



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112996778 A

(43) 申请公布日 2021.06.18

(21) 申请号 201980071734.X

(22) 申请日 2019.09.06

(30) 优先权数据

62/728,639 2018.09.07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.04.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/050023 2019.09.06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/051503 EN 2020.03.12

(71) 申请人 西根公司

地址 美国华盛顿州

(72) 发明人 吴坤亮 金庆武 W·道布尔迪

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 吴亦华 吕小羽

(51) Int.Cl.

C07D 277/56 (2006.01)

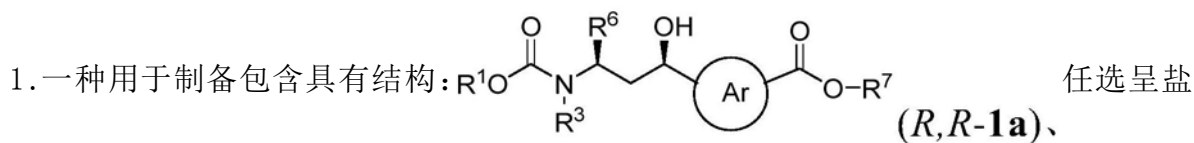
权利要求书3页 说明书151页

(54) 发明名称

制备微管溶素及其中间体的替代方法

(57) 摘要

公开了制备微管溶素化合物、微管溶素药物连接子化合物及它们的中间体的改进方法。



形式的 (R,R) - 式1a的组合物的方法,

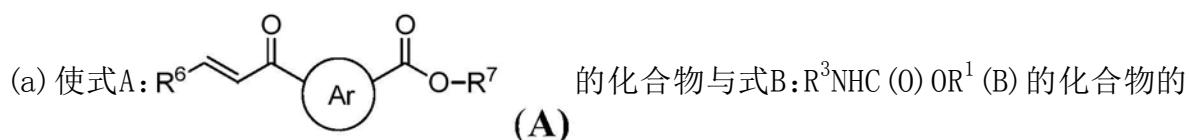
其中圈起来的Ar为1,3-亚苯基或5-或6-元含氮1,3-杂亚芳基,在其余位置处任选被取代;

R^1 为任选被取代的苯基、叔丁基、9-芴基或烯丙基,或为其他部分以使得 R^1 -OC(=O)-为合适的氮保护基团;

R^3 为任选被取代的饱和 C_1 - C_8 烷基、任选被取代的不饱和 C_3 - C_8 烷基或任选被取代的 C_3 - C_8 杂烷基;

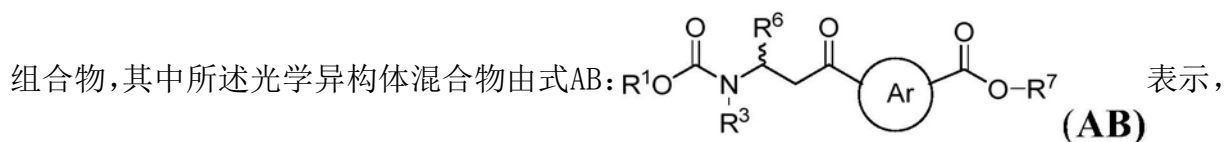
R^6 为任选被取代的 C_1 - C_8 烷基;和

R^7 为任选被取代的饱和 C_1 - C_{20} 烷基、任选被取代的不饱和 C_3 - C_{20} 烷基、任选被取代的 C_3 - C_{20} 杂烷基、任选被取代的 C_2 - C_{20} 烯基、任选被取代的 C_3 - C_{20} 杂烯基、任选被取代的 C_2 - C_{20} 炔基、任选被取代的 C_3 - C_{20} 杂炔基、任选被取代的 C_6 - C_{24} 芳基、任选被取代的 C_5 - C_{24} 杂芳基、任选被取代的 C_3 - C_{20} 杂环基,或其他部分以使得 R^7 -O-提供合适的羧酸保护基团,所述方法包括以下步骤:

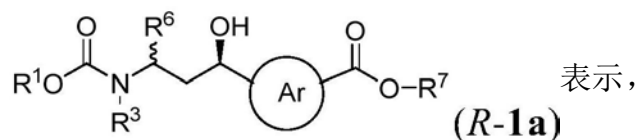


氨基甲酸酯阴离子在合适的极性非质子溶剂中接触,其中所述接触可有效地实现所述式B化合物阴离子向所述式A化合物的氮杂-迈克尔共轭加成;和

(b) 用布朗斯台德酸淬灭来自所述共轭加成的反应混合物,以形成各自任选呈盐形式的微管缬氨酸中间体的光学异构体混合物,或者包含该混合物或基本上由该混合物组成的

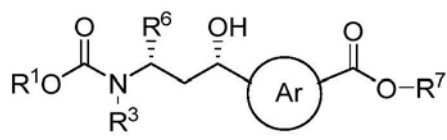


(c) 使所述光学异构体混合物与合适的手性还原剂接触以形成包含非对映异构体的基本上等摩尔混合物的组合物,其中所述非对映异构体混合物由式R-1a:



其中所述组合物还包含为所述非对映异构体的对映异构体的光学杂质的基本上等摩尔混合物;

(c') 从所述式R-1a非对映异构体混合物的组合物分离所述非对映异构体以获得包含(R,R) - 式1a作为占主导地位的光学异构体和具有结构:



任选呈盐形式的 (S,S) - 式1a作为主要光学杂质

(S,S-1a)、

的组合物,

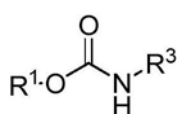
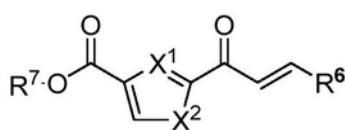
其中AB、式R-1a、R,R-式1a和 (S,S) - 式1a的变量基团保持在式A和式B化合物中的先前含义。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其中来自步骤(c') 的组合物的光学纯度通过从步骤(c) 获得的组合物大体上或基本上保持。

3. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述步骤(c') 分离通过硅胶快速色谱法进行。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法, 其中圈起来的Ar为在其余位置处任选被取代的5-元含氮1,3-杂亚芳基。

5. 根据权利要求4所述的方法, 其中步骤(a) 的化合物A和化合物B分别具有结构:



其中:

X¹为=N-; 和

X²为S、O或N(R^{X2})-, 或者

X¹为=C(R^{X1})-; 和

X²为NR^{X2},

其中R^{X1}和R^{X2}独立地选自-H、-CH₃或-CH₂CH₃;

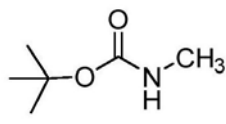
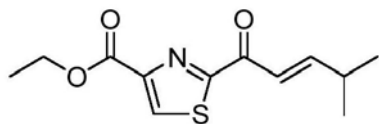
R¹为任选被取代的苯基、叔丁基、9-芴基或烯丙基, 或为其他部分以使得R¹-OC(=O)-为合适的氮保护基团, 特别是叔丁基; 和

R³为任选被取代的饱和C₁-C₆烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₆烷基或任选被取代的C₃-C₆杂烷基, 特别是-CH₃或-CH₂CH₂CH₃;

R⁶为C₁-C₆烷基, 特别是-CH(CH₃)₂; 和

R⁷为任选被取代的饱和C₁-C₂₀烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₂₀烷基、任选被取代的C₃-C₂₀杂烷基、任选被取代的C₂-C₂₀烯基、任选被取代的C₃-C₂₀杂烯基、任选被取代的C₂-C₂₀炔基、任选被取代的C₃-C₂₀杂炔基、任选被取代的C₆-C₂₄芳基、任选被取代的C₅-C₂₄杂芳基或任选被取代的C₃-C₂₀杂环基, 或为其他部分以使得R⁷-O-提供合适的羧酸保护基团, 特别地, R⁷为-CH₃或-CH₂CH₃,

特别地, 化合物A和化合物B具有结构:



6. 根据权利要求5所述的方法, 其中所述氨基甲酸酯阴离子通过使所述式B化合物在合适的极性非质子溶剂中于约-20℃至约-40℃下与可有效实现所述式B化合物的所述氨基甲酸酯官能团的脱保护的受阻碱接触来制备。

7. 根据权利要求6所述的方法, 其中所述受阻碱为在THF中的KHMDs。

8. 根据权利要求6所述的方法, 其中用于制备所述氨基甲酸酯阴离子的所述合适的极性非质子溶剂与用于进行步骤(a)的氮杂迈克尔共轭加成的溶剂相同。

9. 根据权利要求5所述的方法, 其中步骤(a)通过向所述式B化合物阴离子溶液中添加所述微管缬氨酸式A中间体的溶液、同时保持约-20℃至约-40℃的反应温度来进行, 其中两种溶液在相同的合适的极性非质子溶剂中。

10. 根据权利要求9所述的方法, 其中所述合适的极性非质子溶剂为二乙醚、THF或二噁烷, 或这些溶剂中的两种或三种的混合物, 特别是THF。

11. 根据权利要求5所述的方法, 其中步骤(b)淬灭通过向步骤(a)的所述反应混合物中添加50%的AcOH/水来进行。

12. 根据权利要求5所述的方法, 其中所述手性还原剂为通过使 BH_3 -DMS在THF中与合适的手性配体、特别是(S)-(-)-CBS接触而制得的手性噁唑硼烷。

13. 根据权利要求5所述的方法, 其中步骤(c)在弱配位的极性非质子溶剂中通过以下方式进行: 使 BH_3 - SMe_2 的溶液与(S)-(-)-CBS配体的溶液在约-10℃至约4℃之间的温度下混合, 然后搅拌约5min至约30min以形成期望的手性还原剂, 然后将所述手性还原剂冷却到约-20℃至约-50℃之间, 此时在基本上保持所述手性还原剂的原始温度的同时加入所述式AB微管缬氨酸中间体混合物的溶液, 然后搅拌所得反应混合物直至所述式AB微管缬氨酸中间体的消耗大体上或基本上完全。

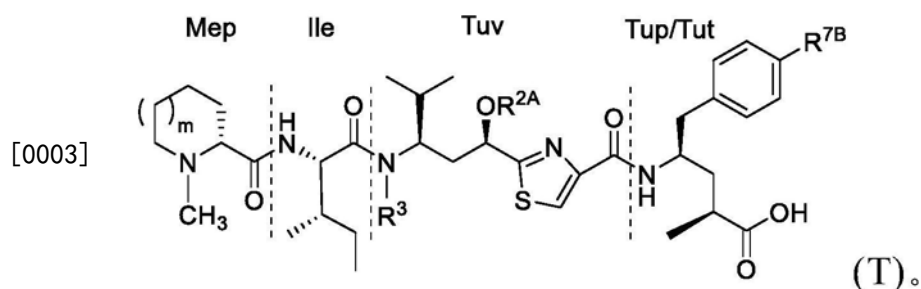
14. 根据权利要求5所述的方法, 其中步骤(c)在THF中通过以下方式进行: 使 BH_3 - SMe_2 的溶液与摩尔过量约5%至约10%之间的(S)-(-)-CBS配体的溶液在约-4℃或约0℃之间的温度下混合, 然后搅拌约15min或约10min以形成期望的手性还原剂, 然后将所述手性还原剂冷却到约-40℃, 此时在基本上保持所述手性还原剂的原始温度的同时加入所述式AB微管缬氨酸中间体混合物的溶液, 然后搅拌所得反应混合物直至所述式AB微管缬氨酸中间体的消耗大体上或基本上完全。

制备微管溶素及其中间体的替代方法

背景技术

[0001] 本发明涉及用于制备具有微管缬氨酸(tubuvaline)组分的酰胺氮原子取代的微管溶素(tubulysin)化合物及其中间体的无过渡金属合成方法。

[0002] 微管溶素是一类强大的细胞抑制剂,其可通过抑制微管蛋白聚合来发挥其活性。天然存在的微管溶素是线形四肽,由N-甲基D-哌可酸(Mep)、异亮氨酸(Ile)、微管缬氨酸(Tuv)(一种非天然氨基酸)、以及微管酪氨酸(Tut,一种酪氨酸类似物)或微管苯丙氨酸(Tup,一种苯丙氨酸类似物)(微管酪氨酸和微管苯丙氨酸两者都是非天然氨基酸)组成,如式T中所示:



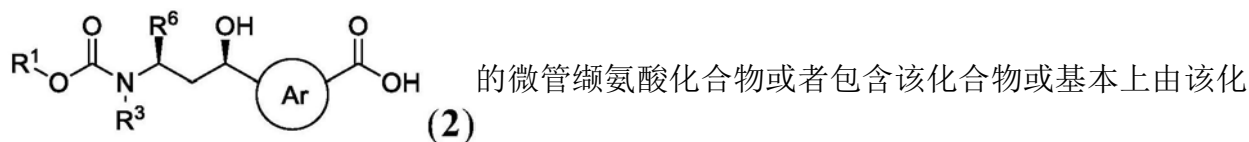
[0004] 已探索将微管溶素作为潜在的癌症化学疗法和作为配体-药物缀合物(LDC)上的有效载荷。包含N-取代微管缬氨酸的微管溶素由于其效力而特别受关注(Sasse, F. et al. J. Antibiot. (Tokyo) (2000) 53 (9):879-885)。N-取代微管溶素类似物的开发和更有效的制备方法具有临床重要性。

[0005] 通常,N-取代微管溶素从N-取代微管缬氨酸衍生物开始经由肽合成来组装。Patterson et al. "Expedient Synthesis of N-Methyl Tubulysin Analogues with High Cytotoxicity" J. Org. Chem. (2008) 73 (12):4362-4369提供了制备这样的微管缬氨酸中间体和相应的微管溶素化合物的一种示例性方法。

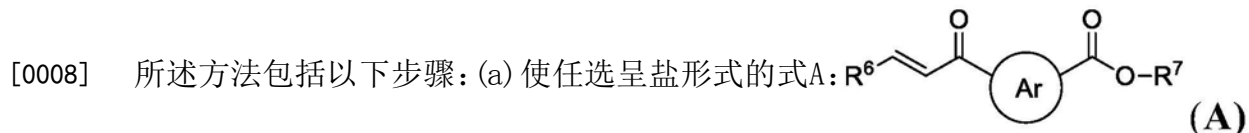
[0006] 迄今为止文献中报道的合成具有微管缬氨酸组分的酰胺氮原子取代的微管溶素化合物的方法涉及多个不容易放大的步骤。因此,本领域中需要改进的方法来生产N-取代微管缬氨酸中间体用于制备微管溶素化合物如微管溶素M,以缀合获得治疗性抗体药物缀合物。不需要使用重金属催化剂或具有较少需要低温(低于-70℃)的步骤的合成方法在药物的制造中特别有用。消除重金属催化剂的使用将减少治疗性缀合物中重金属污染的可能性。这些杂质必须被仔细控制并且不能超过阈值水平以使其适合于人类使用,而这将增加制造的成本。由于成本原因,低温也可能在超出小试规模时造成问题,故具有较少这样的步骤的反应序列将是有益的。因此,本文描述的方法解决了以降低的成本制备微管溶素化合物的微管缬氨酸组分和与其相关的治疗性缀合物的可放大方法的未满足需求。

发明内容

[0007] 本发明的一个主要实施方案提供了一种用于制备任选呈盐形式的(R,R)-式2:



合物组成的组合物的方法,其中:圈起来的Ar为1,3-亚苯基或含氮的5-或6-元1,3-杂亚芳基,在其余位置处任选被取代; R^1 为叔丁基、9-苄基、烯丙基、任选被取代的苯基,或其他部分以使得 $R^1-OC(=O)-$ 为合适的氮保护基团; R^3 为任选被取代的饱和 C_1-C_8 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_8 或任选被取代的 C_3-C_8 杂烷基;并且 R^6 为任选被取代的 C_1-C_8 烷基,

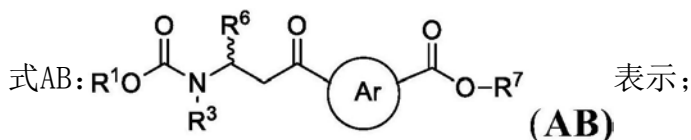


的微管缬氨酸中间体——

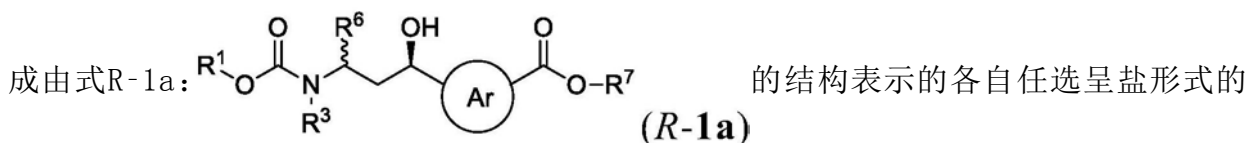
[0009] 其中 R^7 为任选被取代的饱和 C_1-C_{20} 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_{20} 烷基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂烷基、任选被取代的 C_2-C_{20} 烯基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂烯基、任选被取代的 C_2-C_{20} 炔基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂炔基、任选被取代的 C_6-C_{24} 芳基、任选被取代的 C_5-C_{24} 杂芳基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂环基,或其他部分以使得 R^7-O- 提供合适的羧酸保护基团——

[0010] 在合适的极性非质子溶剂中与由式B: $R^3NHC(O)OR^1$ (B) 的化合物的去质子化产生的氨基甲酸酯阴离子接触,其中所述氨基甲酸酯阴离子接触可有效地实现式B化合物阴离子向式A化合物的氮杂-迈克尔共轭加成;

[0011] (b)用布朗斯台德(**Brønsted**)酸淬灭来自所述共轭加成的反应混合物,以形成各自任选呈盐形式的微管缬氨酸中间体的光学异构体混合物,特别是对映异构体混合物,或者包含该混合物或基本上由该混合物组成的组合物,其中所述光学异构体混合物由

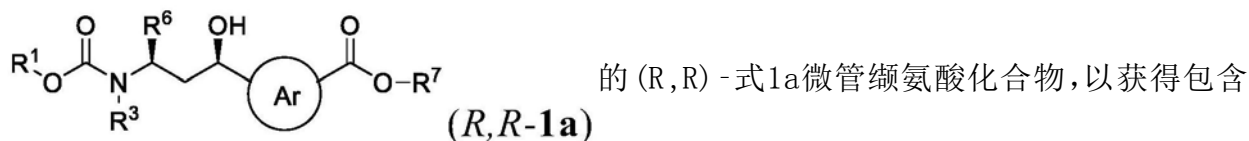


[0012] (c)使各自任选呈盐形式的对映异构体的式AB微管缬氨酸中间体或者包含这些中间体或基本上由这些中间体组成的组合物与合适的还原剂、特别是手性还原剂接触,以形

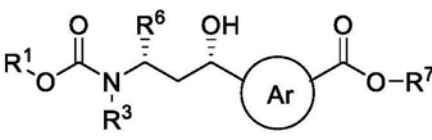


两种非对映异构体微管缬氨酸化合物的混合物、或者包含这些非对映异构体或其盐或基本上由这些非对映异构体或其盐组成的组合物;和

[0013] (c') 任选地从所述非对映异构体混合物分离出具有结构:

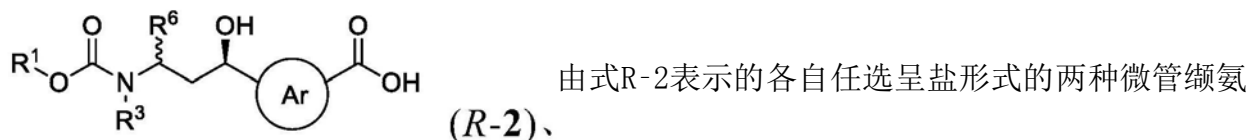


(R,R)-式1a微管缬氨酸化合物作为占主导地位的光学异构体或基本上由(R,R)-式1a微管

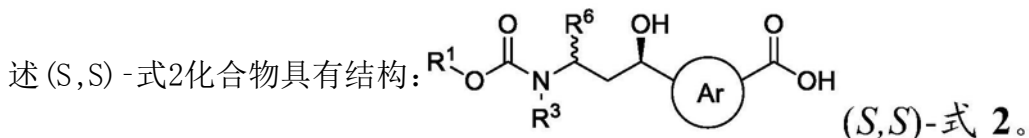
缬氨酸化合物组成、并以具有结构： 的 (S,S)-式 (S,S)-2a)

1a作为主要光学杂质的组合物,

[0014] (d) 使来自步骤 (b) 的式R-1a的非对映异构体混合物或者包含该混合物或基本上由该混合物组成的组合物与合适的水解剂接触,以形成具有结构:



[0015] (d') 使来自步骤 (b') 的经纯化微管缬氨酸组合物接触,以形成包含任选呈盐形式的 (R,R)-式2化合物作为主要的光学异构体或基本上由任选呈盐形式的 (R,R)-式2化合物组成、并以任选呈盐形式的 (S,S)-式2化合物作为占主导地位的光学杂质的组合物,其中所述 (S,S)-式2化合物具有结构:



[0016] 其他主要实施方案提供了从其中另一O-连接取代基替换了羟基基团的相关结构的式R-1a或R-2微管缬氨酸化合物的微管缬氨酸化合物进行制备的方法。这些实施方案包括用式-OR²的醚基团替换式R-1a中的羟基基团,其中R²为任选被取代的饱和C₁-C₈烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基、任选被取代的C₂-C₈烯基或任选被取代的C₂-C₈炔基,或者其中R²为R^{2A},其中R^{2A}为-CH₂R^{2C},其中R^{2C}为任选被取代的饱和C₁-C₈醚、任选被取代的不饱和C₃-C₈醚、任选被取代的C₂-C₈烯基或任选被取代的C₂-C₈炔基,然后是由-OR¹提供的羧酸保护基团的水解,并还包括其中式2中的羟基基团被替换为式-OR^{2A}的酯取代基的实施方案,其中R^{2A}为R^{2B}C(=O)-,其中R^{2B}为任选被取代的饱和C₁-C₈烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基、任选被取代的C₂-C₈烯基或任选被取代的C₂-C₈炔基。

[0017] 其他的主要实施方案提供了具有由微管缬氨酸组合物制备的季铵化微管溶素药物单元的药物连接器组合物,并且还提供了由其衍生的配体药物缀合物。

[0018] 本发明的这些及其他实施方案将在下面的“具体实施方式”和“权利要求书”中更详细地描述。

具体实施方式

[0019] 概述

[0020] 本发明部分地基于以下发现:可使用显著简化的合成步骤序列从市售起始原料制备微管缬氨酸类似物,其显著缩短路线并且其不需要使用重金属。具体而言,本发明提供了微管缬氨酸衍生物,其使用由将向微管缬氨酸前体中引入合适的被保护仲胺的氨基甲酸酯阴离子的迈克尔加成便利地生成而无需困难地控制反应条件,特别是通常与反应性阴离子的生成相关的极低的温度,从而提高收率并缩短总反应时间。因此,本发明还提供了制备某

些微管溶素化合物及相关的药物连接子化合物和配体药物缀合物的改进方法。

[0021] 1. 定义

[0022] 除非上下文另有说明或暗示,否则本文使用的术语具有下面所定义的含义。除非在这些定义中和在整个本说明书中另有矛盾或暗示(例如,通过包括互斥的要素或选项),否则术语“一个”和“一种”指的是一个或多个和一种或多种,而术语“或”在上下文允许的情况下指的是和/或。因此,如说明书和附随的权利要求书中所呈现,单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指代,上下文另有明确规定除外。

[0023] 在本公开的不同位置处,例如,在任何所公开的实施方案中或在权利要求书中,提及了“包含”一个或多个指定的组分、要素或步骤的化合物、组合物或方法。发明实施方案还具体包括为那些指定的组分、要素或步骤、或者由那些指定的组分、要素或步骤组成、或者基本上由那些指定的组分、要素或步骤组成的那些化合物、组合物、组合物或方法。例如,所公开的“包含”某组分或步骤的组合物、设备、制品或方法是开放的,它们包括或延伸至还含另外一种或多种组分或一个或多个步骤的那些组合物或方法。然而,这些术语不涵盖会破坏所公开的组合物、设备、制品或方法实现其预期目的的功能性的未记载要素。术语“包括”与术语“包含”可互换使用并作为等同的术语述及。类似地,所公开的“由”某组分或步骤“组成”的组合物、设备、制品或方法是封闭的,它们将不包括或延伸至具有可观的量的另外一种或多种组分或另外一个或多个步骤的那些组合物或方法。此外,术语“基本上由……组成”允许包括对所公开的组合物、设备、制品或方法实现其预期目的的功能性没有实质性影响的未记载要素或步骤,如本文进一步所定义。本文使用的章节标题仅出于组织目的而不应解释为限制所描述的主题。除非另有指出,否则采用质谱、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学的常规方法。

[0024] 如本文结合描述化合物或组合物的特定性质的数值或值的范围使用的“约”指示该值或值的范围可偏离本领域普通技术人员认为合理的程度而仍描述所述特定性质。合理的偏差包括在测量、确定或推导所述特定性质中使用的一个或多个仪器的准确度或精度内的那些偏差。具体而言,在此上下文中使用的术语“约”指示数值或值的范围可变化所记载的值或值的范围的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%或0.01%,通常可变化10%至0.5%,更通常可变化5%至1%,而仍描述所述特定性质。

[0025] 关于下标 p ,其表示如本文进一步定义的配体药物缀合物组合物中药物连接子部分的平均数目,术语“约”反映了本领域公认的从该组合物内配体药物缀合物化合物的分布确定该值的不确定性,其中所述分布通过尺寸排阻或HIC色谱法或HPLC-MS的标准方法确定。

[0026] 如本文所用,“基本上保持(retains)”、“基本上保持(retaining)”和类似术语是指化合物或组合物或其部分的性质、特性、功能或活性没有可检测地改变或者在相关结构的化合物或组合物或部分的同一活性、特性或性质的测定实验误差内。

[0027] 如本文所用,“大体上保持(retains)”、“大体上保持(retaining)”和类似术语是指化合物或组合物或其部分的物理性质或特性的测量值可能在统计学上不同于对相关结构的另一化合物或组合物或部分的同一物理性质的测定,但在评价活性或性质的合适的生物学测试系统中这样的差异不会转化为生物活性或药理性质方面统计学上显著的或有统

计学意义的差异(即,生物活性或性质基本上保持)。因此,表述“大体上保持”是就化合物或组合物的物理性质或特性与该物理性质或特性明确相关的物理化学或药理性质或生物活性的影响来说的。

[0028] 如本文所用,“可忽略地”或“可忽略的”为低于HPLC分析的定量水平的杂质量,并且如果存在光学杂质则表示占其污染的组合物的约0.5%至约0.1重量/重量%。取决于上下文,这些术语可替代地指在测量值或结果之间未观察到统计学上显著的差异或在用来获得这些值的仪器的实验误差内。通过实验确定的参数值可忽略的差异并不意味着由该参数表征的杂质以可忽略的量存在。

[0029] 如本文所用,“占主导地位地包含”、“占主导地位地具有”和类似术语是指混合物的主要组分。当混合物是两组分的时,则主要组分占混合物的不止50重量%。当混合物是三组分或更多组分的时,占主导地位的组分为混合物中以最大的量存在的组分并可以占或不占混合物的大部分质量。

[0030] 如本文所用,术语“吸电子基团”是指或以诱导方式和/或通过共振将电子密度从其所键合的原子吸走——具体是看哪个占主导地位(即,官能团或原子可通过共振给电子,但可总体上以诱导方式吸电子)——并倾向于稳定阴离子或富电子部分的官能团或电负性原子。吸电子效应通常以诱导方式(虽然以衰减形式)传递到与键合原子附连的其他原子,键合原子已因吸电子基团(EWG)而缺电子,从而会降低更远的反应中心的电子密度。

[0031] 吸电子基团(EWG)通常选自 $-C(=O)$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CX_3$ 、 $-X$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(R')R^{OP}$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-S(=O)_2R^{OP}$ 、 $-S(=O)_2OR'$ 、 $-SO_3H_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2N(R')R^{OP}$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-P(=O)(OR')(OR^{OP})_2$ 、 $-NO$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-N(R')(R^{OP})$ 、 $-N(R^{OP})_3^+$ 及视情况它们的盐,其中X为-F、-Br、-Cl或-I, R^{OP} 在每次出现时独立地选自前面针对任选取代基所述的基团并在一些方面独立地选自 C_1 - C_6 烷基和苯基,并且其中 R' 为氢, R^{OP} 选自如其他地方针对任选取代基所述的基团并在一些方面为 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基。EWG也可以是芳基(例如,苯基)或杂芳基(取决于其取代)和某些缺电子的杂芳基基团(例如,吡啶)。因此,在一些方面,“吸电子基团”还涵盖缺电子的 C_5 - C_{24} 杂芳基和 C_6 - C_{24} 芳基,其由于被吸电子取代基所取代而缺电子。更通常,吸电子基团独立地选自 $-C(=O)$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CX_3$ 和 $-X$,其中X为卤素,通常选自-F和-Cl。取决于其取代基,任选被取代的烷基部分也可以是吸电子基团,因此在这样的情况下将由吸电子基团的术语所涵盖。

[0032] 如本文所用,术语“给电子基团”是指或以诱导方式和/或通过共振增加其所键合的原子的电子密度——具体是看哪个占主导地位(即,官能团或原子可以以诱导方式吸电子,但可总体上通过共振给电子)——并倾向于稳定阳离子或贫电子体系的官能团或电正性原子。给电子效应通常通过共振传递到与键合原子附连的其他原子,键合原子已因给电子基团(EDG)而富电子,从而会增加更远的反应中心的电子密度。通常,给电子基团选自 $-OH$ 、 $-OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 和 $N(R')_2$,前提条件是氮原子不被质子化,其中每一个 R' 独立地选自 C_1 - C_{12} 烷基,通常 C_1 - C_6 烷基。取决于其取代基, C_6 - C_{24} 芳基、 C_5 - C_{24} 杂芳基或不饱和 C_1 - C_{12} 烷基部分也可以是给电子基团并且在一些方面这样的部分由给电子基团的术语所涵盖。在某些方面,给电子基团为PAB或PAB型自消去(self-immolative)间隔子单元的取代基,其将在活化时加速其断裂,据信这是通过醌甲基化物副产物的稳定化而发生的。

[0033] 如本文所用,术语“化合物”是指并涵盖化学化合物本身(或由结构命名或由结构

表示)及其一种或多种盐形式,无论是否明确说明,除非上下文明确表示这样的盐形式被排除在外。化合物盐包括具有有机抗衡离子或无机抗衡离子的两性离子盐形式及酸加成和碱加成盐形式以及涉及可相同或不同的两个或更多个抗衡离子的盐形式。在一些方面,盐形式为化合物的药学上可接受的盐形式。术语“化合物”还涵盖化合物的溶剂化物形式,其中溶剂与化合物非共价缔合或与化合物可逆地共价缔合,如当化合物的羰基基团被水合形成偕二醇或化合物的亚胺键被水合形成甲醇胺时。溶剂化物形式包括化合物本身及其一种或多种盐形式的那些并包括半溶剂化物、单溶剂化物、二溶剂化物,包括半水合物、水合物和二水合物;并且当化合物可与两个或更多个溶剂分子缔合时,所述两个或更多个溶剂分子可相同或不同。在一些情况下,本发明的化合物将包括一种或多种上述形式的明确提及,例如盐和/或溶剂化物,这通常并不暗示化合物的固态形式;然而,此提及仅是为了强调,而不应解释为排除上述确定的任何其他形式。此外,当未明确提及化合物或配体药物缀合物组合物或其化合物的盐和/或溶剂化物形式时,该省略不应解释为排除该化合物或缀合物的一种或多种盐和/或溶剂化物形式,除非上下文明确表示这样的盐和/或溶剂化物形式被排除在外。

[0034] 如本文所用,术语“光学异构体”是指与参考化合物相比较的相关化合物,两者具有相同的原子连接但在结构上因一个或多个呈相反立体化学构型的手性中心而不同。例如,具有两个呈R,R-构型的手性中心的参考化合物将与其在其中这些中心呈R,S-、S,S-和S,R-构型的光学异构体相关。具有R,R-和R,S-构型的光学异构体同具有S,S-和S,R-构型的光学异构体一样以非对映异构体相关。如果不存在其他手性中心,则R,R-和R,S-非对映异构体分别与S,S-和S,R-非对映异构体以对映异构体相关。在其中参考化合物仅具有两个呈R,R-构型的手性中心的那些情况下,具有R,S和S,R-构型的相关化合物与该参考化合物是非对映异构体而具有S,S-构型的相关化合物将是其对映异构体。

[0035] 如本文所用,“部分”指的是分子或化合物的指定链段、片段或官能团。化学部分有时指嵌入在分子、化合物或化学式中或附加到分子、化合物或化学式的化学实体(即,取代基或变量基团)。

[0036] 除非上下文另有指示或暗示,否则对于本文由给定的碳原子范围描述的任何取代基基团或部分,所指定的范围意思是描述了任何一个一个单独的碳原子数目。因此,例如“任选被取代的C₁-C₄烷基”或“任选被取代的C₂-C₆烯基”分别具体指的是存在1、2、3或4个碳的如本文所定义任选被取代的烷基部分或存在2、3、4、5或6个碳的如本文所定义任选被取代的烯基部分。所有这样的数字指定明确地旨在公开所有一个一个单独的碳原子基团;并因此“任选被取代的C₁-C₄烷基”包括甲基、乙基、3-碳烷基和4-碳烷基,包括所有其位置异构体,无论是取代的还是未取代的。因此,当烷基部分被取代时,数字指定是指未取代的基础部分而不旨在包括该基础部分的取代基中可能存在的未与该基础部分直接附连的碳原子。对于由给定的碳原子范围确定的如本文所定义的酯、碳酸酯、氨基甲酸酯和脲,所指定的范围包括相应官能团的羰基碳。因此,C₁酯是指甲酸酯而C₂酯是指乙酸酯。

[0037] 本文描述的有机取代基、部分和基团,以及对于本文描述的其他任何其他部分,通常将排除不稳定部分,除非这样的不稳定部分是可用来制备对于本文所述的一种或多种用途具有足够化学稳定性的化合物的瞬态物种。通过本文提供的定义的操作产生具有五价碳的那些的取代基、部分或基团被明确排除在外。

[0038] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“烷基”本身或作为另一术语的一部分是指甲基或其中一个碳原子为一价的连续碳原子的集合,其中一个或多个碳原子是饱和的(即,由一个或多个 sp^3 碳组成)并以正、仲、叔或环状排列即以直链、支链、环状排列或其一定的组合共价连接于一起。当连续的饱和碳原子呈环状排列时,这样的烷基部分在一些方面被称为碳环基,如本文进一步所定义。

[0039] 在以烷基取代基提及烷基部分或基团时,马库什结构的该烷基取代基或与其相关的另一有机部分为甲基或连续碳原子链,除非上下文另有指示或暗示,否则是非环状的,其通过烷基取代基的 sp^3 一价碳与所述结构或部分共价附连。因此,如本文所用,烷基取代基含至少一个饱和部分并还可任选地被环烷基或芳族或杂芳族部分或基团或被烯基或炔基部分所取代,从而产生不饱和烷基。因此,任选被取代的烷基取代基可另外含一个、两个、三个或更多个独立地选择的双键和/或三键或者可被烯基或炔基部分或它们的一定组合取代而定义不饱和烷基取代基并可被包含如本文所述适宜的任选取代基的其他部分所取代。饱和烷基中的碳原子数可变化,通常为1-50、1-30或1-20,更通常为1-8或1-6,并且在不饱和烷基部分或基团中通常在3-50、3-30或3-20之间变化,更通常在3-8或3-6之间变化。

[0040] 饱和烷基部分含饱和的无环碳原子(即,无环 sp^3 碳)而不含 sp^2 或 sp 碳原子,但可用如本文所述的任选取代基取代,前提条件是这样的取代不是通过所述任选取代基的 sp^3 、 sp^2 或 sp 碳原子实现的,另有指定除外,因为这会影响如此被取代的基础烷基部分的身份。除非上下文另有指示或暗示,否则术语“烷基”将指示饱和的非环状烃基团,其中所述烃基团具有所指示数目的共价连接饱和碳原子使得术语如“ C_1 - C_6 烷基”或“ C_1 - C_6 烷基”指的是含1个饱和碳原子(即为甲基)或2、3、4、5或6个连续的非环状饱和碳原子的烷基部分或基团而“ C_1 - C_8 烷基”是指具有1个饱和碳原子或2、3、4、5、6、7或8个连续的饱和非环状碳原子的烷基部分或基团。通常,饱和烷基为在其连续碳链中不含 sp^2 或 sp 碳原子的 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 烷基部分,后者有时被称为低级烷基,并且在一些方面当未指示碳原子数时饱和烷基将指具有1至8个连续的无环 sp^3 碳原子且在其连续碳链中不含 sp^2 或 sp 碳原子的饱和 C_1 - C_8 烷基部分。在其他方面,当一定范围的连续碳原子定义术语“烷基”但未将其指定为饱和或不饱和时,则该术语涵盖具有指定范围的饱和烷基和其中范围的下限增加两个碳原子的不饱和烷基。例如,术语“ C_1 - C_8 烷基”在没有进一步限制的情况下是指饱和的 C_1 - C_8 烷基和 C_3 - C_8 不饱和烷基。

[0041] 当指定了饱和烷基取代基、部分或基团时,物种包括从母体烷烃去除一个氢原子而衍生得到的那些(即,烷基部分为一价)并可包括甲基、乙基、1-丙基(正-丙基)、2-丙基(异-丙基, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1-丁基(正-丁基)、2-甲基-1-丙基(异-丁基, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-丁基(仲-丁基, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-甲基-2-丙基(叔-丁基, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、戊基、异戊基、仲-戊基及其他直链和支链烷基部分。

[0042] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“亚烷基”本身或作为另一术语的一部分是指取代或未取代的饱和的支链或直链烃二价基团,其中一个或多个碳原子是饱和的(即,由一个或多个 sp^3 碳组成),具有范围为1至50或1至30、通常1至20或1至12个碳原子、更通常1至8、1至6或1至4个碳原子的所述及碳原子数并具有通过从母体烷烃的同一个或两个不同的饱和(即, sp^3)碳原子去除两个氢原子而衍生得到的两个基团中心(即,是二价的)。在一些方面,亚烷基部分为如本文所述的烷基基团,其中已从其饱和碳中的另一个或从烷基基团的基团碳原子去除一个氢原子而形成二价基团。在其他方面,亚烷基部分为从母体

烷基部分的饱和碳原子去除一个氢原子而衍生得到的二价部分或进一步由从母体烷基部分的饱和碳原子去除一个氢原子而衍生得到的二价部分所涵盖,实例包括但不限于亚甲基($-\text{CH}_2-$)、1,2-亚乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,3-亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,4-亚丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)和类似二价基团。通常,亚烷基为仅含 sp^3 碳的支链或直链烃(即,尽管有基团碳原子,但还是完全饱和的)并且在一些方面是未取代的。在其他方面,亚烷基含呈一个或多个双键和/或三键官能团形式的内部不饱和位点,通常含1个或2个、更通常1个这样的官能团使得不饱和和亚烷基部分的末端碳为一价 sp^3 碳原子。在还其他方面,亚烷基被1至4个、通常1至3个、或1或2个如本文针对任选取代基所定义的取代基所取代,除非另有明确记载,否则排除在饱和和亚烷基部分的一个或多个饱和碳原子处或在不饱和亚烷基部分的一个或多个饱和和/或不饱和碳原子处的烷基、芳基烷基、烯基、炔基和任何其他部分,以便被取代的亚烷基的连续非芳族碳原子数目不会相对于未取代的亚烷基不同。

[0043] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“碳环基”本身或作为另一术语的一部分是指单环、双环、三环或多环环系的基团,其中每个形成环系的原子(即,骨架原子)为碳原子并且其中环状环系的每个环中的这些碳原子中的一个或多个是饱和的(即,由一个或多个 sp^3 碳组成)。因此,碳环基是饱和碳的环状排列,但也可含一个或多个不饱和碳原子,因此其碳环可以是饱和的或部分不饱和的,或者可与芳族部分稠合,其中环烷基与芳族环的稠合点毗邻碳环基部分的不饱和碳并毗邻芳族部分的芳族碳。

[0044] 除非另有指定,否则碳环基可被针对烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烷基芳基等描述的部分所取代(即,任选被取代)或可被另一环烷基部分所取代。环烷基部分、基团或取代基包括环丙基、环戊基、环己基、金刚烷基或其他在其环状环系中仅具有碳原子的环状部分。

[0045] 当碳环基被用作马库什基团(即,为取代基)时,碳环基通过涉及在碳环基部分的碳环环系中的碳与与其相关的马库什式或另一有机部分附连,前提条件是该碳不是芳族碳。当包含碳环基取代基的烯烃部分的不饱和碳与与其相关的马库什式附连时,该碳环基有时被称为环烯基取代基。碳环基取代基中的碳原子数目由其碳环环系的骨架原子总数定义。除非另有指定,否则该数目可变并通常在3至50、1-30或1-20的范围内,更通常为3-8或3-6,例如, C_3 - C_8 碳环基指的是含3、4、5、6、7或8个碳环碳原子的碳环基取代基、部分或基团,而 C_3 - C_6 碳环基指的是含3、4、5或6个碳环碳原子的碳环基取代基、部分或基团。碳环基可通过从母体环烷烃或环烯烃的环原子去除一个氢原子而衍生得到。代表性的 C_3 - C_8 碳环基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊二烯基、环己基、环己烯基、1,3-环己二烯基、1,4-环己二烯基、环庚基、1,3-环庚二烯基、1,3,5-环庚三烯基、环辛基和环辛二烯基。

[0046] 因此,碳环基取代基、部分或基团在其碳环环系中通常具有3、4、5、6、7、8个碳原子并可含有环外或环内双键或环内三键或两者的组合,其中环内双键或三键或两者的组合不会形成 $4n+2$ 个电子的环状共轭体系。双环环系可共享两个碳原子而三环环系可共享总共3或4个碳原子。在一些方面,碳环基为 C_3 - C_8 或 C_3 - C_6 碳环基,其可被本文针对烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基和烷基芳基所述的一个或多个、1至4个、通常1至3个、或1或2个部分所取代(即,任选被取代)和/或被包括一种或多种本文针对任选取代基所定义的取代基在内的其他部分所取代,并且在一些方面是未取代的。在其他方面,环烷基部分、基团或取代基为选自环丙基、环戊基和环己基的 C_3 - C_6 环烷基,或为 C_3 - C_8 环烷基,其涵盖该基团并还涵盖其

他在其环状环系中具有不超过8个碳原子的环状部分。当未指示碳原子数目时,碳环基部分、基团或取代基在其碳环环系中具有3至8个碳原子。

[0047] 除非上下文另有说明或暗示,否则“碳环”本身或作为另一术语的一部分是指如上文所定义的任选被取代的碳环基,其中其环烷基环系的另一个氢原子已被去除(即,其是二价的)并为 C_3-C_{50} 或 C_3-C_{30} 碳环,通常为 C_3-C_{20} 或 C_3-C_{12} 碳环,更通常为 C_3-C_8 或 C_3-C_6 碳环,并且在一些方面是未取代的或为任选被取代的 C_3 、 C_5 或 C_6 碳环。当未指示碳原子数目时,碳环部分、基团或取代基在其碳环环系中具有3至8个碳原子。

[0048] 在一些方面,该另一个氢原子的去除是从环烷基的一价碳原子去除以提供二价碳原子,在一些情况下,该二价碳原子为以该碳环碳原子中断烷基部分的螺碳原子。在这样的情况下,螺碳原子归属于被中断的烷基部分的碳原子计数而具有碳环的碳环环系被指示为结合到烷基部分中。在这些方面,碳环部分、基团或取代基为呈螺环系形式的 C_3-C_6 碳环并选自环丙-1,1-二基、环丁-1,1-二基、环戊-1,1-二基和环己-1,1-二基,或者为 C_3-C_8 碳环或在其环状环系中具有不超过8个碳原子的其他二价环状部分。碳环可以是饱和或不饱和的碳环,和/或可以与针对碳环基部分所述相同的方式被取代或未取代。如果不饱和,则碳环部分的一个或两个一价碳原子可以是来自同一或不同的双键官能团的 sp^2 碳原子或者两个一价碳原子可以是毗邻或不毗邻的 sp^3 碳原子。

[0049] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用术语“烯基”本身或作为另一术语的一部分是指包含一个或多个双键官能团(例如, $-CH=CH-$ 部分)或者1、2、3、4、5或6个或更多个、通常1、2或3个这样的官能团、更通常一个这样的官能团的有机部分、取代基或基团,并且在一些方面可被芳基部分或基团如苯基所取代(即,任选被取代),或可含有非芳族连接的正、仲、叔或环状碳原子即直链、支链、环状或其任何组合作为基础部分的一部分,除非烯基取代基、部分或基团为乙烯基部分(例如, $-CH=CH_2$ 部分)。具有多个双键的烯基部分、基团或取代基的所述双键可连续地排列(即,1,3-丁二烯基部分)或以一个或多个饱和碳原子介于中间地不连续排列或其组合,前提条件是双键的环状、连续排列不形成 $4n+2$ 个电子的环状共轭体系(即,不是芳族的)。

[0050] 烯基部分、基团或取代基含至少一个 sp^2 碳原子,其中该碳原子是二价的并与其相关的另一有机部分或马库什结构双键键合,或者含至少两个彼此共轭的 sp^2 碳原子,其中一个 sp^2 碳原子是一价的并与其相关的另一有机部分或马库什结构单键键合。通常,当烯基被用作马库什基团(即,为取代基)时,烯基通过烯基部分的烯烃官能团的 sp^2 碳与与其相关的马库什式或另一有机部分单键键合。在一些方面,当指定了烯基部分时,物种涵盖对应于具有一个或多个内双键的本文所述任何任选被取代的烷基或碳环基基团、部分或取代基的那些,其中其一个 sp^2 碳原子是一价的,并且一价部分由从母体烯烃化合物的一个 sp^2 碳去除一个氢原子而衍生得到。这样的一价部分的实例包括但不限于乙烯基($-CH=CH_2$)、烯丙基、1-甲基乙烯基、丁烯基、异丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、环戊烯基、1-甲基-环戊烯基、1-己烯基、3-己烯基和环己烯基。在一些方面,术语烯基涵盖这些和/或含至少一个双键官能团的其他直链、环状和支链全含碳部分,其中 sp^2 碳原子中的一个是一价的。

[0051] 烯基部分中的碳原子数目由将其定义为烯基取代基的一个或多个烯烃官能团的 sp^2 碳原子的数目和附加到这些 sp^2 碳中的每一个的连续非芳族碳原子的总数定义,不包括烯基部分为变量基团并来自该烯基部分的任何任选取代基的其他部分或马库什结构的任

何碳原子。当烯基部分的双键官能团与马库什结构双键键合时(例如, $=CH_2$), 该数目在1至50或1至30、通常1至20或1至12、更通常1至8、1至6或1至4个碳原子的范围内, 或者当烯基部分的双键官能团与马库什结构单键键合时(例如, $-CH=CH_2$), 该数目在2至50、通常2至30、2至20或2至12、更通常2至8、2至6或2至4个碳原子的范围内。例如, C_2-C_8 烯基或C2-C8烯基指的是含2、3、4、5、6、7或8个碳原子的烯基部分, 其中至少两个为彼此共轭的 sp^2 碳原子, 这些碳原子中的一个是一价的, 而 C_2-C_6 烯基或C2-C6烯基指的是含2、3、4、5或6个碳原子的烯基部分, 其中至少两个为彼此共轭的 sp^2 碳, 这些碳原子中的一个是一价的。在一些方面, 烯基取代基或基团为仅具有两个彼此共轭的 sp^2 碳的 C_2-C_6 或 C_2-C_4 烯基部分, 这些碳原子中的一个是一价的, 并且在其他方面该烯基部分是未取代的或者被1至4个、更通常1至3个、更通常1或2个独立地选择的如本文所公开的部分所取代, 包括如本文针对任选取代基所定义的取代基, 除非另有明确记载, 否则排除烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、烯基、炔基和任何其他部分以便被取代的烯基相对于未取代的烯基仅在连续非芳族碳原子的数目上不同, 其中所述一个或多个取代可在任何烯基部分的连续 sp^2 碳和 sp^3 碳原子处, 如果有的话。通常, 烯基取代基为仅具有两个彼此共轭的 sp^2 碳的 C_2-C_6 或 C_2-C_4 烯基部分。当未指示碳原子数目时, 烯基部分具有2至8个碳原子。

[0052] 除非上下文另有说明或暗示, 否则如本文所用“亚烯基”本身或作为另一术语的一部分是指包含一个或多个如前文针对烯基所述的双键部分的有机部分、取代基或基团, 其具有所述及的碳原子数并具有通过从母体烯烃中的烯烃官能团的同一个或两个不同的 sp^2 碳原子去除两个氢原子而衍生得到的两个基团中心。在一些方面, 亚烯基部分为如本文所述的烯基基团, 其中已从该烯基基团的双键官能团的同一个或不同的 sp^2 碳原子或从来自不同的双键键合部分的 sp^2 碳去除一个氢原子而提供二价基团。通常, 亚烯基部分涵盖含有结构 $-C=C-$ 或 $-C=C-X^1-C=C-$ 的二价基团, 其中 X^1 不存在或为如本文所定义任选被取代的饱和亚烷基, 其通常为 C_1-C_6 亚烷基, 其更通常是未取代的。亚烯基部分中碳原子的数目由将其定义为亚烯基部分的其一个或多个烯烃官能团的 sp^2 碳原子的数目和附加到其 sp^2 碳中的每一个的连续非芳族碳原子的总数定义, 不包括其中烯基部分以变量基团存在的其他部分或马库什结构的任何碳原子。除非另有指定, 否则该数目在2至50或2至30、通常2至20或2至12、更通常2至8、2至6或2至4个碳原子的范围内。例如, C_2-C_8 亚烯基或C2-C8亚烯基指的是含2、3、4、5、6、7或8个碳原子的亚烯基部分, 其中至少两个为彼此共轭的 sp^2 碳, 其中一个为二价的或两个都是一价的, 而 C_2-C_6 亚烯基或C2-C6亚烯基指的是含2、3、4、5或6个碳原子的烯基部分, 其中至少两个为彼此共轭的 sp^2 碳, 其中一个为二价的或两个都是一价的。在一些方面, 亚烯基部分为具有两个彼此共轭的 sp^2 碳的 C_2-C_6 或 C_2-C_4 亚烯基, 其中两个 sp^2 碳原子都是一价的, 并且在一些方面是未取代的。当未指示碳原子数目时, 亚烯基部分具有2至8个碳原子并且是未取代的或以与针对烯基部分所述相同的方式取代的。

[0053] 除非上下文另有说明或暗示, 否则如本文所用术语“炔基”本身或作为另一术语的一部分, 是指包含一个或多个三键官能团(例如, $-C\equiv C-$ 部分)或者1、2、3、4、5或6个或更多个、通常1、2或3个这样的官能团、更通常一个这样的官能团的有机部分、取代基或基团, 并且在一些方面可用芳基部分如苯基或被烯基部分或连接的正、仲、叔或环状碳原子即直链、支链、环状或其任何组合所取代(即, 任选被取代), 除非炔基取代基、部分或基团为 $-C\equiv CH$ 。具有多个三键的炔基部分、基团或取代基的所述三键可连续地排列或以一个或多个饱

和或不饱和碳原子介于中间地不连续排列或其组合,前提条件是三键的环状、连续排列不形成 $4n+2$ 个电子的环状共轭体系(即,不是芳族的)。

[0054] 炔基部分、基团或取代基含至少两个sp碳原子,其中所述碳原子彼此共轭并且其中一个sp碳原子与与其相关的另一有机部分或马库什结构单键键合。当炔基被用作马库什基团(即,为取代基)时,炔基通过末端炔烃官能团的三键键合碳(即,sp碳)与与其相关的马库什式或另一有机部分单键键合。在一些方面,当指定了炔基部分、基团或取代基时,物种涵盖具有一个或多个内三键的本文所述任何任选被取代的烷基或碳环基基团、部分或取代基和由从母体炔烃化合物的一个sp碳去除一个氢原子而衍生得到的一价部分。这样的一价部分的实例包括但不限于 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-CH_3$ 、 $-C\equiv C-Cl$ 和 $-C\equiv C-Ph$ 。

[0055] 炔基取代基中的碳原子数目由将其定义为炔基取代基的烯炔官能团的sp碳原子的数目和附加到这些sp碳中的每一个的连续非芳族碳原子的总数定义,不包括其烯基部分为变量基团的其他部分或马库什结构的任何碳原子。该数目可在2至50、通常2至30、2至20或2至12、更通常2至8、2至6或2至4个碳原子的范围内变化,其中三键官能团与马库什结构单键键合(例如, $-CH\equiv CH$)。例如, C_2-C_8 炔基或 C_2-C_8 炔基指的是含2、3、4、5、6、7或8个碳原子的炔基部分,其中至少两个为彼此共轭的sp碳原子,这些碳原子中的一个是一价的,而 C_2-C_6 炔基或 C_2-C_6 炔基指的是含2、3、4、5或6个碳原子的炔基部分,其中至少两个为彼此共轭的sp碳,这些碳原子中的一个是一价的。在一些方面,炔基取代基或基团为具有两个彼此共轭的sp碳的 C_2-C_6 或 C_2-C_4 炔基部分,这些碳原子中的一个是一价的,并且在其他方面炔基部分是未取代的。当未指示碳原子数目时,炔基部分、基团或取代基具有2至8个碳原子。炔基部分可以与针对烯基部分所述相同的方式被取代或未取代,不同在于在一价sp碳处的取代是不允许的。

[0056] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用术语“芳基”本身或作为另一术语的一部分是指包含1、2、3或4至6个各自独立地任选被取代的芳族环或者由1、2、3或4至6个各自独立地任选被取代的芳族环组成、通常由1至3个芳族环、更通常1或2个各自独立地任选被取代的芳族环组成的无环杂原子的具有芳族或稠合芳族环系的有机部分、取代基或基团,其中所述环仅由碳原子组成,这些碳原子参与在 $4n+2$ 个电子(Hückel规则)、通常6、10或14个电子的环状共轭体系中,其中一些可另外参与在与杂原子的环外共轭中(交叉共轭,例如,醌)。芳基取代基、部分或基团通常由六、八、十或更多个、至多24个连续芳族碳原子形成,包括 C_6-C_{24} 芳基,在一些方面为 C_6-C_{20} 或 C_6-C_{12} 芳基。芳基取代基、部分或基团是任选被取代的并且在一些方面是未取代的或者被1、2、3或更多个、通常1或2个独立地选择的如本文针对烷基、烯基、炔基或本文所述的其他部分所定义的取代基所取代,包括被另一芳基或杂芳基取代以形成联芳基或杂联芳基,及被如本文所定义的其他任选取代基所取代。在其他方面,芳基为 C_6-C_{10} 芳基如苯基和萘基和菲基。由于中性芳基部分中的芳香性需要偶数个电子,故应理解,该部分的给定范围将不涵盖具有奇数个芳族碳的物种。当芳基被用作马库什基团(即,取代基)时,芳基通过芳基基团的芳族碳与与其相关的马库什式或另一有机部分相连。

[0057] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用术语“杂环基”本身或作为另一术语的一部分是指其中碳环环系内一个或多个但非全部骨架碳原子连同其相连的氢原子被替换为独立地选择的杂原子或杂原子部分的碳环基,所述杂原子或杂原子部分在允许时

被取代,包括但不限于N/NH、O、S、Se、B、Si和P,其中两个或更多个杂原子或杂原子部分、通常2个可彼此毗邻或由同一环系内的一个或多个碳原子、通常由1至3个碳原子分开。这些杂原子或杂原子部分通常为N/NH、O和S。杂环基通常含有一价骨架碳原子或一价杂原子或杂原子部分并具有总共一至十个杂原子和/或杂原子部分、通常总共1至5个、更通常总共1至3个、或1或2个,前提条件是不是杂环基的任何一个杂环环中的全部骨架原子均为杂原子和/或杂原子部分(即,在每个环中至少有一个碳原子未被替换,而在环中之一中至少有一个已被替换),其中所述一个或多个环中的每个杂原子或杂原子部分——在允许时任选被取代,独立地选自N/NH、O和S,附带条件是任何一个环不含两个毗邻的O或S原子。Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), 特别是在第1、3、4、6、7和9章中; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950至今), 特别是在第13、14、16、19和28卷中; 和J. Am. Chem. Soc. 1960, 82: 5545-5473, 特别是在第5566-5573页中) 提供了示例性的杂环基和杂芳基, 其统称为杂环。

[0058] 当杂环基被用作马库什基团(即,取代基)时,杂环基的饱和或部分不饱和杂环环通过该杂环环的碳原子或杂原子与与其相关的马库什结构或其他部分附连,其中这样的附连不导致该碳或杂原子不稳定或不允许的形式氧化态。在该上下文中杂环基为一价部分,其中将其定义为杂环基的杂环环系的杂环环是非芳族的,但可与碳环、芳基或杂芳基环耦合并包括苯基-(即,苯并)耦合的杂环部分。

[0059] 杂环基为 C_3-C_{50} 或 C_3-C_{30} 碳环基,通常 C_3-C_{20} 或 C_3-C_{12} 碳环基,更通常 C_3-C_8 或 C_3-C_6 碳环基,其中1、2或3个或更多个但非其环烷基环系的其全部碳连同其附连的氢被替换,通常1、2、3或4个、更通常1或2个被替换为独立地选自N/NH、O和S、在允许时任选被取代的杂原子或杂原子部分,并因此为 C_3-C_{50} 或 C_3-C_{30} 杂环基,通常 C_3-C_{20} 或 C_3-C_{12} 杂环基,更通常 C_3-C_6 或 C_5-C_6 杂环基,其中下标指示杂环基的一个或多个杂环环系的骨架原子(包括其碳原子和杂原子)的总数。在一些方面,杂环基含任选被取代的0至2个N、0至2个O或0至1个S骨架杂原子或其一定的组合,前提条件是所述杂原子中的至少一个存在于杂环基的杂环环系中。杂环基可以是饱和的或部分不饱和的和/或未取代的或在骨架碳原子处被氧基(=O)部分所取代的,如在吡咯烷-2-酮中,和/或在骨架杂原子处被一个或两个氧基部分所取代的,氧基部分是存在的示例性杂原子任选取代基,以如所示例含有氧化的杂原子,但不限于-N(=O)、-S(=O)-或-S(=O)₂。完全饱和或部分不饱和的杂环基可被如本文所述的烷基、(杂)芳基、(杂)芳基烷基、烯基、炔基或其他部分所取代或进一步取代,包括如本文所定义的任选取代基或者2、3或更多个、通常1或2个这样的取代基的组合。在某些方面,杂环基选自吡咯烷基、哌啶基、吗啉基和哌嗪基。

[0060] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用术语“杂环”本身或作为另一术语的一部分是指如上文所定义的杂环基部分、基团或取代基,其中来自其一价碳原子的一个氢原子、来自不同的骨架原子(碳或氮原子,如果后者存在的话)的一个氢原子或来自骨架氮原子的一个电子在允许时被去除或者来自尚未是一价的氮环原子的一个电子被去除并替换为键(即,其是二价的)。在一些方面,被替换的第二个氢是母体杂环基的一价碳原子的氢,从而形成螺碳原子,其在一些情况下可以该碳环碳原子中断烷基部分。在这样的情况下,螺碳原子归属于被中断的烷基部分的碳原子计数而具有杂环的杂环环系的骨架原子计

数被指示为结合到烷基部分中。

[0061] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用术语“杂芳基”本身或作为另一术语的一部分是指如本文所定义的芳基部分、基团或取代基,其中芳基的芳族环系的一个或多个但非全部芳族碳被替换为杂原子。杂芳基通常在杂芳基环系的一个或多个环中含有总共一至四个在允许时任选被取代的骨架杂原子,前提条件是不是杂芳基中的任何一个环系的全部骨架原子均为杂原子,并具有0至3个N、1至3个N或0至3个N骨架杂原子、通常0至1个O和/或0至1个S骨架杂原子,前提条件是存在至少一个骨架杂原子。杂芳基可以是单环、双环或多环的。多环杂芳基通常为 C_5-C_{50} 或 C_5-C_{30} 杂芳基、更通常 C_5-C_{20} 或 C_5-C_{12} 杂芳基,双环杂芳基通常为 C_5-C_{10} 杂芳基,而单环杂芳基通常为 C_5-C_6 杂芳基,其中下标指示杂芳基的一个或多个芳族环系的骨架原子(包括其碳原子和杂原子)的总数。在一些方面,杂芳基为双环芳基部分,其中一个或多个芳族环的1、2、3、4个或更多个、通常1、2或3个碳原子及其附连的母体双环芳基部分的氢原子被替换为独立地选择的一个或多个杂原子或杂原子部分,或者为单环芳基部分,其中一个或多个芳族环的1、2、3个或更多个、通常1或2个碳原子及其附连的母体单环芳基部分的氢原子被替换为独立地选择的杂原子和/或杂原子部分,其中所述杂原子或杂原子部分是在允许时任选被取代的,包括N/NH、O和S,前提条件是不是母体芳基部分中的任何一个芳族环系的全部骨架原子均被替换为杂原子,更通常是被替换为氧(-O-)、硫(-S-)、氮(=N-)或-NR-, -NR-为杂原子部分,因此氮杂原子任选被取代,其中R为-H、氮保护基团或任选被取代的 C_1-C_{20} 烷基或者是任选被取代的 C_6-C_{24} 芳基或 C_5-C_{24} 杂芳基以形成杂联芳基。在其他方面,一个或多个芳族环的1、2或3个碳原子及其附连的母体芳基部分的氢原子被替换为以保持环状共轭体系的方式被另一有机部分所取代的氮。在其他方面,母体芳基部分的芳族碳基团被替换为芳族氮基团。在这些方面中的任一个中,氮、硫或氧杂原子或通过环系中毗邻原子的 π 键键合或通过杂原子上的孤对电子参与在共轭体系中。在其他方面,杂芳基具有如本文所定义的杂环基的结构,其中其环系已被芳构化。

[0062] 通常,杂芳基是单环的,其在一些方面具有5-元或6-元杂芳族环系。5-元杂芳基为在其杂芳族环系中含有1至4个芳族碳原子和必要数目的芳族杂原子的单环 C_5 -杂芳基。6-元杂芳基为在其杂芳族环系中含有1至5个芳族碳原子和必要数目的芳族杂原子的单环 C_6 杂芳基。为5-元的杂芳基具有四个、三个、两个或一个芳族杂原子,而为6-元的杂芳基包括具有五个、四个、三个、两个或一个芳族杂原子的杂芳基。

[0063] C_5 -杂芳基,也称5-元杂芳基,为由从母体芳族杂环化合物的骨架芳族碳去除一个氢原子或允许时从骨架芳族杂原子去除一个电子而衍生得到的一价部分,在一些方面,所述母体芳族杂环化合物选自吡咯、呋喃、噻吩、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、吡唑、三唑和四唑。在其他方面,母体杂环选自噻唑、咪唑、噁唑和三唑,通常是噻唑或噁唑,更通常是噻唑。

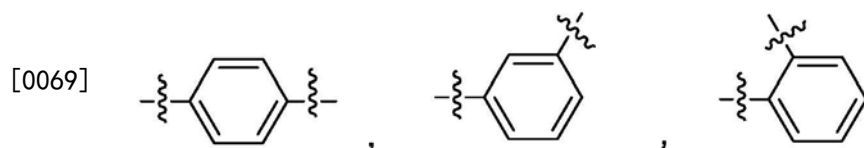
[0064] 为6-元的 C_6 杂芳基是由从母体芳族杂环化合物的芳族碳去除一个氢原子或允许时从芳族杂原子去除一个电子而衍生得到的一价部分,在某些方面,所述母体芳族杂环化合物选自吡啶、哒嗪、嘧啶和三嗪。杂芳基可被烷基、(杂)芳基烷基、烯基或炔基取代或进一步取代,或者被芳基或另一杂芳基取代或进一步取代以形成杂联芳基,或者被如本文所述的其他部分取代或进一步取代,包括如本文所定义的任选取代基,或者2、3个或更多个、通常1或2个这样的取代基的组合。

[0065] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用术语“5-元氮杂芳基”本身或作为另一术语的一部分是指在其芳族环系中含有至少一个氮原子的一价5-元杂芳族部分并且通常为单环杂芳基或者稠合到芳基或另一杂芳基环系,其中所述5-元杂芳族部分含有一个或多个其他独立地选择的杂原子和/或杂原子部分如N/NH、O或S,其在允许时任选被取代。示例性的5-元杂亚芳基包括其中母体杂环为噻唑、咪唑、噁唑和三唑并通常为噻唑或噁唑、更通常为噻唑的那些。

[0066] 如本文所用,术语“芳基烷基”或“杂芳基烷基”本身或作为另一术语的一部分,是指与烷基部分键合的芳基或杂芳基部分,即(芳基)-烷基-,其中烷基和芳基基团为如上所述。通常,芳基烷基为(C₆-C₂₄芳基)-C₁-C₁₂烷基-部分、基团或取代基,而杂芳基烷基为(C₅-C₂₄杂芳基)-C₁-C₁₂烷基-部分、基团或取代基。当(杂)芳基烷基被用作马库什基团(即,取代基)时,(杂)芳基烷基的烷基部分通过其烷基部分的sp³碳与与其相关的马库什式附连。在一些方面,芳基烷基为(C₆-C₂₄芳基)-C₁-C₁₂烷基-或(C₆-C₂₀芳基)-C₁-C₂₀烷基-,通常为(C₆-C₁₂芳基)-C₁-C₁₂烷基-或(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₁₂烷基-,更通常为(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₆烷基-,例如但不限于C₆H₅-CH₂-、C₆H₅-CH(CH₃)CH₂-和C₆H₅-CH₂-CH(CH₂CH₂CH₃)-。(杂)芳基烷基-可以是未取代的或以与针对(杂)芳基和/或烷基部分所述相同的方式取代的。被任选被取代的芳基所取代的如本文所定义的任选被取代的烷基部分也是任选被取代的芳基烷基,并因此落在任选被取代的烷基的定义内,上下文另有说明或暗示除外。

[0067] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“亚芳基”或“杂亚芳基”本身或作为另一术语的一部分为芳族或杂芳族二价基团部分,其在另一有机部分内形成两个共价键(即,其是二价的),其键呈邻位、间位或对位构型。亚芳基和一些杂亚芳基包括通过从如本文所定义的母体芳基或杂芳基部分、基团或取代基去除一个氢原子而得到的二价物种。其他杂亚芳基为这样的二价物种,其中已从母体芳族杂环的两个不同的芳族碳原子去除氢原子而形成二价物种或者从母体芳族杂环的一个芳族碳原子或杂原子去除一个氢原子并从不同的芳族杂原子去除另一个氢原子或电子而形成二价物种,其中一个芳族碳原子和一个芳族杂原子是一价的或者两个不同的芳族杂原子各是一价的。杂亚芳基还包括其中一个或多个杂原子和/或杂原子部分替换母体亚芳基的一个或多个但非全部芳族碳原子的那些。

[0068] 非限制性的示例性亚芳基(其在其余位置处任选被取代)有1,2-亚苯基、1,3-亚苯基和1,4-亚苯基,如以下结构中所示:



[0070] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用术语“5-元氮杂亚芳基”本身或作为另一术语的一部分是指在其芳族环系中含有至少一个氮原子的二价5-元杂芳族部分并且通常为单环杂亚芳基或者稠合到芳基或另一杂芳基环系,其中所述5-元杂芳族部分可能还含有一个或多个其他独立地选择的杂原子和/或杂原子部分如N/NH、O或S,其在允许时任选被取代。示例性的5-元杂亚芳基包括其中母体杂环为噻唑、咪唑、噁唑和三唑并通常为噻唑或噁唑、更通常为噻唑的那些。

[0071] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“杂烷基”本身或与另一术语相组合

是指完全饱和或含1至3个不饱和度并具有1至12个碳原子和1至6个杂原子、通常1至5个杂原子、更通常一或两个杂原子或杂原子部分的任选被取代的直链或支链烃,所述杂原子或杂原子部分选自O、N/NH、Si和S,在允许时任选被取代,并包括独立地任选被氧化为N-氧化物、亚砷或砷的每一个氮和硫原子,或者其中一个或多个氮原子任选被取代或季铵化。所述一个或多个杂原子或杂原子部分O、N/NH、S和/或Si可位于杂烷基基团的任何内部位置处或位于杂烷基的任选被取代的烷基基团的末端位置处。在一些方面,杂烷基是完全饱和的或含1个不饱和度并含1至6个碳原子和1至2个杂原子,在其他方面,杂烷基是未取代的。非限制性实例有 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。至多两个杂原子可以是连续的,例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。

[0072] 杂烷基通常由其连续的杂原子和非芳族碳原子的数目表示,非芳族碳原子包括与所述一个或多个杂原子附连的那些连续的碳原子,上下文另有指出除外。因此, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 均为 C_4 -杂烷基而 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 均为 C_5 杂烷基。杂烷基可以是未取代的或在其杂原子或杂原子组分处被任何一个本文所述的部分(包括如本文所定义的任选取代基)所取代或在其烷基组分处被1至4个或更多个、通常1至3个或1或2个独立地选择的如本文所述的部分所取代的(即,任选被取代),所述部分包括如本文所定义的任选取代基,不包括烷基、(杂)芳基烷基、烯基、炔基和另一杂烷基,上下文另有记载除外。

[0073] 如本文所定义,氨基烷基是一种示例性的杂烷基,其中氨基烷基的烷基部分的一个碳原子是一价的,用于与与其相关的另一有机部分附连,但不同在于数目的表示仅指示其烷基部分的连续碳原子数目。

[0074] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“杂亚烷基”本身或与另一术语相组合指的是通过从母体杂烷基(如上文所讨论)去除氢原子或杂原子电子以提供二价部分而由杂烷基衍生得到的二价基团,例如但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 。对于杂亚烷基,其一个或多个杂原子可在其任选被取代的亚烷基链的内部或者可占据其任选被取代的亚烷基链的任一端或两端使得这些杂原子中的一个或两个是一价的。当杂亚烷基是连接子单元的组分时,该组分在连接子单元内的两种取向均是允许的,上下文另有指示或暗示除外。

[0075] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“氨基烷基”本身或与另一术语相组合是指具有碱性氮的部分、基团或取代基,所述碱性氮与如上文所定义的亚烷基部分的一个端基键合以提供其中碱性氮未被进一步取代的伯胺或提供其中碱性胺分别被一个或两个独立地选择的如上所述任选被取代的 C_1-C_{12} 烷基部分进一步取代的仲胺或叔胺。在一些方面,每个任选被取代的烷基部分独立地为 C_1-C_8 烷基或 C_1-C_6 烷基,而在其他方面,一个或两个烷基部分是未取代的。在还其他方面,氨基烷基的碱性氮与那些氮取代基一起定义含所述碱性氮作为骨架原子的任选被取代的 C_3-C_8 杂环基,通常呈任选被取代的含氮的 C_3-C_6 或 C_5-C_6 杂环基的形式。当氨基烷基被用作马库什结构的变量基团时,氨基烷基的亚烷基部分通过该部分的 sp^3 碳与与其相关的马库什式附连,在一些方面,其为上述亚烷基的不同端基。氨基烷基通常由其亚烷基部分的连续碳原子的数目表示。因此, C_1 氨基烷基的实例包括

但不限于-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃和-CH₂N(CH₃)₂, C₂氨基烷基的实例包括但不限于-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHCH₃和-CH₂CH₂N(CH₃)₂。

[0076] “任选被取代的烷基”、“任选被取代的烯基”、“任选被取代的炔基”、“任选被取代的芳基烷基”、“任选被取代的杂环”、“任选被取代的芳基”、“任选被取代的杂芳基”、“任选被取代的杂芳基烷基”等术语是指如本文所定义或公开的烷基、烯基、炔基、芳基烷基、杂环、芳基、杂芳基、杂芳基烷基或其他取代基、部分或基团,其中该取代基、部分或基团的一个或多个氢原子已被任选地替换为一个或多个不同的部分或基团,或者其中包含这些取代基、部分或基团中之一的脂环族碳链通过用一个或多个不同的部分或基团替换该链的一个或多个碳原子而被中断。在一些方面,烯烃官能团替换烷基取代基的两个连续的sp³碳原子,前提条件是烷基部分的基团碳不被替换,从而使任选被取代的烷基成为不饱和的烷基取代基。

[0077] 在前述取代基、部分或基团中的任何一个中替换一个或多个氢的任选取代基独立地选自C₆-C₂₄芳基、C₅-C₂₄杂芳基、羟基、C₁-C₂₀烷氧基、C₆-C₂₄芳氧基、氰基、卤素、硝基、C₁-C₂₀氟代烷氧基和氨基(其涵盖-NH₂及一取代、二取代和三取代的氨基基团及其被保护的衍生物),或者选自-X、-OR'、-SR'、-NH₂、-N(R') (R^{OP})、-N(R^{OP})₃、=NR'、-CX₃、-CN、-NO₂、-NR' C(=O)H、-NR' C(=O)R^{OP}、-NR' C(=O)R^{OP}、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(R') R^{OP}、-S(=O)₂R^{OP}、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂N(R') R^{OP}、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂N(R') R^{OP}、-S(=O)₂OR'、-S(=O)₂R^{OP}、-OP(=O)(OR')(OR^{OP})、-OP(OH)₃、-P(=O)(OR')(OR^{OP})、-PO₃H₂、-C(=O)R'、-C(=S)R^{OP}、-CO₂R'、-C(=S)OR^{OP}、-C(=O)SR'、-C(=S)SR'、-C(=S)NH₂、-C(=S)N(R') (R^{OP})₂、-C(=NR')NH₂、-C(=NR')N(R') R^{OP}及其盐,其中每一个X独立地选自卤素:-F、-Cl、-Br和-I;并且其中每一个R^{OP}独立地选自C₁-C₂₀烷基、C₂-C₂₀烯基、C₂-C₂₀炔基、C₆-C₂₄芳基、C₃-C₂₄杂环基、C₅-C₂₄杂芳基、保护基团和前药部分或者两个R^{OP}与其二者所附连的杂原子一起定义C₃-C₂₄杂环基;R'为氢或R^{OP},其中R^{OP}选自C₁-C₂₀烷基、C₆-C₂₄芳基、C₃-C₂₄杂环基、C₅-C₂₄杂芳基和保护基团。

[0078] 通常,存在的任选取代基选自-X、-OH、-OR^{OP}、-SH、-SR^{OP}、-NH₂、-NH(R^{OP})、-NR'(R^{OP})₂、-N(R^{OP})₃、=NH、=NR^{OP}、-CX₃、-CN、-NO₂、-NR' C(=O)H、NR' C(=O)R^{OP}、-CO₂H、-C(=O)H、-C(=O)R^{OP}、-C(=O)NH₂、-C(=O)NR' R^{OP}、-S(=O)₂R^{OP}、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂N(R') R^{OP}、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂N(R') (R^{OP})、-S(=O)₂OR'、-S(=O)₂R^{OP}、-C(=S)R^{OP}、-C(=S)NH₂、-C(=S)N(R') R^{OP}、-C(=NR')N(R^{OP})₂及其盐,其中每一个X独立地选自-F和-Cl,其中R^{OP}通常选自C₁-C₆烷基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₁₀杂环基、C₅-C₁₀杂芳基和保护基团;R'独立地选自通常氢、C₁-C₆烷基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₁₀杂环基、C₅-C₁₀杂芳基和保护基团,独立地选自R^{OP}。

[0079] 更通常,存在的任选取代基选自-X、-R^{OP}、-OH、-OR^{OP}、-NH₂、-NH(R^{OP})、-N(R^{OP})₂、-N(R^{OP})₃、-CX₃、-NO₂、-NHC(=O)H、-NHC(=O)R^{OP}、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR^{OP}、-C(=O)N(R^{OP})₂、-CO₂H、-CO₂R^{OP}、-C(=O)H、-C(=O)R^{OP}、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(R^{OP})、-C(=O)N(R^{OP})₂、-C(=NR')NH₂、-C(=NR')NH(R^{OP})、-C(=NR')N(R^{OP})₂、保护基团或其盐,其中每一个X为-F,其中R^{OP}独立地选自C₁-C₆烷基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀杂芳基和保护基团;R'选自氢、C₁-C₆烷基和保护基团,独立地选自R^{OP}。

[0080] 在一些方面,存在的任选的烷基取代基选自-NH₂、-NH(R^{OP})、-N(R^{OP})₂、-N(R^{OP})₃、-C(=NR')NH₂、-C(=NR')NH(R^{OP})和-C(=NR')N(R^{OP})₂,其中R'和R^{OP}为如上文针对R'或R^{OP}基团中的任何一个所定义。在这些方面中的一些中,R'和/或R^{OP}取代基与它们所附连的氮原子一

起提供碱性单元(BU)的碱性官能团,如当 R^{op} 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基时。如上所述的亚烷基、碳环基、碳环、芳基、亚芳基、杂烷基、杂亚烷基、杂环基、杂环、杂芳基和杂亚芳基基团是类似地取代或未取代的,例外是如这些部分的定义中所述的,如果有的话。

[0081] 在其他方面,存在的任选的烷基取代基为任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基或 C_5-C_{10} 杂芳基以定义如本文中进一步定义的任选被取代的(杂)芳基烷基,其中烷基组分为饱和的 C_1-C_8 烷基或不饱和的 C_3-C_8 烷基。

[0082] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“任选被取代的杂原子”是指官能团或其他有机部分内的杂原子或杂原子部分,其中所述杂原子或杂原子部分未被进一步取代或被前述具有一价碳原子的部分中的任何一个所取代,包括但不限于烷基、环烷基、烯基、芳基、杂环基、杂芳基、杂烷基和(杂)芳基烷基-,或因被一个或两个=O取代基取代而氧化。在一些方面,“任选被取代的杂原子”是指未取代或其中氢原子被替换为前述取代基中的任何一个的芳族或非芳族-NH-部分。在其他方面,“任选被取代的杂原子”是指杂芳基的芳族骨架氮原子,其中该杂原子的一个电子被替换为前述取代基中的任何一个。为了涵盖这两个方面,有时将氮杂原子或杂原子部分称为任选被取代的N/NH。

[0083] 因此,在一些方面,存在的氮原子的任选取代基选自 C_1-C_{20} 烷基、 C_2-C_{20} 烯基、 C_2-C_{20} 炔基、 C_6-C_{24} 芳基、 C_5-C_{24} 杂芳基、(C_6-C_{24} 芳基)- C_1-C_{20} 烷基-和(C_5-C_{24} 杂芳基)- C_1-C_{20} 烷基-,其任选被取代,如本文中定义的那些术语一样。在其他方面,存在的氮原子的任选取代基独立地选自任选被取代的 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基、 C_2-C_{12} 炔基、 C_6-C_{24} 芳基、 C_5-C_{24} 杂芳基、(C_6-C_{24} 芳基)- C_1-C_{12} 烷基-和(C_5-C_{24} 杂芳基)- C_1-C_{12} 烷基-,选自 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_5-C_{10} 杂芳基、(C_6-C_{10} 芳基)- C_1-C_8 烷基-和(C_5-C_{10} 杂芳基)- C_1-C_8 烷基-,或选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_5-C_{10} 杂芳基、(C_6-C_{10} 芳基)- C_1-C_6 烷基-和(C_5-C_{10} 杂芳基)- C_1-C_6 烷基-。

[0084] 在一些方面,存在的任选取代基替换烷基或亚烷基部分、基团或取代基的无环碳链中的碳原子以提供 C_3-C_{12} 杂烷基或 C_3-C_{12} 杂亚烷基并就此目的而言通常选自任选被取代的-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-和-NHC(=O)O,其中-NH-为任选被取代的杂原子部分,其中取代通过由先前针对杂原子部分所描述的基团独立地选择的取代基替换其氢原子实现。

[0085] 在其他方面,当如本发明的实施方案所述的自消去间隔子单元内的PAB或PAB-型自消去间隔子单元的变量基团J/J'是任选被取代的-NH-时,氮原子通过用将合适地保持其氮孤对电子的定域化的取代基替换其氢原子而被取代,使得连接子单元(其中W为肽可裂解单元)中的W-J键的裂解允许由该任选被取代的氮原子组成的自消去间隔子单元的PAB或PAB-型部分的自消去。在其他方面,当如本发明的实施方案所述的葡糖苷酸单元的W'和Y之间的糖苷键的变量基团E'是任选被取代的-NH-部分时,氮原子在被取代时,其附连的氢原子被替换为在参与糖苷键时将合适地保持其氮孤对电子的定域化的取代基,以允许糖苷键裂解时葡糖苷酸单元的自消去间隔子单元的PAB或PAB-型部分发生自消去,并提供糖苷酶裂解的识别位点以便裂解与该键的自发水解有效地竞争。在葡糖苷酸单元中,为与连接子单元(LU)的其余部分的附连位点的J'为-O-、-S-或任选被取代的NH,其中从J'到LU的其余部分的键在正常生理条件下或在被靶向的异常细胞周围不会发生酶促或非酶促裂解。

[0086] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“O-连接部分”是指直接通过O-连接部分的氧原子与与其相关的马库什结构或另一有机部分附连的部分、基团或取代基。一价的O-连接部分通过一价氧原子实现该附连并通常为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ (酰氧基),其中 R^b 为 $-\text{H}$ 、任选被取代的饱和 C_1 - C_{20} 烷基、任选被取代的不饱和 C_1 - C_{20} 烷基、任选被取代的 C_3 - C_{20} 环烷基(其中所述环烷基部分是饱和的或部分不饱和的)、任选被取代的 C_3 - C_{20} 烯基、任选被取代的 C_2 - C_{20} 炔基、任选被取代的 C_6 - C_{24} 芳基、任选被取代的 C_5 - C_{24} 杂芳基或任选被取代的 C_3 - C_{24} 杂环基,或者 R^b 为任选被取代的 C_1 - C_{12} 烷基、任选被取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选被取代的 C_3 - C_{12} 烯基或任选被取代的 C_2 - C_{12} 炔基,并且其中一价的O-连接部分还涵盖醚基团,其为任选被取代的 C_1 - C_{12} 烷基氧(即, C_1 - C_{12} 脂族醚)部分,其中烷基部分是饱和或不饱和的。

[0087] 在其他方面,一价的O-连接部分为选自以下的一价部分:任选被取代的苯氧基、任选被取代的 C_1 - C_8 烷基氧(即, C_1 - C_8 脂族醚)和 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$,其中 R^b 为任选被取代的 C_1 - C_8 烷基,其通常是饱和的,或为不饱和的 C_3 - C_8 烷基,任选被取代。

[0088] 在还其他方面,O-连接部分为选自以下的一价部分: $-\text{OH}$ 、任选被取代的饱和 C_1 - C_6 烷基醚和不饱和 C_3 - C_6 烷基醚、及 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$,其中 R^b 通常为任选被取代的 C_1 - C_6 饱和烷基、 C_3 - C_6 不饱和烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_2 - C_6 烯基或苯基,或者选自排除 $-\text{OH}$ 的基团,和/或在 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 中, R^b 为苯基,或 R^b 为选自以下的一价部分: C_1 - C_6 饱和烷基、 C_3 - C_6 不饱和烷基和 C_2 - C_6 烯基,任选被取代,或者一价的O-连接部分为选自以下的未取代O-连接取代基:饱和 C_1 - C_6 烷基醚、不饱和 C_3 - C_6 烷基醚和 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$,其中 R^b 为未取代的饱和 C_1 - C_6 烷基或未取代的不饱和 C_3 - C_6 烷基。

[0089] 其他示例性的O-连接取代基由如本文所公开的针对氨基甲酸酯、醚和碳酸酯的定义提供,其中氨基甲酸酯、醚和碳酸酯官能团的一价氧原子与与其相关的马库什结构或其他有机部分键合。

[0090] 在其他方面,与碳的O-连接部分是二价的并涵盖 $=\text{O}$ 和 $-\text{X}-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}-$,其中X和Y独立地为S和O并且下标n为2或3以形成碳同时附连X和Y的螺环系。

