(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202090670 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.28

(22) Дата подачи заявки
2018.09.07

(51) Int. Cl. ***C07D 417/12*** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C07H 15/26 (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01)
C07K 5/117 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61K 47/64 (2017.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТУБУЛИЗИНОВ И ИХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(31) **62/556,234**
(32) **2017.09.08**
(33) **US**
(86) **PCT/US2018/050095**
(87) **WO 2019/051322 2019.03.14**

(71) Заявитель:
СИЭТЛ ДЖЕНЕТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
У Кунь-Лян, Цзинь Цинву, Даблдэй Вендел (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к улучшенным способам получения соединений тубулизина, соединениям лекарственного линкера тубулизина и их промежуточным соединениям.

202090670 A1

202090670 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-561317EA/045

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТУБУЛИЗИНОВ И ИХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

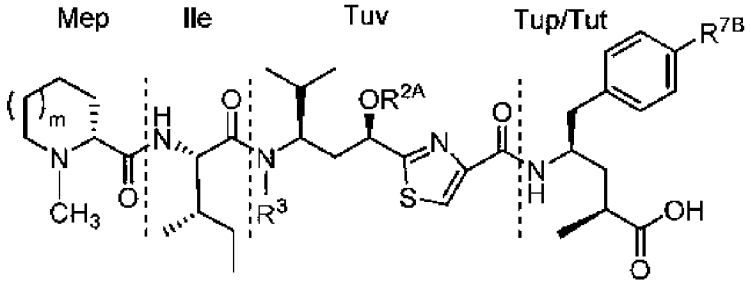
[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет временной заявки на патент США 62/556234, поданной 8 сентября 2017 года, которая полностью включена в настоящее описание в качестве ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к способам синтеза соединений тубулизина, содержащих замещение на амидном атоме азота тубувалинового компонента, и их промежуточных соединений.

[0003] Тубулизины представляют собой класс мощных цитостатических агентов, которые проявляют свою активность через ингибирование полимеризации тубулина. Существующие в живой природе тубулизины представляют собой линейные тетрапептиды, состоящие из N-метил-D-пипеколиновой кислоты (Mep), изолейцина (Ile), тубувалина (Tuv), не встречающейся в природе аминокислоты и тубутирозина (Tut, аналог тирозина) или тубуфенилаланина (Tup, аналог фенилаланина), которые являются не встречающимися в природе аминокислотами, как показано в формуле T:

[0004]



(T).

[0005] Тубулизины были исследованы как потенциальные химиотерапевтические средства для лечения рака и в качестве полезных соединений в конъюгатах «лиганд-лекарственное средство» (ligand-drug conjugates - LDC). Тубулизины, содержащие N-замещенный тубувалин, представляют особый интерес вследствие их активности (Sasse, F. et al. *J. Antibiot. (Tokyo)* (2000) 53(9): 879-885). Разработка N-замещенных аналогов и способов получения более эффективных препаратов имеет клиническое значение.

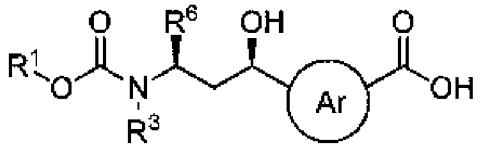
[0006] Обычно N-замещенные тубулизины собирают посредством синтеза пептидов, исходя из N-замещенных производных тубувалина. Типичный способ получения таких промежуточных соединений тубувалина и соответствующих соединений тубулизина представлен в публикации Patterson et al. “Expedient Synthesis of *N*-Methyl Tubulysin Analogues with High Cytotoxicity” *J. Org. Chem.* (2008) 73(12): 4362-4369.

[0007] Способы синтеза соединений тубулизина, содержащих замещение на амидном атоме азота тубувалинового компонента, описанные в литературе на сегодняшний

день, включают несколько стадий, которые трудно поддаются масштабированию. Таким образом, в данной области техники существует потребность улучшения способов получения N-замещенного тубувалина для получения соединений тубулизина. Описанные в настоящем изобретении способы направлены на удовлетворения этой потребности.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

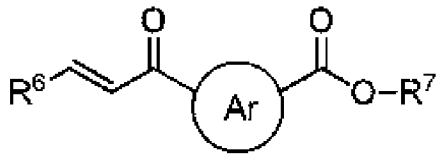
[0008] Основным вариантом осуществления настоящего изобретения является способ получения соединения тубувалина формулы **2**:



(2),

[0009] или композиции, содержащей или по существу содержащей указанное соединение, необязательно в форме соли, где циклический Ar представляет собой 1,3-фенилен или азотсодержащий 5- или 6-членный 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях; R^1 представляет собой трет-бутил, 9-флуоренил, аллил, необязательно замещенный фенил или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O) представляет собой подходящую защитную группу атома азота; R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил; и R^6 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил,

[0010] причем указанный способ включает стадии (a) контактирования промежуточного соединения тубувалина формулы A:



(A),

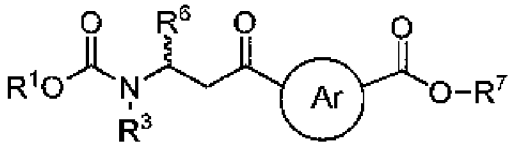
[0011] необязательно в форме соли, где R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкилинил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7-O- образует подходящую защитную группу для группы карбоновой кислоты,

[0012] с соединением формулы **B**:

$R^3NHC(=O)OR^1$ (**B**)

[0013] в подходящем полярном апротонном растворителе в присутствии подходящего катализатора переходного металла (II) или катализатора переходного металла (III), в частности содержащего переходный металл, выбранный из группы, состоящей из

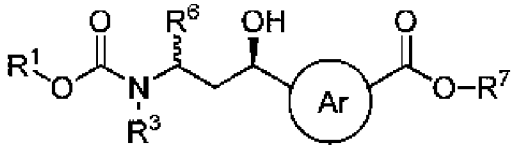
Cu(II), Zn(II) и Yb (III), для получения смеси двух энантиомерных промежуточных соединений тубувалина, представленных формулой **AB**:



(AB),

[0014] или композиции, включающей и по существу состоящей из этих энантиомерных промежуточных соединений, каждое из которых необязательно в форме соли; и

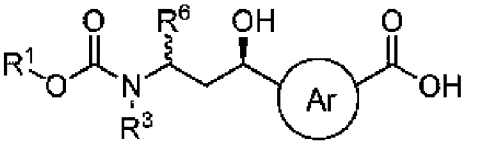
[0015] (b) контактирования энантиомерных промежуточных соединений тубувалина формулы **AB** или композиции, включающей или по существу состоящей из этих промежуточных соединений, каждое из которых необязательно в форме соли, с подходящим восстановителем, в частности с хиральным восстановителем, для получения смеси двух диастереомерных соединений тубувалина, каждое из которых необязательно в форме соли, представленных структурной формулой *R*-**1a**:



(*R*-1a),

[0016] или композиции, включающей указанные диастереомеры или их соли или по существу состоящей из этих диастереомеров или их солей; и

[0017] (c) контактирования смеси диастереомеров формулы *R*-**1a** или композиции, включающей указанную смесь или по существу состоящей из этой смеси, с подходящим реагентом гидролиза для получения смеси двух диастереомерных соединений тубувалина, каждое необязательно в форме соли, представленных формулой *R*-**2**:



(*R*-2),

[0018] или композиции, включающей указанные диастереомеры или их соли или по существу состоящей из этих диастереомеров или их солей, где переменные группы формул **A**, **B** и **AB** принимают значения, определенные для формулы **2**.

[0019] Другие принципиальные варианты осуществления относятся к способам получения композиции тубувалина, включающей или по существу состоящей из диастереомера, представленного формулой *R*-**1a** или формулой *R*-**2,** необязательно в форме соли, в качестве преобладающего оптического изомера, где R^6 находится в *R*-конфигурации, которая описана как (*R, R*)-формула **1a** или (*R, R*)-формула **2**, соответственно, где композиция содержит диастереомерную примесь или ее соль в количестве не более примерно 10% масс./масс., предпочтительно не более примерно 5% масс./масс., более предпочтительно не более примерно 1% масс./масс. или примерно 0,5%

масс./масс. из расчета на общее количество оптических изомеров формулы **1a** или формулы **2**, присутствующих в композиции, которая относится к этим диастереомерам и их соответствующим энантиомерам, или по существу свободна от диастереомера, в котором R^6 в формуле *R*-**1a** или формуле *R*-**2** находится в *S*-конфигурации, которая обозначена в настоящем изобретении как (*R, S*)-формула **1a** или (*R, S*)-формула **2**, соответственно, и в основном или по существу свободна от соответствующего энантиомера, который обозначен как соединение (*S, R*)-формулы **1a** или (*S, R*)-формулы **2**, каждый необязательно в форме соли, и необязательно содержащая в качестве основной опической примеси энантиомер преобладающего оптического изомера, который описан как соединение (*S, S*)-формулы **1a** или (*S, S*)-формулы **2**, соответственно, или его соль. Родственные варианты осуществления относятся к оптическим изомерам формулы **1a** и формулы **2**, каждому в очищенной форме, которые могут применяться в качестве аналитических стандартов для разработки других способов стереоселективного получения соединений тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** или (*R, R*)-формулы **2**, которые могут быть получены из него гидролизом.

[0020] Другие основные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам получения из соединений тубувалина формулы *R*-**1a** или формулы *R*-**2** соединений родственной структуры, в которых другой O-связанный заместитель замещает гидроксильную группу. Эти варианты осуществления включают замену гидроксильной группы в формуле *R*-**1a** группой простого эфира $-OR^2$, где R^2 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный C_2-C_8 алкенил или необязательно замещенный C_2-C_8 алкинил, или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой $-CH_2R^{2C}$, где R^{2C} представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 простой эфир, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 простой эфир, необязательно замещенный C_2-C_8 алкенил или необязательно замещенный C_2-C_8 алкинил, с последующим гидролизом защитной группы карбоновой кислоты, которая обеспечена $-OR^1$, и дополнительно включают варианты осуществления, в которых гидроксильная группа в формуле **2** подвергается замещению сложноэфирным заместителем формулы $-OR^{2A}$, где R^{2A} представляет собой $R^{2B}C(=O)-$, где R^{2B} представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный C_2-C_8 алкенил или необязательно замещенный C_2-C_8 алкинил.

