘテロ原子部分によって置き

30

40

50

換えられている単環式アリール部分であり、ここでこのヘテロ原子またはヘテロ原子部分は、許容される場合に必要に応じて置換され、N/NH、OおよびSを含むが、但し、その親アリール部分におけるいずれか1つの芳香環系のすべてではない骨格原子が、ヘテロ原子によって置き換えられており、より典型的には、酸素(—O—)、硫黄(—S—)窒素(=N—)または—NR—(これは、窒素ヘテロ原子が必要に応じて置換されるようなヘテロ原子部分であり、Rは、—H、窒素保護基もしくは必要に応じて置換されたC₁～C₂₀アルキルである)によって置き換えられ、または必要に応じて置換されたC₆～C₂₄アリールもしくはC₅～C₂₄ヘテロアリールによって置き換えられて、ヘテロビアリールを形成する。他の局面において、親アリール部分の芳香環(単数または複数)の炭素原子のうちの1個、2個または3個、およびこれらに結合している水素原子は、環式共役系を保持する様式で別の有機部分で置換された窒素によって置き換えられている。さらに他の局面において、親アリール部分の芳香族炭素ラジカルは、芳香族窒素ラジカルで置き換えられる。これらの局面のいずれにおいても、その窒素、硫黄または酸素ヘテロ原子は、環系内の隣接する原子とのπ結合またはヘテロ原子上の孤立電子対のいずれかを介して共役系に関与している。さらに他の局面において、ヘテロアリールは、本明細書中で定義されるような、その環系が芳香族化されたヘテロシクリルの構造を有する。

10

【0067】

典型的には、ヘテロアリールは、いくつかの局面において5員または6員の芳香族複素環系を有する単環式である。5員のヘテロアリールは、その芳香族複素環系内に1～4個の芳香族炭素原子および必要な数の芳香族ヘテロ原子を含む単環式C₅ヘテロアリールである。6員のヘテロアリールは、その芳香族複素環系内に1～5個の芳香族炭素原子および必要な数の芳香族ヘテロ原子を含む単環式C₆ヘテロアリールである。5員であるヘテロアリールは、4、3、2または1個の芳香族ヘテロ原子を有し、6員であるヘテロアリールは、5、4、3、2または1個の芳香族ヘテロ原子を有するヘテロアリールを含む。

20

【0068】

C₅ヘテロアリールは、5員ヘテロアリールとも称され、許容される場合に、親芳香族複素環化合物(これはいくつかの局面において、ピロール、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾールおよびテトラゾールからなる群より選択され)の、骨格芳香族炭素から水素原子を除去するかまたは骨格芳香族ヘテロ原子から電子を除去することによって得られる一価の部分である。他の局面において、この親複素環は、チアゾール、イミダゾール、オキサゾール、およびトリアゾールからなる群より選択され、そして代表的にはチアゾールまたはオキサゾールであり、より代表的にはチアゾールである。

30

【0069】

6員であるC₆ヘテロアリールは、許容される場合に、親芳香族複素環化合物(これは特定の局面において、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンおよびトリアジンからなる群より選択される)の芳香族炭素から水素原子を除去するかまたは芳香族ヘテロ原子から電子を除去することによって得られる一価の部分である。ヘテロアリールは、置換されていてもよく、またはアルキル、(ヘテロ)アリールアルキル、アルケニルもしくはアルキニルでさらに置換されてもよく、またはアリールもしくは別のヘテロアリールで置換されてヘテロビアリールを形成してもよく、または本明細書中に記載されるような他の部分(本明細書中で定義されるような必要に応じて置換基を含めて)で、または2個、3個もしくはそれより多く、代表的には1個もしくは2個のこのような置換基の組み合わせで、さらに置換されてもよい。

40

【0070】

「5員窒素ヘテロアリール」とは、これらの用語が本明細書で使用される場合、単独でまたは別の用語の一部として、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、その芳香環系に少なくとも1個の窒素原子を含む一価の5員ヘテロ芳香族部分をいい、そして代表的に、単環式ヘテロアリールであるか、またはアリールもしくは別のヘテロアリール環系に縮合しており、ここでこれらの5員ヘテロ芳香族部分は、1個またはそれ

50

より多くの他の独立して選択されるヘテロ原子および／またはヘテロ原子部分（例えばN／NH、OまたはSであり、許容される場合、必要に応じて置換されている）を含む。例示的な5員ヘテロアリーレンとしては、その親複素環がチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、およびトリアゾールであるもの、そして代表的には、チアゾールまたはオキサゾールであるもの、より代表的にはチアゾールであるものが挙げられる。

【0071】

「アリーラルアルキル」または「ヘテロアリーラルアルキル」とは、単独でまたは別の用語の一部として、この用語が本明細書中で使用される場合、アルキル部分に結合しているアリールまたはヘテロアリール部分（すなわち、（アリール）-アルキル-）をいい、ここでアルキルおよびアリール基は、上に記載されたとおりである。代表的に、アリーラルアルキルは、（C₆～C₂₄アリール）-C₁～C₁₂アルキル-部分、基または置換基であり、そしてヘテロアリーラルアルキルは、（C₅～C₂₄ヘテロアリール）-C₁～C₁₂アルキル-部分、基または置換基である。（ヘテロ）アリーラルアルキルが、マーカッシュ基（すなわち、置換基）として使用されるとき、その（ヘテロ）アリーラルアルキルのアルキル部分が、そのアルキル部分のsp³炭素を介してそれと会合するマーカッシュ式に結合される。いくつかの局面において、アリーラルアルキルは、（C₆～C₂₄アリール）-C₁～C₁₂アルキル-または（C₆～C₂₀アリール）-C₁～C₂₀アルキル-、代表的には（C₆～C₁₂アリール）-C₁～C₁₂アルキル-または（C₆～C₁₀アリール）-C₁～C₁₂アルキル-、より代表的には、限定されないがC₆H₅-CH₂-、C₆H₅-CH(CH₃)CH₂-およびC₆H₅-CH₂-CH(CH₂CH₂CH₃)-により例示される、（C₆～C₁₀アリール）-C₁～C₆アルキル-である。（ヘテロ）アリーラルアルキル-は、非置換であっても、（ヘテロ）アリールおよび／またはアルキル部分について記載されたのと同じ様式で置換されていてもよい。必要に応じて置換されたアリールによって置換されている、本明細書中で定義されるような必要に応じて置換されたアルキル部分はまた、必要に応じて置換されたアリーラルアルキルでもあり、従って、他に記載されない限り、または文脈によって暗に示されない限り、必要に応じて置換されたアルキルの定義に入る。

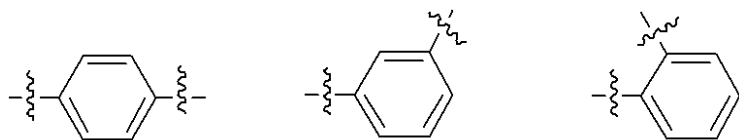
【0072】

「アリーレン」または「ヘテロアリーレン」とは、本明細書で使用される場合、単独でまたは別の用語の一部として、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、別の有機部分内で2個の共有結合を形成しており（すなわち、これは二価であり）、その結合がオルト、メタ、またはパラの立体配置である、芳香族またはヘテロ芳香族のジラジカル部分である。アリーレンおよびいくつかのヘテロアリーレンは、本明細書中で定義されるような親アリールまたはヘテロアリールの部分、基または置換基からの、水素原子の除去による二価の種を含む。他のヘテロアリーレンは、水素原子が、親芳香族複素環の2個の異なる芳香族炭素原子から除去されてジラジカル種を形成しているか、または水素原子が芳香族炭素原子もしくはヘテロ原子から、そして別の水素原子もしくは電子が親芳香族複素環の異なる芳香族ヘテロ原子から除去されてジラジカル種を形成している（ここで1個の芳香族炭素原子および1個の芳香族ヘテロ原子は一価であるか、または2個の異なる芳香族ヘテロ原子はそれぞれ一価である）、二価の種である。ヘテロアリーレンは、ヘテロ原子（単数もしくは複数）および／またはヘテロ原子部分（単数もしくは複数）が、親アリーレンの芳香族炭素原子のうちの1個またはそれより多くであるが全てではないものを置き換えているものを、さらに包含する。

【0073】

必要に応じて残りの位置で置換されている、非限定的な例示的なアリーレンは、下記の構造：

【化 7】



に示されるような、フェニル-1, 2-エン、フェニル-1, 3-エン、およびフェニル-1, 4-エンである。

【0074】

「5員窒素ヘテロアリーレン」とは、これらの用語が本明細書で使用される場合、単独でまたは別の用語の一部として、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、その芳香環系内に少なくとも1個の窒素原子を含む、二価の5員ヘテロ芳香族部分をいい、そして代表的に、単環式ヘテロアリーレンであるか、またはアリアルもしくは別のヘテロアリアル環系に縮合しており、ここでこの5員ヘテロ芳香族部分は、1つまたはそれより多くの独立して選択されるヘテロ原子および／またはヘテロ原子部分（例えば、N/NH、OまたはSであり、許容される場合、必要に応じて置換されている）をさらに含み得る。例示的な5員ヘテロアリーレンとしては、その親複素環がチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、およびトリアゾールであるもの、そして代表的には、チアゾールまたはオキサゾールであるもの、より代表的にはチアゾールであるものが挙げられる。

【0075】

「ヘテロアルキルとは、単独でまたは別の用語と組み合わせて本明細書で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、必要に応じて置換された直鎖または分枝鎖の炭化水素であって、完全飽和であるか、または1～3の不飽和度を含み、そして1個～12個の炭素原子および1個～6個のヘテロ原子、代表的には1個～5個のヘテロ原子、より代表的には1個または2個のヘテロ原子またはヘテロ原子部分（O、N/NH、S i および S からなる群より選択され、許容される場合、必要に応じて置換されており、そして独立して、N-オキシド、スルホキシドもしくはスルホンに必要に応じて酸化された各窒素原子および硫黄原子を含むか、またはこれらの窒素原子のうちの1個もしくはそれより多くは、必要に応じて置換または四級化されている）を有する、炭化水素をいう。ヘテロ原子（単数もしくは複数）またはヘテロ原子部分（単数もしくは複数）であるO、N/NH、S、および／またはS i は、このヘテロアルキル基の任意の内側部分に、またはこのヘテロアルキルの必要に応じて置換されたアルキル基の末端部分に、位置し得る。いくつかの局面において、ヘテロアルキルは、完全飽和であるか、または1の不飽和度を含み、そして1個～6個の炭素原子および1個～2個のヘテロ原子を含み、そして他の局面においては、このヘテロアルキルは非置換である。非限定的な例は、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-NH-C(O)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-O-CH_3$ 、および $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ である。 $-CH_2-NH-OCH_3$ および $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ により例示されるように、2個までのヘテロ原子が連続してよい。

【0076】

ヘテロアルキルは、典型的には、別段示されないかまたは文脈によって示されない限り、その連続したヘテロ原子（単数または複数）および非芳香族炭素原子の数によって表され、これには、これらのヘテロ原子（単数または複数）に結合した連続した炭素原子（単数または複数）が含まれる。従って、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ および $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ は両方とも、 C_4 -ヘテロアルキルであり、 $-CH_2-CH=N-O-CH_3$ および $-CH=CH-N(CH_3)_2$ は両方とも、 C_5 -ヘテロアルキルである。ヘテロアルキルは、非置換であっても、そのヘテロ原子またはヘテロ原子成分において、本明細書中に記載される部分（本明細書中で定義されるような必要に応じて置換基を

含む)のいずれか1つで、および／あるいはそのアルキル成分において、1個～4個またはこれより多く、代表的には1個～3個または1個もしくは2個の、独立して選択される本明細書中に記載される部分(本明細書中で定義されるような必要に応じた置換基(単数または複数)を含み、そうではないことが具体的に記載されない限り、アルキル、(ヘテロ)アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、および別のヘテロアルキルを除外する)で置換されていてもよい(すなわち、必要に応じて置換されている)。

【0077】

アミノアルキルとは、本明細書中で使用される場合、アミノアルキルのアルキル部分の炭素原子が、これが関連する別の有機部分への結合のために一価であるが、このアルキル部分の連続した炭素原子の数のみを含む番号付けの記載が異なる、例示的なヘテロアルキルである。

10

【0078】

「ヘテロアルキレン」は、単独でまたは別の用語と組み合わせて本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ および $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ によって例証されるがこれらに限定されない二価の部分をもたらしように、親ヘテロアルキルの水素原子またはヘテロ原子電子を除去することによってヘテロアルキル(上で論じられたような)から得られる二価の基を意味する。ヘテロアルキレンの場合、そのヘテロ原子(単数または複数)は、その必要に応じて置換されたアルキレン鎖にとって内部に存在し得るか、またはそのアルキレン鎖の一方もしくは両方の末端を占め得、その結果、これらのヘテロ原子の一方または両方が一価である。ヘテロアルキレンが、リンカー単位の成分であるとき、文脈によって示されないかまたは暗に示されない限り、そのリンカー単位内のその成分の両方の配向が許容される。

20

【0079】

「アミノアルキル」は、単独でまたは別の用語と組み合わせて本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、第一級アミン(塩基性窒素がさらに置換されない)をもたらしように、または第二級もしくは第三級アミン(塩基性アミンが、それぞれ1つまたは2つの独立して選択される、上に記載されたような必要に応じて置換された $C_1 \sim C_{12}$ アルキル部分によってさらに置換される)をもたらしように、上で定義されたようなアルキレン部分の1つのラジカル末端に結合された塩基性窒素を有する部分、基または置換基をいう。いくつかの局面において、各必要に応じて置換されたアルキル部分は独立して、 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、そして他の局面においては、一方または両方のアルキル部分は、非置換である。さらに他の局面において、アミノアルキルの塩基性窒素は、これらの窒素置換基と一緒にあって、塩基性窒素を骨格原子として含む必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリルを、代表的には窒素含有 $C_3 \sim C_6$ または $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクリル(必要に応じて置換されている)の形態で、規定する。アミノアルキルが、マーカッシュ構造への可変基として使用されるとき、そのアミノアルキルのアルキレン部分は、その部分の sp^3 炭素(これはいくつかの局面において、上述のアルキレンの異なるラジカル末端である)を介して、それと会合するマーカッシュ式に結合される。アミノアルキルは、典型的には、そのアルキレン部分の連続した炭素原子の数によって表される。従って、 C_1 アミノアルキルは、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ および $-CH_2N(CH_3)_2$ により例示されるが、これらに限定されず、 C_2 アミノアルキルは、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NHCH_3$ および $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ により例示される。

30

40

【0080】

「必要に応じて置換されているアルキル」、「必要に応じて置換されているアルケニル」、「必要に応じて置換されているアルキニル」、「必要に応じて置換されているアリールアルキル」、「必要に応じて置換されている複素環」、「必要に応じて置換されているアリール」、「必要に応じて置換されているヘテロアリール」、「必要に応じて置換されているヘテロアリールアルキル」などの用語は、本明細書で定義または開示されているよ

50

うなアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、または他の置換基、部分または基であって、その置換基、部分もしくは基の水素原子（複数可）が、異なる部分（複数可）もしくは基（複数可）で必要に応じて置き換えられているか、またはこれらの置換基、部分もしくは基のうちの1つを構成する脂環式炭素鎖が、その鎖の炭素原子（複数可）が異なる部分（複数可）もしくは基（複数可）で置き換えられることによって分断されているものを指す。いくつかの局面において、アルケン官能基は、アルキル置換基の2つの連続した sp^3 炭素原子を置き換えるが、但し、そのアルキル部分のラジカル炭素は、置き換えられず、これにより、必要に応じて置換されたアルキルは、不飽和アルキル置換基になる。

【0081】

前述の置換基、部分または基のいずれか1つにおける、水素を置き換える必要に応じた置換基は、独立して、 $C_6 \sim C_{24}$ アリール、 $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{24}$ アリールオキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、 $C_1 \sim C_{20}$ フルオロアルコキシおよびアミノ（一置換、二置換および三置換アミノ基ならびにその保護された誘導体を包含する）からなる群より選択されるか、または $-X$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R')$ (R^oP)、 $-N(R^oP)_3$ 、 $=NR'$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR'C(=O)H$ 、 $-NR'C(=O)R^oP$ 、 $-NR'C(=O)R^oP$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(R')$ (R^oP)、 $-S(=O)_2R^oP$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2N(R')$ (R^oP)、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2N(R')$ (R^oP)、 $-S(=O)_2OR'$ 、 $-S(=O)R^oP$ 、 $-OP(=O)(OR')(OR^oP)$ 、 $-OP(OH)_3$ 、 $-P(=O)(OR')(OR^oP)$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=S)R^oP$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(=S)OR^oP$ 、 $-C(=O)SR'$ 、 $-C(=S)SR'$ 、 $-C(=S)NH_2$ 、 $-C(=S)N(R')$ (R^oP)₂、 $-C(=NR')$ (R^oP)₂、 $-C(=NR')N(R')$ (R^oP)₂ およびそれらの塩からなる群より選択され、ここで、各 X は、独立して、ハロゲン： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ および $-I$ からなる群より選択され；各 R^oP は、独立して、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{24}$ アリール、 $C_3 \sim C_{24}$ ヘテロシクリル、 $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール、保護基およびプロドラッグ部分からなる群より選択されるか、または2つの R^oP は、これらの両方が結合しているヘテロ原子と一体となって、 $C_3 \sim C_{24}$ ヘテロシクリルを規定し； R' は、水素または R^oP であり、ここで、 R^oP は、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、 $C_6 \sim C_{24}$ アリール、 $C_3 \sim C_{24}$ ヘテロシクリル、 $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリールおよび保護基からなる群より選択される。

【0082】

典型的には、存在する必要に応じた置換基は、 $-X$ 、 $-OH$ 、 $-OR^oP$ 、 $-SH$ 、 $-SR^oP$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R^oP)$ 、 $-NR'(R^oP)_2$ 、 $-N(R^oP)_3$ 、 $=NH$ 、 $=NR^oP$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR'C(=O)H$ 、 $-NR'C(=O)R^oP$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R^oP$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NR'R^oP$ 、 $-S(=O)_2R^oP$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2N(R')$ (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)、 $-C(=NR')N(R^oP)_2$ およびそれらの塩からなる群より選択され、ここで、各 X は、独立して、 $-F$ および $-Cl$ からなる群より選択され、ここで R^oP は、典型的には、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールおよび保護基からなる群より選択され； R' は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールおよび保護基（独立して R^oP から選択される）から典型的になる群より選択される。

【0083】

より典型的には、存在する必要に応じた置換基は、 $-X$ 、 $-R^oP$ 、 $-OH$ 、 $-OR^o$

10

20

30

40

50

P 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R^oP)$ 、 $-N(R^oP)_2$ 、 $-N(R^oP)_3$ 、 $-CX_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)R^oP$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^oP$ 、 $-C(=O)N(R^oP)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^oP$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R^oP$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(R^oP)$ 、 $-C(=O)N(R^oP)_2$ 、 $-C(=NR')NH_2$ 、 $-C(=NR')NH(R^oP)$ 、 $-C(=NR')N(R^oP)_2$ 、保護基およびそれらの塩からなる群より選択され、ここで、各 X は、 $-F$ であり、 R^oP は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールおよび保護基からなる群より選択され； R' は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび保護基（独立して R^oP から選択される）からなる群より選択される。

10

【0084】

いくつかの局面において、存在する必要に応じたアルキル置換基は、 $-NH_2$ 、 $-NH(R^oP)$ 、 $-N(R^oP)_2$ 、 $-N(R^oP)_3$ 、 $-C(=NR')NH_2$ 、 $-C(=NR')NH(R^oP)$ および $-C(=NR')N(R^oP)_2$ からなる群より選択され、ここで、 R' および R^oP は、上で R' または R^oP 基のいずれか1つに対して定義されたとおりである。それらの局面のいくつかにおいて、 R' および/または R^oP 置換基は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、 R^oP が、独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択されるときのように、塩基性単位(BU)の塩基性官能基を提供する。上に記載されたような、アルキレン、カルボシクリル、カルボシクロ、アリール、アリーレン、ヘテロアルキル、ヘテロアルキレン、ヘテロシクリル、ヘテロシクロ、ヘテロアリールおよびヘテロアリーレン基は、これらの部分の定義に記載される場合があればそれ以外には、同様に置換されるか、または非置換である。

20

【0085】

他の局面において、存在する必要に応じたアルキル置換基は、必要に応じて置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールであり、本明細書中でさらに定義されるような、必要に応じて置換された(ヘテロ)アリールアルキルを規定し、ここでこのアルキル成分は、飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたは不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキルである。

【0086】

「必要に応じて置換されたヘテロ原子」とは、本明細書で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、官能基または他の有機部分内の、ヘテロ原子またはヘテロ原子部分であって、このヘテロ原子またはヘテロ原子部分がさらに置換されていないか、あるいは一価の炭素原子を有する上記部分(アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアルキルおよび(ヘテロ)アリールアルキル)が挙げられるが、これらに限定されない)のうちのいずれか1つによって置換されているか、あるいは1個または2個の $=O$ 置換基での置換により酸化されているものをいう。いくつかの局面において、「必要に応じて置換されたヘテロ原子」とは、芳香族または非芳香族の $-NH-$ 部分をいい、これは非置換であるか、または水素原子が上記置換基のうちのいずれか1つによって置き換えられている。他の局面において、「必要に応じて置換されたヘテロ原子」とは、ヘテロ原子の電子が上記置換基のうちのいずれか1つによって置き換えられている、ヘテロアリールの芳香族骨格窒素原子をいう。これらの局面の両方を包含するために、窒素ヘテロ原子またはヘテロ原子部分は時々、必要に応じて置換された N/NH と称される。

30

40

【0087】

従って、いくつかの局面において、窒素原子の存在する必要に応じた置換基は、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{24}$ アリール、 $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール、($C_6 \sim C_{24}$ アリール) $-C_1 \sim C_{20}$ アルキル、および($C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール) $-C_1 \sim C_{20}$ アルキルからなる群より選択され、これらの用語が本明細書中で定義されるように、必要に応じて置換されている。他の局面において、窒素原子の存在する必要に応じた置換基は独立して、 $C_1 \sim C_{12}$ ア

50

ルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{24}$ アリール、 $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール、($C_6 \sim C_{24}$ アリール) - $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、および($C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール) - $C_1 \sim C_{12}$ アルキル (必要に応じて置換されている) からなる群より選択されるか、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、($C_6 \sim C_{10}$ アリール) - $C_1 \sim C_8$ アルキル、および($C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール) - $C_1 \sim C_8$ アルキル、からなる群より選択されるか、または $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、($C_6 \sim C_{10}$ アリール) - $C_1 \sim C_6$ アルキル、および($C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール) - $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択される。

10

【0088】

いくつかの局面において、存在する必要に応じた置換基は、アルキルおよびアルキレン部分、基または置換基の非環状炭素鎖中の炭素原子を置き換えて、 $C_3 \sim C_{12}$ ヘテロアルキルまたは $C_3 \sim C_{12}$ ヘテロアルキレンを提供し、そしてこの目的で、代表的に、必要に応じて置換された $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、および $-NHC(=O)O$ からなる群より選択され、ここで $-NH-$ は、必要に応じて置換されたヘテロ原子部分であり、ここで置換は、ヘテロ原子部分について先に記載された群から独立して選択される置換基による、その水素原子の置き換えによるものである。

20

【0089】

他の局面において、本発明の実施形態によって記載されるような、自壊性スパーサー単位中のPABまたはPAB型の自壊性(self-immolative)スパーサー単位の可変基J/J'が、必要に応じて置換された $-NH-$ である場合、その窒素原子は、その水素原子の置換基での置き換えによって、その窒素孤立電子対の局在を適切に保持するように置換され、その結果、リンカー単位におけるW-J結合(ここでWはペプチド切断可能単位である)の切断は、必要に応じて置換された窒素原子からなる自壊性スパーサー単位のPABまたはPAB型部分の自壊を可能にする。他の局面において、本発明の実施形態により記載されるようなグルクロニド単位W'とYとの間のグリコシド結合の可変基E'が、必要に応じて置換された $-NH-$ 部分である場合、この窒素原子は、置換されている場合、その結合している水素原子が置換基により置き換えられており、これは、その窒素孤立電子対の、グリコシド結合への関与での局在を適切に保持し、その結果、このグリコシド結合の切断の際に、このグルクロニド単位の自壊性スパーサー単位のPABまたはPAB型部分の自壊を可能にし、そしてグリコシダーゼ切断のための認識部位を提供し、その結果、切断は、この結合の自発的加水分解と効果的に競合する。グルクロニド単位において、J'(これは、リンカー単位(LU)の残部への結合部位である)は、 $-O-$ 、 $-S-$ または必要に応じて置換されたNHであり、ここでJ'からLUの残部への結合は、標準的な生理学的条件下で、または標的化された異常細胞の近隣内で、酵素切断にも非酵素切断にも供されない。

30

【0090】

「O連結型部分」とは、本明細書で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、O連結型部分の酸素原子を直接介して関連している、マーカッシュ構造または別の有機部分に結合している部分、基または置換基をいう。一価O連結型部分は、その結合を一価酸素原子を介して有し、そして代表的に、 $-OH$ 、 $-OC(=O)R^b$ (アシルオキシ) (ここで R^b は $-H$ 、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ シクロアルキル(ここでこのシクロアルキル部分は飽和もしくは部分不飽和である)、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ アルケニル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、必要に応じて置換された $C_6 \sim C_{24}$ アリール、必要に応じて置換された $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリールもしくは必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{24}$

40

50

ヘテロシクリルであるか、または R^b は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{12}$ アルケニルもしくは必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{12}$ アルキニルである)であり、そして一価O連結型部分は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_{12}$ アルキルオキシであるエーテル基(すなわち、 $C_1 \sim C_{12}$ 脂肪族エーテル)部分をさらに包含し、ここでこのアルキル部分は、飽和または不飽和である。

【0091】

他の局面において、一価O連結型部分は、必要に応じて置換されたフェノキシ、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_8$ アルキルオキシ(すなわち、 $C_1 \sim C_8$ 脂肪族エーテル)および $-OC(=O)R^b$ からなる群より選択される一価部分であり、ここで R^b は、代表的に飽和である必要に応じて置換された $C_1 \sim C_8$ アルキルであるか、または必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキルである。

10

【0092】

さらに他の局面において、O連結型部分は、 $-OH$ 、および飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルエーテル、不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキルエーテル(必要に応じて置換されている)、および $-OC(=O)R^b$ (ここで R^b は代表的に、 $C_1 \sim C_6$ 飽和アルキル、 $C_3 \sim C_6$ 不飽和アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、もしくはフェニル(必要に応じて置換されている)である)からなる群より選択される一価部分であるか、または $-OH$ および/もしくは $-OC(=O)R^b$ (ここで R^b はフェニルであるか、もしくは R^b は、必要に応じて置換されている、 $C_1 \sim C_6$ 飽和アルキル、 $C_3 \sim C_6$ 不飽和アルキルおよび $C_2 \sim C_6$ アルケニルからなる群より選択される一価部分である)を除外する群から選択されるか、または一価O連結型部分は、飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルエーテル、不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキルエーテル、および $-OC(=O)R^b$ (ここで R^b は、非置換の飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは非置換の不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキルである)からなる群より選択される非置換O連結型置換基である。

20

【0093】

他の例示的なO連結型置換基は、本明細書中に開示されるようなカルバメート、エーテルおよびカーボネートに対する定義によって提供され、ここで、そのカルバメート、エーテルおよびカーボネート官能基の一価の酸素原子が、それと会合するマーカッシュ構造または他の有機部分に結合される。

30

【0094】

他の局面において、炭素へのO連結型部分は二価であり、そして $=O$ および $-X-(CH_2)_n-Y$ を包含し、ここでXおよびYは独立して、SおよびOであり、そして下付き添え字nは、2または3であり、XとYとの両方が結合している炭素有するスピロ環系を形成する。

【0095】

「ハロゲン」は、本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素をいい、典型的には、 $-F$ または $-Cl$ である。

【0096】

「保護基」は、本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、それが連結している原子または官能基の、望ましくない反応への参加能力を阻止するまたは実質的に減少させる部分をいう。原子または官能基に対する典型的な保護基は、Greene(1999年)、「Protective groups in organic synthesis、第3版」、Wiley Interscienceにおいて提供されている。酸素、硫黄および窒素などのヘテロ原子に対する保護基は、求電子性の化合物とのこれらの望ましくない反応を最小限に抑えるまたは回避するために時々使用される。またある時には、保護基は、非保護のヘテロ原子の求核性および/または塩基性を減少させるまたは排除するために使用される。保護された酸素の非限定的例は、 $-OR^{PR}$ (式中、 R^{PR} は、ヒドロキシルに対する保護基である)により与え

40

50

られ、ヒドロキシルは典型的にはエステル（例えば酢酸エステル、プロピオン酸エステルまたは安息香酸エステル）として保護される。ヒドロキシルに対する他の保護基は、有機金属試薬または他の極めて塩基性の試薬の求核性との干渉を回避し、この目的で、ヒドロキシルは典型的には、限定されないが、アルキルまたはヘテロシクリルエーテル（例えば、メチルまたはテトラヒドロピラニルエーテル）、アルコキシメチルエーテル（例えば、メトキシメチルまたはエトキシメチルエーテル）、必要に応じて置換されているアリールエーテル、およびシリルエーテル（例えば、トリメチルシリル（TMS）、トリエチルシリル（TES）、tert-ブチルジフェニルシリル（TB DPS）、tert-ブチルジメチルシリル（TBS/TB DMS）、トリイソプロピルシリル（TIPS）および[2-(トリメチルシリル)エトキシ]-メチルシリル（SEM））を含めたエーテルとして保護される。窒素保護基は、 -NHR^{PR} または $\text{-N(R}^{\text{PR}}\text{)}_2$ （式中、 R^{PR} の少なくとも1つが窒素原子保護基であるか、または両方の R^{PR} が一緒になって窒素原子保護基を規定する）などの第一級または第二級アミンに対するものを含む。

10

【0097】

保護基は、分子内の他の箇所で、および所望する場合、新しく形成された分子の精製中に所望の化学転換を生じさせるために必要とされる反応条件下で、望ましくない副反応および/または保護基の早期の損失を阻止または実質的に回避することが可能であり、その新しく形成された分子の構造または立体化学的統合性に悪影響を及ぼさない条件下で除去することができる場合、保護基のために適切である。いくつかの局面において、適切な保護基は、官能基の保護に対して以前に記述されたものである。他の局面において、適切な保護基は、ペプチドカップリング反応に使用される保護基である。例えば、チューブバリン化合物の非環式または環式の塩基性単位の塩基性窒素原子のために適切な保護基は、tert-ブチルオキシカルボニル（BOC）などの、酸不安定なカルバメート保護基である。

20

【0098】

「エステル」は、本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、エステル官能基を定義する -C(=O)-O- との構造を有する、置換基、部分または基をいい、ここで、その構造のカルボニル炭素原子は、別のヘテロ原子に直接接続されず、それと会合する有機部分の水素または別の炭素原子に直接接続されており、その一価の酸素原子は、ラク톤を提供するように、異なる炭素原子で同じ有機部分に結合されるか、またはマーカッシュ構造もしくは他の何らかの有機部分に結合される。典型的には、エステルは、エステル官能基に加えて、1個～50個の炭素原子、典型的には、1個～20個の炭素原子またはより典型的には、1個～8個、1個～6個または1個～4個の炭素原子、および0個～10個、独立して選択されるヘテロ原子（例えば、O、S、N、P、Siであるが、通常O、SおよびN）、典型的には0個～2個のヘテロ原子を含む有機部分を含むか、またはそれらからなり、ここで、その有機部分は、 -C(=O)-O- 構造に（すなわち、エステル官能基を介して）結合されることにより、有機部分 -C(=O)-O- または -C(=O)-O- 有機部分の式を有する構造を提供する。

30

【0099】

エステルが、それが会合するマーカッシュ構造または他の有機部分の置換基または可変基であるとき、その置換基は、エステル官能基の一価の酸素原子を介して、この構造または他の有機部分に結合され、その結果、これは一価O連結型置換基であり、これは時々、アシロキシと称される。そのような場合、エステル官能基のカルボニル炭素に結合される有機部分は、代表的には、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$ アルキニル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{24}$ アリール、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{24}$ ヘテロアリール、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{24}$ ヘテロシクリルであるか、または例えば1個、2個、3個もしくは4個の置換基を有する、これらのうちのいずれか1つの置換誘導体であり、より代表的には、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{12}$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{12}$ アルキニル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアリール、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロシクリル、または例えば1個、2個もしくは3個の置換基を有する、これらのうちのいずれか1つの置換誘導体であるか、または C_1

40

50

～C₈アルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈アルキニル、もしくはフェニル、または例えば1個もしくは2個の置換基を有するこれらのうちのいずれか1つの置換誘導体であり、ここで各独立して選択される置換基は、必要に応じたアルキル置換基について本明細書中で定義されるとおりであるか、または非置換C₁～C₆アルキルもしくは非置換C₂～C₆アルケニルである。

【0100】

例示的なエステルは、例として、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、イソプロピオン酸エステル、イソ酪酸エステル、酪酸エステル、吉草酸エステル、イソ吉草酸エステル、カプロン酸エステル、イソカプロン酸エステル、ヘキサン酸エステル、ヘプタン酸エステル、オクタン酸エステル、フェニル酢酸エステルおよび安息香酸エステルであるがこれらに限定されないか、または—OC(=O)R^bとの構造（ここで、R^bは、アシルオキシO連結型置換基に対して定義されたとおりであり、典型的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチルプロパン-1-イル、2,2-ジメチルプロパン-1-イル、プロパン-2-エン-1-イル、およびビニルからなる群より選択される）を有する。

10

【0101】

「エーテル」は、本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、カルボニル部分に結合されていない1、2、3、4個またはそれを超える、典型的には1または2個の、—O—（すなわち、オキシ）部分を含む有機部分、有機基または有機置換基をいい、ここで、2つの—O—部分は、互いに対してすぐ隣に存在していない（すなわち、直接結合していない）。典型的には、エーテルは、—O—有機部分の式（式中、有機部分は、エステル官能基に結合される有機部分に対して記載されたとおりであり、例えば、有機部分—O—C(=O)—O—であるか、または必要に応じて置換されたアルキル基について本明細書中に記載されたとおりである）を含む。エーテルが、これが関連するマーカッシュ構造または他の有機部分の置換基または可変基として記載される場合、このエーテル官能基の酸素は、これが関連しているマーカッシュ式に結合しており、そして時々、「アルコキシ」基と記載され、これは、例示的なO連結型置換基である。いくつかの局面において、エーテルO連結型置換基は、C₁～C₂₀アルコキシまたはC₁～C₁₂アルコキシであって、必要に応じて1個、2個、3個または4個、代表的には1個、2個または3個の置換基で置換されているものであり、そして他の局面においては、C₁～C₈アルコキシまたはC₁～C₆アルコキシであって、必要に応じて1個または2個の置換基で置換されているものであり、ここで各独立して選択される置換基は、必要に応じたアルキル置換基について本明細書中で定義されたとおりであり、そしてさらに他の局面においては、エーテルO連結型置換基は、非置換の、飽和または不飽和のC₁～C₄アルコキシ（例えば、例として、これらに限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシおよびアリルオキシ（すなわち、—OCH₂CH=CH₂））である。

20

30

【0102】

「アミド」とは、本明細書で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、R—C(=O)N(R^c)—または—C(=O)N(R^c)₂の構造を有し、これには他のヘテロ原子がカルボニル炭素に直接していない、必要に応じて置換された官能基を有する部分をいい、ここで各R^cは独立して、水素、保護基または独立して選択される有機部分であり、そしてRは、水素または有機部分であり、ここでR^cから独立して選択される有機部分は、エステル官能基に結合している有機部分について本明細書中に記載されたとおりであるか（例えば、R—C(=O)N(R^c)—有機部分もしくは有機部分—C(=O)N(R^c)₂）、または必要に応じて置換されたアルキル基について本明細書中に記載されたとおりである。アミドが、これが関連するマーカッシュ構造または他の有機部分に対する置換基または可変基として列挙される場合、そのアミド官能基のアミド窒素原子またはカルボニル炭素原子が、その構造または他の有機部分に結合される。アミドは、典型的には、酸塩化物などの酸ハロゲン化物と、第一級または第二級

40

50

アミンを含有する分子とを縮合させることによって調製される。代わりに、いくつかの局面において、カルボン酸含有分子の活性化したエステルを介して進行する、ペプチド合成の技術分野で周知のアミドカップリング反応が使用される。ペプチドカップリング方法を介したアミド結合の例示的な調製が、Benoiton (2006年)「Chemistry of peptide synthesis」、CRC Press; Bodansky (1988年)「Peptide synthesis: A practical textbook」Springer-Verlag; Frinkin, M. ら、「Peptide Synthesis」Ann. Rev. Biochem. (1974年) 43巻: 419~443頁において提供されている。活性化したカルボン酸の調製に使用される試薬は、Hanら、「Recent development of peptide coupling agents in organic synthesis」Tet. (2004年) 60巻: 2447~2476頁において提供されている。

10

【0103】

従って、いくつかの局面において、アミドは、カルボン酸をアミンと、カップリング剤の存在下で反応させることにより調製される。本明細書中で使用される場合、「カップリング剤の存在下で」は、このカルボン酸をカップリング剤と接触させ、これによって、この酸をその活性化誘導体（例えば、活性化エステルまたは混合無水物）に転換し、得られた酸の活性化誘導体の単離ありまたはなしで、その後または同時に、得られた活性化誘導体をこのアミンと接触させることを含む。いくつかの例において、活性化誘導体は、インサイチュで調製される。他の例において、活性化誘導体は、任意の望ましくない不純物を除去するために、単離され得る。

20

【0104】

「カーボネート」は、本明細書中で使用される場合、 $-O-C(=O)-O-$ を有する官能基を含む置換基、部分または基を意味する。典型的には、カーボネート基は、本明細書中で使用される場合、 $-O-C(=O)-O-$ 構造に結合した有機部分を含み、その有機部分は、エステル官能基に結合された有機部分（例えば、有機部分 $-O-C(=O)-O-$ ）について本明細書中に記載されるとおりである。カーボネートが、これが関連するマーカッシュ構造または他の有機部分の置換基または可変基であると記載されるとき、そのカーボネート官能基の一価の酸素原子の一方が、それと会合するこの構造または他の有機部分に結合され、他方が、エステル官能基に結合された有機部分に対して先に記載されたような別の有機部分の炭素原子に結合されるか、または必要に応じて置換されたアルキル基について本明細書中に記載されるとおりである。そのような場合、カーボネートは、例示的なO連結型置換基である。

30

【0105】

「カルバメート」は、本明細書中で使用される場合、 $-O-C(=O)N(R^c)-$ もしくは $-O-C(=O)N(R^c)_2$ 、または $-O-C(=O)NH$ （必要に応じて置換されたアルキル）もしくは $-O-C(=O)N$ （必要に応じて置換されたアルキル）₂によって表される必要に応じて置換されたカルバメート官能基構造を含む置換基、部分または基を意味し、ここで、その独立して選択される必要に応じて置換されたアルキルは、例示的なカルバメート官能基置換基であり、そして代表的に、必要に応じて置換されたC₁~C₁₂アルキルまたはC₁~C₈アルキル、より代表的には、必要に応じて置換されたC₁~C₆アルキルまたはC₁~C₄アルキルであり、ここで各R^cは、独立して選択され、独立して選択されるR^cは、水素、保護基または有機部分であり、その有機部分は、エステル官能基に結合される有機部分について（例えば、 $-O-C(=O)N(R^c)-$ 有機部分もしくは有機部分 $-O-C(=O)N(R^c)_2$ により）本明細書中に記載されるとおりであるか、または必要に応じて置換されたアルキル基について本明細書中に記載されるとおりである。典型的には、カルバメート基は、R^cから独立して選択される有機部分をさらに含み、その有機部分は、 $-O-C(=O)-N(R^c)-$ 構造を介して結合されるエステル官能基に結合される有機部分（例えば、有機部分 $-O-C(=O)-O-$ ）について本明細書中に記載されるとおりであり、得られる構造は、有機部分 $-O-C$

40

50

(=O) - N (R^c) - または - O - C (=O) - N (R^c) - 有機部分との式を有する。カルバメートが、これが関連するマーカッシュ構造または他の有機部分の置換基または可変基であると記載される場合、カルバメート官能基の一価の酸素 (O 連結型) または窒素 (N 連結型) が、そのマーカッシュ式または有機部分に結合される。カルバメート置換基の結合は、明示的に示される (N または O 連結型) か、またはこの置換基について言及している文脈において暗に意味される。本明細書中に記載される O 連結型カルバメートは、例示的な一価の O 連結型置換基である。

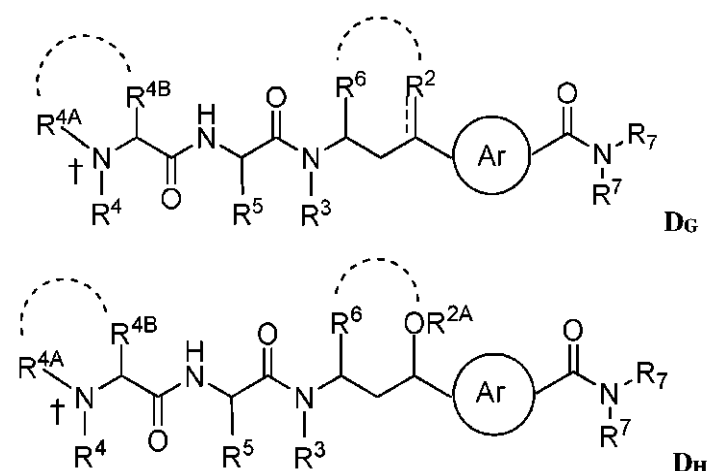
【0106】

「チューブリシン薬物」または「チューブリシン化合物」とは、本明細書中で使用される場合、細胞傷害活性、細胞分裂抑制活性、または抗炎症活性を有するペプチドベースのチューブリシン破壊剤であり、1 個の天然または非天然アミノ酸成分、および 3 個の他の非天然アミノ酸成分からなり、ここでこれらの非天然成分のうちの 1 個は、中心の 5 員または 6 員ヘテロアリーレン部分により特徴付けられ、そして別の非天然成分は、第三級アミンを提供し、これは、標的化剤と結合して、四級化アミンの形態のリガンド薬物結合体 (LDC) を形成するために使用され得、その結果、このチューブリシン薬物が四級化薬物単位になる。

【0107】

チューブリシン化合物は一般に、D_G または D_H :

【化 8】



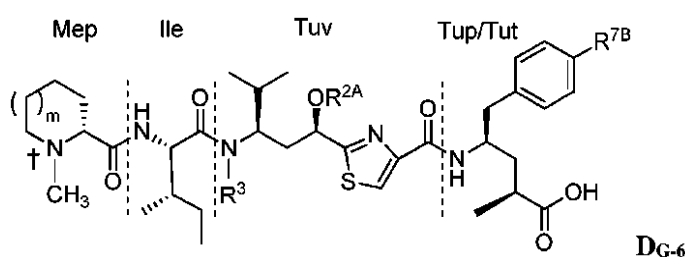
【0108】

の構造を有し、ここで真っ直ぐな破線は、必要に応じた二重結合を示し、湾曲した破線は、必要に応じた環化を示し、円で囲んだ A r は、チューブリシン炭素骨格中で 1, 3 - 置換され、必要に応じて他の箇所でも置換されている、アリーレンまたはヘテロアリーレンを示し、ここでこのアリーレンまたはヘテロアリーレンならびに他の可変基は、本明細書中の実施形態で定義されるとおりである。

【0109】

天然に存在するチューブリシン化合物は、D_{G-6} の構造

【化 9】



【0110】

を有し、そして垂直な破線により示されるように、4 つのアミノ酸サブユニット (N - メ

チルーピペコリン酸 (M e p)、イソロイシン (I l e)、チューブバリン (T u v)、およびチューブフェニルアラニン (T u p、 $R^7 A$ が水素である場合) またはチューブチロシン (T u t、 $R^7 A$ が $-OH$ である場合) のいずれかと名称が記載される) に好都合に分割される。約 10 種類の天然に存在するチューブリシンが現在公知であり、これらはチューブリシン A-I、チューブリシン U、チューブリシン V およびチューブリシン Z と命名されており、これらの構造は、チューブリシンベースの四級化薬物単位の実施形態において規定される、構造 $D_G - 6$ についての可変基によって示されている。

【0111】

プレチューブリシン (p r e t u b u l y s i n) は一般に、構造 D_G 、 $D_G - 6$ 、または D_H を有し、ここで R^3 は $-CH_3$ であり、そして $R^2 A$ は水素である。そしてデスメチルチューブリシンは、 D_G 、 $D_G - 6$ 、または D_H の構造を有し、ここで R^3 は水素であり、そして R^3 が水素であり、そして他の可変基はチューブリシンについて記載されるとおりである、チューブリシンベースの四級化薬物単位の実施形態によって与えられる、他のチューブリシン構造を含む。プレチューブリシンおよびデスメチルチューブリシンは、必要に応じて、チューブリシンの定義に含まれる。

10

【0112】

チューブリシンベースの四級化薬物単位の実施形態における、構造 D_G 、 $D_G - 6$ 、 D_H 、および本明細書中に記載される他のチューブリシン構造において、示される (+) 窒素原子は、このような構造がリガンド薬物結合体、薬物リンカー化合物またはその前駆体に、四級化チューブリシン薬物単位として対応するかまたは組み込まれる場合に、四級化される部位である。代表的に、 D^+ の四級化部分は、チューブリシン化合物の第四級アミン含有 N-末端成分の窒素原子の、自壊性スパーサー単位の P A B または P A B 型部分のベンジル炭素への共有結合から生じる。

20

【0113】

「薬学的に受容可能な塩」は、本明細書で使用する場合、化合物の薬学的に受容可能な有機塩または無機塩を指す。化合物は、典型的には少なくとも 1 つのアミノ基を含有し、従ってこのアミノ基を用いて酸付加塩を形成することができる。例示的な塩として、これらに限定されないが、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物塩、臭化物塩、ヨウ化物塩、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチレート、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびパモ酸塩 (すなわち、1, 1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩)) が挙げられる。

30

【0114】

薬学的に受容可能な塩は、酢酸イオン、コハク酸イオンまたは他の対イオンなどの、別の分子の組み込みを包含し得る。対イオンは代表的に、親化合物に導入される電荷を安定化させる、有機部分または無機部分である。薬学的に受容可能な塩は、1 個または 1 個より多くの荷電原子を、その構造に有する。複数の荷電原子が薬学的に受容可能な塩の一部である例において、代表的に、複数の対イオンが存在するか、または多価に荷電した 1 個の対イオンが存在する。従って、薬学的に受容可能な塩は、1 個またはそれより多くの荷電原子、および 1 個またはそれより多くの対イオンを有し得る。代表的に、四級化チューブリシン薬物単位は、薬学的に受容可能な塩形態である。これらの局面において、四級化チューブリシン薬物単位の N-末端成分の四級化窒素は、薬学的に受容可能な対イオンと会合しており、そして他の局面において、C-末端成分のカルボン酸もまた、イオン化形態で存在して、薬学的に受容可能な対イオンと会合している。

40

【0115】

典型的には、薬学的に受容可能な塩は、P. H. S t a h l および C. G. W e r m u t h (編) H a n d b o o k o f P h a r m a c e u t i c a l S a l t s : P

50

properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA、2002年に記載されているものから選択される。塩の選択は、薬物製品が示さなければならない特性に依存し、この特性は、意図される投与経路（複数可）に応じた様々なpH値での十分な水性溶解度、取扱いならびに促進条件下（すなわち、40℃および75%相対湿度で保存した場合の分解または固体変化を判定するため）で化学的および固体安定性を判定することによる必要とされる貯蔵寿命に適切な、流れ特性ならびに低い吸湿性（すなわち、水吸収対相対湿度）を有する、結晶化度を含む。

【0116】

「抗体」は、本明細書で使用する場合、最も幅広い意味で使用され、インタクトのモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、単一特異性抗体、多特異性の抗体（例えば、二重特異性抗体）、および所望の生物学的活性を示すその抗原結合フラグメントを具体的に網羅するが、ただし、抗体フラグメントは、所望の数の四量化薬物-リンカー部分に対する必要な数の結合部位を有するものとする。天然の形態の抗体は、テトラマーであり、そして代表的に、各対が1つの軽鎖および1つの重鎖を有する、2つの同一の対のイムノグロブリン鎖からなる。各対において、軽鎖および重鎖の可変領域（VLおよびVH）が一緒になって、抗原への結合の主な原因となる。軽鎖および重鎖の可変ドメインは、「相補性決定領域」または「CDR」とも呼ばれる3つの超可変領域により分断される枠組み領域からなる。いくつかの局面において、定常領域は、免疫系により認識され、そして免疫系と相互作用し（例えば、Janeway et al., 2001, Immunol. Biology, 5th Ed., Garland Publishing, New Yorkを参照のこと）、これによって、エフェクター機能を発揮する。抗体には、任意のアイソタイプ（例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、およびIgA）またはこれらのサブクラス（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1およびIgA2）が含まれる。抗体は、任意の適切な種に由来する。いくつかの局面において、抗体は、ヒト起源またはマウス起源である。このような抗体としては、ヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体が挙げられる。抗体またはその抗体フラグメントは、本発明のリガンド薬物結合体に抗体リガンド単位として対応するか、または組み込まれる、例示的な標的化剤である。

【0117】

一部の局面において、抗体は、過剰増殖細胞または過剰刺激された哺乳動物細胞（これらは例示的な異常細胞である）上のエピトープに選択的および特異的に結合し、エピトープは、正常細胞とは対照的に、異常細胞により優先的に提示されるか、もしくは異常細胞でより特徴的であり、または、異常細胞の部位に局在しない正常細胞とは対照的に、異常細胞の付近の正常細胞により優先的に提示されるか、もしくは異常細胞の付近の正常細胞でより特徴的である。これらの局面において、哺乳動物細胞は典型的にはヒト細胞である。リガンド単位に組み込まれる抗体の他の局面は、リガンド薬物結合体についての実施形態によって記載されている。

【0118】

「モノクローナル抗体」は、本明細書で使用する場合、実質的に均質な抗体の集団から得た抗体を指し、すなわち、微量に存在し得る、起こり得る天然由来の突然変異および／またはグリコシル化パターンの差異を除いて、集団をなす個々の抗体は同一である。モノクローナル抗体は、極めて特異的であり、単一の抗原性部位に方向づけられている。修飾語「モノクローナル」は、実質的に均質な抗体の集団から得たものであるという抗体の性質を示し、任意の特定の方法による抗体の産生が必要とされると解釈されてはならない。

【0119】

「リガンド薬物結合体」または「LDC」とは、この用語が本明細書中で使用される場合、標的化剤に対応するかまたは組み込まれるリガンド単位（L）、およびチューブリン化合物に組み込まれるかまたは構造が対応する四級化チューブリン薬物単位（D⁺）からなる構造物をいい、ここでLおよびD⁺は、リンカー単位（LU）を介して互いに結

合しており、ここでこのリガンド薬物結合体は、標的化される部分に、その標的化リガンド単位を介して選択的に結合する。いくつかの例において、用語リガンド薬物結合体は、各リガンド単位に結合している D^+ 単位の数および／または D^+ 単位が結合しているリガンド単位上の位置が主に異なる、複数の個々の結合体化合物（すなわち、組成物）である。他の例において、用語リガンド薬物結合体は、この組成物の個々のメンバーまたは化合物に適用される。下で定義されるような、抗体薬物結合体は、リガンド薬物結合体の 1 つの種類であり、そのリガンド単位が、抗体またはその抗原結合フラグメントのリガンド単位であるものである。リガンド薬物結合体は、 $L - (L_R - B_b - (A - W - Y - D^+)_{n})_p$ の一般式を有し、ここで L_R は、 L_{SS} / L_S または他の一次リンカーであり、これは、 L_b 含有部分を有し、これは、他の可変基と一緒に、他の箇所でも定義される。

10

【0120】

「抗体薬物結合体」または「ADC」とは、この用語が本明細書中で使用される場合、四級化チューブリシン薬物単位に、介在するリンカー単位を介して共有結合している、抗体残基またはその抗原結合フラグメント（いくつかの局面において、抗体リガンド単位と称される）をいう。時々、この用語は、モノクローナル抗体について先に記載されたような順序およびグリコシル化パターンの変動が可能である、同じ D^+ 、リンカー単位およびリガンド単位、またはポリクローナル抗体について代表的に見出されるような実質的に同じ抗体リガンド単位を有する、結合体化合物の集合体（すなわち、集団または複数）をいい、これらはいくつかの局面において、各抗体残基に結合している四級化チューブリシン薬物リンカー部分の、可変の負荷および／または分布を有する（例えば、複数のこのような化合物中の任意の 2 つの抗体薬物結合体化合物の四級化チューブリシン薬物単位 (D^+) の数が同じであるが、標的部分へのこれらの結合部位の位置が異なる場合など）。これらの例において、抗体薬物結合体は、結合体化合物の平均薬物負荷によって記載される。抗体薬物結合体組成物における、抗体リガンド単位またはその抗原結合フラグメントあたりの四級化薬物単位の平均数（すなわち、抗体薬物結合体化合物の集団についての平均数であり、これは、いくつかの局面において、その集団中に存在する抗体薬物結合体化合物の各々における抗体リガンド単位上の結合した四級化チューブリシン薬物単位の数、および／またはそれらの位置が、主として異なる）。これに関連して、 p は、約 2 ～ 約 24、または約 2 ～ 約 20 の範囲の数であり、そして代表的には、約 2、約 4、約 8、約 10 または約 12 の数である。他の関連で、 p は、抗体薬物結合体化合物の集団内の抗体薬物結合体の 1 個の抗体リガンド単位に共有結合している四級化チューブリシン薬物単位の数を表し、ここでこの集団の化合物は、いくつかの局面において、結合した四級化チューブリシン薬物単位の数および／または位置が主として異なる。これに関連して、 p は、 p' と表され、そして 1 ～ 24 または 1 ～ 20、代表的には 1 ～ 12 または 1 ～ 10、そしてより代表的には 1 ～ 8 の範囲の整数である。他の局面において、抗体標的化剤の利用可能な反応性官能基の本質的に全てが、四級化薬物単位への結合のための共有結合を形成し、これは、最大数の四級化薬物リンカー部分に結合した抗体リガンド単位を提供し、その結果、抗体薬物結合体組成物の p の値は、この組成物の抗体薬物結合体化合物の各 p' の値についてと同じであるか、またはほぼ同じであり、その結果、より低い p' の値を有する抗体薬物結合体化合物が、存在する場合には、少量のみ存在し、この存在は、電気泳動または適切なクロマトグラフィー法（例えば、HIC、逆相 HPLC もしくはサイズ排除クロマトグラフィー）を使用して、検出される。

20

30

40

【0121】

結合反応からの調製物中の抗体リガンド単位あたりの四級化チューブリシン薬物単位の平均数は、いくつかの局面において、上記のような従来のクロマトグラフィー手段を、質量分析検出を組み合わせることによって、特徴付けられる。他の局面において、結合体化合物の量的分布は、 p' の値の観点で決定される。これらの例において、 p' が抗体薬物結合体組成物からの、他の D^+ 負荷を有するものからの特定の値である、均質な抗体薬物結合体化合物の分離、精製および特徴付けは、上記クロマトグラフィー法などの手段によって、達成できる。

50

【0122】

「薬物リンカー化合物」とは、これらの用語が本明細書で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、一次リンカー、存在する必要に応じた二次リンカー、および四級化チューブリシン薬物単位 (D^+) を有する化合物をいい、ここでこの一次リンカーは、リガンド共有結合前駆体 (L_b') 部分からなり、これは、標的化剤と反応して、 L_b とリガンド単位との間に共有結合を形成することが可能であり、このリガンド単位は、この標的化剤を組み込むかまたはこの標的化剤に対応する。薬物リンカー化合物は、 $L_R - (B_b - (A - W - Y - D^+) _n) _p$ の一般式を有し、この一般式について、可変基は他の箇所にて定義されており、ここで L_R は、いくつかの局面においては L_{SS} であり、そしてときどき、それぞれ L_R' および L_{SS}' と示されて、これらがリガンド薬物結合体における L_R および L_{SS} への前駆体であることを明示的に示す。

10

【0123】

「選択的および結合する」および「選択的に結合する」とは、これらの用語が本明細書で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、同族の標的化される抗原と免疫学的に選択的かつ特異的な様式で結合できるが、数多くの他の抗原とは結合しない、抗体薬物結合体における標的化される部分としての、抗体、その抗原結合フラグメントまたは抗体リガンド単位をいう。典型的には、抗体またはその抗原結合フラグメントは、標的化される抗原に少なくとも約 $1 \times 10^{-7} M$ 、好ましくは、約 $1 \times 10^{-8} M \sim 1 \times 10^{-9} M$ 、 $1 \times 10^{-10} M$ または $1 \times 10^{-11} M$ の親和性で結合し、密接に関連する抗原以外の非特異的抗原（例えば、BSA、カゼイン）への結合に対する親和性よりも少なくとも2倍高い親和性でその所定の抗原に結合し、ここで、前記親和性は、抗体またはその抗原結合フラグメントが、リガンド薬物結合体に対応するか、または抗体リガンド単位としてリガンド薬物結合体に組み込まれているとき、実質的に保持される。

20

【0124】

「標的化剤」とは、本明細書で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、標的化される部分への選択的な結合が可能であり、かつリガンド薬物結合体にリガンド単位として組み込まれているとき、またはリガンド薬物結合体のリガンド単位が標的化剤と構造的に対応しているかまたはこの標的化剤の構造を組み込んでおり、そのリガンド単位が結合体の標的化部分であるとき、その能力を実質的に保持している、作用物質をいう。いくつかの局面において、標的化剤は、異常細胞に特徴的であるか、または正常細胞と比較してより高いコピー数で異常細胞上に存在する、近接可能な抗原に選択的かつ特異的に結合する、抗体またはその抗原結合フラグメントであるか、あるいは免疫選択的な細胞傷害性を達成する程度まで（これは、認容可能な治療指数と解釈されるべきである）これらの細胞が見出される周囲環境に特定のものである、近接可能な抗原である。他の局面において、標的化剤は、異常細胞に特徴的であるかまたはそれらの細胞上により多く存在している接近可能なレセプター、あるいは異常細胞が見られる周辺の環境の細胞に特有の接近可能なレセプターに特異的に結合するレセプターリガンドである。典型的には、標的化剤は、異常な哺乳動物細胞の標的化される部分、より典型的には、異常なヒト細胞の標的化される部分に選択的に結合する本明細書中で定義されるような抗体またはその抗原結合フラグメントである。

30

40

【0125】

「標的化される部分」とは、本明細書中で定義される場合、非結合形態の標的化剤によって、またはリガンド薬物結合体の標的化部分（これは、標的化剤に対応するかもしくは組み込む結合体のリガンド単位である）によって、特異的に認識される部分である。いくつかの局面において、標的化される部分は、異常細胞の内部、表面または近隣に存在し、そして代表的に、正常細胞と比較して、異常細胞により大きい存在度もしくはコピー数で存在するか、または十分な程度まで異常細胞が存在しない正常細胞の環境と比較して、異常細胞の環境においてより大きい存在度もしくはコピー数で存在することにより、免疫選択的細胞傷害性を提供し、これは、認容可能な治療指数と解釈されるべきである。いくつ

50

かの局面において、標的化される部分は、抗体による選択的かつ特異的な結合のために接近可能な抗原であり、その抗体は、リガンド薬物結合体組成物またはその化合物の抗体リガンド単位として組み込まれているかまたは対応している、例示的な標的化剤である。他の局面において、標的化される部分は、細胞外で接近可能な細胞膜レセプターに対するリガンドの標的化部分であり、その細胞膜レセプターは、そのレセプターリガンドを組み込んでいるかまたはそのレセプターリガンドと構造的に対応しているリガンド薬物結合体もしくはその化合物のリガンド単位によって提供される同族の標的化部分が結合すると内部移行され得るか、または細胞表面レセプターの結合の後にリガンド薬物結合体化合物の受動輸送または促進性輸送が可能である。これらの例のうちのいくつかにおいて、標的化される部分は、異常な哺乳動物細胞上、またはそのような異常細胞の環境に特徴的な哺乳動物細胞上に存在する。これらの例のうちの他のものにおいて、標的化される部分は、異常な哺乳動物細胞の抗原、より典型的には、異常なヒト細胞の標的化される部分である。

10

【0126】

「抗原」とは、結合していない抗体もしくはその抗原結合フラグメントに、またはこの抗体もしくはその抗原結合フラグメントに対応するかもしくは組み込む抗体リガンド単位を含む抗体薬物結合体に、選択的に結合することが可能である実体である。いくつかの局面において、抗原は、異常細胞に局在していない正常細胞と比較して、異常細胞によって優先的に提示される、細胞外から近接可能な細胞表面タンパク質、糖タンパク質、または炭水化物であり、そしてより頻繁には、細胞表面糖タンパク質である。ある場合には、抗原を有する異常細胞は、哺乳動物における過剰増殖細胞である。他の場合には、抗原を有する異常細胞は、哺乳動物における過剰活性化免疫細胞である。さらに他の局面において、特異的に結合した抗原は、過剰増殖細胞または過剰活性化免疫細胞の不在下で正常細胞により典型的に経験される環境とは対照的に、哺乳動物においてこのような異常細胞の特定の環境に存在する。また他の局面において、細胞表面抗原は、抗体薬物結合体（ADC）化合物の選択的結合後に内在化が可能であり、そして過剰増殖するまたは過剰刺激された免疫細胞がこのような異常細胞の不在下で見出される環境に特有である近傍の細胞に伴う。抗原は、抗体薬物結合体の、例示的な標的化される部分であり、ここでその標的化抗体リガンド単位は、標的化される抗原を優先的に認識し、従って、この抗原への選択的結合が可能である、抗体またはその抗原結合フラグメントに対応するかまたはこれを組み込む。

20

30

【0127】

本発明のADCに細胞表面から近接可能ながん細胞に関連する抗原としては、例として、限定されないが、CD19、CD70、CD30およびCD33が挙げられる。

【0128】

「標的細胞」、「標的化される細胞」または同様の用語は、本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、リガンド薬物結合体が、異常細胞の増殖または他の望まれない活性を阻害するために相互作用するようにデザインされた、意図される細胞である。いくつかの局面において、標的化される細胞は、過剰に増殖する細胞または過剰に活性化された免疫細胞であり、これらは、例示的な異常細胞である。典型的には、それらの異常細胞は、哺乳動物細胞、より典型的には、ヒト細胞である。他の局面において、標的化される細胞は、異常細胞の近傍に存在し、これにより、それらの近くの細胞に対するリガンド薬物結合体の作用は、異常細胞に対して、意図される効果を及ぼす。例えば、近くの細胞は、腫瘍の異常な血管構造に特徴的な上皮細胞であり得る。リガンド薬物結合体によるそれらの血管細胞の標的化は、これらの細胞に対して細胞傷害効果または細胞分裂抑制効果を間接的に及ぼし、すやうに、腫瘍の近くの異常細胞への栄養の送達の阻害をもたらすと考えられている。このような阻害は、異常細胞に対して細胞傷害効果または細胞分裂抑制効果を間接的に有し、そしてまた、四級化薬物単位のチューブリシン化合物としての放出の後、近くの異常細胞に対して直接的な細胞傷害効果または細胞分裂抑制効果を有する（すなわち、巻き添え効果）。

40

【0129】

50

「リガンド単位」とは、この用語が本明細書で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、リガンド薬物結合体の成分であり、そしてこの結合体の標的化部分であり、これは、その同族の標的化される部分に選択的に結合することが可能であり、そして標的化される部分を優先的に認識する標的化剤を組み込むか、またはその構造に対応する。リガンド単位 (L) としては、レセプターリガンド、細胞表面抗原に対する抗体およびトランスポーター基質由来のリガンド単位が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの局面において、リガンド薬物結合体組成物の結合体化合物によって結合されるべきレセプター、抗原またはトランスポーターは、正常細胞と比較して、異常細胞においてより大きい存在度で存在し、これによって免疫選択的細胞傷害性を及ぼし、これは、認容可能な治療指数と解釈されるべきである。他の局面において、この組成物のリガンド薬物結合体化合物によって結合されるべきレセプター、抗原またはトランスポーターは、異常細胞の部位から離れた正常細胞とは対照的に、異常細胞の近隣の正常細胞において、より大きい存在度で存在し、これによって、このリガンド薬物結合体化合物からの D^+ の放出のときに、近くにある異常細胞をチューブリシン化合物に選択的に曝露する。抗体リガンド単位を含むリガンド単位の様々な局面は、本発明の実施形態によって本明細書中にさらに説明される。

10

【0130】

「リンカー単位」とは、この用語が本明細書で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、四級化チューブリシン薬物単位 (D^+) とリガンド単位 (L) (これらの用語は、本明細書中で定義されるとおりである) との間に介在しており、それらに共有結合されている、リガンド薬物結合体における有機部分をいう。リンカー単位 (LU) は、その単位の必須の成分である一次リンカー (L_R)、および存在し、リガンド薬物結合体化合物の四級化薬物リンカー部分内で L_R と D^+ との間を、または薬物リンカー化合物内の D^+ と L_R との間を介在している、必要に応じた二次リンカー (L_O) (後者の場合、これがリガンド薬物結合体の L_R の前駆体であることを明示的に示すために、 L_R' と表され得る) を含む。いくつかの局面において、 L_R は、スクシンイミド (M^2) またはコハク酸アミド (M^3) 部分を含み、そして時々、 L_R が L_{SS} または L_S である場合、塩基性単位 (非環式または環式) を、リガンド薬物結合体化合物のリンカー単位内にさらに含み、そして他の局面において、一次リンカーは、マレイミド (M^1) 部分を薬物リンカー化合物に含み、そして時々、 L_R' が L_{SS}' である場合、保護またはプロトン化された塩基性単位 (非環式または環式) をさらに含む。薬物リンカー化合物は、本明細書中に記載される場合、時々、マレイミド (M^1) 部分を含むので、標的化剤の結合 (これはリガンド単位 (L) をもたらす) は、このような薬物リンカー化合物に対して、標的化剤の反応性チオール官能基の硫黄原子を介して、 M^1 のマレイミド環系のその硫黄原子のマイケル付加によって起こる。標的化剤が抗体またはその抗原結合フラグメントである場合、この反応性チオール官能基は、いくつかの局面において、ジスルフィド結合還元からもたらされる抗体のシステインチオール、および／またはネイティブ抗体アミノ酸残基の他の化学修飾、および／または遺伝子操作による導入により提供される。その付加の結果として、リガンド薬物結合体化合物のリンカー単位は、チオ置換スクシンイミド環系を有するスクシンイミド (M^2) 部分を含む。リンカー単位が塩基性単位を含む場合、この非環式または環式の塩基性単位が、自己安定化するリンカー (L_{SS}) (リガンド薬物結合体内の L_R が、 L_{SS} である) の部分として存在することに起因する、制御された条件下でのその環系のその後の加水分解は、本明細書中にさらに記載されるような自己安定化したリンカー (L_S) の成分であるコハク酸アミド (M^3) 部分をもたらす。結果として、リガンド薬物結合体化合物における L_{SS} は加水分解されて、 L_{SS} としての L_R は L_S になる。その加水分解は、スクシンイミド環系と適切に近接している本明細書中にさらに記載されるような塩基性単位 (BU) のおかげで制御可能である。塩基性単位が L_R に存在しない場合、このスクシンイミド部分の加水分解は依然として起こり得るが、制御されない様式で起こり得る。

20

30

40

【0131】

50

「一次リンカー」とは、この用語が本明細書で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、リガンド薬物結合体のためのリガンド単位への結合部位を提供し、そして薬物リンカー化合物においては、この結合を提供することが可能である、リンカー単位 (LU) の必要な成分をいう。いくつかの局面において、一次リンカーは、リガンド薬物結合体または薬物リンカー化合物における自己安定する (L_{ss}) リンカーであり、そして他の局面においては、本明細書中にさらに記載されるように、リガンド薬物結合体における自己安定化した (L_s) リンカーである。薬物リンカー化合物またはリガンド薬物結合体における L_{ss} 一次リンカーは、それぞれ塩基性単位の近くのマレイミド (M^1) 部分またはスクシンイミド (M^2) 部分により特徴付けられ、一方で、リガンド薬物結合体組成物またはその化合物における L_s 一次リンカーは、塩基性単位の近くのコハク酸アミド (M^3) 部分により特徴付けられる。本発明の L_{ss} または L_s 一次リンカーはまた、 M^1 もしくは M^2 のマレイミド環系もしくはスクシンイミド環系のイミド窒素、または M^3 のアミド窒素に結合する $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分によって特徴付けられ、ここでこのアルキレン部分は、いくつかの局面において、非環式塩基性単位により置換されており、そして必要に応じた置換基によってさらに置換され得るか、または他の局面において、必要に応じて置換された環式塩基性単位を組み込む。塩基性単位を含まない一次リンカーもまた、 M^1 または M^2 のマレイミド環系またはスクシンイミド環系のイミド窒素に結合した $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分を含み得る。 L_{ss} 一次リンカーを有する薬物リンカー化合物は代表的に、一般に $L_{ss} - L_O - D^+$ として表され、一方で、 L_{ss} 一次リンカーを有するリガンド薬物結合体は代表的に、一般に $L - (L_{ss} - L_O - D^+)_p$ として表され、そして L_s 一次リンカーを有するものは代表的に、一般に $L - (L_s - L_O - D^+)_p$ として表され、ここで可変基は、本明細書中で先に定義されたとおりである。

10

20

30

40

50

【0132】

L_{ss} (これは時々、薬物リンカー化合物におけるリガンド薬物結合体の L_{ss} の前駆体であることを明示的に示すために、 L_{ss}' と示される) または他の M^1 含有一次リンカーのマレイミド (M^1) 部分は、標的化剤のチオール官能基と反応して、リガンド薬物結合体の一次リンカーにおいてチオ置換スクシンイミド部分 (M^2) を形成することができ、ここで、そのチオ置換基は、標的化剤を組み込んでいるかまたはその構造に対応しているリガンド単位であり、そのリガンド単位は、標的化剤のチオール官能基の1つ由来の硫黄原子を介して M^2 に結合されている。その反応の結果として、標的化剤は、リガンド単位として、一次リンカーに共有結合されるようになる。その後の L_{ss} 一次リンカーの M^2 の加水分解によって、 M^2 がコハク酸アミド部分 (M^3) に転換される L_s 一次リンカーがもたらされる。そのリンカー部分は、加水分解に対するそのスクシンイミド環系の2つのカルボニル基の相対的な反応性に応じて、2つの位置異性体 (M^{3A} および M^{3B}) の混合物として存在し得る。

【0133】

「リガンド共有結合部分」とは、この用語が本明細書で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、リガンド単位 (L) とこのリンカー単位の残部とを相互接続する、リガンド薬物結合体中のリンカー単位 (LU) の部分をいい、そして薬物リンカー化合物中の対応するリガンド共有結合前駆体 (L_b') 部分と標的化部分との反応から誘導される。例えば、 L_b' がマレイミド部分 (M^1) を含む場合、この部分と、標的化部分の反応性チオール官能基との反応は、 L_b' をリガンド共有結合 (L_b) 部分に転換し、その結果、チオ置換スクシンイミド部分が得られ、ここでそのチオ置換基は、標的化部分に対応するかまたはこれを組み込むリガンド単位の硫黄原子を含む。別の例において、 L_b' が活性化カルボン酸官能基を含む場合、この官能基と、標的化部分のリジンの ϵ アミノ基との反応は、この官能基をアミドに転換し、ここでこのアミド官能基は、 L_b と、結合したリガンド単位との間で共有される。これから得られる他の L_b' 含有部分および L_b 含有部分は、本発明の実施形態に記載されている。いくつかの例において、標的化部分は、二官能性分子から誘導されて中間体を提供し、これは L_b' 部

分と縮合される。この縮合の結果、このように形成される L_b 部分は、この二官能性分子および L_b' に起因する原子を有する。

【0134】

「リガンド共有結合の前駆体」は、リンカー単位、またはリンカー単位の調製に使用されるその部分構造の部分であり、リガンド薬物結合体の調製中に標的化される部分に共有結合することが可能であり、リガンド薬物結合体の調製の際にリガンド結合部分前駆体 (L_b') 部分がリガンド共有結合 (L_b) 部分に変換される。一部の局面において、 L_b' 部分は、典型的には、抗体もしくはその抗原結合フラグメントに対して固有であるか、また化学転換もしくは遺伝子操作により抗体もしくはその抗原結合フラグメントに導入される、求核剤または求電子剤と反応することが可能な官能基を有する。いくつかの局面において、求核剤は、抗体もしくはその抗原結合フラグメントを構成するペプチドのN末端アミノ基、またはこのペプチドのリシン残基のエプシロンアミノ基である。他の局面において、求核剤は、遺伝子操作により、または抗体もしくはその抗原結合フラグメントの鎖間ジスルフィド（単数または複数）の化学的な還元により導入されるシステイン残基由来のスルフヒドリル基の硫黄原子である。一部の局面において、求電子剤は、抗体の炭水化物部分の選択的酸化により導入されるアルデヒドであるか、または遺伝子操作されたtRNA/tRNA合成酵素対を使用して抗体に導入された非天然アミノ酸由来のケトンである。反応性官能基を導入して抗体中に結合部位を提供するための、これらおよび他の方法は、BehrensおよびLiu「Methods for site-specific drug conjugation to antibodies」mAB（2014年）6巻（1号）：46～53頁により概説されている。

10

20

【0135】

「二次リンカー」とは、本明細書で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、リンカー単位 (L_U) における有機部分をいい、ここで、その二次リンカー (L_O) は、存在し、四級化チューブリシン薬物単位と一次リンカー (L_R) とを相互接続するそのリンカー単位の必要に応じた成分であり、この一次リンカー (L_R) は、いくつかの局面では薬物リンカー化合物もしくはリガンド薬物結合体化合物の自己安定化する (L_{SS}) リンカーであるか、または L_{SS} の加水分解の際に得られるリガンド薬物結合体化合物の自己安定化した (L_S) リンカーである。典型的には、 L_R は、 L_R と L_O との間で共有されるヘテロ原子または官能基を介して L_O に結合され、ここで L_O は、PABまたはPAB型部分を有する自壊性スペーサー単位 (Y)、およびペプチド切断可能単位をさらに含む。これらの局面において、 W 、 Y および D^+ は、 $-W-Y-D^+$ により表されるように、直線状の立体配置で配置され、ここで切断可能単位 W はペプチド切断可能単位であり、そして D^+ に結合している Y は、PABまたはPAB型の自壊性スペーサー単位である。他の局面において、 L_O は、グルクロニド単位を含み、そのグルクロニド単位において、PABまたはPAB型の自壊性部分を有する自壊性スペーサー単位は、切断可能なグリコシド結合を介して炭水化物部分 (S_u) に結合されており、その炭水化物部分、および S_u を Y に結合させているグリコシドのヘテロ原子 (E') は、 W' と称される。これらの局面において、切断可能単位 W は、 $-Y(W')-$ の式のグルクロニド単位であり、そして W' 、 Y および D^+ は、 $-Y(W')-D^+$ によって表されるような直交配置で配置され、ここで W' および D^+ に結合している Y は、PABまたはPAB型の自壊性スペーサー単位である。

30

40

【0136】

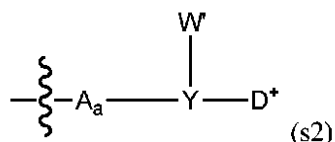
それらの局面のいずれかにおいて、二次リンカーは、 L_U が、1つより多い四級化薬物単位に結合されるとき、第一の必要に応じたストレッチャー単位 (A) および／または分枝単位 (B) をさらに含み得る。存在する場合、第一の必要に応じたストレッチャー単位は、 L_R （いくつかの局面においては L_{SS} または L_S である）を、 B の存在もしくは非存在に依存して必要に応じてその仲介により、二次リンカーの残部と相互接続するか、または必要に応じて、必要に応じた第二のストレッチャー単位である A_O によって、 D^+ と、 W がペプチド切断可能単位である場合には $-W-Y-$ を介して、もしくは W がグルクロ

50

【 0 1 3 7 】

【 0 1 3 8 】

【化 1 0】

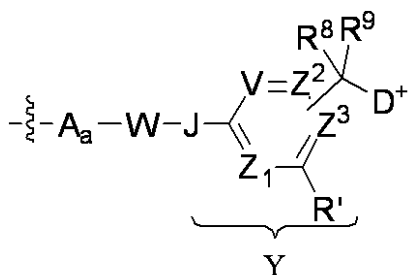


【 0 1 3 9 】

【 0 1 4 0 】

【 0 1 4 1 】

【化 1 1】

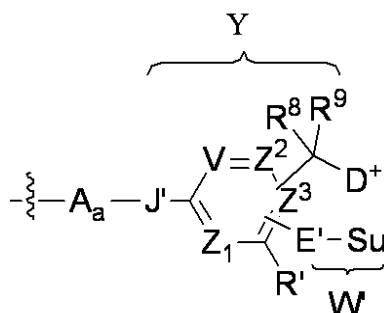


【 0 1 4 2 】

いる二次リンカーは： 50

【0143】

【化12】



10

【0144】

によって表され、ここで J/J' 、 V 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R' 、 R^8 および R^9 は、 PAB または PAB 型の自壊性スパーサー単位に対する実施形態において定義されるとおりであり、 E' および Su は、式 $-Y(W')-$ のグルクロニド単位に対する実施形態において定義されるとおりであり；ここで、構造 $s1$ の二次リンカーにおける中央の（ヘテロ）アリーレン上の A_a-W-J- および $-C(R^8)(R^9)-D^+$ 置換基は、互いに対してオルトまたはパラであるか、または構造 $s2$ の二次リンカーにおける中央の（ヘテロ）アリーレン上の $-E'-Su$ （すなわち、 W' ）および $-C(R^8)(R^9)-D^+$ 置換基は、互いに対してオルトまたはパラである。

20

【0145】

「マレイミド部分」は、本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、薬物リンカー化合物の一次リンカー（これはいくつかの局面においては、自己安定化するリンカーであり、そして時々、リガンド薬物結合体化合物の L_R/L_{SS} の前駆体である薬物リンカー化合物について明示的に示すために、 L_R' または L_{SS}' と表される）の成分をいう。マレイミド部分 (M^1) は、標的化剤の反応性チオール官能基の硫黄原子によるマイケル付加（すなわち、 $1,4$ -共役付加）に関与して、チオ置換スクシンイミド (M^2) 部分を提供することができ、ここで、そのチオ置換基は、リガンド薬物結合体組成物またはその化合物において本明細書中に記載されるような標的化剤を組み込んでいるかまたはその構造に対応するリガンド単位由来である。薬物リンカー化合物の M^1 部分は、そのイミド窒素原子を介して一次リンカーの残部に結合される。イミド窒素原子以外は、 M^1 部分は通常、非置換であるが、そのマレイミド環系の環式二重結合において非対称的に置換されてもよい。そのような置換は、マレイミド環系の立体障害が少ないかまたはより電子不足の二重結合炭素原子（より支配的な寄与に応じて）に対する標的化剤の反応性チオール官能基の硫黄原子の位置化学的に好ましい共役付加をもたらす。その共役付加は、スクシンイミド (M^2) 部分をもたらす、その部分は、標的化剤によって提供されるチオール官能基からの硫黄原子を介してリガンド単位によってチオ置換される。 L_R が L_{SS} である場合、薬物リンカー化合物の、 M^1 のイミド窒素の置換基であり、 L_{SS} をリンカー単位の残部に結合する L_{SS} 成分は、 A_R であり、これは、必要とされるストレッチャー単位である。いくつかの局面において、 A_R は、塩基性単位によって置換されているかまたはこれを組み込む、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ アルキレン部分を含み、そして A_O と必要に応じて組み合わせられて、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンであり、 $[HE]$ これは必要に応じて置換されており、ここで $[HE]$ は加水分解増強部分である。他の局面において、薬物リンカー化合物の L_R が L_{SS} であるが、それにもかからわず、マレイミド部分または他の何らかの L_b' 部分を含む場合、 L_b' は、二次リンカーの必要に応じた第一のストレッチャー単位に結合しており、これはいくつかの局面において、 A_O と必要に応じて組み合わせられて、 $[HE]$ によって必要に応じて置換されている、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンである。従って、 L_R が L_{SS} である局面において、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分はときどき、存在する第二の必要に応じたストレッチャー単位 (A_O) を

30

40

50

含み、これらの両方は、 L_{SS} の成分であり、ここで A_O は、 L_{SS} を二次リンカーに、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分のイミド窒素原子への結合部位から代表的に遠位である位置で、結合させる。従って、これらの局面において、 $-A_R-A_O-$ の $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分の置換基は、非環式塩基性単位であり、その結果、一次リンカー(L_R)は、薬物リンカー化合物の自己安定化するリンカー(L_{SS})であり、そして他のこのような局面において、 $-A_R-A_O-$ の必要に応じて置換された $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分は、環式塩基性単位を組み込む。 L_R が L_{SS} 以外である場合、 A_O は、第一のストレッチャー単位(A)のサブユニットまたは置換基であり、これは、二次リンカーの必要に応じた成分である。

【0146】

「スクシンイミド部分」とは、本明細書で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、一次リンカーの1つの種類の成分をいい、これは次に、リガンド薬物結合体のリンカー単位の成分であり、そして標的化剤の反応性チオール官能基の硫黄原子の、薬物リンカー化合物のマレイミド部分(M^1)のマレイミド環系またはその M^1 含有前駆体へのマイケル付加から生じる。従って、スクシンイミド(M^2)部分は、そのイミド窒素原子が一次リンカーの残部で、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分(いくつかの局面においては、 A_R の成分であり、必要に応じて、一次リンカーが自己安定化するリンカーである場合などに、 A_O と組み合わせられる)を介して置換されている、チオ置換スクシンイミド環系を含む。これらの局面において、このアルキレン部分は、他の箇所に記載されるように、環状塩基性単位を A_R に組み込むか、または非環式塩基性単位によって置換され、そして M^1 前駆体に存在していたかもしれないそのスクシンイミド環系の置換基(単数または複数)で、必要に応じて置換される。いくつかの局面において、リガンド薬物結合体化合物の L_{SS} のスクシンイミド環系上のこれらの必要に応じた置換基は、存在せず、そして他の局面において、 $-A_R-A_O-$ の $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分は、[HE]によって必要に応じて置換されており、これらの両方が、イミド窒素原子へのその結合部位から代表的には遠位の位置において、 L_{SS} 一次リンカーの成分である。次に、 A_O と必要に応じて組み合わせられた A_R の(すなわち、 $-A_R-A_O-$)の $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分は、二次リンカーに直接共有結合しているか、または A_O の[HE]を介して間接的に共有結合しているかの、いずれかである。

【0147】

「コハク酸-アミド部分」とは、本明細書で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、リガンド薬物結合体内のリンカー単位の自己安定化したリンカー(L_S)の成分をいい、そしてコハク酸アミド半酸残基(これは時々、コハク酸アミドと称される)の構造を有し、 L_S の別の成分によるそのアミド窒素の置換を有し、ここでこの成分は、 A_O と必要に応じて組み合わせられた必要に応じて置換された $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分であり、これはいくつかの局面においては、環式塩基性単位を組み込み、そして[HE]によって必要に応じて置換されているか、または他の局面においては、非環式塩基性単位によって置換されており、そして[HE]によって必要に応じて置換されており、ここでこのコハク酸アミド(M^3)部分は、 $L-S$ によるさらなる置換を有し、ここでLは、標的化剤を組み込むかまたはこれに対応するリガンド単位であり、そしてSは、この標的化剤由来の硫黄原子である。 M^3 部分は、自己安定化する一次リンカーのスクシンイミド(M^2)部分のチオ置換スクシンイミド環系が、加水分解によるそのカルボニル-窒素結合のうちの1つの切断を受けたものから生じ、この加水分解は、この塩基性単位によって補助される。従って、 M^3 部分は、遊離カルボン酸官能基およびアミド官能基を有し、その窒素ヘテロ原子は、一次リンカーの残部に結合しており、そしてその M^2 前駆体の加水分解部位に依存してそのカルボン酸またはアミド官能基に対して、 α である炭素において、 $L-S$ によって置換されている。理論により束縛されないが、 M^3 部分をもたらす上記加水分解は、その標的化リガンド単位(L)の結合体からの、チオ置換基の脱離による尚早な損失を受けにくい、リガンド薬物結合体のリンカー単位(LU)を提供すると考えられる。

【0148】

自己安定化するリンカー (L_{SS}) に存在するとき、チオ置換スクシンイミド (M^2) 部分のスクシンイミド環系の制御された加水分解 (これは、近くの前環式または環式の塩基性単位の存在に起因して pH 制御可能である) は、チオ置換基による不斉置換に起因して、自己安定化したリンカー (L_S) におけるコハク酸アミド (M^3) 部分の位置化学異性体を提供し得る。それらの異性体の相対量は、 M^1 前駆体に存在した任意の置換基が部分的に原因とされ得る、 M^2 の 2 つのカルボニル炭素の反応性の差に少なくとも部分的に起因し得る。加水分解はまた、 L_R が塩基性単位を含まない M^2 部分を有する場合にある程度起こると予測されるが、塩基性単位によって提供される制御された加水分解と比較すると、高度に可変である。これらの例において、二次リンカー由来の A の $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分が、加水分解前に M^2 のイミド窒素原子に結合し、そして加水分解後に、 M^3 のアミド窒素原子に結合する。リガンド薬物結合体中の L_R が L_{SS} 以外であり、そしてその L_b 成分が非対称 M^2 部分である場合、そのスクシンイミド環の制御されない加水分解由来の位置化学的異性体もまた予測される。

10

【0149】

「自己安定化するリンカー」は、本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、リガンド薬物結合体におけるリンカー単位の一次リンカーにおける M^2 含有成分をいうか、または薬物リンカー化合物におけるリンカー単位の M^1 含有成分をいう。薬物リンカー化合物において、この成分は、 L_{SS}' と表されて、リガンド薬物結合体における L_{SS} の M^2 含有成分の前駆体であることを示し得、これはその後、制御された加水分解条件下で、その対応する自己安定化したリンカー (L_S) への転換を起こす。その加水分解は、 L_{SS} の塩基性単位成分によって促進され、最初に L_{SS} を含んでいたリガンド薬物結合体は、今は L_S を含んでいるリンカー単位 (LU) のおかげで、そのリガンド単位の早期の喪失に対してより抵抗性になる。 L_{SS} 部分は、その M^1 または M^2 部分に加えて、 A_R を含み、その A_R は、必須のストレッチャー単位であり、いくつかの局面においては、 A_O と組み合わせて、 M^2 および LU の残部と共有結合される必要に応じて置換された $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分を含み、このアルキレン部分は、環式塩基性単位を組み込み、必要に応じて [HE] によって置換されているか、または前環式塩基性単位によって置換されており、必要に応じて [HE] によって置換されている。

20

30

【0150】

本発明の文脈において、薬物リンカー化合物の L_{SS} は、必要なストレッチャー単位 A_R およびマレイミド (M^1) 部分 (これを介して、標的化剤は、リガンド単位として結合される) を含む。いくつかの局面において、 A_R の (必要に応じて、 A_O と一緒になったもの (すなわち、 $-A_R-A_O-$) の) $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分は、薬物リンカー化合物における M^1 のマレイミド環系のイミド窒素およびリンカー単位の残部に結合され、その後者は、必要に応じて、 L_{SS} の A_O を介して生じる。それらの局面のいくつかにおいて、 A_O は、必要に応じて置換された電子求引性ヘテロ原子または官能基 (本明細書中で、加水分解増強部分と称され、これは、いくつかの局面において、 BU に加えて、リガンド薬物結合体化合物の対応する L_{SS} 部分における M^2 部分の加水分解速度を高め得る) からなるかまたはそれを含む。リガンド薬物結合体化合物に薬物リンカー化合物が組み込まれた後、 L_{SS} は、リガンド単位によってチオ置換されたスクシンイミド (M^2) 部分を含む (すなわち、リガンド単位の結合は、 M^1 のマレイミド環系への標的化剤の反応性チオール官能基の硫黄原子のマイケル付加を介して生じる)。

40

【0151】

いくつかの局面において、環化した塩基性単位 (cBU) は、その単位の塩基性窒素原子の A_R の炭素への形式的な環化を介した前環式塩基性単位に構造的に対応し、その環式塩基性単位の構造は、 A_R に組み込まれる。代表的に、環化のための A_R の炭素原子は、 $-A_R-A_O-$ の $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分 (R^{a2} と示される) の分枝炭素鎖に由来し、ここでこの分枝炭素原子は、 M^1/M^2 のイミド窒素原子に結合し、これはいくつか

50

の局面においてはまた、形式的な環化の前にはBUの結合部位でもあり、必要に応じて置換されたスピロC₄～C₁₂ヘテロシクロを規定する。そのような構築物において、このヘテロシクロのスピロ炭素は、M¹のマレイミドイミド窒素、ゆえにM²におけるその窒素に結合され、さらに必要に応じてA_O（いくつかの局面において加水分解増強部分であるか、またはこれを含む）を介してリンカー単位の残部に結合される。その局面において、環式BUは、非環式塩基性単位の加水分解（これもまたHEによって増強され得る）と定性的に同様の様式での、M²のスクシンイミド部分から、M³によって表される対応する開環した形態への加水分解を補助する。

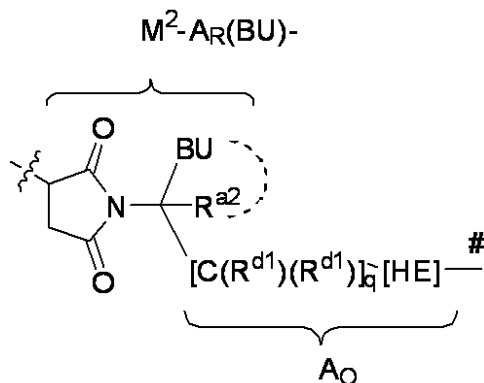
【0152】

いくつかの局面において、本発明に係る薬物リンカー化合物またはリガンド薬物結合体におけるL_{S S}部分（時々、L_{S S}の前駆体であることを明示的に示すために、L_{S S}'と示される）は、それぞれM¹-A_R(BU)-A_O-または-M²-A_R(BU)-A_O-との一般式によって表され、式中、A_R(BU)は、環式塩基性単位を組み込んでいるかまたは非環式塩基性単位によって置換された必須のストレッチャー単位(A_R)であり、M¹およびM²は、それぞれマレイミド部分およびスクシンイミド部分であり、A_Oは、いくつかの局面において、HEからなるかまたはそれを含む、第二の必要に応じたストレッチャー単位である。