[0091] 如本文所用,“卤素”是指氟、氯、溴或碘,并通常为 $-\text{F}$ 或 $-\text{Cl}$,上下文另有说明或暗示除外。

[0092] 如本文所用,“保护基团”是指将防止或实质性地降低与其连接的原子或官能团参与不希望的反应的能力的部分,上下文另有说明或暗示除外。原子或官能团的典型保护基团在Greene(1999),“Protective groups in organic synthesis,3rd ed.”,Wiley Interscience中给出。有时会使用杂原子如氧、硫和氮的保护基团来最大限度地减少或避免其与亲电化合物的不希望的反应。其他时候,保护基团用于减少或消除未保护的杂原子的亲核性和/或碱性。被保护的氧的非限制性实例由 $-\text{OR}^{\text{PR}}$ 给出,其中 R^{PR} 为羟基的保护基团,其中羟基通常被保护为酯(例如,乙酸酯、丙酸酯或苯甲酸酯)。羟基的其他保护基团将避免其干扰有机金属试剂或其他高度碱性试剂的亲核性,为此,羟基通常被保护为醚,包括但不限于烷基或杂环基醚(例如,甲基或四氢吡喃基醚)、烷氧基甲基醚(例如,甲氧基甲基或乙氧基甲基醚)、任选被取代的芳基醚和甲硅烷基醚(例如,三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS/TBDMS)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)和[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]-甲基甲硅烷基(SEM))。氮保护基团包括保护伯胺或仲胺的那些,如以 $-\text{NHR}^{\text{PR}}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{\text{PR}})_2$,其中 R^{PR} 中的至少一个为氮原子保护基

团或两个R^{PR}一起定义氮原子保护基团。

[0093] 当某个保护基团能够在实现分子中其他地方期望的一个或多个化学转化所需的反应条件下及在当需要时纯化新形成的分子的过程中防止或实质性地避免不希望的副反应和/或保护基团的过早缺失、并可在不会不利地影响新形成的分子的结构或立体化学完整性的条件下去除,则该保护基团适合于保护。在一些方面,合适的保护基团为先前针对保护官能团所描述的那些。在其他方面,合适的保护基团为在肽偶联反应中使用的保护基团。例如,微管缬氨酸化合物的无环或环状碱性单元的碱性氮原子的合适保护基团为酸不稳定的氨基甲酸酯保护基团如叔丁氧基羰基(BOC)。

[0094] 如本文所用,“酯”是指具有结构-C(=O)-O-以定义酯官能团的取代基、部分或基团,其中该结构的羰基碳原子不与另一个杂原子直接相连而是与氢或与其相关的有机部分的另一个碳原子直接相连,并且其中一价氧原子或在不同的碳原子处与同一有机部分附连以提供内酯或与马库什结构或与一些其他有机部分附连,上下文另有说明或暗示除外。通常,除酯官能团外,酯还包含含1至50个碳原子、通常1至20个碳原子或更通常1至8、1至6或1至4个碳原子和0至10个独立地选择的杂原子(例如,O、S、N、P、Si,但通常O、S和N)、通常0至2个杂原子的有机部分,或由这样的有机部分组成,其中所述有机部分与-C(=O)-O-结构键合(即,通过酯官能团)以提供具有式为有机部分-C(=O)-O-或-C(=O)-O-有机部分的结构。

[0095] 当酯是与其相关的马库什结构或其他有机部分的取代基或变量基团时,该取代基通过酯官能团的一价氧原子与所述结构或其他有机部分键合使得其为一价的O-连接取代基,这有时被称为酰氧基。在这样的情况下,与酯官能团的羰基碳附连的有机部分通常为C₁-C₂₀烷基、C₂-C₂₀烯基、C₂-C₂₀炔基、C₆-C₂₄芳基、C₅-C₂₄杂芳基、C₃-C₂₄杂环基或为这些中的任何之一的被取代衍生物,例如具有1、2、3或4个取代基,更通常为C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀杂芳基、C₃-C₁₀杂环基或这些中的任何之一的被取代衍生物,例如具有1或2个取代基,其中每一个独立地选择的取代基为如本文中针对任选的烷基取代基所定义,或者为未取代的C₁-C₆烷基或未取代的C₂-C₆烯基。

[0096] 示例性的酯有例如但不限于乙酸酯、丙酸酯、异丙酸酯、异丁酸酯、丁酸酯、戊酸酯、异戊酸酯、己酸酯(caproate)、异己酸酯、己酸酯(hexanoate)、庚酸酯、辛酸酯、苯乙酸酯和苯甲酸酯或具有结构-OC(=O)R^b,其中R^b为如针对酰氧基O-连接取代基所定义并通常选自甲基、乙基、丙基、异丙基、2-甲基-丙-1-基、2,2-二甲基-丙-1-基、丙-2-烯-1-基和乙烯基。

[0097] 如本文所用,“醚”是指包含1、2、3、4个或更多个、通常1或2个不与一个或多个羰基部分键合的-O- (即,氧代)部分的有机部分、基团或取代基,其中没有两个-O-部分彼此直接毗邻(即,直接附连),上下文另有说明或暗示除外。通常,醚含有式-O-有机部分,其中有机部分为如针对与酯官能团键合的有机部分所述,例如有机部分-O-C(=O)-O-,或为如本文针对任选被取代的烷基基团所述。当醚被记载为与其相关的马库什结构或其他有机部分的取代基或变量基团时,醚官能团的氧与与其相关的马库什式附连并有时被称为“烷氧基”基团,其是一种示例性的O-连接取代基。在一些方面,醚O-连接取代基为任选被1、2、3或4个、通常1、2或3个取代基所取代的C₁-C₂₀烷氧基或C₁-C₁₂烷氧基,在其他方面为任选被1或2个取代基所取代的C₁-C₈烷氧基或C₁-C₆烷氧基,其中每一个独立地选择的取代基为如本文针对

任选的烷基取代基所定义,在还其他方面,醚O-连接取代基为未取代的饱和或不饱和 C_1-C_4 烷氧基,例如但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基和烯丙氧基(即, $-OCH_2CH=CH_2$)。

[0098] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“酰胺”是指具有结构为 $R-C(=O)N(R^c)$ -或 $-C(=O)N(R^c)_2$ 的任选被取代官能团的部分,该结构没有其他杂原子与羰基碳直接附连并且其中每一个 R^c 独立地为氢、保护基团或独立地选择的有机部分,R为氢或有机部分,其中有机部分(独立地选自 R^c)为如本文针对与酯官能团键合的有机部分(例如, $R-C(=O)N(R^c)$ -有机部分或有机部分 $-C(=O)N(R^c)_2$)所述或为如本文针对任选被取代的烷基基团所述。当酰胺被记载为与其相关的马库什结构或其他有机部分的取代基或变量基团时,酰胺官能团的酰胺氮原子或羰基碳原子与该结构或其他有机部分键合。酰胺通常通过使酰卤如酰氯与含伯胺或仲胺的分子缩合来制备。或者,使用肽合成领域中熟知的酰胺偶联反应,其在一些方面通过含羧酸分子的活化酯进行。Benoiton(2006)“Chemistry of peptide synthesis”,CRC Press;Bodansky(1988)“Peptide synthesis:A practical textbook”Springer-Verlag;Frinkin,M.et al.“Peptide Synthesis”Ann.Rev.Biochem.(1974)43:419-443.Reagents used in the preparation of activated carboxylic acids is provided in Han,et al.“Recent development of peptide coupling agents in organic synthesis”Tet.(2004)60:2447-2476中提供了酰胺键通过肽偶联方法的示例性制备。

[0099] 因此,在一些方面,酰胺通过使羧酸与胺在偶联剂的存在下反应来制备。如本文所用,“在偶联剂的存在下”包括使羧酸与偶联剂接触从而将酸转化为其活化衍生物,如活化酯或混合酸酐,在分离或不分离酸的所得活化衍生物的情况下,然后或同时使所得活化衍生物与胺接触。在一些情况下,活化衍生物原位制备。在其他情况下,可分离出活化衍生物以去除任何不期望的杂质。

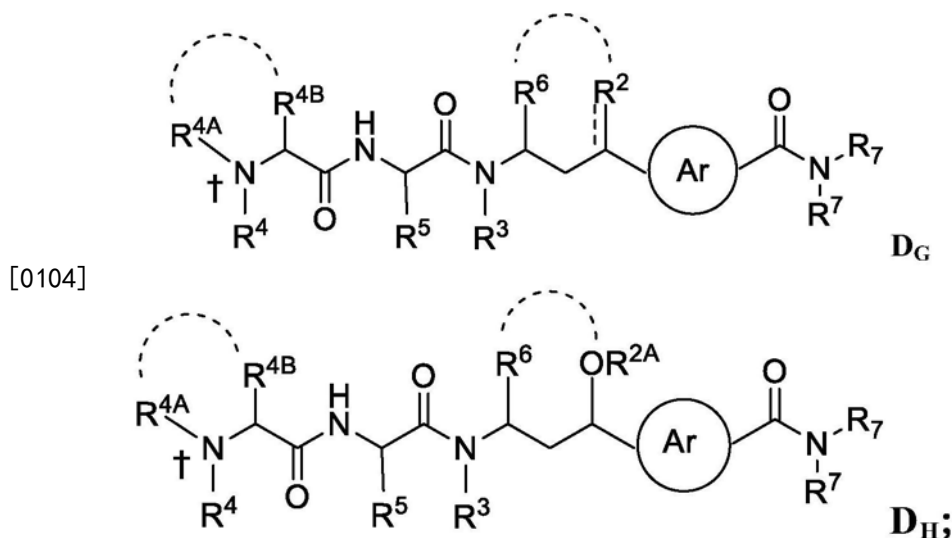
[0100] 如本文所用,“碳酸酯”指的是含有结构为 $-O-C(=O)-O-$ 的官能团的取代基、部分或基团。通常,如本文所用,碳酸酯基团由与 $-O-C(=O)-O-$ 结构键合的有机部分组成,其中所述有机部分为如本文针对与酯官能团键合的有机部分(例如,有机部分 $-O-C(=O)-O-$)所述。当碳酸酯被记载为与其相关的马库什结构或其他有机部分的取代基或变量基团时,碳酸酯官能团的一价氧原子中的一个与该结构或有机部分附连而另一个与如先前针对与酯官能团键合的有机部分所述或如本文针对任选被取代的烷基基团所述的另一有机部分的一个碳原子键合。在这样的情况下,碳酸酯是一种示例性的O-连接取代基。

[0101] 如本文所用,“氨基甲酸酯”指的是含有由 $-O-C(=O)N(R^c)$ -、或 $-O-C(=O)N(R^c)_2$ 、或 $-O-C(=O)NH$ (任选被取代的烷基)-或 $-O-C(=O)N$ (任选被取代的烷基) $_2$ 表示的任选被取代的氨基甲酸酯官能团结构的取代基、部分或基团,其中独立地选择的一个或多个任选被取代的烷基为示例性的氨基甲酸酯官能团取代基,并通常为任选被取代的 C_1-C_{12} 烷基或 C_1-C_8 烷基,更通常为任选被取代的 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_4 烷基,其中每一个 R^c 独立地选择,其中独立地选择的 R^c 为氢、保护基团或有机部分,其中所述有机部分为如本文针对与酯官能团键合的有机部分(例如, $-O-C(=O)N(R^c)$ -有机部分或有机部分 $-O-C(=O)N(R^c)_2$)所述或为如本文针对任选被取代的烷基基团所述。通常,氨基甲酸酯还包含独立地选自 R^c 的有机部分,其中所述有机部分为如本文针对与酯官能团键合的有机部分例如有机部分 $-O-C(=O)-O-$ 所

述,通过-O-C(=O)-N(R^c)-结构键合,其中所得结构具有式有机部分-O-C(=O)-N(R^c)-或-O-C(=O)-N(R^c)-有机部分。当氨基甲酸酯被记载为与其相关的马库什结构或其他有机部分的取代基或变量基团时,氨基甲酸酯官能团的一价氧(O-连接)或氮(N-连接)与该马库什式或其他有机部分附连。氨基甲酸酯取代基的连接在涉及该取代基的上下文中或是明确说明的(N-或O-连接)或是暗示的。本文描述的O-连接氨基甲酸酯是一种示例性的一价O-连接取代基。

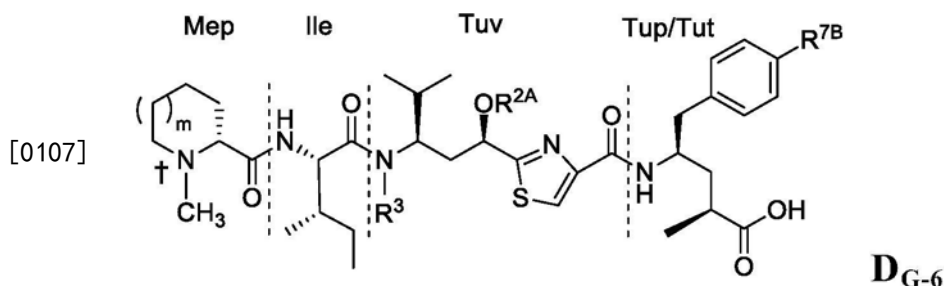
[0102] 如本文所用,“微管溶素药物”或“微管溶素化合物”是一种具有细胞毒性活性、抑制细胞生长活性或抗炎活性的肽基微管蛋白破坏剂并由一种天然或非天然氨基酸组分和三种其他非天然氨基酸组分组成,其中这些非天然组分中之一以中心5-元或6-元杂亚芳基部分为特征而另一非天然组分提供叔胺,其可用于连接到靶向剂以形成季铵化胺形式的配体药物缀合物(LDC),使得微管溶素药物成为季铵化药物单元。

[0103] 微管溶素化合物通常具有结构D_G或D_H:



[0105] 其中直虚线指示任选的双键,曲虚线指示任选的回化,圈起来的Ar指示微管溶素碳骨架内1,3-取代并在其他地方任选被取代的亚芳基或杂亚芳基,其中所述亚芳基或杂亚芳基及其他变量基团为如本发明的实施方案中所定义。

[0106] 天然存在的微管溶素化合物具有结构D_{G-6}



[0108] 并方便地分为四个氨基酸亚基,如由虚竖线所指示,命名为N-甲基-哌可酸(Mep)、异亮氨酸(Ile)、微管缬氨酸(Tuv)和或微管苯丙氨酸(Tup,当R^{7A}为氢时)或微管酪氨酸(Tut,当R^{7A}为-OH时)。目前已知有约十二种天然存在的微管溶素并命名为微管溶素A-I、微管溶素U、微管溶素V和微管溶素Z,其结构由基于微管溶素的季铵化药物单元的实施方案中定义的结构D_{G-6}的变量基团指示。

[0109] 前微管溶素通常具有结构 D_G 、 D_{G-6} 或 D_H ，其中 R^3 为 $-CH_3$ 并且 R^{2A} 为氢，去甲基微管溶素具有结构 D_G 、 D_{G-6} 或 D_H ，其中 R^3 为氢，并包括由基于微管溶素的季铵化药物单元的实施方案给出的其他微管溶素结构，其中 R^3 为氢，并且其中其他变量基团为如针对微管溶素所述。前微管溶素和去甲基微管溶素任选地包括在微管溶素的定义中。

[0110] 在结构 D_G 、 D_{G-6} 、 D_H 和本文在基于微管溶素的季铵化药物单元的实施方案中描述的其他微管溶素结构中，当这样的结构以季铵化微管溶素药物单元对应于配体药物缀合物、药物连接子化合物或其前体或者合并到配体药物缀合物、药物连接子化合物或其前体中时，指示的(†)氮原子为季铵化的位点。通常， D^+ 的季铵化部分由微管溶素化合物的含叔胺的N-末端组分的氮原子与自消去间隔子单元中PAB或PAB型部分的苄型碳的共价附连产生。

[0111] 如本文所用，“药学上可接受的盐”是指化合物的药学上可接受的有机或无机盐。所述化合物通常含有至少一个氨基基团，相应地可与该氨基基团形成酸加成盐。示例性的盐包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、蔗糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和扑酸盐(即，1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。

[0112] 药学上可接受的盐可涉及另一分子如乙酸根离子、琥珀酸根离子或其他抗衡离子的包含。抗衡离子通常为稳定引入到母体化合物上的电荷的有机或无机部分。药学上可接受的盐在其结构中具有一个或不止一个带电荷的原子。在其中多个带电荷的原子是药学上可接受的盐的一部分的情况下，通常存在多个抗衡离子，或者存在多个带电荷的抗衡离子。因此，药学上可接受的盐可具有一个或多个带电荷的原子和一个或多个抗衡离子。通常，季铵化微管溶素药物单元呈药学上可接受的盐形式。在这些方面，季铵化微管溶素药物单元的N-末端组分的季铵化氮与药学上可接受的抗衡阴离子缔合，在其他方面，C-末端组分的羧酸也以离子化形式存在并与药学上可接受的抗衡阳离子缔合。

[0113] 通常，药学上可接受的盐选自P.H.Stahl and C.G.Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002中描述的那些。盐的选择取决于药物产品必须具有的性质，包括在各种pH值下足够的水溶性——这取决于预期的施用途径，具有流动特性的结晶性和适于操作的低吸湿性(即，相对于相对湿度的吸水性)及所需的货架寿命——通过测定加速条件下的化学和固态稳定性(即，测定在40℃和75%相对湿度下储存时的降解或固态变化)来判断。

[0114] 如本文所用，“抗体”以最广义使用并特别涵盖表现出期望的生物学活性的完整单克隆抗体、多克隆抗体、单特异性抗体、多特异性抗体(例如，双特异性抗体)及其抗原结合片段，前提条件是抗体片段具有所需数目的位点来与所需数目的季铵化药物-连接子部分附连。抗体的天然形式是四聚体，通常由两对相同的免疫球蛋白链组成，每一对具有一条轻链和一条重链。在每一对中，轻链和重链可变区(VL和VH)一起主要负责与抗原的结合。轻链和重链可变结构域由被三个高变区(也称“互补决定区”或“CDR”)中断的框架区组成。在一些方面，恒定区被免疫系统识别并与免疫系统相互作用(参见例如Janeway et al., 2001, Immunol. Biology, 5th Ed., Garland Publishing, New York)以发挥效应子功能。抗体包括任何同种型(例如，IgG、IgE、IgM、IgD和IgA)或其亚类(例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、

IgA1和IgA2)。抗体可衍生自任何合适的物种。在一些方面,抗体是人源或鼠源的。这样的抗体包括人抗体、人源化抗体或嵌合抗体。抗体或其抗体片段是以抗体配体单元对应于本发明的配体药物缀合物或合并到本发明的配体药物缀合物中的一种示例性靶向剂。

[0115] 在一些方面,抗体选择性且特异性地与过度增殖的细胞或过度刺激的哺乳动物细胞上的表位结合,所述过度增殖的细胞或过度刺激的哺乳动物细胞为示例性的异常细胞,其中所述表位优先由异常细胞而不是正常细胞表现、或更是异常细胞而不是正常细胞特征性的,或者优先由异常细胞周围的正常细胞而不是不定域于异常细胞位点的正常细胞表现、或特征更在于异常细胞周围的正常细胞而不是不定域于异常细胞位点的正常细胞。在这些方面,哺乳动物细胞通常是人类细胞。合并到配体单元中的抗体的其他方面由配体药物缀合物的实施方案描述。

[0116] 如本文所用,“单克隆抗体”是指从基本上同质的抗体的群体获得的抗体,即,除了可能以少量存在的可能的自然发生的突变和/或糖基化模式的差异外构成该群体的各个抗体是相同的。单克隆抗体针对单个抗原位点具有高度特异性。修饰语“单克隆”指示抗体从基本上同质的抗体群体获得这一特性,而不应解释为需要通过任何特定的方法产生该抗体。

[0117] 如本文所用,术语“配体药物缀合物”或“LDC”是指由合并或对应于靶向剂的配体单元(L)与合并或在结构上对应于微管溶素化合物的季铵化微管溶素药物单元(D⁺)组成的构建体,其中L和D⁺通过连接子单元(LU)彼此键合,其中配体药物缀合物通过其靶向配体单元与被靶向部分选择性地结合。在一些情况下,术语配体药物缀合物为多个(即,组合物)单个缀合物化合物,其主要不同之处在于与每个配体单元键合的D⁺单元的数目和/或配体单元上结合D⁺单元的位置。在其他情况下,术语配体药物缀合物适用于组合物的单个成员或化合物。如下定义的抗体药物缀合物是一种配体药物缀合物,其中其配体单元为抗体或其抗原结合片段。配体药物缀合物具有通式 $L-(L_R-B_b-(A-W-Y-D^+)_n)_p$,其中L_R为L_{SS}/L_S或具有含L_b的部分的其他一级连接子,其与其他变量基团一起在其他地方定义。

[0118] 如本文所用,术语“抗体药物缀合物”或“ADC”是指抗体残基或其抗原结合片段,在一些方面被称为抗体配体单元,通过中间连接子单元与季铵化微管溶素药物单元共价附连。通常,该术语是指具有相同的D⁺、连接子单元和配体单元(其序列和糖基化模式允许不同,如先前针对单克隆抗体所述)或如多克隆抗体通常所见的基本上相同的抗体配体单元的缀合物化合物的集合(即,群体或多个),在一些方面,基本上相同的抗体配体单元具有与各个抗体残基附连的季铵化微管溶素药物连接子部分的不同载量和/或分布(例如当多个这样的化合物中任何两个抗体药物缀合物化合物的季铵化微管溶素药物单元(D⁺)的数目相同但其与靶向部分的附连位点不同时)。在这些情况下,抗体药物缀合物由缀合物化合物的平均药物载量描述。平均药物载量为抗体药物缀合物组合物中每个抗体配体单元或其抗原结合片段的季铵化药物单元平均数目(即,抗体药物缀合物化合物群体的平均数目,在一些方面这些化合物主要的不同之处在于该群体中存在的每一个抗体药物缀合物化合物中抗体配体单元上缀合的季铵化微管溶素药物单元的数目和/或其位置)。在此上下文中,p为约2至约24或约2至约20的范围内的数,通常为约2、约4、约8、约10或约12。在其他上下文中,p表示抗体药物缀合物化合物群体内与抗体药物缀合物的单个抗体配体单元共价键合的季铵化微管溶素药物单元的数目,其中在一些方面,该群体的化合物主要的不同之处在于缀

合的季铵化微管溶素药物单元的数目和/或位置。在此上下文中， p 被称为 p' 并且是在1至24或1至20、通常1至12或1至10、更通常1至8的范围内的整数。在其他方面，抗体靶向剂的基本上全部可用的反应性官能团均形成与季铵化药物单元缀合的共价键，这提供了与最大数目的季铵化药物连接子部分附连的抗体配体单元，使得抗体药物缀合物组合物的 p 值与该组合物的每一个抗体药物缀合物化合物的每一个 p' 值相同或几乎相同，因此仅存在少量具有较低 p' 值的抗体药物缀合物化合物(如果有的话)，如使用电泳法或适宜的色谱方法如HIC、反相HPLC或尺寸排阻色谱法所检测到的。

[0119] 在一些方面，来自缀合反应的制剂中每个抗体配体单元的季铵化微管溶素药物单元平均数目通过如上所述的常规色谱方法与质谱检测相结合来表征。在其他方面，根据 p' 值确定缀合物化合物的定量分布。在这些情况下，抗体药物缀合物组合物中 p' 为一定的值的同质抗体药物缀合物化合物从具有其他 D^+ 载量的那些化合物的分离、纯化和表征可通过措施如前述色谱方法实现。

[0120] 除非上下文另有说明或暗示，否则如本文所用术语“药物连接子化合物”是指具有一级连接子、存在的任选的二级连接子和季铵化微管溶素药物单元(D^+)的化合物，其中所述一级连接子由配体共价结合前体(L_b')部分组成，该部分能够与靶向剂反应而在 L_b 与合并或对应于靶向剂的配体单元之间形成共价键。药物连接子化合物具有通式 $L_R - (B_b - (A - W - Y - D^+))_n)_p$ ，对于该通式，变量基团在其他地方定义，其中 L_R 在一些方面为 L_{SS} ，有时分别以 L_R' 和 L_{SS}' 示出以明确地指示这些是配体药物缀合物中 L_R 和 L_{SS} 的前体。

[0121] 除非上下文另有说明或暗示，否则如本文所用术语“选择性结合”和“选择性地结合”是指抗体药物缀合物中作为靶向部分的抗体、其抗原结合片段或抗体配体单元，其能够以免疫选择性和特异性的方式与其同源被靶向抗原结合而不与多种其他抗原结合。通常，抗体或其抗原结合片段以至少约 $1 \times 10^{-7}M$ 、优选约 $1 \times 10^{-8}M$ 至 $1 \times 10^{-9}M$ 、 $1 \times 10^{-10}M$ 或 $1 \times 10^{-11}M$ 的亲和力与其被靶向抗原结合并以比其与密切相关抗原之外的非特异性抗原(例如，BSA、酪蛋白)的结合亲和力高至少两倍的亲和力与该预定抗原结合，其中当抗体或其抗原结合片段以抗体配体单元对应于配体药物缀合物或合并到配体药物缀合物中时所述亲和力将基本上保持。

[0122] 除非上下文另有说明或暗示，否则如本文所用“靶向剂”是指能够与被靶向部分选择性结合、并且当其以配体单元合并到配体药物缀合物中时或当配体药物缀合物的配体单元在结构上对应于靶向剂或合并靶向剂的结构使得配体单元为缀合物的靶向部分时将基本上保持该能力的试剂。在一些方面，靶向剂为将与异常细胞特征性的或比正常细胞以更高的拷贝数存在于该细胞上的可及抗原或其中发现这些细胞在一定程度上获得免疫选择性细胞毒性(这应等同为可接受的治疗指数)的周围环境特有的可及抗原选择性且特异性地结合的抗体或其抗原结合片段。在其他方面，靶向剂为将与异常细胞特征性的或在异常细胞上丰度更高的可及受体或其中发现异常细胞的周围环境的细胞特有的可及受体选择性结合的受体配体。通常，靶向剂为将与异常哺乳动物细胞的被靶向部分、更通常异常人类细胞的被靶向部分选择性地结合的如本文所定义的抗体或其抗原结合片段。

[0123] 如本文所定义，“被靶向部分”为将被非缀合形式的靶向剂或配体药物缀合物的靶向部分特异性识别的部分，所述靶向部分为对应于靶向剂或合并靶向剂的缀合物配体单元。在一些方面，被靶向部分存在于异常细胞上、内或附近并通常以比正常细胞上更高的丰

度或拷贝数存在于这些细胞上或者以比异常细胞的存在没有达到足够的程度从而提供免疫选择性细胞毒性(这应等同为可接受的治疗指数)的正常细胞环境中更高的丰度或拷贝数存在于异常细胞的环境中。在一些方面,被靶向部分为可及于以被抗体选择性且特异性结合的抗原,抗体是以抗体配体单元合并到配体药物缀合物组合物或其化合物中或对应于配体药物组合物或其化合物中的抗体配体单元的一种示例性靶向剂。在其他方面,靶向部分为针对细胞外可及的细胞膜受体的配体的靶向部分,其可在结合由配体药物缀合物或其化合物的合并到或在结构上对应于受体配体的配体单元所提供的同源靶向部分时内在化,或者能够在结合细胞表面受体后被动地或促进性地转运配体药物缀合物化合物。在这些情况中的一些下,被靶向部分存在于异常哺乳动物细胞上或这样的异常细胞的环境特征性的哺乳动物细胞上。在这些情况中的其他情况下,被靶向部分为异常哺乳动物细胞的抗原,更通常为异常人类细胞的被靶向部分。

[0124] “抗原”是能够与非缀合抗体或其抗原结合片段或与包含对应于或合并该抗体或抗原结合片段的抗体配体单元的抗体药物缀合物选择性结合的实体。在一些方面,抗原为优先由异常细胞而不是不定域于异常细胞的正常细胞表现出的细胞外可及的细胞表面蛋白、糖蛋白或碳水化合物并更通常为细胞表面糖蛋白。在一些情况下,具有抗原的异常细胞为哺乳动物中的过度增殖细胞。在其他情况下,具有抗原的异常细胞为哺乳动物中的过度活化免疫细胞。在其他方面,特异性结合的抗原存在于哺乳动物中过度增殖细胞或过度活化免疫细胞的特定环境中而不是不存在这样的异常细胞的正常细胞通常所经历的环境中。在其他方面,细胞表面抗原能够在选择性结合抗体药物缀合物(ADC)化合物后内在化并与其发现过度增殖或过度刺激的免疫细胞的环境特有的附近细胞相关。抗原是抗体药物缀合物的一种示例性被靶向部分,其中抗体药物缀合物的靶向抗体配体单元对应于或合并优先识别被靶向抗原的抗体或其抗原结合片段并因此能够与该抗原选择性结合。

[0125] 与细胞表面可及于本发明的ADC的癌细胞相关的抗原包括例如但不限于CD19、CD70、CD30和CD33。

[0126] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“靶细胞”、“被靶向细胞”和类似术语为配体药物缀合物设计为与之相互作用的目的细胞以抑制异常细胞的增殖或其他不希望的活性。在一些方面,被靶向细胞为过度增殖细胞或过度活化免疫细胞,其是示例性的异常细胞。通常,这些异常细胞为哺乳动物细胞,更通常为人类细胞。在其他方面,被靶向细胞在异常细胞附近内以便配体药物缀合物对附近细胞的作用对异常细胞具有预期的效果。例如,附近的细胞可以是肿瘤的异常脉管系统特征性的上皮细胞。由配体药物缀合物靶向这些脉管细胞将对这些细胞具有细胞毒性或细胞抑制效果,据信这将导致向肿瘤的附近异常细胞的营养物递送的抑制。这样的抑制将间接地对异常细胞具有细胞毒性或细胞抑制效果并且在以微管溶素化合物释放其季铵化药物单元后还可对附近的异常细胞具有直接的细胞毒性或细胞抑制效果(即,旁观者效应)。

[0127] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用术语“配体单元”为配体药物缀合物的组分并且是该缀合物的靶向部分,其能够与其同源被靶向部分选择性地结合,并合并或对应于将优先识别被靶向部分的靶向剂结构。配体单元(L)包括但不限于来自受体配体、对细胞表面抗原的抗体和转运子底物的那些。在一些方面,待由配体药物缀合物组合物的缀合物化合物结合的受体、抗原或转运子以比正常细胞上更高的丰度存在于异常细胞上以便

实现免疫选择性细胞毒性,这应等同为可接受的治疗指数。在其他方面,待由组合物的配体药物缀合物化合物结合的受体、抗原或转运子以比远离异常细胞位点的正常细胞上更高的丰度存在于异常细胞附近的正常细胞上以便在从该配体药物缀合物化合物释放 D^+ 时选择性地暴露附近的异常细胞于微管溶素化合物。本文和本发明的实施方案进一步描述了配体单元(包括抗体配体单元)的各个方面。

[0128] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用术语“连接子单元”是指配体药物缀合物中介于季铵化微管溶素药物单元(D^+)与配体单元(L)之间并与季铵化微管溶素药物单元(D^+)和配体单元(L)共价附连的有机部分,术语季铵化微管溶素药物单元和配体单元为如本文所定义。连接子单元(LU)包含一级连接子(L_R)和任选的二级连接子(L_0),一级连接子是该单元的必需组分,任选的二级连接子存在于并介于配体药物缀合物化合物的季铵化药物连接子部分内的 L_R 与 D^+ 之间或药物连接子化合物的 D^+ 与 L_R 之间,在后一情况下其可表示为 L_R' 以明确地指示其是配体药物缀合物中 L_R 的前体。在一些方面, L_R 包含琥珀酰亚胺(M^2)或琥珀酸酰胺(M^3)部分,有时还包含配体药物缀合物化合物的连接子单元内的碱性单元(无环或环状),当 L_R 为 L_{SS} 或 L_S 时;在其他方面,一级连接子包含药物连接子化合物中的马来酰亚胺(M^1)部分,有时还包含被保护或质子化的碱性单元(无环或环状),当 L_R' 为 L_{SS}' 时。由于如本文所述的药物连接子化合物有时包含马来酰亚胺(M^1)部分,故通过将产生配体单元(L)的靶向剂的反应性硫醇官能团的硫原子经由该硫原子与 M^1 的马来酰亚胺环系的迈克尔加成发生靶向剂与这样的药物连接子化合物的附连。当靶向剂为抗体或其抗原结合片段时,在一些方面,反应性硫醇官能团由抗体的半胱氨酸硫醇提供,该半胱氨酸硫醇由二硫键还原和/或天然抗体氨基酸残基的其他化学修饰产生和/或通过基因工程引入。作为该加成的结果,配体药物缀合物化合物的连接子单元包含具有硫取代琥珀酰亚胺环系的琥珀酰亚胺(M^2)部分。当连接子单元含有碱性单元时,由于无环或环状碱性单元作为自稳定连接子(L_{SS})的一部分的存在,该环系在受控条件下的随后水解将产生琥珀酸酰胺(M^3)部分,该部分是被自稳定连接子(L_S)的组分,如本文进一步所描述。结果,配体药物缀合物化合物中的 L_{SS} 被水解,使得为 L_{SS} 的 L_R 变为 L_S 。如本文进一步所描述,由于碱性单元(BU)适当地靠近琥珀酰亚胺环系,故该水解是可控的。如果在 L_R 中不存在碱性单元,则琥珀酰亚胺部分的水解仍可能发生,但可能以不受控制的方式发生。

[0129] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用术语“一级连接子”是指连接子单元(LU)的必需组分,其为配体药物缀合物提供与配体单元的附连位点并且在药物连接子化合物中能够提供该附连。在一些方面,一级连接子为配体药物缀合物或药物连接子化合物中的自稳定(L_{SS})连接子,而在其他方面为配体药物缀合物中的被自稳定(L_S)连接子,如本文进一步所描述。药物连接子化合物或配体药物缀合物中的 L_{SS} 一级连接子的特征在于分别靠近碱性单元的马来酰亚胺(M^1)或琥珀酰亚胺(M^2)部分,而配体药物缀合物组合物或其化合物中的 L_S 一级连接子的特征在于靠近碱性单元的琥珀酸酰胺(M^3)部分。本发明的 L_{SS} 或 L_S 一级连接子的特征还在于与 M^1 或 M^2 的马来酰亚胺或琥珀酰亚胺环系的酰亚胺氮或 M^3 的酰胺氮键合的 C_1 - C_{12} 亚烷基部分,其中在一些方面,所述亚烷基部分被无环碱性单元所取代并可被任选取代基进一步取代,或在其他方面合并任选被取代的环状碱性单元。不含碱性单元的一级连接子也可含有与 M^1 或 M^2 的马来酰亚胺或琥珀酰亚胺环系的酰亚胺氮键合的 C_1 - C_{12} 亚烷基部分。具有 L_{SS} 一级连接子的药物连接子化合物通常以 L_{SS} - L_0 - D^+ 表示,而具有 L_{SS} 一级连

接子的配体药物缀合物通常以 $L-(L_{SS}-L_0-D^+)_p$ 表示,具有 L_S 一级连接子的那些通常以 $L-(L_S-L_0-D^+)_p$ 表示,其中变量基团为如本文先前所定义。

[0130] L_{SS} 的马来酰亚胺(M^1)部分,其有时以 L_{SS}' 示出以明确地指示其是配体药物缀合物中、药物连接子化合物中或其他含 M^1 的一级连接子中 L_{SS} 的前体,能够与靶向剂的硫醇官能团反应形成配体药物缀合物的一级连接子中的硫取代琥珀酰亚胺部分(M^2),其中所述硫取代基为合并或对应于靶向剂的结构配体单元,并且其中所述配体单元通过来自靶向剂的硫醇官能团中之一的硫原子与 M^2 键合。作为该反应的结果,靶向剂作为配体单元与一级连接子共价键合。 L_{SS} 一级连接子中 M^2 的随后水解产生 L_S 一级连接子,其中 M^2 转化为琥珀酸酰胺部分(M^3)。该连接子部分可以两种位置异构体(M^{3A} 和 M^{3B})的混合物存在,具体取决于琥珀酰亚胺环系的两个羰基基团对水解的相对反应性。

[0131] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用术语“配体共价结合部分”是指配体药物缀合物中连接子单元(LU)的与配体单元(L)和连接子单元的其余部分互连的部分并源自药物连接子化合物中相应的配体共价结合前体(L_b')部分与靶向部分的反应。例如,当 L_b' 由马来酰亚胺部分(M^1)组成时,该部分与靶向部分的反应性硫醇官能团的反应将 L_b' 转化为配体共价结合(L_b)部分,从而获得硫取代琥珀酰亚胺部分,其中其硫取代基由对应于或合并靶向部分的配体单元的硫原子组成。在另一个实例中,当 L_b' 由活化的羧酸官能团组成时,该官能团与靶向部分中赖氨酸的 ϵ 氨基基团的反应将该官能团转化为酰胺,其中该酰胺官能团在 L_b 与附连的配体单元之间共享。本发明的实施方案中描述了其他含 L_b' 的部分和由其获得的含 L_b 的部分。在一些情况下,靶向部分是用双官能分子衍生的以提供与 L_b' 部分缩合的中间体。作为该缩合的结果,如此形成的 L_b 部分具有可归因于双官能分子和 L_b' 的原子。

[0132] “配体共价结合前体”为连接子单元或连接子单元的制备中使用的其子结构的能够在配体药物缀合物的制备过程中与靶向部分共价结合的部分,由此,配体结合部分前体(L_b')部分被转化为配体共价结合(L_b)部分。在一些方面, L_b' 部分通常具有能够与产生于抗体或其抗原结合片段的亲核试剂或亲电试剂反应的官能团或者通过化学转化或基因工程引入到抗体或其抗原结合片段中。在一些方面,亲核试剂为包含抗体或抗原结合片段的肽的N-末端氨基基团或为该肽的赖氨酸残基的 ϵ 氨基基团。在其他方面,亲核试剂为来自半胱氨酸残基的巯基基团的硫原子,该半胱氨酸残基通过基因工程或者自抗体或其抗原结合片段的链间二硫化物的化学还原引入。在一些方面,亲电试剂为通过抗体的碳水化合物部分的选择性氧化引入的醛或为来自使用基因工程tRNA/tRNA合成酶对引入到抗体中的非天然氨基酸的酮。Behrens and Liu“Methods for site-specific drug conjugation to antibodies”mAB (2014) 6 (1):46-53综述了引入反应性官能团以在抗体中提供缀合位点的这些及其他方法。

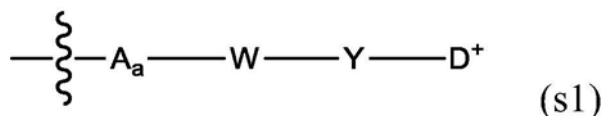
[0133] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“二级连接子”是指连接子单元(LU)中的有机部分,其中二级连接子(L_0)为该单元的任选组分,其存在并互连季铵化微管溶素药物单元与一级连接子(L_R),在一些方面,一级连接子为药物连接子化合物或配体药物缀合物化合物的自稳定(L_{SS})连接子,或为 L_{SS} 水解时获得的配体药物缀合物化合物的被自稳定(L_S)连接子。通常, L_R 通过在两个连接子单元组分之间共享的杂原子或官能团与 L_0 附连,其中 L_0 还包含具有PAB或PAB型部分的自消去间隔子单元(Y)和肽可裂解单元。在这些方面,W、Y和 D^+ 以线性构型排列,如 $-W-Y-D^+$ 所表示,其中可裂解单元W为肽可裂解单元并且与 D^+ 键

合的Y为PAB或PAB型自消去间隔子单元。在其他方面, L_0 包含葡萄糖苷酸单元, 其中具有PAB或PAB型自消去部分的自消去间隔子单元通过糖苷可裂解键与碳水化合物部分(Su) 附连, 其中碳水化合物部分和附连Su与Y的糖苷杂原子(E') 被称为 W' 。在这些方面, 可裂解单元W为式- $Y(W')$ -的葡萄糖苷酸单元并且 W' 、Y和 D^+ 以正交配置排列, 如- $Y(W')$ - D^+ 所表示, 其中与 W' 和 D^+ 键合的Y为PAB或PAB型自消去间隔子单元。

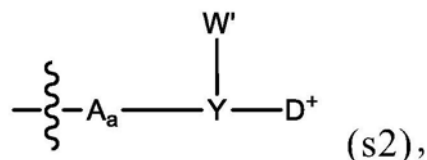
[0134] 在任一这些方面, 当LU与不止一个季铵化药物单元附连时, 二级连接子可还包含第一任选拉伸子单元(A) 和/或支化单元(B)。当存在时, 第一任选拉伸子单元任选地通过B的中介(取决于其存在与否) 互连 L_R (在一些方面, 其为 L_{SS} 或 L_S) 与二级连接子的其余部分, 或任选地经 A_0 (其为任选的第二拉伸子单元) 通过-W-Y- (当W为肽可裂解单元时) 或当W为葡萄糖苷酸单元时通过二级连接子的- $Y(W')$ -互连 L_R 与 D^+ , 其中与W或 W' 共价附连的Y为具有PAB或PAB型部分的自消去间隔子单元。当 L_R 为 L_{SS}/L_S 时, A_0 (当存在时) 为 L_R 的组分, 而当 L_R 不为 L_{SS}/L_S 时, 则 A_0 为A的亚基或取代基。

[0135] 由于为肽可裂解单元的W或葡萄糖苷酸单元的 W' 与自消去间隔子单元附连, 故对W/ W' 的酶促作用导致自消去间隔子单元的断裂, 伴随着 D^+ 以微管溶素化合物的释放。如本文所述, 自消去间隔子单元的断裂通过从间隔子单元的PAB或PAB型部分1,4-或1,6-消除 D^+ 而发生。

[0136] 如所示例当仅一个季铵化微管溶素药物单元与LU附连时连接子单元中与 D^+ 键合的二级连接子(L_0) 通常由结构s1或结构s2表示:

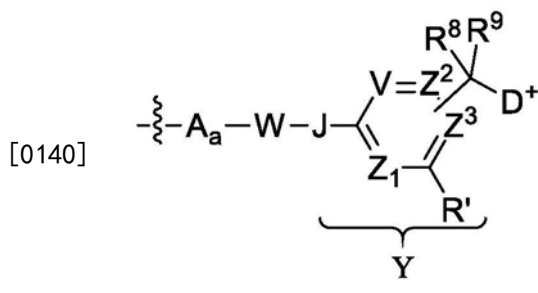


[0137]

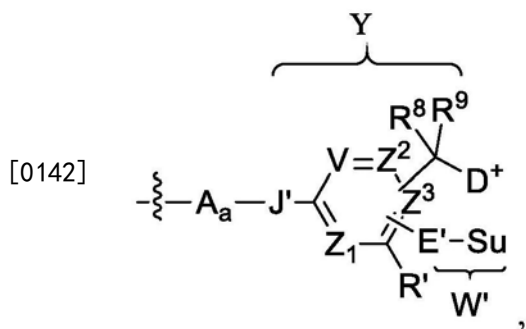


[0138] 其中变量基团为如本文所定义。在结构s1中, Y为如本文所述的自消去间隔子单元(Y), 其中其PAB或PAB型部分与 D^+ 键合并且W为肽可裂解单元。在结构s2中, Y为如本文所述的自消去间隔子单元(Y), 其中其PAB或PAB型部分被葡萄糖苷酸单元的 W' 和 D^+ 取代, 并且在配体药物缀合物中被 $-L_R-A_a-$ 进一步取代, 其中 L_R 与配体单元(L) 键合, 或在药物连接子化合物中被 $L_R'-A_a-$ 进一步取代。

[0139] 通常, 其中下标a为0或1的具有结构s1的与 D^+ 键合的二级连接子由下式表示:



[0141] 其中下标a为0或1的具有结构s2的与 D^+ 键合的二级连接子由下式表示:



[0143] 其中J/J'、V、Z¹、Z²、Z³、R'、R⁸和R⁹为如针对PAB或PAB型自消去间隔子单元的实施方式中所定义,E'和Su为如针对式-Y(W')-的葡萄糖苷酸单元的实施方式中所定义;并且其中结构s1的二级连接子中中心(杂)亚芳基上的A_a-W-J-和-C(R⁸)(R⁹)-D⁺取代基彼此在邻位或对位,或者结构s2的二级连接子中中心(杂)亚芳基上的-E'-Su(即,W')和-C(R⁸)(R⁹)-D⁺取代基彼此在邻位或对位。

[0144] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“马来酰亚胺部分”是指药物连接子化合物的一级连接子(在一些方面,其为自稳定连接子)的组分并有时以L_R'或L_{SS}'表示以明确地指示为配体药物缀合物化合物的L_R/L_{SS}的前体的药物连接子化合物。马来酰亚胺部分(M¹)能够通过靶向剂的反应性硫醇官能团的硫原子参与迈克尔加成(即,1,4-共轭加成)而提供硫取代琥珀酰亚胺(M²)部分,其中所述硫取代基来自合并或对应于如本文在配体药物缀合物组合物或其化合物中所述靶向剂的结构配体单元。药物连接子化合物的M¹部分通过其酰亚胺氮原子与一级连接子的其余部分附连。除了酰亚胺氮原子外,M¹部分通常是未取代的,但可在其马来酰亚胺环系的环状双键处不对称地取代。这样的取代可导致靶向剂的反应性硫醇官能团的硫原子向马来酰亚胺环系的较低位阻或更缺电子的双键键合碳原子(取决于更显著的贡献)的区域化学上优选的共轭加成。该共轭加成产生琥珀酰亚胺(M²)部分,其通过来自靶向剂所提供的硫醇官能团的硫原子被配体单元硫取代。当L_R为L_{SS}时,药物连接子化合物中为M¹的酰亚胺氮的取代基并附连L_{SS}与连接子单元的其余部分的L_{SS}的组分为A_R,其为必需的拉伸子单元。在一些方面,A_R包含被碱性单元取代或合并碱性单元的任选被取代的C₁-C₄亚烷基部分并任选与A₀组合,为任选被[HE]取代的任选被取代的C₁-C₁₂亚烷基,其中[HE]为水解增强部分。在其他方面,当药物连接子化合物中的L_R不为L_{SS}但还是包含马来酰亚胺部分或一些其他L_b'部分时,L_b'与二级连接子的任选第一拉伸子单元附连,在一些情况下,其任选与A₀组合,为任选被[HE]取代的任选被取代的C₁-C₁₂亚烷基。因此,在其中L_R为L_{SS}的方面,C₁-C₁₂亚烷基部分有时包含存在的第二任选的拉伸子单元(A₀),其二者均是L_{SS}的组分,其中A₀附连L_{SS}与二级连接子,附连位置通常在C₁-C₁₂亚烷基部分与酰亚胺氮原子的附连位点的远端。因此,在这些方面,-A_R-A₀-的C₁-C₁₂亚烷基部分的取代基为无环碱性单元,使得一级连接子(L_R)为药物连接子化合物的自稳定连接子(L_{SS}),而在其他这样的方面,-A_R-A₀-的任选被取代的C₁-C₁₂亚烷基部分合并环状碱性单元。当L_R不为L_{SS}时,A₀为第一拉伸子单元(A)的亚基或取代基,第一拉伸子单元是二级连接子的任选组分。

[0145] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“琥珀酰亚胺部分”是指一种类型的一级连接子的组分,继而又是配体药物缀合物的连接子单元的组分,并由靶向剂的反应性硫醇官能团的硫原子向药物连接子化合物或其含M¹的前体中马来酰亚胺部分(M¹)的马来酰亚胺环系的迈克尔加成产生。琥珀酰亚胺(M²)部分因此包含硫取代琥珀酰亚胺环系,该环

系的酰亚胺氮原子通过任选被取代的 C_1-C_{12} 亚烷基部分被一级连接子的其余部分所取代, 在一些方面, 任选被取代的 C_1-C_{12} 亚烷基部分为 A_R 的组分, 其任选与 A_0 组合, 如当一级连接子为自稳定连接子时。在这些方面, 亚烷基部分合并环状碱性单元成为 A_R 或如其他地方所述被无环碱性单元所取代, 并任选在其琥珀酰亚胺环系处被可能已存在于 M^1 前体上的一个或多个取代基所取代。在一些方面, 配体药物缀合物化合物的 L_{SS} 中琥珀酰亚胺环系上这些任选取代基是不存在的, 而在其他方面, $-A_R-A_0-$ 的 C_1-C_{12} 亚烷基部分任选在通常在其与酰亚胺氮原子的附连位点远端的位置处被[HE]所取代, 二者均是 L_{SS} 一级连接子的组分。相应地, A_R 的 C_1-C_{12} 亚烷基部分, 任选地与 A_0 组合(即, $-A_R-A_0-$), 或直接地与二级连接子共价附连或通过 A_0 的[HE]间接地与二级连接子共价附连。

[0146] 除非上下文另有说明或暗示, 否则如本文所用“琥珀酸酰胺部分”是指配体药物缀合物内连接子单元的被自稳定连接子(L_S)的组分并具有琥珀酰胺半酸残基的结构, 其有时被称为琥珀酸酰胺, 其酰胺氮被 L_S 的另一组分所取代, 其中该组分为任选被取代的 C_1-C_{12} 亚烷基部分, 任选地与 A_0 组合, 在一些情况下, 其合并环状碱性单元并任选被[HE]所取代, 或在其他情况下被无环碱性单元所取代并任选被[HE]所取代, 其中所述琥珀酸酰胺(M^3)部分还被L-S-进一步取代, 其中L为合并或对应于靶向剂的配体单元, S为来自该靶向剂的硫原子。 M^3 部分通过从稳定一级连接子中琥珀酰亚胺(M^2)部分的硫取代琥珀酰亚胺环系通过水解发生其羰基-氮键中之一的断开而产生, 水解在碱性单元的帮助下进行。因此, M^3 部分具有游离羧酸官能团和酰胺官能团(其氮杂原子与一级连接子的其余部分附连), 并在相对于羧酸或酰胺官能团在 α 位的碳处被L-S-所取代, 具体取决于其 M^2 前体的水解位点。不受理论的束缚, 但据信产生 M^3 部分的前述水解在配体药物缀合物中提供了不太可能通过硫取代基的消除而从缀合物过早失去其靶向配体单元(L)的连接子单元(LU)。

[0147] 当存在于配体药物缀合物化合物中的自稳定连接子(L_{SS})中时, 由于其被硫取代基的不对称取代, 故硫取代琥珀酰亚胺(M^2)部分的琥珀酰亚胺环系的水解(由于附近无环或环状碱性单元的存在, 其是pH可控的)可在被自稳定的连接子(L_S)中提供琥珀酸酰胺(M^3)部分的区域化学异构体。这些异构体的相对量将至少部分归因于 M^2 的两个羰基碳的反应性的差异, 该差异可至少部分归因于 M^1 前体中存在的任何一个或多个取代基。当具有 M^2 部分的 L_R 不含碱性单元时, 也预期会在一定程度上发生水解, 但与碱性单元提供的受控水解相比是高度可变的。在这些情况下, 来自二级连接子的 A 的 C_1-C_{12} 亚烷基部分在水解前与 M^2 的酰亚胺氮原子附连而在水解后与 M^3 的酰胺氮原子附连。如果配体药物缀合物中的 L_R 不为 L_{SS} 且其 L_b 组分是不对称的 M^2 部分, 则也预期会从其琥珀酰亚胺环的不受控制的水解形成区域化学异构体。

[0148] 除非上下文另有说明或暗示, 否则如本文所用“自稳定连接子”是指配体药物缀合物中连接子单元的一级连接子中含 M^2 的组分或药物连接子化合物中连接子单元的含 M^1 的组分。在药物连接子化合物中, 该组分可被命名为 L_{SS}' 以指示其是配体药物缀合物中 L_{SS} 的含 M^2 的组分的前体, 其随后在受控的水解条件下发生转化, 成为相应的被自稳定的连接子(L_S)。 L_{SS} 的碱性单元组分将促进该水解, 使得最初包含 L_{SS} 的配体药物缀合物将由于其现在包含 L_S 的连接子单元(LU)而变得更能抵抗其配体单元的过早失去。除了其 M^1 或 M^2 部分外, L_{SS} 部分还包含 A_R , A_R 为必需拉伸子单元, 并且在一些方面, 任选地与 A_0 组合, 包含 M^2 和LU的其余部分与之共价附连的任选被取代的 C_1-C_{12} 亚烷基部分, 其中所述亚烷基部分合并环状碱性单元

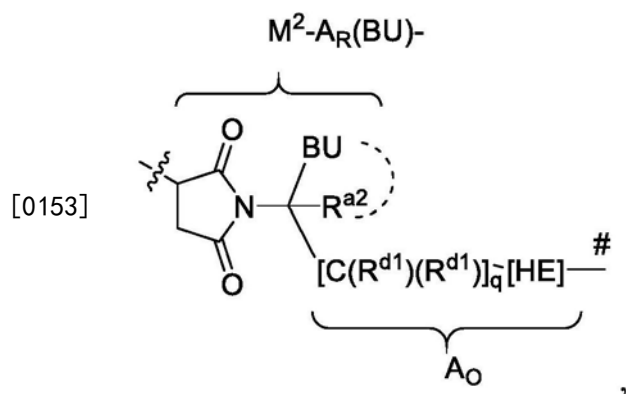
并任选被[HE]所取代或者被无环碱性单元所取代并任选被[HE]所取代。

[0149] 在本发明的上下文中,药物连接子化合物的 L_{SS} 含必需的拉伸子单元 A_R 和马来酰亚胺(M^1)部分,靶向剂作为配体单元通过其附连。在一些方面, A_R 的 C_1 - C_{12} 亚烷基部分,任选地与 A_0 组合(即, $-A_R-A_0-$),与药物连接子化合物中 M^1 的马来酰亚胺环系的酰亚胺氮和连接子单元的其余部分附连,其后者任选地通过 L_{SS} 的 A_0 进行。在这些方面中的一些中, A_0 由任选被取代的吸电子杂原子或官能团组成或包含任选被取代的吸电子杂原子或官能团,在本文中称为水解增强部分,在一些方面,除了BU外,其也可增强配体药物缀合物化合物中相应的 L_{SS} 部分中 M^2 部分的水解速率。在药物连接子化合物合并到配体药物缀合物化合物中后,此时的 L_{SS} 含有被配体单元硫取代的琥珀酰亚胺(M^2)部分(即,通过靶向剂的反应性硫醇官能团的硫原子向 M^1 的马来酰亚胺环系的迈克尔加成发生配体单元附连)。

[0150] 在一些方面,通过碱性单元的碱性氮原子向 A_R 的碳的形式环化使得环状碱性单元结构合并到 A_R 中,环化的碱性单元(cBU)在结构上对应于无环碱性单元。通常,用于环化的 A_R 的碳原子来自 $-A_R-A_0-$ 的 C_1 - C_{12} 亚烷基部分的支持碳链(命名为 R^{a2}),其中该支持碳原子与 M^1 / M^2 的酰亚胺氮原子附连(在一些方面,其也是形式环化前与BU的附连位点)以定义任选被取代的螺 C_4 - C_{12} 杂环。在这样的构建体中,该杂环的螺碳与 M^1 的马来酰亚胺的酰亚胺氮附连(并因此在 M^2 中与该氮附连),并还任选地通过 A_0 与连接子单元的其余部分附连,在一些方面, A_0 为或包含水解增强[HE]部分。在该方面,环状BU以与无环碱性单元定性上相似的方式帮助 M^2 的琥珀酰亚胺部分水解为由 M^3 表示的其相应的开环形式,其也可由HE增强。

[0151] 在一些方面,根据本发明,药物连接子化合物中的 L_{SS} 部分(其有时以 L_{SS}' 示出以明确地指示其是 L_{SS} 的前体)或配体药物缀合物中的 L_{SS} 部分分别由通式 $M^1-A_R(BU)-A_0-$ 或 $-M^2-A_R(BU)-A_0-$ 表示,其中 $A_R(BU)$ 为合并了环状碱性单元或被无环碱性单元所取代的必需的拉伸子单元(A_R), M^1 和 M^2 分别为马来酰亚胺和琥珀酰亚胺部分, A_0 为第二任选的拉伸子单元,其在一些方面由HE组成或包含HE。

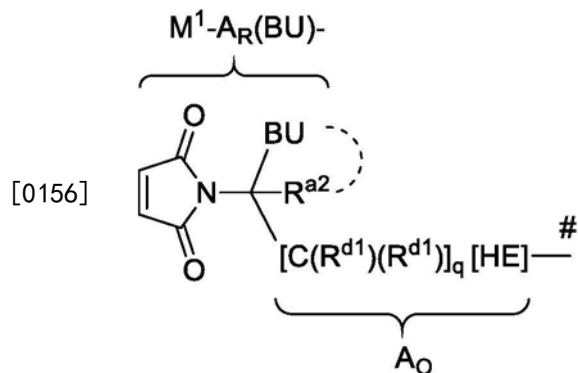
[0152] 对于一些配体药物缀合物化合物,示例性但非限制性的 L_{SS} 结构由下式表示:



[0154] 其中波浪线指示与配体单元的共价附连位点,磅字符(#)指示与 L_0 的共价附连位点,曲点线指示当BU为环状碱性单元时存在的任选的环化或当BU为无环碱性单元时不存在, $[C(R^{d1})R^{d1}]_q-[HE]$ 部分为其中存在 A_0 时 L_{SS} 的 A_0 ,其中[HE]为任选的水解增强部分,下标 q 为0或1至6的范围内的整数;每一个 R^{d1} 独立地选自氢和任选被取代的 C_1 - C_6 烷基,或者两个 R^{d1} 、与其附连的一个或多个碳原子和任何中间碳原子定义任选被取代的 C_3 - C_8 碳环,其余的 R^{d1} (如果有的话)独立地为氢或任选被取代的 C_1 - C_6 ; R^{a2} 为任选被取代的 C_1 - C_8 烷基,在环状碱

性单元中其与BU和R^{a2}所附连的碳原子一起定义具有骨架碱性仲或叔氮原子的任选被取代的螺C₄-C₁₂杂环基,使得环状碱性单元能够与其中R^{a2}为氢并且BU被替换为氢的相应缀合物相比提高所示琥珀酰亚胺(M²)部分的水解速率而在合适的pH下提供琥珀酸酰胺(M³)部分,和/或基本上保持其中R^{a2}为氢并且BU为无环BU的相应缀合物比其中R^{a2}为氢并且BU被替换为氢的前述缀合物的水解速率的增加。

[0155] 存在于通常用作配体药物缀合物组合物的制备中的中间体的药物连接子化合物中的其他示例性L_{SS}' 结构由下式表示:

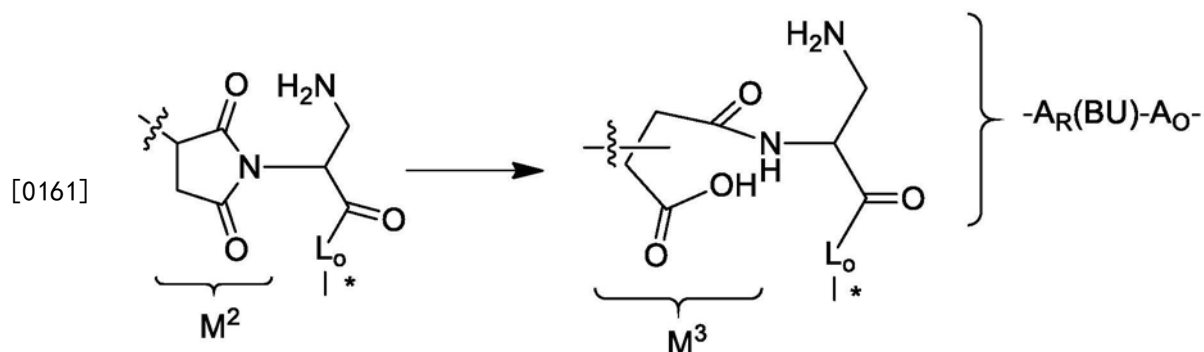


[0157] 其中BU和其他变量基团为如上文针对配体药物缀合物中的L_{SS}结构和针对该及其他示例性L_{SS}结构的实施方案中所定义。当在配体药物缀合物的制备中使用具有包含马来酰亚胺部分的自稳定连接子前体(L_{SS}')的药物连接子化合物时,该L_{SS}'部分将转化为具有琥珀酰亚胺部分的L_{SS}部分。

[0158] “被自稳定的连接子”为衍生自配体药物缀合物中自稳定连接子(L_{SS})的含M²的部分的有机部分,所述含M²的部分已在受控的条件下发生水解而提供被自稳定的连接子(L_S)的相应M³-部分,其中该LU组分不太可能逆转靶向部分与提供原始的含M²的L_{SS}部分的含M¹的部分的缩合反应。除了M³部分外,被自稳定的连接子(L_S)还包含合并环状碱性单元或被无环碱性单元所取代的A_R,其中A_R,任选地与A₀组合,与M³和其中L_S为组分的连接子单元的其余部分共价附连。M³部分由配体药物缀合物中L_{SS}的琥珀酰亚胺部分(M²)的转化获得,其中所述M²部分具有由靶向部分的反应性硫醇官能团的硫原子向药物连接子化合物中L_{SS}部分的M¹的马来酰亚胺环系的迈克尔加成产生的硫取代琥珀酰亚胺环系,其中该M²-衍生部分与M²中的相应取代基相比具有降低的消除其硫取代基的反应性。在这些方面,M²-衍生部分具有对应于M²的琥珀酸酰胺(M³)部分的结构,其中M²的其琥珀酰亚胺环系的其羰基-氮键中之一已发生水解,该水解得到BU的碱性官能团的帮助,因为其由于该附连而适当靠近。该水解的产物因此具有羧酸官能团和在其酰胺氮处被取代的酰胺官能团,此酰胺氮对应于L_S的含M²的L_{SS}前体中的酰亚胺氮,其余为LU。在一些方面,碱性官能团为无环碱性单元的伯胺、仲胺或叔胺或者环状碱性单元的仲胺或叔胺。在其他方面,BU的碱性氮为任选被取代的碱性官能团如胍基部分中的杂原子。在任一方面,BU的碱性官能团对碱催化水解的反应性通过降低碱性氮的质子化状态而受pH的控制。

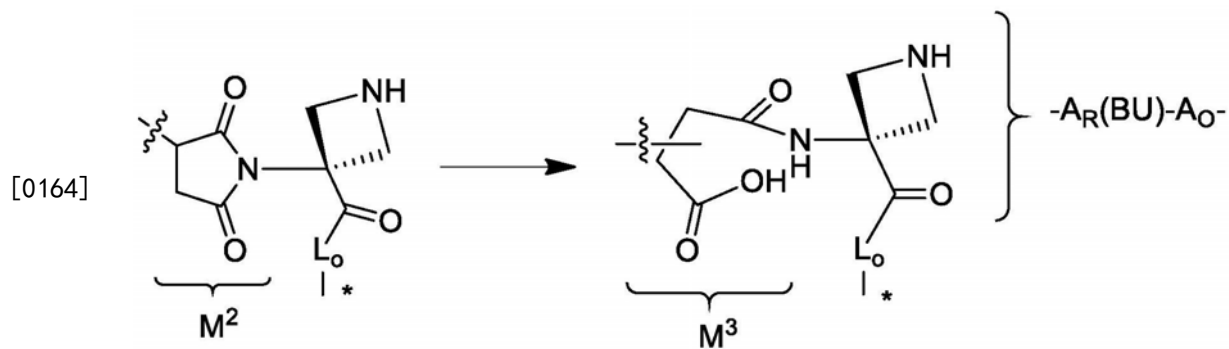
[0159] 因此,被自稳定的连接子(L_S)通常具有M³部分与合并环状碱性单元或被无环碱性单元所取代的A_R共价键合的结构,其中A_R又与二级连接子L₀共价键合。以这样指示的方式排列的L_S的其M³、A_R、A₀和BU组分与L₀由式-M³-A_R(BU)-A₀-L₀-或-M³-A_R(BU)-A₀-L₀-表示,其中BU表示任一类型的碱性单元(环状或无环)。

[0160] M^2 或 M^3 与 A_R (BU)、 A_0 和 L_0 以上面指示的方式排列且其中BU为无环碱性单元的 L_{SS} 和 L_S 部分的示例性非限制性结构例如但不限于下式所示:



[0162] 其中示出的 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)\text{C}(=\text{O})-$ 部分为 $-A_R(\text{BU})-A_0-$,其中BU为无环碱性单元,其中 A_R 与 A_0 组合地分别与 M^2 或 M^3 的酰亚胺或酰胺氮共价键合,并被无环碱性单元 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 取代,并且其中 A_0 为[HE],其与 L_0 键合,其中[HE]为 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。这些示例性结构含有琥珀酰亚胺(M^2)部分或来自 L_{SS} 向 L_S 的转化中 M^2 的琥珀酰亚胺环水解的琥珀酸酰胺(M^3)部分。

[0163] M^2 或 M^3 与 A_R (BU)和 A_0 组分以上面指示的方式与 L_0 键合且其中BU以环状碱性单元合并到 A_R 中的 L_{SS} 和 L_S 部分的示例性结构例如但不限于下式所示:



[0165] 其中在这些 $-A_R(\text{BU})-A_0-$ 部分中,BU为杂环环状碱性单元,其结构对应于 $A_R(\text{BU})$ 部分中无环碱性单元的氨基烷基,其中所述无环碱性单元的碱性氮已至少部分地向回通过 R^{a2} 与相对于无环碱性单元所附连至的 M^2 的琥珀酰亚胺氮在 α 位的碳原子形式上环化。上述 L_{SS} 和 L_S 结构中的每一个中的波浪线指示在由靶向剂的反应性硫醇官能团向相应的药物连接子化合物中 M^1 部分的马来酰亚胺环系迈克尔加成硫原子时衍生得到的配体单元的硫原子的共价附连位点。上述结构中的每一个中的星号(*)指示季铵化药物单元与式 $-M^2/M^3-A_R(\text{BU})-A_0-L_0-$ 的 $-L_{SS}-L_0-$ 和 $-L_S-L_0-$ 结构的共价附连位点,其中BU是环状或无环的。由于 M^2 的琥珀酰亚胺环系因其硫取代基而被不对称取代,故在相对于所释放的羧酸基团的位置上不同的如本文所定义的琥珀酸酰胺(M^3)部分的区域化学异构体可能导致 M^2 水解。在上述结构中,与 L_0 附连的羰基官能团示例了如本文所定义的水解增强子[HE],其中[HE]为 L_{SS} 或 L_S 的所指示 A_0 组分,其与 $-A_R(\text{BU})$ 和 L_0 共价附连。

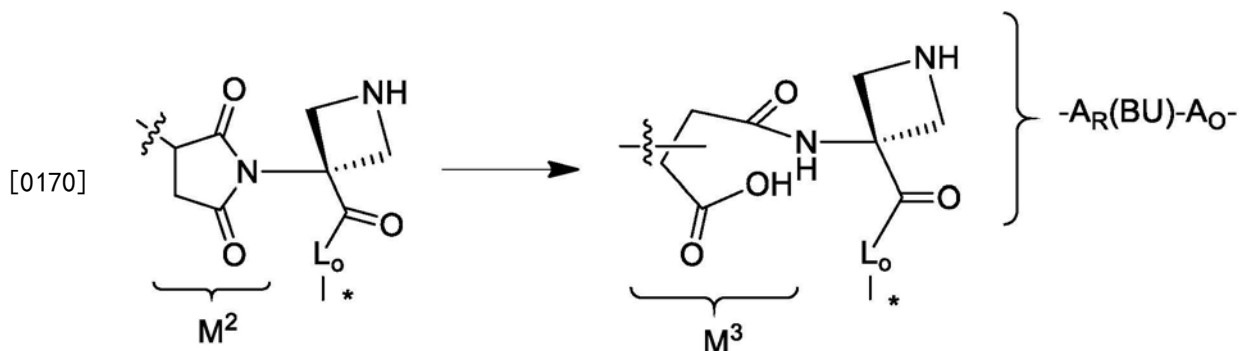
[0166] 其中BU为无环或环状碱性单元的 $-M^3-A_R(\text{BU})-$ 部分代表被自稳定的连接子(L_S)部分的示例性结构,这样命名是因为这些结构与式 $M^2-A_R(\text{BU})$ 的相应 L_{SS} 部分相比不太可能消除配体单元的硫取代基和因此导致该靶向部分的失去。不受理论的束缚,但据信增加的稳定性产生于与 M^2 相比 M^3 中更大的构象灵活性,其不再将硫取代基约束在有利于E2消除的构

象中。

[0167] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“碱性单元”是指如本文所述自稳定连接子(L_{SS})部分内的有机部分,其通过BU参与包含 M^2 部分的 L_{SS} 内琥珀酰亚胺环系的碱催化水解(即,催化水分子向琥珀酰亚胺羰基-氮键中之一的加成)而被带进相应的 L_S 部分中。在一些方面,碱催化水解在与 L_{SS} 附连的靶向配体单元可耐受的受控条件下引发。在其他方面,碱催化水解在包含 L_{SS} 的药物连接子化合物与靶向剂接触时引发,其中靶向剂的反应性硫醇官能团的硫原子的迈克尔加成与药物连接子化合物的 L_{SS} M^1 部分的水解有效地竞争。不受理论的束缚,以下方面描述了设计合适的碱性单元的各种考虑。在一个这样的方面,无环碱性单元的碱性官能团及其在 L_{SS} 中相对于其 M^2 组分的位置出于BU与 M^2 的羰基基团氢键键合的能力来选择,这有效增加其亲电性和因此其对水攻击的敏感性。在另一个这样的方面,进行的那些选择使得通过与BU的碱性官能团氢键键合而增加其亲核性的水分子被导向 M^2 羰基基团。在第三个这样的方面,进行的那些选择使得质子化的碱性氮不会通过诱导吸电子而增加琥珀酰亚胺羰基的亲电性至将促进过早水解的程度,过早水解需要从不期望的过量的药物连接子化合物来补偿。在最后一个这样的方面,这些机理作用的某些组合有助于催化从 L_{SS} 到 L_S 的受控水解。

[0168] 通常,可通过上述机理方面中的一个或多个起作用的无环碱性单元包含1个碳原子或2至6个连续的碳原子,更通常1个碳原子或2或3个连续的碳原子,其中所述碳原子连接无环碱性单元的碱性氨基官能团与其所附连至的 L_{SS} 部分的其余部分。为了使碱性胺氮按需要的靠近以帮助琥珀酰亚胺(M^2)部分水解成其相应的开环琥珀酸酰胺(M^3)部分,无环碱性单元的带胺碳链通常在相对于 A_R 与 M^2 的琥珀酰亚胺氮(并因此与其相应的 M^1-A_R 结构的马来酰亚胺氮)的附连位点而言该部分的 α 碳处与 L_{SS} 的 A_R 附连。通常,无环碱性单元中的该 α 碳具有(S)立体化学构型或对应于L-氨基酸的 α 碳的构型的构型。

[0169] 如前所述,呈无环形式的BU或呈环化形式的BU通常通过任选被取代的 C_1-C_{12} 亚烷基部分与 L_{SS} 的 M^1 或 M^2 或者 L_S 的 M^3 相连,其中该部分合并环化碱性单元或被无环碱性单元所取代并分别与 M^1 或 M^2 的马来酰亚胺氮或琥珀酰亚胺氮或 M^3 的酰胺氮键合。在一些方面,合并环状碱性单元的 C_1-C_{12} 亚烷基部分与 L_0 共价键合并通常通过醚、酯、碳酸酯、脲、二硫化物、酰胺、氨基甲酸酯或其他官能团的中介进行,更通常通过醚、酰胺或氨基甲酸酯官能团。同样,呈无环形式的BU通常通过 $-A_R-A_0-$ 的任选被取代的 C_1-C_{12} 亚烷基部分与 L_{SS} 的 M^1 或 M^2 或者 L_S 的 M^3 相连, C_1-C_{12} 亚烷基部分在该部分与 M^1 或 M^2 的马来酰亚胺或琥珀酰亚胺环系的亚氨基氮原子或 M^2 的琥珀酰亚胺环系水解后 M^3 的酰胺氮附连的同一个碳处被无环碱性单元所取代。



[0171] 在一些方面,环状碱性单元通过形式上环化无环碱性单元与 R^{a2} 而合并无环BU的结构, R^{a2} 为 $-A_R-A_0-$ 的 C_1-C_{12} 亚烷基部分的支化烷基部分并与无环碱性单元相对于 M^1/M^2 的酰亚胺氮原子或 M^3 的酰胺氮原子在 α 位的碳原子键合,从而形成螺环环系使得环状碱性单元合并到 A_R 的结构中而不是像当BU是无环的时那样为 A_R 的取代基。在这些方面,形式环化是与无环碱性单元的碱性胺氮,从而提供为任选被取代的对称或不对称螺 C_4-C_{12} 杂环的环状碱性单元,具体取决于两个 α 碳取代基中的相对碳链长度,其中的碱性氮现在是碱性的骨架杂原子。为了使该环化在环状碱性单元中基本上保持无环碱性单元的碱性性质,无环碱性单元的碱性氮原子应是伯胺或仲胺的而不应该是叔胺的,因为叔胺会在环状碱性单元的杂环中产生季铵化的骨架氮。在无环碱性单元向环状碱性单元的形式环化的该方面,为了基本上保持碱性氮帮助 L_{SS} 向 L_S 的转化中 M^2 向 M^3 的水解的能力,这些一级连接子中的所得环状碱性单元结构的碱性氮通常应定位为使得在碱性氮原子与 A_R 组分的 α 螺碳之间的中间碳原子不超过三个、通常为一个或两个。合并到 A_R 中的环状碱性单元及具有这些作为组分的 L_{SS} 和 L_S 将通过本发明的实施方案进一步描述。

[0172] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“水解增强部分”是指为 L_{SS} 部分及其水解产物 L_S 的任选取代基的吸电子基团或部分。当作为 A_R-A_0- 的取代基存在并因此为 L_{SS} 的另一组分时,水解增强[HE]部分为任选的第二拉伸子单元(A_0)或其亚基[HE],其中 A_R 与 M^2 部分的酰亚胺氮键合,使得[HE]的吸电子效应可增加该部分中琥珀酰亚胺羰基基团的亲电性以便其转化为 L_S 的 M^3 部分。当 A_R 分别合并环状碱性单元或被无环碱性单元所取代时,调节[HE]对 M^2 的羰基基团的通过诱导和任一类型BU的前述作用提高向 M^3 的水解速率的潜在作用使得在从包含结构 $M^1-A_R(BU)-[HE]-$ 的药物连接子化合物制备配体药物缀合物的过程中 M^1 的过早水解不会在可察觉的程度上发生。相反,BU和[HE]在受控的条件下(如当有意增加pH以减少碱性单元的质子化时)促进水解(即,配体药物缀合物化合物的 $-M^2-A_R(BU)-[HE]-$ 部分向其相应的 $-M^3-A_R(BU)-[HE]-$ 部分的转化)的组合作用应使得不需要过度摩尔过量的药物连接子化合物来补偿其 M^1 部分的水解。因此,靶向剂的反应性硫醇官能团的硫原子向 M^1 的马来酰亚胺环系的迈克尔加成——其提供与 M^2 的琥珀酰亚胺环系附连的靶向配体单元——通常以与 M^1 水解有效地竞争的速率进行。不受理论的束缚,但据信在低pH下,例如当BU的碱性胺呈TFA盐的形式时,药物连接子产物中 M^1 的过早水解比当使用适宜的缓冲剂将pH升至适合碱催化时要慢得多,并且可接受的摩尔过量的药物连接子化合物即可足够补偿由于在完成或接近完成靶向剂的反应性硫醇官能团的硫原子向药物连接子化合物的 M^1 部分的迈克尔加成的时间过程中发生的过早的 M^1 水解所致的任何损失。

[0173] 如先前所讨论,通过任一类型的碱性单元增强羰基水解取决于其官能团的碱性和该碱性官能团相对于 M^1/M^2 羰基基团的距离。通常,[HE]为羰基部分(即,酮或 $-C(=O)-$)或其他含羰基的官能团。当 A_0 包含HE时,HE有时位于 $-A_R-A_0-$ 的与 M^2 或自 M^2 衍生得到的 M^3 键合的碳原子的远端,并还提供 L_{SS} 或 L_S 与二级连接子(L_0)的共价附连。非酮的含羰基官能团包括酯、氨基甲酸酯、碳酸酯和脲。当[HE]为非酮的含羰基官能团时,该官能团的羰基部分(其与 L_0 共享)通常与 $-A_R-A_0-$ 的其余部分键合。在一些方面,HE部分可与 $-A_R-A_0-$ 的 A_R 共价键合的酰亚胺氮足够远以便对含 M^2 的部分的琥珀酰亚胺羰基-氮键的水解敏感性没有可辨识的影响或仅可观察到轻微的影响,而是主要受BU驱动。

[0174] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“拉伸子单元”是指连接子单元的一

级或二级连接子中将靶向配体单元与更靠近药物单元的连接子单元的其他中间组分物理分离开的有机部分。当一级连接子 (L_R) 为 L_{SS} 或 L_S 一级连接子时, A_R 拉伸子单元是该连接子中的必需组分。当从由无这些任选的拉伸子单元中之一或两者的 L_R 、 L_{SS} 或 L_S 一级连接子提供的配体单元释放的空间不足以有效地加工配体药物缀合物的季铵化药物连接子部分中的连接子单元以微管溶素化合物释放其季铵化药物单元时, 第一任选拉伸子单元 (A) 和/或第二任选拉伸子单元 (A_0) 的存在可能是必需的。或者, 或除空间释放外, 可包含这些任选的组分以便在制备药物连接子化合物时易于合成。第一或第二任选拉伸子单元 (A 或 A_0) 可各自为单一单元或可含多个子单元。通常, A 或 A_0 为一个不同的单元或具有 2 至 4 个不同的子单元。

[0175] 在一些方面, 当 L_R 为 L_{SS}/L_S 时, 除了与药物连接子化合物的 M^1 或配体药物缀合物化合物的 M^2/M^3 的共价附连外, A_R 还任选地通过 A_0 与二级连接子键合, 其中 A_0 (作为 A_R 的取代基并因此是 L_{SS}/L_S 的一个组分) 为含羰基的官能团, 其可用作水解增强 (HE) 单元以改善 L_{SS} 向 L_S 的转化速率, 该转化由合并到 A_R 中的环状碱性单元或由作为 A_R 的取代基的无环碱性单元催化。在这些方面中的一些中, 在其中 L_R 为 L_{SS} 或 L_S 的通式 $L-(L_R-B_b-(A-W-Y-D^+))_n$ 的配体药物缀合物或其中 L_R 为 L_{SS} 、有时以 L_R' 和 L_{SS}' 指示的通式 $L_R-B_b-(A_a-W-Y-D^+)_n$ 的药物连接子化合物中 (其变量基团如其他地方所定义), 当下标 n 为 2 或更大时, 其要求下标 b 为 1, A_R 或 A_R-A_0 通过二级连接子 (L_0) 的支化单元与 L_0 键合。在其他方面, 如果下标 n 为 1, 其要求下标 b 为 0, 则 L_{SS}/L_S 或 L_{SS}' 的 A_R 通过 L_{SS}/L_S 或 L_{SS}' 的任选第二拉伸子单元 (A_0) 与二级连接子 (L_0) 键合, 或者 L_{SS}/L_S 或 L_{SS}' 的 A_R 或 A_0 通过 L_0 的第一任选拉伸子单元 (A) (当下标 a 为 1 时) 或通过 W (当下标 a 为 0 时) 与 L_0 键合并且组分 W 、 Y 和 D^+ 线性排列 (即, 排列为 $-W-Y-D^+$), 其中 W 为肽可裂解单元。在还其他方面, L_{SS} 或 L_S 的 A_R 或 A_0 与式 $-Y(W')$ 的葡糖苷酸单元中的 Y 键合并正交排列 (即, 排列为 $-Y(W')-D^+$) (当下标 a 为 0 时) 或与 L_0 的 A 键合 (当下标 a 为 1 时)。

[0176] 在其他方面, L_R 不为 L_{SS}/L_S , 但还是包含 M^1/M^2 部分或一些其他的 L_b/L_b' 部分, 故不需要 A_R 组分; 并因此, 药物连接子化合物的 L_b' 或配体药物缀合物的 L_b 分别与 A 或 A_0 (其现在是 A 的子单元) 附连, 具体取决于 A_0 的存在与否。或者, 当 A 和 A_0 均不存在时, L_R 包含 L_b/L_b' 并与 W (当 W 为肽可裂解单元时) 或 Y (当 W 为式 $-Y(W)$ 的葡糖苷酸单元时) 附连。

[0177] 在一些方面, 二级连接子的 A 或一级连接子的 A_0 、或任一这些拉伸子单元的子单元具有式 $-L^P(PEG)-$, 其中 L^P 为平行连接单元, PEG 为如其他地方所定义的 PEG 单元。因此, 配体药物缀合物或药物连接子化合物中的一些连接子单元含有式 $-L^P(PEG)-W-Y-$, 其中在配体药物缀合物或药物连接子化合物的通式中下标 a 为 1 并且 A 或其子单元为 $-L^P(PEG)-$, 并且其中 W 为肽可裂解单元, 或者含有式 $-L^P(PEG)-Y(W')$, 其中在所述通式中下标 a 为 1 并且 A 或其子单元为 $-L^P(PEG)-$, 其中 $-Y(W')$ 为葡糖苷酸单元。

[0178] 通常, 当下标 a 为 1 时, 第一任选拉伸子单元 (A) 存在并具有一个碳原子或二至六个连续的碳原子, 当下标 b 为 0 时, 所述碳原子将 A 分别连接到一级连接子的 A_R 或第二任选拉伸子单元 (A_0), 具体取决于 A_0 的存在与否, 而当下标 b 为 1 时, 所述碳原子通过一个官能团将 A 连接到 B 并通过另一官能团将 A 连接到二级连接子内的 W (其中 W 为肽可裂解单元) 或葡糖苷酸单元的 Y 。在一些方面, 下标 a 为 0, 故不存在第一拉伸子单元, 或下标 a 为 1, 其中 A 以 α -氨基酸、 β -氨基酸或其他含胺的酸残基存在, 故 A 通过酰胺官能团与 A_R 、 A_0 或 B 键合并与 W 或 $-Y(W')$ 的 Y 键合。在其他方面, 当 A_0 存在并由水解增强单元 [HE] 组成或包含水解增强单元

[HE]时,A与 A_0 键合。

[0179] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“支化单元”是指三官能有机部分,其是连接子单元(LU)的任选组分。当配体药物缀合物化合物或药物连接子化合物中不止一个、通常2、3或4个季铵化微管溶素药物单元与季铵化药物连接子部分的连接子单元(LU)附连时,存在支化单元(B)。在具有前述通式的配体药物缀合物中,当 B_0 的下标b为1时指示支化单元的存在,这在该式中的下标n大于1时发生。支化单元是至少三官能的以便合并到二级连接子单元(L_0)中。在其中n为1的方面,支化单元不存在,如当下标b为0时所指示。由于每个LU多个 D^+ 单元而具有支化单元的药物连接子或配体药物缀合物化合物具有含式 $-B-A_a-W-Y-$ 的连接子单元,其中下标a为0或1并且W为肽可裂解单元,或具有含式 $-B-A_a-Y(W')-$ 的连接子单元,当W为式 $-Y(W')$ 的葡糖苷酸单元时,其中下标a为0或1。由于A可含式 $-L^P$ (PEG)-,故在这些情况下连接子单元可含式 $-L^P$ (PEG)-W-Y-或 $-L^P$ (PEG)-Y(W')-(当下标b为0时)或者式 $-B-L^P$ (PEG)-W-Y-或 $-B-L^P$ (PEG)-Y(W')-(当下标b为1时)。

[0180] 在一些方面,具有官能化侧链的天然或非天然氨基酸或其他含胺的酸化合物充当支化单元。在一些方面,B为L-或D-构型的赖氨酸、谷氨酸或天冬氨酸部分,其中分别是 ϵ -氨基、 γ -羧酸或 β -羧酸官能团与它们的氨基和羧酸端基一道互连B与LU的其余部分。

[0181] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“可裂解单元”是指在连接子单元内提供反应性位点的有机部分,其中与在异常细胞的位点处通常不存在或远离异常细胞的位点的正常细胞相比在异常细胞(如过度增殖细胞或过度刺激的免疫细胞)内或周围对该位点的反应性更高以便作用于连接子单元的该反应性位点。在一些方面,此更高的反应性是由于异常细胞的位点处或异常细胞内更大量的酶促或非酶促活性,并且发生的程度足以在从具有该连接子单元的配体药物缀合物化合物释放季铵化微管溶素药物单元时通过优先将异常细胞暴露于细胞毒性或细胞抑制的微管溶素化合物而提供免疫选择性细胞毒性。以微管溶素化合物释放的 D^+ 的暴露通过对具有该可裂解单元的连接子单元的酶促或非酶促作用引发。在本发明的一些方面,可裂解单元含有可被其活性或丰度在过度增殖、免疫刺激或其他异常细胞内或周围要比正常细胞或远离异常细胞的位点的正常细胞的附近内大的酶裂解的反应性位点,以提供免疫选择性细胞毒性。在本发明的这些方面中的一些中,可裂解单元是蛋白酶的底物,故W为肽可裂解单元,在一些方面,其是调节蛋白酶的底物。在其他方面,可裂解单元为式 $-Y(W')$ 的葡糖苷酸单元,其替换配体药物缀合物或药物连接子化合物的通式中的W,其中葡糖苷酸单元为糖苷酶的底物。在任一这些方面,蛋白酶或糖苷酶有时在细胞内位于靶细胞中(即,可裂解单元的反应性位点为可被蛋白酶裂解的肽键或可被糖苷酶裂解的糖苷键),或者可裂解单元的肽键或糖苷键能够被细胞内调节蛋白酶、水解酶或糖苷酶而不是血清蛋白酶、水解酶或糖苷酶选择性裂解。在这些方面中的一些中,在配体药物缀合物化合物向被靶向的异常细胞中细胞内在化之后该反应性位点更可能被酶促操作。