[0021] Кроме того, другие основные варианты осуществления относятся к фармацевтическим композициям лекарственного линкера (Drug Linker), в которых соединения композиции содержат лекарственное звено кватернизованного тубулизина и которые получают из композиций тубувалина, а также к композициям конъюгата лиганд-лекарственное средство, полученных из них.

[0022] Эти и другие варианты осуществления настоящего изобретения описаны более подробно в разделах «Подробное описание изобретения» и «Формула изобретения».

Подробное описание изобретения

[0023] Общие положения

[0024] Настоящее изобретение основано, частично, на обнаружении того факта, что аналоги тубувалина могут быть получены с использованием в значительно упрощенной последовательности стадий синтеза из коммерчески доступных исходных веществ, что значительно сокращает синтез. В частности, настоящее изобретение относится к производным тубувалина, которые легко синтезируются с использованием реакции присоединения Михаэля, катализируемой переходным металлом (II), посредством которой вводится соответствующим образом защищенный вторичный амин в качестве предшественника тубувалина, без необходимости применения инертной атмосферы и трудно контролируемых условий реакции, увеличивая таким образом выход реакции и сокращая общее время реакции. Таким образом, настоящее изобретение дополнительно обеспечивает улучшенные способы получения некоторых соединений тубулизина и родственных соединений лекарственных линкеров, а также конъюгатов лиганд-лекарственное средство.

[0025] 1. Определения

[0026] Если в контексте не указано или не подразумевается иное, термины, используемые в настоящем описании, имеют значения, определенные ниже. Если иное не противопоказано или не подразумевается, например, включением взаимоисключающих элементов или вариантов, в этих определениях и в данном описании артикли “a” и “an” означают единственное число или множественное число, а термин «или» представляет собой «и/или», если это допускает контекст. Таким образом, как это представлено в описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа с артиклями “a”, “an” и “the” включают ссылки на множественное число, если контекст явно не диктует иное.

[0027] В различных местах в настоящем описании, например в любых раскрытых вариантах осуществления или в формуле изобретения, даются ссылки на соединения, композиции или способы, которые «включают» (compise) один или несколько указанных компонентов, элементов или одну или несколько стадий. Варианты осуществления изобретения также конкретно включают (include) указанные соединения, композиции или способы, которые являются указанными компонентами, элементами, способами или которые состоят (consist of) или по существу состоят (consist essentially of) из этих указанных компонентов, элементов или стадий. Например, раскрытые композиции, устройства, изделия производства или способы, которые «включают» компонент или стадию, являются открытыми, и они включают дополнительный(е) компонент(ы) или стадию(и) или читаются как композиции или способы с дополнительным(и) компонентом(ами) или стадией(ями). Однако эти термины не охватывают неперечисленные элементы, которые разрушили бы функциональность раскрытых композиций, устройств, изделий производства или способов по их прямому назначению. Термин «включающий в себя» (comprised of) используется взаимозаменяемо с термином «включающий» (comprising) и указанные термины заявлены как эквивалентные. Аналогично, описанные композиции, устройства, изделия или способы, которые «состоят из» компонента или

стадии, являются закрытыми, и они не будут включать в себя или читаться как композиции или способы, содержащие значительные количества дополнительного(ых) компонента(ов) или дополнительную(ые) стадию(и). При этом, термин «по существу состоящий из» допускает включение неуказанных элементов или стадий, которые не имеют существенного влияния на функциональность описанных композиции, устройства, изделия или способов по их прямому назначению, как дополнительно определено в настоящем описании. Заголовки разделов, используемые в данном описании, предназначены только организационных целей и не должны быть рассматриваться как ограничивающие предмет описания. Если не указано иное, применяются традиционные методы масс-спектроскопии, ЯМР, ВЭЖХ, химии белка, биохимии, технологии рекомбинантной ДНК и фармакологии.

[0028] Термин «примерно», когда используется в настоящем описании с числовым значением или диапазоном значений, описывающим конкретное свойство соединения или композиции, указывает на то, что значение или диапазон значений может отклоняться в той степени, которая рассматривается специалистом в данной области техники как приемлемая при описании определенного свойства. Приемлемые отклонения включают такие отклонения, которые находятся в пределах точности эксперимента или точности измерения прибора(ов), используемого(ых) при измерении, определении или дифиниции конкретного свойства. В частности, термин «примерно» при использовании в настоящем контексте показывает, что числовое значение или диапазон значений может отклоняться от приведенного значения или диапазона значений на 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% или 0,01%, обычно на от 10% до 0,5%, более типично на от 5% до 1%, описывая, тем не менее, конкретное свойство.

[0029] Что касается нижнего индекса p, который означает среднее число фрагментов лекарственных линкеров в композиции конъюгата лиганд-лекарственное средство, как дополнительно определено в настоящем описании, термин «примерно» отражает общепринятую неопределенность в данной области техники для определения этого значения из распределения соединений конъюгата лиганд-лекарственное средство в пределах этой композиции, как определено стандартными методами гель-хроматографии, хроматографии гидрофобного взаимодействия (hydrophobic interaction chromatography - HIC) или ВЭЖХ-МС.

[0030] Термины «по существу сохраняет», «по существу сохраняя» и т.п., используемые в настоящем описании, относятся к свойству, характеристике, функции или активности соединения, композиции или функциональной группе соединения или части композиции, изменение которых не может быть обнаружено или находится в пределах экспериментальной погрешности определения указанных активности, характеристики или свойства соединения или композиции или функциональной группы соответствующей структуры.

[0031] Термин «в основном сохраняет», «в основном сохраняя» и подобные термины, используемые в настоящем описании, относятся к измеренному значению физического свойства или характеристики соединения, композиции или фрагмента,

которые могут статистически отличаться от определения указанного физического свойства другого соединения, другой композиции или другого фрагмента родственной структуры, когда такое различие не приводит к статистически значительному тли значимому отличию в биологической активности или фармакологическом свойстве при оценке в подходящей биологической тест-системе указанной активности или указанного свойства (то есть, биологическая активность или свойство по существу сохраняется). Таким образом, выражение «в основном сохраняет» указывает на эффект, который физическое свойство или характеристика соединения или композиции оказывает на физико-химические или фармакологического свойства или биологическую активность, явно связанные с этим физическим свойством или характеристикой.

[0032] Термин «пренебрежимо» или «пренебрежимо малая», когда используется в настоящем описании, представляет собой количество примеси ниже уровня количественного определения с помощью ВЭЖХ-анализа и, если оптические примеси присутствуют, которое составляет от примерно 0,5% до примерно 0,1% масс./масс. композиции, которую она загрязняет. В зависимости от контекста, в качестве альтернативы, эти термины могут означать, что статистически значимые различия между измеренными значениями или результатами не наблюдались или находятся в пределах экспериментальной погрешности измерительных приборов, используемых для определения этих значений. Пренебрежимо малые различия в значениях параметра, определенного экспериментально, не подразумевают, что примесь которая характеризуется этим параметром, присутствует в пренебрежимо малом количестве.

[0033] Термины «преимущественно содержащий», «преимущественно включающий» и т.п. термины, когда используются в настоящем описании, относятся к основному компоненту смеси. Когда смесь представляет собой смесь двух компонентов, то основной компонент составляет более 50% по массе смеси. В смеси трех или большего количества компонентов преобладающим компонентом является тот, который присутствует в наибольшем количестве в смеси и может составлять или не составлять большую часть массы смеси.

[0034] Термин «электроноакцепторная группа», когда используется в настоящем описании, относится к функциональной группе или электроотрицательному атому, которые оттягивают плотность электронов от атома, к которому присоединены, за счет индукции и/или через резонанс, в зависимости от того, что в большей степени доминирует (то есть функциональная группа или атом могут быть электронодонорными через резонанс, но в целом могут быть электроноакцепторными за счет индукции), и имеют тенденцию стабилизировать анионы или электронно-обогащенные фрагменты. Эффект оттягивания электронов обычно передается индуктивно, хотя и в ослабленной форме, другим атомам, присоединенным к связанному атому, на котором создается дефицит электронов электроноакцепторной группой (ЭАГ) с уменьшением таким образом электронной плотности на более удаленном реакционном центре.

[0035] Электронноакцепторная группа (ЭАГ) обычно выбирается из группы,

состоящей из -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, $-NH_3^+$, $-N(R')(R^{op})$, $-N(R^{op})_3^+$ и их солей в каждом конкретном случае, где X представляет собой -F, -Br, -Cl или -I, R^{op} в каждом случае независимо выбран из группы, описанной ранее для дополнительных заместителей, а в некоторых аспектах независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила и фенила, R' представляет собой водород, R^{op} выбран из группы, представленной для необязательных заместителей, и в некоторых аспектах представляет собой C_1-C_{12} алкил, C_1-C_8 алкил, C_1-C_6 алкил или C_1-C_4 алкил. ЭАГ также может представлять собой арил (например, фенил) или гетероарил, в зависимости от его замещения, и некоторые электронодефицитные гетероарильные группы (например, пиридин). Таким образом, в некоторых аспектах термин «электроноакцепторная группа» также включает электронодефицитные C_5-C_{24} гетероарилы и C_6-C_{24} арилы, которые являются электронодефицитными вследствие замещения электроноакцепторными заместителями. Более типично, электроноакцепторная группа независимо выбрана из группы, состоящей из -C(=O), -CN, $-NO_2$, $-CX_3$ и -X, где -X представляет собой атом галогена, обычно выбранный из группы, состоящей из атомов -F и -Cl. В зависимости от его заместителей, необязательно замещенный алкильный фрагмент также может представлять собой электроноакцепторную группу и, таким образом, в таких случаях будет охвачен термином «электронакцепторная группа».