【0153】

いくつかのリガンド薬物結合体化合物についての例示的な、しかし非限定的なL_{S S}構造は、

【化13】



【0154】

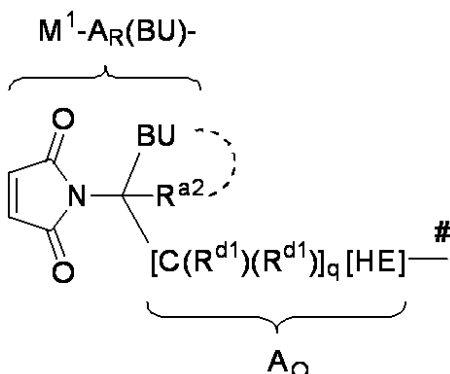
によって表され、ここで波線は、リガンド単位への共有結合部位を示し、ポンド記号(#)は、L_Oへの共有結合部位を示し、破線の曲線は、必要に応じた環化を示し、これは、BUが環式塩基性単位である場合には存在し、またはBUが非環式塩基性単位である場合には存在せず、[C(R^{d1})(R^{d1})]_q-[HE]部分は、A_Oが存在するL_{S S}のA_Oであり、[HE]は、必要に応じた加水分解増強部分であり、下付き添え字qは、0または1～6の範囲の整数であり；各R^{d1}は、独立して、水素および必要に応じて置換されたC₁～C₆アルキルからなる群より選択されるか、または2つのR^{d1}、それらと結合している炭素原子および任意の介在炭素原子は、必要に応じて置換されたC₃～C₈カルボシクロを規定し、残りのR^{d1}は、もしあれば、独立して、水素または必要に応じて置換されたC₁～C₆であり；R^{a2}は、必要に応じて置換されたC₁～C₈アルキルであり、これは、環式塩基性単位において、BUおよびR^{a2}と結合している炭素原子とともに、第二級または第三級塩基性骨格窒素原子を有する必要に応じて置換されたスピロC₄～C₁₂ヘテロシクロを規定し、その環式塩基性単位は、対応する結合体(R^{a2}が水素であり、BUが水素によって置き換えられている)と比べて、示されているスクシンイミド(M²)部分の加水分解速度を高めることにより、好適なpHにおいてコハク酸アミド(M³)部分を提供することができ、かつ／または上述の結合体(R^{a2}が水素であり、BUが水素によって置き換えられている)よりも、対応する結合体(R^{a2}が水素で

あり、BUが非環式BUである）の加水分解速度の上昇を実質的に保持する。

【0155】

他の例示的な L_{SS} 構造（これは、リガンド薬物結合体組成物の調製における中間体として代表的に使用される薬物リンカー化合物に存在する）は、

【化14】



10

【0156】

によって表され、ここでBUおよび他の可変基は、リガンド薬物結合体中の L_{SS} 構造について、ならびにこれおよび他の例示的な L_{SS} 構造についての実施形態において、上で定義されたとおりである。マレイミド部分を含む自己安定化するリンカー前駆体（ L_{SS} ）を有する薬物リンカー化合物が、リガンド薬物結合体の調製において使用される場合、その L_{SS} 部分は、スクシンイミド部分を有する L_{SS} 部分に転換される。

20

【0157】

「自己安定化したリンカー」は、自己安定化したリンカー（ L_S ）の対応する M^3 部分を提供するように、制御された条件下で加水分解を起こした、リガンド薬物結合体における自己安定化するリンカー（ L_{SS} ）の M^2 含有部分から導かれる有機部分であり、ここで、そのLU成分は、元の M^2 含有 L_{SS} 部分をもたらした、標的化部分と M^1 含有部分との縮合反応を逆転させる可能性が低い。 M^3 部分に加えて、自己安定化したリンカー（ L_S ）は、環式塩基性単位を組み込んでいるかまたは非環式塩基性単位によって置換された A_R を含み、ここで、 A_R （必要に応じて A_O と組み合わせられたもの）は、 M^3 、および L_S が成分であるリンカー単位の残部に共有結合される。 M^3 部分は、リガンド薬物結合体における L_{SS} のスクシンイミド部分（ M^2 ）の変換から得られ、ここで、その M^2 部分は、薬物リンカー化合物における L_{SS} 部分の M^1 のマレイミド環系への、標的化部分の反応性チオール官能基の硫黄原子のマイケル付加から生じるチオ置換スクシンイミド環系を有し、その M^2 から導かれた部分は、 M^2 における対応する置換基と比べてチオ置換基の脱離反応に対する反応性が低い。それらの局面において、 M^2 から導かれた部分は、 M^2 に対応するコハク酸アミド（ M^3 ）部分の構造を有し、ここで、 M^2 は、そのスクシンイミド環系のカルボニル-窒素結合のうちの1つの加水分解を起こし、その加水分解は、その結合の結果としての適切な近接に起因するBUの塩基性官能基によって補助される。ゆえに、その加水分解の生成物は、カルボン酸官能基、および L_S への M^2 含有 L_{SS} 前駆体におけるイミド窒素に対応するアミド窒素においてLUの残部で置換されたアミド官能基を有する。いくつかの局面において、塩基性官能基は、非環式塩基性単位の第一級、第二級もしくは第三級アミン、または環式塩基性単位の第二級もしくは第三級アミンである。他の局面において、BUの塩基性窒素は、グアニジノ部分におけるような、必要に応じて置換された塩基性官能基のヘテロ原子である。いずれかの局面において、塩基によって触媒される加水分解に対するBUの塩基性官能基の反応性は、塩基性窒素のプロトン化状態の還元により、pHによって制御される。

30

40

【0158】

従って、自己安定化したリンカー（ L_S ）は、典型的には、環式塩基性単位を組み込んでいるかまたは非環式塩基性単位によって置換された A_R に共有結合された M^3 部分の構造を有し、そして A_R は、二次リンカー L_O に共有結合される。以下のように示される様

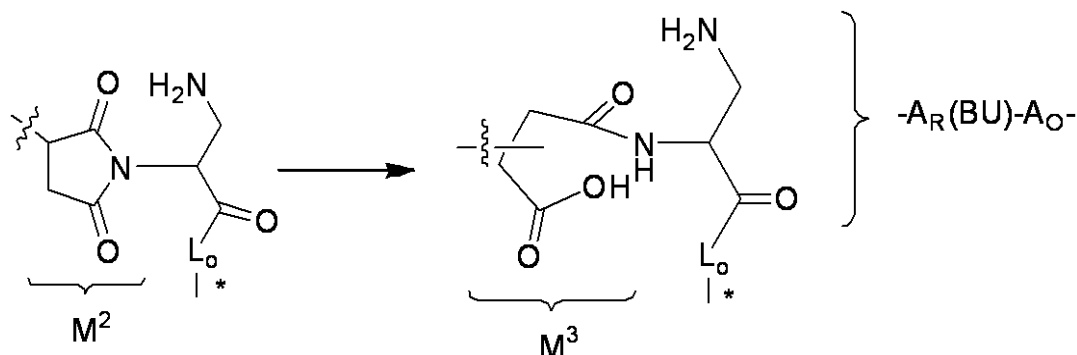
50

式で配置された、 M^3 、 A_R 、 A_O およびBU成分を有する L_S ならびに L_O は、 $-M^3-A_R(BU)-A_O-L_O-$ または $-M^3-A_R(BU)-A_O-L_O-$ との式によって表され、式中、BUは、どちらかのタイプの塩基性単位（環式または非環式）を表す。

【0159】

上に示された様式で配置された、 M^2 または M^3 ならびに $A_R(BU)$ 、 A_O および L_O （ここで、BUは非環式である）を有する L_{SS} および L_S 部分の例示的な非限定的な構造は、

【化15】



10

【0160】

によって例として示されるが、これに限定されず、ここで、示される $-CH(CH_2NH_2)C(=O)-$ 部分が、 $-A_R(BU)-A_O-$ であり、ここで、BUは、 A_O と組み合わせられた A_R が、 M^2 または M^3 のそれぞれイミド窒素またはアミド窒素に共有結合され、非環式塩基性単位である $-CH_2NH_2$ によって置換された、非環式塩基性単位であり、 A_O は、 L_O に結合された[HE]であり、[HE]は、 $-C(=O)-$ である。それらの例示的な構造は、 L_{SS} から L_S への変換における M^2 のスクシンイミド環の加水分解からのスクシンイミド(M^2)部分またはコハク酸アミド(M^3)部分を含む。

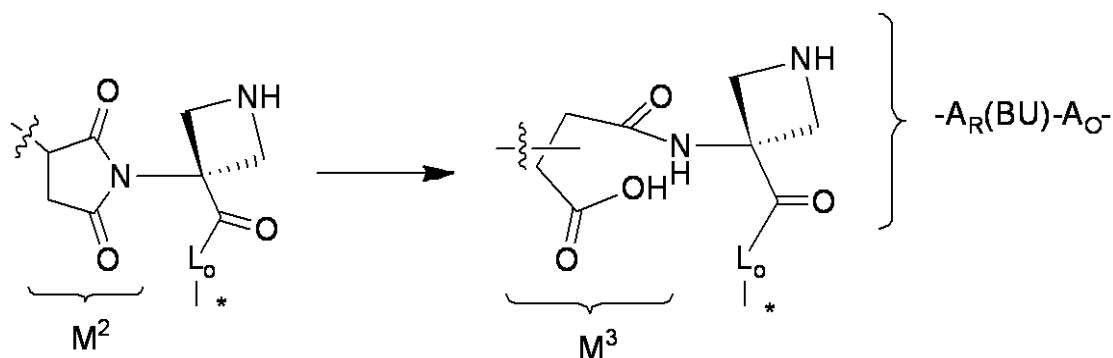
20

【0161】

M^2 または M^3 ならびに上に示された様式で L_O に結合された $A_R(BU)$ および A_O 成分（ここで、BUは環式塩基性単位として A_R に組み込まれている）を有する L_{SS} および L_S 部分の例示的な構造は、

30

【化16】



40

【0162】

によって例として示されるが、これに限定されず、ここでこれらの $-A_R(BU)-A_O-$ 部分において、BUは、ヘテロシクロ環式塩基性単位であり、その単位の構造は、 $A_R(BU)$ 部分における非環式塩基性単位のアミノアルキルに対応し、ここで、非環式塩基性単位の塩基性窒素は、その非環式塩基性単位と結合している M^2 のスクシンイミド窒素に対してアルファ位の炭素と R^{a2} を介して形式的に、少なくとも部分的に環化されている。上記の L_{SS} および L_S 構造の各々における波線は、対応する薬物リンカー化合物における M^1 部分のマレイミド環系への標的化剤の硫黄原子のマイケル付加の際に、標的化剤の反応性チオール官能基に由来するリガンド単位の硫黄原子の共有結合の部位を示す。

50

上記の構造の各々におけるアスタリスク（*）は、式 $-M^2/M^3-A_R(BU)-A_O-L_O-$ （ここで、BUは環式または非環式である）の $-L_{SS}-L_O-$ および L_S-L_O- 構造への四級化薬物単位の共有結合の部位を示す。 M^2 のスクシンイミド環系は、そのチオ置換基に起因して非対称的に置換されるので、遊離したカルボン酸基と比べて位置が異なる本明細書中で定義されるようなコハク酸アミド（ M^3 ）部分の位置化学異性体が、 M^2 の加水分解時に生じ得る。上記の構造において、 L_O に結合したカルボニル官能基は、本明細書中で定義されるような加水分解増強因子[HE]を例証しており、ここで、[HE]は、 $-A_R(BU)$ および L_O に共有結合される L_{SS} または L_S の示されている A_O 成分である。

【0163】

$-M^3-A_R(BU)-$ 部分（ここで、BUは非環式または環式の塩基性単位である）の構造は、自己安定化したリンカー（ L_S ）部分の例示的な構造を表す。これらの構造は、式 $M^2-A_R(BU)$ の対応する L_{SS} 部分と比べて、リガンド単位のチオ置換基を脱離する可能性が低いがゆえに、その標的化部分を喪失させる可能性が低いので、このように命名される。理論に拘束されるものではないが、高い安定性は、 M^2 と比べて M^3 におけるより高い配座柔軟性（これは、E2脱離反応にとって好ましい立体配座にチオ置換基をもはや拘束しない）に起因すると考えられている。

【0164】

「塩基性単位」は、本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、 L_{SS} を含む M^2 部分内のスクシンイミド環系の、塩基によって触媒される加水分解に関与するBUによって対応する L_S 部分に持ち越される（すなわち、スクシンイミドカルボニル-窒素結合のうちの1つへの水分子の付加を触媒する）、本明細書中に記載されるような自己安定化するリンカー（ L_{SS} ）部分内の有機部分をいう。いくつかの局面において、塩基によって触媒される加水分解は、 L_{SS} に結合された標的化リガンド単位によって許容できる制御された条件下で惹起される。他の局面において、塩基によって触媒される加水分解は、 L_{SS} を含む薬物リンカー化合物を標的化剤と接触させると惹起され、ここで、標的化剤の反応性チオール官能基の硫黄原子のマイケル付加は、薬物リンカー化合物の $L_{SS}M^1$ 部分の加水分解と効果的に競合する。理論に拘束されるものではないが、以下の局面は、好適な塩基性単位のデザインについて様々な考慮すべき事柄を説明する。1つのそのような局面において、非環式塩基性単位の塩基性官能基および L_{SS} における M^2 成分に対するその相対的位置は、BUが M^2 のカルボニル基に水素結合できるように選択され、それは、その求電子性およびゆえに水の攻撃に対する感受性を効果的に高める。別のそのような局面において、それらの選択は、水分子（その求核性は、BUの塩基性官能基と水素結合することによって高められる）が、 M^2 カルボニル基を対象とするように、行われる。第三のそのような局面において、それらの選択は、プロトン化における塩基性窒素が、誘導的電子求引性によってスクシンイミドカルボニルの求電子性を、望まれない過剰な薬物リンカー化合物による補償を必要とする尚早な加水分解を促進する程度まで高めないように、行われる。最後のそのような局面において、それらの機構的效果のいくつかの組み合わせは、 L_{SS} から L_S への制御された加水分解のための触媒に寄与する。

【0165】

典型的には、上記の機構的局面的うちの1つまたはそれより多くを介して作用し得る非環式塩基性単位は、1個の炭素原子または2～6個の連続した炭素原子、より典型的には、1個の炭素原子または2もしくは3個の連続した炭素原子を含み、ここで、それらの炭素原子は、非環式塩基性単位の塩基性アミノ官能基を、それと結合している L_{SS} 部分の残部に接続する。スクシンイミド（ M^2 ）部分から対応する開環コハク酸アミド（ M^3 ）部分への加水分解を補助するために、塩基性アミン窒素が、必要とされる近接の位置に存在するために、非環式塩基性単位のアミンを有する炭素鎖は、典型的には、 M^2 のスクシンイミド窒素（およびゆえに、対応する M^1-A_R 構造のマレイミド窒素）への A_R の結合の部位に対してアルファ位のその部分の炭素において L_{SS} の A_R に結合される。典型

10

20

30

40

50

的には、非環式塩基性単位におけるそのアルファ炭素は、(S) 立体化学的配置、または L-アミノ酸のアルファ炭素の配置に対応する配置を有する。

【0166】

先に記載されたように、非環式型の BU または環化型の BU は、典型的には、 L_{SS} の M^1 もしくは M^2 または L_S の M^3 に、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分を介して接続され、ここで、その部分は、環化した塩基性単位を組み込んでいるか、または非環式塩基性単位によって置換されており、 M^1 もしくは M^2 のそれぞれマレイミド窒素もしくはスクシンイミド窒素または M^3 のアミド窒素に結合される。いくつかの局面において、環式塩基性単位を組み込んでいる $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分は、 L_O に共有結合され、典型的には、エーテル、エステル、カーボネート、尿素、ジスルフィド、アミドカルバメートまたは他の官能基の仲介によって、より典型的には、エーテル、アミドまたはカルバメート官能基を介して存在する。同様に、非環式型の BU は、典型的には、 M^2 のスクシンイミド環系の加水分解の後に M^1 もしくは M^2 のマレイミドもしくはスクシンイミド環系のイミノ窒素原子または M^3 のアミド窒素に結合されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分の同じ炭素において非環式塩基性単位によって置換される $-A_R-A_O-$ の必要に応じて置換された $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分を介して L_{SS} の M^1 もしくは M^2 または L_S の M^3 に接続される。

10

【0167】

いくつかの局面において、環式塩基性単位は、 $R^{\alpha 2}$ (これは、 $-A_R-A_O-$ の $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン部分の分枝アルキル部分であり、そして M^1/M^2 のイミド窒素原子または M^3 のアミド窒素原子に対して α である炭素原子に結合している) に非環式塩基性単位を形式的に環化するがゆえにスピロ環式環系を形成することによって、非環式 BU の構造を組み込み、環式塩基性単位は、BU が非環式であるときのように A_R の置換基であるのではなく、 A_R の構造に組み込まれる。それらの局面において、形式的な環化は、非環式塩基性単位の塩基性アミン窒素への環化であり、ゆえに、2つのアルファ炭素置換基における相対的な炭素鎖長に応じて、必要に応じて置換された対称的または非対称的なスピロ $C_4 \sim C_{12}$ ヘテロシクロとして環式塩基性単位を提供する (ここで、その塩基性窒素は、塩基性の骨格ヘテロ原子となっている)。その環化が、環式塩基性単位における非環式塩基性単位の塩基性の特性を実質的に保持するために、非環式塩基性単位の窒素の塩基性窒素原子は、環式塩基性単位のヘテロシクロに四級化された骨格窒素をもたらし得るので、第一級または第二級アミンの塩基性窒素原子であるはずであって、第三級アミンの塩基性窒素原子ではない。非環式塩基性単位から環式塩基性単位への形式的な環化のその局面において、塩基性窒素が L_{SS} から L_S への変換における M^2 から M^3 への加水分解を補助する能力を実質的に保持するために、これらの一次リンカーにおける得られた環式塩基性単位の構造は、3個を超えない、典型的には1または2個の、介在性炭素原子が、 A_R 成分の塩基性窒素原子とアルファスピロ炭素との間に存在するように位置する塩基性窒素を通常有し得る。 A_R に組み込まれた環式塩基性単位ならびにそれらを成分として有する L_{SS} および L_S 部分は、本発明の実施形態によってさらに説明される。

20

30

【0168】

「加水分解増強部分」は、本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、 L_{SS} 部分およびその加水分解産物である L_S の必要に応じて置換基である、電子求引基または電子求引部分をいう。加水分解増強 [HE] 部分は、必要に応じて第二のストレッチャー単位 (A_O)、または A_R-A_O- の置換基として存在する場合にはそのサブユニット [HE] であり、従って、 L_{SS} の別の成分であり、ここで、 A_R は、 M^2 部分のイミド窒素に結合され、[HE] の電子求引効果は、 L_S の M^3 部分への変換のためのその部分におけるスクシンイミドカルボニル基の求電子性を高め得る。環式塩基性単位または非環式塩基性単位をそれぞれ組み込んでいるかまたはそれによって置換された A_R の場合、誘導による M^3 への加水分解速度を高めるための M^2 のカルボニル基に対する [HE] の潜在的な効果およびどちらかのタイプの BU の上述の効果は、 $M^1-A_R(BU)-[HE]-$ の構造からなる薬物リンカー化合物からリガン

40

50

ド薬物結合体を調製している間に M^1 の早期の加水分解がかなりの程度で生じないように、調整される。代わりに、制御された条件（pHが故意に高められて塩基性部分のプロトン化を低下させたときのような）下で加水分解（すなわち、リガンド薬物結合体化合物の $-M^2-A_R(BU)-[HE]$ 一部分から、対応する $-M^3-A_R(BU)-[HE]$ 一部分への変換）を促進するBUと $[HE]$ との併用効果は、 M^1 部分の加水分解を相殺するための過度に過剰なモル濃度の薬物リンカー化合物が必要ないほどである。ゆえに、 M^2 のスクシンイミド環系に結合された標的化リガンド単位を提供する、 M^1 のマレイミド環系への標的化剤の反応性チオール官能基の硫黄原子のマイケル付加は、典型的には、 M^1 の加水分解と効果的に競合する速度で生じる。理論に拘束されるものではないが、低pHでは、例えば、BUの塩基性アミンがTFA塩の形態であるときのように、薬物リンカー生成物における M^1 の早期の加水分解は、適切な緩衝剤を使用して塩基触媒に適したpHにまで高められたときよりかなり遅いと考えられており、許容され得る過剰なモル濃度の薬物リンカー化合物が、薬物リンカー化合物の M^1 部分への標的化剤の反応性チオール官能基の硫黄原子のマイケル付加が完了またはほぼ完了するための時間経過中に生じる早期の M^1 加水分解に起因する任意の喪失を十分に相殺できると考えられている。

10

【0169】

先に論じられたように、どちらかのタイプの塩基性単位によるカルボニル加水分解の増強は、その官能基の塩基性度および M^1/M^2 カルボニル基に対するその塩基性官能基の距離に依存する。典型的には、 $[HE]$ は、カルボニル部分（すなわち、ケトンまたは $-C(=O)-$ ）または他のカルボニル含有官能基である。 A_O がHEを含む場合、HEは時々、 M^2 またはそれから導かれる M^3 に結合され、 L_{SS} または L_S と二次リンカー（ L_O ）との共有結合も提供する、 $-A_R-A_O-$ の炭素原子から遠位に位置する。ケトン以外のカルボニル含有官能基としては、エステル、カルバメート、カーボネートおよび尿素が挙げられる。 $[HE]$ が、ケトン以外のカルボニル含有官能基であるとき、 L_O と共有されているその官能基のカルボニル部分が、典型的には、 $-A_R-A_O-$ の残部に結合される。いくつかの局面において、HE部分は、 $-A_R-A_O-$ の A_R が共有結合されるイミド窒素から十分に遠位に存在し得、これにより、 M^2 含有部分のスクシンイミドカルボニル-窒素結合の加水分解感受性に対する識別可能な効果または小さな効果は観察できず、その代わりに、その効果は、主にBUにより駆動される。

20

【0170】

「ストレッチャー単位」は、本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、薬物単位とより近位にあるそのリンカー単位の他の介在成分と標的化リガンド単位を物理的に分離する、リンカー単位の一次または二次リンカーにおける有機部分をいう。 A_R ストレッチャー単位は、塩基性単位を提供するので、一次リンカー（ L_R ）が L_{SS} または L_S 一次リンカーである場合、一次リンカー（ L_R ）における必須の成分である。チューブリシン化合物としてその四級化薬物単位を放出するための四級化リガンド薬物結合体の薬物リンカー部分におけるリンカー単位の効率的なプロセッシングを可能にするために、それらの必要に応じたストレッチャー単位的一方または両方を欠く L_R 、 L_{SS} または L_S 一次リンカーによって提供されるリガンド単位からの立体的軽減（steric relief）が不十分であるとき、第一の必要に応じたストレッチャー単位（A）および／または第二の必要に応じたストレッチャー単位（ A_O ）の存在が、必要とされ得る。あるいは、または立体的軽減に加えて、それらの必要に応じた成分は、薬物リンカー化合物の調製における合成を容易にするために含められ得る。第一または第二の必要に応じたストレッチャー単位（Aまたは A_O ）はそれぞれ、単一の単位であり得るか、または複数のサブユニットを含み得る。典型的には、Aまたは A_O は、1つの明確な単位であるか、または2～4つの明確なサブユニットを有する。

30

40

【0171】

いくつかの局面において、 L_R が L_{SS}/L_S である場合、薬物リンカー化合物の M^1 またはリガンド薬物結合体化合物の M^2/M^3 への共有結合に加えて、 A_R は、必要に応じて A_O を介して二次リンカーに結合され、ここで、 A_R の置換基としての、従って L_S

50

L_S / L_S の成分である A_O は、 A_R に組み込まれている環式塩基性単位によってまたは A_R の置換基としての非環式塩基性単位によって触媒される、 L_{SS} から L_S への変換の速度を改善するための加水分解増強 (HE) 単位として働き得るカルボニル含有官能基である。これらの局面のいくつかにおいて、 A_R または $A_R - A_O$ は、二次リンカー (L_O) に、一般式 $L - (L_R - B_b - (A - W - Y - D^+)_n)_p$ のリガンド薬物結合体 (ここで L_R は L_{SS} または L_S である) における L_O の塩基性単位を介して、または一般式 $L_R - B_b - (A_a - W - Y - D^+)_n$ の薬物リンカー化合物 (ここで L_R は L_{SS} であり、時々、 L_R' および L_{SS}' と示され、そしてその可変基は、他の箇所では定義されることがあり、下付き添え字 n が 2 またはそれより大きい場合、下付き添え字 b が 1 であることを必要とする) を介して、結合される。他の局面において、下付き添え字 n が 1 である場合、これは、下付き添え字 b が 0 であることを必要とし、 L_{SS} / L_S または L_{SS}' の A_R は、二次リンカー (L_O) に、 L_{SS} / L_S または L_{SS}' の必要に応じた第二のストレッチャー単位 (A_O) を介して結合するか、あるいは L_{SS} / L_S または L_{SS}' の A_R または A_O は、 L_O に、下付き添え字 a が 1 である場合には L_O の第一の必要に応じたストレッチャー単位 (A) を介して結合するか、または下付き添え字 a が 0 であって、 W 、 Y および D^+ が直線状に配置されている (すなわち、 $-W-Y-D^+$ として配置されている) 場合、 W を介して結合し、ここで W はペプチド切断可能単位である。さらに他の局面において、 L_{SS} または L_S の A_R または A_O は、下付き添え字 a が 0 である場合、式 $-Y(W')-$ のグルクロニド単位において Y に結合し、その結果、 W 、 Y および D^+ は直交して配置され (すなわち、 $-Y(W')-D^+$ として配置される) か、または下付き添え字 a が 1 である場合、 L_O の A に結合する。

10

20

【0172】

他の局面において、 L_R は他の L_{SS} / L_S であり、それにもかかわらず M^1 / M^2 部分または何らかの他の L_b / L_b' 部分を含み、その結果、 A_R 成分は必要とされず、従って、薬物リンカー化合物の L_b' またはリガンド薬物結合体の L_b は、 A または A_O (これはそれぞれ A_O の非存在または存在に依存して、 A のサブユニットである) に結合する。あるいは、 A と A_O との両方が存在しない場合、 L_R は L_b / L_b' を含み、そして W がペプチド切断可能単位である場合には W に結合しているか、または W が式 $-Y(W)-$ のグルクロニド単位である場合には Y に結合している。

【0173】

いくつかの局面において、二次リンカーの A または一次リンカーの A_O 、あるいはこれらのストレッチャー単位のいずれかのサブユニットは、 $-L^P(PEG)-$ の式を有し、ここで L^P は平行コネクター単位であり、そして PEG は、他の箇所では定義されるような PEG 単位である。従って、リガンド薬物結合体または薬物リンカー化合物のいくつかのリンカー単位は、 $-L^P(PEG)-W-Y-$ の式 (ここで下付き添え字 a は 1 であり、そして A またはそのサブユニットは、リガンド薬物結合体または薬物リンカー化合物の一般化された式で、 $-L^P(PEG)-$ であり、そして W はペプチド切断可能単位である) を含むか、あるいは式 $-L^P(PEG)-Y(W')-$ (ここで下付き添え字 a は 1 であり、そして A またはそのサブユニットは、その一般化された式で、 $-L^P(PEG)-$ であり、ここで $-Y(W')-$ はグルクロニド単位である) を含む。

30

40

【0174】

代表的に、下付き添え字 a が 1 である場合、第一の必要に応じたストレッチャー単位 (A) は存在し、そして 1 個の炭素原子または 2 個～6 個の連続する炭素原子を有し、この炭素原子は、 A を、下付き添え字 b が 0 である場合には、一次リンカーの A_O の非存在または存在にそれぞれ依存して、 A_R または第二の必要に応じたストレッチャー単位 (A_O) に接続するか、あるいは下付き添え字 b が 1 である場合には、1 個の官能基を介して B に接続し、そして A を、 W (ここで W はペプチド切断可能単位である) に接続するか、または二次リンカー内のグルクロニド単位の Y に、別の官能基を介して接続する。いくつかの局面において、下付き添え字 a は 0 であり、第一のストレッチャー単位は、存在しないか、または下付き添え字 a は 1 であり、 A は、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸または他のア

50

ミン含有酸残基として存在し、Aは、 A_R 、 A_O またはBに結合され、アミド官能基を介して $-Y(W')$ のWまたはYに結合される。他の局面において、 A_O が、存在し、加水分解増強単位[HE]からなるかまたはそれを含むとき、Aは、 A_O に結合される。

【0175】

「分枝単位」は、本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、リンカー単位(LU)の必要に応じた成分である三官能性の有機部分をいう。1つより多い四級化チューブリシン薬物単位、典型的には、2、3または4個が、リガンド薬物結合体化合物または薬物リンカー化合物における四級化薬物リンカー部分のリンカー単位(LU)に結合されるとき、分枝単位(B)は存在する。上記一般化された式を有するリガンド薬物結合体または薬物リンカー化合物において、この式において下付き添え字nが1より大きいとき存在する B_b の下付き添え字bが1であるとき、分枝単位の存在が、示される。分枝単位は、二次リンカー単位(L_O)に組み込まれるために、少なくとも三官能性である。nが1である局面において、下付き添え字bが0であるとき、分枝単位は、表示されているように存在しない。 LU 1つあたり複数の D^+ 単位に起因して分枝単位を有する薬物リンカー化合物またはリガンド薬物結合体化合物は、式 $B-A_a-W-Y$ (式中、下付き添え字aは、0または1であり、Wは、ペプチド切断可能単位である)を含むリンカー単位を有するか、またはWが式 $-Y(W')$ のグルクロニド単位である場合、式 $B-A_a-Y(W')$ (式中、下付き添え字aは、0または1である)を含むリンカー単位を有する。Aは、式 $-L^P(PEG)-$ を含み得るので、下付き添え字bが0であるとき、これらの例におけるリンカー単位は、式 $-L^P(PEG)-W-Y$ または $-L^P(PEG)-Y(W')$ を含み得るか、または下付き添え字bが1である場合、式 $B-L^P(PEG)-W-Y$ もしくは $B-L^P(PEG)-Y(W')$ を含み得る。

【0176】

いくつかの局面において、天然もしくは非天然のアミノ酸、または官能化された側鎖を有する他のアミン含有酸化合物が、分枝単位として働く。いくつかの局面において、Bは、L配置またはD配置のリジン、グルタミン酸またはアスパラギン酸部分であり、これらにおいて、それぞれイプシロン-アミノ、ガンマーカルボン酸またはベーターカルボン酸官能基が、それらのアミノ末端およびカルボン酸末端と一緒に、LUの残部内のBを相互接続する。

【0177】

「切断可能単位」は、本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、リンカー単位内の反応性部位を提供する有機部分をいい、ここで、その部位に対する反応性は、異常細胞の部位に通常存在しないかまたは異常細胞の部位から遠位にある正常細胞と比べて、異常細胞(例えば、過剰に増殖する細胞または過剰刺激された免疫細胞)内または異常細胞周辺においてより高い。このより高い反応性は、いくつかの局面において、異常細胞の部位または異常細胞の内部におけるより多い量の酵素活性または非酵素活性に起因し、そしてそのリンカー単位を有するリガンド薬物結合体化合物からの四級化チューブリシン薬物単位(D^+)の放出のときに、細胞傷害性または細胞分裂抑制性のチューブリシン化合物に異常細胞を優先的に曝露させることによる免疫学的に選択的な細胞傷害性を提供するために十分な程度で起こる。チューブリシン化合物としての D^+ の放出による曝露は、その切断可能単位を有するリンカー単位に対する酵素作用または非酵素作用によって惹起される。本発明のいくつかの局面において、切断可能単位は、異常細胞の部位から遠位にある正常細胞または正常細胞の近傍内と比べて、過剰増殖細胞、免疫刺激細胞または他の異常細胞の内部または周辺において活性または存在量がより多い酵素によって切断可能な反応性部位を含み、これによって、免疫学的に選択的な細胞傷害性を提供する。本発明のこれらの局面のいくつかにおいて、切断可能単位は、プロテアーゼの基質であり、その結果、Wはペプチド切断可能単位であり、これはいくつかの局面において、制御プロテアーゼの基質である。他の局面において、切断可能単位は、リガンド薬物結合体または薬物リンカー化合物の一般化された式におけるWを置き換

える、式-Y (W')-のグルクロニド単位であり、このグルクロニド単位は、グリコシダーゼの基質である。これらの局面のいずれにおいても、プロテアーゼまたはグリコシダーゼは、標的化される細胞の細胞内に位置する（すなわち、切断可能単位の反応性部位は、プロテアーゼ、ヒドロラーゼまたはグリコシダーゼによってそれぞれ切断可能なペプチド結合またはグリコシド結合である）か、あるいは切断可能単位のペプチド結合またはグリコシド結合は、血清プロテアーゼ、ヒドロラーゼまたはグリコシダーゼと比べて、細胞内の制御プロテアーゼ、ヒドロラーゼまたはグリコシダーゼによる選択的切断が可能である。これらの局面のいくつかにおいて、反応性部位は、最もあり得ることには、標的とされる異常細胞内への、リガンド薬物結合体化合物の細胞内在化の酵素的順序のときに作動する。

10

【0178】

切断可能な結合を提供する官能基は、例として、正常細胞と比較して、異常細胞により優先的に生成もしくは排出されるプロテアーゼによる、または標的とされる細胞内の調節性プロテアーゼによる、酵素的切断の影響を受けやすいアミド結合を、ペプチド結合の場合のように形成する、カルボン酸基またはアミノ基が挙げられるが、これらに限定されない。切断可能な結合を提供する他の官能基が、正常細胞と比較して、異常細胞により時には優先的に生成され得るグリコシドに対する基質であるグリコシド連結を有する糖または炭水化物に見出される。代わりに、四級化チューブリシン薬物単位をチューブリシン化合物として放出するためのリンカー単位のプロセッシングに必要とされるプロテアーゼまたはグリコシダーゼ酵素は、正常細胞と比較して、異常細胞により優先的に生成される必要がないが、ただし、プロセッシング酵素は、D⁺のチューブリシン化合物としての早期放出から所望しない副作用を引き起こす程には、正常細胞により排出されないものとする。他の場合には、必要とされるプロテアーゼまたはグリコシダーゼ酵素は排出されてもよいが、薬物の所望しない早期放出を回避するために、本発明のいくつかの局面は、プロセッシング酵素が、異常細胞により生成されたか、または異常細胞により引き起こされた異常な環境に応答して近くの正常細胞により生成されたかに関わらず、異常細胞の付近で排出され、その環境に局在したままであることを必要とする。その点において、ペプチド切断可能単位としてのWまたはグルクロニド単位のW'は、自由に循環している酵素とは異なって、異常細胞の環境におけるまたは環境内のプロテアーゼまたはグリコシダーゼによってそれぞれ優先的に作用されるように選択される。それらの場合、リガンド薬物結合体化合物は、意図されない正常細胞の近傍においてD⁺をチューブリシン化合物として放出する可能性が低く、かつ内部移行されたりリガンド薬物結合体化合物により作用されると意図される酵素を細胞内で産生するが感知される程度までは排出しない正常細胞にかなりの程度で内部移行されないだろう。なぜなら、そのような細胞は、その化合物による進入に必要な標的化される部分を提示する可能性が低いか、または十分なコピー数の標的化される部分を有する可能性が低いからである。

20

30

【0179】

いくつかの局面において、リガンド薬物結合体または薬物リンカー化合物の一般化された式におけるWは、アミノ酸残基を含むペプチド切断可能単位であるか、または異常細胞内に存在するプロテアーゼもしくはこれらの異常細胞の環境に局在しているプロテアーゼに基質を提供する1つもしくはそれを超えるアミノ酸配列を含むかもしくはそれらからなる。従って、Wは、自壊性スパーサー単位(Y)のPABまたはPAB型の部分へのアミド結合を介してリンカー単位に組み込まれる、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド、ペンタペプチド、ヘキサペプチド、ヘプタペプチド、オクタペプチド、ノナペプチド、デカペプチド、ウンデカペプチドまたはドデカペプチド部分を含み得るかまたはそれらからなり得、ここで、そのペプチドは、そのプロテアーゼに対する認識配列を提供する。これらの局面のいくつかにおいて、このプロテアーゼは、標的化された細胞に内在化された、リガンド薬物結合体化合物のペプチド切断可能単位に作用する、本明細書中にさらに記載される細胞内プロテアーゼである。

40

【0180】

50

他の局面において、薬物リンカー化合物式の一般化されたりリガンド薬物結合体におけるWは、 $-Y(W')-$ （これはグルクロニド単位と称される）によって置き換えられ、ここでW'は、グルクロニド単位の自壊性スパーサー単位（Y）PABまたはPAB型の部分に、グリコシド結合によって、必要に応じて置換されたヘテロ原子（E'）を介して結合した炭水化物部分（Su）であり、これは、異常細胞上の標的化される部分の存在に起因して、スパーサー単位および炭水化物部分を有するリガンド薬物結合体化合物が選択的進入を有する異常細胞によって優先的に産生されるかまたはこのような細胞において見出される、グリコシダーゼによって切断される。

【0181】

「天然アミノ酸」とは、本明細書で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、天然に存在するアミノ酸、すなわち、他に特定されない限り、または文脈によって暗に示されない限り、LまたはD-立体配置の、アルギニン、グルタミン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、リジン、グリシン、アラニン、ヒスチジン、セリン、プロリン、グルタミン酸、アスパラギン酸、トレオニン、システイン、メチオニン、ロイシン、アスパラギン、イソロイシン、およびバリン、またはその残基をいう。

10

【0182】

「非天然アミノ酸」とは、本明細書で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、天然アミノ酸の基本構造を有するが、 α 炭素に結合した、天然アミノ酸には存在しない側鎖基を有する、 α -アミノ含有酸またはその残基をいう。

20

【0183】

「非古典的アミノ酸」とは、本明細書で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、そのアミン置換基がカルボン酸に対して α である炭素に結合しておらず、従って α -アミノ酸ではない、アミン含有酸化合物をいう。非古典的アミノ酸としては、メチレンが天然アミノ酸または非天然アミノ酸のカルボン酸とアミノ官能基との間に挿入されている、 β -アミノ酸が挙げられる。

【0184】

「ペプチド」とは、本明細書で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、2個またはそれより多くのアミノ酸のポリマーであって、一方のアミノ酸のカルボン酸基が、その隣のアミノ酸の α -アミノ基と、ペプチド配列で結合しているものをいう。ポリペプチドのアミド結合を調製するための方法は、アミドの定義にさらに提供されている。ペプチドは、L-もしくはD-立体配置の天然に存在するアミノ酸、または非天然もしくは非古典的アミノ酸からなり得る。

30

【0185】

「プロテアーゼ」は、本明細書で定義される場合、カルボニル-窒素結合、例えば、ペプチドに典型的に見出されるアミド結合などの酵素的切断が可能なタンパク質を指す。プロテアーゼは、主要な6つのクラスに分類される：セリンプロテアーゼ、トレオニンプロテアーゼ、システインプロテアーゼ、グルタミン酸プロテアーゼ、アスパラギン酸プロテアーゼおよびメタロプロテアーゼ。これらは、その基質のカルボニル-窒素結合の切断の主な原因である活性部位内の触媒の残基に応じてこのように命名されている。プロテアーゼは、カルボニル-窒素結合のN末端および／またはC末端の側にある、および様々な分布にある残基のアイデンティティーに依存する様々な特異性により特徴付けられる。

40

【0186】

Wが、プロテアーゼによって切断可能なアミドまたは他のカルボニル窒素含有官能基を含むペプチド切断可能単位である場合、この切断の部位は、代表的に、過剰増殖細胞または過剰刺激された免疫細胞において、あるいは過剰増殖細胞または過剰刺激された免疫細胞が存在する環境について特に通常である正常細胞内に見出されるプロテアーゼによって認識される部位に限定される。これらの例において、このプロテアーゼは必ずしも、リガンド薬物結合体によって標的化される細胞に優先的に存在するかまたはより大きい存在度で見出される必要はない。なぜなら、この結合体は、この標的化部分を優先的に有さない

50

細胞への乏しい近接を有するからである。他のときには、このプロテアーゼは、異常細胞によって、または周縁に正常細胞と比較してこれらの異常細胞が見出される環境内の通常は正常な細胞によって、優先的に分泌され、これらの正常細胞は、異常細胞が存在しないこれらの代表的な環境内にある。従って、このプロテアーゼが分泌される例において、このプロテアーゼは、必然的に、遠位の正常細胞の近隣と比較して、この結合体によって標的化される細胞の近隣に優先的に存在するか、またはより大きい存在度で見出される必要がある。

【0187】

リガンド薬物結合体に組み込まれる場合、Wをペプチド切断可能単位として含むペプチドは、Wのカルボニル-窒素結合を切断してリンカー単位のフラグメント化をもたらし、 D^+ からの第三級アミン含有薬物を放出を引き起こす、プロテアーゼのための認識配列を提示する。時々、この認識配列は、異常細胞の標的化に起因して、正常細胞と比較してこの結合体が好ましい近接を有する異常細胞に存在する、細胞内プロテアーゼによって選択的に認識されるか、または薬物を所望の作用部位に選択的に送達する目的で、正常細胞と比較して異常細胞によって優先的に産生される。通常、このペプチドは、 D^+ をチューブリン化合物の形態で尚早に排出することを最小にし、従って、この化合物への望ましくない全身曝露を最小にする目的で、循環プロテアーゼに対して抵抗性である。代表的に、このペプチドは、その抵抗性を有する目的で、1個またはそれより多くの非天然または非古典的アミノ酸を、その配列内に有する。しばしば、異常細胞によって産生されるプロテアーゼによって特異的に切断されるアミド結合は、アニリドであり、ここでそのアニリドの窒素は、自壊性スパーサー単位の自壊性部分（その構造は他の箇所に記載されている）の初期の電子供与ヘテロ（すなわち、J）原子である。従って、W中のこのようなペプチド配列へのプロテアーゼ作用は、自壊性部分の（ヘテロ）アリーレン成分が関与する1, 4-または1, 6-脱離による、リンカーフラグメントからの、 D^+ のチューブリン化合物としての放出をもたらす。

【0188】

調節性プロテアーゼは、典型的には細胞内に位置し、異常細胞内で時には異常または調節不全となる細胞の活性の調節のために必要とされる。いくつかの例において、ある場合には、Wが細胞内に優先的な分布を有するプロテアーゼに方向づけられている場合、そのプロテアーゼは調節性プロテアーゼであり、細胞の維持または増殖に関与している。いくつかの例において、これらのプロテアーゼは、カテプシンを含む。カテプシンとして、セリンプロテアーゼ、カテプシンA、カテプシンG、アスパラギン酸プロテアーゼカテプシンD、カテプシンE、およびシステインプロテアーゼ、カテプシンB、カテプシンC、カテプシンF、カテプシンH、カテプシンK、カテプシンL1、カテプシンL2、カテプシンO、カテプシンS、カテプシンWならびにカテプシンZが挙げられる。ペプチド切断可能単位への組み込みのためのシステインプロテアーゼであるリソソームプロテアーゼのための認識配列は、Turk, V. et al. Biochem. Biophys. Acta (2012) 1824: 66-88により記載されている。

【0189】

他の場合、Wが、過剰増殖するもしくは過剰刺激された免疫細胞または近隣の細胞による優先的な排出（この排出は、過剰増殖するまたは過剰刺激された免疫細胞の環境に特有のものである）により、このような細胞の付近で細胞外に優先的に分配されるプロテアーゼに方向づけられている場合、そのプロテアーゼは通常、メタロプロテアーゼである。典型的には、これらのプロテアーゼは組織リモデリングに関与しており、過剰増殖細胞の侵襲またはこのような細胞のさらなる補強をもたらす過剰活性化免疫細胞の所望しない蓄積を補助する。

【0190】

「スパーサー単位」は、本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、四級化チューブリン薬物単位（D）に共有結合されるリガンド薬物結合体または薬物リンカー化合物のリンカー単位内の二次リンカー（ L_0 ）に

おける成分をいい、いくつかの局面において、薬物リンカー化合物の一般化されたりリガンド薬物結合体において下付き添え字 b が 0 である場合、第一の必要に応じたストレッチャー単位 (A) にも、またはこれらの式のうちのいずれか 1 つにおいて下付き添え字 b が 1 である場合、分枝単位 (B) にも、または A および B が存在しない (すなわち、下付き添え字 a および b が両方とも 0 である) 場合、第二の必要に応じたストレッチャー単位 (A_o) にも、またはこれらの他のリンカー単位成分のいずれもが存在しない場合、 L_{ss}/L_s 含有リンカー単位の A_R にも、共有結合される。いくつかの局面において、 Y は、 W および D^+ に共有結合し、ここで W はペプチド切断可能単位であり、そして Y は自壊が可能であり、その結果、 Y は自壊性スペーサー単位である。他の局面において、 Y は、式 $-Y(W')$ のグルクロニド単位の成分であり、ここで W' に結合している Y は、 W' と Y との間のグリコシド結合の切断に引き続いて D^+ がチューブリシン化合物として放出されるために、自壊性スペーサー単位である。

10

【0191】

代表的に、1 つの立体配置において、 W 、 Y 、および D^+ は、 D^+ が薬物リンカー化合物の一般化されたりリガンド薬物結合体の Y に結合されて、直線状に配置され、ここで W はペプチド切断可能単位であり、その結果、 W へのプロテアーゼ作用は、 D^+ のチューブリシン化合物としての放出を開始する。代表的に、リガンド薬物結合体または薬物リンカー化合物が、 W が薬物リンカー化合物式の一般化されたりリガンド薬物結合体の二次リンカー (L_o) 内でこの単位に置き換えられている、 $-Y(W')$ のグルクロニド単位を含む別の立体配置において、ここでこのグルクロニド単位の W' および D^+ は、 Y に共有結合しており、 Y は自壊性スペーサー単位であり、そして Y は次に、 A 、 B および / または A_o の存在または非存在に依存して、 A/A_R 、 B 、 A_o または L_R にも結合しており、その結果、 W' は、 L_o の残部に対して直交している。先に記載されたように、グリコシダーゼの作用の後に、 Y の自壊が起こって、 D^+ を、遊離した細胞傷害性または細胞分裂抑制性の薬物であるチューブリシン化合物として放出する。いずれの立体配置においても、 Y は、ペプチド切断可能単位またはグルクロニドの、 D^+ からの切断部位を分離するように働いて、 W/W' の切断を妨害するこの単位からの立体相互作用を回避し得る。

20

【0192】

代表的に、自壊性スペーサー単位は、本明細書中で定義されるような四級化チューブリシン薬物単位 (D^+) に結合した PAB または PAB 型の部分を含むかまたはこれからなり、その結果、ペプチド切断可能単位またはグルクロニドの酵素プロセッシングは、この自壊性の PAB または PAB 型の部分を自己破壊のために活性化させ、これによって、四級化チューブリシン薬物単位のチューブリシン化合物としての放出を開始する。いくつかの局面において、自壊性スペーサー単位の PAB または PAB 型の部分は、 D^+ および W に、ペプチド切断可能単位として、プロテアーゼによって切断可能なアミド (またはアニリド) 官能基を介して共有結合しており、一方で、別の局面において、この PAB または PAB 型の部分は、 D^+ およびグルクロニド単位の W' に、グリコシダーゼによって切断可能なグリコシド結合を介して共有結合している。

30

【0193】

これらの局面のいずれにおいても、四級化チューブリシン薬物単位は、自壊性スペーサー単位の PAB または PAB 型の部分に、その N 末端成分の四級化骨格窒素原子を介して直接結合している。いくつかの局面において、四級化チューブリシン薬物単位の N 末端成分の四級化窒素は、飽和 5 員または 6 員複素環式環系 (例えば、 N -アルキルピペコリン酸残基) の窒素である。

40

【0194】

上記局面のいくつかにおいて、自壊性スペーサー単位 (Y) の PAB または PAB 型の部分は、四級化チューブリシン薬物単位 (D^+) および W に、アミドまたはアニリド官能基によって結合しており、これに対する酵素作用は、 Y の PAB または PAB 型の部分の自発的な自己破壊に起因して、 D^+ の放出をもたらす、チューブリシン化合物を提供する。他の局面において、自壊性スペーサー単位 (Y) の PAB または PAB 型の部分は、四

50

級化チューブリシン薬物単位 (D^+) およびグルクロニド単位の W' に、グリコシド結合を介して結合しており、その結果、この結合の切断は、 Y の PAB または PAB 型の部分の自発的な自己破壊に起因して、 D^+ の放出をもたらし、チューブリシン化合物を提供する。

【0195】

「自壊性部分」は、本明細書中で使用される場合、スパーサー単位 (Y) 内の二官能性部分をいい、ここで、その自壊性部分は、四級化薬物単位の飽和窒素含有複素環式成分の四級化骨格窒素を介して D^+ に共有結合されており、この成分は、チューブリシン N 末端成分に対応する。また、必要に応じて置換されるヘテロ原子 (J') を介して W のアミノ酸残基 (ここで W はペプチド切断可能単位である) にも共有結合されているか、または式 $-Y(W')-$ のグルクロニド単位の W' の炭水化物部分 (Su) に結合された必要に応じて置換されたヘテロ原子グリコシドのヘテロ原子 (E') にも共有結合されており、その結果、その自壊性部分は、活性化されない限り、これらの四級化薬物リンカー成分を、通常は安定な3部からなる分子に組み込んでおり、ここで J または E' のこのような置換は、許容されるものであり、活性化に関して本明細書中に記載されるような自壊のために必要とされる電子供与特性と一貫するものである。

【0196】

活性化されると、 W がペプチド切断可能単位である場合の W との共有結合、または W を置き換える式 $-Y(W')-$ のグルクロニド単位における W' のグリコシド結合は切断され、 D^+ が、その自壊性スパーサー単位の PAB または PAB 型の部分の自己破壊によって、その3部からなる分子から自発的に分離して、 D^+ をチューブリシン化合物として放出し、これはもはや四級化窒素を有さない。これらの局面のいずれにおいても、 Y の自己破壊は、いくつかの場合において、四級化チューブリシン薬物単位 (D^+)、および PAB または PAB 型の部分が D^+ に結合されている自壊性スパーサー単位を有するリンカー単位を含むリガンド薬物結合体化合物の細胞内部移行の後に、生じる。

【0197】

いくつかの局面において、自壊性スパーサー単位の PAB または PAB 型の部分の、 D^+ と、 Y の必要に応じて置換されたヘテロ原子 J (ここで J はペプチド切断可能単位として W に結合している) との間に介在する成分は、 $-C_6 \sim C_{24}$ アリーレン $-C(R^9)$ (R^9) $-$ 、 $-C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリーレン $-C(R^9)$ (R^9) $-$ 、 $-C_6 \sim C_{24}$ アリーレン $-C(R^9) = C(R^9) -$ または $-C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリーレン $-C(R^9) = C(R^9) -$ の式を有し、必要に応じて置換されており、ここで独立して選択される R^9 は、本発明の実施形態により記載されるとおりである。代表的に、この介在する成分は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレン $-CH_2 -$ または $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリーレン $-CH_2 -$ であり、ここでこの (ヘテロ) アリーレンは、必要に応じて置換されている。

【0198】

他の局面において、式 $-Y(W')-$ のグルクロニド単位における、自壊性スパーサー単位 (Y) の PAB または PAB 型の部分の、 W を置き換えており、 D^+ と W' の必要に応じて置換されたヘテロ原子 E' との間に介在する成分は、 $-C_6 \sim C_{24}$ アリーレン $-C(R^9)$ (R^9) $-$ 、 $-C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリーレン $-C(R^9)$ (R^9) $-$ 、 $-C_6 \sim C_{24}$ アリーレン $-C(R^9) = C(R^9) -$ または $-C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリーレン $-C(R^9) = C(R^9) -$ の式を有し、必要に応じて置換されており、そして代表的には、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレン $-CH_2 -$ または $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリーレン $-CH_2 -$ であり、ここで独立して選択される R^9 は、本発明の実施形態により記載されるとおりであり、その (ヘテロ) アリーレンもまた、薬物リンカー化合物においては $L_R - A_a -$ で、またはリガンド薬物結合体化合物においては $-L_R - A_a -$ で置換されており、グルクロニドベースのリンカー単位を有し、そしてそうでなければ、必要に応じて置換されており、ここで A は、第一の必要に応じたストレッチャー単位であり、下付き添え字 a は、0 または 1 であり、そして L_R は一次リンカーである。これらの局面において、 $-L_R - A_a -$ は、 PAB または PAB 型の部分の (ヘテロ) アリーレン成分に、必要に応じて置

換されたヘテロ原子 (J')、または J' を含む官能基 (これは E' から独立して選択される) を介して結合している。

【0199】

いずれの局面においても、自壊性スパーサー単位の PAB または PAB 型の部分介在する成分は、フラグメント化を起こして、1, 4 または 1, 6-脱離反応によってイミノキノンメチドまたは関連する構造を形成することができ、同時に、プロテアーゼによって切断可能な J と W との間の結合が切断されると、またはグリコシダーゼによって切断可能な W' の結合が切断されると、 D^+ を放出する。いくつかの局面において、 J に、または W' および $-L_R-A_a-$ に結合された上述の中心 (ヘテロ) アリーレン成分を有する自壊性スパーサー単位は、必要に応じて置換された p -アミノベンジルアルコール (PAB) 部分、オルトもしくはパラアミノベンジルアセタール、または PAB 基に電子的に類似の他の芳香族化合物 (すなわち、 PAB 型)、例えば、2-アミノイミダゾール-5-メタノール誘導体 (例えば、Hayra, 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9: 2237 を参照のこと) もしくは p -アミノベンジルアルコール (PAB) 部分のフェニル基がヘテロアリーレンによって置き換えられているものによって例証される。

10

【0200】

グルクロニド単位において、 W' および $-C(R^9)(R^9)-D^+$ または $-C(R^9)=C(R^9)-D^+$ が結合している、介在する (ヘテロ) アリーレンは、時々、電子求引基で置換されており、これは時々、グリコシド切断の速度を速め得るが、フラグメント化の必須の副生成物として生成するキノン-メチド中間体の不安定化に起因して、 D^+ をチューブリシン化合物として放出するための、自壊性部分のスパーサー単位のフラグメント化の速度を低下させ得る。

20

【0201】

理論に拘束されるものではないが、ペプチド切断可能ベースのリンカー単位の自壊性スパーサー単位の PAB または PAB 型部分の中心アリーレンまたはヘテロアリーレン基の芳香族炭素は、 J によって置換されており、ここで、 J' の電子供与性のヘテロ原子は、ペプチド切断可能ベースのリンカー単位の W の切断部位に結合されて、そのヘテロ原子の電子供与能力は、弱められる (すなわち、EDG 能力が、ペプチド切断可能ベースのリンカー単位への自壊性スパーサー単位の PAB または PAB 型の部分の組み込みによってマスクされる)。ヘテロ (アリーレン) の他方の必要とされる置換基は、四級化チューブリシン薬物単位 (D^+) の四級化窒素原子に結合された、必要に応じて置換されたベンジル炭素であり、ここで、そのベンジル炭素は、中央の (ヘテロ) アリーレンの別の芳香族炭素原子に結合され、その減弱された電子供与性のヘテロ原子を有する芳香族炭素は、そのベンジル炭素原子に隣接する (すなわち、1, 2 の関係性) か、またはその他の芳香族炭素原子からさらに 2 つの位置だけ離れた位置にある (すなわち、1, 4 の関係性)。

30

【0202】

同様に、その自壊性スパーサー単位の PAB または PAB 型部分の中心 (ヘテロ) アリーレン基の芳香族炭素は、グリコシド結合を介して W によって置換されており、ここで、この結合の必要に応じて置換されたヘテロ原子 (E') の電子供与能力は、弱められる (すなわち、EDG 能力が、グルクロニドベースのリンカー単位への自壊性スパーサー単位の PAB または PAB 型の部分の組み込みによってマスクされる)。ヘテロ (アリーレン) の他方の必要とされる置換基は、(1) 薬物リンカー化合物における式 $-L_R-A_a-$ のリンカー単位またはリガンド薬物結合体化合物における $-L_R-A_a-$ のリンカー単位の残部が、中心 (ヘテロ) アリーレンの第二の芳香族炭素原子に結合している、および (2) 四級化チューブリシン薬物単位 (D^+) の四級化窒素原子に結合された、ベンジル炭素であり、ここで、そのベンジル炭素は、中央の (ヘテロ) アリーレンの第三の芳香族炭素原子にも結合され、その減弱された電子供与性のヘテロ原子を有する芳香族炭素は、そのベンジル炭素原子に隣接する (すなわち、1, 2 の関係性) か、またはその第三の芳香族炭素原子からさらに 2 つの位置だけ離れた位置にある (すなわち、1, 4 の関係性)。

40

50

【0203】

いずれの種類のリンカー単位においても、EDGヘテロ原子は、ペプチド切断可能単位としてのW、またはWを置き換えるグルクロニド単位 W' の切断部位がプロセシングされたとき、マスクされたヘテロ原子の電子供与能力が回復するがゆえに、1, 4-または1, 6-脱離反応を引き起こして、ベンジル置換基から $-D^+$ をチューブリシン化合物として排出するように選択される。例示的な、しかし非限定的な自壊性部分およびそれらの自壊性部分を有する自壊性スペーサー単位は、本発明の実施形態によって例証される。

【0204】

「グリコシダーゼ」は、本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、グリコシド結合の酵素的切断が可能なタンパク質をいう。典型的には、切断されるグリコシド結合は、リガンド薬物結合体または薬物リンカー化合物の切断可能単位としてグルクロニド単位の中に存在する。時折、リガンド薬物結合体に作用するグリコシダーゼは、リガンド薬物結合体が正常細胞と比べて優先的に接近する（この接近は、リガンド単位の標的化能力に起因する）、過剰に増殖する細胞、過剰に活性化された免疫細胞または他の異常細胞の細胞内に存在する。時折、グリコシダーゼは、異常細胞または細胞に対してより特異的であるか、または正常細胞と比べて異常細胞または細胞によって優先的に排出されるか、またはリガンド薬物結合体が投与されることが意図された被験体の血清中に通常見られるグリコシダーゼの量と比べて多い量で異常細胞の近傍に存在する。典型的には、 $-W' (Y) -$ の式を有するグルクロニド単位内のグリコシド結合は、 W' が $Su-E'$ となり、グリコシダーゼによって作用されるように、炭水化物部分 (Su) のアノマー炭素と自壊性ストレッチャー単位 (Y) とを、必要に応じて置換されたヘテロ原子 (E') を介して接続する。いくつかの局面において、 E' は、炭水化物部分 (Su) に対してグリコシド結合を形成し、自壊性ストレッチャー単位 (Y) における自壊性部分のフェノール酸素原子であり、その結合のグリコシド切断は、 D^+ のチューブリシン化合物としての1, 4-または1, 6-脱離反応を引き起こす。

【0205】

W が $-Y (W') -$ の式を有するグルクロニド単位であるいくつかの局面において、その切断可能単位を有する薬物リンカー化合物は、 $L_{ss} - B_b - (A_a - Y (W') - D^+) _n$ を含む式 $L_R - B_b - (A_a - Y (W') - D^+) _n$ によって表され、ここで L_{ss} は $M^1 - A_R (BU) - A_O -$ であり、そしてリガンド薬物結合体は、 $L - (L_{ss} - B_b - (A_a - Y (W') - D^+) _n) _p$ または $L - (L_s - B_b - (A_a - Y (W') - D^+) _n) _p$ を含む $L - (L_R - B_b - (A_a - Y (W') - D^+) _n) _p$ によって表され、ここで L_{ss} は $M^2 - A_R (BU) - A_O -$ であり、そして L_s は $M^3 - A_R (BU) - A_O -$ であり、ここで A_O は、第二の必要に応じたストレッチャー単位であり、これはいくつかの局面において、少なくとも部分的に、加水分解増強 $[HE]$ 単位として働き、そして A は、第一の必要に応じたストレッチャー単位であり、ここでいくつかの局面において、 A またはそのサブユニットは、 $-L^P (PEG) -$ の式を有し、ここで $-L^P$ および PEG は、それぞれ平行コネクター単位および PEG 単位について本明細書中で定義されるとおりであり、 BU は、非環式または環式の塩基性単位を表し、そして下付き添え字 a および b は独立して、0または1であり、そして下付き添え字 n は、1、2、3または4であり、ここで B は分枝単位であり、そして下付き添え字 n が2、3または4であり、従って下付き添え字 b が1である場合に存在し、そして A は、下付き添え字 a が1である場合、第一のストレッチャー単位である。

【0206】

これらの局面のいくつかにおいて、 $-Y (W') -$ は、式 $(Su-O') - Y -$ のものであり、ここで Su は炭水化物部分であり、 Y は、 Su にグリコシド結合している PAB または PAB 型の自壊性部分を有する自壊性スペーサー単位であり、ここで E' としての O' は、グリコシダーゼによって切断されるグリコシド結合の酸素原子を表し、ここで四級化チューブリシン薬物 (D^+) 単位の四級化窒素原子は、 Y の自壊性部分に直接結合しており、そして $Su-O' -$ は、 Y 自壊性部分の必要に応じて置換された（ヘテロ）ア

リーレンに結合しており、そして D^+ は、この（ヘテロ）アリーレンに、必要に応じて置換されたベンジル炭素を介して結合しており、その結果、 D^+ の自壊性放出が開始され、これによって、チューブリシン化合物が提供される。このような $-Y(W')$ 一部分はグルクロニド単位と称されるが、 W' の Su は、グルクロン酸残基に限定されない。

【0207】

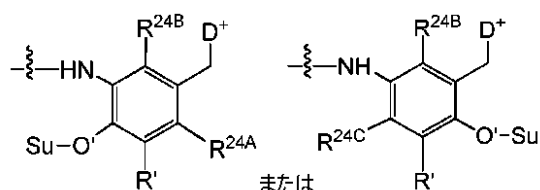
代表的に、 $(Su-O'-Y)-$ の式（ここで $-O'-$ は、グリコシド結合の酸素を表し、そして Su は炭水化物部分である）を有するグルクロニド単位は、 Y の PAB または PAB 型の部分中心（ヘテロ）アリーレン部分に結合している E' が酸素原子であり、このヘテロ原子が、炭水化物部分（ Su ）に、この部分のアノマー炭素原子を介して結合している、自壊性スパーサー単位（ Y ）について本明細書中に記載される構造によって表される。

10

【0208】

いくつかの局面において、 D^+ に結合しているこのような部分としては、

【化17】



20

【0209】

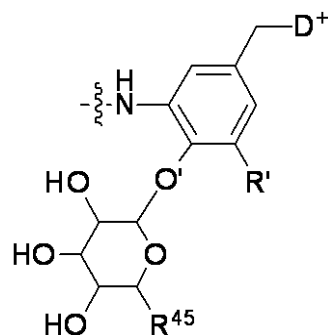
の構造を有する式 $-(Su-O')-Y-D^+$ のものが挙げられ、ここで R^{24A} 、 R^{24B} および R^{24C} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、他のEDG、ハロゲン、ニトロおよび他のEWGからなる群より選択されるか、または左の構造の R^{24A} および R' 、もしくは右の構造の R^{24C} および R' は、これらが結合している芳香族炭素と一緒に、ベンゾ縮合した $C_5 \sim C_6$ 炭素環を規定し、そしてグリコシダーゼの酵素作用によりグリコシド結合から放出されるフェノール性 $-OH$ の電子供与能力と、このグリコシダーゼによる選択的切断の選択性と、1,4-または1,6-脱離によるフラグメント化から生じるイミノキノンメチド中間体の安定性とは、 D^+ のチューブリシン化合物としての安定に効率的な放出が起こるための、 D^+ の脱離能力と釣り合いが取れるように、選択される。上記構造中の $(Su-O')-Y$ 部分は、式 $-Y(W')$ の代表的なグルクロニド単位である。グリコシド結合がグルクロン酸へのものである場合、このグリコシド結合の酵素切断が可能なグリコシダーゼは、グルクロニダーゼである。

30

【0210】

これらの局面のいくつかにおいて、 $-(Su-O')-Y-D^+$ は、

【化18】



40

【0211】

の構造を有し、ここで D^+ は、チューブリシン化合物に対応するかまたはこれを組み込み、 R^{45} は、 $-OH$ または $-CO_2H$ である。これらおよび他のグルクロニド単位のさらなる説明は、本発明の実施形態によって提供される。

50

【0212】

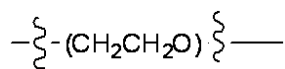
「炭水化物部分」とは、本明細書で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、 $C_m(H_2O)_n$ の実験式（式中、 n は m と等しい）を有し、そのヘミアセタールまたはその誘導体の形態でアルデヒド部分を含有する単糖を指し、この式の中の CH_2OH 部分は、カルボン酸（例えば、グルコース中の CH_2OH 基の酸化からのグルクロン酸）へと酸化されている。典型的には、炭水化物部分（Su）は、ピラノースなどの環式ヘキソース、またはフラノースなどの環式ペントースの一価ラジカルである。通常、ピラノースは、 β -D構造にあるグルクロニドまたはヘキソースである。ある場合には、ピラノースは β -D-グルクロニド部分（すなわち、 β -グルクロニダーゼにより切断可能なグリコシド結合を介して自壊性スパーサー単位の自壊性部分に連結している β -D-グルクロン酸）である。時々、炭水化物部分は非置換である（例えば、天然に存在する環式ヘキソースまたは環式ペントース）。またある時には、炭水化物部分は、 β -D-グルクロニド誘導体（すなわち、ヒドロキシ部分のうちの1個またはそれより多く、代表的には1個または2個が独立して、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群より選択される部分で置き換えられているグルクロン酸）であってよい。

10

【0213】

「PEG単位」とは、本明細書中で使用される場合、

【化19】



20

の式を有するエチレングリコールサブユニットの繰り返しを有する、ポリエチレングリコール部分（PEG）を含む基をいう。

【0214】

PEGとしては、多分散PEG、単分散PEGおよび不連続PEGが挙げられる。多分散PEGとは、サイズおよび分子量の不均質な混合物であり、一方で、単分散PEGは代表的に、不連続混合物から単離されており、従って、単一の鎖長および分子量を提供する。不連続PEGとは、段階的な方法で、重合プロセスを解さずに合成された化合物である。不連続PEGは、規定され特定された鎖長を有する、単一の分子を提供する。

【0215】

PEG単位は、少なくとも2個のサブユニット、少なくとも3個のサブユニット、少なくとも4個のサブユニット、少なくとも5個のサブユニット、最低6個のサブユニット、少なくとも7個のサブユニット、少なくとも8個のサブユニット、少なくとも9個のサブユニット、少なくとも10個のサブユニット、少なくとも11個のサブユニット、少なくとも12個のサブユニット、少なくとも13個のサブユニット、少なくとも14個のサブユニット、少なくとも15個のサブユニット、少なくとも16個のサブユニット、少なくとも17個のサブユニット、少なくとも18個のサブユニット、少なくとも19個のサブユニット、少なくとも20個のサブユニット、少なくとも21個のサブユニット、少なくとも22個のサブユニット、少なくとも23個のサブユニット、または少なくとも24個のサブユニットを含む。いくつかのPEG単位は、72個までのサブユニットを含む。

30

【0216】

「PEGキャッピング単位」とは、本明細書中で使用される場合、PEG単位の遊離末端または繋がっていない末端を終結させる、有機部分または官能基であり、そしていくつかの局面においては、水素以外のものであり、その結果、この繋がっていない末端の化学反応性を保護するか、または低下させる。これらの局面において、PEGキャッピング単位は、メトキシ、エトキシ、もしくは $C_1 \sim C_6$ エーテルであるか、または $-CH_2-CO_2H$ もしくは他の適切な部分である。従って、エーテル、 $-CH_2-CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ 、または他の適切な有機部分は、PEG単位の末端PEGサブユニットのためのキャップとして働く。

40

【0217】

本明細書中で使用される、「細胞内で切断される」および「細胞内切断」などの用語は

50

、リガンド薬物結合体などで起こる、代謝プロセスまたは標的細胞内での反応をいい、これによって、この結合体の四級化チューブリシン薬物単位とリガンド単位との間のそのリンカー単位を解した共有結合が破壊され、標的細胞内での、 D^+ のチューブリシン化合物としての放出をもたらす。

【0218】

「血液悪性腫瘍」とは、本明細書で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、リンパ系または骨髄性由来の細胞を起源とする血液細胞腫瘍を指し、「液体腫瘍」という用語と同じ意味である。血液悪性腫瘍は、緩慢性、適度に侵襲性または極めて侵襲性であると分類することができる。

【0219】

「リンパ腫」とは、本明細書で使用する場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、リンパ系由来の過剰増殖細胞から通常発生する血液悪性腫瘍である。リンパ腫は、時には2つの主要なタイプに分類される：ホジキンリンパ腫（HL）および非ホジキンリンパ腫（NHL）。リンパ腫はまた、表現型、分子または細胞発生マーカーに従い、がん細胞に最も類似している、正常細胞タイプに従い分類することもできる。その分類下のリンパ腫サブタイプとして、限定はされないが成熟B細胞新生物、成熟T細胞およびナチュラルキラー（NK）細胞新生物、ホジキンリンパ腫および免疫不全に伴うリンパ増殖性障害が挙げられる。リンパ腫サブタイプとして、前駆体T細胞リンパ芽球性リンパ腫（T細胞リンパ芽球は骨髄内で生成されるので、時にはリンパ芽球性白血病と呼ばれる）、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、B細胞慢性リンパ球性リンパ腫（末梢血の関与に起因して、時には白血病と呼ばれる）、MAL Tリンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉腫およびそのさらに侵襲性のバリアントであるセザリー症候群、他に特定されていない末梢性T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫の結節性硬化症、および混合細胞型サブタイプのホジキンリンパ腫が挙げられる。

【0220】

「白血病」は、本明細書で使用する場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、骨髄性由来の過剰増殖細胞から通常発生する血液悪性腫瘍であり、限定はされないが、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）および急性単球性白血病（monocytic leukemia）（AMoL）が挙げられる。他の白血病として、有毛細胞白血病（HCL）、T細胞リンパ性白血病（T-PLL）、大顆粒リンパ球性白血病および成人T細胞白血病が挙げられる。

【0221】

「過剰増殖細胞」は、本明細書で使用する場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、周辺の正常組織のものと関係のないまたは協調性のない、望ましくない細胞増殖、または異常に高い速度もしくは持続状態の細胞分裂あるいは他の細胞活性により特徴付けられる異常細胞を指す。一部の局面において、過剰増殖細胞は過剰増殖哺乳動物細胞である。他の局面において、過剰増殖細胞は、本明細書で定義されるような過剰刺激された免疫細胞であり、これらの細胞分裂または活性化が持続する状態は、これらの細胞分裂における変化を最初に誘起した可能性のある刺激の停止後に起こる。他の局面において、過剰増殖細胞は、変換した正常細胞またはがん細胞であり、これらの無制御なおよび進行性の細胞増殖の状態は、良性、潜在的に悪性（前悪性）または実際悪性である腫瘍をもたらす得る。変換した正常細胞またはがん細胞から結果として生じる過剰増殖の状態として、これらに限定されないが、前がん、過形成、異形成、腺腫、肉腫、芽細胞腫、癌腫、リンパ腫、白血病またはパピローマにより特徴付けられるものが挙げられる。前がんは通常、組織学的変化を示し、そしてがん発症の危険性の増加に伴い、そして時には、がんを特徴付ける分子および表現型の特性をすべてではないとしても、いくつか有する病変として定義される。ホルモンに伴うまたはホルモン感受性の前がんとして、前立腺の上皮内新生物（PIN）、特に高悪性度のPIN（HG PIN）、異型小腺房増殖（ASAP）、子宮頸部異形成および非浸潤性乳管癌が挙げられる。過形成は、器官全体の拡

大または良性腫瘍の形成または成長をもたらし得る、普通観察されるものを超えた器官または組織内での細胞増殖を一般的に指す。過形成としてこれらに限定されないが子宮内膜形成不全（子宮内膜症）、良性前立腺肥大および導管過形成が挙げられる。

【0222】

「正常細胞」とは、本明細書で使用する場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、正常な組織の細胞の統合性の維持、または調節された細胞の代謝回転により必要とされる循環するリンパ性もしくは血液細胞の補充、または損傷により必要とされる組織修復、病原菌への曝露もしくは他の細胞の侵襲から結果として生じる、調節された免疫性もしくは炎症性応答に関係した、調整された細胞分裂を経験する細胞を指し、誘発された細胞分裂または免疫応答は、必要な維持、補充または病原菌クリアランスが完了した時点で終了する。正常細胞として正常に増殖する細胞、正常な静止状態の細胞および正常に活性化した免疫細胞を含む。正常細胞は、正常な静止状態の細胞を含み、これらは、これらの静止のG₀状態の非がんの細胞であり、ストレスもしくはマイトジェンにより刺激されていないか、または通常不活性であるか、もしくは炎症誘発性サイトカイン曝露により活性化されていない免疫細胞である。

10

【0223】

「異常細胞」とは、本明細書で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、リガンド薬物結合体が予防または処置することを意図される疾患状態の促進または永続を担う、望ましくない細胞をいう。異常細胞としては、過剰増殖細胞および過剰に刺激された免疫された細胞が挙げられ、これらの用語は、他の箇所で定義されたとおりである。異常細胞は、他の異常細胞の環境内にあるが、それにもかかわらず、これらの他の異常細胞（例えば、腫瘍細胞）の増殖および／または生存を支持する、通常は正常である細胞とも称され、その結果、これらの通常は正常である細胞の標的化は、腫瘍細胞の増殖および／または生存を間接的に阻害する。

20

【0224】

「過剰刺激された免疫細胞」は、本明細書で使用される場合、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、増殖もしくは刺激における変化を最初に誘起した可能性のある刺激の停止後に起こる、またはいずれの外部の侵襲も不在で起こる、異常な持続性増殖または不適当な刺激の状態により特徴付けられる先天性免疫または適応免疫に関与している細胞を指す。多くの場合、持続性増殖または不適当な刺激の状態は、病態または状態に特徴的な慢性状態の炎症をもたらす。いくつかの場合、増殖または刺激における変化を最初に誘起した可能性のある刺激は、外部の侵襲に起因せず、自己免疫疾患の場合のように内部に由来する。一部の局面において、過剰刺激された免疫細胞は、慢性の炎症誘発性サイトカインの曝露を介して過剰活性化された炎症誘発性免疫細胞である。

30

【0225】

本発明のいくつかの局面において、リガンド薬物結合体組成物のリガンド薬物結合体化合物は、異常に増殖しているか、または不適切もしくは持続的に活性化している、炎症誘発性免疫細胞によって優先的に提示される抗原に結合する。これらの免疫細胞として、古典的活性化マクロファージまたは1型Tヘルパー（Th1）細胞が挙げられ、これらは、インターフェロン-ガンマ（INF- γ ）、インターロイキン-2（IL-2）、インターロイキン-10（IL-10）、および腫瘍壊死因子-ベータ（TNF- β ）、すなわち、マクロファージおよびCD8⁺T細胞活性化に関与しているサイトカインを生成する。

40

【0226】

「バイオアベイラビリティ」は、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、患者に投与される薬物の所与の量の全身性利用の可能性（すなわち、血液／血漿レベル）を指す。バイオアベイラビリティは、投与された剤形から全身循環に到達する薬物の時間（速度）と総量（程度）の両方の測定を示す絶対的用語である。

【0227】

「被験体」は、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、過剰増殖

50

障害、炎症性障害もしくは免疫障害または異常細胞に原因がある他の障害を有するか、またはそのような障害に罹りやすい、有効量のリガンド薬物結合体の投与から恩恵を受け得る、ヒト、非ヒト霊長類または哺乳動物をいう。被験体の非限定的な例としては、ヒト、ラット、マウス、モルモット、サル、ブタ、ヤギ、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、鳥類および家禽が挙げられる。典型的には、被験体は、ヒト、非ヒト霊長類、ラット、マウスまたはイヌである。

【0228】

「キャリア」とは、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、化合物と共に投与される希釈剤、アジュバントまたは賦形剤を指す。このような薬学的キャリアは、水および油（石油、動物、植物または合成由来のもの、例えば、ピーナッツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などを含めて）などの液体であってよい。キャリアは、生理食塩水、アラビアゴム、ゼラチン、デンプンペースト、タルク、ケラチン、コロイド状のシリカ、ウレアであってよい。加えて、助剤、安定化剤、増粘剤、滑沢剤および着色剤を使用することができる。一実施形態では、患者に投与される場合、化合物または組成物および薬学的に受容可能なキャリアは無菌である。化合物が静脈内に投与される場合、水は例示的キャリアである。生理食塩水溶液および水性ブドウ糖およびグリセロール溶液もまた、特に注射溶液に対して液体キャリアとして利用できる。適切な薬学的キャリアとして、賦形剤、例えば、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、穀粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、およびエタノールなども挙げられる。本発明の組成物はまた、所望する場合、少量の湿潤剤もしくは乳化剤、またはpH緩衝剤を含有することもできる。

【0229】

「塩形態」とは、本明細書中で使用される場合、文脈によってそうではないことが示されない限り、全体的に中性の種を形成するように、対陽イオン（単数もしくは複数）および／または対陰イオンとイオン会合した、荷電化合物をいう。いくつかの局面において、塩形態の化合物は、親化合物の塩基性官能基または酸性官能基と、それぞれ外部の酸または塩基との相互作用を介して生じる。他の局面において、対アニオンと会合した化合物の帯電した原子は、窒素原子が四級化される場合など、親化合物の構造的完全性を変化させずに中性種への自発的な解離は生じることができないという意味において、永続する。従って、化合物の塩形態は、その化合物内の四級化窒素原子、および／または塩基性官能基のプロトン化形態、および／またはその化合物の電離カルボン酸を含み得、これらの各々は、対陰イオンとイオン会合している。いくつかの局面において、塩形態は、同一化合物内の塩基性官能基と電離酸官能基との相互作用から生じ得るか、または負に荷電した分子（例えば、酢酸イオン、コハク酸イオンもしくは他の対陰イオン）の包接を含み得る。従って、塩形態の化合物は、その構造内に1個より多くの荷電原子を有し得る。親化合物の複数の荷電原子が塩形態の一部である例において、この塩形態は、複数の対イオンを有し得、その結果、化合物の塩形態は、1個またはそれより多くの荷電原子および／あるいは1個またはそれより多くの対イオンを有し得る。この対イオンは、親化合物の逆の電荷を安定化させる、任意の荷電した有機部分または無機部分であり得る。

【0230】

化合物のプロトン化塩形態は、代表的に、化合物の塩基性官能基（例えば、第一級、第二級もしくは第三級アミンまたは他の塩基性アミン官能基）が、この塩基性官能基のプロトン化のために適切なpK_aを有する有機酸または無機酸と相互作用する場合、あるいは適切なpK_aを有する化合物の酸官能基（例えば、カルボン酸）が、水酸化物塩（例えば、NaOHもしくはKOH）、またはこの酸官能基の脱プロトンのために適切な強度を有する有機塩基（例えば、トリエチルアミン）と相互作用する場合に得られる。いくつかの局面において、塩形態の化合物は、少なくとも1個の塩基性アミン官能基を含み、従って、酸付加塩は、このアミン基と形成され得、これには、環式または非環式の塩基性単位の塩基性アミン官能基が含まれる。薬物リンカー化合物との関連で適切な塩形態は、リガン

ド薬物結合体を提供することが意図される標的化剤と薬物リンカー化合物との間の縮合反応を不適切に妨害しない塩形態である。

【0231】

「薬学的に受容可能な塩」は、本明細書中で使用される場合、文脈によって別段示されない限り、その対イオンが、意図された被験体へのその塩形態の投与にとって許容され得、無機対カチオンおよび無機対アニオンならびに有機対カチオンおよび有機対アニオンを含む、化合物の塩形態をいう。塩基性アミン官能基（例えば、環式または非環式の塩基性単位における塩基性アミン官能基）に対する例示的な薬学的に受容可能な対アニオンとしては、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、ベシル酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩（すなわち、1, 1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩)）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0232】

典型的には、薬学的に受容可能な塩は、P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zuerich: Wiley-VCH/VHCA, 2002に記載されている塩から選択される。塩の選択は、薬物生成物が示さなければならない特性に依存し、それらとしては、意図される投与経路に応じた様々なpH値における適切な水溶解度、取扱いに適した流動特性および低吸湿性（すなわち、相対湿度に対する水吸収）を伴う結晶化度、ならびに加速条件（すなわち、40℃かつ75%相対湿度において貯蔵されたときの分解または固体状態の変化を測定するための条件）下において、凍結乾燥された製剤におけるときのように、化学的安定性および固体状態の安定性を測定することによる、必要とされる貯蔵寿命が挙げられる。

20

【0233】

「阻害する」および「～の阻害」などの用語は、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、計測可能な量だけ減少させること、または全体的に望まれない活性もしくは結果を防ぐことを意味する。いくつかの局面において、その望まれない結果または活性は、異常細胞に関係し、過剰増殖または過剰刺激または疾患状態の根底にある他の調節不全の細胞活性を含む。リガンド薬物結合体によるそのような調節不全の細胞活性の阻害は、典型的には、細胞培養物（インビトロ）または異種移植片モデル（インビボ）におけるような好適な試験系において、未処置の細胞（ビヒクルで偽処置された細胞）と比べて測定される。典型的には、目的の異常細胞上に存在しないかもしくは目的の異常細胞上に低コピー数で存在する抗原を標的化するリガンド薬物結合体、またはネガティブコントロールとして使用するための任意の公知の抗原を認識しないように遺伝的に操作されたリガンド薬物結合体。

30

40

【0234】

「処置する」、「処置」などの用語は、文脈により特に指摘されていない限り、再発を予防するための予防的処置を含めた治療的処置を指し、この目的は、所望しない生理学的変化または障害、例えば、がんの発症もしくは拡散または慢性炎症から生じる組織損傷などを阻害するまたは減速させる（軽減する）ことにある。典型的には、このような治療的処置の有益なまたは所望の臨床結果として、これらに限定されないが、検出可能または検出不能に関わらず、症状の軽減、疾患の程度の減退、安定化した（すなわち、悪化していない）疾患状態、疾患進行を遅延させるまたは遅らせる、病態の回復または緩和、および寛解（部分的であれ全部であれ）が挙げられる。「処置」はまた、処置を受けていない場合に予想される生存または生活の質と比較して、生存または生活の質を長引かせることを

50

意味することもできる。処置を必要とする人たちとして、状態または障害をすでに有する人たち、ならびにこれらの状態または障害を起こす傾向がある人たちが挙げられる。

【0235】

がんとの関連で、「処置する」という用語は、腫瘍細胞、がん細胞、もしくは腫瘍の成長を阻害すること、腫瘍細胞もしくはがん細胞の複製を阻害すること、腫瘍細胞もしくはがん細胞の播殖を阻害すること、全身腫瘍組織量を和らげるもしくはがん性細胞の数を低減させること、またはがんに関連する1つまたは複数の症状を回復させることのうちのいずれかまたはすべてを含む。

【0236】

「治療有効量」という用語は、他に示されない限り、または文脈により暗に示されない限り、哺乳動物において疾患または障害を処置するのに有効なチューブリシン化合物、または四級化チューブリシン薬物単位を有するリガンド薬物結合体の量を指す。がんの場合、チューブリシン化合物またはリガンド薬物結合体の治療有効量は、がん細胞の数を減少させること、腫瘍の大きさを減少させること、がん細胞の末梢器官への浸潤を阻害する（すなわち、ある程度進行を遅らせ、好ましくは停止する）こと、腫瘍転移を阻害する（すなわち、ある程度進行を遅らせ、好ましくは停止する）こと、腫瘍の成長をある程度阻害すること、および／またはがんに伴う症状のうちの1つもしくは複数にある程度緩和することができる。チューブリシン化合物またはリガンド薬物結合体が、既存のがん細胞の成長を阻害するおよび／または死滅させ得る範囲内で、それは、細胞分裂停止性または細胞毒性であってよい。がん療法に対して、効力は、例えば、疾患進行に対する時間（TTP）を評価し、応答率（RR）および／または全体的な生存率（OS）を判定することによって測定することができる。

【0237】

過剰刺激された免疫細胞から結果として生じる免疫障害の場合、薬物の治療有効量は、過剰刺激された免疫細胞の数、これらの刺激の程度および／またはその他の点では正常な組織への浸潤を減少させること、ならびに／あるいは過剰刺激された免疫細胞に起因する調節不全の免疫系に伴う症状のうちの1つもしくは複数にある程度緩和することができる。過剰刺激された免疫細胞に起因する免疫障害に対して、効力は、例えば、1つもしくは複数のサイトカインレベル、例えば、IL-1 β 、TNF α 、INF γ およびMCP-1に対するサイトカインレベル、または古典的に活性化したマクロファージの数を含む、1

【0238】

本発明のいくつかの局面において、リガンド薬物結合体化合物は、標的化された細胞（すなわち、過剰増殖細胞または過剰刺激された免疫細胞などの異常細胞）の表面の抗原と会合し、そしてこの結合体化合物は、レセプターにより媒介されるエンドサイトーシスによって、この標的化された細胞の内部に取り込まれる。一旦細胞に入ると、この結合体のリンカー単位内の1個またはそれより多くの切断単位が切断され、四級化チューブリシン薬物単位（D⁺）の、チューブリシン化合物としての放出をもたらす。このように放出された化合物は、次いで、細胞質ゾル内に自由に移動し、そして細胞傷害性もしくは細胞分裂抑制活性を誘導するか、または過剰刺激された免疫細胞の場合には代替的に、炎症誘発性シグナル伝達を阻害し得る。本発明の別の局面において、この四級化チューブリシン薬物単位（D⁺）は、標的化された細胞の外側であるがこの標的化された細胞の近隣で、リガンド薬物結合体化合物から放出され、その結果、この放出により得られるチューブリシン化合物は、その後、遠位部位で尚早の放出されるのではなく、この細胞に侵入し得る。

【0239】

2. 実施形態

【0240】

本発明の多数の実施形態が、下に記載され、その後、それらの成分（例えば、本発明のプロセスにおいて有用な基、試薬、および工程）のより詳細な議論が記載される。これらのプロセスの成分について選択された実施形態の任意のものが、本明細書中に記載される

ような本発明の各全ての局面に適用され得るか、またはこれらは1つの局面に関連し得る。選択された実施形態は、チューブリシン化合物またはその中間体を調製するため、および四級化チューブリシン薬物単位を有するか、チューブリシン化合物を組み込むかもしくはそれに対応するリガンド薬物結合体、薬物リンカー化合物またはその中間体を調製するために適切な任意の組み合わせで、組み合わせられ得る。

【0241】

2. 1 チューブバリン中間体

【0242】

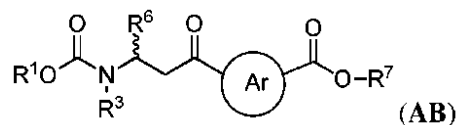
2. 1. 1 実施形態群 1

【0243】

実施形態の第一の群において、式 A B :

【0244】

【化20】



【0245】

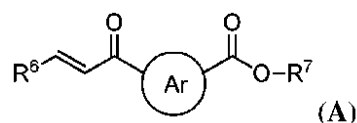
によって表される2つのエナンチオマーチューブバリン中間体の混合物（各々が必要に応じて塩形態である）、またはこの混合物を含むかしくはこの混合物から本質的になる組成物を調製するための方法が提供され、ここで円で囲んだA rは、1, 3-フェニレンまたは5員もしくは6員の窒素含有1, 3-ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり；R¹は、フェニル、t-ブチル、9-フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、またはR¹-O C(=O)-が適切な窒素保護基であるような、特に、R¹-O C(=O)-がB O Cであるような、他の部分であり；R³は、必要に応じて置換された飽和C₁~C₈アルキル、必要に応じて置換された不飽和C₃~C₈アルキル、必要に応じて置換されたC₃~C₈カルボシクリル、または必要に応じて置換されたC₃~C₈ヘテロアルキルであり；R⁶は、必要に応じて置換された飽和C₁~C₈アルキルまたは必要に応じて置換された不飽和C₃~C₈アルキルであり；そしてR⁷は、必要に応じて置換された飽和C₁~C₂₀アルキル、必要に応じて置換された不飽和C₃~C₂₀アルキル、必要に応じて置換されたC₃~C₂₀ヘテロアルキル、必要に応じて置換されたC₂~C₂₀アルケニル、必要に応じて置換されたC₃~C₂₀ヘテロアルケニル、必要に応じて置換されたC₂~C₂₀アルキニル、必要に応じて置換されたC₃~C₂₀ヘテロアルキニル、必要に応じて置換されたC₆~C₂₄アリール、必要に応じて置換されたC₅~C₂₄ヘテロアリール、必要に応じて置換されたC₃~C₂₀ヘテロシクリル、またはR⁷-O-が適切なカルボン酸保護基を与えるような他の部分であり、

【0246】

この方法は、必要に応じて塩形態である式 A :

【0247】

【化21】



【0248】

のチューブバリン中間体を、R³NH C(O)OR¹の構造を有する式Bのカルバメート（ここで式AおよびBの変換基は、式ABについて定義されたとおりである）と、適切な極性非プロトン性溶媒中で、適切な遷移金属（II）または遷移金属（III）触媒の、特に、Cu（II）、Zn（II）およびYb（III）からなる群より選択される遷移