[0182] 提供可裂解键的官能团包括例如但不限于形成酰胺键的羧酸或氨基基团,如在对优先由异常细胞而不是正常细胞产生或分泌的蛋白酶或被靶向细胞内的调节蛋白酶的酶促裂解敏感的肽键中。提供可裂解键的其他官能团见于具有配糖键的糖或碳水化合物中,该配糖键是糖苷的底物,其有时可优先由异常细胞而不是正常细胞产生。或者,加工连接子单元以以微管溶素化合物释放季铵化微管溶素药物单元所需的蛋白酶或糖苷酶不必优先

由异常细胞而不是正常细胞产生,前提条件是正常细胞不以将因以微管溶素化合物过早释放 D^+ 而导致不期望的副作用的程度分泌该加工酶。在其他情况下,可分泌所需的蛋白酶或糖苷酶,但为了避免不期望的药物过早释放,本发明的一些方面通常需要加工酶在异常细胞附近分泌并保持定域于该环境,无论是由异常细胞产生的还是由附近的正常细胞响应于异常细胞所导致的异常环境而产生的。在该方面,为肽可裂解单元的W或葡萄糖苷酸单元的W'将在异常细胞的环境中或内而不是自由流通的酶中或内被选择分别优先被蛋白酶或糖苷酶作用。在这些情况下,配体药物缀合物化合物不太可能在非预期的正常细胞附近以微管溶素化合物释放 D^+ ,也不会以任何可察觉的程度内在化到确实会细胞内产生但不以任何可察觉的程度分泌旨在被内在化的配体药物缀合物化合物作用的酶的正常细胞中,因为这样的细胞不太可能表现出被该化合物进入所需的被靶向部分,也不太可能具有足够拷贝数的该被靶向部分。

[0183] 在一些方面,配体药物缀合物或药物连接子化合物的通式中的W为包含氨基酸残基的肽可裂解单元或者包含一个或多个氨基酸序列或由一个或多个氨基酸序列组成,这些氨基酸为异常细胞内存在的蛋白酶或定域于这些异常细胞的环境的蛋白酶提供底物。因此,W可包含通过与自消去间隔子单元(Y)的PAB或PAB-型部分的酰胺键合并到连接子单元中的二肽、三肽、四肽、五肽、六肽、七肽、八肽、九肽、十肽、十一肽或十二肽部分或由其组成,其中所述肽提供该蛋白酶的识别序列。在这些方面中的一些中,蛋白酶为如本文进一步描述的细胞内蛋白酶,其作用于已被内在化到被靶向细胞中的配体药物缀合物化合物的肽可裂解单元。

[0184] 在其他方面,配体药物缀合物或药物连接子化合物通式中的W被替换为 $-Y(W')-$,其被称为葡萄糖苷酸单元,其中W'为碳水化合物部分(Su),其通过任选被取代的杂原子(E')以糖苷键与葡萄糖苷酸单元的自消去间隔子单元(Y)的PAB或PAB-型部分附连,该糖苷键可被优先由异常细胞产生或见于这样的细胞中的糖苷酶裂解,具有该间隔子单元和碳水化合物部分的配体药物缀合物化合物因异常细胞上被靶向部分的存在而对这样的细胞具有选择性进入性。

[0185] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“天然氨基酸”是指天然存在的氨基酸,即精氨酸、谷氨酰胺、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、赖氨酸、甘氨酸、丙氨酸、组氨酸、丝氨酸、脯氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸、亮氨酸、天冬酰胺、异亮氨酸和缬氨酸或其残基,呈L或D-构型,上下文另有指定或暗示除外。

[0186] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“非天然氨基酸”是指含有 α -氨基的酸或其残基,其具有天然氨基酸的基本结构,但具有天然氨基酸中不存在的与 α 碳附连的侧链基团。

[0187] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“非经典氨基酸”是指其胺取代基不与相对于羧酸在 α 位的碳键合并因此不是 α -氨基酸的含胺酸化合物。非经典氨基酸包括其中在天然氨基酸或非天然氨基酸中的羧酸和氨基官能团之间插入了亚甲基的 β -氨基酸。

[0188] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“肽”是指两个或更多个氨基酸的聚合物,其中一个氨基酸的羧酸基团与肽序列中的下一个氨基酸的 α -氨基基团形成酰胺键。在酰胺的定义中还提供了制备多肽中的酰胺键的方法。肽可包含呈L-或D-构型的天然存在的氨基酸或者非天然或非经典氨基酸。

[0189] 如本文所定义,“蛋白酶”是指能够酶促裂解羰基-氮键如通常见于肽中的酰胺键的蛋白质。蛋白酶分为六大类:丝氨酸蛋白酶、苏氨酸蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶、谷氨酸蛋白酶、天冬氨酸蛋白酶和金属蛋白酶,以主要负责裂解其底物的羰基-氮键的活性位点中的催化残基而得名。蛋白酶的特征在于各种特异性,特异性取决于羰基-氮键的N-末端和/或C-末端侧的残基的身份和各种分布。

[0190] 当W为包含酰胺或可被蛋白酶裂解的其他含羰基-氮的官能团的肽可裂解单元时,该裂解的位点通常限于将被发现于过度增殖细胞或过度刺激的免疫细胞中、或其中存在过度增殖细胞或过度刺激的免疫细胞的环境所特有的名义上正常的细胞内的蛋白酶识别的那些。在这些情况下,蛋白酶不一定需要优先存在于或以更高的丰度见于配体药物缀合物所靶向的细胞中,因为缀合物进入到不优先具有靶向部分的那些细胞中的进入性更差。其他时候,蛋白酶优先由异常细胞或由其中发现这些异常细胞的环境中的名义上正常的细胞分泌,而不由周边的处于其中不存在异常细胞的其典型环境中的正常细胞分泌。因此,在其中分泌蛋白酶的这些情况下,有必要要求蛋白酶优先存在于或以更高的丰度见于缀合物所靶向的细胞附近而不是远处的正常细胞附近。

[0191] 当合并到配体药物缀合物中时,包含为肽可裂解单元的W的肽将向蛋白酶呈递识别序列,该蛋白酶裂解W中的羰基-氮键,导致连接子单元的断裂而使得含叔胺的药物从D⁺释放。有时,识别序列由相比于正常细胞由于异常细胞的靶向故缀合物具有优先进入性的异常细胞中存在的或优先由异常细胞而不是正常细胞产生的细胞内蛋白酶选择性地识别,以选择性地期望的作用位点递送药物。通常,肽耐受流通的蛋白酶以最大限度地减少呈微管溶素化合物形式的D⁺的过早排出并因此最大限度地减少不希望有的对该化合物的全身性暴露。通常,肽将在其序列中具有一个或多个非天然或非经典氨基酸以具有该耐受性。通常,被由异常细胞产生的蛋白酶特异性裂解的酰胺键为N-酰苯胺,其中该N-酰苯胺的氮为自消去间隔子单元的自消去部分的新生给电子杂原子(即,J),自消去间隔子单元的结构将在其他地方描述。因此,蛋白酶对W中这样的肽序列的作用导致通过涉及自消去部分的(杂)亚芳基组分的1,4-或1,6-消除而从连接子片段以微管溶素化合物释放D⁺。

[0192] 调节蛋白酶通常位于细胞内并且对于调节有时在异常细胞中变得反常或失调的细胞活性是必需的。在一些情况下,当W被导向在细胞内具有优先分布的蛋白酶时,该蛋白酶为调节蛋白酶,其牵涉在细胞维持和增殖中。在一些情况下,这些蛋白酶包括溶酶体蛋白酶或组织蛋白酶。组织蛋白酶包括丝氨酸蛋白酶、组织蛋白酶A、组织蛋白酶G、天冬氨酸蛋白酶、组织蛋白酶D、组织蛋白酶E和半胱氨酸蛋白酶、组织蛋白酶B、组织蛋白酶C、组织蛋白酶F、组织蛋白酶H、组织蛋白酶K、组织蛋白酶L1、组织蛋白酶L2、组织蛋白酶O、组织蛋白酶S、组织蛋白酶W和组织蛋白酶Z。Turk, V. et al. *Biochem. Biophys. Acta* (2012) 1824:66-88 描述了用于合并到肽可裂解单元中的为半胱氨酸蛋白酶的溶酶体蛋白酶的识别序列。

[0193] 在其他方面,当W为被导向优先细胞外分布在过度增殖或过度刺激的免疫细胞附近的蛋白酶的肽可裂解单元时,由于优先由这样的细胞分泌或由其分泌是过度增殖或过度刺激的免疫细胞的环境所特有的邻近细胞分泌,故该蛋白酶通常为金属蛋白酶。通常,这些蛋白酶牵涉在组织重建中,其有助于过度增殖细胞的侵袭性或过度活化的免疫细胞的不期望积聚,从而导致这样的细胞的进一步募集。

[0194] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“间隔子单元”是指配体药物缀合物

或药物连接子化合物的连接子单元内二级连接子 (L_0) 中的组分, 其与季铵化微管溶素药物单元 (D^+) 共价键合, 在一些方面还与第一任选拉伸子单元 (A) 共价键合 (如果在配体药物缀合物或药物连接子化合物通式中下标b为0的话) 或与支化单元 (B) 共价键合 (如果这些式中的任何一个中下标b为1的话) 或与第二任选拉伸子单元 (A_0) 共价键合 (如果A和B不存在的话, 即下标a和b均为0) 或与含 L_{SS}/L_S 的连接子单元中的 A_R 共价键合 (如果这些其他连接子单元组分一个都不存在的话)。在一些方面, Y与W和 D^+ 共价键合, 其中W为肽可裂解单元而Y能够自消去使得Y为自消去间隔子单元。在其他方面, Y为式-Y (W') 的葡糖苷酸单元的组分, 其中与 W' 键合的Y为自消去间隔子单元以便在 W' 与Y之间的糖苷键裂解后以微管溶素化合物释放 D^+ 。

[0195] 通常, 在一种构型中, 配体药物缀合物或药物连接子化合物通式中W、Y和 D^+ 线性排列, D^+ 与Y键合, 其中W为肽可裂解单元, 使得作用于W上的蛋白酶作用引发 D^+ 以微管溶素化合物的释放。通常, 在其中配体药物缀合物或药物连接子化合物含有式-Y (W') - 的葡糖苷酸单元的另一种构型中, 其中配体药物缀合物或药物连接子化合物通式中二级连接子 (L_0) 内的W被替换为该单元, 其中葡糖苷酸单元的 W' 和 D^+ 与Y共价键合, 其中Y为自消去间隔子单元, 并且Y继而还与A/ A_R 、B、 A_0 或 L_R 键合 (具体取决于A、B和/或 A_0 的存在与否) 使得 W' 与 L_0 的其余部分正交。同前面一样, 糖苷酶作用导致Y的自消去而以游离的细胞毒性或细胞抑制的药物微管溶素化合物释放 D^+ 。在任一构型中, Y还可用来将肽可裂解单元或葡糖苷酸的裂解位点与 D^+ 分开以避免来自该单元的空间相互作用, 这种空间相互作用会干扰W/ W' 的裂解。

[0196] 通常, 自消去间隔子单元包含与如本文所定义的季铵化微管溶素药物单元 (D^+) 键合的PAB或PAB-型部分或由其组成, 以便肽可裂解单元或葡糖苷酸的酶促加工活化自消去PAB或PAB-型部分的自破坏, 从而引发季铵化微管溶素药物单元以微管溶素化合物的释放。在一些方面, 自消去间隔子单元的PAB或PAB-型部分与 D^+ 共价键合并通过可被蛋白酶裂解的酰胺 (或N-酰苯胺) 官能团与为肽可裂解单元的W键合, 而在其他方面, PAB或PAB-型部分与 D^+ 共价键合并通过可被糖苷酶裂解的糖苷键与葡糖苷酸单元的 W' 键合。

[0197] 在任一这些方面中, 季铵化微管溶素药物单元通过其N-末端组分的季铵化骨架氮原子与自消去间隔子单元的PAB或PAB-型部分直接附连。在一些方面, 季铵化微管溶素药物单元的N-末端组分中的季铵化氮为饱和的5-或6-元杂环环系如N-烷基-哌可酸残基的季铵化氮。

[0198] 在上述方面中的一些中, 自消去间隔子单元 (Y) 的PAB或PAB-型部分与季铵化微管溶素药物单元 (D^+) 附连并通过酰胺或N-酰苯胺官能团与W附连, 由于Y的PAB或PAB-型部分的自发自破坏, 故作用于该官能团上的酶促作用导致 D^+ 的释放而提供微管溶素化合物。在其他方面, 自消去间隔子单元 (Y) 的PAB或PAB-型部分与季铵化微管溶素药物单元 (D^+) 附连并通过糖苷键与葡糖苷酸的 W' 附连, 使得由于Y的PAB或PAB-型部分的自发自破坏, 故该键的裂解引发 D^+ 的释放而提供微管溶素化合物。

[0199] 如本文所用, “自消去部分”是指间隔子单元 (Y) 内的双官能部分, 其中所述自消去部分通过该季铵化药物单元的饱和的含氮杂环组分的季铵化骨架氮与 D^+ 共价附连 (其中该杂环组分对应于微管溶素N-末端组分), 并且还通过任选被取代的杂原子 (J) 与W的氨基酸残基共价附连, 其中W为肽可裂解单元, 或通过任选被取代的杂原子糖苷杂原子 (E') 与式-Y (W') - 的葡糖苷酸单元的 W' 的碳水化合物部分 (Su) 键合, 以便自消去部分与这些季铵化药

物连接子组分合并成除非活化否则通常稳定的三方分子,其中J或E'的这种取代是允许的并与活化时如本文所述的自消去所需要的给电子性一致。

[0200] 活化时,与W(其中W为肽可裂解单元)的共价键或替换W的式-Y(W')-的葡萄糖苷酸单元中的W'的糖苷键被裂解使得D⁺通过自消去间隔子单元的PAB或PAB-型部分的自破坏而自发地从三方分子分离,导致以微管溶素化合物释放D⁺,该微管溶素化合物不再具有季铵化氮。在任一这些方面中,在一些情况下,Y的自破坏在配体药物缀合物化合物的细胞内在化之后发生,所述配体药物缀合物化合物包含季铵化微管溶素药物单元(D⁺)和具有自消去间隔子单元的连接子单元,其中自消去间隔子单元的PAB或PAB-型部分与D⁺键合。

[0201] 在一些方面,介于D⁺与Y的任选被取代的杂原子J(其中J与为肽可裂解单元的W键合)之间的自消去间隔子单元的PAB或PAB-型部分的组分具有式-C₆-C₂₄亚芳基-C(R⁹)(R⁹)-、-C₅-C₂₄杂亚芳基-C(R⁹)(R⁹)-、-C₆-C₂₄亚芳基-C(R⁹)=C(R⁹)-或-C₅-C₂₄杂亚芳基-C(R⁹)=C(R⁹)-,任选被取代,其中R⁹独立地选择,为如本发明的实施方案所描述。通常,中间组分为C₆-C₁₀亚芳基-CH₂-或C₅-C₁₀杂亚芳基-CH₂-,其中所述(杂)亚芳基任选被取代。

[0202] 在其他方面,替换W并介于D⁺与W'中任选被取代的杂原子E'之间的式-Y(W')-的葡萄糖苷酸单元中自消去间隔子单元(Y)的PAB或PAB-型部分的组分具有式-C₆-C₂₄亚芳基-C(R⁹)(R⁹)-、-C₅-C₂₄杂亚芳基-C(R⁹)(R⁹)-、-C₆-C₂₄亚芳基-C(R⁹)=C(R⁹)-或-C₅-C₂₄杂亚芳基-C(R⁹)=C(R⁹)-,任选被取代,并通常为C₆-C₁₀亚芳基-CH₂-或C₅-C₁₀杂亚芳基-CH₂-,其中R⁹独立地选择,为如本发明的实施方案所描述,其(杂)亚芳基也在具有基于葡萄糖苷酸的连接子单元的药物连接子化合物中被L_R-A_a-所取代或在具有基于葡萄糖苷酸的连接子单元的配体药物缀合物化合物中被-L_R-A_a-所取代并另外任选被取代,其中A为第一任选的拉伸子单元,下标a为0或1,并且L_R为一级连接子。在这些方面,-L_R-A_a-通过任选被取代的杂原子(J')或包含J'的官能团(其独立地选自E')与PAB或PAB-型部分的(杂)亚芳基组分键合。

[0203] 在任一方面,在J与W之间的蛋白酶可裂解键裂解时或在W'的糖苷酶可裂解键裂解时,自消去间隔子单元的PAB或PAB-型部分的中间组分能够通过1,4或1,6-消除发生断裂形成亚氨基-醌甲基化物或相关结构,伴随D⁺的释放。在一些方面,具有前述与J或与W'和-L_R-A_a-键合的中间(杂)亚芳基组分的自消去间隔子单元由任选被取代的对氨基苄醇(PAB)部分、邻或对氨基苄基乙缩醛或其他在电子上与PAB基团相似的芳族化合物(即,PAB-型)如2-氨基咪唑-5-甲醇衍生物(参见例如Hay et al.,1999,Bioorg.Med.Chem.Lett.9:2237)或其中对氨基苄醇(PAB)部分的苯基基团被替换为杂亚芳基的那些示例。

[0204] 在葡萄糖苷酸单元中,与W'和-C(R⁹)(R⁹)-D⁺或-C(R⁹)=C(R⁹)-D⁺键合的中间(杂)亚芳基有时被吸电子基团所取代,吸电子基团有时可增加糖苷裂解的速率,但由于作为自消去部分的断裂的强制性副产物产生的醌-甲基化物中间体的去稳定作用,故可降低间隔子单元的自消去部分断裂而以微管溶素化合物释放D⁺的速率。

[0205] 不受理论的束缚,但基于肽可裂解的连接子单元中自消去间隔子单元的PAB或PAB-型部分的中心亚芳基或杂亚芳基基团的芳族碳被J所取代,其中J的给电子杂原子与基于肽可裂解的连接子单元中W的裂解位点附连使得该杂原子的给电子能力减弱(即,EDG能力因自消去间隔子单元的PAB或PAB-型部分合并到基于肽可裂解的连接子单元中而被掩盖)。(杂)亚芳基的其他必需取代基为与季铵化微管溶素药物单元(D⁺)的季铵化氮原子附连的任选被取代的苄型碳,其中所述苄型碳与中心(杂)亚芳基的另一芳族碳原子附连,其

中带有减弱的给电子杂原子的芳族碳与该另一芳族碳原子相邻(即,1,2-关系)或隔开两个位置(即,1,4-关系)。

[0206] 同样,在基于葡糖苷酸的连接子单元中,其自消去间隔子单元的PAB或PAB-型部分的中心(杂)亚芳基基团通过糖苷键被 W' 所取代,其中该键的任选被取代的杂原子(E')的给电子能力减弱(即,EDG能力因自消去间隔子单元的PAB或PAB-型部分合并到基于葡糖苷酸的连接子单元中而被掩盖)。(杂)亚芳基的其他必需取代基为(1)药物连接子化合物中式 L_R-A_a- 或配体药物缀合物化合物中式 $-L_R-A_a-$ 的连接子单元的其余部分,其与中心(杂)亚芳基的第二芳族碳原子附连,和(2)与季铵化微管溶素药物单元(D^+)的季铵化氮原子附连的苄型碳,其中所述苄型碳还与中心(杂)亚芳基的第三芳族碳原子附连,其中带有减弱的给电子杂原子的芳族碳与该第三芳族碳原子相邻(即,1,2-关系)或隔开两个位置(即,1,4-关系)。

[0207] 在任一类型的连接子单元中,EDG杂原子选择为使得在加工为肽可裂解单元的 W 或替换 W 的葡糖苷酸单元的 W' 的裂解位点时,被掩盖的杂原子的给电子能力将恢复,从而触发1,4-或1,6-消除而从苄型取代基以微管溶素化合物驱出 $-D^+$ 。示例性但非限制性的自消去部分和具有这些自消去部分的自消去间隔子单元由本发明的实施方案示例。

[0208] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“糖苷酶”是指能够酶促裂解糖苷键的蛋白质。通常,待裂解的糖苷键以配体药物缀合物或药物连接子化合物的可裂解单元存在于葡糖苷酸单元中。有时,作用于配体药物缀合物的糖苷酶在相比于正常细胞配体药物缀合物具有优先进入性(这可归因于其配体单元的靶向能力)的过度增殖细胞、过度活化免疫细胞或其他异常细胞中细胞内存在。有时,与正常细胞相比,糖苷酶对异常细胞更具特异性或优先由异常细胞分泌,或与在预期施用配体药物缀合物的受试者的血清中通常发现的糖苷酶的量相比在异常细胞附近以更高的量存在。通常,葡糖苷酸单元(其具有式 $-W'(Y)-$)内的糖苷键通过任选被取代的杂原子(E')将碳水化合物部分(Su)的异头碳与自消去拉伸子单元(Y)相连(使得 W' 为 $Su-E'-$),并受糖苷酶的作用。在一些方面,与碳水化合物部分(Su)形成糖苷键的 E' 为自消去的拉伸子单元(Y)中自消去部分的酚氧原子,使得该键的糖苷裂解触发 D^+ 的1,4-或1,6-消除而释放微管溶素化合物。

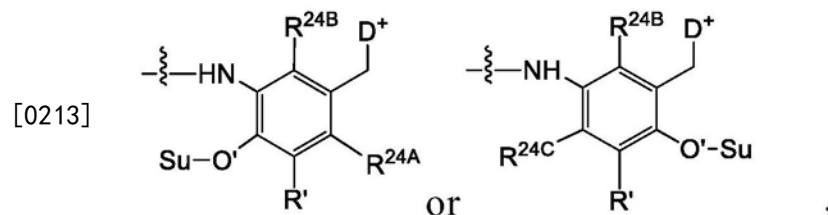
[0209] 在其中 W 为葡糖苷酸单元(其具有式 $-Y(W')-$)的一些方面,具有该可裂解单元的药物连接子化合物由式 $L_R-B_b-(A_a-Y(W')-D^+)_n$ 、包括 $L_{SS}-B_b-(A_a-Y(W')-D^+)_n$ 表示,其中 L_{SS} 为 $M^1-A_R(BU)-A_0-$,而配体药物缀合物由 $L-(L_R-B_b-(A_a-Y(W')-D^+)_n)_p$ 、包括 $L-(L_{SS}-B_b-(A_a-Y(W')-D^+)_n)_p$ 或 $L-(L_S-B_b-(A_a-Y(W')-D^+)_n)_p$ 表示,其中 L_{SS} 为 $M^2-A_R(BU)-A_0$ 而 L_S 为 $M^3-A_R(BU)-A_0-$,其中 A_0 为第二任选拉伸子单元,在一些方面,其至少部分地充当水解增强[HE]单元, A 为第一任选拉伸子单元,其中在一些方面 A 或其子单元具有式 $-L^P(PEG)-$,其中 $-L^P$ 和PEG分别为如本文针对平行连接单元和PEG单元所定义;BU表示无环或环状碱性单元,下标 a 和 b 独立地为0或1,下标 n 为1、2、3或4,其中 B 为支化单元并在当下标 n 为2、3或4时存在使得下标 b 为1并且其中 A 为第一拉伸子单元,当下标 a 为1时。

[0210] 在这些方面中的一些中, $-Y(W')-$ 具有式 $(Su-O')-Y-$,其中 Su 为碳水化合物部分, Y 为具有PAB或PAB-型自消去部分的自消去间隔子单元,其以糖苷键与 Su 键合,其中作为 E' 的 O' 表示可被糖苷酶裂解的糖苷键的氧原子,其中季铵化微管溶素药物(D^+)单元的季铵化氮原子与 Y 的自消去部分直接键合,并且其中 $Su-O'-$ 与 Y 的自消去部分的任选被取代的(杂)亚

芳基附连,而 D^+ 通过任选被取代的苄型碳与该(杂)亚芳基附连使得 D^+ 的自消去释放被引发,从而提供微管溶素化合物。虽然这样的 $-Y(W')$ -部分被称为葡萄糖苷酸单元,但 W' 的Su不限于葡萄糖苷酸残基。

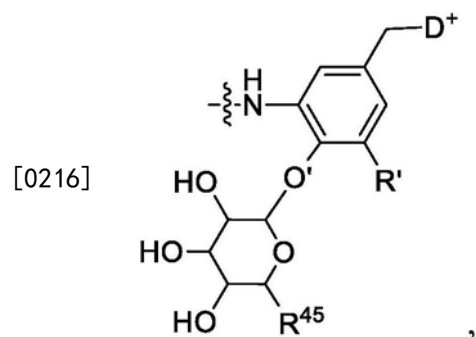
[0211] 通常,具有式 $(Su-O'-Y)-$ (其中 $-O'$ -表示糖苷键的氧而Su为碳水化合物部分)的葡萄糖苷酸单元由本文针对自消去间隔子单元(Y)所述的结构表示,其中与Y的PAB或PAB-型部分的中心(杂)亚芳基部分键合的 E' 为氧原子,该杂原子通过碳水化合物部分(Su)的异头碳原子与该碳水化合物部分键合。

[0212] 在一些方面,与 D^+ 附连的这样的部分包括式 $-(Su-O')-Y-D^+$ 的那些,其具有结构:



[0214] 其中 R^{24A} 、 R^{24B} 和 R^{24C} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、其他EDG、卤素、硝基和其他EWG,或者左侧结构中的 R^{2A} 和 R' 或右侧结构中的 R^{24C} 和 R' 与它们所附连的芳族碳一起限定苯并稠合 C_5-C_6 碳环,并选择为使得通过糖苷酶的酶促作用从糖苷键释放的酚-OH的给电子能力、对被糖苷酶选择性裂解的敏感性和由通过1,4-或1,6-消除的断裂产生的亚氨基-醌甲基化物中间体的稳定性与 D^+ 的离去能力得到平衡以便以微管溶素化合物释放 D^+ 合适地高效进行。上述结构中的 $(Su-O')-Y$ -部分为式 $-Y(W')$ -的代表性葡萄糖苷酸单元。当糖苷键为葡萄糖苷酸时,能够酶促裂解该糖苷键的糖苷酶为葡萄糖苷酸酶。

[0215] 在这些方面中的一些中, $-(Su-O')-Y-D^+$ 具有结构:

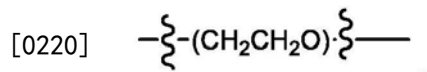


[0217] 其中 D^+ 对应于或合并微管溶素化合物; R^{45} 为-OH或 $-CO_2H$ 。这些及其他葡萄糖苷酸单元的进一步描述由本发明的实施方案提供。

[0218] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“碳水化合物部分”是指具有经验式 $C_m(H_2O)_n$ (其中n等于m)、以其半缩醛形式含醛部分的单糖或其衍生物的一价基团,其中该式内的 CH_2OH 部分已被氧化成羧酸(例如,来自葡萄糖中的 CH_2OH 基团的氧化的葡萄糖醛酸)。通常,碳水化合物部分(Su)为环状己糖如吡喃糖或环状戊糖如呋喃糖的一价基团。通常,吡喃糖为呈 β -D构象的葡萄糖苷酸或己糖。在一些情况下,吡喃糖为 β -D-葡萄糖苷酸部分(即,经由可被 β -糖苷酶裂解的糖苷键与自消去间隔子单元的自消去部分连接的 β -D-葡萄糖醛酸)。有时,碳水化合物部分是未取代的(例如,为天然存在的环状己糖或环状戊糖)。其他时候,碳水化合物部分可以是 β -D-葡萄糖苷酸衍生物,例如,其中一个或多个、通常1或2个其羟基部分被独

立地替换为选自卤素和C₁-C₄烷氧基的部分的葡糖醛酸。

[0219] 如本文所用,“PEG单元”是指包含聚乙二醇部分(PEG)的基团,聚乙二醇部分有着重复的乙二醇亚基,具有式



[0221] PEG包括多分散PEG、单分散PEG和离散PEG。多分散PEG是尺寸和分子量的异质混合物,而单分散PEG通常是从异质混合物纯化的并因此提供单一链长度和分子量。离散PEG为以逐步方式而非经由聚合过程合成的化合物。离散PEG提供具有限定和指定链长的单一分子。

[0222] PEG单元包含至少2个亚基、至少3个亚基、至少4个亚基、至少5个亚基、至少6个亚基、至少7个亚基、至少8个亚基、至少9个亚基、至少10个亚基、至少11个亚基、至少12个亚基、至少13个亚基、至少14个亚基、至少15个亚基、至少16个亚基、至少17个亚基、至少18个亚基、至少19个亚基、至少20个亚基、至少21个亚基、至少22个亚基、至少23个亚基或至少24个亚基。一些PEG单元包含至多72个亚基。

[0223] 如本文所用,“PEG封端单元”为终止PEG单元的自由和未固定端的有机部分或官能团,并且在一些方面不为氢以保护或降低未固定端的化学反应性。在这些方面,PEG封端单元为甲氧基、乙氧基或其他C₁-C₆醚,或为-CH₂-CO₂H或其他合适的部分。醚、-CH₂-CO₂H、-CH₂CH₂CO₂H或其他合适的有机部分因此充当PEG单元的末端PEG亚基的端盖。

[0224] 如本文所用,术语“细胞内裂解的”、“细胞内裂解”等是指在被靶向细胞内发生在配体药物缀合物等上的代谢过程或反应,由此季铵化微管溶素药物单元与缀合物的配体单元之间通过其连接子单元的共价附连被断开,导致在被靶向细胞内D⁺以微管溶素化合物的释放。

[0225] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“血液恶性肿瘤”是指源自淋巴或骨髓来源的细胞的血细胞肿瘤并与术语“液体肿瘤”同义。血液恶性肿瘤可分为惰性、中度侵袭性或高度侵袭性。

[0226] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“淋巴瘤”是指通常从淋巴来源的过度增殖细胞发展而来的血液恶性肿瘤。淋巴瘤有时分为两种主要类型:霍奇金淋巴瘤(HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)。淋巴瘤也可根据按表型、分子或细胞发生标记最类似于癌细胞的正常细胞类型来分类。该分类下的淋巴瘤亚型包括但不限于成熟B细胞肿瘤、成熟T细胞和自然杀伤(NK)细胞肿瘤、霍奇金淋巴瘤和免疫缺陷相关性淋巴增生性疾病。淋巴瘤亚型包括前体T细胞淋巴瘤母细胞淋巴瘤(由于T细胞淋巴瘤母细胞在骨髓中产生,故有时称为淋巴瘤母细胞性白血病)、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、B细胞慢性淋巴细胞性淋巴瘤(由于周围血液受累,故有时称为白血病)、MALT淋巴瘤、Burkitt's淋巴瘤、蕈样真菌病及其更侵袭性的变种Sézary's病、非特指性外周T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤结节性硬化和霍奇金淋巴瘤混合细胞亚型。

[0227] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“白血病”是指通常从骨髓来源的过度增殖细胞发展而来的血液恶性肿瘤,并包括但不限于急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)和急性单核细胞性白血病(AMoL)。其他白血病包括毛细胞白血病(HCL)、T细胞淋巴白血病(T-PLL)、大颗粒

淋巴细胞白血病和成人T细胞白血病。

[0228] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“过度增殖细胞”是指以不希望的细胞增殖或异常高速率或持久状态的细胞分裂或与周围正常组织不相关或不协调的其他细胞活性为特征的异常细胞。在一些方面,过度增殖细胞为过度增殖的哺乳动物细胞。在其他方面,过度增殖细胞为如本文所定义的过度刺激的免疫细胞,其持久状态的细胞分裂或活化发生在最初可能引起了其细胞分裂的变化的刺激停止之后。在其他方面,过度增殖细胞为转化的正常细胞或癌细胞并且它们不受控制且进行性的细胞增殖状态可能导致良性、潜在恶性(恶变)或明显恶性的肿瘤。由转化的正常细胞或癌细胞导致的过度增殖病包括但不限于以前期癌、增生、发育异常、腺瘤、肉瘤、母细胞瘤、癌、淋巴瘤、白血病或乳头状瘤为特征的那些。前期癌通常定义为表现出组织学变化并与癌症发展风险增加相关的病变,并有时具有表征该癌症的一些但非全部分子和表型性质。激素相关或激素敏感的前期癌包括但不限于前列腺上皮内瘤(PIN),特别是高级别PIN(HGPIN)、非典型小腺泡增殖(ASAP)、宫颈发育异常和原位导管癌。增生通常是指器官或组织内细胞的增殖超过通常所见,其可能导致器官的总体增大或良性肿瘤的形成或生长。增生包括但不限于子宫内膜增生(子宫内膜异位)、良性前列腺增生和导管增生。

[0229] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“正常细胞”是指发生协调的细胞分裂的细胞,这些细胞分裂涉及到维持正常组织的细胞完整性或补给受调节的细胞周转所需的循环的淋巴或血细胞、或因损伤而必需的组织修复、或因病原体暴露或其他细胞侵害而产生的受调节的免疫或炎症反应,其中所诱发的细胞分裂或免疫反应会在完成必要的维持、补给或病原体清除后终止。正常细胞包括正常增殖细胞、正常的静止细胞和正常活化的免疫细胞。正常细胞包括正常的静止细胞,它们是处于其静止的 G_0 状态的非癌细胞并且尚未受到压力或分裂素的刺激,或者是通常不活跃或尚未因促炎细胞因子暴露而活化的免疫细胞。

[0230] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“异常细胞”是指负责促进或保持配体药物缀合物旨在预防或治疗的疾病状态的不希望有的细胞。异常细胞包括过度增殖细胞和过度刺激的免疫细胞,这些术语为如本文其他地方所定义。异常细胞也可以指处于其他异常细胞的环境中的名义上正常的细胞,但其仍然支持这些其他异常细胞如肿瘤细胞的增殖和/或存活,因此靶向名义上正常的细胞将间接抑制肿瘤细胞的增殖和/或存活。

[0231] 除非上下文另有说明或暗示,否则如本文所用“过度刺激的免疫细胞”是指牵涉在先天性或适应性免疫中的细胞,其特征在于异常持久的增殖或在最初可能引起了增殖或刺激的变化或在不存在任何外部侵犯的情况下发生的刺激停止之后发生的不适宜的刺激状态。有时,持久的增殖或不适宜的刺激状态导致疾病或病症特征性的慢性炎症状态。在一些情况下,最初可能引起了增殖或刺激的变化刺激不可归因于外部侵犯而是内部产生的,如在自身免疫性疾病中。在一些方面,过度刺激的免疫细胞为已通过慢性促炎细胞因子暴露而被过度活化的促炎免疫细胞。

[0232] 在本发明的一些方面,配体药物缀合物组合物的配体药物缀合物化合物与优先由促炎免疫细胞表现的抗原结合,促炎免疫细胞是异常增殖的或者不适宜地或持久地活化的。这些免疫细胞包括经典活化的巨噬细胞或1型T辅助(Th1)细胞,它们会产生干扰素- γ (INF- γ)、白介素-2(IL-2)、白介素-10(IL-10)和肿瘤坏死因子- β (TNF- β),这些是牵涉在

巨噬细胞和CD8⁺T细胞活化中的细胞因子。

[0233] 除非上下文另有说明或暗示,否则“生物利用度”是指施用给患者的给定量的药物的全身利用度(即,血液/血浆水平)。生物利用度是一个绝对术语,指示药物从施用的剂型到达全身循环的时间(速率)和总量(程度)的量度。

[0234] 除非上下文另有说明或暗示,否则“受试者”是指罹患过度增殖、炎性或免疫病症或可归因于异常细胞的其他病症或者容易罹患这样的病症的人、非人灵长类动物或哺乳动物,其将从施用有效量的配体药物缀合物受益。受试者的非限制性实例包括人、大鼠、小鼠、豚鼠、猴、猪、山羊、奶牛、马、狗、猫、鸟和家禽。通常,受试者为人、非人灵长类动物、大鼠、小鼠或狗。

[0235] 除非上下文另有说明或暗示,否则“载体”是指与化合物一起施用的稀释剂、佐剂或赋形剂。这样的药物载体可以是液体,如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些,如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油。载体可以是盐水、阿拉伯胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶体二氧化硅、尿素。另外,可使用辅助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。在一个实施方案中,当施用于受试者时,所述化合物或组合物和药学上可接受的载体是无菌的。当静脉内施用所述化合物时,水是示例性的载体。也可采用盐水溶液和右旋糖水溶液及甘油溶液作为液体载体,特别是对于可注射溶液剂。合适的药物载体还包括赋形剂如淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水和乙醇。如果需要,本发明的组合物还可含有少量的润湿或乳化剂或pH缓冲剂。

[0236] 除非上下文另有指示,否则如本文所用“盐形式”是指带电荷的化合物与一个或多个抗衡阳离子和/或抗衡阴离子离子缔合从而形成的总体中性的物种。在一些方面,化合物的盐形式通过母体化合物的碱性或酸性官能团分别与外部酸或碱相互作用而形成。在其他方面,从在不改变母体化合物的结构完整性的情况下不会发生与中性物种的自发解离的意义上说,与抗衡阴离子缔合的化合物的带电荷的原子是永久的,如当氮原子被季铵化时。因此,化合物的盐形式可涉及该化合物内的季铵化氮原子和/或碱性官能团的质子化形式和/或该化合物的离子化羧酸,其各自与抗衡阴离子离子缔合。在一些方面,盐形式可由同一化合物内的碱性官能团和离子化酸官能团的相互作用产生,或涉及带负电荷的分子如乙酸根离子、琥珀酸根离子或其他抗衡阴离子的引入。因此,呈盐形式的化合物可在其结构中具有不止一个带电荷的原子。在母体化合物的多个带电荷的原子是盐形式的一部分的情况下,该盐形式可具有多个抗衡离子,使得化合物的盐形式可具有一个或多个带电荷的原子和/或一个或多个抗衡离子。抗衡离子可以是稳定母体化合物上的相反电荷的任何带电荷的有机或无机部分。

[0237] 当化合物的碱性官能团如伯胺、仲胺或叔胺或其他碱性胺官能团与合适pKa的有机或无机酸相互作用而使碱性官能团质子化时,或当合适pK_a的化合物的酸官能团如羧酸与氢氧化物盐如NaOH或KOH或合适强度的有机碱如三乙胺相互作用而使酸官能团去质子化时,通常获得化合物的质子化盐形式。在一些方面,呈盐形式的化合物含有至少一个碱性胺官能团,并因此可与该胺基团形成酸加成盐,该胺基团包括环状或无环碱性单元的碱性胺官能团。在药物连接子化合物的上下文中,合适的盐形式为不会过度干扰旨在提供配体药物缀合物的靶向剂与药物连接子化合物之间的缩合反应的盐形式。

[0238] 除非上下文另有指示,否则如本文所用“药学上可接受的盐”是指这样的化合物盐形式,其中其抗衡离子对于向预期的受试者施用该盐形式是可接受的并包括无机和有机抗衡阳离子和抗衡阴离子。对于碱性胺官能团如环状或无环碱性单元中的那些,示例性的药学上可接受的抗衡阴离子包括但不限于硫酸根、柠檬酸根、醋酸根、草酸根、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸根、硫酸氢根、磷酸根、酸式磷酸根、异烟酸根、乳酸根、水杨酸根、酸式柠檬酸根、酒石酸根、油酸根、单宁酸根、泛酸根、酒石酸氢根、抗坏血酸根、琥珀酸根、马来酸根、甲磺酸根、苯磺酸根、龙胆酸根、富马酸根、葡萄糖酸根、葡萄糖醛酸根、糖酸根、甲酸根、苯甲酸根、谷氨酸根、甲磺酸根、乙磺酸根、苯磺酸根、对甲苯磺酸根和扑酸根(即,1,1'-亚甲基双-(2-羟基-3-萘甲酸根))盐。

[0239] 通常,药学上可接受的盐选自P.H.Stahl and C.G.Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002中描述的那些。盐的选择取决于药物产品必须具有的性质,包括在各种pH值下足够的水溶性——这取决于预期的施用途径,具有流动特性的结晶性和适于操作的低吸湿性(即,相对于相对湿度的吸水性)及所需的货架寿命——通过测定加速条件下的化学和固态稳定性(即,测定在40℃和75%相对湿度下储存时的降解或固态变化)来判断。

[0240] 除非上下文另有说明或暗示,否则“抑制”、“……的抑制”及类似术语指的是减少可测量的量,或完全防止不期望的活性或结果。在一些方面,不期望的结果或活性与异常细胞有关并包括过度增殖、或过度刺激或引起疾病状态的其他失调的细胞活性。通常在合适的测试系统中,如在细胞培养物中(体外)或在异种移植模型中(体内),相对于未经处理的细胞(用媒介物处理的伪样本)确定配体药物缀合物对这样的失调的细胞活性的抑制。通常,将靶向在目标异常细胞上不存在或具有低拷贝数的抗原或经基因工程改造以不识别任何已知的抗原的配体药物缀合物用作阴性对照。

[0241] 除非上下文另有指示,否则“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”及类似术语是指治疗性治疗,包括防止复发的预防措施,其中目的在于抑制或减慢(减轻)不期望的生理变化或病症,如癌症的发展或扩散或者慢性炎症引起的组织损伤。通常,这样的治疗性治疗有益的或期望的临床益处包括但不限于症状的减轻、疾病程度的减弱、疾病状态的稳定化(即,不恶化)、疾病进展的延迟或减慢、疾病状态的改善或缓和、及缓解(无论是部分还是全部),无论是可检测的还是不可检测的。“治疗”还意味着与如果不接受治疗的预期生存期或生活质量相比延长生存期或生活质量。需要治疗的那些包括已经罹患该病或病症的那些以及容易罹患该病或病症的那些。

[0242] 在癌症的范畴内,术语“治疗”包括以下中的任何或全部:抑制肿瘤细胞、癌细胞或肿瘤的生长;抑制肿瘤细胞或癌细胞的复制;抑制肿瘤细胞或癌细胞的播散;减轻总体肿瘤负荷或减少癌细胞的数量;或改善伴随癌症的一种或多种症状。

[0243] 除非上下文另有说明或暗示,否则术语“治疗有效量”是指微管溶素化合物或具有季铵化微管溶素药物单元的配体药物缀合物在哺乳动物中有效治疗疾病或病症的量。就癌症而言,治疗有效量的微管溶素化合物或配体药物缀合物可减少癌细胞的数量;减小肿瘤大小;抑制(即在一定程度上减慢并优选停止)癌细胞向周围器官中的浸润;抑制(即在一定程度上减慢并优选停止)肿瘤转移;在一定程度上抑制肿瘤生长;和/或在一定程度上缓解伴随癌症的一种或多种症状。在微管溶素化合物或配体药物缀合物可抑制生长和/或杀伤

现有癌细胞的程度上,其可以是细胞抑制的和/或细胞毒性的。对于癌症治疗,可例如通过评估疾病进展时间 (TTP)、确定缓解率 (RR) 和/或总生存期 (OS) 来衡量功效。

[0244] 在由过度刺激的免疫细胞导致的免疫病症的情况下,治疗有效量的药物可减少过度刺激的免疫细胞的数量、它们被刺激和/或浸润到原本正常的组织中的程度和/或在一定程度上缓解伴随由于过度刺激的免疫细胞而失调的免疫系统的一种或多种症状。对于由于过度刺激的免疫细胞而导致的免疫病症,可例如通过评估一种或多种炎性替代物(包括一种或多种细胞因子水平如IL-1 β 、TNF α 、INF γ 和MCP-1的水平)或经典活化的巨噬细胞的数量来衡量疗效。

[0245] 在本发明的一些方面,配体药物缀合物化合物将与被靶向细胞(即,异常细胞如过度增殖细胞或过度刺激的免疫细胞)的表面上的抗原缔合并且缀合物化合物然后通过受体介导的内吞作用被吸收到被靶向细胞内。一旦进入细胞内,缀合物的连接子单元内的一个或多个裂解单元将被裂解,从而导致以微管溶素化合物释放季铵化微管溶素药物单元(D⁺)。如此释放的化合物然后在细胞溶质内自由迁移并诱导细胞毒性或细胞抑制活性,或者在过度刺激的免疫细胞的情况下可抑制促炎信号转导。在本发明的另一个方面,季铵化微管溶素药物单元(D⁺)在被靶向细胞外但在被靶向细胞附近内从配体药物缀合物化合物释放使得来自该释放的所得微管溶素化合物能够随后穿透细胞而不是在远端位点处过早地释放。

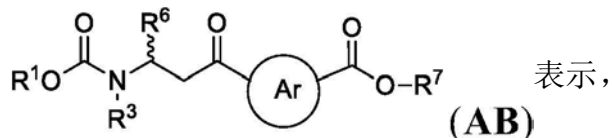
[0246] 2. 实施方案

[0247] 下面描述本发明的许多实施方案,随后更详细地讨论在本发明的方法中有用的组成部分,例如基团、试剂和步骤。针对所述方法的组成部分的任何选择的实施方案均可适用于如本文所述的发明的每一个方面或者它们可涉及单个方面。所选择的实施方案可以适合于制备微管溶素化合物或其中间体及适合于制备具有合并或对应于微管溶素化合物的季铵化微管溶素药物单元的配体药物缀合物、药物连接子化合物或其中间体的任何组合组合在一起。

[0248] 2.1 微管缬氨酸中间体

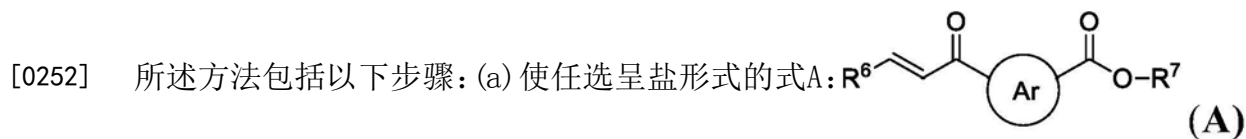
[0249] 2.1.1 实施方案组1

[0250] 在第一组实施方案中,提供了制备各自任选呈盐形式的光学异构体混合物(特别是两种对映异构的微管缬氨酸中间体的混合物)或者包含该混合物或基本上由该混合物组成的组合物的方法,其中所述光学异构体混合物由式AB:



[0251] 其中圈起来的Ar为1,3-亚苯基或5-或6-元含氮1,3-杂亚芳基,在其余位置处任选被取代;R¹为任选被取代的苯基、叔丁基或烯丙基,或为其他部分以使得R¹-OC(=O)-为合适的氮保护基团,特别地,R¹-OC(=O)-为BOC;R³为任选被取代的饱和C₁-C₈烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基、任选被取代的C₃-C₈碳环基或任选被取代的C₃-C₈杂烷基;R⁶为任选被取代的饱和C₁-C₈烷基或任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基;并且R⁷为任选被取代的饱和C₁-C₂₀烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₂₀烷基、任选被取代的C₃-C₂₀杂烷基、任选被取代的C₂-C₂₀烯基、任选被取代的C₃-C₂₀杂烯基、任选被取代的C₂-C₂₀炔基、任选被取代的C₃-C₂₀杂炔基、任选被

取代的C₆-C₂₄芳基、任选被取代的C₅-C₂₄杂芳基、任选被取代的C₃-C₂₀杂环基,或其他部分以使得R⁷-O-提供合适的羧酸保护基团,



的微管缬氨酸中间体在合适的极性非质子溶剂中于约-20℃至约-40℃之间的反应温度下与式B的氨基甲酸酯化合物的阴离子接触,其中所述氨基甲酸酯化合物具有结构R³NHC(O)OR¹;和(b)用布朗斯台德酸淬灭自所述共轭加成获得的反应混合物,其中式A和B的变量基团为如针对式AB所定义,其中所述步骤(a)的接触可有效实现式B化合物阴离子向式A化合物的氮杂-迈克尔共轭加成,以在由所述共轭加成获得的反应混合物的步骤(b)布朗斯台德酸淬灭后提供对映异构体的式AB混合物或其组合物。

[0253] 在该方法的上下文中,合适的极性非质子溶剂提供式A的微管缬氨酸中间体和式B的氨基甲酸酯阴离子的充分溶解并允许步骤(a)中式B的氨基甲酸酯阴离子向式A的微管缬氨酸中间体的氮杂-迈克尔共轭加成,从而在步骤(b)中用布朗斯台德酸淬灭来自所述共轭加成的反应混合物后提供式AB的微管缬氨酸中间体的对映异构体混合物。不受理论的束缚,式B化合物阴离子的优选抗衡阳离子为第1族金属的一价阳离子,其允许共轭加成形成式AB微管缬氨酸中间体的对映异构体混合物或其组合物。

[0254] 优选的极性非质子溶剂为基于醚的溶剂,如二乙醚、二噁烷或四氢呋喃,式B化合物阴离子的优选抗衡阳离子为Na⁺或K⁺。在优选的实施方案中,R³为甲基、乙基或丙基,R⁶为未取代的饱和C₁-C₆烷基,特别是甲基、乙基或异丙基。

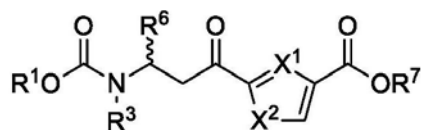
[0255] 在优选的实施方案中,由-OR⁷提供的羧酸保护基团可在不会导致R¹-OC(=O)-氮保护基团以任何可察觉的程度被去除的条件下由水解剂去除。在其他实施方案中,选择R¹使得R¹-OC(=O)-氮保护基团在约-20℃至约-40℃之间的反应温度下充分稳定式B化合物阴离子,以允许其由受阻碱去质子化并可随后在需要时在酸性条件下或在Pd或Pt催化剂的存在下去除而没有其他官能团和/或保护基团的可察觉或不期望的损失,这些其他官能团和/或保护基团可能存在于、或是随后引入到通过本发明的其他方法制备的或涉及在本发明的其他方法中的化合物或其中间体中。

[0256] 在一些实施方案中,本发明的方法还包括步骤(a')使式B氨基甲酸酯化合物在合适的极性非质子溶剂中在约-20℃至约-40℃的温度下与可有效地使式B氨基甲酸酯化合物的氨基甲酸酯官能团去质子化的受阻碱接触,从而提供用于步骤(a)中的式B化合物阴离子溶液。在优选的实施方案中,步骤(a)的所述接触通过向由步骤(a')获得的式B化合物阴离子溶液中添加微管缬氨酸式A中间体在相同的合适极性非质子溶剂中的溶液、同时保持约-20℃至约-40℃的反应温度来进行。

[0257] 在一些实施方案中,所述方法还包括在由所述步骤(c)获得后将由式AB表示的两种对映异构体分离开,以便获得在被R⁶取代的碳原子处具有(R)-构型的对映异构体(其有时以(R)-式AB指示),而大体上或基本上不含另一对映异构体(其有时以(S)-式AB指示)。在其他实施方案中,式AB微管缬氨酸中间体的对映异构体混合物或其组合物被结转到本文描述的制备微管缬氨酸化合物的方法中的一个或多个后续步骤中。

[0258] 在前述实施方案中的任何一个中,式A和式AB微管缬氨酸中间体的圈起来的Ar部

分为任选呈盐形式并在其余位置处任选被取代的C₅ 1,3-杂亚芳基,包括但不限于与噻唑、异噻唑、吡唑或咪唑作为母体杂环有关的C₅ 1,3-杂亚芳基,优选噻唑或噁唑,更优选噻唑。相应地,本文提供的其他实施方案为制备各自任选呈盐形式、由结构:



体或基本上由这些中间体组成的组合物的方法,该方法通过以下方式进行:

[0259] 由从具有结构R³NHC(O)OR¹的式B氨基甲酸酯化合物的去质子化衍生得到的阴离子

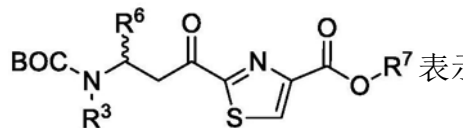
向任选呈盐形式、具有结构: 的式A微管缬氨酸中间体进行氮杂-

迈克尔共轭加成,其中在这些结构中的每一个中,X¹为=N-而X²为S、O或N(R^{X2})-,或X¹为=C(R^{X1})-而X²为NR^{X2},其中R^{X1}和R^{X2}独立地选自-H和任选被取代的C₁-C₄烷基,优选选自-H、-CH₃和-CH₂CH₃;其中变量基团保持其在式A和式B中的先前含义。在优选的实施方案中,圈起来的芳基为噻唑-1,3-二基。

[0260] 在更优选的实施方案中,式A微管缬氨酸中间体和式B氨基甲酸酯化合物分别具有

结构: 和 , 使得自步骤(a)的氮杂-迈克尔反应和

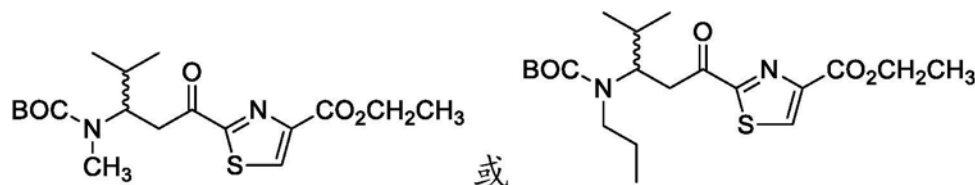
步骤(b)的布朗斯台德酸淬灭获得的式AB组合物包含各自任选呈盐形式、由结构:



表示的对映异构体的混合物或基本上由该混合物组成,其中

R³、R⁶和R⁷为如先前针对式A和式B所定义,并优选独立地为C₁-C₄饱和烷基。

[0261] 在特别优选的实施方案中,如此制得的式AB组合物包含由结构:



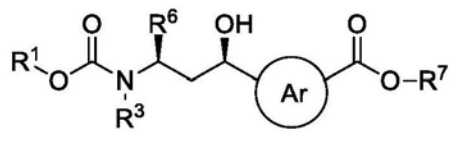
表示的对映异构体

的混合物或基本上由该混合物组成。

[0262] 2.2微管缬氨酸化合物

[0263] 2.2.1实施方案组2

[0264] 在第二组实施方案中,提供了制备任选呈盐形式、具有结构:

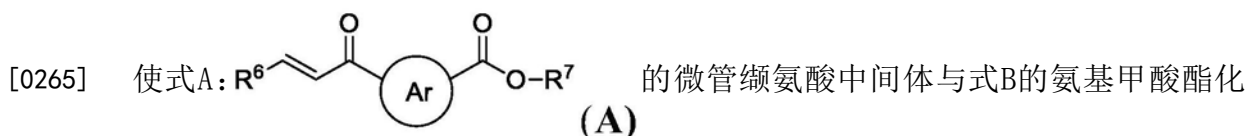


的微管缬氨酸化合物或者包含该化合物或基本

(R,R-1a)

上由该化合物组成的组合物的方法,该化合物具有(1R,3R)-构型(有时以(R,R)-式1a(如所示)指示),其中R⁶和羟基官能团均呈R-构型,其中:圈起来的Ar为1,3-亚苯基或5-或6-元含

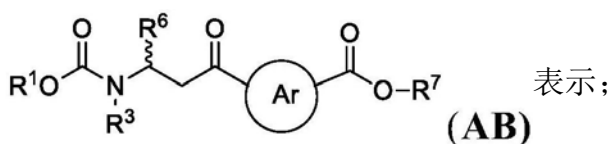
氮1,3-杂亚芳基,在其余位置处任选被取代; R^1 为任选被取代的苯基、叔丁基或烯丙基,或为其他部分以使得 $R^1-OC(=O)-$ 为合适的氮保护基团; R^3 为任选被取代的饱和 C_1-C_8 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_8 烷基、任选被取代的 C_3-C_8 碳环基或任选被取代的 C_3-C_8 杂烷基; R^6 为任选被取代的饱和 C_1-C_8 烷基或任选被取代的不饱和 C_3-C_8 烷基;并且 R^7 为任选被取代的饱和 C_1-C_{20} 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_{20} 烷基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂烷基、任选被取代的 C_2-C_{20} 烯基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂烯基、任选被取代的 C_2-C_{20} 炔基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂炔基、任选被取代的 C_6-C_{24} 芳基、任选被取代的 C_5-C_{24} 杂芳基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂环基,或其他部分以使得 R^7-O- 提供合适的羧酸保护基团,所述方法包括以下步骤:



合物的阴离子在合适的极性非质子溶剂中接触,其中该氨基甲酸酯化合物具有结构 $R^3NHC(O)OR^1$,其中所述接触可有效地实现式B化合物阴离子向式A化合物的氮杂-迈克尔共轭加成,

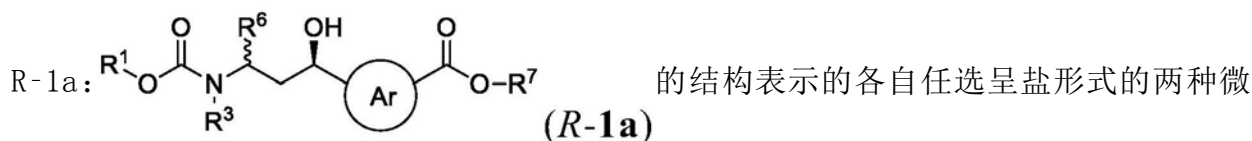
[0266] 其中所述步骤(a)的接触优选通过向式B化合物阴离子中添加式A微管缬氨酸中间体、同时保持约-20℃至约-40℃的反应温度来进行;和

[0267] (b)用布朗斯台德酸淬灭来自所述共轭加成的反应混合物,以形成各自任选呈盐形式的微管缬氨酸中间体的光学异构体混合物,特别是对映异构体混合物,或者包含该混合物或基本上由该混合物组成的组合物,其中所述光学异构体混合物由式AB:



[0268] 并任选地将式AB光学异构体混合物或其组合物与从步骤(a)和(b)产生的反应混合物的其余部分分离开来;

[0269] (c)使对映异构体的式AB微管缬氨酸中间体或者包含这些中间体或其盐或基本上由这些中间体或其盐组成的组合物与合适的还原剂、特别是手性还原剂接触,以形成由式

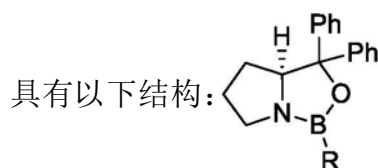


管缬氨酸非对映异构体的混合物或者包含该混合物或基本上由该混合物组成的组合物,

[0270] 所述结构指示羟基官能团呈R-构型,并且其中式A、B、AB和R-1a的其余变量基团为如针对(R,R)-式1a所定义。

[0271] 合适的还原剂将包括通常用于酮还原的氢供体,优选与期望保留的酯、酰胺和氨基甲酸酯官能团相容的氢供体。为此目的,合适的还原剂将优选为硼氢供体,包括但不限于氢硼烷和硼氢化碱金属盐,更优选硼氢供体为 BH_3 ,优选与配体络合。由于因酮还原而引入了新的手性中心,故通常预期组合物含有两种非对映异构体及其对映异构体杂质的混合物并将因此相对于组合物中光学异构体的总量包含可变量的(R,R)-式1a非对映异构体。因此,在更优选的实施方案中,选择手性配体来与 BH_3 络合以占主导地位地提供由(1R,3R)-和

(1R,3S)-式1a (其有时分别以 (R,R)-和 (R,S)-式1a指示) 表示的非对映异构体混合物或其组合物。为此目的,用于与 BH_3 络合的特别优选的手性配体(其常被称为 (S)-(-)-CBS配体)

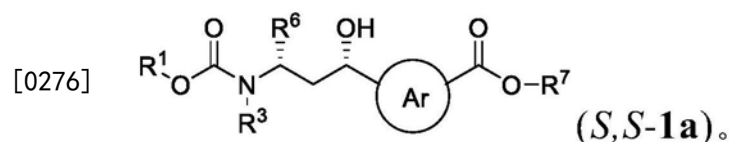


[0272] 其中R为-H、 C_1 - C_6 饱和烷基或任选被取代的苯基,优选甲基、丁基、苯基、4-甲基苯基、4-氟苯基、4-三氟甲基-苯基、3,5-二氟苯基、3,4,5-三氟苯基或2,4,6-三氟苯基,尤其优选甲基。Korenaga, T. et al. J.C.S. Chem. Comm. (2010) 46:8624-8626一般性地教导了选择适宜的 (S)-(-)-CBS配体的方法以使与所产生的羟基官能团附连的碳原子具有期望的立体化学结果的方式实现还原。

[0273] 步骤(c) 优选在甲苯或弱配位的极性非质子溶剂如 CH_2Cl_2 、THF或二噁烷或者 CH_2Cl_2 /THF或 CH_2Cl_2 /二噁烷的混合物中通过以下方式进行:使 BH_3 - SMe_2 的溶液与 (S)-(-)-CBS配体的溶液在约-10℃至约4℃之间、优选约-4℃或约0℃的温度下混合,然后约5分钟至约30分钟、优选约15分钟或约10分钟以形成期望的手性还原剂,然后将该手性还原剂冷却到约-20℃至约-50℃之间、优选约-40℃,此时在基本上保持手性还原剂的原始温度的同时加入式AB微管缬氨酸中间体混合物的溶液,然后搅拌所得反应混合物直至对映异构的式AB微管缬氨酸中间体的消耗大体上或基本上完全。优选地,使用摩尔过量约5%至约10%之间的的手性还原剂来实现该消耗。

[0274] 式A和式B及因此式AB、式R-1a和 (R,R)-式1a以及其光学异构体和所述方法的其他优选试剂中变量基团的优选取代基为如针对前述第一组实施方案所述。

[0275] 在一些实施方案中,所述方法还包括步骤:分离式AB对映异构体以获得在被 R^6 取代的碳原子处具有 (R)-构型的任选呈盐形式的对映异构体(其以 (R)-式AB指示)而大体上或基本上不含另一对映异构体(其以 (S)-式AB指示)。在其他实施方案中,式AB微管缬氨酸中间体的对映异构体混合物或其组合物被结转到步骤(b)中,故由其产生的式R-1a微管缬氨酸中间体混合物或其组合物包含具有 (1R,3R)-构型的非对映异构体(其有时以 (R,R)-式1a指示,其中被 R^6 取代的碳原子呈 (R)-构型并且被-OH取代的碳原子呈 (R)-构型),并将其与具有 (1R,3S)-构型的非对映异构体(其有时以 (R,S)-式1a指示并且其中被 R^6 取代的碳原子呈 (S)-构型而被-OH取代的碳原子呈 (R)-构型)分离开,以提供其中 (R,R)-式1a非对映异构体为占主导地位的光学异构体的组合物。在这些实施方案中,如果组合物中存在光学杂质,则主要的光学异构体杂质优选为该非对映异构体的对映异构体(有时以 (S,S)-式1a指示),其变量基团与 (R,R)-式1a的相同并具有结构:



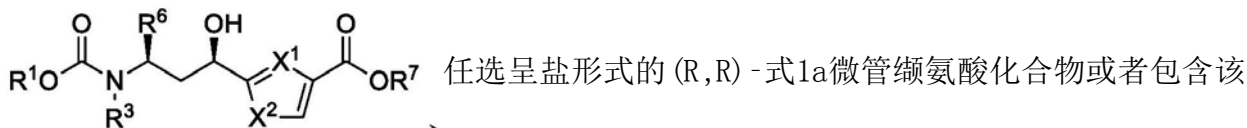
[0277] 在优选的实施方案中,在步骤(c)中进行包含由式AB表示的微管缬氨酸中间体的对映异构体混合物或基本上由该混合物组成的组合物的手性还原,以提供包含 (R,R)-和 (R,S)-式1a微管缬氨酸化合物的非对映异构体混合物或基本上由该混合物组成的组合物,特别是与 (S,S)-、(S,R)-、(R,R)-和 (R,S)-式1a光学异构体的合并量相比两种非对映异构

体的其相应 (S,S) - 和 (S,R) - 式1a对映异构体的合并重量为10重量/重量%以下、5重量/重量%以下或3重量/重量%以下的组合物。在其他优选的实施方案中,在由式AB表示的对映异构体混合物或者包含该混合物或基本上由该混合物组成的组合物在步骤(c)的手性还原后,两种非对映异构体的分离(有时以步骤(c')指示)提供相对于(R,S) - 式1a非对映异构体光学杂质以至少80%、90%、95%或97%的非对映体过量(d.e.)包含所需的(R,R) - 式1a微管缬氨酸非对映异构体、或基本上由所需的(R,R) - 式1a微管缬氨酸非对映异构体组成、或大体上或基本上不含(R,S) - 式1a非对映异构体且其他式1a光学杂质不超过约5重量/重量%、约3重量/重量%的组合物;或者相对于组合物中光学异构体的总量,所需的(R,R) - 式1a微管缬氨酸非对映异构体的组合物具有约1.5重量/重量%的(S,S) - 式1a对映异构体光学杂质和少于约3重量/重量%、约1重量/重量%或约0.5重量/重量%的合并重量的其他光学杂质(其具有结构(S,R) - 和(R,S) - 式1a)。

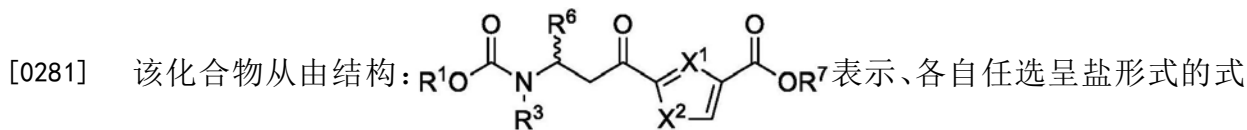
[0278] 在尤其优选的实施方案中,在步骤(c)的手性还原后,在步骤(c')中通过色谱法进行的非对映异构体分离提供这样的组合物:该组合物包含所需的(R,R) - 式1a微管缬氨酸非对映异构体或基本上由所需的(R,R) - 式1a微管缬氨酸非对映异构体组成、相对于组合物中存在的对映异构体的总量不超过约3重量/重量%或约1.5重量/重量%的其对映异构体光学杂质(该杂质具有(S,S) - 式1a的结构并在结构上与式R-1a的结构有关,其中R⁶呈S-构型并且其羟基基团的立体化学翻转为S-构型)并基本上不含具有结构(S,R) - 和(R,S) - 式1a的其他光学杂质。

[0279] 在前述第二组实施方案中的任何一个中,式A和式AB微管缬氨酸中间体及式R-1a微管缬氨酸化合物的圈起来的Ar部分为任选呈盐形式的C₅杂亚芳基,包括但不限于与噻唑、异噻唑、吡唑或咪唑作为母体杂环有关的C₅杂亚芳基,优选噻唑或异噻唑,更优选噻唑。

[0280] 相应地,本文提供的优选实施方案为制备具有结构:

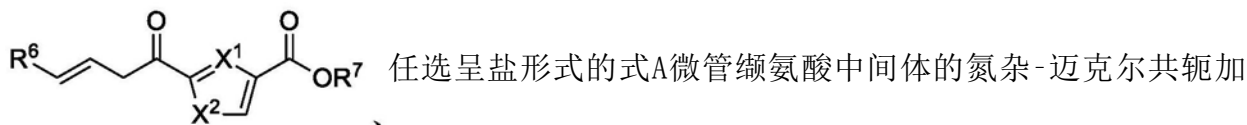


化合物或基本上由该化合物组成的组合物的方法,



[0281] 该化合物从由结构: R¹O-C(=O)-N(R³)-CH(R⁶)-CH(OH)-C(=O)-X¹-X²-C(=O)-OR⁷表示、各自任选呈盐形式的式AB微管缬氨酸中间体的对映异构体混合物或者包含这些对映异构体或基本上由这些对映异构体组成的组合物制备,

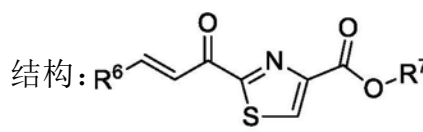
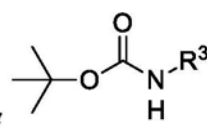
[0282] 该中间体又由化合物B氨基甲酸酯阴离子向具有结构:

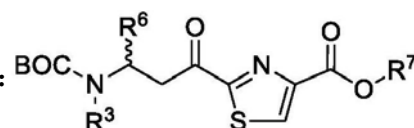


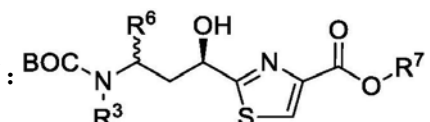
成、然后布朗斯台德酸淬灭来制备,其中在这些结构中的每一个中,X¹为=N-而X²为S、O或N(R^{X2})-,或者X¹为=C(R^{X1})-而X²为NR^{X2},其中R^{X1}和R^{X2}独立地选自-H和任选被取代的C₁-C₄烷基,优选选自-H、-CH₃和-CH₂CH₃,其中所述氨基甲酸酯阴离子由具有结构R³NHC(O)OR¹的式B氨基甲酸酯化合物的去质子化衍生得到;并且其中其余的变量基团保持其在式A、B和AB、R-

1a和(R,R)-式1a及其光学异构体中的先前含义。在优选的实施方案中,圈起来的芳基为噻唑-1,3-二基。

[0283] 在更优选的实施方案中,式A微管缬氨酸中间体和式B氨基甲酸酯化合物分别具有

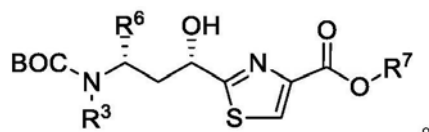
结构:  和  , 使得来自步骤(a)的氮杂-迈克尔反应和

步骤(b)的淬灭的式AB组合物为由结构:  表示的光学异构体

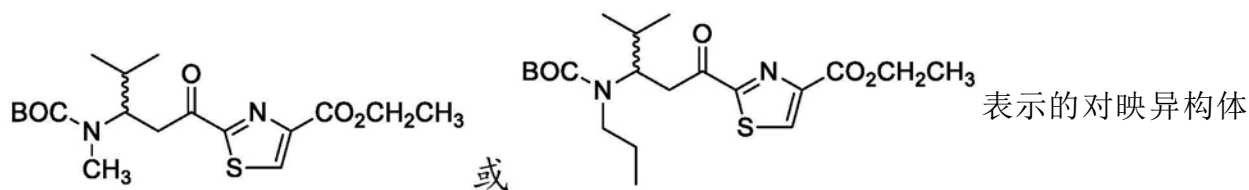
的混合物,来自步骤(c)的手性还原的组合物包含由结构:  表

示的式R-1a非对映异构体的混合物或基本上由该混合物组成,其中(R,R)-和(R,S)-式1a微管缬氨酸非对映异构体一起为占主导地位的光学异构体,并且其中R³、R⁶和R⁷为如先前所定义并优选独立地选择的C₁-C₄饱和烷基。

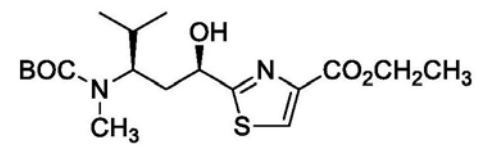
[0284] 在分离由步骤(c)获得的非对映异构体之后,获得具有(R,R)-式1a非对映异构体作为占主导地位的光学异构体并且主要的光学异构体杂质(如果存在光学杂质的话)为其对映异构体的组合物,该杂质为(S,S)-式1a光学异构体,具有结构:

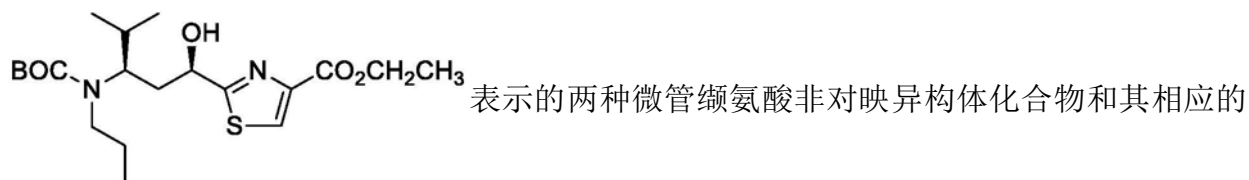


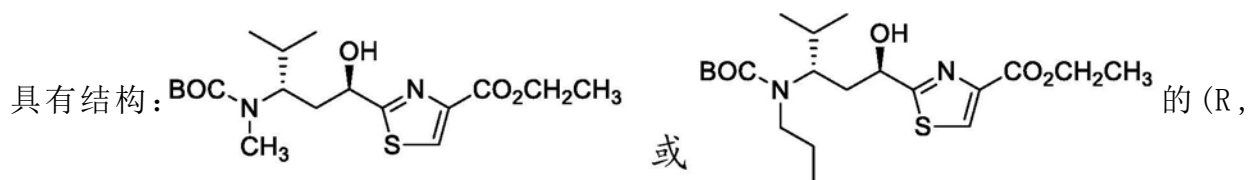
[0285] 在特别优选的实施方案中,来自步骤(a)的式AB组合物包含由结构:



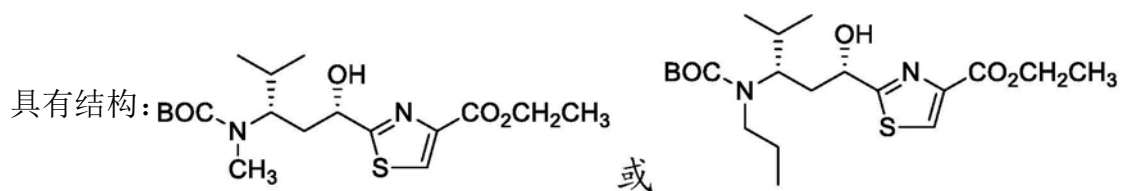
的混合物或基本上由该混合物组成,或者为包含该混合物或基本上由该混合物组成的组合物,并且在没有事先分离式AB对映异构体前体的情况下,来自步骤(c)的式R-1a非对映异构

体组合物包含由(R,R)-式1a结构:  或





[0286] 在其他特别优选的实施方案中,进行从由步骤(c)获得的组合物分离非对映异构体的步骤(c'),其中为2-((1R,3R)-3-((叔丁氧基羰基)(甲基)-氨基)-1-羟基-4-甲基戊基)噻唑-4-羧酸乙酯或2-((1R,3R)-3-((叔丁氧基羰基)(丙基)-氨基)-1-羟基-4-甲基戊基)噻唑-4-羧酸乙酯的(R,R)-非对映异构体提供(R,R)-非对映异构体或其组合物而大体上或基本上不含其相应的(R,S)-非对映异构体,且其中如果存在光学杂质的话则相应的(R,R)-非对映异构体的(S,S)-对映异构体优选为主要的光学异构体杂质,其中该光学杂质

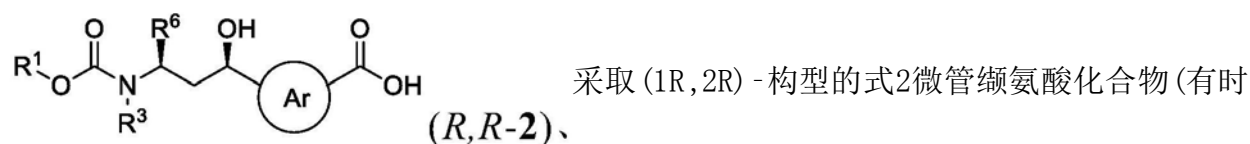


[0287] 在尤其优选的实施方案中,在分离从该步骤获得的(R,R)-和(R,S)-非对映异构体之前,来自步骤(c)的手性还原的组合物具有与组合物中光学异构体的总量相比不超过约5重量/重量%、约3重量/重量%、约1.5重量/重量%或约1重量/重量%的(S,S)-式1a光学杂质和低于约5重量/重量%、约3重量/重量%、约1.5重量/重量%或约1重量/重量%的其他光学杂质(其具有结构(S,R)-式1a),在该组合物中,占主导地位的光学异构体为2-((1R,3R)-和2-((1R,3S)-3-((叔丁氧基羰基)(甲基)-氨基)-1-羟基-4-甲基戊基)噻唑-4-羧酸乙酯或2-((1R,3R)-和2-((1R,3S)-3-((叔丁氧基羰基)(丙基)-氨基)-1-羟基-4-甲基戊基)噻唑-4-羧酸乙酯。

[0288] 在其他尤其优选的实施方案中,手性还原、然后通过色谱法分离(R,R)-和(R,S)-式1a非对映异构体提供这样的组合物:该组合物基本上由所需的(R,R)-式1a非对映异构体组成而(R,S)-式1a非对映异构体杂质与具有结构(S,S)-式1a和(S,R)-式1a的其他光学杂质的合并量与组合物的光学异构体的总量相比不超过约3重量/重量%或约1.5重量/重量%,在该组合物中,占主导地位的光学异构体为2-((1R,3R)-3-((叔丁氧基羰基)(甲基)-氨基)-1-羟基-4-甲基戊基)-噻唑-4-羧酸乙酯或2-((1R,3R)-或2-((1R,3R)-3-((叔丁氧基羰基)(丙基)-氨基)-1-羟基-4-甲基戊基)-噻唑-4-羧酸乙酯,或基本上不含(R,S)-和(S,R)-式1a光学杂质。

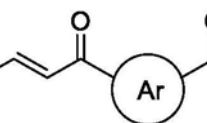
[0289] 2.2.2 实施方案组3

[0290] 在第三组实施方案中,提供了制备任选呈盐形式、具有结构:



以(R,R)-式2指示(如所示))或者包含该中间体或基本上由该中间体组成的组合物的方法,其中:圈起来的Ar为1,3-亚苯基或5-或6-元含氮1,3-杂亚芳基,在其余位置处任选被取代;

R^1 为任选被取代的苯基、叔丁基、9-苄基或烯丙基,或为其他部分以使得 $R^1-OC(=O)-$ 为合适的氮保护基团; R^3 为任选被取代的饱和 C_1-C_8 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_8 烷基、任选被取代的 C_3-C_8 碳环基或任选被取代的 C_3-C_8 杂烷基;并且 R^6 为任选被取代的饱和 C_1-C_8 烷基或任选被取代的不饱和 C_3-C_8 烷基,所述方法包括以下步骤:

[0291] (a) 使任选呈盐形式的式A:  的微管缬氨酸中间体或者包

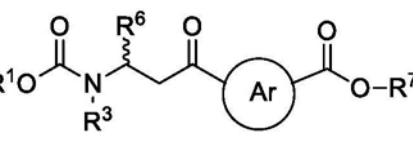
含该中间体或基本上由该中间体组成的组合物——

[0292] 其中 R^7 为任选被取代的饱和 C_1-C_{20} 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_{20} 烷基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂烷基、任选被取代的 C_2-C_{20} 烯基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂烯基、任选被取代的 C_2-C_{20} 炔基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂炔基、任选被取代的 C_6-C_{24} 芳基、任选被取代的 C_5-C_{24} 杂芳基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂环基,或其他部分以使得 R^7-O- 提供合适的羧酸保护基团——

[0293] 与式B的氨基甲酸酯化合物的阴离子在合适的极性非质子溶剂中接触以形成各自任选呈盐形式的微管缬氨酸中间体的光学异构体混合物或者包含该混合物或基本上由该混合物组成的组合物,其中所述氨基甲酸酯化合物具有结构 $R^3NHC(O)OR^1$,其中所述接触可有效地实现式B化合物阴离子向式A化合物的氮杂-迈克尔共轭加成,

[0294] 其中所述步骤(a)的接触优选通过向式B化合物阴离子中添加式A微管缬氨酸中间体、同时保持约-20℃至约-40℃的反应温度来进行;和

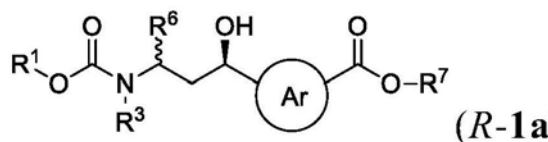
[0295] (b) 用布朗斯台德酸淬灭来自所述共轭加成的反应混合物,以形成各自任选呈盐形式的微管缬氨酸中间体的光学异构体混合物,或者包含该混合物或基本上由该混合物组

成的组合物,其中所述光学异构体混合物由式AB:  表示 (AB)

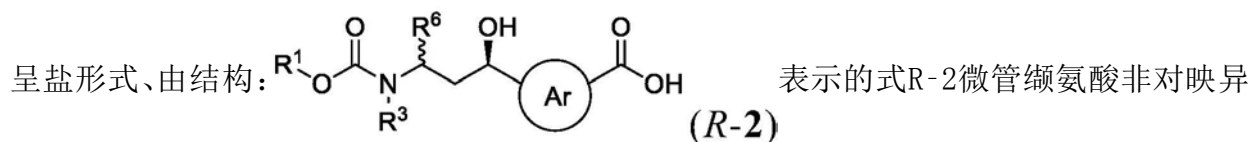
示;

[0296] 并任选地将式AB光学异构体混合物或其组合物与从步骤(a)和(b)产生的反应混合物的其余部分分离开;

[0297] (c) 使各自任选呈盐形式的对映异构体式AB微管缬氨酸中间体或者包含这些中间体或基本上由这些中间体组成的组合物与合适的还原剂、特别是手性还原剂接触,使得来自步骤(c)的手性还原的式R-1a组合物包含由结构:

 表示、各自任选呈盐形式的两种微管缬氨酸非对映异构体化合物的混合物或基本上由该混合物组成,其中(1R,3R)-和(1R,3S)-式1a微管缬氨酸非对映异构体(有时以(R,R)-和(R,S)-式1a指示)一起为占主导地位的光学异构体;和

[0298] (d) 使各自任选呈盐形式的式R-1a微管缬氨酸非对映异构体或者包含这些非对映异构体或基本上由这些非对映异构体组成的组合物与合适的水解剂接触,以形成各自任选



构体的混合物或者包含这些非对映异构体或基本上由这些非对映异构体组成的组合物,其中(1R,3R)-和(1R,3S)-式2微管缬氨酸非对映异构体(有时以(R,R)-和(R,S)-式2指示)一起为占主导地位的光学异构体,并且其中式A、B和AB及式R-1a以及其光学异构体的其余变量基团为如针对(R,R)-式2所定义。

[0299] 在更优选的实施方案中,合适的水解剂为能够在约-10℃至约10℃、优选约-4℃至约5℃之间、更优选在约0℃下在不会导致R¹-OC(=O)-氮原子保护基团任何可察觉的程度的去除的条件下去除由-OR⁷提供的羧酸保护基团的水解剂,如碱金属氢氧化物盐(包括但不限于LiOH一水合物)在水中的溶液。对于这些优选的实施方案,R⁷优选为甲基或乙基。

[0300] 式A和式B及因此式AB和式R-1a、(R,R)-式2以及其相应的光学异构体和所述方法的其他优选试剂和条件中变量基团的其他优选取代基为如针对第一和第二组实施方案所述。

[0301] 在一些实施方案中,所述方法还包括分离式AB的对映异构体以获得在被R⁶取代的碳原子处具有(R)-构型的对映异构体(其有时以(R)-式AB指示)而大体上或基本上不含其他对映异构体(其以(S)-式AB指示)的步骤。在优选的实施方案中,式AB微管缬氨酸中间体的对映异构体混合物或其组合物被结转到步骤(c)中,并将由此产生的含有具有(1R,3R)-构型的非对映异构体(其有时以(R,R)-式1a指示并且其中被R⁶取代的碳原子呈(R)-构型且被-OH取代的碳原子呈(R)-构型)的式R-1a微管缬氨酸化合物与具有(1R,3S)-构型的非对映异构体(其有时以(R,S)-式1a指示并且其中被R⁶取代的碳原子呈(S)-构型而被-OH取代的碳原子呈(R)-构型)分离开来。在优选的实施方案中,该分离(有时以步骤(c')指示)提供这样的组合物,该组合物相对于其具有结构(R,S)-式1a的非对映异构体以至少约85%、约90%、约95%或约97%的非对映体过量(d.e.)具有(R,R)-式1a微管缬氨酸化合物,或者大体上或基本上不含(R,S)-式1a非对映异构体。