[0036] Термин «элетронодонорная группа», когда используется в настоящем описании, относится к функциональной группе или электроположительному атому, увеличивающим электронную плотность на атоме, к которому присоединены, индуктивно и/или через резонанс, в зависимости от того, что является более доминирующим (то есть функциональная группа или атом может быть электронно-акцепторной или электронно-акцепторным индуктивно, но в целом может быть электроннодонорной или электроннодонорным через резонанс), и имеют тенденцию стабилизировать катионы или системы, обедненные электронами. Электронодонорный эффект обычно передается через резонанс другим атомам, присоединенным к связанному атому, на котором создается избыток электронов донорной группой (ЭДГ), с увеличением таким образом электронной плотности более удаленного реакционного центра. Электронодонорная группа обычно выбирается из группы, состоящей из -OH, -OR' $-NH_2$, -NHR' и $N(R')_2$, при условии, что атом азота не является протонированным, где каждый R' независимо выбран из C_1-C_{12} алкила, обычно C_1-C_6 алкила. В зависимости от его заместителей, C_6-C_{24} арил, C_5-C_{24} гетероарил или ненасыщенный C_1-C_{12} алкил может также представлять собой электронодонорную группу, и в некоторых аспектах такие фрагменты охватываются термином «электронодонорная группа». В некоторых аспектах электронодонорная группа представляет собой заместитель в PAB или саморасщепляющееся промежуточное звено PAB-типа, ускоряющее фрагментацию при активации, которая, как полагают, происходит за счет стабилизации хинонметидного побочного продукта.

[0037] Термин «соединение», когда используется в настоящем описании, относится

к химическому соединению и включает химическое соединение, представленное названием или структурой, его форму(ы) соли(ей), независимо от того, указано ли это явно или нет, если только из контекста не становится ясно, что такие солевые формы должны быть исключены. Сложные соли включают цвиттерионные формы соли, кислотно-аддитивные и основно-аддитивной соли, содержащие органические противоионы или неорганические противоионы, а также солевые формы, содержащие два или более противоионов, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых аспектах солевая форма представляет собой фармацевтически приемлемую солевую форму соединения. Термин «соединение» также включает сольватные формы соединения, в которых растворитель нековалентно связан с соединением или обратимо связан ковалентно с соединением, например, когда карбонильная группа соединения гидратирована с образованием геминального диола или иминовая связь соединения гидратирована с образованием карбиноламина. Сольватные формы включают сами соединения и их солевую(ые) форму(ы) и включают полусольваты, моносольваты, дисольваты, в том числе полугидраты, гидраты и дигидраты; и когда соединение может быть связано с двумя или большим количеством молекул растворителя, две или большее количество молекул растворителя могут быть одинаковыми или разными. В некоторых случаях соединение по изобретению будет включать в себя прямую ссылку на один или несколько из представленных выше форм, например соли и/или сольваты, которые, как правило, не представляет собой тверды формы соединения; однако эта ссылка предназначена только для акцентирования внимания и не должна истолковываться как исключающая любые другие формы, которые представлены выше. Кроме того, когда не сделана прямая ссылка на форму соли и/или сольвата соединения или композиции конъюгата лиганд-лекарственное средство или на соединение, это неупоминание не следует истолковывать как исключение формы соли и/или сольвата соединения или конъюгата, если из контекста не ясно, что такие формы соли и/или сольвата должны быть исключены.

[0038] Термин «оптический изомер», когда используется в настоящем описание, относится к родственному соединению в сравнении с контрольным соединением, которые содержат одинаковые атомные связи, но отличаются структурно одним или несколькими хиральными центрами в противоположной(ых) стереохимической(их) конфигурации(ях). Например, указанное соединение, содержащее два хиральных центра в *R, R*-конфигурации, будет родственным с его оптическими изомерами, в которых эти центры находятся в *R, S*-, *S, S*- и *S, R*-конфигурации. Оптические изомеры с *R, R*- и *R, S*-конфигурациями связаны как диастереомеры, которые являются оптическими изомерами соединений с *S, S*- и R, R-конфигурациями. Если нет никаких других хиральных центров, то *R, R*- и *R, S*-диастереомеры связаны как энантиомеры с *S, S*- и *S, R*-диастереомерами, соответственно. В тех случаях, когда эталонное соединение содержит только два хиральных центра в *R, R*-конфигурации, родственные соединения с *R, S* и *S, R*-конфигурациями являются диастереомерами этого эталонного соединения, тогда как соответствующее соединение с *S, S*-конфигурацией будет его энантиомером.

[0039] Термин «фрагмент», когда используется в настоящем описании, означает

указанный сегмент, указанную часть или указанную функциональную группу молекулы или соединения. Химические фрагменты иногда обозначаются как химические структуры, которые встроены в систему или присоединены (т.е. являются заместителем или переменной группой) молекулы, соединения или химической формулой.

[0040] Если не указано или контекст не подразумевает иное, когда любой заместитель или фрагмент группы описан в настоящем изобретении заданным интервалом количества атомов углерода, указанный интервал означает, что описано любое число атомов углерода. Таким образом, ссылка, например, на «необязательно замещенный C_1-C_4 алкил» или «необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил» в частности означает, что присутствует необязательно замещенный алкильный фрагмент из 1, 2, 3 или 4 атомов углерода, который определен в описании, или присутствует необязательно замещенный алкенильный фрагмент из 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, который определен в описании, соответственно. Все такие числовые обозначения предназначены для раскрытия всех отдельных групп с указанным количеством атомов углерода; и, таким образом, термин «необязательно замещенный C_1-C_4 алкил» включает метил, этил, алкилы с 3 атомами углерода и алкилы с 4 атомами углерода, включая все их изомеры положения, замещенные или незамещенные. Таким образом, когда алкильный фрагмент является замещенным, числовые обозначения относятся к незамещенной базовой части и не включают атомы углерода, непосредственно не соединенные в основном фрагменте, которые могут присутствовать в заместителях этого основного фрагмента. Для сложных эфиров, карбонатов, карбаматов и мочевин, которые определены в настоящем документе и которые идентифицируются заданным диапазоном атомов углерода, указанный диапазон включает карбонильный атом углерода соответствующей функциональной группы. Таким образом, термин «C_1 сложный эфир» относится к формиатному сложному эфиру, и термин «C_2 сложный эфир» относится к ацетатному эфиру.

[0041] Органические заместители, фрагменты и группы, описанные в настоящем документе, а также любые другие фрагменты, описанные в настоящем документы, обычно не включают нестабильные фрагменты, за исключением тех случаев, когда такие нестабильные фрагменты представляют собой переходные виды, которые можно использовать для получения соединения с достаточной химической стабильностью для одного или нескольких из применений, описанных в настоящем документе. Заместители, фрагменты или группы, которые представлены с помощью приведенных определений, пятивалентным углеродом конкретно исключены.

[0042] Термин «алкил», когда используется в настоящем описании сам по себе или как часть другого термина, если иное не оговорено или не подразумевается контекстом, относится к метилу или совокупности прилекающих друг к другу атомов углерода, в которой один из атом углерода является моновалентным, один или несколько атомов углерода являются насыщенными (т.е. совокупность включает один или нескольких sp^3 атомов углерода) и ковалентно связаны вместе в нормальном, вторичном, третичном или циклическом расположении, т.е. в линейном, разветвленном, циклическом расположении

или некоторой их комбинации. Когда смежные насыщенные атомы углерода находятся в циклическом расположении таких алкильных фрагментов, в некоторых аспектах они упоминаются как карбоциклы, как дополнительно определено в данном описании.

[0043] Когда речь идет об алкильном фрагменте или алкильной группе в качестве алкильного заместителя, этот алкильный заместитель в структуре Маркуша или другом органическом фрагменте, с которым он связан, представляет собой метил или цепь прилегающих друг к другу атомов углерода, если не указано или не подразумевается контекстом иное, является нециклическим и ковалентно присоединен к структуре или фрагменту через sp^3 одновалентный углерод алкильного заместителя. Следовательно, алкильный заместитель, который используется в настоящем описании, содержит по меньшей мере один насыщенный фрагмент, а также может быть необязательно замещен циклоалкилом или ароматическими или гетероароматическими фрагментами или группами или алкенильным или алкинильным фрагментом с получением в результате ненасыщенного алкила. Таким образом, необязательно замещенный алкильный заместитель может дополнительно содержать одну, две, три или более независимо выбранных двойных связей и/или тройных связей или может быть замещен алкенильными или алкинильными фрагментами или некоторыми их комбинациями с образованием ненасыщенного алкильного заместителя, и может быть замещены другими фрагментами, которые включают подходящие необязательные заместители, как описано в настоящем документе. Количество атомов углерода в насыщенном алкиле может изменяться и обычно составляет 1-50, 1-30 или 1-20, более типично составляет 1-8 или 1-6, в ненасыщенном алкильном фрагменте или группе обычно изменяется в интервале 3-50, 3-30 или 3-20, более типично изменяется в интервале 3-8 или 3-6.