10

20

30

40

50

金属を含む触媒の存在下で接触させることによって、エナンチオマーの式 A B の混合物またはその組成物を形成する工程を包含する。

【0249】

この方法の文脈において、適切な極性非プロトン性溶媒は、式 B のカルバメート化合物の、式 A のチューブバリン中間体へのカルバメートアザマイケル共役付加を可能にするために十分な可溶化を、式 A のチューブバリン中間体、式 B のカルバメート化合物、および遷移金属触媒の可能にし、この付加は、式 A B のチューブバリン中間体のエナンチオマー混合物を提供する。理論により束縛されないが、この触媒を構成する遷移金属の好ましい対陰イオンは、その可溶化に寄与し、一方で、遷移 (I I) または遷移 (I I I) 金属に、式 A のチューブバリン中間体および／または式 B のカルバメート化合物の活性化のための複合体化を可能にして、式 A B のチューブバリン中間体のエナンチオマー混合物またはその組成物の形成のための共役付加を促進するために十分に弱く結合する。この目的で、この触媒を構成する遷移金属 (I I) または遷移 (I I I) 金属の好ましい対陰イオンは、 $-OTf$ 、 $-SbF_5$ または $-Cl$ であり、より好ましくは $-OTf$ である。従って、好ましい遷移金属触媒は、 $Cu(OTf)_2$ または $Yb(OTf)_3$ から構成され、 $Cu(OTf)_2$ がより好ましい。好ましい極性非プロトン製溶媒は、その遷移金属との独自の相互作用に起因して、反応物質 (単数または複数) 由来の遷移金属と競合することによる複合体化を不適切に妨害しない。この目的で、好ましい極性非プロトン性溶媒はジクロロメタン (CH_2Cl_2) である。好ましい実施形態において、 R^3 は、メチル、エチル、またはプロピルであり、そして R^6 は、非置換飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、特に、メチル、エチルまたはイソプロピルである。好ましい実施形態において、 $-OR^7$ によって提供されるカルボン酸保護基は、 $R^1-OC(=O)-$ 窒素保護基の除去を検出可能な程度に起こさない条件下での加水分解によって除去される。他の実施形態において、 R^1 は、 $R^1-OC(=O)-$ 窒素保護基がその後、望まれる場合に、酸条件下で、弱い求核性の塩基性アミンによって、または Pd もしくは Pt 触媒の存在下で、他の官能基および／または保護基 (単数または複数) (これらは、本発明の他の方法によって調製されるかまたはそれに関与する、化合物またはその中間体中に存在し得るか、またはその後導入され得る) の検出可能または望ましくない損失なしに除去され得るように、選択される。

【0250】

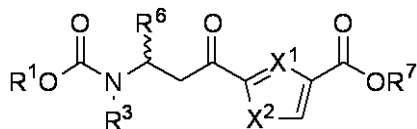
いくつかの実施形態において、この方法は、式 A B によって表される、各々が必要に応じて塩形態である 2 つのエナンチオマーを分離して、 R^6 によって置換される炭素原子で (R) - 立体配置を有するエナンチオマー (これは時々、(R) - 式 A B と示され、(S) - 式 A B と時々示される他のエナンチオマーを実質的または本質的に含まない) を得る工程をさらに包含する。他の実施形態において、式 A B のチューブバリン中間体のエナンチオマー混合物またはその組成物は、チューブバリン化合物を調製するための本明細書中に記載される方法のその後の工程 (単数または複数) に持ち越される。

【0251】

上記実施形態のうちのいずれか 1 つにおいて、式 A および式 A B のチューブバリン中間体の円で囲んだ A r 部分は、必要に応じて塩形態である C_5 の 1, 3 - ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり、親複素環としてチアゾール、イソオキサゾール、ピラゾールまたはイミダゾール、好ましくはチアゾールまたはオキサゾール、より好ましくはチアゾールに関連する C_5 の 1, 3 - ヘテロアリーレンが挙げられるが、これらに限定されない。従って、本明細書中に提供される他の実施形態は、

【0252】

【化 22】



10

20

30

40

50

【0253】

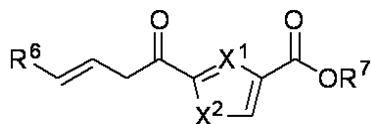
の構造によって表される、各々が必要に応じて塩形態である式A Bのチューブバリン中間体の混合物、またはこれらの中間体を含むかもしくはこれらから本質的になる組成物を調製するための方法であり、この方法は、

【0254】

必要に応じて塩形態である

【0255】

【化23】



10

【0256】

の構造を有する式Aのチューブバリン中間体（ここでこれらの構造のそれぞれ1つにおいて、 X^1 は $=N-$ であり、かつ X^2 は、S、O、もしくは $N(R^{X^2})-$ であるか、または X^1 は $=C(R^{X^1})-$ であり、かつ X^2 は NR^{X^2} であり、ここで R^{X^1} および R^{X^2} は独立して、 $-H$ および必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群より選択され、好ましくは、 $-H$ 、 $-CH_3$ および $-CH_2CH_3$ からなる群より選択される）への、 $R^3NHC(O)OR^1$ の構造を有する式Bのカルバメート化合物（ここでその可変基は、式Aおよび式Bからのこれらの先の意味を保持する）によるカルバメートアザーマイケル共役付加によるものである。好ましい実施形態において、円で囲んだアリールは、チアゾール-1, 3-ジールである。

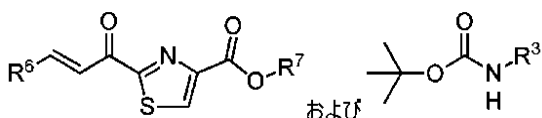
20

【0257】

より好ましい実施形態において、式Aのチューブバリン中間体および式Bのカルバメート化合物は、それぞれ：

【0258】

【化24】



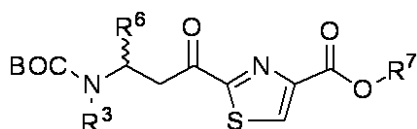
30

【0259】

の構造を有し、その結果、遷移金属により触媒されるカルバメートアザーマイケル反応から得られる式A Bの組成物は、

【0260】

【化25】



40

【0261】

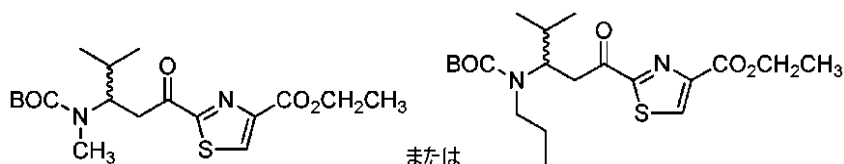
の構造によって表される、各々が必要に応じて塩形態であるエナンチオマーの混合物を含むか、またはこれから本質的になり、ここで R^3 、 R^6 および R^7 は、式Aおよび式Bについて先に定義されたとおりであり、そして好ましくは独立して、 $C_1 \sim C_4$ 飽和アルキルである。

【0262】

特に好ましい実施形態において、このように調製される式A Bの組成物は、

【0263】

【化 2 6】



の構造によって表されるエナンチオマーの混合物を含むか、またはこれから本質的になる。

【0 2 6 4】

2. 2 チューブバリン化合物

10

【0 2 6 5】

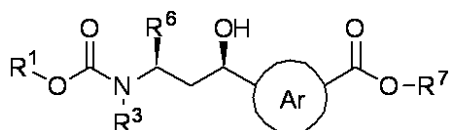
2. 2. 1 実施形態群 2

【0 2 6 6】

実施形態の第二の群において、

【0 2 6 7】

【化 2 7】



20

【0 2 6 8】

の構造を有する、必要に応じて塩形態であるチューブバリン化合物、またはこの化合物を含むかもしくはそれから本質的になる組成物を調製するための方法が提供され、この化合物は、(1 R, 3 R) - 立体配置を有し、時々 (R, R) - 式 1 a と示され、ここで R⁶ およびヒドロキシル官能基は両方が R - 立体配置であり、ここで円で囲んだ Ar は、1, 3-フェニレン、または 5 員もしくは 6 員の窒素含有 1, 3-ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり； R¹ は、フェニル、t-ブチル、9-フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、または R¹-O-C(=O)- が適切な窒素保護基であるような他の部分であり、R³ は、必要に応じて置換された飽和 C₁ ~ C₈ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃ ~ C₈ アルキル、必要に応じて置換された C₃ ~ C₈ カルボシクリルまたは必要に応じて置換された C₃ ~ C₈ ヘテロアルキルであり、R⁶ は、必要に応じて置換された飽和 C₁ ~ C₈ アルキルまたは必要に応じて置換された不飽和 C₃ ~ C₈ アルキルであり、そして R⁷ は、必要に応じて置換された飽和 C₁ ~ C₂₀ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃ ~ C₂₀ アルキル、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロアルキル、必要に応じて置換された C₂ ~ C₂₀ アルケニル、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロアルケニル、必要に応じて置換された C₂ ~ C₂₀ アルキニル、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロアルキニル、必要に応じて置換された C₆ ~ C₂₄ アリール、必要に応じて置換された C₅ ~ C₂₄ ヘテロアリール、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロシクリル、または R⁷-O- が適切なカルボン酸保護基を与えるような他の部分であり、この方法は、

30

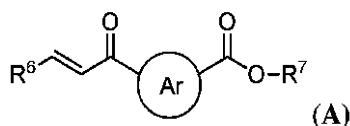
40

【0 2 6 9】

(a) 式 A :

【0 2 7 0】

【化 2 8】



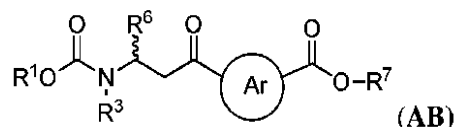
【0 2 7 1】

50

のチューブバリン中間体を、 $R^3 \text{NHC}(\text{O})\text{OR}^1$ の構造を有する式Bのカルバメート化合物と、適切な極性非プロトン性溶媒中で、適切な遷移金属(II)または遷移金属(III)触媒の、特に、 $\text{Cu}(\text{II})$ 、 $\text{Zn}(\text{II})$ および $\text{Yb}(\text{III})$ からなる群より選択される遷移金属を含む触媒の存在下で接触させることにより、式AB：

【0272】

【化29】



10

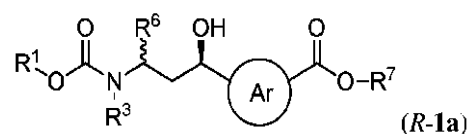
によって表される、各々が必要に応じて塩形態であるチューブバリン中間体のエナンチオマー混合物、またはこの混合物を含むかもしくはこの混合物から本質的になる組成物を形成する工程；

【0273】

および(b)エナンチオマーの式ABのチューブバリン中間体、またはこれらの中間体もしくはその塩を含むかもしくはそれから本質的になる組成物を、適切な還元剤、特にキラル還元剤と接触させることにより、式R-1a：

【0274】

【化30】



20

【0275】

の構造によって表される、各々が必要に応じて塩形態である2つのチューブバリンジアステレオマーの混合物、またはこの混合物を含むかもしくはこの混合物から本質的になる組成物を形成する工程を包含し、この構造は、そのヒドロキシル官能基がR-立体配置にあることを示し、そして式A、B、ABおよびR-1aの残りの可変基は、(R, R)-式1aについて定義されたとおりである。

【0276】

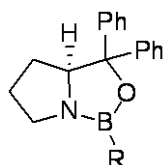
30

適切な還元剤は、ケトン還元のために代表的に使用される水素ドナーを含み、好ましくは、維持されることが望まれるエステル、アミドおよびカルバメート官能基と適合性であるものを含む。この目的で、適切な還元剤は、好ましくは、ボロン水素ドナーであり、ヒドロボランおよびボロヒドリドアルカリ金属塩が挙げられるが、これらに限定されず、より好ましくは、このボロン水素ドナーは BH_3 であり、好ましくは配位子と錯体形成している。このケトン還元の結果として新しいキラル中心を導入することに起因して、2つのジアステレオマーの混合物およびそれらのエナンチオマー不純物を含む組成物は一般に、この組成物中の光学異性体の総量に対して、可変の量の(R, R)-式1aのジアステレオマーを含むと予測され、従って、それを含む。従って、より好ましい実施形態において、キラル配位子は、 BH_3 との錯体形成のために、(1R, 3R)-および(1R, 3S)-式1a（これは時々、それぞれ(R, R)-および(R, S)-式1aと示される）によって表されるジアステレオマー混合物またはその組成物を優先的に提供するように、選択される。この目的で、一般に(S)-(-)-CBS配位子と称される、 BH_3 との錯体形成のために特に好ましいキラル配位子は、

40

【0277】

【化 3 1】



【0278】

の構造を有し、ここでRは、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ 飽和アルキルまたは必要に応じて置換されたフェニルであり、好ましくは、メチル、ブチル、フェニル、4-メチルフェニル、4-フルオロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、3, 4, 5-トリフルオロフェニルまたは2, 4, 6-トリフルオロフェニルであり、メチルが特に好ましい。生じるヒドロキシル官能基が結合する炭素原子について所望の立体化学的結果での還元を達成するために適切な(S) – (–) – CBS配位子を選択するための方法は、Korenaga, T. et al. J. C. S. Chem. Comm. (2010) 46: 8624 – 8626によって一般的に教示されている。

10

【0279】

工程(b)は、好ましくは、トルエン、または弱く配位する極性非プロトン性溶媒(例えば、 CH_2Cl_2 、THFもしくはジオキサン)、または CH_2Cl_2 / THFもしくは CH_2Cl_2 / ジオキサンの混合物中で、 BH_3-SMe_2 の溶液を(S) – (–) – CBS配位子の溶液と、約 $-10^\circ C \sim 4^\circ C$ の間の温度、好ましくは約 $-4^\circ C$ または約 $0^\circ C$ の温度で、その後、約5分間～約30分間、好ましくは約15分間または約10分間混合することによって行われることにより、所望のキラル還元剤を形成し、次いでこのキラル還元剤を約 $-20^\circ C \sim -50^\circ C$ の間、好ましくは約 $-40^\circ C$ まで冷却し、このときに式ABのチューブパリン中間体混合物の溶液を添加し、同時にキラル還元剤の元の温度を実質的に維持し、その後、得られた反応混合物を、エナンチオマーの式ABのチューブパリン中間体の消費が実質的または本質的に完了するまで攪拌する。好ましくは、モル過剰の約5%～約10%のキラル還元剤が、この消費を達成するために使用される。

20

【0280】

式Aおよび式B、ならびに従って、式ABおよび式R-1aの可変基について好ましい置換基、ならびにこの方法の他の好ましい試薬は、上記実施形態の第一の群について記載されたとおりである。

30

【0281】

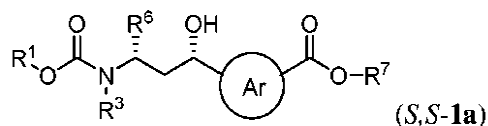
これらの実施形態のいくつかにおいて、この方法は、式ABのエナンチオマーを分離して、 R^6 によって置換される炭素原子で(R) – 立体配置を有する、各々が必要に応じて塩形態であるエナンチオマー(これは(R) – 式ABと示され、(S) – 式ABと示される他のエナンチオマーを実質的または本質的に含まない)を得る工程をさらに包含する。他の実施形態において、式ABのチューブパリン中間体のエナンチオマー混合物またはその組成物は、工程(b)に持ち越される、そしてこれから得られる式R-1aのチューブパリン中間体混合物またはその組成物は、 R^6 によって置換される炭素原子が(R) – 立体配置であり、そして $-OH$ によって置換される炭素原子が(R) – 立体配置である、(1R, 3R) – 立体配置を有するジアステレオマー(これは時々、(R, R) – 式1aと示される)を含み、そして(1R, 3S) – 立体配置を有するジアステレオマー(これは時々、(R, S) – 式1aと示され、 R^6 によって置換される炭素原子(S) – 立体配置であり、そして $-OH$ によって置換される炭素原子(R) – 立体配置である)から分離されて、(R, R) – 式1aのジアステレオマーが優勢な光学異性体である組成物を提供する。これらの実施形態において、多いほうの光学異性体不純物は、光学的不純物(単数または複数)が組成物中に存在する場合、好ましくは、そのジアステレオマーのエナンチオマー(時々、(S, S) – 式1aと示される)であり、その可変基は、(R, R) – 式1aについてと同じであり、そして

40

【0282】

50

【化 3 2】



の構造を有する。

【0283】

好ましい実施形態において、式 A B により表される、チューブバリン中間体のエナンチオマー混合物を含むかまたはそれから本質的になる組成物の、工程 (b) でのキラル還元は、(R, R) - および (R, S) - 式 1 a のチューブバリン化合物のジアステレオマー混合物を含むかまたはそれから本質的になる組成物、特に、(S, S) -、(S, R) -、(R, R) - および (R, S) - 式 1 a の光学異性体の合わせた量と比較して、10 % w/w もしくはそれより少ない、5 % w/w もしくはそれより少ない、または 3 % w/w もしくはそれより少ない合計重量の、それらの 2 つのジアステレオマーのそれぞれの (S, S) - および (S, R) - 式 1 a のエナンチオマーを有する組成物を提供するように、行われる。他の好ましい実施形態において、工程 (b) の、式 A B によって表されるエナンチオマー混合物、またはこの混合物を含むかもしくはこの混合物から本質的になる組成物のキラル還元後の、2 つのジアステレオマーの分離 (時々、工程 (b')) と示される) は、所望の (R, R) - 式 1 a のチューブバリンジアステレオマーを含むかまたはこれから実質的になる組成物を、(R, S) - 式 1 a のジアステレオマー光学的不純物に対して少なくとも 80 %、90 %、95 % もしくは 97 % のジアステレオマー過剰率 (d. e.) で、またはそのジアステレオマーを実質的もしくは本質的に含まずに、そして約 5 % w/w 以下、約 3 % w/w の他の式 1 a の光学的不純物を有するように提供するか、あるいは所望の (R, R) - 式 1 a のチューブバリンジアステレオマーの組成物は、約 1.5 % w/w の (S, S) - 式 1 a のエナンチオマー光学的不純物、および合計重量が組成物中の光学異性体の総量に対して約 3 % w/w 未満、約 1 % w/w または約 0.5 % w/w 未満の他の光学的不純物 (これは、(S, R) - および (R, S) - 式 1 a の構造を有する) を有する。

【0284】

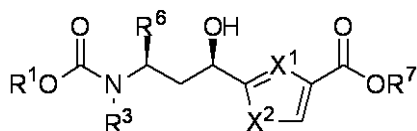
特に好ましい実施形態において、工程 (b) のキラル還元後の工程 (b') でのクロマトグラフィーによるジアステレオマー分離は、所望の (R, R) - 式 1 a のチューブバリンジアステレオマーを含むかまたはこれから本質的になり、その組成物中に存在する光学異性体の総量に対して、約 3 % w/w 以下または約 1.5 % w/w 以下のそのエナンチオマー光学的不純物 (これは、(S, S) - 式 1 a の構造を有し、R⁶ が S - 立体配置であり、そのヒドロキシル基の立体化学が S - 立体配置に反転している式 R - 1 a に構造が関連している) を含み、そして (S, R) - および (R, S) - 式 1 a の構造を有する他の光学的不純物を本質的に含まない、組成物を提供する。

【0285】

上記実施形態の第二の群のうちの任意の 1 つにおいて、式 A および式 A B のチューブバリン中間体ならびに式 R - 1 a のチューブバリン化合物の、円で囲んだ Ar 部分は、必要に応じて塩形態である C₅ ヘテロアリーレンであり、親複素環としてチアゾール、イソオキサゾール、ピラゾールまたはイミダゾール、好ましくはチアゾールまたはイソオキサゾール、より好ましくはチアゾールに関連する C₅ ヘテロアリーレンが挙げられるが、これらに限定されない。従って、本明細書中で提供される好ましい実施形態は、必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 1 a のチューブバリン化合物、またはこの化合物を含むかもしくはそれから本質的になる組成物を調製するための方法であり、これは、

【0286】

【化 3 3】

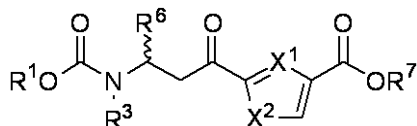


【0 2 8 7】

の構造を有し、これは、式 A B のチューブバリン中間体のエナンチオマー混合物、またはそれぞれが必要に応じて塩形態であるこれらのエナンチオマーを含むかもしくはそれから本質的になる組成物から調製され、これは、

【0 2 8 8】

【化 3 4】

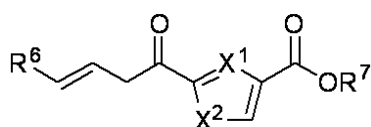


【0 2 8 9】

の構造によって表され、これは次に、必要に応じて塩形態である

【0 2 9 0】

【化 3 5】



【0 2 9 1】

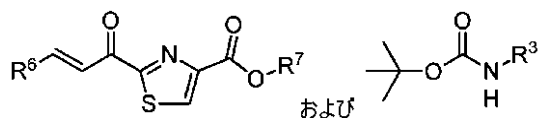
の構造を有する式 A のチューブバリン中間体（これらの構造のそれぞれ 1 つにおいて、 X^1 は $=N-$ であり、かつ X^2 は、S、O、もしくは $N(R^{X^2})-$ であるか、または X^1 は $=C(R^{X^1})-$ であり、かつ X^2 は NR^{X^2} であり、ここで R^{X^1} および R^{X^2} は独立して、 $-H$ および必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群より選択され、好ましくは、 $-H$ 、 $-CH_3$ および $-CH_2CH_3$ からなる群より選択され）への、 $R^3NHC(O)OR^1$ の構造を有する式 B のカルバメート化合物（ここで残りの可変基は、式 A、B および A B、および R-1 a のその光学異性体からのそれらの先の意味を保持する）による、遷移金属により触媒されるアザマイケル共役付加から調製される。好ましい実施形態において、円で囲んだアリアルは、チアゾール-1, 3-ジールである。

【0 2 9 2】

より好ましい実施形態において、式 A のチューブバリン中間体および式 B のカルバメート化合物は、それぞれ

【0 2 9 3】

【化 3 6】



【0 2 9 4】

の構造を有し、その結果、工程 (a) の遷移金属により触媒されるカルバメートアザマイケル反応から得られる式 A B の組成物は、

【0 2 9 5】

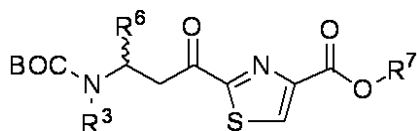
10

20

30

40

【化 3 7】

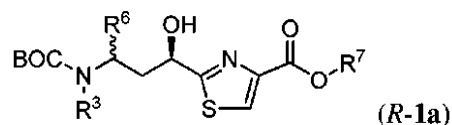


【0 2 9 6】

の構造によって表されるエナンチオマーの混合物であり、そして工程 (b) のキラル還元から得られる組成物は、式 R-1 a :

【0 2 9 7】

【化 3 8】



(R-1a)

【0 2 9 8】

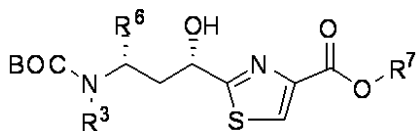
の構造によって表される、2つのジアステレオマーの混合物を含むかまたはこれから本質的になり、ここで (R, R) - および (R, S) - 式 1 a のチューブパリンジアステレオマーは一緒になって、優勢な光学異性体であり、そして R³、R⁶ および R⁷ は、先に定義されたとおりであり、そして好ましくは、独立して選択される C₁ ~ C₄ 飽和アルキルである。

【0 2 9 9】

工程 (b) から得られたジアステレオマーの分離後、(R, R) - 式 1 a のジアステレオマーを優勢な光学異性体として有する組成物が得られ、光学的不純物 (単数または複数) が存在する場合、主要な光学異性体不純物は、好ましくは、そのエナンチオマーであり、これは、

【0 3 0 0】

【化 3 9】



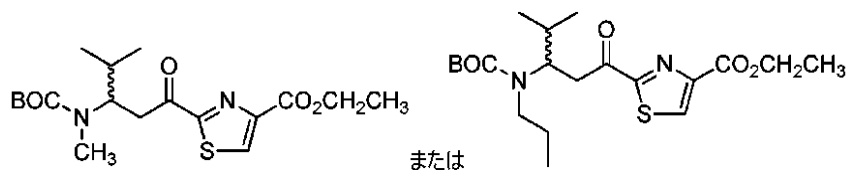
の構造を有する (S, S) - 式 1 a の光学異性体である。

【0 3 0 1】

特に好ましい実施形態において、工程 (a) から得られた式 A B 組成物は、エナンチオマーの混合物を含むかもしくはこれから本質的になるか、またはこの混合物を含むかもしくはこの混合物から本質的になる組成物であり、

【0 3 0 2】

【化 4 0】



または

【0 3 0 3】

の構造によって表され、そして工程 (b) から得られた式 R-1 a のジアステレオマー組成物は、式 A B のエナンチオマー前駆体の事前の分離なしで、

【0 3 0 4】

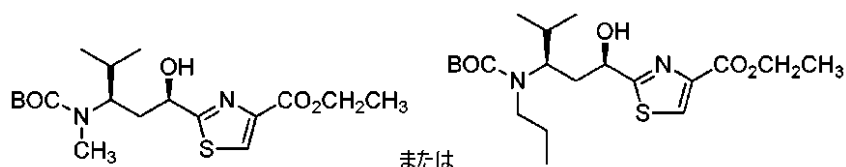
10

20

30

40

【化 4 1】



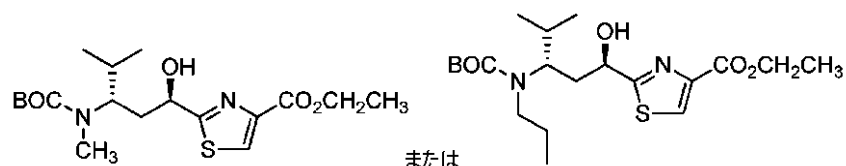
【0305】

の構造によって表される 2 つのチューブバリンジアステレオマー化合物の混合物、および

【0306】

【化 4 2】

10



の構造を有する、その対応する (R, S) -ジアステレオマーを含むか、またはこれらから本質的になる。

【0307】

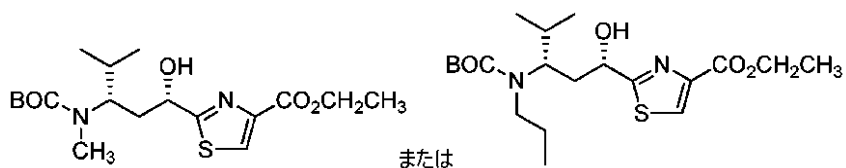
他の特に好ましい実施形態において、工程 (b) から得られた組成物のジアステレオマーの分離が行われ、ここで (R, R) -ジアステレオマー (これは、2 - ((1 R, 3 R) - 3 - ((tert-butyl carbonyl) (methyl) amino) - 1 - hydroxy - 4 - methylpentyl) thiazole - 4 - carboxylic acid ethyl または 2 - ((1 R, 3 R) - 3 - ((tert-butyl carbonyl) - (propyl) amino) - 1 - hydroxy - 4 - methylpentyl) thiazole - 4 - carboxylic acid ethyl である) は、(R, R) -ジアステレオマーまたはその組成物を提供し、その対応する (R, S) -ジアステレオマーを実質的または本質的に含まない、ここで光学的不純物 (単数または複数) が存在する場合、対応する (R, R) -ジアステレオマーの (S, S) -エナンチオマーは主要な光学異性体不純物であり、これは

20

【0308】

【化 4 3】

30



の構造を有する。

【0309】

特に好ましい実施形態において、(R, R) -および (R, S) -ジアステレオマーの分離前の、工程 (b) のキラル還元からの組成物は、組成物中の光学異性体の総量と比較して、約 5 % 以下、約 3 % 以下、約 1.5 % 以下または約 1 % w/w 以下の (S, S) -式 1 a の光学的不純物、および約 5 % 未満、約 3 % 未満、約 1.5 % 未満または約 1 % w/w 未満の他の、(S, R) -式 1 a の構造を有する光学的不純物を有し、ここで優勢な光学異性体は、2 - ((1 R, 3 R) -および 2 - ((1 R, 3 S) - 3 - ((tert-butyl carbonyl) (methyl) amino) - 1 - hydroxy - 4 - methylpentyl) thiazole - 4 - carboxylic acid ethyl、または 2 - ((1 R, 3 R) -および 2 - ((1 R, 3 S) - 3 - ((tert-butyl carbonyl) (propyl) amino) - 1 - hydroxy - 4 - methylpentyl) thiazole - 4 - carboxylic acid ethyl である。

40

【0310】

他の特に好ましい実施形態において、キラル還元の後、(R, R) -および (R, S) -式 1 a のジアステレオマーの、クロマトグラフィーによる分離は、所望の (R, R)

50

一式 1 a のジアステレオマーから本質的になり、そして組成物の光学異性体の総量と比較して、約 3 % 以下または約 1.5 % w/w 以下の、(R, S) - 式 1 a のジアステレオマー不純物および他の光学的不純物（これらは、(S, S) - 式 1 a および (S, R) - 式 1 a の構造を有する）の合わせた量を含む、組成物を提供し、ここで優勢な光学異性体は、2 - ((1R, 3R) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) - (メチル) - アミノ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンチル) - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルまたは 2 - ((1R, 3R) - もしくは 2 - ((1R, 3R) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) - (プロピル) アミノ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンチル) - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルであるか、または (R, S) - および (S, R) - 式 1 a の光学的不純物を本質的に含まない。

10

【0311】

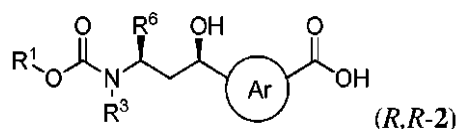
2. 2. 2 実施形態群 3

【0312】

実施形態の第三の群において、

【0313】

【化 4 4】



20

【0314】

の構造を有し、必要に応じて塩形態である、(1R, 2R) - 立体配置を有する式 2 のチューブバリン化合物（時々、(R, R) - 式 2 と示される）、またはその中間体からなるかもしくはそれから本質的になる組成物を調製するための方法が提供され、ここで円で囲んだ Ar は、1, 3 - フェニレン、または 5 員もしくは 6 員の窒素含有 1, 3 - ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり；R¹ は、フェニル、トーチル、9 - フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、または R¹ - O - C(=O) - が適切な窒素保護基であるような他の部分であり、R³ は、必要に応じて置換された飽和 C₁ ~ C₈ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃ ~ C₈ アルキル、必要に応じて置換された C₃ ~ C₈ カルボシクリルまたは必要に応じて置換された C₃ ~ C₈ ヘテロアルキルであり、そして R⁶ は、必要に応じて置換された飽和 C₁ ~ C₈ アルキル、または必要に応じて置換された不飽和 C₃ ~ C₈ アルキルであり、この方法は、

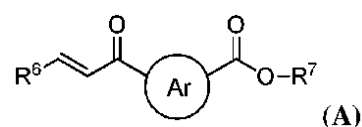
30

【0315】

(a) 式 A :

【0316】

【化 4 5】



40

【0317】

の、必要に応じて塩形態であるチューブバリン中間体またはその中間体からなるかもしくはそれから本質的になる組成物の（ここで R⁷ は、必要に応じて置換された飽和 C₁ ~ C₂₀ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃ ~ C₂₀ アルキル、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロアルキル、必要に応じて置換された C₂ ~ C₂₀ アルケニル、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロアルケニル、必要に応じて置換された C₂ ~ C₂₀ アルキニル、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロアルキニル、必要に応じて置換された C₆ ~ C₂₄ アリール、必要に応じて置換された C₅ ~ C₂₄ ヘテロアリール、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロシクリル、または R⁷ - O - が適切なカ

50

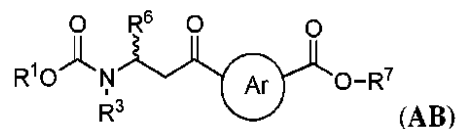
ルボン酸保護基を与えるような他の部分である)を、

【0318】

$R^3NHC(O)OR^1$ の構造を有する式Bのカルバメート化合物と、適切な極性非プロトン性溶媒中で、適切な遷移金属(II)または遷移金属(III)触媒の、特に、 $Cu(II)$ 、 $Zn(II)$ および $Yb(III)$ からなる群より選択される遷移金属を含む触媒の存在下で接触させることにより、式AB:

【0319】

【化46】



10

によって表される、各々が必要に応じて塩形態であるチューブバリン中間体のエナンチオマーの混合物、またはこの混合物を含むかもしくはこれから本質的になる組成物を形成する工程、

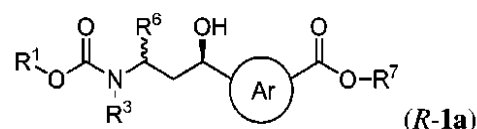
【0320】

(b) 各々が必要に応じて塩形態であるエナンチオマーの式ABのチューブバリン中間体、またはこれらの中間体を含むかもしくはこれから本質的になる組成物を、適切な還元剤、特に、キラル還元剤と接触させ、その結果、工程(b)のキラル還元から得られた式R-1aの組成物は、各々が必要に応じて塩形態である2つのチューブバリンジアステレオマー化合物の混合物を含むかまたはそれから本質的になり、

20

【0321】

【化47】



【0322】

の構造によって表され、ここで(1R, 3R)-および(1R, 3S)-式1aのチューブバリンジアステレオマー(時々、(R, R)-および(R, S)-式1aと示される)は一緒になって、優勢な光学異性体である、工程;ならびに

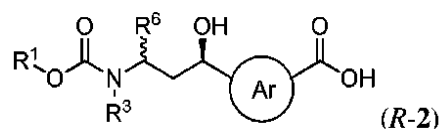
30

【0323】

(c) 各々が必要に応じて塩形態である式1aのチューブバリンジアステレオマーまたはこれらのジアステレオマーを含むかもしくはこれから本質的になる組成物を、適切な加水分解剤と接触させることにより、

【0324】

【化48】



40

【0325】

の構造によって表される、各々が必要に応じて塩形態である式R-2のチューブバリンジアステレオマーの混合物、またはこれらのジアステレオマーを含むかもしくはこれから本質的になる組成物を形成する工程であって、ここで(1R, 3R)-および(1R, 3S)式2のチューブバリンジアステレオマー(時々、(R, R)-および(R, S)-式2と示される)は一緒になって、優勢な光学異性体であり、そして式A、B、およびABおよび式R-1aならびにこれらの光学異性体の残りの可変基(単数または複数)は、(R, R)-式2について定義されたとおりである、工程を包含する。

【0326】

50

より好ましい実施形態において、適切な加水分解剤は、 $-OR^7$ によって提供されるカルボン酸保護基を、 $R^1-OC(=O)-$ 窒素原子保護基の検出可能な程度での除去をもたらさない条件下で除去することが可能な加水分解剤であり、例えば、約 $-10^{\circ}C$ ～約 $10^{\circ}C$ の間、好ましくは約 $-4^{\circ}C$ ～約 $5^{\circ}C$ の間、より好ましくは約 $0^{\circ}C$ での、 $LiOH$ が挙げられるがこれに限定されないアルカリ金属水酸化物塩の、水中の溶液である。これらの好ましい実施形態について、 R^7 は、好ましくは、メチルまたはエチルである。

【0327】

式Aおよび式B、ならびに従って、式AB、および式R-1a、(R, R)-式2、ならびにこれらの対応する光学異性体の可変基についての他の好ましい置換基、ならびにこの方法のために好ましい他の試薬および条件は、実施形態の第一および第二の群について記載されるとおりである。

10

【0328】

これらの実施形態のいくつかにおいて、この方法は、式ABのエナンチオマーを分離して、 R^6 によって置換される炭素原子で(R)-立体配置を有するエナンチオマー（これは時々、(R)-式ABと示され、(S)-式ABと示される他のエナンチオマーを実質的または本質的に含まない）を得る工程をさらに包含する。

【0329】

好ましい実施形態において、式ABのチューブバリン中間体のエナンチオマー混合物またはその組成物は、工程(b)に持ち越され、そしてそれから得られる、(1R, 3R)-立体配置を有するジアステレオマー（これは時々、(R, R)-式1aと示され、 R^6 によって置換されている炭素原子は(R)-立体配置であり、そして-OHによって置換されている炭素原子は(R)-立体配置である）を含む式R-1aのチューブバリン化合物は、(1R, 3S)-立体配置を有するジアステレオマー（これは時々、(R, S)-式1aと示され、 R^6 によって置換されている炭素原子は(S)-立体配置であり、そして-OHによって置換されている炭素原子は(R)-立体配置である）から分離される。好ましい実施形態において、時々工程(b')と示されるこの分離は、(R, R)-式1aのチューブバリン化合物を、構造(R, S)-式1aを有するそのジアステレオマーに対して、少なくとも約85%、約90%、約95%もしくは約97%のジアステレオマー過剰率(d. e.)で有するか、またはこの(R, S)-式1aのジアステレオマーを実質的もしくは本質的に含まない、組成物を提供する。他の好ましい実施形態において、ジ

20

30

【0330】

他の実施形態において、ジアステレオマーの分離は、工程(c)の後まで遅らされて、(R, R)-式2のチューブバリン化合物を、(R, S)-式2の構造を有するジアステレオマーに対して、少なくとも約85%、約90%、約95%もしくは約97%のd. e.で提供するか、またはこのジアステレオマーを本質的に含まず、ここでこの遅らされた分離は時々、工程(c')と示される。好ましい実施形態において、ジアステレオマー分離から得られた組成物は、(R, R)-式2のチューブバリン中間体を、(R, S)-式2のジアステレオマーに対して、少なくとも約95%もしくは約97%のジアステレオマー過剰率(d. e.)で有するか、またはこのジアステレオマーを実質的もしくは本質的に含まず、そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、(S, S)-式2の光学異性体を主要な光学的不純物として有し、これは、(R, R)-式2の式を有する、優勢な光学異性体のエナンチオマーである。

40

【0331】

50

より好ましい実施形態において、工程（b）での、式A Bのエナンチオマーのキラル還元は、組成物の式1 aの光学異性体の総重量に対して、約10%以下もしくはそれより少ない、約5%もしくはそれより少ない、または約3%もしくはそれより少ない総重量の、これらのそれぞれの（1 S, 3 S）-式1 aおよび（1 S, 3 R）-式1 aのエナンチオマー（時々、それぞれ（S, S）-および（S, R）-式1 aと称される）を有する、（R, R）-および（R, S）-式1 aのチューブバリン化合物のジアステレオマー混合物を含むかまたはそれから本質的になる組成物を提供するように、行われる。他の好ましい実施形態において、工程（b）の後のジアステレオマーの分離の非存在、または工程（b）の後のこの分離および工程（b）のキラル還元と組み合わせた工程（c）の非存在では、本質的に（R, R）-および（R, S）-式1 aまたは（R, R）-および（R, S）-式2のジアステレオマーを含むかまたはこれから本質的になり、そして組成物の光学異性体の総重量に対して、約5% w/w以下、約3% w/w以下もしくは約1.5% w/w以下の、エナンチオマーの（S, S）-式1 aもしくは（S, S）-式2の光学的不純物、および約5% w/w以下、約3% w/w以下もしくは約1.5% w/w以下の、他の（R, S）-式1 aもしくは（R, S）-式2の光学的不純物を含む組成物が提供され、ここで（R, R）-および（R, S）-式1 aのジアステレオマーは一緒になって、または（R, R）-および（R, S）-式2のジアステレオマーは一緒になって、優勢な光学異性体である。

10

【0332】

他の好ましい実施形態において、工程（b）のキラル還元の後、または工程（b）のキラル還元および工程（c）の加水分解の後の、ジアステレオマーの分離は、組成物の光学異性体の総重量に対して、合計重量が約3% w/w、約1% w/wまたは約0.5% w/wの、他の（S, R）-および（R, S）-式1 aまたは（S, R）-および（R, S）-式2の光学的不純物を有する、（R, R）-式1 aまたは（R, R）-式2の光学異性体を提供するように行われ、ここで（R, R）-式1 aまたは（R, R）-式2が、優勢な光学異性体である。

20

【0333】

特に好ましい実施形態において、工程（b）のキラル還元後に、ジアステレオマー分離の非存在で得られた、式R-1 aの組成物中のジアステレオマー混合物は、工程（c）の加水分解から得られる式R-2の組成物中に実質的または本質的に保持されており、このときに（R, R）-および（S, R）-式2のジアステレオマーは、分離されて、（R, R）-式2のチューブバリン化合物を含むかまたはこれから本質的になる、対応する（R, S）-式2ジアステレオマーを実質的または本質的に含まない、組成物を提供する。

30

【0334】

他の特に好ましい実施形態において、工程（b）のキラル還元から得られた式R-1 aの組成物は、その後、時々工程（b'）と示されるジアステレオマーの分離が行われて、（R, R）-式1 aのジアステレオマーを含むかまたはこれから本質的になり、対応する（R, S）-式1 aのジアステレオマーを実質的または本質的に含まない組成物を提供し、そしてその後工程（c）の加水分解から得られる（R, R）-式2のジアステレオマーは、そのジアステレオマー純度を実質的または本質的に保持する。

40

【0335】

特に好ましい実施形態において、工程（b'）におけるクロマトグラフィーによるジアステレオマーの分離は、所望の（R, R）-式1 aのチューブバリンジアステレオマー、存在する式1 aの光学異性体の総重量と比較して約5%以下、約3%以下、または約1.5% w/wのそのエナンチオマーの光学的不純物（これは（S, S）-式1 aの構造を有する）を有し、そして他の（S, R）-および（R, S）-式1 aの光学的不純物を本質的に含まない組成物を提供するように行われ、ここでこの組成物中の（S, S）-、（S, R）-および（R, S）-式1 aの光学的不純物の相対量は、工程（c）の加水分解から得られる式R-2の組成物において本質的に保持される。

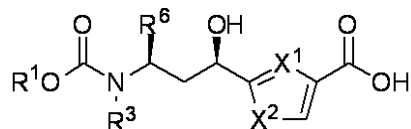
【0336】

50

上記実施形態の第三の群のうちのいずれか 1 つにおいて、式 A および式 A B のチューブバリン中間体、ならびに (R, R) - 式 1 a および (R, R) - 式 2 のチューブバリン化合物、ならびにこれらの光学異性体（各々が、必要に応じて塩形態である）の、円で囲んだ A r 部分は、C₅ ヘテロアリーレンであり、親複素環としてチアゾール、イソオキサゾール、ピラゾールまたはイミダゾールに関連する C₅ ヘテロアリーレンが挙げられるが、これらに限定されない。従って、本明細書中に提供される他の実施形態は、

【0337】

【化 49】



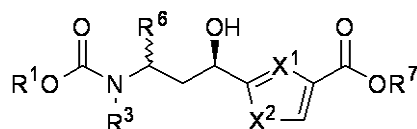
10

【0338】

の構造を有する、必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 2 のチューブバリン化合物、またはこの化合物を含むかもしくはそれからなる組成物を調製するための方法であり、これは、

【0339】

【化 50】



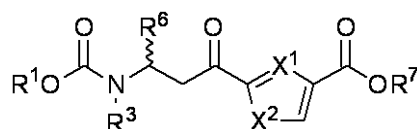
20

【0340】

の構造によって表される、各々が必要に応じて塩形態であるチューブバリンジアステレオマーの混合物、またはこれらのジアステレオマーからなるかもしくはこれらを本質的に含む組成物から調製され、ここでジアステレオマーの (R, R) - 式 1 a および (R, S) - 式 1 a のチューブバリン化合物は、優勢な光学異性体であり、これは次に、

【0341】

【化 51】



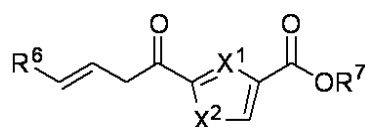
30

【0342】

の構造によって表される、各々が必要に応じて塩形態である式 A B のチューブバリン中間体のエナンチオマー混合物、またはこれらの中間体を含むかもしくはこれらから本質的になる組成物から調製され、これは次に、

【0343】

【化 52】



40

【0344】

の構造を有する、必要に応じて塩形態である式 A のチューブバリン中間体（これらの構造のそれぞれ 1 つにおいて、X¹ は =N- であり、かつ X² は、S、O、もしくは N (R^{X2}) - であるか、または X¹ は =C (R^{X1}) - であり、かつ X² は NR^{X2} であり、ここで R^{X1} および R^{X2} は独立して、-H および必要に応じて置換された C₁ ~ C₄ アルキルからなる群より選択され、好ましくは、-H、-CH₃ および -CH₂CH₃ からなる群より選択される）への、R³NHC(O)OR¹ の構造を有する式 B のカルバメート

50

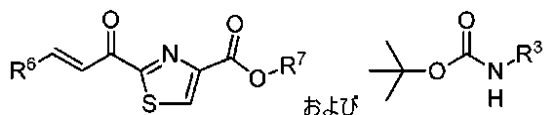
化合物による遷移金属により触媒されるアザマイケル共役付加によって調製され、残りの可変基は、式 A、B、A B、および式 R-1 a、および (R, R)-式 2 ならびにこれらの対応する光学異性体からのこれらの先の意味を保持する。好ましい実施形態において、円で囲んだアリールは、チアゾール-1, 3-ジールである。

【0345】

より好ましい実施形態において、式 A のチューブバリン中間体および式 B のカルバメート化合物は、それぞれ

【0346】

【化53】



10

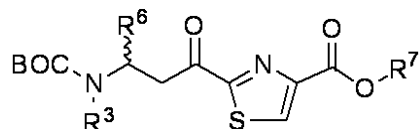
の構造を有し、

【0347】

その結果、工程 (a) の遷移金属により触媒されるカルバメートアザマイケル反応から得られる式 A B 組成物は、

【0348】

【化54】



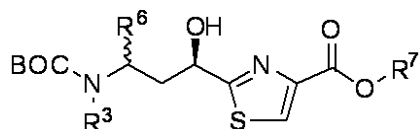
20

【0349】

の構造によって表される、各々が必要に応じて塩形態であるエナンチオマーのチューブバリン中間体の混合物を含むかまたはそれから本質的になり、そして工程 (b) のキラル還元から得られる式 R-1 a の組成物は、

【0350】

【化55】



30

【0351】

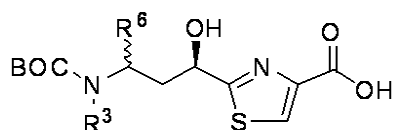
の構造によって表される、各々が必要に応じて塩形態である 2 つのジアステレオマーの混合物を含むかまたはそれから本質的になり、ここで (R, R)-式 1 a および (R, S)-式 1 a のジアステレオマーは一緒になって、優勢な光学異性体であり、そして

【0352】

工程 (c) の加水分解から得られる式 R-2 の組成物は、

【0353】

【化56】



40

【0354】

の構造により表される、各々が必要に応じて塩形態である 2 つのジアステレオマーの混合物を含むか、またはこれから本質的になり、ここで (R, R)-式 2 および (R, S)-式 2 のジアステレオマーは一緒になって、優勢な光学異性体であり、そして R³、R⁶ および R⁷ は、先に定義されたとおりであり、そして好ましくは、独立して選択される C₁

50

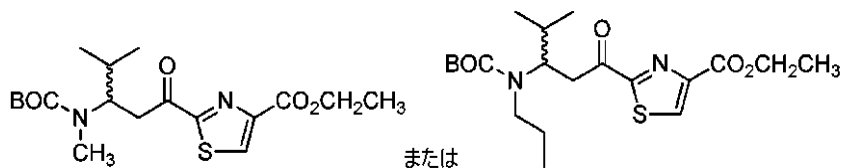
～C₄ 飽和アルキルである。

【0355】

特に好ましい実施形態において、(a) 工程から得られる式 A B のチューブバリン中間体組成物は、

【0356】

【化57】



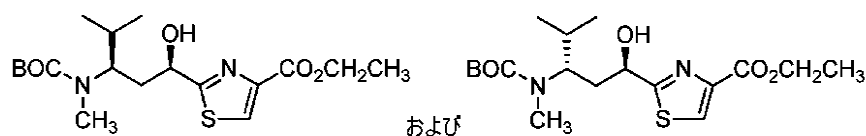
10

【0357】

の構造により表されるエナンチオマーの混合物からなるか、またはこれを本質的に含み、そして工程 (b) から工程 (b') のジアステレオマー分離なしで得られる式 R-1 a の組成物は、

【0358】

【化58】

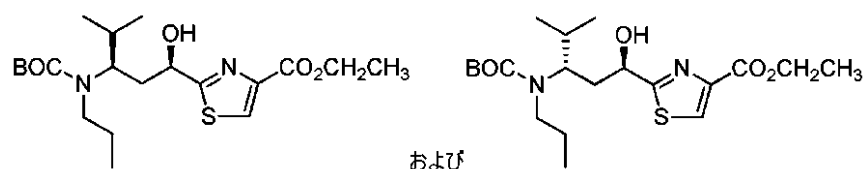


20

または

【0359】

【化59】



の構造を有する、優勢な光学異性体としての (R, R) - 式 1 a および (R, S) - 式 1 a のジアステレオマーの混合物を含むかまたはこれから本質的になる。

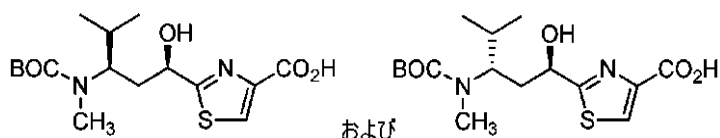
30

【0360】

工程 (b) の後の工程 (b') のジアステレオマー分離なしで、そして工程 (c) の後の工程 (c') のジアステレオマー分離なしでの、工程 (c) の後の式 R-2 の組成物は、

【0361】

【化60】

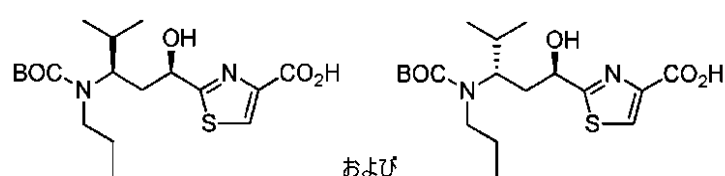


40

または

【0362】

【化61】



の構造を有する、優勢な光学異性体としての、各々が必要に応じて塩形態である (R, R

50

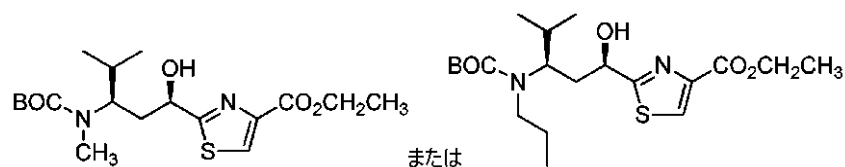
）一式 2 および（R，S）一式 2 のジアステレオマーの混合物を含むかまたはこれから本質的になる。

【0363】

他の特に好ましい実施形態において、（R，R）一式 1 a および（R，S）一式 1 a のジアステレオマーの、工程（b'）による分離は、優勢な光学異性体として

【0364】

【化 6 2】



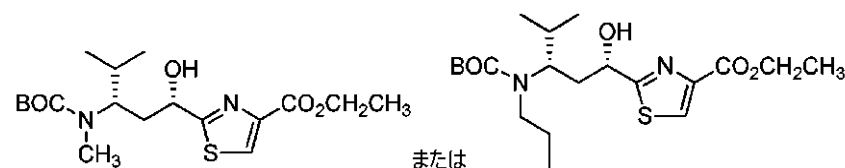
10

【0365】

の構造を有する（R，R）一式 1 a のジアステレオマーを含むかまたはこれから本質的になる組成物を提供するように行われ、そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、好ましくは、この優勢なジアステレオマーのエナンチオマーを主要な光学異性体不純物として有し、このエナンチオマーは、

【0366】

【化 6 3】



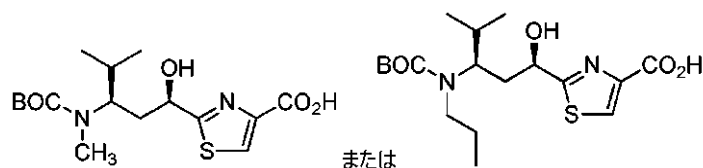
20

【0367】

の構造を有し、そして工程（b）から得られたジアステレオマー生成物の工程（b'）での分離から得られる（R，R）一式 1 a のジアステレオマーまたはその組成物の、工程（c）での加水分解の後の式 2 の組成物は、優勢な光学異性体として、

【0368】

【化 6 4】



30

の構造を有する、必要に応じて塩形態である（R，R）一式 2 のジアステレオマーからなるかまたはそれから本質的になる組成物を提供する。

【0369】

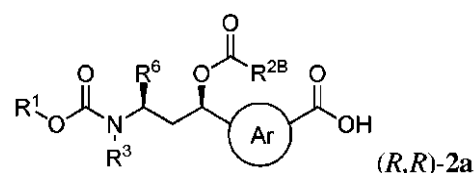
2. 2. 3 実施形態群 4

【0370】

実施形態の第四の群において、

【0371】

【化 6 5】



【0372】

の構造を有する、必要に応じて塩形態である（1R，3R）一立体配置の式 2 a のチュー

50

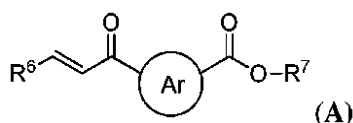
ブバリン化合物（これは時々、(R, R) 一式 2 a と示される）、またはこの必要に応じて塩形態である化合物を含むかもしくはそれから本質的になる組成物を調製するための方法が提供され、ここで円で囲んだ Ar は、1, 3-フェニレン、または 5 員もしくは 6 員の窒素含有 1, 3-ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり；

【0373】

R^{2B} は、必要に応じて置換された飽和 C₁ ~ C₈ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃ ~ C₈ アルキル、必要に応じて置換された C₂ ~ C₈ アルケニルまたは必要に応じて置換された C₂ ~ C₈ アルキニルであり；R¹ は、フェニル、トープチル、9-フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、または R¹-O-C(=O)- が適切な窒素保護基であるような他の部分であり；R³ は、必要に応じて置換された飽和 C₁ ~ C₈ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃ ~ C₈ アルキル、必要に応じて置換された C₃ ~ C₈ カルボシクリルまたは必要に応じて置換された C₃ ~ C₈ ヘテロアルキルであり；そして R⁶ は、必要に応じて置換された飽和 C₁ ~ C₈ アルキルまたは必要に応じて置換された不飽和 C₁₃ ~ C₈ アルキルであり、この方法は、(a) 必要に応じて塩形態である式 A：

【0374】

【化 66】



【0375】

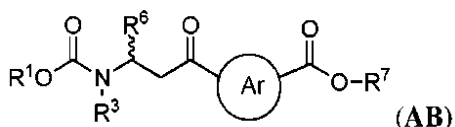
のチューブバリン中間体（ここで R⁷ は、必要に応じて置換された飽和 C₁ ~ C₂₀ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃ ~ C₂₀ アルキル、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロアルキル、必要に応じて置換された C₂ ~ C₂₀ アルケニル、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロアルケニル、必要に応じて置換された C₂ ~ C₂₀ アルキニル、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロアルキニル、必要に応じて置換された C₆ ~ C₂₄ アリール、必要に応じて置換された C₅ ~ C₂₄ ヘテロアリール、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロシクリル、または R⁷-O- が適切なカルボン酸保護基を与えるような他の部分である）を、

【0376】

R³NHC(O)OR¹ の構造を有する式 B のカルバメート化合物と、適切な極性非プロトン性溶媒中で、適切な遷移金属 (II) または遷移金属 (III) 触媒の、特に、Cu (II)、Zn (II) および Yb (III) からなる群より選択される遷移金属を含む触媒の存在下で接触させることにより、式 AB：

【0377】

【化 67】



【0378】

によって表される、各々が必要に応じて塩形態である 2 つのチューブバリン中間体のエナンチオマー混合物またはこれらの中間体を含むかもしくはこれらから本質的になる組成物を形成する工程；

【0379】

(b) エナンチオマーの式 AB のチューブバリン中間体、またはこれらの中間体を含むかもしくはこれらから本質的になる組成物、あるいはその塩を適切な還元剤と接触させることにより、式 R-1 a：

10

20

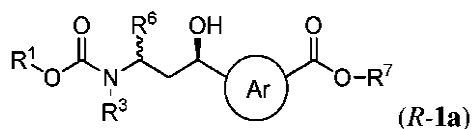
30

40

50

【0380】

【化68】



【0381】

の構造によって表される、各々が必要に応じて塩形態であるチューブバリン化合物のジアステレオマー混合物、またはこれらのジアステレオマーからなるかもしくはこれらを本質的に含む組成物を形成する工程であって、

10

【0382】

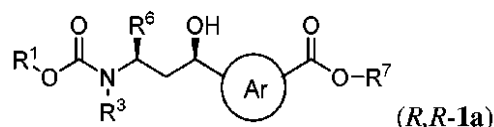
特に、(1R, 3R) - および (1R, 3S) - 式1aのチューブバリンジアステレオマー（時々、(R, R) - および (R, S) - 式1aと示される）が一緒になって、優勢な光学異性体である、これらのジアステレオマーを含む組成物を提供するキラル還元剤であり、

【0383】

ここで (R, R) - 式1aは：

【0384】

【化69】



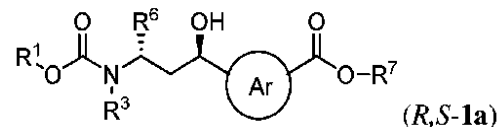
20

【0385】

の構造を有し、そして (R, S) - 式1aは：

【0386】

【化70】



30

の構造を有する、工程、

【0387】

(b') 工程(b)から得られたジアステレオマーを必要に応じて分離して、必要に応じて塩形態である式1aのジアステレオマー (R, R) -、または必要に応じて塩形態であるそのジアステレオマーを含むかもしくはそれから本質的になる組成物を得る工程であって、これは、(R, S) - 式1aである他のジアステレオマーを実質的または本質的に含まない、工程、

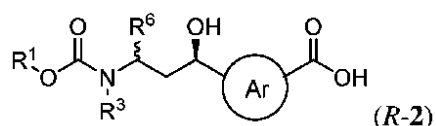
【0388】

(c) 工程(b)から得られた、必要に応じて塩形態である式R-1aのチューブバリン化合物、またはその組成物を、適切な加水分解剤と接触させることにより、式R-2：

40

【0389】

【化71】



の構造によって表されるチューブバリン化合物のジアステレオマー混合物を形成する工程、

【0390】

50

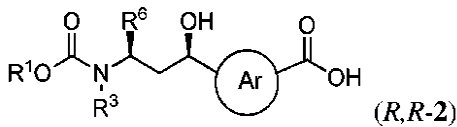
ならびに (c') 工程 (c) から得られたジアステレオマーを必要に応じて分離する工程、あるいは工程 (b') から得られた必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 1 a のチューブパリン化合物またはその組成物を、適切な加水分解剤と接触させる工程であって、

【0391】

その結果、工程 (b') および (c)、または工程 (b) および (c') は、

【0392】

【化72】



10

【0393】

の構造を有する、必要に応じて塩形態である対応するジアステレオマーまたはそのジアステレオマーもしくはその塩を含むかもしくはそれから本質的になる組成物、を提供し、これは、(1R, 3R) - 立体配置 (時々、(R, R) - 式 2 と示される) を有し、ここで (R, R) - 式 2 が優勢な光学異性体であり、ここで工程 (b') から得られた (R, R) - 式 1 a の対応する組成物の光学純度は、(R, R) - 式 2 の組成物によって実質的または本質的に保持されている、工程；ならびに

【0394】

(d) 工程 (c) から得られた式 R - 2 の組成物を適切なアシル化剤と接触させることにより、式 R - 2 a の組成物を形成する工程、あるいは工程 (b') および (c)、または工程 (b) および (c') から得られた、チューブパリン化合物、または (R, R) - 式 2 a によって表される、必要に応じて塩形態であるそのジアステレオマーを含むかもしくはそれから本質的になる組成物を、適切なアシル化剤と接触させる工程であって、ここで工程 (b') から得られた対応する (R, R) - 式 1 a の光学純度、または (b') および (c)、もしくは工程 (b) および (c') から得られた、(R, R) - 式 2 の光学異性体の光学純度は、(R, R) - 式 2 a の組成物によって実質的または本質的に保持されており、ここで式 A、B、AB および式 R - 1 a および (R, R) - 式 2、ならびにこれらの光学異性体の残りの可変基は、(R, R) - 式 2 a について定義されたとおりであり、そして工程 (c') および (d') のジアステレオマー分離が存在しない、工程；

20

30

【0395】

ならびに (d') 必要に応じて、工程 (b') および (c') のジアステレオマー分離が存在しない場合、式 R - 2 a のジアステレオマーを分離して、必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 2 a、またはこの化合物を優勢な光学異性体として含むかもしくはそれから本質的になる組成物を提供する工程を包含する。

【0396】

好ましい実施形態において、工程 (d) のアシル化剤は、 $R^{2B}C(O)Cl$ または $[R^{2B}C(O)]_2O$ の構造を有し、ここで R^{2B} は、飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_4$ アルキニルである。これらの好ましい実施形態において、 R^{2B} は、より好ましくは、分枝鎖の、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ の飽和または不飽和アルキルであり、好ましくは非置換であり、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ および $-CH_2-C(CH_3)=CH_2$ が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0397】

他の好ましい実施形態において、式 2 a 中の R^{2B} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CH_2$ または $-CHC \equiv CH$ であり、特に $-CH_3$ である。

【0398】

50

式 A および式 B における、従って式 A B および式 R-1 a、(R, R)-式 2 および (R, R)-式 2 a、ならびにこれらの対応する光学異性体の、他の可変基について好ましい置換基、ならびにこの方法のために好ましい他の試薬および条件は、実施形態の第一、第二および第三の群について記載されたとおりである。

【0399】

より好ましい実施形態において、工程 (b) における式 A B のエナンチオマーのキラル還元は、各々が必要に応じて塩形態である (R, R)-式 1 a および (R, S)-式 1 a のチューブバリン化合物のジアステレオマー混合物を含むかまたはそれから本質的になる組成物、特に、組成物の式 1 a の光学異性体の総量と比較して、約 10 % w/w、約 5 % w/w、約 3 % w/w もしくはそれより少ない、または重量で 1.5 % w/w のこれらのそれぞれの (S, S)-および (S, R)-式 1 a のエナンチオマーを有する組成物を提供するように、行われる。他の好ましい実施形態において、工程 (b') のジアステレオマー分離は、構造 (R, R)-式 1 a のジアステレオマーを、(R, S)-式 1 a の構造を有するジアステレオマーに対して、少なくとも約 90 % d. e.、少なくとも約 95 % d. e.、または少なくとも約 97 % d. e で有する組成物、あるいはこの (R, S)-式 1 a のジアステレオマーを実質的もしくは本質的に含まない組成物を提供する。他のより好ましい実施形態において、工程 (b') の後に得られる (R, R)-式 1 a の組成物のジアステレオマー過剰率は、工程 (c) の加水分解および工程 (d) のアシル化の工程から得られる (R, R)-式 2 a の組成物において実質的または本質的に保持される。

【0400】

特に好ましい実施形態において、工程 (b') のジアステレオマー分離は、(R, S)-式 1 a のジアステレオマーに対して少なくとも約 90 % ~ 約 95 % d. e.、または少なくとも約 97 % d. e の (R, R)-式 1 a のジアステレオマーを有し、そして (R, R)-式 1 a の構造を有する優勢なジアステレオマーのエナンチオマーである (S, S)-式 1 a を主要な光学的不純物として有する、組成物を提供する。

【0401】

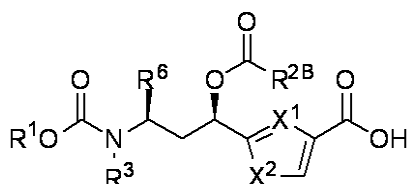
他の実施形態において、工程 (b') のジアステレオマー分離は、工程 (c) または工程 (d) の後のジアステレオマー分離（時々、工程 (c') および工程 (d') とそれぞれ示される）により置き換えられて、必要に応じて塩形態である (R, R)-式 2 または (R, R)-式 2 a の光学異性体あるいはその対応する (R, S)-式 2 a または (R, S)-式 2 a のジアステレオマーを実質的もしくは本質的に含まないその組成物を提供する。

【0402】

上記実施形態の第四の群のいずれか 1 つにおいて、各々が必要に応じて塩形態である式 A および式 A B のチューブバリン中間体、ならびに (R, R)-式 1 a、(R, R)-式 2 および (R, R)-式 2 a のチューブバリン化合物、ならびにこれらの光学異性体の、円で囲んだ A r 部分は、C₅ ヘテロアリーレンであり、親複素環としてチアゾール、イソオキサゾール、ピラゾールまたはイミダゾールに関連する C₅ ヘテロアリーレンが挙げられるが、これらに限定されない。従って、本明細書中に提供される他の実施形態は、

【0403】

【化 73】

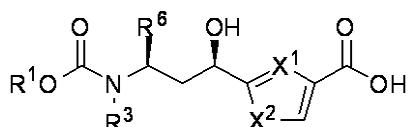


【0404】

の構造を有する、必要に応じて塩形態である (R, R)-式 2 a のチューブバリン化合物、またはこの化合物を含むかもしくはそれから本質的になる組成物を調製するための方法であって、この方法は、

【0405】

【化74】



【0406】

の構造を有する、必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 2 のチューブバリン化合物、または必要に応じて塩形態であるその対応する (R, S) - ジアステレオマーを、実質的もしくは本質的に含まないその組成物のアシル化によるものであり、

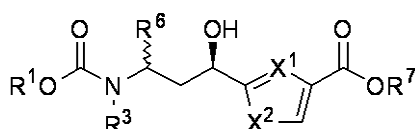
10

【0407】

これは次に、

【0408】

【化75】



【0409】

の構造によって表される 2 つの式 R-1 a のチューブバリンジアステレオマーの混合物、またはこれらのジアステレオマーもしくはその塩からなるかもしくはこれらを本質的に含む組成物の分離によって得られ、その後、このジアステレオマー (R, R) - 式 1 a、または (R, S) - 式 1 a の必要に応じて塩形態である他のジアステレオマーを実質的または本質的に含まないその組成物が行われ、

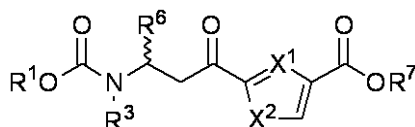
20

【0410】

これは次に、

【0411】

【化76】



30

【0412】

の構造によって表される、各々が必要に応じて塩形態である 2 つの式 A B のチューブバリン中間体のエナンチオマー混合物、またはこれらの中間体を含むかもしくはこれらから本質的になる組成物から調製され、

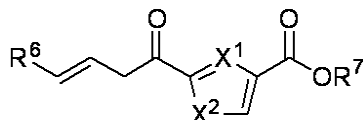
【0413】

これは次に、 $R^3 \text{NHC(O)OR}^1$ の構造を有する式 B のカルバメート化合物の、

【0414】

【化77】

40



【0415】

の構造を有する、必要に応じて塩形態である式 A のチューブバリン中間体へのカルバメートアザマイケル共役付加から調製され、ここでこれらの構造のそれぞれ 1 つにおいて、 X^1 は $=N-$ であり、かつ X^2 は、S、O、もしくは $N(R^{X2})-$ であるか、または X^1 は $=C(R^{X1})-$ であり、かつ X^2 は NR^{X2} であり、ここで R^{X1} および R^{X2} は独立して、 $-H$ および必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群より選択さ

50

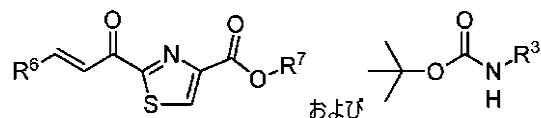
れ、好ましくは、 $-H$ 、 $-CH_3$ および $-CH_2CH_3$ からなる群より選択され、式 A、B および AB、ならびに (R, R) - 式 1 a、(R, R) - 式 2 および (R, R) - 式 2 a、ならびにこれらの対応する光学異性体の残りの可変基は、(R, R) - 式 2 a により与えられるこれらの先の意味を保持する。好ましい実施形態において、円で囲んだアリアルは、チアゾール-1, 3-ジールである。

【0416】

より好ましい実施形態において、式 A のチューブバリン中間体および式 B のカルバメート化合物は、それぞれ

【0417】

【化78】



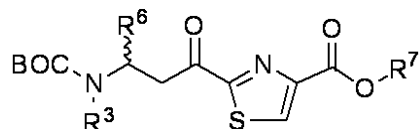
10

【0418】

の構造を有し、その結果、工程 (a) の遷移金属により触媒されるカルバメートアザーマイケル反応から得られる式 AB の組成物は、

【0419】

【化79】



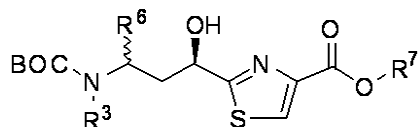
20

【0420】

の構造によって表される 2 つの式 AB のエナンチオマーの混合物を含むかまたはこれから本質的になり、そして工程 (b) のキラル還元から得られる式 R-1 a の組成物は、

【0421】

【化80】



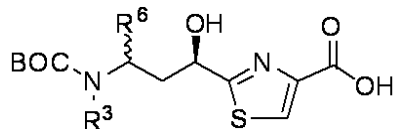
30

【0422】

の構造によって表される 2 つの式 R-1 a のジアステレオマーの混合物を含むかまたはこれから本質的になり、そして工程 (c) の加水分解から得られる式 R-2 の組成物は、

【0423】

【化81】



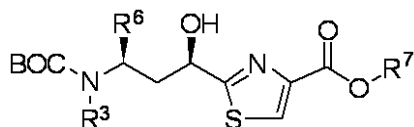
40

【0424】

の構造によって、各々が必要に応じて塩形態である表される 2 つのジアステレオマーの混合物を含むかまたはこれから本質的になるか、あるいは工程 (b) のキラル還元から得られる式 R-1 a の組成物は、その後工程 (b') のジアステレオマーの分離が行われて、優勢な光学異性体としての、

【0425】

【化 8 2】



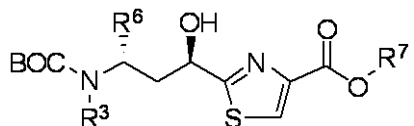
【0 4 2 6】

の構造を有する、必要に応じて塩形態であるジアステレオマーである (R, R) 一式 1 a を含むかまたはそれから本質的になる組成物、あるいはそのジアステレオマーを含むかまたはこれから本質的になり、

【0 4 2 7】

10

【化 8 3】



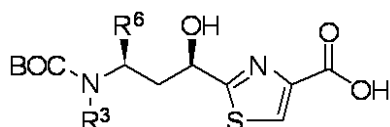
【0 4 2 8】

の構造を有する、必要に応じて塩形態であるその対応する (R, S) 一式 1 a のジアステレオマーを実質的または本質的に含まない組成物を提供し、そして工程 (b') の後の工程 (c) の加水分解から得られる組成物は、優勢な光学異性体としての、

【0 4 2 9】

20

【化 8 4】



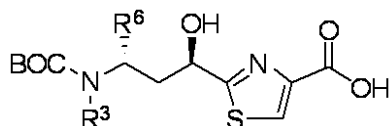
【0 4 3 0】

の構造を有する、必要に応じて塩形態であるジアステレオマーである (R, R) 一式 2 を含むかまたはそれから本質的になる組成物、あるいはそのジアステレオマーを含むかまたはこれから本質的になり、

【0 4 3 1】

30

【化 8 5】



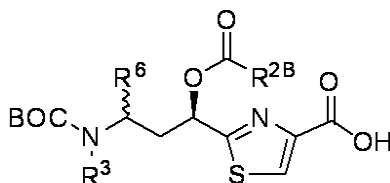
【0 4 3 2】

の構造を有する、必要に応じて塩形態であるその対応する (R, S) 一式 2 のジアステレオマーを実質的または本質的に含まない組成物を提供し、そして工程 (b) でのキラル還元および工程 (c) での加水分解の後に、工程 (b') のジアステレオマー分離の非存在下で、工程 (d) のアシル化から得られる組成物は、

40

【0 4 3 3】

【化 8 6】



の構造によって表される、各々が必要に応じて塩形態である 2 つのジアステレオマーの混合物を含むかまたはこれから本質的になるか、

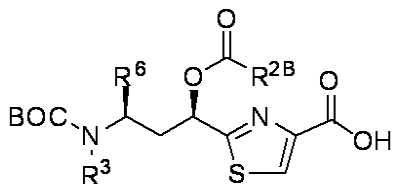
【0 4 3 4】

50

あるいは工程 (b) でのキラル還元、工程 (b') でのジアステレオマー分離および工程 (c) での加水分解の後に、工程 (d) のアシル化から得られる組成物は、

【0435】

【化87】



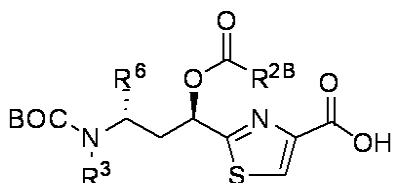
の構造を有する (R, R) 一式 2 a のジアステレオマーを、優勢な光学異性体として、必要に応じて塩形態で有するか、

【0436】

あるいはこの組成物は、このジアステレオマーを含むかまたはこれから本質的になり、

【0437】

【化88】



の構造を有する、必要に応じて塩形態であるその対応する (R, S) 一式 2 a のジアステレオマーを実質的または本質的に含まず、

【0438】

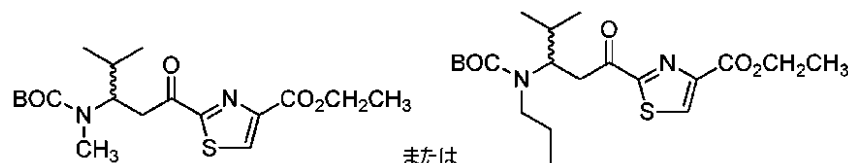
ここで式 A、B、AB、式 R-1 a、式 R-2、および (R, R) 一式 2、ならびにこれらの対応する光学異性体の可変基は、(R, R) 一式 2 a からのそれらの先の意味を保持し、これについて、R³、R⁶ および R⁷ は、好ましくは、独立して選択される C₁ ~ C₄ 飽和アルキルである。

【0439】

特に好ましい実施形態において、(a) 工程から得られる式 AB のチューブバリン中間体組成物は、

【0440】

【化89】



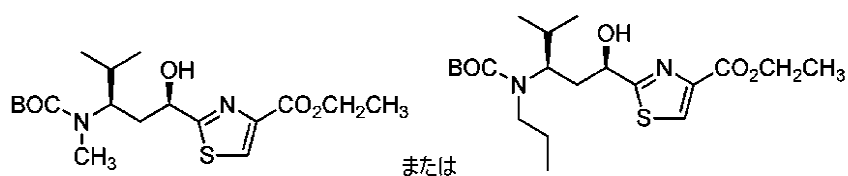
の構造により表されるエナンチオマーの混合物からなるか、またはこれを本質的に含み、

【0441】

そして工程 (b) でのキラル還元および工程 (b') でのジアステレオマー分離から得られる式 R-1 a のチューブバリン化合物組成物は、優勢な光学異性体として、

【0442】

【化90】



の構造を有するジアステレオマーである (R, R) 一式 1 a を含むかまたはこれから本質的になるか、

10

20

30

40

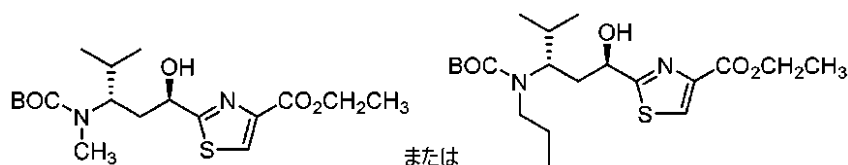
50

【0443】

あるいは（R，R）－式1aのジアステレオマーを含むかまたはこれから本質的になり、それぞれ

【0444】

【化91】



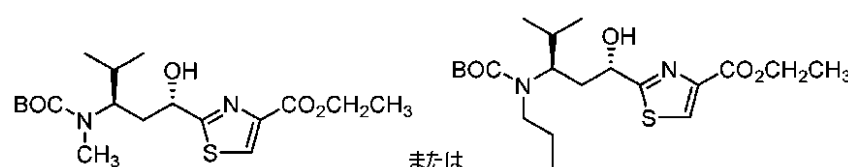
10

【0445】

および

【0446】

【化92】



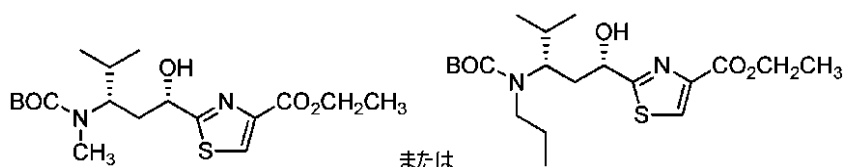
20

【0447】

の構造を有する、その対応する（R，S）－式1aのジアステレオマー、およびその対応するジアステレオマー（S，R）－式1aのエナンチオマーを本質的に含まず、そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、（S，S）－式1aの光学異性体を主要な光学的不純物として有し、これは

【0448】

【化93】



30

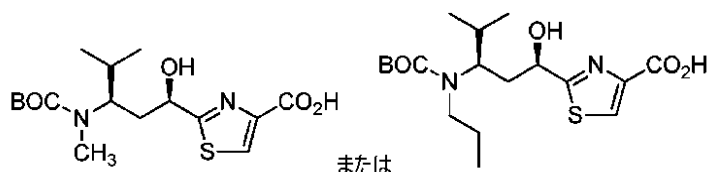
の構造を有し、

【0449】

そして工程（b）でのキラル還元および工程（b'）でのジアステレオマー分離の後に、工程（c）での加水分解から得られるチューブバリン組成物は、優勢な光学異性体として、

【0450】

【化94】



40

(BOC-デスアセチル-チューバリン)

の構造を有する、必要に応じて塩形態である（R，R）－式2のチューバリン化合物を含むかまたはこれから本質的になるか、

【0451】

あるいは（R，R）－式2のジアステレオマーを含むかまたはこれから本質的になり、

【0452】

50

【化 9 5】



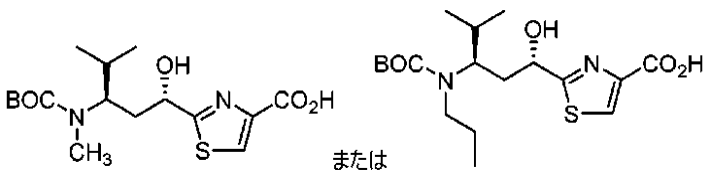
【0 4 5 3】

の構造を有する、必要に応じて塩形態であるその対応する（R，S）一式2のジアステレオマーを実質的または本質的に含まず、そしてその対応するジアステレオマーの、必要に応じて塩形態である（S，R）一式2のエナンチオマーを実質的または本質的に含まず、これは、

10

【0 4 5 4】

【化 9 6】



の構造を有し、

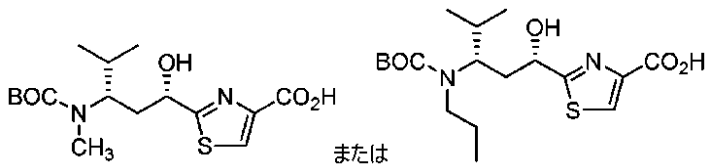
【0 4 5 5】

20

そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、必要に応じて塩形態である（S，S）一式2の光学異性体を、主要な光学的不純物として有し、これは

【0 4 5 6】

【化 9 7】



の構造を有し、

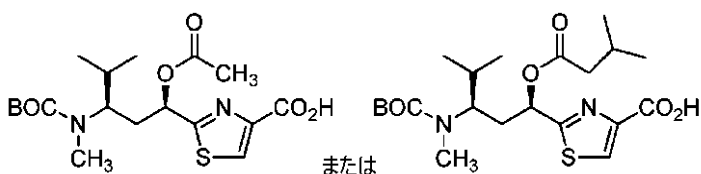
30

【0 4 5 7】

そして工程（b）でのキラル還元、工程（b'）でのジアステレオマー分離および工程（c）での加水分解の後に、工程（d）のアシル化から得られる式R-2aのチューブバリン組成物は、優勢な光学異性体として、

【0 4 5 8】

【化 9 8】



40

(BOC-チューブバリン)

の構造を有する、必要に応じて塩形態である（R，R）一式2aのジアステレオマーを含むかまたはこれから本質的になるか、

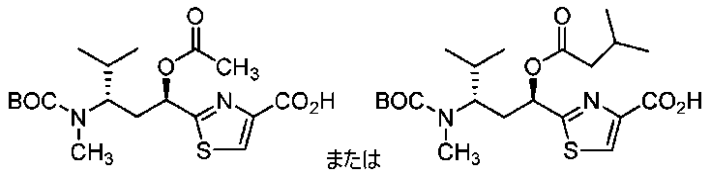
【0 4 5 9】

あるいは（R，R）一式2aのジアステレオマーを含むかまたはこれから本質的になり、必要に応じて塩形態であるその対応する（R，S）一式2aのジアステレオマーを実質的または本質的に含まず、これは

【0 4 6 0】

50

【化 9 9】



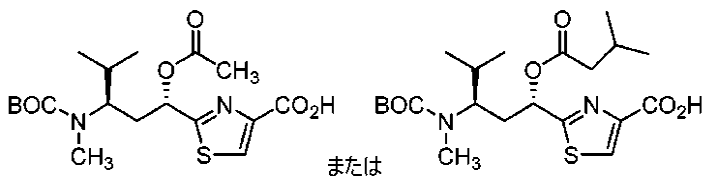
構造を有し、

【0 4 6 1】

その対応するジアステレオマーの、必要に応じて塩形態である (S, R) - 式 2 a であるエナンチオマーそして実質的または本質的に含まず、これは

【0 4 6 2】

【化 1 0 0】



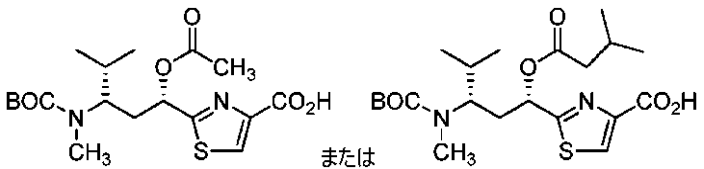
構造を有し、

【0 4 6 3】

そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、好ましくは、必要に応じて塩形態である (S, S) - 式 2 a の光学異性体を、主要な光学的不純物として有し、これは

【0 4 6 4】

【化 1 0 1】



構造を有する。

【0 4 6 5】

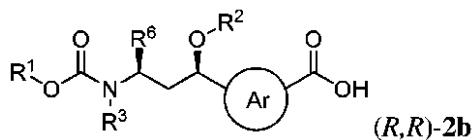
2. 2. 4 実施形態群 5

【0 4 6 6】

実施形態の第五の群において、

【0 4 6 7】

【化 1 0 2】



【0 4 6 8】

の構造を有する、必要に応じて塩形態である (1 R, 3 R) - 立体配置を有するチューブパリン化合物の式 2 b（時々、(R, R) - 式 2 b と示される）、またはこの化合物を含むかもしくはそれから本質的になる組成物を調製するための方法が提供され、ここで円で囲んだ Ar は、フェニレンまたは 5 員もしくは 6 員の窒素含有ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり；R¹ は、フェニル、トール、9-フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、または R¹ - O C (=O) - が適切な保護基であるような他の部分であり；R² は、必要に応じて置換された飽和 C₁ ~ C₈ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃ ~ C₆ アルキルであるか、または R² は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は -CH₂ R^{2C} であり、ここで R^{2C} は、必要に応じて置換された C₁ ~ C₈ エーテルまたは必要に応じて置

10

20

30

40

50

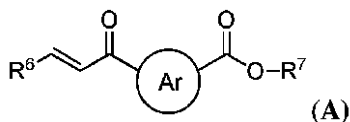
換された $C_2 \sim C_8$ エーテルであり；そして R^3 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ カルボシクリルまたは必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ ヘテロアルキルであり；そして R^6 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたは必要に応じて置換された不飽和 $C_2 \sim C_8$ アルキルであり、この方法は、

【0469】

(a) 式 A：

【0470】

【化103】



10

【0471】

の必要に応じて塩形態であるチューブバリン中間体（ここで R^7 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_{20}$ アルキル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルケニル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルキニル、必要に応じて置換された $C_6 \sim C_{24}$ アリール、必要に応じて置換された $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、または R^7 -O- が適切なカルボン酸保護基を提供するような他の部分である）を、

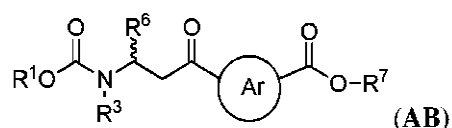
20

【0472】

$R^3 \text{NHC(O)OR}^1$ の構造を有する式 B のカルバメート化合物と、適切な極性非プロトン性溶媒中で、適切な遷移金属 (II) または遷移金属 (III) 触媒の、特に、 Cu (II) 、 Zn (II) および Yb (III) 触媒からなる群より選択される遷移金属を含むものの存在下で接触させることにより、式 AB：

【0473】

【化104】



30

の構造によって表される、各々が必要に応じて塩形態であるチューブバリン中間体のエナンチオマー混合物、またはこれらの中間体を含むかもしくはこれらから本質的になる組成物を形成する、工程、

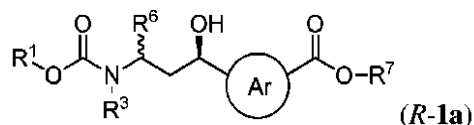
【0474】

(b) 工程 (a) および (b) から得られた、式 AB のチューブバリン中間体の光学異性体混合物、またはこれらの中間体を含むかもしくはこれらから本質的になる組成物を、式 R-1a：

40

【0475】

【化105】



の構造によって表される (R, R) - 式 1a および (R, S) - 式 1a のチューブバリン化合物のジアステレオマー混合物を含む組成物を提供する適切な還元剤、

【0476】

特に、(1R, 3R) - および (1R, 3S) - 式 1a のチューブバリンジアステレオ

50

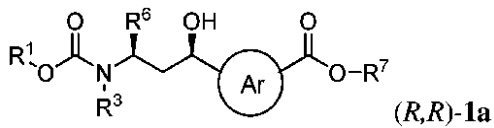
マー（時々、（R，R）－および（R，S）－式 1 a と示される）が優勢な光学異性体である、これらのジアステレオマーを含む組成物を提供するキラル還元剤と接触させる工程であって、

【0477】

ここで（R，R）－式 1 a は：

【0478】

【化106】



10

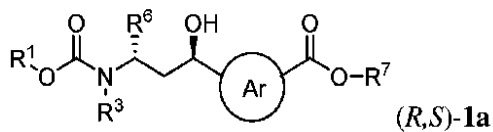
の構造を有し、

【0479】

そして（R，S）－式 1 a は：

【0480】

【化107】



20

の構造を有する、工程、

【0481】

（b'）必要に応じて、工程（c）から得られたジアステレオマーを分離して、必要に応じて塩形態である（R，R）－式 1 a のジアステレオマー、または優勢な光学異性体としてそのジアステレオマーもしくはその塩を含むかもしくはそれから本質的になり、そして（R，S）－式 1 a である他のジアステレオマーを実質的または本質的に含まない組成物を得る工程、

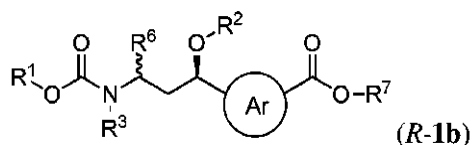
【0482】

（e）各々が必要に応じて塩形態であるジアステレオマーの式 R-1 a のチューブパリン化合物、またはこれらの化合物を含むかもしくはこれらから本質的になる組成物を、適切なアルキル化剤と接触させることにより、式 R-1 b：

30

【0483】

【化108】



の構造によって表される、各々が必要に応じて塩形態であるジアステレオマーのチューブパリン化合物の混合物、またはこの混合物を含むかもしくはこの混合物から本質的になる組成物を形成する工程、

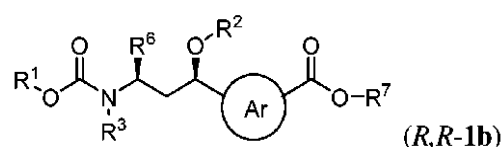
40

【0484】

あるいは工程（c'）のクロマトグラフィーから得られた、（R，R）－式 1 a の化合物、またはその（R，R）－式 1 a のチューブパリン化合物が優勢な光学異性体である組成物を、適切なアルキル化剤と接触させることにより、

【0485】

【化109】



50

【0486】

の構造を有する、必要に応じて塩形態である対応するジアステレオマー（これは（1R, 3R）-立体配置を有し、時々、（R, R）-式1b（示されるような）と示される）、またはそのジアステレオマーもしくはその塩を含むかもしくはそれから本質的になる、（R, R）-式1bが優勢な光学異性体である組成物を形成する工程であって、ここで工程（c'）から得られた、（R, R）-式1aの対応する組成物の光学純度は、（R, R）-式1bの組成物によって実質的または本質的に保持されている、工程、ならびに

【0487】

（e'）必要に応じて、工程（c'）のジアステレオマー分離が存在せずに、式R-1bのジアステレオマーを分離して、必要に応じて塩形態である（R, R）-式1b、またはこの化合物を優勢な光学異性体として含むかもしくはそれから本質的になる組成物を提供する工程、

10

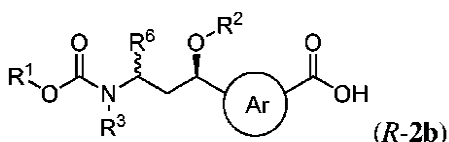
【0488】

（f）工程（c）から得られた、ジアステレオマーの式R-1bのチューブパリン化合物またはその組成物を、適切な加水分解剤と接触させることにより、ジアステレオマーのチューブパリン化合物の混合物、またはこれらのジアステレオマーを含むかもしくはこれらから本質的になる組成物を形成する工程であって、これらの各々が、必要に応じて塩形態であり、

【0489】

【化110】

20



の構造を有する式R-2bによって表されるものである、工程、

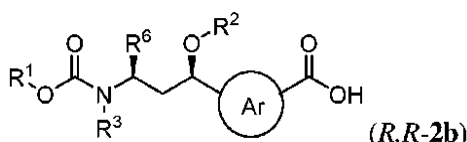
【0490】

あるいは工程（c'）または（e'）のクロマトグラフィーから、好ましくは工程（c'）の後に得られる、（R, R）-式1bの化合物、または（R, R）-式1bの化合物が優勢な光学異性体であるその組成物を接触させて、対応するジアステレオマーである（R, R）-式2b、または優勢な光学異性体ジアステレオマーとしてのその組成物を提供する工程であって、これは