[0302] 在其他优选的实施方案中,来自非对映异构体分离的组合物相对于(R,S)-式1a非对映异构体以至少约95%或约97%的非对映体过量(d.e.)具有(R,R)-式1a微管缬氨酸化合物或者大体上或基本上不含(R,S)-式1a非对映异构体,并且(如果存在其他光学杂质的话)优选以(S,S)-式1a光学异构体(其为占主导地位的光学异构体(R,R)-式1a的对映异构体)作为主要光学杂质(如果存在其他光学杂质的话)。

[0303] 在其他实施方案中,将非对映异构体的分离延迟到步骤(d)之后,以相对于具有结构(R,S)-式2的非对映异构体以至少约85%、约90%、约95%或约97%的d.e.或基本上不含(R,S)-式2的非对映异构体的方式提供(R,R)-式2微管缬氨酸化合物,其中该延迟的分离有时以步骤(d')指示。在优选的实施方案中,来自非对映异构体分离的组合物相对于(R,S)-式2非对映异构体以至少约95%或约97%的非对映体过量(d.e.)具有(R,R)-式2微管缬氨酸中间体或者大体上或基本上不含(R,S)-式2非对映异构体,并且(如果存在其他光学杂质的话)以(S,S)-式2光学异构体(其为具有结构(R,R)-式2的占主导地位的光学异构体的对映异构体)作为主要光学杂质。

[0304] 在更优选的实施方案中,对式AB对映异构体进行步骤(c)的手性还原以提供这样

的组合物,该组合物包含(R,R)-式1a和(R,S)-式1a微管缬氨酸化合物的非对映异构体混合物或者基本上由(R,R)-式1a和(R,S)-式1a微管缬氨酸化合物的非对映异构体混合物组成,且相对于组合物的式1a光学异构体的总重量而言具有总重量不超过约10%或更少、约5%或更少或约3%或更少的其相应的(1S,3S)-式1a和(1S,3R)-式1a对映异构体(有时分别称为(1S,3S)-式1a和(1S,3R)-式1a)。在其他优选的实施方案中,在步骤(c)手性还原后不分离非对映异构体的情况下,或在步骤(c)手性还原和步骤(d)水解后不存在该分离的情况下,所述方法提供这样的组合物,该组合物包含(R,R)-和(R,S)-式1a或(R,R)-和(R,S)-式2非对映异构体或者基本上由(R,R)-和(R,S)-式1a或(R,R)-和(R,S)-式2非对映异构体组成,且相对于组合物的光学异构体的总量而言具有不超过约5重量/重量%、约3重量/重量%或约1.5重量/重量%的对映异构体(S,S)-式1a或(S,S)-式2光学杂质和不超过约5重量/重量%、约3重量/重量%或约1.5重量/重量%的其他(R,S)-式1a或(R,S)-式2光学杂质,其中(R,R)-和(R,S)-式1a非对映异构体一起或(R,R)-和(R,S)-式2非对映异构体一起为占主导地位的光学异构体。

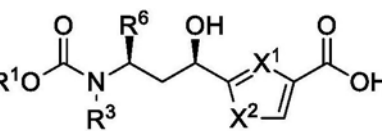
[0305] 在其他优选的实施方案中,在(c)手性还原步骤或步骤(d)水解后进行非对映异构体的分离以提供(R,R)-式1a或(R,R)-式2光学异构体的组合物,相对于该组合物的光学异构体的总重量而言,其他(S,R)-和(R,S)-式1a或(S,R)-和(R,S)-式2光学杂质的合并重量小于约3重量/重量%、约1重量/重量%或约0.5重量/重量%,在该组合物中,(R,R)-式1a或(R,R)-式2为占主导地位的光学异构体。

[0306] 在特别优选的实施方案中,在步骤(c)手性还原后并不存在非对映异构体分离的情况下获得的式R-1a组合物中的非对映异构体混合物将大体上或基本上保留在由步骤(c)水解获得的式R-2组合物中,此时分离(R,R)-和(S,R)-式2非对映异构体以提供包含(R,R)-式2微管缬氨酸化合物或基本上由(R,R)-式2微管缬氨酸化合物组成而大体上或基本上不含相应的(R,S)-式2非对映异构体的组合物。

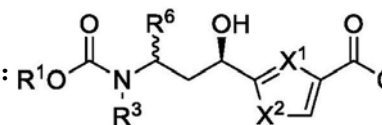
[0307] 在其他特别优选的实施方案中,由步骤(c)的手性还原获得的式R-1a组合物随后进行非对映异构体的分离(有时以步骤(c')指示),以提供包含(R,R)-式1a非对映异构体或基本上由(R,R)-式1a非对映异构体组成而大体上或基本上不含相应的(R,S)-式1a非对映异构体的组合物,并且随后由步骤(d)的水解获得的(R,R)-式2非对映异构体大体上或基本上保持该非对映体纯度。

[0308] 在尤其优选的实施方案中,在步骤(c)手性还原后在步骤(c')中通过色谱法进行非对映异构体的分离以提供这样的组合物,该组合物具有所需的(R,R)-式1a微管缬氨酸非对映异构体、与所需的非对映异构体的量相比不超过约5重量/重量%、约3重量/重量%或约1.5重量/重量%的其对映异构体光学杂质(其具有结构(S,S)-式1a)并且基本上不含其他(S,R)-和(R,S)-式1a光学杂质,其中该组合物中(S,S)-、(S,R)-和(R,S)-式1a光学杂质的相对量在由步骤(d)的水解获得的式R-2组合物中基本上保持。

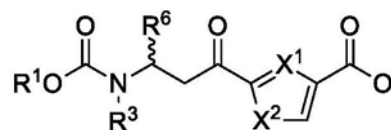
[0309] 在前述第三组实施方案中的任何一个中,各自任选呈盐形式的式A和式AB微管缬氨酸中间体及(R,R)-式1a和(R,R)-式2微管缬氨酸化合物及其光学异构体的圈起来的Ar部分为C₅杂亚芳基,包括但不限于与噻唑、异噻唑、吡唑或咪唑作为母体杂环有关的C₅杂亚芳

基。相应地,本文提供的其他实施方案为制备具有结构:  任

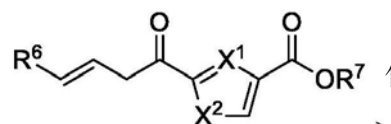
选呈盐形式的 (R,R) - 式2微管缬氨酸化合物或者包含该化合物或基本上由该化合物组成的

组合物的方法,该化合物由各自任选呈盐形式、由结构:  表示

的微管缬氨酸非对映异构体的混合物或者包含这些非对映异构体或基本上由这些非对映异构体组成的组合物制备,其中非对映异构体 (R,R) - 式1a和 (R,S) - 式1a微管缬氨酸化合物为占主导地位的光学异构体,其又由各自任选呈盐形式、由结构:

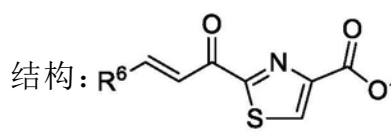
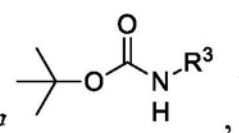
 表示的式AB微管缬氨酸中间体的对映异构体混合物或者包

含这些中间体或基本上由这些中间体组成的组合物制备,该中间体又由向具有结构:

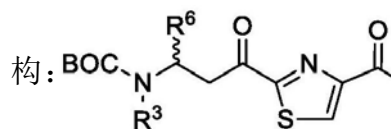
 任选呈盐形式的式A微管缬氨酸中间体的氨基甲酸酯阴离子氮

杂-迈克尔共轭加成、然后步骤 (b) 的布朗斯台德酸淬灭来制备,其中在这些结构中的每一个中, X^1 为 $=N$ - 而 X^2 为 S 、 O 或 $N(R^{X2})$ -, 或者 X^1 为 $=C(R^{X1})$ - 而 X^2 为 NR^{X2} , 其中 R^{X1} 和 R^{X2} 独立地选自 $-H$ 和任选被取代的 C_1 - C_4 烷基, 优选选自 $-H$ 、 $-CH_3$ 和 $-CH_2CH_3$, 其中所述氨基甲酸酯阴离子由具有结构 $R^3NHC(O)OR^1$ 的式B化合物的去质子化衍生得到; 并且其中其余的变量基团保持其在式A、B、AB及式R-1a和 (R,R) - 式2及其相应的光学异构体中的先前含义。在优选的实施方案中,圈起来的芳基为噻唑-1,3-二基。

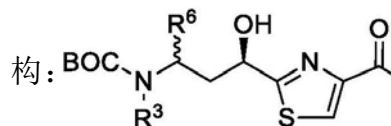
[0310] 在更优选的实施方案中,式A微管缬氨酸中间体和式B氨基甲酸酯化合物分别具有

结构:  和  , 使得来自步骤 (a) 的氨基甲酸酯阴离子

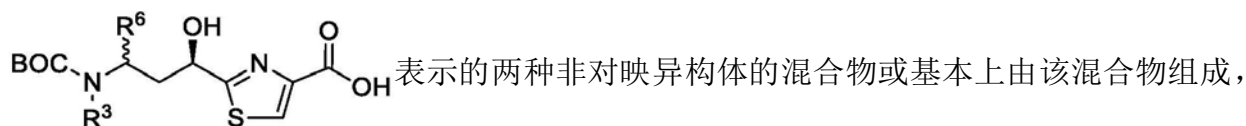
氮杂-迈克尔反应和 (b) 的布朗斯台德酸淬灭的式AB组合物包含各自任选呈盐形式、由结

构:  表示的对映异构体微管缬氨酸中间体的混合物或基本上

由该混合物组成,来自步骤 (c) 的手性还原的式R-1a组合物包含各自任选呈盐形式、由结

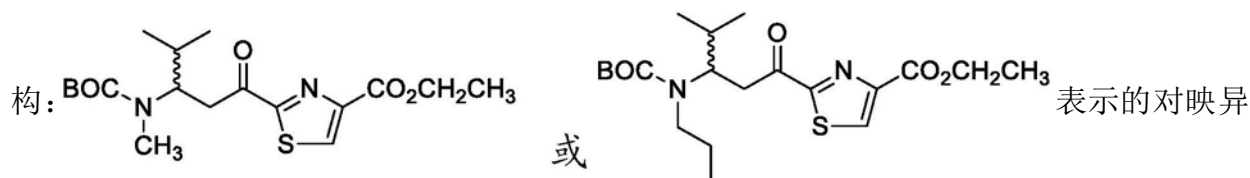
构:  表示的两种非对映异构体的混合物或基本上由该混合物

组成,其中 (R,R) - 式1a和 (R,S) - 式1a非对映异构体一起为占主导地位的光学异构体,并且来自步骤 (d) 的水解的式R-2组合物包含各自任选呈盐形式、由结构:

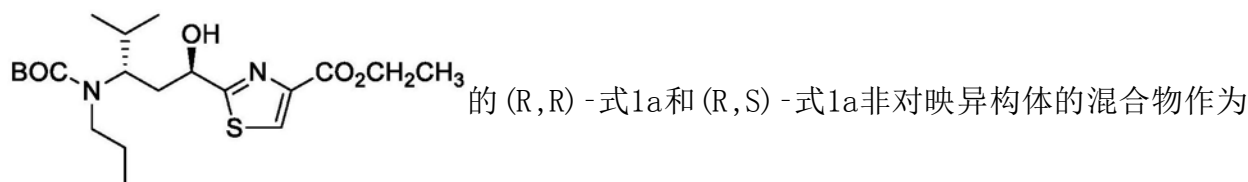
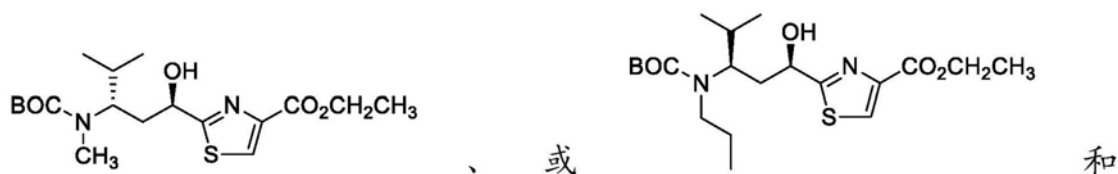
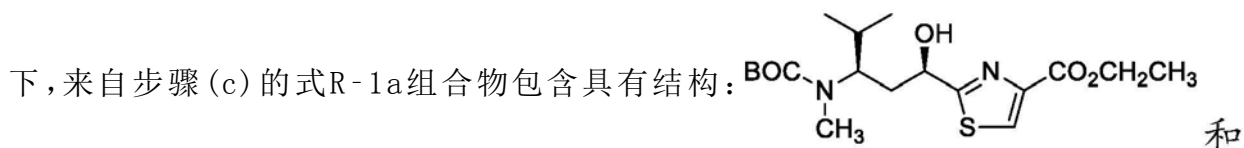


其中(R,R)-式2和(R,S)-式2非对映异构体一起为占主导地位的光学异构体,并且其中 R^3 、 R^6 和 R^7 为如先前所定义并优选独立地选择的 C_1 - C_4 饱和烷基。

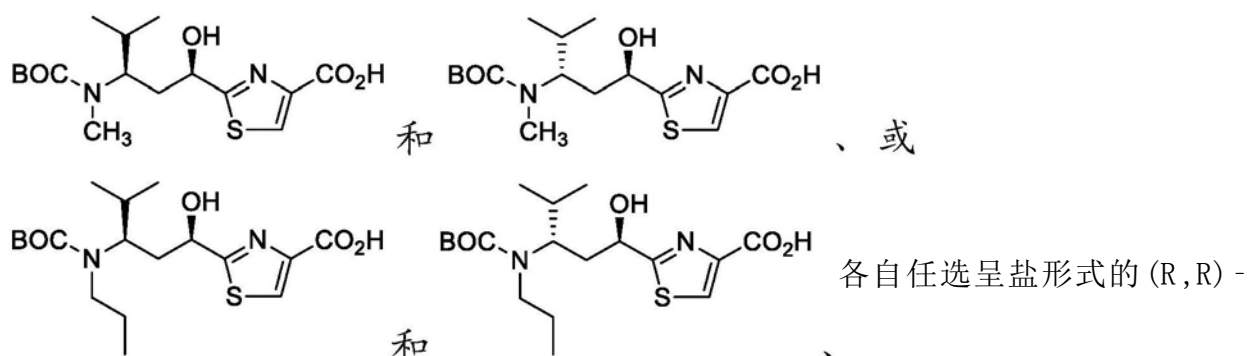
[0311] 在特别优选的实施方案中,来自步骤(a)和(b)的式AB微管缬氨酸中间体包含由结



构体的混合物或基本上由该混合物组成,在不存在步骤(c')的非对映异构体分离的情况

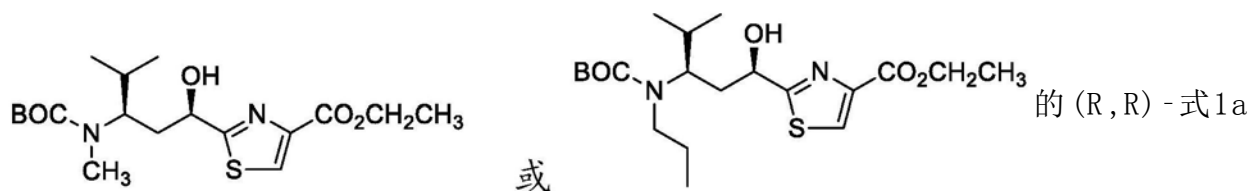


占主导地位的光学异构体或基本上由该混合物组成,在步骤(c)后不存在步骤(c')的非对映异构体分离并在步骤(d)后不存在步骤(d')的非对映异构体分离的情况下,步骤(d)后的式R-2组合物包含具有结构:

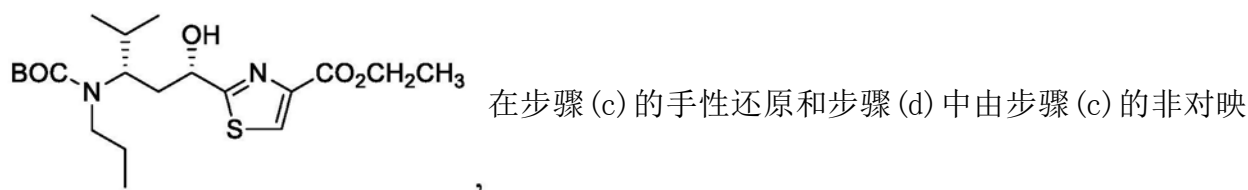
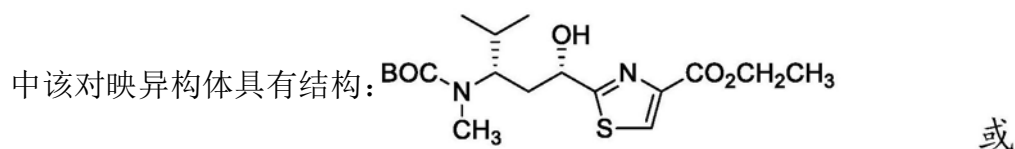


式2和(R,S)-式2非对映异构体的混合物作为占主导地位的光学异构体或基本上由该混合物组成。

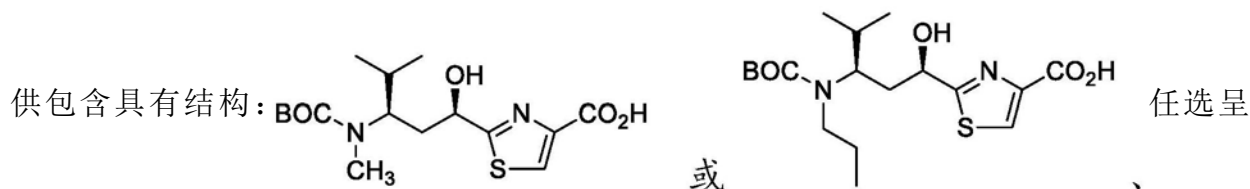
[0312] 在其他特别优选的实施方案中,通过步骤(c')进行(R,R)-和(R,S)-式1a非对映异构体的分离以提供这样的组合物,该组合物包含具有结构:



非对映异构体作为占主导地位的光学异构体或基本上由其组成,并且(如果存在光学杂质的话)优选具有该占主导地位的非对映异构体的对映异构体作为主要光学异构体杂质,其中



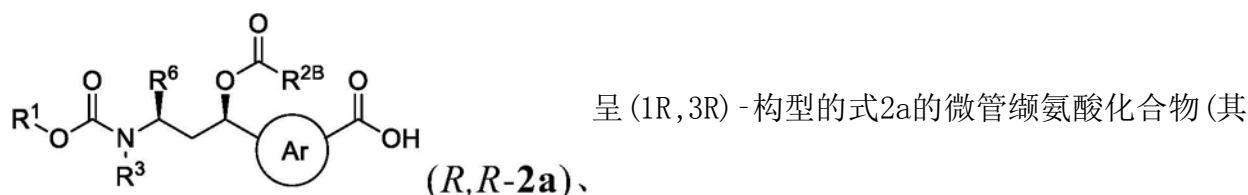
异构体产物通过步骤(c')的分离获得的(R,R)-式1a非对映异构体的水解后的式2组合物提



盐形式的(R,R)-式2非对映异构体作为占主导地位的光学异构体或基本上由其组成的组合物。

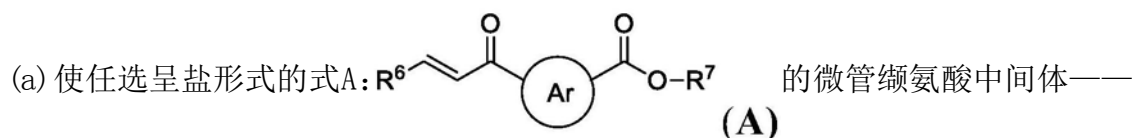
[0313] 2.2.3实施方案组4

[0314] 在第四组实施方案中,提供了制备任选呈盐形式、具有结构:



有时以(R,R)-式2a指示(如所示))或者包含任选呈盐形式的该化合物或基本上由任选呈盐形式的该化合物组成的组合物,其中:圈起来的Ar为1,3-亚苯基或5-或6-元含氮1,3-杂亚芳基,在其余位置处任选被取代;

[0315] R^{2B} 为任选被取代的饱和 C_1-C_8 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_8 烷基、任选被取代的 C_2-C_8 烯基或任选被取代的 C_2-C_8 炔基; R^1 为任选被取代的苯基、叔丁基、9-苄基或烯丙基,或为其他部分以使得 $R^1-OC(=O)-$ 为合适的氮保护基团; R^3 为任选被取代的饱和 C_1-C_8 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_8 烷基、任选被取代的 C_3-C_8 碳环基或任选被取代的 C_3-C_8 杂烷基;并且 R^6 为任选被取代的饱和 C_1-C_8 烷基或任选被取代的不饱和 $C_{13}-C_8$ 烷基,所述方法包括步骤:



[0316] 其中 R^7 为任选被取代的饱和 C_1 - C_{20} 烷基、任选被取代的不饱和 C_3 - C_{20} 烷基、任选被取代的 C_3 - C_{20} 杂烷基、任选被取代的 C_2 - C_{20} 烯基、任选被取代的 C_3 - C_{20} 杂烯基、任选被取代的 C_2 - C_{20} 炔基、任选被取代的 C_3 - C_{20} 杂炔基、任选被取代的 C_6 - C_{24} 芳基、任选被取代的 C_5 - C_{24} 杂芳基、任选被取代的 C_3 - C_{20} 杂环基,或其他部分以使得 R^7 -O-提供合适的羧酸保护基团——

[0317] 与具有结构 $R^3NHC(O)OR^1$ 的式B的氨基甲酸酯化合物的阴离子在合适的极性非质子溶剂中接触,其中所述接触可有效地实现式B化合物阴离子向式A化合物的氮杂-迈克尔共轭加成,

[0318] 其中所述步骤(a)的接触优选通过向式B化合物阴离子中添加式A微管缬氨酸中间体、同时保持约-20℃至约-40℃的反应温度来进行;和

[0319] (b)用布朗斯台德酸淬灭来自所述共轭加成的反应混合物,以形成各自任选呈盐形式的微管缬氨酸中间体的光学异构体混合物,或者包含该混合物或基本上由该混合物组

成的组合物,其中所述光学异构体混合物由式AB:

$$R^1O-C(=O)-N(R^3)-CH(R^6)-CH_2-C(=O)-Ar-C(=O)-OR^7 \quad (AB)$$

示;

[0320] 并任选地将式AB光学异构体混合物或其组合物与从步骤(a)和(b)产生的反应混合物的其余部分分离开来;

[0321] (c)使对映异构体的式AB微管缬氨酸中间体或者包含这些中间体或其盐或基本上由这些中间体或其盐组成的组合物与合适的还原剂接触以形成各自任选呈盐形式、由式R-

1a的结构:

$$R^1O-C(=O)-N(R^3)-CH(R^6)-CH(OH)-Ar-C(=O)-OR^7 \quad (R-1a)$$

表示的微管缬氨酸化合物的非对映异

构体混合物或者包含这些非对映异构体或基本上由这些非对映异构体组成的组合物;和

[0322] 特别是与手性还原剂接触而提供包含这些非对映异构体的组合物,其中(1R,3R)-和(1R,3S)-式1a微管缬氨酸非对映异构体(有时以(R,R)-和(R,S)-式1a指示)为占主导地位的光学异构体,

[0323] 其中(R,R)-式1a具有结构:

[0324]

$$R^1O-C(=O)-N(R^3)-CH(R^6)-CH(OH)-Ar-C(=O)-OR^7 \quad (R,R-1a),$$

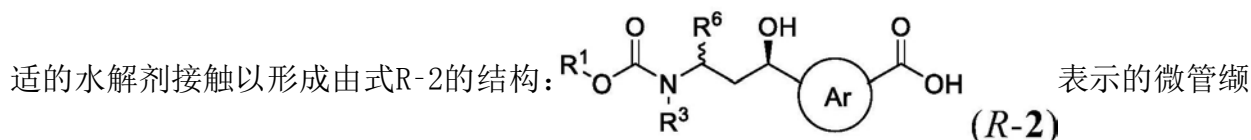
[0325] 并且其中(R,S)-式1a具有结构:

[0326]

$$R^1O-C(=O)-N(R^3)-CH(R^6)-CH(OH)-Ar-C(=O)-OR^7 \quad (R,S-1a),$$

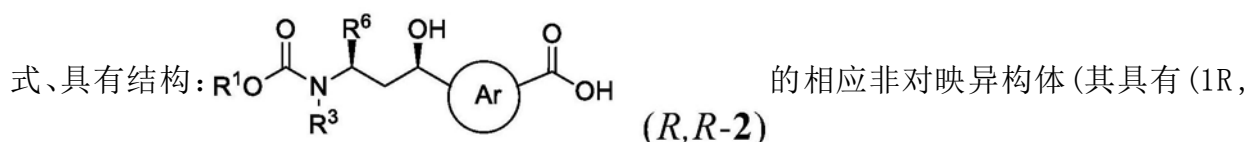
[0327] (c')任选地分离来自步骤(c)的非对映异构体以获得任选呈盐形式的非对映异构体(R,R)-式1a或者包含任选呈盐形式的该非对映异构体或基本上由任选呈盐形式的该非对映异构体组成的组合物,该组合物大体上或基本上不含其他非对映异构体(其为(R,S)-式1a);

[0328] (d) 使来自步骤(c)的任选呈盐形式的式R-1a微管缬氨酸化合物或其组合物与合



氨酸化合物的非对映异构体混合物;

[0329] 和(d') 任选地分离来自步骤(c)的非对映异构体,或使来自步骤(c')的任选呈盐形式的(R,R)-式1a微管缬氨酸化合物或其组合物与合适的水解剂接触以形成任选呈盐形



3R)-构型,有时以(R,R)-式2指示)或者包含该非对映异构体或其盐或基本上由该非对映异构体或其盐组成的组合物,在其中,(R,R)-式2为占主导地位的光学异构体,其中来自步骤(c')的(R,R)-式1a的相应组合物的光学纯度由(R,R)-式2组合物大体上或基本上保持;和

[0330] (e) 使来自步骤(c)和(d)的式R-2组合物与合适的酰化剂接触以形成式R-2a组合物,

[0331] 或使来自步骤(c')和(d)或步骤(c)和(d')、任选呈盐形式、由(R,R)-式2a表示的微管缬氨酸化合物或者包含该非对映异构体或基本上由该非对映异构体组成的组合物与合适的酰化剂接触,其中来自步骤(c')的相应(R,R)-式1a的光学纯度或来自步骤(c')和(d)或步骤(c)和(d')的(R,R)-式2光学异构体的光学纯度由(R,R)-式2a产物的组合物大体上或基本上保持,其中式A、B、AB及式R-1a和(R,R)-式2以及其光学异构体的其余变量基团为如针对(R,R)-式2a及在不存在步骤(c')和(d')的非对映异构体分离的情况下所定义;

[0332] 和(e') 任选地在不存在步骤(c')和(d')的非对映异构体分离的情况下分离式R-2非对映异构体以提供任选呈盐形式的(R,R)-式2a或者包含该化合物作为占主导地位的光学异构体或基本上由该化合物组成的组合物。

[0333] 在优选的实施方案中,步骤(e)的酰化剂具有结构 $R^{2B}C(O)Cl$ 或 $[R^{2B}C(O)]_2O$,其中 R^{2B} 为饱和的 C_1-C_6 烷基、不饱和的 C_3-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基或 C_2-C_4 炔基。在这些优选的实施方案中, R^{2B} 更优选为任选被取代的 C_3-C_8 饱和或不饱和支链烷基,优选未取代,包括但不限于 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 和 $-CH_2-C(CH_3)=CH_2$ 。

[0334] 在其他优选的实施方案中,式2a中的 R^{2B} 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CH_2$ 或 $-CHC\equiv CH$,特别是 $-CH_3$ 。

[0335] 式A和式B及因此式AB和式R-1a、(R,R)-式2和(R,R)-式2a以及其相应的光学异构体和所述方法的其他优选试剂和条件中其他变量基团的优选取代基为如针对第一、第二和第三组实施方案所述。

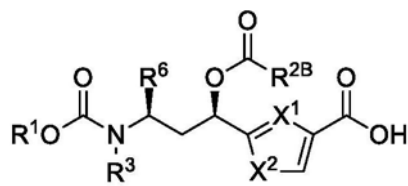
[0336] 在更优选的实施方案中,对式AB对映异构体进行步骤(c)的手性还原以提供包含各自任选呈盐形式的(R,R)-式1a和(R,S)-式1a微管缬氨酸化合物的非对映异构体混合物或基本上由该混合物组成的组合物,特别是与组合物的式1a光学异构体的总量相比具有约10重量/重量%、约5重量/重量%、约3重量/重量%或更少、或1.5重量/重量%的其相应(S,S)-和(S,R)-式1a对映异构体的组合物。在其他优选的实施方案中,步骤(c')的非对映异构

体分离提供相对于具有结构 (R,S) - 式1a的非对映异构体以至少约90% d.e.、至少约95% d.e.或至少约97% d.e.具有结构 (R,R) - 式1a的非对映异构体或者大体上或基本上不含 (R,S) - 式1a非对映异构体的组合物。在其他更优选的实施方案中,步骤(c')后获得的 (R,R) - 式1a组合物中的非对映体过量将在分别由步骤(d)和(e)的水解和酰化步骤获得的 (R,R) - 式2a组合物中大体上或基本上保持。

[0337] 在特别优选的实施方案中,步骤(c')的非对映异构体分离提供相对于 (R,S) - 式1a非对映异构体以至少约90%至约95% d.e.、或至少约97% d.e.具有 (R,R) - 式1a非对映异构体并以 (S,S) - 式1a (其为具有结构 (R,R) - 式1a的占主导地位的非对映异构体的对映异构体) 作为主要光学杂质的组合物。

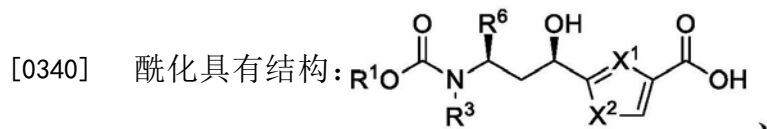
[0338] 在其他实施方案中,用步骤(d)或步骤(e)之后的非对映异构体分离(有时分别以步骤(d')和步骤(e')指示)替换步骤(c')的非对映异构体分离以提供任选呈盐形式的 (R,R) - 式2或 (R,R) - 式2a光学异构体或者大体上或基本上不含其相应的 (R,S) - 式2a和 (R,S) - 式2a非对映异构体的其组合物。

[0339] 在前述第四组实施方案中的任何一个中,各自任选呈盐形式的式A和式AB微管缬氨酸中间体及 (R,R) - 式1a、(R,R) - 式2和 (R,R) - 式2a微管缬氨酸化合物及其光学异构体的圈起来的Ar部分为C₅杂亚芳基,包括但不限于与噻唑、异噻唑、吡唑或咪唑作为母体杂环有关的C₅杂亚芳基。相应地,本文提供的其他实施方案为制备具有结构:



任选呈盐形式的 (R,R) - 式2a微管缬氨酸化合物或者包含该

化合物或基本上由该化合物组成的组合物的方法,该方法通过以下方式进行:



[0340] 酰化具有结构: 任选呈盐形式的 (R,R) - 式2微管缬氨酸化合物或者大体上或基本上不含任选呈盐形式的其相应 (R,S) - 非对映异构体的其组

合物,其又通过分离由结构: 表示的两种式R-1a微管缬氨酸

非对映异构体的混合物或者包含这些非对映异构体或其盐或基本上由这些非对映异构体或其盐组成的组合物、随后水解非对映异构体 (R,R) - 式1a或者大体上或基本上不含任选呈盐形式的其他非对映异构体 (其为 (R,S) - 式1a) 的其组合物获得,R-1a又从各自任选呈盐形

式、由结构: 表示的两种式AB微管缬氨酸中间体的对映异构

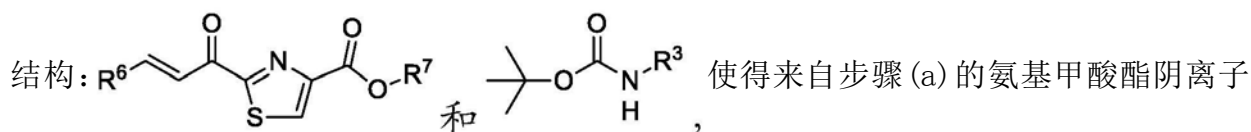
体混合物或者包含这些中间体或基本上由这些中间体组成的组合物制备,该中间体又由从具有结构R³NHC(O)OR¹的式B化合物的去质子化衍生得到的氨基甲酸酯阴离子向具有结构:



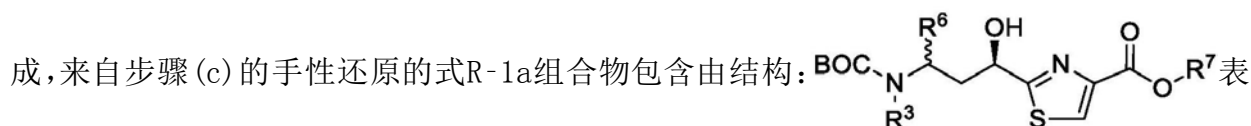
成来制备,

[0341] 其中在这些结构中的每一个中, X^1 为 $=N-$ 而 X^2 为 S 、 O 或 $N(R^{X2})-$, 或者 X^1 为 $=C(R^{X1})-$ 而 X^2 为 NR^{X2} , 其中 R^{X1} 和 R^{X2} 独立地选自 $-H$ 和任选被取代的 C_1-C_4 烷基, 优选选自 $-H$ 、 $-CH_3$ 和 $-CH_2CH_3$, 而式A、B和AB及 (R,R)-式1a、(R,R)-式2和 (R,R)-式2a 以及其相应的光学异构体的其余变量基团保留其由 (R,R)-式2a 先前给出的含义。在优选的实施方案中, 圈起来的芳基为噻唑-1,3-二基。

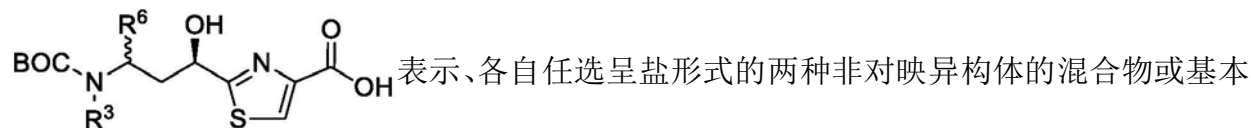
[0342] 在更优选的实施方案中, 式A微管缬氨酸中间体和式B氨基甲酸酯化合物分别具有



氮杂-迈克尔反应和步骤(b)的布朗斯台德酸淬灭的式AB组合物包含由结构:

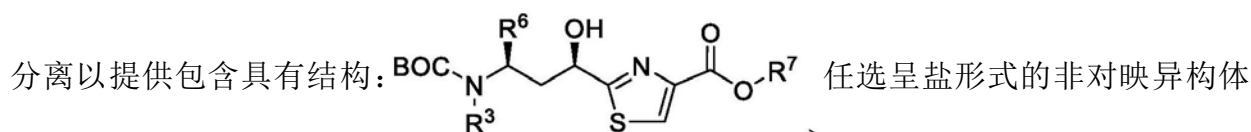


表示、各自任选呈盐形式的两种非对映异构体的混合物或基本上由该混合物组成,

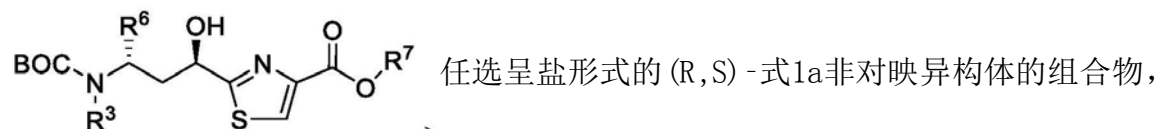


或随后对来自步骤(c)的手性还原的式R-1a组合物进行步骤(c')的非对映异构体

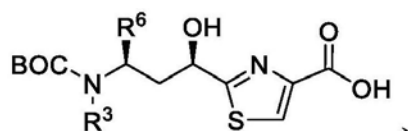
分离以提供包含具有结构:



(R,R)-式1a作为占主导地位的光学异构体或基本上由其组成的组合物, 或者包含该非对映异构体或基本上由该非对映异构体组成而大体上或基本上不含其相应的具有结构:



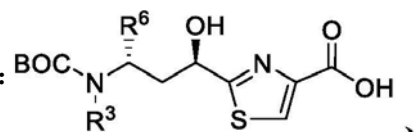
[0344] 在步骤(c')后来自步骤(d)的水解的组合物提供包含具有结构:



任选呈盐形式的非对映异构体 (R,R)-式2作为占主导地位的

光学异构体或基本上由其组成的组合物,或者包含该非对映异构体或基本上由该非对映异

构体组成而大体上或基本上不含其相应的具有结构:

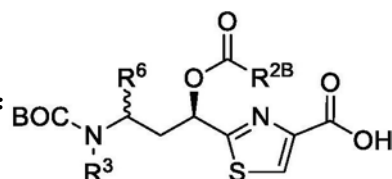


任选呈

盐形式的 (R,S)-式2非对映异构体的组合物,

[0345] 在不存在步骤(c')的非对映异构体分离的情况下在步骤(c)手性还原和步骤(d)

水解后来自步骤(e)的酰化的组合物包含由结构:

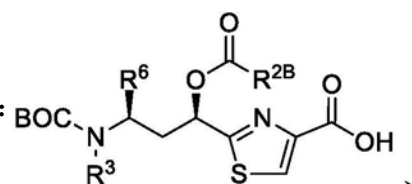


表示、各自任

选呈盐形式的两种非对映异构体的混合物或基本上由该混合物组成,

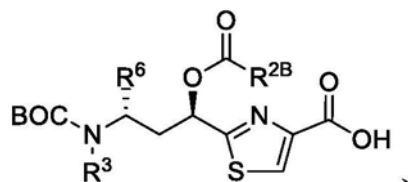
[0346] 或在步骤(c)手性还原、步骤(c')非对映异构体分离和步骤(d)水解后来自步骤

(e)的酰化的组合物以具有结构:



任选呈盐形式的 (R,R)-式2a

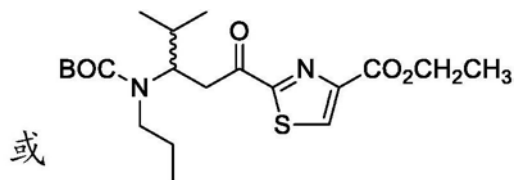
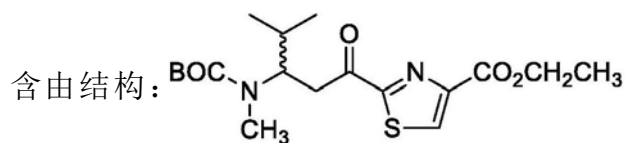
非对映异构体作为其占主导地位的光学异构体,或组合物包含该非对映异构体或基本上由该非对映异构体组成而大体上或基本上不含其相应的具有结构:



任选呈盐形式的 (R,S)-式2a非对映异构体

[0347] 其中式A、B、AB、式R-1a、式R-2和 (R,R)-式2及其相应的光学异构体的变量基团保留 (R,R)-式2a先前给出的其含义, R³、R⁶和R⁷优选独立地选自C₁-C₄饱和烷基。

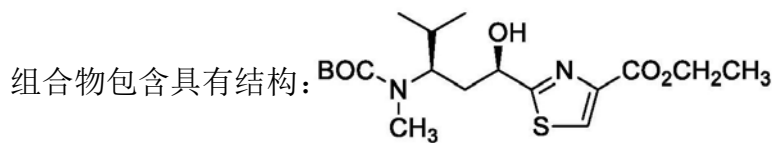
[0348] 在特别优选的实施方案中,来自步骤(a)和(b)的式AB微管缬氨酸中间体组合物包



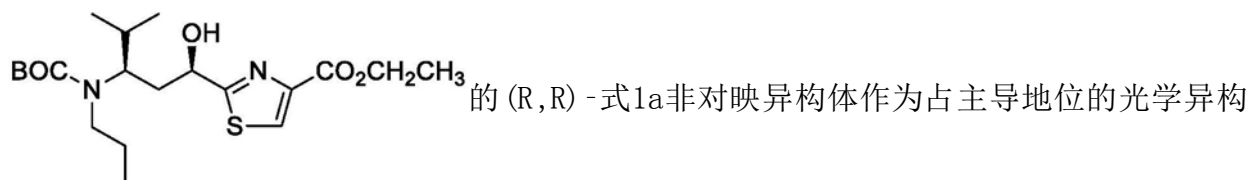
表示的

对映异构体的混合物或基本上由该混合物组成,

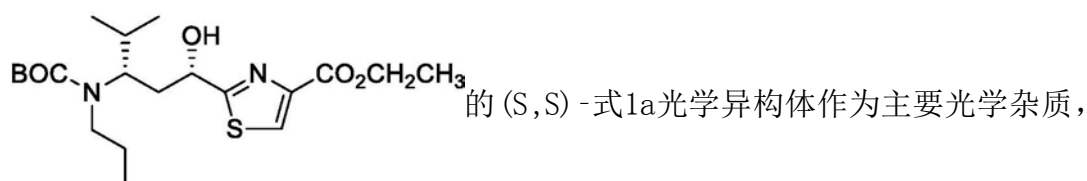
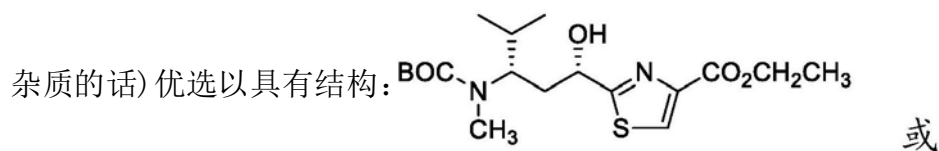
[0349] 来自步骤(c)手性还原和步骤(c')非对映异构体分离的式R-1a微管缬氨酸化合物



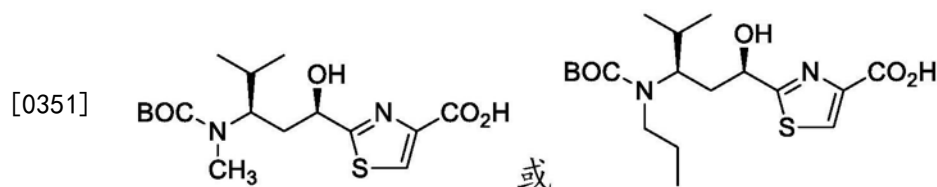
或



体或基本上由其组成,或者包含 (R,R) - 式1a非对映异构体或基本上由 (R,R) - 式1a非对映异构体组成而大体上或基本上不含其相应的 (R,S) - 式1a非对映异构体,并且 (如果存在光学

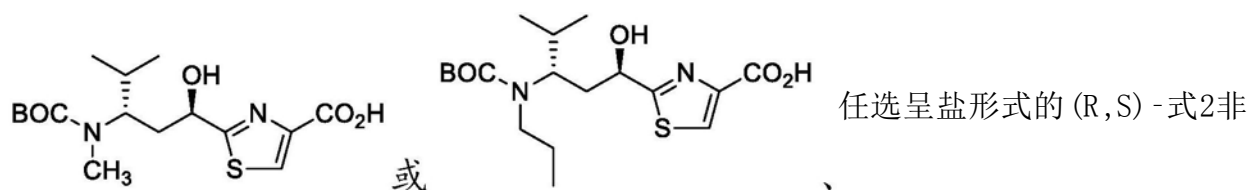


[0350] 在步骤 (c) 手性还原和步骤 (c') 非对映异构体分离后来自步骤 (d) 的微管缬氨酸组合物包含具有结构:

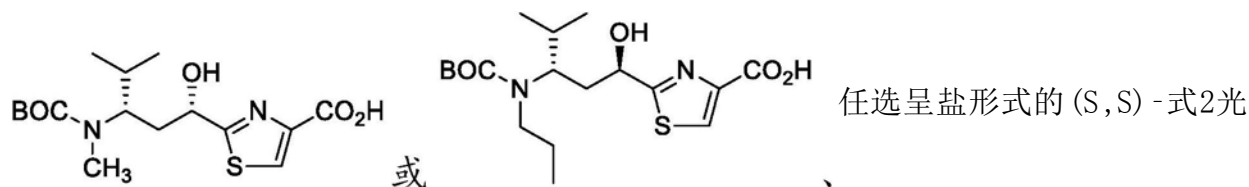


[0352] (BOC-去乙酰基-微管缬氨酸)

[0353] 任选呈盐形式的 (R,R) - 式2微管缬氨酸化合物作为占主导地位的光学异构体或基本上由其组成,或包含 (R,R) - 式2非对映异构体或基本上由 (R,R) - 式2非对映异构体组成而大体上或基本上不含其相应的具有结构:

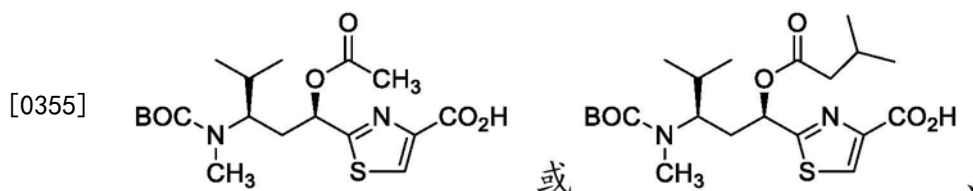


对映异构体并 (如果存在光学杂质的话) 优选以具有结构:



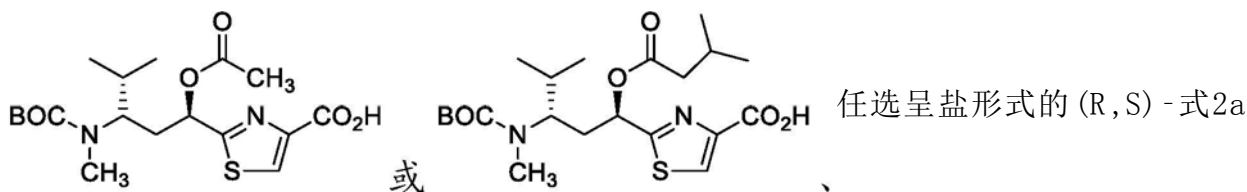
学异构体作为主要光学杂质,

[0354] 在步骤 (c') 和 (d) 后来自步骤 (e) 的式R-2a微管缬氨酸组合物包含具有结构:

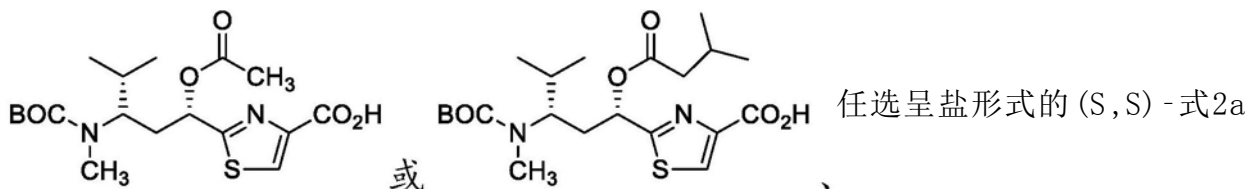


[0356] (BOC-微管缬氨酸)

[0357] 任选呈盐形式的 (R,R)-式2a非对映异构体作为占主导地位的光学异构体或基本上由其组成,或包含 (R,R)-式2a非对映异构体或基本上由 (R,R)-式2a非对映异构体组成而大体上或基本上不含其相应的具有结构:



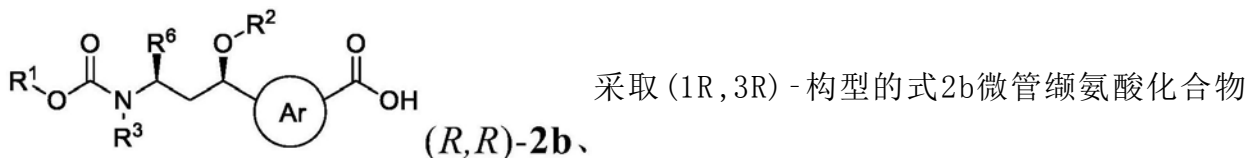
非对映异构体并(如果存在光学杂质的话)优选以具有结构:



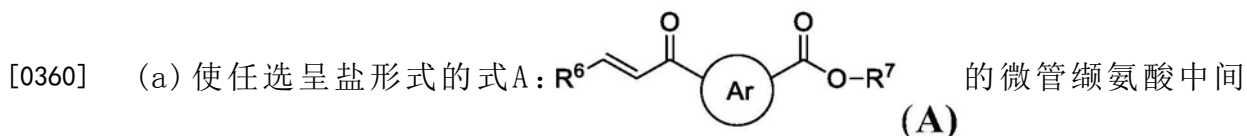
光学异构体作为主要光学杂质。

[0358] 2.2.4实施方案组5

[0359] 在第五组实施方案中,提供了制备任选呈盐形式、具有结构:



(有时以 (R,R)-式2b指示(如所示))或者包含该化合物或基本上由该化合物组成的组合物的方法,其中:圈起来的Ar为亚苯基或5-或6-元含氮杂亚芳基,在其余位置处任选被取代;
R¹为任选被取代的苯基、叔丁基、9-芴基或烯丙基,或为其他部分以使得R¹-OC(=O)-为合适的保护基团;R²为任选被取代的饱和C₁-C₈烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₆烷基或者R²为R^{2A},其中R^{2A}为-CH₂R^{2C},其中R^{2C}为任选被取代的C₁-C₈醚或任选被取代的C₂-C₈醚;R³为任选被取代的饱和C₁-C₈烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基、任选被取代的C₃-C₈碳环基或任选被取代的C₃-C₈杂烷基;并且R⁶为任选被取代的饱和C₁-C₈烷基或任选被取代的不饱和C₂-C₈烷基,所述方法包括以下步骤:



体——

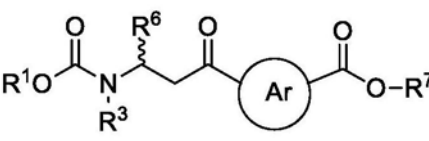
[0361] 其中R⁷为任选被取代的饱和C₁-C₂₀烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₂₀烷基、任选被取代的C₃-C₂₀杂烷基、任选被取代的C₂-C₂₀烯基、任选被取代的C₃-C₂₀杂烯基、任选被取代的

C₂-C₂₀炔基、任选被取代的C₃-C₂₀杂炔基、任选被取代的C₆-C₂₄芳基、任选被取代的C₅-C₂₄杂芳基、任选被取代的C₃-C₂₀杂环基,或其他部分以使得R⁷-O-提供合适的羧酸保护基团——

[0362] 与式B的氨基甲酸酯化合物的阴离子在合适的极性非质子溶剂中接触,其中所述接触可有效地实现式B化合物阴离子向式A化合物的氮杂-迈克尔共轭加成,其中所述氨基甲酸酯化合物具有结构:R³NHC(O)OR¹,其中R¹和R³为如先前针对式T1所定义,以提供由式AB表示、各自任选呈盐形式的微管缬氨酸中间体的对映异构体混合物或者包含该混合物或基本上由该混合物组成的组合物,

[0363] 其中所述步骤(a)的接触优选通过向式B化合物阴离子中添加式A微管缬氨酸迈克尔受体、同时保持约-20℃至约-40℃的反应温度来进行;和

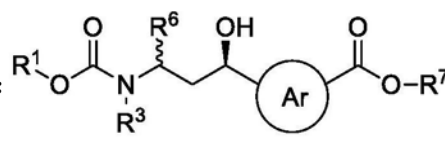
[0364] (b)用布朗斯台德酸淬灭来自所述共轭加成的反应混合物,以形成各自任选呈盐形式的微管缬氨酸中间体的光学异构体混合物,或者包含该混合物或基本上由该混合物组

成的组合物,其中所述光学异构体混合物由式AB:  表示; (AB)

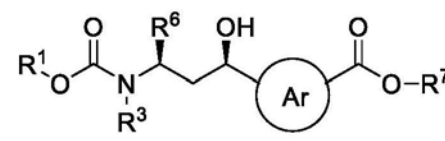
示;

[0365] 并任选地将式AB光学异构体混合物或其组合物与从步骤(a)和(b)产生的反应混合物的其余部分分离开来;

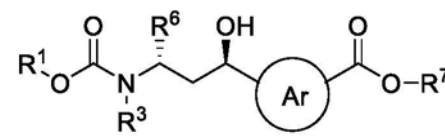
[0366] (c)使由步骤(a)和(b)获得的式AB微管缬氨酸中间体的光学异构体混合物或者包含这些中间体或基本上由这些中间体组成的组合物与合适的还原剂接触而提供包含由式

R-1a的结构:  表示的(R,R)-式1a和(R,S)-式1a微管缬氨酸化合物的非对映异构体混合物的组合物,特别是与手性还原剂接触而提供包含这些非对映异构体的组合物,其中(1R,3R)-和(1R,3S)-式1a微管缬氨酸非对映异构体(有时以(R,R)-和(R,S)-式1a指示)为占主导地位的光学异构体, (R-1a)

[0367] 其中(R,R)-式1a具有结构:

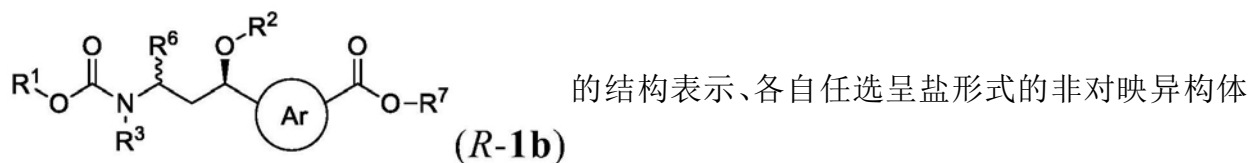
[0368]  (R,R)-1a,

[0369] 并且其中(R,S)-式1a具有结构:

[0370]  (R,S)-1a,

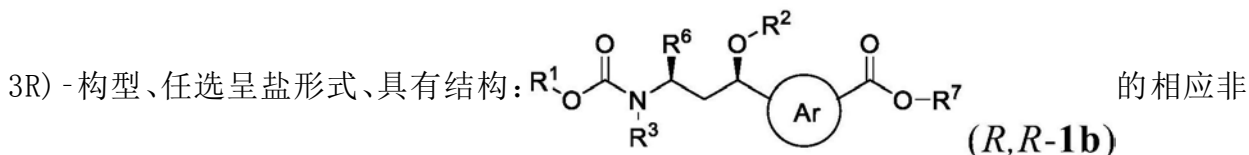
[0371] (c')任选地分离来自步骤(c)的非对映异构体以获得任选呈盐形式的非对映异构体(R,R)-式1a,或者包含该非对映异构体或其盐作为占主导地位的光学异构体或基本上由该非对映异构体或其盐组成而大体上或基本上不含其他非对映异构体(其为(R,S)-式1a)的组合物;

[0372] (e) 使各自任选呈盐形式的非对映异构体式R-1a微管缬氨酸化合物或者包含这些化合物或基本上由这些化合物组成的组合物与合适的烷基化剂接触以形成由式R-1b:



微管缬氨酸化合物的混合物或者包含该混合物或基本上由该混合物组成的组合物,

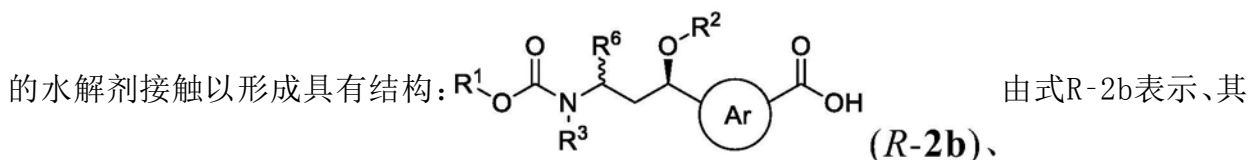
[0373] 或使由步骤(c')的色谱法产生的(R,R)-式1a化合物或其中(R,R)-式1a微管缬氨酸化合物为占主导地位的光学异构体的其组合物与合适的烷基化剂接触,以形成具有(1R,



对映异构体(有时以(R,R)-式1b表示(如所示)),或者包含该非对映异构体或其盐或基本上由该非对映异构体或其盐组成的组合物,其中(R,R)-式1b为占主导地位的光学异构体,其中来自步骤(c')的(R,R)-式1a的相应组合物的光学纯度由(R,R)-式1b组合物大体上或基本上保持;和

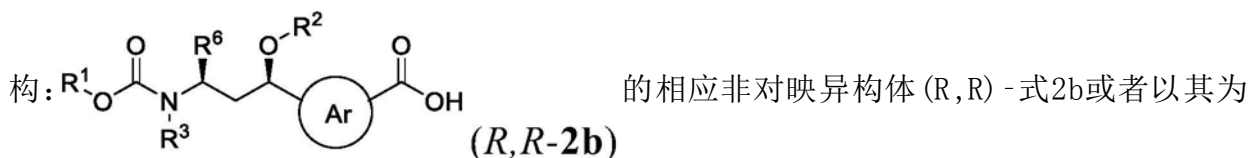
[0374] 和(e')任选地在不存在步骤(c')的非对映异构体分离的情况下分离式R-1b非对映异构体以提供任选呈盐形式的(R,R)-式1b或者包含该化合物作为占主导地位的光学异构体或基本上由该化合物组成的组合物,

[0375] (f) 使来自步骤(c)的非对映异构体式R-1b微管缬氨酸化合物或其组合物与合适



各自任选呈盐形式的非对映异构体微管缬氨酸化合物的混合物或者包含这些非对映异构体或基本上由这些非对映异构体组成的组合物,

[0376] 或使由步骤(c')或(e')的色谱法产生、优选在步骤(c')后产生的(R,R)-式1b化合物或其中(R,R)-式1b化合物为占主导地位的光学异构体的其组合物接触,以提供具有结



占主导地位的光学异构体非对映异构体的组合物,

[0377] 和(f')任选地在不存在步骤(c')和(e')的非对映异构体分离的情况下分离式R-2b非对映异构体以提供任选呈盐形式的(R,R)-式1b或者包含该化合物作为占主导地位的光学异构体或基本上由该化合物组成的组合物,

[0378] 其中式A、B和AB及式R-1a和(R,R)-式1b以及其相应的光学异构体的变量基团为如针对(R,R)-式2b所定义。

[0379] 在优选的实施方案中,用于步骤(c)的烷基化剂具有结构R²X,其中R²为饱和C₁-C₈

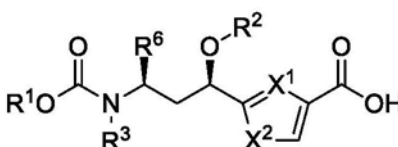
烷基或不饱和 C_3-C_8 烷基,或者 R^2X 为具有式 $R^{2C}CH_2X$ 的 $R^{2A}X$,其中 R^{2C} 为饱和 C_1-C_8 醚或不饱和 C_2-C_8 醚;并且X为Br、I、-OTs、-OMs或其他合适的离去基团。

[0380] 在其他优选的实施方案中,式2b的光学异构体中的 $-OR^2$ 为 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH=CH_2$ 或 $-OCH_2-O-CH_3$,特别是 $-OCH_2CH_3$ 。

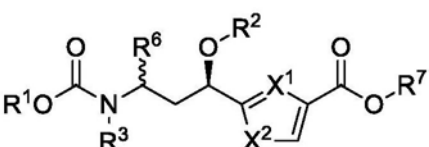
[0381] 在优选的实施方案中,对映异构体式AB混合物进行步骤(c)的手性还原以提供相对于组合物的光学异构体的总重量而言(R,R)-式1a和(R,S)-式1a非对映异构体的合并量为至少约80重量/重量%或至少约90重量/重量%的组合物,更特别是这样的组合物,该组合物中相对于组合物的式1a光学异构体的总重量而言(R,R)-式1a和(R,S)-式1a非对映异构体的合并量为至少约90重量/重量%、另外这些非对映异构体的相应(S,S)-和(S,R)-式1a对映异构体的合并量为约10重量/重量%或更少、约5重量/重量%或更少、约3重量/重量%或更少或约1.5重量/重量%或更少、或另外相对于组合物的光学异构体的总重量而言(S,S)-式1a光学杂质为约5重量/重量%或更少、约3重量/重量%或更少或约1.5重量/重量%或更少并基本上不含(S,R)-式1a光学异构体。

[0382] 在其他优选的实施方案中,在步骤(c)手性还原或步骤(e)烷基化或步骤(f)水解之后非对映异构体的分离提供相对于相应的(R,S)-非对映异构体以至少约90% d.e.、至少约95% d.e.或至少约97% d.e.具有(R,R)-式1a、(R,R)-式1b或(R,R)-式2b化合物的组合物或基本上不含该(R,S)-非对映异构体的组合物。在更优选的实施方案中,如此提供的组合物相对于相应的(R,S)-非对映异构体以至少约95% d.e.或至少约97% d.e.具有(R,R)-式1a、(R,R)-式1b或(R,R)-式2b微管缬氨酸化合物并以(S,S)-式1a、(S,S)-式1b或(S,S)-式2b光学异构体(其为占主导地位的非对映异构体的相应对映异构体)作为主要光学杂质,或者组合物基本上不含(R,S)-非对映异构体。在特别优选的实施方案中,步骤(b)及其后任选的非对映异构体分离之后,式R-1a组合物中的非对映体过量在分别由步骤(e)和步骤(f)的烷基化和水解步骤获得的R-2b组合物中大体上或基本上保持。

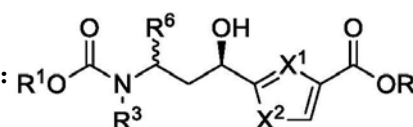
[0383] 在前述第五组实施方案中的任何一个中,各自任选呈盐形式的式A和式AB微管缬氨酸中间体、式R-1a、式R-1b和式R-2b组合物及(R,R)-式2b微管缬氨酸化合物及其光学异构体的圈起来的Ar部分为 C_5 杂亚芳基,包括但不限于与噻唑、异噻唑、吡唑或咪唑作为母体杂环有关的 C_5 杂亚芳基。相应地,本文提供的其他实施方案为制备任选呈盐形式、具有结

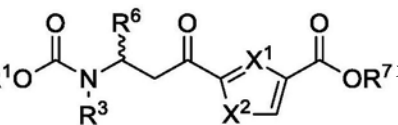
构:  的(R,R)-式2b微管缬氨酸化合物或者包含该化合物或基

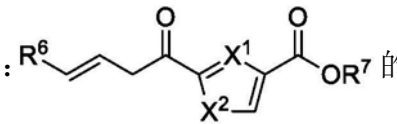
本上由该化合物组成的组合物的方法,该化合物从各自任选呈盐形式、由结构:

 表示的式R-1b微管缬氨酸化合物的非对映异构体混合物或

者包含这些非对映异构体或基本上由这些非对映异构体组成的组合物制备,R-1b又从各自

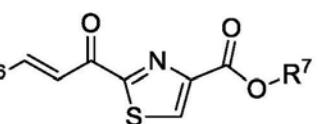
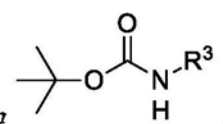
任选呈盐形式、由结构:  表示的式R-1a微管缬氨酸化合物的

非对映异构体混合物或者包含这些非对映异构体或基本上由这些非对映异构体组成的组合物制备, R-1a又从各自任选呈盐形式、由:  表示的两种微管

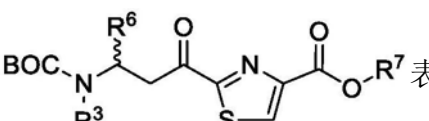
缬氨酸中间体的式AB对映异构体混合物或者包含这些中间体或基本上由这些中间体组成的组合物制备, 式AB又从任选呈盐形式、具有结构:  的式A微管缬

氨酸中间体制备, 其中在这些微管缬氨酸中间体结构中的每一个中, X^1 为=N-而 X^2 为S、O或N(R^{X2})-, 或者 X^1 为=C(R^{X1})-而 X^2 为NR X^2 , 其中 R^{X1} 和 R^{X2} 独立地选自-H和任选被取代的 C_1 - C_4 烷基, 优选选自-H、-CH₃和-CH₂CH₃; 其余的变量基团保留其在式A、B和AB及式R-1a、(R,R)-式2和(R,R)-式2b以及其相应的光学异构体中的先前含义。在优选的实施方案中, 圈起来的芳基为噻唑-1,3-二基。

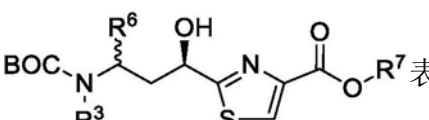
[0384] 在更优选的实施方案中, 式A微管缬氨酸中间体和式B氨基甲酸酯化合物分别具有

结构:  和 , 使得来自步骤(a)的氨基甲酸酯阴离子

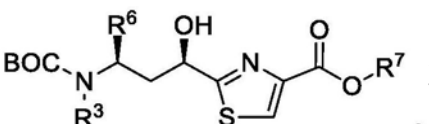
氮杂-迈克尔反应和步骤(b)的布朗斯台德酸淬灭的式AB中间体组合物包含由结构:

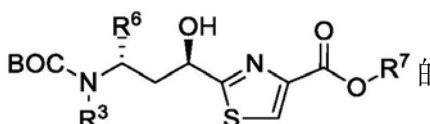
 表示的两种对映异构体的混合物或基本上由该混合物组成,

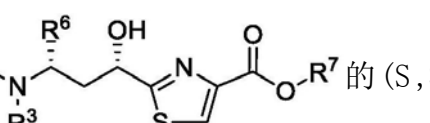
[0385] 来自步骤(c)的手性还原的式R-1a微管缬氨酸组合物包含由结构:

 表示的两种非对映异构体的混合物或基本上由该混合物组成,

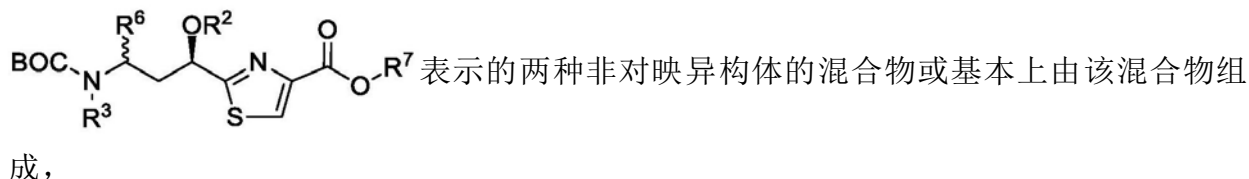
[0386] 或随后对来自步骤(c)的手性还原的式R-1a微管缬氨酸组合物进行步骤(c')的占主导地位的非对映异构体的分离以提供(R,R)-式1a微管缬氨酸化合物或以其作为占主导地位的光学异构体的组合物, 其中(R,R)-式1a微管缬氨酸化合物具有结构:

 或者(R,R)-式1a非对映异构体或其组合物基本上不含具有

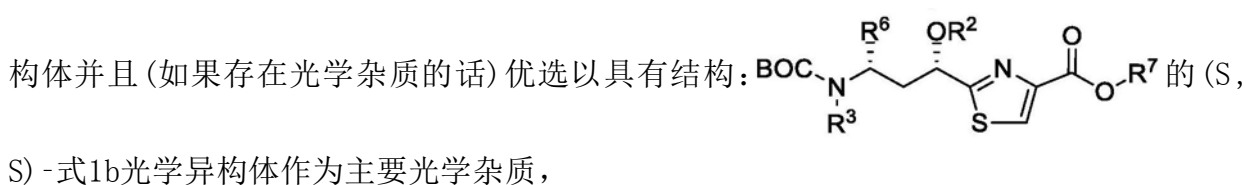
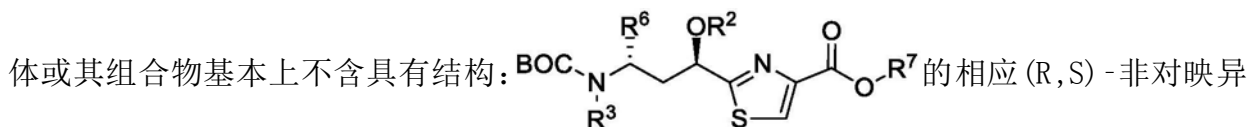
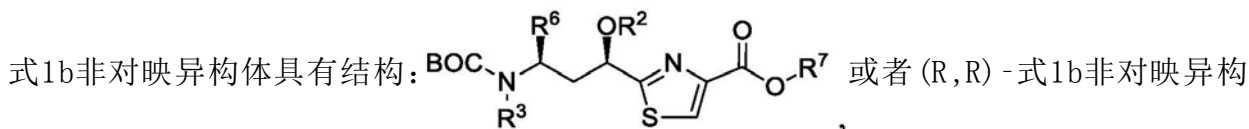
结构:  的相应(R,S)-非对映异构体并(如果存在光学杂质的

话) 优选以具有结构:  的(S,S)-式1a光学异构体作为主要光学杂质,

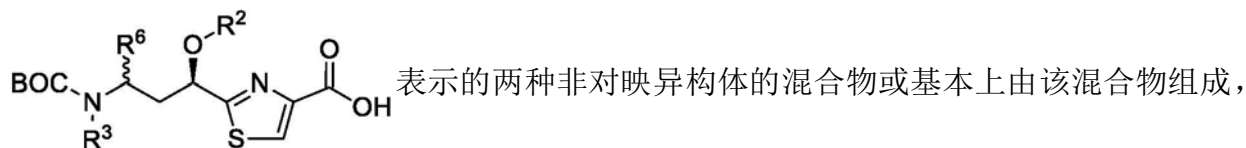
[0387] 来自步骤(e)的烷基化的式R-1b微管缬氨酸组合物包含由结构:



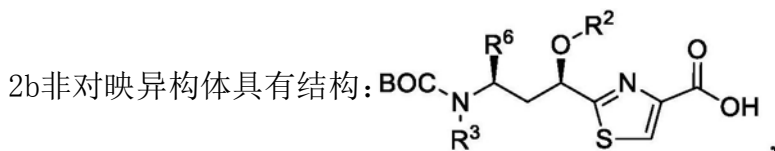
[0388] 或在步骤(b')或(e')的非对映异构体分离后提供(R,R)-式1b微管缬氨酸化合物或相对于其他光学异构体而言以其作为占主导地位的非对映异构体的组合物,其中(R,R)-



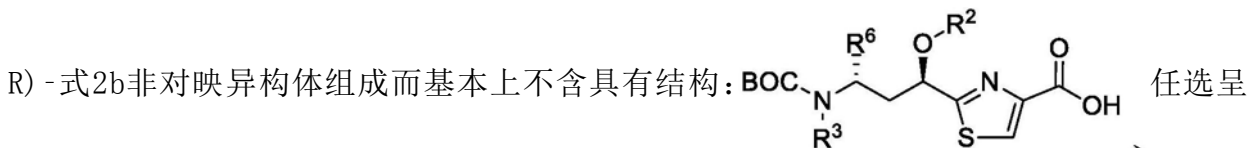
[0389] 来自步骤(f)的水解的式R-2b微管缬氨酸组合物包含各自任选呈盐形式、由结构:



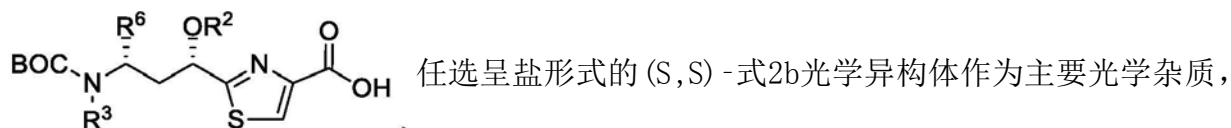
其中(R,R)-式2b非对映异构体为占主导地位的光学异构体,其中任选呈盐形式的(R,R)-式



[0390] 或者在步骤(c')、步骤(e')或步骤(f')的非对映异构体分离后来自步骤(f)的水解的组合物包含任选呈盐形式的(R,R)-式2b非对映异构体或基本上由任选呈盐形式的(R,

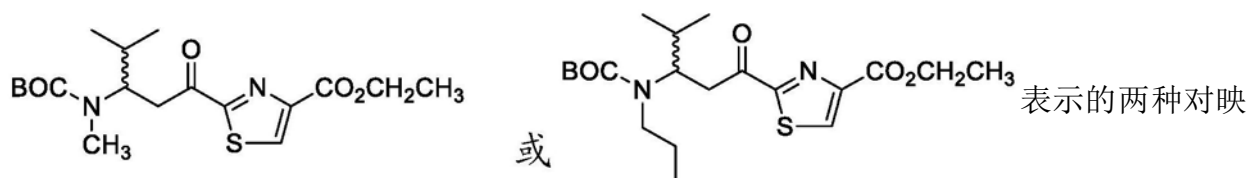


盐形式的(R,S)-式2b非对映异构体并且(如果存在光学杂质的话)优选以具有结构:



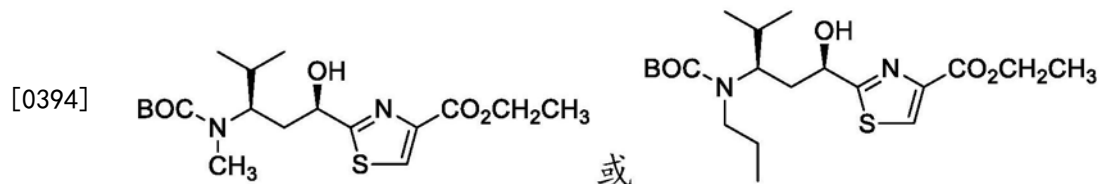
[0391] 其中R³、R⁶和R⁷为如先前所定义并优选独立地选择的C₁-C₄饱和烷基。

[0392] 在特别优选的实施方案中,来自步骤(a)和(b)的式AB中间体组合物包含由结构:



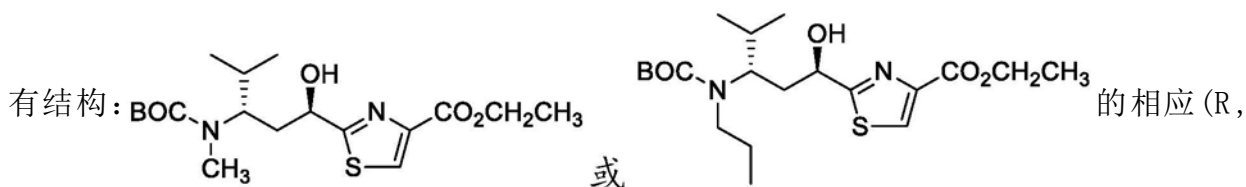
异构体的混合物或基本上由该混合物组成,

[0393] 随后通过色谱法对来自这些步骤的式R-1a化合物组合物进行所获得的(R,R)-和(R,S)-式1a非对映异构体的分离以提供包含具有结构:

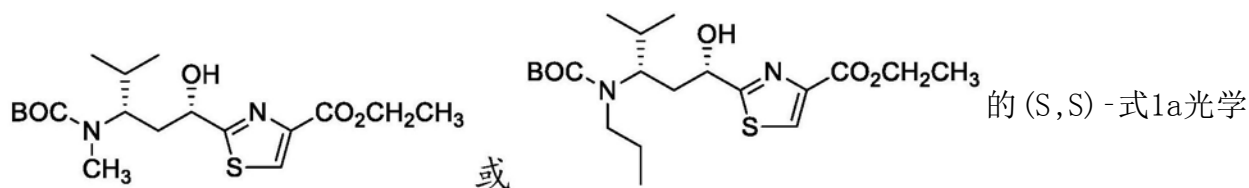


[0395] (BOC-去乙酰基-微管缬氨酸-OEt)

[0396] 的(R,R)-式1a非对映异构体作为占主导地位的光学异构体或基本上由其组成的组合物,或者组合物包含该非对映异构体或基本上由该非对映异构体组成而基本上不含具

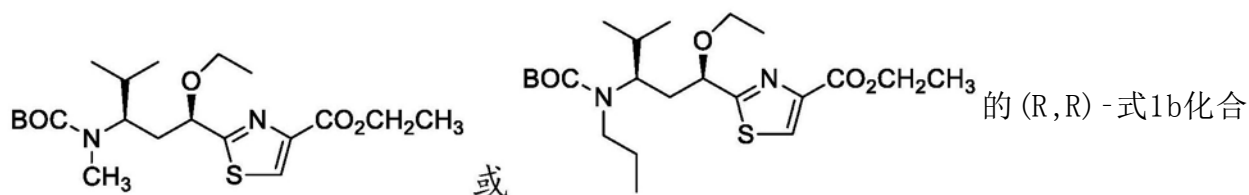


S)-式1a非对映异构体并且(如果存在光学杂质的话)优选以具有结构:

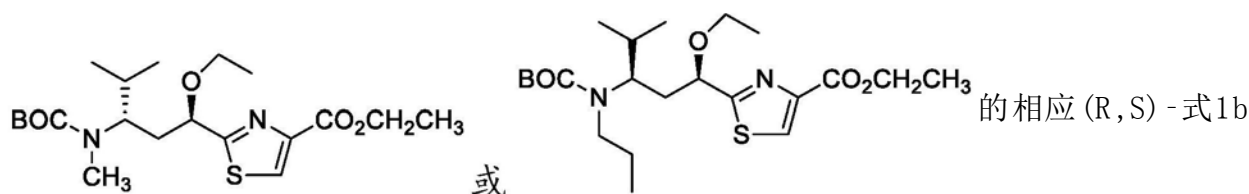


异构体作为主要光学杂质,

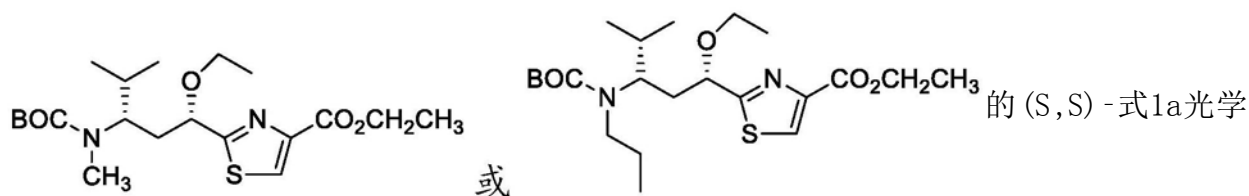
[0397] 在步骤(c)手性还原的产物的所述步骤(c')色谱分离后来自步骤(e)的烷基化的式R-1b微管缬氨酸组合物包含具有结构:



物作为占主导地位的光学异构体或由其组成,或者包含该非对映异构体或基本上由该非对映异构体组成而基本上不含具有结构:

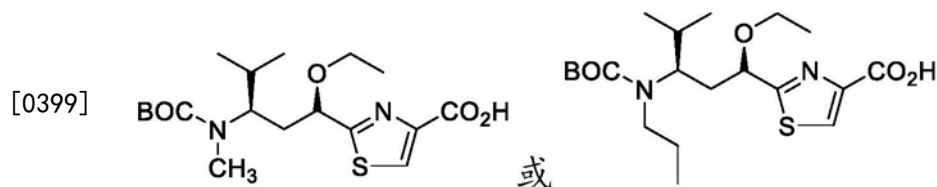


非对映异构体并且(如果存在光学杂质的话)优选以具有结构:



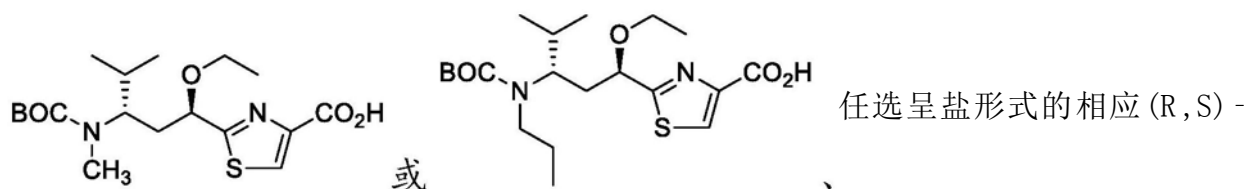
异构体作为主要光学杂质，

[0398] 来自步骤 (f) 的水解的式 R-2b 微管缬氨酸组合物含具有结构：

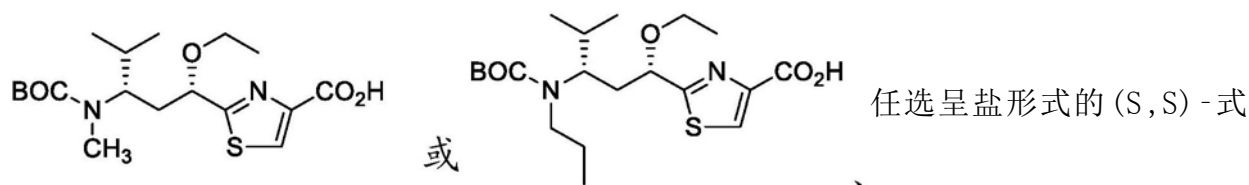


[0400] (BOC-tubu(OEt)-OH)

[0401] 任选呈盐形式的 (R,R) - 式 2b 化合物作为占主导地位的光学异构体或者包含该非对映异构体或基本上由该非对映异构体组成而基本上不含具有结构：



式 2b 非对映异构体并且 (如果存在光学杂质的话) 优选以具有结构：

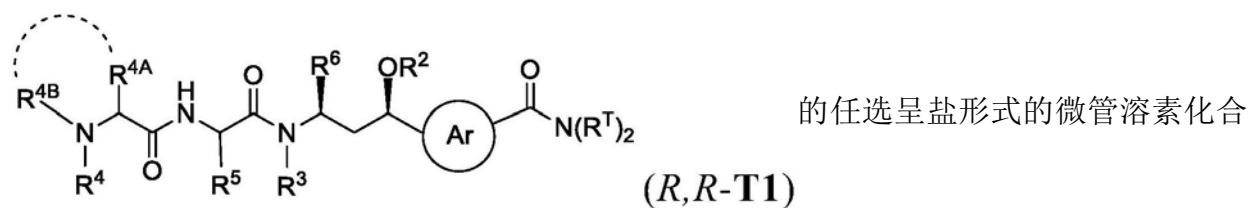


2b 光学异构体作为主要光学杂质。

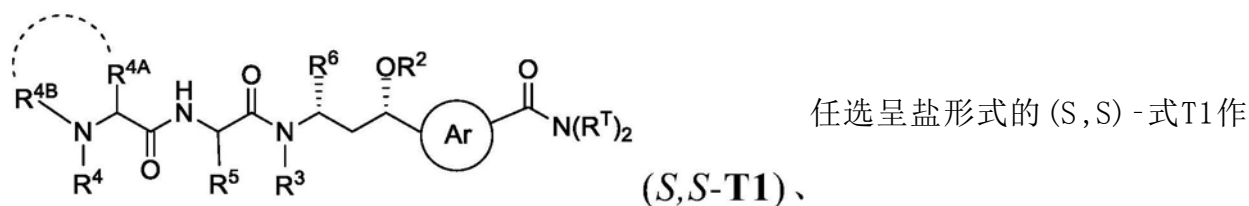
[0402] 2.3 微管溶素化合物

[0403] 2.3.1 实施方案组 6：

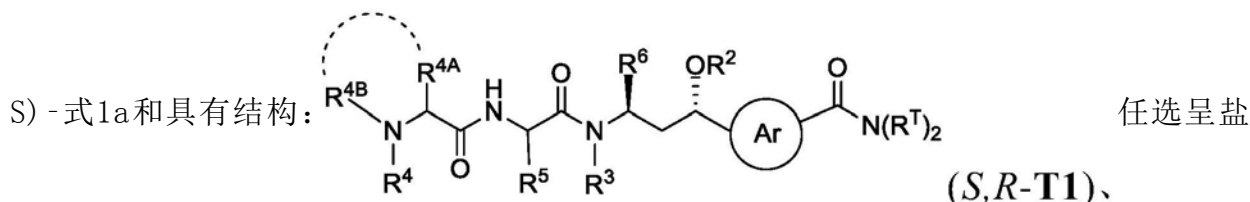
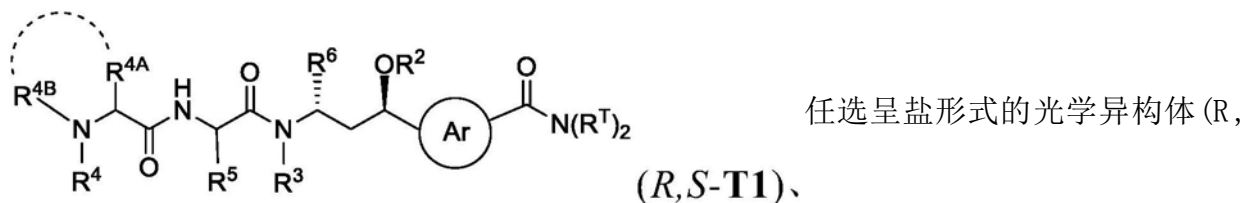
[0404] 在另一组实施方案中，本文提供了制备 (R,R) - 式 T1：