[0044] Насыщенный алкильный фрагмент содержит насыщенные ациклические атомы углерода (т.е. ациклические sp^3 атомы углерода) и не содержит sp^2 или sp атомы углерода, но может быть замещен дополнительным заместителем, как описано в данном документе, при условии, что такое замещение, если конкретно не указано, осуществляется не через sp^3, sp^2 или sp атомы углерода дополнительного заместителя, которые могут повлиять на идентичность основного алкильного фрагмента, замещенного таким образом. Если иное не указано или не подразумеватся в контексте, термин «алкил» будет означать насыщенный нециклический углеводородный радикал, где углеводородный радикал содержит указанное количество ковалентно связанных насыщенных атомов углерода, так что такой термин, как «C_1-C_6 алкил» или «C1-C6 алкил», оознчает алкильную группу или группу, содержащую 1 насыщенный атом углерода (т.е. представляет собой метил), 2, 3, 4, 5 или 6 примыкающих друг к другу нециклических насыщенных атомов углерода, а термин «C_1-C_8 алкил» относится к алкильному фрагменту или группе, содержащей 1 насыщенный атом углерода или 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 примыкающих друг к другу насыщенных нециклических атомов углерода. Обычно насыщенный алкил представляет собой C_1-C_6 или C_1-C_4 алкильный фрагмент, не содержащий sp^2 или sp углеродных атомов в цепи примыкающих друг к другу атомов углерода, причем последний иногда называют низшим

алкилом, и в некоторых аспектах, когда количество атомов углерода не указано, будет относиться к насыщенному C_1-C_8 алкильному фрагменту, содержащему от 1 до 8 примыкающих друг к другу ациклических sp^3 атомов углерода, не содержащему sp^2 или sp атомов углерода в цепи примыкающих друг к другу атомов углерода. В других аспектах, когда интервал количества прилегающих друг к другу атомов углерода определен, термин «алкил», но без его определения как насыщенного или ненасыщенного, включает насыщенный алкил с указанным диапазоном и ненасыщенный алкил, в котором нижний предел диапазона увеличивается на два атома углерода. Например, термин «C_1-C_8 алкил без дополнительного ограничения относится к насыщенному C_1-C_8 алкилу и C_3-C_8 ненасыщенному алкилу.

[0045] Когда указан насыщенный алкильный заместитель, алкильный фрагмент или алкильная группа, их виды включают заместитель, фрагмент или группу, которые получены удалением атома водорода из исходного алкана (например, алкильный фрагмент является одновалентным) и могут включать метил, этил, 1-пропил (n-пропил), 2-пропил (изо-пропил, $-CH(CH_3)_2$), 1-бутил (н-бутил), 2-метил-1-пропил (изо-бутил, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-бутил (втор-бутил, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-метил-2-пропил (изо-бутил, $-C(CH_3)_3$), амил, изоамил, втор-амил и другие алкильные фрагменты с линейной и разветвленной цепью.

[0046] Термин «алкилен», когда используется в настоящем описании сам по себе или как часть другого термина, если иное не оговорено или не подразумевается контекстом, относится к насыщенному углеводородному дирадикалу с разветвленной или прямой цепью, замещенному или незамещенному, в котором один или несколько атомов водорода являются насыщенными (т.е. состоит из одного или нескольких sp^3 атомов углерода), который состоит из указанного числа атомов углерода в диапазоне от 1 до 50 или от 1 до 30, обычно от 1 до 20 или от 1 до 12 атомов углерода, более типично от 1 до 8, от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода, в котором имеются две радикальных центра (т.е. является двухвалентным), полученных удалением двух атомов водорода от одного и того же или двух разных насыщенных (т.е., sp^3) атомов углерода исходного алкана. Алкиленовый фрагмент в некоторых аспектах представляет собой алкильный радикал, который описан в настоящем документе, в котором атом водорода был удален от разных насыщенных атомов углерода или от радикального атома углерода алкильного радикала с образованием бирадикала. В других аспектах алкиленовый фрагмент представляет собой или дополнительно включает двухвалентный фрагмент, полученный удалением атома водорода от насыщенного атома углерода исходного алкильного фрагмента, типичные примеры которого включают, но без ограничения, метилен ($-CH_2-$), 1,2-этилен ($-CH_2CH_2-$), 1,3-пропилен ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-бутилен ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) и т.п. дирадикалы. Обычно алкилен представляет собой алкилен с прямой или разветвленной углеводородной цепью, содержащей только sp^3 атомы углерода (то есть, полностью насыщен, несмотря на радикальные атомы углерода), и в некоторых аспектах является незамещенным. В других аспектах алкилен содержит внутренний сайт ненасыщения(й) в форме одной или нескольких функциональных групп с двойной и/или тройной связью, обычно 1 или 2, более

типично 1 такой функциональной группой, так что концевые атомы углерода ненасыщенного алкиленового фрагмента представляют собой одновалентные sp^3 атом углерода. В других аспектах алкилен, замещенный от 1 до 4, обычно от 1 до 3 или 1 или 2 заместителями, как определено в настоящем описании для дополнительных заместителей, за исключением, если не указано иное, алкила, арилалкила, алкенила, алкинила и любого другого фрагмента при насыщенном(ых) атоме(ах) углерода насыщенного алкиленового фрагмента или насыщенном(ых) и/или ненасыщенном(ых) атоме(ах) углерода ненасыщенной алкиленовой части, так что количество прилегающих неароматических атомов углерода замещенного алкилена не отличается от количества прилегающих друг к другк атомов незамещенного алкилена.

[0047] Термин «карбоциклил», когда используется в настоящем описании сам по себе как часть другого термина, если иное не оговорено или не подразумевается контекстом, относится к радикалу моноциклической, бициклической, трициклической или полициклической кольцевой системы, в котором каждый из атомов, образующих кольцевую систему (т.е. из скелетных атомов), представляет собой атом углерода и один или несколько из этих атомов углерода в каждом кольце циклической кольцевой системы является насыщенным (т.е. состоит из одного или нескольких sp^3 атомов углерода). Таким образом, карбоциклил представляет собой циклическую конфигурацию насыщенных атомов углерода, но может также содержать ненасыщенный(е) атом(ы) углерода и, следовательно, его карбоциклическое кольцо может быть насыщенным или частично ненасыщенным или может быть конденсировано с ароматическим фрагментом, где точки слияния циклоалкильного и ароматического фрагментов являются соседними ненасыщенными атомами углерода карбоциклильного фрагмента и соседними ароматическими атомами углерода ароматического фрагмента.

[0048] Если иное не указано, карбоциклил может быть замещенным (т.е., необязательно замещенным) фрагментами, описанными для алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, алкилариал и т.п., или может быть замещен другим циклоалкильным фрагментом. Циклоалкильные фрагменты, группы или заместители включают циклопропил, циклопентил, циклогексил, адамантил или другие циклические фрагменты, которые содержат в циклических кольцевых системах только атомы углерода.

[0049] Когда карбоциклил используется в качестве группы Маркуша (т.е. в качестве заместителя), карбоциклил присоединяется к формуле Маркуша или другому органическому фрагменту, с которым он связан через атом углерода, включенный в карбоциклическую кольцевую систему карбоциклильного фрагмента при условии, что этот атом углерода не является ароматическим углеродом. Когда ненасыщенный атом углерода алкенового фрагмента, содержащего карбоциклильный заместитель, присоединен к формуле Маркуша, с которым он связан, указанный карбоциклил иногда называют циклоалкенильным заместителем. Количество атомов углерода в карбоциклильном заместителе определяется общим числом скелетных атомов его карбоциклической кольцевой системы. Это количество может изменяться и обычно находится в интервале от

3 до 50, 1-30 или 1-20, более типично 3-8 или 3-6, если не указано иное, например, «C_3-C_8 карбоциклил» представляет собой карбоциклильный заместитель, фрагмент или группу, содержащую 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода в карбоцикле, и термин «C_3-C_6 карбоцикл» представляет собой карбоциклильный заместитель, фрагмент или группу, содержащую 3, 4, 5 или 6 атомов углерода в карбоцикле. Карбоциклил может быть получен посредством удаления одного атома водорода от атома кольца исходного циклоалкана или циклоалкена. Типичные примеры C_3-C_8 карбоциклила включают, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентадиенил, циклогексил, циклогексенил, 1,3-циклогексадиенил, 1,4-циклогексадиенил, циклогептил, 1,3-циклогептадиенил, 1,3,5-циклогептатриенил, циклооктил и циклооктадиенил.

[0050] Таким образом, карбоциклильные заместители, фрагменты или группы обычно содержат 3, 4, 5, 6, 7, 8 атомов углерода в карбоциклической кольцевой системе и могут содержать экзо- или эндоциклические двойные или тройные связи или их комбинации, где эндо-циклические двойные или тройные связи или их комбинация не образуют циклическую сопряженную систему из 4n+2 электронов. Бициклическая кольцевая система может совместно использовать два атома углерода, и трициклическая кольцевая система может совместно использовать в общей сложности 3 или 4 атома углерода. В некоторых аспектах карбоциклил представляет собой C_3-C_8 или C_3-C_6 карбоциклил, который может быть замещенным (т.е. необязательно замещенным) одним или несколькими, от 1 до 4, обычно от 1 до 3 или 1 или 2 фрагментами, описанными в настоящем документе для алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила и алкиларила, и/или другими фрагментами, включая заместитель(и), который(е) определены в настоящем описании для дополнительных заместителей, и в некоторых аспектах является незамещенным. В других аспектах циклоалкильный фрагмент, циклоалкильная группа или циклоалкильный заместитель представляет собой C_3-C_6 циклоалкил, выбранный из группы, состоящей из циклопропила, циклопентила и циклогексила, или C_3-C_8 циклоалкил, который включает указанную группу и дополнительно включает другие циклические фрагменты, которые содержат в циклических кольцевых системах не имеют более 8 атомов углерода. Когда количество атомов углерода не указано, карбоцикльный фрагмент, карбоциклильная группа или карбоциклильный заместитель содержит от 3 до 8 атомов углерода в своей карбоциклической кольцевой системе.

[0051] Термин «карбоцикло», когда используется сам по себе или как часть другого термина, если иное не оговорено или не подразумевается контекстом, относится к необязательно замещенному карбоциклилу, который определен выше, в котором удален другой атом водорода циклоалкильной кольцевой системы (то есть, является двухвалентным) и который представляет собой C_3-C_{50} или C_3-C_{30} карбоцикло, обычно C_3-C_{20} или C_3-C_{12} карбоцикло, более типично C_3-C_8 или C_3-C_6 карбоцикло, и в некоторых аспектах представляет собой незамещенный или необязательно замещенный C_3, C_5 или C_6 карбоцикло. Когда количество атомов углерода не указано, карбоцикло фрагмент, группа или заместитель включает от 3 до 8 атомов углерода в карбоциклической кольцевой

системе.