30

【0491】

【化111】



の構造を有する、工程

【0492】

ならびに（f'）必要に応じて、工程（c'）および（e'）のジアステレオマー分離が存在せずに、式R-2bのジアステレオマーを分離して、必要に応じて塩形態である（R, R）-式1b、または優勢な光学異性体としてこの化合物を含むかもしくはそれから本質的になる組成物を提供する工程を包含し、

40

【0493】

ここで式A、BおよびAB、ならびに式R-1aおよび（R, R）-式1b、ならびにこれらの対応する光学異性体の可変基（単数または複数）は、（R, R）-式2bについて定義されたとおりである。

【0494】

好ましい実施形態において、工程（c）のためのアルキル化剤は、R²Xの構造を有し、ここでR²は、飽和C₁～C₈アルキルまたは不飽和C₃～C₈アルキルであるか、ま

50

たは R^2X は、 R^2CCH_2X の式を有する R^2AX であり、ここで R^2C は、飽和 $C_1 \sim C_8$ エーテルまたは不飽和 $C_2 \sim C_8$ エーテルであり、そして X は、 Br 、 I 、 $-OTs$ 、 $-OMs$ 、または他の適切な脱離基である。

【0495】

他の好ましい実施形態において、式 2 b の光学異性体中の $-OR^2$ は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH=CH_2$ または $-OCH_2-O-CH_3$ であり、特に $-OCH_2CH_3$ である。

【0496】

好ましい実施形態において、工程 (b) の、エナンチオマーの式 AB の混合物のキラル還元は、組成物の光学異性体の総重量に対して、少なくとも約 80% w/w または少なくとも約 90% w/w の、(R, R) 一式 1 a および (R, S) 一式 1 a のジアステレオマーの合わせた量を有する組成物、そしてより特定すると、合わせて少なくともおよそ 90% w/w の (R, R) 一式 1 a および (R, S) 一式 1 a のジアステレオマーの組成物であって、組成物の式 1 a の光学異性体の総重量に対して、約 10% w/w もしくはそれより少ない、約 5% w/w もしくはそれより少ない、約 3% w/w もしくはそれより少ない、または約 1.5% w/w もしくはそれより少ない、これらのジアステレオマーのそれぞれの (S, S) 一式 1 a および (S, R) 一式 1 a のエナンチオマーの合わせた重量をさらに有するか、あるいは組成物の光学異性体の総重量に対して、約 5% w/w もしくはそれより少ない、約 3% w/w もしくはそれより少ない、または約 1.5% w/w もしくはそれより少ない、(S, S) 一式 1 a の光学的不純物をさらに有し、そして (S, R) 一式 1 a の光学異性体を本質的に含まない、組成物を提供するように行われる。

【0497】

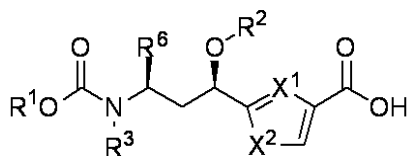
他の好ましい実施形態において、工程 (b) でのキラル還元、工程 (e) のアルキル化または工程 (f) の加水分解の後の、ジアステレオマーの分離は、一緒になって、(R, R) 一式 1 a、(R, R) 一式 1 b、または (R, R) 一式 2 b の化合物を、対応する (R, S) ージアステレオマーに対して少なくとも約 90% d. e.、少なくとも約 95% d. e. または少なくとも約 97% d. e で有する組成物、あるいは (R, S) ージアステレオマーを本質的に含まない組成物を提供する。より好ましい実施形態において、このように提供される組成物は、(R, R) 一式 1 a、(R, R) 一式 1 b または (R, R) 一式 2 b のチューブバリン化合物を、対応する (R, S) ージアステレオマーに対して少なくとも約 95% d. e. または少なくとも約 97% d. e で有し、そして (S, S) 一式 1 a、(S, S) 一式 1 b、または (S, S) 一式 2 b の光学異性体（これは、優勢なジアステレオマーの代表的なエナンチオマーである）を主要な光学的不純物として有するか、または (R, S) ージアステレオマーを本質的に含まない組成物である。特に好ましい実施形態において、工程 (b) およびその後の必要に応じたジアステレオマー分離の後の式 R-1 a 組成物のジアステレオマー過剰率は、工程 (e) のアルキル化および工程 (f) の加水分解から得られる R-2 b の組成物において実質的または本質的に保持される。

【0498】

上記実施形態の第五の群のうちのいずれか 1 つにおいて、各々が必要に応じて塩形態である式 A および式 AB のチューブバリン中間体、ならびに R-1 a、式 R-1 b、および式 R-2 b の組成物、および (R, R) 一式 2 b のチューブバリン化合物、ならびにこれらの光学異性体の、円で囲んだ Ar 部分は、 C_5 ヘテロアリーレンであり、親複素環としてチアゾール、イソオキサゾール、ピラゾールまたはイミダゾールに関連する C_5 ヘテロアリーレンが挙げられるが、これらに限定されない。従って、本明細書中に提供される他の実施形態は、

【0499】

【化 1 1 2】



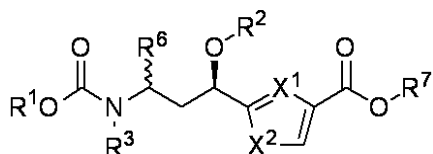
の構造を有する、必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 2 b のチューブバリン化合物
【0 5 0 0】

またはこの化合物を含むかもしくはそれから本質的になる組成物を調製するための方法
であり、これは、

【0 5 0 1】

10

【化 1 1 3】



の構造によって表される式 R - 1 b のチューブバリン化合物のジアステレオマー混合物、
【0 5 0 2】

または各々が必要に応じて塩形態であるこれらのジアステレオマーからなるかもしくは
これらを本質的に含む組成物から調製され、

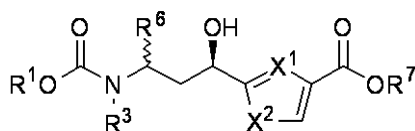
【0 5 0 3】

20

これは次に、

【0 5 0 4】

【化 1 1 4】



の構造によって表される式 R - 1 a のチューブバリン化合物のジアステレオマー混合物
【0 5 0 5】

または各々が必要に応じて塩形態であるこれらのジアステレオマーからなるかもしくは
これらを本質的に含む組成物から調製され、

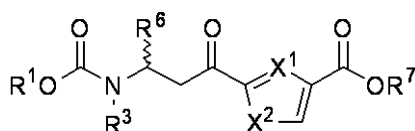
30

【0 5 0 6】

これは次に、

【0 5 0 7】

【化 1 1 5】



によって表される、各々が必要に応じて塩形態である式 A B の 2 つのチューブバリン中間
体のエナンチオマー混合物

40

【0 5 0 8】

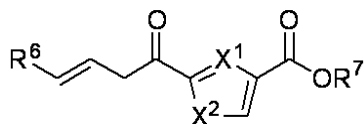
またはこれらの中間体を含むかもしくはこれらから本質的になる組成物から調製され、

【0 5 0 9】

これは次に、

【0 5 1 0】

【化 1 1 6】



【0 5 1 1】

の構造を有する、必要に応じて塩形態である式 A のチューブバリン中間体から調製され、ここでこれらのチューブバリン中間体構造のそれぞれ 1 つにおいて、 X^1 は $=N-$ であり、かつ X^2 は、S、O、もしくは $N(R^{X^2})-$ であるか、または X^1 は $=C(R^{X^1})-$ であり、かつ X^2 は NR^{X^2} であり、ここで R^{X^1} および R^{X^2} は独立して、 $-H$ および必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群より選択され、好ましくは、 $-H$ 、 $-CH_3$ および $-CH_2CH_3$ からなる群より選択され；そして残りの可変基は、式 A、B および AB、ならびに式 R-1 a、(R, R)-式 2 および (R, R)-式 2 b、ならびにこれらの対応する光学異性体からのこれらの先の意味を保持する。好ましい実施形態において、円で囲んだアリールは、チアゾール-1, 3-ジールである。

10

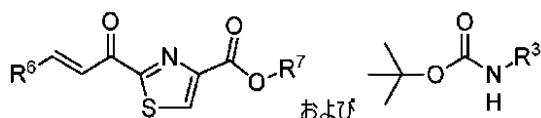
【0 5 1 2】

より好ましい実施形態において、式 A のチューブバリン中間体および式 B のカルバメート化合物は、それぞれ

【0 5 1 3】

【化 1 1 7】

20



の構造を有し、

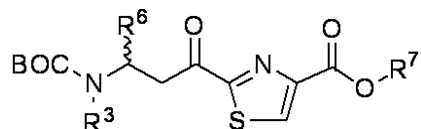
【0 5 1 4】

その結果、工程 (a) の遷移金属により触媒されるカルバメートアザーマイケル反応から得られる式 A B の中間体組成物は、

【0 5 1 5】

【化 1 1 8】

30



の構造によって表される 2 つのエナンチオマーの混合物を含むかまたはこれから本質的になり、

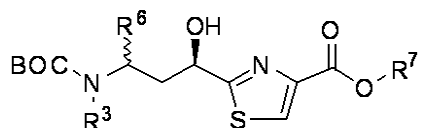
【0 5 1 6】

そして工程 (b) のキラル還元から得られる式 R-1 a のチューブバリン組成物は、

【0 5 1 7】

【化 1 1 9】

40



の構造により表される 2 つのジアステレオマーの混合物を含むか、またはこれから本質的になるか、

【0 5 1 8】

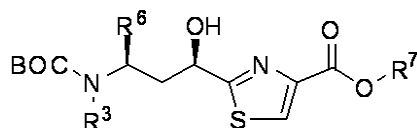
あるいは工程 (b) のキラル還元から得られる式 R-1 a のチューブバリン組成物は、その後工程 (b') の優勢なジアステレオマーの分離が行われて、(R, R)-式 1 a のチューブバリン化合物、または優勢な光学異性体としてのその組成物を提供し、ここで

50

(R, R) - 式 1 a のチューブバリン化合物は、

【0519】

【化120】



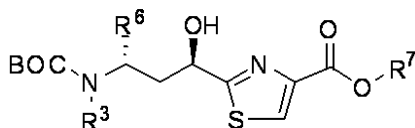
の構造を有するか、

【0520】

あるいは (R, R) - 式 1 a のジアステレオマーまたはその組成物は、

【0521】

【化121】



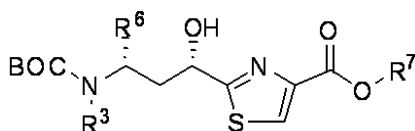
の構造を有する対応する (R, S) - ジアステレオマーを本質的に含まず、

【0522】

そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、好ましくは、(S, S) - 式 1 a の光学異性体を主要な光学的不純物として有し、これは

【0523】

【化122】



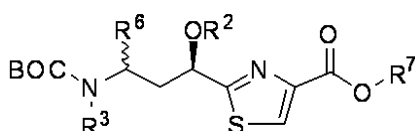
の構造を有し、

【0524】

そして工程 (e) のアルキル化から得られる式 R - 1 b のチューブバリン組成物は、

【0525】

【化123】



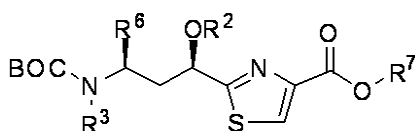
の構造により表される 2 つのジアステレオマーの混合物を含むか、またはこれから本質的になるか、

【0526】

あるいは工程 (b') または工程 (e') のジアステレオマー分離の後に、他の光学異性体に対して優勢なジアステレオマーとして、(R, R) - 式 1 b のチューブバリン化合物またはその組成物を含むかまたはこれから本質的になり、ここで (R, R) - 式 1 b のジアステレオマーは、

【0527】

【化124】



の構造を有するか、

【0528】

10

20

30

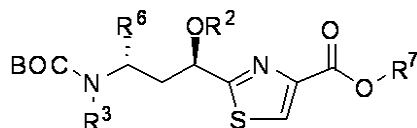
40

50

あるいは (R, R) - 式 1 b のジアステレオマーまたはその組成物は、

【0529】

【化125】



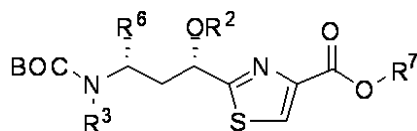
の構造を有する対応する (R, S) - ジアステレオマーを本質的に含まず、

【0530】

そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、好ましくは、主要な光学的不純物として、

【0531】

【化126】



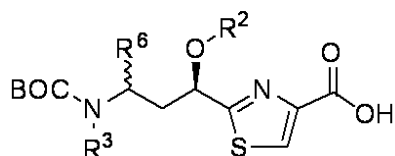
の構造を有する (S, S) - 式 1 b の光学異性体を有し、

【0532】

そして工程 (f) の加水分解から得られる式 R-2 b のチューブバリン組成物は、

【0533】

【化127】

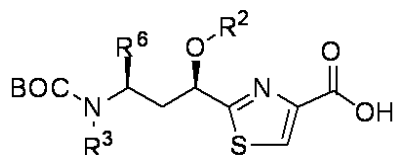


【0534】

の構造により表される、各々が必要に応じて塩形態である2つのジアステレオマーの混合物を含むか、またはこれから本質的になり、ここで (R, R) - 式 2 b のジアステレオマーが優勢な光学異性体であり、ここで必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 2 b のジアステレオマーは、

【0535】

【化128】



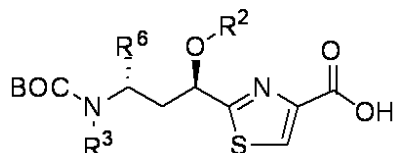
の構造を有するか、

【0536】

あるいは工程 (b')、工程 (e') または (f') のジアステレオマー分離の後の、工程 (f) の加水分解から得られる組成物は、必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 2 b のジアステレオマーを含むかまたはこれから本質的になり、そして必要に応じて塩形態である (R, S) - 式 2 b のジアステレオマーを本質的に含まず、これは

【0537】

【化129】



の構造を有し、

10

20

30

40

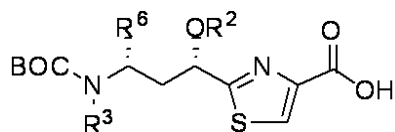
50

【0538】

そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、好ましくは、主要な光学的不純物として、必要に応じて塩形態である（S，S）－式2bの光学異性体を有し、これは

【0539】

【化130】



の構造を有し、

10

【0540】

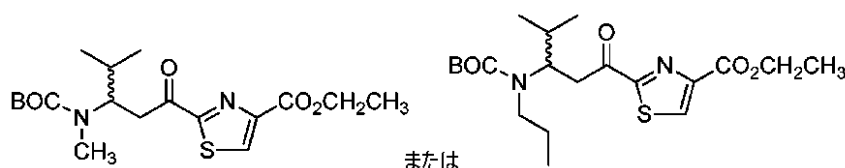
ここでR³、R⁶およびR⁷は、先に定義されたとおりであり、そして好ましくは、独立して選択されるC₁～C₄飽和アルキルである。

【0541】

特に好ましい実施形態において、工程（a）から得られる式ABの中間体組成物は、

【0542】

【化131】



20

の構造によって表される2つのエナンチオマーの混合物を含むかまたはこれから本質的になり、

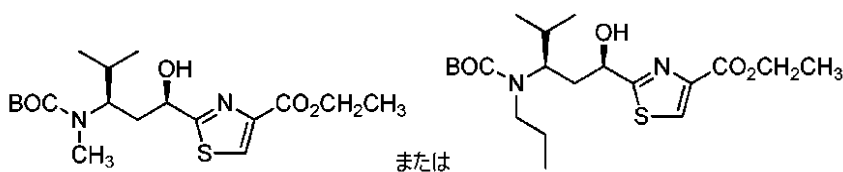
【0543】

そしてこの工程から得られる式R-1aの化合物の組成物は、その後、このように得られた（R，R）－および（R，S）－式1aのジアステレオマーのクロマトグラフィーによる分離が行われて、優勢な光学異性体として、（R，R）－式1aのジアステレオマーを含むかまたはこれから本質的になる組成物を提供し、これは

【0544】

30

【化132】



(BOC-デスアセチル-tubuvall-OEt)

の構造を有するか、

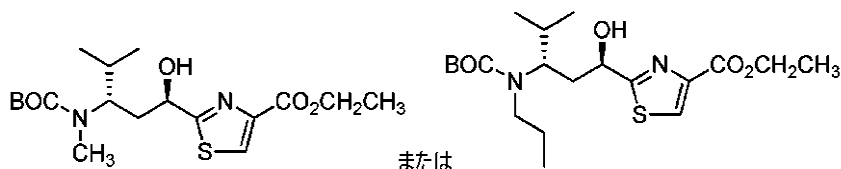
【0545】

40

あるいはこのジアステレオマーを含むかまたはこれから本質的になり、そして対応する（R，S）－式1aのジアステレオマーを本質的に含まず、これは

【0546】

【化133】



の構造を有し、

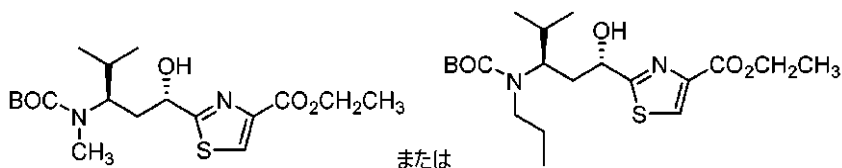
50

【0547】

そしてその対応するジアステレオマーのエナンチオマーを本質的に含まず、これは

【0548】

【化134】



の構造を有する（S，R）一式1aであり、

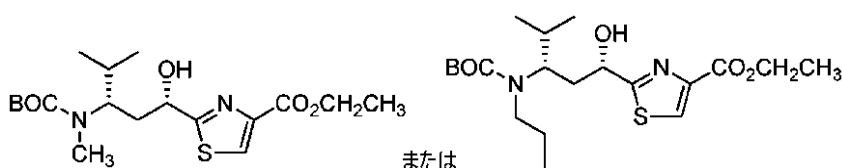
10

【0549】

そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、好ましくは、主要な光学的不純物として、（S，S）一式1aの光学異性体を有し、これは

【0550】

【化135】



20

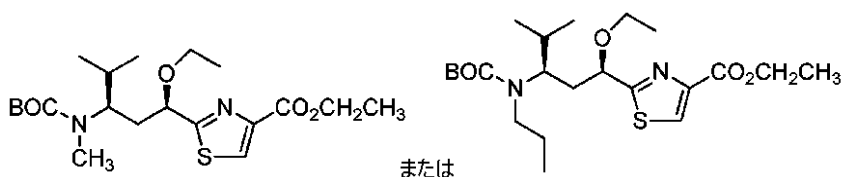
の構造を有し、

【0551】

そして上記工程（b'）での、工程（b）の生成物のクロマトグラフィー分離後に、工程（e）のアルキル化から得られる式R-1bのチューブパリン組成物は、優勢な光学異性体としての、（R，R）一式1bの化合物を含むか、またはこれからなり、これは

【0552】

【化136】



30

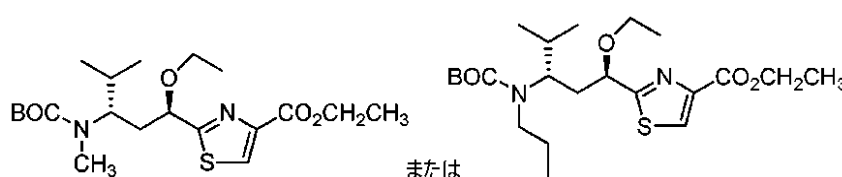
の構造を有するか、

【0553】

あるいはこのジアステレオマーを含むかまたはこれから本質的になり、そして対応するジアステレオマーである（R，S）一式1bを実質的または本質的に含まず、これは

【0554】

【化137】



40

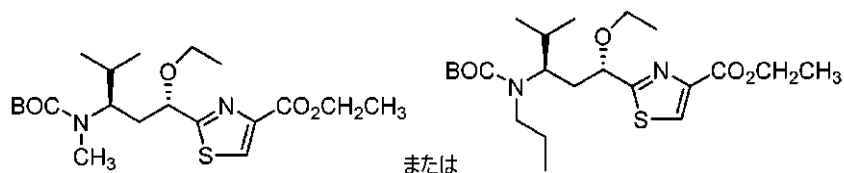
の構造を有し、

【0555】

そして対応するジアステレオマーのエナンチオマーを本質的に含まず、これは

【0556】

【化 1 3 8】



の構造を有する（S，R）－式 1 b であり、

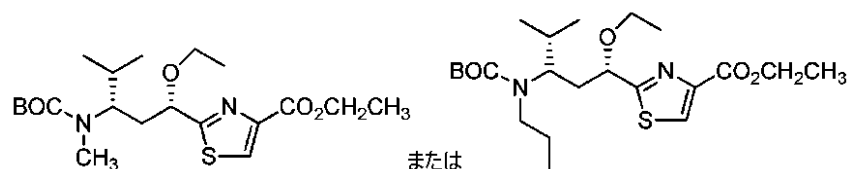
【0 5 5 7】

そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、好ましくは、（S，S）－式 1 a の光学異性体を主要な光学的不純物として有し、これは

10

【0 5 5 8】

【化 1 3 9】



の構造を有し、

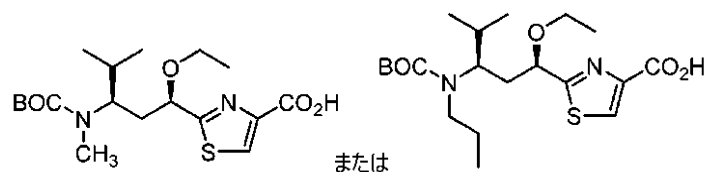
【0 5 5 9】

そして工程（f）の加水分解から得られる式 R－2 b のチューブバリン組成物は、必要に応じて塩形態である（R，R）－式 2 b の化合物を、優勢な光学異性体として含有し、これは

20

【0 5 6 0】

【化 1 4 0】



(BOC-tubu(OEt)-OH)

30

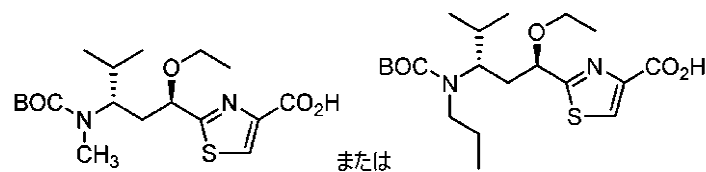
の構造を有するか、

【0 5 6 1】

あるいはこのジアステレオマーを含むかまたはこれから本質的になり、そして必要に応じて塩形態である対応する（R，S）－式 2 b のジアステレオマーを実質的または本質的に含まず、これは

【0 5 6 2】

【化 1 4 1】



の構造を有し、

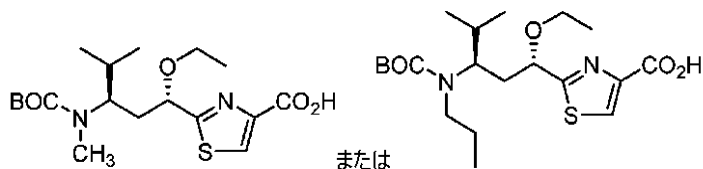
【0 5 6 3】

そしてこの対応するジアステレオマーのエナンチオマーを本質的に含まず、これは

【0 5 6 4】

40

【化 1 4 2】



の構造を有する、(S, R) 一式 2 b であり、

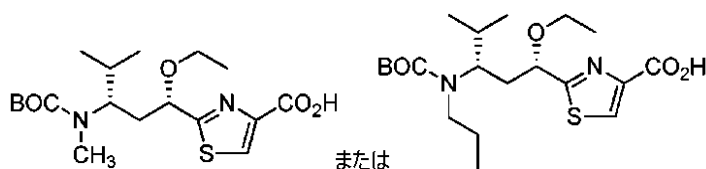
【0 5 6 5】

そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、好ましくは、主要な光学的不純物として、必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 2 b の光学異性体を有し、これは

10

【0 5 6 6】

【化 1 4 3】



の構造を有する。

【0 5 6 7】

2. 3 チューブリシン化合物

20

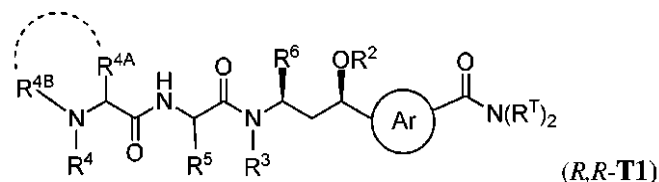
【0 5 6 8】

2. 3. 1 実施形態群 6 :

【0 5 6 9】

別の群の実施形態において、(R, R) 一式 T 1 :

【化 1 4 4】

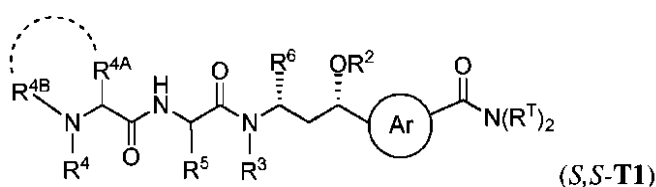


30

の必要に応じて塩形態であるチューブリシン化合物、あるいは優勢な光学異性体としてこの化合物を含むかまたはそれから本質的になる組成物を調製するための方法が、本明細書中で提供され、ここで R⁶ および -OR² は、示されるような (R) - 立体配置であり、

そして必要に応じて、光学的不純物として、必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 T 1 を有し、これは

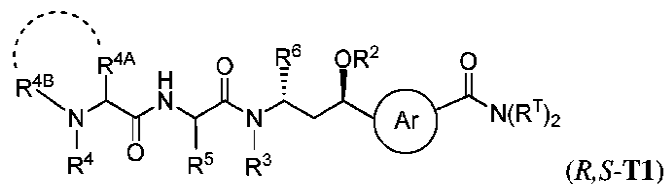
【化 1 4 5】



40

の構造を有するか、あるいは (R, R) 一式 T 1 を含むかまたはそれから本質的になる組成物であり、必要に応じて塩形態である (R, S) 一式 1 a の光学異性体を実質的または本質的に含まず、これは

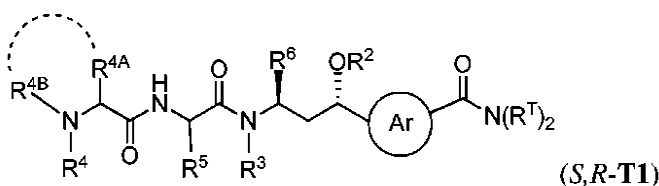
【化 1 4 6】



50

の構造を有し、そして必要に応じて塩形態である（S，R）－式T1の光学異性体を実質的または本質的に含まず、これは

【化147】



の構造を有し、

そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、（S，S）－式T1を主要な光学的不純物として有し、ここで

湾曲した破線は、必要に応じた環化を示し；

R^2 は、水素、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキルであるか、あるいは

R^2 は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は、 $-CH_2OR^{2C}$ または $-C(O)R^{2B}$ であり、ここで

R^{2B} は、飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_4$ アルキニルであって、必要に応じて置換されているものであり、そして

R^{2C} は、飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたは不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキルであって、必要に応じて置換されているものであり、

そして

円で囲んだAr部分は、5員の窒素含有ヘテロアリーレンを表し、ここでこれに結合している、示される置換基は、互いに1，3－の関係であり、必要に応じた置換基が残りの位置にあり；

R^3 は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 、 R^5 、および R^6 は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{4A} は、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{4B} は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または両方が、これらが結合している窒素と一緒に、湾曲した破線により示されるように、必要に応じて置換された5員、6員、7員、または8員の窒素含有ヘテロシクリル、特に、6員の窒素含有ヘテロシクリルを規定し；そして

一方の R^T は、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；そして他方は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または必要に応じて置換された $C_3 \sim C_6$ ヘテロアルキルであり、

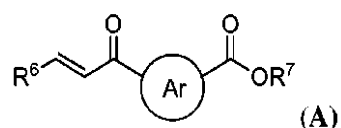
ここで各必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルは、独立して選択され、

ここでこのチューブリシン化合物は、上記方法のうちのいずれか1つによって調製されたチューブバリシン化合物を組み込み、特に、

この方法は、

（a）式A：

【化148】



のチューブバリシン中間体（ここで R^7 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_{20}$ アルキル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルケニル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{20}$ ア

10

20

30

40

50

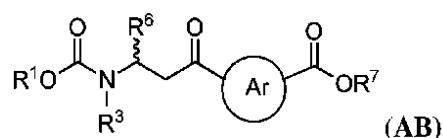
ルキニル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルキニル、必要に応じて置換された $C_6 \sim C_{24}$ アリール、必要に応じて置換された $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、または R^7-O- が適切なカルボン酸保護基を与えるような他の部分であり、そして残りの可変基は、式 T 1 について定義されたとおりである)、を、

式 B :



のカルバメート化合物(ここで R^1 は、フェニル、*t*-ブチル、9-フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、または $R^1-OC(=O)-$ が適切なアミン保護基であるような他の部分であり、そして R^3 は式 T 1 について定義されたとおりである)と、適切な溶媒中で、適切な遷移金属(II)触媒(好ましくは、 $Cu(II)$ 触媒および $Pd(II)$ 触媒からなる群より選択される)の存在下で接触させることにより、式 AB :

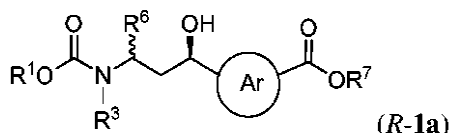
【化 1 4 9】



によって表される、各々が必要に応じて塩形態であるチューブバリン中間体のエナンチオマー混合物、またはこの混合物を含むかもしくはこの混合物から本質的になる組成物を提供する工程であって、ここで可変基は、式 A および式 B からのこれらの意味を保持する、工程

(b) 式 AB のエナンチオマー混合物またはその組成物を、適切な還元剤と接触させる工程であって、この還元剤の接触は、式 R-1 a :

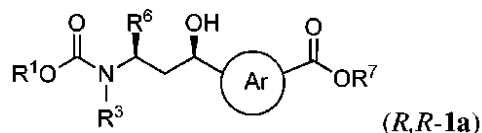
【化 1 5 0】



によって表される、各々が必要に応じて塩形態であるチューブバリン化合物のジアステレオマー混合物、またはこの混合物を含むかもしくはこの混合物から本質的になる組成物を提供する、工程、ならびに

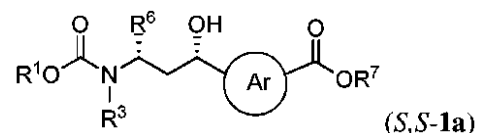
(b') これらのジアステレオマーを分離して、必要に応じて塩形態である (R, R) -式 1 a のジアステレオマー、またはこのジアステレオマーもしくはその塩を優勢な光学異性体として含むかもしくはそれから本質的になる組成物を提供する工程であって、これは、

【化 1 5 1】



の構造を有し、そして必要に応じて、対応するエナンチオマー(これは、必要に応じて塩形態である (S, S) -式 1 a である)を光学的不純物として有し、そしてこれは、

【化 1 5 2】

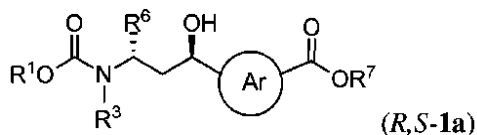


の構造を有するか、あるいは

(R, R) -式 1 a、またはその塩を含むかまたはそれから本質的になり、対応するジ

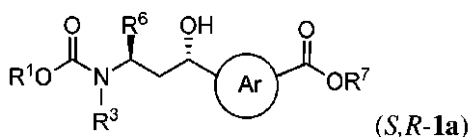
アステレオマーを実質的または本質的に含まず、これは必要に応じて塩形態である (R, S) 一式 1 a であり、そしてこれは

【化 1 5 3】



の構造を有し、そして (S, R) 一式 1 a の、必要に応じて塩形態であるそのエナンチオマーを実質的または本質的に含まず、これは

【化 1 5 4】

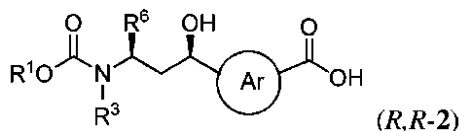


の構造を有し、

そして光学異性体不純物（単数または複数）が存在する場合、(S, S) 一式 1 a、またはその塩を主要な光学的不純物として有する、組成物を形成する工程、

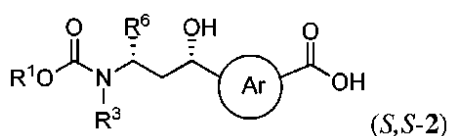
(c) 必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 1 a の光学異性体、またはその組成物を、適切な加水分解剤と接触させる工程であって、この加水分解剤の接触は、優勢な光学異性体として、

【化 1 5 5】



の構造を有する、必要に応じて塩形態であるジアステレオマーである (R, R) 一式 2 を提供し、そして必要に応じて、光学的不純物として、必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 2 である対応するエナンチオマーを有し、これは

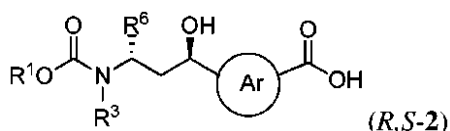
【化 1 5 6】



の構造を有するか、あるいは

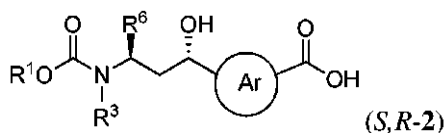
(R, R) 一式 2 またはその塩を含むかまたはそれから本質的になり、必要に応じて塩形態である (R, S) 一式 2 の対応するジアステレオマーを実質的または本質的に含まず、これは

【化 1 5 7】



の構造を有し、そして必要に応じて塩形態である (S, R) 一式 2 のそのエナンチオマーを実質的または本質的に含まず、これは

【化 1 5 8】



の構造を有し、そして光学異性体不純物（単数または複数）が存在する場合、(S, S)

10

20

30

40

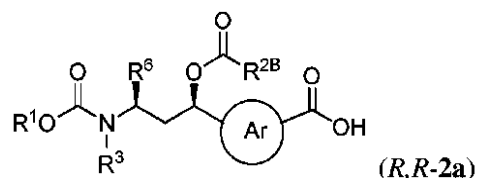
50

一式 2、またはその塩を主要な光学的不純物として有する組成物であり、式 1 a および式 2 の光学異性体の可変基は、式 A B からのこれらの意味を保持する、工程を包含し、そして必要に応じて、

R^2 が R^{2A} であり、ここで R^{2A} が $-C(O)R^{2B}$ であるチューブリシン化合物については、この方法はさらに、

(d) 必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 2 のジアステレオマー、またはその組成物を、適切なアシル化剤と接触させる工程であって、このアシル化剤の接触は、

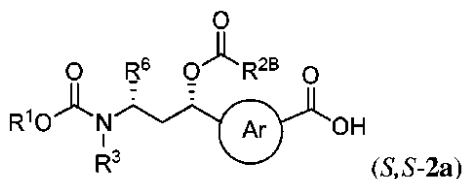
【化 1 5 9】



10

の構造を有する、必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 2 a のジアステレオマーを、優勢な光学異性体として提供し、そして必要に応じて、光学的不純物として、(S, S) 一式 2 a の、必要に応じて塩形態である対応するエナンチオマーを有し、これは

【化 1 6 0】

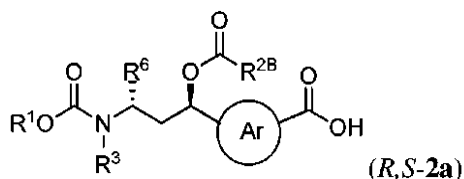


20

の構造を有するか、あるいは

必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 2 a を含むかまたはそれから本質的になり、対応するジアステレオマーである (R, S) 一式 2 a またはその塩を実質的または本質的に含まず、これは

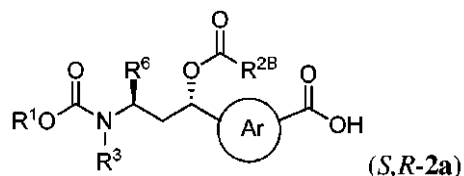
【化 1 6 1】



30

の構造を有し、そして必要に応じて塩形態である (S, R) 一式 2 a のそのエナンチオマーを実質的または本質的に含まず、これは

【化 1 6 2】



40

の構造を有し、そして光学異性体不純物（単数または複数）が存在する場合、(S, S) 一式 2 a またはその塩を主要な光学的不純物として有する組成物を提供し、

ここで (R, R) 一式 2 a およびその光学異性体の R^{2B} は (R, R) 一式 T 1 について定義されたとおりであり、そして残りの可変基は、それらのそれぞれの式 1 a の光学異性体からの、それらの意味を保持し、

【0 5 7 0】

ここで (R, R) 一式 2 または (R, R) 一式 2 a の、(R, R) 一式 T 1 のチューブリシン化合物への組み込みは、それぞれ R^2 が $-H$ であるかまたは R^2 が R^{2A} である、必要に応じて塩形態である化合物を提供し、ここで R^{2A} は $-C(O)R^{2B}$ であり、ここで R^{2B} は、(R, R) 一式 T 1 について先に定義されたとおりである、工程を包含し

50

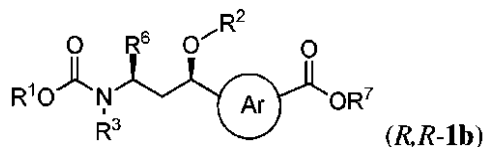
、そして

【0571】

R^2 が必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキルであるか、あるいは R^2 が R^{2A} であり、ここで R^{2A} が $-CH_2OR^{2C}$ であるチューブリシン化合物に関して、光学異性体である (R, R) 一式 1 a またはその塩を精製された形態で提供する工程 (c') の後に、

(e) 必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 1 a の光学異性体、またはその組成物を、適切なアルキル化剤と接触させる工程であって、このアルキル化剤の接触は、

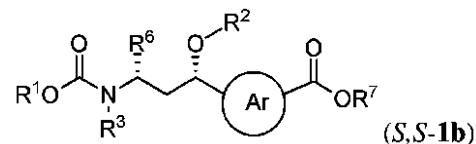
【化163】



の構造を有する、必要に応じて塩形態であるチューブバリン化合物ジアステレオマーまたはこのジアステレオマーもしくはその塩を優勢な光学異性体として含むかもしくはそれから本質的になる組成物を提供し、

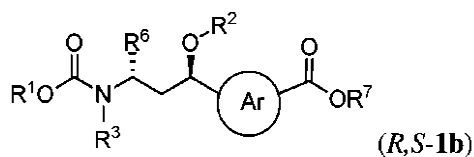
そして必要に応じて、光学的不純物として、対応するエナンチオマーを有し、これは必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 1 b であり、そして

【化164】



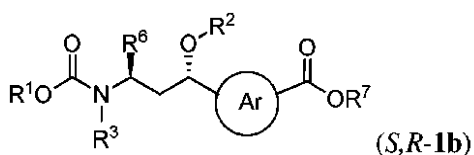
の構造を有するか、あるいは (R, R) 一式 1 b、またはその塩を含むかまたはそれから本質的になり、必要に応じて塩形態である (R, S) 一式 1 b の対応するジアステレオマーを実質的または本質的に含まず、これは

【化165】



の構造を有し、必要に応じて塩形態である (S, R) 一式 1 b の対応するジアステレオマーを実質的または本質的に含まず、これは

【化166】



の構造を有し、そして必要に応じて、(S, S) 一式 1 b またはその塩を光学異性体不純物として有する、組成物であり、

あるいは (R, R) 一式 1 b の組成物は、工程 (b') から得られた (R, R) 一式 1 a の組成物の光学純度を実質的に保持し、

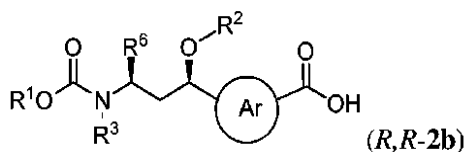
ここで R^2 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキルであるか、あるいは R^2 は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は $-CH_2OR^{2C}$ であり、ここで R^{2C} は、これらのそれぞれの式 T 1 の光学異性体について先に定義されたとおりであり、そして

(R, R) 一式 1 b およびその光学異性体の残りの可変基は、それらのそれぞれの式 1

a の光学異性体からのそれらの意味を保持している、工程；ならびに

(f) 必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 1 b のチューブバリン化合物またはその組成物を、適切な加水分解剤と接触させる工程であって、この加水分解剤の接触は、(R, R) 一式 2 b :

【化 1 6 7】

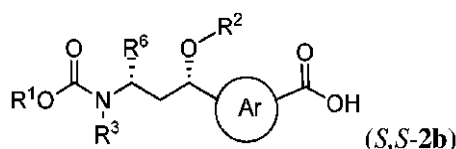


10

の構造を有する、必要に応じて塩形態であるチューブバリン化合物、あるいは優勢な光学異性体として、その光学異性体またはその塩を含むかまたはそれから本質的になり、

そして必要に応じて、光学的不純物として、必要に応じて塩形態である対応するエナンチオマーを有し、これは (S, S) 一式 2 b のものであり、そして

【化 1 6 8】

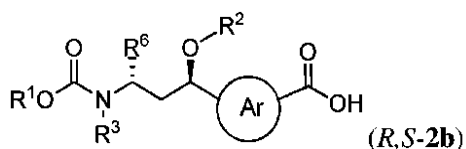


20

の構造を有する、組成物、

あるいは (R, R) 一式 2 b またはその塩を含むかまたはそれから本質的になり、対応するジアステレオマーを実質的または本質的に含まず、これは、必要に応じて塩形態である (R, S) 一式 2 b であり、そして

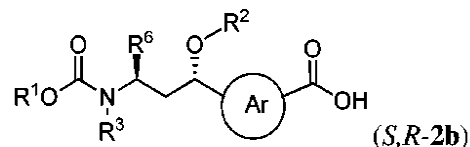
【化 1 6 9】



30

の構造を有し、そしてその対応するエナンチオマーを実質的または本質的に含まず、これは、必要に応じて塩形態である (S, R) 一式 2 b であり、そして

【化 1 7 0】



40

の構造を有し、そして光学異性体不純物（単数または複数）が存在する場合、(S, S) 一式 2 b、またはその塩を、主要な光学異性体不純物として有する、組成物を提供するか、あるいは

工程 (b') から得られた (R, R) 一式 1 a の組成物または工程 (e) から得られた (R, R) 一式 1 b の組成物の光学純度を実質的に保持している、(R, R) 一式 2 b の組成物を提供し、ここで (R, R) 一式 2 b の、(R, R) 一式 T 1 のチューブリシン化合物への組み込みは、R² が、必要に応じて置換された飽和 C₁ ~ C₆ アルキル、または必要に応じて置換された不飽和 C₃ ~ C₈ アルキルであるか、あるいは R² が R^{2A} であり、ここで R^{2A} は -CH₂OR^{2C} であり、R^{2C} は (R, R) 一式 1 b について先に定義されたとおりである、化合物または組成物を提供し、

ここで残りの可変基は、それらのそれぞれの式 1 a の光学異性体からのこれらの意味を保持している、工程が行われる。

50

【0572】

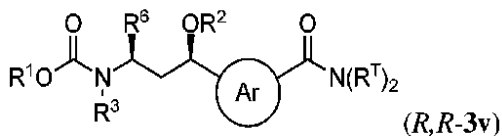
(R, R) 一式 2 a および (R, R) 一式 2 b のチューブバリン化合物ならびにこれらの組成物を調製するための方法における、工程 (d) の適切なアシル化剤、または工程 (e) の適切なアルキル化剤としては、「実施形態群 4」の式 R-2 a または「実施形態群 5」の式 R-2 b によってそれぞれ表されるジアステレオマー混合物を含むかまたはそれから本質的になる組成物の調製について、先に記載されたような試薬が挙げられる。

【0573】

いくつかの実施形態において、(R, R) 一式 T 1 のチューブリシン化合物を調製するための方法は、

(g) (R, R) 一式 2、(R, R) 一式 2 a、(R, R) 一式 2 b のチューブバリン化合物またはその塩あるいはその組成物を、 $\text{HN}(\text{R}^T)_2$ の構造を有する式 C の化合物またはその塩（ここで R^T は、(R, R) 一式 T 1 について先に定義されたとおりである）と、第一のカップリング剤の存在下で、そして必要に応じて第一の適切なヒンダード塩基の存在下で、接触させる工程、あるいは式 C の化合物を、必要に応じて第一のヒンダード塩基の存在下で、チューブバリン化合物の活性化エステルと接触させる工程であって、これによって、必要に応じて塩形態である、(R, R) 一式 3 v の、

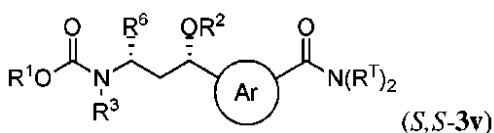
【化 171】



の構造を有するチューブリシン中間体、あるいは優勢な光学異性体としての、この中間体またはその塩を含むかまたはそれから本質的になり、

そして必要に応じて、光学的不純物として、必要に応じて塩形態の、(S, S) 一式 3 v を有し、これは

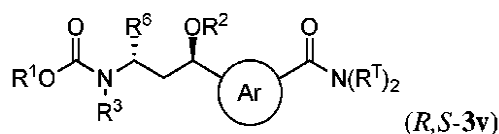
【化 172】



の構造を有する、組成物、

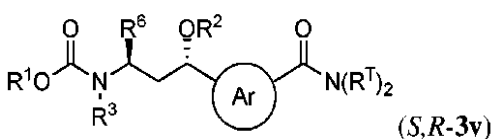
あるいは (R, R) 一式 3 v を含むかまたはそれから本質的になり、必要に応じて塩形態である (R, S) 一式 3 v を実質的または本質的に含まず、これは

【化 173】



の構造を有し、そして必要に応じて塩形態である (S, R) 一式 3 を実質的または本質的に含まず、これは

【化 174】



の構造を有し、そして光学異性体不純物（単数または複数）が存在する場合、(S, S) 一式 3 v またはその塩を光学異性体不純物として有するか、または上記第一のカップリング剤または活性化エステルの接触前の、チューブバリン化合物の光学純度を実質的に保持している、組成物を形成する工程、ならびに

(h) 必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 3 v のチューブリシン中間体またはそ

10

20

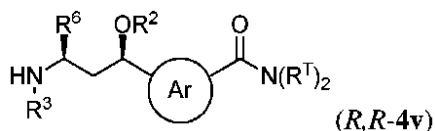
30

40

50

の組成物を、適切な脱保護剤と接触させて、必要に応じて塩形態である（R，R）一式4v：

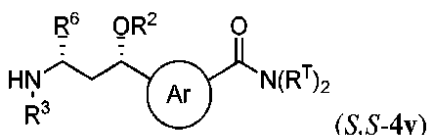
【化175】



のチューブリシン中間体、または優勢な光学異性体としてその中間体もしくはその塩からなるかもしくはそれから本質的になり、

そして必要に応じて、光学的不純物として、必要に応じて塩形態である（S，S）一式4vを有し、これは

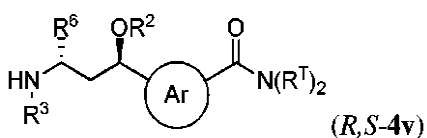
【化176】



の構造を有する、組成物、

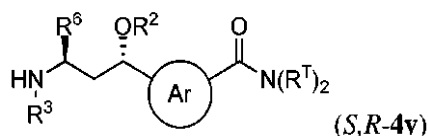
あるいは（R，R）一式4vを含むかまたはこれから本質的になり、必要に応じて塩形態である（R，S）一式4vを実質的または本質的に含まず、これは

【化177】



の構造を有し、そして必要に応じて塩形態である（S，R）一式4vを実質的または本質的に含まず、これは

【化178】



の構造を有し、そして光学異性体不純物（単数または複数）が存在する場合、（S，S）一式4v、またはその塩を主要な光学的不純物として有する、組成物、あるいは

工程（g）の前の、（R，R）一式2、（R，R）一式2a、または（R，R）一式2bのチューブリン組成物の光学純度を実質的に保持している（R，R）一式4vの組成物を形成する工程をさらに包含し、ここで式3および式4vの光学異性体の可変基は、式Cおよびこれらのそれぞれの式1a、式2aまたは式2bおよび光学異性体からのそれらの意味を保持しており、そして（R，R）一式4vの、（R，R）一式T1のチューブリシン化合物への組み込みは、R²が水素、必要に応じて置換された飽和C₁～C₆アルキル、または必要に応じて置換された不飽和C₃～C₈アルキルであるか、またはR²がR^{2A}であり、ここでR^{2A}は—CH₂OR^{2C}または—C(O)R^{2B}であり、ここでR^{2B}およびR^{2C}は（R，R）一式T1によって定義されるとおりである、化合物を提供する。

【0574】

いくつかの実施形態において、工程（d）のアシル化は、工程（g）の完了まで遅延され、ここで（R，R）一式3v中のR²は水素であり、これは（R，R）一式3を規定し、（R，R）一式3aを提供する。

【0575】

2. 3. 2 実施形態群 7

【0576】

10

20

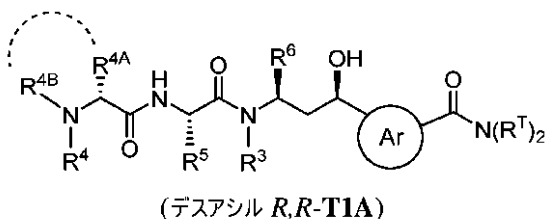
30

40

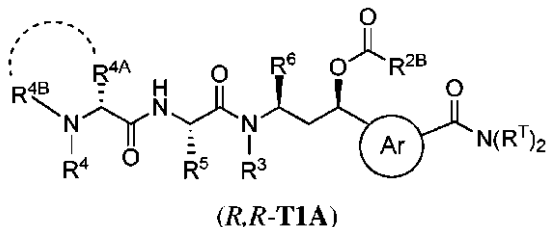
50

実施形態のさらなる群において、デスアシル（*R*，*R*）－式 T 1 A または（*R*，*R*）－式 T 1 A の、それぞれ

【化 1 7 9】



10



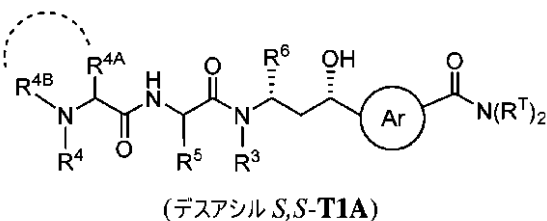
の構造を有する、いずれもが必要に応じて塩形態であるチューブリシン化合物、

あるいはいずれかの化合物またはその塩を優勢な光学異性体として含むかまたはそれから本質的になる組成物であって、*R*⁶ および－OHまたは－C(=O)R^{2B}は、示されるように（*R*）－立体配置であり、そして

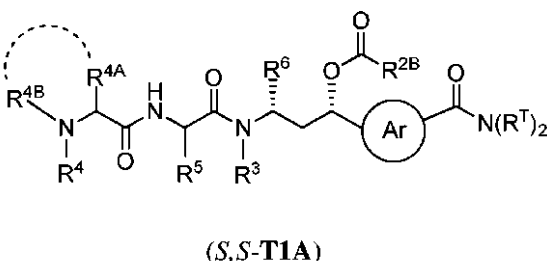
20

必要に応じて、必要に応じて塩形態であるデスアシル（*S*，*S*）－式 T 1 A または（*S*，*S*）－式 T 1 A を光学的不純物として有し、これは、それぞれ

【化 1 8 0】



30

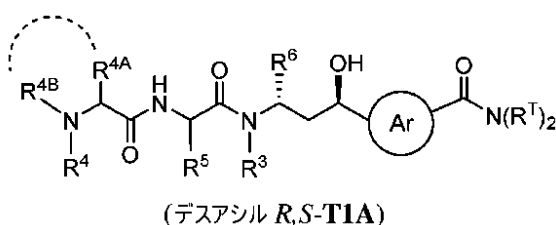


の構造を有する、組成物、

あるいはデスアシル（*R*，*R*）－式 T 1 A を含むかまたはそれから本質的になり、必要に応じて塩形態であるデスアシル（*R*，*S*）－式 T 1 A のその光学異性体を実質的に含まず、これは

40

【化 1 8 1】

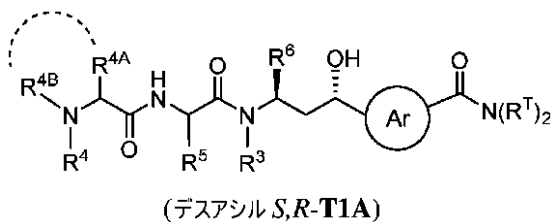


の構造を有し、

50

そして必要に応じて塩形態であるデスアシル（S，R）一式T1Aのその光学異性体を本質的または実質的に含まず、これは

【化182】



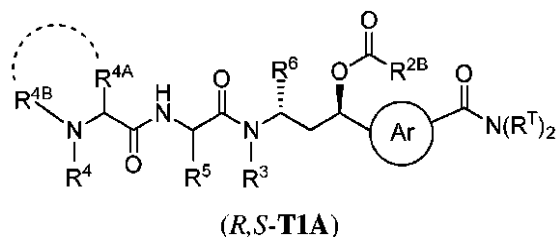
の構造を有し、

10

そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、デスアシル（S，S）一式T1A、またはその塩を主要な光学的不純物を有する、組成物、

あるいは（R，R）一式T1Aを含むかまたはそれから本質的になり、必要に応じて塩形態である（R，S）一式T1Aのその光学異性体を本質的または実質的に含まず、これは

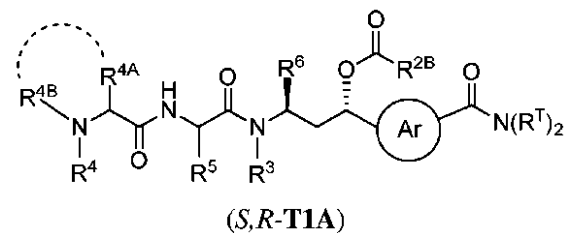
【化183】



20

の構造を有し、そして必要に応じて塩形態である（S，R）一式T1Aのその光学異性体を本質的または実質的に含まず、これは

【化184】



30

の構造を有し、

そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、（S，S）一式T1Aまたはその塩を主要な光学的不純物として有する、組成物

を調製するための方法が、本明細書中で提供され、ここで

湾曲した破線は、必要に応じた環化を示し；

R^{2B}は、飽和C₁～C₆アルキル、不飽和C₃～C₈アルキル、C₂～C₈アルケニルまたはC₂～C₄アルキニルであって、必要に応じて置換されているものであり；そして

40

円で囲んだAr部分は、5員の窒素含有ヘテロアリーレンを表し、ここでこれに結合している、示される置換基は、互いに1，3-の関係であり、必要に応じた置換基が残りの位置にあり；

R³は、必要に応じて置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R⁴、R⁵、およびR⁶は、必要に応じて置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R^{4A}は、水素または必要に応じて置換されたC₁～C₆アルキルであり；

R^{4B}は、必要に応じて置換されたC₁～C₆アルキルであるか、あるいは

R^{4A}およびR^{4B}は、これらが結合している原子と一緒にあって、湾曲した破線により示されるように、必要に応じて置換された5員、6員、7員、または8員の窒素含有ヘ

50

テロシクリル、好ましくは、6員の窒素含有ヘテロシクリルを規定し；

一方の R^1 は、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；そして他方は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは必要に応じて置換された $C_3 \sim C_6$ ヘテロアルキルであり、

ここで各必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルは、独立して選択され、

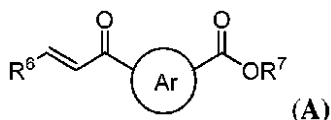
ここでデスアセチル (R, R) - 式 T 1 A および (R, R) - 式 T 1 A のチューブリン化合物は、それぞれ「実施形態群 3」または「実施形態群 4」の上記方法のうちのいずれか 1 つによって調製されたチューブバリン化合物を組み込み、特に、

この方法は、

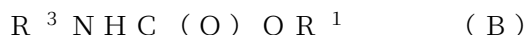
(a) 式 A :

10

【化 1 8 5】



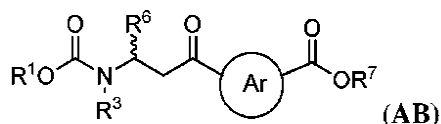
のチューブバリン中間体を、式 B :



のカルバメート化合物と、適切な溶媒中で、適切な遷移金属 (I I) 触媒 (好ましくは、Cu (I I) 触媒および Pd (I I) 触媒からなる群より選択される) の存在下で接触させて、式 A B :

20

【化 1 8 6】

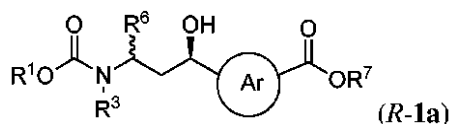


によって表される、各々が必要に応じて塩形態であるチューブバリン中間体のエナンチオマー混合物 (ここで可変基は、式 A および式 B からのそれらの意味を保持する)、またはこの混合物を含むかもしくはこの混合物から本質的になる組成物を形成する工程；

(b) 式 A B のエナンチオマー混合物またはその組成物を適切な還元剤と接触させる工程であって、この還元剤の接触は、式 R - 1 a :

30

【化 1 8 7】

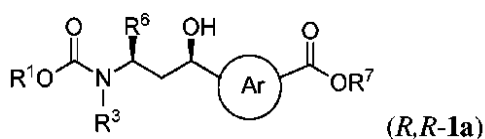


によって表されるジアステレオマー混合物、またはこの混合物を含むかもしくはこの混合物から本質的になる組成物の形成をもたらす、工程、

(b') これらのジアステレオマーを分離して、必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 1 a のジアステレオマー、またはこのジアステレオマーもしくはその塩を優勢な光学異性体として含むかもしくはそれから本質的になり、これは

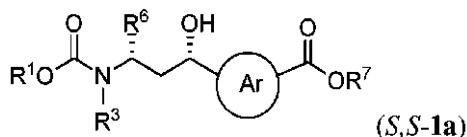
40

【化 1 8 8】



の構造を有し、そして (S, S) - 式 1 a である、必要に応じて塩形態であるその対応するエナンチオマーを光学的不純物として有し、これは

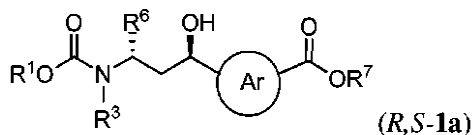
【化 1 8 9】



の構造を有する、組成物、

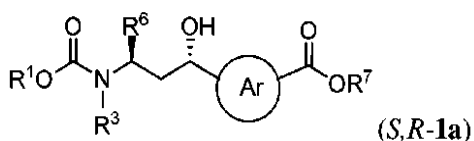
あるいは (R, R) 一式 1 a またはその塩を含むかまたはそれから本質的になり、必要に応じて塩形態である (R, S) 一式 1 a の対応するジアステレオマーを本質的または実質的に含まず、これは

【化 1 9 0】



の構造を有し、そして必要に応じて塩形態である (S, R) 一式 1 a のその対応するエナンチオマーを本質的または実質的に含まず、これは

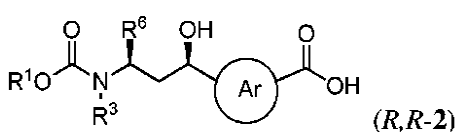
【化 1 9 1】



の構造を有し、そして光学異性体不純物（単数または複数）が存在する場合、(S, S) 一式 1 a を主要な光学的不純物として有する、組成物を提供する工程であって、

ここで式 1 a の光学異性体の可変基は、式 A B からのそれらの意味を保持する、工程、
(c) (R, R) 一式 1 a またはその組成物を適切な加水分解剤と接触させる工程であって、この加水分解剤の接触は、

【化 1 9 2】

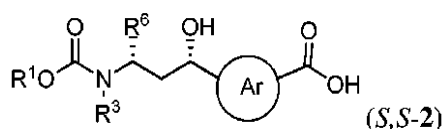


の構造を有する、必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 2、

あるいは (R, R) 一式 2 またはその塩を優勢な光学異性体としてを含むかまたはそれから本質的になり、

そして光学的不純物として、必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 2 であるその対応するエナンチオマーを有し、これは

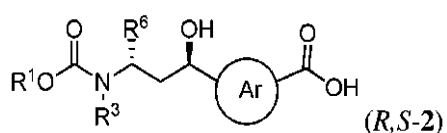
【化 1 9 3】



の構造を有する、組成物

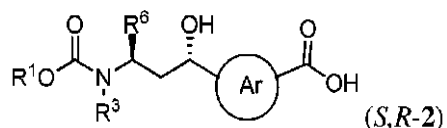
あるいは (R, R) 一式 2 を含むかまたはそれから本質的になり、必要に応じて塩形態である (R, S) 一式 2 を本質的または実質的に含まず、これは

【化 1 9 4】



の構造を有し、そして必要に応じて塩形態である（S，R）一式2を本質的または実質的に含まず、これは

【化195】

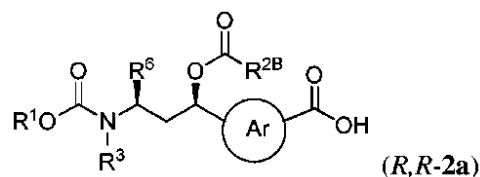


の構造を有し、そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、（S，S）一式2またはその塩を主要な光学的不純物として有し、

工程（b'）から得られた（R，R）一式1aの組成物の光学純度を実質的に維持し；そして可変基は、これらのそれぞれの式1aの光学異性体からのそれらの意味を保持する、組成物の形成をもたらす、工程、

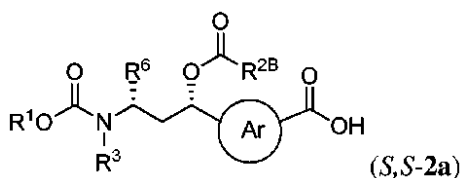
（d）必要に応じて塩形態である（R，R）一式2またはその組成物を、適切なアシル化剤と接触させる工程であって、このアシル化剤の接触は、（R，R）一式2aを優勢な光学異性体として提供し、これは

【化196】



の構造を有し、必要に応じて、光学的不純物として、必要に応じて塩形態である（S，S）一式2aであるその対応するエナンチオマーを有し、これは

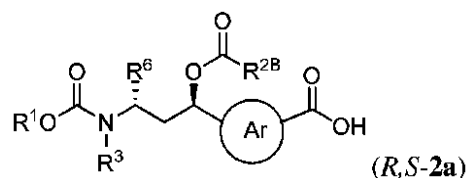
【化197】



の構造を有するか、

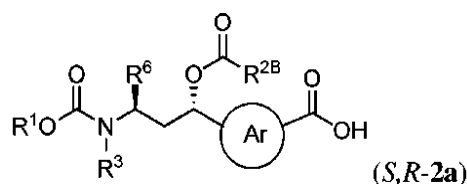
あるいは必要に応じて塩形態である（R，R）一式2aを含むかまたはそれから本質的になり、必要に応じて塩形態である（R，S）一式2aであるその対応するジアステレオマーを本質的または実質的に含まず、そしてこれは

【化198】



の構造を有し、そして必要に応じて塩形態である（S，R）一式2aであるその対応するエナンチオマーを本質的または実質的に含まず、そしてこれは

【化199】



の構造を有し、そして他の光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、（S，S）一式2aを主要な光学的不純物として有する、組成物、あるいは

工程（b'）から得られた（R，R）一式1aまたは工程（c）から得られた（R，R

10

20

30

40

50

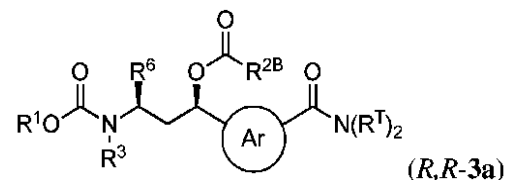
）一式 2 の光学純度を実質的に保持している、(R, R) 一式 2 a の組成物であって、

ここで R^{2B} は (R, R) 一式 T 1 A について定義されたとおりであり、そして残りの可変基は、それらのそれぞれの式 1 a の光学異性体からのそれらの意味を保持する、工程

(g) 必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 2 a またはその組成物を、 $HN(R^T)_2$ の構造を有する式 C の化合物またはその塩（ここで各 R^T は、(R, R) 一式 T 1 A について定義されたとおりである）と、第一のカップリング剤の存在下で、そして必要に応じて、第一の適切なヒンダード塩基の存在下で接触させる工程、あるいは式 C の化合物を、(R, R) 一式 2 a の活性化エステルと、必要に応じて第一の適切なヒンダード塩基の存在下で接触させる工程であって、

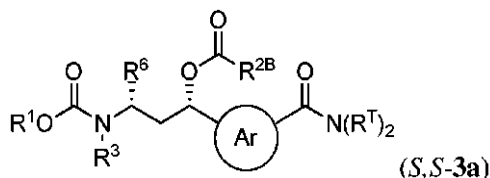
この第一のカップリング剤または活性化エステルの接触は、

【化 2 0 0】



の構造を有する、必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 3 a、あるいは必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 3 a を優勢な光学異性体として含むかまたはそれから本質的になり、必要に応じて、必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 3 a を光学的不純物として有し、これは

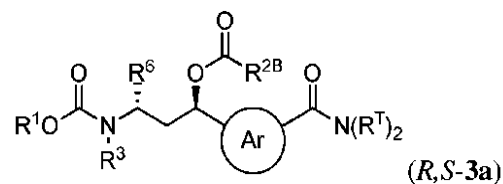
【化 2 0 1】



の構造を有する、組成物、

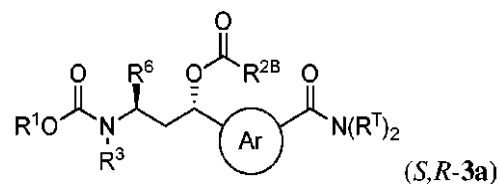
あるいは (R, R) 一式 3 a またはその塩を含むかまたはそれから本質的になり、必要に応じて塩形態である (R, S) 一式 3 a を本質的または実質的に含まず、そしてこれは

【化 2 0 2】



の構造を有し、そして必要に応じて塩形態である (S, R) 一式 3 a を本質的または実質的に含まず、そしてこれは

【化 2 0 3】



の構造を有し、そして他の光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 3 a を光学異性体不純物として有する、組成物、あるいは

工程 (b') から得られた (R, R) 一式 1 a の組成物、工程 (c) から得られた (R, R) 一式 2、または工程 (d) から得られた (R, R) 一式 2 a の光学純度を実質的に保持している、(R, R) 一式 3 a の組成物であって、(R, R) 一式 3 a およびその光学異性体の可変基は、それらのそれぞれの式 1 a の光学異性体からのそれらの意味を保持する、組成物を提供する、工程

10

20

30

40

50

工程を包含するか、

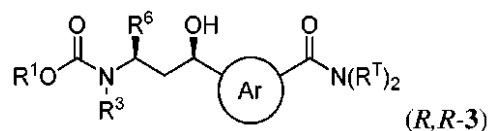
あるいは工程（d）の後に、

（g'）必要に応じて塩形態である（R，R）一式2またはその組成物を、 $\text{HN}(\text{R}^T)_2$ の構造を有する式Cの化合物またはその塩（ここで各 R^T は、（R，R）一式T1Aについて定義されたとおりである）と、第一のカップリング剤の存在下で、そして必要に応じて、第一の適切なヒンダード塩基の存在下で、接触させる工程、あるいは式Cの化合物を、（R，R）一式2の活性化エステルと、必要に応じて第一の適切なヒンダード塩基の存在下で接触させる工程であって、

この第一のカップリング剤または活性化エステルの接触は、

【化204】

10

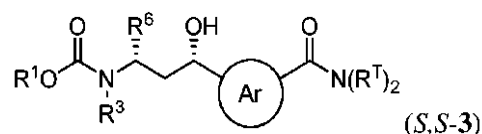


の構造を有する、必要に応じて塩形態である（R，R）一式3、

あるいは必要に応じて塩形態である（R，R）一式3を優勢な光学異性体として含むかまたはそれから本質的になり、必要に応じて、必要に応じて塩形態である（S，S）一式3を、光学的不純物として有し、これは

【化205】

20

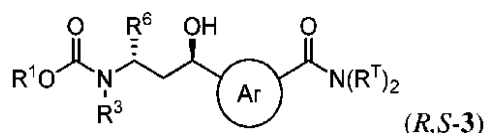


の構造を有する、組成物

あるいは（R，R）一式3またはその塩を含むかまたはそれから本質的になり、必要に応じて塩形態である（R，S）一式3を本質的または実質的に含まず、これは

【化206】

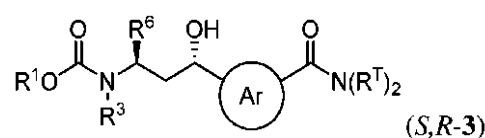
30



の構造を有し、そして必要に応じて塩形態である（S，R）一式3を本質的または実質的に含まず、これは

【化207】

40



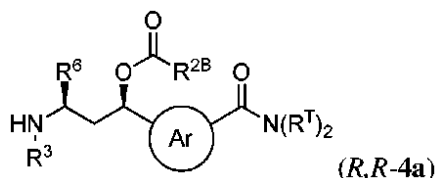
の構造を有し、そして他の光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、必要に応じて塩形態である（S，S）一式3を、主要な光学異性体不純物として有する、組成物、あるいは

工程（b'）から得られた（R，R）一式1aの組成物、または工程（c）から得られた（R，R）一式2の光学純度を実質的に保持しており、そして（R，R）一式3およびその光学異性体の可変基は、それらのそれぞれの式1aの光学異性体からのそれらの意味を保持している、（R，R）一式3の組成物を提供する、工程が行われ、そして

工程（g）の後に、

（h）必要に応じて塩形態である（R，R）一式3aまたはその組成物を、適切な脱保護剤と接触させる工程であって、この脱保護剤の接触は、

【化 2 0 8】

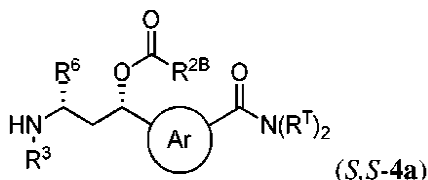


の構造を有する、必要に応じて塩形態である（R，R）一式 4 a、

あるいは（R，R）一式 4 a またはその塩を優勢な光学異性体として含むかまたはそれから本質的になり、必要に応じて、必要に応じて塩形態である（S，S）一式 4 a の光学的不純物を有し、これは

10

【化 2 0 9】

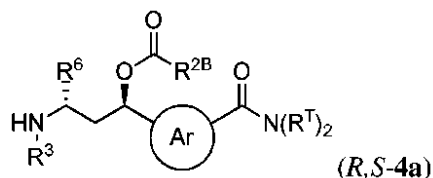


の構造を有する、組成物

あるいは（R，R）一式 4 a を含むかまたはそれから本質的になり、必要に応じて塩形態である（R，S）一式 4 a を本質的または実質的に含まず、これは

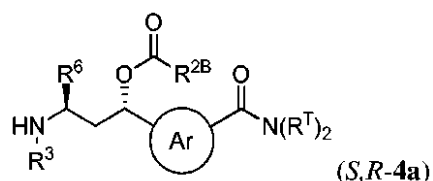
20

【化 2 1 0】



の構造を有し、そして必要に応じて塩形態である（S，R）一式 4 a を本質的または実質的に含まず、これは

【化 2 1 1】



30

の構造を有し、そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、必要に応じて塩形態である（S，S）一式 4 a を、主要な光学異性体不純物として有する、組成物、あるいは

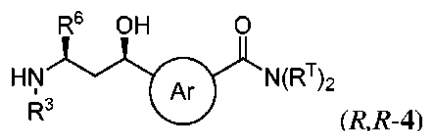
工程（b'）から得られた（R，R）一式 1 a の組成物、工程（c）から得られた（R，R）一式 2 または工程（g）から得られた（R，R）一式 3 a の光学純度を実質的に保持しており、ここで（R，R）一式 4 a およびその光学異性体の可変基は、それらのそれぞれの式 1 a の光学異性体からのそれらの意味を保持し、そして式 3 a および式 4 a の光学異性体の可変基は、式 C およびそれらのそれぞれの式 2 a の光学異性体からのそれらの意味を保持する、（R，R）一式 4 a の組成物を提供する、工程が行われるか、あるいは

40

工程（g'）の後に、工程（h'）：

（h'）必要に応じて塩形態である（R，R）一式 3 またはその組成物を、適切な脱保護剤と接触させる工程であって、この脱保護剤の接触は、

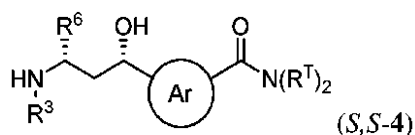
【化 2 1 2】



の構造を有する、必要に応じて塩形態である（R， R）一式 4、

あるいは（R， R）一式 4 またはその塩を優勢な光学異性体として含むかまたはそれから本質的になり、必要に応じて、光学的不純物として、必要に応じて塩形態である（S， S）一式 4 を有し、これは

【化 2 1 3】

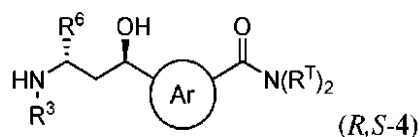


10

の構造を有する、組成物

あるいは（R， R）一式 4 を含むかまたはそれから本質的になり、必要に応じて塩形態である（R， S）一式 4 を本質的または実質的に含まず、これは

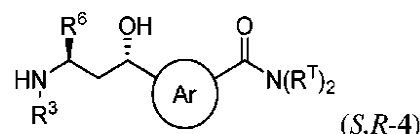
【化 2 1 4】



20

の構造を有し、そして必要に応じて塩形態である（S， R）一式 4 を本質的または実質的に含まず、そしてこれは

【化 2 1 5】



30

の構造を有し、そして光学異性体不純物（単数または複数）が存在する場合、必要に応じて塩形態である（S， S）一式 4 a を、主要な光学異性体不純物として有する、組成物、あるいは

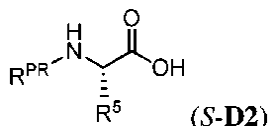
工程（b'）から得られた（R， R）一式 1 a の組成物、工程（c）から得られた（R， R）一式 2 または工程（g'）から得られた（R， R）一式 3 a の光学純度を実質的に保持しており、そして（R， R）一式 4 およびその光学異性体の可変基は、それらのそれぞれの式 1 a の光学異性体からのそれらの意味を保持し、そして式 3 および式 4 の光学異性体の可変基は、式 C およびそれらのそれぞれの式 2 の光学異性体からのそれらの意味を保持している、（R， R）一式 4 の組成物を提供する工程が行われ、そして

ここで工程（h）または（h'）の後に、（i）：

40

（i）必要に応じて塩形態である（R， R）一式 4 もしくは（R， R）一式 4 a またはその組成物を、第二のカップリング剤の存在下で、そして必要に応じて、第二の適切なヒンダード塩基の存在下で、式 S-D 2 の、必要に応じて塩形態である保護されたアミノ酸と接触させる工程、あるいはその活性化エステルと、必要に応じて、第二の適切なヒンダード塩基の存在下で接触させる工程であって、ここで式 S-D 2 の保護されたアミノ酸は、

【化 2 1 6】



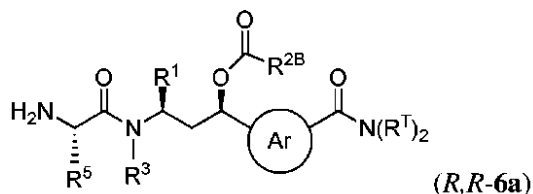
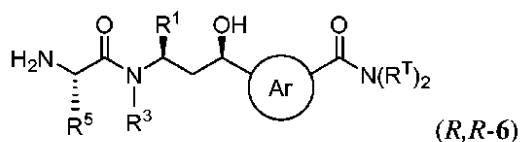
の構造を有し、

ここで R^{PR} は、アミノ保護基であり、

ここで工程 (i) の、この第二のカップリング剤またはこの保護されたアミノ酸の活性化エステルとの接触は、いずれもが必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 5 または (R, R) 一式 5 a の保護されたチューブリシン中間体あるいはその組成物を提供し、これは脱保護すると、

10

【化 2 1 7】



20

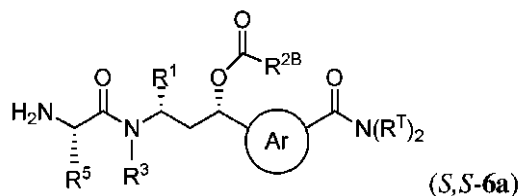
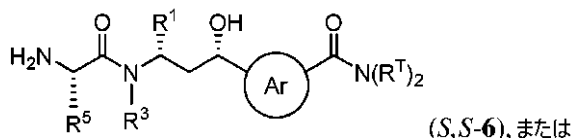
の構造を有する、必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 6 または (R, R) 一式 6 a の脱保護されたチューブリシン中間体を提供し、

ここで (R, R) 一式 5 および (R, R) 一式 6、または (R, R) 一式 5 a および (R, R) 一式 6 a、ならびにこれらの対応する光学異性体の可変基の意味は、それらのそれぞれの式 4 または式 4 a の光学異性体から保持されており、そしてそれぞれの式 T 1 A の光学異性体について定義されたとおりであるか、

あるいはいずれもが必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 6 または (R, R) 一式 6 a を優勢な光学異性体として含むかまたはそれから本質的になり、必要に応じて、主要な光学的不純物として、いずれもが必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 6 または (S, S) 一式 6 a を有し、これは

30

【化 2 1 8】

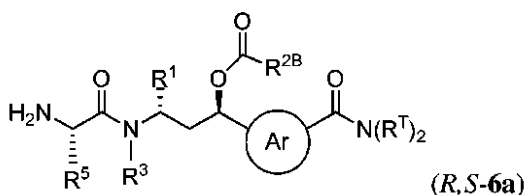
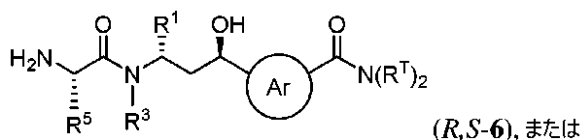


40

の構造を有する、組成物、

あるいは (R, R) 一式 6 もしくはその塩、または (R, R) 一式 6 a もしくはその塩を含むかまたはそれから本質的になり、いずれもが必要に応じて塩形態である (R, S) 一式 6 a または (R, S) 一式 6 a を本質的または実質的に含まず、これは

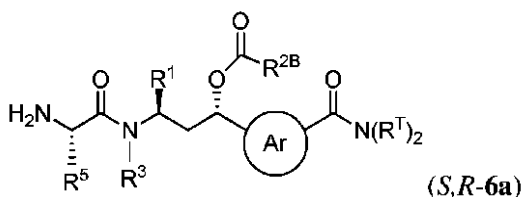
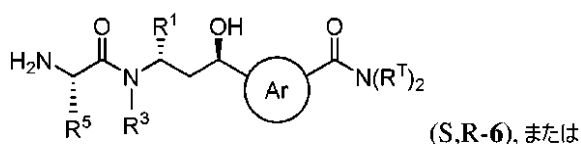
【化 2 1 9】



10

の構造を有し、そして必要に応じて塩形態である (S, R) 一式 6 または (S, R) 一式 6 a を本質的または実質的に含まず、これは

【化 2 2 0】



20

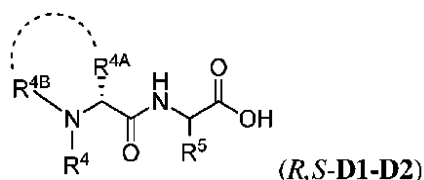
の構造を有し、そして光学異性体不純物（単数または複数）が存在する場合、いずれもが必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 6 a または (S, S) 一式 6 a を、主要な光学的不純物として有する、組成物を提供する、工程が行われるか、あるいは

工程 (h) または (h') の後に、工程 (i') :

(i') 必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 4 もしくは (R, R) 一式 4 a またはその組成物を、第二のカップリング剤の存在下で、そして必要に応じて、第二の適切なヒンダード塩基の存在下で、必要に応じて塩形態である (R, S) 一式 D1-D2 のジペプチドと接触させる工程、あるいはその活性化エステルと、必要に応じて第二の適切なヒンダード塩基の存在下で接触させる工程であって、このジペプチドは、

30

【化 2 2 1】



40

の構造を有し、

ここで保護されたアミノ酸またはジペプチドの可変基は、(R, R) 一式 T1 A について定義されたとおりであり、そして

工程 (i) での、必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 4 a またはその組成物との、この第二のカップリング剤の接触またはこのジペプチドの活性化エステルの接触は、必要に応じて塩形態であるチューブリシン化合物 (R, R) 一式 T1 A またはその組成物を提供するか、あるいは (R, R) 一式 4 との接触は、デスアセチル (R, R) 一式 T1 A を提供し、これはアシル化すると、(R, R) 一式 T1 A のチューブリシン化合物または組成物を提供する、工程が行われる。

50

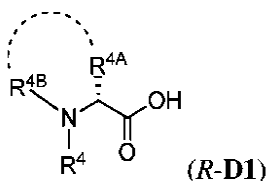
いくつかの好ましい実施形態において、工程（i'）は、（R，R）一式T1Aを含む組成物を提供し、または工程（i）は、（R，R）一式6もしくは（R，R）一式6aを含む組成物を提供し、ここでこの組成物は、実質的に工程（b'）から得られた（R，R）一式1aの組成物、工程（c）から得られた（R，R）一式2、工程（d）から得られた（R，R）一式2a、工程（g）から得られた（R，R）一式3aまたは工程（g'）から得られた（R，R）一式3a、工程（h）から得られた（R，R）一式4aまたは工程（h'）から得られた（R，R）一式4、あるいは工程（i）から得られた（R，R）一式5aの光学純度を実質的に保持する。

【0577】

いずれもが必要に応じて塩形態である、（R，R）一式6または（R，R）一式6aのチューブリシン中間体、あるいはその組成物を提供の実施形態のうちのいくつかにおいて、いずれもが必要に応じて塩形態である、デスアセチル（R，R）一式T1Aまたは（R，R）一式T1Aのチューブリシン化合物、あるいはその組成物は、チューブリシン中間体またはその組成物を、

【0578】

【化222】



の構造を有する式R-D1のアミン含有酸またはその塩と、

【0579】

第三のカップリング剤の存在下で、そして必要に応じて、第三の適切なヒンダード塩基の存在下で、接触させることから、あるいはチューブリシン中間体をこのアミン含有酸の活性化エステルと、必要に応じて、第三の適切なヒンダード塩基の存在下で接触させることにより、得られ、ここでその可変基は、（R，R）一式T1Aについて定義されたとおりであり、

【0580】

ここでデスアセチル（R，R）一式T1Aを提供する第三のカップリング剤は、いくつかの実施形態において、その後にアシル化を受けて、必要に応じて塩形態である（R，R）一式T1Aのチューブリシン化合物またはその組成物を提供し、

【0581】

好ましい実施形態において、（R，R）一式6または（R，R）一式6aの組成物の光学純度は、このように得られる（R，R）一式T1Aの組成物によって、実質的または本質的に保持される。

【0582】

式A、式ABのチューブバリン中間体、および（R，R）一式1a、2および2aのチューブバリン化合物、ならびにその光学異性体についての好ましい実施形態は、「実施形態群4について先に記載されたとおりである。

【0583】

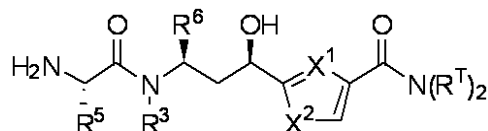
従って、それぞれ工程（g）、（h）および（i）から得られた（R，R）一式3a、4a、5aおよび6aのチューブリシン中間体およびその光学異性体、ならびに工程（g'）、（h'）および（i）から得られた（R，R）一式3、4、5および6のチューブリシン中間体ならびにその光学異性体、ならびに工程（g）、（h）および（i'）、または（g'）、（h'）および（i'）から得られたデスアシル（R，R）一式T1Aおよび（R，R）一式T1Aのチューブリシン化合物ならびにその光学異性体についての好ましい実施形態において、円で囲んだAr部分は、必要に応じて塩形態であるC₅ヘテロアリーレンであり、親複素環としてチアゾール、イソオキサゾール、ピラゾールまたはイミダゾールに関連するC₅ヘテロアリーレンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0584】

従って、1つの好ましい実施形態は、いずれもが必要に応じて塩形態である、それぞれ

【0585】

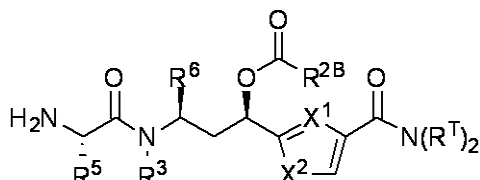
【化223】



または

【0586】

【化224】

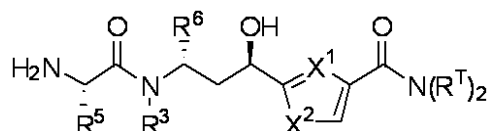


【0587】

の構造を有する、(R, R) - (R, R) - 式6または式6aのチューブリシン中間体、あるいは(R, R) - 式6を優勢な光学異性体として含むかまたはそれから本質的になる組成物、あるいは(R, R) - 式6を含み、各々が必要に応じて塩形態である(R, S) - 式6および(S, R) - 式6の光学的不純物を本質的に含まず、これはそれぞれ

【0588】

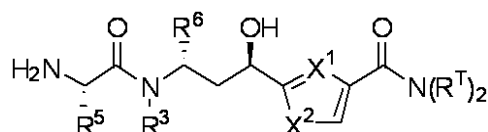
【化225】



および

【0589】

【化226】

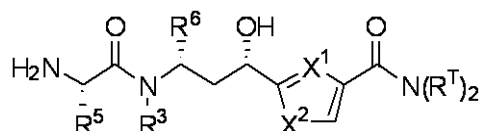


【0590】

の構造を有し、そして他の光学異性体不純物（単数または複数）が存在する場合、主要な光学的不純物として、必要に応じて塩形態である(S, S) - 式6を有し、これは

【0591】

【化227】



の構造を有する、組成物、

【0592】

あるいは(R, R) - 式6aを優勢な光学異性体として含むかまたはそれから本質的になる組成物、あるいは(R, R) - 式6aを含み、各々が必要に応じて塩形態である、(R, S) - 式6aおよび(S, R) - 式6aの光学的不純物を本質的に含まず、これはそれぞれ、

【0593】

10

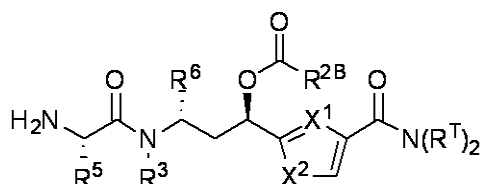
20

30

40

50

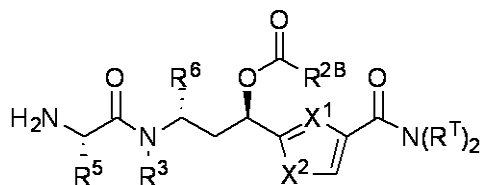
【化 2 2 8】



および

【0 5 9 4】

【化 2 2 9】

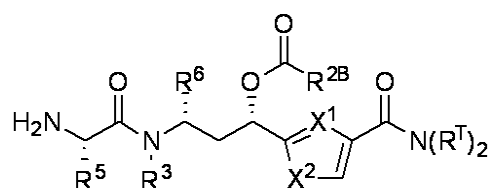


【0 5 9 5】

の構造を有し、そして他の光学異性体不純物（単数または複数）が存在する場合、主要な光学的不純物として、必要に応じて塩形態である（S，S）－式 6 a を有し、これは

【0 5 9 6】

【化 2 3 0】



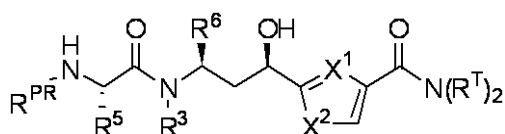
の構造を有する、組成物を調製するための方法を提供し、

【0 5 9 7】

この方法は、いずれもが必要に応じて塩形態である、それぞれ

【0 5 9 8】

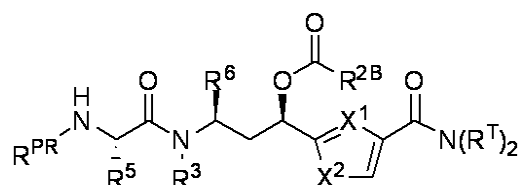
【化 2 3 1】



または

【0 5 9 9】

【化 2 3 2】

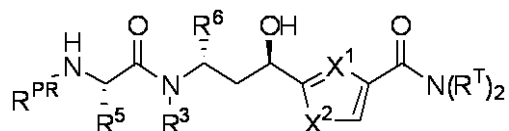


【0 6 0 0】

の構造を有する（R，R）－式 5 または式 5 a の脱保護の工程をさらに包含し、あるいは（R，R）－式 5 またはその塩を優勢な光学異性体として含むかまたはそれから本質的になる組成物、あるいは（R，R）－式 5 を含むかまたはそれから本質的になり、各々が必要に応じて塩形態である（R，S）－式 5 および（S，R）－式 5 光学的不純物を本質的に含まず、これらは、それぞれ

【0 6 0 1】

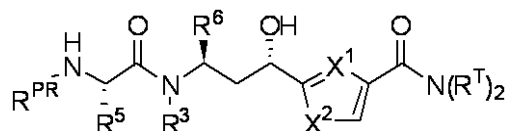
【化 2 3 3】



および

【0 6 0 2】

【化 2 3 4】



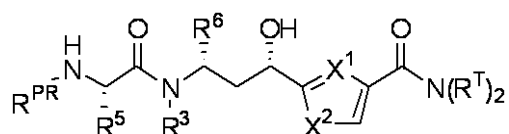
10

【0 6 0 3】

の構造を有し、そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、主要な光学的不純物として、必要に応じて塩形態である（S，S）一式5を有し、これは