物或者包含该化合物作为占主导地位的光学异构体 (其中 R⁶ 和 -OR² 如所示呈 (R) - 构型) 或基本上由其组成并任选地以具有结构：

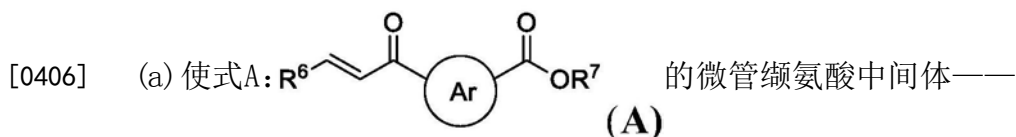


为光学杂质的组合物或者包含(R,R)-式T1而基本上或大体上不含具有结构:



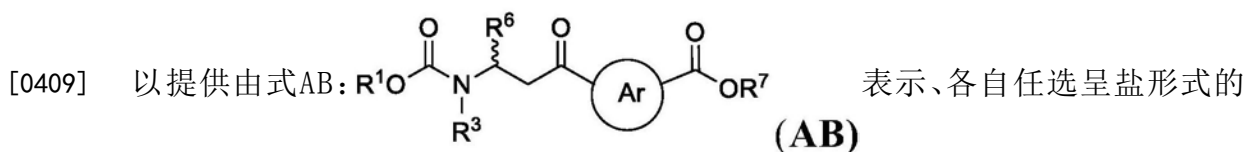
形式的光学异构体(S,R)-式T1并任选地以(S,S)-式T1作为光学异构体杂质的组合物的方法,其中:曲虚线指示任选的环化; R^2 为氢、任选被取代的饱和 C_1-C_6 烷基或任选被取代的不饱和 C_3-C_8 烷基,或者 R^2 为 R^{2A} ,其中 R^{2A} 为 $-CH_2OR^{2C}$ 或 $-C(O)R^{2B}$,其中 R^{2B} 为饱和 C_1-C_6 烷基、不饱和 C_3-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基或 C_2-C_4 炔基,任选被取代; R^{2C} 为饱和 C_1-C_8 烷基或不饱和 C_3-C_8 烷基,任选被取代;圈起来的Ar部分表示5-元含氮杂亚芳基,其中指示的与其附连的取代基彼此呈1,3-关系,在其余位置处任选被取代; R^3 为任选被取代的 C_1-C_6 烷基; R^4 、 R^5 和 R^6 为任选被取代的 C_1-C_6 烷基; R^{4A} 为氢或任选被取代的 C_1-C_6 烷基; R^{4B} 为任选被取代的 C_1-C_6 烷基,或两者与它们所附连的氮一起如由曲虚线所示定义任选被取代的5-、6-、7-或8-元含氮杂环基,特别是6-元含氮杂环基;并且一个 R^T 为氢或任选被取代的 C_1-C_6 烷基;另一个为任选被取代的 C_1-C_6 烷基或任选被取代的 C_3-C_6 杂烷基,其中每一个任选被取代的 C_1-C_6 烷基独立地选择,

[0405] 其中所述微管溶素化合物并入通过任何一种前述方法制备的微管缬氨酸化合物,特别地,所述方法包括以下步骤:



[0407] 其中 R^7 为任选被取代的饱和 C_1-C_{20} 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_{20} 烷基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂烷基、任选被取代的 C_2-C_{20} 烯基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂烯基、任选被取代的 C_2-C_{20} 炔基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂炔基、任选被取代的 C_6-C_{24} 芳基、任选被取代的 C_5-C_{24} 杂芳基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂环基,或其他部分以使得 R^7-O- 提供合适的羧酸保护基团,其余的变量基团为如针对式T1所定义——

[0408] 与式B的氨基甲酸酯化合物的阴离子在合适的极性非质子溶剂中接触,其中所述接触可有效地实现式B化合物阴离子向式A化合物的氮杂-迈克尔共轭加成,其中所述氨基甲酸酯化合物具有结构: $R^3NHC(O)OR^1$,其中 R^1 为任选被取代的苯基、叔丁基、9-苄基或烯丙基,或为其他部分以使得 $R^1-OC(=O)-$ 为合适的胺保护基团并且 R^3 为如针对式T1所定义,



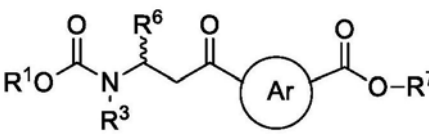
微管缬氨酸中间体的对映异构体混合物或者包含该混合物或基本上由该混合物组成的组

合物,

[0410] 其中变量基团保持其在式A和式B中的含义

[0411] 其中所述步骤(a)的接触优选通过向式B化合物阴离子中添加式A微管缬氨酸迈克尔受体、同时保持约-20℃至约-40℃的反应温度来进行;和

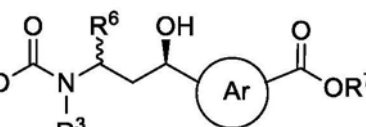
[0412] (b)用布朗斯台德酸淬灭来自所述共轭加成的反应混合物,以形成各自任选呈盐形式的微管缬氨酸中间体的光学异构体混合物,或者包含该混合物或基本上由该混合物组

成的组合物,其中所述光学异构体混合物由式AB:  (AB) 表

示;

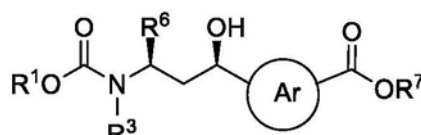
[0413] 并任选地将式AB对映异构体混合物或其组合物与从步骤(a)和(b)产生的反应混合物的其余部分分离开来;

[0414] (c)使式AB对映异构体混合物或其组合物与合适的还原剂接触,其中所述还原剂

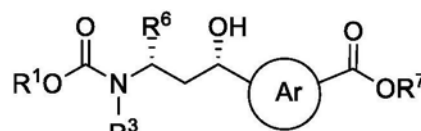
接触提供由式R-1a:  (R-1a) 表示、各自任选呈盐形式的微管

缬氨酸化合物的非对映异构体混合物或者包含该混合物或基本上由该混合物组成的组合物,

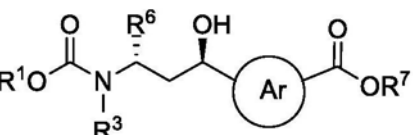
[0415] (c')分离该非对映异构体以提供具有结构:

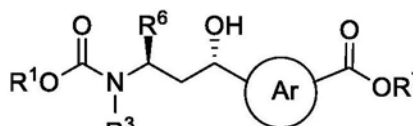
 (R,R-1a)、 任选呈盐形式的非对映异构体(R,R)-式1a或者

包含该非对映异构体或其盐作为占主导地位的光学异构体并任选地以具有结构:

 (S,S-1a)、 任选呈盐形式、为(S,S)-式1a的相应对映异构体

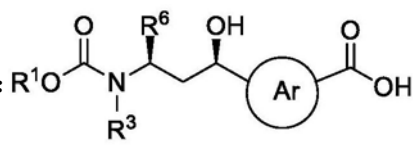
作为光学杂质的组合物或者包含(R,R)-式1a或其盐或基本上由(R,R)-式1a或其盐组成而

基本上不含具有结构:  (R,S-1a)、 任选呈盐形式、为(R,S)-

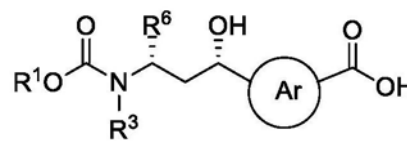
式1a的相应非对映异构体和具有结构:  (S,R-1a)、 任选呈盐

形式、为(S,R)-式1a的其对映异构体并且(如果存在光学异构体杂质的话)以(S,S)-式1a或其盐作为主要光学杂质的组合物;

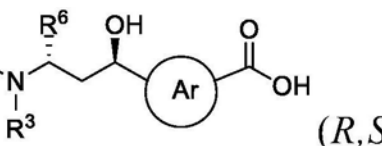
[0416] (d)使任选呈盐形式的光学异构体(R,R)-式1a或其组合物与合适的水解剂接触,

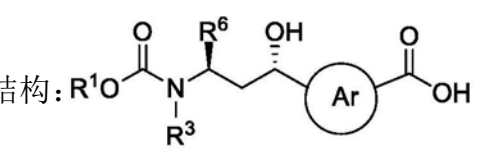
其中所述水解剂接触提供具有结构:  任选呈盐形式 $(R,R-2)$ 、

式的非对映异构体 (R,R) -式2作为占主导地位的光学异构体并任选地以具有结构:

 任选呈盐形式、为 (S,S) -式2的相应对映异构体作为

光学杂质或者包含 (R,R) -式2或其盐或基本上由 (R,R) -式2或其盐组成而基本上不含具

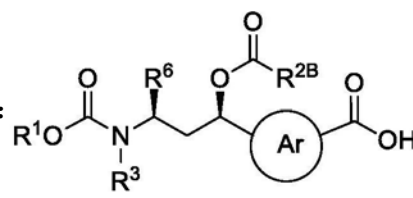
有结构:  任选呈盐形式、为 (R,S) -式2的相应非对映

异构体和具有结构:  任选呈盐形式、为 (S,R) -式2的

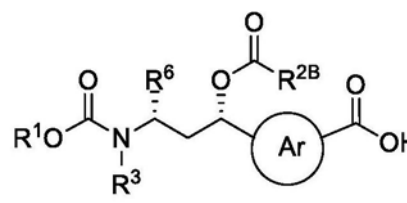
其对映异构体并且(如果存在光学异构体杂质的话)以 (S,S) -式2或其盐作为主要光学杂质的组合物;并且其中式1a和式2的光学异构体的变量基团保持其在式AB中的含义;

[0417] 并且对于其中 R^2 为 R^{2A} 、其中 R^{2A} 为 $-C(O)R^{2B}$ 的微管溶素化合物,该方法还包括以下步骤:

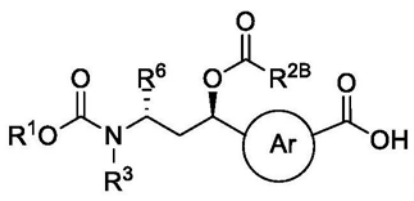
[0418] (e) 使任选呈盐形式的非对映异构体 (R,R) -式2或其组合物与合适的酰化剂接触,

其中所述酰化剂接触提供具有结构:  任选呈盐形式 $(R,R-2a)$ 、

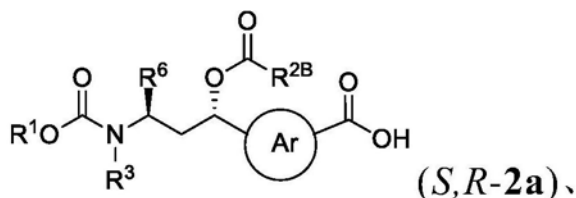
形式的非对映异构体 (R,R) -式2a作为占主导地位的光学异构体并任选地以具有结构:

 任选呈盐形式、为 (S,S) -式2a的相应对映异构体

作为光学杂质或者包含任选呈盐形式的 (R,R) -式2a或基本上由任选呈盐形式的 (R,R) -式

2a组成而基本上不含具有结构:  的相应非对映异构

体 (R,S) - 式2a或其盐和具有结构:



任选呈盐形

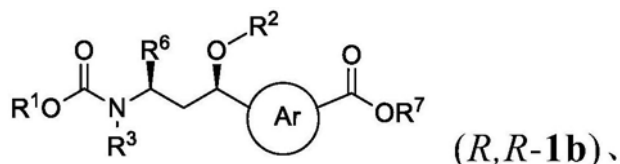
式、为 (S,R) - 式2a的其对应映异构体并且 (如果存在光学异构体杂质的话) 以 (S,S) - 式2a或其盐作为主要光学杂质的组合物,

[0419] 其中 (R,R) - 式2a及其光学异构体中的 R^{2B} 为如针对 (R,R) - 式T1所定义, 并且其中其余的变量基团保持其在相应的式1a光学异构体中的含义;

[0420] 其中 (R,R) - 式2或 (R,R) - 式2a向 (R,R) - 式T1微管溶素化合物中的合并提供其中分别地 R^2 为 -H 或 R^2 为 R^{2A} (其中 R^{2A} 为 $-C(O)R^{2B}$, 其中 R^{2B} 为如先前针对 (R,R) - 式T1所定义) 的任选呈盐形式的该化合物; 和

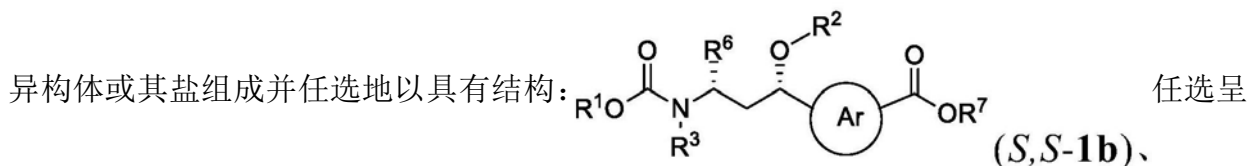
[0421] 对于其中 R^2 为任选被取代的饱和 C_1-C_6 烷基或任选被取代的不饱和 C_3-C_8 烷基、或者 R^2 为 R^{2A} (其中 R^{2A} 为 $-CH_2OR^{2C}$) 的微管溶素化合物, 在提供纯净形式的光学异构体 (R,R) - 式1a或其盐的步骤 (c') 后跟着以下步骤:

[0422] (e) 使任选呈盐形式的光学异构体 (R,R) - 式1a或其组合物与合适的烷基化剂接触, 其中所述烷基化剂接触提供具有 (R,R) - 式1b的结构:



任选呈盐形式的微管缬氨酸化合物非对映异

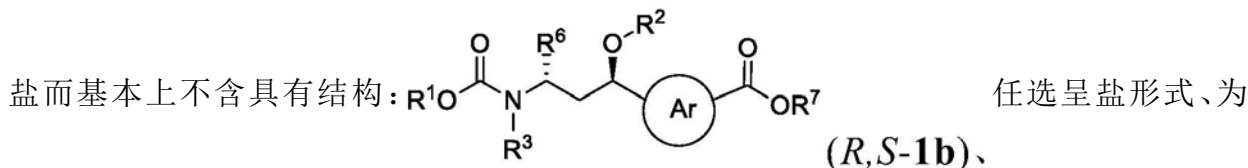
构体或者包含该非对映异构体或其盐作为占主导地位的光学异构体或基本上由该非对映



异构体或其盐组成并任选地以具有结构:

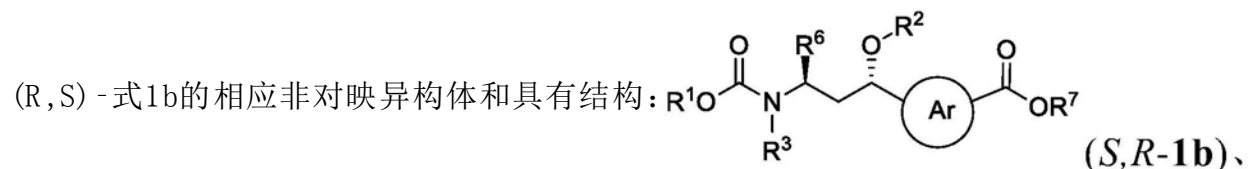
任选呈

盐形式、为 (S,S) - 式1b的相应对映异构体作为光学杂质的组合物或者包含 (R,R) - 式1b或其



盐而基本上不含具有结构:

任选呈盐形式、为



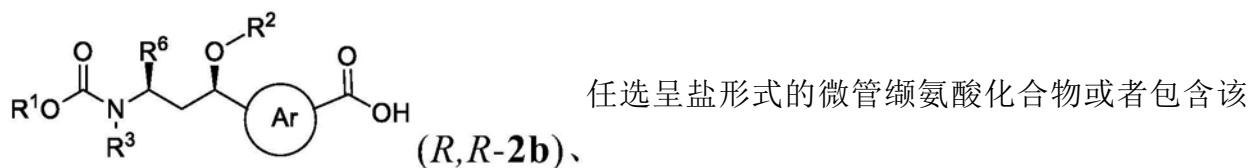
(R,S) - 式1b的相应非对映异构体和具有结构:

任选呈盐形式、为 (S,R) - 式1b的其相应对映异构体并任选地以 (S,S) - 式1b或其盐作为主要光学异构体杂质的组合物或者基本上保持自步骤 (b') 获得的 (R,R) - 式1a组合物的光学纯度的 (R,R) - 式1b组合物,

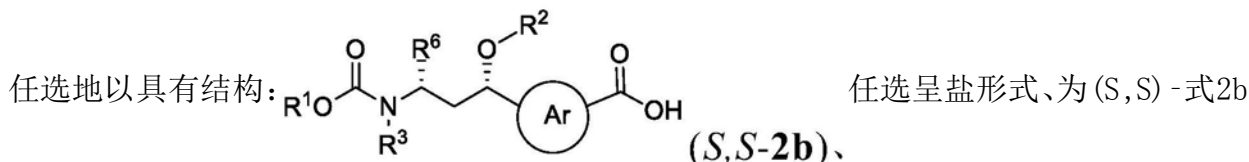
[0423] 其中 R^2 为任选被取代的饱和 C_1-C_6 烷基或任选被取代的不饱和 C_3-C_8 烷基, 或者 R^2 为 R^{2A} , 其中 R^{2A} 为 $-CH_2OR^{2C}$, 其中 R^{2C} 为如先前针对其相应的式T1光学异构体所定义; 和

[0424] 其中 (R,R) - 式1b及其光学异构体的其余变量基团保持其在其相应的式1a光学异构体中的含义;和

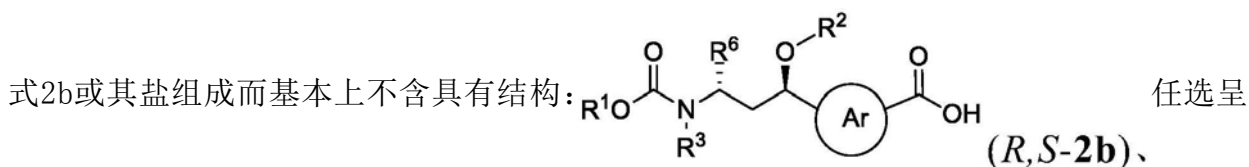
[0425] (f) 使任选呈盐形式的 (R,R) - 式1b微管缬氨酸化合物或其组合物与合适的水解剂接触,其中所述水解剂接触提供具有 (R,R) - 式2b的结构:



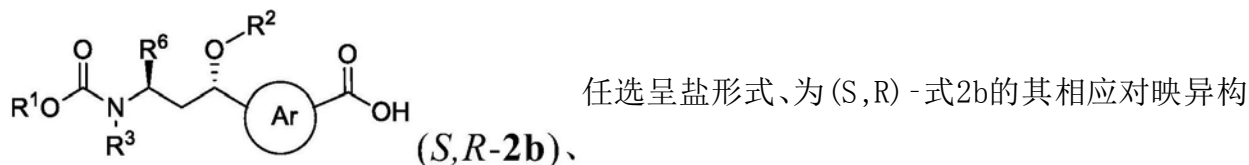
光学异构体或其盐作为占主导地位的光学异构体或基本上由该光学异构体或其盐组成并



的相应对映异构体作为光学杂质的组合物或者包含 (R,R) - 式2b或其盐或基本上由 (R,R) -



盐形式、为 (R,S) - 式2b的相应非对映异构体和具有结构:



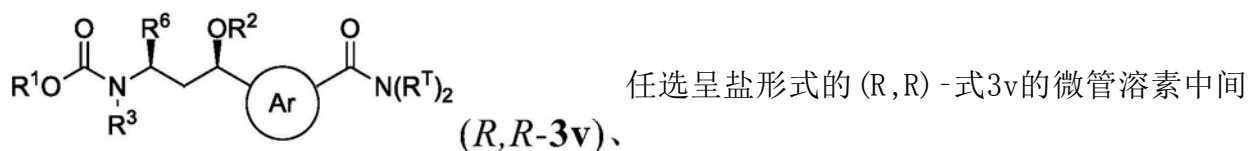
体并且 (如果存在光学异构体杂质的话) 以 (S,S) - 式2b或其盐作为主要光学异构体杂质的组合物,或者提供基本上保持自步骤(b')获得的 (R,R) - 式1a组合物或自步骤(e)烷基化获得的 (R,R) - 式1b组合物的光学纯度的 (R,R) - 式2b组合物,

[0426] 其中 (R,R) - 式2b向 (R,R) - 式T1微管溶素化合物中的合并提供其中R²为任选被取代的饱和C₁-C₆烷基或任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基或者R²为R^{2A} (其中R^{2A}为-CH₂OR^{2C}, R^{2C}为如先前针对 (R,R) - 式1b所定义,并且其中其余的变量基团保持其在其相应的式1a光学异构体中的含义) 的该化合物或其组合物。

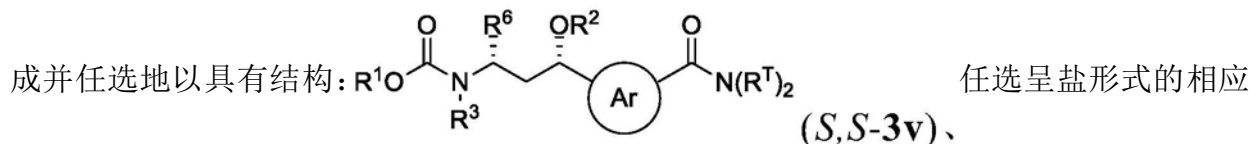
[0427] 在制备 (R,R) - 式2a和 (R,R) - 式2b微管缬氨酸化合物及其组合物的方法中,步骤(e)中的合适酰化和烷基化试剂包括如先前针对包含分别由“实施方案组4”的式R-2a或由“实施方案组5”的式R-2b表示的非对映异构体混合物或基本上分别由所述混合物组成的组合物的制备所描述的试剂。

[0428] 在一些实施方案中,制备 (R,R) - 式T1的微管溶素化合物的方法还包括以下步骤:

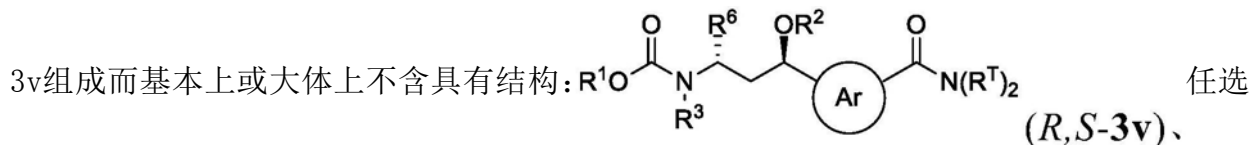
[0429] (g) 使 (R,R) - 式2、(R,R) - 式2a、(R,R) - 式2b的微管缬氨酸化合物或其盐或其组合物与具有结构HN(R^T)₂ (其中R^T为如先前针对 (R,R) - 式T1所定义) 的式C化合物或其盐在第一偶联剂的存在下以及任选地在第一合适的受阻碱的存在下接触,或使式C化合物任选地在第一受阻碱的存在下与微管缬氨酸化合物的活化酯接触以形成具有结构:



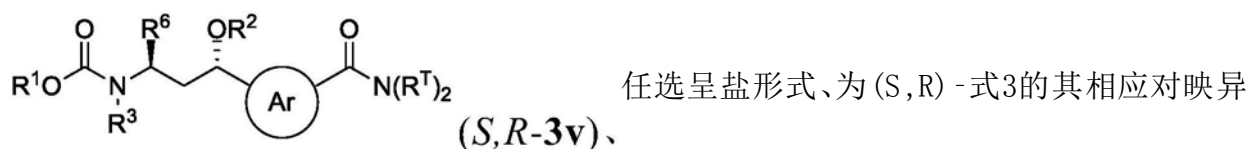
体或者包含该中间体或其盐作为占主导地位的光学异构体或基本上由该中间体或其盐组



对映异构体 (S,S) - 式3v作为光学杂质的组合物或者包含 (R,R) - 式3v或基本上由 (R,R) - 式

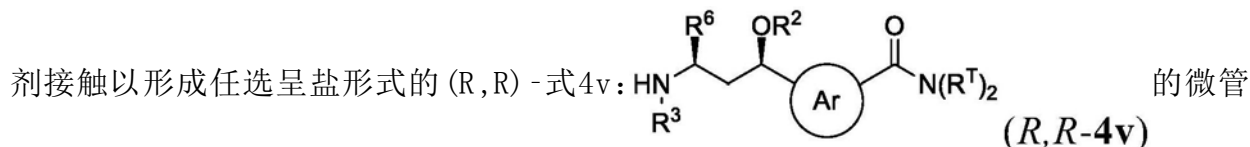


呈盐形式、为 (R,S) - 式3v的相应非对映异构体和具有结构：

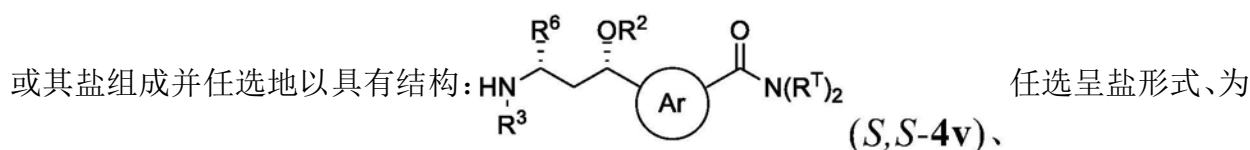


构体并且 (如果存在光学异构体杂质的话) 以 (S,S) - 式3v或其盐作为主要光学异构体杂质或基本上保持所述第一偶联剂或活化酯接触之前微管缬氨酸化合物的光学纯度的组合物；和

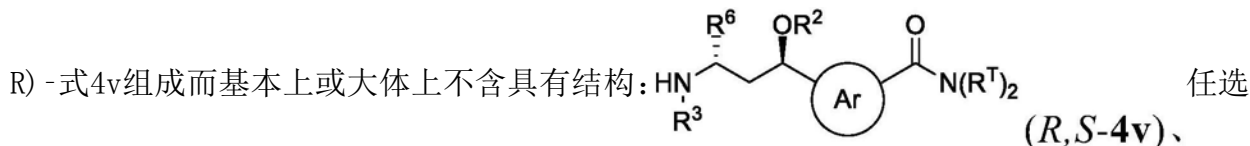
[0430] (h) 使任选呈盐形式的 (R,R) - 式3v的微管溶素中间体或其组合物与合适的脱保护



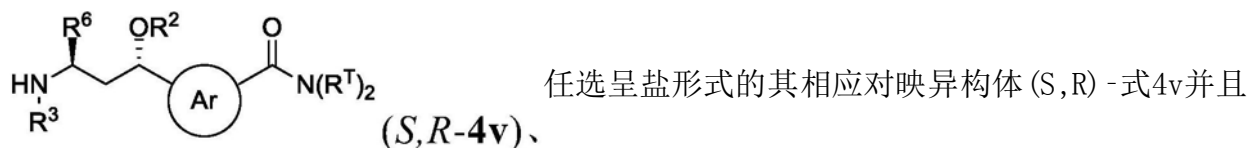
溶素中间体或者包含该中间体或其盐作为占主导地位的光学异构体或基本上由该中间体



(S,S) - 式4v的相应对映异构体作为光学杂质的组合物或者包含 (R,R) - 式4v或基本上由 (R,



呈盐形式、为 (R,S) - 式4v的相应非对映异构体和具有结构：



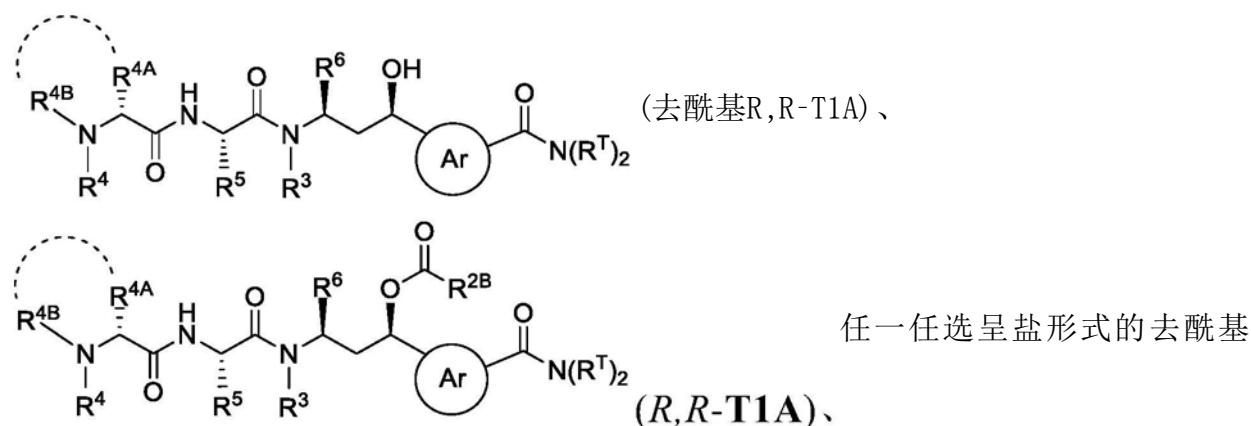
(如果存在光学异构体杂质的话) 以 (S,S) - 式4v或其盐作为主要光学杂质的组合物，或者基

本上保持步骤(g)之前(R,R)-式2、(R,R)-式2a或(R,R)-式2b的微管缬氨酸组合物的光学纯度的(R,R)-式4v组合物;并且其中式3v和式4v的光学异构体的变量基团保持其在式C及其相应的式1a、式2a或式2b光学异构体中的含义;并且其中(R,R)-式4v向(R,R)-式T1微管溶素化合物中的合并提供其中 R^2 为氢、任选被取代的饱和 C_1-C_6 烷基或任选被取代的不饱和 C_3-C_8 烷基或者 R^2 为 R^{2A} (其中 R^{2A} 为 $-CH_2OR^{2C}$ 或 $-C(O)R^{2B}$,其中 R^{2B} 和 R^{2C} 为如由(R,R)-式T1所定义的)的该化合物。

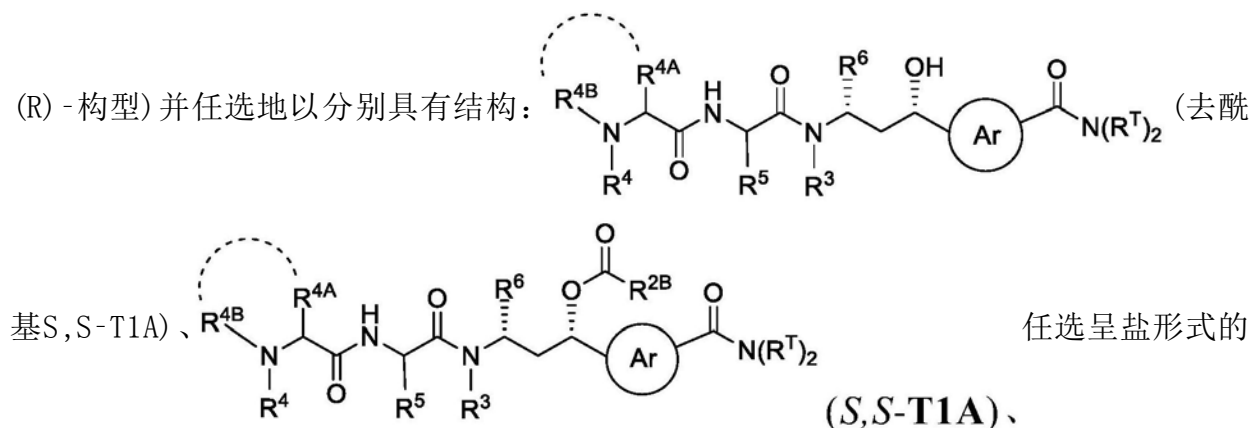
[0431] 在一些实施方案中,将步骤(e)的酰化延迟到完成步骤(g)之后,其中(R,R)-式3v中的 R^2 为氢,其定义(R,R)-式3以提供(R,R)-式3a。

[0432] 2.3.2实施方案组7

[0433] 在又一组实施方案中,本文提供了制备分别具有结构:

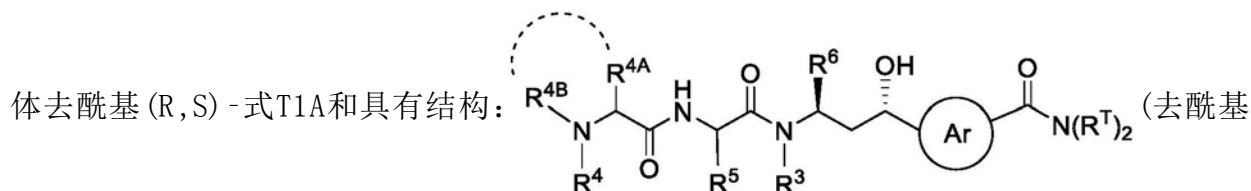


(R,R)-式T1A或(R,R)-式T1A的微管溶素化合物或者包含任一化合物或其盐作为占主导地位的光学异构体或基本上由任一化合物或其盐组成(其中 R^6 和-OH或 $-C(=O)R^{2B}$ 如所示呈

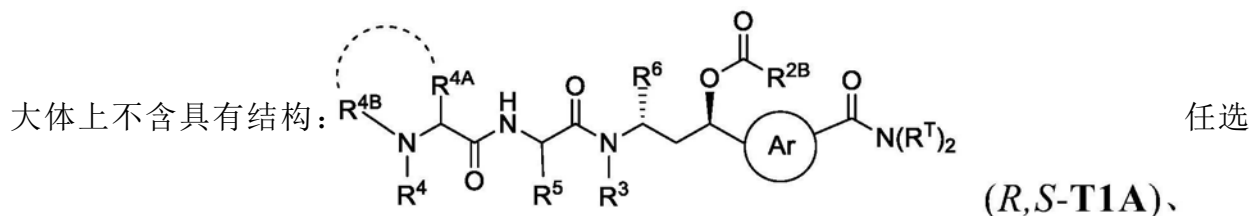


去酰基(S,S)-式T1A或(S,S)-式T1A作为光学杂质的组合物或者包含去酰基(R,R)-式T1A或基本上由去酰基(R,R)-式T1A组成而基本上或大体上不含具有结构:

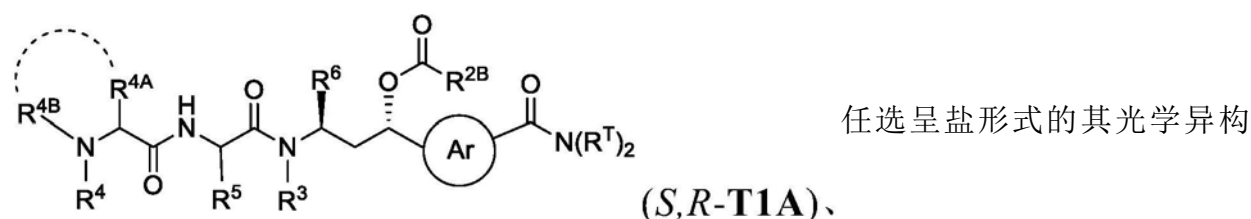




S,R-T1A)、任选呈盐形式的光学异构体去酰基 (S,R) - 式T1A并 (如果存在光学杂质的话) 以去酰基 (S,S) - 式T1A或其盐作为主要光学杂质的组合物或者包含 (R,R) - 式T1A而基本上或

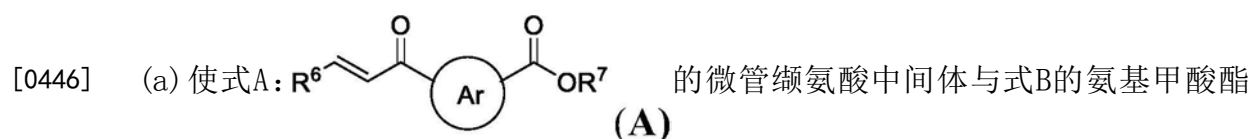


呈盐形式的光学异构体 (R,S) - 式T1A和具有结构:



体 (S,R) - 式T1A并 (如果存在光学异构体杂质的话) 以 (S,S) - 式T1A或其盐作为主要光学杂质的组合物的方法, 其中:

- [0434] 曲虚线指示任选的环化;
- [0435] R^{2B} 为饱和 C_1 - C_6 烷基、不饱和 C_3 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基或 C_2 - C_4 炔基, 任选被取代; 和
- [0436] 圈起来的Ar部分表示5-元含氮杂亚芳基, 其中指示的与其附连的取代基彼此呈1, 3-关系, 在其余位置处任选被取代;
- [0437] R^3 为任选被取代的 C_1 - C_6 烷基;
- [0438] R^4 、 R^5 和 R^6 为任选被取代的 C_1 - C_6 烷基;
- [0439] R^{4A} 为氢或任选被取代的 C_1 - C_6 烷基;
- [0440] R^{4B} 为任选被取代的 C_1 - C_6 烷基, 或
- [0441] R^{4A} 和 R^{4B} 与它们所附连的原子一起如由曲虚线所示定义任选被取代的5-、6-、7-或8-元含氮杂环基, 优选6-元含氮杂环基;
- [0442] 一个 R^T 为氢或任选被取代的 C_1 - C_6 烷基; 另一个为任选被取代的 C_1 - C_6 烷基或任选被取代的 C_3 - C_6 杂烷基,
- [0443] 其中每一个任选被取代的 C_1 - C_6 烷基独立地选择,
- [0444] 其中去乙酰基 (R,R) - 式T1A和 (R,R) - 式T1A的微管溶素化合物分别合并通过“实施方案组3”或“实施方案组4”的任何一种前述方法制备的微管缬氨酸化合物, 特别地,
- [0445] 所述方法包括以下步骤:



化合物的阴离子在合适的极性非质子溶剂中接触,其中所述氨基甲酸酯化合物具有结构: $R^3NHC(O)OR^1$,其中所述接触可有效地实现式B化合物阴离子向式A化合物的氮杂-迈克尔共轭加成,

[0447] 其中所述步骤(a)的接触优选通过向式B化合物阴离子中添加式A微管缬氨酸迈克尔受体、同时保持约-20℃至约-40℃的反应温度来进行;和

[0448] (b) 用布朗斯台德酸淬灭来自所述共轭加成的反应混合物,以形成各自任选呈盐形式的微管缬氨酸中间体的光学异构体混合物,或者包含该混合物或基本上由该混合物组

成的组合物,其中所述光学异构体混合物由式AB: $R^1O-C(=O)-N(R^3)-CH(R^6)-CH_2-C(=O)-Ar-C(=O)-OR^7$ 表示;

示;

[0449] 并任选地将式AB对映异构体混合物或其组合物与从步骤(a)和(b)产生的反应混合物的其余部分分离开;

[0450] (c) 使式AB的对映异构体混合物或其组合物与合适的还原剂接触,其中所述还原

剂接触导致形成由式R-1a: $R^1O-C(=O)-N(R^3)-CH(R^6)-CH(OH)-CH_2-C(=O)-Ar-C(=O)-OR^7$ 表示的非对映异构体混合物或者包含该混合物或基本上由该混合物组成的组合物;

[0451] (c') 分离该非对映异构体以提供具有结构:

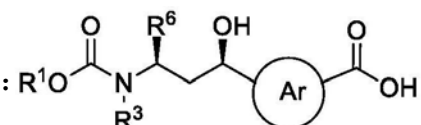
$R^1O-C(=O)-N(R^3)-CH(R^6)-CH(OH)-CH_2-C(=O)-Ar-C(=O)-OR^7$ 任选呈盐形式的(R,R)-式1a非对映异构体或者包含该非对映异构体或其盐作为占主导地位的光学异构体或基本上由该非对映异构体

或其盐组成并以其相应的具有结构: $R^1O-C(=O)-N(R^3)-CH(R^6)-CH(OH)-CH_2-C(=O)-Ar-C(=O)-OR^7$ 任选呈盐形式、为(S,S)-式1a的对映异构体作为光学杂质的组合物或者包含(R,R)-式1a或其盐或基本上由(R,R)-式1a或其盐组成而基本上不含具有结构:

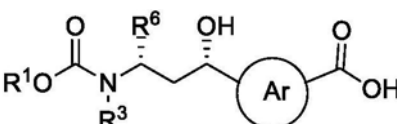
$R^1O-C(=O)-N(R^3)-CH(R^6)-CH(OH)-CH_2-C(=O)-Ar-C(=O)-OR^7$ 任选呈盐形式、为(R,S)-式1a的相应非对映异构体和具有结构: $R^1O-C(=O)-N(R^3)-CH(R^6)-CH(OH)-CH_2-C(=O)-Ar-C(=O)-OR^7$ 任选呈盐形式的其相应对映异构体(S,R)-式1a并且(如果存在光学异构体杂质的话)以(S,S)-式1a作为主要光学异构体杂质的组合物;和

[0452] 其中 (R,R) - 式1a及其光学异构体中的变量基团保持其在式AB中的含义；

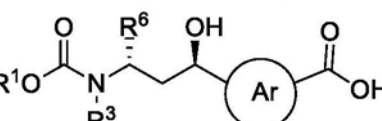
[0453] (d) 使 (R,R) - 式1a或其组合物与合适的水解剂接触,其中所述水解剂接触导致形

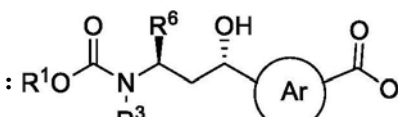
成具有结构:  任选呈盐形式的 (R,R) - 式2或者包
(R,R-2)、

含 (R,R) - 式2或其盐或基本上由 (R,R) - 式2或其盐组成并以其相应的具有结构:

 任选呈盐形式、为 (S,S) - 式2的对映异构体作为光
(S,S-2)、

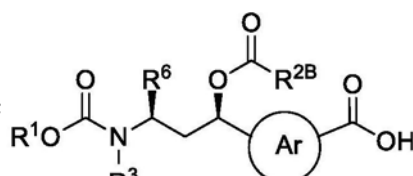
学杂质的组合物或者包含 (R,R) - 式2光学异构体或基本上由 (R,R) - 式2光学异构体组成而

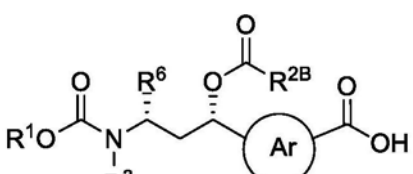
基本上不含具有结构:  任选呈盐形式的相应非对映
(R,S-2)、

异构体 (R,S) - 式2和具有结构:  任选呈盐形式的其
(S,R-2)、

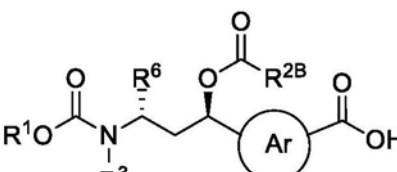
相应对映异构体 (S,R) - 式2并且 (如果存在光学异构体杂质的话) 以 (S,S) - 式2或其盐作为
主要光学杂质的组合物,或者基本上保持自步骤(b') 获得的 (R,R) - 式1a的组合物的光学纯
度的 (R,R) - 式2组合物;并且其中变量基团保持其在相应的式1a光学异构体中的含义;

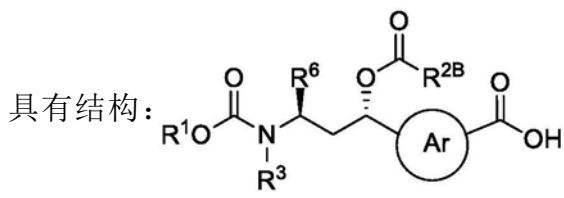
[0454] (e) 使任选呈盐形式的 (R,R) - 式2或其组合物与合适的酰化剂接触,其中所述酰化

剂接触提供具有结构:  (R,R-2a) 的 (R,R) - 式2a作为占主导地

位的光学异构体并任选地以其相应的具有结构:  (S,S-2a)、

任选呈盐形式、为 (S,S) - 式2a的对映异构体作为光学杂质或者包含任选呈盐形式的 (R,R) -
式2a或基本上由任选呈盐形式的 (R,R) - 式2a组成而基本上不含其相应的具有结构:

 任选呈盐形式、为 (R,S) - 式2a的非对映异构体和
(R,S-2a)、



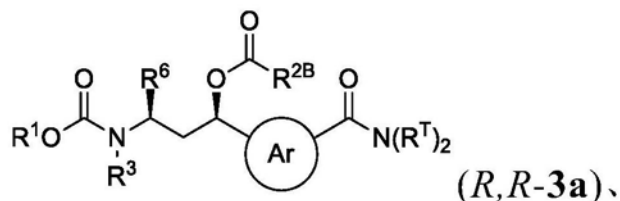
任选呈盐形式、为 (*S,R*) - 式2a的其相

应对映异构体并且 (如果存在光学杂质的话) 以 (*S,S*) - 式2a作为主要光学杂质的组合物或者基本上保持自步骤 (b') 获得的 (*R,R*) - 式1a或自步骤 (c) 获得的 (*R,R*) - 式2的光学纯度的 (*R,R*) - 式2a组合物; 和

[0455] 其中 R^{2B} 为如针对 (*R,R*) - 式T1A所定义, 并且其中其余的变量基团保持其在其相应的式1a光学异构体中的含义,

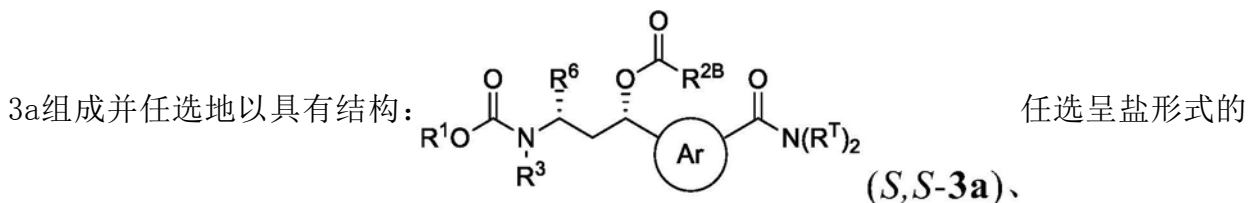
[0456] (g) 使任选呈盐形式的 (*R,R*) - 式2a或其组合物与具有结构 $HN(R^T)_2$ (其中每一个 R^T 为如针对 (*R,R*) - 式T1A所定义) 的式C化合物或其盐在第一偶联剂的存在下以及任选地在第一合适的受阻碱的存在下接触, 或使式C化合物任选地在第一合适的受阻碱的存在下与 (*R,R*) - 式2a的活化酯接触,

[0457] 其中所述第一偶联剂或活化酯接触提供具有结构:



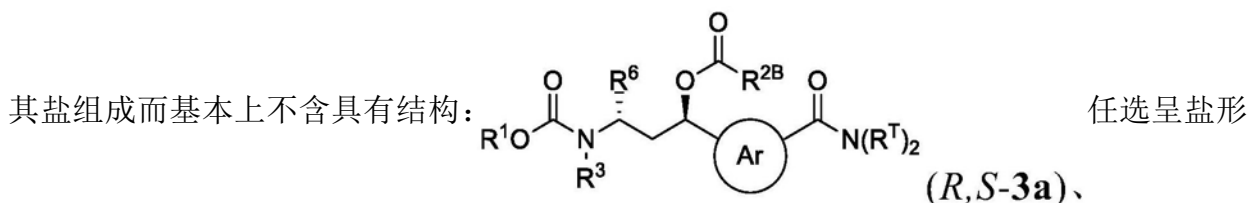
任选呈盐形式的 (*R,R*) - 式3a或者包含任选呈

盐形式的 (*R,R*) - 式3a作为占主导地位的光学异构体或基本上由任选呈盐形式的 (*R,R*) - 式

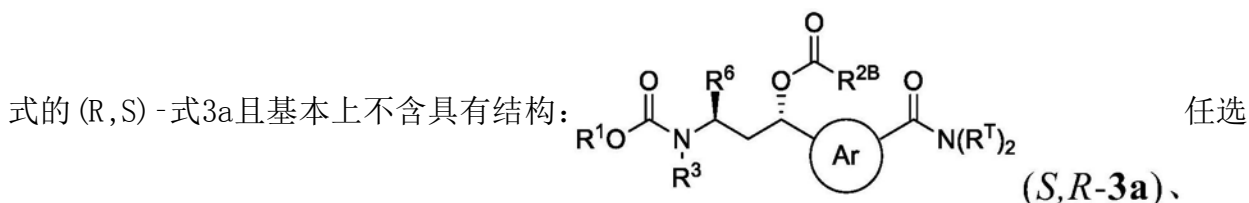


任选呈盐形式的

(*S,S*) - 式3a作为光学杂质的组合物或者包含 (*R,R*) - 式3a或其盐或基本上由 (*R,R*) - 式3a或



任选呈盐形



任选

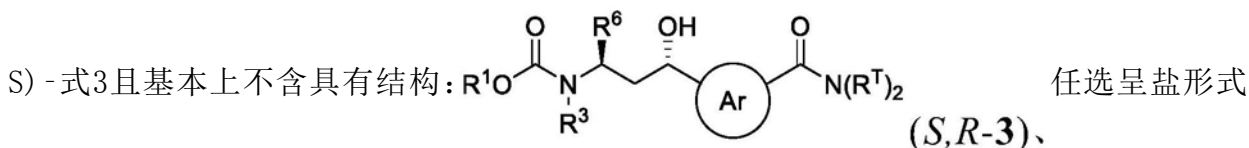
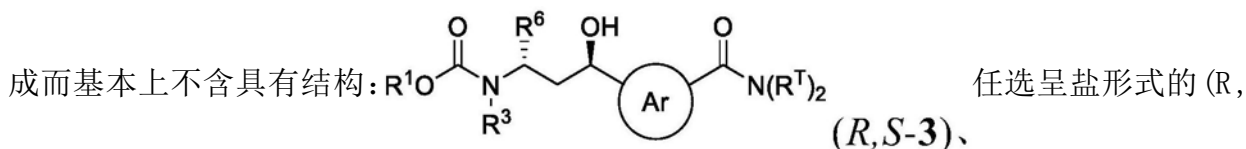
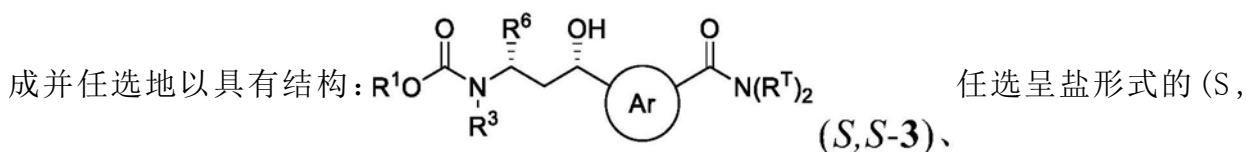
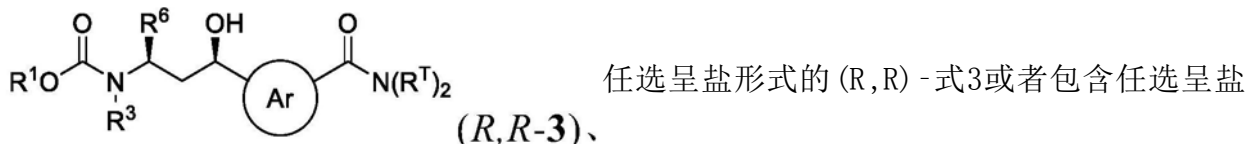
呈盐形式、为 (*S,R*) - 式3a的其相应对映异构体并且 (如果存在其他光学杂质的话) 以任选呈盐形式的 (*S,S*) - 式3a作为主要光学异构体杂质的组合物, 或基本上保持自步骤 (b') 获得的 (*R,R*) - 式1a、自步骤 (c) 获得的 (*R,R*) - 式2或自步骤 (d) 获得的 (*R,R*) - 式2a的组合物光学纯度的 (*R,R*) - 式3a组合物; 并且其中 (*R,R*) - 式3a及其光学异构体的变量基团保持其在其相

应的式1a光学异构体中的含义,

[0458] 或者步骤(d)后跟着:

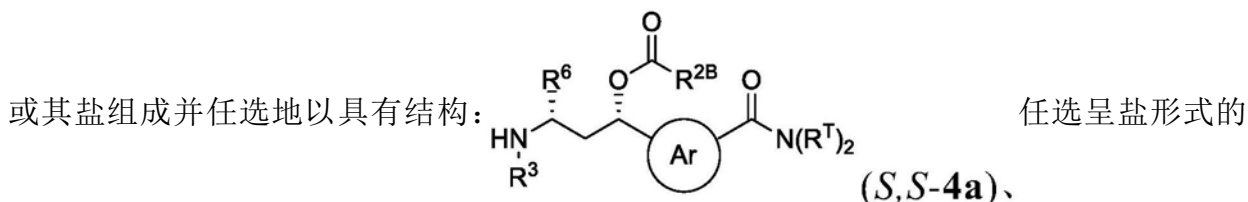
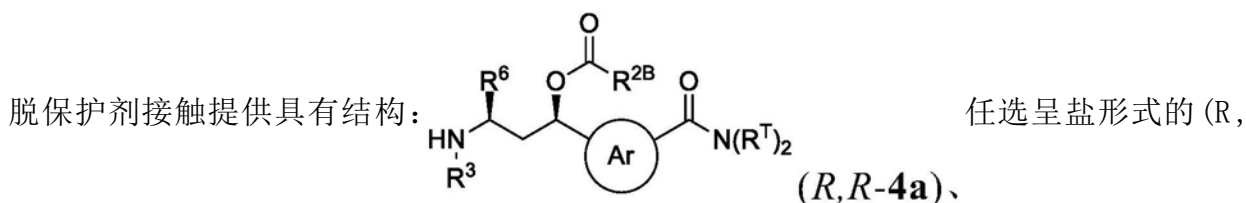
[0459] (g')使任选呈盐形式的(R,R)-式2或其组合物与具有结构 $\text{HN}(\text{R}^T)_2$ (其中每一个 R^T 为如针对(R,R)-式T1A所定义的)的式C化合物或其盐在第一偶联剂的存在下并任选地在第一合适的受阻碱的存在下接触,或使式C化合物任选地在第一合适的受阻碱的存在下与(R,R)-式2的活化酯接触,

[0460] 其中所述第一偶联剂或活化酯接触提供具有结构:

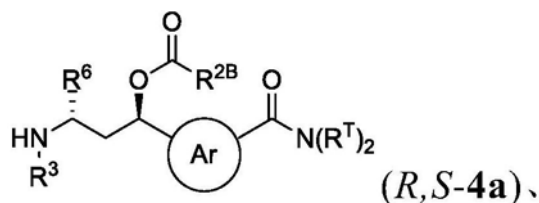


[0461] 其中步骤(g)后跟着:

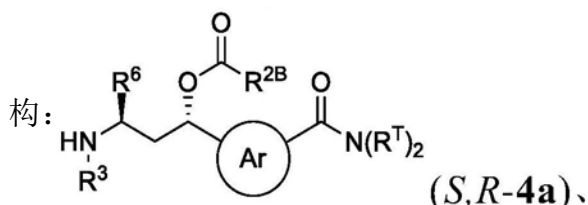
[0462] (h)使任选呈盐形式的(R,R)-式3a或其组合物与合适的脱保护剂接触,其中所述



(S,S)-式4a作为光学杂质的组合物或者包含(R,R)-式4a而基本上不含具有结构:



任选呈盐形式的(R,S)-式4a且基本上不含具有结



任选呈盐形式的(S,R)-式4a并且(如果存在光学

杂质的话)以任选呈盐形式的(S,S)-式4a作为主要光学杂质的组合物,或基本上保持自步骤(b')获得的(R,R)-式1a、自步骤(c)获得的(R,R)-式2或自步骤(g)获得的(R,R)-式3a的组合物的光学纯度的(R,R)-式4a组合物;并且其中(R,R)-式4a及其光学异构体的变量基团保持其在其相应的式1a光学异构体中的含义而式3a和式4a光学异构体的变量基团保持其在式C及其相应的式2a光学异构体中的含义,或

[0463] 其中步骤(g')后跟着步骤(h'):

[0464] (h')使任选呈盐形式的(R,R)-式3或其组合物与合适的脱保护剂接触,其中所述

脱保护剂接触提供具有结构:

(R,R-4)、任选呈盐形式的(R,R)-

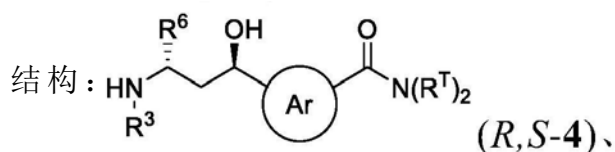
式4或者包含(R,R)-式4或其盐作为占主导地位的光学异构体或基本上由(R,R)-式4或其盐

组成并任选地以具有结构:

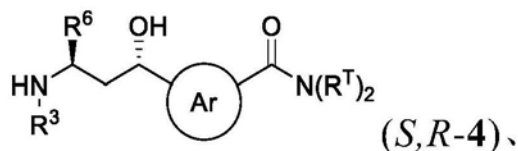
(S,S-4)、

任选呈盐形式的(S,S)-式

4作为光学杂质的组合物或者包含(R,R)-式4或基本上由(R,R)-式4组成而基本上不含具有



任选呈盐形式的(R,S)-式4和具有结构:

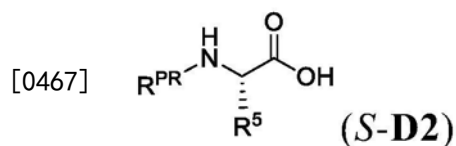


任选呈盐形式的(S,R)-式4并且(如果存在光学杂质

的话)以任选呈盐形式的(S,S)-式4a作为主要光学异构体杂质的组合物,或基本上保持自步骤(b')获得的(R,R)-式1a、自步骤(c)获得的(R,R)-式2或自步骤(g')获得的(R,R)-式3的组合物的光学纯度的(R,R)-式4组合物;并且其中(R,R)-式4a及其光学异构体的变量基团保持其在其相应的式1a光学异构体中的含义而式3和式4光学异构体的变量基团保持其在式C及其相应的式2光学异构体中的含义,和

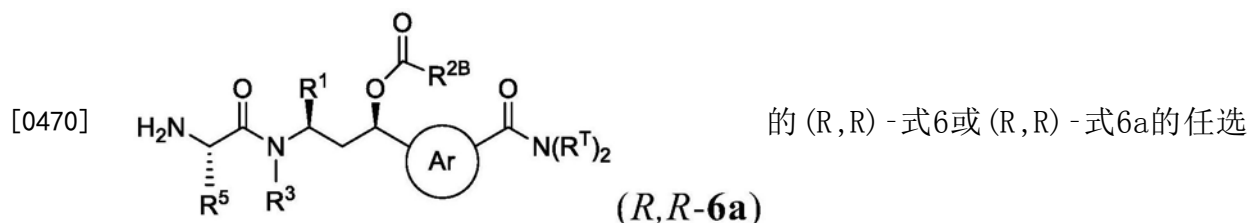
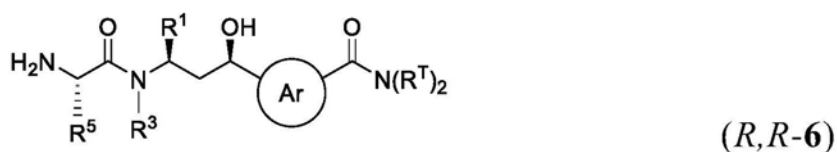
[0465] 其中步骤(h)或(h')后跟着(i):

[0466] (i) 使任选呈盐形式的 (R,R) - 式4或 (R,R) - 式4a或其组合物在第二偶联剂的存在下以及任选地在第二合适的受阻碱的存在下与式S-D2的任选呈盐形式的被保护氨基酸接触, 或与其活化酯任选地在第二合适的受阻碱的存在下接触, 其中式S-D2的被保护氨基酸具有结构:

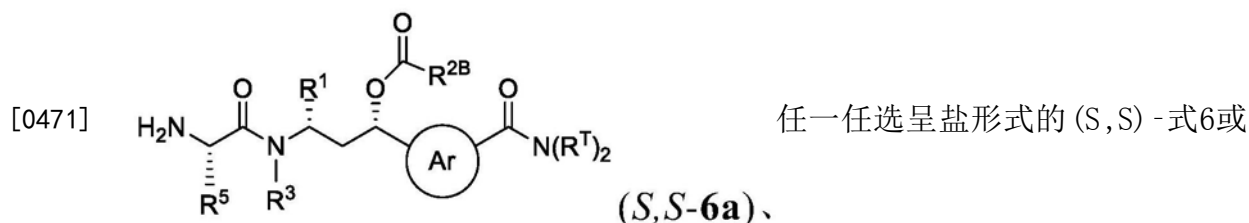


[0468] 其中R^{PR}为氨基保护基团,

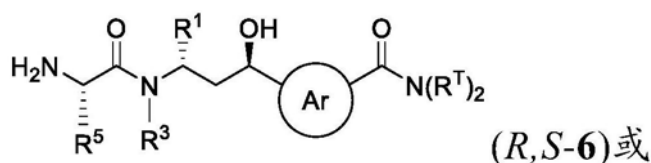
[0469] 其中步骤(i)的所述第二偶联剂或所述被保护氨基酸活化酯接触提供任一任选呈盐形式的被保护微管溶素中间体 (R,R) - 式5或 (R,R) - 式5a或其组合物, 在脱保护时其将提供具有结构:

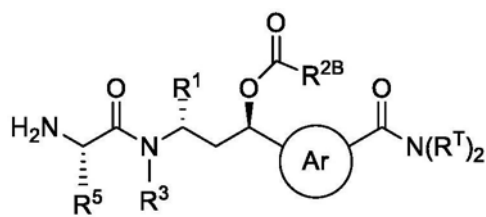


呈盐形式的脱保护微管溶素中间体, 其中 (R,R) - 式5和 (R,R) - 式6或 (R,R) - 式5a和 (R,R) - 式6a及其相应的光学异构体的变量基团保持其在其相应的式4或式4a光学异构体中的含义并为如针对相应的式T1A光学异构体所定义, 或提供包含任一任选呈盐形式的 (R,R) - 式6或 (R,R) - 式6a作为占主导地位的光学异构体或基本上由任一任选呈盐形式的 (R,R) - 式6或 (R,R) - 式6a组成并任选地以具有结构:

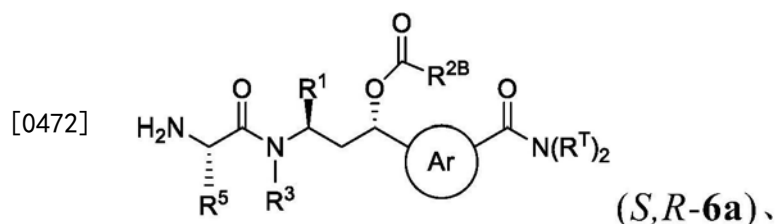
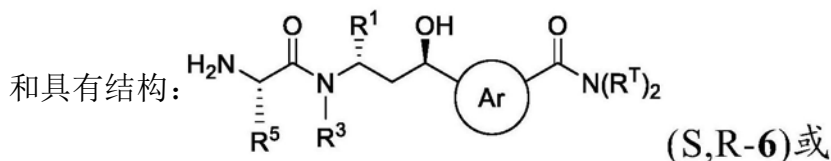


(S,S) - 式6a作为主要光学杂质的组合物或者包含 (R,R) - 式6或其盐或 (R,R) - 式6a或其盐或基本上由 (R,R) - 式6或其盐或 (R,R) - 式6a或其盐组成而基本上不含具有结构:





任选呈盐形式的 (R,S) - 式6a或 (R,S) - 式6a

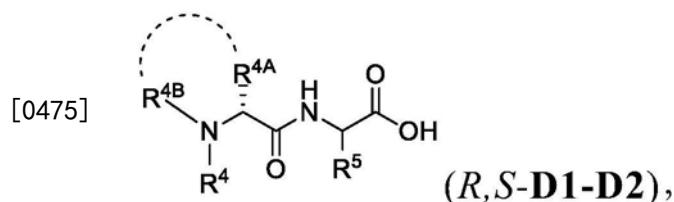


任选呈盐形式的 (S,R) - 式6或 (S,

R) - 式6a并且 (如果存在光学杂质的话) 以任一任选呈盐形式的 (S,S) - 式6a或 (S,S) - 式6a作为主要光学杂质的组合物,或

[0473] 在步骤 (h) 或步骤 (h') 后跟着步骤 (i') :

[0474] (i') 使任选呈盐形式的 (R,R) - 式4或 (R,R) - 式4a或其组合物在第二偶联剂的存在下以及任选地在第二合适的受阻碱的存在下与任选呈盐形式的 (R,S) - D1-D2二肽接触,或与其活化酯任选地在第二合适的受阻碱的存在下接触,其中所述二肽具有结构:



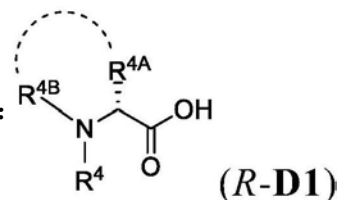
[0476] 其中被保护氨基酸或二肽的变量基团为如针对 (R,R) - 式T1A所定义;和

[0477] 其中步骤 (i) 的与任选呈盐形式的 (R,R) - 式4a或其组合物的所述第二偶联剂接触或所述二肽活化酯接触提供任选呈盐形式的微管溶素化合物 (R,R) - 式T1A或其组合物,或与 (R,R) - 式4的接触提供去乙酰基 (R,R) - 式T1A,其在酰化时将提供 (R,R) - 式T1A微管溶素化合物或组合物。

[0478] 在一些优选的实施方案中,步骤 (i') 提供包含 (R,R) - 式T1A或基本上由 (R,R) - 式T1A组成的组合物,或步骤 (i) 提供包含 (R,R) - 式6或 (R,R) - 式6a或基本上由 (R,R) - 式6或 (R,R) - 式6a组成的组合物,其中所述组合物基本上保持自步骤 (b') 获得的 (R,R) - 式1a、自步骤 (c) 获得的 (R,R) - 式2、自步骤 (d) 获得的 (R,R) - 式2a、自步骤 (g) 获得的 (R,R) - 式3a或自步骤 (g') 获得的 (R,R) - 式3a、自步骤 (h) 获得的 (R,R) - 式4a或自步骤 (h') 获得的 (R,R) - 式4或自步骤 (i) 获得的 (R,R) - 式5a的组合物的光学纯度。

[0479] 在提供任一任选呈盐形式的 (R,R) - (R,R) - 式6或 (R,R) - 式6a或其组合物的这些实施方案中的一些中,任选呈盐形式的去乙酰基 (R,R) - 式T1A或 (R,R) - 式T1A的微管溶素化合

物或其组合物由使微管溶素中间体或其组合物与具有结构:



的式R-

D1的含胺酸或其盐在第三偶联剂的存在下以及任选地在第三合适的受阻碱的存在下接触或者通过使微管溶素中间体与含胺酸的活化酯任选地在第三合适的受阻碱的存在下接触来获得,其中变量基团为如针对(R,R)-式T1A所定义,

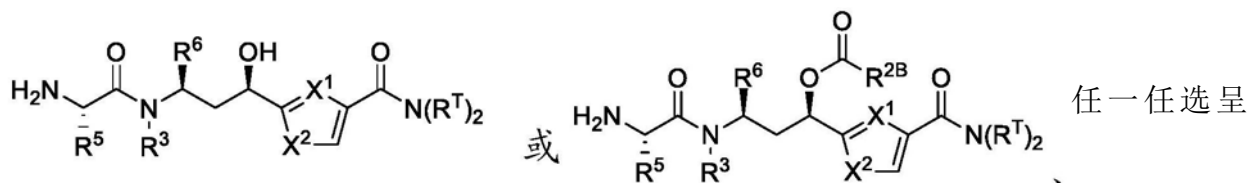
[0480] 其中在一些实施方案中在所述第三偶联剂提供去乙酰基(R,R)-式T1A后跟着酰化以提供任选呈盐形式的(R,R)-式T1A微管缬氨酸化合物或其组合物,

[0481] 其中在优选的实施方案中,(R,R)-式6或(R,R)-式6a组合物的光学纯度通过如此获得的(R,R)-式T1A组合物大体上或基本上保持。

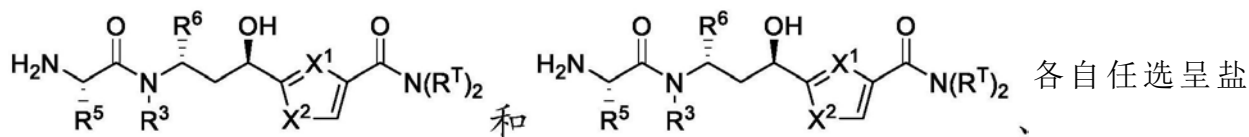
[0482] 式A、式AB的微管缬氨酸中间体及(R,R)-式1a、2和2a的微管缬氨酸化合物以及其光学异构体的优选实施方案为如先前关于“实施方案组4”所描述。

[0483] 相应地,在关于分别自步骤(g)、(h)和(i)获得的(R,R)-式3a、4a、5a和6a的微管溶素中间体及其光学异构体和自步骤(g')、(h')和(i)获得的(R,R)-式3、4、5和6的微管溶素中间体及其光学异构体以及自步骤(g)、(h)和(i')或(g')、(h')和(i')获得的去酰基(R,R)-式T1A和(R,R)-式T1A的微管溶素化合物及其光学异构体的优选实施方案中,圈起来的Ar部分为任选呈盐形式的C₅杂亚芳基,包括但不限于与噻唑、异噻唑、吡唑或咪唑作为母体杂环有关的C₅杂亚芳基。

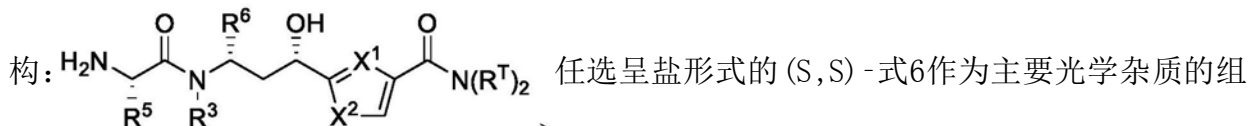
[0484] 因此,一个优选的实施方案提供了这样的方法,所述方法用于制备分别具有结构:



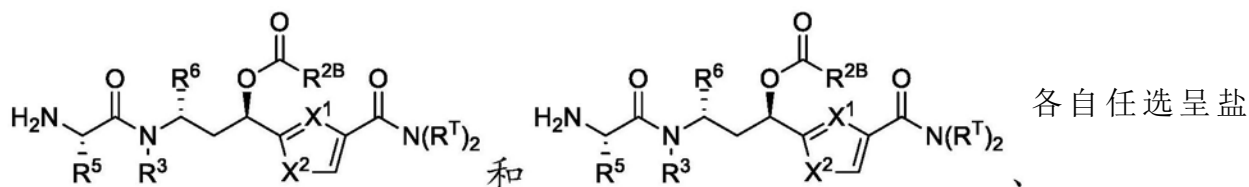
盐形式的(R,R)-(R,R)-式6或式6a微管溶素中间体或者包含(R,R)-式6作为占主导地位的光学异构体或基本上由(R,R)-式6组成的组合物或者包含(R,R)-式6或基本上由(R,R)-式6组成而基本上不含分别具有结构:



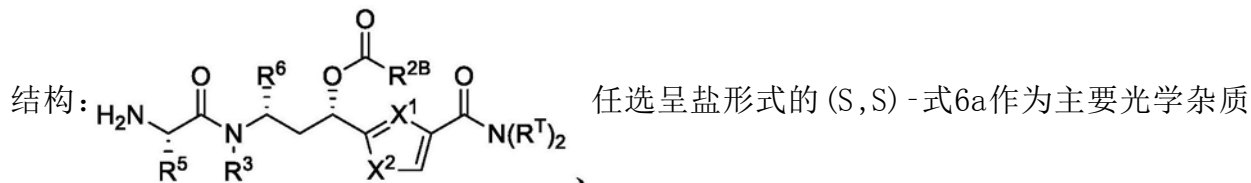
形式的(R,S)-式6和(S,R)-式6的光学杂质并且(如果存在光学异构体杂质的话)以具有结



合物或者包含(R,R)-式6a作为占主导地位的光学异构体或基本上由(R,R)-式6a组成的组合物或者包含(R,R)-式6a或基本上由(R,R)-式6a组成而基本上不含分别具有结构:

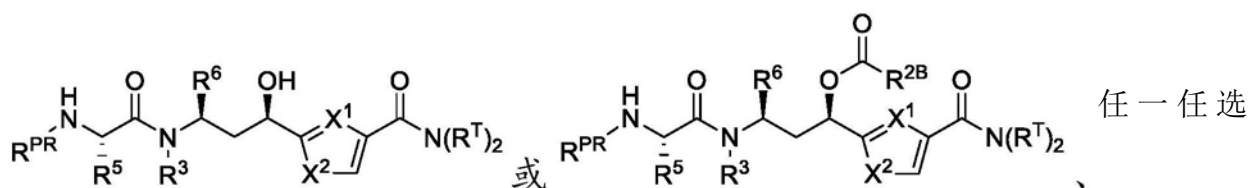


形式的 (R,S) - 式6a和 (S,R) - 式6a的光学杂质并且 (如果存在光学异构体杂质的话) 以具有

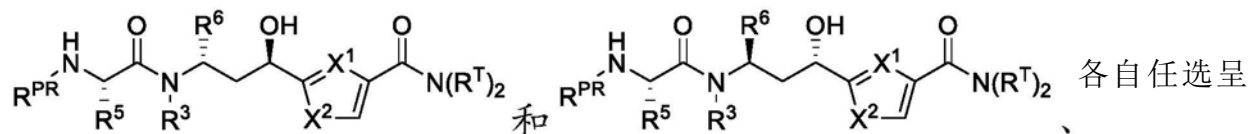


的组合物,

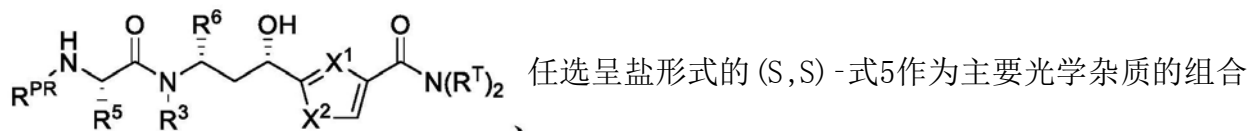
[0485] 其中所述方法还包括以下的脱保护步骤: 分别具有结构:



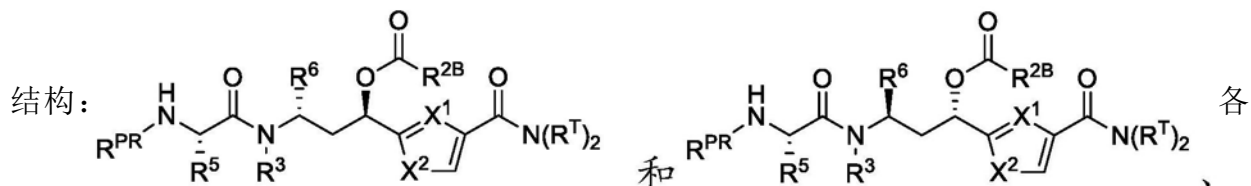
呈盐形式的 (R,R) - 式5或式5a或者包含 (R,R) - 式5或其盐作为占主导地位的光学异构体或基本上由 (R,R) - 式5或其盐组成的组合物或者包含 (R,R) - 式5或基本上由 (R,R) - 式5组成而基本上不含分别具有结构:



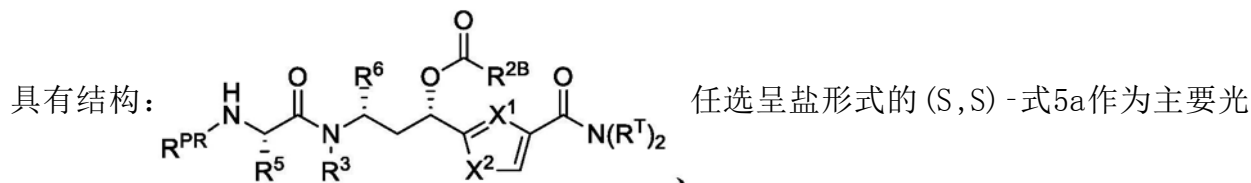
盐形式的 (R,S) - 式5和 (S,R) - 式5的光学杂质并且 (如果存在光学杂质的话) 以具有结构:



物或者包含 (R,R) - 式5a或其盐作为占主导地位的光学异构体或基本上由 (R,R) - 式5a或其盐组成的组合物或者包含 (R,R) - 式5a或基本上由 (R,R) - 式5a组成而基本上不含分别具有



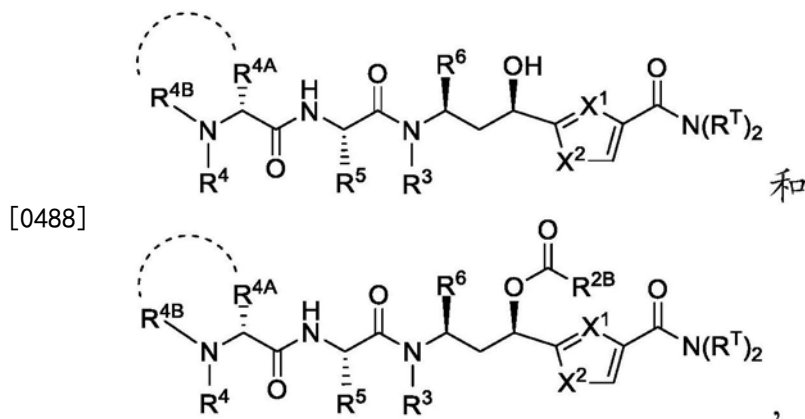
自任选呈盐形式的 (R,S) - 式5a和 (S,R) - 式5a的光学杂质并且 (如果存在光学杂质的话) 以



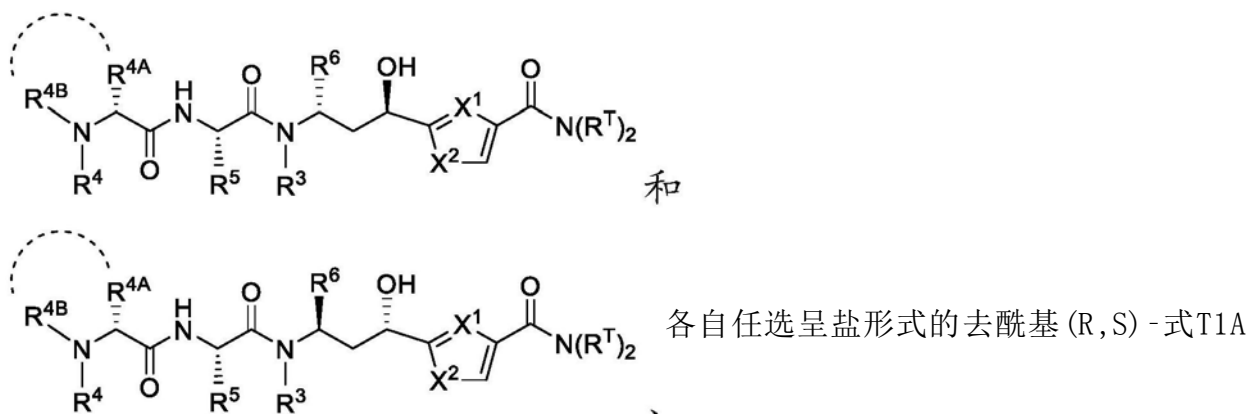
学杂质的组合物,

[0486] 并且其中 R^{PR} 为合适的氨基保护基团且(R,R)-式5、(R,R)-式6、(R,R)-式5a、(R,R)-式6a及其光学异构体的其余变量基团保持其在本文所述的相应(R,R)-式4和(R,R)-式4a光学异构体中的含义并为如先前在该实施方案组中所定义。

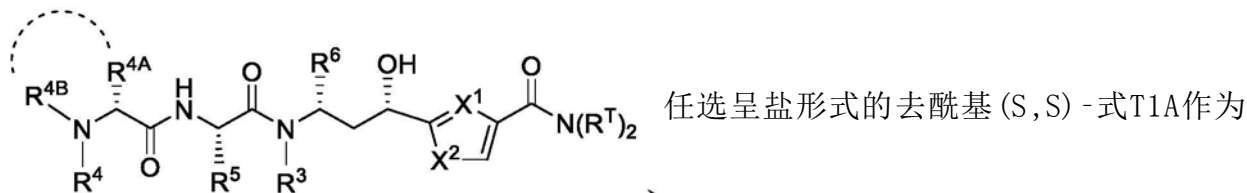
[0487] 在另一个优选的实施方案中,提供了制备任选呈盐形式的(R,R)-式T1A微管溶素化合物或在酰化时将提供(R,R)-式T1A的去酰基(R,R)-式T1A微管溶素化合物的方法,其中去酰基(R,R)-式T1A微管溶素和(R,R)-式T1A具有以下结构:



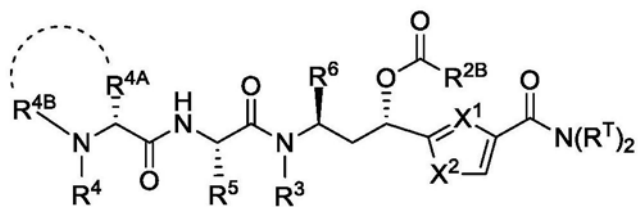
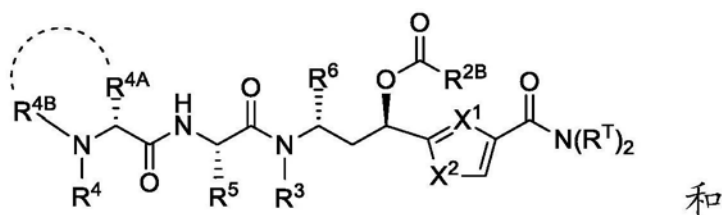
[0489] 或者提供了制备以下的方法:包含任选呈盐形式的去酰基(R,R)-式T1A作为占主导地位的光学异构体或基本上由任选呈盐形式的去酰基(R,R)-式T1A组成的组合物或者包含去酰基(R,R)-式T1A或其盐而基本上不含分别具有结构:



和去酰基(S,R)-式T1A的光学杂质并且(如果存在光学异构体杂质的话)以具有结构:

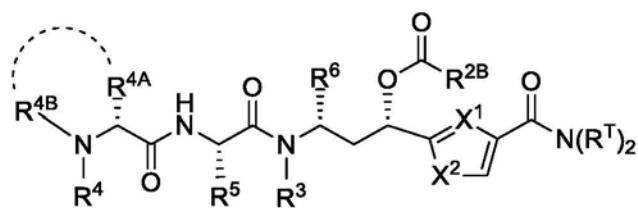


主要光学杂质的组合物或者包含任选呈盐形式的(R,R)-式T1A作为占主导地位的光学异构体或基本上由任选呈盐形式的(R,R)-式T1A组成的组合物或者包含(R,R)-式T1A或其盐或基本上由(R,R)-式T1A或其盐组成而基本上不含分别具有结构:



各自任选呈盐形式的 (R,S) - 式T1A和 (S,

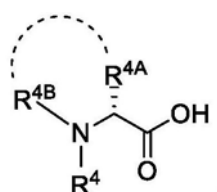
R) - 式T1A的光学杂质并且 (如果存在光学异构体杂质的话) 以具有结构:



任选呈盐形式的 (S,S) - 式T1A作为主要光

学杂质的组合物,

[0490] 其中任一任选呈盐形式的去酰基 (R,R) - 式T1A或 (R,R) - 式T1A微管溶素化合物或其组合物通过使任选呈盐形式的 (R,R) - 式6或 (R,R) - 式6a微管溶素中间体或其组合物在第三偶联剂的存在下以及任选地在第三合适的受阻碱的存在下与具有式R-D1的结构:



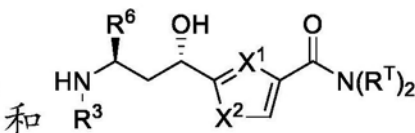
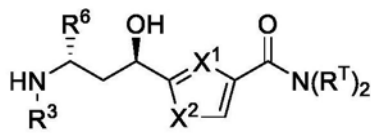
任选呈盐形式的含胺酸接触或使 (R,R) - 式6或 (R,R) - 式6a微管溶素中间体