[0052] В некоторых аспектах этот другой атом водорода удаляется от одновалентного атома углерода циклоалкила для получения двухвалентного атома углерода, который в некоторых случаях является спироатомом углерода, прерывающим алкильный фрагмент с этим карбоциклическим атомом углерода. В таких случаях спироатом углерода относят к количеству атомов углерода прерванного алкильного фрагмента и кольцевой карбоциклосистемы с указанием, что карбоцикло внедрен в алкильной фрагмент. В этих аспектах карбоцикло-фрагмент, группа или заместитель представляет собой C_3-C_6 карбоцикло в форме кольцевой спиросистемы и выбран из группы, состоящей из циклопроп-1,1-диил, циклобутили-1,1-диил, циклопент-1,1-диил и циклогекс-1,1-диил или представляет собой C_3-C_8 карбоцикло или другой двухвалентный циклический фрагмент, который включает не более 8 атомов углерода в циклических кольцевых системах. Карбоцикло может быть насыщенным или ненасыщенным и/или может быть замещенным или незамещенным, как описано для карбоциклильного фрагмент. Если карбоцикло является ненасыщенным, один или оба одновалентных атома углерода карбоцикло-фрагмента могут представлять собой sp^2 атомы углерода из одной и той же функциональной группы с двойной связью или оба одновалентных атома углерода могут быть соседними или несоседними sp^3 атомами углерода.

[0053] Термин «алкенил», когда используется в настоящем описании сам по себе или как часть другого термина, если иное не оговорено или не подразумевается контекстом, относится к органическому фрагменту, органическому заместителю или органической группе, которые включают одну или несколько функциональных групп двойных связей (например, -CH=CH- фрагмент) или 1, 2, 3, 4, 5 или 6 или более, обычно 1, 2 или 3 таких функциональных группы, более типично - одну такую функциональную группу, и в некоторых аспектах может быть замещенным (то есть, является необязательно замещенным) арильным фрагментом или группой, такой как фенил, или может содержать неароматические связанные нормальные, вторичные, третичные атомы углерода или атомы углерода цикла, то есть является линейным, разветвленным, циклическим или имеет конфигурацию, включающую любую их комбинацию в качестве части основного фрагмента, если алкенильный заместитель, алкенильный фрагмент или алкенильная группа не является виниловым фрагментом (например, -CH=CH_2 фрагмент). Алкенильный фрагмент, алкенильная группа или алкенильный заместитель, которые содержат несколько двойных связей, могут содержать двойные связи, расположенные рядом (т.е. представлять собой 1,3-бутадиенильный фрагмент) или расположенные с одним или несколькими промежуточными насыщенными атомами углерода или их комбинацию при условии, что циклическое, смежное расположение двойных связей не образует циклическую сопряженную систему из 4n+2 электронов (т.е., алкенил не является ароматическим).

[0054] Алкенильный фрагмент, алкенильная группа или алкенильный заместитель содержит по меньшей мере один sp^2 атом углерода, который является двухвалентным и дважды связывается с другим органическим фрагментом или структурой Маркуша, с

которыми он ассоциирован, или содержит по меньшей мере два sp^2 атома углерода, сопряженные друг с другом, где один из sp^2 атомов углерода является одновалентным и связан простой связью с другим органическим остатком или структурой Маркуша, к которой он присоединен. Обычно, когда алкенил используется в качестве группы Маркуша (т.е. представляет собой заместитель), алкенил соединяется простой связью с формулой Маркуша или другим органическим фрагментом, к которому он присоединен через sp^2 атом углерода алкеновой функциональной группы алкенильного фрагмента. В некоторых аспектах, когда конкретно указывается алкенильный фрагмент, его виды включает в себя виды, которые соответствуют любому(й) из необязательно замещенных алкильных или карбоциклильных групп, фрагментов или заместителей, описанных в настоящем документе, которые содержат одну или несколько двойных эндосвязей и в которых sp^2 атом углерода является одновалентным, и одновалентные фрагменты, полученные удалением атома водорода от sp^2 атома углерода исходного алкенового соединения. Примерами таких одновалентных фрагментов включают, но без ограничения, винил (-CH=CH_2), аллил, 1-метилвинил, бутенил, изобутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, циклопентенил, 1-метилциклопентенил, 1-гексенил, 3-гексенил и циклогексенил. В некоторых аспектах термин «алкенил» включает углеродсодержащие фрагменты с прямой, циклической и/или разветвленной цепью, содержащие по меньшей мере одну функциональную группу двойной связи, в которой один из sp^2 атомов углерода является одновалентным.

[0055] Количество атомов углерода в алкенильном фрагменте определяется количеством sp^2 атомов углерода алкенильной(ых) функциональной(ых) группы(групп), которое определяет его как алкенильный заместитель, и общим количеством прилегающих неароматических атомов углерода, присоединенных к каждому из этих sp^2 атомов углерода, за исключением любого атома углерода другого фрагмента или структуры Маркуша, для которых алкенильный фрагмент является переменной группой, и любого дополнительного заместителя алкенильного фрагмента. Это количество находится в интервале от 1 до 50 или от 1 до 30, обычно от 1 до 20 или от 1 до 12, более типично от 1 до 8, от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода, когда функциональная группа двойной связи алкенильного фрагмента присоединена через двойную связь к структуре Маркуша (например, =CH_2), или в интервале от 2 до 50, обычно от 2 до 30, от 2 до 20 или от 2 до 12, более типично от 2 до 8, от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода, когда функциональная группа двойной связи алкенильного фрагмента присоединена через простую связь к структуре Маркуша (например, -CH=CH_2). Например, «C_2-C_8 алкенил» или «C2-C8 алкенил» означает алкенильный фрагмент, содержащий 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, в котором по меньшей мере два sp^2 атома углерода находятся в сопряжении друг с другом и один из этих атомов углерода является одновалентными, и «C_2-C_6 алкенил» или «C2-C6 алкенил» представляет собой алкенильный фрагмент, содержащий 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, в котором по меньшей мере два sp^2 атома углерода находятся в сопряжении друг с другом и один из этих атомов углерода является одновалентным. В некоторых аспектах, алкенильный заместитель или алкенильная группа представляет собой C_2-C_6 или C_2-C_4

алкенильный фрагмент, содержащий только два sp^2 атома углерода, которые находятся в сопряжении друг с другом и один из этих атомов углерода является одновалентным, и в других аспектах указанный алкенильный фрагмент является незамещенным или замещен 1 до 4 или более, обычно от 1 до 3, более типично 1 или 2 независимо выбранными фрагментами, как описано здесь, включая заместители, которые определены в настоящем описании для дополнительных заместителей, за исключением, если не указано иное, алкила, арилалкила, гетероарилалкила, алкенила, алкинила и любого другого фрагмента, так что замещенный алкенил отличается только количеством смежных неароматических атомов углерода от незамещенного алкенила, в котором замещение(я) может(гут) быть на любом сопряженном sp^2 атоме углерода и sp^3 атоме углерода, если таковые имеются. Обычно, алкенильный заместитель представляет собой C_2-C_6 или C_2-C_4 алкенильный фрагмент, содержащий только два sp^2 атома углерода, которые находятся в сопряжении друг с другом. Когда число атомов углерода не указано, алкенильный фрагмент содержит от 2 до 8 атомов углерода.

[0056] Термин «алкенилен», когда используется в настоящем описании сам по себе или как часть другого термина, если иное не оговорено или не подразумевается контекстом, относится к органическому фрагменту, органическому заместителю или органической группе, которые включают один или несколько фрагментов двойных связей, как описано выше для алкенила, из указанного числа атомов углерода и содержат два радикальных центра, полученных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или двух разных sp^2 атомов углерода алкеновой функциональной группы в исходном алкене. В некоторых аспектах алкениленовый фрагмент представляет собой алкенильный радикал, как описано в настоящем документе, в котором атом водорода удален от одного и того же или другого sp^2 атома углерода двойной связи функциональной группы алкенильного радикала или от sp^2 атома углерода другого фрагмента с двойной связью для получения бирадикала. Обычно алкениленовые фрагменты включают бирадикалы, содержащие структуру -C=C- или -C=CX^1-C=C-, где X^1 отсутствует или представляет собой необязательно замещенный насыщенный алкилен, как определено в данном описании, который обычно представляет собой C_1-C_6 алкилен, который, более типично, является незамещенным. Количество атомов углерода в алкениленовом фрагменте определяется количеством sp^2 атомов углерода его алкеновой(ых) функциональной(ых) группы(групп), которое определяет его как алкениленовый фрагмент, и общим количеством прилежащих неароматических атомов углерода, связанных с каждым из ее sp^2 атомов углерода, за исключением любых атомов углерода другого фрагмента или структуры Маркуша, для которых алкенильный фрагмент является переменной группой. Это количество, если не указано иное, находится в интервале от 2 до 50 или от 2 до 30, обычно от 2 до 20 или от 2 до 12, более типично от 2 до 8, от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода. Например, «C_2-C_8 алкенилен» или «C2-C8 алкенилен» означает алкениленовый фрагмент, содержащий 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, из которых по меньшей мере два атома представляют собой sp^2 атомы углерода, из которых один является двухвалентным или оба являются

одновалентными и которые находятся в сопряжении друг с другом, и «C_2-C_6 алкенилен» или «C2-C6» означает алкенильный фрагмент, содержащий 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, из которых по меньшей мере два атома представляют собой sp^2 атомы углерода, и из указанных по меньшей мере двух sp^2 атомов углерода один является двухвалентным или оба являются одновалентными и находятся в сопряжении друг с другом. В некоторых аспектах алкениленовый фрагмент представляет собой C_2-C_6 или C_2-C_4 алкенилен, содержащий два sp^2 атома углерода, которые находятся в сопряжении друг с другом, в которых оба sp^2 атома углерода являются моновалентными, и в некоторых аспектах он является незамещенным. Когда количество атомов углерода не указано, алкениленовый фрагмент содержит от 2 до 8 атомов углерода и является незамещенным или замещен таким же образом, как описано для алкенильного фрагмента.