【0 6 0 4】

【化 2 3 5】



20

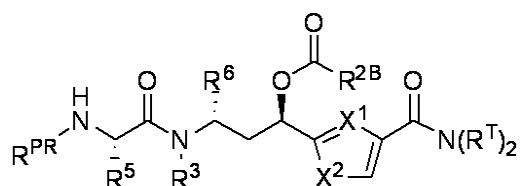
の構造を有する、組成物、

【0 6 0 5】

あるいは（R，R）一式5aまたはその塩を優勢な光学異性体として含むかまたはそれから本質的になる組成物、あるいは（R，R）一式5aを含むかまたはそれから本質的になり、各々が必要に応じて塩形態である（R，S）一式5aおよび（S，R）一式5aの光学的不純物を本質的に含まず、これらはそれぞれ

【0 6 0 6】

【化 2 3 6】

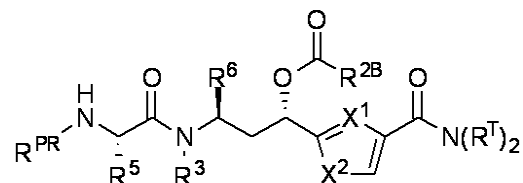


30

および

【0 6 0 7】

【化 2 3 7】



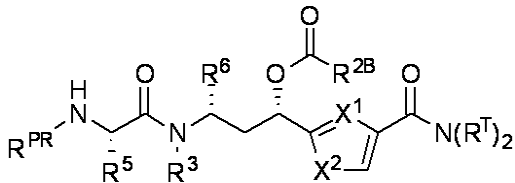
40

【0 6 0 8】

の構造を有し、そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、主要な光学的不純物として、必要に応じて塩形態である（S，S）一式5aを有し、これは

【0 6 0 9】

【化 2 3 8】



【0 6 1 0】

の構造を有し、ここで R^{PR} は、適切なアミノ保護基であり、そして (R, R) 一式 5、(R, R) 一式 6、(R, R) 一式 5 a、(R, R) 一式 6 a、およびその光学異性体の残りの可変基の意味は、本明細書中に記載される対応する (R, R) 一式 4 および (R, R) 一式 4 a の光学異性体から保持され、そしてこの実施形態群において先に定義されたとおりである、組成物。

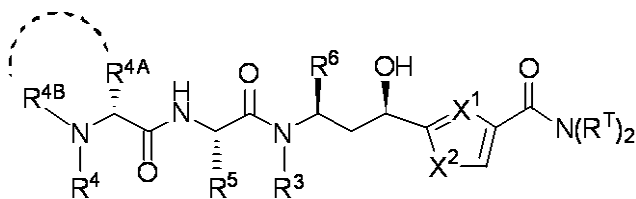
10

【0 6 1 1】

別の好ましい実施形態において、(R, R) 一式 T 1 A のチューブリシン化合物、またはアシル化すると (R, R) 一式 T 1 A を提供する、必要に応じて塩形態であるデスアシル (R, R) 一式 T 1 A のチューブリシン化合物を調製するための方法が提供され、ここでデスアシル (R, R) 一式 T 1 A のチューブリシンおよび (R, R) 一式 T 1 A は、

【0 6 1 2】

【化 2 3 9】

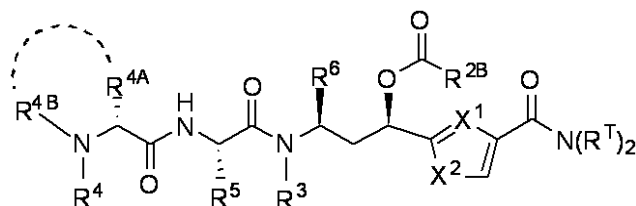


20

および

【0 6 1 3】

【化 2 4 0】



30

の構造を有し、

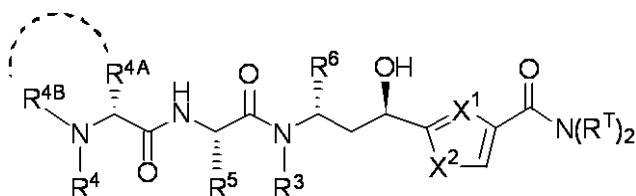
【0 6 1 4】

あるいは必要に応じて塩形態であるデスアシル (R, R) 一式 T 1 A を優勢な光学異性体として含むかまたはそれから本質的になる組成物、あるいはデスアシル (R, R) 一式 T 1 A またはその塩を含むかまたはそれから本質的になり、各々が必要に応じて塩形態であるデスアシル (R, S) 一式 T 1 A およびデスアシル (S, R) 一式 T 1 A の光学的不純物を本質的に含まず、これらはそれぞれ、

40

【0 6 1 5】

【化 2 4 1】

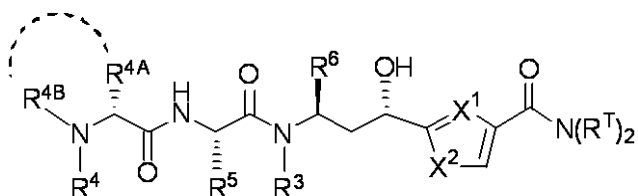


および

50

【0616】

【化242】

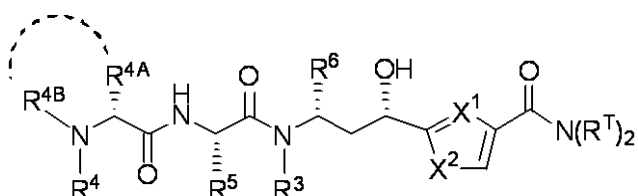


【0617】

の構造を有し、そして光学異性体不純物（単数または複数）が存在する場合、必要に応じて塩形態であるデスアシル（S，S）－式T1Aを、主要な光学的不純物として有し、これは

【0618】

【化243】



10

20

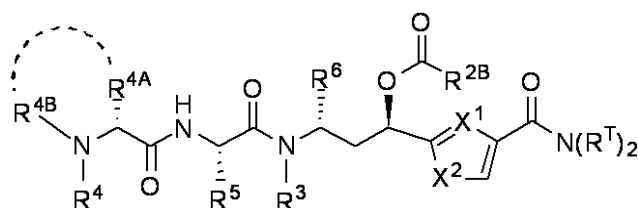
の構造を有する、組成物、

【0619】

あるいは必要に応じて塩形態である（R，R）－式T1Aを優勢な光学異性体として含むかまたはそれから本質的になる組成物、あるいは（R，R）－式T1Aまたはその塩を含むかまたはそれから本質的になり、各々が必要に応じて塩形態である（R，S）－式T1Aおよび（S，R）－式T1Aの光学的不純物を本質的に含まず、これらはそれぞれ

【0620】

【化244】

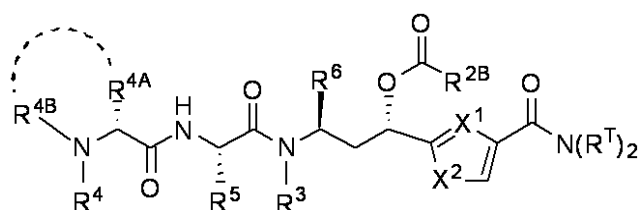


30

および

【0621】

【化245】



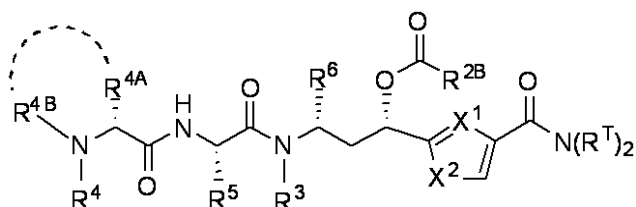
40

【0622】

の構造を有し、そして光学異性体不純物（単数または複数）が存在する場合、必要に応じて塩形態である（S，S）－式T1Aを主要な光学的不純物として有し、これは

【0623】

【化 2 4 6】



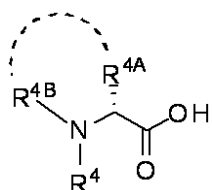
【0 6 2 4】

の構造を有する、組成物を調製するための方法が提供され、

ここでいずれもが必要に応じて塩形態であるデスアシル (R, R) 一式 T 1 A または (R, R) 一式 T 1 A のチューブリシン化合物、あるいはその組成物は、必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 6 または (R, R) 一式 6 a のチューブリシン中間体あるいはその組成物を、第三のカップリング剤の存在下で、そして必要に応じて第三の適切なヒンダード塩基の存在下で、式 R-D 1 :

【0 6 2 5】

【化 2 4 7】



の構造を有する必要に応じて塩形態であるアミン含有酸と接触させること、

【0 6 2 6】

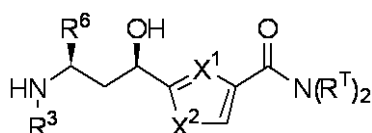
あるいは (R, R) 一式 6 または (R, R) 一式 6 a のチューブリシン中間体あるいはその組成物を、その活性化エステルと、必要に応じて第三の適切なヒンダード塩基の存在下で接触させることにより調製され、ここで式 R-D 1 は、好ましくは、必要に応じて塩形態またはその活性化エステルである D-N-メチル-ピペコリン酸であり、

【0 6 2 7】

あるいはデスアシル (R, R) 一式 T 1 A は、

【0 6 2 8】

【化 2 4 8】



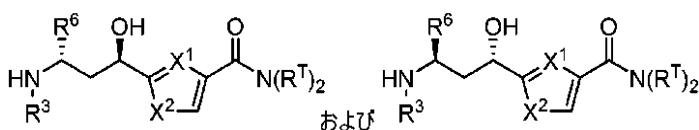
の構造を有する、必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 4 のチューブリシン中間体、

【0 6 2 9】

あるいは (R, R) 一式 4 またはその塩を優勢な光学異性体として含むかまたはそれから本質的になる組成物、あるいは各々が必要に応じて塩形態である、それぞれ

【0 6 3 0】

【化 2 4 9】



【0 6 3 1】

の構造を有する (R, S) 一式 4 および (S, R) 一式 4 の光学異性体不純物を本質的に含まず、そして光学的不純物 (単数または複数) が存在する場合、必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 4 を主要な光学的不純物として有し、これは

【0 6 3 2】

10

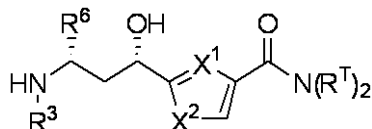
20

30

40

50

【化 2 5 0】



の構造を有する、(R, R) - 式 4 の組成物

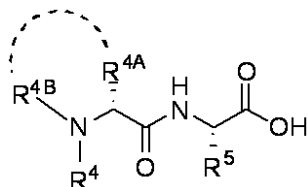
【0 6 3 3】

を、第二のカップリング剤の存在下で、そして必要に応じて、第二の適切なヒンダード塩基の存在下で、必要に応じて塩形態である、それぞれ

【0 6 3 4】

10

【化 2 5 1】



の構造を有する、(R, S) - D 1 - D 2 のジペプチドと接触させること、

【0 6 3 5】

あるいは必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 4 またはその組成物を、このジペプチドの活性化エステルと、必要に応じて第二の適切なヒンダード塩基の存在下で接触させることにより調製され、

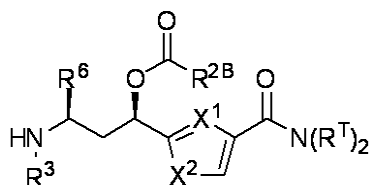
20

【0 6 3 6】

そして (R, R) - 式 T 1 A は、必要に応じて塩形態である、それぞれ

【0 6 3 7】

【化 2 5 2】



30

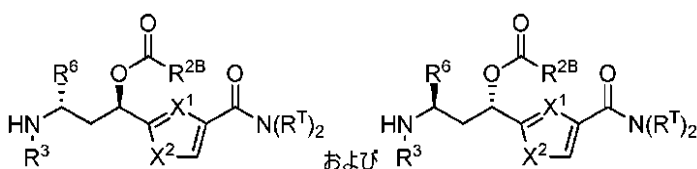
の構造を有する (R, R) - 式 4 a のチューブリシン中間体、

【0 6 3 8】

あるいは (R, R) - 式 4 a またはその塩を優勢な光学異性体として含むかまたはそれから本質的になる、その組成物、あるいは各々が必要に応じて塩形態である

【0 6 3 9】

【化 2 5 3】



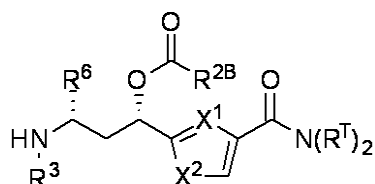
40

【0 6 4 0】

の構造を有する (R, S) - 式 4 a および (S, R) - 式 4 a の光学異性体不純物を本質的に含まず、そして他の光学的不純物 (単数または複数) が存在する場合、主要な光学的不純物として、必要に応じて塩形態である (S, S) - 式 4 a を有し、これは

【0 6 4 1】

【化 2 5 4】



の構造を有する、(R, R) - 式 4 a の組成物を、

【0 6 4 2】

第二のカップリング剤の存在下で、そして必要に応じて、第二の適切なヒンダード塩基の存在下で、(R, S) - D 1 - D 2 のジペプチドまたはその塩と接触させることによって、

10

【0 6 4 3】

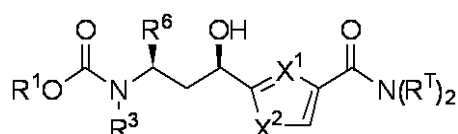
あるいは必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 4 a またはその組成物を、このジペプチドの活性化エステルと、必要に応じて第二の適切なヒンダード塩基の存在下で接触させることにより調製され、

【0 6 4 4】

ここで (R, R) - 式 4 またはその組成物は、必要に応じて塩形態である、それぞれ

【0 6 4 5】

【化 2 5 5】



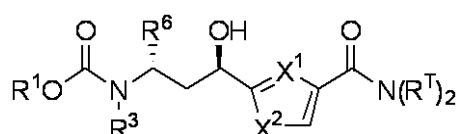
20

【0 6 4 6】

の構造を有する (R, R) - 式 3 のチューブリシン中間体の脱保護によって、あるいは (R, R) - 式 3 を含むかまたはそれから本質的になり、各々が必要に応じて塩形態である (R, S) - 式 3 および (S, R) - 式 3 を本質的に含まず、そしてこれらはそれぞれ、

【0 6 4 7】

【化 2 5 6】

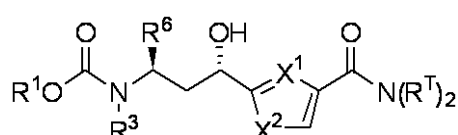


30

および

【0 6 4 8】

【化 2 5 7】



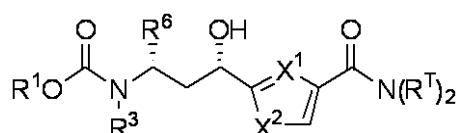
40

【0 6 4 9】

の構造を有し、そして光学異性体不純物（単数または複数）が存在する場合、主要な光学的不純物として、必要に応じて塩形態である (S, S) - 式 3 を有し、これは

【0 6 5 0】

【化 2 5 8】



の構造を有する、組成物の脱保護によって調製され、

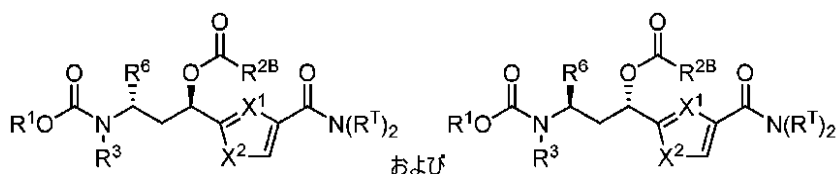
50

【0651】

ここで (R, R) - 式 4 a またはその組成物は、(R, R) - 式 3 a の脱保護、あるいは (R, R) - 式 3 a を含むかまたはそれから本質的になり、各々が必要に応じて塩形態である (R, S) - 式 3 a および (S, R) - 式 3 a を本質的に含まず、これらはそれぞれ

【0652】

【化259】



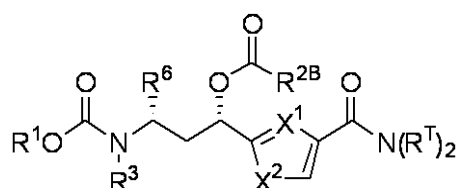
10

【0653】

の構造を有し、そして光学異性体不純物（単数または複数）が存在する場合、主要な光学的不純物として、必要に応じて塩形態である (S, S) - 式 3 a を有し、これは

【0654】

【化260】



20

の構造を有する、組成物の脱保護により調製され、

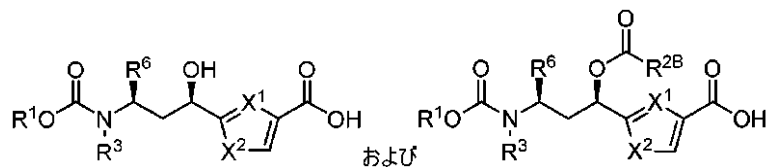
【0655】

そして (R, R) - 式 3 または (R, R) - 式 3 a、あるいはその組成物は、次に、第一のカップリング剤の存在下で、そして必要に応じて第一の適切なヒンダード塩基の存在下で、HN(R^T)₂ の構造を有する式 C の化合物またはその塩を、必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 2 または (R, R) - 式 2 a のチューブバリン化合物と接触させること、あるいは式 C の化合物をそれぞれのチューブバリン化合物の活性化エステルと、必要に応じて第一の適切なヒンダード塩基の存在下で接触させることにより調製され、ここで各々が必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 2 および (R, R) - 式 2 a は、

30

【0656】

【化261】



の構造を有するか、

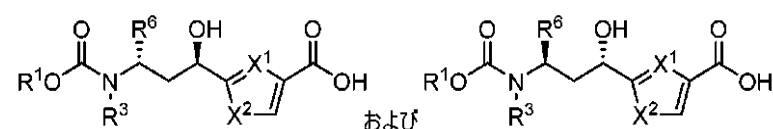
【0657】

あるいは (R, R) - 式 3 は次に、この式 C を、優勢な光学異性体として (R, R) - 式 2 またはその塩を含むかまたはそれから本質的になる組成物と接触させることにより調製され、ここでこの組成物は、必要に応じて塩形態である (R, S) - 式 2 および (S, R) - 式 2 の光学的不純物を本質的に含まず、これらはそれぞれ、

40

【0658】

【化262】



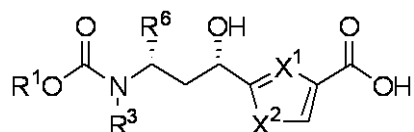
50

【0659】

の構造を有し、そして光学異性体不純物（単数または複数）が存在する場合、必要に応じて塩形態である（S，S）-式2aを、主要な光学異性体不純物として有し、これは

【0660】

【化263】



の構造を有し、

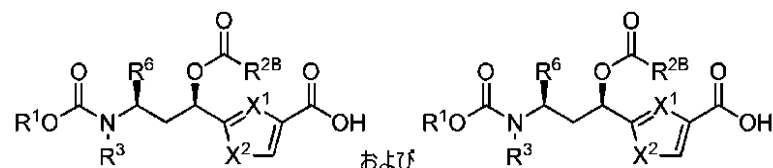
10

【0661】

そして（R，R）-式3aまたはその組成物は、次に、この式Cを、優勢な光学異性体として（R，R）-式2aまたはその塩を含むかまたはそれから本質的になる組成物と接触させることにより調製され、ここでこの組成物は、各々が必要に応じて塩形態である（R，S）-式2aおよび（S，R）-式2aの光学的不純物を実質的に含まず、これらはそれぞれ、

【0662】

【化264】



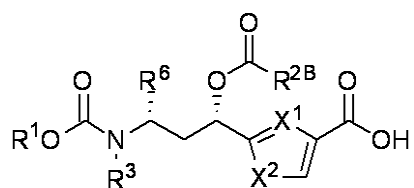
20

【0663】

の構造を有し、そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、必要に応じて塩形態である（S，S）-式2aを、主要な光学異性体不純物として有し、これは

【0664】

【化265】



30

の構造を有し、

【0665】

ここで（R，R）-式2および（R，R）-式2aのチューブバリン化合物は、それぞれ「実施形態群3」および「実施形態群4」の方法に従って調製され、そして

【0666】

これらのチューブリシンおよびチューブバリンの構造、ならびにこれらの中間体のうちのそれぞれ1つにおいて、X¹は=N-であり、かつX²は、S、O、もしくはN（R^X₂）-であるか、またはX¹は=C（R^X₁）-であり、かつX²はNR^X₂であり、ここでR^X₁およびR^X₂は独立して、-Hおよび必要に応じて置換されたC₁～C₄アルキルからなる群より選択され、好ましくは、-H、-CH₃および-CH₂CH₃からなる群より選択される。好ましい実施形態において、円で囲んだアリアルは、チアゾール-1，3-ジールである。

40

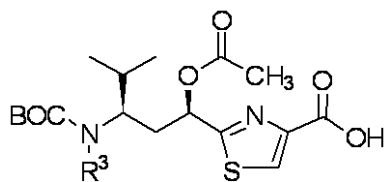
【0667】

より好ましい実施形態において、式2aのチューブバリン組成物は、必要に応じて塩形態である、（R，R）-式2aを、優勢な光学異性体として含むかまたはこれから本質的になり、その構造は

【0668】

50

【化 2 6 6】



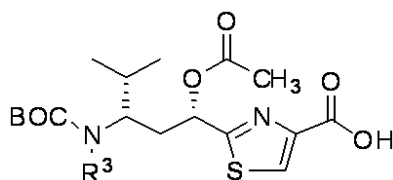
であり、

【0 6 6 9】

そして必要に応じて塩形態である (S, S) - 式 2 a を、主要な光学的不純物として有し、その構造は

【0 6 7 0】

【化 2 6 7】



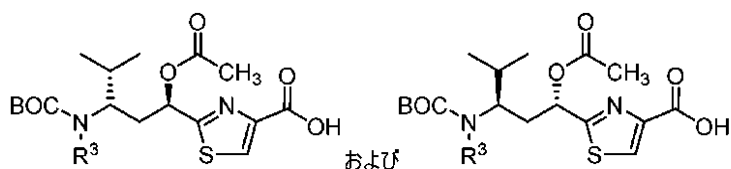
であり、

【0 6 7 1】

そして各々が必要に応じて塩形態である、(R, S) - 式 2 a および (S, R) - 式 2 a の光学異性体不純物を本質的に含まず、その構造はそれぞれ、

【0 6 7 2】

【化 2 6 8】



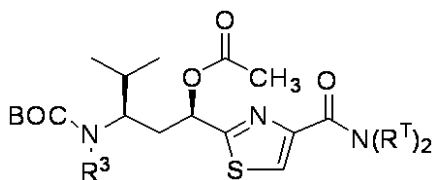
であり、

【0 6 7 3】

その結果、上記第一のカップリング剤の接触は、(R, R) - 式 3 a を必要に応じて塩形態で、優勢な光学異性体として含むかまたはそれから本質的になる、式 3 の組成物であって、(R, R) - 式 3 a の構造は

【0 6 7 4】

【化 2 6 9】



であり、

【0 6 7 5】

そして必要に応じて塩形態である (S, S) - 式 3 a を、このような不純物 (単数または複数) が存在する場合、主要な光学的不純物として有し、その構造は

【0 6 7 6】

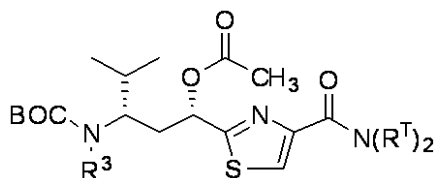
10

20

30

40

【化 2 7 0】



であり、

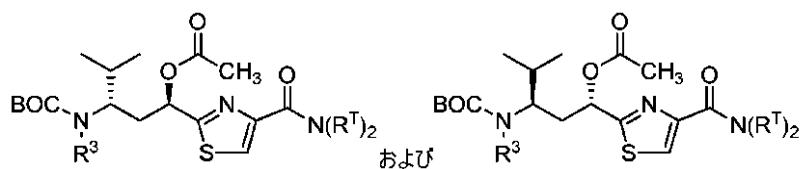
【0 6 7 7】

そして各々が必要に応じて塩形態である (R, S) - 式 3 a および (S, R) - 式 3 a の光学的不純物を本質的に含まず、その構造はそれぞれ、

10

【0 6 7 8】

【化 2 7 1】



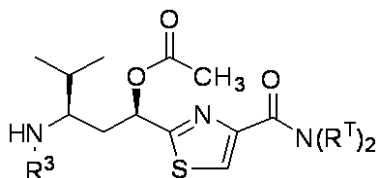
【0 6 7 9】

である、組成物を提供し、そして式 3 a の組成物の脱保護から得られる式 4 a の組成物は、必要に応じて塩形態である

20

【0 6 8 0】

【化 2 7 2】



の構造を有する (R, R) - 式 4 a を、優勢な光学異性体として含むかまたはこれから本質的になり、

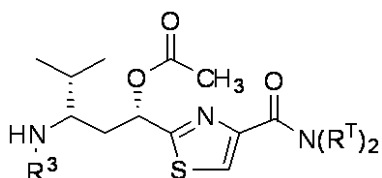
【0 6 8 1】

30

そして必要に応じて塩形態である (S, S) - 式 4 a を、このような不純物 (単数または複数) が存在する場合、主要な光学的不純物として有し、その構造は

【0 6 8 2】

【化 2 7 3】



であり、

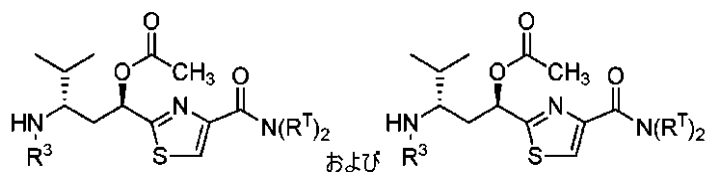
40

【0 6 8 3】

そして各々が必要に応じて塩形態である (R, S) - 式 4 a および (S, R) - 式 4 a の光学異性体不純物を本質的に含まず、その構造は、それぞれ

【0 6 8 4】

【化 2 7 4】



50

【0685】

である。

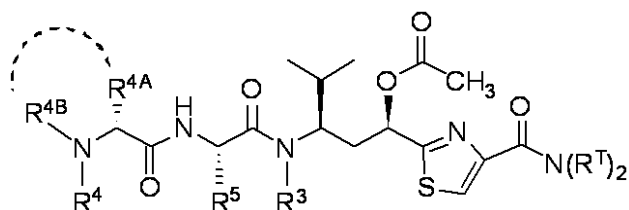
【0686】

2. 3. 3 実施形態群 8

【0687】

実施形態のさらなる群において、

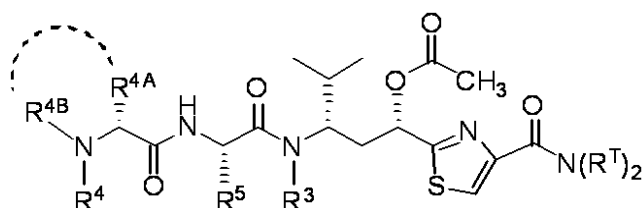
【化275】



10

の構造を有する、必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 T 1 A のチューブリシン化合物、あるいはこのチューブリシン化合物またはその塩を含むかまたはそれから本質的な組成物であって、ここで (R, R) - 式 T 1 A が優勢な光学異性体であり、そして必要に応じて、光学的不純物として、必要に応じて塩形態である (S, S) - 式 T 1 A を有し、その構造は

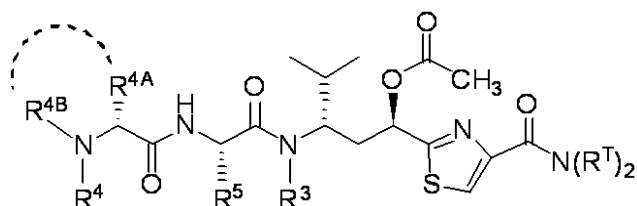
【化276】



20

であり、そして必要に応じて塩形態である (R, S) - 式 T 1 A の光学的不純物を本質的または実質的に含まず、これは

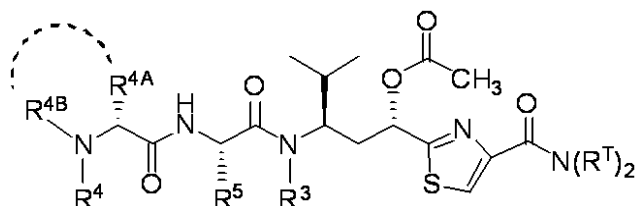
【化277】



30

の構造を有し、そして必要に応じて塩形態である (S, R) - 式 T 1 A の光学的不純物を本質的または実質的に含まず、これは

【化278】



40

の構造を有する、組成物を調製するための方法が、本明細書中に提供され、ここで：

湾曲した破線は、必要に応じた環化を示し；

R^{2B} は、飽和 C₁ ~ C₆ アルキル、不飽和 C₃ ~ C₈ アルキル、C₂ ~ C₈ アルケニルまたは C₂ ~ C₄ アルキニルであって、必要に応じて置換されているものであり、そして

R³ は、必要に応じて置換された C₁ ~ C₆ アルキルであり、特に、メチル、エチルま

50

たはプロピルであり、

R^4 および R^5 は独立して、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{4A} は、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{4B} は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは

R^{4A} および R^{4B} は、これらが結合している原子と一緒に、湾曲した破線により示されるように、必要に応じて置換された 5 員、6 員、7 員、または 8 員の窒素含有ヘテロシクリル、好ましくは、6 員の窒素含有ヘテロシクリルを規定し；

一方の R^T は、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；そして他方は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは必要に応じて置換された $C_3 \sim C_6$ ヘテロアルキルであり、

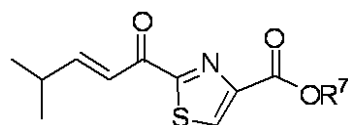
ここで各必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルは、独立して選択され、

ここで (R, R) 一式 T 1 A のチューブリン化合物は、「実施形態群 4」上記方法のうちのいずれか 1 つによって調製されたチューブリン化合物を組み込み、特に、

この方法は、

(a)

【化 2 7 9】

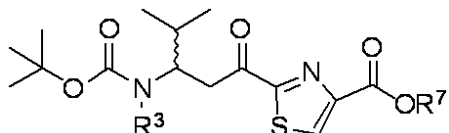


の構造を有する式 A のチューブリン中間体を、

$R^3 \text{NHC}(\text{O})\text{O}-t-\text{Bu}$

の構造を有する式 B のカルバメート化合物と、適切な溶媒中で、適切な遷移金属 (I I) 触媒 (好ましくは、 $\text{Cu}(\text{I I})$ 触媒および $\text{Pd}(\text{I I})$ 触媒からなる群より選択される) の存在下で接触させて、

【化 2 8 0】

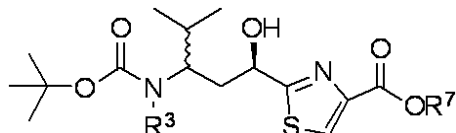


の構造を有する式 A B により表されるチューブリン中間体のエナンチオマー混合物を形成する工程であって、

ここで可変基は、式 A および式 B、またはこの混合物を含むかもしくはこの混合物から本質的になる組成物からのこれらの意味を保持する、工程、

(b) 式 A B のエナンチオマー混合物またはその組成物を、適切な還元剤と接触させる工程であって、この還元剤の接触は、

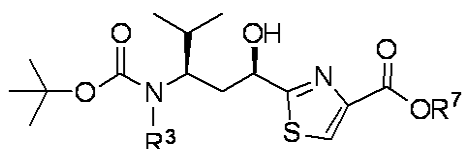
【化 2 8 1】



の構造を有する式 R-1 a によって表される、各々が必要に応じて塩形態であるチューブリン化合物のジアステレオマー混合物、またはこの混合物を含むかもしくはこの混合物から本質的になる組成物の形成をもたらす、工程、

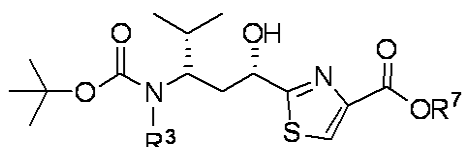
(b') この混合物のジアステレオマーを分離して、必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 1 a のジアステレオマー、またはこのジアステレオマーもしくはその塩を優勢な光学異性体として含むかもしくはそれから本質的になる組成物を提供する工程であって、これは

【化 2 8 2】



の構造を有し、そして必要に応じて、光学的不純物として、必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 1 a を有し、その構造は

【化 2 8 3】

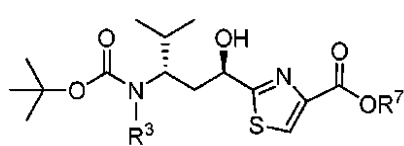


10

である、組成物、

あるいは (R, R) 一式 1 a またはその塩形態の組成物であって、必要に応じて塩形態である (R, S) 一式 1 a の、対応するジアステレオマーを本質的に含まず、これは

【化 2 8 4】

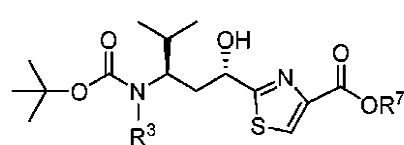


(R,S-1a)

20

の構造を有し、そして (S, R) 一式 1 a の、必要に応じて塩形態であるそのエナンチオマーを本質的に含まず、そしてこれは

【化 2 8 5】



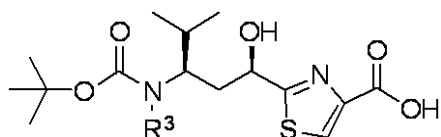
(S,R-1a)

の構造を有し、そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、好ましくは、必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 1 a を、主要な光学異性体不純物として有し、ここで (R, R) 一式 1 a およびその光学異性体の可変基は、式 A B からの意味を保持する、組成物を提供する工程、

30

(c) 必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 1 a またはその組成物を、適切な加水分解剤と接触させる工程であって、この加水分解剤の接触は、必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 2 である対応するジアステレオマー（これは

【化 2 8 6】

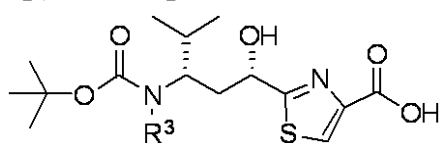


の構造を有する)

40

またはこのジアステレオマーもしくはその塩を優勢な光学異性体として含むかもしくはそれから本質的になる組成物であって、必要に応じて、光学的不純物として、必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 2 のその対応するエナンチオマーを有し、これは

【化 2 8 7】



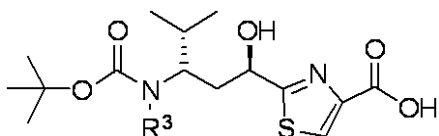
の構造を有する、組成物、あるいは

(R, R) 一式 2 またはその塩を含み、必要に応じて塩形態である (R, S) 一式 2 の

50

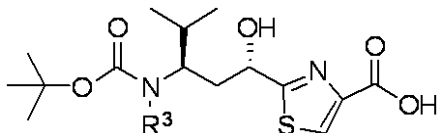
ジアステレオマーのを本質的に含まず、これは

【化 2 8 8】



の構造を有し、そして必要に応じて塩形態である (S, R) 一式 2 であるそのエナンチオマーを本質的に含まず、これは

【化 2 8 9】



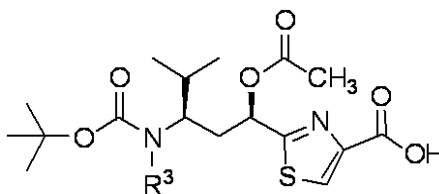
10

の構造を有し、そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、好ましくは、必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 2 を、主要な光学異性体不純物として有し、ここで (R, R) 一式 2 およびその光学異性体の可変基は、(R, R) 一式 1 a からのそれらの意味を保持する、組成物を提供する、工程、

(d) 必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 2 のジアステレオマーまたはその組成物を、適切なアセチル化剤と接触させる工程であって、このアセチル化剤の接触は、優勢な光学異性体として、必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 2 a のジアステレオマー（これは

20

【化 2 9 0】

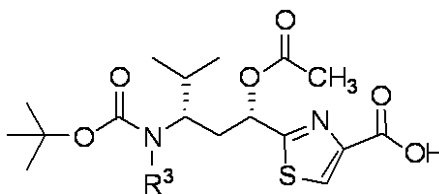


の構造を有する）、

あるいは (R, R) 一式 2 a またはその塩を優勢な光学異性体として含むかまたはそれから本質的になり、そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、主要な光学的不純物として、必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 2 a を有し、これは

30

【化 2 9 1】

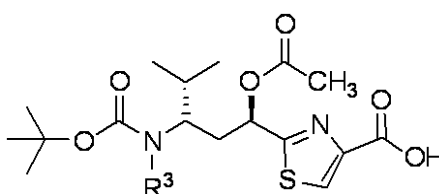


の構造を有する、組成物、

40

あるいは (R, R) 一式 2 a またはその塩を含むかまたはそれから本質的になり、必要に応じて塩形態である (R, S) 一式 2 a を本質的に含まず、これは

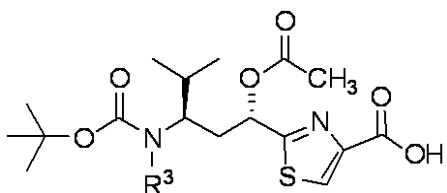
【化 2 9 2】



の構造を有し、そして必要に応じて塩形態である (S, R) 一式 2 a である対応するエナ

50

ンチオマーを本質的に含まず、これは
【化 2 9 3】



の構造を有し、そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、好ましくは、必要に応じて塩形態である（S，S）-式 2 a を、主要な光学的不純物として有する、組成物を提供し、

10

ここで（R，R）-式 2 a およびその光学異性体の可変基は、（R，R）-式 1 a からのそれらの意味を保持し、そして

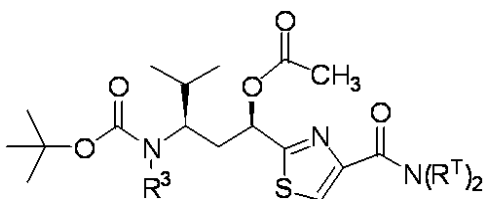
この（R，R）-式 2 a の組み込みは、必要に応じて塩形態である（R，R）-式 T 1 A のチューブリシン化合物またはその組成物を提供する、工程を包含する。

この組み込みについての好ましい実施形態において、工程（d）の後に、

（g）必要に応じて塩形態である（R，R）-式 2 a のジアステレオマーまたはその組成物を、 $\text{HN}(\text{R}^T)_2$ の構造を有する必要に応じて塩形態である式 C の化合物（ここで各 R^T は、（R，R）-式 T 1 A について定義されたとおりである）と、第一のカップリング剤の存在下で、そして必要に応じて第一のヒンダード塩基の存在下で、接触させる工程、あるいは式 C の化合物を、必要に応じて第一のヒンダード塩基の存在下で、（R，R）-式 2 a のジアステレオマーまたはその塩の活性化エステルと接触させる工程であって、これによって、優勢な光学異性体として、必要に応じて塩形態で、

20

【化 2 9 4】

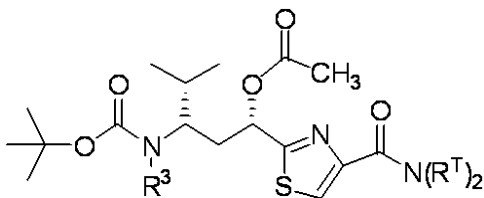


30

の構造を有する（R，R）-式 3 a、

あるいは（R，R）-式 3 a を優勢な光学異性体として含むかまたはそれから本質的になり、そして必要に応じて、必要に応じて塩形態である（S，S）-式 3 a を、光学的不純物として有し、これは

【化 2 9 5】

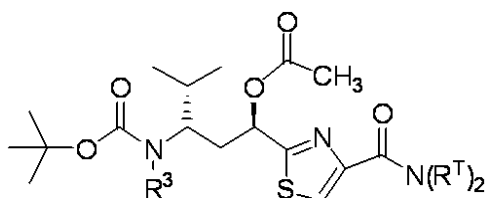


40

の構造を有する、組成物、

あるいは（R，R）-式 3 a またはその塩を含むかまたはそれから本質的になり、必要に応じて塩形態である（R，S）-式 3 a を本質的に含まず、これは

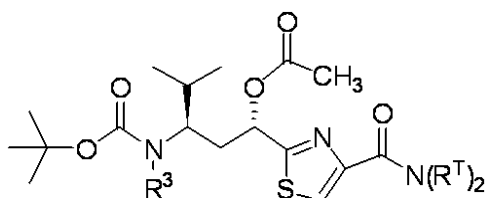
【化 2 9 6】



の構造を有し、そして必要に応じて塩形態である (S, R) 一式 3 a を本質的に含まず、これは

【化 2 9 7】

10

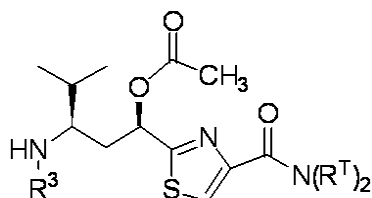


の構造を有し、そして光学的不純物 (単数または複数) が存在する場合、必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 2 を、主要な光学的不純物として有する、組成物を提供する工程、

(h) 必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 3 またはその組成物を、適切な脱保護剤と接触させて、必要に応じて塩形態である

20

【化 2 9 8】

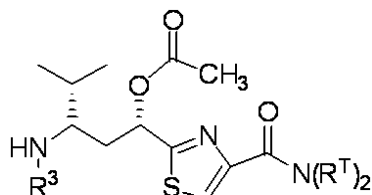


の構造を有する (R, R) 一式 4、

あるいは (R, R) 一式 4 a を優勢な光学異性体として含むかまたはそれから本質的になり、そして必要に応じて、必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 4 a を光学的不純物として有し、これは

30

【化 2 9 9】

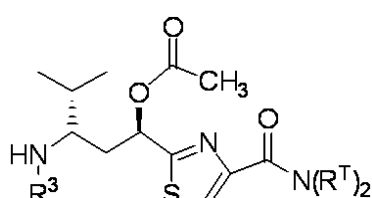


の構造を有する、組成物

40

あるいは (R, R) 一式 4 a を含むかまたはそれから本質的になり、必要に応じて塩形態である (R, S) 一式 4 a を本質的に含まず、これは

【化 3 0 0】

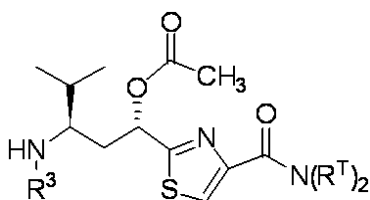


の構造を有し、そして必要に応じて塩形態である (S, R) 一式 4 a を本質的に含まず、

50

これは

【化 3 0 1】



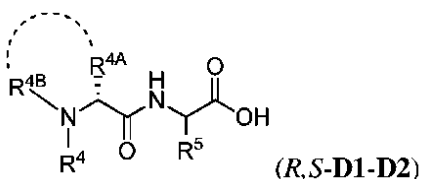
の構造を有し、そして光学的不純物（単数または複数）が存在する場合、好ましくは、主要な光学的不純物としての、必要に応じて塩形態である（S，S）一式 2 である、組成物を形成する工程であって、

10

ここで（R，R）一式 3 a および（R，R）一式 4 a ならびにその光学異性体の可変基は、式 C および（R，R）一式 2 a ならびにそれらの対応する光学異性体からのそれらの意味を保持する、工程；ならびに

（i）必要に応じて塩形態である（R，R）一式 4 a またはその組成物を、第二のカップリング剤の存在下で、そして必要に応じて第二のヒンダード塩基の存在下で、必要に応じて塩形態である

【化 3 0 2】



20

の構造を有する（R，S）-D1-D2 のジペプチドと接触させる工程、

あるいはこのジアステレオマーまたは組成物を、このジペプチドの活性化エステルと、必要に応じて第二のヒンダード塩基の存在下で接触させる工程であって、ここでこのジペプチドの可変基は、（R，R）一式 T 1 A について定義される通りであり、そしてこの第二のカップリング剤またはこのジペプチドの活性化エステルの接触は、必要に応じて塩形態である（R，R）一式 T 1 A のチューブリシン化合物またはその組成物を提供する、工程

30

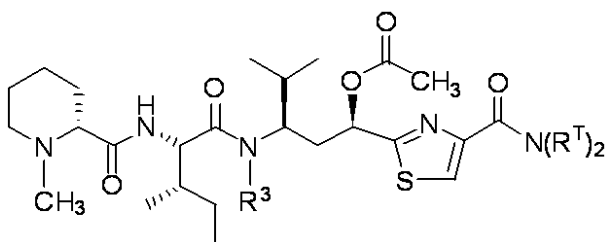
が行われる。

【0 6 8 8】

これらのより好ましい実施形態から、特に好ましい実施形態は、必要に応じて塩形態である

【0 6 8 9】

【化 3 0 3】



40

【0 6 9 0】

の構造を有し、ここで R³ は、メチル、エチル、またはプロピルであり；一方の R^T は水素であり、そして他方は、必要に応じて置換された C₁～C₆ アルキルである、（R，R）一式 T 1 A のチューブリシン化合物を調製するか、

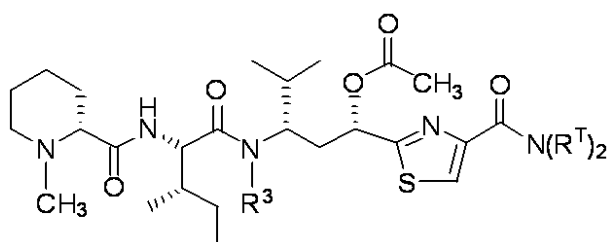
【0 6 9 1】

あるいは特に好ましい実施形態は、必要に応じて塩形態である（R，R）一式 T 1 A を優勢な光学異性体として含有し、そして光学的不純物として、必要に応じて塩形態である

50

【0692】

【化304】



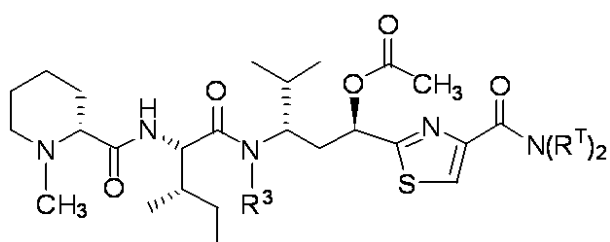
【0693】

10

の構造を有する（S，S）－式T1Aまたはその塩を有し、そして／または光学的不純物である、各々が必要に応じて塩形態である（R，S）－式T1Aおよび（S，R）－式T1Aを本質的に含まず、これらはそれぞれ

【0694】

【化305】

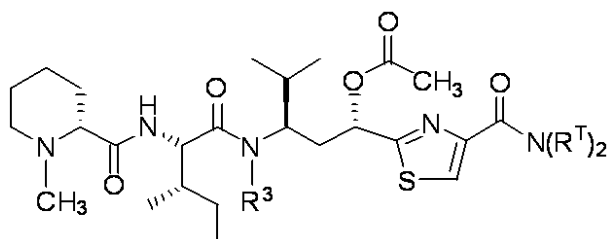


20

および

【0695】

【化306】



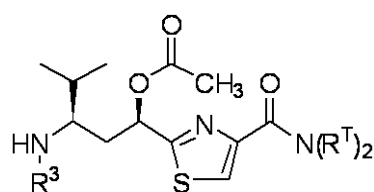
30

【0696】

の構造を有する、組成物を調製し、ここで必要に応じて塩形態である（R，R）－式T1Aのチューブリシン化合物またはその組成物は、必要に応じて塩形態である（R，R）－式4aのチューブリシン中間体、あるいは必要に応じて塩形態である（R，R）－式4aが、優勢な光学異性体であり、

【0697】

【化307】



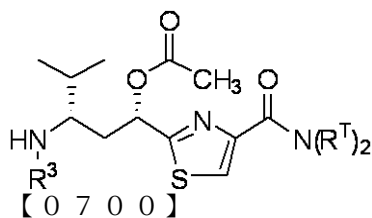
40

【0698】

の構造を有し、そして主要な光学的不純物として、このような不純物が存在する場合、必要に応じて塩形態である（S，S）－式4aを有し、これは

【0699】

【化 3 0 8】



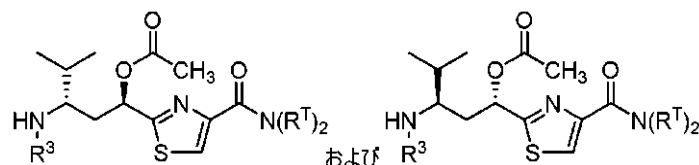
【0 7 0 0】

の構造を有し、そして／または（R，S）－式 4 a および（R，S）－式 4 a の、各々が必要に応じて塩形態である、それぞれが

【0 7 0 1】

10

【化 3 0 9】



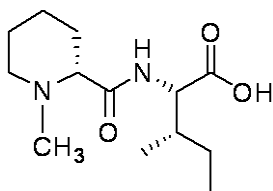
【0 7 0 2】

構造を有する光学異性体不純物を本質的に含まない、その組成物を、第二のカップリング剤の存在下で、そして必要に応じて第二のヒンダード塩基の存在下で、

【0 7 0 3】

20

【化 3 1 0】



【0 7 0 4】

の構造を有する、必要に応じて塩形態である D-N-メチル-ピペコリル-イソロイシン-OH のジペプチド、またはその活性化エステルと、必要に応じて第二のヒンダード塩基の存在下で、接触させることにより調製され、ここで（R，R）－式 4 a の組成物は、先に記載されたように調製される。

30

【0 7 0 5】

さらに特に好ましい実施形態について、（R，R）－式 2 a - 4 a、および（R，R）－式 T 1 A、ならびにその光学異性体のいずれか 1 つにおいて、 R_3 は $-CH_3$ である。

【0 7 0 6】

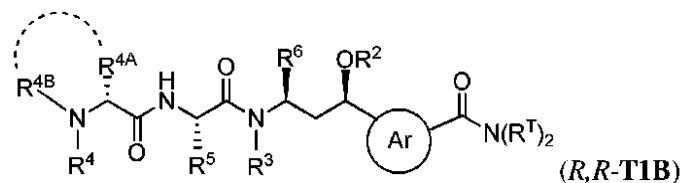
2. 3. 4 実施形態群 9

【0 7 0 7】

実施形態のさらなる群において、必要に応じて塩形態である（R，R）－式 T 1 B のチューブリシン化合物、あるいは

【化 3 1 1】

40

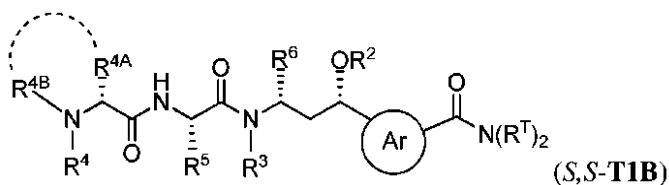


の構造を有するこのチューブリシン化合物またはその塩を含むかまたはそれから本質的になる組成物、

あるいは（R，R）－式 T 1 B またはその塩形態が優勢な光学異性体であり、そして必要に応じて塩形態である（S，S）－式 T 1 B の光学異性体不純物（これは

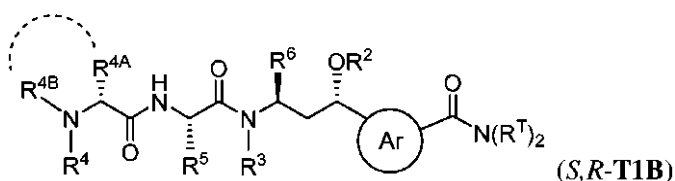
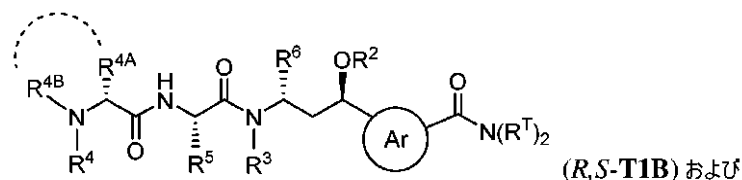
50

【化 3 1 2】



の構造を有する)を有し、そして各々が必要に応じて塩形態である (R, S) - 式 T I B および (S, R) - 式 T I B の光学異性体不純物 (これらはそれぞれ

【化 3 1 3】



の構造を有する)を本質的または実質的に含まない、その組成物を調製するための方法が、本明細書中で提供され、ここで

湾曲した破線は、必要に応じた環化を示し；

R^2 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキルであるか、あるいは R^2 は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は $-CH_2OR^{2C}$ であり、ここで

R^{2C} は、飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたは不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキルであって、必要に応じて置換されているものであり；

円で囲んだ Ar は、5 員ヘテロアリーレンを表し、ここでこのヘテロアリーレンへの、示される必要な置換基は、互いに 1, 3 - の関係であり、必要に応じた置換基が残りの位置にあり；

R^3 は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、特に、メチル、エチルまたはプロピルであり；

R^4 、 R^5 、および R^6 は独立して、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{4A} は、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{4B} は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは

R^{4A} および R^{4B} は、これらが結合している原子と一緒に、湾曲した破線により示されるように、必要に応じて置換された 5 員、6 員、7 員、または 8 員の窒素含有ヘテロシクリル、好ましくは、6 員の窒素含有ヘテロシクリルを規定し；そして

一方の R^T は、水素または必要に応じて置換されたアルキルであり；そして他方は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは必要に応じて置換された $C_3 \sim C_6$ ヘテロアルキルであり、

ここで各必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルは、独立して選択され、

ここでこのチューブリシン化合物は、「実施形態群 5」の上記方法のうちのいずれか 1 つによって調製されたチューブバリン化合物を組み込み、特に、

この方法は、

(a) 式 A：

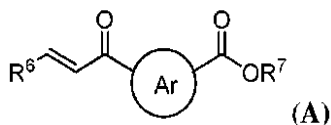
10

20

30

40

【化 3 1 4】

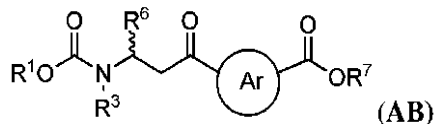


のチューブバリン中間体を、式 B :



のカルバメート化合物と、適切な溶媒中で、適切な遷移金属 (I I) 触媒 (好ましくは、Cu (I I) 触媒および Pd (I I) 触媒からなる群より選択される) の存在下で接触させて、各々が必要に応じて塩形態である、式 A B :

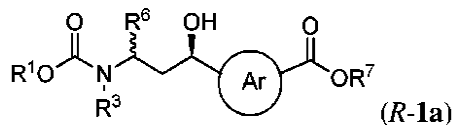
【化 3 1 5】



によって表されるチューブバリン化合物のエナンチオマー混合物 (ここで可変基は、式 A および式 B からのこれらの意味を保持する) またはこの混合物を含むかもしくはこの混合物から本質的になる組成物を形成する工程 ;

(b) 式 A B のエナンチオマー混合物またはその組成物を適切な還元剤と接触させる工程であって、この還元剤の接触は、式 R - 1 a :

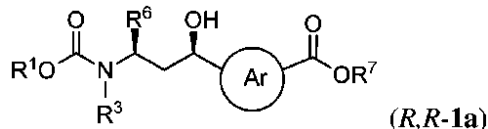
【化 3 1 6】



によって表される、ジアステレオマー混合物、またはこの混合物を含むかもしくはこの混合物から本質的になる組成物の形成をもたらす、工程 ;

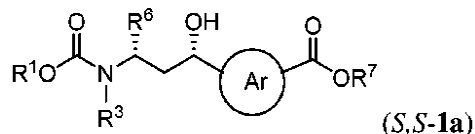
(b ') 各々が必要に応じて塩形態であるこれらのジアステレオマーを分離して、(R , R) - 式 1 a のチューブバリン化合物、あるいは優勢な光学異性体として、

【化 3 1 7】



の構造を有するこの化合物またはその塩を含むかまたはそれから本質的になり、そして必要に応じて、光学的不純物として、必要に応じて塩形態である (S , S) - 式 1 a (これは

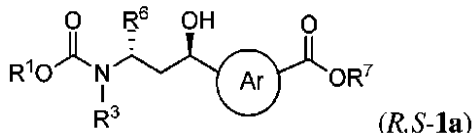
【化 3 1 8】



の構造を有する) を有する組成物、

あるいは必要に応じて塩形態である (R , S) - 式 1 a (これは

【化 3 1 9】



の構造を有する) を本質的または実質的に含まず、そして必要に応じて塩形態である (S

10

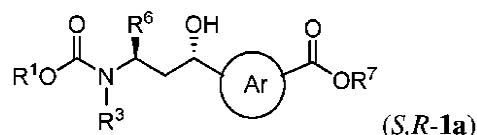
20

30

40

50

, R) 一式 1 a (これは
【化 3 2 0】

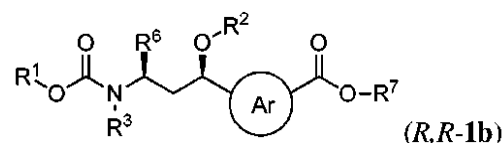


の構造を有する)を本質的または実質的に含まず、そして光学的不純物(単数または複数)が存在する場合、(S, S)一式 1 aを主要な光学的不純物として有する、(R, R)一式 1 aの組成物を提供する工程であって、

ここで(R, R)一式 1 aおよびその光学異性体の可変基は、式 A Bからのそれらの意味を保持する、工程；

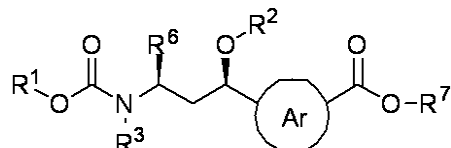
(e) 必要に応じて塩形態である(R, R)一式 1 aのチューブパリン化合物、あるいはその化合物またはその塩を含むかまたはそれから本質的になる組成物を、適切なアルキル化剤と接触させることにより、必要に応じて塩形態である(R, R)一式 1 bのチューブパリン化合物、あるいは

【化 3 2 1】



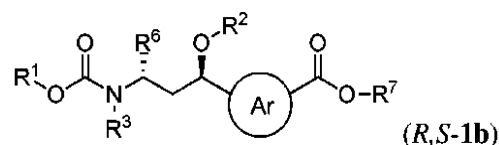
の構造を有し、そして必要に応じて、光学的不純物として、必要に応じて塩形態である(S, S)一式 1 b (これは

【化 3 2 2】



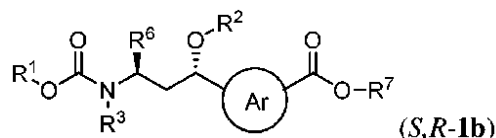
の構造を有する)を有する、この化合物を含むかもしくはそれから本質的になる組成物、あるいは必要に応じて塩形態である

【化 3 2 3】



の構造を有する、(R, S)一式 1 bを本質的または実質的に含まず、そして必要に応じて塩形態である(S, R)一式 1 b (これは

【化 3 2 4】



の構造を有する)を本質的または実質的に含まず、そして光学的不純物(単数または複数)が存在する場合、(S, S)一式 1 bを主要な光学的不純物として有する、(R, R)一式 1 bの組成物を形成する工程であって、

ここで(R, R)一式 1 bおよびその光学異性体におけるR²は、(R, R)一式 T 1 Bおよびその対応する光学異性体について定義されたとおりであり、そして残りの可変基は、(R, R)一式 1 aおよびその対応する光学異性体において定義されたとおりである、工程、

(f) 必要に応じて塩形態である(R, R)一式 1 bのチューブパリン化合物またはその組成物を、適切な加水分解剤と接触させることにより、必要に応じて塩形態である(R

10

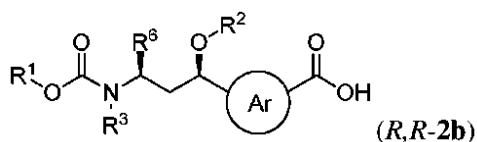
20

30

40

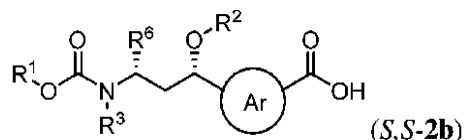
50

, R) 一式 2 b、あるいはその光学異性体 (これは
【化 3 2 5】



の構造を有する) を含むかまたはそれから本質的になり、そして必要に応じて、光学的不純物として、必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 2 b (これは

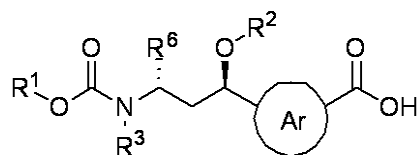
【化 3 2 6】



の構造を有する) を有する、組成物、

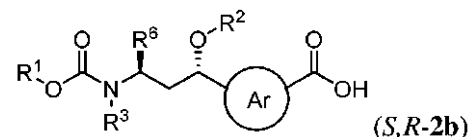
あるいは必要に応じて塩形態である (R, S) 一式 2 b (これは

【化 3 2 7】



の構造を有する) を本質的または実質的に含まず、そして必要に応じて塩形態である (S, R) 一式 2 b (これは

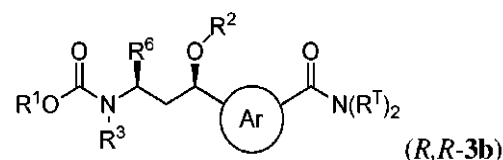
【化 3 2 8】



の構造を有する) を本質的または実質的に含まず、そして光学的不純物 (単数または複数) が存在する場合、(S, S) 一式 2 b を主要な光学的不純物として有する、(R, R) 一式 2 b の組成物を形成する工程、

(g) (R, R) 一式 2 b のジアステレオマーまたはその組成物を、 $\text{HN}(\text{R}^T)_2$ の構造を有する式 C の化合物と、第一のカップリング剤の存在下で、そして必要に応じて第一のヒンダード塩基の存在下で接触させる工程、あるいは式 C の化合物を (R, R) 一式 2 b のジアステレオマーの活性化エステルと、必要に応じて第一のヒンダード塩基の存在下で接触させる工程であって、これによって、必要に応じて塩形態であるチューブリシン中間体 (R, R) 一式 3 b の、あるいは

【化 3 2 9】



の構造を有するこのチューブリシン中間体を含むかまたはそれから本質的になり、そして必要に応じて、光学的不純物として、必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 3 b (これは

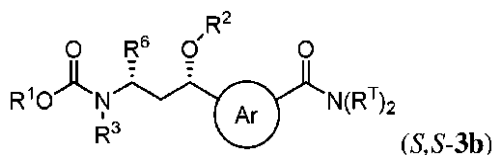
10

20

30

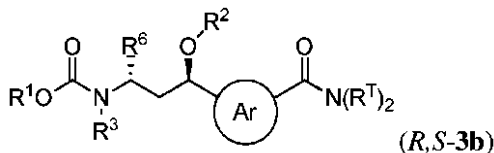
40

【化 3 3 0】



の構造を有する)を有する、組成物、
あるいは、必要に応じて塩形態である

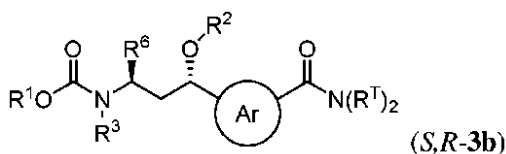
【化 3 3 1】



10

の構造を有する (R, S) 一式 3 b を本質的または実質的に含まず、そして必要に応じて
塩形態である (S, R) 一式 3 b (これは

【化 3 3 2】

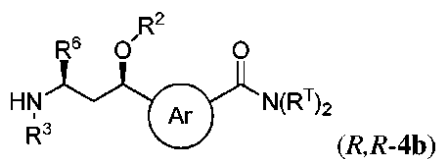


20

の構造を有する)を本質的または実質的に含まず、そして光学的不純物 (単数または複数)
が存在する場合、(S, S) 一式 3 b を主要な光学的不純物として有する、(R, R)
一式 3 b の組成物を形成する、工程；

(h) 必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 3 a またはその組成物を、適切な脱保
護剤と接触させて、必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 4 b、あるいは

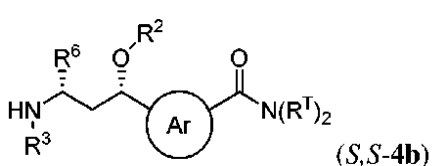
【化 3 3 3】



30

の構造を有するチューブリシン中間体を含むかまたはそれから本質的になり、そして必要
に応じて、光学的不純物として、必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 4 b (これは

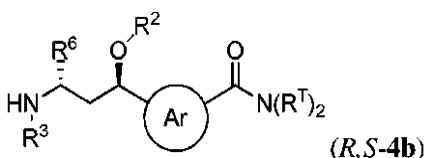
【化 3 3 4】



40

の構造を有する)を有する、組成物、
あるいは必要に応じて塩形態である

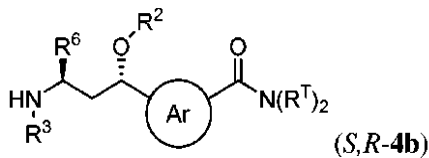
【化 3 3 5】



の構造を有する (R, S) 一式 4 b を実質的または本質的に含まず、そして必要に応じて

50

塩形態である (S, R) - 式 4 b (これは
【化 3 3 6】

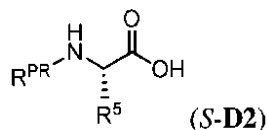


の構造を有する) を本質的または実質的に含まない、(R, R) - 式 4 b の組成物を形成する工程であって、

ここで (R, R) - 式 3 b および (R, R) - 式 4 b、ならびにその光学異性体の可変基は、式 C および (R, R) - 式 2 b ならびにそれらの対応する光学異性体からの意味を保持する、工程；

(i) 必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 4 b またはその組成物を、第二のカップリング剤の存在下で、そして必要に応じて、第二の適切なヒンダード塩基の存在下で、必要に応じて塩形態である式 S-D 2 の保護されたアミノ酸と接触させる工程、あるいはその活性化エステルと、必要に応じて、第二の適切なヒンダード塩基の存在下で接触させる工程であって、ここで式 S-D 2 の保護されたアミノ酸は、

【化 3 3 7】

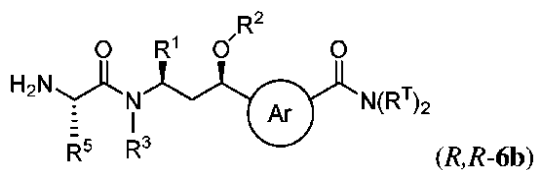


の構造を有し、

ここで R^PR は、アミノ保護基であり、

この第二のカップリング剤またはこの保護されたアミノ酸の活性化エステルの接触は、必要に応じて塩形態である、(R, R) - 式 5 b の保護されたチューブリシン中間体、またはその組成物を提供し、これは脱保護すると、必要に応じて塩形態である

【化 3 3 8】

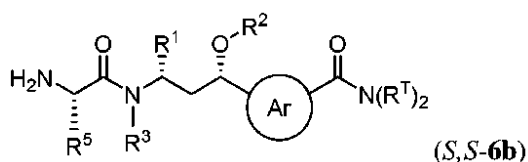


の構造を有する (R, R) - 式 6 b の脱保護されたチューブリシン中間体を提供し、

ここで (R, R) - 式 5 b および (R, R) - 式 6 b ならびにこれらの対応する光学異性体の可変基の意味は、それらのそれぞれの式 4 b から保持され、そしてそれぞれの式 T 1 B の光学異性体について定義されたとおりであるか、

あるいは必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 6 a を優勢な光学異性体としてを含むかまたはそれから本質的になり、必要に応じて、主要な光学的不純物として、必要に応じて塩形態である

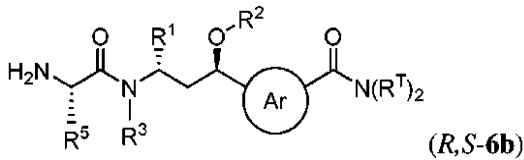
【化 3 3 9】



の構造を有する (S, S) - 式 6 b を有する、組成物、

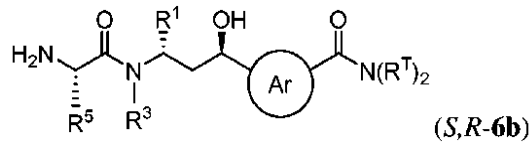
あるいは (R, R) - 式 6 b またはその塩を含むかまたはそれから本質的になり、必要に応じて塩形態であるジアステレオマーである (R, S) - 式 6 b (これは

【化 3 4 0】



の構造を有する)、および必要に応じて塩形態である (S, R) 一式 6 b (これは

【化 3 4 1】



10

の構造を有する) を本質的または実質的に含まず、そして光学異性体不純物 (単数または複数) が存在する場合、必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 6 b を主要な光学的不純物として有する、組成物を提供する工程

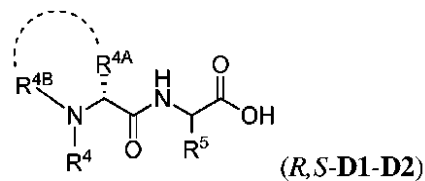
を包含するか、あるいは or

工程 (h) の後に、工程 (i') :

(i') 必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 4 b またはその組成物を、第二のカップリング剤の存在下で、そして必要に応じて第二のヒンダード塩基の存在下で、必要に応じて塩形態である

20

【化 3 4 2】



の構造を有する (R, S) 一式 D 1 - D 2 のジペプチドと接触させる工程、

あるいは (R, R) 一式 4 b またはその組成物を、このジペプチドの活性化エステルと、必要に応じて第二のヒンダード塩基の存在下で接触させる工程であって、ここでこのジペプチドの可変基は、(R, R) 一式 T 1 B について定義されたとおりであり ; そして

30

この第二のカップリング剤のジペプチドとの接触またはこのジペプチドの活性化エステルの接触は、必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 T 1 B のチューブリシン化合物またはその組成物を提供する、工程が行われる。

【0 7 0 8】

いくつかの好ましい実施形態において、工程 (i') は、(R, R) 一式 T 1 B を含むかまたはそれから本質的になる組成物を提供するか、あるいは工程 (i) は、(R, R) 一式 6 b を含むかまたはそれから本質的になる組成物を提供し、ここでこの組成物は、工程 (b') から得られた (R, R) 一式 1 a の組成物、工程 (c) から得られた (R, R) 一式 1 b、工程 (d) から得られた (R, R) 一式 2 b、工程 (g) から得られた (R, R) 一式 3 b、工程 (h) から得られた (R, R) 一式 4 b、または工程 (i) から得られた (R, R) 一式 5 a の光学純度を実質的に保持する。

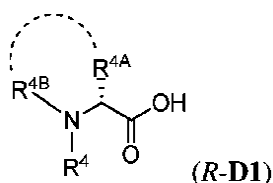
40

【0 7 0 9】

必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 6 b のチューブリシン中間体、またはその組成物を提供する実施形態のうちのいくつかにおいて、必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 T 1 B のチューブリシン化合物、またはその組成物は、チューブリシン中間体またはその組成物を、

【0 7 1 0】

【化 3 4 3】



の構造を有する式 R-D 1 のアミン含有酸またはその塩と、

【0 7 1 1】

第三のカップリング剤の存在下で、そして必要に応じて、第三の適切なヒンダード塩基の存在下で接触させること、あるいはチューブリシン中間体を、このアミン含有酸の活性化エステルと、必要に応じて第三の適切なヒンダード塩基の存在下で接触させることから得られ、ここでその可変基は、(R, R) - 式 T 1 B について定義されたとおりであり、

10

【0 7 1 2】

ここで好ましい実施形態において、(R, R) - 式 6 b の組成物の光学純度は、このように得られる (R, R) - 式 T 1 A の組成物によって実質的または本質的に保持される。

【0 7 1 3】

式 A および式 A B のチューブバリン中間体、ならびに式 R-1 a、式 R-1 b および (R, R) - 式 2 b のチューブバリン化合物、ならびにその光学異性体についての好ましい実施形態は、「実施形態群 5」について先に記載されたとおりである。

【0 7 1 4】

20

従って、好ましい実施形態において、工程 (g) ~ (i) における (R, R) - 式 3 b、(R, R) - 式 4 b、(R, R) - 式 5 b および (R, R) - 式 6 b のチューブリシン中間体、ならびにその光学異性体について、ならびに工程 (i') の式 T 1 B のチューブリシン化合物について、円で囲んだ A r 部分は、必要に応じて塩形態である C₅ ヘテロアリーレンであり、親複素環としてチアゾール、イソオキサゾール、ピラゾールまたはイミダゾールに関連する C₅ ヘテロアリーレンが挙げられるが、これらに限定されない。

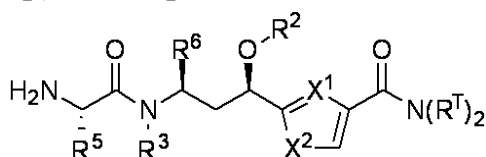
【0 7 1 5】

従って、1つの好ましい実施形態は、必要に応じて塩形態である

【0 7 1 6】

【化 3 4 4】

30



の構造を有する (R, R) - 式 6 b のチューブリシン中間体、

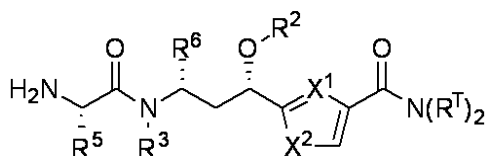
【0 7 1 7】

あるいは (R, R) - 式 6 b が優勢な光学異性体であり、そして光学的不純物が存在する場合、必要に応じて塩形態である (S, S) - 式 6 b を、主要な光学的不純物として有し、これは

【0 7 1 8】

40

【化 3 4 5】



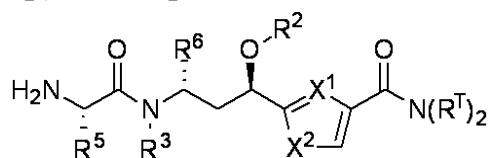
の構造を有し、

【0 7 1 9】

そして／または各々が必要に応じて塩形態である、それぞれ

【0 7 2 0】

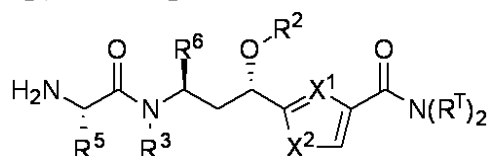
【化 3 4 6】



および

【0 7 2 1】

【化 3 4 7】



10

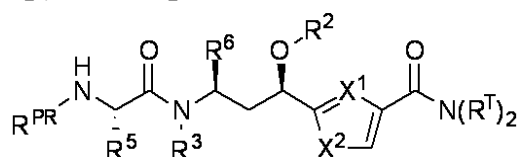
の構造を有する (R, S) 一式 6 b および (S, R) 一式 6 b の光学的不純物を本質的に含まない、その組成物を調製するための方法を提供し、

【0 7 2 2】

この方法は、必要に応じて塩形態である

【0 7 2 3】

【化 3 4 8】



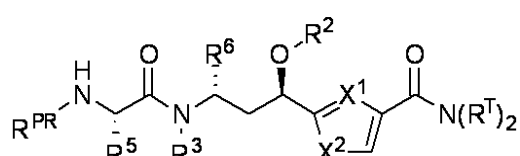
20

【0 7 2 4】

の構造を有する (R, R) 一式 5 b またはその組成物を脱保護する工程をさらに包含し、この組成物において、(R, R) 一式 5 b が優勢な光学異性体であり、そして／または必要に応じて塩形態である、それぞれ、

【0 7 2 5】

【化 3 4 9】

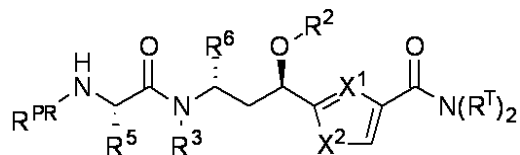


30

および

【0 7 2 6】

【化 3 5 0】



の構造を有する (R, S) 一式 5 b および (S, R) 一式 5 b の光学的不純物を本質的に含まず、

40

【0 7 2 7】

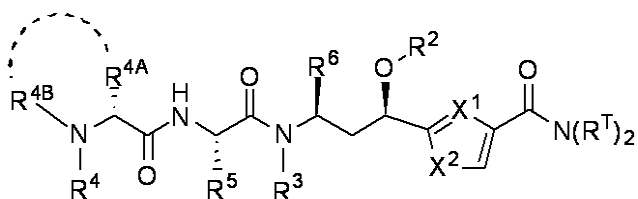
ここで R^{P R} は、適切なアミノ保護基であり、そして (R, R) 一式 5 b および (R, R) 一式 6 b ならびにその光学異性体の残りの可変基の意味は、本明細書中に記載される式 4 b の対応する光学異性体からの意味を保持し、そしてこの実施形態群において先に定義されたとおりである。

【0 7 2 8】

別の好ましい実施形態において、必要に応じて塩形態である

【0 7 2 9】

【化 3 5 1】



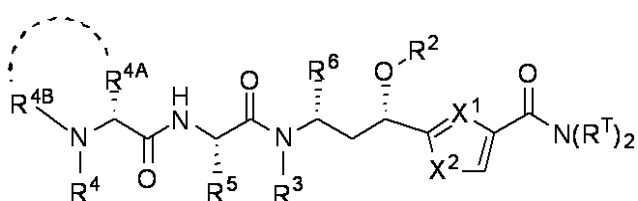
の構造を有する (R, R) - 式 T 1 B のチューブリシン化合物、

【0 7 3 0】

あるいはその組成物を調製するための方法が提供され、この組成物において、(R, R) - 式 T 1 B が優勢な光学異性体であり、そして光学的不純物が存在する場合、主要な光学的不純物として、

【0 7 3 1】

【化 3 5 2】

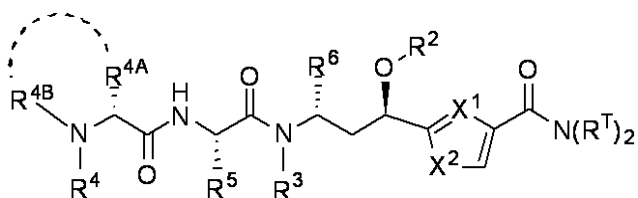


【0 7 3 2】

の構造を有する (S, S) - 式 T 1 A またはその塩を有し、そして各々が必要に応じて塩形態である、それぞれ

【0 7 3 3】

【化 3 5 3】

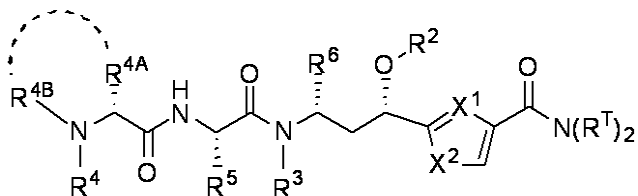


【0 7 3 4】

および

【0 7 3 5】

【化 3 5 4】



【0 7 3 6】

の構造を有する (R, S) - 式 T 1 B および (S, R) - 式 T 1 B の光学異性体不純物を本質的に含まず、ここで (R, R) - 式 T 1 B のチューブリシン化合物またはその組成物は、必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 6 b のチューブリシン中間体またはその組成物を、第三のカップリング剤の存在下で、必要に応じて塩形態である、式 R - D 1 :

【0 7 3 7】

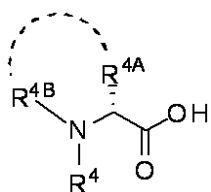
10

20

30

40

【化 3 5 5】



の構造を有するアミン含有酸と接触させること、

【0 7 3 8】

あるいは (R, R) 一式 6 b のチューブリシン中間体またはその組成物を、このアミン含有酸の活性化エステルと接触させることにより調製され、ここで式 R-D 1 は、必要に応じて塩形態である D-N-メチルーピペコリン酸、またはその活性化エステルによって調製されるか、

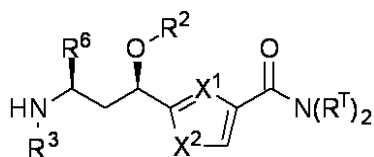
10

【0 7 3 9】

あるいは (R, R) 一式 T 1 B は、必要に応じて塩形態である

【0 7 4 0】

【化 3 5 6】



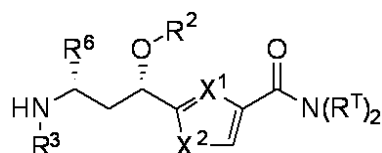
20

【0 7 4 1】

の構造を有する、(R, R) 一式 4 b のチューブリシン中間体、またはその組成物であって、この組成物において、(R, R) 一式 4 b が優勢な光学異性体であり、そして光学的不純物が存在する場合、必要に応じて塩形態である

【0 7 4 2】

【化 3 5 7】



30

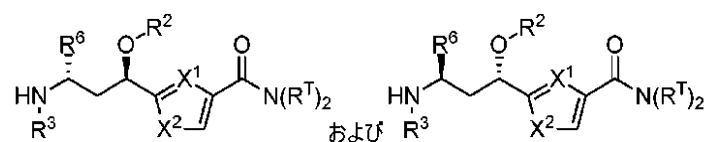
の構造を有する (S, S) 一式 4 b の光学的不純物を有し、

【0 7 4 3】

そして／または必要に応じて塩形態である、それぞれ

【0 7 4 4】

【化 3 5 8】



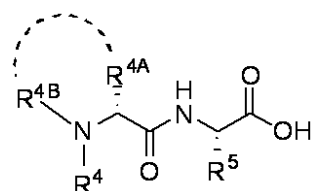
40

【0 7 4 5】

の構造を有する、(R, S) 一式 4 b (S, R) 一式 4 b の光学異性体不純物を本質的に含まない、組成物を、第二のカップリング剤の存在下で、

【0 7 4 6】

【化 3 5 9】



50

【0747】

の構造を有する、必要に応じて塩形態である (R, S) - D 1 - D 2 のジペプチドと接触させること、あるいは (R, R) - 式 4 b をこのジペプチドの活性化エステルと接触させることにより調製され、

【0748】

ここで (R, R) - 式 5 b またはその組成物は、上記 (R, R) - 式 4 b の化合物またはその組成物から調製され、

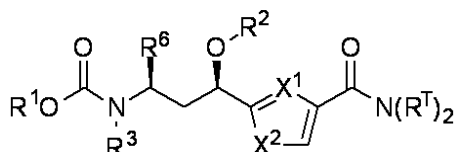
【0749】

ここで (R, R) - 式 4 b またはその組成物は、必要に応じて塩形態である

【0750】

10

【化360】



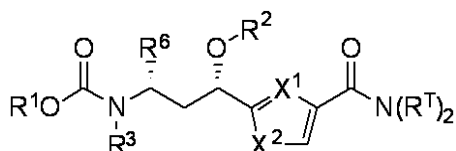
【0751】

の構造を有する (R, R) - 式 3 b、またはその組成物の脱保護により調製され、この組成物において、(R, R) - 式 3 b が優勢な光学異性体であり、そして光学的不純物が存在する場合、主要な光学的不純物として、

【0752】

20

【化361】



の構造を有する (S, S) - 式 3 b を有し、

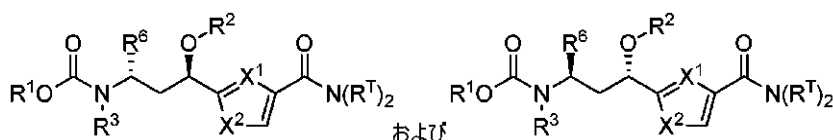
【0753】

そして／または必要に応じて塩形態である

【0754】

30

【化362】



構造を有する (R, S) - 式 3 a および (R, S) - 式 3 a の光学的不純物を本質的に含まず、

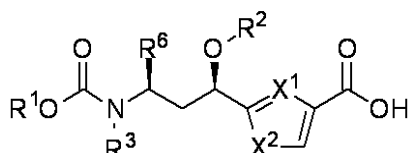
【0755】

これは次に、第一のカップリング剤の存在下で、HN(R^T)₂ の構造を有する式 C の化合物（ここで各 R^T は式 T 1 B について定義されたとりである）またはその塩を、必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 2 b のチューブバリン化合物と接触させること、あるいは式 C の化合物をチューブバリン化合物の活性化エステルまたはその組成物と接触させることにより調製され、ここで (R, R) - 式 2 b は：

40

【0756】

【化363】



の構造を有し、

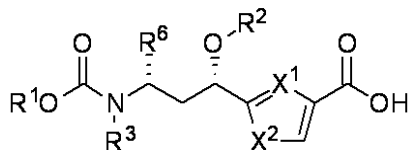
50

【0757】

この組成物において、(R, R) - 式 2 b が優勢な光学異性体であり、必要に応じて塩形態である (S, S) - 式 2 b のそのエナンチオマーを、主要な光学異性体不純物として有し、これは

【0758】

【化 3 6 4】



10

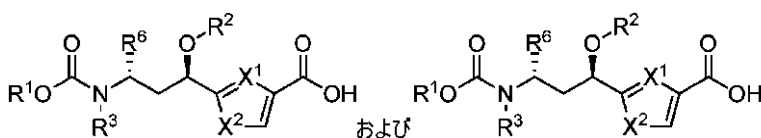
の構造を有し、

【0759】

そして／または各々が必要に応じて塩形態である、それぞれ

【0760】

【化 3 6 5】



の構造を有する (R, S) - 式 2 b および (S, R) - 式 2 b の光学異性体不純物を本質的に含まず、

20

【0761】

ここで (R, R) - 式 2 b のチューブバリン化合物は、「実施形態群 5」の方法に従って調製され；そして

【0762】

これらのチューブリシンおよびチューブバリンの構造ならびにこれらの中間体のそれぞれ 1 つにおいて、 X^1 は $=N-$ であり、かつ X^2 は、S、O、もしくは $N(R^{X^2})-$ であるか、または X^1 は $=C(R^{X^1})-$ であり、かつ X^2 は NR^{X^2} であり、ここで R^{X^1} および R^{X^2} は独立して、 $-H$ および必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群より選択され、好ましくは、 $-H$ 、 $-CH_3$ および $-CH_2CH_3$ からなる群より選択される。好ましい実施形態において、円で囲んだアリールは、チアゾール-1, 3-ジールである。

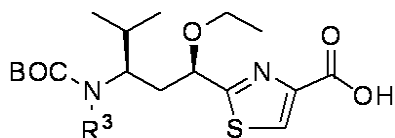
30

【0763】

より好ましい実施形態において、式 2 b の組成物は、優勢な光学異性体として、必要に応じて塩形態である

【0764】

【化 3 6 6】



40

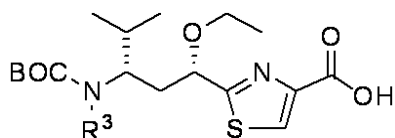
の構造を有する (R, R) - 式 2 b を含むかまたはこれから本質的になり、

【0765】

そして必要に応じて塩形態である (S, S) - 式 2 b を、主要な光学異性体不純物として有し、これは

【0766】

【化 3 6 7】



の構造を有し、

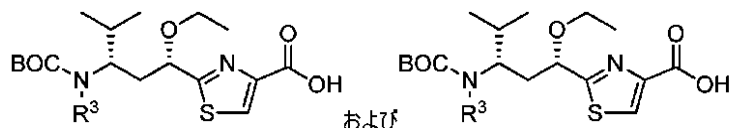
【0 7 6 7】

そして必要に応じて塩形態である

【0 7 6 8】

【化 3 6 8】

10



の構造を有する、(R, S) - 式 2 b および (S, R) - 式 2 b の光学異性体不純物を本質的に含まず、

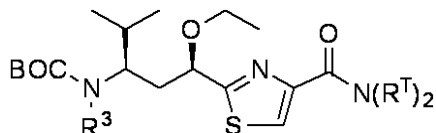
【0 7 6 9】

その結果、上記第一のカップリング剤または活性化エステルとの接触は、優勢な光学異性体として、

【0 7 7 0】

20

【化 3 6 9】



の構造を有する (R, R) - 式 3 b を有し、

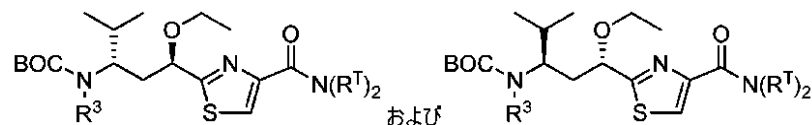
【0 7 7 1】

そして (S, S) - 式 3 b を主要な光学異性体不純物として有し、そしてそれぞれ

【0 7 7 2】

【化 3 7 0】

30



の構造を有する (R, S) - 式 3 b および (S, R) - 式 3 b の光学的不純物を本質的に含まない、式 3 b の組成物を提供し、

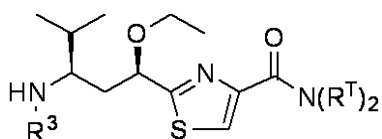
【0 7 7 3】

そして式 3 b または組成物の脱保護から得られる式 4 b の組成物は、主要な光学異性体として、必要に応じて塩形態である

【0 7 7 4】

40

【化 3 7 1】



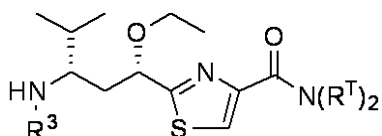
の構造を有する (R, R) - 式 4 b を含むかまたはこれから本質的になり、

【0 7 7 5】

そして要な光学異性体不純物として、必要に応じて塩形態である

【0 7 7 6】

【化 3 7 2】



の構造を有する (S, S) - 式 4 b を有し、

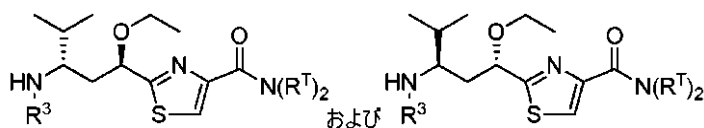
【0 7 7 7】

そして／または必要に応じて塩形態である、それぞれ

【0 7 7 8】

【化 3 7 3】

10



の構造を有する (R, S) - 式 4 b および (S, R) - 式 4 b の光学異性体不純物を本質的に含まない。

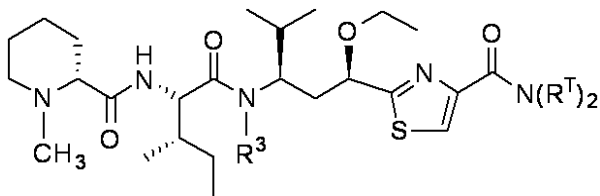
【0 7 7 9】

これらの好ましい実施形態から、特に好ましい実施形態は、必要に応じて塩形態である

【0 7 8 0】

【化 3 7 4】

20



【0 7 8 1】

の構造を有する (R, R) - 式 T 1 B のチューブリシン化合物 (ここで R³ は、メチル、エチル、またはプロピルであり；一方の R^T は水素であり、そして他方は、必要に応じて置換された C₁ ~ C₆ アルキルである)、