或其组合物与含胺酸的活化酯任选地在第三合适的受阻碱的存在下接触来制备,其中式R-D1优选为任选呈盐形式的D-N-甲基-哌可酸或其活化酯,或者去酰基 (R,R) - 式T1A通过以下

来制备:使具有结构:

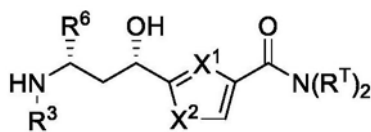
任选呈盐形式的 (R,R) - 式4微管溶素中间

体或者包含 (R,R) - 式4或其盐作为占主导地位的光学异构体或基本上由 (R,R) - 式4或其盐组成的组合物或者基本上不含分别具有结构:



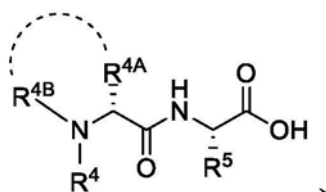
各自任选呈盐形式的 (R,S) - 式

4和 (S,R) - 式4的光学异构体杂质并且 (如果存在其他光学杂质的话) 以具有结构:



任选呈盐形式的 (S,S) - 式4作为主要光学杂质的 (R,R) - 式4组

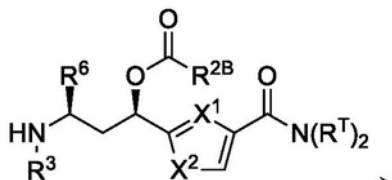
合物在第二偶联剂的存在下并任选地在第二合适的受阻碱的存在下与具有结构:



任选呈盐形式的 (R,S) -D1-D2二肽接触或使任选呈盐形式的 (R,

R) -式4或其组合物与二肽的活化酯任选地在第二合适的受阻碱的存在下接触,

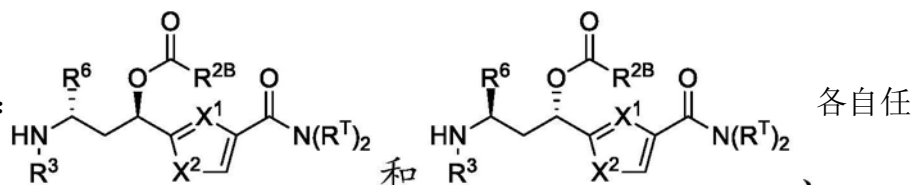
[0491] 并且其中 (R,R) - 式 T1A 通过以下来制备: 使分别具有结构:



任选呈盐形式的 (R,R) -式4a微管溶素中间体或者包含 (R,R) -

式4a或其盐作为占主导地位的光学异构体或基本上由 (R,R) -式4a或其盐组成的组合物或

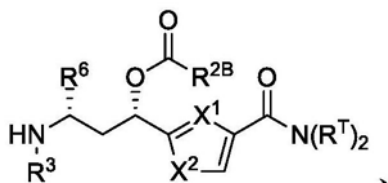
者基本上不含具有结构:



各自任

选呈盐形式的 (R,S) -式4a和 (S,R) -式4a的光学异构体杂质并且 (如果存在其他光学杂质的

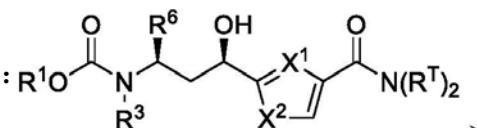
话) 以具有结构:



任选呈盐形式的 (S,S) -式4a作为主要光学杂

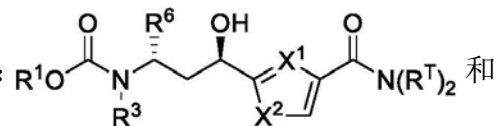
质的 (R,R) -式4a组合物在第二偶联剂的存在下以及任选地在第二合适的受阻碱的存在下
与 (R,S) -D1-D2二肽或其盐接触或通过使任选呈盐形式的 (R,R) -式4a或其组合物与二肽的
活化酯任选地在第二合适的受阻碱的存在下接触,

[0492] 其中 (R,R) -式4或其组合物通过分别具有结构:

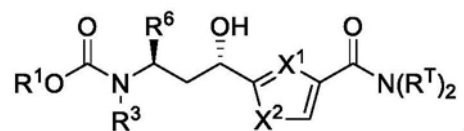


任选呈盐形式的 (R,R) -式3微管溶素中间体的脱保护来制备, 或通过包含 (R,R) -式3或基本

上由 (R,R) -式3组成而基本上不含分别具有结构:

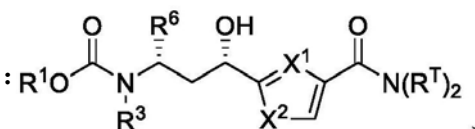


和



各自任选呈盐形式的 (R,S) -式3和 (S,R) -式3并且 (如果

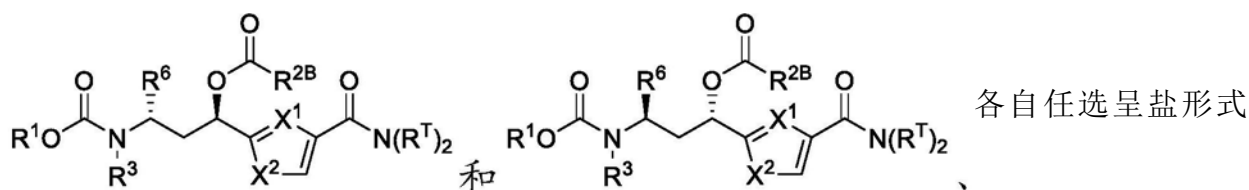
存在光学异构体杂质的话) 以具有结构:



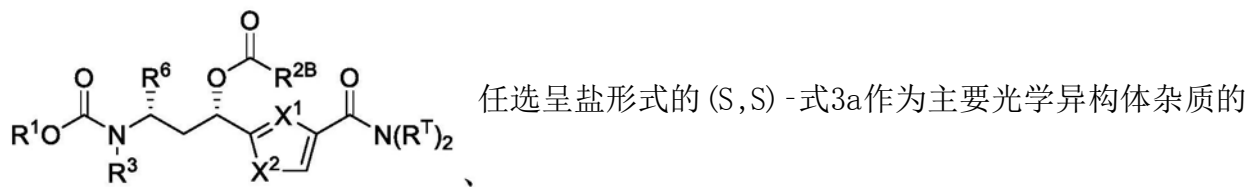
任选呈盐形式的

(S,S) -式3作为主要光学异构体杂质的组合物的脱保护来制备,

[0493] 并且其中 (R,R) - 式4a或其组合物通过以下来制备: (R,R) - 式3a或者包含 (R,R) - 式3a或基本上由 (R,R) - 式3a组成而基本上不含分别具有结构:

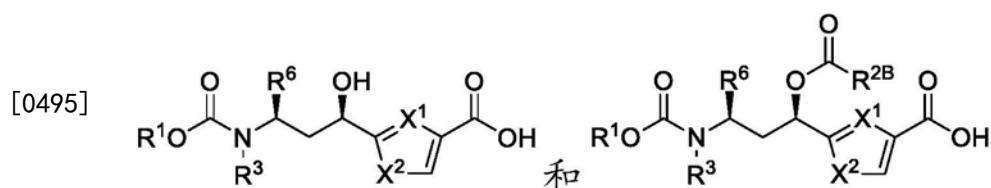


的 (R,S) - 式3a和 (S,R) - 式3a并且 (如果存在光学异构体杂质的话) 以具有结构:

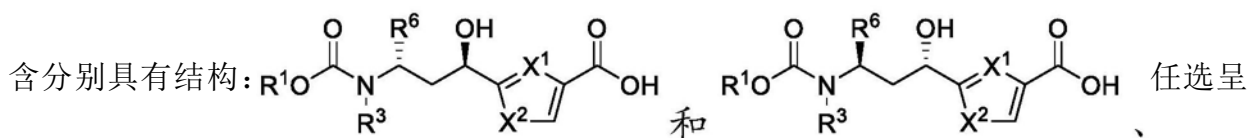


组合物的脱保护,

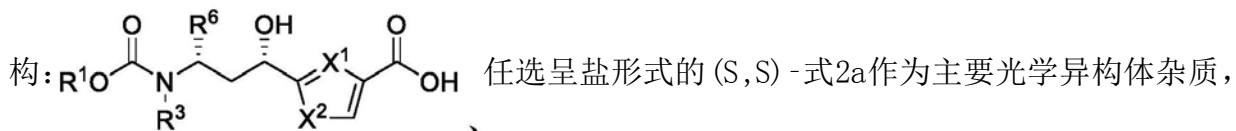
[0494] 并且其中 (R,R) - 式3或 (R,R) - 式3a或其组合物又通过在第一偶联剂的存在下以及任选地在第一合适的受阻碱的存在下使具有结构 $\text{HN}(\text{R}^T)_2$ 的式C化合物或其盐与任选呈盐形式的 (R,R) - 式2或 (R,R) - 式2a微管缬氨酸化合物接触或者使式C化合物与相应的微管缬氨酸化合物的活化酯任选地在第一合适的受阻碱的存在下接触来制备, 其中各自任选呈盐形式的 (R,R) - 式2和 (R,R) - 式2a具有结构:



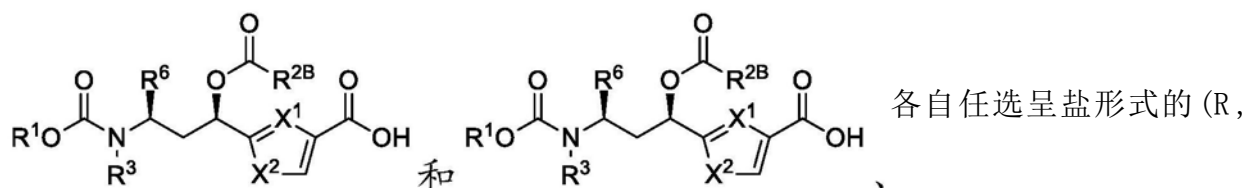
[0496] 或者 (R,R) - 式3又通过使所述式C与包含 (R,R) - 式2或其盐作为占主导地位的光学异构体或基本上由 (R,R) - 式2或其盐组成的组合物接触来制备, 其中所述组合物基本上不含分别具有结构:



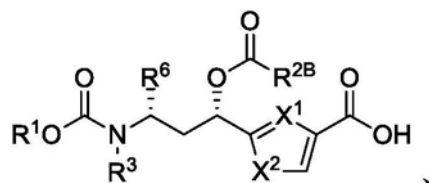
盐形式的 (R,S) - 式2和 (S,R) - 式2光学杂质并且 (如果存在光学异构体杂质的话) 以具有结



[0497] 并且 (R,R) - 式3a或其组合物又通过使所述式C与包含 (R,R) - 式2a或其盐作为占主导地位的光学异构体或基本上由 (R,R) - 式2a或其盐组成的组合物接触来制备, 其中所述组合物基本上不含分别具有结构:



S)-式2a和(S,R)-式2a光学杂质并且(如果存在光学异构体杂质的话)以具有结构:

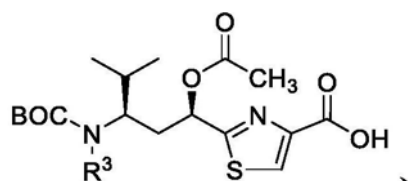


任选呈盐形式的(S,S)-式2a作为主要光学异构体杂质,

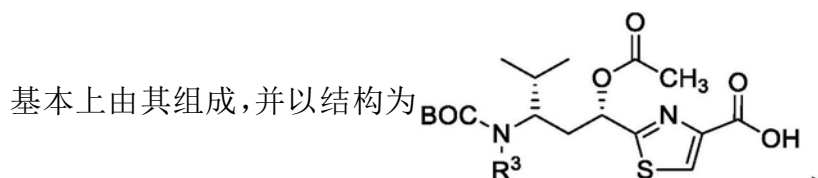
[0498] 其中(R,R)-式2和(R,R)-式2a微管缬氨酸化合物分别按“实施方案组3”和“实施方案组4”的方法制备;和

[0499] 其中在这些微管溶素和微管缬氨酸结构及其中间体中的每一个中, X^1 为=N-而 X^2 为S、O或N(R^{X2})-,或者 X^1 为=C(R^{X1})-而 X^2 为NR ^{X2} ,其中 R^{X1} 和 R^{X2} 独立地选自-H和任选被取代的 C_1 - C_4 烷基,优选选自-H、-CH $_3$ 和-CH $_2$ CH $_3$ 。在优选的实施方案中,圈起来的芳基为噻唑-1,3-二基。

[0500] 在更优选的实施方案中,式2a微管缬氨酸组合物包含结构为

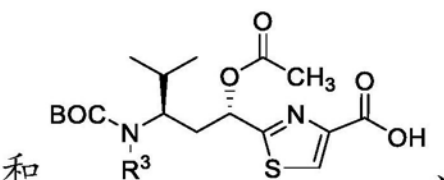
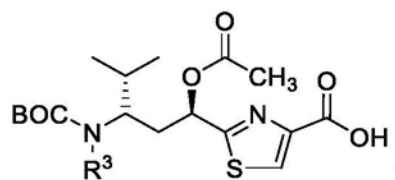


任选呈盐形式的(R,R)-式2a作为占主导地位的光学异构体或



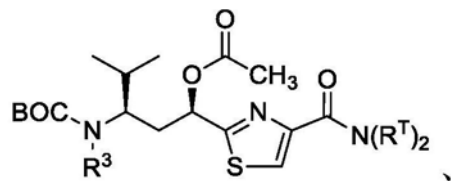
基本上由其组成,并以结构为

为主要光学杂质且基本上不含结构分别为



各自任选呈盐形式的(R,S)-

式2a和(S,R)-式2a的光学异构体杂质,使得所述第一偶联剂接触提供包含结构为

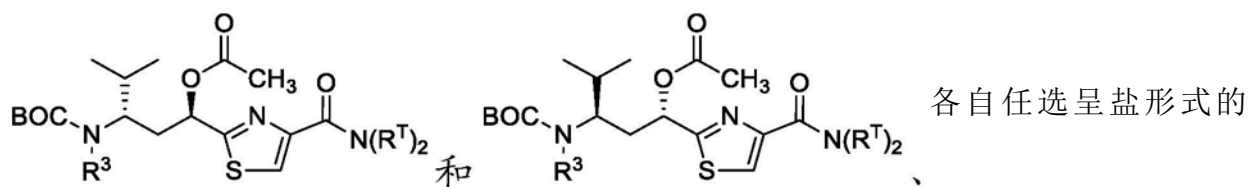


任选呈盐形式的(R,R)-式3a作为占主导地位的光学异构

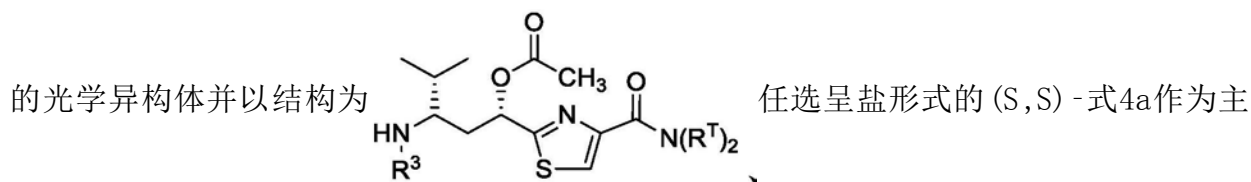
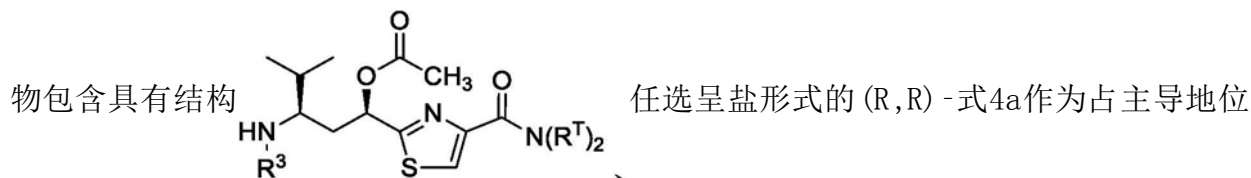


体或基本上由其组成并以结构为

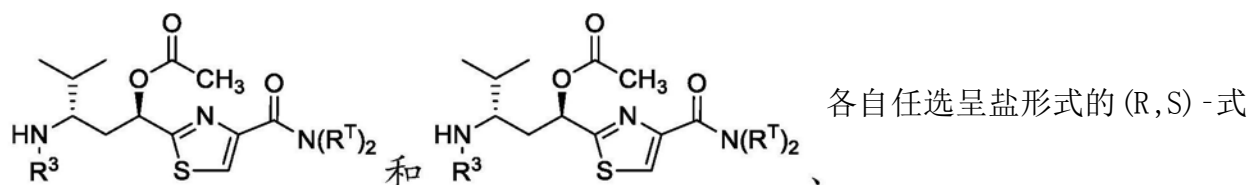
式3a作为主要光学杂质(如果存在这样的杂质的话)且基本上不含结构分别为



(R,S)-式3a和(S,R)-式3a的光学杂质的组合物,并且来自式3a组合物的脱保护的式4a组合



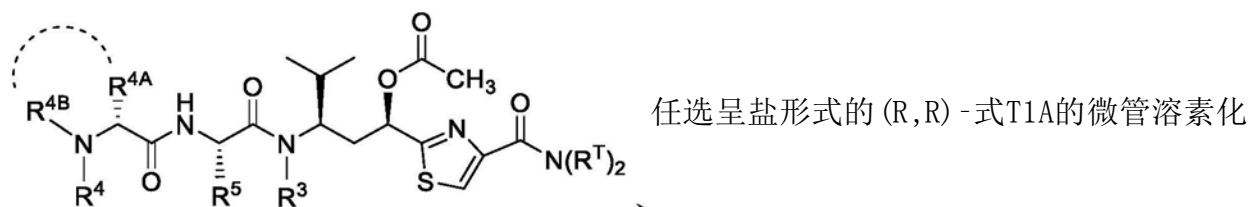
要光学杂质(如果存在这样的杂质的话)且基本上不含结构分别为



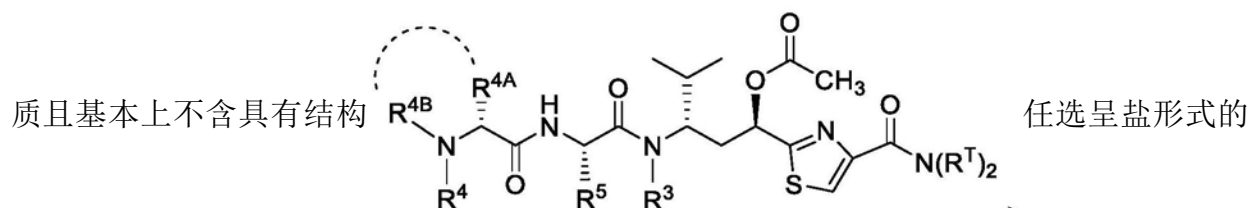
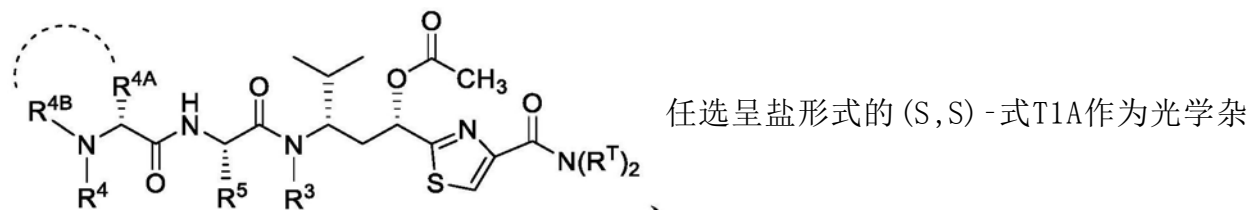
4a和(S,R)-式4a的光学异构体杂质。

[0501] 2.3.3 实施方案组8

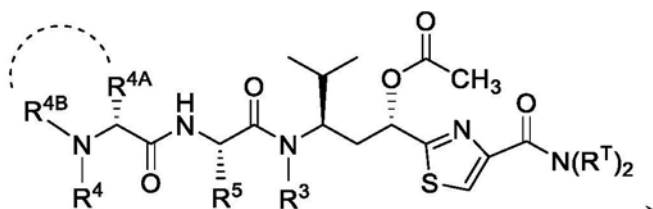
[0502] 在又一组实施方案中,本文提供了制备具有结构



合物或者包含该微管溶素化合物或其盐或基本上由该微管溶素化合物或其盐组成的组合物的方法,在所述组合物中 (R,R)-式T1A为占主导地位的光学异构体并任选以结构为



(R,S)-式T1A光学杂质且基本上不含具有结构



任选呈盐形式的 (S,R) - 式T1A光学杂质,

[0503] 其中:

[0504] 曲虚线指示任选的环化;

[0505] R^{2B} 为饱和 C_1 - C_6 烷基、不饱和 C_3 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基或 C_2 - C_4 炔基, 任选被取代; 和

[0506] R^3 为任选被取代的 C_1 - C_6 烷基, 特别是甲基、乙基或丙基;

[0507] R^4 和 R^5 独立地为任选被取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0508] R^{4A} 为氢或任选被取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0509] R^{4B} 为任选被取代的 C_1 - C_6 烷基, 或

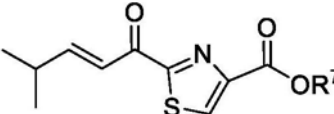
[0510] R^{4A} 和 R^{4B} 与它们所附连的原子一起如由曲虚线所示定义任选被取代的 5-、6-、7- 或 8- 元含氮杂环基, 优选 6- 元含氮杂环基;

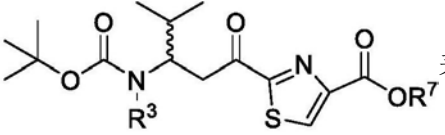
[0511] 一个 R^T 为氢或任选被取代的 C_1 - C_6 烷基; 另一个为任选被取代的 C_1 - C_6 烷基或任选被取代的 C_3 - C_6 杂烷基,

[0512] 其中每一个任选被取代的 C_1 - C_6 烷基独立地选择,

[0513] 其中 (R,R) - 式T1A的微管溶素化合物合并通过“实施方案组4”的任何一种前述方法制备的微管缬氨酸化合物, 特别地,

[0514] 所述方法包括以下步骤:

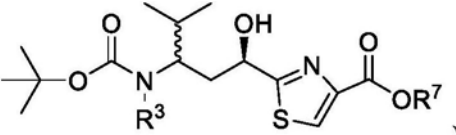
[0515] (a) 使具有结构  的式A的微管缬氨酸中间体与式B的氨基甲酸酯化合物的阴离子在合适的极性非质子溶剂中接触, 其中所述氨基甲酸酯化合物具有结构 $R^3NHC(O)OR^1$, 其中所述接触可有效地实现式B化合物阴离子向式A化合物的氮杂-迈克尔共轭加成, 其中所述步骤 (a) 的接触优选通过向式B化合物阴离子中添加式A微管缬氨酸迈克尔受体、同时保持约 -20°C 至约 -40°C 的反应温度来进行; 和

[0516] (b) 用布朗斯台德酸淬灭来自所述共轭加成的反应混合物, 以形成各自任选呈盐形式的微管缬氨酸中间体的光学异构体混合物, 或者包含该混合物或基本上由该混合物组成的组合物, 其中所述光学异构体混合物由式AB:  表示,

[0517] 并任选地将式AB对映异构体混合物或其组合物与从步骤 (a) 和 (b) 产生的反应混合物的其余部分分离开;

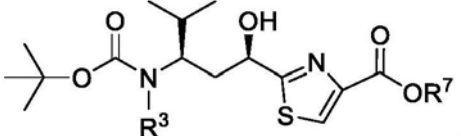
[0518] 其中, 变量基团保持其在式A和式B或者包含该混合物或基本上由该混合物组成的组合物中的含义;

[0519] (c) 使式AB的对映异构体混合物或其组合物与合适的还原剂接触, 其中所述还原

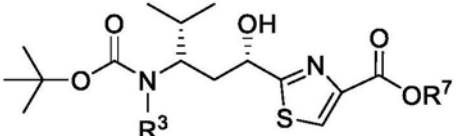
剂接触导致具有结构  由式R-1a表示、各自任选呈盐形式

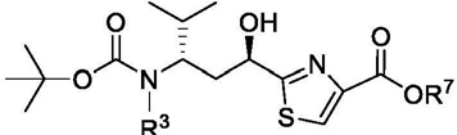
的微管缬氨酸化合物的非对映异构体混合物或者包含该混合物或基本上由该混合物组成的组合物的形成；

[0520] (b') 分离混合物的非对映异构体以提供具有结构

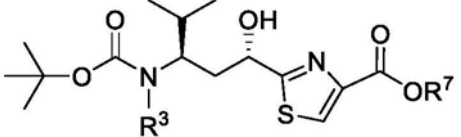
 任选呈盐形式的非对映异构体 (R,R)-式1a或者包含该

非对映异构体或其盐作为占主导地位的光学异构体或基本上由该非对映异构体或其盐组

成并任选地以结构为  任选呈盐形式的 (S,S)-式1a作为

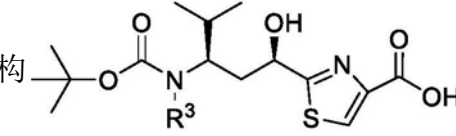
光学杂质的组合物或者基本上不含具有结构  (R,S-1a)、

任选呈盐形式、为 (R,S)-式1a的相应非对映异构体且基本上不含具有结构

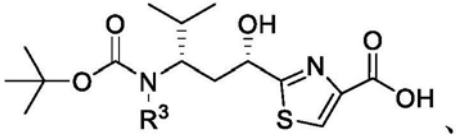
 任选呈盐形式的其对应异构体 (S,R)-式1a
(S,R-1a)、

并且(如果存在光学杂质的话)优选以任选呈盐形式的 (S,S)-式1a作为主要光学异构体杂质的 (R,R)-式1a或其盐形式的组合物,其中 (R,R)-式1a及其光学异构体的变量基团保持其在式AB中的含义；

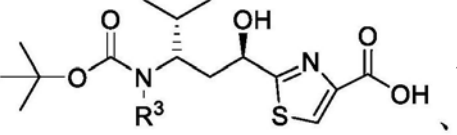
[0521] (d) 使任选呈盐形式的 (R,R)-式1a或其组合物与合适的水解剂接触,其中所述水

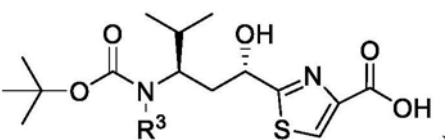
解剂接触提供具有结构  任选呈盐形式、为 (R,R)-式2的相

应非对映异构体或者包含该非对映异构体或其盐作为占主导地位的光学异构体或基本上由该非对映异构体或其盐组成并任选地以其相应的具有结构

 任选呈盐形式、为 (S,S)-式2的对映异构体作为光学杂质

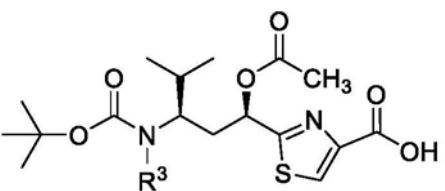
的组合物或者包含 (R,R)-式2或其盐或基本上由 (R,R)-式2或其盐组成而基本上不含具有

结构  任选呈盐形式的非对映异构体 (R,S)-式2且基本上

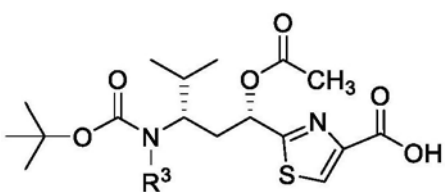
不含具有结构  任选呈盐形式、为 (S,R) - 式2的其对映异构

体并且(如果存在光学杂质的话)优选以任选呈盐形式的 (S,S) - 式2作为主要光学异构体杂质的组合物,其中 (R,R) - 式2及其光学异构体的变量基团保持其在 (R,R) - 式1a中的含义;

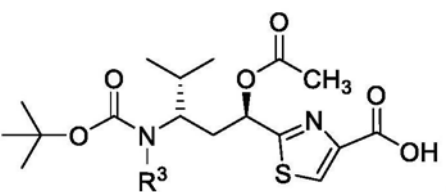
[0522] (e) 使任选呈盐形式的 (R,R) - 式2非对映异构体或其组合物与合适的乙酰化剂接

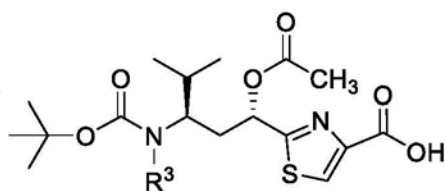
触,其中所述乙酰化剂接触提供具有结构  任选呈盐形式

的非对映异构体 (R,R) - 式2a作为占主导地位的光学异构体或者包含 (R,R) - 式2a或其盐作为占主导地位的光学异构体或基本上由 (R,R) - 式2a或其盐组成并且(如果存在光学杂质的

话) 优选以具有结构  任选呈盐形式的 (S,S) - 式2a作为主

要光学杂质的组合物或者包含 (R,R) - 式2a或其盐或基本上由 (R,R) - 式2a或其盐组成而基

本上不含具有结构  任选呈盐形式的 (R,S) - 式2a且基本上

不含其相应的具有结构  任选呈盐形式、为 (S,R) - 式2a的

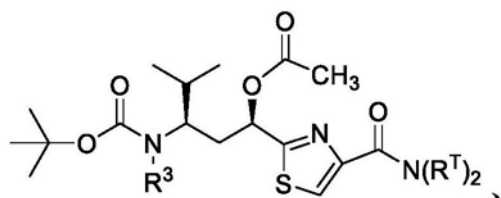
对映异构体并且(如果存在光学杂质的话)优选以任选呈盐形式的 (S,S) - 式2a作为主要光学杂质的组合物,

[0523] 其中 (R,R) - 式2a及其光学异构体的变量基团保持其在 (R,R) - 式1a中的含义;和

[0524] 其中 (R,R) - 式2a的所述合并提供任选呈盐形式的 (R,R) - 式T1A微管溶素化合物或其组合物。

[0525] 在关于该合并的优选实施方案中,步骤(d)后跟着以下步骤:

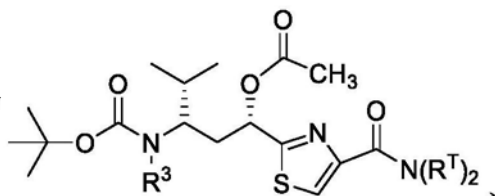
[0526] (g) 使任选呈盐形式的 (R,R) - 式2a非对映异构体或其组合物与具有结构 $\text{HN}(\text{R}^T)_2$ (其中每一个 R^T 为如针对 (R,R) - 式T1A所定义)、任选呈盐形式的式C化合物在第一偶联剂的存在下以及任选地在第一受阻碱的存在下接触、或使式C化合物任选地在第一受阻碱的存在下与 (R,R) - 式2a非对映异构体或其盐的活化酯接触,以提供具有结构



任选呈盐形式的 (R,R) - 式3a作为占主导地位的光学异

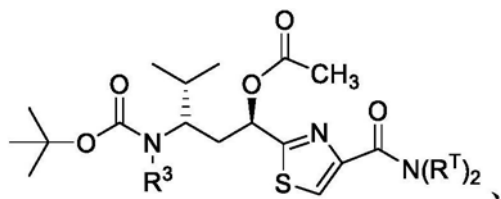
构体或者包含 (R,R) - 式3a作为占主导地位的光学异构体或基本上由 (R,R) - 式3a组成并任

选地以具有结构

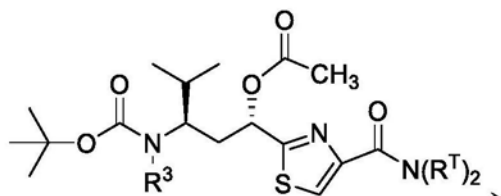


任选呈盐形式的 (S,S) - 式3a作为光学

杂质的组合物或者包含 (R,R) - 式3a或其盐而基本上不含具有结构



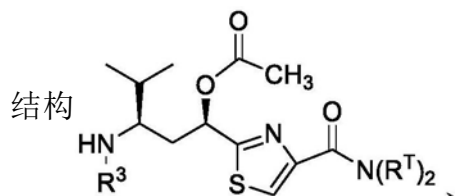
任选呈盐形式的 (R,S) - 式3a且基本上不含具有结构



任选呈盐形式的 (S,R) - 式3a并且 (如果存在光学杂质

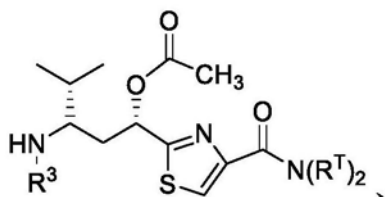
的话) 优选以任选呈盐形式的 (S,S) - 式2作为主要光学杂质的组合物;

[0527] (h) 使任选呈盐形式的 (R,R) - 式3或其组合物与合适的脱保护剂接触以形成具有



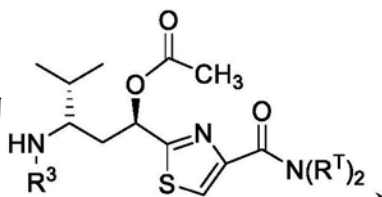
任选呈盐形式的 (R,R) - 式4或者包含 (R,R) - 式4a作为占主

导地位的光学异构体或基本上由 (R,R) - 式4a组成并任选地以具有结构



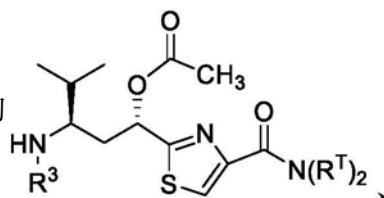
任选呈盐形式的 (S,S) - 式4a作为光学杂质的组合物或者包含

(R,R) - 式4a而基本上不含具有结构



任选呈盐形式的 (R,S) - 式

4a且基本上不含具有结构



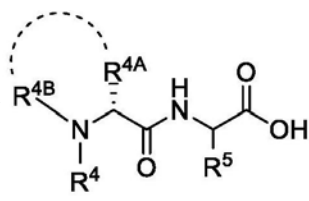
任选呈盐形式的 (S,R) - 式4a并且 (如

果存在光学杂质的话) 优选以任选呈盐形式的 (S,S) - 式2作为主要光学杂质的组合物; 和

[0528] 其中 (R,R) - 式3a和 (R,R) - 式4a及其光学异构体的变量基团保持其在式C和 (R,R) - 式2a及其相应的光学异构体中的含义; 和

[0529] (i) 使任选呈盐形式的 (R,R) - 式4a或其组合物在第二偶联剂的存在下并任选地在

第二受阻碱的存在下与具有结构

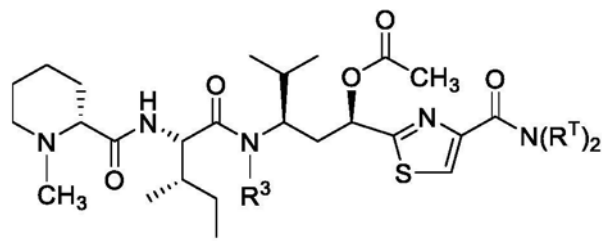


任选呈盐形式的

(R,S-D1-D2)、

(R,S) - D1-D2二肽接触, 或使该非对映异构体或组合物与二肽的活化酯任选地在第二受阻碱的存在下接触, 其中二肽的变量基团为如针对 (R,R) - 式T1A所定义; 并且其中所述第二偶联剂或所述二肽活化酯接触提供任选呈盐形式的 (R,R) - 式T1A微管溶素化合物或其组合物。

[0530] 在这些更优选的实施方案中, 特别优选的实施方案制备具有结构

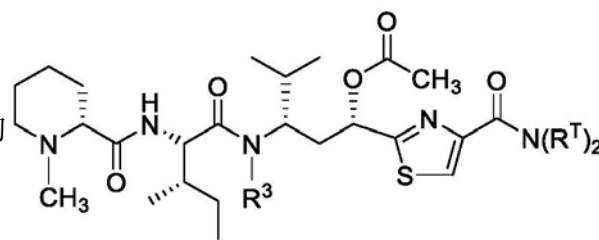


任选呈盐形式的 (R,R) - 式T1A微管溶素化合

物, 其中R³为甲基、乙基或丙基; 一个R^T为氢而另一个为任选被取代的C₁-C₆烷基,

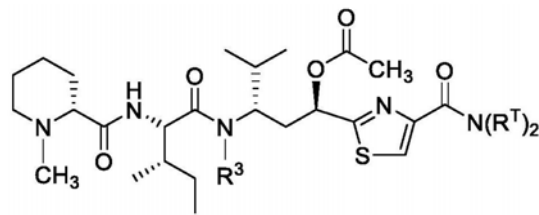
[0531] 或者特别优选的实施方案制备包含任选呈盐形式的 (R,R) - 式T1A作为占主导地位

的光学异构体并以具有结构

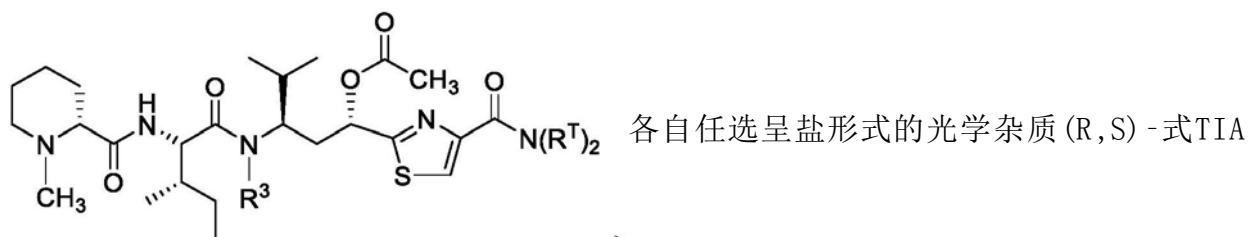


任选呈盐形式的

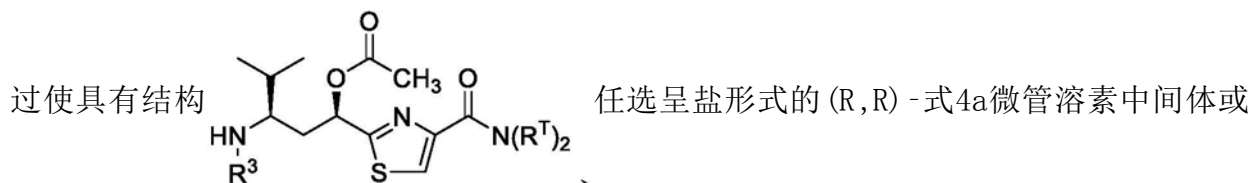
(S,S) - 式T1A或其盐作为光学杂质和/或基本上不含分别具有结构



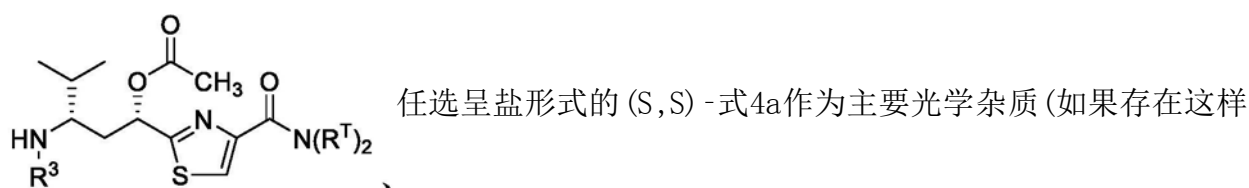
和



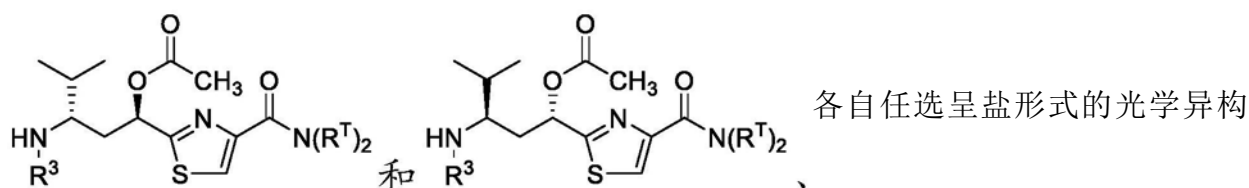
和 (S,R) - 式T1A的组合物, 其中任选呈盐形式的 (R,R) - 式T1A微管溶素化合物或其组合物通



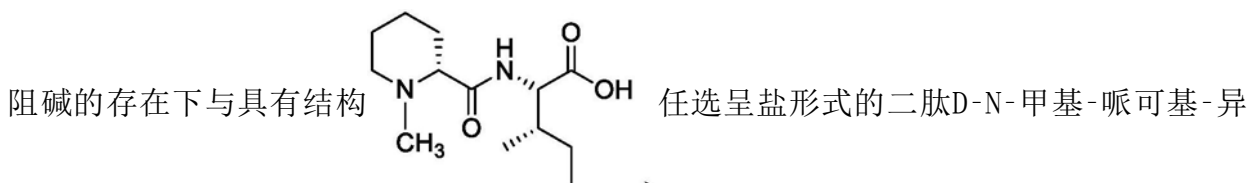
者其中任选呈盐形式的 (R,R) - 式4a为占主导地位的光学异构体并以具有结构



的杂质的话) 和/或基本上不含分别具有结构



体杂质 (R,S) - 式4a和 (S,R) - 式4a的其组合物在第二偶联剂的存在下以及任选地在第二受

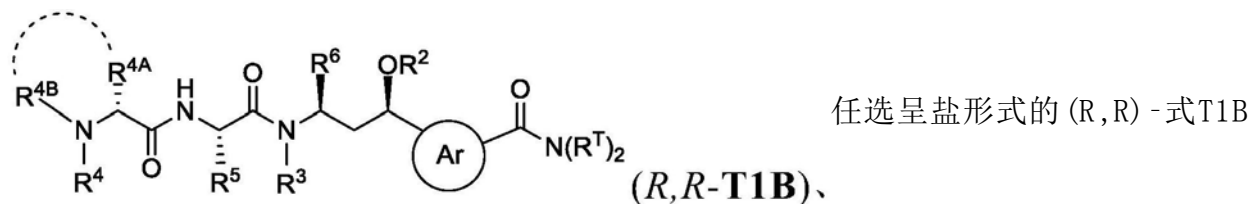


亮氨酸-OH接触或与其活化酯任选地在第二受阻碱的存在下接触来制备, 其中 (R,R) - 式4a组合物如先前所述制备。

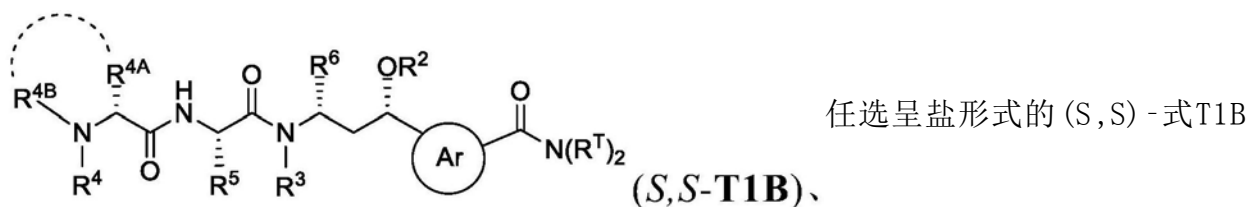
[0532] 对于更特别优选的实施方案, 在 (R,R) - 式2a-4a和 (R,R) - 式T1A及其光学异构体中的任何一个中, R_3 为 $-CH_3$ 。

[0533] 2.3.4 实施方案组9

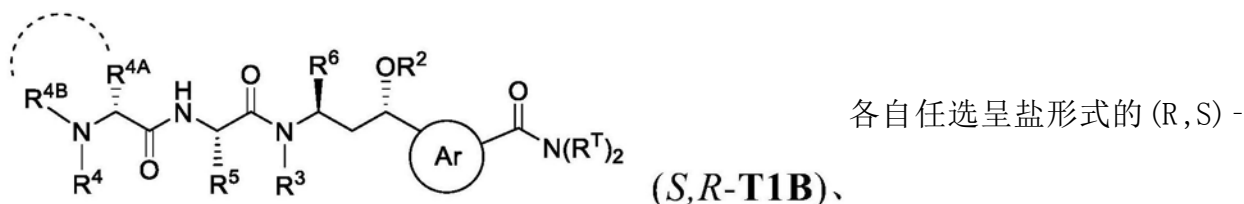
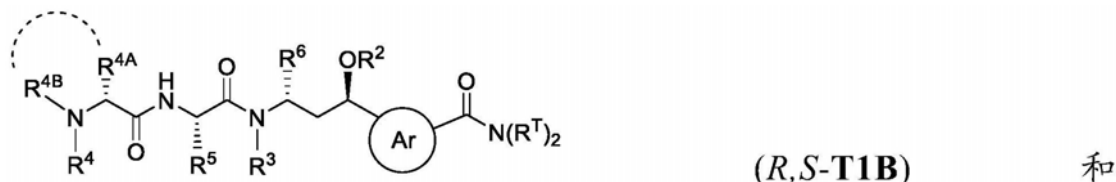
[0534] 在又一组实施方案中, 提供了用于制备以下的方法: 具有结构



的微管溶素化合物或者包含该微管溶素化合物或其盐或基本上由该微管溶素化合物或其盐组成的组合物或者其中 (R,R) - 式T1B或其盐为占主导地位的光学异构体并具有结构为



的光学异构体杂质和/或基本上不含分别具有结构



式T1B和 (S,R) - 式T1B的光学异构体杂质的其组合物,

[0535] 其中:

[0536] 曲虚线指示任选的环化;

[0537] R^2 为任选被取代的饱和 C_1 - C_6 烷基或任选被取代的不饱和 C_3 - C_8 烷基, 或者 R^2 为 R^{2A} , 其中 R^{2A} 为 $-CH_2OR^{2C}$, 其中

[0538] R^{2C} 为饱和 C_1 - C_8 烷基或不饱和 C_3 - C_8 烷基, 任选被取代;

[0539] 圈起来的Ar表示5-元杂亚芳基, 其中指示的该杂亚芳基必需的取代基彼此呈1,3-关系, 在其余位置处任选被取代;

[0540] R^3 为任选被取代的 C_1 - C_6 烷基, 特别是甲基、乙基或丙基;

[0541] R^4 、 R^5 和 R^6 独立地为任选被取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0542] R^{4A} 为氢或任选被取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0543] R^{4B} 为任选被取代的 C_1 - C_6 烷基, 或

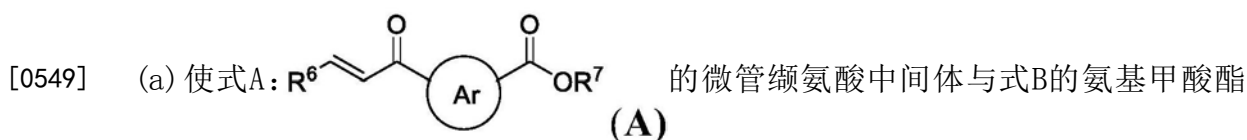
[0544] R^{4A} 和 R^{4B} 与它们所附连的原子一起如由曲虚线所示定义任选被取代的5-、6-、7-或8-元含氮杂环基, 优选6-元含氮杂环基; 和

[0545] 一个 R^T 为氢或任选被取代的烷基; 另一个为任选被取代的 C_1 - C_6 烷基或任选被取代的 C_3 - C_8 杂烷基,

[0546] 其中每一个任选被取代的 C_1 - C_6 烷基独立地选择,

[0547] 其中微管溶素化合物合并通过“实施方案组5”的任何一种前述方法制备的微管缬氨酸化合物, 特别地,

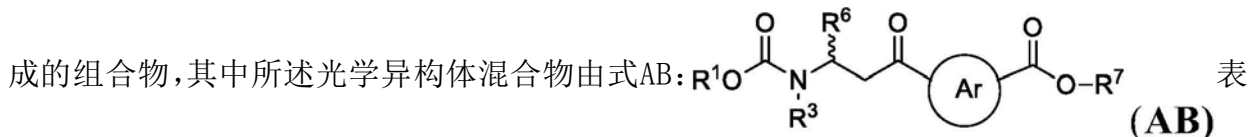
[0548] 所述方法包括以下步骤:



化合物的阴离子在合适的极性非质子溶剂中接触, 其中所述氨基甲酸酯化合物具有结构

$R^3NHC(O)OR^1$, 其中所述接触可有效地实现式B化合物阴离子向式A化合物的氮杂-迈克尔共轭加成, 其中所述步骤(a)的接触优选通过向式B化合物阴离子中添加式A微管缬氨酸迈克尔受体、同时保持约-20℃至约-40℃的反应温度来进行; 和

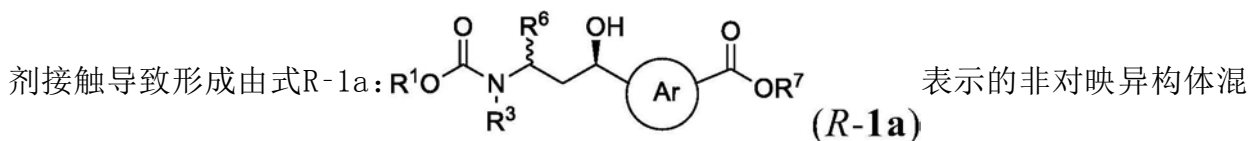
[0550] (b) 用布朗斯台德酸淬灭来自所述共轭加成的反应混合物, 以形成各自任选呈盐形式的微管缬氨酸中间体的光学异构体混合物, 或者包含该混合物或基本上由该混合物组



示;

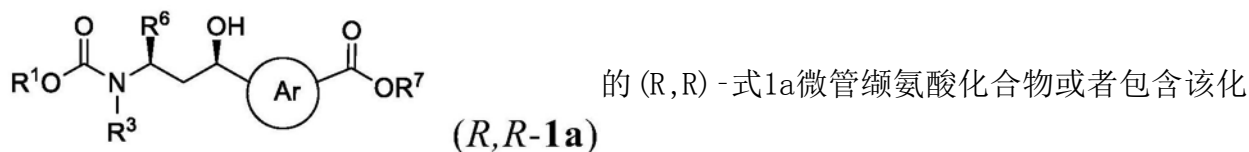
[0551] 并任选地将式AB对映异构体混合物或其组合物与从步骤(a)和(b)产生的反应混合物的其余部分分离开;

[0552] (c) 使式AB的对映异构体混合物或其组合物与合适的还原剂接触, 其中所述还原

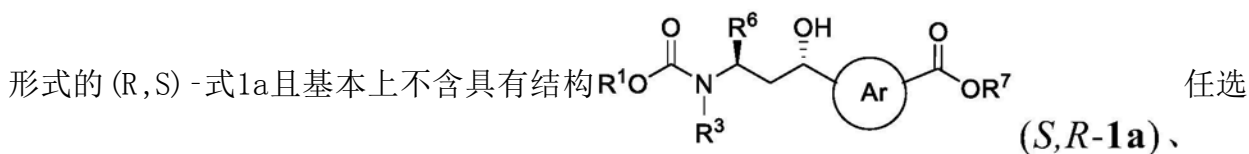
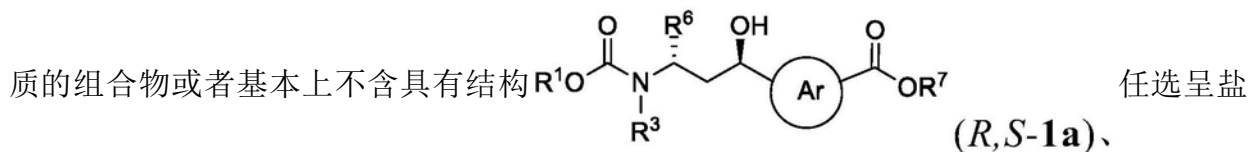
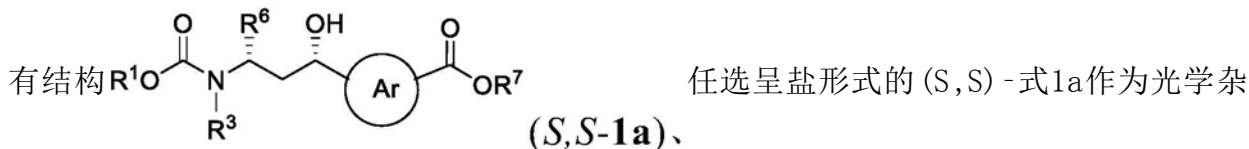


合物或者包含该混合物或基本上由该混合物组成的组合物;

[0553] (c') 分离各自任选呈盐形式的非对映异构体以提供具有结构



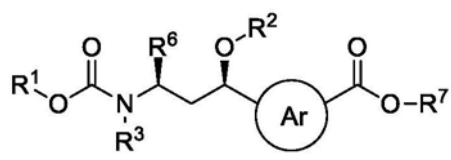
合物或其盐作为占主导地位的光学异构体或基本上由该化合物或其盐组成并任选地以具



呈盐形式的(S,R)-式1a并且(如果存在光学杂质的话)以(S,S)-式1a作为主要光学杂质的组合物,

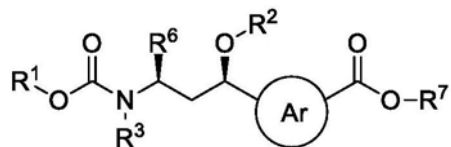
[0554] 其中(R,R)-式1a及其光学异构体的变量基团保持其在式AB中的含义;

[0555] (e) 使任选呈盐形式的(R,R)-式1a微管缬氨酸化合物或者包含该化合物或其盐或基本上由该化合物或其盐组成的组合物与合适的烷基化剂接触, 以形成具有结构

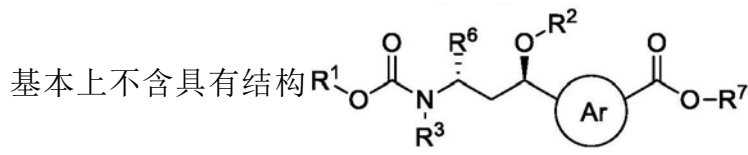


任选呈盐形式的 (R,R) - 式1b微管缬氨酸化合物

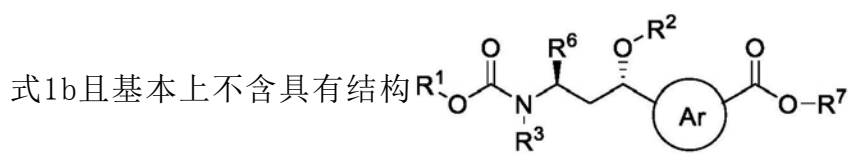
物或者包含该化合物或基本上由该化合物组成并任选地以具有结构



任选呈盐形式的 (S,S) - 式1b作为光学杂质的组合物或者



基本上不含具有结构

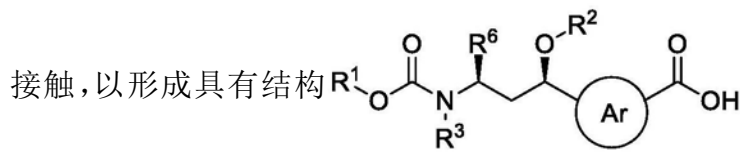


任选呈盐形式的

(S,R) - 式1b并且 (如果存在光学杂质的话) 以 (S,S) - 式1b作为主要光学杂质的 (R,R) - 式1b组合物,

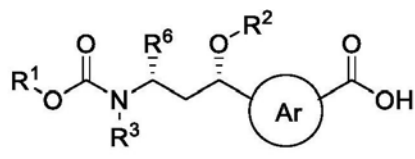
[0556] 其中 (R,R) - 式1b及其光学异构体中的R²为如针对 (R,R) - 式T1B及其相应的光学异构体所定义并且其余的变量基团为如 (R,R) - 式1a及其相应的光学异构体中所定义;

[0557] (f) 使任选呈盐形式的 (R,R) - 式1b微管缬氨酸化合物或其组合物与合适的水解剂

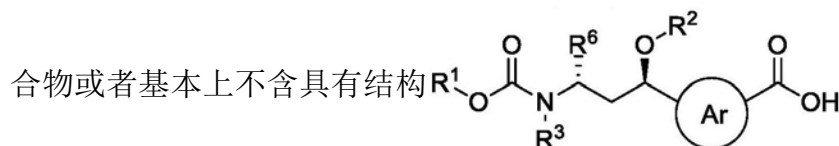


接触,以形成具有结构

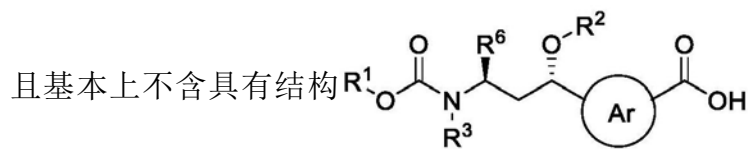
式2b或者包含该光学异构体或基本上由该光学异构体组成并任选地以具有结构



任选呈盐形式的 (S,S) - 式2b作为光学杂质的组



合物或者基本上不含具有结构

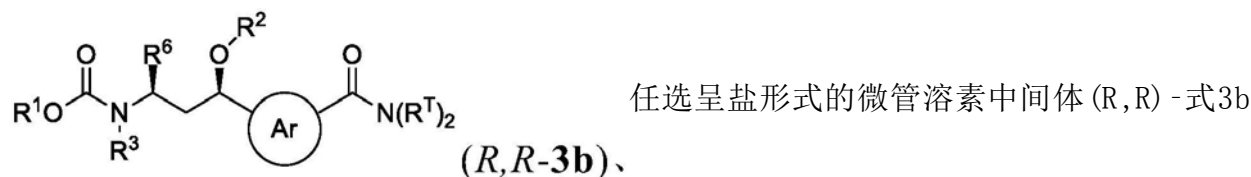


且基本上不含具有结构

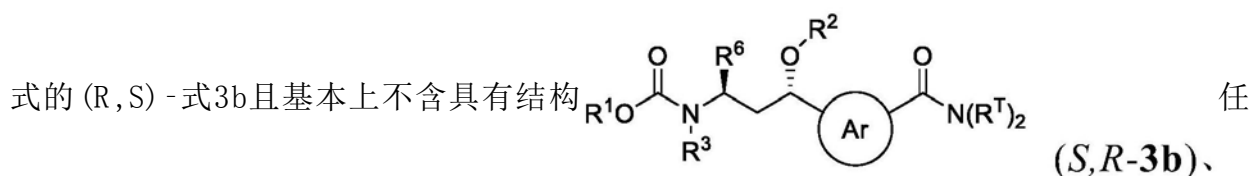
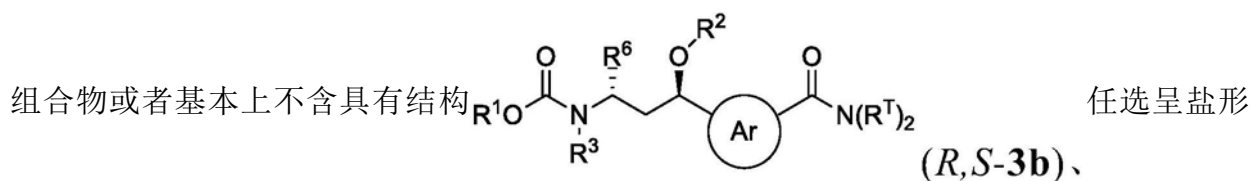
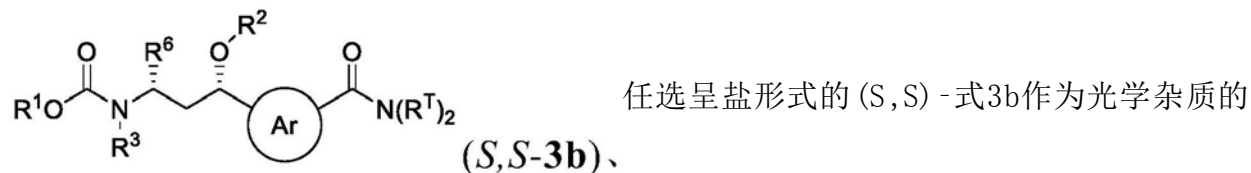
式2b并且 (如果存在光学杂质的话) 以 (S,S) - 式2b作为主要光学杂质的 (R,R) - 式2b组合物,

[0558] (g) 使 (R,R) - 式2b非对映异构体或其组合物与具有结构HN(R^T)₂的式C化合物在第一偶联剂的存在下以及任选地在第一受阻碱的存在下接触或使式C化合物与 (R,R) - 式2b非

对映异构体的活化酯任选地在第一受阻碱的存在下接触,以形成具有结构

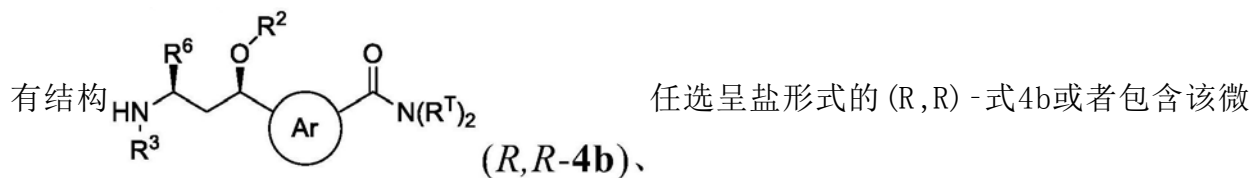


或者包含该微管溶素中间体或基本上由该微管溶素中间体组成并任选地以具有结构

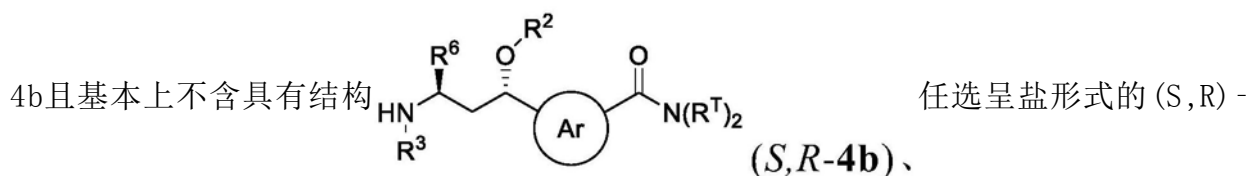
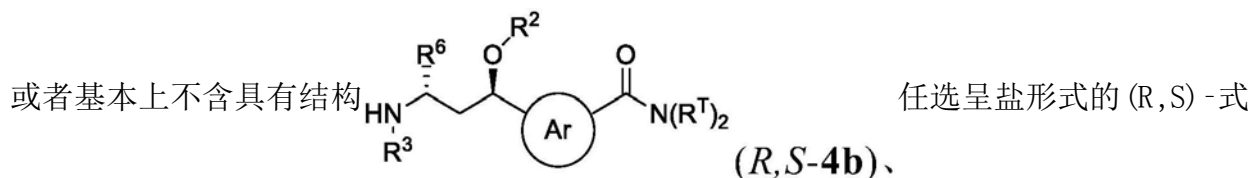
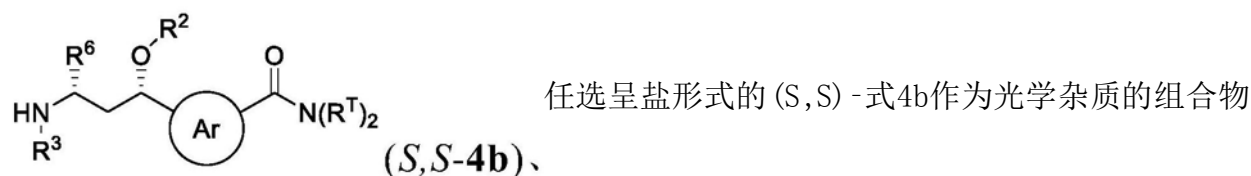


选呈盐形式的 (S,R) - 式3b并且(如果存在光学杂质的话)以 (S,S) - 式3b作为主要光学杂质的 (R,R) - 式3b组合物;

[0559] (h) 使任选呈盐形式的 (R,R) - 式3a或其组合物与合适的脱保护剂接触,以形成具



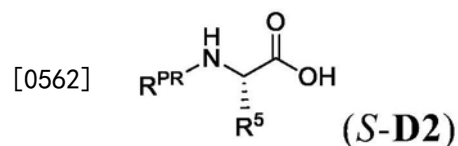
管溶素中间体或基本上由该微管溶素中间体组成并任选地以具有结构



式4b的(R,R)-式4b组合物,

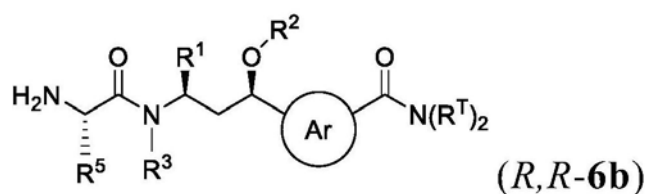
[0560] 其中,(R,R)-式3b和(R,R)-式4b及其光学异构体的变量基团保持其在式C和(R,R)-式2b及其相应的光学异构体中的含义;

[0561] (i) 使任选呈盐形式的(R,R)-式4b或其组合物在第二偶联剂的存在下以及任选地在第二合适的受阻碱的存在下与式S-D2的任选呈盐形式的被保护氨基酸接触,或与其活化酯任选地在第二合适的受阻碱的存在下接触,其中式S-D2的被保护氨基酸具有结构:



[0563] 其中R^{PR}为氨基保护基团,

[0564] 其中所述第二偶联剂或所述被保护氨基酸活化酯接触提供任选呈盐形式的被保护微管溶素中间体(R,R)-式5b或其组合物,在脱保护时其将提供具有结构

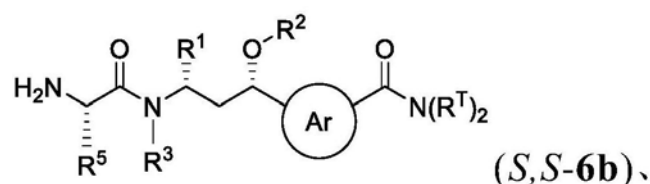


的(R,R)-式6b的任选呈盐形式的脱保护微

管溶素中间体,

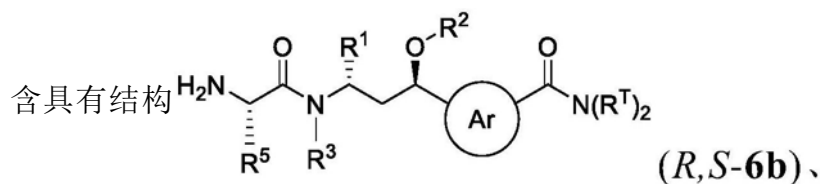
[0565] 其中(R,R)-式5b和(R,R)-式6b及其相应的光学异构体的变量基团保持其在相应的式4b中的含义并为如针对相应的式T1B光学异构体所定义,

[0566] 或提供包含任选呈盐形式的(R,R)-式6a作为占主导地位的光学异构体或基本上由任选呈盐形式的(R,R)-式6a组成并任选地以具有结构

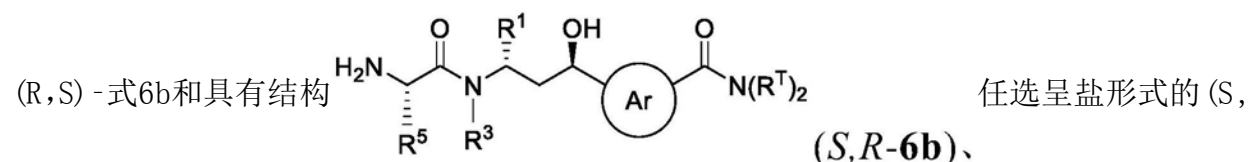


任选呈盐形式的(S,S)-式6b作为主要光学

杂质的组合物或者包含(R,R)-式6b或其盐或基本上由(R,R)-式6b或其盐组成而基本上不



任选呈盐形式的非对映异构体



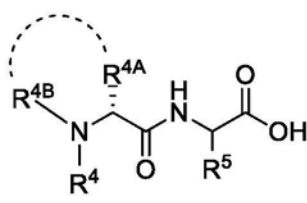
任选呈盐形式的(S,

R)-式6b并且(如果存在光学异构体杂质的话)以任选呈盐形式的(S,S)-式6b作为主要光学杂质的组合物,或

[0567] 在步骤(h)后跟着步骤(i'):

[0568] (i') 使任选呈盐形式的(R,R)-式4b或其组合物在第二偶联剂的存在下并任选地

在第二受阻碱的存在下与具有结构



任选呈盐形式

(*R,S*-D1-D2)、

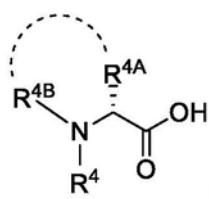
的(*R,S*)-D1-D2二肽接触,或使(*R,R*)-式4b或其组合物与二肽的活化酯任选地在第二受阻碱的存在下接触,其中所述二肽的变量基团为如针对(*R,R*)-式T1B所定义;和

[0569] 其中所述与二肽的第二偶联剂接触或所述二肽活化酯接触提供任选呈盐形式的(*R,R*)-式T1B微管溶素化合物或其组合物。

[0570] 在一些优选的实施方案中,步骤(i')提供包含(*R,R*)-式T1B或基本上由(*R,R*)-式T1B组成的组合物,或步骤(i)提供包含(*R,R*)-式6b或基本上由(*R,R*)-式6b组成的组合物,其中所述组合物基本上保持自步骤(c')获得的(*R,R*)-式1a、自步骤(e)获得的(*R,R*)-式1b、自步骤(f)获得的(*R,R*)-式2b、自步骤(g)获得的(*R,R*)-式3b、自步骤(h)获得的(*R,R*)-式4b或自步骤(i)获得的(*R,R*)-式5a的组合物的光学纯度。

[0571] 在提供任选呈盐形式的(*R,R*)-(*R,R*)-式6b或其组合物的这些实施方案中的一些中,任选呈盐形式的(*R,R*)-式T1B的微管溶素化合物或其组合物由使微管溶素中间体或其

组合物与具有结构



的式R-D1的含胺酸或其盐在第三偶联剂的存在

(*R*-D1)

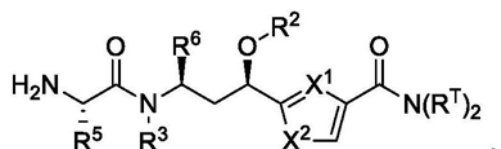
下以及任选地在第三合适的受阻碱的存在下接触或者通过使微管溶素中间体与含胺酸的活化酯任选地在第三合适的受阻碱的存在下接触来获得,其中变量基团为如针对(*R,R*)-式T1B所定义,

[0572] 其中在优选的实施方案中,(*R,R*)-式6b组合物的光学纯度被如此获得的(*R,R*)-式T1A组合物大体上或基本上保持。

[0573] 式A和式AB的微管缬氨酸中间体及式R-1a、式R-1b和(*R,R*)-式2b的微管缬氨酸化合物以及其光学异构体的优选实施方案为如先前关于“实施方案组5”所描述。

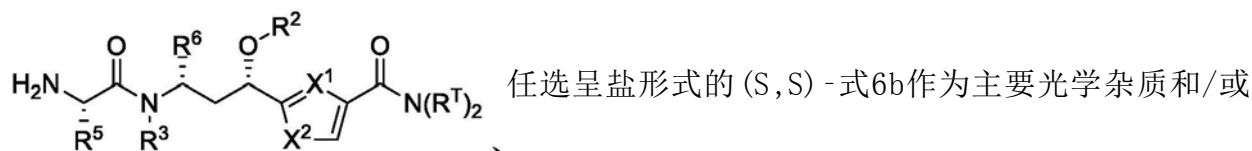
[0574] 相应地,在关于步骤(g)-(i)中(*R,R*)-式3b、(*R,R*)-式4b、(*R,R*)-式5b和(*R,R*)-式6b的微管溶素中间体及其光学异构体以及关于步骤(i')的式T1B的微管溶素化合物的优选实施方案中,圈起来的Ar部分为任选呈盐形式的C₅杂亚芳基,包括但不限于与噻唑、异噻唑、吡唑或咪唑作为母体杂环有关的C₅杂亚芳基。

[0575] 因此,一个优选的实施方案提供了用于制备以下的方法:具有结构

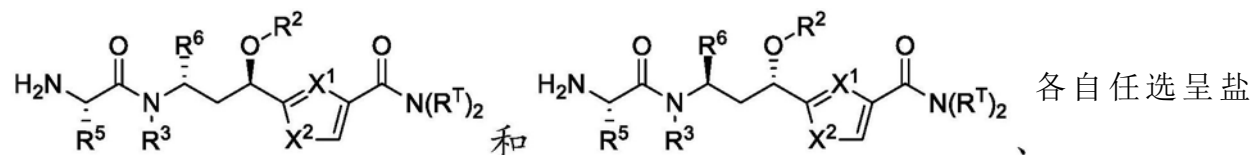


任选呈盐形式的(*R,R*)-式6b微管溶素中间体或者其中

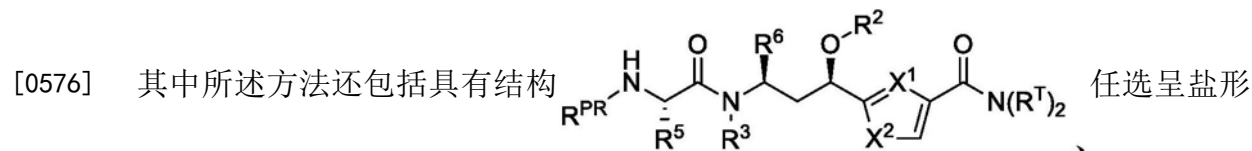
(*R,R*)-式6b为占主导地位的光学异构体并且(如果存在光学杂质的话)以具有结构



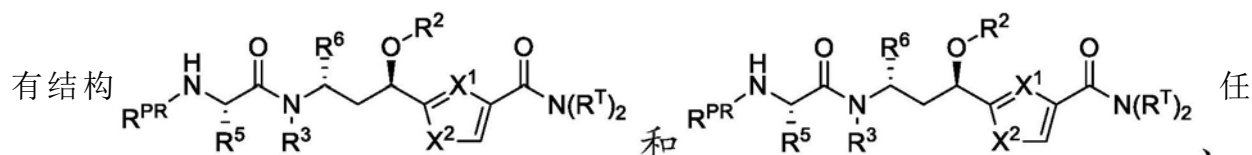
基本上不含分别具有结构



形式的 (R,S) - 式6b和 (S,R) - 式6b光学杂质的组合物,



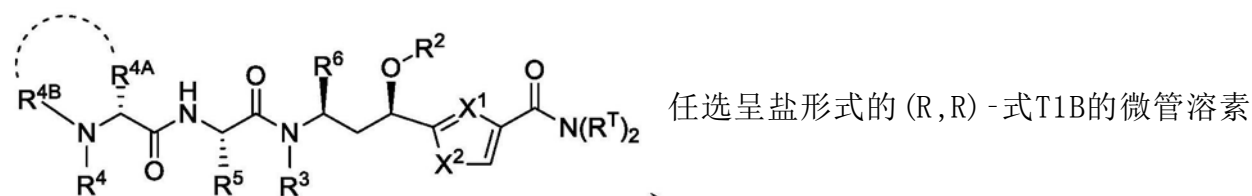
式的 (R,R) - 式5b或者其中 (R,R) - 式5b为占主导地位的光学异构体和/或基本上不含分别具



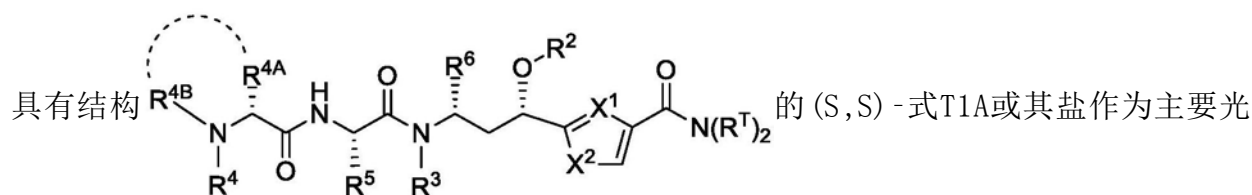
选呈盐形式的 (R,S) - 式5b和 (S,R) - 式5b光学杂质的组合物的脱保护步骤,

[0577] 其中 R^{PR} 为合适的氨基保护基团,并且 (R,R) - 式5b和 (R,R) - 式6b及其光学异构体的其余变量基团保持其在本文所述式4b的相应光学异构体中的含义并为如先前在该实施方案组中所定义。

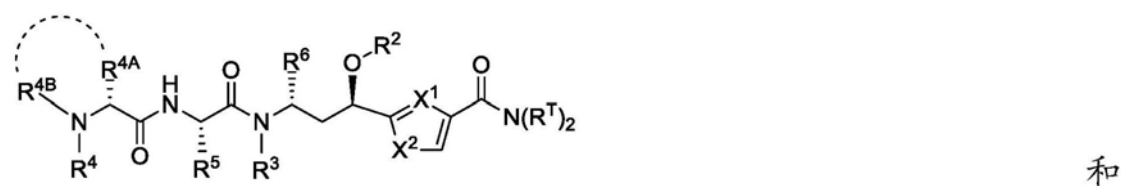
[0578] 在另一个优选的实施方案中,提供了制备以下的方法:具有结构

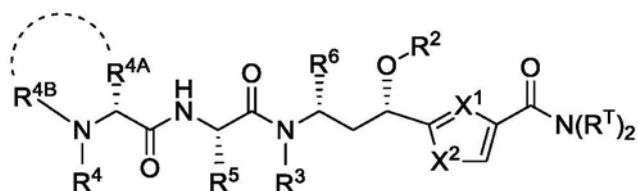


化合物或者其中 (R,R) - 式T1B为占主导地位的光学异构体并且(如果存在光学杂质的话)以



学杂质和/或基本上不含分别具有结构





各自任选呈盐形式的 (R,S) - 式TIB和 (S,

R) - 式TIB光学异构体杂质的其组合物, 其中所述 (R,R) - 式TIB微管溶素化合物或其组合物通过使任选呈盐形式的 (R,R) - 式6b微管溶素中间体或其组合物在第三偶联剂的存在下与

具有式R-D1的结构: 任选呈盐形式的含胺酸接触或使 (R,R) - 式6b微管溶素

中间体或其组合物与该含胺酸的活化酯接触来制备, 其中式R-D1优选为任选呈盐形式的D-N-甲基-哌可酸或其活化酯,

[0579] 或者 (R,R) - 式T1B通过使具有结构 任选呈盐形式的

(R,R) - 式4b的微管溶素中间体或者其中 (R,R) - 式4b为占主导地位的光学异构体并且 (如果

存在光学杂质的话) 以具有结构 任选呈盐形式的 (S,S) - 式4b作

为光学杂质和 / 或基本上不含分别具有结构 和

任选呈盐形式的 (R,S) - 式4b和 (S,R) - 式4b光学异构体杂质的

其组合物在第二偶联剂的存在下与具有结构 任选呈盐形式的 (R,

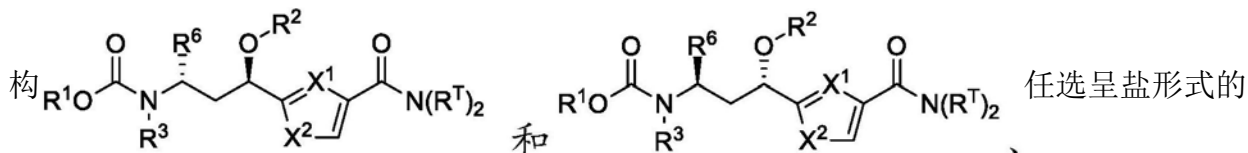
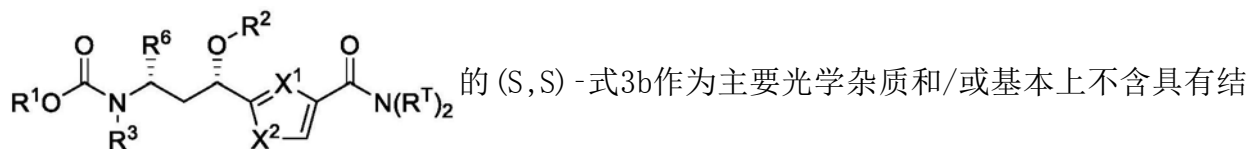
S) - D1-D2二肽接触或使 (R,R) - 式4b与二肽的活化酯接触来制备,

[0580] 其中 (R,R) - 式5b或其组合物由前述 (R,R) - 式4b化合物或其组合物制备,

[0581] 其中 (R,R) - 式4b化合物或其组合物通过具有结构

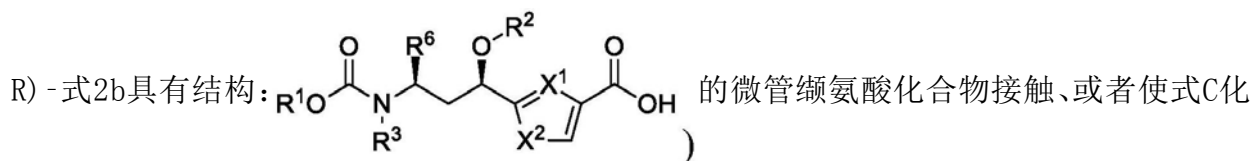
任选呈盐形式的 (R,R) - 式3b或者其中 (R,R) - 式3b为占主

导地位的光学异构体并且(如果存在光学杂质的话)以具有结构

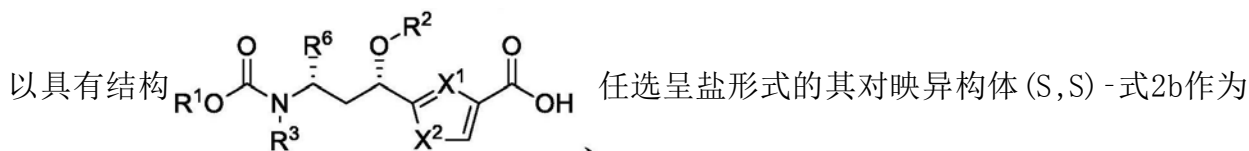


(R,S) - 式3a和 (R,S) - 式3a光学杂质的其组合物的脱保护来制备,

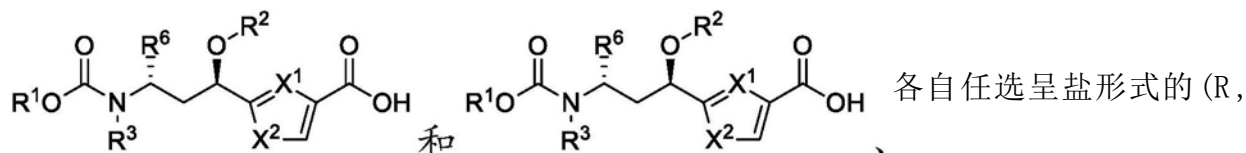
[0582] (R,R) - 式3b或其组合物又通过在第一偶联剂的存在下使具有结构 $\text{HN}(\text{R}^T)_2$ (其中每一个 R^T 为如针对式T1B所定义) 的式C化合物或其盐与任选呈盐形式的 (R,R) - 式2b (其中 (R,



合物与该微管缬氨酸化合物的活化酯或与其中 (R,R) - 式2b为占主导地位的光学异构体并

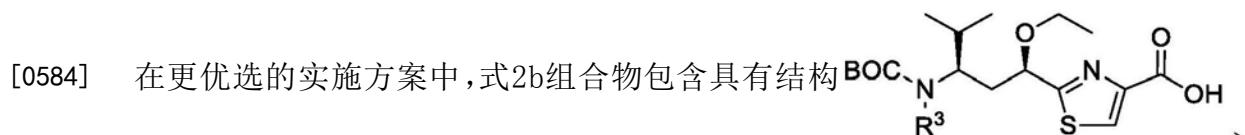


主要光学异构体杂质和/或基本上不含分别具有结构

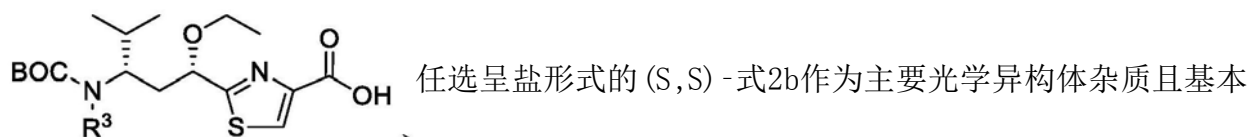


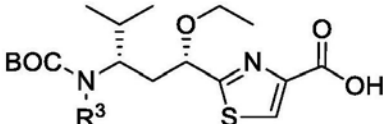
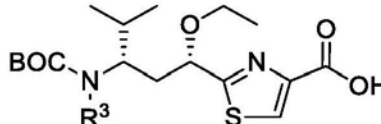
S) - 式2b和 (S,R) - 式2b光学异构体杂质的其组合物接触来制备, 其中 (R,R) - 式2b微管缬氨酸化合物按“实施方案组5”的方法制备; 和