[0057] Термин «алкинил», когда используется в настоящем описании сам по себе или как часть другого термина, если иное не оговорено или не подразумевается контекстом, относится к органическому фрагменту, органическому заместителю или органической группе, которые включают одну или несколько функциональных групп тройной связи (например, фрагмент -C≡C-) или 1, 2, 3, 4, 5 или 6 или более, обычно 1, 2 или 3 таких функциональных группы, более типично одну такую функциональную группу, а также в некоторых аспектах могут представлть собой замещенный (т.е. необязательно замещенный) арильный фрагмент, такой как фенил, или алкенильный фрагмент или связанным с нормальными, вторичными, третичными или циклическими атомами углерода (то есть, линейными, разветвленными, циклическими или любой их комбинацией, если алкинильный заместитель, фрагмент или группа не являются -C≡CH). Алкинильный фрагмент, алкинильная группа или алкинильный заместитель, которые включают несколько тройных связей, могут содержать тройные связи, расположенные радом или не расположенные рядом с одним или несколькими промежуточными насыщенными или ненасыщенными атомами углерода или их сочетаниеем при условии, что циклическое, сопряженное расположение тройных связей не образует циклическую сопряженную систему 4n+2 электронов (то есть, не является ароматической).

[0058] Алкинильный фрагмент, алкинильная группа или алкинильный заместитель содержат по меньшей мере два sp атома углерода, которые сопряжены друг с другом и из которых присоединен к другому органическому фрагменту или структуре Маркуша, с которыми он связан. Когда алкинил используются в качестве группы Маркуша (т.е. представляет собой заместитель), алкинил связан простой связью с формулой Маркуша или другим органическим фрагментом, с которым он соединен через атом углерода тройной связи (т.е. sp атом углерода) концевой алкиновой функциональной группы. В некоторых аспектах, когда конкретно указан алкинильный фрагмент, алкинильная группа или алкинильный заместитель, их разновидности включают любую из необязательно замещенной алкильной или карбоциклильной группы, необязательно замещенных алкильных или карбоциклильных фрагментов или заместителей, описаных в настояще документе, которые включают одну или несколькое внутренних (*эндо*) тройных связи и

моновалентные остатки, полученные удалением атома водорода от sp углерода исходного алкинового соединения. Примерами таких моновалентных фрагментов являются, но без ограничения, -C≡CH, -C≡C-CH_3, -C≡C-Cl и -C≡C-Ph.

[0059] Количество атомов углерода в алкинильном заместителе определяется количеством sp атомов углерода алкеновой функциональной группы, которая определяет его как алкинильный заместитель, и общим количеством прилегающих друг к другу неароматических атомов углерода, присоединенных к каждому из этих sp атомов углерода, за исключением любого атома углерода в другой части молекулы или структуры Маркуша, для которых алкенильный фрагмент является переменной группой. Это число может изменяться в интервале от 2 до 50, обычно от 2 до 30, от 2 до 20 или от 2 до 12, более типично от 2 до 8, от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода, где функциональная группа тройной соединена простой связью присоединена к структуре Маркуша (например, -CH≡CH). Например, «C_2-C_8 алкинил» или «C_2-C_8 алкинил» представляет собой алкинильную группу, содержащую 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, в которой по меньшей мере два sp атома углерода находятся рядом друг с другом и один из этих атомов углерода является одновалентными, и «C_2-C_6 алкинил» или «C2-C6 алкинил» означает алкинильную группу, содержащую 2, 3, 4, 5, или 6 атомов углерода, в которой по меньшей мере два атома представляют собой sp атомы углерода, которые расположены рядом друг с другом и один из этих атомов углерода является одновалентным. В некоторых аспектах алкинильный заместитель или алкинильная группа представляет собой C_2-C_6 или C_2-C_4 алкинильный фрагмент, содержащий два sp атома углерода, которые расположены рядом друг с другом и один из этих атомов углерода является одновалентным, и в других аспектах этот алкинильный фрагмент является незамещенным. Когда количество атомов углерода не указано, алкинильный фрагмент, алкинильная группа или алкинильный заместитель содержит от 2 до 8 атомов углерода. Алкинильный фрагмент может быть замещенным или незамещенным, как описано для алкенильной части, но с тем отличием, что замещение на одновалентном sp атоме углерода не допускается.

[0060] Термин «арил», когда используется в настоящем описании сам по себе или как часть другого термина, если иное не оговорено или не подразумевается контекстом, относится к органическому фрагменту, органическому заместителю или органической группе, которые содержат ароматическую или конденсированную ароматическую кольцевую систему без каких-либо гетероатомов, включающую или состоящую из 1, 2, 3 или 4 до 6 ароматических колец, каждое из которых является независимо необязательно замещенным, обычно состоящую из от 1 до 3 ароматических колец, более типично из 1 или 2 ароматических колец, каждое из которых является независимо необязательно замещенным, где кольца состоят только из атомов углерода, которые задействованы в циклический сопряженной системе из 4n+2 электронов (правило Хюккеля), обычно из 6, 10 или 14 электронов, некоторые из которых могут дополнительно участвовать в экзоциклическом сопряжении с гетероатомом (кросс-сопряженный, например, хинон). Арильные заместители, фрагменты или группы обычно образованы шестью, восемью,

десятью или большим количеством прилегающих друг к другу ароматических атомов углерода, составляющим до 24 атомов, включая C_6-C_{24} арил, а в некоторых аспектах представляют собой C_6-C_{20} или C_6-C_{12} арил. Арильные заместители, фрагменты или группа являются необязательно замещенными, а в некоторых аспектах являются незамещенными или замещены 1, 2, 3 или большим количеством, обычно 1 или 2 независимо выбранными заместителями, как определено в настоящем описании для алкила, алкенила, алкинила или другого фрагмента, описанного в настоящем документе, включая другой арил или гетероарил, с образованием биарила или гетеробиарила и других необязательных заместителей, как определено в настоящем описании. В других аспектах арилы представляют собой C_6-C_{10} арилы, такие как фенил, нафталинил и фенантрил. поскольку ароматичность в нейтральной арильной группе требует четного числа электронов, следует понимать, что данный диапазон для этого фрагмента не будет включать виды с нечетным числом ароматических атомов углерода. Когда арил используется в качестве группы Маркуша (т.е. в качестве заместителя), арил присоединяется к формуле Маркуша или другому органическому фрагменту, с которым он связан, через ароматический атом углерода арильной группы.

[0061] Термин «гетероциклил», когда используется в настоящем описании сам по себе или как часть другого термина, если иное не оговорено или не подразумевается контекстом, относится к карбоциклическим радикалам, в которых один или несколько, но не все атомы углерода скелета с присоединенными к ним атомами водорода в пределах карбоциклической кольцевой системы заменещены на независимо выбранные гетероатомы или гетероатомные фрагменты, необязательно замещенные, когда это допустимо, включая, но без ограничения, N/NH, O, S, Se, B, Si и P, где два или большее количество гетероатомов или гетероатомных фрагментов, обычно 2, могут быть соседними друг относительно друга или отделяться друг от одним или несколькими атомами углерода в пределах одной и той же кольцевой системы, обычно 1-3 атомами углерода. Эти гетероатомы или гетероатомные фрагменты обычно представляют собой N/NH O и S. Гетероциклил обычно содержит собой одновалентный атом углерода скелета или одновалентный гетероатом или гетероатомный фрагмент и включает в общей сложности от одного до десяти гетероатомов и/или гетероатомных фрагментов, обычно в общей сложности от 1 до 5, более типично в общей сложности от 1 до 3 или 1 или 2, при условии, что не все из скелетных атомов в любом из гетероциклических колец в гетероциклиле являются гетероатомами и/или гетероатомными фрагментами (т.е. по меньшей мере один атом углерода в каждом кольце углерода остается не замененным и по меньшей мере один атом углерода в одном из колец заменен), где каждый гетероатом или гетероатомный фрагмент в кольце(ах), необязательно замещенном(ых), если это допустимо, независимо выбран из группы, состоящей из N/NH, O и S, при условии, что любое одно кольцо не содержит два соседних атома O или S. Типичные примеры гетероциклилов и гетероарилов, которые в совокупности называются гетероциклами, описаны в Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), Chapters 1, 3, 4, 6, 7, and 9; "The Chemistry of Heterocyclic

Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), Volumes 13, 14, 16, 19, and 28; и *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82:5545-5473; pages 5566-5573).

[0062] Когда гетероциклил используется в качестве группы Маркуша (т.е. в качестве заместителя) насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо гетероциклила присоединяется к структуре Маркуша или другому фрагменту, с которым оно связано, через атом углерода или гетероатом этого гетероциклического кольца, где такое присоединение не приводит к нестабильному или запрещенному состоянию формального окисления этого углерода или гетероатома. Гетероциклил в этом контексте представляет собой одновалентный фрагмент, в котором гетероциклическое кольцо гетероциклической кольцевой системы, определяющей его как гетероциклил, не является ароматическим, но может быть конденсировано с карбоциклическим, арильным или гетероарильным кольцом и включает в себя конденсированные с фенилом (то есть, бензо-) гетероциклические фрагменты.