30

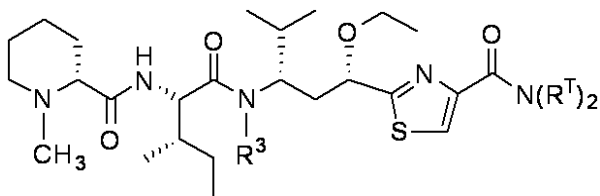
【0 7 8 2】

またはその組成物を調製し、この組成物において、(R, R) - 式 T 1 B が優勢な光学異性体であり、そして光学的不純物が存在する場合、光学的不純物として、

【0 7 8 3】

【化 3 7 5】

40

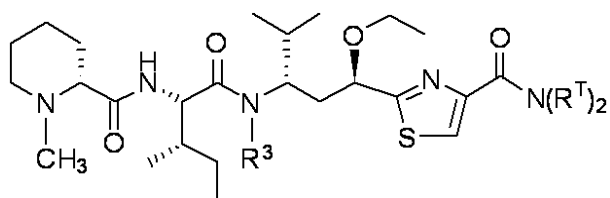


【0 7 8 4】

の構造を有する (S, S) - 式 T 1 B またはその塩を有し、そして／または必要に応じて塩形態である、それぞれ

【0 7 8 5】

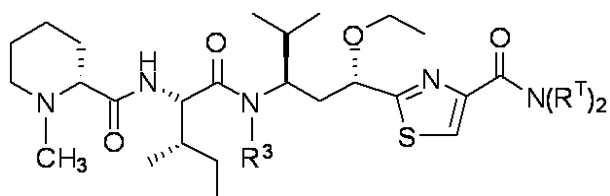
【化 3 7 6】



および

【0 7 8 6】

【化 3 7 7】



10

の構造を有する光学的不純物（R，S）－式 T I B および（R，S）－式 T I B を本質的に含まず、

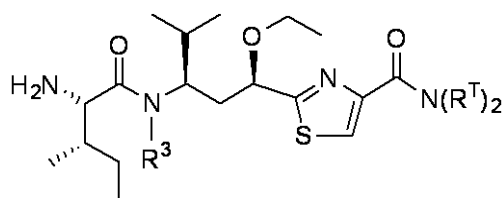
【0 7 8 7】

ここで（R，R）－式 T 1 B のチューブリシン化合物またはその組成物は、必要に応じて塩形態である

20

【0 7 8 8】

【化 3 7 8】



の構造を有する（R，R）－式 6 b、

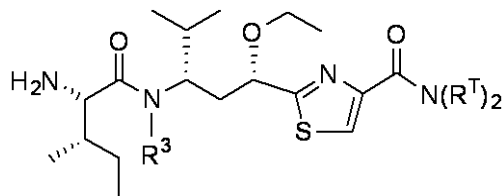
30

【0 7 8 9】

あるいは（R，R）－式 6 b が優勢な光学異性体であり、そして光学的不純物が存在する場合、光学的不純物として、必要に応じて塩形態である

【0 7 9 0】

【化 3 7 9】



40

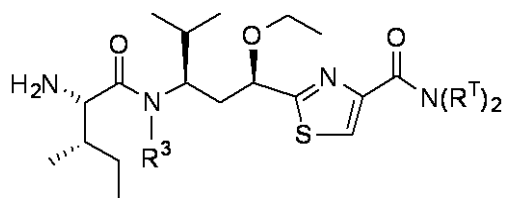
の構造を有する（S，S）－式 6 b を有し、

【0 7 9 1】

そして／または必要に応じて塩形態である

【0 7 9 2】

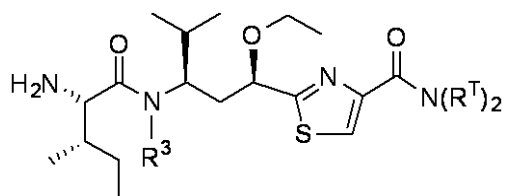
【化 3 8 0】



および

【0 7 9 3】

【化 3 8 1】



10

の構造を有する光学的不純物（R，S）－式 6 b および（R，S）－式 6 b を本質的に含まない、その組成物を、

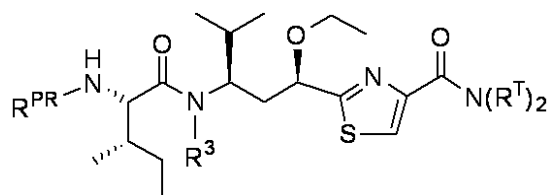
【0 7 9 4】

D－N－メチルーピペコリン酸と、第三のカップリング剤の存在下で接触させること、あるいは（R，R）－式 6 b のチューブリシン中間体またはその組成物を、D－N－メチルーピペコリン酸の活性化エステルと接触させることによって調製され、ここで（R，R）－式 6 b のチューブリシン中間体またはその組成物は、必要に応じて塩形態である

20

【0 7 9 5】

【化 3 8 2】



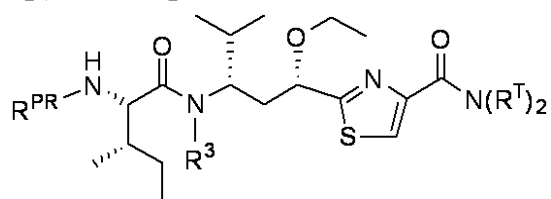
30

【0 7 9 6】

の構造を有する（R，R）－式 5 b、またはその組成物を脱保護することにより調製され、この組成物において、（R，R）－式 5 b が優勢な光学異性体であり、そして光学的不純物が存在する場合、光学的不純物として、必要に応じて塩形態である

【0 7 9 7】

【化 3 8 3】



40

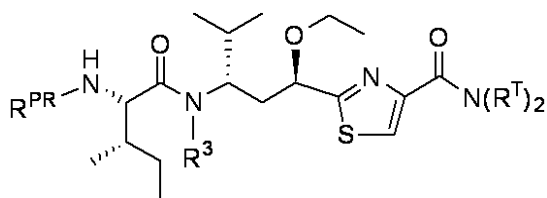
の構造を有する（S，S）－式 5 b を有し、

【0 7 9 8】

そして／または必要に応じて塩形態である、それぞれ

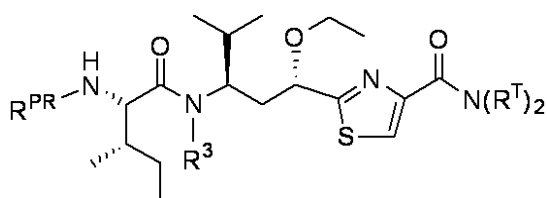
【0 7 9 9】

【化 3 8 4】



【0 8 0 0】

【化 3 8 5】



10

の構造を有する光学的不純物（R，S）－式 5 b および（R，S）－式 5 b を本質的に含まず、

【0 8 0 1】

ここで（R，R）－式 5 b のチューブリシン中間体またはその組成物は、（R，R）－式 4 b のチューブバリン化合物またはその組成物を、先に記載されたように、適切に N－保護された 1 l e－OH と、第一のカップリング剤の存在下で接触させること、または N－保護されたアミノ酸の活性化エステルと接触させることにより調製されるか、あるいは

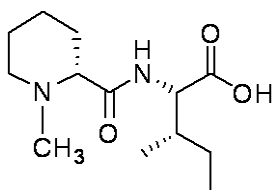
20

【0 8 0 2】

（R，R）－式 T 1 B またはその組成物は、（R，R）－式 4 b のチューブバリンまたはその組成物を、先に記載されたように、第二のカップリング剤の存在下で、必要に応じて塩形態である D－N－メチルーピペコリルーイソロイシン－OH のジペプチド（これは

【0 8 0 3】

【化 3 8 6】



30

の構造を有する）と接触させることによって、

【0 8 0 4】

あるいは（R，R）－式 4 b のチューブバリンまたはその組成物をこのジペプチドの活性化エステルと接触させることによって、調製される。

【0 8 0 5】

特に好ましい実施形態について、（R，R）－式 2 b のチューブバリンまたはその組成物は、「実施形態群 5」の実施形態に従って調製され、そして「実施形態群 9 の他の特に好ましい実施形態において、式 2 b ～ 6 b および式 T 1 B のいずれか 1 つについて、R₃ は、－CH₃ または －CH₂CH₂CH₃ である。

40

【0 8 0 6】

上に記載された方法のうちのいずれか 1 つにおいて、適切な第一、第二および第三のカップリング剤は、N－（3－ジメチルアミノプロピル）－N'－エチルカルボジイミド塩酸塩（EDC・HCl）、2－エトキシ－1－エトキシカルボニル－1，2－ジヒドロキノリン（EEDQ）、（1－シアノ－2－エトキシ－2－オキシエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノ－モルホリノ－カルベニウムヘキサフルオロホスフェート（COMU）、N－（3－ジメチルアミノプロピル）－N'－エチルカルボジイミド塩酸塩／N－ヒドロキシスクシンイミド、O－（7－アザベンゾトリアゾール－1－イル）－N，N，N'

50

、N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HATU）、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）、クロロ-N, N, N', N'-ビス（テトラメチレン）ホルムアミジニウムテトラフルオロボレート、フルオロ-N, N, N', N'-ビス（テトラメチレン）ホルムアミジニウムテトラフルオロホスフェート、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-（3-ジメチルアミノプロピル）-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリジニウムテトラフルオロボレート、（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムテトラフルオロホスフェート、O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨージド、およびポリホスホン酸無水物からなる群より独立して選択されるカップリング剤である。好ましくは、このカップリング剤は、HATUおよびCOMUからなる群より独立して選択される。

10

【0807】

好ましくは、群の実施形態およびその中の方法のうちのいずれか1つにおいて、 R^1 はt-Buであり、そして脱保護剤は、塩酸およびトリフルオロ酢酸からなる群より選択される酸であり、そしてより好ましくは、脱保護剤はトリフルオロ酢酸である。

【0808】

「実施形態群6」、「実施形態群7」、「実施形態群8」または「実施形態群9」の実施形態のうちのいずれか1つについて、特に好ましい-N(R^T)2部分は、一方の R^T が水素であり、そして他方が、カルボン酸官能基によって置換された飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキル、および必要に応じて置換されたフェニルまたは必要に応じて置換された $C_5 \sim C_6$ -ヘテロアリールである、部分である。

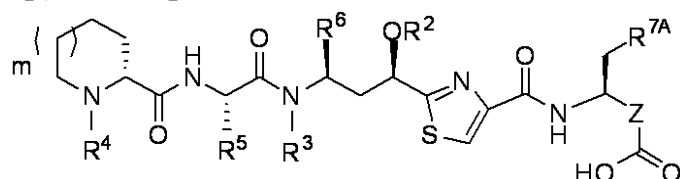
20

【0809】

従って、「実施形態群6」、「実施形態群7」、「実施形態群8」または「実施形態群9」の特に好ましい実施形態において、その中の方法は、必要に応じて塩形態である

【0810】

【化387】



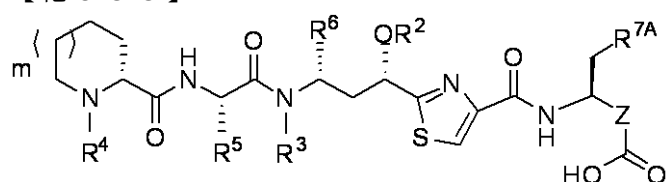
30

【0811】

の構造を有する(R, R)-式T1のチューブリシン化合物、あるいはそれを含むかまたはそれから本質的になる組成物を調製するために使用され、この組成物において、(R, R)-式T1のチューブリシン化合物が優勢な光学異性体であり、そして光学的不純物が存在する場合、(S, S)-式Tの主要な光学的不純物またはその塩を有し、その構造は

【0812】

【化388】



40

【0813】

であり、(R, R)-式T1の優勢な光学異性体についてと同じ可変基の意味を有し、ここで

【0814】

下付き添え字mは、0または1であり； R^2 は、飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R^2 は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は-C(O) R^{2B} であり、ここで R^{2B} は、飽

50

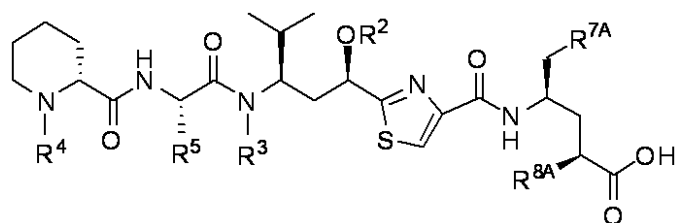
和 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_8$ 不飽和アルキルであり； R^3 、 R^4 および R^5 は独立して、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； Z は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ アルキレンまたは必要に応じて置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンであり；そして R^{7A} は、必要に応じて置換されたフェニルまたは必要に応じて置換された $C_5 \sim C_6$ -ヘテロアリールである。

【0815】

これらの特に好ましい実施形態のうちの特定のものにおいて、本発明の方法は、必要に応じて塩形態である

【0816】

【化389】



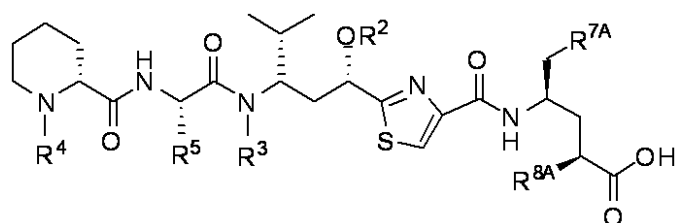
の構造を有する（ R ， R ）-式 T 1 のチューブリシン化合物、

【0817】

あるいはそれを含むかまたはそれから本質的になる組成物を調製するために使用され、この組成物において、（ R ， R ）-式 T 1 のチューブリシン化合物が優勢な光学異性体であり、そして光学的不純物が存在する場合、（ S ， S ）-式 T 1 の主要な光学的不純物またはその塩を有し、その構造は

【0818】

【化390】



であり、

【0819】

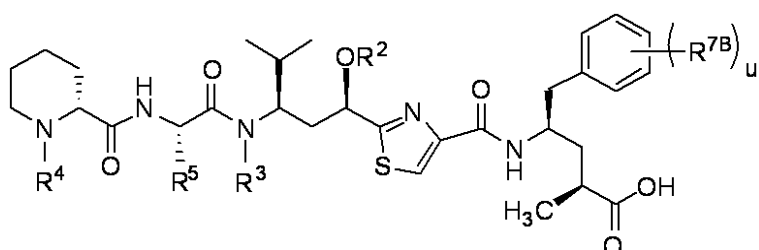
ここで R^{7A} は、必要に応じて置換されたフェニルであり；そして R^8 は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、残りの可変基は、先に示されたとおりである。

【0820】

これらの特に好ましい実施形態のうちの他のものにおいて、本発明の方法は、必要に応じて塩形態である

【0821】

【化391】



の構造を有する（ R ， R ）-式 T 1 のチューブリシン化合物、

【0822】

あるいはそれを含むかまたはそれから本質的になる組成物を調製するために使用され、この組成物において、（ R ， R ）-式 T 1 のチューブリシン化合物が優勢な光学異性体で

10

20

30

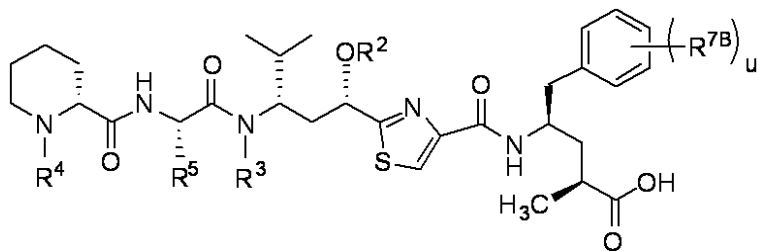
40

50

あり、そして光学的不純物が存在する場合、(S, S) - 式 T 1 の主要な光学的不純物またはその塩を有し、その構造は

【0823】

【化392】



10

であり、

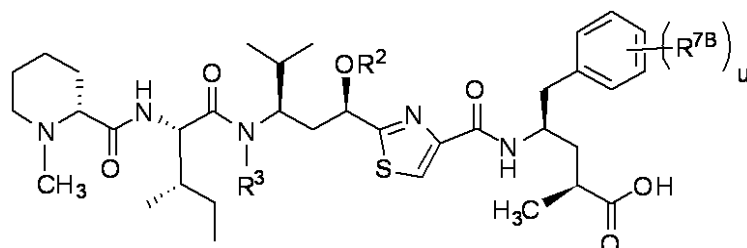
【0824】

ここで下付き添え字 u は、R^{7B} 置換基の数を示し、0、1、2 または 3 であり；各 R^{7B} は、存在する場合、独立して選択される O 連結型置換基である。

【0825】

より特に好ましい実施形態において、本発明の方法は、必要に応じて塩形態である

【化393】



20

の構造を有する (R, R) - 式 T 1 のチューブリシン化合物、

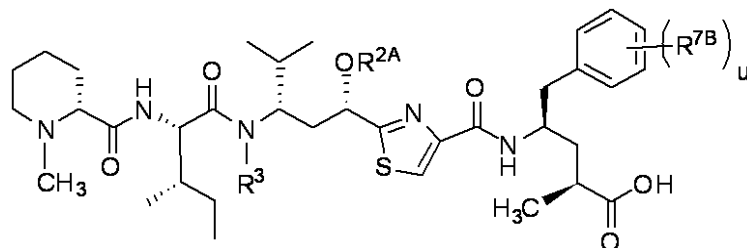
【0826】

あるいはそれを含むかまたはそれから本質的になる組成物を調製するために使用され、この組成物において、(R, R) - 式 T 1 のチューブリシン化合物が優勢な光学異性体であり、そして光学的不純物が存在する場合、(S, S) - 式 T 1 の主要な光学的不純物またはその塩を有し、その構造は

30

【0827】

【化394】



40

であり、

【0828】

ここで下付き添え字 u は、0、1 または 2 であり；R³ は、メチル、エチル、プロピル、-CH₂-OC(O)R^{3A}、-CH₂CH(R^{3B})C(O)R^{3A} または -CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A} であり、ここで R^{3A} は C₁ ~ C₆ アルキルであり、そして R^{3B} は、H または C₁ ~ C₆ アルキルであり、R^{3A} から独立され；そして各 R^{7B} は、存在する場合、独立して、-OH または -OCH₃ である。

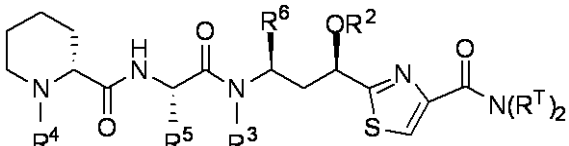
【0829】

他の特に好ましい実施形態において、本発明の方法は、必要に応じて塩形態である

【0830】

50

【化 3 9 5】



の構造を有する (R, R) - 式 T 1 のチューブリシン化合物、

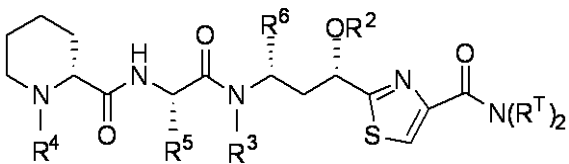
【0 8 3 1】

あるいはそれを含むかまたはそれから本質的になる組成物を調製するために使用され、この組成物において、(R, R) - 式 T 1 のチューブリシン化合物が優勢な光学異性体であり、そして光学的不純物が存在する場合、(S, S) - 式 T 1 の主要な光学的不純物またはその塩を有し、その構造は

10

【0 8 3 2】

【化 3 9 6】



であり、

【0 8 3 3】

ここで R^2 は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R^2 は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は $-C(O)R^{2B}$ であり、ここで R^{2B} は、飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_8$ 不飽和アルキルであり； R^3 は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R^4 はメチルであり； R^5 および R^6 は、天然疎水性アミノ酸または非天然疎水性アミノ酸のアルキル側鎖残基であり、好ましくは、天然アミノ酸のアルキル側鎖残基であり；そして

20

【0 8 3 4】

$-N(R^T)_2$ 部分は、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であって、 $-CO_2H$ もしくはそのエステルによって、または必要に応じて置換されたフェニルによって置換されたものであるか、または $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ であり、ここで唯一の $C_1 \sim C_6$ アルキルが、もしくはそのエステルによって、または必要に応じて置換されたフェニルによって置換されており、特に、 $-NH(CH_3)$ 、 $-NHCH_2CH_2Ph$ 、および $-NHCH_2CO_2H$ 、 $-NHCH_2CH_2CO_2H$ および $-NHCH_2CH_2CH_2CO_2H$ であるか、あるいは

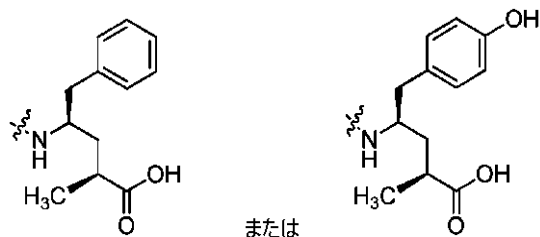
30

【0 8 3 5】

$-N(R^T)_2$ 部分は、

【0 8 3 6】

【化 3 9 7】



40

【0 8 3 7】

の構造を有するか、またはその塩である。

【0 8 3 8】

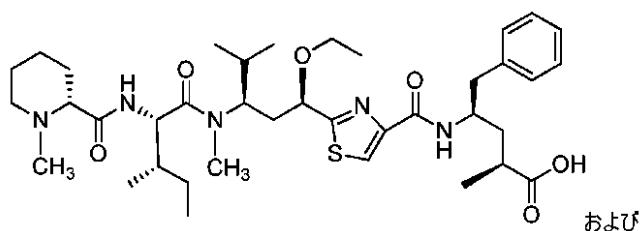
(R, R) - 式 T 1 および (S, S) - 式 T 1 の実施形態のうちのいずれか 1 つにおいて、 R^2 は $-CH_2-CH=CH_2$ である。

【0 8 3 9】

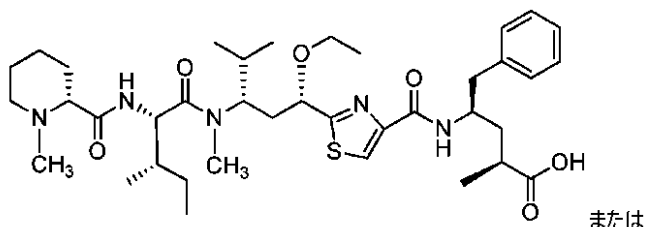
50

特に好ましい実施形態において、(R, R) - 式 T 1 および (S, S) - 式 T 1 のチューブリシン化合物は、

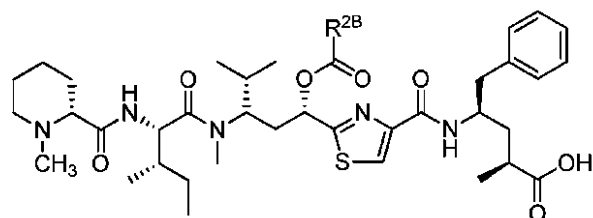
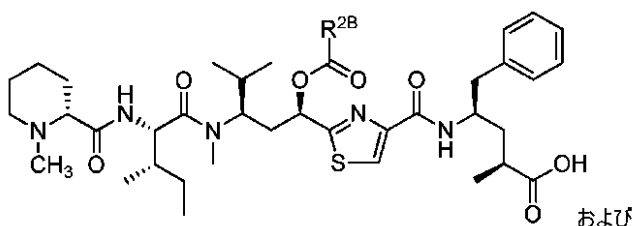
【化 3 9 8】



10



20



30

【0 8 4 0】

の構造を有し、ここで R^{2B} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ または $-CH_2C(CH_3)_3$ であり、特に $-CH_3$ である。

【0 8 4 1】

3. 1 番号付き実施形態

【0 8 4 2】

下記の番号付き実施形態は、本発明の種々の非限定的な局面を記載する。

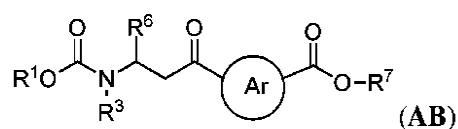
【0 8 4 3】

1. 式 AB :

【0 8 4 4】

40

【化 3 9 9】



【0 8 4 5】

のチューブリシン中間体を、またはエナンチオマー混合物として、またはその中間体からなるかもしくはそれから本質的になる組成物または必要に応じて塩形態であるエナンチオマー混合物を、調製するための方法であって、ここで円で囲んだ Ar は、1, 3-フェニレン、または 5 員もしくは 6 員の窒素含有 1, 3-ヘテロアリーレンであって、必要に応

50

じて、残りの位置で置換されているものであり； R^1 は、フェニル、*t*-ブチル、9-フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、または $R^1-OC(=O)-$ が適切な窒素保護基であるような他の部分であり； R^3 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキルまたは必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ ヘテロアルキルであり； R^6 は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；そして R^7 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_{20}$ アルキル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルケニル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルキニル、必要に応じて置換された $C_6 \sim C_{24}$ アリール、必要に応じて置換された $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、または R^7-O- が適切なカルボン酸保護基を与えるような他の部分であり、この方法は、

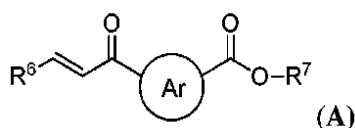
10

【0846】

(a) 式A：

【0847】

【化400】



20

【0848】

の化合物を、式B： $R^3NHC(O)OR^1$ (B) (ここで式AおよびBの変換基は、式ABについて定義されたとおりである)の化合物と、

【0849】

適切な極性非プロトン性溶媒中で、適切な遷移金属(II)または遷移金属(III)触媒の、特に、Cu(II)、Zn(II)およびYb(III)からなる群より選択される遷移金属を含む触媒の存在下で接触させることにより、式ABのチューブバリン中間体または組成物を形成する工程を包含する、方法。

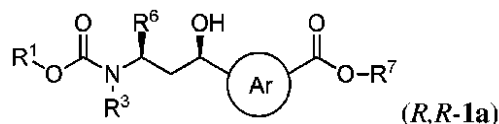
【0850】

30

2. (R, R)-式1a：

【0851】

【化401】



【0852】

のチューブバリン化合物、または、必要に応じて塩形態であるこの化合物を含むかもしくはそれから本質的になる組成物を調製するための方法であって、ここで：円で囲んだArは、1, 3-フェニレン、または5員もしくは6員の窒素含有1, 3-ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり； R^1 は、フェニル、*t*-ブチル、9-フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、または $R^1-OC(=O)-$ が適切な窒素保護基であるような他の部分であり； R^3 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキルまたは必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ ヘテロアルキルであり； R^6 は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；そして R^7 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_{20}$ アルキル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルケニル、

40

50

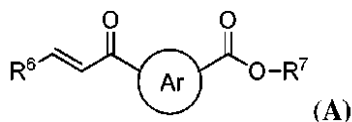
必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルキニル、必要に応じて置換された $C_6 \sim C_{24}$ アリール、必要に応じて置換された $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、または R^7-O- が適切なカルボン酸保護基を与えるような他の部分であり、この方法は、

【0853】

(a) 式 A :

【0854】

【化402】



10

【0855】

のチューブバリン中間体を、式 B : $R^3NHC(O)OR^1$ (B) のカルバメート化合物と、

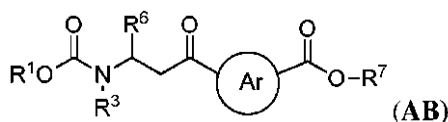
【0856】

適切な極性非プロトン性溶媒中で、適切な遷移金属 (I I) または遷移金属 (I I I) 触媒の、特に、 $Cu(I I)$ 、 $Zn(I I)$ および $Yb(I I I)$ からなる群より選択される遷移金属を含む触媒の存在下で接触させることにより、式 A B :

20

【0857】

【化403】



の、必要に応じて塩形態であるチューブバリン中間体、あるいは

【0858】

エナンチオマー混合物としての、またはその中間体もしくはエナンチオマー混合物からなるかもしくはそれから本質的になる組成物を形成する工程 ; ならびに

30

【0859】

(b) 式 A B のチューブバリン中間体または組成物を、適切な還元剤と、特に、キラル還元剤と接触させることにより、必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 1 a のチューブバリン化合物または組成物を形成する工程であって、ここで式 A、B および A B の可変基は、(R, R) - 式 1 a について定義されたとおりである、工程を包含する。

【0860】

3. 上記方法は、上記チューブバリン組成物から、 R^6 が結合している炭素原子の立体化学が反転した、式 1 a のチューブバリン化合物のジアステレオマーを分離することにより、

40

【0861】

(R, R) - 式 1 a のチューブバリン化合物を含むかまたはそれから本質的になり、そしてキラル H P L C により決定される場合、(R, R) - 式 1 a のチューブバリン化合物に対して、約 10 % w/w 以下、特に、約 5 % w/w 以下、より特定すると、約 1.5 % w/w 以下の式 1 a のジアステレオマーであるか、またはこのジアステレオマーを本質的に含まない、精製されたチューブバリン組成物を得る工程をさらに包含する、実施形態 2 の方法。

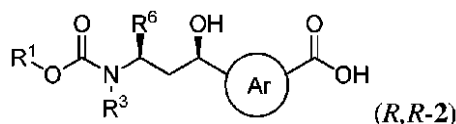
【0862】

4. (R, R) - 式 2 :

【0863】

50

【化 4 0 4】



【0 8 6 4】

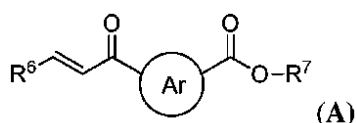
のチューブバリン化合物、または必要に応じて塩形態であるこの化合物を含むかもしくはそれから本質的になる組成物を調製するための方法であって、ここで：円で囲んだ Ar は、1, 3-フェニレン、または 5 員もしくは 6 員の窒素含有 1, 3-ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり； R^1 は、フェニル、
 10
 ーブチル、9-フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、または $R^1-OC(=O)-$ が適切な窒素保護基であるような他の部分であり； R^3 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキルまたは必要に応じて置換された $C_3 \sim C_6$ ヘテロアルキルであり；そして R^6 は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、この方法は、

【0 8 6 5】

(a) 式 A :

【0 8 6 6】

【化 4 0 5】



【0 8 6 7】

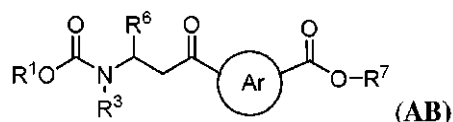
の化合物（ここで R^7 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_{20}$ アルキル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルケニル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、必要
 30
 に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルキニル、必要に応じて置換された $C_6 \sim C_{24}$ アリール、必要に応じて置換された $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、または R^7-O- が適切なカルボン酸保護基を与えるような他の部分である）を、式 B : $R^3NHC(O)OR^1$ (B) の化合物と、

【0 8 6 8】

適切な極性非プロトン性溶媒中で、適切な遷移金属 (II) または遷移金属 (III) 触媒の、特に、Cu (II)、Zn (II) および Yb (III) からなる群より選択される遷移金属を含む触媒の存在下で接触させることにより、式 A B :

【0 8 6 9】

【化 4 0 6】



【0 8 7 0】

のチューブバリン中間体、またはエナンチオマー混合物として、または必要に応じて塩形態であるその中間体もしくはエナンチオマー混合物からなるかもしくはそれから本質的になる組成物を形成する工程；

【0 8 7 1】

(b) 必要に応じて塩形態である式 A B のチューブバリン中間体または組成物を、適切な還元剤と、特にキラル還元剤と接触させることにより、(R, R) - 式 1 a

【0 8 7 2】

10

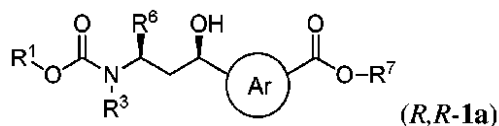
20

30

40

50

【化 4 0 7】



【0 8 7 3】

のチューブバリン化合物、または必要に応じて塩形態であるこの化合物を含むかもしくはそれから本質的になる組成物を形成する工程；

【0 8 7 4】

(c) (R, R) 一式 1 a のチューブバリン化合物または組成物を、適切な加水分解剤と接触させることにより、必要に応じて塩形態である式 2 のチューブバリン組成物または化合物を形成する工程であって、ここで式 A、B、A B および (R, R) 一式 1 a の可変基は、(R, R) 一式 2 について定義されたとおりである、工程を包含する、方法。

10

【0 8 7 5】

5. 上記方法は、上記チューブバリン組成物から、R⁶ が結合している炭素原子の立体化学が反転した、式 1 a または式 2 のチューブバリン化合物のジアステレオマーを分離することにより、必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 1 a または (R, R) 一式 2 のチューブバリン化合物を含むかまたはそれから本質的になり、そしてキラル HPLC により決定される場合、(R, R) 一式 1 a または (R, R) 一式 2 のチューブバリン化合物に対して、約 10 % w/w 以下、特に、約 5 % w/w 以下、さらに特に、約 1.5 % w/w 以下のこのジアステレオマーであるか、またはこのジアステレオマーを本質的に含まない、精製されたチューブバリン組成物を得る工程をさらに包含する、実施形態 4 の方法。

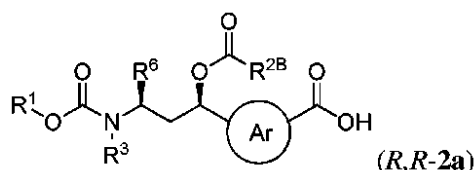
20

【0 8 7 6】

6. (R, R) 一式 2 a :

【0 8 7 7】

【化 4 0 8】



30

【0 8 7 8】

のチューブバリン化合物、または必要に応じて塩形態であるこの化合物を含むかもしくはそれから本質的になる組成物を調製するための方法であって、ここで：円で囲んだ Ar は、1, 3-フェニレン、または 5 員もしくは 6 員の窒素含有 1, 3-ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり；R^{2B} は、必要に応じて置換された飽和 C₁ ~ C₈ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃ ~ C₈ アルキル、必要に応じて置換された C₂ ~ C₈ アルケニルまたは必要に応じて置換された C₂ ~ C₈ アルキニルであり；R¹ は、フェニル、トープチル、9-フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、または R¹-O-C(=O)-が適切な窒素保護基であるような他の部分であり；R³ は、必要に応じて置換された飽和 C₁ ~ C₈ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃ ~ C₈ アルキルまたは必要に応じて置換された C₃ ~ C₈ ヘテロアルキルであり；そして R⁶ は、必要に応じて置換された C₁ ~ C₈ アルキルであり、この方法は、

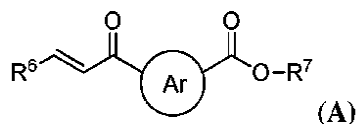
40

【0 8 7 9】

(a) 式 A :

【0 8 8 0】

【化 4 0 9】



【 0 8 8 1】

の化合物（ここで R^7 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_{20}$ アルキル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルケニル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、必要

10

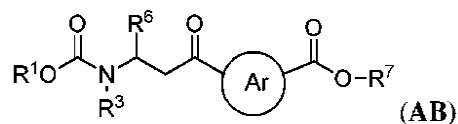
【 0 8 8 2】

適切な極性非プロトン性溶媒中で、適切な遷移金属（I I）または遷移金属（I I I）触媒の、特に、 $Cu(I I)$ 、 $Zn(I I)$ および $Yb(I I I)$ からなる群より選択される遷移金属を含む触媒の存在下で接触させることにより、必要に応じて塩形態である、式 A B：

【 0 8 8 3】

20

【化 4 1 0】



【 0 8 8 4】

のチューブバリン中間体、またはエナンチオマー混合物として、またはその中間体もしくはエナンチオマー混合物からなるかもしくはそれから本質的になる組成物を形成する工程；

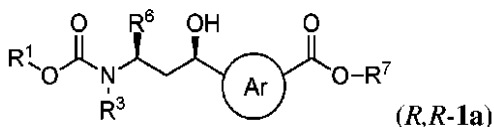
【 0 8 8 5】

30

（b）式 A B のチューブバリン中間体または組成物を、適切な還元剤と、特にキラル還元剤と接触させることにより、必要に応じて塩形態である、（R，R）一式 1 a，：

【 0 8 8 6】

【化 4 1 1】



【 0 8 8 7】

のチューブバリン化合物またはこの化合物を含むかもしくはそれから本質的になる組成物を形成する工程；

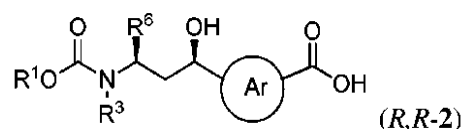
40

【 0 8 8 8】

（c）（R，R）一式 1 a のチューブバリン化合物または組成物を適切な加水分解剤と接触させることにより、必要に応じて塩形態である（R，R）一式 2：

【 0 8 8 9】

【化 4 1 2】



50

【0890】

のチューブバリン化合物またはこの化合物を含むかもしくはそれから本質的になる組成物を形成する工程；ならびに

【0891】

(d) (R, R) 一式 2 のチューブバリン化合物または組成物を適切なアシル化剤と接触させることにより、必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 2 a のチューブバリン組成物を形成する工程であって、ここで式 A、B、A B ならびに (R, R) 一式 1 a および (R, R) 一式 2 の可変基は、(R, R) 一式 2 a について定義されたとおりである、工程を包含する、方法。

10

【0892】

7. 上記方法は、上記チューブバリン組成物から、 R^6 が結合している炭素原子の立体化学が反転した、式 1、2 または 2 a のチューブバリン化合物のジアステレオマーを分離することにより、

【0893】

必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 1 a、(R, R) 一式 2 または (R, R) 一式 2 a のチューブバリン化合物を含むかまたはそれから本質的になり、そして (R, R) 一式 1 a、(R, R) 一式 2 または (R, R) 一式 2 a のチューブバリン化合物に対して、約 10 % w/w 以下、特に、約 5 % w/w 以下、さらに特に、約 1 % w/w 以下の、反転した R^6 の立体化学を有するジアステレオマーである、精製されたチューブバリン組成物、あるいは (R, R) 一式 1 a、(R, R) 一式 2 または (R, R) 一式 2 a のチューブバリン化合物が、反転した R^6 の立体化学を有するジアステレオマーに対して、約 80 % もしくはそれより高いジアステレオマー過剰率 (d. e.)、特に、約 90 % d. e.、約 95 % d. e. または約 97 % d. e である、精製されたチューブバリン組成物を得る工程をさらに包含する、実施形態 6 の方法。

20

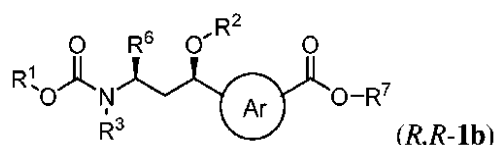
【0894】

8. 必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 1 b :

【0895】

【化 4 1 3】

30



【0896】

のチューブバリン化合物、またはこの化合物を含むかもしくはそれから本質的になる組成物を調製するための方法であって、ここで：円で囲んだ Ar は、1, 3-フェニレン、または 5 員もしくは 6 員の窒素含有 1, 3-ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり； R^1 は、フェニル、 α -ナフチル、9-フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、または $R^1-O-C(=O)-$ が適切な窒素保護基であるような他の部分であり；

40

【0897】

R^2 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_8$ アルケニルまたは必要に応じて置換された $C_2 \sim C_8$ アルキニルであるか、あるいは R^2 は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は $-CH_2-R^{2C}$ であり、ここで R^{2C} は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ エーテルまたは必要に応じて置換された不飽和 $C_2 \sim C_8$ エーテルであり；

【0898】

R^3 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキルまたは必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ ヘテロアルキルであり

50

； R^6 は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；そして R^7 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルケニル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルキニル、必要に応じて置換された $C_6 \sim C_{24}$ アリール、必要に応じて置換された $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、または R^7-O- が適切なカルボン酸保護基を与えるような他の部分であり、この方法は、

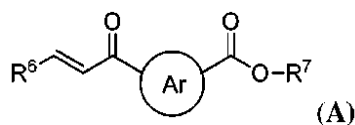
【0899】

10

(a) 式 A :

【0900】

【化414】



の化合物を、式 B : $R^3 NHC(O)OR^1$ (B) の化合物と、

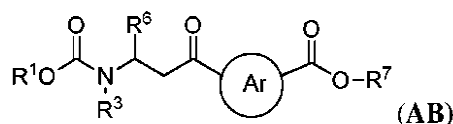
【0901】

適切な極性非プロトン性溶媒中で、適切な遷移金属 (II) または遷移金属 (III) 触媒の、特に、 $Cu(II)$ 、 $Zn(II)$ および $Yb(III)$ からなる群より選択される遷移金属を含む触媒の存在下で接触させることにより、式 AB :

20

【0902】

【化415】



【0903】

のチューブバリン中間体、またはエナンチオマー混合物として、またはその中間体もしくはエナンチオマー混合物からなるかもしくはそれから本質的になる組成物を形成する工程；

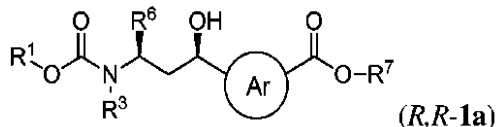
30

【0904】

(b) 式 AB のチューブバリン中間体または組成物を適切な還元剤と、特に、キラル還元剤と接触させることにより、必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 1 a :

【0905】

【化416】



40

【0906】

のチューブバリン化合物またはこの化合物を含むかしくはそれから本質的になる組成物を形成する工程；および (R, R) - 式 1 a のチューブバリン化合物または組成物を適切なアルキル化剤と接触させることにより、必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 1 b のチューブバリン組成物または化合物を形成する工程であって、ここで式 A、B および AB ならびに (R, R) - 式 1 a の可変基は、(R, R) - 式 1 b について定義されたとおりである、工程を包含する、方法。

【0907】

50

9. 上記方法は、上記チューブバリン組成物から、(R, R)一式1 aまたは(R, R)一式1 bのチューブバリン化合物の、このチューブバリン組成物からR⁶が結合している炭素原子の立体化学が反転したジアステレオマーを分離することにより、

【0908】

必要に応じて塩形態である(R, R)一式1 aまたは(R, R)一式1 bのチューブバリン化合物を含むかまたはそれから本質的になり、そして(R, R)一式1 aまたは(R, R)一式1 bのチューブバリン化合物に対して、約10%w/w以下、特に約5%w/w以下、さらに特に約1%w/w以下の反転したR⁶の立体化学を有するジアステレオマーである、精製されたチューブバリン組成物、あるいは

【0909】

10

(R, R)一式1 aまたは(R, R)一式1 bのチューブバリン化合物が、反転したR⁶の立体化学を有するジアステレオマーに対して、約80%もしくはそれより高いジアステレオマー過剰率(d. e.)、特に約90%d. e.、約95%d. e.または約97%d. eである、精製されたチューブバリン組成物を得る工程をさらに包含する、実施形態8の方法。

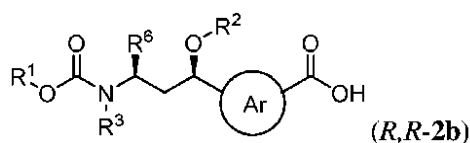
【0910】

10. (R, R)一式2 b:

【0911】

【化417】

20



【0912】

のチューブバリン化合物または必要に応じて塩形態であるこの化合物を含むかもしくはそれから本質的になる組成物を調製するための方法であって：円で囲んだArは、フェニレンまたは5員もしくは6員の窒素含有ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり；R¹は、フェニル、t-ブチル、9-フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、R¹-OC(=O)-が適切な保護基であるような他の部分であり；

30

【0913】

R²は、必要に応じて置換された飽和C₁~C₈アルキル、必要に応じて置換された不飽和C₃~C₆アルキル、必要に応じて置換されたC₂~C₆アルケニルまたは必要に応じて置換されたアルキニルであるか、またはR²はR^{2A}であり、ここでR^{2A}は-CH₂R^{2C}であり、ここでR^{2C}は、必要に応じて置換された飽和C₁~C₈エーテル、必要に応じて置換された不飽和C₂~C₈エーテルであり；そしてR³は、必要に応じて置換された飽和C₁~C₈アルキル、必要に応じて置換された不飽和C₃~C₈アルキルまたは必要に応じて置換されたC₃~C₈ヘテロアルキルであり；そしてR⁶は、必要に応じて置換されたC₁~C₈アルキルであり、この方法は、

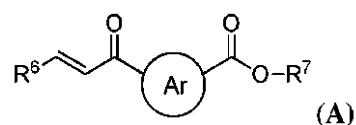
【0914】

40

(a) 式A:

【0915】

【化418】



【0916】

の化合物（ここでR⁷は、必要に応じて置換された飽和C₁~C₂₀アルキル、必要に応じて置換された不飽和C₃~C₂₀アルキル、必要に応じて置換されたC₃~C₂₀ヘテ

50

ロアルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルケニル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルキニル、必要に応じて置換された $C_6 \sim C_{24}$ アリール、必要に応じて置換された $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、または R^7-O- が適切なカルボン酸保護基を提供するような他の部分である) を、式 B: $R^3 N H C(O) O R^1$ (B) の化合物と、

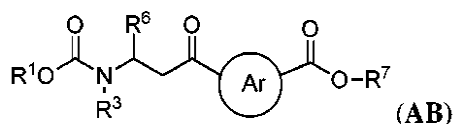
【0917】

適切な極性非プロトン性溶媒中で、適切な遷移金属 (I I) または遷移金属 (I I I) 触媒の、特に、 $Cu(I I)$ 、 $Zn(I I)$ および $Yb(I I I)$ からなる群より選択される遷移金属を含む触媒の存在下で接触させることにより、必要に応じて塩形態である、

式 A B:

【0918】

【化419】



【0919】

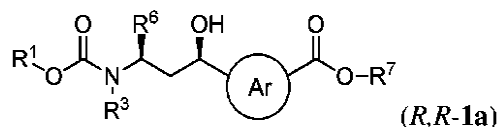
もしくはエナンチオマー混合物としてのチューブバリン中間体、またはその中間体もしくはエナンチオマー混合物からなるかもしくはそれから本質的になる組成物を形成する工程;

【0920】

(b) 式 A B のチューブバリン中間体または組成物を、適切な還元剤と、特に、キラル還元剤と接触させることにより、必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 1 a

【0921】

【化420】



【0922】

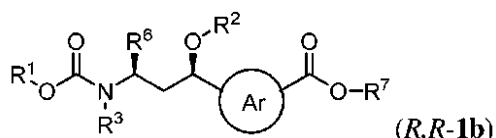
のチューブバリン化合物、またはこの化合物を含むかもしくはそれから本質的になる組成物を形成する工程;

【0923】

(e) (R, R) 一式 1 a のチューブバリン化合物または組成物を適切なアルキル化剤と接触させることにより、必要に応じて塩形態である、(R, R) 一式 1 b:

【0924】

【化421】



【0925】

のチューブバリン化合物 (ここで R^2 は、(R, R) 一式 2 b について先に定義されたとおりである) またはこの化合物を含むかもしくはそれから本質的になる組成物を形成する工程; ならびに

【0926】

(f) (R, R) 一式 1 b のチューブバリン化合物または組成物を適切な加水分解剤と接触させることにより、必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 2 b のチューブバリン化合物または組成物を形成する工程であって、

10

20

30

40

50

【0927】

ここで式A、BおよびABならびに(R, R)一式1aおよび(R, R)一式1bの可変基(単数または複数)は、(R, R)一式2bについて定義されたとおりである、工程を包含する、方法。

【0928】

11. 上記方法は、上記チューブパリン組成物から、 R^6 が結合している炭素原子の立体化学がこのチューブパリン組成物から反転した、(R, R)一式1a、(R, R)一式1bまたは(R, R)一式2bのチューブパリン化合物のジアステレオマーを分離することにより、

【0929】

必要に応じて塩形態である(R, R)一式1a、(R, R)一式1bまたは(R, R)一式2bのチューブパリン化合物を含むかまたはそれから本質的になり、そして(R, R)一式1aまたは(R, R)一式1bのチューブパリン化合物に対して、約10%w/w以下、特に約5%w/w以下、さらに特に約1%w/w以下の、反転した R^6 の立体化学を有するジアステレオマーである、精製されたチューブパリン組成物、あるいは

【0930】

(R, R)一式1a、(R, R)一式1bまたは(R, R)一式2bのチューブパリン化合物が、反転した R^6 の立体化学を有するジアステレオマーに対して、約80%もしくはそれより高いジアステレオマー過剰率(d. e.)、特に約90%d. e.、約95%d. e.または約97%d. eである、精製されたチューブパリン組成物を得る工程をさらに包含する、実施形態10の方法。

【0931】

12. 上記アシル化剤が、 $R^{2B}C(O)Cl$ または $[R^{2B}C(O)]_2O$ の構造を有し、ここで R^{2B} は、飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニルまたは必要に応じて置換された $C_2 \sim C_4$ アルキニルである、実施形態6または7の方法。

【0932】

13. R^{2B} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CH_2$ または $-CHC \equiv CH$ であり、特に $-CH_3$ である、実施形態12の方法。

【0933】

14. 上記アルキル化剤は、 $R^{2A}X$ または $R^{2C}-CH_2X$ であり、ここで R^{2A} は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、 R^{2C} は $C_1 \sim C_8$ エーテルであり、そしてXは、Br、I、 $-OTs$ 、 $-OMs$ 、または他の適切な脱離基である、実施形態8～11のいずれか1つの方法。

【0934】

15. 上記遷移(II)金属触媒はCu(II)を含む、上記実施形態のいずれか1つの方法。

【0935】

16. 上記遷移(II)金属触媒は、 $Cu(OTf)_2$ 、 $Cu(SbF_6)_2$ 、または $CuCl_2$ を含み、特に $Cu(OTf)_2$ を含む、実施形態15の方法。

【0936】

17. 上記適切な極性非プロトン性溶媒は、アセトニトリル、ジクロロメタン、THF、ジオキサン、またはこれらの溶媒のうちの2つもしくは3つの混合物であり、特にジクロロメタンである、上記実施形態のいずれか1つの方法。

【0937】

18. 上記キラル還元剤は BH_3-DMS を含む、上記実施形態のいずれか1つの方法。

【0938】

19. 上記キラル還元剤は (S) - (-) - C B S をさらに含む、実施形態 18 の方法。

【0939】

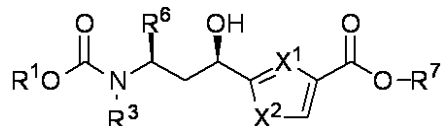
20. 円で囲んだ Ar は、5 員の窒素含有 1, 3 - ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものである、上記実施形態のいずれか 1 つの請求項の方法。

【0940】

21. (R, R) - 式 1 a のチューブバリン化合物が

【0941】

【化 4 2 2】



の構造を有し、

【0942】

ここで X¹ は =N- であり、かつ X² は、S、O、または N(R^{X2})- であるか、あるいは X¹ は =C(R^{X1})- であり、かつ X² は NR^{X2} であり、ここで R^{X1} および R^{X2} は独立して、-H、-CH₃ または -CH₂CH₃ からなる群より選択され；そして

【0943】

R¹ は、フェニル、t-ブチル、9-フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、または R¹-OC(=O)- が適切な窒素保護基であるような他の部分であり；そして R³ は、必要に応じて置換された飽和 C₁~C₆ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃~C₆ アルキルまたは必要に応じて置換された C₃~C₆ ヘテロアルキルであり；R⁶ は C₁~C₆ アルキルであり；そして R⁷ は、必要に応じて置換された飽和 C₁~C₂₀ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃~C₂₀ アルキル、必要に応じて置換された C₃~C₂₀ ヘテロアルキル、必要に応じて置換された C₂~C₂₀ アルケニル、必要に応じて置換された C₃~C₂₀ ヘテロアルケニル、必要に応じて置換された C₂~C₂₀ アルキニル、必要に応じて置換された C₃~C₂₀ ヘテロアルキニル、必要に応じて置換された C₆~C₂₄ アリール、必要に応じて置換された C₅~C₂₄ ヘテロアリールもしくは必要に応じて置換された C₃~C₂₀ ヘテロシクリル、または R⁷-O- が適切なカルボン酸保護基を提供するような他の部分である、

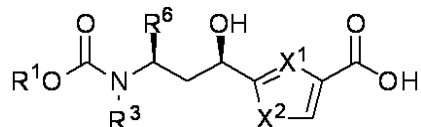
実施形態 2 ~ 20 のいずれか 1 つの方法。

【0944】

22. 必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 2 のチューブバリン化合物は：

【0945】

【化 4 2 3】



の構造を有し、

【0946】

ここで X は NH または O であり；そして X¹ は =N- であり、かつ X² は、S、O、もしくは -N(R^{X2})- であるか、または X¹ は =C(R^{X1})- であり、かつ X² は -N(R^{X2})- であり、ここで R^{X1} および R^{X2} は独立して、-H、-CH₃ および -CH₂CH₃ からなる群より選択され；そして

【0947】

R^1 は、フェニル、*t*-ブチル、9-フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、または $R^1-OC(=O)-$ が適切なアミノ保護基のような他の部分であり； R^3 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキルまたは必要に応じて置換された $C_3 \sim C_6$ ヘテロアルキルであり；そして R^6 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態 4～7 のいずれか 1 つの方法。

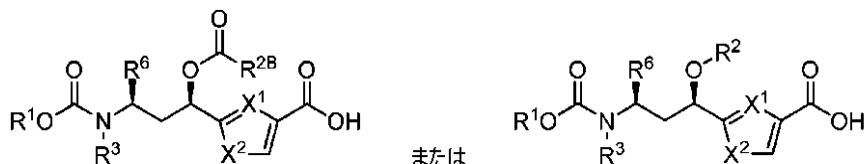
【0948】

23. 必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 2 a または (R, R) - 式 2 b のチューバリン化合物は、それぞれ

【0949】

10

【化 4 2 4】



の構造を有し、

【0950】

ここで R^1 は、必要に応じて置換されたフェニル、*t*-ブチル、9-フルオレニルもしくはアリル、または $R^1-OC(=O)-$ が適切な窒素保護基であるような他の部分であり；

20

【0951】

R^2 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは必要に応じて置換されたアルキニルであるか、または R^2 は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は $-CH_2R^{2C}$ であり；

【0952】

X は、NH または O であり；そして X^1 は $=N-$ であり、かつ X^2 は、S、O、もしくは NR^{X2} であるか、または X^1 は $=CR^{X1}$ であり、かつ X^2 は、 NR^{X2} であり、ここで R^{X1} および R^{X2} は独立して、 $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ からなる群より選択され； R^{2B} および R^{2C} は、先に定義されたとおりであり；そして

30

【0953】

R^3 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキルまたは必要に応じて置換された $C_3 \sim C_6$ ヘテロアルキルであり；そして R^6 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態 6 もしくは 7 の方法、または実施形態 10 もしくは 11 の方法。

【0954】

24. X^1 は $=N$ である、実施形態 21、22 または 23 の方法。

【0955】

25. X^2 は S である、実施形態 21～24 のいずれか 1 つの請求項の方法。

40

【0956】

26. R^3 は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルである、上記実施形態のいずれか 1 つの方法。

【0957】

27. R^3 はメチルである、実施形態 26 の方法。

【0958】

28. R^6 は $C_1 \sim C_4$ アルキルである、上記実施形態のいずれか 1 つの方法。

【0959】

29. R^6 はイソプロピルである、実施形態 28 の方法。

【0960】

50

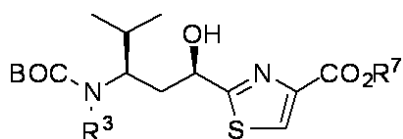
30. R^1 は t -ブチルである、上記実施形態のいずれか 1 つの方法。

【0961】

31. (R, R) - 式 1 a のチューブバリン化合物は、

【0962】

【化425】



【0963】

10

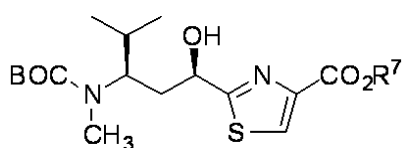
の構造を有し、ここで R^3 は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルである、実施形態 21 の方法。

【0964】

32. (R, R) - 式 1 a のチューブバリン化合物は、

【0965】

【化426】



20

【0966】

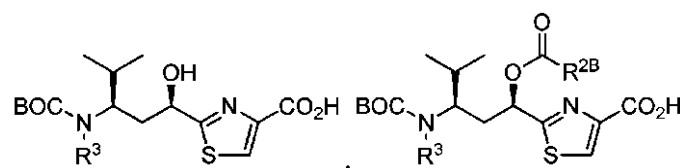
の構造を有し、ここで R^7 は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である、実施形態 31 の方法。

【0967】

33. 各々が必要に応じて塩形態である、(R, R) - 式 2、(R, R) - 式 2 a および (R, R) - 式 2 b のチューブバリン化合物は、それぞれ

【0968】

【化427】

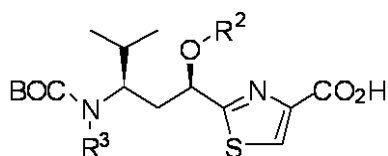


30

および

【0969】

【化428】



40

【0970】

の構造を有し、ここで R^2 は、飽和 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、特に、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ であるか、あるいは

【0971】

R^2 は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は $-CH_2R^{2C}$ であり、ここで R^{2C} は $C_1 \sim C_4$ エーテルであり、特に、 R^{2C} は、 $-OCH_3$ または $-OCH_2CH_3$ であり；

【0972】

R^{2B} は、飽和 $C_1 \sim C_4$ アルキル、不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキル、または $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、特に、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH$

50

(CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)₃、-CH₂CH=CH₂、-CH₂C(CH₃)=CH₂、-CH=CH₂、-CH=CHCH₃、または-C(CH₃)=CH₂であり；そして

【0973】

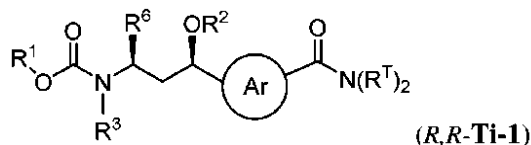
R³は、必要に応じて置換されたC₁～C₄アルキルであり、特に、-CH₃または-CH₂CH₂CH₃である、
実施形態22または23の方法。

【0974】

34. 必要に応じて塩形態である(R, R)一式Ti-1:

【0975】

【化429】



【0976】

のチューブリシン中間体、あるいはこの中間体を含むかまたはそれから本質的になる組成物を調製するための方法であって、ここで：円で囲んだArは、5員もしくは6員の窒素含有1, 3-ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり；

【0977】

R¹は、フェニル、t-ブチル、9-フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、またはR¹-O-C(=O)-が適切な窒素保護基であるような他の部分であり；

【0978】

R²は、-Hまたは必要に応じて置換された飽和C₁～C₆アルキル、必要に応じて置換された不飽和C₃～C₆アルキル、必要に応じて置換されたC₂～C₆アルケニルまたは必要に応じて置換されたC₂～C₆アルキニルであるか、あるいは

【0979】

R²はR^{2A}であり、ここでR^{2A}は-CH₂R^{2C}であり、ここでR^{2C}は、必要に応じて置換された飽和C₁～C₆エーテルまたは必要に応じて置換された不飽和C₂～C₆エーテルであるか、あるいはR^{2A}は-C(=O)R^{2B}であり、ここでR^{2B}は、必要に応じて置換された飽和C₁～C₆アルキル、必要に応じて置換された不飽和C₃～C₆アルキル、必要に応じて置換されたC₂～C₆アルケニルまたは必要に応じて置換されたC₂～C₆アルキニルであり；

【0980】

R³は、必要に応じて置換された飽和C₁～C₈アルキル、必要に応じて置換された不飽和C₃～C₈アルキル、または必要に応じて置換されたC₃～C₈ヘテロアルキルであり；

【0981】

R⁶は、必要に応じて置換されたC₁～C₈アルキルであり；そして

【0982】

一方のR^Tは、水素、必要に応じて置換された飽和C₁～C₈アルキルまたは必要に応じて置換された不飽和C₃～C₈アルキルであり、そして他方のR^Tは、必要に応じて置換されたC₁～C₈アルキル、必要に応じて置換された飽和C₁～C₈アルキル、必要に応じて置換された不飽和C₃～C₈アルキル、または必要に応じて置換されたC₃～C₈ヘテロアルキルであり、この方法は、

【0983】

(a) 必要に応じて塩形態である、(R, R)一式2、(R, R)一式2aまたは(R

10

20

30

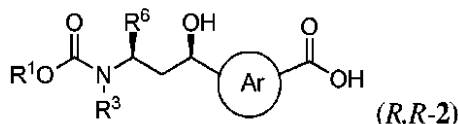
40

50

、 (R) －式 2 b のチューブバリン化合物（ここで (R, R) －式 2、 (R, R) －式 2 a および (R, R) －式 2 b のチューブバリン化合物は、それぞれ

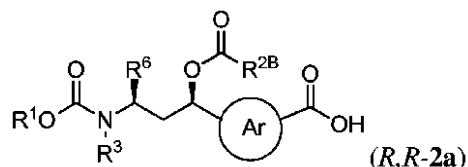
【0984】

【化430】



【0985】

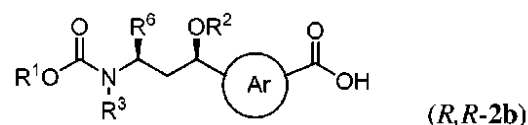
【化431】



および

【0986】

【化432】



【0987】

の構造を有する）、あるいはこれらのチューブバリン化合物のうちの1つを含むかまたはそれからなる組成物（ここで R^1 は、フェニル、 t -ブチル、9-フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、または $R^1-O-C(=O)-$ が適切な窒素保護基であるような他の部分であり、そして

【0988】

R^2 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは必要に応じて置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニルであるか、あるいは R^2 は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は $-CH_2R^{2C}$ であり、ここで R^{2C} は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_6$ エーテルまたは必要に応じて置換された不飽和 $C_2 \sim C_6$ エーテルであり、そして (R, R) －式 2、 (R, R) －式 2 a および (R, R) －式 2 b の残りの可変基は、 (R, R) －式 T 1 について定義されたとおりであり、 (R, R) －式 2、 (R, R) －式 2 a および (R, R) －式 2 b のチューブバリン化合物またはその組成物は、それぞれ実施形態 7、9 および 11 の方法に従って調製される）を、

【0989】

必要に応じて塩形態である、 $HN(R^T)_2$ の構造を有する式 C のアミン化合物（ここで各 R^T は (R, R) －式 T i - 1 について定義されたとおりである）と、第一のカップリング剤の存在下で、そして必要に応じて第一のヒンダード塩基の存在下で接触させることにより、必要に応じて塩形態である、 (R, R) －式 T i - 1 のチューブリシン中間体、またはこの中間体を含むかもしくはそれから本質的になる組成物を形成する工程であって、ここで (R, R) －式 T i - 1 のチューブリシン中間体は、 (R, R) －式 3、 (R, R) －式 3 a または (R, R) －式 3 b :

【0990】

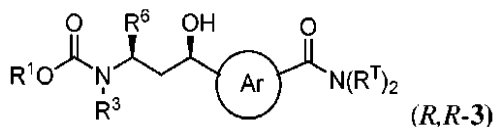
10

20

30

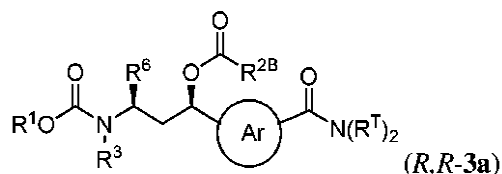
40

【化 4 3 3】



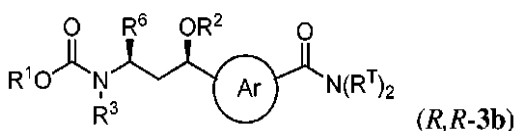
【0 9 9 1】

【化 4 3 4】



【0 9 9 2】

【化 4 3 5】



【0 9 9 3】

の構造を有し、ここで R^2 は、(R, R) 一式 2 b からのその意味を保持し、そして (R, R) 一式 3、(R, R) 一式 3 a、および (R, R) 一式 3 b の残りの可変基は、式 C および (R, R) 一式 T i - 1 について定義されたとおりである、工程

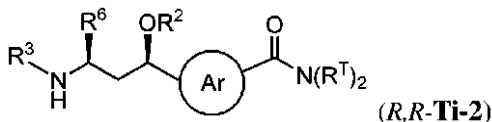
20

【0 9 9 4】

3 5. 必要に応じて塩形態である、(R, R) 一式 T i - 2 :

【0 9 9 5】

【化 4 3 6】



30

【0 9 9 6】

のチュープリシン中間体またはその中間体からなるかもしくはそれから本質的になる組成物を調製するための方法であって、ここで：円で囲んだ A r は、5 員もしくは 6 員の窒素含有 1, 3-ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり、ここで

【0 9 9 7】

R^2 は、-H、または必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_8$ アルケニルまたは必要に応じて置換された $C_2 \sim C_8$ アルキニルであるか、あるいは

40

【0 9 9 8】

R^2 は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は $-CH_2 R^{2C}$ であり、ここで R^{2C} は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_8$ エーテル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_8$ アルケニル、または必要に応じて置換された $C_2 \sim C_8$ アルキニルであるか、あるいは R^{2A} は $-C(=O) R^{2B}$ であり、ここで R^{2B} は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_8$ アルケニル、または必要に応じて置換された $C_2 \sim C_8$ アルキニルであり；そして

【0 9 9 9】

R^3 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキル、または必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ ヘテロアルキルであ

50

り；

【1000】

R^6 は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；そして

【1001】

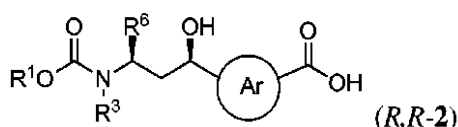
一方の R^T は、水素、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたは必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキルであり、そして他方の R^T は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキル、または必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ ヘテロアルキルであり、この方法は、

【1002】

(g) (R, R) 一式 2、(R, R) 一式 2 a または (R, R) 一式 2 b のチューブパリン化合物（ここで (R, R) 一式 2、(R, R) 一式 2 a および (R, R) 一式 2 b のチューブパリン化合物は、それぞれ

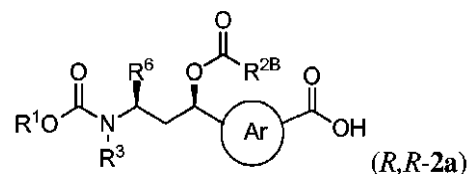
【1003】

【化 4 3 7】



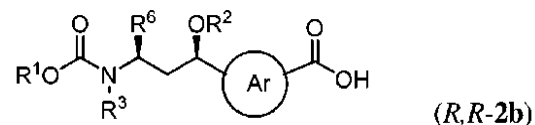
【1004】

【化 4 3 8】



【1005】

【化 4 3 9】



【1006】

の構造を有する）、あるいは必要に応じて塩形態であるこれらの化合物を含むかまたはそれから本質的になる組成物（ここで R^1 は、フェニル、*t*-ブチル、9-フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、または $R^1-O-C(=O)-$ が適切な窒素保護基であるような他の部分であり；そして

【1007】

R^2 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_8$ アルケニルまたは必要に応じて置換された $C_2 \sim C_8$ アルキニルであるか、あるいは R^2 は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は $-CH_2R^{2C}$ であり、そして残りの可変基は、(R, R) 一式 Ti-2 について定義されるとおりであり、ここで各々が必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 2、(R, R) 一式 2 a および (R, R) 一式 2 b のチューブパリン化合物、またはその組成物は、それぞれ実施形態 7、9 および 11 の方法に従って調製される) を、

【1008】

$HN(R^T)_2$ の構造を有する、必要に応じて塩形態である式 C のアミン（ここで各 R^T は (R, R) 一式 Ti-2 について定義されたとおりである）と、第一のカップリング剤の存在下で、そして必要に応じて第一のヒンダード塩基の存在下で接触させることにより、必要に応じて塩形態である、および／またはその活性化エステルとしての、(R, R

10

20

30

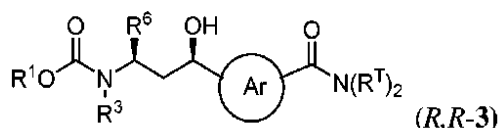
40

50

) 一式 3、(R, R) 一式 3 a または (R, R) 一式 3 b :

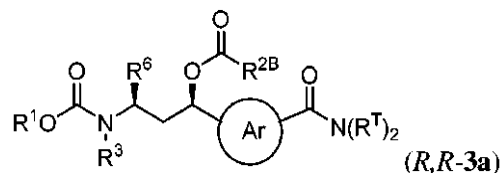
【1009】

【化440】



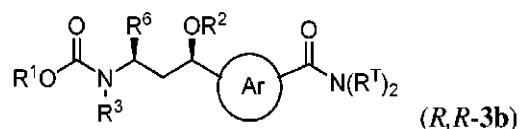
【1010】

【化441】



【1011】

【化442】



【1012】

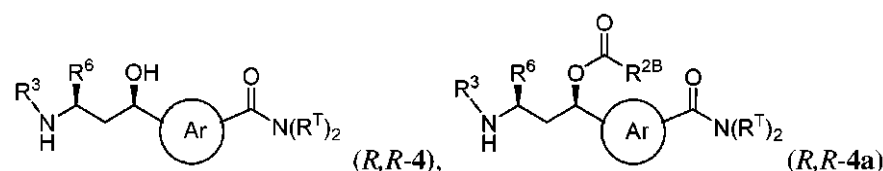
の構造を有する (R, R) 一式 T i - 1 のチューブリシン中間体、あるいはこれらのチューブリシン中間体のうちの 1 つを含むかまたはそれから本質的になる組成物を形成する工程であって、ここで R¹ および R² は、(R, R) 一式 2 b について定義されたとおりであり、そして残りの可変基は、(R, R) 一式 T i - 2 について定義されたとおりである、工程；ならびに

【1013】

(h) 必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 3、(R, R) 一式 3 a、または (R, R) 一式 3 b のチューブリシン中間体または組成物を、適切な第一の脱保護剤と接触させることにより、(R, R) 一式 T i - 2 のチューブリシン中間体または組成物を形成する工程であって、ここで (R, R) 一式 T i - 2 のチューブリシン中間体は、それぞれ (R, R) 一式 4、(R, R) 一式 4 a または (R, R) 一式 4 b :

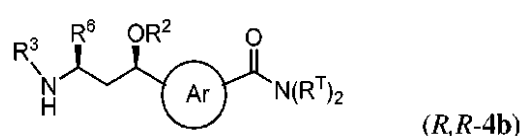
【1014】

【化443】



【1015】

【化444】



【1016】

の構造を有し、ここで R² は (R, R) 一式 2 b について定義されたとおりであり、そして残りの可変基は、(R, R) 一式 T i - 2 について定義されたとおりである、工程を包含する、方法。

【1017】

10

20

30

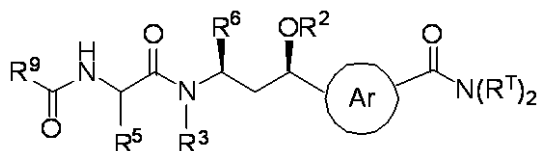
40

50

36. 必要に応じて塩形態である

【1018】

【化445】



【1019】

の構造を有するチューブリシン中間体またはチューブリシン化合物、あるいはこのチューブリシン化合物または中間体を含む組成物を調製するための方法であって、ここで：円で囲んだArは、5員もしくは6員の窒素含有1, 3-ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり；

10

【1020】

R²は、-H、または必要に応じて置換された飽和C₁～C₈アルキル、必要に応じて置換された不飽和C₃～C₈アルキル、必要に応じて置換されたC₂～C₈アルケニル、または必要に応じて置換されたC₂～C₈アルキニルであるか、あるいはR²はR^{2A}であり、ここでR^{2A}は-CH₂R^{2C}であり、ここでR^{2C}は、必要に応じて置換された飽和C₁～C₈エーテルまたは必要に応じて置換された不飽和C₂～C₈エーテルであるか、あるいはR^{2A}は-C(=O)R^{2B}であり、ここでR^{2B}は、必要に応じて置換された飽和C₁～C₈アルキル、必要に応じて置換された不飽和C₃～C₈アルキル、必要に応じて置換されたC₂～C₈アルケニル、または必要に応じて置換されたC₂～C₈アルキニルであり；そして

20

【1021】

R³は、必要に応じて置換された飽和C₁～C₈アルキル、必要に応じて置換された飽和C₃～C₈アルキル、または必要に応じて置換されたC₃～C₈ヘテロアルキルであり；R⁵およびR⁶は独立して、必要に応じて置換されたC₁～C₈アルキルであり；

【1022】

一方のR^Tは、水素、必要に応じて置換された飽和C₁～C₈アルキルまたは必要に応じて置換された不飽和C₃～C₈アルキルであり、そして他方のR^Tは、必要に応じて置換されたC₁～C₈アルキル、必要に応じて置換された飽和C₁～C₈アルキル、必要に応じて置換された不飽和C₃～C₈アルキル、または必要に応じて置換されたC₃～C₈ヘテロアルキルであり；そして

30

【1023】

R⁹は-OR^{1A}であり、その結果、チューブリシン中間体は(R, R)-式Ti-3であり、ここでR^{1A}は、R¹とは無関係に、必要に応じて置換されたフェニル、トープチル、9-フルオレニル、もしくはアリル、またはR^{1A}-OC(=O)-が独立して適切な窒素保護基のような他の部分であるか；

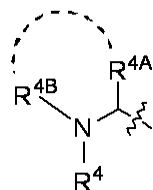
【1024】

あるいはR⁹は：

40

【1025】

【化446】



またはその塩の構造を有し、その結果、チューブリシン化合物は、(R, R)-式Tであり、

【1026】

50

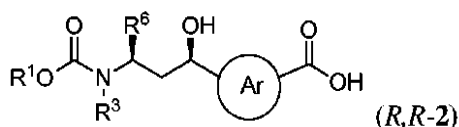
ここで R^4 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり； R^{4a} は、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim C_8$ アルキルであり； R^{4b} は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_8$ アルキルであるか、または両方が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、湾曲した破線により示されるように、必要に応じて置換された 5 員、6 員、7 員、または 8 員の窒素含有ヘテロシクリルを規定し；そして波線は、(R, R) 一式 T のチューブリシン化合物の残部への共有結合の部位を示し、この方法は、

【1027】

(g) 必要に応じて塩形態である、(R, R) 一式 2、(R, R) 一式 2a もしくは (R, R) 一式 2b のチューブパリン中間体、またはこれらの中間体のうちの 1 つを含むかまたはそれから本質的になる組成物（ここで (R, R) 一式 2、(R, R) 一式 2a および (R, R) 一式 2b のチューブパリン化合物は、

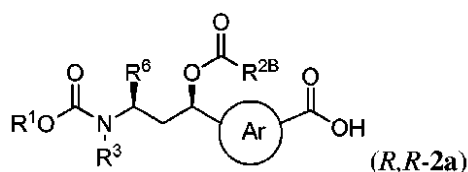
【1028】

【化447】



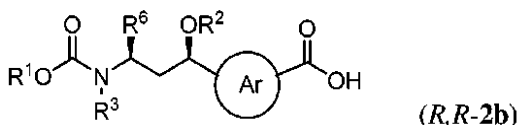
【1029】

【化448】



【1030】

【化449】



【1031】

の構造を有し、ここで R^2 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_8$ アルケニル、または必要に応じて置換された $C_2 \sim C_8$ アルキニルであるか、あるいは R^2 は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は $-CH_2R^{2C}$ であり、ここで残りの可変基は、(R, R) 一式 Ti-3 について定義されたとおりであり、そして (R, R) 一式 2、(R, R) 一式 2a または (R, R) 一式 2b のチューブパリン化合物または組成物は、それぞれ実施形態 7、9 または 11 に従って調製される) を、

【1032】

$HN(R^T)_2$ の構造を有する、必要に応じて塩形態である式 C のアミン（ここで各 R^T は (R, R) 一式 Ti-3 について定義されたとおりである）と、第一のカップリング剤の存在下で、そして必要に応じて第一のヒンダード塩基の存在下で接触させることにより、必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 Ti-1 のチューブリシン中間体の、またはその中間体もしくは塩を含む組成物を形成する工程であって、ここで (R, R) 一式 Ti-1 のチューブリシン中間体は、(R, R) 一式 3、(R, R) 一式 3a または (R, R) 一式 3b :

【1033】

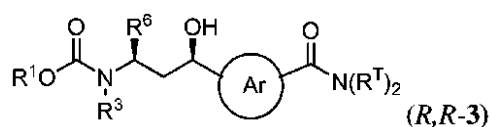
10

20

30

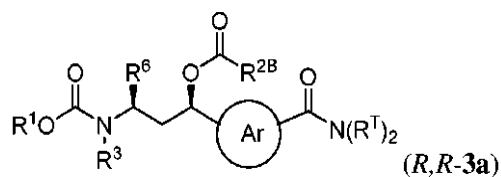
40

【化 4 5 0】



【1 0 3 4】

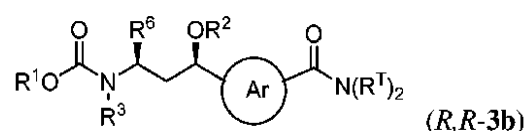
【化 4 5 1】



10

【1 0 3 5】

【化 4 5 2】



【1 0 3 6】

の構造を有し、ここで R¹ および R² は、(R, R) 一式 2、(R, R) 一式 2 a および (R, R) 一式 2 b について定義されるとおりであり、そして残りの可変基は、(R, R) 一式 T i - 3 について定義されるとおりである、工程；

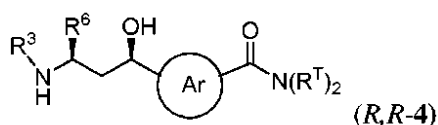
20

【1 0 3 7】

(h) (R, R) 一式 3、(R, R) 一式 3 a、もしくは (R, R) 一式 3 b のチューブリシン中間体またはその組成物を、適切な第一の脱保護剤と接触させることにより、(R, R) 一式 T i - 2 のチューブリシン中間体を形成する工程であって、ここで (R, R) 一式 T i - 2 のチューブリシン中間体は、(R, R) 一式 4、(R, R) 一式 4 a または (R, R) 一式 4 b：

【1 0 3 8】

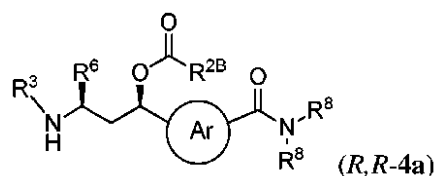
【化 4 5 3】



30

【1 0 3 9】

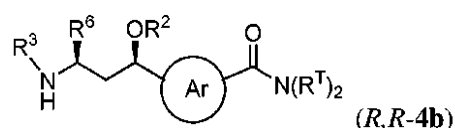
【化 4 5 4】



40

【1 0 4 0】

【化 4 5 5】



【1 0 4 1】

の構造を有し、ここで可変基は、(R, R) 一式 3、(R, R) 一式 3 a、または (R, R) 一式 3 b からのそれらの意味を保持する、工程；

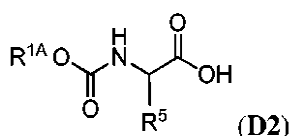
50

【1042】

(i) (R, R) - 式 4、(R, R) - 式 4 a もしくは (R, R) - 式 4 b のチューブリシン中間体、またはその組成物を、必要に応じて塩形態である

【1043】

【化456】



【1044】

10

の構造を有する式 D 2 の保護されたアミノ酸、およびその活性化エステル（ここで R^{1A} は、 R^1 とは無関係に、必要に応じて置換されたフェニル、トープチル、9-フルオレニル、もしくはアリル、または $R^{1A}-O-C(=O)-$ が独立して適切な窒素保護基であるような他の部分であり、そして R^5 は (R, R) - 式 T i - 3 について定義されたとおりである）と、第二のカップリング剤の存在下で、そして必要に応じて第二のヒンダード塩基の存在下で接触させることにより、必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 T i - 3 のチューブリシン中間体、あるいはこの中間体を含むかまたはそれから本質的になるその組成物を形成する工程であって、

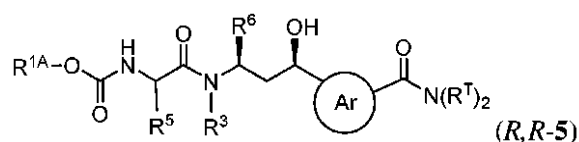
【1045】

20

ここで (R, R) - 式 T i - 3 のチューブリシン中間体は、(R, R) - 式 5、(R, R) - 式 5 a または (R, R) - 式 5 b :

【1046】

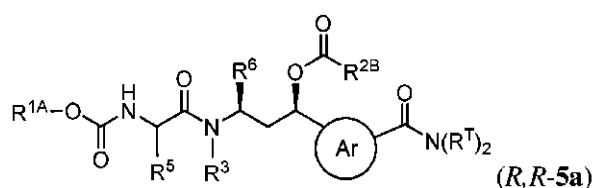
【化457】



【1047】

【化458】

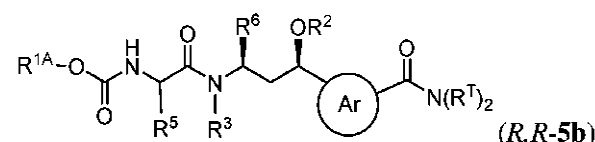
30



【1048】

【化459】

40



【1049】

の構造を有し、ここで可変基は、D 1 について定義されたとおりであり、そして残りの可変基は、(R, R) - 式 4、(R, R) - 式 4 a または (R, R) - 式 4 b からのそれらの意味を保持する、工程、あるいは

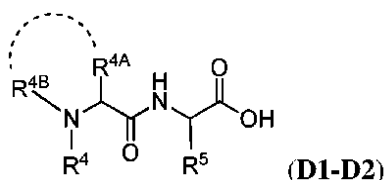
【1050】

(i') 必要に応じて塩形態である、(R, R) - 式 4、(R, R) - 式 4 a または (R, R) - 式 4 b のチューブリシン中間体、あるいはこれらの中間体のうちの 1 つを含むかまたはそれから本質的になる組成物を、必要に応じて塩形態である

【1051】

50

【化 4 6 0】



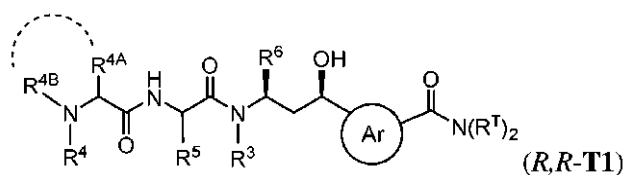
【1 0 5 2】

の構造を有する式 D 1 - D 2 のジペプチドまたはその活性化エステルと、第二のカップリング剤の存在下で、そして必要に応じて第二のヒンダード塩基の存在下で接触させる工程であって、ここで R^4 、 R^{4A} 、 R^{4B} および R^5 は、(R, R) - 式 T i - 3 について定義されたとおりであり、これによって、必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 T のチューブリシン化合物、あるいはこの化合物を含むかまたはそれから本質的になる組成物を形成する工程であって、ここでこのように調製された (R, R) - 式 T のチューブリシン化合物は、(R, R) - 式 T 1、(R, R) - 式 T 1 A または (R, R) - 式 T 1 B :

10

【1 0 5 3】

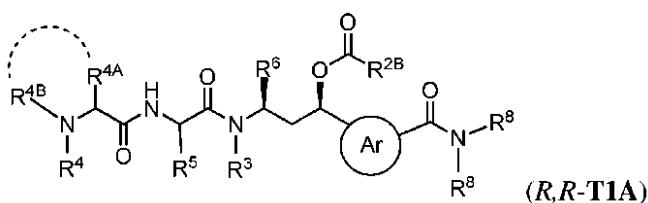
【化 4 6 1】



20

【1 0 5 4】

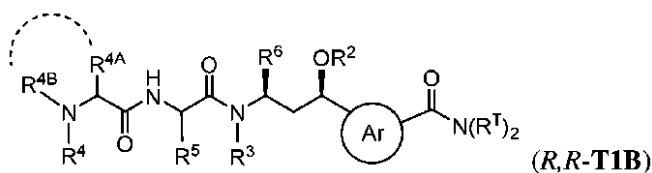
【化 4 6 2】



30

【1 0 5 5】

【化 4 6 3】



【1 0 5 6】

の構造を有し、ここで R^2 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_8$ アルケニル、または必要に応じて置換された $C_2 \sim C_8$ アルキニルであるか、あるいは R^2 は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は $-CH_2R^{2C}$ であり、そして残りの可変基は、ジペプチド D 1 - D 2、および (R, R) - 式 4、(R, R) - 式 4 a または (R, R) - 式 4 b からのそれらの意味を保持する、工程を包含する、方法。

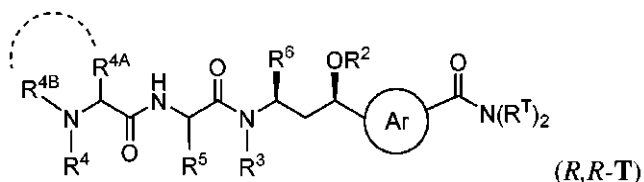
40

【1 0 5 7】

37. 必要に応じて塩形態である (R, R) - 式 T

【1 0 5 8】

【化 4 6 4】



【1059】

のチューブリシン化合物またはこの化合物を含むかもしくはそれから本質的になる組成物を調製する方法であって、ここで円で囲んだ Ar は、5 員もしくは 6 員の窒素含有 1, 3-ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり；

10

【1060】

R² は、-H、または必要に応じて置換された飽和 C₁～C₈ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃～C₈ アルキル、必要に応じて置換された C₂～C₈ アルケニル、または必要に応じて置換された C₂～C₈ アルキニルであるか、あるいは R² は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は -CH₂R^{2C} であり、ここで R^{2C} は、必要に応じて置換された飽和 C₁～C₈ エーテルまたは必要に応じて置換された不飽和 C₂～C₈ エーテルであるか、あるいは R^{2A} は -C(=O)R^{2B} であり、ここで R^{2B} は、必要に応じて置換された飽和 C₁～C₈ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃～C₈ アルキル、必要に応じて置換された C₂～C₈ アルケニル、または必要に応じて置換された C₂～C₈ アルキニルであり；

20

【1061】

R³ は、必要に応じて置換された飽和 C₁～C₈ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃～C₈ アルキル、または必要に応じて置換された C₃～C₈ ヘテロアルキルであり；R⁴ は C₁～C₄ アルキルであり；R^{4A} は、水素または必要に応じて置換された C₁～C₈ アルキルであり；R^{4B} は、必要に応じて置換された C₁～C₈ アルキルであるか、または両方が、これらが結合している窒素原子と一緒に、湾曲した破線により示されるように、必要に応じて置換された 5 員、6 員、7 員、または 8 員の窒素含有ヘテロシクリルを規定し；そして R⁵ および R⁶ は独立して、必要に応じて置換された C₁～C₈ アルキルであり；

【1062】

30

一方の R^T は、水素、必要に応じて置換された飽和 C₁～C₈ アルキルまたは必要に応じて置換された不飽和 C₃～C₈ アルキルであり、そして他方の R^T は、必要に応じて置換された C₁～C₈ アルキル、必要に応じて置換された飽和 C₁～C₈ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃～C₈ アルキル、または必要に応じて置換された C₃～C₈ ヘテロアルキルであり；この方法は、

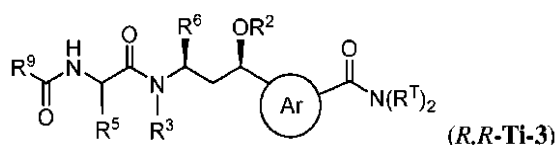
【1063】

(i) チューブリシン中間体（この化合物は、(R, R) - 式 Ti - 3 :

【1064】

【化 4 6 5】

40



【1065】

の構造を有する）あるいはこのチューブリシン中間体を含むかまたはそれから本質的になる組成物（ここで R⁹ は -OR^{1A} であり、ここで R^{1A} は、必要に応じて置換されたフェニル、トープチル、9-フルオレニル、もしくはアリル、または R^{1A} - OC(=O)- が適切な窒素保護基であるような他の部分であり、そして残りの可変基は、(R, R) - 式 T について定義されるとおりであり；そして (R, R) - 式 Ti - 3 のチューブリシン中間体は、実施形態 36 の工程 (g) および (h) に従って調製される）を、

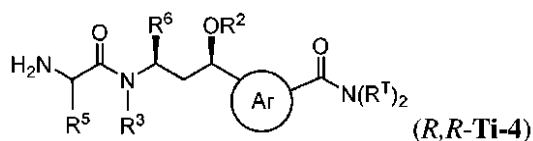
50

【1066】

第二の適切な脱保護剤と接触させることにより、必要に応じて塩形態である（R，R）
一式Ti-4：

【1067】

【化466】



【1068】

10

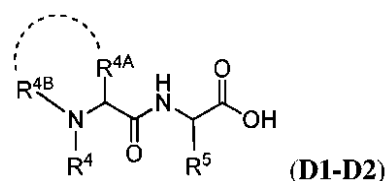
のチューブリシン中間体またはその中間体からなるかもしくはそれから本質的になる組成物を提供する工程であって、ここで可変基は、（R，R）一式Ti-3からのそれらの意味を保持する、工程；ならびに

【1069】

（i'）必要に応じて塩形態である（R，R）一式Ti-4のチューブリシン中間体または組成物を、必要に応じて塩形態である

【1070】

【化467】



20

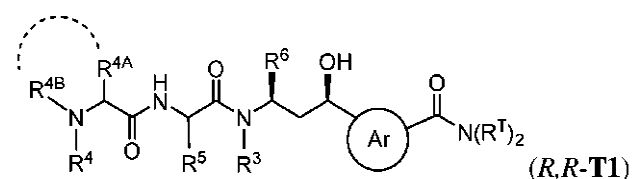
【1071】

の構造を有する式D1-D2のジペプチドまたはその活性化エステルと、第三のカップリング剤の存在下で、そして必要に応じて第三のヒンダード塩基の存在下で接触させることにより、必要に応じて塩形態である、（R，R）一式T1、（R，R）一式T1Aまたは（R，R）一式T1B：