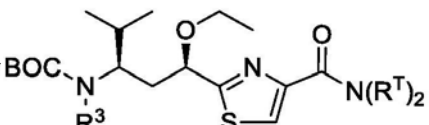
[0583] 其中在这些微管溶素和微管缬氨酸结构及其中间体中的每一个中, X^1 为 $=\text{N}-$ 而 X^2 为 S、O 或 $\text{N}(\text{R}^{\text{X}2})-$, 或者 X^1 为 $=\text{C}(\text{R}^{\text{X}1})-$ 而 X^2 为 $\text{NR}^{\text{X}2}$, 其中 $\text{R}^{\text{X}1}$ 和 $\text{R}^{\text{X}2}$ 独立地选自 -H 和任选被取代的 C_1 - C_4 烷基, 优选选自 -H、 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在优选的实施方案中, 圈起来的芳基为噻唑-1,3-二基。

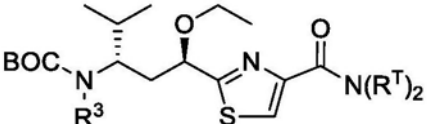
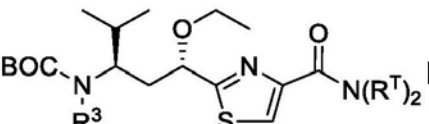


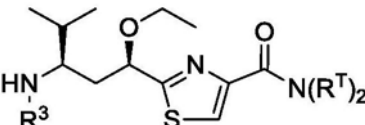
任选呈盐形式的 (R,R) - 式2b作为占主导地位的光学异构体并以具有结构

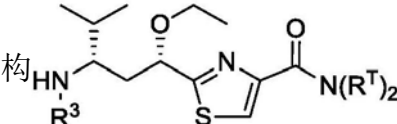


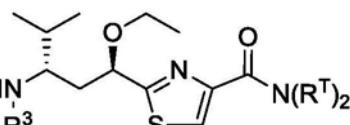
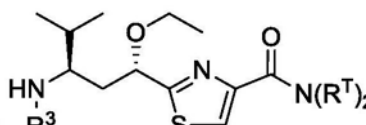
上不含具有结构  和  任选呈盐形式的 (R,S)-式2b和 (S,R)-式2b光学异构体杂质,使得所述第一偶联剂或活化酯接触提供

以具有结构  的 (R,R)-式3b作为占主导地位的光学异构体并以 (S,S)-式3b作为主要光学异构体杂质而基本上不含分别具有结构

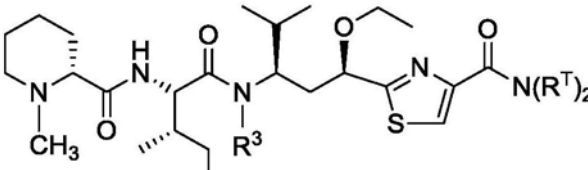
 和  的 (R,S)-式3b和 (S,R)-式3b光学杂质的式3b组合物,并且来自式3b或组合物的脱保护的式4b组合物包含具有结构

 任选呈盐形式的 (R,R)-式4b作为主要光学异构体并以具有结

构  任选呈盐形式的 (S,S)-式4b作为主要光学异构体杂质和/或

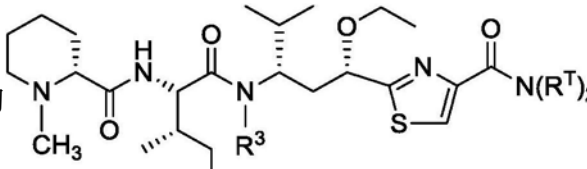
基本上不含分别具有结构  和  任选呈盐形式的 (R,S)-式4b和 (S,R)-式4b光学异构体杂质。

[0585] 在这些优选的实施方案中,特别优选的实施方案制备具有结构

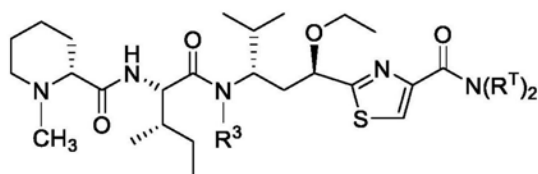
 任选呈盐形式的 (R,R)-式T1B微管溶素化合

物,其中R³为甲基、乙基或丙基;一个R^T为氢而另一个为任选被取代的C₁-C₆烷基,

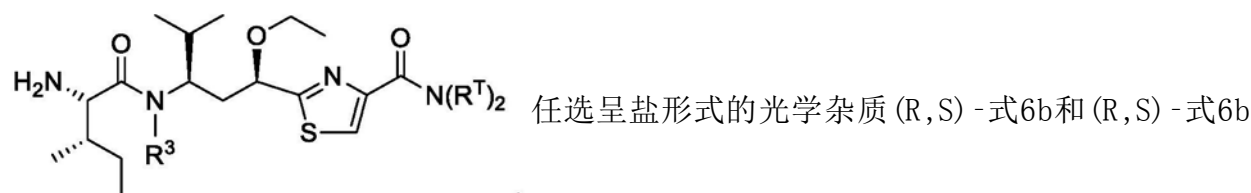
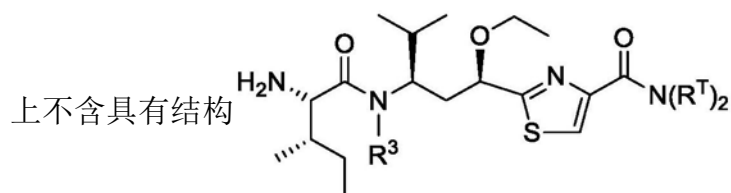
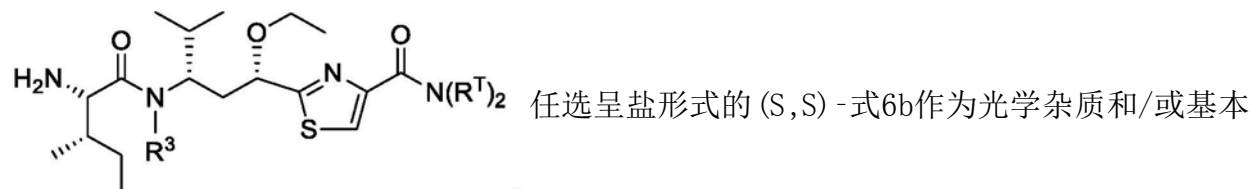
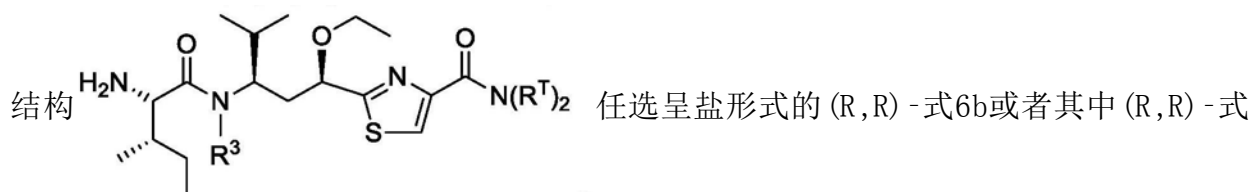
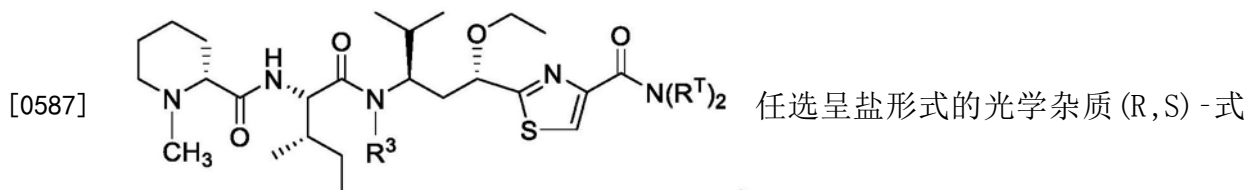
[0586] 或者其中 (R,R)-式T1B为占主导地位的光学异构体并且 (如果存在光学杂质的话)

以具有结构  的 (S,S)-式T1B或其盐作为光学杂

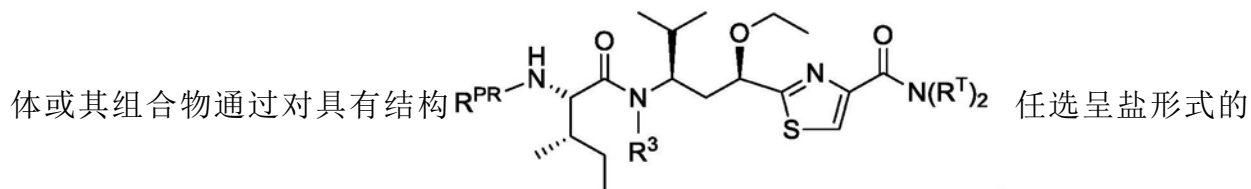
质和/或基本上不含分别具有结构



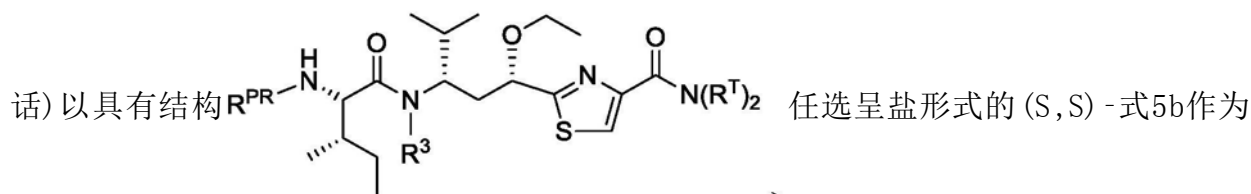
和



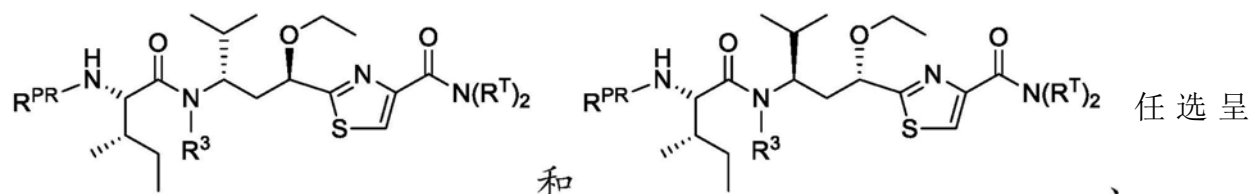
的其组合物与 D-N-甲基-哌可酸在第三偶联剂的存在下接触或者使 (R,R) - 式 6b 微管溶素中间体或其组合物与 D-N-甲基-哌可酸的活化酯接触来制备, 其中 (R,R) - 式 6b 微管溶素中间



(R,R) - 式 5b 或者其中 (R,R) - 式 5b 为占主导地位的光学异构体并且 (如果存在光学杂质的

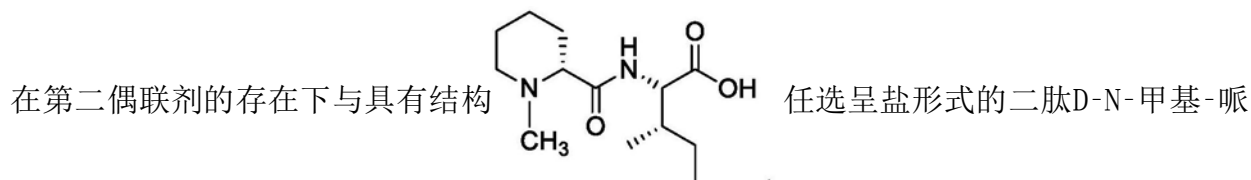


光学杂质和/或基本上不含分别具有结构



盐形式的光学杂质 (R,S) - 式5b和 (R,S) - 式5b的其组合物脱保护来制备,其中 (R,R) - 式5b微管溶素中间体或其组合物通过使如先前所述的 (R,R) - 式4b微管缬氨酸化合物或其组合物与合适的N-保护-Ile-OH在第一偶联剂的存在下接触或通过与该N-保护氨基酸的活化酯接触来制备,或

[0588] (R,R) - 式T1B或其组合物通过使如先前所述的 (R,R) - 式4b微管缬氨酸或其组合物



可基-异亮氨酸-OH接触或使 (R,R) - 式4b微管缬氨酸或其组合物与二肽的活化酯接触来制备。

[0589] 对于特别优选的实施方案, (R,R) - 式2b微管缬氨酸或其组合物按“实施方案组5”的实施方案制备,并在“实施方案组9”的其他特别优选的实施方案中,对于式2b-6b和式T1B中的任何一个, R_3 为 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ 。

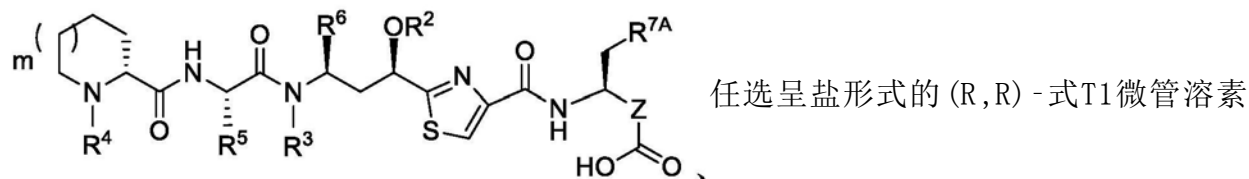
[0590] 在上述方法中的任何一个中,合适的第一、第二和第三偶联剂和偶联剂独立地选自N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDC • HCl)、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉 (EEDQ)、(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉-碳鎓六氟磷酸盐 (COMU)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐/N-羟基琥珀酰亚胺、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐 (HATU)、二苯基磷酰基叠氮化物 (DPPA)、氯-N,N,N',N'-双(四亚甲基)甲脒四氟硼酸盐、氟-N,N,N',N'-双(四亚甲基)甲脒六氟磷酸盐、N,N'-二环己基碳二亚胺、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐、1,1'-羰基二咪唑、2-氯-1,3-二甲基咪唑烷四氟硼酸盐、(苯并三唑-1-基氧)三吡咯烷基磷六氟磷酸盐、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐、2-氯-1-甲基碘化吡啶和丙基磷酸酐。优选地,偶联剂独立地选自HATU和COMU。

[0591] 优选地,在分组实施方案及其中的方法中的任何一个中, R^1 为 t-Bu 并且脱保护剂为选自盐酸和三氟乙酸的酸,更优选地,脱保护剂为三氟乙酸。

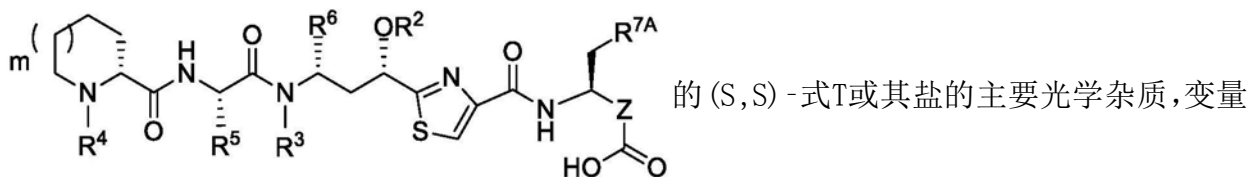
[0592] 对于“实施方案组6”、“实施方案组7”、“实施方案组8”或“实施方案组9”的实施方案中的任何一个,特别优选的 $-N(R^T)_2$ 部分为其中一个 R^T 为氢而另一个为被羧酸官能团和任选被取代的苯基或任选被取代的 C_5-C_6 -杂芳基所取代的饱和 C_1-C_6 烷基或不饱和 C_3-C_6 烷基

的那些。

[0593] 相应地,在“实施方案组6”、“实施方案组7”、“实施方案组8”或“实施方案组9”的特别优选的实施方案中,使用本文的方法来制备具有结构



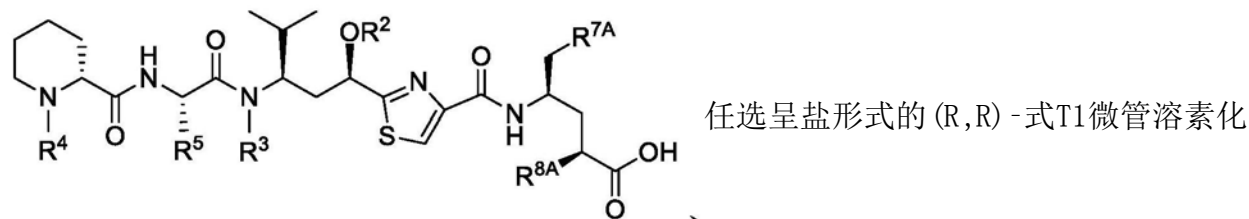
化合物或者包含其或基本上由其组成的组合物,其中 (R,R) - 式T1微管溶素化合物为占主导地位的光学异构体并且 (如果存在光学杂质的话) 具有结构为



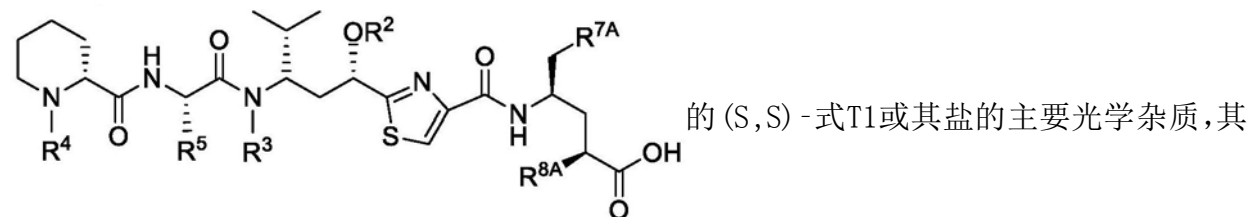
基团含义与占主导地位的 (R,R) - 式T1光学异构体相同,其中

[0594] 下标m为0或1; R^2 为饱和 C_1-C_6 烷基或者 R^2 为 R^{2A} , 其中 R^{2A} 为 $-C(O)R^{2B}$, 其中 R^{2B} 为饱和 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 不饱和烷基; R^3 、 R^4 和 R^5 独立地为任选被取代的 C_1-C_6 烷基; Z 为任选被取代的 C_1-C_4 亚烷基或任选被取代的 C_2-C_6 亚烯基; 并且 R^{7A} 为任选被取代的苯基或任选被取代的 C_5-C_6 - 杂芳基。

[0595] 在那些特别优选的实施方案中的某些中,使用本发明的方法来制备具有结构

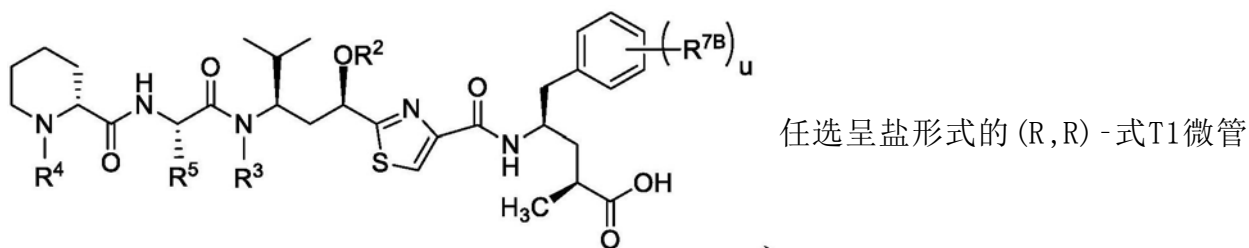


合物或者包含其或基本上由其组成的组合物,其中 (R,R) - 式T1微管溶素化合物为占主导地位的光学异构体并且 (如果存在光学杂质的话) 具有结构为

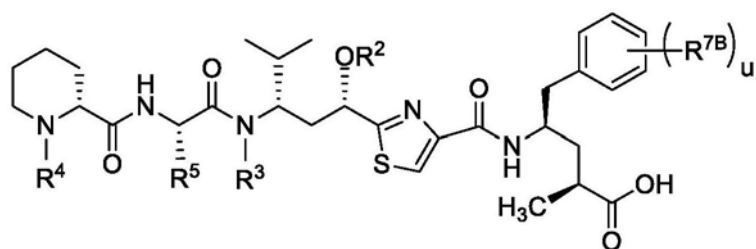


中 R^{7A} 为任选被取代的苯基; 并且 R^8 为氢或 C_1-C_4 烷基, 其余变量基团为如先前所指示。

[0596] 在那些特别优选的实施方案中的其他中,使用本发明的方法来制备具有结构



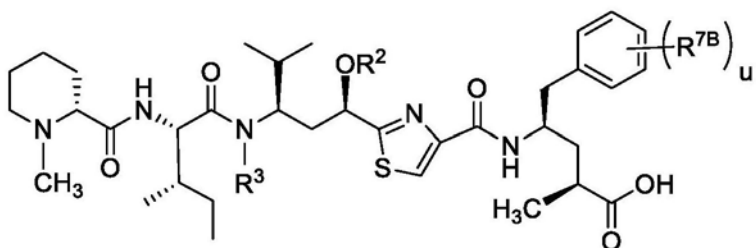
溶素化合物或者包含其或基本上由其组成的组合物,其中(R,R)-式T1微管溶素化合物为占主导地位的光学异构体并且(如果存在光学杂质的话)具有结构为



的(S,S)-式T1或其盐的主要光学杂

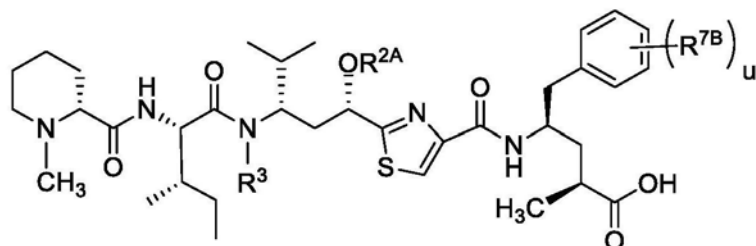
质,其中指示 R^{7B} 取代基的数目的下标 u 为0、1、2或3;每一个 R^{7B} ,当存在时,为独立地选择的0-连接取代基。

[0597] 在更特别优选的实施方案中,使用本发明的方法来制备具有结构



任选呈盐形式的(R,R)-式T1微管

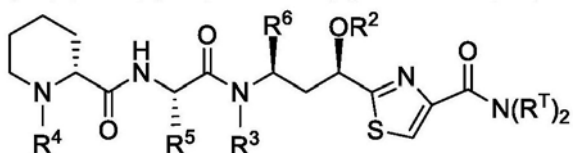
溶素化合物或者包含其或基本上由其组成的组合物,其中(R,R)-式T1微管溶素化合物为占主导地位的光学异构体并且(如果存在光学杂质的话)具有结构为



的(S,S)-式T1或其盐的主要光学杂

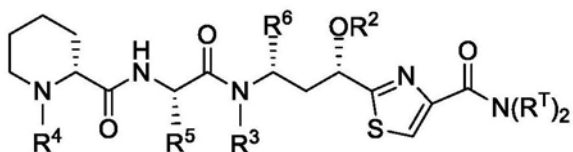
质,其中下标 u 为0、1或2; R^3 为甲基、乙基、丙基、 $-\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{3A}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^{3B})\text{C}(\text{O})\text{R}^{3A}$ 或 $-\text{CH}(\text{R}^{3B})\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{3A}$,其中 R^{3A} 为 C_1-C_6 烷基而 R^{3B} 为H或 C_1-C_6 烷基,独立地选自 R^{3A} ;并且每一个 R^{7B} ,当存在时,独立地为 $-\text{OH}$ 或 $-\text{OCH}_3$ 。

[0598] 在其他特别优选的实施方案中,使用本发明的方法来制备具有结构



任选呈盐形式的(R,R)-式T1微管溶素化合物或

者包含其或基本上由其组成的组合物,其中(R,R)-式T1微管溶素化合物为占主导地位的光学异构体并且(如果存在光学杂质的话)具有结构为



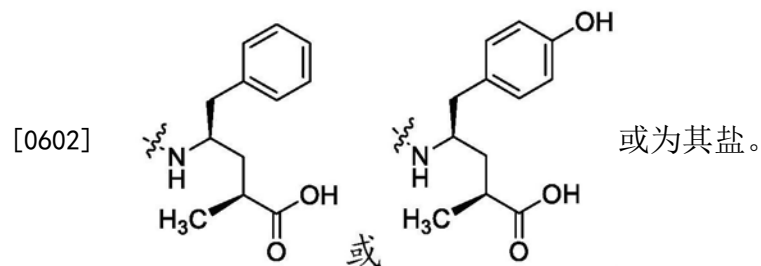
的(S,S)-式T1或其盐的主要光学杂质,

[0599] 其中 R^2 为不饱和 C_1-C_6 烷基或者 R^2 为 R^{2A} ,其中 R^{2A} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2B}$,其中 R^{2B} 为饱和 C_1-C_6 烷

基或 C_3 - C_8 不饱和烷基; R^3 为 C_1 - C_6 烷基; R^4 为甲基; R^5 和 R^6 为天然或非天然疏水性氨基酸、优选天然氨基酸的烷基侧链残基;和

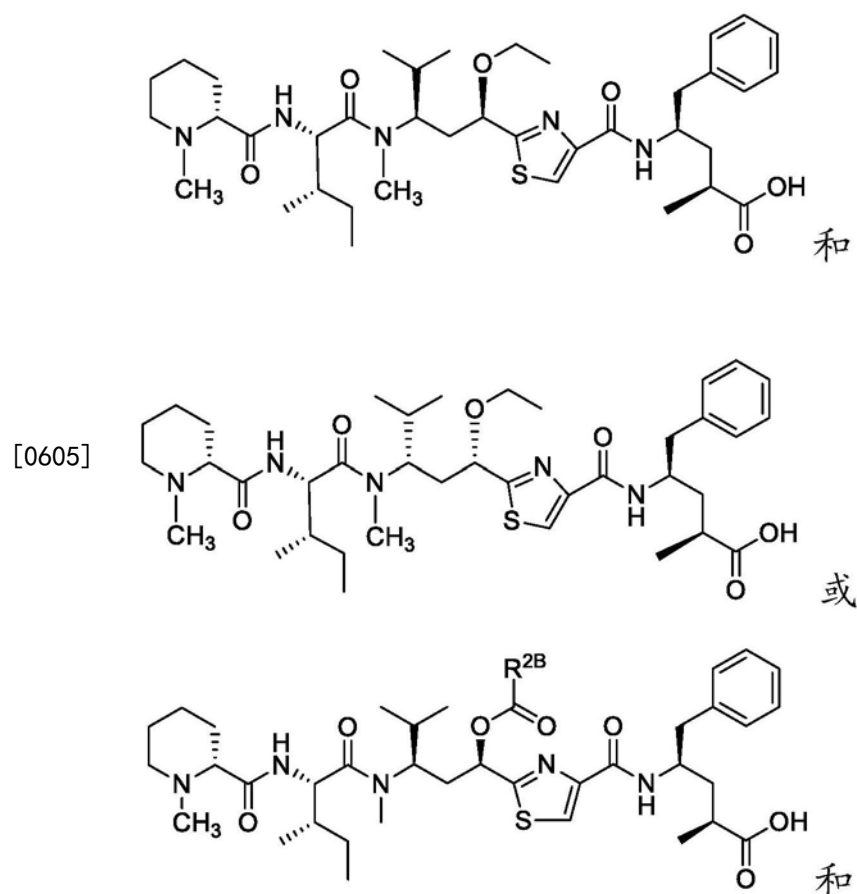
[0600] $-N(R^T)_2$ 部分为 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$, 任选被 $-CO_2H$ 或其酯或被任选被取代的苯基所取代, 或为 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$, 其中一个且仅一个 C_1-C_6 烷基任选被 $-CO_2H$ 或其酯或被任选被取代的苯基所取代, 特别地为 $-NH(CH_3)$ 、 $-NHCH_2CH_2Ph$ 和 $-NHCH_2-CO_2H$ 、 $-NHCH_2CH_2CO_2H$ 和 $-NHCH_2CH_2CH_2CO_2H$, 或

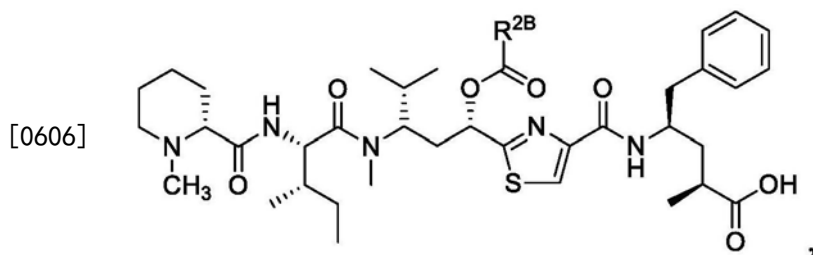
[0601] $-N(R^T)_2$ 部分具有结构:



[0603] 在(R,R)-式T1和(S,S)-式T1的任何一个实施方案中, R^2 为 $-CH_2-CH=CH_2$ 。

[0604] 在尤其优选的实施方案中,(R,R)-式T1和(S,S)-式T1微管溶素化合物具有以下结构:

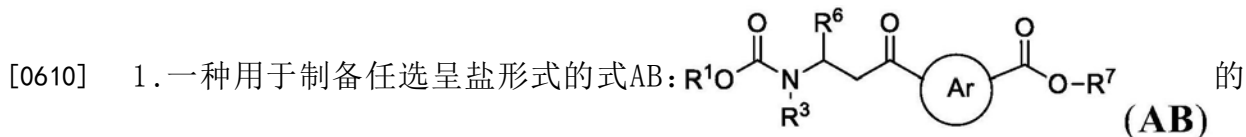




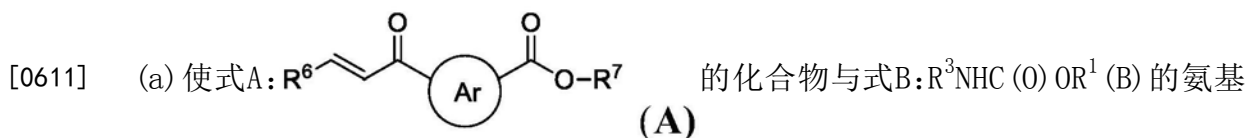
[0607] 其中 R^{2B} 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$,特别地为 $-\text{CH}_3$ 。

[0608] 3.1编号实施方案

[0609] 以下编号实施方案描述本发明的各种非限制性方面,

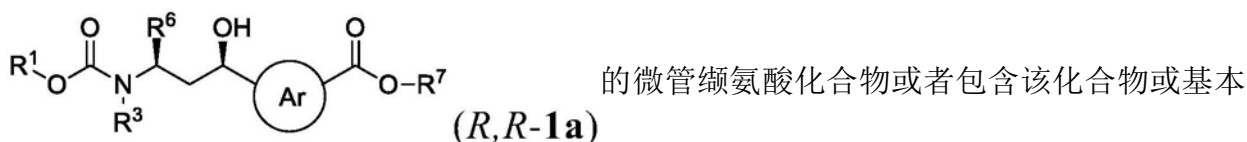


微管缬氨酸中间体或其对映异构体混合物或者包含该中间体或对映异构体混合物或基本上由该中间体或对映异构体混合物组成的组合物的方法,其中圈起来的Ar为1,3-亚苯基或5-或6-元含氮1,3-杂亚芳基,在其余位置处任选被取代; R^1 为任选被取代的苯基、叔丁基、9-芴基或烯丙基,或为其他部分以使得 $R^1-\text{OC}(=\text{O})-$ 为合适的氮保护基团; R^3 为任选被取代的饱和 C_1-C_8 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_8 烷基或任选被取代的 C_3-C_8 杂烷基; R^6 为任选被取代的 C_1-C_8 烷基;并且 R^7 为任选被取代的饱和 C_1-C_{20} 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_{20} 烷基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂烷基、任选被取代的 C_2-C_{20} 烯基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂烯基、任选被取代的 C_2-C_{20} 炔基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂炔基、任选被取代的 C_6-C_{24} 芳基、任选被取代的 C_5-C_{24} 杂芳基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂环基,或其他部分以使得 $R^7-\text{O}-$ 提供合适的羧酸保护基团,所述方法包括以下步骤:



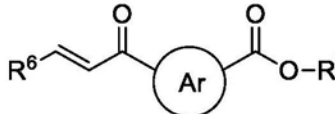
甲酸酯化合物的阴离子在合适的极性非质子溶剂中接触以形成式AB微管缬氨酸中间体或组合物,其中式A和B的变量基团为如针对式AB所定义。

[0612] 2.一种用于制备任选呈盐形式的(R,R)-式1a:



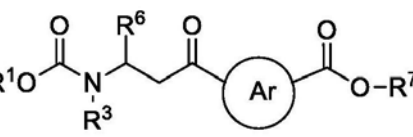
上由该化合物组成的组合物的方法,其中圈起来的Ar为1,3-亚苯基或5-或6-元含氮1,3-杂亚芳基,在其余位置处任选被取代; R^1 为任选被取代的苯基、叔丁基、9-芴基或烯丙基,或为其他部分以使得 $R^1-\text{OC}(=\text{O})-$ 为合适的氮保护基团; R^3 为任选被取代的饱和 C_1-C_8 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_8 烷基或任选被取代的 C_3-C_8 杂烷基; R^6 为任选被取代的 C_1-C_8 烷基;并且 R^7 为任选被取代的饱和 C_1-C_{20} 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_{20} 烷基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂烷基、任选被取代的 C_2-C_{20} 烯基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂烯基、任选被取代的 C_2-C_{20} 炔基、任选

被取代的C₃-C₂₀杂炔基、任选被取代的C₆-C₂₄芳基、任选被取代的C₅-C₂₄杂芳基、任选被取代的C₃-C₂₀杂环基,或其他部分以使得R⁷-O-提供合适的羧酸保护基团,所述方法包括以下步骤:

[0613] (a) 使式A:  的微管缬氨酸中间体与式B: R³NHC(O)OR¹ (A)

(B) 的氨基甲酸酯化合物的阴离子在合适的极性非质子溶剂中接触,其中所述接触可有效地实现式B化合物阴离子向式A化合物的氮杂-迈克尔共轭加成;和

[0614] (b) 用布朗斯台德酸淬灭来自所述共轭加成的反应混合物,以形成各自任选呈盐形式的微管缬氨酸中间体的光学异构体混合物,或者包含该混合物或基本上由该混合物组

成的组合物,其中所述光学异构体混合物由式AB:  表 (AB)

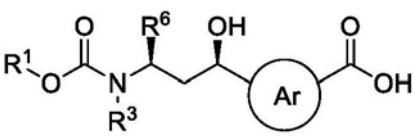
示;

[0615] 和(c) 使式AB微管缬氨酸中间体或组合物与合适的还原剂、特别是手性还原剂接触,以形成包含任选呈盐形式的(R,R)-式1a微管缬氨酸化合物的非对映异构体混合物或其组合物,其中式A、B和AB的变量基团为如针对(R,R)-式1a所定义。

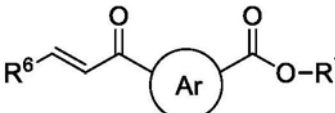
[0616] 3. 根据实施方案2的方法,其中所述方法还包括从微管缬氨酸组合物分离式1a微管缬氨酸化合物的、附连R⁶的碳原子具有翻转的立体化学的非对映异构体的步骤,以获得:

[0617] 经纯化的微管缬氨酸组合物,该组合物包含(R,R)-式1a微管缬氨酸化合物或基本上由(R,R)-式1a微管缬氨酸化合物组成,且如通过手性HPLC所测定,式1a非对映异构体相对于(R,R)-式1a微管缬氨酸化合物不超过约10重量/重量%、特别地不超过约5重量/重量%、更特别地不超过约1.5重量/重量%或基本上不含该非对映异构体。

[0618] 4. 一种用于制备任选呈盐形式的(R,R)-式2:

 的微管缬氨酸化合物或者包含该化合物或基本 (R,R)-2)

上由该化合物组成的组合物的方法,其中:圈起来的Ar为1,3-亚苯基或5-或6-元含氮1,3-杂亚芳基,在其余位置处任选被取代;R¹为任选被取代的苯基、叔丁基、9-芴基或烯丙基,或为其他部分以使得R¹-OC(=O)-为合适的氮保护基团;R³为任选被取代的饱和C₁-C₈烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₆烷基或任选被取代的C₃-C₆杂烷基;并且R⁶为任选被取代的C₁-C₈烷基,所述方法包括以下步骤:

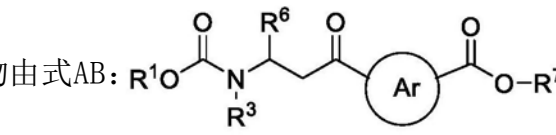
[0619] (a) 使式A:  的化合物 (A)

[0620] 其中R⁷为任选被取代的饱和C₁-C₂₀烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₂₀烷基、任选被取代的C₃-C₂₀杂烷基、任选被取代的C₂-C₂₀烯基、任选被取代的C₃-C₂₀杂烯基、任选被取代的C₂-C₂₀炔基、任选被取代的C₃-C₂₀杂炔基、任选被取代的C₆-C₂₄芳基、任选被取代的C₅-C₂₄杂芳

基、任选被取代的C₃-C₂₀杂环基,或其他部分以使得R⁷-O-提供合适的羧酸保护基团

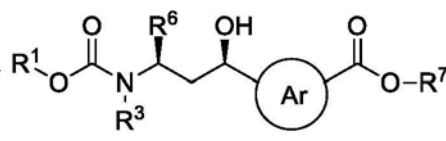
[0621] 与式B:R³NHC(O)OR¹(B)的氨基甲酸酯化合物的阴离子在合适的极性非质子溶剂中接触,其中所述接触可有效地实现式B化合物阴离子向式A化合物的氮杂-迈克尔共轭加成;和

[0622] (b) 用布朗斯台德酸淬灭来自所述共轭加成的反应混合物,以形成各自任选呈盐形式的微管缬氨酸中间体的光学异构体混合物,或者包含该混合物或基本上由该混合物组

成的组合物,其中所述光学异构体混合物由式AB:  (AB) 表

示,

[0623] (c) 使式AB光学异构体混合物或其组合物与合适的还原剂、特别是手性还原剂接

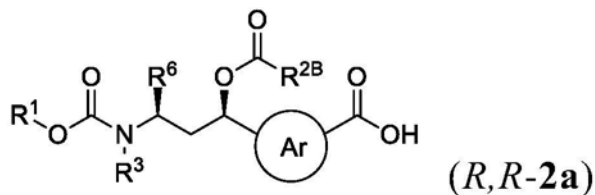
触,以形成包含任选呈盐形式、具有结构  的(R, (R,R-1a)

R)-式1a的微管缬氨酸化合物的非对映异构体混合物或其组合物,其中式A、B和AB的变量基团为如针对(R,R)-式1a所定义;和

[0624] (d) 使(R,R)-式1a微管缬氨酸化合物或组合物与合适的水解剂接触以形成任选呈盐形式的(R,R)-式2微管缬氨酸化合物或其组合物,其中式A、B、AB和(R,R)-式1a的变量基团为如针对(R,R)-式2所定义。

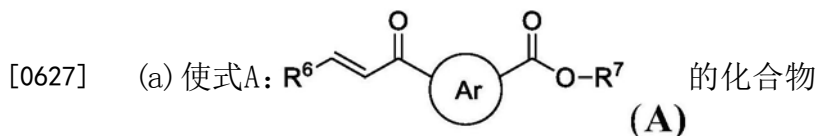
[0625] 5. 根据实施方案4的方法,其中所述方法还包括从微管缬氨酸组合物分离式1a或式2微管缬氨酸化合物的、附连R⁶的碳原子具有翻转的立体化学的非对映异构体的步骤,以获得:包含任选呈盐形式的(R,R)-式1a或(R,R)-式2微管缬氨酸化合物或基本上由任选呈盐形式的(R,R)-式1a或(R,R)-式2微管缬氨酸化合物组成且如通过手性HPLC所测定该非对映异构体相对于(R,R)-式1a或(R,R)-式2微管缬氨酸化合物不超过约10重量/重量%、特别地不超过约5重量/重量%、更特别地不超过约1.5重量/重量%或基本上不含该非对映异构体的经纯化微管缬氨酸组合物。

[0626] 6. 一种用于制备任选呈盐形式的(R,R)-式2a:



的微管缬氨酸化合物或者包含该化合物或基本

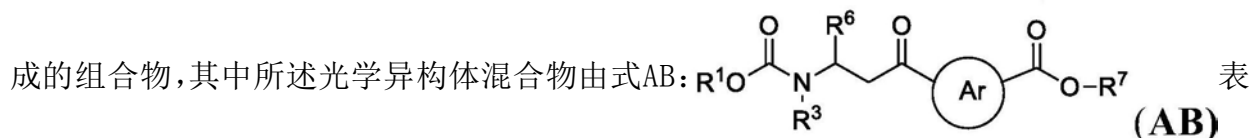
上由该化合物组成的组合物的方法,其中:圈起来的Ar为1,3-亚苯基或5-或6-元含氮1,3-杂亚芳基,在其余位置处任选被取代;R^{2B}为任选被取代的饱和C₁-C₈烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基、任选被取代的C₂-C₈烯基或任选被取代的C₂-C₈炔基;R¹为任选被取代的苯基、叔丁基、9-苄基或烯丙基,或其他部分以使得R¹-OC(=O)-为合适的氮保护基团;R³为任选被取代的饱和C₁-C₈烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基或任选被取代的C₃-C₈杂烷基;并且R⁶为任选被取代的C₁-C₈烷基,所述方法包括以下步骤:



[0628] 其中R⁷为任选被取代的饱和C₁-C₂₀烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₂₀烷基、任选被取代的C₃-C₂₀杂烷基、任选被取代的C₂-C₂₀烯基、任选被取代的C₃-C₂₀杂烯基、任选被取代的C₂-C₂₀炔基、任选被取代的C₃-C₂₀杂炔基、任选被取代的C₆-C₂₄芳基、任选被取代的C₅-C₂₄杂芳基、任选被取代的C₃-C₂₀杂环基,或其他部分以使得R⁷-O-提供合适的羧酸保护基团

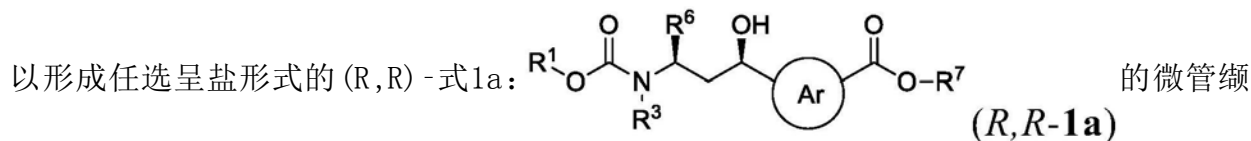
[0629] 与式B: R³NHC(O)OR¹ (B) 的氨基甲酸酯化合物的阴离子在合适的极性非质子溶剂中接触,其中所述接触可有效地实现式B化合物阴离子向式A化合物的氮杂-迈克尔共轭加成;

[0630] (b) 用布朗斯台德酸淬灭来自所述共轭加成的反应混合物,以形成各自任选呈盐形式的微管缬氨酸中间体的光学异构体混合物,或者包含该混合物或基本上由该混合物组



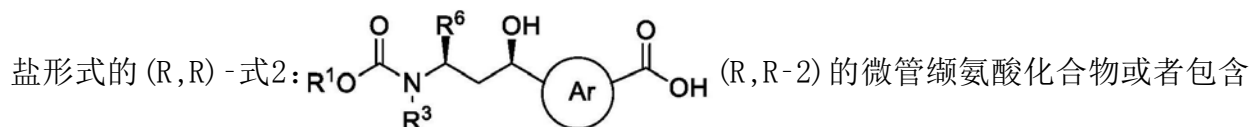
示,

[0631] (c) 使式AB微管缬氨酸中间体或组合物与合适的还原剂、特别是手性还原剂接触,



氨酸化合物或者包含该化合物或基本上由该化合物组成的组合物;

[0632] (d) 使(R,R)-式1a微管缬氨酸化合物或组合物与合适的水解剂接触以形成任选呈



该化合物或基本上由该化合物组成的组合物;和

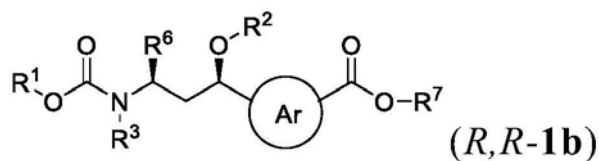
[0633] (e) 使(R,R)-式2微管缬氨酸化合物或组合物与合适的酰化剂接触以形成任选呈盐形式的(R,R)-式2a微管缬氨酸组合物或化合物,其中式A、B、AB及(R,R)-式1a和(R,R)-式2的变量基团为如针对(R,R)-式2a所定义。

[0634] 7. 根据实施方案6的方法,其中所述方法还包括从微管缬氨酸组合物分离式1、2或2a微管缬氨酸化合物的附连R⁶的碳原子具有翻转的立体化学的非对映异构体的步骤,以获得:

[0635] 包含任选呈盐形式的(R,R)-式1a、(R,R)-式2或(R,R)-式2a微管缬氨酸化合物或基本上由任选呈盐形式的(R,R)-式1a、(R,R)-式2或(R,R)-式2a微管缬氨酸化合物组成且具有翻转的R⁶立体化学的非对映异构体相对于(R,R)-式1a、(R,R)-式2或(R,R)-式2a微管缬氨酸化合物不超过约10重量/重量%、特别地不超过约5重量/重量%、更特别地不超过约1重量/重量%的经纯化微管缬氨酸组合物,或者其中(R,R)-式1a、(R,R)-式2或(R,R)-式2a微管缬氨酸化合物相对于具有翻转的R⁶立体化学的非对映异构体为约80%非对映体过量

(d.e.)或更高、特别是约90%d.e.、约95%d.e.或约97%d.e.的经纯化微管缬氨酸组合物。

[0636] 8.一种用于制备任选呈盐形式的(R,R)-式1b:

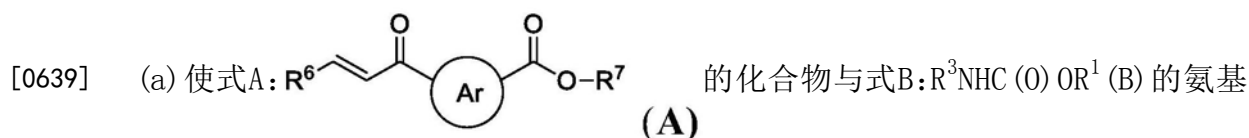


的微管缬氨酸化合物或者包含该化合物或基本

上由该化合物组成的组合物的方法,其中:圈起来的Ar为1,3-亚苯基或5-或6-元含氮1,3-杂亚芳基,在其余位置处任选被取代; R^1 为任选被取代的苯基、叔丁基、9-苄基或烯丙基,或为其他部分以使得 $R^1-OC(=O)-$ 为合适的氮保护基团;

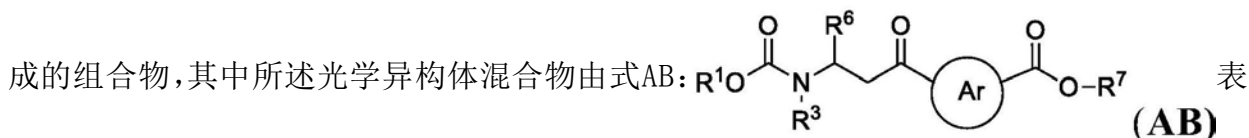
[0637] R^2 为任选被取代的饱和 C_1-C_8 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_8 烷基、任选被取代的 C_2-C_8 烯基或任选被取代的 C_2-C_8 炔基,或者 R^2 为 R^{2A} ,其中 R^{2A} 为 $-CH_2R^{2C}$,其中 R^{2C} 为任选被取代的饱和 C_1-C_8 醚或任选被取代的不饱和 C_2-C_8 醚;

[0638] R^3 为任选被取代的饱和 C_1-C_8 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_8 烷基或任选被取代的 C_3-C_8 杂烷基; R^6 为任选被取代的 C_1-C_8 烷基;并且 R^7 为任选被取代的饱和 C_1-C_{20} 烷基、任选被取代的不饱和 C_1-C_{20} 烷基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂烷基、任选被取代的 C_2-C_{20} 烯基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂烯基、任选被取代的 C_2-C_{20} 炔基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂炔基、任选被取代的 C_6-C_{24} 芳基、任选被取代的 C_5-C_{24} 杂芳基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂环基,或其他部分以使得 R^7-O- 提供合适的羧酸保护基团,所述方法包括以下步骤:



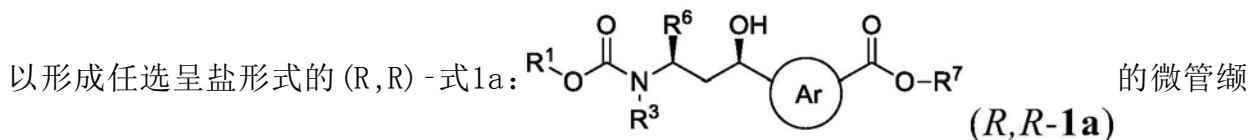
甲酸酯化合物的阴离子在合适的极性非质子溶剂中接触,其中所述接触可有效地实现式B化合物阴离子向式A化合物的氮杂-迈克尔共轭加成;和

[0640] (b) 用布朗斯台德酸淬灭来自所述共轭加成的反应混合物,以形成各自任选呈盐形式的微管缬氨酸中间体的光学异构体混合物,或者包含该混合物或基本上由该混合物组



示,

[0641] (c) 使式AB微管缬氨酸中间体或组合物与合适的还原剂、特别是手性还原剂接触,



氨酸化合物或者包含该化合物或基本上由该化合物组成的组合物;以及使(R,R)-式1a微管缬氨酸化合物或组合物与合适的烷基化剂接触以形成任选呈盐形式的(R,R)-式1b微管缬氨酸化合物或其组合物,其中式A、B和AB及(R,R)-式1a的变量基团为如针对(R,R)-式1b所定义。

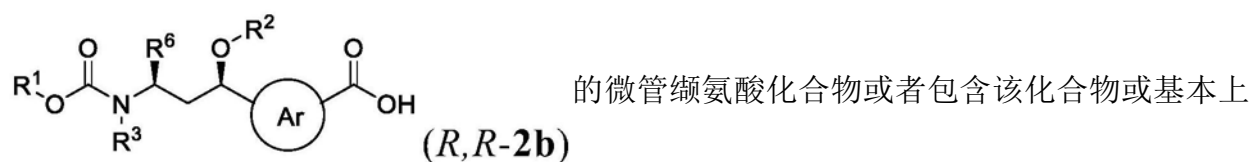
[0642] 9.实施方案8的方法,其中所述方法还包括从微管缬氨酸组合物分离(R,R)-式1a

或(R,R)-式1b微管缬氨酸化合物的附连R⁶的碳原子具有翻转的立体化学的非对映异构体的步骤,以获得:

[0643] 经纯化的微管缬氨酸组合物,该组合物包含任选呈盐形式的(R,R)-式1a或(R,R)-式1b微管缬氨酸化合物或基本上由任选呈盐形式的(R,R)-式1a或(R,R)-式1b微管缬氨酸化合物组成且具有翻转的R⁶立体化学的非对映异构体相对于(R,R)-式1a或(R,R)-式1b微管缬氨酸化合物不超过约10重量/重量%、特别地不超过约5重量/重量%、更特别地不超过约1重量/重量%,或

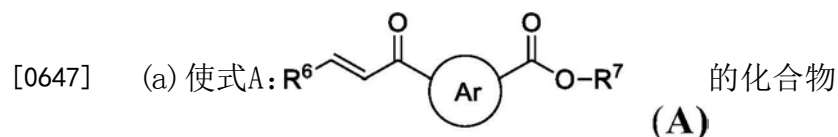
[0644] 经纯化的微管缬氨酸组合物,其中(R,R)-式1a或(R,R)-式1b微管缬氨酸化合物相对于具有翻转的R⁶立体化学的非对映异构体为约80%非对映体过量(d.e.)或更高、特别是约90%d.e.、约95%d.e.或约97%d.e.。

[0645] 10.一种用于制备任选呈盐形式的(R,R)-式2b:



由该化合物组成的组合物的方法,其中:圈起来的Ar为1,3-亚苯基或5-或6-元含氮杂亚芳基,在其余位置处任选被取代;R¹为任选被取代的苯基、叔丁基、9-苄基或烯丙基,或其他部分以使得R¹-OC(=O)-为合适的保护基团;

[0646] R²为任选被取代的饱和C₁-C₈烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₆烷基、任选被取代的C₂-C₆烯基或任选被取代的炔基,或者R²为R^{2A},其中R^{2A}为-CH₂R^{2C},其中R^{2C}为任选被取代的饱和和C₁-C₈醚、任选被取代的不饱和C₂-C₈醚;R³为任选被取代的饱和C₁-C₈烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基或任选被取代的C₃-C₈杂烷基;并且R⁶为任选被取代的C₁-C₈烷基,所述方法包括以下步骤:

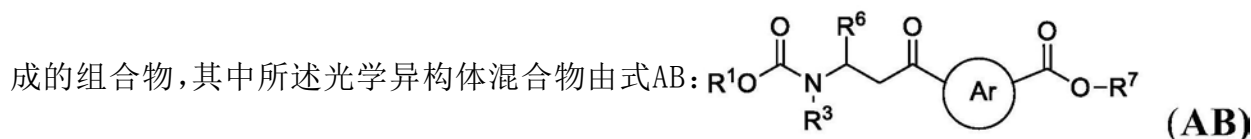


[0648] 其中R⁷为任选被取代的饱和C₁-C₂₀烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₂₀烷基、任选被取代的C₃-C₂₀杂烷基、任选被取代的C₂-C₂₀烯基、任选被取代的C₃-C₂₀杂烯基、任选被取代的C₂-C₂₀炔基、任选被取代的C₃-C₂₀杂炔基、任选被取代的C₆-C₂₄芳基、任选被取代的C₅-C₂₄杂芳基、任选被取代的C₃-C₂₀杂环基,或其他部分以使得R⁷-O-提供合适的羧酸保护基团

[0649] 与式B: R³NHC(O)OR¹ (B) 的氨基甲酸酯化合物的阴离子在合适的极性非质子溶剂中接触,其中所述接触可有效地实现式B化合物阴离子向式A化合物的氮杂-迈克尔共轭加成;

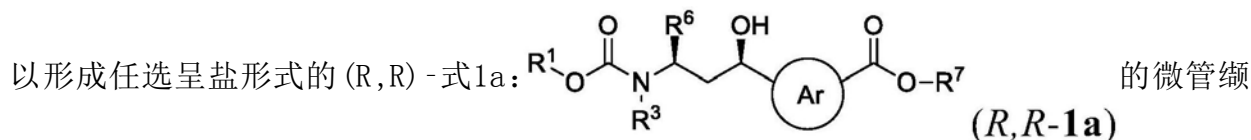
和

[0650] (b) 用布朗斯台德酸淬灭来自所述共轭加成的反应混合物,以形成各自任选呈盐形式的微管缬氨酸中间体的光学异构体混合物,或者包含该混合物或基本上由该混合物组

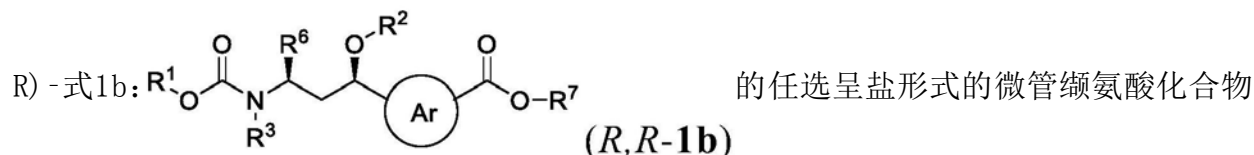


表示,

[0651] (c) 使式AB微管缬氨酸中间体或组合物与合适的还原剂、特别是手性还原剂接触，



[0652] (e) 使 (R,R) - 式1a微管缬氨酸化合物或组合物与合适的烷基化剂接触以形成 (R,



或者包含该化合物或基本上由该化合物组成的组合物, 其中R²为先前针对 (R,R) - 式2b所定义; 和

[0653] (f) 使 (R,R) - 式1b微管缬氨酸化合物或组合物与合适的水解剂接触以形成任选呈盐形式的 (R,R) - 式2b微管缬氨酸化合物或其组合物,

[0654] 其中式A、B和AB及 (R,R) - 式1a和 (R,R) - 式1b为如针对 (R,R) - 式2b所定义。

[0655] 11. 实施方案10的方法, 其中所述方法还包括从微管缬氨酸组合物分离 (R,R) - 式1a、(R,R) - 式1b或 (R,R) - 式2b微管缬氨酸化合物的附连R⁶的碳原子具有翻转的立体化学的非对映异构体的步骤, 以获得:

[0656] 经纯化的微管缬氨酸组合物, 该组合物包含任选呈盐形式的 (R,R) - 式1a、(R,R) - 式1b或 (R,R) - 式2b微管缬氨酸化合物或基本上由任选呈盐形式的 (R,R) - 式1a、(R,R) - 式1b或 (R,R) - 式2b微管缬氨酸化合物组成且具有翻转的R⁶立体化学的非对映异构体相对于 (R,R) - 式1a或 (R,R) - 式1b微管缬氨酸化合物不超过约10重量/重量%、特别地不超过约5重量/重量%、更特别地不超过约1重量/重量%, 或

[0657] 经纯化的微管缬氨酸组合物, 其中 (R,R) - 式1a、(R,R) - 式1b或 (R,R) - 式2b微管缬氨酸化合物相对于具有翻转的R⁶立体化学的非对映异构体为约80%非对映体过量(d.e.)或更高、特别是约90%d.e.、约95%d.e.或约97%d.e.。

[0658] 12. 实施方案6或7的方法, 其中所述酰化剂具有结构R^{2B}C(O)Cl或[R^{2B}C(O)]₂O, 其中R^{2B}为饱和C₁-C₆烷基、不饱和C₃-C₈烷基、C₂-C₈烯基或任选被取代的C₂-C₄炔基。

[0659] 13. 实施方案12的方法, 其中R^{2B}为-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH=CH₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)₃、-CH₂C(CH₃)=CH₂、-CH=CH₂或-CHC≡CH, 特别是-CH₃。

[0660] 14. 实施方案8至11中任一项的方法, 其中所述烷基化剂为R^{2A}X或R^{2C}-CH₂X, 其中R^{2A}为C₁-C₈烷基, R^{2C}为C₁-C₈醚, 并且X为Br、I、-OTs、-OMs或其他合适的离去基团。

[0661] 15. 前述实施方案中任一项的方法, 其中所述合适的极性非质子溶剂为乙腈、二氯甲烷、THF、二噁烷或者这些溶剂中两种或三种的混合物, 特别是二氯甲烷。

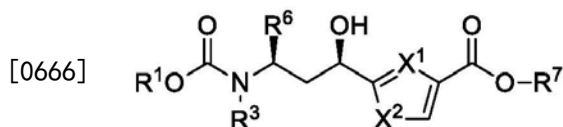
[0662] 16. 前述实施方案中任一项的方法, 其中所述手性还原剂包含BH₃-DMS。

[0663] 17. 实施方案16的方法, 其中所述手性还原剂还包含(S) - (-) - CBS。

[0664] 18. 前述实施方案中任一项的方法, 其中圈起来的Ar为在其余位置处任选被取代的5-元含氮1,3-杂亚芳基。

[0665] 19. 实施方案2至18中任一项的方法, 其中 (R,R) - 式1a微管缬氨酸化合物具有结

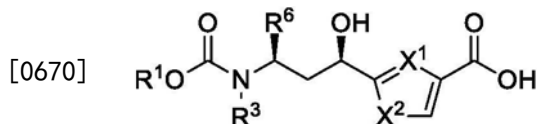
构:



[0667] 其中: X^1 为 $=N^-$; 且 X^2 为 S、O 或 $N(R^{X2})^-$, 或者 X^1 为 $=C(R^{X1})^-$; 且 X^2 为 NR^{X2} , 其中 R^{X1} 和 R^{X2} 独立地选自 $-H$ 、 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$; 并且

[0668] R^1 为任选被取代的苯基、叔丁基、9-芴基或烯丙基, 或为其他部分以使得 $R^1-OC(=O)-$ 为合适的氮保护基团; R^3 为任选被取代的饱和 C_1-C_6 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_6 烷基或任选被取代的 C_3-C_6 杂烷基; R^6 为 C_1-C_6 烷基; 并且 R^7 为任选被取代的饱和 C_1-C_{20} 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_{20} 烷基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂烷基、任选被取代的 C_2-C_{20} 烯基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂烯基、任选被取代的 C_2-C_{20} 炔基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂炔基、任选被取代的 C_6-C_{24} 芳基、任选被取代的 C_5-C_{24} 杂芳基或任选被取代的 C_3-C_{20} 杂环基, 或其他部分以使得 R^7-O- 提供合适的羧酸保护基团。

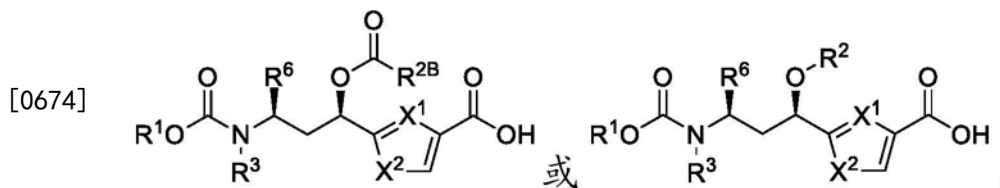
[0669] 20. 实施方案4至7中任一项的方法, 其中任选呈盐形式的 (R,R)-式2微管缬氨酸化合物具有结构:



[0671] 其中: X 为 NH 或 O ; 且 X^1 为 $=N^-$; 且 X^2 为 S、O 或 $N(R^{X2})^-$, 或者 X^1 为 $=C(R^{X1})^-$; 且 X^2 为 $N(R^{X2})^-$, 其中 R^{X1} 和 R^{X2} 独立地选自 $-H$ 、 $-CH_3$ 和 $-CH_2CH_3$; 并且

[0672] R^1 为任选被取代的苯基、叔丁基、9-芴基或烯丙基, 或为其他部分以使得 $R^1-OC(=O)-$ 为合适的氨基保护基团; R^3 为任选被取代的饱和 C_1-C_6 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_6 烷基或任选被取代的 C_3-C_6 杂烷基; 并且 R^6 为 C_1-C_6 烷基。

[0673] 21. 实施方案6或7的方法或实施方案10或11的方法, 其中任选呈盐形式的 (R,R)-式2a或 (R,R)-式2b微管缬氨酸化合物分别具有结构:



[0675] 其中: R^1 为任选被取代的苯基、叔丁基、9-芴基或烯丙基, 或为其他部分以使得 $R^1-OC(=O)-$ 为合适的氮保护基团;

[0676] R^2 为任选被取代的饱和 C_1-C_8 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_6 烷基、任选被取代的 C_2-C_6 烯基或任选被取代的炔基, 或者 R^2 为 R^{2A} , 其中 R^{2A} 为 $-CH_2R^{2C}$;

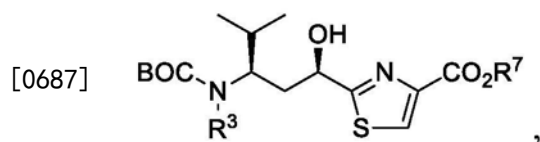
[0677] X 为 NH 或 O ; 且 X^1 为 $=N^-$; 且 X^2 为 S、O 或 NR^{X2} , 或者 X^1 为 $=CR^{X1}$; 且 X^2 为 NR^{X2} , 其中 R^{X1} 和 R^{X2} 独立地选自 $-H$ 、 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$; R^{2B} 和 R^{2C} 为如先前所定义; 并且

[0678] R^3 为任选被取代的饱和 C_1-C_6 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_6 烷基或任选被取代的 C_3-C_6 杂烷基; 并且 R^6 为 C_1-C_6 烷基。

[0679] 22. 实施方案19、20或21的方法, 其中 X^1 为 $=N$ 。

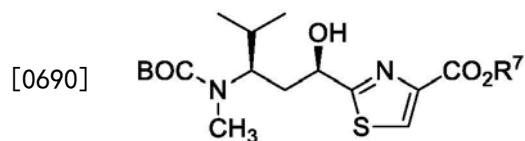
[0680] 23. 实施方案19至22中任一项的方法, 其中 X^2 为 S。

- [0681] 24. 前述实施方案中任一项的方法, 其中 R^3 为任选被取代的 C_1 - C_4 烷基。
 [0682] 25. 实施方案24的方法, 其中 R^3 为甲基。
 [0683] 26. 前述实施方案中任一项的方法, 其中 R^6 为 C_1 - C_4 烷基。
 [0684] 27. 实施方案26的方法, 其中 R^6 为异丙基。
 [0685] 28. 前述实施方案中任一项的方法, 其中 R^1 为叔丁基。
 [0686] 29. 实施方案19的方法, 其中 (R,R) - 式1a微管缬氨酸化合物具有结构:



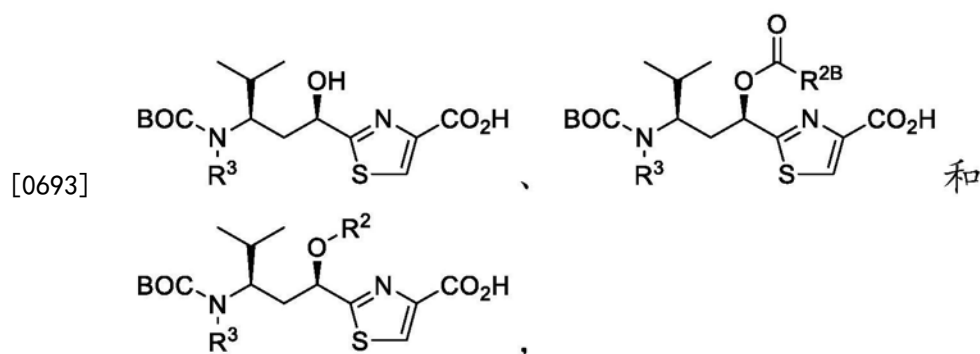
[0688] 其中 R^3 为任选被取代的 C_1 - C_4 烷基。

- [0689] 30. 实施方案29的方法, 其中 (R,R) - 式1a微管缬氨酸化合物具有结构:



[0691] 其中 R^7 为 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。

- [0692] 31. 实施方案19、20或21的方法, 其中各自任选呈盐形式的 (R,R) - 式2、(R,R) - 式2a和 (R,R) - 式2b微管缬氨酸化合物分别具有结构:



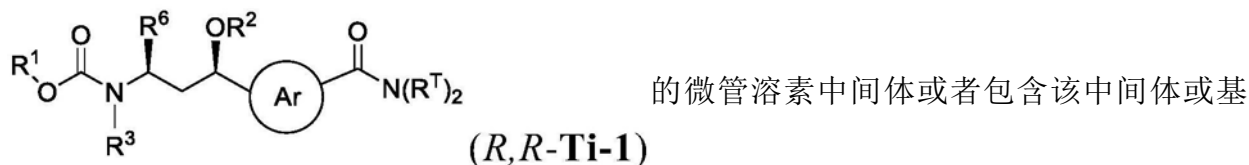
[0694] 其中 R^2 为饱和 C_1 - C_4 烷基, 特别是 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$, 或

[0695] R^2 为 R^{2A} , 其中 R^{2A} 为 $-CH_2R^{2C}$, 其中 R^{2C} 为 C_1 - C_4 醚, 特别地 R^{2C} 为 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$;

[0696] R^{2B} 为饱和 C_1 - C_4 烷基、不饱和 C_3 - C_6 烷基或 C_2 - C_6 烯基, 特别是 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 或 $-C(CH_3)=CH_2$; 并且

[0697] R^3 为任选被取代的 C_1 - C_4 烷基, 特别是 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ 。

- [0698] 32. 一种用于制备任选呈盐形式的 (R,R) - 式 Ti - 1:



本上由该中间体组成的组合物的方法, 其中: 圈起来的Ar为5-或6-元含氮1,3-杂亚芳基, 在其余位置处任选被取代;

[0699] R^1 为任选被取代的苯基、叔丁基、9-苄基或烯丙基, 或为其他部分以使得 $R^1-OC(=$

O)-为合适的氮保护基团;

[0700] R^2 为-H或任选被取代的饱和 C_1-C_6 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_6 烷基、任选被取代的 C_2-C_6 烯基或任选被取代的 C_2-C_6 炔基,或

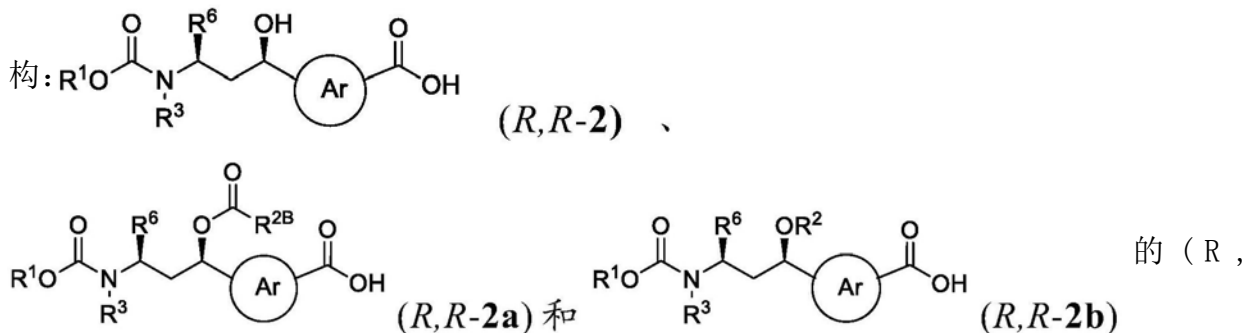
[0701] R^2 为 R^{2A} ,其中 R^{2A} 为 $-CH_2R^{2C}$,其中 R^{2C} 为任选被取代的饱和 C_1-C_6 醚或任选被取代的不饱和 C_2-C_6 醚,或 R^{2A} 为 $-C(=O)R^{2B}$,其中 R^{2B} 为任选被取代的饱和 C_1-C_6 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_6 烷基、任选被取代的 C_2-C_6 烯基或任选被取代的 C_2-C_6 炔基;

[0702] R^3 为任选被取代的饱和 C_1-C_8 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_8 烷基或任选被取代的 C_3-C_8 杂烷基;

[0703] R^6 为任选被取代的 C_1-C_8 烷基;并且

[0704] 一个 R^T 为氢、任选被取代的饱和 C_1-C_8 烷基或任选被取代的不饱和 C_3-C_8 烷基,另一个 R^T 为任选被取代的 C_1-C_8 烷基、任选被取代的饱和 C_1-C_8 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_8 烷基或任选被取代的 C_3-C_8 杂烷基,所述方法包括以下步骤:

[0705] (a) 使其中(R,R)-式2、(R,R)-式2a和(R,R)-式2b微管缬氨酸化合物分别具有结

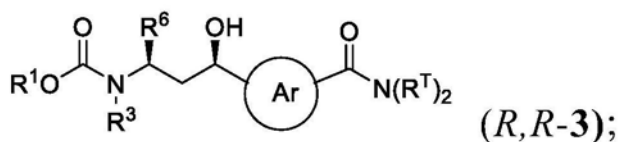


R)-式2、(R,R)-式2a或(R,R)-式2b的任选呈盐形式的微管缬氨酸化合物或者包含这些微管缬氨酸化合物中之一或由这些微管缬氨酸化合物中之一组成的组合物——

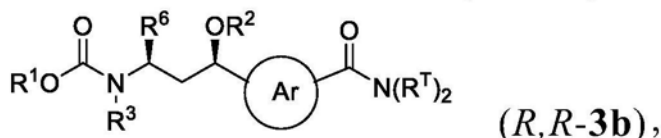
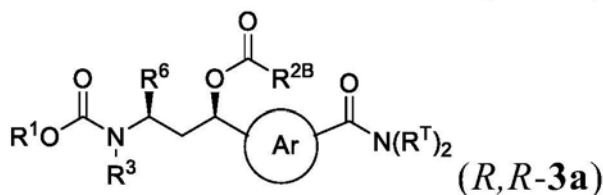
[0706] 其中 R^1 为任选被取代的苯基、叔丁基、9-苄基或烯丙基,或其他部分以使得 $R^1-OC(=O)$ -为合适的氮保护基团;

[0707] R^2 为任选被取代的饱和 C_1-C_6 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_6 烷基、任选被取代的 C_2-C_6 烯基或任选被取代的 C_2-C_6 炔基,或者 R^2 为 R^{2A} ,其中 R^{2A} 为 $-CH_2R^{2C}$,其中 R^{2C} 为任选被取代的饱和 C_1-C_6 醚或任选被取代的不饱和 C_2-C_6 醚并且(R,R)-式2、(R,R)-式2a和(R,R)-式2b的其余变量基团为如针对(R,R)-式Ti-1所定义,其中(R,R)-式2、(R,R)-式2a和(R,R)-式2b微管缬氨酸化合物或其组合物分别按实施方案7、9和11的方法制备——

[0708] 与任选呈盐形式、具有结构 $HN(R^T)_2$ (其中每一个 R^T 为如针对(R,R)-式Ti-1所定义)的式C的胺化合物在第一偶联剂的存在下以及任选地在第一受阻碱的存在下接触,以形成任选呈盐形式的(R,R)-式Ti-1微管溶素中间体或者包含该中间体或基本上由该中间体组成的组合物,其中(R,R)-式Ti-1微管溶素中间体具有(R,R)-式3、(R,R)-式3a或(R,R)-式3b的结构:

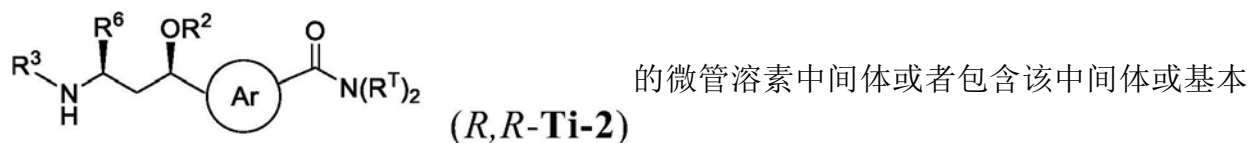


[0709]



[0710] 其中 R^2 保持其在(R,R)-式2b中的含义并且(R,R)-式3、(R,R)-式3a和(R,R)-式3b的其余变量基团为如针对式C和(R,R)-式Ti-1所定义。

[0711] 33. 一种用于制备任选呈盐形式的(R,R)-式Ti-2:



上由该中间体组成的组物的方法,其中:圈起来的Ar为5-或6-元含氮1,3-杂亚芳基,在其余位置处任选被取代,其中:

[0712] R^2 为-H或任选被取代的饱和 C_1 - C_8 烷基、任选被取代的不饱和 C_3 - C_8 烷基、任选被取代的 C_2 - C_8 烯基或任选被取代的 C_2 - C_8 炔基,或

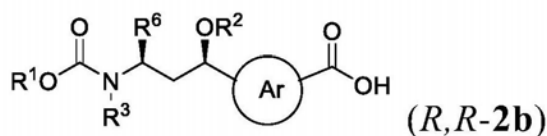
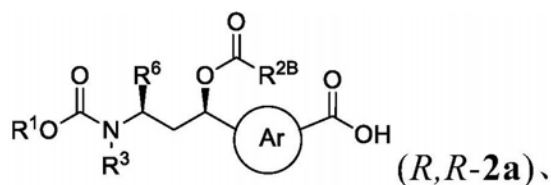
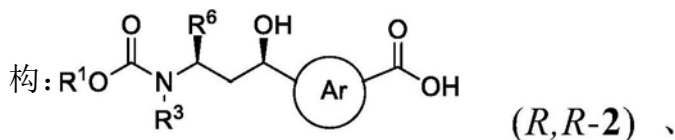
[0713] R^2 为 R^{2A} ,其中 R^{2A} 为 $-CH_2R^{2C}$,其中 R^{2C} 为任选被取代的 C_1 - C_8 醚、任选被取代的 C_2 - C_8 烯基或任选被取代的 C_2 - C_8 炔基,或 R^{2A} 为 $-C(=O)R^{2B}$,其中 R^{2B} 为任选被取代的饱和 C_1 - C_8 烷基、任选被取代的不饱和 C_3 - C_8 烷基、任选被取代的 C_2 - C_8 烯基或任选被取代的 C_2 - C_8 炔基;和

[0714] R^3 为任选被取代的饱和 C_1 - C_8 烷基、任选被取代的不饱和 C_3 - C_8 烷基或任选被取代的 C_3 - C_8 杂烷基;

[0715] R^6 为任选被取代的 C_1 - C_8 烷基;和

[0716] 一个 R^T 为氢、任选被取代的饱和 C_1 - C_8 烷基或任选被取代的不饱和 C_3 - C_8 烷基,另一个 R^T 为任选被取代的 C_1 - C_8 烷基、任选被取代的饱和 C_1 - C_8 烷基、任选被取代的不饱和 C_3 - C_8 烷基或任选被取代的 C_3 - C_8 杂烷基,所述方法包括以下步骤:

[0717] (g) 使其中(R,R)-式2、(R,R)-式2a和(R,R)-式2b微管缬氨酸化合物分别具有结



的(R,

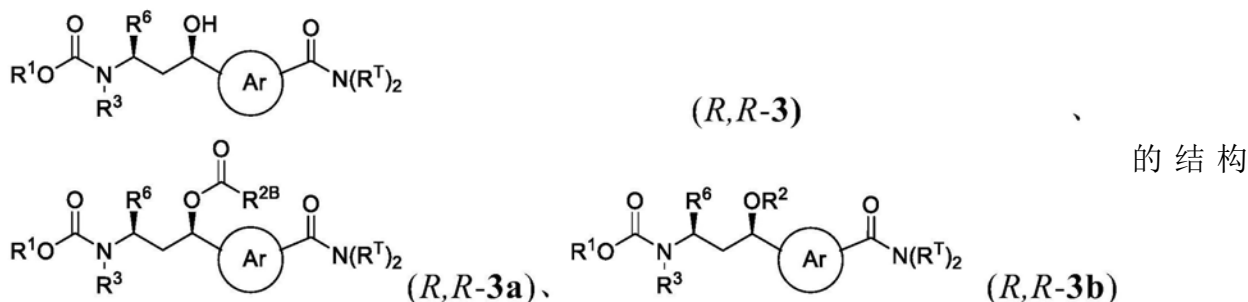
R)-式2、(R,R)-式2a和(R,R)-式2b的任选呈盐形式的微管缬氨酸化合物或者包含这些化合

物中之一或基本上由这些化合物中之一组成的组合物——

[0718] 其中 R^1 为任选被取代的苯基、叔丁基、9-苄基或烯丙基,或为其他部分以使得 $R^1-OC(=O)-$ 为合适的氮保护基团;

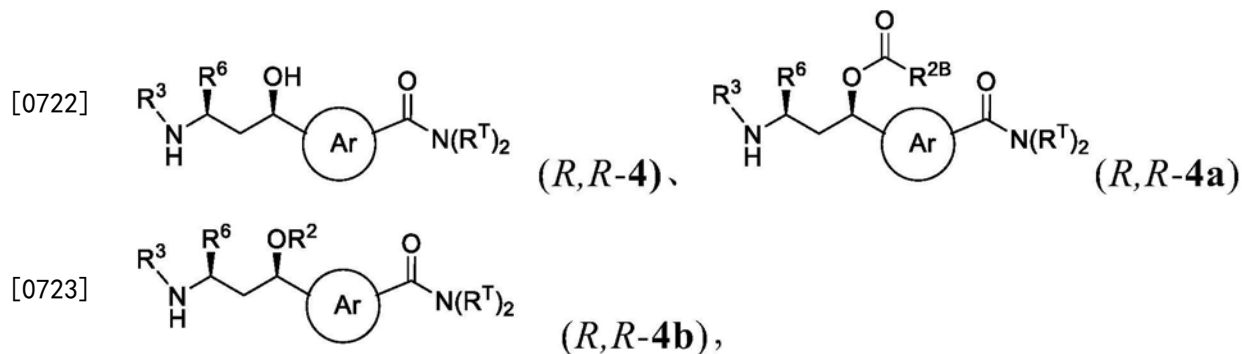
[0719] R^2 为任选被取代的饱和 C_1-C_8 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_8 烷基、任选被取代的 C_2-C_8 烯基或任选被取代的 C_2-C_8 炔基,或 R^2 为 R^{2A} ,其中 R^{2A} 为 $-CH_2R^{2C}$,并且其余的变量基团为如针对(R,R)-式Ti-2所定义,其中各自任选呈盐形式的(R,R)-式2、(R,R)-式2a和(R,R)-式2b微管缬氨酸化合物或组合物分别按实施方案7、9和11的方法制备——

[0720] 与任选呈盐形式、具有结构 $HN(R^T)_2$ (其中每一个 R^T 为如针对(R,R)-式Ti-2所定义)的式C的胺在第一偶联剂的存在下并任选地在第一受阻碱的存在下接触,以形成任选呈盐形式和/或呈其活化酯形式、具有(R,R)-式3、(R,R)-式3a或(R,R)-式3b:

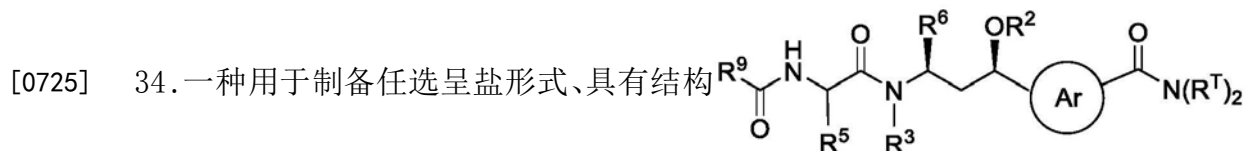


的(R,R)-式Ti-1微管溶素中间体或者包含这些微管溶素中间体中之一或基本上由这些微管溶素中间体中之一组成的组合物,其中 R^1 和 R^2 为如针对(R,R)-式2、(R,R)-式2a和(R,R)-式2b所定义,并且其余的变量基团为如针对(R,R)-式Ti-2所定义;

[0721] (h) 使任选呈盐形式的(R,R)-式3、(R,R)-式3a或(R,R)-式3b微管溶素中间体或组合物与合适的第一脱保护剂接触,以形成(R,R)-式Ti-2微管溶素中间体或组合物,其中(R,R)-式Ti-2微管溶素中间体分别具有(R,R)-式4、(R,R)-式4a或(R,R)-式4b的结构:



[0724] 其中 R^2 为如针对(R,R)-式2b所定义并且其余的变量基团为如针对(R,R)-式Ti-2所定义。



的微管溶素中间体或微管溶素化合物或者包含该微管溶素化合物或中间体的组合物的方法,其中:圈起来的Ar为5-或6-元含氮1,3-杂亚芳基,在其余位置处任选被取代;

[0726] R^2 为-H或任选被取代的饱和 C_1-C_8 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_8 烷基、任选被取

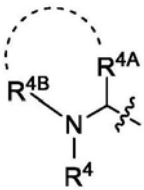
代的C₂-C₈烯基或任选被取代的C₂-C₈炔基,或R²为R^{2A},其中R^{2A}为-CH₂R^{2C},其中R^{2C}为任选被取代的饱和C₁-C₈醚或任选被取代的不饱和C₂-C₈醚,或R^{2A}为-C(=O)R^{2B},其中R^{2B}为任选被取代的饱和C₁-C₈烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基、任选被取代的C₂-C₈烯基或任选被取代的C₂-C₈炔基;并且

[0727] R³为任选被取代的饱和C₁-C₈烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基或任选被取代的C₃-C₈杂烷基;R⁵和R⁶独立地为任选被取代的C₁-C₈烷基;

[0728] 一个R^T为氢、任选被取代的饱和C₁-C₈烷基或任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基,另一个R^T为任选被取代的C₁-C₈烷基、任选被取代的饱和C₁-C₈烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基或任选被取代的C₃-C₈杂烷基;并且

[0729] R⁹为-OR^{1A},以定义(R,R)-式Ti-3的微管溶素中间体,其中R^{1A}独立于R¹为任选被取代的苯基、叔丁基、9-苄基或烯丙基,或为其他部分以使得R^{1A}-OC(=O)-独立地为合适的氮保护基团;和