[0063] Гетероциклил представляет собой C_3-C_{50} или C_3-C_{30} карбоциклил, обычно C_3-C_{20} или C_3-C_{12} карбоциклил, более типично C_3-C_8 или C_3-C_6-карбоцикл, где 1, 2 или 3 или более, но не все атомы углерода его циклоалкильной кольцевой системы вместе с присоединенными к нему атомами водорода, как правило, 1, 2, 3 или 4, более типично 1 или 2, заменены на гетероатом или гетероатомный фрагмент, независимо выбраннный из группы, состоящей из N/NH, O и S, необязательно замещенный, где это допустимо, и таким образом представляет собой C_3-C_{50} или C_3-C_{30} гетероциклил, обычно представляет собой C_3-C_{20} или C_3-C_{12} гетероциклил, более типично C_3-C_6 или C_5-C_6 гетероциклил, где нижний индекс указывает общее количество атомов в скелете (включая атомы углерода и гетероатомы) гетероциклической(их) кольцевой(ых) системы(систем) гетероциклила. В некоторых аспектах гетероциклил содержит от 0 до 2 атомов N, от 0 до 2 атомов O или от 0 до 1 атомов S в скелете, необязательно замещенных, или некоторую их комбинацию при условии, что по меньшей мере один из указанных гетероатомов присутствует в гетероциклической кольцевой системе гетероциклила. Гетероциклил может быть насыщенным или частично ненасыщенным и/или незамещенным или замещенным по скелетному атому углерода оксо-фрагментом (=O), как в пирролидине-2-оне, и/или по скелетному гетероатому одним или двумя оксо-фрагментами, которые являются примерами необязательных заместителем гетероатомов для получения окисленного гетероатома, например, но без ограничения, -N(=O), -S(=O)- или -$S(=O)_2$-. Полностью насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил может быть замещенным или дополнительно замещен алкилом, (гетеро)арилом, (гетеро)арилалкилом, алкенилом, алкинилом или другим фрагментом, как описано в настоящем документе, в том числе дополнительными заместителями, которые определены в данном описании, или комбинацией 2, 3 или более, обычно 1 или 2, таких заместителей. В некоторых аспектах, гетероциклил выбран из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, морфолинила и пиперазинила.

[0064] Термин «гетероцикло», когда используется в настоящем описании сам по себе или как часть другого термина, если иное не оговорено или не подразумевается контекстом,

относится к гетероциклильному фрагменту, гетероциклильной группе или гетероциклильному заместителю, которые определены выше, в которых атом водорода от одновалентного атома углерода, атом водорода от другого атома скелета (атома углерода или азота, если последний присутствует) или электрон атома азота скелета, где это допустимо, удален, или электрон атома азота кольца, который еще не является одновалентным, удален и заменен связью (то есть, является двухвалентным). В некоторых аспектах замененный второй водород является замененным водородом одновалентного атома углерода исходного гетероциклила, образуя таким образом спиро-атом углерода, который в некоторых случаях может прервать алкильный фрагмент с этим атомом карбоциклическим атомом углерода. В таких случаях спиро-атом углерода приписывается к числу атомов углерода прерванного алкильного фрагмента и числу атомов скелета гетероциклической кольцевой системы с гетероцикло-фрагментом, которые указывается как включенный в алкильной фрагмент.

[0065] Термин «гетероарил», когда используется в настоящем описании сам по себе или как часть другого термина, если иное не оговорено или не подразумевается контекстом, относится к арильному фрагменту, арильной группе или арильному заместителю, как определено в настоящем описании, в которых один или несколько, но не все ароматические атомы углерода ароматической кольцевой системы арила заменены на гетероатом. Гетероарил обычно содержит в общей сложности от одного до четырех скелетных гетероатомов в кольце(ах) гетероарильной кольцевой системы при условии, что не все скелетные атомы какой-либо одной кольцевой системы в гетероариле являются гетероатомами, которые необязательно замещены, где это допустимо, и содержит в скелете в качестве гетероатомов от 0 до 3 атомов N, от 1 до 3 атомов N или от 0 до 3 атомов N, обычно в качестве гетероатомов скелета от 0 до 1 атомов O и/или от 0 до 1 атомов S, при условии, что в скелете присутствует по меньшей мере один гетероатом. Гетероарил может быть моноциклическим, бициклическим или полициклическим. Полициклический гетероарил обычно представляет собой C_5-C_{50} или C_5-C_{30} гетероарил, более типично C_5-C_{20} или C_5-C_{12} гетероарил, бициклический гетероарил обычно представляет собой C_5-C_{10} гетероарил, и моноциклической гетероарил обычно представляет собой C_5-C_6 гетероарил, где нижний индекс показывает общее количество атомов в скелете (включая атомы углерода и гетероатомы) ароматического(их) кольца(колец) системы(систем) гетероарила. В некоторых аспектах гетероарил представляет собой бициклический арильный фрагмент, в котором один 1, 2, 3, 4 или более, обычно 1, 2 или 3, атома углерода в ароматическом(их) кольце(ах) с присоединенными к ним атомами водорода исходного бициклического арильного фрагмента заменены на независимо выбранный(е) гетероатом (мы) или гетероатомный(е) фрагмент(ы), или представляет собой моноциклический арильный фрагмент, в котором один 1, 2, 3 или более, обычно 1 или 2, атома углерода в ароматическом(их) кольце (ах) с присоединенными к ним атомами водорода исходного моноциклического арильного фрагмента заменены на независимо выбранный гетероатом и/или гетероатомный фрагмент, включая N/NH, O и S, где гетероатом или гетероатомный

фрагмент является необязательно замещенным, когда это допустимо, при условии, что не все атомы скелета любой одной ароматической кольцевой системы исходного арильного фрагмента заменены на гетероатом, более типично заменены на атом кислорода (-O-), атом серы (-S-), атом азота (=N-) или -NR-, который представляет собой гетероатомный фрагмент, так что гетероатом азота является необязательно замещенным, где R представляет собой -H, защитную группу атома азота или необязательно замещенный C_1-C_{20} алкил или представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{24} арил или C_5-C_{24} гетероарил для образования гетеробиарила. В других аспектах, 1, 2 или 3 атома углерода в ароматическом(их) кольце(ах) с присоединенными к ним атомами водорода исходного арильного фрагмента заменены на атом азота, замещенный другим органическим фрагментов таким образом, при котором сохраняется циклическая сопряженная система. В других аспектах ароматический углеродный радикал исходного арильного фрагмента заменяется на ароматический радикал азота. В любом из этих аспектов гетероатом азота, серы или кислорода участвует в сопряженной системе либо через ¶-связь с соседним атомом в кольцевой системе или через неподеленную пару электронов на гетероатоме. В других аспектах гетероарил имеет структуру гетероциклила, как определено в настоящем документе, в котором кольцевая система являлась ароматизированной.

[0066] Обычно гетероарил является моноциклическим, который в некоторых аспектах содержит 5-членную или 6-членную гетероароматическую кольцевую систему. 5-членный гетероарил представляет собой моноциклический C_5-гетероарил, содержащий от 1 до 4 ароматических атомов углерода и необходимое количество ароматических гетероатомов в его гетероароматической кольцевой системе. 6-членный гетероарил представляет собой моноциклический C_6-гетероарил, содержащий от 1 до 5 ароматических атомов углерода и необходимоео количество ароматических гетероатомов в гетероароматической кольцевой системе. Гетероарилы, которые являются 5-членными, содержат четыре, три, два ароматических гетероатома или один ароматический гетероатом, и гетероарилы, которые являются 6-членными, содержат пять, четыре, три, два ароматических гетероатома или один ароматический гетероатом.

[0067] C_5-гетероарилы, называемые также 5-членными гетероарилами, представляют собой одновалентные фрагменты, полученные в результате удаления атома водорода от ароматического атома углерода скелета или в результате удаления электрона ароматического гетероатома скелета, когда это допустимо, исходного ароматического гетероциклического соединения, которое в некоторых аспектах выбрано из группы, состоящей из пиррола, фурана, тиофена, оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, имидазола, пиразола, триазола и тетразола. В других аспектах исходный гетероцикл выбран из группы, состоящей из тиазола, имидазола, оксазола и триазола, обычно представляет собой тиазол или оксазол, более типично тиазол.

[0068] C_6 гетероарилы, которые являются 6-членными, представляют собой одновалентные фрагменты, полученные в результате удаления атома водорода от ароматического атома углерода или в результате удаления электрона ароматического

гетероатома, когда это допустимо, исходного ароматического гетероциклического соединения, которое в некоторых аспектах выбрано из группы, состоящей из пиридина, пиридазина, пиримидина и триазина. Гетероарил может быть замещенным или дополнительно замещен алкилом, (гетеро)арилалкилом, алкенилом или алкинилом или арилом или другим гетероарилом с образованием гетеробиарила, или другими фрагментами, как описано в настоящем документе, включая дополнительные заместители, которые определены в настоящем описании, или их комбинациями из 2, 3 или более таких заместителей, обычно 1 или 2 такими заместителями.

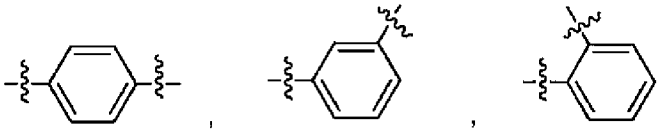
[0069] Термин «5-членный азот-содержащий гетероарил», когда используется в настоящем описании сам по себе или как часть другого термина, если иное не оговорено или не подразумевается контекстом, относится к одновалентному 5-членному гетероароматическому фрагменту, содержащему по меньшей мере один атом азота в ароматической кольцевой системе, и обычно представляет собой моноциклический гетероарил или конденсирован с арилом или другой гетероарильной кольцевой системой, где 5-членный гетероароматический фрагмент содержит один или несолько других, независимо выбранных гетероатомов и/или гетероатомных фрагментов, таких как N/NH, O или S, необязательно замещенных, когда это допустимо. Примеры 5-членных гетероариленов включают гетероарилены, исходным гетероцикло которых является тиазол, имидазол, оксазол и триазол, и обычно представляет собой тиазол или оксазол, более типично тиазол.