【1072】

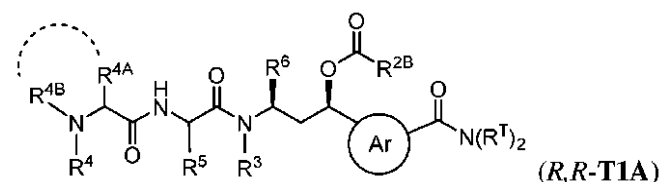
【化468】

30



【1073】

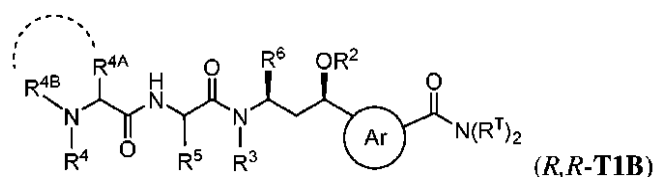
【化469】



40

【1074】

【化470】



50

【1075】

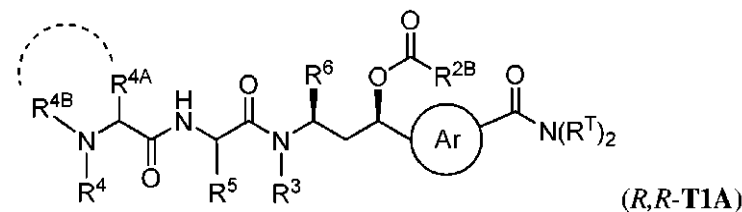
の構造を有する (R, R) 一式 T のチューブリシン化合物またはその組成物、あるいはこの化合物を含むかまたはそれから本質的になる組成物を形成する工程であって、ここで R^2 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_8$ アルケニル、または必要に応じて置換された $C_2 \sim C_8$ アルキニルであるか、あるいは R^2 は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は $-CH_2R^{2C}$ であり、ここで R^{2B} および R^{2C} ならびに残りの可変基は、(R, R) 一式 T について定義されるとおりである、工程を包含する、方法。

【1076】

38. 必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 T 1 A :

【1077】

【化471】



【1078】

のチューブリシン化合物、またはこの化合物を含むかもしくはそれから本質的になる組成物を調製する方法であって、ここで円で囲んだ Ar は、5員もしくは6員の窒素含有 1, 3-ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり； R^{2B} は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_8$ アルケニル、または必要に応じて置換された $C_2 \sim C_8$ アルキニルであり； R^3 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキル、または必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ ヘテロアルキルであり；

【1079】

R^4 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり； R^{4a} は、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim C_8$ アルキルであり； R^{4B} は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_8$ アルキルであるか、または両方が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、湾曲した破線により示されるように、必要に応じて置換された 5 員、6 員、7 員、または 8 員の窒素含有ヘテロシクリルを規定し；そして R^5 および R^6 は独立して、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

【1080】

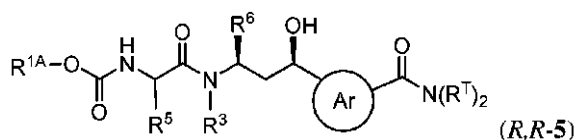
一方の R^T は、水素、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたは必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキルであり、そして他方の R^T は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキル、または必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ ヘテロアルキルであり；この方法は、

【1081】

(i) (R, R) 一式 5 :

【1082】

【化472】



【1083】

10

20

30

40

50

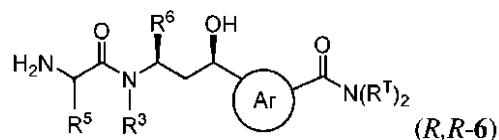
のチューブリシン中間体、あるいはこの化合物を含むかまたはそれから本質的になる組成物（ここで R^{1A} は、必要に応じて置換されたフェニル、 t -ブチル、 9 -フルオレニル、もしくはアリル、または $R^{1A}-O-C(=O)-$ が独立して適切な窒素保護基のような他の部分であり、そして残りの可変基は、 (R, R) - 式 T 1 A について定義されるとおりであり、チューブリシン中間体は、実施形態 36 の工程 (g) ~ (i) に従って調製される) を、

【1084】

第二の適切な脱保護剤と接触させることにより、必要に応じて塩形態である、 (R, R) - 式 6 :

【1085】

【化473】



【1086】

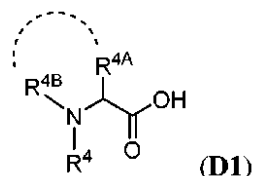
のチューブリシン中間体またはこの化合物を含むかもしくはそれから本質的になる組成物を提供する、工程 ; ならびに

【1087】

(i") (R, R) - 式 6 のチューブリシン中間体または組成物を、必要に応じて塩形態である

【1088】

【化474】



【1089】

の構造を有する式 D 1 の非天然アミノ酸またはその活性化エステルと、必要に応じて第三のヒンダード塩基の存在下で（ここで D 1 の可変基は (R, R) - 式 T 1 A について定義されたとおりである）、第三のカップリング剤の存在下で接触させることにより、必要に応じて塩形態である、 (R, R) - 式 T 1 A のチューブリシン組成物または化合物を提供する、工程を包含する、方法。

【1090】

39. $-N(R^T)_2$ の一方の R^T は、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、そして他方の R^T は、必要に応じて置換された ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $-C_1 \sim C_4$ アルキル—または必要に応じて置換された ($C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール) $-C_1 \sim C_4$ アルキルであるか、あるいは一方の R^T は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、そして他方の R^T は、 $-CO_2H$ もしくはそのエステルによって、および/または必要に応じて置換されたフェニルによって、必要に応じて置換された独立して選択される $C_1 \sim C_4$ アルキルである、実施形態 34 ~ 38 のいずれか 1 つの方法。

【1091】

40. $-N(R^T)_2$ は $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であり、ここでこの $C_1 \sim C_6$ アルキルは、飽和 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキルであり、そして $-CO_2H$ もしくはそのエステルによって、および/または必要に応じて置換されたフェニルによって、置換されており、特に、 $-NH(CH_3)$ 、 $-NHCH_2CH_2Ph$ 、および $-NHCH_2-CO_2H$ 、 $-NHCH_2CH_2CO_2H$ および $-NHCH_2CH_2CH_2CO_2H$ である、実施形態 34 ~ 38 のいずれか 1 つの方法。

10

20

30

40

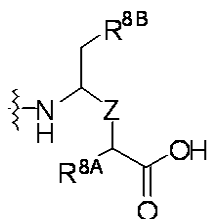
50

【1092】

41. $-\text{NH}(\text{R}^T)_2$ は:

【1093】

【化475】



10

【1094】

またはその塩もしくはその $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ エステルの構造を有し、ここで波線は、チューブリシン中間体またはチューブリシン化合物の残部への共有結合の部位を示し；Zは、必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレン、または必要に応じて置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニレンであり； R^{8A} は、必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり；そして R^{8B} は、必要に応じて置換されたフェニル、または必要に応じて置換された5員もしくは6員ヘテロアリアルである、実施形態34～38のいずれか1つの方法。

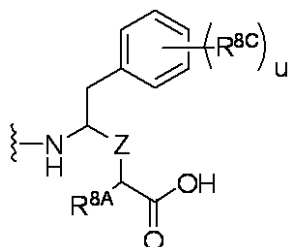
【1095】

42. $-\text{NH}(\text{R}^T)_2$ は:

【1096】

【化476】

20



【1097】

またはその塩もしくはその $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ エステルの構造を有し、ここで下付き添え字 u は、0、1、2または3であり、Zは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレンまたは $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキレンであり； R^{8C} は、下付き添え字 u が0である場合には存在せず、そして1個、2個または3個の独立して選択される R^{8C} 置換基が、下付き添え字 u がそれぞれ1、2または3である場合に存在し；そして R^{8A} は、 $-\text{H}$ または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり；そして各 R^{8C} は、存在する場合、ハロゲン、O連結型置換基およびN連結型置換基からなる群より選択され、特に、 $-\text{OH}$ および NH_2 からなる群より選択される、実施形態41の方法。

30

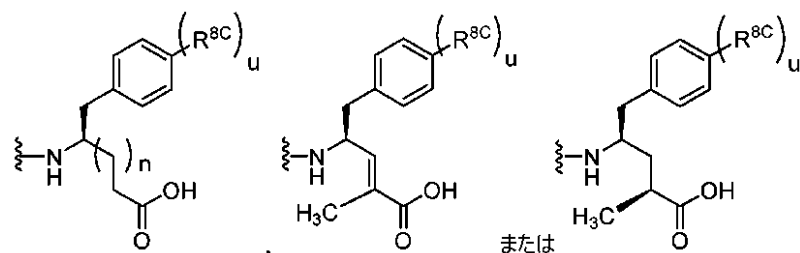
【1098】

43. $-\text{NH}(\text{R}^T)_2$ は:

【1099】

【化477】

40



【1100】

またはその塩もしくはその $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ エステル、特に、メチル、エチルもしくはアリルエ

50

ステルの構造を有し、ここで下付き添え字 u は、0 または 1 であり；下付き添え字 n は、0、1 または 2 であり；そして R^{8C} は、存在する場合、 $-OH$ または $-NH_2$ である、実施形態 42 の方法。

【1101】

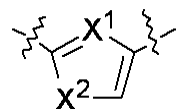
44. 円で囲んだ Ar は、5 員の窒素含有 1, 3-ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものである、実施形態 34~43 のいずれか 1 つの方法。

【1102】

45. 上記 5 員の窒素含有 1, 3-ヘテロアリーレンは、

【1103】

【化 478】



の構造を有し、

【1104】

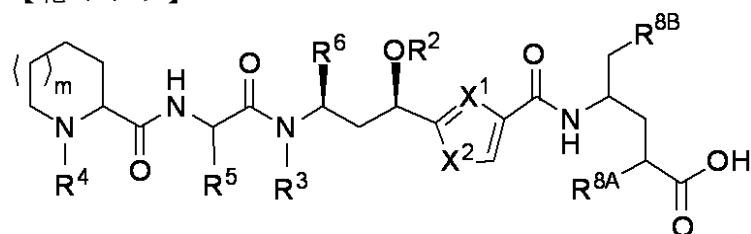
ここで： X^1 は $=N-$ であり、かつ X^2 は、 S 、 O 、もしくは $N(R^{X2})-$ であるか、または X^1 は $=C(R^{X1})-$ であり、かつ X^2 は NR^{X2} であり、ここで R^{X1} および R^{X2} は独立して、 $-H$ 、 $-CH_3$ および $-CH_2CH_3$ からなる群より選択される、実施形態 44 の方法。

【1105】

46. 上記チューブリシン化合物は、

【1106】

【化 479】



【1107】

またはその塩もしくは $C_1 \sim C_4$ エステルの構造を有し、ここで下付き添え字 m は、0 または 1 であり； R^2 は $-H$ であるか、または R^2 は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $R^{2A}-CH_2R^{2C}$ であり、ここで R^{2C} は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ または必要に応じて置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニルであるか、あるいは R^{2A} は $-C(O)R^{2B}$ であり、ここで R^{2B} は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキルであり；そして

【1108】

X^1 は $=N-$ であり、かつ X^2 は、 S 、 O 、もしくは $N(R^{X2})-$ であるか、または X^1 は $=C(R^{X1})-$ であり、かつ X^2 は NR^{X2} であり、ここで R^{X1} および R^{X2} は独立して、 $-H$ 、 $-CH_3$ および $-CH_2CH_3$ からなる群より選択される、実施形態 36、37 または 38 の方法。

【1109】

47. X^1 は $=N-$ である、実施形態 45 または 46 の方法。

【1110】

48. R^5 は $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ である、実施形態 36~47 のいずれか 1 つの方法。

【1111】

49. 上記チューブリシン化合物は、

10

20

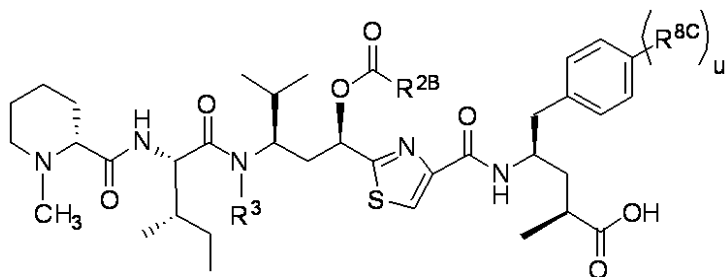
30

40

50

【1112】

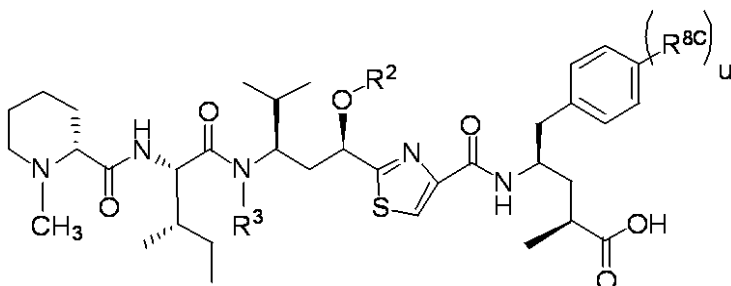
【化480】



10

【1113】

【化481】



20

【1114】

またはその塩もしくは $C_1 \sim C_4$ エステル、特に、メチル、エチルもしくはアリルエステルの構造を有し、ここで下付き添え字 u は、0または1であり； R^2 は、飽和 $C_1 \sim C_4$ アルキル、不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキルまたは $C_2 \sim C_6$ アルケニルであるか、あるいは R^2 は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は $-CH_2 R^{2C}$ であり、ここで R^{2C} は、飽和 $C_1 \sim C_6$ エーテルまたは不飽和 $C_2 \sim C_6$ エーテルであり； R^3 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2 CH_3$ 、 $-CH_2 CH_2 CH_3$ または $-C(R^{3A})(R^{3A})C(=O)-X^C$ であり、ここで X^C は、 $-OR^{3B}$ または $-N(R^{3C})(R^{3C})$ であり、ここで R^{3A} 、 R^{3B} および R^{3C} の各々は独立して、 $-H$ および $-CH_3$ からなる群より選択され；そして R^{8C} は、存在する場合、 $-OH$ である、実施形態48の方法。

30

【1115】

50. R^2 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2 CH_3$ 、 $-CH_2 CH_2 CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2 CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2 C(CH_3)_3$ 、 $-CH=CH_2$ 、もしくは $-C(CH_3)=CH_2$ であるか、あるいは $R^{2A}-CH_2 R^{2C}$ であり、ここで R^{2C} は、 $-OCH_3$ または $-OCH_2 CH_3$ であり； R^{2B} は、 CH_3 、 $-CH_2 CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2 CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2 C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2 CH=CH_2$ 、 $-CH_2 C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、または $-C(CH_3)=CH_2$ であり；そして R^3 は、 $-CH_3$ または $-CH_2 CH_3$ である、実施形態49の方法。

【1116】

40

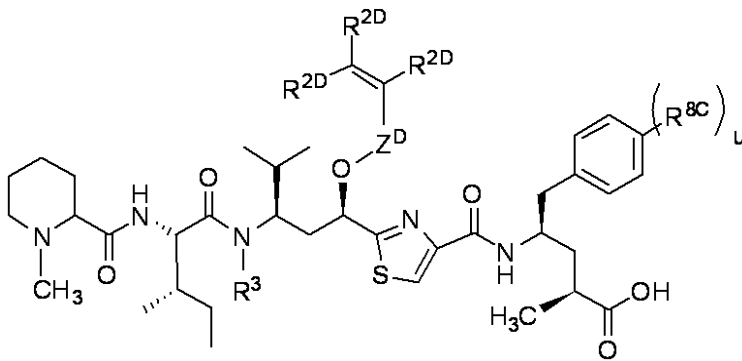
51. R^6 は $-CH(CH_3)_2$ である、実施形態1～50のいずれか1つの方法。

【1117】

52. 上記チューブリシン化合物は、

【1118】

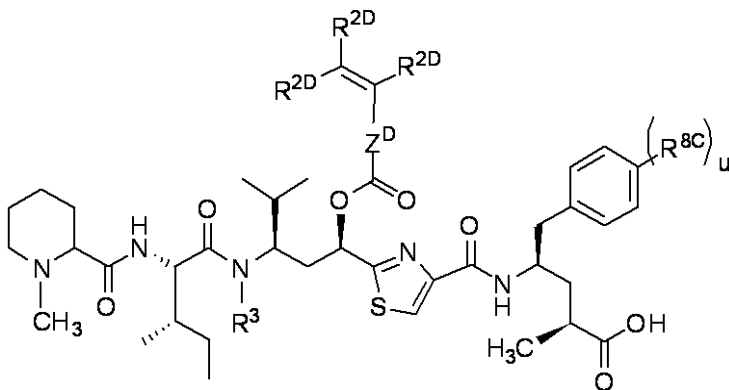
【化 4 8 2】



10

【 1 1 1 9】

【化 4 8 3】



20

【 1 1 2 0】

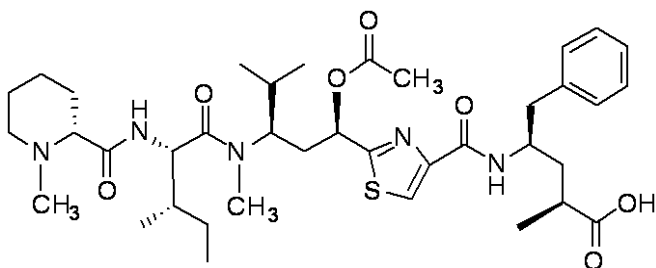
またはその塩もしくは $C_1 \sim C_4$ エステル、特に、メチル、エチルもしくはアリルエステルの構造を有し、ここで下付き添え字 u は、0 または 1 であり； R^{8C} は、存在する場合、 $-OH$ であり； Z^D は、存在しないか、または $-CH_2-$ であり；各 R^{2D} は独立して、 $-H$ および $-CH_3$ からなる群より選択され；そして R^3 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ である、実施形態 51 の方法。

【 1 1 2 1】

53. 上記チューブリシン化合物は、

【 1 1 2 2】

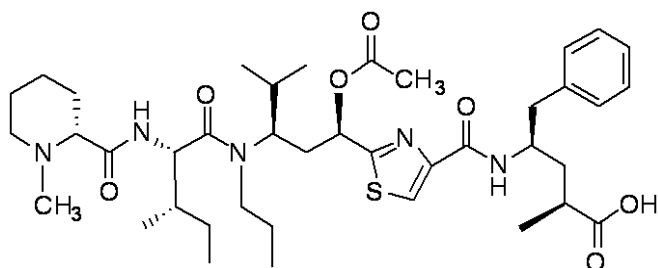
【化 4 8 4】



40

【 1 1 2 3】

【化 4 8 5】



【1 1 2 4】

10

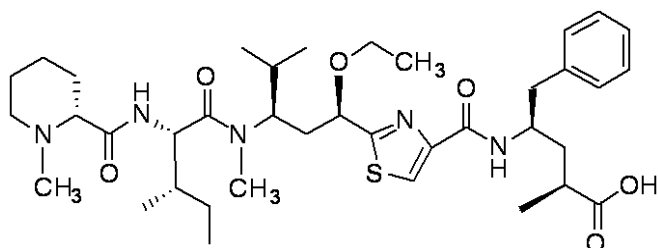
あるいはその塩、またはメチル、エチルもしくはアリルエステルの構造を有する、実施形態 5 1 の方法。

【1 1 2 5】

5 4. 上記チュープリシン化合物は、

【1 1 2 6】

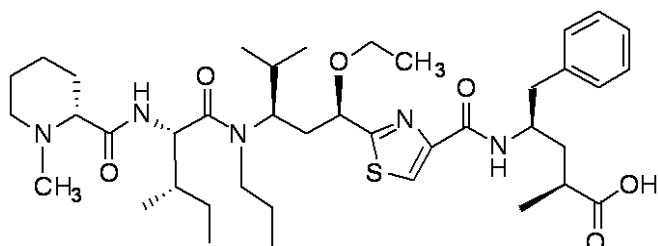
【化 4 8 6】



20

【1 1 2 7】

【化 4 8 7】



30

【1 1 2 8】

あるいはその塩、またはメチル、エチルもしくはアリルエステルの構造を有する、実施形態 5 1 の方法。

【1 1 2 9】

5 5. 遷移 (I I) 金属は Cu (I I) である、実施形態 3 4 ~ 5 4 のいずれか 1 つの方法。

【1 1 3 0】

5 6. 上記遷移金属の触媒作用は、Cu (OTf)₂、Cu (SbF₆)₂、または CuCl₂ からなる、実施形態 5 5 の方法。

40

【1 1 3 1】

5 7. 上記適切な極性非プロトン性溶媒は、アセトニトリル、ジクロロメタン、THF、ジオキサン、またはこれらの溶媒のうちの 2 つもしくは 3 つの混合物であり、特にジクロロメタンである、実施形態 3 4 ~ 5 6 のいずれか 1 つの方法。

【1 1 3 2】

5 8. 上記キラル還元剤は BH₃-DMS を含む、実施形態 3 4 ~ 5 7 のいずれか 1 つの方法。

【1 1 3 3】

5 9. 上記キラル還元剤は (S) - (-) - CBS をさらに含む、実施形態 5 8 の方

50

法。

【1134】

60. R^1 および／または R^{1A} は t -ブチルであり、そして上記第一、第二および／または第三の脱保護剤は、 HCl または TFA を含む、実施形態 34～59 のいずれか 1 つの方法。

【1135】

61. R^1 および R^{1A} は t -ブチルであり、そして上記第一、第二および第三の脱保護剤は TFA/CH_2Cl_2 である、実施形態 60 の方法。

【1136】

62. 上記第一、第二および第三のカップリング剤は独立して、 N -(3-ジメチルアミノプロピル)- N' -エチルカルボジイミド塩酸塩 ($EDC \cdot HCl$)、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン ($EEDQ$)、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルホリノ-カルベニウムヘキサフルオロホスフェート ($COMU$)、 N -(3-ジメチルアミノプロピル)- N' -エチルカルボジイミド塩酸塩/ N -ヒドロキシスクシンイミド、 O -(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)- N, N, N' , N' -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート ($HATU$)、ジフェニルホスホリルアジド ($DPPA$)、クロロ- N, N, N' , N' -ビス(テトラメチレン)ホルムアミジニウムテトラフルオロボレート、フルオロ- N, N, N' , N' -ビス(テトラメチレン)ホルムアミジニウムテトラフルオロホスフェート、 N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、 N -(3-ジメチルアミノプロピル)- N' -エチルカルボジイミド塩酸塩、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリジニウムテトラフルオロボレート、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムテトラフルオロホスフェート、 O -(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)- N, N, N' , N' -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨージド、およびポリホスホン酸無水物からなる群より選択される、実施形態 34～61 のいずれか 1 つの方法。

【1137】

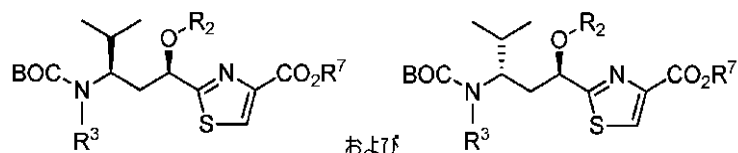
63. 上記第一、第二および第三のカップリング剤は独立して、 $HATU$ および $COMU$ からなる群より選択される、実施形態 34～61 のいずれか 1 つの方法。

【1138】

64. 各々が必要に応じて塩形態である

【1139】

【化488】

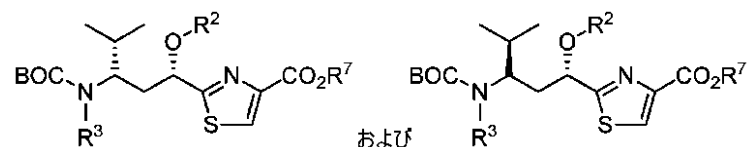


【1140】

の構造を有するチューブバリン化合物、および各々が必要に応じて塩形態であり、同一の可変基を有する

【1141】

【化489】



【1142】

の構造を有するチューブバリンを含むかまたはそれから本質的になる組成物であって、こ

ここで R^2 は、 $-H$ 必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび R^{2A} からなる群より選択され、ここで R^{2A} は $-C(=O)R^{2B}$ であり、ここで R^{2B} は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、特に、 R^2 は、 $-H$ または $-C(=O)CH_3$ であり； R^3 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ および $-CH_2CH_2CH_3$ からなる群より選択され、特に $-CH_3$ であり； R^7 は、 $C_1 \sim C_4$ 飽和アルキルであり、特に $-CH_2CH_3$ であり；そしてこの組成物は、チューブバリン化合物の合計量に対して、約 5% w/w ~ 約 10% w/w より多くない合計量のチューブバリン不純物を有する、組成物。

【1143】

65. 上記組成物は、チューブバリン化合物の合計量に対して、約 1 w/w % ~ 約 3 % w/w より多くない、特に約 1.5 % より多くない合計量のチューブバリン不純物を有する、実施形態 64 の組成物。

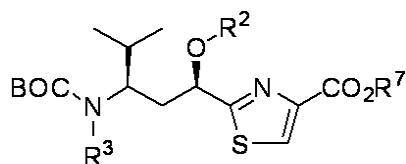
10

【1144】

66. 必要に応じて塩形態である

【1145】

【化490】



20

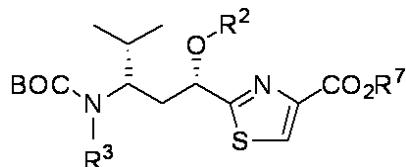
の構造を有するチューブバリン化合物、および

【1146】

必要に応じて塩形態である

【1147】

【化491】



30

【1148】

の構造を有するチューブバリン不純物を含むかまたはそれから本質的になる組成物であって、ここでこのチューブバリン化合物およびチューブバリン不純物における R^2 は、 $-H$ または $-C(=O)R^{2B}$ であり、ここで R^{2B} は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、特に、 R^2 は、 $-H$ または $-C(=O)CH_3$ であり；このチューブバリン化合物およびチューブバリン不純物の各々における R^3 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ であり、特に $-CH_3$ であり； R^7 は、 $C_1 \sim C_4$ 飽和アルキルであり、特に $-CH_2CH_3$ であり；そしてこの組成物は、チューブバリン化合物の量に対して、約 3% w/w ~ 約 5% w/w より多くない量のチューブバリン不純物を有する、組成物。

40

【1149】

67. 上記組成物は、チューブバリン化合物に対して、約 1 w/w % ~ 約 3 % w/w より多くない、特に約 1.5 % より多くない量のチューブバリン不純物を有する、実施形態 66 の組成物。

【1150】

68. 上記組成物は、必要に応じて塩形態である

【1151】

の構造を有する他のチューブバリン不純物を、0.5% w/w未満有するか、または本質的に含まず、ここで R^2 、 R^3 および R^7 は、実施形態68のチューブリシン不純物と同一である、実施形態66または67の組成物。

10

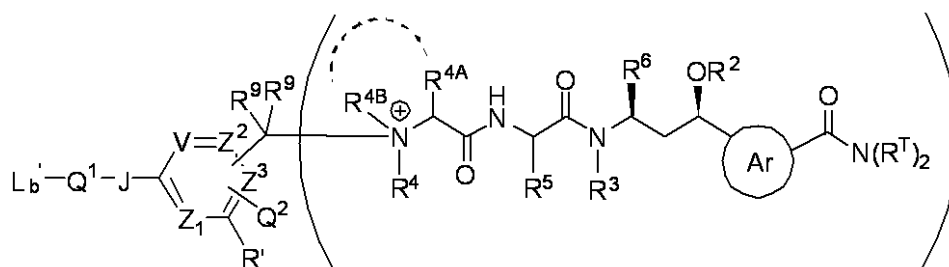
【 1 1 5 4 】

70. 適切な塩形態の薬物リンカー化合物を含むかまたはそれから本質的になり、そして実施形態64～69のいずれか1つのチューブパリン組成物の四級化から調製される四級化チューブリシン薬物単位 (D^+) を有する、薬物リンカー組成物。

71. 上記組成物は、適切な塩形態の

【化 4 9 3】

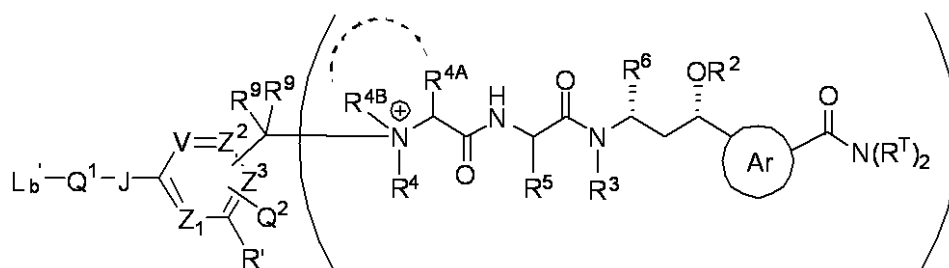
20



の構造を有する薬物リンカー化合物、および同様に塩形態の

30

【化 4 9 4】



40

の構造を有する薬物リンカー不純物を含むかまたはこれから本質的になり、ここで薬物リンカー不純物は、薬物リンカー化合物に対して、この組成物の10% w/w以下であり、そしてその可変基の正体は、薬物リンカー化合物と同じであり、そして括弧内の四級化部分はD⁺であり、ここで

円で囲んだ Ar は、5 員の窒素含有 1, 3-ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり、湾曲した破線は、必要に応じた環化を示し；R² は、-H または必要に応じて置換された飽和 C₁~C₈ アルキルであるか、あるいは R² は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は -CH₃、R^{2C} であり、ここで R^{2C} は、必要に応じ

50

て置換された $C_1 \sim C_8$ エーテル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_8$ アルケニル、または必要に応じて置換された $C_2 \sim C_8$ アルキニルであるか、あるいは R^{2A} は $-C(=O)R^{2B}$ であり、ここで R^{2B} は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_8$ アルケニル、または必要に応じて置換された $C_2 \sim C_8$ アルキニルであり；

【1161】

R^3 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキル、または必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ ヘテロアルキルであり； R^4 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり； R^{4A} は、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；そして R^{4B} は、環化が存在しない場合、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_8$ アルキルであるか、あるいは R^{4A} および R^{4B} は、環化が存在する場合、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、必要に応じて置換された5員、6員、7員、または8員の窒素含有ヘテロシクリルを規定し；そして R^5 および R^6 は独立して、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；一方の R^T は、水素、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたは必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキルであり、そして他方の R^T は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_8$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキル、または必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ ヘテロアルキルであり；

【1162】

L_b' は、リガンド共有結合前駆体であり； Q^1 は $A_a - W_w$ であり、ここで A は、必要に応じたストレッチャー単位であり、その結果、 A が存在しない場合には下付き添え字 a は0であり、または A が存在する場合には下付き添え字 a は1であり、そして単一の単位であるか、もしくは2個、3個もしくは4個のサブユニットを有し； Q^2 は $W'_w - E'$ であり、ここで Q^2 は、存在する場合、 V 、 Z^1 、 Z^2 または Z^3 に結合しており；下付き添え字 w は、0または1であり、その結果、それぞれの場合に W が存在しないかまたは存在し、そして下付き添え字 w' 0または1であり、その結果、それぞれの場合に $W' - E'$ が存在しないかまたは存在し、そして $w + w'$ は1であり、その結果、 W 、 W' のうちの一方のみが存在し、ここで：

【1163】

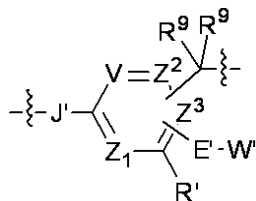
下付き添え字 w が1であって W が存在する場合、 W は、血清プロテアーゼと比較して、細胞内プロテアーゼもしくは調節プロテアーゼによる選択的な切断が可能である、ペプチド切断可能単位であり、または W は、低酸素条件下でのジスルフィド交換を介するグルタチオンによる切断をより受けやすいか、もしくは血清の生理学的 pH と比較して、リソソーム中に存在するより低い pH 条件下での加水分解に対してより反応性である、非酵素的に切断可能な部分であり；そして

【1164】

下付き添え字 w' が1であって W' が存在する場合、 J は J' を置き換え、そして W' は、

【1165】

【化495】



の式を有するグルクロニド切断可能単位を含み、

【1166】

ここで $W' - E'$ は、細胞内に位置するグリコシダーゼにより切断可能なグリコシド結合を提供し、ここで W' は、炭水化物部分であり； J または E' および J' は独立して、

—O—、—S—または—N(R^{3 3})—であり、ここでR^{3 3}は、水素または必要に応じて置換されたC₁～C₈アルキルであり；V、Z¹、Z²およびZ³は、=N—または=C(R^{2 4})—であり、ここでR^{2 4}は、水素、または必要に応じて置換されたアルキル、アルケニルもしくはアルキニル、またはハロゲン、—NO₂、—CN、あるいは他の電子求引基、電子供与基、—Q²、または—C(R⁹)(R⁹)—D⁺であり、ここでwが1である場合、V、Z¹、Z²およびZ³のうちの少なくとも1つは=C(R^{2 4})—であり、そしてw'が1である場合、V、Z¹、Z²およびZ³のうちの少なくとも2つは=C(R^{2 4})—であり、

【1167】

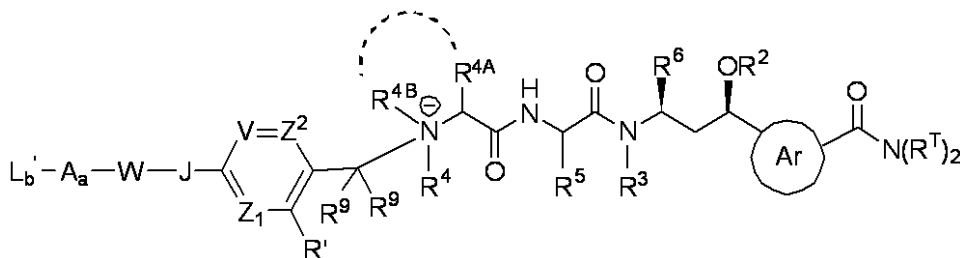
ただし、wが1である場合、Q²は存在せず、そして唯一のR^{2 4}が—C(R⁹)(R⁹)—D⁺であり、その結果、—C(R⁹)(R⁹)—D⁺は、V、Z¹、Z²、Z³のうちの1つに、この可変基が=C(R^{2 4})—である場合に結合し、そしてQ¹—J—および—C(R⁸)(R⁹)—D⁺置換基は、互いに対してオルトまたはパラであり、そしてただし、w'が1である場合、唯一のR^{2 4}は—C(R⁸)(R⁹)—D⁺であり、その結果、—C(R⁸)(R⁹)—D⁺は、V、Z¹、Z²、Z³のうちの1つに、この可変基が=C(R^{2 4})—である場合に結合し、そして唯一の他のR^{2 4}はQ²であり、その結果、Q²は、V、Z¹、Z²、Z³のうちの別の1つに、この可変基が=C(R^{2 4})—である場合に結合し、そしてQ²および—C(R⁸)(R⁹)—D⁺置換基は、互いに対してオルトまたはパラであり；各R⁹は独立して、水素、C₁～C₈アルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₆～C_{2 4}アリールまたはC₅～C_{2 4}ヘテロアリールであって、必要に応じて置換されているものであるか、あるいは両方のR⁹は、これらの両方が結合している炭素原子と一緒にあって、必要に応じて置換されたC₃～C₈カルボシクロまたは必要に応じて置換された、飽和もしくは部分不飽和のC₅～C₈ヘテロシクロを規定し、；R'は、水素であるか、あるいは下付き添え字w'が1である場合にはハロゲン、—NO₂、—CNもしくは他の電子求引基であるか、または下付き添え字wが1である場合には水素もしくは電子供与基であり；そしてこのプロテアーゼ切断、ジスルフィド交換、酸加水分解またはグリコシダーゼ切断は、この薬物リンカー化合物からの、D⁺のチューブリシン化合物としての放出をもたらす、
実施形態70の薬物リンカー組成物。

【1168】

72. 上記薬物リンカー化合物は、適切な塩形態の、

【1169】

【化496】



【1170】

の構造を有し、そして上記薬物リンカー不純物は、同様に塩形態の、

【1171】

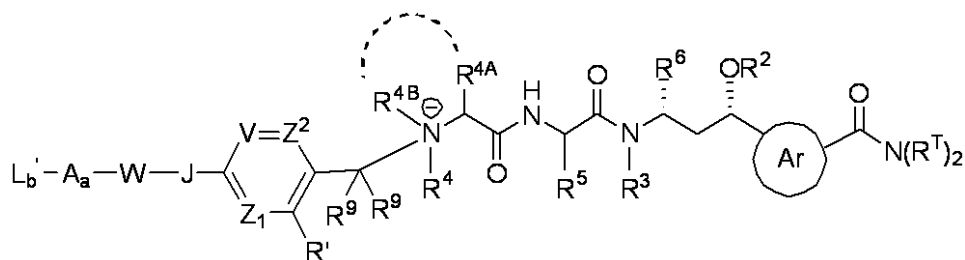
10

20

30

40

【化 4 9 7】



【1 1 7 2】

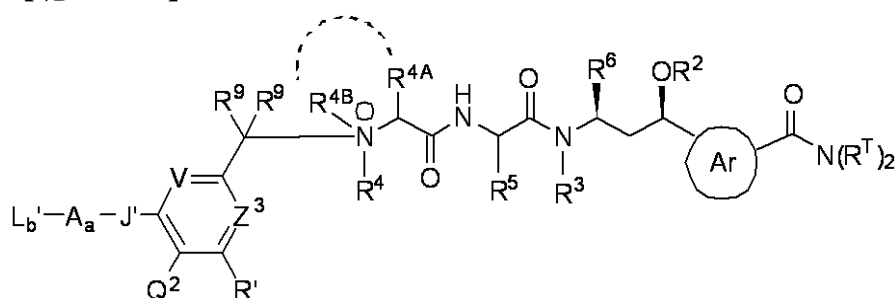
の構造を有し、ここで下付き添え字 a は、0 または 1 であり、それぞれ A の非存在または存在を示す、実施形態 7 1 の薬物リンカー組成物。 10

【1 1 7 3】

7 3. 上記薬物リンカー化合物は、適切な塩形態の、

【1 1 7 4】

【化 4 9 8】



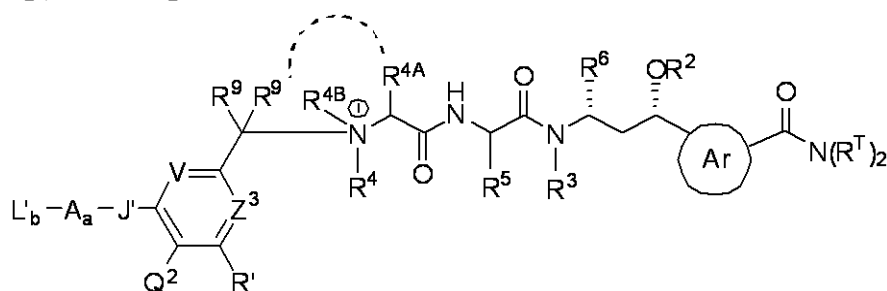
20

【1 1 7 5】

の構造を有し、そして上記薬物リンカー不純物は、同様に塩形態の、

【1 1 7 6】

【化 4 9 9】



30

【1 1 7 7】

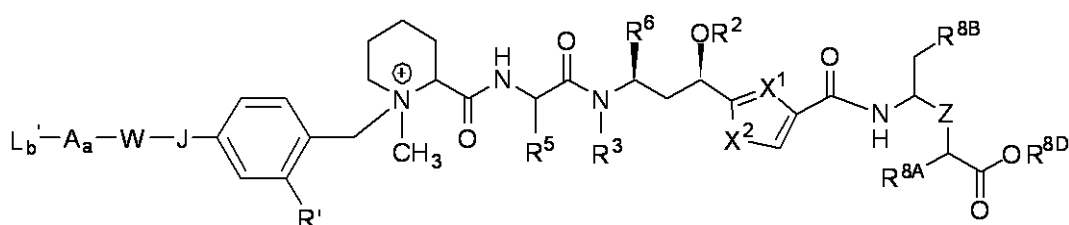
の構造を有し、ここで下付き添え字 a は、0 または 1 であり、それぞれ A の非存在または存在を示し；そして Q² は W', -E'-であり、ここで下付き添え字 w' は 1 である、実施形態 7 1 の薬物リンカー組成物。

【1 1 7 8】

7 4. 上記薬物リンカー化合物は、適切な塩形態の、

【1 1 7 9】

【化 5 0 0】



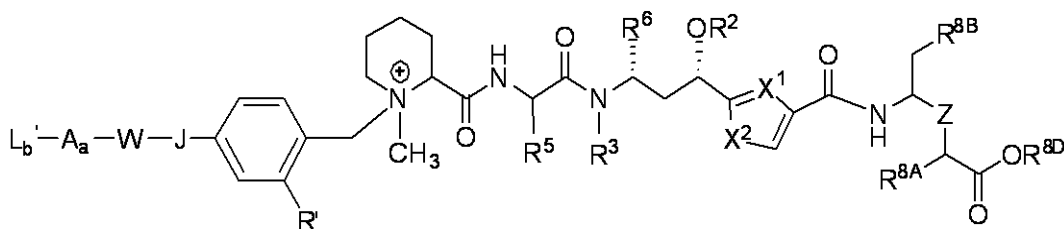
50

【1 1 8 0】

の構造を有し、そして薬物リンカー不純物は、同様に塩形態の、

【1181】

【化501】



【1182】

10

の構造を有し、ここでR'は電子供与基であり；Jは-NH-であり；Wはジペプチド残基を含み、そのC末端は、アミド結合としてJに結合されており、ここでこのアミド結合は、D⁺のチューブリシン化合物としての放出を可能にするための、調節プロテアーゼによる切断が可能であり；X¹は=N-であり；そしてX²は、S、O、もしくはN(R^{X2})-であるか、またはX¹は=C(R^{X1})-であり；

【1183】

20

そしてX²はNR^{X2}であり、ここでR^{X1}およびR^{X2}は独立して、-H、-CH₃および-CH₂CH₃からなる群より選択され；そしてZは、必要に応じて置換されたC₁~C₄アルキレンまたは必要に応じて置換されたC₂~C₆アルケニレンであり；R^{8A}は、必要に応じて置換されたC₁~C₄アルキル；R^{8B}は、必要に応じて置換されたフェニル、または必要に応じて置換された5員もしくは6員ヘテロアリールであり；そしてR^{8D}は-Hであるか、または適切なエステル官能基を提供し、特に、R^{8D}は、-H、-CH₃、-CH₂CH₃または-CH₂-CH=CH₂である、実施形態71の薬物リンカー組成物。

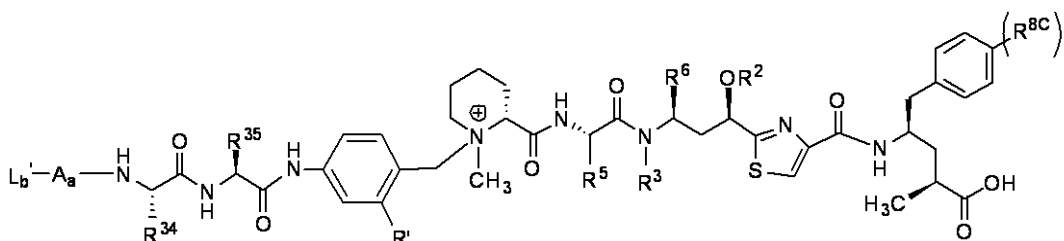
【1184】

75. 上記薬物リンカー化合物は、適切な塩形態の、

【1185】

【化502】

30



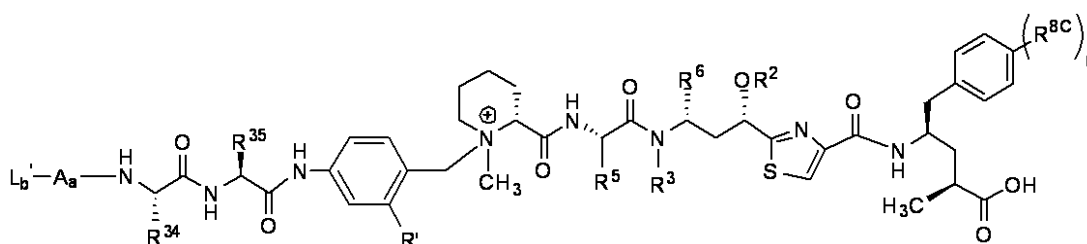
【1186】

の構造を有し、そして薬物リンカー不純物は、同様に塩形態の、

【1187】

【化503】

40



【1188】

の構造を有し、ここで：R'は、-Hまたは電子供与基であり；R³⁴はイソプロピルであり；R³⁵は、-CH₃、イソプロピル、-CH₂CH₂CH₂NH(C=O)NH₂または-CH₂CH₂CO₂Hであり；R^{8C}は、-OHであるかまたは存在せず；R²

50

は、飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキルであるか、または R^2 は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は $-OCH_2R^{2C}$ であり、ここで R^{2C} は、飽和 $C_1 \sim C_6$ エーテルまたは不飽和 $C_2 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R^{2A} は $-C(=O)R^{2B}$ であり、ここで R^{2B} は、飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキルまたは必要に応じて置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり；そして下付き添え字 u は、0 または 1 である、実施形態 71 の薬物リンカー組成物。

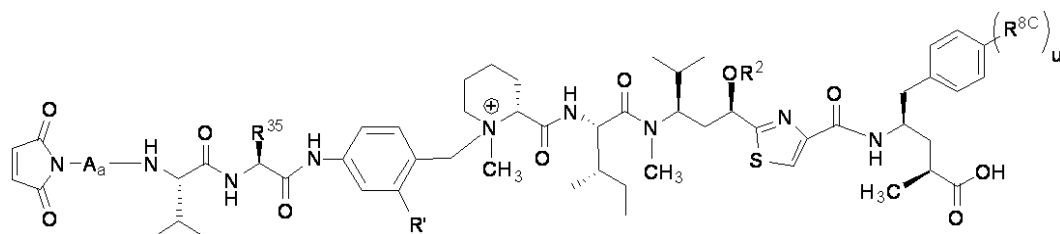
【1189】

76. 上記薬物リンカー化合物は、適切な塩形態の、

【1190】

【化504】

10



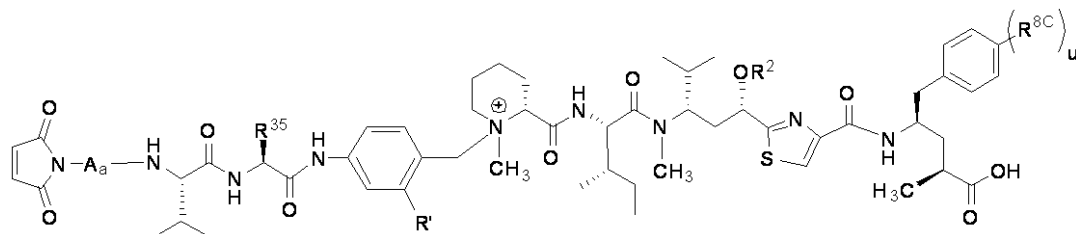
【1191】

の構造を有し、そして上記薬物リンカー不純物は、同様に塩形態の、

【1192】

【化505】

20



【1193】

の構造を有し、ここで： R' は、 $-H$ または電子供与基であり； R^{35} は、 $-CH_3$ 、イソプロピル、 $-CH_2CH_2CH_2NH(C=O)NH_2$ または $-CH_2CH_2CO_2H$ であり； R^{8C} は、 $-OH$ であるかまたは存在せず； R^2 は、飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R^2 は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は $-CH_2R^{2C}$ であり、ここで R^{2C} は、飽和 $C_1 \sim C_6$ エーテルであるか、または R^{2A} は $-C(=O)R^{2B}$ であり、ここで R^{2B} は、飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキルであり；そして下付き添え字 u は、0 または 1 である、実施形態 75 の薬物リンカー組成物。

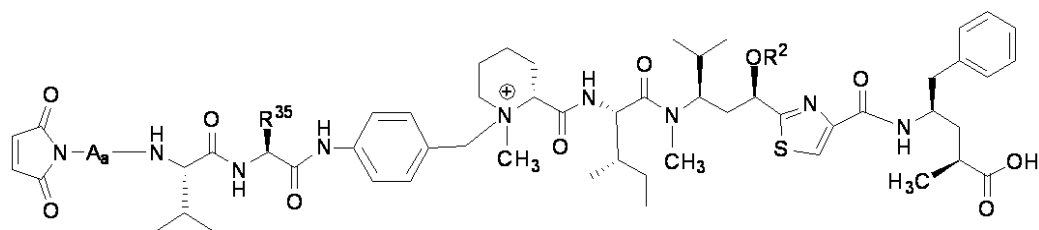
【1194】

77. 上記薬物リンカー化合物は、適切な塩形態の、

【1195】

【化506】

40



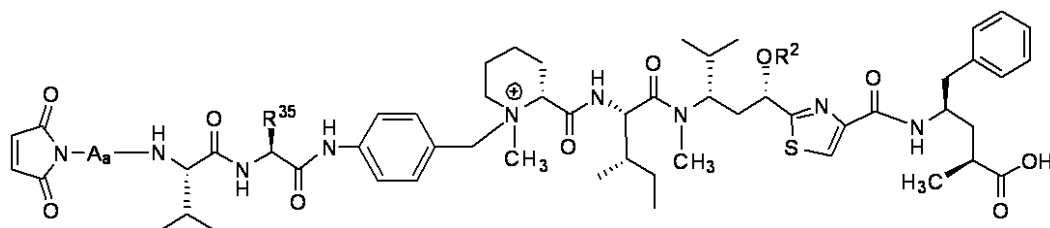
【1196】

の構造を有し、そして上記薬物リンカー不純物は、同様に塩形態の、

【1197】

50

【化 5 0 7】



【1 1 9 8】

の構造を有し、ここで： R^{35} は、 $-CH_3$ 、イソプロピル、 $-CH_2CH_2CH_2-NH(C=O)NH_2$ または $-CH_2CH_2CO_2H$ であり；そして R^2 は、飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R^2 は R^{2A} であり、ここで R^2 は $-C(=O)R^{2B}$ であり、ここで R^{2B} は、飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキルであり、特に、 R^2 は、 $-CH_3$ または CH_2CH_3 または $-C(=O)CH_3$ である、実施形態76の薬物リンカー組成物。

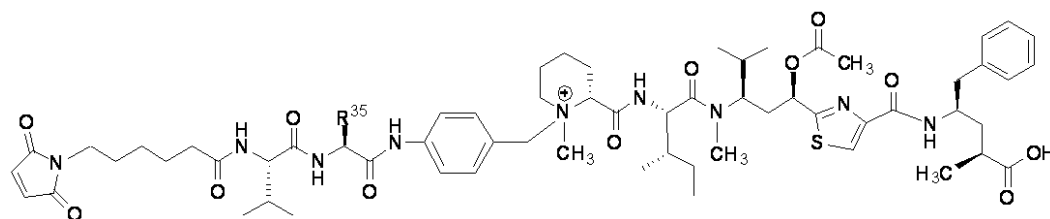
10

【1 1 9 9】

78. 上記薬物リンカー化合物は、適切な塩形態の、

【1 2 0 0】

【化 5 0 8】



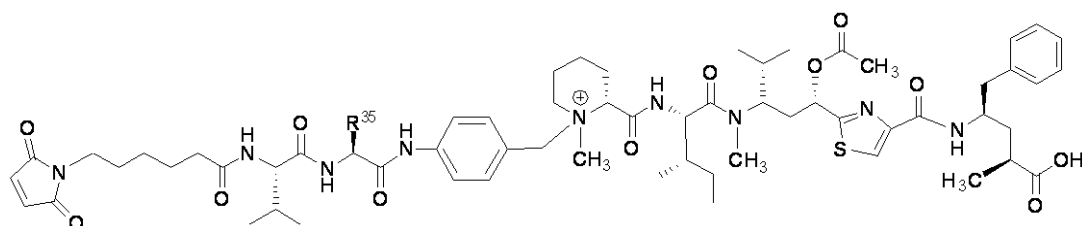
20

【1 2 0 1】

の構造を有し、そして上記薬物リンカー不純物は、同様に塩形態の、

【1 2 0 2】

【化 5 0 9】



30

【1 2 0 3】

の構造を有し、ここで R^{35} は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_2NH(C=O)NH_2$ である、実施形態77の薬物リンカー組成物。

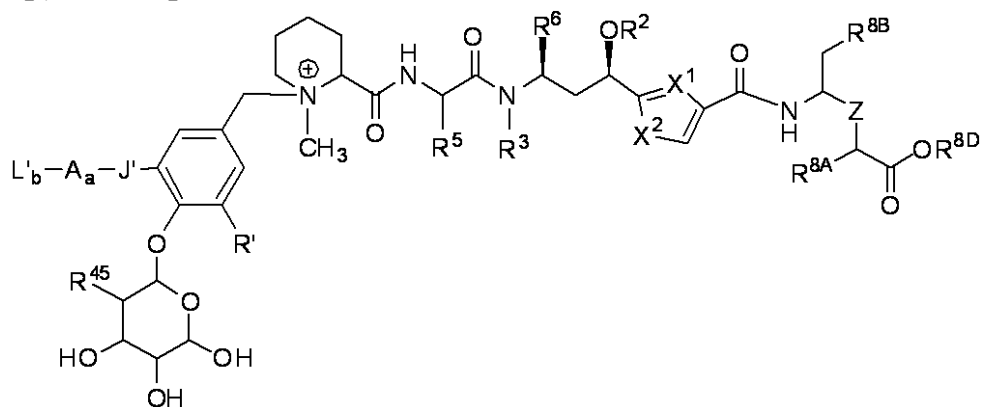
【1 2 0 4】

79. 上記薬物リンカー化合物は、適切な塩形態の、

【1 2 0 5】

40

【化 5 1 0】



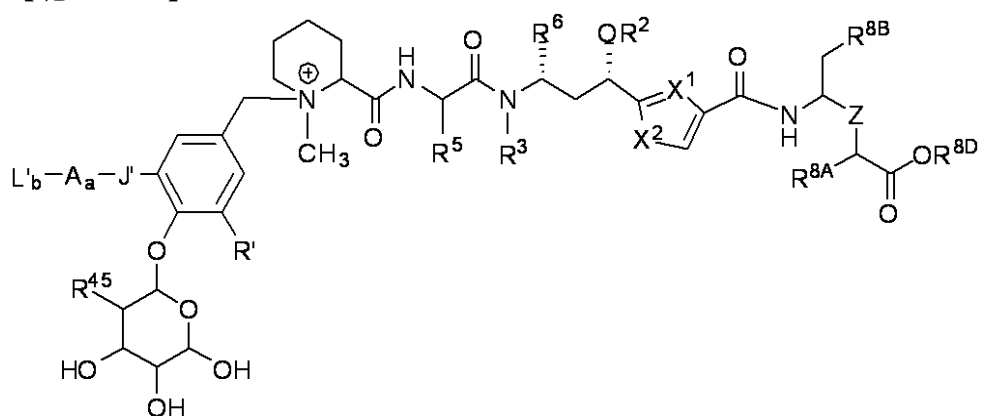
10

【1 2 0 6】

の構造を有し、そして上記薬物リンカー不純物は、同様に塩形態の、

【1 2 0 7】

【化 5 1 1】



20

【1 2 0 8】

の構造を有し、ここで R' は電子求引基であり； J' は -NH-； X¹ は =N- であり、かつ X² は、S、O、もしくは N(R^{X2})- であるか、または X¹ は =C(R^{X1})- であり、かつ X² は NR^{X2} であり、ここで R^{X1} および R^{X2} は独立して、-H、-CH₃ および -CH₂CH₃ からなる群より選択され；そして Z は、必要に応じて置換された C₁~C₄ アルキレンまたは必要に応じて置換された C₂~C₆ アルケニレンであり； R^{8A} は、必要に応じて置換された C₁~C₄ アルキルであり； R^{8B} は、必要に応じて置換されたフェニル、または必要に応じて置換された 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールであり； R^{8D} は、-H であるか、または適切なエステル官能基を提供し、特に、R^{8D} は、-H、-CH₃、-CH₂CH₃ または -CH₂-CH=CH₂ であり；そして R⁴⁵ は、-OH または -C(=O)OR^{45A} であり、ここで R^{45A} は、適切なエステル官能基を提供し、特に、R^{45A} は、-CH₃、-CH₂CH₃ または -CH₂-CH=CH₂ である、実施形態 71 の薬物リンカー組成物。

30

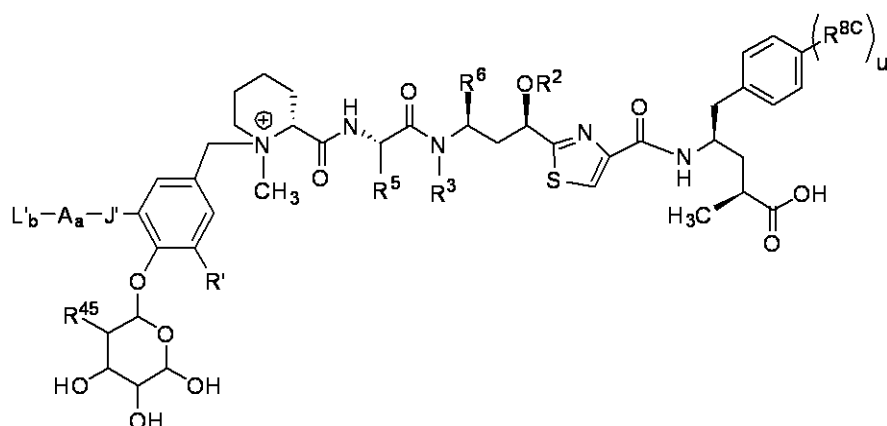
【1 2 0 9】

80. 上記薬物リンカー化合物は、適切な塩形態の、

【1 2 1 0】

40

【化 5 1 2】



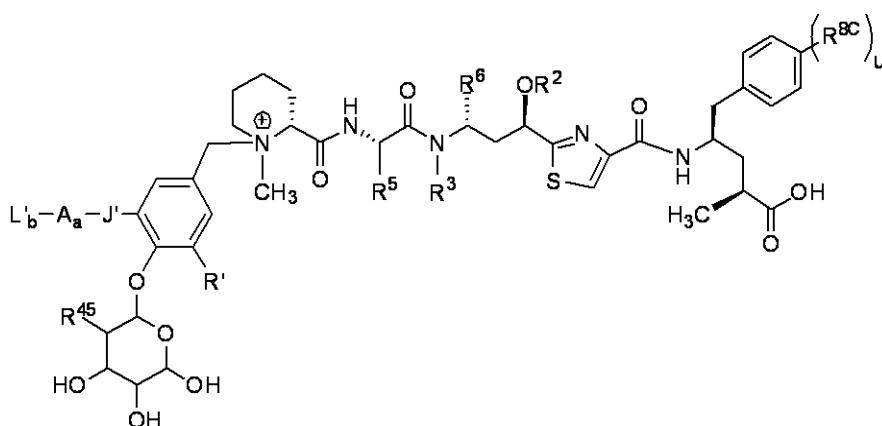
10

【 1 2 1 1】

の構造を有し、そして上記薬物リンカー不純物は、同様に塩形態の、

【 1 2 1 2】

【化 5 1 3】



20

【 1 2 1 3】

の構造を有し、ここで R' は、-H、ハロゲン、-CN または -NO₂ であり；R^{8C} は、-OH であるかまたは存在せず；R² は、飽和 C₁～C₆ アルキル、不飽和 C₃～C₆ アルキルであるか、または R² は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は -OCH₂R^{2C} であり、ここで R^{2C} は、C₁～C₆ エーテルまたは置換 C₂～C₆ アルケニルであるか、あるいは R^{2A} は -C(=O)R^{2B} であり、ここで R^{2B} は、飽和 C₁～C₆ アルキル、不飽和 C₃～C₆ アルキルまたは必要に応じて置換された C₂～C₆ アルケニルであり；そして下付き添え字 u は、0 または 1 であり；そして A は、天然もしくは非天然アミノ酸の残基、または他のアミン含有酸でありその結果、A-J 結合は、生理学的条件下で安定であるか、またはプロテアーゼ切断に対して抵抗性であり；そして L_b' は、マレイミド (M¹) 部分を含む、実施形態 79 の薬物リンカー組成物。

30

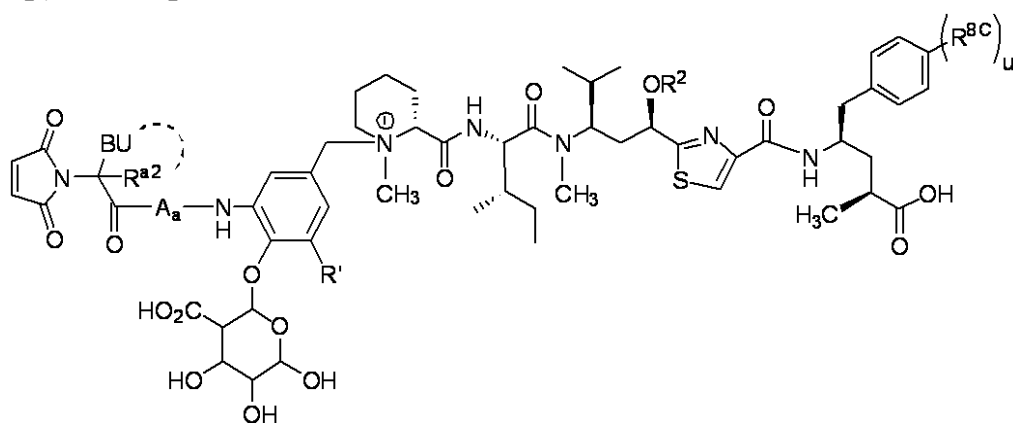
【 1 2 1 4】

81. 上記薬物リンカー化合物は、適切な塩形態の、

40

【 1 2 1 5】

【化 5 1 4】



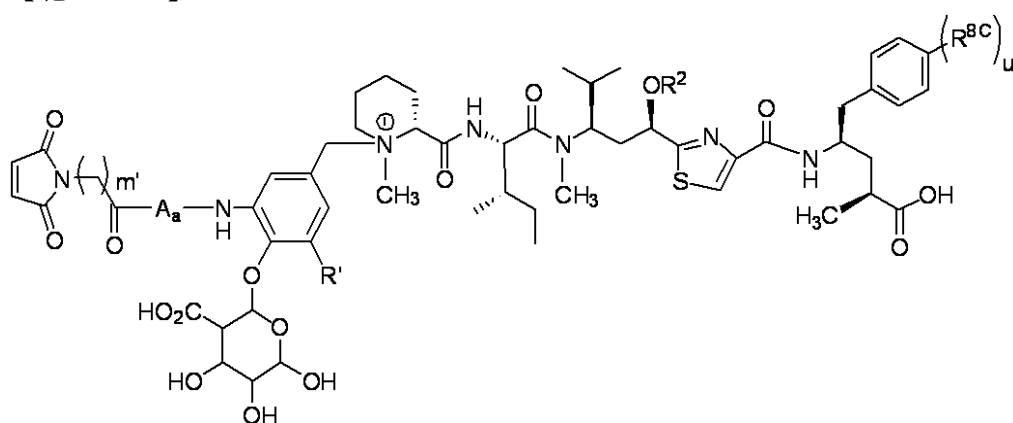
10

【 1 2 1 6】

または

【 1 2 1 7】

【化 5 1 5】



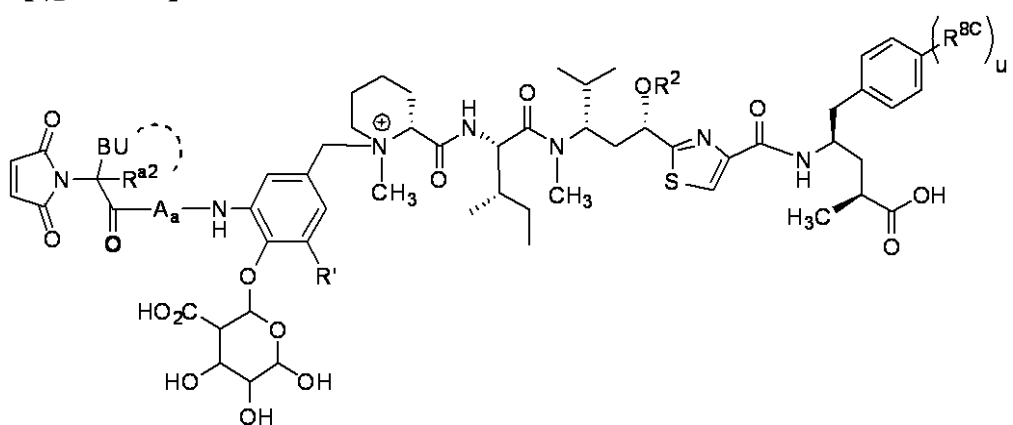
20

【 1 2 1 8】

の構造を有し、そして上記薬物リンカー不純物は、同様に塩形態の、

【 1 2 1 9】

【化 5 1 6】



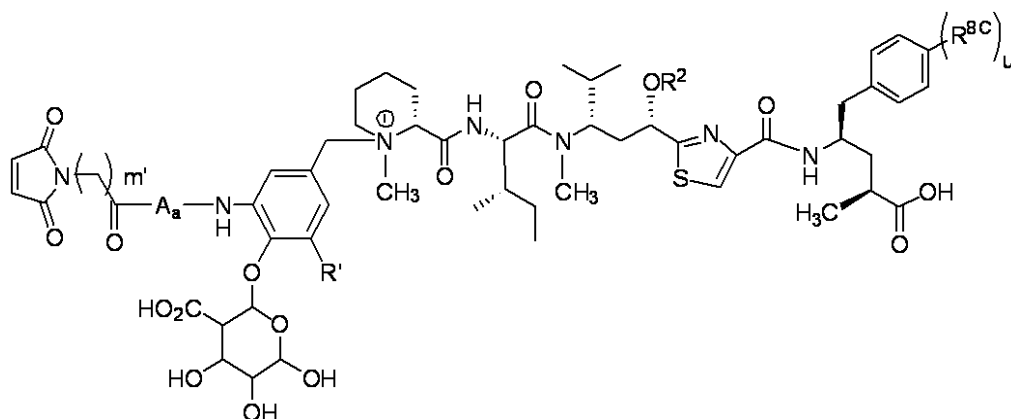
40

【 1 2 2 0】

または

【 1 2 2 1】

【化 5 1 7】



10

【1 2 2 2】

の構造を有し、ここで下付き添え字 a は 1 であり；下付き添え字 m' は、1～5 の範囲であり；そして BU は塩基性単位であり、その塩基性窒素原子は、必要に応じてプロトン化されているかまたは適切な窒素保護基で保護されており； R^{a2} は、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；そして湾曲した破線は、BU と R^{a2} との間の必要に応じた環化を示し、

【1 2 2 3】

提供される環化は、BU が非環式塩基性単位である場合には存在せず、この非環式塩基性単位は、 $-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0-3}-N(R^{a3})(R^{a3})$ の式を有し、ここで各 R^{a1} は独立して、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $(C_6 \sim C_{10}$ アリール) $-C_1 \sim C_4$ アルキル、もしくは $(C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール) $-C_1 \sim C_4$ アルキルであって、必要に応じて置換されているものであるか、あるいは 2 個の R^{a1} は、これらが結合している炭素（単数または複数）および任意の介在する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを規定し； R^{a3} は独立して、水素、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R^{a3} は、これらの両方が結合している窒素原子と一緒にあって、上記塩基性窒素が骨格原子である、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクリルを規定し；そして提供される環化は、BU が環式塩基性単位である場合には存在し、これについて、 R^{a2} は、BU に環化した $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その結果、BU および R^{a2} は、これらの両方が結合している炭素原子と一緒にあって、必要に応じて置換された 4 員、5 員または 6 員環系を規定する、実施形態 80 の薬物リンカー組成物。

20

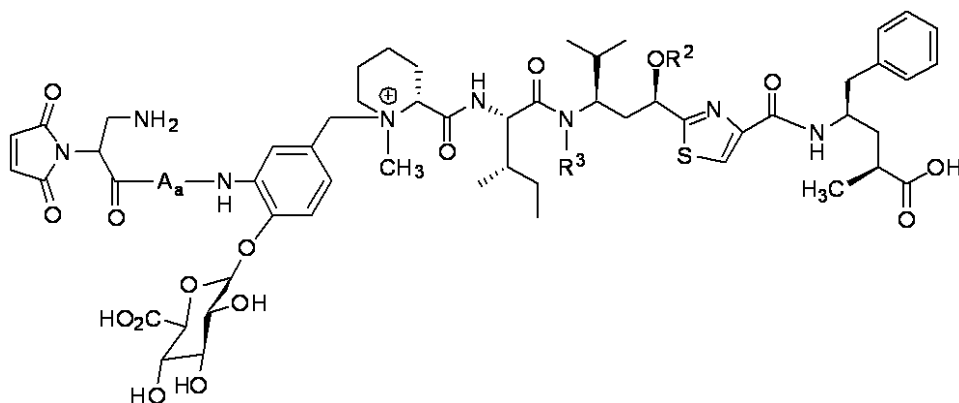
30

【1 2 2 4】

82. 上記薬物リンカー化合物は、適切な塩形態の、

【1 2 2 5】

【化 5 1 8】

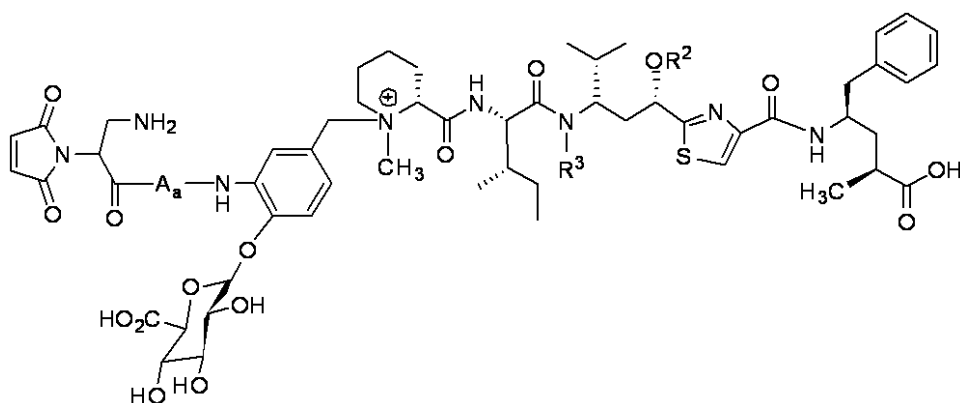


40

【1 2 2 6】

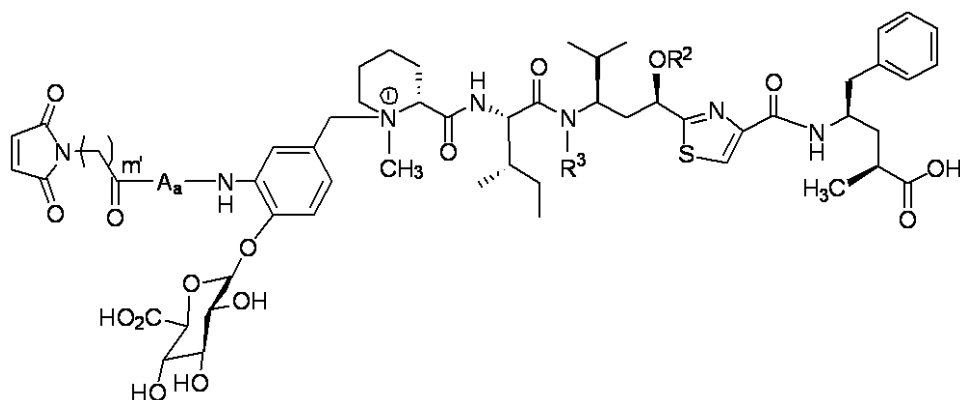
50

の構造を有し、そして上記薬物リンカー不純物は、同様に塩形態の、
 【1227】
 【化519】



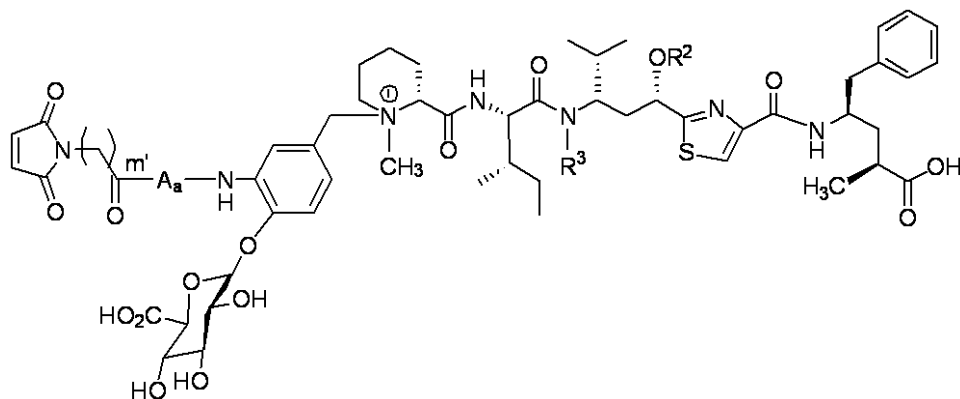
10

【1228】
 の構造を有するか、または上記薬物リンカー化合物は、適切な塩形態の、
 【1229】
 【化520】



20

【1230】
 の構造を有し、そして上記薬物リンカー不純物は、同様に塩形態の、
 【1231】
 【化521】



40

【1232】
 の構造を有し、ここで下付き添え字 a は 1 であることにより、A は、好ましくは α-アミノ酸残基または β-アミノ酸残基として存在し；下付き添え字 m' は、1～5 の範囲であり；R² は、飽和 C₁～C₆ アルキルであるか、または R² は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は -C(=O)R^{2B} であり、ここで R^{2B} は、飽和 C₁～C₆ アルキルまたは不飽和 C₃～C₆ アルキルであり、特に、R² は、-CH₃、-CH₂CH₃ または -C(=O)

50

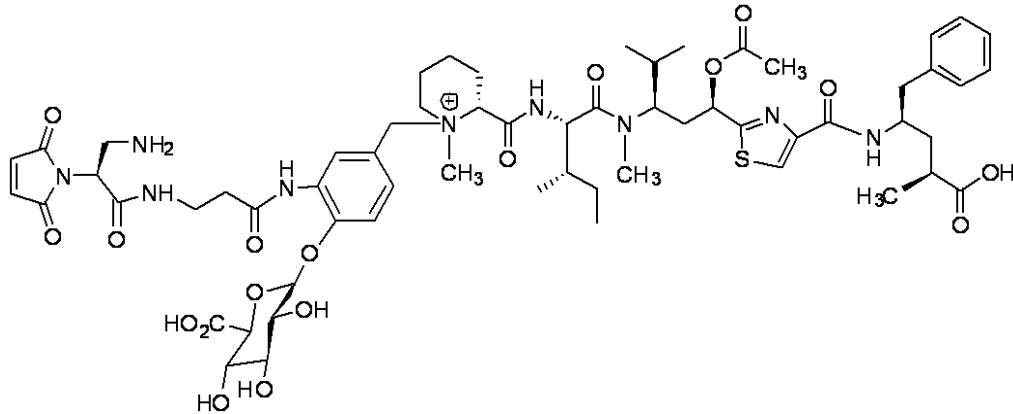
) CH_3 であり；そして R^3 は、 $-\text{CH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ である、実施形態 81 の薬物リンカー組成物。

【1233】

83. 上記薬物リンカー化合物は、適切な塩形態の、

【1234】

【化522】



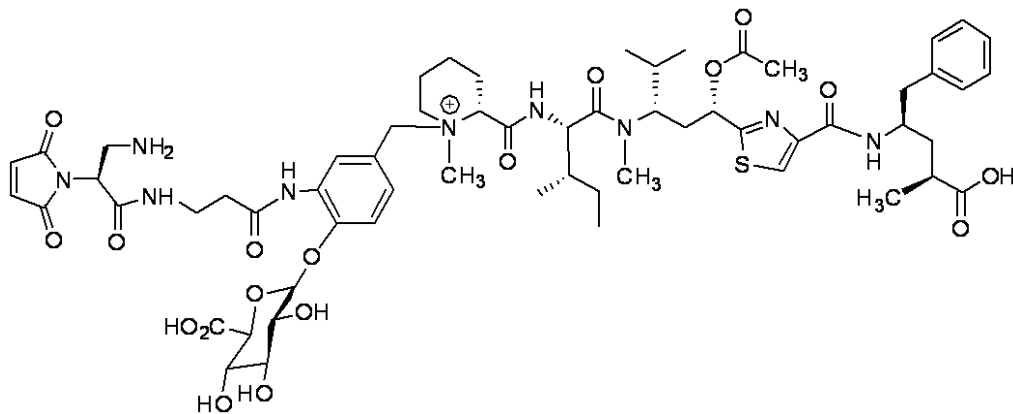
10

【1235】

の構造を有し、そして上記薬物リンカー不純物は、

【1236】

【化523】



30

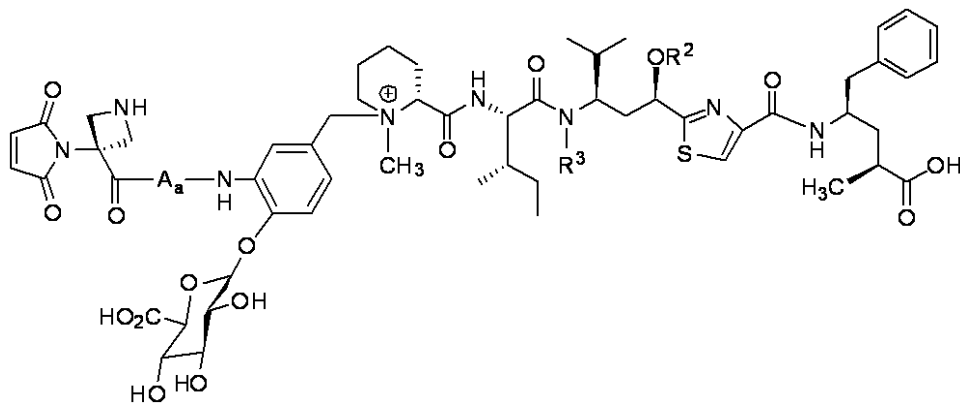
の構造を有する、実施形態 82 の薬物リンカー組成物。

【1237】

84. 上記薬物リンカー化合物は、適切な塩形態の、

【1238】

【化524】



40

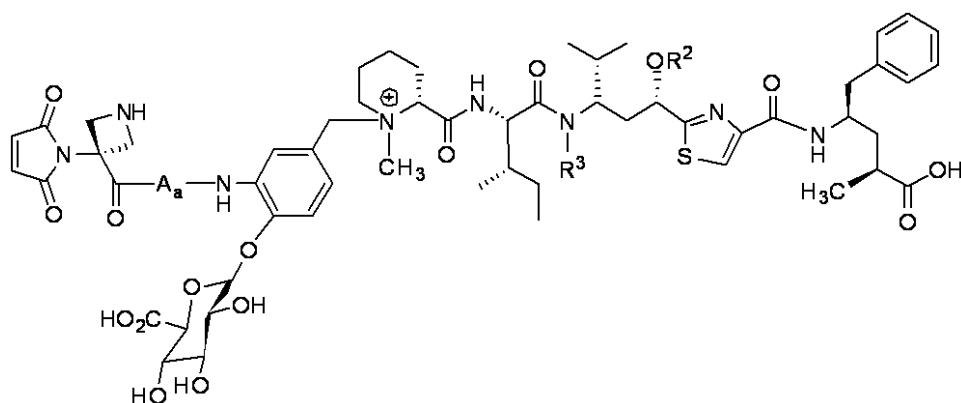
【1239】

の構造を有し、そして上記薬物リンカー不純物は、同様に塩形態の、

50

【 1 2 4 0 】

【 化 5 2 5 】



10

【 1 2 4 1 】

の構造を有し、ここで下付き添え字 a は 1 であり； R^2 は、飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R^2 は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は $-C(=O)R^{2B}$ であり、ここで R^{2B} は、飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキルであり、特に、 R^2 は、 $-CH_3$ 、 CH_2CH_3 または $-C(=O)CH_3$ であり；そして R^3 は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ である、実施形態 81 の薬物リンカー組成物。

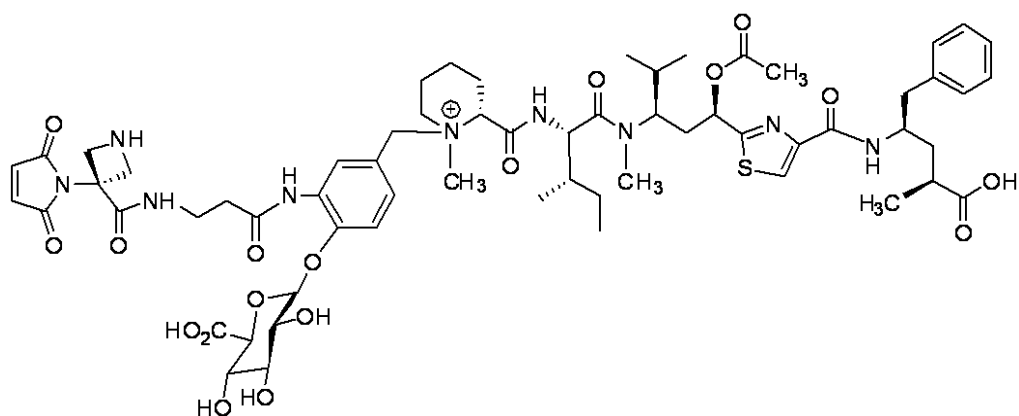
【 1 2 4 2 】

85. 上記薬物リンカー化合物は、適切な塩形態の、

【 1 2 4 3 】

【 化 5 2 6 】

20



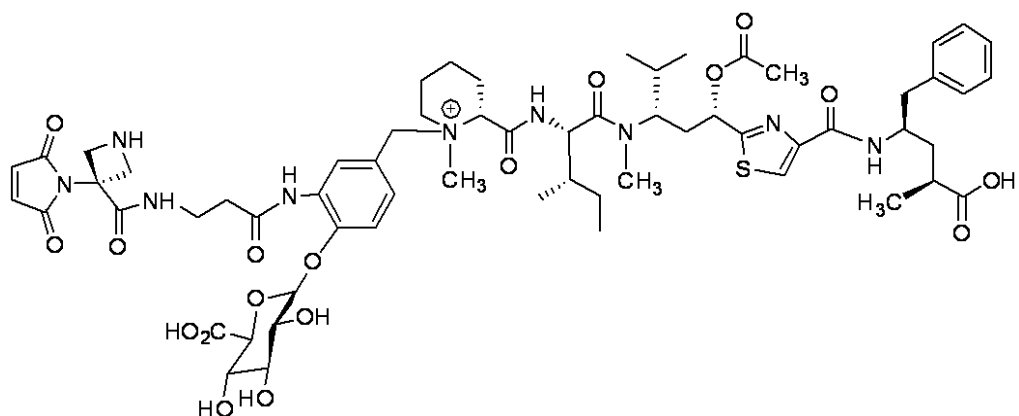
30

【 1 2 4 4 】

の構造を有し、そして上記薬物リンカー不純物は、同様に塩形態の、

【 1 2 4 5 】

【 化 5 2 7 】



40

【 1 2 4 6 】

50

の構造を有する、実施形態 84 の薬物リンカー組成物。

【1247】

86. 式：

【1248】

$L - (L_b - L_o - D^+) _p$ のリガンド薬物結合体組成物、またはその塩、特に薬学的に受容可能な塩であって、ここで L は、標的化剤からのリガンド単位であり、特に、抗体リガンド単位であることにより、抗体薬物結合体を規定し； L_b は共有結合部分であり； L_o は、存在する二次リンカーであり；そして下付き添え字 p は、1～20、1～16 または 1～8 の範囲の数であり、ここでこのリガンド薬物結合体組成物は、この標的化部分を、実施形態 70～85 のいずれか 1 つの薬物リンカー組成物と、適切な水系溶媒中で、約 7.0～約 7.5 の pH で接触させることにより調製され、ここでこの接触は、この標的化部分の反応性官能基とこの薬物リンカー組成物の薬物リンカー化合物の L_b' の反応性官能基とを縮合させて、 L_b' を L_b に、そしてこの標的化部分をこのリガンド単位に転換することにより、 L と L_b との間に共有結合を形成する、リガンド薬物結合体組成物。

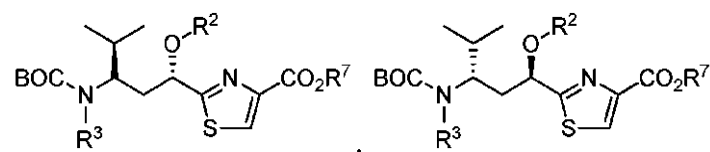
10

【1249】

87.

【1250】

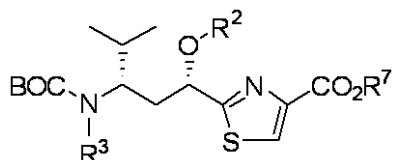
【化528】



20

【1251】

【化529】



30

【1252】

の構造を有する化合物であって、ここで R^2 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは R^{2A} であり、ここで R^{2A} は $-C(=O)R^{2B}$ であり、ここで R^{2B} は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは必要に応じて置換された $C_3 \sim C_6$ 不飽和アルキルであり、特に、 R^2 は、 $-H$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ または $-OCH_2CH_3$ であり； R^3 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ であり、特に $-CH_3$ であり；そして R^7 は、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ 飽和アルキルであり、特に $-H$ または $-CH_2CH_3$ である、化合物。

【1253】

40

88. R^2 は、 $-H$ または $-CH_2CH_3$ であり； R^3 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ であり；そして R^7 は、 $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である、実施形態 87 の化合物。

【1254】

89. R^2 は、 $-H$ または $-C(=O)R^{2B}$ であり、 R^3 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ であり、そして R^7 は $-H$ である、実施形態 87 の化合物。

【1255】

90. R^2 は $-CH_2CH_3$ であり、 R^3 は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ であり、そして R^7 は、 $-H$ または $-CH_2CH_3$ である、実施形態 88 の化合物。

50

【1256】

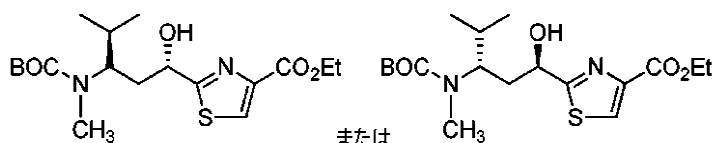
91. R^2 は $-H$ であり、 R^3 は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ であり、そして R^7 は $-H$ である、実施形態 89 の化合物。

【1257】

92. 上記化合物が：

【1258】

【化530】



10

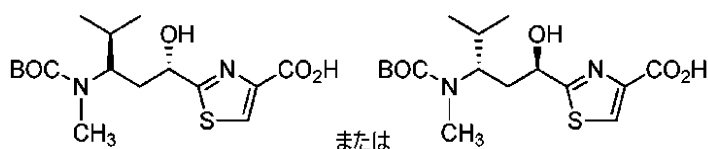
の構造を有する、実施形態 87 の化合物。

【1259】

93. 上記化合物が：

【1260】

【化531】



20

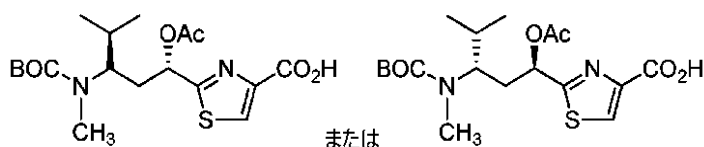
の構造を有する、必要に応じて塩形態である、実施形態 87 の化合物。

【1261】

94. 上記化合物が、

【1262】

【化532】



30

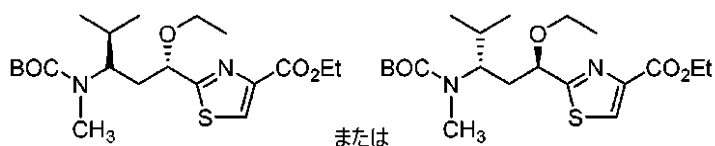
の構造を有する、必要に応じて塩形態である、実施形態 87 の化合物。

【1263】

95. 上記化合物が、

【1264】

【化533】



40

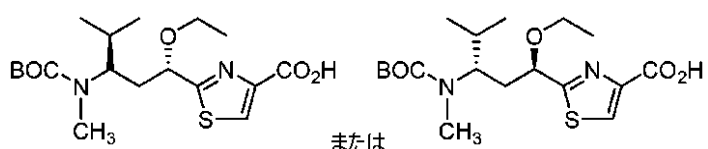
の構造を有する、実施形態 87 の化合物。

【1265】

96. 上記化合物が：

【1266】

【化534】

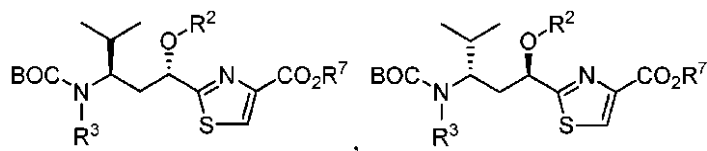


の構造を有する、実施形態 87 の化合物。

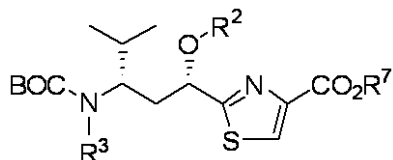
【1267】

50

1 A.
 【1 2 6 8】
 【化 5 3 5】



または
 【1 2 6 9】
 【化 5 3 6】



10

【1 2 7 0】

の構造を有する、必要に応じて塩形態である化合物であって、 R^2 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび R^{2A} からなる群より選択され、ここで R^{2A} は $-C(=O)R^{2B}$ であり、ここで R^{2B} は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは必要に応じて置換された $C_3 \sim C_6$ 不飽和アルキルであり； R^3 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ であり；そして R^7 は、 $-H$ または $C_1 \sim C_4$ 飽和アルキルである、化合物。

20

【1 2 7 1】

2 A. R^2 は、 $-H$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-C(=O)R^{2B}$ であり； R^3 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ であり；そして R^7 は、 $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である、実施形態 1 A の化合物。

【1 2 7 2】

3 A. R^2 は $-C(=O)R^{2B}$ であり、 R^3 は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ であり、そして R^7 は、 $-H$ または $-CH_2CH_3$ である、実施形態 1 A の化合物。

30

【1 2 7 3】

4 A. R^2 は $-CH_2CH_3$ であり、 R^3 は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ であり、そして R^7 は、 H または $-CH_2CH_3$ である、実施形態 1 A の化合物。

【1 2 7 4】

5 A. R^2 は $-H$ であり、 R^3 は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ であり、そして R^7 は、 $-H$ である、実施形態 1 A の化合物。

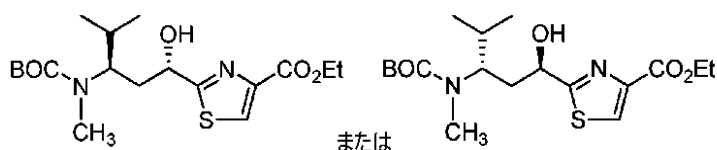
【1 2 7 5】

6 A. 上記化合物が、

【1 2 7 6】

【化 5 3 7】

40



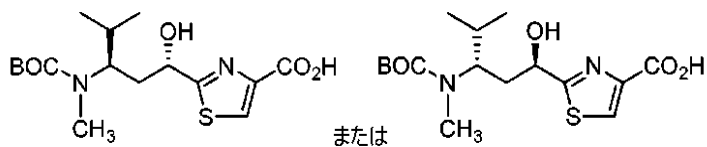
の構造を有する、実施形態 1 A の化合物。

【1 2 7 7】

7 A. 上記化合物が、

【1 2 7 8】

【化 5 3 8】



【1 2 7 9】

の構造を有し、必要に応じて塩形態である、実施形態 1 A の化合物。

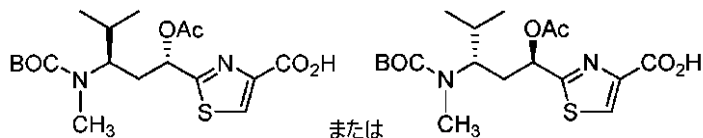
【1 2 8 0】

8 A. 上記化合物が、

【1 2 8 1】

10

【化 5 3 9】



の構造を有し、必要に応じて塩形態である、実施形態 1 A の化合物。

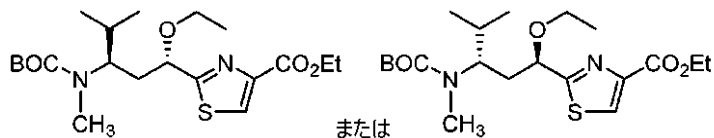
【1 2 8 2】

9 A. 上記化合物が、

【1 2 8 3】

20

【化 5 4 0】



の構造を有する、実施形態 1 A の化合物。

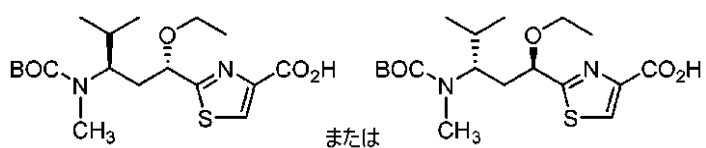
【1 2 8 4】

10 A. 上記化合物が、

【1 2 8 5】

【化 5 4 1】

30



の構造を有する、実施形態 1 A の化合物。

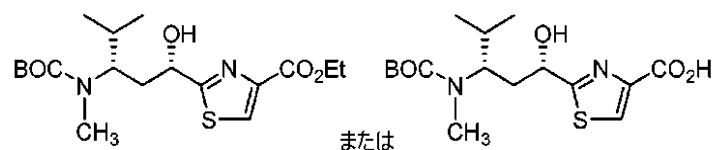
【1 2 8 6】

11 A. 上記化合物が、

【1 2 8 7】

【化 5 4 2】

40



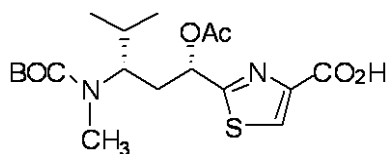
の構造を有する、実施形態 1 A の化合物。

【1 2 8 8】

12 A. 上記化合物が、

【1 2 8 9】

【化 5 4 3】



の構造を有する、実施形態 1 A の化合物。

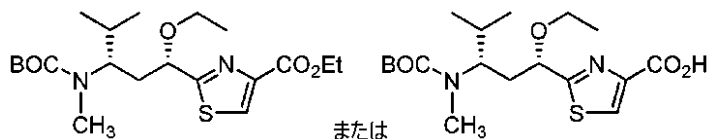
【1 2 9 0】

1 3 A. 上記化合物が、

【1 2 9 1】

【化 5 4 4】

10



の構造を有する、実施形態 1 A の化合物。

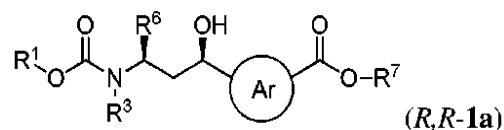
【1 2 9 2】

1 4 A.