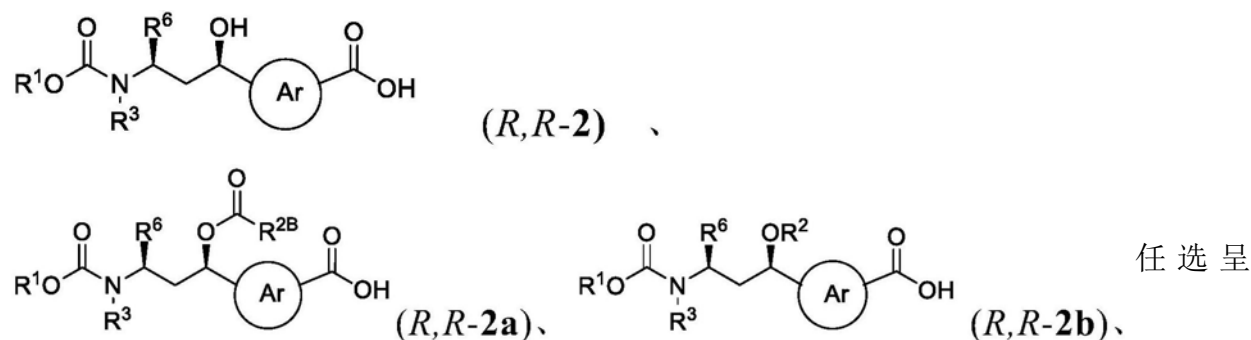
[0730] 或R⁹具有结构:



或其盐,以定义(R,R)-式T的微管溶素化合物,

[0731] 其中R⁴为C₁-C₄烷基;R^{4a}为氢或任选被取代的C₁-C₈烷基;R^{4B}为任选被取代的C₁-C₈烷基,或两者与它们所附连的氮原子一起如由曲虚线所示定义任选被取代的5-、6-、7-或8-元含氮杂环基;并且波浪线指示与(R,R)-式T微管溶素化合物的其余部分的共价附连的位点,所述方法包括以下步骤:

[0732] (g) 使其中(R,R)-式2、(R,R)-式2a和(R,R)-式2b微管缬氨酸化合物具有结构:

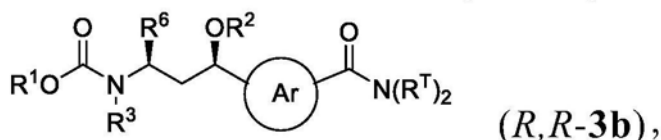
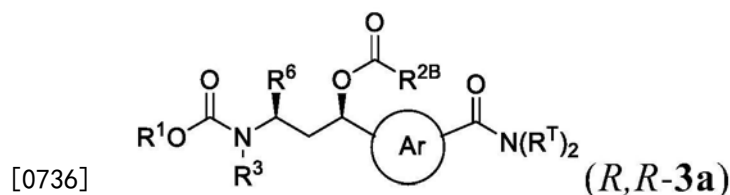
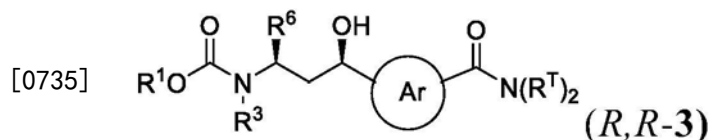


盐形式的(R,R)-式2、(R,R)-式2a或(R,R)-式2b的微管缬氨酸中间体或者包含这些中间体中之一或基本上由这些中间体中之一组成的组合物——

[0733] 其中R²为任选被取代的饱和C₁-C₈烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基、任选被取代的C₂-C₈烯基或任选被取代的C₂-C₈炔基,或R²为R^{2A},其中R^{2A}为-CH₂R^{2C},其中其余的变量基团为如针对(R,R)-式Ti-3所定义,并且其中(R,R)-式2、(R,R)-式2a或(R,R)-式2b微管缬氨酸化合物或组合物分别按实施方案7、9或11制备——

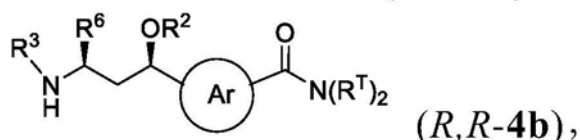
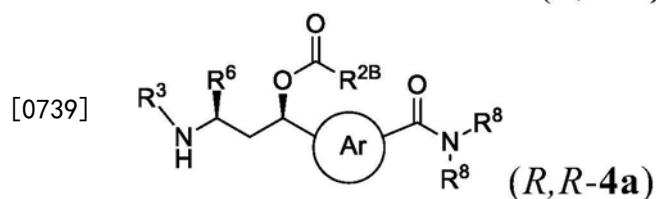
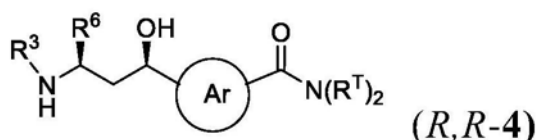
[0734] 与任选呈盐形式、具有结构HN(R^T)₂(其中每一个R^T为如针对(R,R)-式Ti-3所定义)的式C的胺在第一偶联剂的存在下以及任选地在第一受阻碱的存在下接触,以形成任选呈盐形式的(R,R)-式Ti-1微管溶素中间体或者包含该中间体或盐或基本上由该中间体或盐组成的组合物,其中(R,R)-式Ti-1微管溶素中间体具有(R,R)-式3、(R,R)-式3a或(R,R)-式

3b的结构:



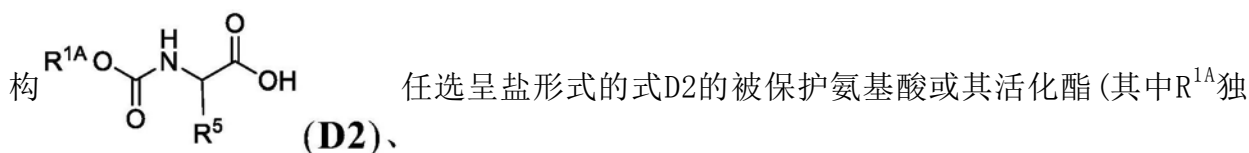
[0737] 其中 R^1 和 R^2 为如针对(R,R)-式2、(R,R)-式2a和(R,R)-式2b所定义并且其余的变量基团为如针对(R,R)-式Ti-3所定义;

[0738] (h) 使(R,R)-式3、(R,R)-式3a或(R,R)-式3b微管溶素中间体或其组合物与合适的第一脱保护剂接触以形成(R,R)-式Ti-2微管溶素中间体,其中(R,R)-式Ti-2微管溶素中间体具有(R,R)-式4、(R,R)-式4a或(R,R)-式4b的结构:



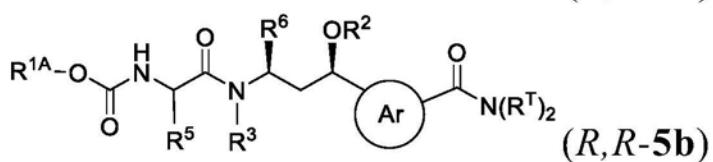
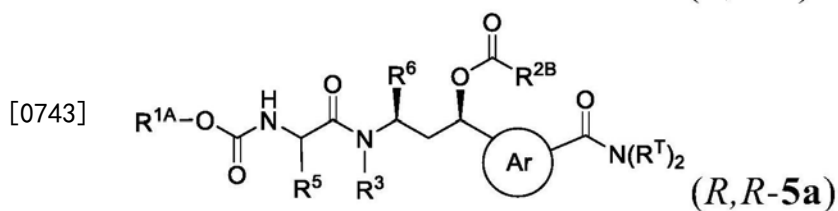
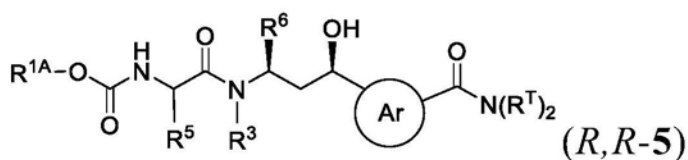
[0740] 其中变量基团保持其在(R,R)-式3、(R,R)-式3a或(R,R)-式3b中的含义;

[0741] (i) 使(R,R)-式4、(R,R)-式4a或(R,R)-式4b微管溶素中间体或其组合物与具有结



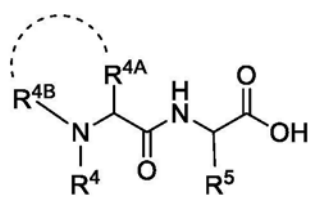
立于 R^1 为任选被取代的苯基、叔丁基、9-苄基或烯丙基,或为其他部分以使得 $R^{1A}-OC(=O)-$ 独立地为合适的氮保护基团并且 R^5 为如针对(R,R)-式Ti-3所定义)在第二偶联剂的存在下以及任选地在第二受阻碱的存在下接触,以形成任选呈盐形式的(R,R)-式Ti-3微管溶素中间体或者包含该中间体或基本上由该中间体组成的组合物,

[0742] 其中(R,R)-式Ti-3微管溶素中间体具有(R,R)-式5、(R,R)-式5a或(R,R)-式5b的结构:



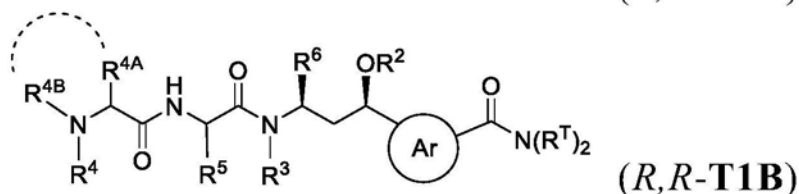
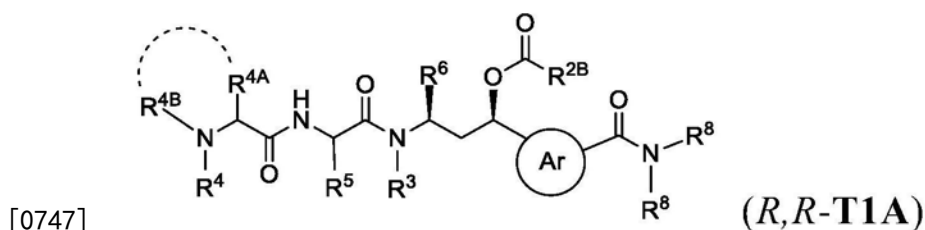
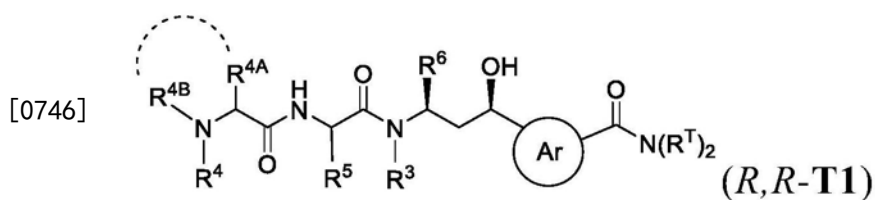
[0744] 其中变量基团为如针对D1所定义并且其余的变量基团保持其在 (R,R) - 式4、(R,R) - 式4a或 (R,R) - 式4b中的含义,或

[0745] (i') 使任选呈盐形式的 (R,R) - 式4、(R,R) - 式4a或 (R,R) - 式4b微管溶素中间体或者包含这些中间体中之一或基本上由这些中间体中之一组成的组合物与具有结构



任选呈盐形式的式D1-D2的二肽或其活化酯 (其中R⁴、

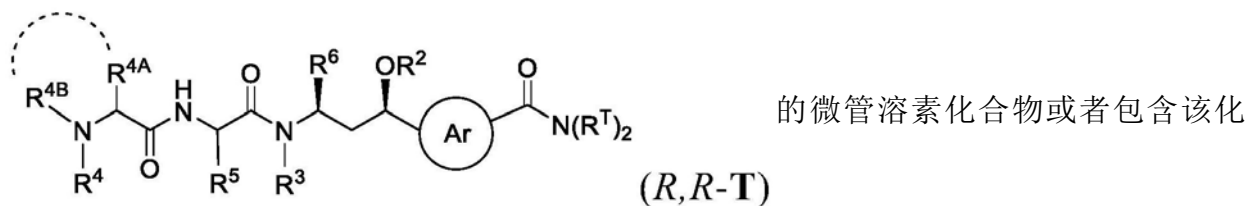
R^{4A}、R^{4B}和R⁵为如针对 (R,R) - 式Ti-3所定义) 在第二偶联剂的存在下以及任选地在第二受阻碱的存在下接触,以形成任选呈盐形式的 (R,R) - 式T微管溶素化合物或者包含该化合物或基本上由该化合物组成的组合物,其中如此制得的 (R,R) - 式T微管溶素化合物具有 (R,R) - 式T1、(R,R) - 式T1A或 (R,R) - 式T1B的结构:



[0748] 其中R²为任选被取代的饱和C₁-C₈烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基、任选被取

代的C₂-C₈烯基或任选被取代的C₂-C₈炔基,或R²为R^{2A},其中R^{2A}为-CH₂R^{2C},并且其余的变量基团保持其在二肽D1-D2及(R,R)-式4、(R,R)-式4a或(R,R)-式4b中的含义。

[0749] 35.一种用于制备任选呈盐形式的(R,R)-式T:

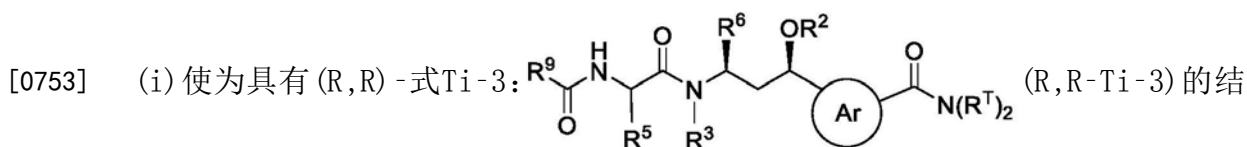


合物或基本上由该化合物组成的组合物的方法,其中圈起来的Ar为5-或6-元含氮1,3-杂亚芳基,在其余位置处任选被取代;

[0750] R²为-H或任选被取代的饱和C₁-C₈烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基、任选被取代的C₂-C₈烯基或任选被取代的C₂-C₈炔基,或R²为R^{2A},其中R^{2A}为-CH₂R^{2C},其中R^{2C}为任选被取代的饱和C₁-C₈醚或任选被取代的不饱和C₂-C₈醚,或R^{2A}为-C(=O)R^{2B},其中R^{2B}为任选被取代的饱和C₁-C₈烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基、任选被取代的C₂-C₈烯基或任选被取代的C₂-C₈炔基;

[0751] R³为任选被取代的饱和C₁-C₈烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基或任选被取代的C₃-C₈杂烷基;R⁴为C₁-C₄烷基;R^{4a}为氢或任选被取代的C₁-C₈烷基;R^{4B}为任选被取代的C₁-C₈烷基,或者两者与它们所附连的氮原子一起如由曲虚线所示定义任选被取代的5-、6-、7-或8-元含氮杂环基;并且R⁵和R⁶独立地为任选被取代的C₁-C₈烷基;

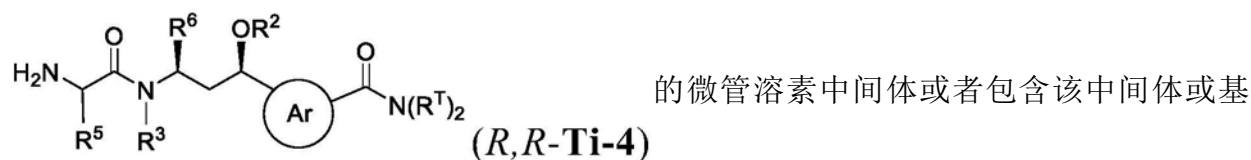
[0752] 一个R^T为氢、任选被取代的饱和C₁-C₈烷基或任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基,另一个R^T为任选被取代的C₁-C₈烷基、任选被取代的饱和C₁-C₈烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基或任选被取代的C₃-C₈杂烷基;所述方法包括以下步骤:



构的化合物的微管溶素中间体或者包含该微管溶素中间体或基本上由该微管溶素中间体组成的组合物——

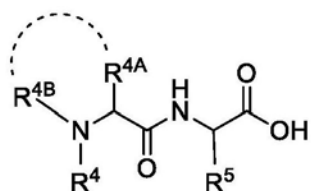
[0754] 其中R⁹为-OR^{1A},其中R^{1A}为任选被取代的苯基、叔丁基、9-苄基或烯丙基,或为其他部分以使得R^{1A}-OC(=O)-为合适的氮保护基团,其余的变量基团为如针对(R,R)-式T所定义;并且其中(R,R)-式Ti-3微管溶素中间体按实施方案34的步骤(g)和(h)制备——

[0755] 与第二合适的脱保护剂接触以提供任选呈盐形式的(R,R)-式Ti-4:



基本上由该中间体组成的组合物,其中变量基团保持其在(R,R)-式Ti-3中的含义;和

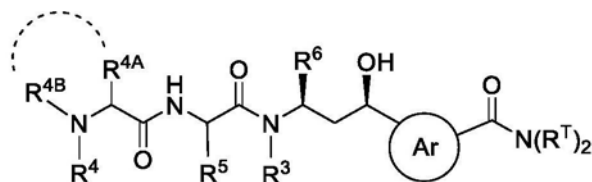
[0756] (i') 使任选呈盐形式的(R,R)-式Ti-4微管溶素中间体或组合物与具有结构



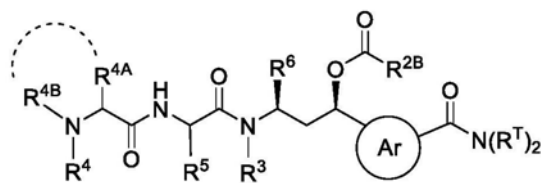
(D1-D2)、

任选呈盐形式的式D1-D2的二肽或其活化酯在第三偶

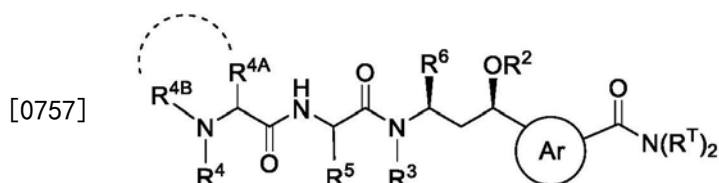
联剂的存在下以及任选地在第三受阻碱的存在下接触,以形成任选呈盐形式、具有(R,R)-式T1、(R,R)-式T1A或(R,R)-式T1B:



(R,R-T1) 、



(R,R-T1A) 、



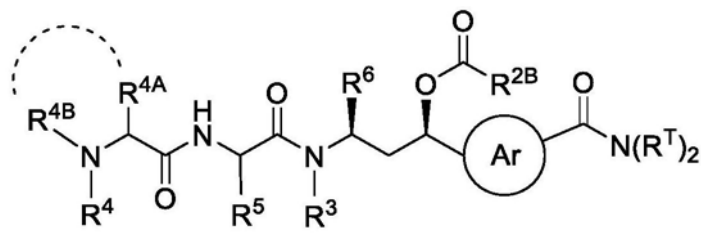
(R,R-T1B)

[0757]

的结构的(R,R)-式T微

管溶素化合物或者包含该化合物或基本上由该化合物组成的组合物,其中R²为任选被取代的饱和C₁-C₈烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基、任选被取代的C₂-C₈烯基或任选被取代的C₂-C₈炔基,或R²为R^{2A},其中R^{2A}为-CH₂R^{2C},其中R^{2B}和R^{2C}及其余的变量基团为如针对(R,R)-式T所定义。

[0758] 36. 一种用于制备任选呈盐形式的(R,R)-式T1A:



(R,R-T1A)

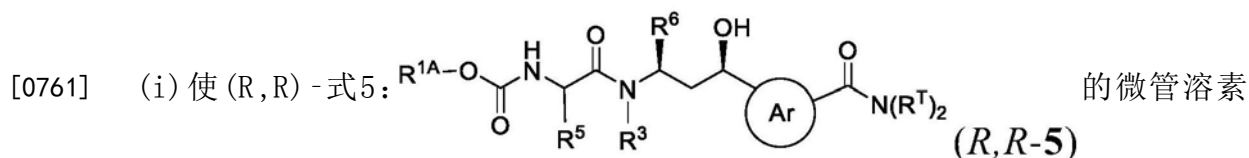
的微管溶素化合物或者包

含该化合物或基本上由该化合物组成的组合物的方法,其中圈起来的Ar为5-或6-元含氮1,3-杂亚芳基,在其余位置处任选被取代;R^{2B}为任选被取代的饱和C₁-C₈烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基、任选被取代的C₂-C₈烯基或任选被取代的C₂-C₈炔基;R³为任选被取代的饱和C₁-C₈烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基或任选被取代的C₃-C₈杂烷基;

[0759] R⁴为C₁-C₄烷基;R^{4A}为氢或任选被取代的C₁-C₈烷基;R^{4B}为任选被取代的C₁-C₈烷基,或者两者与它们所连的氮原子一起如由曲虚线所示定义任选被取代的5-、6-、7-或8-元含氮杂环基;并且R⁵和R⁶独立地为任选被取代的C₁-C₈烷基;

[0760] 一个R^T为氢、任选被取代的饱和C₁-C₈烷基或任选被取代的不饱和C₃-C₈烷基,另一个R^T为任选被取代的C₁-C₈烷基、任选被取代的饱和C₁-C₈烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₈烷

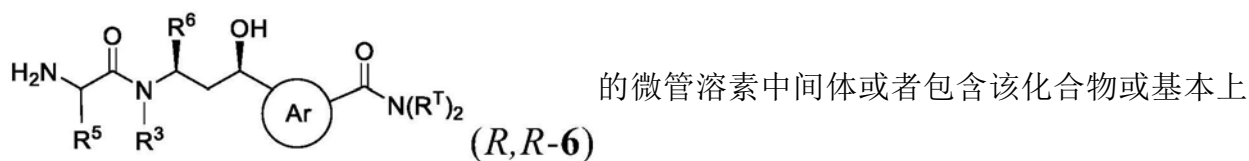
基或任选被取代的C₃-C₈杂烷基,所述方法包括以下步骤:



中间体或者包含该化合物或基本上由该化合物组成的组合物——

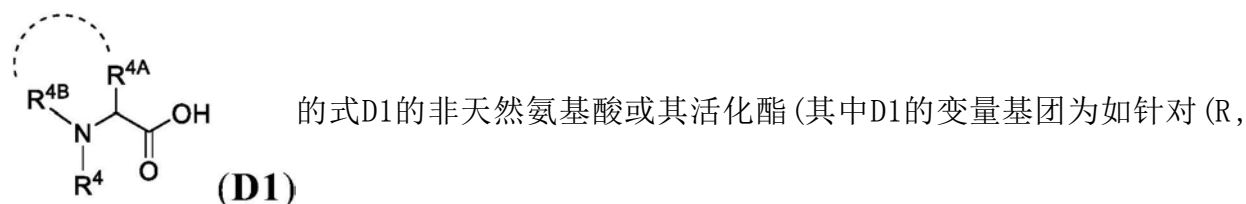
[0762] 其中R^{1A}为任选被取代的苯基、叔丁基、9-苄基或烯丙基,或为其他部分以使得R^{1A}-OC(=O)-独立地为合适的氮保护基团,其余的变量基团为如针对(R,R)-式T1A所定义,其中所述微管溶素中间体按实施方案36的步骤(g)-(i)制备——

[0763] 与第二合适的脱保护剂接触,以提供任选呈盐形式的(R,R)-式6:



由该化合物组成的组合物;和

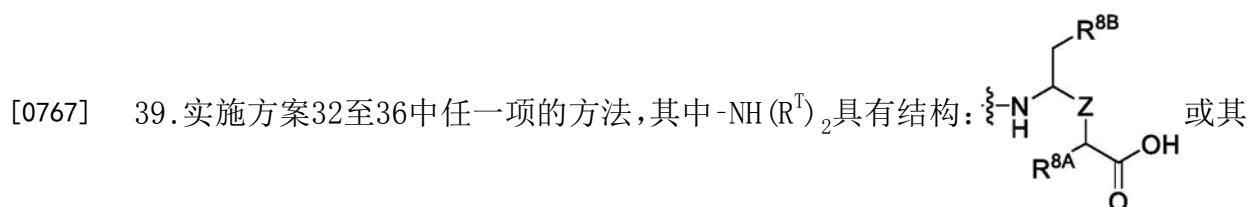
[0764] (i'') 使(R,R)-式6微管溶素中间体或组合物与任选呈盐形式、具有结构



R)-式T1A所定义) 任选地在第三受阻碱的存在下、在第三偶联剂的存在下接触,以提供任选呈盐形式的(R,R)-式T1A微管溶素组合物或化合物。

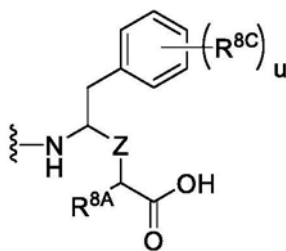
[0765] 37. 实施方案32至36中任一项的方法,其中-N(R^T)₂的一个R^T为-H或C₁-C₄烷基而另一个R^T为任选被取代的(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₄烷基或任选被取代的(C₅-C₁₀杂芳基)-C₁-C₄烷基,或者一个R^T为C₁-C₄烷基而另一个R^T为独立地选择的任选被-CO₂H或其酯和/或被任选被取代的苯基所取代的C₁-C₄烷基。

[0766] 38. 实施方案32至36中任一项的方法,其中-N(R^T)₂为-NH(C₁-C₆烷基),其中所述C₁-C₆烷基为饱和C₁-C₄烷基或不饱和C₃-C₆烷基并被-CO₂H或其酯和/或被任选被取代的苯基所取代,特别地为-NH(CH₃)、-NHCH₂CH₂Ph和-NHCH₂-CO₂H、-NHCH₂CH₂CO₂H及-NHCH₂CH₂CH₂CO₂H。



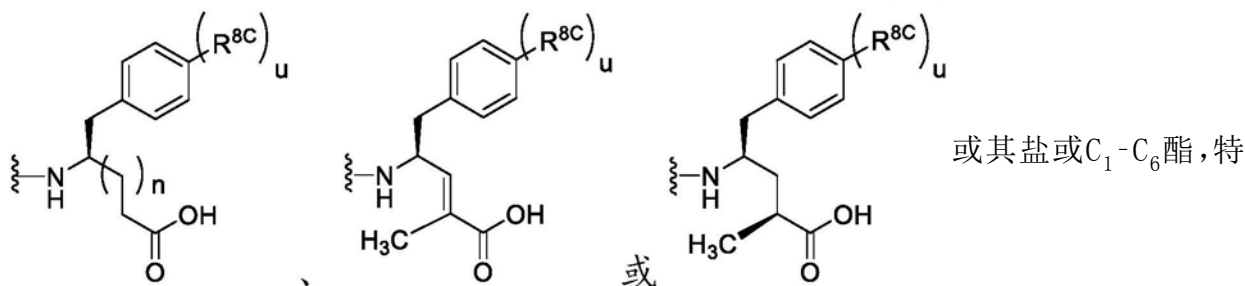
盐或C₁-C₆酯,其中波浪线指示与微管溶素中间体或微管溶素化合物的其余部分的共价附连的位点;Z为任选被取代的C₁-C₄亚烷基或任选被取代的C₂-C₆亚烯基;R^{8A}为任选被取代的C₁-C₄烷基;并且R^{8B}为任选被取代的苯基或任选被取代的5-或6-元杂芳基。

[0768] 40. 实施方案39的方法, 其中-NH(R^T)₂具有结构: 或其盐或C-



C₆酯, 其中下标u为0、1、2或3, Z为C₁-C₄亚烷基或C₂-C₆亚烷基; 当下标u为0时, R^{8C}不存在, 而当下标u分别为1、2或3时, 存在独立地选择的R^{8C}取代基; 并且R^{8A}为-H或C₁-C₄烷基; 并且每一个R^{8C}, 当存在时, 独立地选自卤素、O-连接取代基和N-连接取代基, 特别是选自-OH和NH₂。

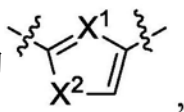
[0769] 41. 实施方案40的方法, 其中-NH(R^T)₉具有结构:



别是甲酯、乙酯或烯丙酯,其中下标u为0或1;下标n为0、1或2;并且R^{8C},当存在时,为-OH或-NH₂。

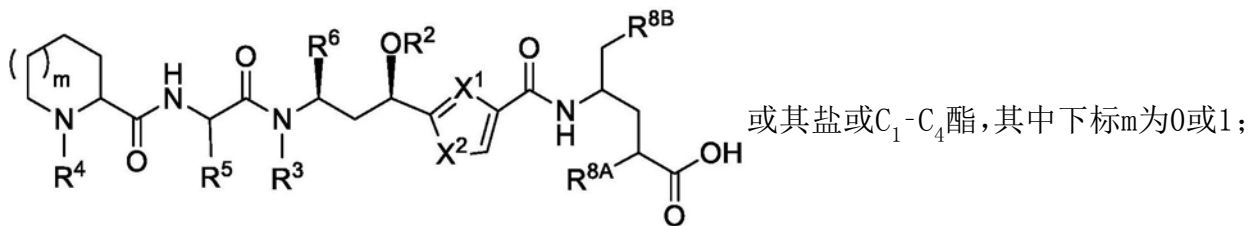
[0770] 42. 实施方案32至41中任一项的方法,其中圈起来的Ar为在其余位置处任选被取代的5-元含氮1,3-杂亚芳基。

[0771] 43. 实施方案42的方法,其中所述5-元含氮1,3-杂亚芳基具有结构



其中: X^1 为 N^- ;且 X^2 为 S 、 O 或 $N(R^{X2})^-$,或者 X^1 为 $=C(R^{X1})^-$;且 X^2 为 NR^{X2} ,其中 R^{X1} 和 R^{X2} 独立地选自 $-H$ 、 $-CH_3$ 和 $-CH_2CH_3$ 。

[0772] 44. 实施方案34、35或36的方法,其中所述微管溶素化合物具有结构:



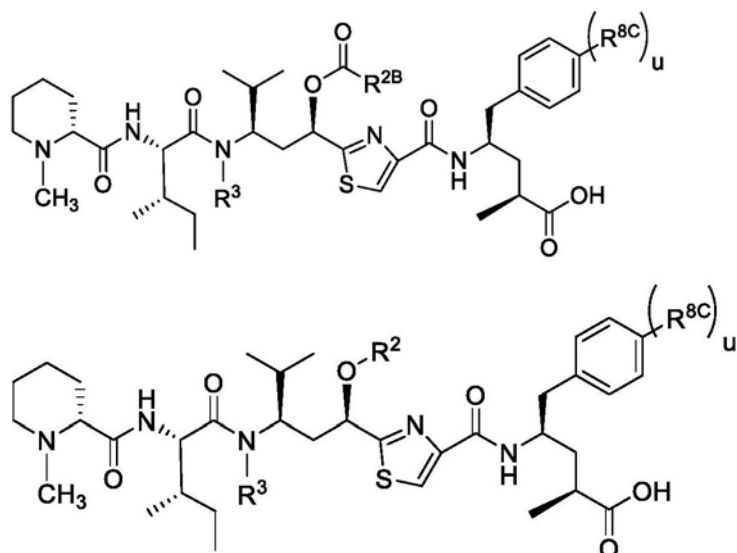
R^2 为-H或 R^2 为 R^{2A} ,其中 R^{2A} 为任选被取代的 C_1 - C_4 烷基,或 R^{2A} 为 $-CH_2R^{2C}$,其中 R^{2C} 为 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或任选被取代的 C_2 - C_6 烯基,或 R^{2A} 为 $-C(O)R^{2B}$,其中 R^{2B} 为任选被取代的饱和 C_1 - C_4 烷基或任选被取代的不饱和 C_3 - C_6 烷基;和

[0773] X^1 为 $=N-$;且 X^2 为S、O或 $N(R^{X2})-$,或者 X^1 为 $=C(R^{X1})-$;且 X^2 为 NR^{X2} ,其中 R^{X1} 和 R^{X2} 独立地选自 $-H$ 、 $-CH_3$ 和 $-CH_2CH_3$ 。

[0774] 45. 实施方案43或44的方法, 其中 X^1 为 $=N-$ 。

[0775] 46. 实施方案34至45中任一项的方法, 其中 R^5 为 $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

[0776] 47. 实施方案46的方法, 其中所述微管溶素化合物具有结构:



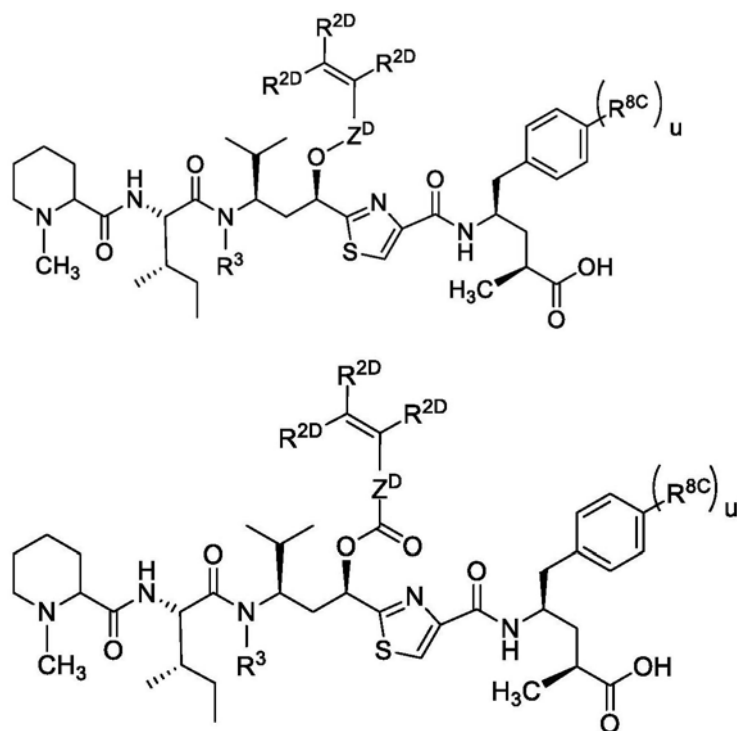
或其盐或C₁-C₄酯,特别是甲酯、乙酯

或烯丙酯,其中下标u为0或1;R²为饱和C₁-C₄烷基、不饱和C₃-C₆烷基或C₂-C₆烯基,或R²为R^{2A},其中R^{2A}为-CH₂R^{2C},其中R^{2C}为饱和C₁-C₆醚或不饱和C₂-C₆醚;R³为-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃或-C(R^{3A})(R^{3A})C(=O)-X^C,其中X^C为-OR^{3B}或-N(R^{3C})(R^{3C}),其中R^{3A}、R^{3B}和R^{3C}中的每一个独立地选自-H和-CH₃;并且R^{8C},当存在时,为-OH。

[0777] 48. 实施方案47的方法,其中R²为-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)₃、-CH=CH₂或-C(CH₃)=CH₂,或R^{2A}为-CH₂R^{2C},其中R^{2C}为-OCH₃或-OCH₂CH₃;R^{2B}为CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)₃、-CH₂CH=CH₂、-CH₂C(CH₃)=CH₂、-CH=CH₂、-CH=CHCH₃或-C(CH₃)=CH₂;并且R³为-CH₃或-CH₂CH₃。

[0778] 49. 实施方案1至48中任一项的方法,其中R⁶为-CH(CH₃)₂。

[0779] 50. 实施方案49的方法,其中所述微管溶素化合物具有结构:

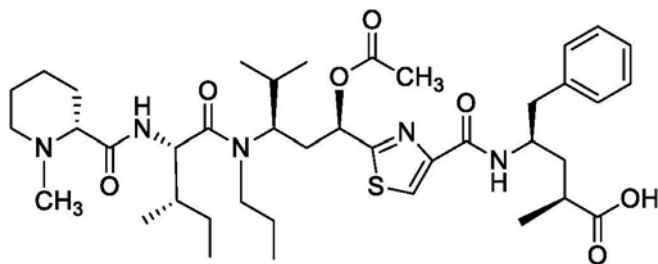
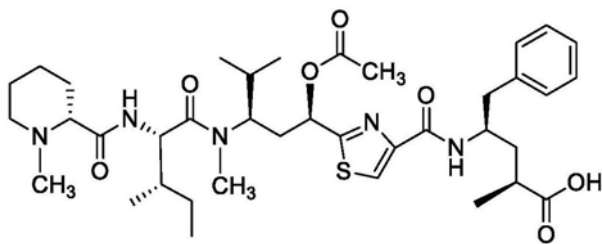


或其盐或C₁-C₄酯,特别是甲酯、乙酯

或烯丙酯,其中下标u为0或1;R^{8C},当存在时,为-OH;Z^D不存在或为-CH₂-;每一个R^{2D}独立地选

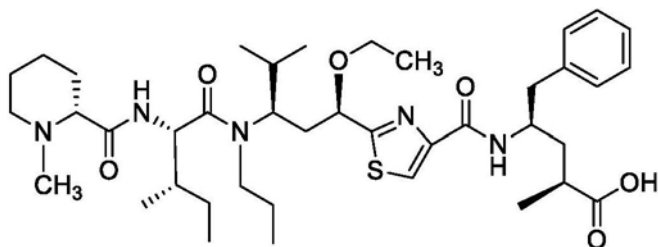
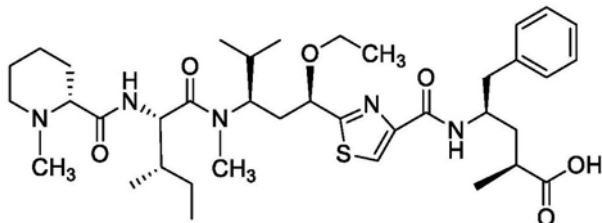
自-H和-CH₃;并且R³为-CH₃、-CH₂CH₃或-CH₂CH₂CH₃。

[0780] 51. 实施方案49的方法,其中所述微管溶素化合物具有结构:



或其盐或者甲酯、乙酯或烯丙酯。

[0781] 52. 实施方案49的方法,其中所述微管溶素化合物具有结构:



或其盐或者甲酯、乙酯或烯丙酯。

[0782] 53. 实施方案34至56中任一项的方法, 其中所述合适的极性非质子溶剂为乙腈、二氯甲烷、THF、二噁烷, 或这些溶剂中的两种或三种的混合物, 特别是二氯甲烷。

[0783] 54. 实施方案32至53中任一项的方法,其中所述手性还原剂包含BH₃-DMS。

[0784] 55. 实施方案54的方法,其中所述手性还原剂还包含(S)-(-)-CBS。

[0785] 56. 实施方案24至55中任一项的方法, 其中R¹和/或R^{1A}为叔丁基并且所述第一、第二和/或第三脱保护剂包含HCl或TFA。

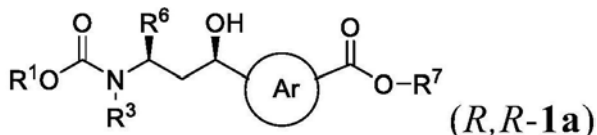
[0786] 57. 实施方案56的方法, 其中 R^1 和 R^{1A} 为叔丁基并且所述第一、第二和第三脱保护剂为TFA/ CH_2Cl_2 。

[0787] 58. 实施方案32至57中任一项的方法, 其中所述第一、第二和第三偶联剂独立地选自N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉-碳鎓六氟磷酸盐(COMU)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐/N-羟基琥珀酰亚胺、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐(HATU)、二苯基磷酰基叠氮化物(DPPA)、氯-N,N,N',N'-双(四亚甲基)甲脒四氟硼酸盐、氟-N,N,N',N'-双(四亚甲基)甲脒

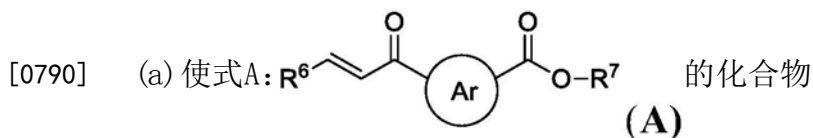
六氟磷酸盐、N,N'-二环己基碳二亚胺、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐、1,1'-羰基二咪唑、2-氯-1,3-二甲基咪唑烷四氟硼酸盐、(苯并三唑-1-基氧)三吡咯烷基磷六氟磷酸盐、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐、2-氯-1-甲基碘化吡啶和丙基磷酸酐。

[0788] 59. 实施方案32至57中任一项的方法,其中所述第一、第二和第三偶联剂独立地选自HATU和COMU。

[0789] 1 A. 一种用于制备包含任选呈盐形式的(R,R)-式1a:



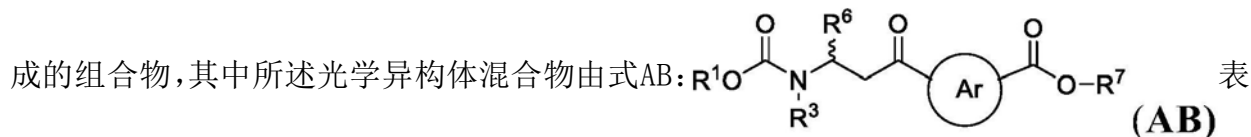
的组合物的方法,所述方法包括以下步骤:



[0791] 其中R⁷为任选被取代的饱和C₁-C₂₀烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₂₀烷基、任选被取代的C₃-C₂₀杂烷基、任选被取代的C₂-C₂₀烯基、任选被取代的C₃-C₂₀杂烯基、任选被取代的C₂-C₂₀炔基、任选被取代的C₃-C₂₀杂炔基、任选被取代的C₆-C₂₄芳基、任选被取代的C₅-C₂₄杂芳基、任选被取代的C₃-C₂₀杂环基,或其他部分以使得R⁷-O-提供合适的羧酸保护基团

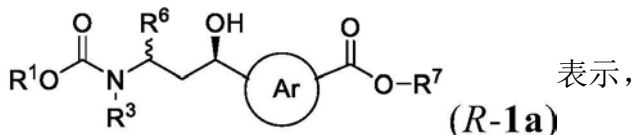
[0792] 与式B: R³NHC(O)OR¹ (B) 的氨基甲酸酯化合物的阴离子在合适的极性非质子溶剂中接触,其中所述接触可有效地实现式B化合物阴离子向式A化合物的氮杂-迈克尔共轭加成;和

[0793] (b) 用布朗斯台德酸淬灭来自所述共轭加成的反应混合物,以形成各自任选呈盐形式的微管缬氨酸中间体的光学异构体混合物,或者包含该混合物或基本上由该混合物组



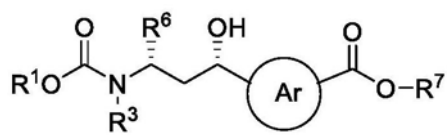
示,

[0794] (c) 使所述光学异构体混合物或其组合物与合适的手性还原剂接触以形成包含非对映异构体的基本上等摩尔混合物的组合物,其中所述非对映异构体混合物由式R-1a:



[0795] 其中所述组合物还包含为所述非对映异构体的对映异构体的光学杂质的基本上等摩尔混合物。

[0796] (c') 从所述式R-1a非对映异构体混合物的组合物分离所述非对映异构体,使得获得包含任选呈盐形式的(R,R)-式1a作为占主导地位的光学异构体并以任选呈盐形式的(S,S)-式1a作为主要光学杂质的组合物,其中所述主要光学杂质具有结构:



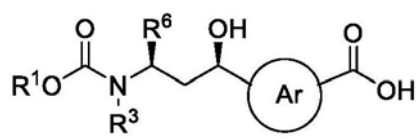
其中AB、式R-1a、R、R-式1a和(S,S)-式1a的变量

基团保持其在式A和式B化合物中的先前含义。

[0797] 2A. 实施方案1A的方法, 其中所述合适的极性非质子溶剂为乙腈、二氯甲烷、THF、二噁烷或者这些溶剂中两种或三种的混合物, 特别是二氯甲烷。

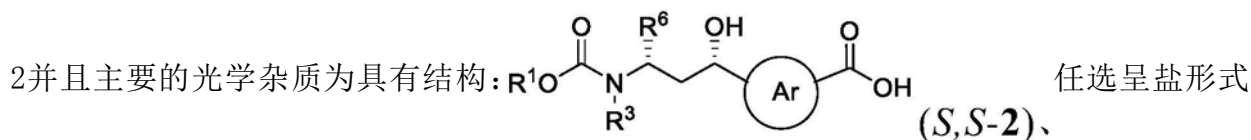
[0798] 3A. 实施方案1A或2A的方法, 其中所述手性还原剂为通过使 BH_3 -DMS在THF中与合适的手性配体、特别是(S)-(-)-CBS接触而制得的手性噁唑硼烷。

[0799] 4A. 一种用于制备包含任选呈盐形式的(R,R)-式2:



的组合物的方法, 所述方法包括步骤:

[0800] (d) 使由实施方案1A、2A或3A的步骤(a)、(b)、(c)和(c')获得的组合物与合适的水解剂接触, 其中如此获得的组合物的占主导地位的光学异构体为任选呈盐形式的(R,R)-式

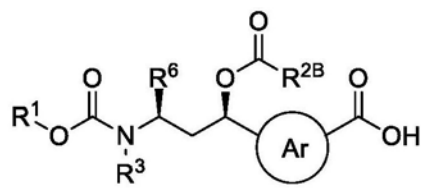


任选呈盐形式

的(S,S)-式2,

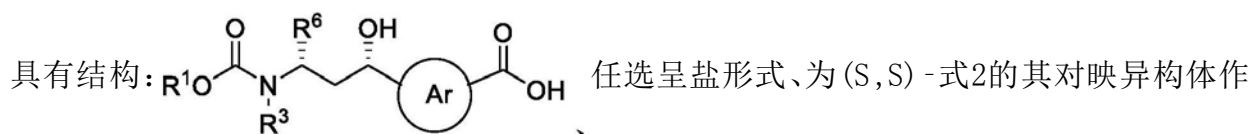
[0801] 其中R,R-式2和S,S-式2的变量基团保持在式A和式B化合物中的先前含义。

[0802] 5A. 一种用于制备包含任选呈盐形式的(R,R)-式2a:



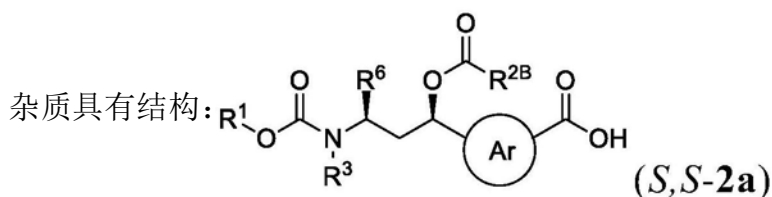
的组合物的方法, 所述方法包括以下步骤:

[0803] (d) 使由实施方案1A、2A或3A的步骤(a)、(b)、(c)和(c')获得的组合物与合适的水解剂接触, 以获得包含任选呈盐形式的(R,R)-式2作为占主导地位的光学异构体并还包含



为主要光学杂质的组合物;

[0804] 和步骤(e)使如此获得的组合物与合适的酰化剂接触, 以获得包含(R,R)-式2a作为占主导地位的光学异构体和(S,S)-式2a作为主要光学杂质的组合物, 其中所述主要光学



[0805] 其中 R^{2B} 为任选被取代的饱和 C_1 - C_6 烷基、不饱和 C_3 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基或 C_2 - C_4 炔基,

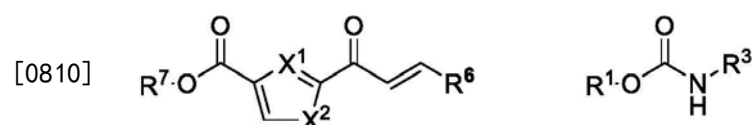
特别是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 或 $-\text{CHC}\equiv\text{CH}$,更特别是 $-\text{CH}_3$,其余的变量基团保持在式A和式B化合物中的先前含义。

[0806] 6A.实施方案4A或5A中任一项的方法,其中来自步骤(c')的组合物的光学纯度通过从步骤(d)和/或步骤(e)获得的组合物大体上或基本上保持。

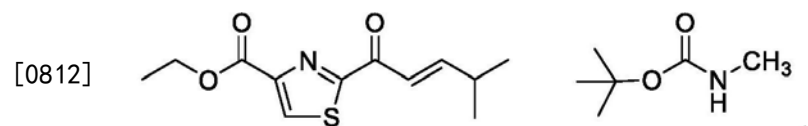
[0807] 7A.实施方案1A-6A中任一项的方法,其中所述步骤(b')分离通过硅胶快速色谱法进行。

[0808] 8A.实施方案1A-7A中任一项的方法,其中圈起来的Ar为在其余位置处任选被取代的5-元含氮1,3-杂亚芳基。

[0809] 9A.实施方案1A-8A中任一项的方法,其中步骤(a)的化合物A和化合物B具有结构:



[0811] 其中, X^1 为 $=\text{N}-$;且 X^2 为S、O或 $\text{N}(\text{R}^{X2})-$,或者 X^1 为 $=\text{C}(\text{R}^{X1})-$;且 X^2 为 NR^{X2} ,其中 R^{X1} 和 R^{X2} 独立地选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; R^1 为任选被取代的苯基、叔丁基、9-苄基或烯丙基,或其他部分以使得 $\text{R}^1-\text{OC}(=\text{O})-$ 为合适的氮保护基团,特别是叔丁基;且 R^3 为任选被取代的饱和 C_1-C_6 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_6 烷基或任选被取代的 C_3-C_6 杂烷基,特别是 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; R^6 为 C_1-C_6 烷基,特别是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;并且 R^7 为任选被取代的饱和 C_1-C_{20} 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_{20} 烷基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂烷基、任选被取代的 C_2-C_{20} 烯基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂烯基、任选被取代的 C_2-C_{20} 炔基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂炔基、任选被取代的 C_6-C_{24} 芳基、任选被取代的 C_5-C_{24} 杂芳基或任选被取代的 C_3-C_{20} 杂环基,或其他部分以使得 $\text{R}^7-\text{O}-$ 提供合适的羧酸保护基团,特别地, R^7 为 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$,特别地,化合物A和化合物B具有结构:

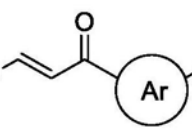


[0813] 1B.一种制备包含具有结构: 任选呈 (R,R-1a)、

盐形式的(R,R)-式1a的组合物的方法,

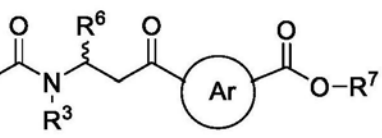
[0814] 其中圈起来的Ar为1,3-亚苯基或5-或6-元含氮1,3-杂亚芳基,在其余位置处任选被取代;

[0815] R^1 为任选被取代的苯基、叔丁基、9-苄基或烯丙基,或其他部分以使得 $\text{R}^1-\text{OC}(=\text{O})-$ 为合适的氮保护基团; R^3 为任选被取代的饱和 C_1-C_8 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_8 烷基或任选被取代的 C_3-C_8 杂烷基; R^6 为任选被取代的 C_1-C_8 烷基;并且 R^7 为任选被取代的饱和 C_1-C_{20} 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_{20} 烷基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂烷基、任选被取代的 C_2-C_{20} 烯基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂烯基、任选被取代的 C_2-C_{20} 炔基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂炔基、任选被取代的 C_6-C_{24} 芳基、任选被取代的 C_5-C_{24} 杂芳基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂环基,或其他部分以使得 $\text{R}^7-\text{O}-$ 提供合适的羧酸保护基团,

[0816] 所述方法包括以下步骤：(a) 使式A： 的化合物与式B：
(A)

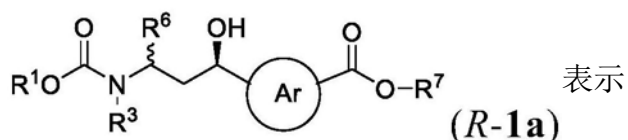
$R^3NHC(O)OR^1$ (B) 的化合物的氨基甲酸酯阴离子在合适的极性非质子溶剂中接触，其中所述接触可有效地实现式B化合物阴离子向式A化合物的氮杂-迈克尔共轭加成；和

[0817] (b) 用布朗斯台德酸淬灭来自所述共轭加成的反应混合物，以形成各自任选呈盐形式的微管缬氨酸中间体的光学异构体混合物，或者包含该混合物或基本上由该混合物组

成的组合物，其中所述光学异构体混合物由式AB： 表
(AB)

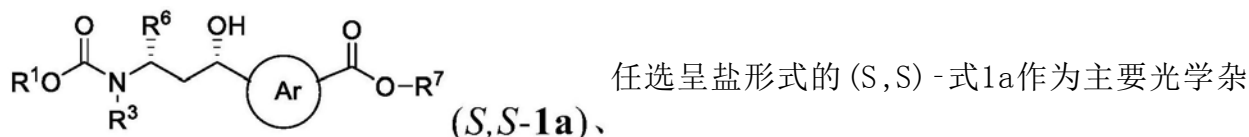
示，

[0818] (c) 使所述光学异构体混合物与合适的手性还原剂接触以形成包含非对映异构体的基本上等摩尔混合物的组合物，其中所述非对映异构体混合物由式R-1a：



[0819] 其中所述组合物还包含为所述非对映异构体的对映异构体的光学杂质的基本上等摩尔混合物；

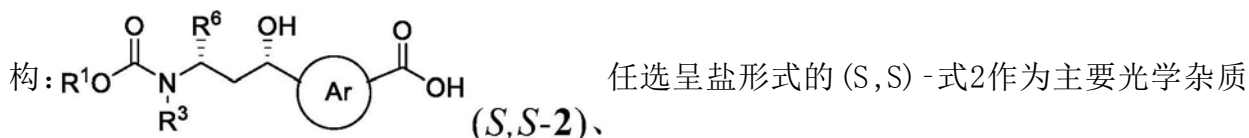
[0820] (c') 从所述式R-1a非对映异构体混合物的组合物分离所述非对映异构体以获得包含(R,R)-式1a作为占主导地位的光学异构体和具有结构：



质的组合物，其中AB、式R-1a、R,R-式1a和(S,S)-式1a的变量基团保持在式A和式B化合物中的先前含义。

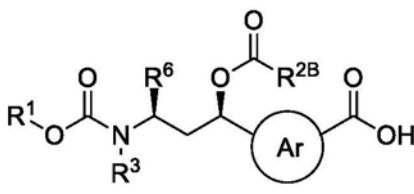
[0821] 2B. 一种用于制备包含任选呈盐形式的(R,R)-式2的组合物，所述方法包括步骤：

[0822] (c) 使由实施方案1的步骤(a)、(b)、(c)和(c')获得的(R,R)-式1a的组合物与合适的水解剂接触以获得任选呈盐形式的(R,R)-式2作为占主导地位的光学异构体和具有结



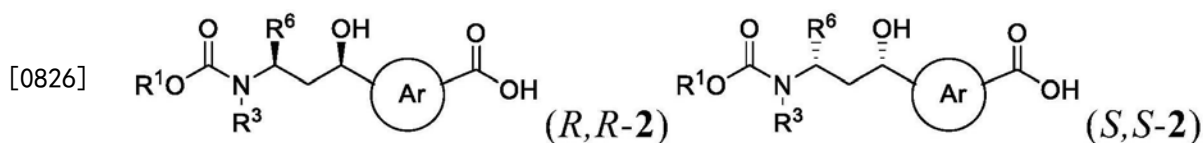
的组合物，

[0823] 其中(R,R)-式2和(S,S)-式2的变量基团保持在式A和式B化合物中的先前含义。

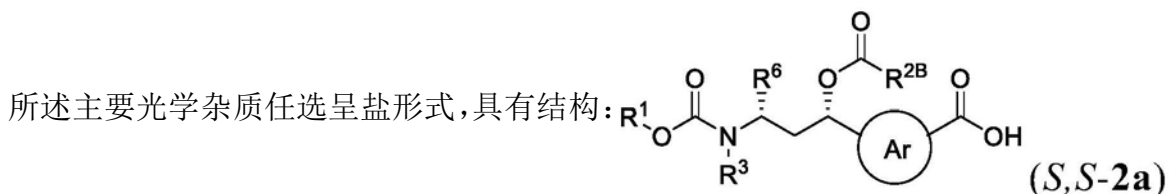
[0824] 3B. 一种用于制备包含具有结构:  (R,R-2a), 任选

呈盐形式的 (R,R) - 式2a的组合物的方法, 所述方法包括以下步骤:

[0825] (c) 使由实施方案1的步骤 (a)、(b)、(c) 和 (c') 获得的 (R,R) - 式1a的组合物与合适的水解剂接触, 以获得包含任选呈盐形式的 (R,R) - 式2作为占主导地位的光学异构体并以 (S,S) - 式2作为主要光学杂质的组合物, 其中所述任选呈盐形式的占主导地位的光学异构体和主要的光学杂质分别具有结构:



[0827] 和步骤 (d): 使如此获得的 (R,R) - 式2的组合物与合适的酰化剂接触以获得包含 (R,R) - 式2a作为占主导地位的光学异构体和 (S,S) - 式2a作为主要光学杂质的组合物, 其中



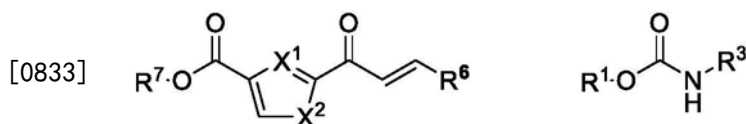
[0828] 其中R^{2B}为任选被取代的饱和C₁-C₆烷基、不饱和C₃-C₈烷基、C₂-C₈烯基或C₂-C₄炔基, 特别是-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH=CH₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)₃、-CH₂C(CH₃)=CH₂、-CH=CH₂或-CHC≡CH, 更特别是-CH₃, 并且其余的变量基团保持在式A和式B化合物中的先前含义。

[0829] 4B. 实施方案2B或3B的方法, 其中来自步骤 (c') 的组合物的光学纯度通过从步骤 (c) 和/或步骤 (d) 获得的组合物大体上或基本上保持。

[0830] 5B. 实施方案1B-4B中任一项的方法, 其中所述步骤 (c') 分离通过硅胶快速色谱法进行。

[0831] 6B. 实施方案1B-5B中任一项的方法, 其中圈起来的Ar为在其余位置处任选被取代的5-元含氮1,3-杂亚芳基。

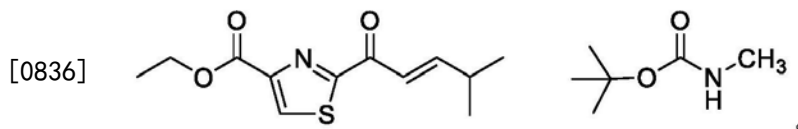
[0832] 7B. 实施方案1B-6B中任一项的方法, 其中步骤 (a) 的化合物A和化合物B分别具有结构:



[0834] 其中, X¹为=N-; 且X²为S、O或N(R^{X2})-, 或者X¹为=C(R^{X1})-; 且X²为NR^{X2}, 其中R^{X1}和R^{X2}独立地选自-H、-CH₃或-CH₂CH₃;

[0835] R¹为任选被取代的苯基、叔丁基、9-苄基或烯丙基, 或为其他部分以使得R¹-OC(=O)-为合适的氮保护基团, 特别是叔丁基; 且R³为任选被取代的饱和C₁-C₆烷基、任选被取代的不饱和C₃-C₆烷基或任选被取代的C₃-C₆杂烷基, 特别是-CH₃或-CH₂CH₂CH₃; R⁶为C₁-C₆烷基,

特别是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;并且 R^7 为任选被取代的饱和 C_1-C_{20} 烷基、任选被取代的不饱和 C_3-C_{20} 烷基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂烷基、任选被取代的 C_2-C_{20} 烯基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂烯基、任选被取代的 C_2-C_{20} 炔基、任选被取代的 C_3-C_{20} 杂炔基、任选被取代的 C_6-C_{24} 芳基、任选被取代的 C_5-C_{24} 杂芳基或任选被取代的 C_3-C_{20} 杂环基,或其他部分以使得 $\text{R}^7-\text{O}-$ 提供合适的羧酸保护基团,特别地, R^7 为 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$,特别地,化合物A和化合物B具有结构:



[0837] 8B. 实施方案1B-7B中任一项的方法,其中所述氨基甲酸酯阴离子通过使式B化合物在合适的极性非质子溶剂中于约 -20°C 至约 -40°C 下与可有效实现式B化合物的氨基甲酸酯官能团的脱保护的受阻碱接触来制备。

[0838] 9B. 实施方案8B的方法,其中所述受阻碱为在THF中的KHMDS。

[0839] 10B. 实施方案8B或9B的方法,其中用于制备氨基甲酸酯阴离子的合适的极性非质子溶剂与用于进行步骤(a)的氮杂迈克尔共轭加成的溶剂相同。

[0840] 11B. 实施方案1B-10B中任一项的方法,其中步骤(a)通过向式B化合物阴离子溶液中添加微管缬氨酸式A中间体的溶液、同时保持约 -20°C 至约 -40°C 的反应温度来进行,其中两种溶液在相同的合适的极性非质子溶剂中。

[0841] 12B. 实施方案1B-11B中任一项的方法,其中所述合适的极性非质子溶剂为二乙醚、THF或二噁烷,或这些溶剂中的两种或三种的混合物,特别是THF。

[0842] 13B. 实施方案1B-12B中任一项的方法,其中步骤(b)淬灭通过向步骤(a)的反应混合物中添加50%的AcOH/水来进行。

[0843] 14B. 实施方案1B-13B中任一项的方法,其中所述手性还原剂为通过使 BH_3-DMS 在THF中与合适的手性配体、特别是(S)-(-)-CBS接触而制得的手性噁唑硼烷。

[0844] 15B. 实施方案14B的方法,其中步骤(c)在弱配位的极性非质子溶剂中通过以下方式进行:使 BH_3-SMe_2 的溶液与(S)-(-)-CBS配体的溶液在约 -10°C 至约 4°C 之间的温度下混合,然后搅拌约5min至约30min以形成期望的手性还原剂,然后将该手性还原剂冷却到约 -20°C 至约 -50°C 之间,此时在基本上保持该手性还原剂的原始温度的同时加入式AB微管缬氨酸中间体混合物的溶液,然后搅拌所得反应混合物直至式AB微管缬氨酸中间体的消耗大体上或基本上完全。

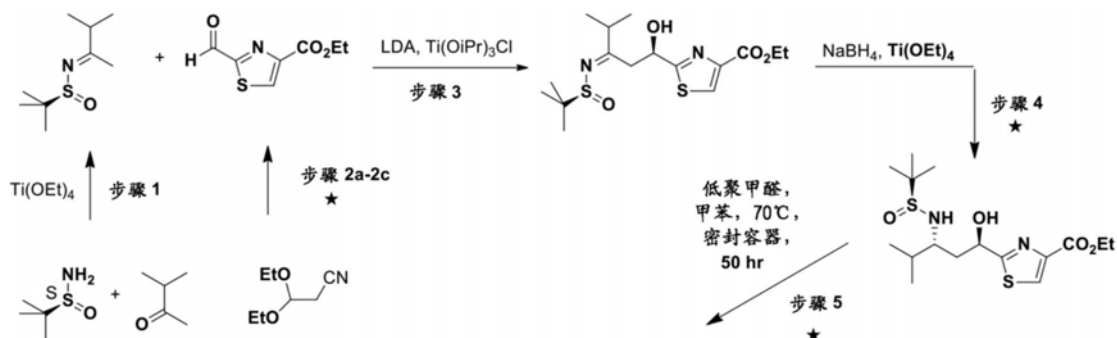
[0845] 16B. 实施方案14B的方法,其中步骤(c)在THF中通过以下方式进行:使 BH_3-SMe_2 的溶液与摩尔过量约5%至约10%之间的(S)-(-)-CBS配体的溶液在约 -4°C 或约 0°C 之间的温度下混合,然后搅拌约15min或约10min以形成期望的手性还原剂,然后将该手性还原剂冷却到约 -40°C ,此时在基本上保持该手性还原剂的原始温度的同时加入式AB微管缬氨酸中间体混合物的溶液,然后搅拌所得反应混合物直至式AB微管缬氨酸中间体的消耗大体上或基本上完全。

[0846] 实施例

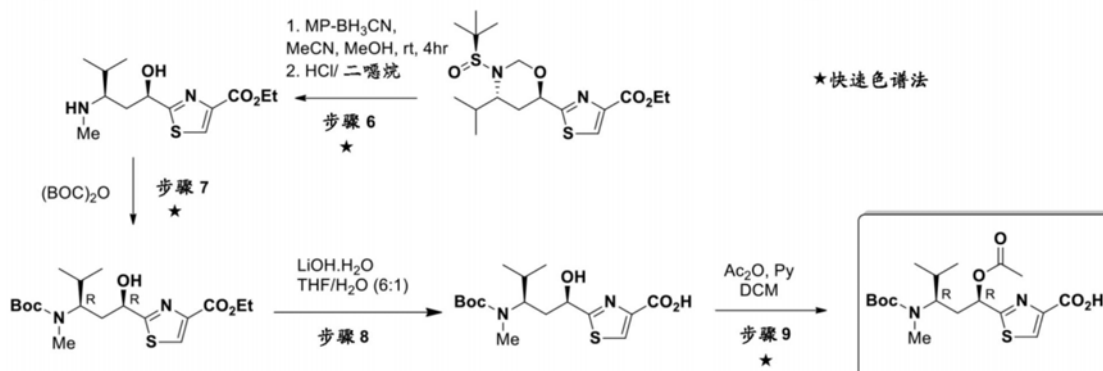
[0847] 一般反应方案

[0848] 方案1和2分别示出了:从市售材料开始,通过文献描述的途径和涉及过渡(II)金属催化的氮杂-迈克尔反应的当前途径制备BOC保护的微管缬氨酸。

[0849] 方案1. 根据文献先例制备BOC-保护的微管缬氨酸:

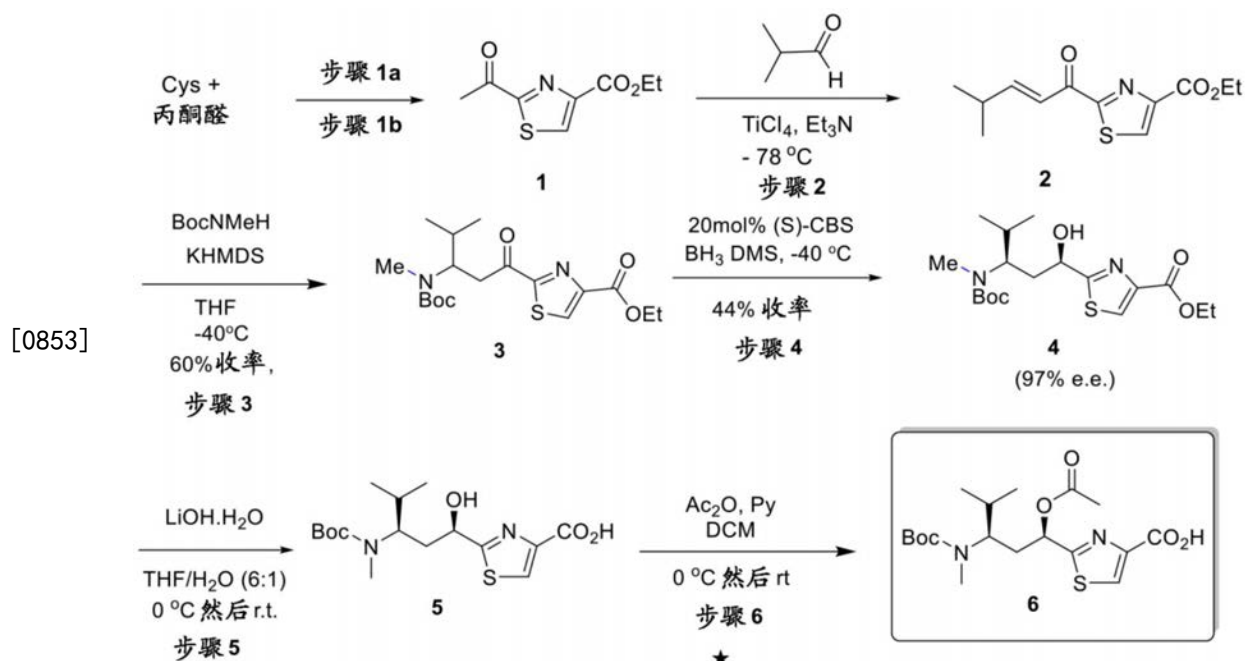


[0850]



[0851] 方案1一直到步骤6的制备去乙酰基-微管缬氨酸乙酯的反应序列见述于Ellman et al. J. Org. Chem. (2008) 73:4326-4396, 其步骤3的原料2-甲酰基噻唑-4-羧酸乙酯使用 Inami, K. and Shiba, T. Bull. Chem. Soc. (Jpn) (1985) 58:352-360的方法从市售二乙氧基乙腈和3-溴丙酮酸酯分3步(步骤2a-2c)制备(总收率78%), 如Ellman et al. J. Amer. Chem. Soc. (2006) 128:16018-16019所报道。该噻唑中间体的制备需要快速色谱法来纯化中间体2-(二乙氧基甲基)-4-噻唑羧酸乙酯。然后2-((1R,3R)-3-((叔丁氧基羰基)(甲基)-氨基)-1-羟基-4-甲基戊基)噻唑-4-羧酸乙酯(BOC-保护的微管缬氨酸)的制备需要步骤6提供的去乙酰基-微管缬氨酸乙酯的仲胺的BOC保护, 接着是乙酯的水解和羟基基团的酰化(步骤7-9)。因此, 方案1需要从市售材料开始的10个步骤来提供BOC-保护的微管缬氨酸。

[0852] 方案2. 使用N-烷基-氨基甲酸酯阴离子通过无过渡金属的氮杂-迈克尔共轭加成反应来制备BOC-保护的微管缬氨酸化合物。



[0854] 方案2的步骤2中, 中间体(E)-2-(4-甲基戊-2-烯酰)噻唑-4-羧酸乙酯(2)按Zanda et al. *Angew. Chem. Int' l. Ed.* (2007) 46:3526-3529的方法通过异丁醛与2-乙酰基噻唑-4-羧酸乙酯(1)的缩合制备。噻唑原料从半胱氨酸和丙酮醛开始分2步(步骤1a和1b)获得(总收率52%), 如Zanda等人所报道。因此, 方案2涉及从市售材料开始的7个步骤, 而相比之下方案1则需要10个步骤。

[0855] 方案2的步骤3中Boc-NHMe的氨基甲酸酯阴离子向化合物2的氮杂-迈克尔共轭加成提供外消旋的2-(3-((叔丁氧基羰基)-(甲基)氨基)4-甲基戊酰)噻唑-4-羧酸乙酯(3)。方案2的步骤4的化合物3的手性酮还原在随后通过快速色谱法去除不期望的非对映异构体后, 提供非对映异构醇2-((1R, 3R)-3-((叔丁氧基羰基)(甲基)-氨基)-1-羟基-4-甲基戊基)噻唑-4-羧酸乙酯(4)。相比之下, 使用步骤1的(S)-亚砷作为手性辅助剂获得了方案1的步骤6中期望的(R,R)-非对映异构体, 该手性辅助剂必须以化学计量量使用。

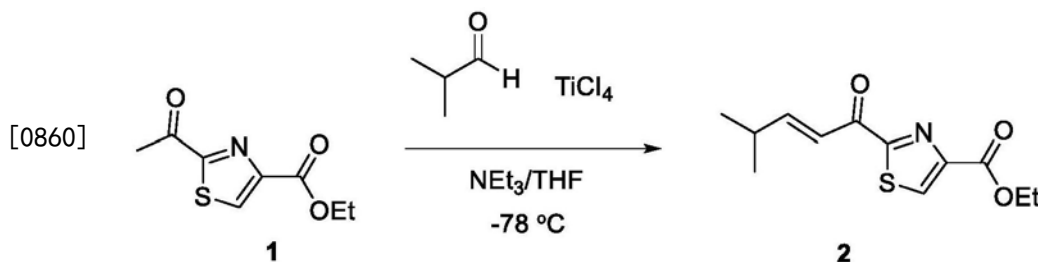
[0856] 手性配体(S)-CBS即(S)-(-)-2-(二苯基羟基甲基)吡咯烷的制备及其与 $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ 结合用于酮的立体选择性还原见述于Corey et al. *J. Amer. Chem. Soc.* (1987), 109:5551-5553。该手性配体及适合于方案2中的立体选择性还原以制备微管缬氨酸类似物的其他手性配体在Corey et al. *Angew. Chem, Int' l. Ed.* (1998) 37:1986-2012中有进一步描述。

[0857] 来自方案1的步骤6的去乙酰基-微管缬氨酸乙酯总收率据报道为40%; 然而, 反应规模使得仅获得约150mg。放大到克级规模被证明更麻烦, 密封管反应需要在85°C下进行12天(收率77%)。通过提高温度(125°C, 60hr)来加快反应时间以便更符合制造要求的尝试由于收率显著降低(41%)而被证明失败。此外, 保护仲胺以允许乙酰化来提供BOC-保护的微管缬氨酸的尝试导致令人失望的55%的收率。

[0858] 除了密封管反应的麻烦外, 如上所述, 在方案1中, 还会在步骤7的中间体2-((1R, 3R)-1-羟基-4-甲基-3-(甲基氨基)戊基)噻唑-4-羧酸乙酯(去乙酰基-微管缬氨酸乙酯)的BOC保护过程中发生材料的最大损失。不受理论的束缚, 但据信在引入BOC保护基团(其应为直接的保护步骤)的反应序列后期这样大量的损失是由于逆氮杂-迈克尔反应。如方案2的步骤2中所示, 正向的该氮杂-迈克尔反应允许在反应序列的早期直接引入BOC-保护的甲基

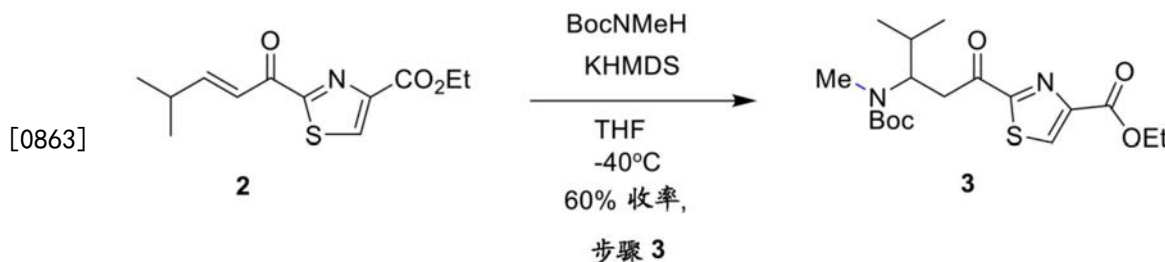
氨基部分。虽然在步骤3中存在(E)-2-(4-甲基戊-2-烯酰)噻唑-4-羧酸酯向外消旋-2-(3-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)4-甲基戊酰)噻唑-4-羧酸乙酯的不完全转化,但材料的损失在较短的反应序列中较早地发生,使得按方案2制备的2-((1R,3R)-3-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-1-羟基-4-甲基戊基)噻唑-4-羧酸乙酯(BOC-保护的微管缬氨酸)的总收率为15.9%,相比之下,方案2为5.3%,当以多个克的规模进行时。此外,除了不能放大方案1的密封管反应和BOC保护过程中的材料损失外,方案2从制造角度来看也是不切实际的,因为总共需要7次色谱纯化。

[0859] 一般信息。所有市售无水溶剂均无需进一步纯化即使用。硅胶色谱法在CombiFlash Rf+系统上进行。所有市售无水溶剂均无需进一步纯化即使用。硅胶色谱法在CombiFlash Rf+系统上进行。分析HPLC用Agilent 1200 HPLC使用Phenomenex Kinetex XB-C18 RP柱(150×4.5mm,2.6μm)、PN:00F-4496-E0在环境温度下进行,在240nm下检测,用35分钟内从5%至95%的乙腈/水(0.1%甲酸)的线性梯度(方法A)洗脱或用15分钟内从25%至90%的乙腈/水(0.1%甲酸)的线性梯度(方法B)洗脱(1.0mL/min)。手性分析色谱法在Agilent 1260 HPLC上使用Chiral pak IB-3(4.6×150mm,3μm)柱在环境温度下进行,在220nm下检测,用60:40的水:乙腈(0.1%甲酸)的等度梯度洗脱(流速=1.0mL/min)达30分钟(方法C)。



[0861] 实施例1:(E)-2-(4-甲基戊-2-烯酰)噻唑-4-羧酸乙酯。

[0862] 于0℃下向2-乙酰基噻唑-4-羧酸乙酯(1,11.6g,58.2mmol)在干燥的THF(200mL)中的溶液中缓慢加入TiCl₄在甲苯中的1N溶液(128mL,128mmol)。混合物于0℃下搅拌30min。将溶液冷却至-78℃。于-78℃下逐滴加入纯净的Et₃N(18mL,535mmol)。在-78℃下继续搅拌10min。逐滴加入异丁醛(6.5mL,2.3mmol)。将反应混合物于-78℃下搅拌1h,此时让溶液温热至室温。用50%的饱和NH₄Cl水溶液、然后用EtOAc淬灭反应。水相用EtOAc萃取五次。收集有机相并用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过快速柱纯化,得到9.2g呈黄色油的标题化合物(2,分离收率63%)。¹H NMR与文献(J.Org.Chem.2016,81,10302-10320)一致,MS[M+H]⁺m/z=254.0598(实测)。

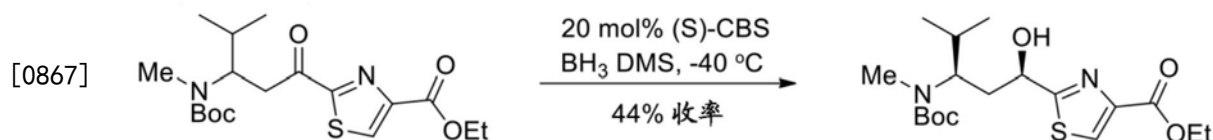


[0864] 实施例2:2-(3-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)4-甲基戊酰)噻唑-4-羧酸乙酯。

[0865] 向13.4mL甲基氨基甲酸叔丁酯(102.9mmol,200mol%)在200mL THF中的-40℃溶

液中逐滴加入100mL KHMDS (1M, 在THF中, 102.9mmol, 200mol%)。在-40℃下向该反应溶液中逐滴加入13g的(E)-2-(4-甲基戊-2-烯酰)噻唑-4-羧酸乙酯(2, 51.4mmol, 100mol%)/100mL THF。其后, 将反应于-40℃下再搅拌2h。然后用52mL 50%的AcOH/H₂O淬灭该溶液并温热至室温。向经淬灭的反应混合物中加入水。收集分离的有机层, 用Na₂SO₄干燥并过滤。真空蒸发滤液, 提供11.8g标题化合物。

[0866] ¹H NMR与其结构一致。MS [M+Na]⁺m/z=407.1250 (实测)。HPLC (方法B): t_R=11.7min。



[0868] 实施例3: 2-((1R,3R)-3-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-1-羟基-4-甲基戊基)噻唑-4-羧酸乙酯。

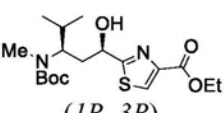
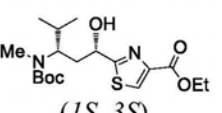
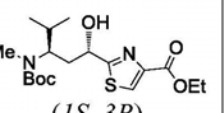
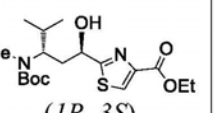
[0869] 于0℃下向(S)-CBS催化剂(1.0M, 在THF中, 3.74mL, 3.74mmol)在THF(130mL)中的溶液中加入BH₃·SMe₂(2.0M, 在THF中, 9.85mL, 19.68mmol)。搅拌10min后, 将所得反应混合物冷却至-40℃, 此时加入2-(3-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-4-甲基戊酰)噻唑-4-羧酸乙酯(7.2g, 18.75mmol)在THF(65mL)中的溶液, 然后搅拌18h, 同时让温度逐渐升高至室温。然后用MeOH(130mL)淬灭反应并减压除去溶剂。残余物通过快速色谱纯化法纯化, 得到3.27g(分离收率44%, 97.3% e.e.)的呈油的标题(1R,3R)-非对映异构体。MS [M+Na]⁺m/z=409.1461 (实测), 其也提供了纯化形式的(1R,3S)-非对映异构体。通过手性色谱法和旋光法对这两种非对映异构体的光学表征为如下。

[0870] HPLC (方法C): t_R(1R,3R)=17.2min, [α]^{21.6}_D(c=10, MeCN)-7.7度; t_R(1R,3S)=7.7min (方法C), [α]^{21.6}_D(c=10, MeCN)+37.3度。

[0871] 快速色谱法前后标题化合物(1R,3R)-BOC-去乙酰基-Tuv-OEt及其光学异构体的百分比含量示于下表2中。

[0872] 表2: BOC-去乙酰基-Tuv-OEt的光学异构体的相对(%)量

[0873]

	 (1R, 3R)	 (1S, 3S)	 (1S, 3R)	 (1R, 3S)
粗制	49.35	0.675	0.675	49.35
经分离	98.65	1.35	0	0

[0874] 通过先前报道的立体选择性途径(J.Org.Chem.2008,73:4362-4369)的扩展制备的(1R,3R)-BOC-去乙酰基-Tuv-OEt根据分析手性色谱法与表2中示出的主要的经分离光学异构体相同,¹H-NMR谱也是如此。

[0875] 为了对粗产物中发现的表2的两种次要光学杂质进行光学表征, 将2-(3-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-4-甲基戊酰)-噻唑-4-羧酸乙酯用(R)-CBS还原以获得作为主要光学产物的这些化合物。在去除其相应的对映异构体后这两种分离的非对映异构体的光学表征为如下:

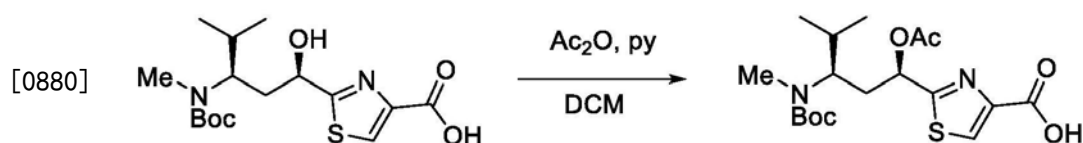
[0876] HPLC (方法C): t_R(1S,3R)=7.7min.; t_R(1S,3S)=12.1min (方法C), [α]^{21.9}_D(c=

10, MeCN) +7.6度。



[0878] 实施例4: 2-((1R,3R)-3-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-1-羟基-4-甲基戊基)噻唑-4-羧酸。

[0879] 于0℃下向2-((1R,3R)-3-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-1-羟基-4-甲基戊基)噻唑-4-羧酸乙酯(1.4g, 3.7mmol)在THF(26mL)中的溶液中加入LiOH一水合物(0.19g, 4.4mmol)在水(5mL)中的溶液。将所得反应溶液逐渐温热至室温,持续16h,然后用饱和KHSO₄淬灭并用EtOAc稀释。收集有机相并用EtOAc将剩余的水相萃取两次。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,然后用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗制标题化合物(1.3g, 分离收率96%)。



[0881] 实施例5: 2-((1R,3R)-1-乙酰氧基-3-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-4-甲基戊基)噻唑-4-羧酸。

[0882] 于0℃下向2-((1R,3R)-3-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-1-羟基-4-甲基戊基)噻唑-4-羧酸(3.51mmol)在DCM(25mL)中的溶液中加入吡啶(1.5mL, 18.42mmol), 5分钟加完。向该溶液中加入Ac₂O(1.5mL, 16.84mmol), 10分钟加完。移走冰浴, 并让反应溶液温热至室温, 持续16h。于0℃下向反应混合物中逐滴加入水(10mL)。然后移走冰浴, 并将反应混合物于RT下剧烈搅拌1小时。用DCM(10mL)稀释溶液。收集有机层。水相用DCM萃取三次。有机相用10%的柠檬酸溶液、然后用水萃取。用无水Na₂SO₄干燥有机层, 过滤并浓缩, 得到粗制材料。通过快速色谱法纯化该粗制材料, 得到1.215g呈白色泡沫的标题化合物(BOC-Tuv-OH)(收率86%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)与对BOC-Tuv-OH(Columbo, R. et al. J. Org. Chem. (2016) 81:10302-10320)所报道的一致; [M+H]⁺m/z=400.9301(实测), HPLC(方法A): t_R=19.24分钟。