【1 2 9 3】

【化 5 4 5】

20



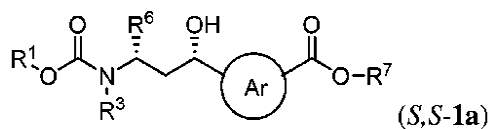
【1 2 9 4】

の構造を有する、必要に応じて塩形態である (R, R) 一式 1 a のチューブバリン化合物、および光学的不純物としての 1 つまたはそれより多くのその光学異性体を含む組成物であって、該 (R, R) 一式 1 a のチューブバリン化合物またはその塩が、優勢な光学異性体であり、そして必要に応じて塩形態である (S, S) 一式 1 a のその対応するエナンチオマーが、主要な光学的不純物であり、これは：

【1 2 9 5】

30

【化 5 4 6】



の構造を有し、これらの構造において：

【1 2 9 6】

円で囲んだ A r は、1, 3-フェニレン、または 5 員もしくは 6 員の窒素含有 1, 3-ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり；R¹ は、フェニル、t-ブチル、9-フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、または R¹-O C(=O)- が適切な窒素保護基であるような他の部分であり；

40

【1 2 9 7】

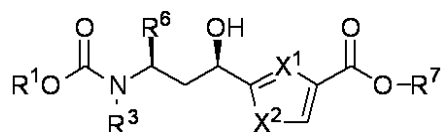
R³ は、必要に応じて置換された飽和 C₁ ~ C₈ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃ ~ C₈ アルキルまたは必要に応じて置換された C₃ ~ C₈ ヘテロアルキルであり；R⁶ は、必要に応じて置換された C₁ ~ C₈ アルキルであり；そして R⁷ は、必要に応じて置換された飽和 C₁ ~ C₂₀ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃ ~ C₂₀ アルキル、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロアルキル、必要に応じて置換された C₂ ~ C₂₀ アルケニル、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロアルケニル、必要に応じて置換された C₂ ~ C₂₀ アルキニル、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘ

50

テロアルキニル、必要に応じて置換された $C_6 \sim C_{24}$ アリール、必要に応じて置換された $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリール、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、または R^7-O- が適切なカルボン酸保護基を与えるような他の部分であり、特に、(R, R) - 式 1 a は：

【1298】

【化547】



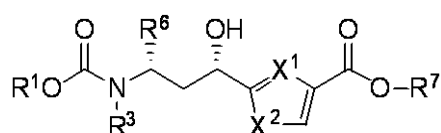
10

【1299】

の構造を有し、そして (S, S) - 式 1 a は：

【1300】

【化548】



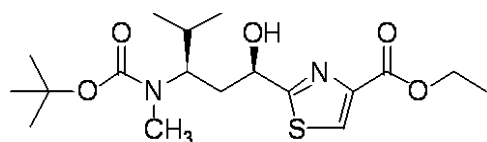
【1301】

の構造を有し、これらの式において：

X^1 は $=N-$ であり；かつ X^2 は、S、O、もしくは $N(R^{X^2})-$ であるか、または X^1 は $=C(R^{X^1})-$ であり；かつ X^2 は NR^{X^2} であり、 R^{X^1} および R^{X^2} は独立して、 $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ からなる群より選択され；そしてここで残りの可変基は、先に定義されたとおりであり、さらに特に、(R, R) - 式 1 a は：

【1302】

【化549】



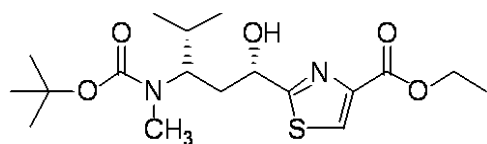
30

【1303】

の構造を有し、そして (S, S) - 式 1 a は：

【1304】

【化550】



の構造を有する、組成物。

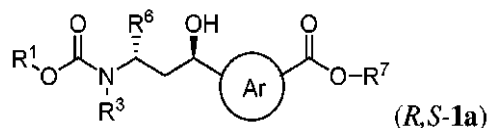
40

【1305】

15A. 上記チューブバリン組成物は、優勢な光学異性体として、上記 (R, R) - 式 1 a チューブバリン化合物またはその塩を含み、そしてキラル HPLC により決定される場合、上記組成物中に存在する光学異性体の総量に対して、約 5% w/w 以下、特に、約 1.5% w/w 以下、さらに特に、約 1.0% w/w 以下の (R, S) - 式 1 a のジアステレオマーのチューブバリン化合物を有するか、または該ジアステレオマーを本質的に含まず、ここで必要に応じて塩形態である該ジアステレオマーのチューブバリン化合物は：

【1306】

【化 5 5 1】

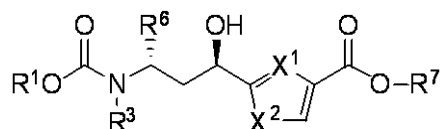


【1 3 0 7】

の構造を有し、特に、(R, S) - 式 1 a は：

【1 3 0 8】

【化 5 5 2】



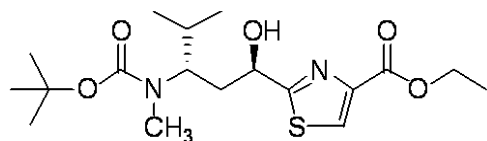
10

【1 3 0 9】

の構造を有し、ここでその可変基は、(R, R) - 式 1 a および (S, S) - 式 1 a について先に定義されたとおりであり、さらに特に、(R, S) - 式 1 a は：

【1 3 1 0】

【化 5 5 3】



20

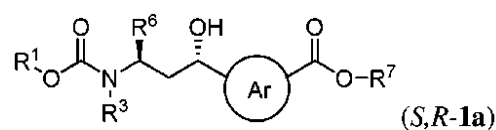
の構造を有する、実施形態 1 4 A の組成物。

【1 3 1 1】

1 6 A. 上記組成物は、キラル H P L C により決定される場合、上記ジアステレオマー (R, S) - 式 1 a を本質的に含まず、そして (S, R) - 式 1 a のその対応するエナンチオマーを本質的に含まず、これは：

【1 3 1 2】

【化 5 5 4】



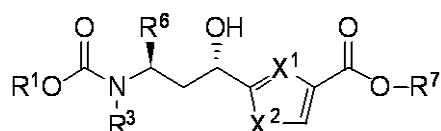
30

【1 3 1 3】

の構造を有し、特に、(S, R) - 式 1 a は：

【1 3 1 4】

【化 5 5 5】



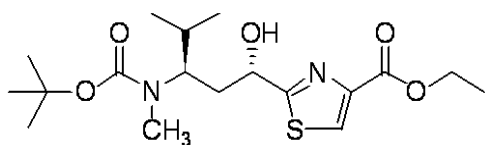
40

【1 3 1 5】

の構造を有し、ここでその可変基は、(R, R) - 式 1 a、(S, S) - 式 1 a および (R, S) - 式 1 a について先に定義されたとおりであり、さらに特に、(S, R) - 式 1 a は：

【1 3 1 6】

【化 5 5 6】



の構造を有する、実施形態 1 5 A の組成物。

【1 3 1 7】

1 7 A. 上記組成物は、キラル H P L C により決定される場合、該組成物中に存在する光学異性体の総量に対して、約 3 % w / w 以下、特に約 2 % w / w 以下、または約 1 . 5 % w / w 以下の、(S , S) - 式 1 a の光学的不純物を含有する、実施形態 1 4 A、1 5 A または 1 6 A の実施形態。

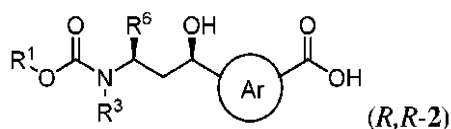
10

【1 3 1 8】

1 8 A.

【1 3 1 9】

【化 5 5 7】



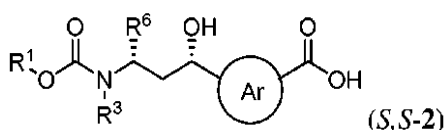
20

【1 3 2 0】

の構造を有する、必要に応じて塩形態である (R , R) - 式 2 のチューブバリン化合物、および光学的不純物としての 1 つまたはそれより多くのその光学異性体を含む組成物であって、該 (R , R) - 式 2 のチューブバリン化合物またはその塩が、優勢な光学異性体であり、そして必要に応じて塩形態である (S , S) - 式 2 のその対応するエナンチオマー、が、主要な光学的不純物であり、これは：

【1 3 2 1】

【化 5 5 8】



30

【1 3 2 2】

の構造を有し、これらの構造において：

【1 3 2 3】

円で囲んだ A r は、1 , 3 - フェニレン、または 5 員もしくは 6 員の窒素含有 1 , 3 - ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり； R ¹ は、フェニル、*t*-ブチル、9-フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、または R ¹ - O C (= O) - が適切な窒素保護基であるような他の部分であり； R ³ は、必要に応じて置換された飽和 C ₁ ~ C ₈ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C ₃ ~ C ₈ アルキルまたは必要に応じて置換された C ₃ ~ C ₈ ヘテロアルキルであり； R ⁶ は、必要に応じて置換された C ₁ ~ C ₈ アルキルであり；そして R ⁷ は、必要に応じて置換された飽和 C ₁ ~ C ₂₀ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C ₃ ~ C ₂₀ アルキル、必要に応じて置換された C ₃ ~ C ₂₀ ヘテロアルキル、必要に応じて置換された C ₂ ~ C ₂₀ アルケニル、必要に応じて置換された C ₃ ~ C ₂₀ ヘテロアルケニル、必要に応じて置換された C ₂ ~ C ₂₀ アルキニル、必要に応じて置換された C ₃ ~ C ₂₀ ヘテロアルキニル、必要に応じて置換された C ₆ ~ C ₂₄ アリール、必要に応じて置換された C ₅ ~ C ₂₄ ヘテロアリール、必要に応じて置換された C ₃ ~ C ₂₀ ヘテロシクリル、または R ⁷ - O - が適切なカルボン酸保護基を与えるような他の部分であり、

40

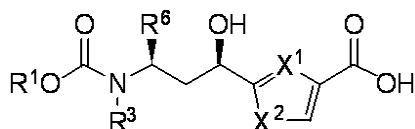
50

【1324】

特に、(R, R) - 式2は：

【1325】

【化559】



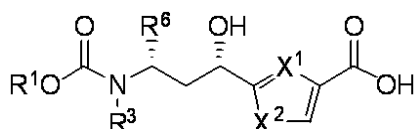
【1326】

またはその塩の構造を有し、そして(S, S) - 式2は：

10

【1327】

【化560】



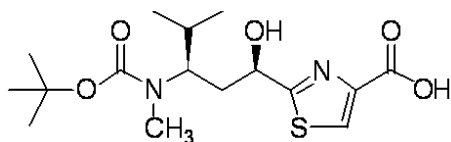
【1328】

またはその塩の構造を有し、これらの構造において：X¹は=N-であり；かつX²は、S、O、もしくはN(R^{X2})-であるか、またはX¹は=C(R^{X1})-であり；かつX²はNR^{X2}であり、ここでR^{X1}およびR^{X2}は独立して、-H、-CH₃または-CH₂CH₃からなる群より選択され；そして残りの可変基は、先に定義されたとおりであり、さらに特に、(R, R) - 式2は：

20

【1329】

【化561】



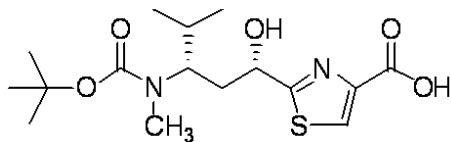
【1330】

またはその塩の構造を有し、そして必要に応じて塩形態である(S, S) - 式2は：

30

【1331】

【化562】



の構造を有する、組成物。

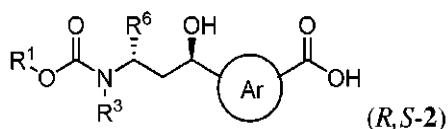
【1332】

19A. 上記チューブバリン組成物は、優勢な光学異性体としての、上記(R, R) - 式2のチューブバリン化合物またはその塩を含み、そしてキラルHPLCにより決定される場合、上記組成物中に存在する光学異性体の総量に対して、約5% w/w以下、特に、約1.5% w/w以下、さらに特に、約1.0% w/w以下の(R, S) - 式2のジアステレオマーのチューブバリン化合物を有するか、または該ジアステレオマーを本質的に含まず、ここで必要に応じて塩形態である該ジアステレオマーのチューブバリン化合物は、(R, S) - 式2：

40

【1333】

【化 5 6 3】

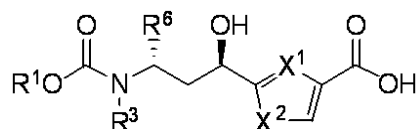


【1 3 3 4】

の構造を有し、ここで可変基は、先に定義されたとおりであり、特に、(R, S) 一式 2 は：

【1 3 3 5】

【化 5 6 4】

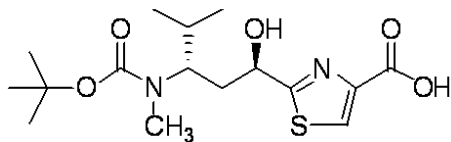


【1 3 3 6】

またはその塩の構造を有し、ここで： X^1 は $=N-$ であり；かつ X^2 は、S、O、もしくは $N(R^{X^2})-$ であるか、または X^1 は $=C(R^{X^1})-$ であり；かつ X^2 は NR^{X^2} であり、 R^{X^1} および R^{X^2} は独立して、 $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ からなる群より選択され；そしてここで残りの可変基は、先に定義されたとおりであり、さらに特に、必要に応じて塩形態である (R, S) 一式 2 は：

【1 3 3 7】

【化 5 6 5】



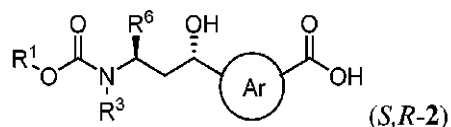
の構造を有する、実施形態 18 A の組成物。

【1 3 3 8】

20 A. 上記組成物は、上記ジアステレオマーである (R, S) 一式 2 またはその塩を本質的に含まず、そしてキラル HPLC により決定される場合、その対応するエナンチオマーである (S, R) 一式 2 を本質的に含まず、これは：

【1 3 3 9】

【化 5 6 6】

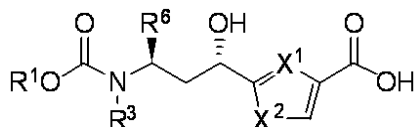


【1 3 4 0】

またはその塩の構造を有し、特に、(S, R) 一式 2 は：

【1 3 4 1】

【化 5 6 7】



【1 3 4 2】

またはその塩の構造を有し、ここで可変基は、(R, R) 一式 1 a、(R, S) 一式 1 a および (S, S) 一式 1 a について先に定義されたとおりであり、さらに特に、必要に応じて塩形態である (S, R) 一式 2 は：

10

20

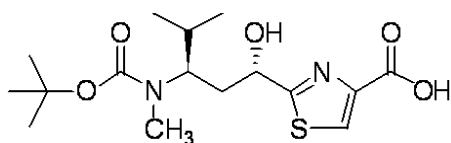
30

40

50

【1343】

【化568】



の構造を有する、実施形態19Aの組成物。

【1344】

21A. 上記組成物は、キラルHPLCにより決定される場合、該組成物中に存在する光学異性体の総量に対して、約3%w/w以下、特に約2%w/w以下または約1.5%w/w以下の、上記(S, S)-式2の光学的不純物を含有する、実施形態18A、19Aまたは20Aの組成物。

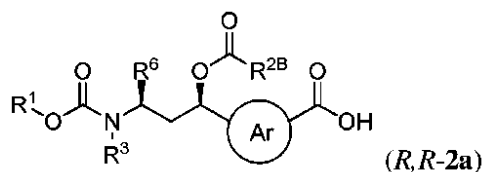
10

【1345】

22A.

【1346】

【化569】



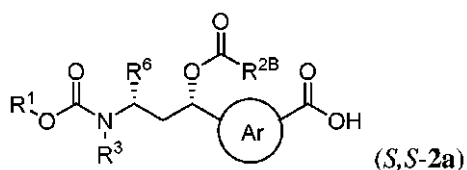
20

【1347】

の構造を有する、必要に応じて塩形態である(R, R)-式2aのチューブパリン化合物、および光学的不純物としての1つまたはそれより多くのその光学異性体を含む組成物であって、ここで該(R, R)-式2aチューブパリン化合物またはその塩が、優勢な光学異性体であり、そして必要に応じて塩形態である(S, S)-式2aのその対応するエナンチオマーが、主要な光学的不純物であり、これは：

【1348】

【化570】



30

【1349】

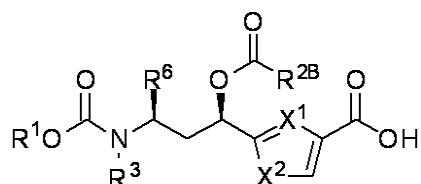
の構造を有し、これらの構造において：円で囲んだArは、1, 3-フェニレン、または5員もしくは6員の窒素含有1, 3-ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものであり；R¹は、フェニル、t-ブチル、9-フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、またはR¹-OC(=O)-が適切な窒素保護基であるような他の部分であり；R³は、必要に応じて置換された飽和C₁~C₈アルキル、必要に応じて置換された不飽和C₃~C₈アルキルまたは必要に応じて置換されたC₃~C₈ヘテロアルキルであり；R⁶は、必要に応じて置換されたC₁~C₈アルキルであり；そしてR⁷は、必要に応じて置換された飽和C₁~C₂₀アルキル、必要に応じて置換された不飽和C₃~C₂₀アルキル、必要に応じて置換されたC₃~C₂₀ヘテロアルキル、必要に応じて置換されたC₂~C₂₀アルケニル、必要に応じて置換されたC₃~C₂₀ヘテロアルケニル、必要に応じて置換されたC₂~C₂₀アルキニル、必要に応じて置換されたC₃~C₂₀ヘテロアルキニル、必要に応じて置換されたC₆~C₂₄アリール、必要に応じて置換されたC₅~C₂₄ヘテロアリール、必要に応じて置換されたC₃~C₂₀ヘテロシクリル、またはR⁷-O-が適切なカルボン酸保護基を与えるような他の部分であり、特に、(R, R)-式2aは：

40

50

【 1 3 5 0 】

【 化 5 7 1 】

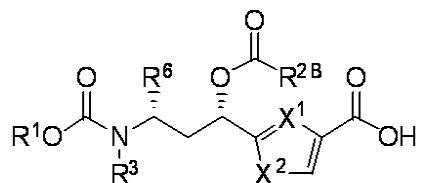


【 1 3 5 1 】

またはその塩の構造を有し、そして (S, S) - 式 2 a は :

【 1 3 5 2 】

【 化 5 7 2 】

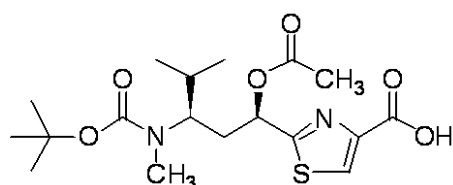


【 1 3 5 3 】

またはその塩の構造を有し、ここで : X^1 は $=N-$ であり ; かつ X^2 は、S、O、もしくは $N(R^{X^2})-$ であるか、または X^1 は $=C(R^{X^1})-$ であり ; かつ X^2 は $N(R^{X^2})$ であり、ここで R^{X^1} および R^{X^2} は独立して、 $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ からなる群より選択され ; そしてここで残りの可変基は、先に定義されたとおりであり、さらに特に、(R, R) - 式 2 a は :

【 1 3 5 4 】

【 化 5 7 3 】

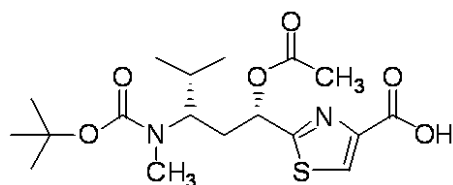


【 1 3 5 5 】

またはその塩の構造を有し、そして必要に応じて塩形態である (S, S) - 式 2 a は :

【 1 3 5 6 】

【 化 5 7 4 】



の構造を有する、組成物。

【 1 3 5 7 】

2 3 A. 上記チューブバリン組成物は、上記 (R, R) - 式 2 a のチューブバリン化合物またはその塩を優勢な光学異性体として含み、そしてキラル HPLC により決定される場合、該組成物中に存在する光学異性体の総量に対して、約 5 % w/w 以下、特に、約 1.5 % w/w 以下、さらに特に、約 1.0 % w/w 以下の (R, S) - 式 2 a のジアステレオマーのチューブバリン化合物を有するか、または該ジアステレオマーを本質的に含まず、ここで必要に応じて塩形態である該ジアステレオマーのチューブバリン化合物は、(R, S) - 式 2 a :

【 1 3 5 8 】

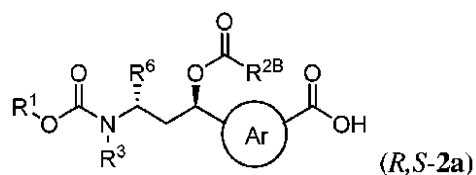
10

20

30

40

【化 5 7 5】

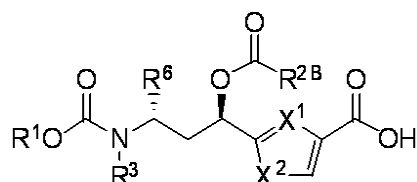


【1 3 5 9】

の構造を有し、特に、(R, S) - 式 2 a は：

【1 3 6 0】

【化 5 7 6】

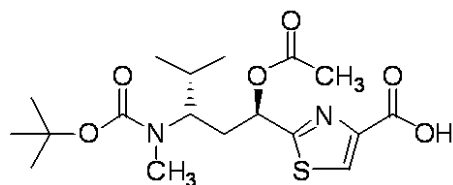


【1 3 6 1】

またはその塩の構造を有し、ここでその可変基は、(R, R) - 式 2 a および (S, S) - 式 2 a について先に定義されたとおりであり、さらに特に、必要に応じて塩形態である (R, S) - 式 2 a は：

【1 3 6 2】

【化 5 7 7】



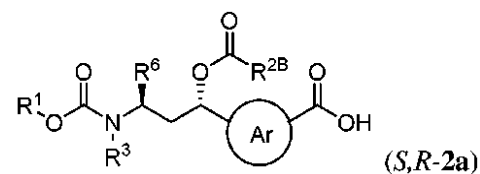
の構造を有する、実施形態 2 2 A の組成物。

【1 3 6 3】

2 4 A. 上記組成物は、(R, S) - 式 2 a の上記ジアステレオマーを本質的に含まず、そしてキラル H P L C により決定される場合、その対応する (S, R) - 式 2 a のエナンチオマーを本質的に含まず、これは：

【1 3 6 4】

【化 5 7 8】

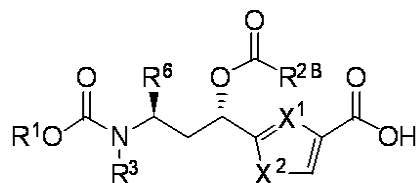


【1 3 6 5】

の構造を有し、特に、(S, R) - 式 2 a は：

【1 3 6 6】

【化 5 7 9】



【1 3 6 7】

またはその塩の構造を有し、ここでその可変基は、(R, R) - 式 2 a、(S, S) - 式 2 a および (R, S) - 式 2 a について先に定義されたとおりであり、さらに特に、必要

10

20

30

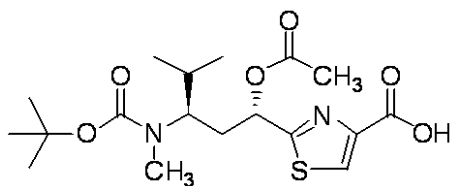
40

50

に応じて塩形態である (S, R) - 式 2 a は、

【1368】

【化580】



の構造を有する、実施形態 23 A の組成物。

【1369】

10

25 A. 上記組成物は、キラル HPLC により決定される場合、該組成物中に存在する光学異性体の総量に対して、約 3 % w/w 以下、特に約 2 % w/w 以下、または約 1.5 % w/w 以下の、上記 (S, S) - 式 2 a の光学的不純物を含む、実施形態 22 A、23 A または 24 A の組成物。

【1370】

26 A. 実施形態 14 A ~ 17 A のいずれか 1 項の組成物を調製するための方法であって、該方法は：

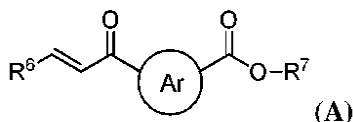
【1371】

(a) 式 A：

【1372】

20

【化581】



【1373】

の化合物 [式中、R⁷ は、必要に応じて置換された飽和 C₁ ~ C₂₀ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 C₃ ~ C₂₀ アルキル、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロアルキル、必要に応じて置換された C₂ ~ C₂₀ アルケニル、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロアルケニル、必要に応じて置換された C₂ ~ C₂₀ アルキニル、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロアルキニル、必要に応じて置換された C₆ ~ C₂₄ アリール、必要に応じて置換された C₅ ~ C₂₄ ヘテロアリール、必要に応じて置換された C₃ ~ C₂₀ ヘテロシクリル、または R⁷ - O - が適切なカルボン酸保護基を与えるような他の部分である] を、式 B：

30

【1374】



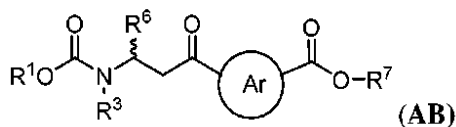
【1375】

の化合物と、適切な極性非プロトン性溶媒中で、適切な遷移金属 (II) または遷移金属 (III) 触媒、特に、Cu (II)、Zn (II) および Yb (III) からなる群より選択される遷移金属を含む触媒の存在下で接触させることにより、式 AB：

40

【1376】

【化582】



により表されるチューブパリン中間体のエナンチオマー混合物を含む組成物を形成する工程、

【1377】

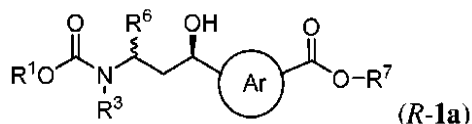
(b) 該エナンチオマー混合物を適切なキラル還元剤と接触させることにより、ジアス

50

テレオマーの本質的に等モルの混合物を含む組成物を形成する工程であって、ここで該ジアステレオマー混合物は、式 R-1 a

【1378】

【化583】



【1379】

により表され、該組成物は、該ジアステレオマーのエナンチオマーである光学的不純物の本質的に等モルの混合物をさらに含む、工程；

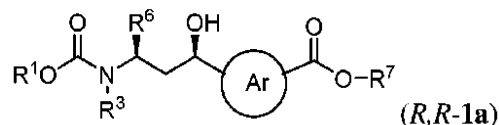
10

【1380】

(b') 該ジアステレオマーを該式 R-1 a のジアステレオマー混合物の組成物から分離することにより、優勢な光学異性体としての (R, R)-式 1 a を含み、そして主要な光学的不純物としての (S, S)-式 1 a を有する組成物が得られ、ここでそれぞれ必要に応じて塩形態である該主要な光学異性体および該主要な光学的不純物は、それぞれ：

【1381】

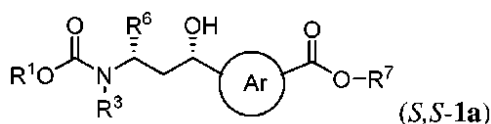
【化584】



20

【1382】

【化585】



【1383】

の構造を有し、ここで AB、式 R-1 a、R, R-式 1 a および (S, S)-式 1 a の可変基は、式 A および式 B の化合物からの先の意味を保持する、工程を包含する、方法。

30

【1384】

27 A. 上記遷移 (I I) 金属触媒が、Cu (I I)、特に Cu (OTf)₂、Cu (SbF₆)₂、または CuCl₂、さらに特に Cu (OTf)₂ を含む、実施形態 26 A の方法。

【1385】

28 A. 上記適切な極性非プロトン性溶媒は、アセトニトリル、ジクロロメタン、THF、ジオキサン、またはこれらの溶媒のうちの 2 つもしくは 3 つの混合物であり、特にジクロロメタンである、実施形態 26 A または 27 A の方法。

40

【1386】

29 A. 上記キラル還元剤は、BH₃-DMS を THF 中で、適切なキラル配位子と、特に (S)-(-)-CBS と接触させることから調製された、キラルオキサザボロリジンである、実施形態 26 A、27 A または 28 A の方法。

【1387】

30 A. 実施形態 18 A ~ 21 A のいずれか 1 つの組成物を調製するための方法であって、該方法は：

【1388】

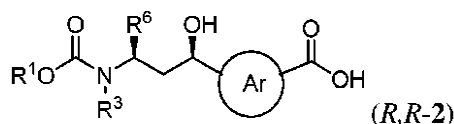
(c) 実施形態 26 A ~ 29 A のいずれか 1 つの工程 (a)、(b) および工程 (b') から得られた組成物を、適切な加水分解剤と接触させる工程であって、このように得ら

50

れる組成物の優勢な光学異性体は：

【1389】

【化586】

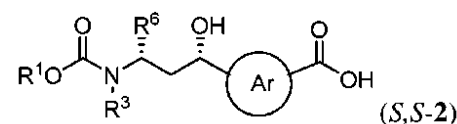


【1390】

の構造を有する、必要に応じて塩形態である（R，R）一式2であり、そして主要な光学的不純物は：

【1391】

【化587】



【1392】

の構造を有する、必要に応じて塩形態である（S，S）一式2であり、ここでR，R一式2およびS，S一式2の可変基は、式Aおよび式Bの化合物からの先の意味を保持する、工程

を包含する、方法。

【1393】

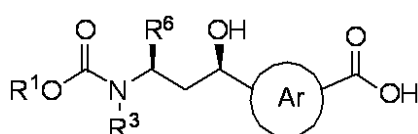
31. 実施形態22A～25Aのいずれか1つの組成物を調製するための方法であって、該方法は：

【1394】

（c）実施形態26A～29Aの工程（a）、（b）および工程（b'）から得られた組成物を、適切な加水分解剤と接触させて組成物を得る工程であって、該組成物は、

【1395】

【化588】

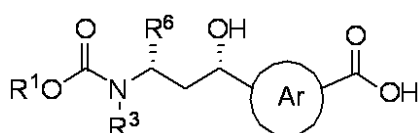


【1396】

の構造を有する、必要に応じて塩形態である（R，R）一式2を、優勢な光学異性体として含み、そして：

【1397】

【化589】



の構造を有する、必要に応じて塩形態であるそのエナンチオマーを、主要な光学的不純物としてさらに含む、工程、ならびに

【1398】

工程（d）このように得られた組成物を適切なアシル化剤と接触させて、優勢な光学異性体としての（R，R）一式2aおよび主要な光学的不純物としての（S，S）一式2aを含む組成物を得る工程であって、ここでそれぞれ必要に応じて塩形態である該優勢な光学異性体および該優勢な光学異性体は：

【1399】

10

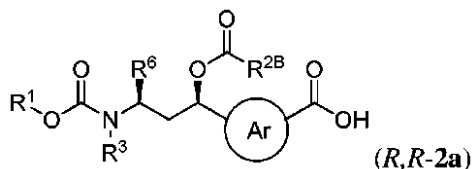
20

30

40

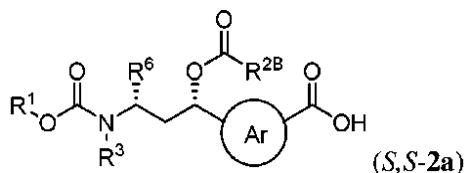
50

【化 5 9 0】



【1 4 0 0】

【化 5 9 1】



10

【1 4 0 1】

の構造を有し、ここで R^{2B} は、飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、不飽和 $C_3 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_4$ アルキニルであって、必要に応じて置換されているものであり、特に、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CH_2$ または $-CHC \equiv CH$ であり、さらに特に、 $-CH_3$ であり、そして残りの可変基は、式 A および式 B の化合物の先の意味を保持する、工程

20

【1 4 0 2】

3 2 A. 工程 (b') からの組成物の光学純度が、工程 (c) および／または工程 (d) から得られた組成物により実質的にまたは本質的に保持されている、実施形態 2 6 A ~ 3 1 A のいずれか 1 つの方法。

【1 4 0 3】

3 3 A. 上記工程 (b') での分離が、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによるものである、実施形態 2 6 A ~ 3 2 A のいずれか 1 つの方法。

【1 4 0 4】

3 4 A. 円で囲んだ Ar は、5 員の窒素含有 1, 3-ヘテロアリーレンであって、必要に応じて、残りの位置で置換されているものである、実施形態 2 6 A ~ 3 3 A のいずれか 1 つの請求項の方法。

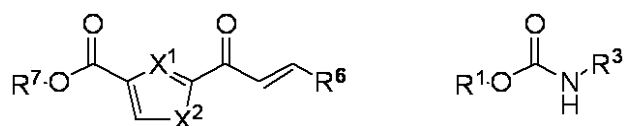
30

【1 4 0 5】

3 5 A. 工程 (a) の化合物 A および化合物 B は、それぞれ：

【1 4 0 6】

【化 5 9 2】



40

【1 4 0 7】

の構造を有し、これらの構造において、 X^1 は $=N-$ であり；かつ X^2 は、S、O、もしくは $N(R^{X^2})-$ であるか、または X^1 は $=C(R^{X^1})-$ であり；かつ X^2 は NR^{X^2} であり、ここで R^{X^1} および R^{X^2} は独立して、 $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ からなる群より選択され； R^1 は、フェニル、 t -ブチル、 9 -フルオレニルもしくはアリルであって、必要に応じて置換されているものであるか、または $R^1-OC(=O)-$ が適切な窒素保護基であるような他の部分、特に t -ブチルであり；そして R^3 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_6$ アルキルまたは必要に応じて置換された $C_3 \sim C_6$ ヘテロアルキル、特に $-CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ であり； R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、特に $-CH(CH_3)_2$ で

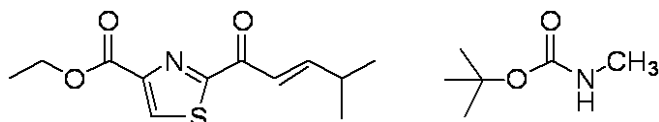
50

あり；そして R^7 は、必要に応じて置換された飽和 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、必要に応じて置換された不飽和 $C_3 \sim C_{20}$ アルキル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルケニル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアルキニル、必要に応じて置換された $C_6 \sim C_{24}$ アリール、必要に応じて置換された $C_5 \sim C_{24}$ ヘテロアリールもしくは必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、または R^7-O- が適切なカルボン酸保護基を与えるような他の部分であり、特に、 R^7 は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ であり；特に、化合物Aおよび化合物Bは：

【1408】

【化593】

10



の構造を有する、実施形態26A～34Aのいずれか1つの請求項の方法。

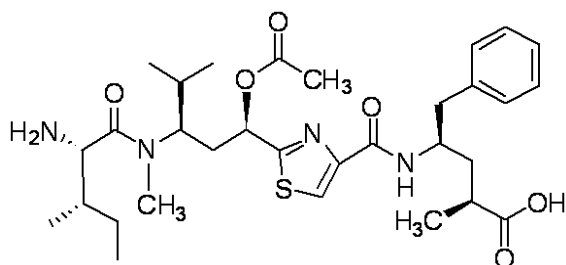
【1409】

36A.

【1410】

【化594】

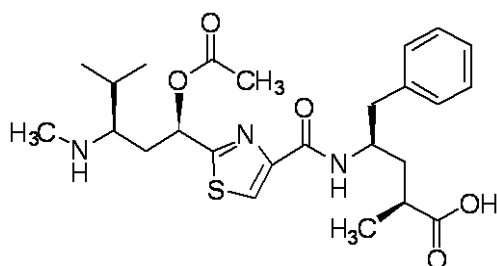
20



【1411】

【化595】

30

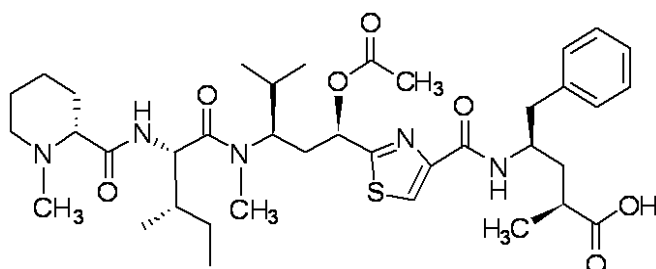


または

【1412】

【化596】

40



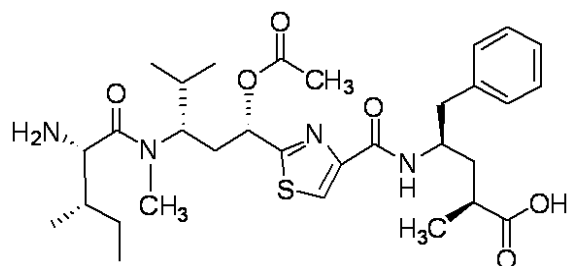
【1413】

50

の構造を有する、必要に応じて塩形態である化合物を、優勢な光学異性体として、および

【1414】

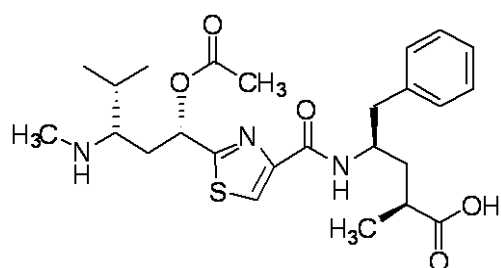
【化597】



10

【1415】

【化598】

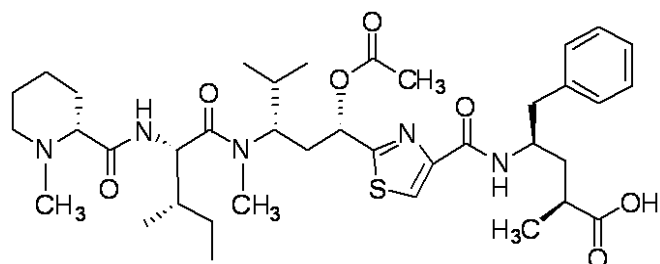


20

または

【1416】

【化599】



30

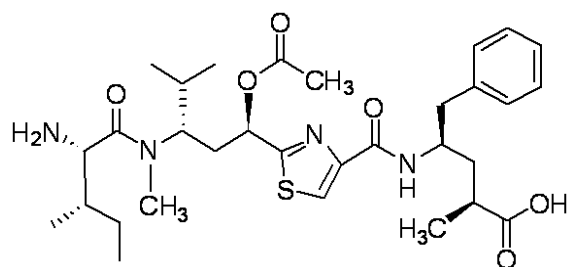
の構造を有する、必要に応じて塩形態である対応する光学的不純物を含む、組成物。

【1417】

37A. 上記組成物は：

【1418】

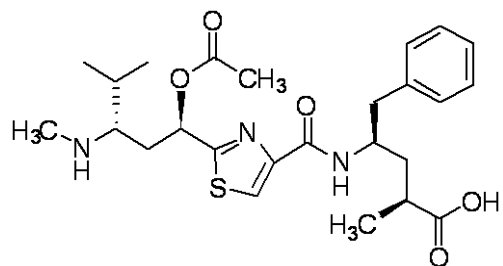
【化600】



40

【1419】

【化 6 0 1】

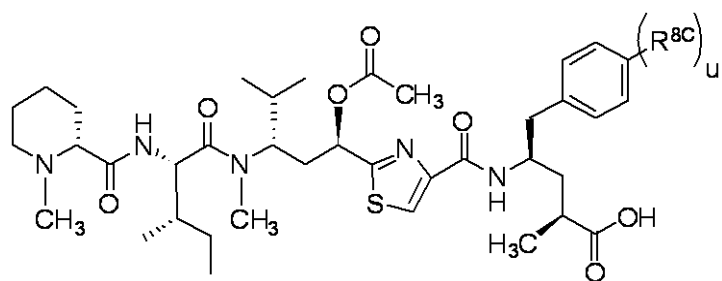


または

10

【1 4 2 0】

【化 6 0 2】



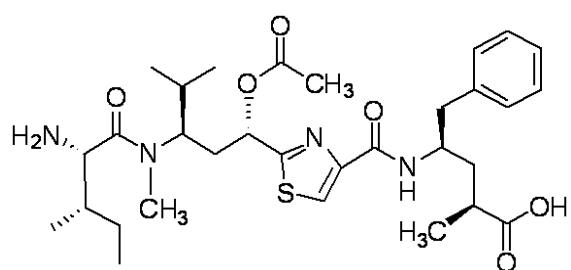
20

【1 4 2 1】

の上記対応する光学的不純物を本質的に含まず、そして：

【1 4 2 2】

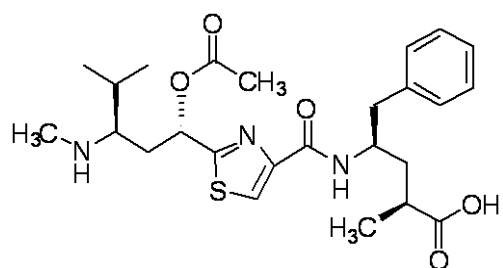
【化 6 0 3】



30

【1 4 2 3】

【化 6 0 4】

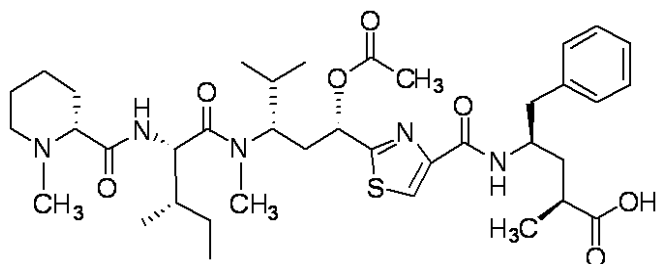


40

または

【1 4 2 4】

【化 6 0 5】



の構造を有する上記対応する光学的不純物を本質的に含まない、実施形態 3 6 A の組成物 10

【1 4 2 5】

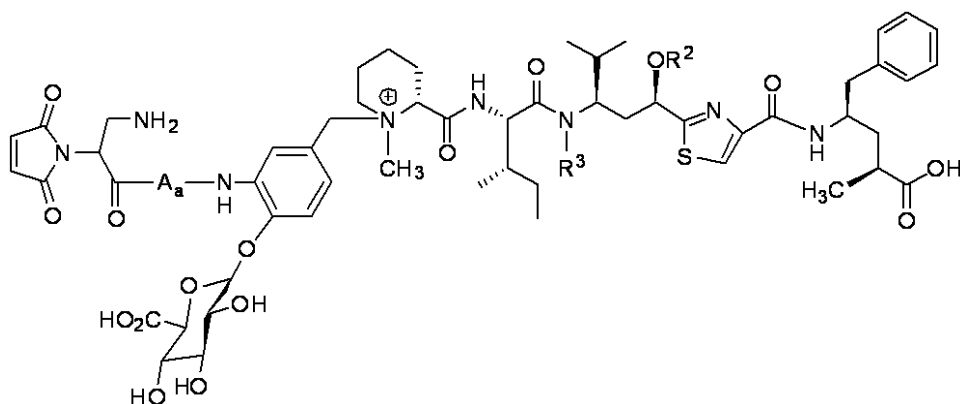
3 8 A. 上記組成物は、請求項 2 4 A の組成物から調製され、ここで実施形態 2 4 A の組成物は、キラル H P L C により決定される場合、該組成物中に存在する光学異性体の総量に対して、約 3 % w / w 以下、特に約 2 % w / w 以下、または約 1 . 5 % w / w 以下の、(S , S) - 式 2 a の上記光学的不純物を含有する、実施形態 3 7 A の組成物。

【1 4 2 6】

薬物リンカー組成物であって、該組成物は、適切な塩形態の

【1 4 2 7】

【化 6 0 6】



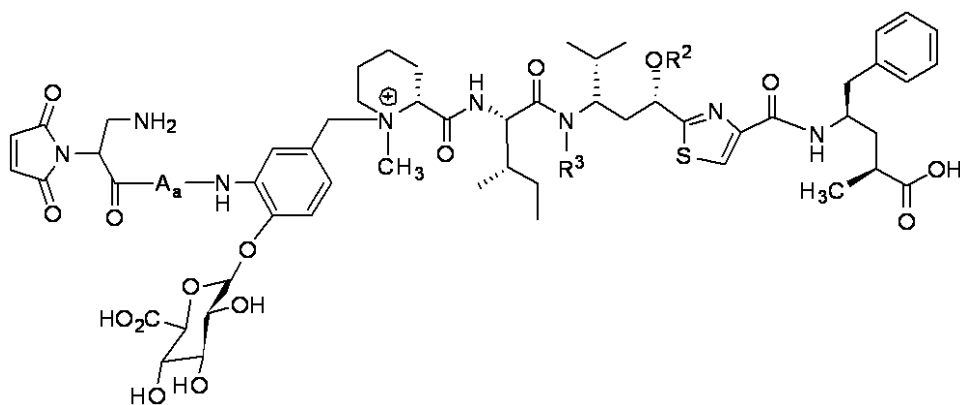
30

【1 4 2 8】

の構造を有する薬物リンカー化合物、および同様に塩形態の

【1 4 2 9】

【化 6 0 7】



40

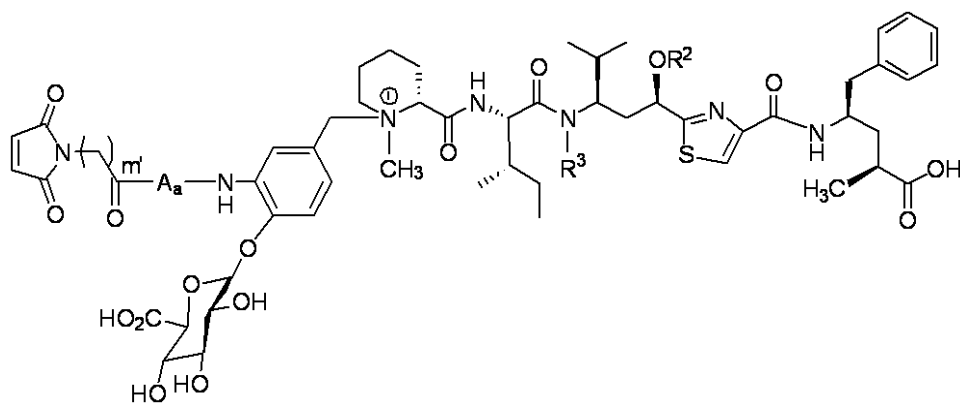
【1 4 3 0】

の構造を有する薬物リンカー不純物を含むか、または該薬物リンカー化合物は、適切な塩形態の：

【1 4 3 1】

50

【化 6 0 8】



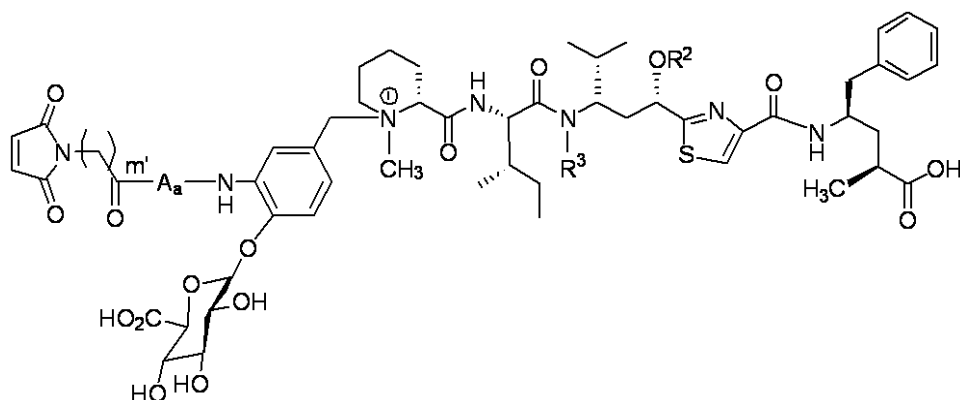
10

【1 4 3 2】

の構造を有し、そして該薬物リンカー不純物は、同様に塩形態の：

【1 4 3 3】

【化 6 0 9】



20

【1 4 3 4】

の構造を有し、ここで下付き添え字 a は 1 であることにより、A は、好ましくは α-アミノ酸残基または β-アミノ酸残基として存在し；下付き添え字 m' は、1～5 の範囲であり；R² は、飽和 C₁～C₆ アルキルであるか、または R² は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は -C(=O)R^{2B} であり、ここで R^{2B} は、飽和 C₁～C₆ アルキルまたは不飽和 C₃～C₆ アルキルであり、特に、R² は、-CH₃、-CH₂CH₃ または -C(=O)CH₃ であり；そして R³ は、-CH₃ または -CH₂CH₂CH₃ である、薬物リンカー組成物。

30

【1 4 3 5】

40 A. R² は R^{2A} であり、ここで R^{2A} は -C(=O)CH₃ であり、そして R³ は -CH₃ であり、そして上記組成物は、実施形態 36 A、37 A または 38 A の組成物から調製されるものである、実施形態 39 A の薬物リンカー組成物。

【1 4 3 6】

式 1：

【1 4 3 7】

$$L - (LU - D^+) _p \quad (1)$$

の構造を有するリガンド薬物結合体組成物であって、

【1 4 3 8】

式 1 において、L はリガンド単位であり、LU はリンカー単位であり、そして D⁺ は四級化チューブリン薬物単位であり、

そして下付き添え字 p は、2～12 の範囲であり、

【1 4 3 9】

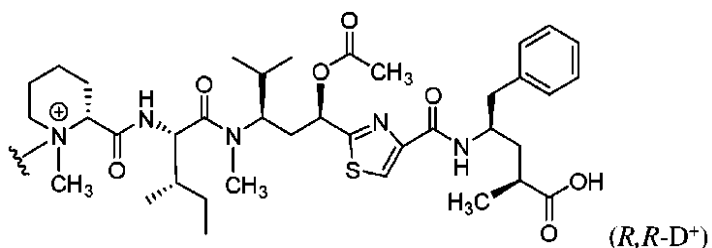
ここで該構成物の複数のリガンド薬物結合体化合物は、薬学的に受容可能な塩形態の、

50

(R, R) - 式 D⁺ :

【 1 4 4 0 】

【 化 6 1 0 】



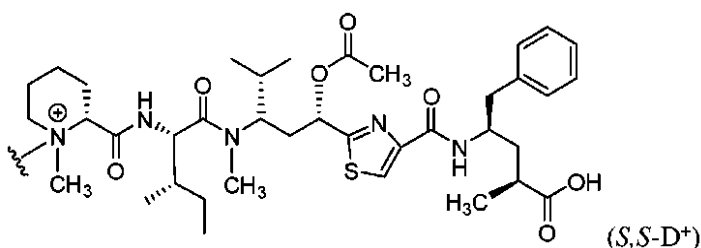
10

【 1 4 4 1 】

の構造を有する同一の四級化チューブリシン薬物単位を有し、ここで波線は、L U への共有結合の部位を示し；そして該組成物の少なくとも 1 つの化合物は、(S, S) - 式 D⁺ :

【 1 4 4 2 】

【 化 6 1 1 】



20

【 1 4 4 3 】

の構造を有する、少なくとも 1 つの四級化チューブリシン薬物単位を有し、その残りは同一の (R, R) - 式 D⁺ の構造を有する、リガンド薬物結合体組成物。

【 1 4 4 4 】

4 2 A. 上記リガンド薬物結合体組成物は、実施形態 3 9 A または 4 0 A の薬物リンカー組成物から調製される、実施形態 4 1 A のリガンド薬物結合体組成物。

30

【 1 4 4 5 】

4 3 A. 上記リガンド単位は、がん細胞抗原に、特に C D 3 0、C D 3 3 または C D 7 0 に指向された抗体リガンド単位である、請求項 4 1 A または 4 2 A に記載のリガンド薬物結合体組成物。

【 実施例 】

【 1 4 4 6 】

一般反応スキーム。

【 1 4 4 7 】

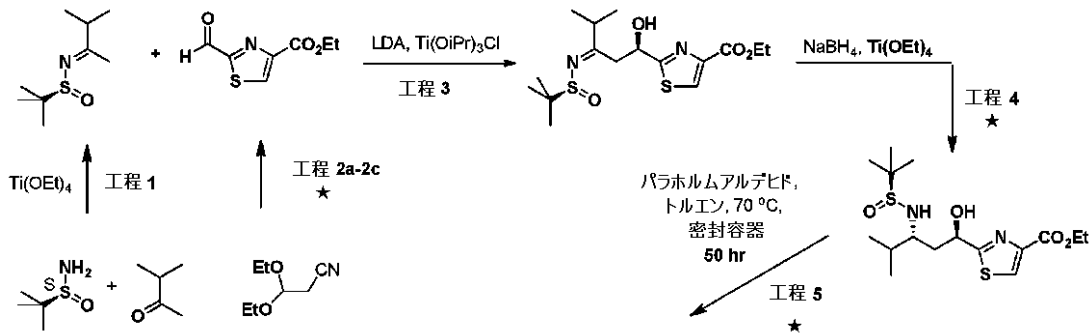
市販の材料から開始して、文献に記載される経路による、および遷移 (I I) 金属により触媒されるアザーマイケル反応を含む本発明の経路による、B O C - 保護チューブバリンの調製が、それぞれスキーム 1 および 2 に示されている。

40

【 1 4 4 8 】

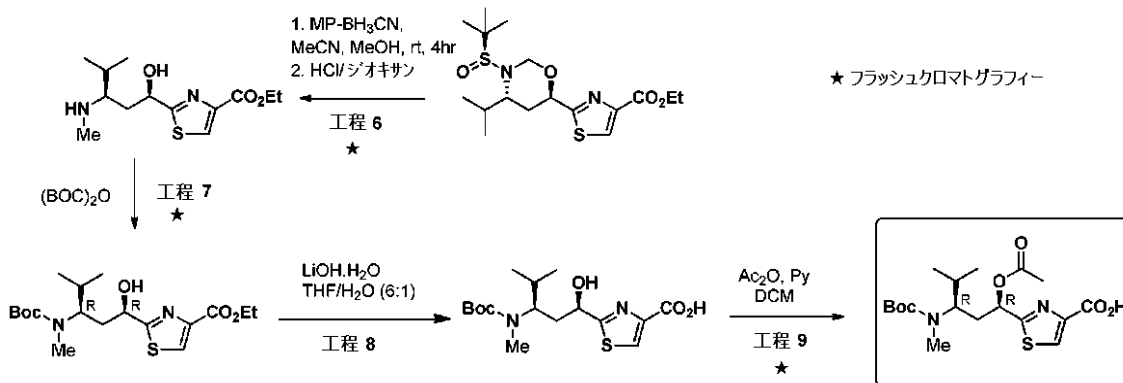
スキーム 1。文献の前例に基づく B O C - 保護チューブバリンの調製：

【化 6 1 2】



10

【化 6 1 3】



20

【1 4 4 9】

デスアセチルチューブパリンエチルエステルを調製するための、スキーム 1 の工程 6 までの反応順序は、Ellman et al. J. Org. Chem. (2008) 73: 4326-4396 によって記載されており、これについて、工程 3 のための出発物質である 2-ホルミルチアゾール-4-カルボン酸エチルは、3 工程 (工程 2a~2c) で、市販のジエトキシアセトニトリルおよび 3-プロモピルベートから (全体の収率 78%)、Ellman et al. J. Amer. Chem. Soc. (2006) 128: 16018-16019 により報告されるように、Inami, K. and Shiba, T. Bull. Chem. Soc. (Jpn) (1985) 58: 352-360 の方法を使用して調製される。このチアゾール中間体の調製は、中間体である 2-(ジエトキシメチル)-4-チアゾールカルボン酸エチルの精製のためのフラッシュクロマトグラフィーを必要とした。次いで、2-((1R, 3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)-アミノ)-1-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (BOC-保護チューブパリン) の調製は、工程 6 により提供されるデスアセチルチューブパリンエチルエステルの第二級アミンの BOC 保護、その後、このエチルエステルの加水分解およびそのヒドロキシル基のアシル化 (工程 7~9) を必要とする。従って、スキーム 1 は、市販のメタノールから BOC-保護チューブパリンを提供するまで、10 の工程を必要とする。

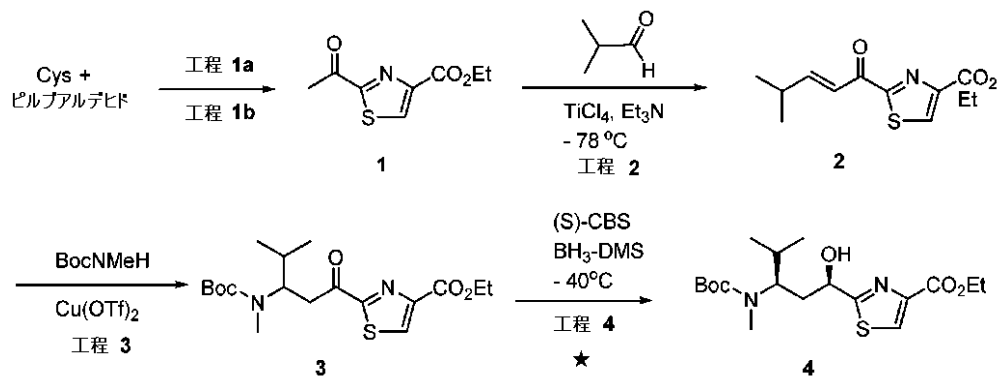
30

【1 4 5 0】

スキーム 2。アザマイケル共役付加反応の遷移 (II) 金属触媒作用による BOC-保護チューブパリンの調製。

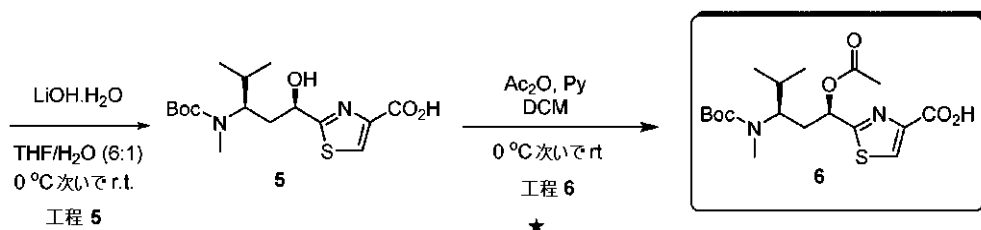
40

【化 6 1 4】



10

【化 6 1 5】



【1 4 5 1】

20

中間体である (E) - 2 - (4 - メチルペンタ - 2 - エノイル) チアゾール - 4 - カルボン酸エチル (2) を、スキーム 2 の工程 2 において、Zanda et al. Angew. Chem. Int'l. Ed. (2007) 46:3526-3529 の方法に従って、イソブチルアルデヒドと 2 - アセチルチアゾール - 4 - カルボン酸エチル (1) との縮合によって調製した。このチアゾール出発物質を、システインおよびピルブアルデヒドから (全体の収率 52%)、Zanda et al に報告されるように、2 工程 (工程 1 a および 1 b) で得た。従って、スキーム 2 は、市販の材料から 7 の工程を含み、これは、スキーム 1 により必要とされる 10 の工程とは対照的である。

【1 4 5 2】

30

スキーム 2 の工程 3 における、 BOC-NHMe の化合物 2 への遷移金属により触媒されるアザマイケル共役付加は、ラセミ体の 2 - (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) - (メチル) アミノ) 4 - メチルペンタノイル) チアゾール - 4 - カルボン酸エチル (3) を与える。スキーム 2 の工程 4 の、化合物 3 のキラルケトン還元は、引き続くフラッシュクロマトグラフィーによる望ましくないジアステレオマーの除去後に、ジアステレオマーアルコールである 2 - ((1R, 3R) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) (メチル) - アミノ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボン酸エチル (4) を与える。逆に、スキーム 1 の工程 6 からの、所望の (R, R) - ジアステレオマーは、工程 1 の (S) - スルホキシドをキラル助剤として (これは、化学量論で使用されなければならない) 使用して得られた。

【1 4 5 3】

40

(S) - (-) - 2 - (ジフェニルヒドロキシメチル) ピロリジンであるキラル配位子 (S) - CBS の調製、およびその $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ と組み合わせた、ケトンの立体選択的還元における使用は、Corey et al. J. Amer. Chem. Soc. (1987), 109:5551-5553 により記載されている。チューブバリンアナログの調製のための、スキーム 2 における立体選択的還元に適したこれおよび他のキラル配位子は、Corey et al. Angew. Chem, Int'l. Ed. (1998) 37:1986-2012 によりさらに記載されている。

【1 4 5 4】

スキーム 1 の工程 6 からの、デスアセチル - チューブバリンエチルエステルの全体的な収率は、40% であると報告されている。しかし、その反応規模は、ほんの約 150 mg

50

が得られるようなものであった。グラム規模へのスケールアップは、より厄介であることがわかり、その密封管反応は、85℃で12日間を必要とした（収率77%）。温度を上昇させることによって、製造要件により一致するように反応時間を速める試み（125℃、60時間）は、有意に低下した収率（41%）に起因して、無益であることがわかった。さらに、BOC-保護チューブバリンを提供するために、第二級アミンを保護してアシル化を可能にする試みは、期待外れな55%の収率をもたらした。

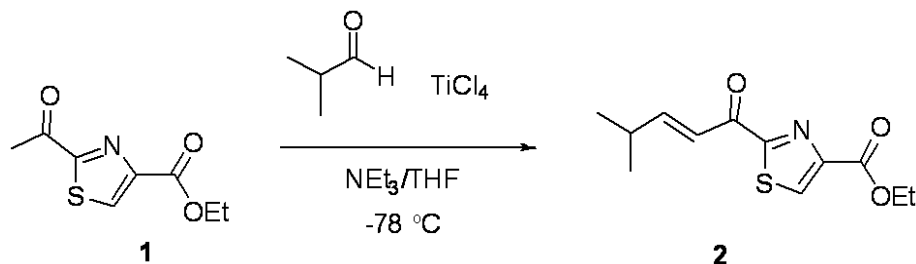
【1455】

厄介な密封管反応とは別に、先に記載されたように、スキーム1において、工程7の、中間体である2-((1R, 3R)-1-ヒドロキシ-4-メチル-3-(メチルアミノ)ペンチル)チアゾール-4-カルボン酸エチル（デスアセチル-チューブバリンエチルエステル）のBOC保護中に、材料の最大の損失が起こる。理論により束縛されないが、BOC保護基を導入する反応順序（これは、簡単な保護工程である）の後期のこのような大規模な損失は、逆アザマイケル反応に起因すると考えられる。スキーム2の工程2に示されるような、正方向でのこのアザマイケル反応は、この反応順序の初期に、BOC-保護されたメチルアミノ部分の直接導入を可能にした。工程3において、(E)-2-(4-メチルペンタ-2-エノイル)チアゾール-4-カルボキシレート、rac-2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)4-メチルペンタノイル)チアゾール-4-カルボン酸エチルへの完全な転換が存在したが、材料の損失は、より短い反応順序においてより初期に起こり、その結果、スキーム2に従って調製された2-((1R, 3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-1-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)チアゾール-4-カルボン酸エチル（BOC-保護チューブバリン）の全体的な収率は、多グラムの規模で行った場合のスキーム2からの5.3%と比較して、15.9%であった。さらに、スキーム1の密封管反応のスケールアップが不可能であることおよびBOC-保護中の材料の損失に加えて、スキーム2もまた、合計7回のクロマトグラフィー精製を必要とするので、製造の観点から非実用的である。

【1456】

一般情報。全ての市販の無水溶媒を、さらに精製せずに使用した。シリカゲルクロマトグラフィーを、Combiflash（登録商標）Rf+システムで実施した。全ての市販の無水溶媒を、さらに精製せずに使用した。シリカゲルクロマトグラフィーを、Combiflash（登録商標）Rf+システムで実施した。分析用HPLCを、Agilent 1200 HPLCで、Phenomenex Kinetex XB-C18 RPカラム（150×4.5mm、2.6μm）、PN:00F-4496-E0を使用して、周囲温度で、240nmで検出し、5%から95%のアセトニトリル/水（0.1%のギ酸）の直線勾配で35分間にわたって溶出（1.0mL/分）して（方法A）、または25%から90%のアセトニトリル/水（0.1%のギ酸）の直線勾配で15分間にわたって溶出（方法B）して、実施した。キラル分析用クロマトグラフィーを、Agilent 1260 HPLCで、Chiral pak IB-3（4.6×150mm、3μm）カラムを周囲温度で使用して、220nmで検出して、60:40の水：アセトニトリル（0.1%のギ酸）の無勾配で30分間にわたって溶出（流量=1.0mL/分）して（方法C）、実施した。

【化616】



10

20

30

40

50

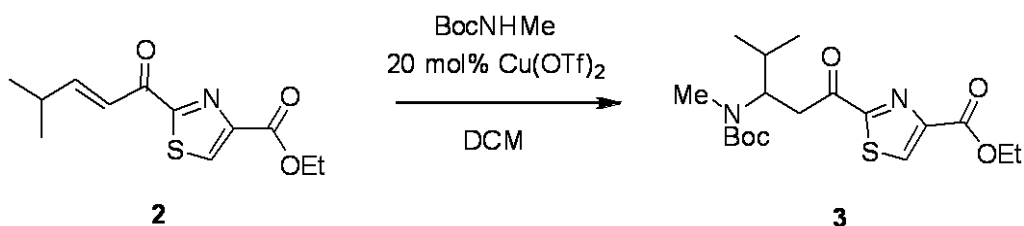
【1457】

実施例1： (E)-2-(4-メチルペンタ-2-エノイル)チアゾール-4-カルボン酸エチル。

【1458】

2-アセチルチアゾール-4-カルボン酸エチル(1、11.6g、58.2mmol)の乾燥THF(200mL)中の溶液に、トルエン中1NのTiCl₄の溶液(128mL、128mmol)を0℃でゆっくりと添加した。この混合物を0℃で30分間撹拌した。この溶液を-78℃まで冷却した。ニートなEt₃N(18mL、535mmol)を-78℃で滴下により添加した。この撹拌を-78℃で10分間続けた。イソブチルアルデヒド(6.5mL、2.3mmol)を滴下により添加した。この反応混合物を-78℃で1時間撹拌し、このときに、この溶液を室温まで昇温させた。この反応を、50%の飽和NH₄Cl水溶液、その後、EtOAcでクエンチした。その水相をEtOAcで5回抽出した。集めた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュカラム精製により精製して、9.2gの表題化合物(2、単離収率63%)を黄色油状物として得た。¹H NMRは、文献(J. Org. Chem. 2016, 81, 10302-10320)と一致する。MS [M+H]⁺ m/z = 254.0598(実測値)。

【化617】



【1459】

実施例2： 2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)4-メチルペンタノイル)チアゾール-4-カルボン酸エチル。

【1460】

(E)-2-(4-メチルペンタ-2-エノイル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(2、9.2g、36.36mmol)のDCM(150mL)中の溶液に、BOC-NHMe(9.85g、75.09mmol)を室温で一度に添加し、その後、Cu(OTf)₂(2.72g、7.51mmol)を室温で一度に添加した。得られた反応混合物を15時間撹拌し、次いで減圧中で濃縮して残渣を得、これをフラッシュカラムにより精製して、5.2gの表題化合物(3、単離収率38%)を得た。¹H NMRは文献と一致した。MS [M+Na]⁺ m/z = 407.1250(実測値)。HPLC(方法B)：t_R = 11.7分。

【1461】

実施例3： アザーマイケル共役付加反応のための遷移金属触媒および溶媒の変更。

【1462】

10モル%の種々の遷移(II)または遷移(III)金属触媒の存在下での、(E)-2-(4-メチルペンタ-2-エノイル)チアゾール-4-カルボキシレート(2)およびBOC-NHMeの、2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)4-メチルペンタノイル)-チアゾール-4-カルボン酸エチル(3)への転換を、種々の溶媒と一緒に、それらの反応混合物をRP-HPLCにより、220nmで監視しながら分析することによって、決定した。これらの変更からの転換を表1に与える。

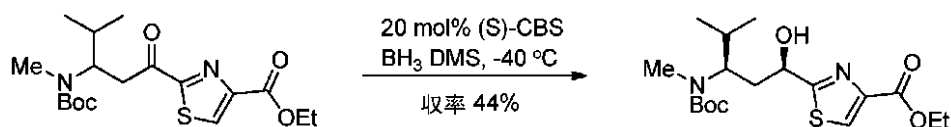
【1463】

【表 1】

表1: アザーマイケル共役付加反応に対する遷移金属触媒および溶媒の影響。

触媒	溶媒	転換 (%) (220 nm)	
Sn(OTf) ₂ *	ACN	0	
Bi(NO ₃) ₄	ACN	0	
InCl ₃ /TMSCl	ACN	0	10
Cu(OTf) ₂	ACN	0	
Cu(OTf) ₂	DCM	39	
Yb(OTf) ₃	DCM	39	
Zn(OTf) ₂	DCM	39	
Pd(ACN) ₂ Cl ₂	DCM	0	20
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	DCM	0	
PtCl ₄	DCM	0	

【化 6 1 8】



【1 4 6 4】

* 2 - (3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) 4 - メチルペンタノイル)
チアゾール - 4 - カルボン酸エチル (化合物 3 のデスメチルバージョン) の、 S n (O T
f)₂ および B O C - N H₂ を使用するアザーマイケル共役付加による合成についての、
文献の報告は、 6 0 % の収率で進行し (S a n i , M . e t a l . A n g e w . C h e
m . I n t ' l . E d . (2 0 0 7) 4 6 : 3 5 2 6 - 3 5 2 9) 、一方で、 B O C - N
H M e を使用する同じアザーマイケル共役付加は、化合物 3 への観察可能な転換をもたら
さなかった。

【1 4 6 5】

実施例 4 : 2 - ((1 R , 3 R) - 3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) (メチ
ル) アミノ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボン酸エチ
ル。

【1 4 6 6】

(S) - C B S 触媒 (T H F 中 1 . 0 M 、 3 . 7 4 m L 、 3 . 7 4 m m o l) の T H F
(1 3 0 m L) 中の溶液に、 B H₃ · S M e₂ (T H F 中 2 . 0 M 、 9 . 8 5 m L 、 1 9
． 6 8 m m o l) を 0 ° C で添加した。 1 0 分間攪拌した後に、得られた反応混合物を - 4
0 ° C まで冷却し、このときに、 2 - (3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) (メチ
ル) アミノ) - 4 - メチルペンタノイル) チアゾール - 4 - カルボン酸エチル (7 . 2 g 、
1 8 . 7 5 m m o l) の T H F (6 5 m L) 中の溶液を添加し、その後、 1 8 時間攪拌し
、この間に、その温度を次第に室温まで上昇させた。次いで、この反応を M e O H (1 3
0 m L) でクエンチし、そして溶媒を減圧下で除去した。その残渣をフラッシュカラム精
製により精製して、 3 . 2 7 g (単離収率 4 4 % 、 9 7 . 3 % e . e .) の表題化合物で

ある (R, R) - 式 1 a の (1 R, 3 R) - ジアステレオマーを油状物として得た。MS $[M+N a] m/z = 409.1461$ (実測値)。これはまた、(R, S) - 式 1 a の (1 R, 3 S) - ジアステレオマーを精製形態で与えた。これらの 2 つのジアステレオマーの、キラルクロマトグラフィーおよび旋光による光学的特徴付けは、以下のとおりである。

【1467】

HPLC (方法 C) : t_R (1 R, 3 R) = 17.2 分、 $[\alpha]^{21.6}_D$ (c = 10, MeCN) = -7.7° ; t_R (1 R, 3 S) = 7.7 分 (方法 C)、 $[\alpha]^{21.6}_D$ (c = 10, MeCN) = +37.3°。

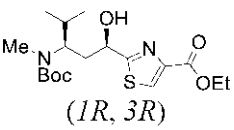
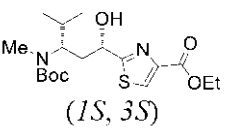
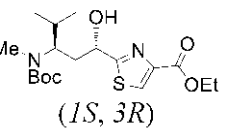
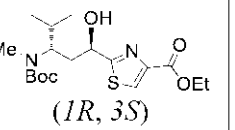
【1468】

表題化合物である (1 R, 3 R) - BOC-デスアセチル-Tuv-OEt、およびその光学異性体の、フラッシュクロマトグラフィー前後の量の百分率を、下記の表 2 に示す。

【1469】

【表 2】

表2: BOC-デスアセチル-Tuv-OEtの光学異性体の相対(%)量

	 (1R, 3R)	 (1S, 3S)	 (1S, 3R)	 (1R, 3S)
粗製	49.35	0.675	0.675	49.35
単離後	98.65	1.35	0	0

【1470】

以前に報告された立体選択的経路 (J. Org. Chem. 2008, 73: 4362-4369) の拡張により調製された、(1 R, 3 R) - BOC-デスアセチル-Tuv-OEt は、分析用キラルクロマトグラフィーによれば、(R, R) - 式 1 a を有する単離された主要な光学異性体と同一であり、 ^1H -NMR スペクトルと同様に表 2 に示す。

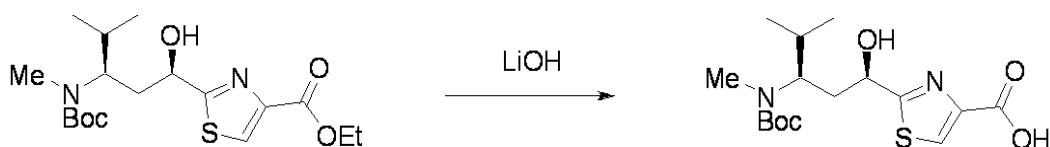
【1471】

表 2 の、粗生成物中に見出された少ない方の 2 つの光学的不純物 (S, R) - 式 1 a および (S, S) - 式 1 a の光学的特徴付けのために、2 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) - 4 - メチルペンタノイル) - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルを (R) - CBS 触媒で還元して、これらの化合物を主要な光学生成物として得た。これらの 2 つの分離したジアステレオマーの光学的特徴付けは、以下のとおりである：

【1472】

HPLC (方法 C) : t_R (1 S, 3 R) = 7.7 分、 $[\alpha]^{22.0}_D$ (c = 10, MeCN) = -39.1° ; t_R (1 S, 3 S) = 12.1 分、 $[\alpha]^{21.9}_D$ (c = 10, MeCN) = +7.6°。

【化 619】



【1473】

実施例 5 : 2 - ((1 R, 3 R) - 3 - ((tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボン酸。

【1474】

2 - ((1 R, 3 R) - 3 - ((tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ)

10

20

30

40

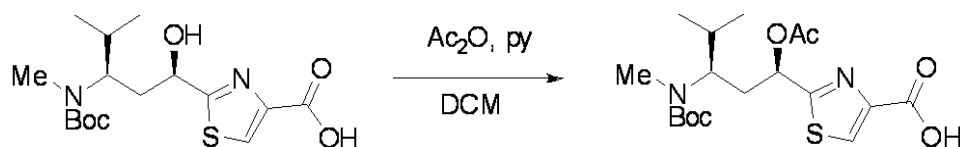
50

－1－ヒドロキシ－4－メチルペンチル）チアゾール－4－カルボン酸エチル（1.4 g、3.7 mmol）のTHF（26 mL）中の溶液に、LiOH－水和物（0.19 g、4.4 mmol）の水（5 mL）中の溶液を0℃で添加した。得られた反応溶液を16時間で次第に室温まで温め、その後、飽和KHSO₄でクエンチし、そしてEtOAcで希釈した。その有機相を集め、そして残った水相をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、次いで無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製の表題化合物（1.3 g、単離収率96%）を得た。

【1475】

（R，R）－式2の表題化合物の他の光学異性体を、実施例4により記載される対応する光学異性体のそれぞれの加水分解により、同時に調製した。これらの光学異性体の各々についての旋光は、以下のとおりである。（R，R）－式2： $[\alpha]^{22}_D$ （c=10，MeCN）－1.00°；（R，S）－式2： $[\alpha]^{22}_D$ （c=10，MeCN）＋0.52°；（S，S）－式2： $[\alpha]^{22}_D$ （c=10，MeCN）＋1.28°；（S，R）－式2： $[\alpha]^{22}_D$ （c=10，MeCN）－0.42°。

【化620】



【1476】

実施例6： 2－（（1R，3R）－1－アセトキシ－3－（（tert－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－4－メチルペンチル）チアゾール－4－カルボン酸。

【1477】

2－（（1R，3R）－3－（（tert－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－1－ヒドロキシ－4－メチルペンチル）チアゾール－4－カルボン酸（3.51 mmol）のDCM（25 mL）中の溶液に、ピリジン（1.5 mL、18.42 mmol）を0℃で5分間かけて添加した。この溶液に、Ac₂O（1.5 mL、16.84 mmol）を10分間かけて添加した。その氷浴を外し、そしてこの反応溶液を16時間にわたり室温まで昇温させた。水（10 mL）をこの反応混合物に0℃で滴下により添加した。次いで、その氷浴を外し、そしてこの反応混合物を室温で1時間激しく攪拌した。この溶液をDCM（10 mL）で希釈した。その有機層を集めた。その水相をDCMで3回抽出した。その有機相を10%のクエン酸溶液で抽出し、その後、水で抽出した。その有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製物質を得た。この粗製物質をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、1.215 gの表題化合物（BOC－Tuv－OH）を白色泡状物として得た（収率86%）。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）は、BOC－Tuv－OHについて報告されたもの（Columbo，R. et al. J. Org. Chem.（2016）81：10302－10320）と一致する；[M+H]⁺ m/z = 400.9301（実測値），HPLC（方法A）：t_R = 19.24分。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/050095

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D417/12 A61K45/06 C07H15/26 C07D277/56 C07K5/117
A61K47/68 A61K47/64

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K C07H C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/005269 A1 (MORPHOCHEM AG KOMB CHEMIE [DE]; DOEMLING ALEXANDER [DE]; HENKEL BERND) 15 January 2004 (2004-01-15) page 11, paragraph 2 compound (VI) examples 15,18 ----- -/--	1-3, 11-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 January 2019

Date of mailing of the international search report

16/01/2019

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Eberhard, Michael

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/056095

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Pubchem: "2-[(1S,3R)-1-acetyloxy-4-methyl-3-[methyl- -[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonyl]amino]p enty]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid", Pubchem, 21 March 2013 (2013-03-21), pages 1-11, XP055532515, Retrieved from the Internet: URL:https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compo und/70952754#section=Top [retrieved on 2018-12-11] the whole document	1-3,8
X	----- JEREMY S. PARKER ET AL: "The Development and Scale-Up of an Antibody Drug Conjugate Tubulysin Payload", ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, vol. 21, no. 10, 1 August 2017 (2017-08-01), pages 1602-1609, XP055532517, US ISSN: 1083-6160, DOI: 10.1021/acs.oprd.7b00232	1,11-14, 19-22
Y	* scheme 3 step (c) * page 1604, column 2, line 40 - line 42	23-32
X	-& Jeremy S Parker ET AL: "Supporting Information - The Development and Scale-Up of an Antibody Drug Conjugate Tubulysin Payload", Organic Process Research & Development, 1 August 2017 (2017-08-01), pages 1-67, XP055535123, DOI: 10.1021/acs.oprd.7b00232 Retrieved from the Internet: URL:http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/ acs.oprd.7b00232/suppl_file/op7b00232_si_0 01.pdf [retrieved on 2018-12-17]	1,11-14, 19-22
Y	page 14 pages 26, 29 - page 31	23-32
X	----- WO 2008/106080 A2 (UNIV PITTSBURGH [US]; WIPF PETER [US]; WANG ZHIYONG [US]) 4 September 2008 (2008-09-04) claims 29,30 * scheme 5 *	1,8
X	----- EP 2 708 243 A1 (ONTOCHEM GMBH [DE]) 19 March 2014 (2014-03-19) paragraphs [0082], [0136]	33-35
X	----- WO 2016/090050 A1 (GENENTECH INC [US]) 9 June 2016 (2016-06-09) claims 12,25,26 page 32, paragraph 2 ----- -/--	38-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/050095

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	W0 2016/138288 A1 (UNIV RICE WILLIAM M [US]) 1 September 2016 (2016-09-01) page 67, paragraph 2 * examples *	1-22, 33-35
X	----- P. SREEJITH SHANKAR ET AL: "Synthesis and cytotoxicity evaluation of diastereoisomers and N-terminal analogues of tubulysin-U", TETRAHEDRON LETTERS, vol. 54, no. 45, 11 September 2013 (2013-09-11), pages 6137-6141, XP055535683, AMSTERDAM, NL ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.09.010 * scheme 2 *	1-22, 33-35
X	----- SREEJITH P. SHANKAR ET AL: "Synthesis and structure-activity relationship studies of novel tubulysin U analogues - effect on cytotoxicity of structural variations in the tubuvaline fragment", ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 11, no. 14, 1 January 2013 (2013-01-01), page 2273, XP055535685, ISSN: 1477-0520, DOI: 10.1039/c3ob27111k * scheme 2 *	1-22, 33-35
Y		4-7,9, 15-22, 36,37
X	----- MONICA SANI ET AL: "Total Synthesis of Tubulysins?U and V", ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, vol. 46, no. 19, 4 May 2007 (2007-05-04), pages 3526-3529, XP055535689, DE ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.200604557 cited in the application * scheme 4 *	1-35
Y		4-7,9, 15-32, 36,37
X	----- W0 2016/040684 A1 (SEATTLE GENETICS INC [US]) 17 March 2016 (2016-03-17)	4-7,9, 15-22, 36,37
Y	paragraph [0297] - paragraph [0357] * scheme 7 *; compounds 41, 43, 46 * scheme 13 *; compounds 122, 123 -----	4-7,9, 15-22, 36,37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/050095

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2004005269	A1	15-01-2004	AU	2003250014 A1		23-01-2004
			DE	10230872 A1		22-01-2004
			WO	2004005269 A1		15-01-2004

WO 2008106080	A2	04-09-2008	US	2010047841 A1		25-02-2010
			WO	2008106080 A2		04-09-2008

EP 2708243	A1	19-03-2014	AU	2013314625 A1		16-04-2015
			CA	2882814 A1		20-03-2014
			CN	104755105 A		01-07-2015
			EP	2708243 A1		19-03-2014
			EP	2895196 A1		22-07-2015
			JP	2015531794 A		05-11-2015
			US	2015238626 A1		27-08-2015
			WO	2014040752 A1		20-03-2014

WO 2016090050	A1	09-06-2016	AU	2015358532 A1		29-06-2017
			CA	2969689 A1		09-06-2016
			CN	107206101 A		26-09-2017
			EP	3226909 A1		11-10-2017
			JP	2018507168 A		15-03-2018
			KR	20170086121 A		25-07-2017
			US	2017232113 A1		17-08-2017
			WO	2016090050 A1		09-06-2016

WO 2016138288	A1	01-09-2016	AU	2016222575 A1		07-09-2017
			BR	112017018305 A2		17-04-2018
			CA	2977589 A1		01-09-2016
			CL	2017002170 A1		08-06-2018
			CN	107529754 A		02-01-2018
			CO	2017008600 A2		09-02-2018
			CR	20170438 A		30-01-2018
			DO	P2017000202 A		29-09-2017
			EA	201791896 A1		28-02-2018
			EP	3261443 A1		03-01-2018
			JP	2018509404 A		05-04-2018
			KR	20170137725 A		13-12-2017
			PE	03552018 A1		21-02-2018
			PH	12017501539 A1		05-02-2018
			SG	11201706820R A		28-09-2017
			US	2018127463 A1		10-05-2018
			WO	2016138288 A1		01-09-2016

WO 2016040684	A1	17-03-2016	AU	2015315007 A1		20-04-2017
			BR	112017003975 A2		30-01-2018
			CA	2959424 A1		17-03-2016
			CN	107108694 A		29-08-2017
			EA	201790521 A1		30-06-2017
			EP	3191502 A1		19-07-2017
			JP	2017530100 A		12-10-2017
			JP	2018138620 A		06-09-2018
			KR	20170053648 A		16-05-2017
			SG	11201701311Y A		30-03-2017
			TW	201625316 A		16-07-2016
			US	2017247412 A1		31-08-2017
			WO	2016040684 A1		17-03-2016

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード (参考)	
A 6 1 K	47/55	(2017.01)	A 6 1 K	47/55		4 H 0 4 5	
C 0 7 K	5/10	(2006.01)	C 0 7 K	5/10	Z N A		
C 0 7 B	53/00	(2006.01)	C 0 7 B	53/00	C		
C 0 7 B	57/00	(2006.01)	C 0 7 B	57/00	3 8 0		
C 0 7 B	61/00	(2006.01)	C 0 7 B	53/00	G		
			C 0 7 B	61/00	3 0 0		

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(72)発明者 ジン, チンウー
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 2 1, ボセル, 3 0 ティーエイチ ドライブ エスイー
2 1 8 2 3

(72)発明者 ダブルデイ, ウェンデル
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 2 1, ボセル, 3 0 ティーエイチ ドライブ エスイー
2 1 8 2 3

F ターム(参考) 4C033 AD06 AD16 AD17 AD18 AD20
4C076 AA95 CC27 CC41 EE41 EE59
4C084 AA02 AA03 AA06 AA07 BA01 BA09 BA14 BA23 BA42 DA27
NA13 NA14 ZB261 ZB271
4H006 AA02 AC81 AC83 AD17
4H039 CA71 CF10
4H045 AA10 AA20 AA30 BA13 CA11 EA28 FA30