[0070] Термин «арилалкил» или «гетероарилалкил», когда используется в настоящем описании сам по себе или как часть другого термина, если иное не оговорено или не подразумевается контекстом, относится к арильному или гетероарильному фрагменту, связанному с алкильным фрагментом, то есть (арил)-алкил-, где алкильная и арильная группа представляют собой группы, которые описаны выше. Обычно, арилалкильный представляет собой фрагмент, группу или заместитель структуры (C_6-C_{24} арил)-C_1-C_{12} алкил- , и гетероарилалкил представляет собой фрагмент, группу или заместитель структуры (C_5-C_{24} гетероарил)-C_1-C_{12} алкил-. Когда (гетеро)арилалкил используется в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), алкильный фрагмент (гетеро)арилалкила присоединен к формуле Маркуша, к которой он присоединен через sp^3 атом углерода ее алкильной части. В некоторых аспектах арилалкил представляет собой (C_6-C_{24} арил)-C_1-C_{12}-алкил- или (C_6-C_{20} арил)-C_1-C_{20} алкил-, обычно представляет собой (C_6-C_{12} арил)-C_1-C_{12} алкил- или ((C_6-C_{10} арил)-C_1-C_{12} алкил-, более типично а (C_6-C_{10} арил)-C_1-C_6 алкил-, примерами которых являются, но без ограничений, C_6H_5-CH_2-, C_6H_5-$CH(CH_3)CH_2$- и C_6H_5-CH_2-$CH(CH_2CH_2CH_3)$-. (Гетеро)арилалкил может быть незамещенным или замещен таким же образом, как описано для (гетеро)арильного и/или алкильного фрагментов. Необязательно замещенный алкильный фрагмент, как определено в настоящем документе, который замещен необязательно замещенным арилом, представляет собой также необязательно замещенный арилалкил и, следовательно, подпадает под определение необязательно замещенного алкила, если иное не оговорено или

не подразумевается контекстом.

[0071] Термин «арилен» или «гетероарилен», когда используется в настоящем описании сам по себе или как часть другого термина, если иное не оговорено или не подразумевается контекстом, представляет собой ароматический или гетероароматический дирадикал, который образует две ковалентные связи (то есть является двухвалентным) в пределах другого органического остатка, связи которого находятся в орто-, мета- или пара-конфигурации. Арилен и некоторые гетероарилены включают двухвалентные разновидности, полученные удалением атома водорода из исходного арильного или гетероарильного фрагмента, группы или заместителя, как определено в данном описании. Другие гетероарилены представляют собой двухвалентные радикалы, в которых атомы водорода удалены от двух различных ароматических атомов углерода исходного ароматического гетероцикла с образованием бирадикала, или один атом водорода удален от ароматического атома углерода или гетероатома, а другой атом водорода или электрона удален от другого ароматического гетероатома исходного ароматического гетероцикла с образованием бирадикалов, в которых один ароматический атом углерода и один ароматический гетероатом являются одновалентными или два различных ароматических гетероатома являются одновалентными. Гетероарилен дополнительно включать в себя такие группы в которых гетероатом(ы) и/или гетероатомный(е) фрагмент(ы) заменяют один или несколько, но не все, ароматические атомы углерода исходного арилена.

[0072] Неограничивающие примеры ариленов, которые являются необязательно замещенными в остальных положениях, представляют собой фенил-1,2-ен, фенил-1,3-ен и фенил-1,4-ен, как показано в представленных структурах:



[0073] Термин «5-членный азотсодержащий гетероарилен», когда используется в настоящем описании сам по себе или как часть другого термина, если иное не оговорено или не подразумевается контекстом, относится к двухвалентному 5-членному гетероароматическому фрагменту, содержащему по меньшей мере один атом азота в его ароматической кольцевой системе, и обычно представляет собой моноциклический гетероарилен или является конденсированным с арилом или другой гетероарильной кольцевой системой, где 5-членный гетероароматический фрагмент может дополнительно содержать один или несколько других независимо выбранных гетероатомов и/или гетероатомных фрагментов, таких как N/NH, O или S, необязательно замещенных, когда это допустимо. Примеры 5-членных гетероариленов включают группы, в которых исходных гетероцикл представляет собой тиазол, имидазол, оксазол, и триазол, и обычно представляет собой тиазол или оксазолом, более типично - тиазол.

[0074] Термин «гетероалкил», когда используется в настоящем описании сам по себе или как часть другого термина, если иное не оговорено или не подразумевается контекстом,

относится к необязательно замещенной прямой или разветвленной углеводородной цепи, полностью насыщенной или содержащей ненасыщение 1-3 степени и содержащий от 1 до 12 атомов углерода и от 1 до 6 гетероатомов, обычно от 1 до 5 гетероатомов, более типично один или два гетероатома или гетероатомных фрагмента, выбранных из группы, состоящей из O, N/NH, Si и S, необязательно замещенных, когда это допустимо, и включает атом азота и атом серы, независимо необязательно окисленные до N-оксида или сульфоксида или сульфона, где один или несколько атомов азота являются необязательно замещеннымм или кватернизованными. Гетероатом(ы) или гетероатомный(е) фрагмент(ы) O, N/NH, S, и/или Si могут находиться в любом внутреннем положении гетероалкильной группы или в концевом положении необязательно замещенной алкильной группы гетероалкила. В некоторых аспектах гетероалкил является полностью насыщенным или содержит 1 степень ненасыщения и включает от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 2 гетероатомов, а в других аспектах гетероалкил является незамещенным. Неограничивающими примерами являются $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$, $-NH-CH_2-CH_2-NH-C(O)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-O-CH_3$, и $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$. Соседними могут быть два гетероатома, как, например, в $-CH_2-NH-OCH_3$ и $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$.

[0075] Гетероалкил обычно обозначается числом его последовательно соединенных гетероатомов и неароматических атомов углерода, которое включает в себя последовательно соединенные атомы углерода, которые соединены с гетероатомом(ами), если иное не указано или не подразумевается контекстом. Таким образом, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ и $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ являются C_4-гетероалкилами, и $-CH_2--CH_2-CH=N-O-CH_3$, и $-CH=CH-N(CH_3)$ являются C_5 гетероалкилами. Гетероалкил может быть незамещенным или замещенным (т.е. является необязательно замещенным) по гетероатому или гетероатомному фрагменту любым из описанных здесь фрагментов, включая необязательный заместитель, как определено в настоящем описании, и/или по алкильному компоненту 1-4 или более, обычно 1-3 или 1 или 2 независимо выбранными фрагментами, которые определены в описании, включая необязательный(е) заместитель(и), которые определены в настоящем описании, исключая алкил, (гетеро)арилалкил, алкенил, алкинил и другой гетероалкил, если конкретно не указано иное.

[0076] Аминоалкил, которые определен в настоящем описании, является примером гетероалкила, в котором атом углерода алкильного фрагмента аминоалкила является моновалентным для присоединения к другому органическому фрагменту, с которым он должен быть связан, но отличается обозначением в нумерации, показывающей только количество последовательно соединенных атомов углерода его алкильного фрагмента.

[0077] Термин «гетероалкилен», когда используется в настоящем описании сам по себе или как часть другого термина, если иное не оговорено или не подразумевается контекстом, означает двухвалентную группу, полученную из гетероалкила (который определен) путем удаления атома водорода или электрона гетероатома из исходного гетероалкила для получения двухвалентного фрагмента, примерами которого являются, но

без ограничения, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ и $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$. В гетероалкилене его гетероатом(ы) может(гут) находиться внутри цепи или занимать один или оба конца его необязательно замещенной алкиленовой цепи, так что один или оба этих гетероатома являются одновалентными. Когда гетероалкилен является компонентом линкерного звена, допускается обе ориентации этого компонента в линкерном звене, если иное не указано или конкретно не подразумевается контекстом.

[0078] Термин «аминоалкил», когда используется в настоящем описании сам по себе или как часть другого термина, если иное не оговорено или не подразумевается контекстом, относится к фрагменту, группе или заместителю, содержащим основной азот, связанный с одним радикальным концом алкиленового соединения, как определено выше, для получения первичного амина, в котором основной азот не является дополнительно замещенным, или для получения вторичного или третичного амина, в котором основной амин дополнительно замещен одним или двумя независимыми выбранными необязательно замещенными C_1-C_{12} алкильными фрагментами, соответственно, как описано выше. В некоторых аспектах каждый необязательно замещенный алкильный фрагмент независимо представляет собой C_1-C_8 алкил или C_1-C_6 алкил, а в других аспектах одна или оба алкильных фрагмента являются незамещенными. В других аспектах основной азот аминоалкила вместе с этими заместителями атома азота определяет необязательно замещенный C_3-C_8 гетероциклил, содержащий основной азот в качестве атома скелета, обычно в форме азотсодержащего C_3-C_6 или C_5-C_6 гетероциклила, необязательно замещенного. Когда аминоалкил используется в качестве переменной группы структуры Маркуша, алкиленовый фрагмент аминоалкила присоединяется к формуле Маркуша, с которой он связан через sp^3 атом углерода этой части, который в некоторых аспектах является другим радикальным концом вышеупомянутого алкилена. Аминоалкил обычно обозначается количество последовательно соединенных атомов углерода его алкиленового фрагмента. Таким образом, примерами C_1 аминоалкила являются, но без ограничения, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$ и $-CH_2N(CH_3)_2$, примерами C_2 аминоалкила являются, но без ограничения, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$ и $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[0079] Термины «необязательно замещенный алкил», «необязательно замещенный алкенил», «необязательно замещенный алкинил», «необязательно замещенный арилалкил», «необязательно замещенный гетероцикл», «необязательно замещенный арил», «необязательно замещенный гетероарил», «необязательно замещенный гетероарилалкил» и подобные термины относятся к алкилу, алкенилу, алкинилу, арилалкилу, гетероциклу, арилу, гетероарилу, гетероарилалкилу или другому заместителю, фрагменту или группе, как определено или раскрыто в настоящем описании, где атом(ы) водорода указанных заместителя, фрагмента или группы необязательно замещен(ы) другим(и) фрагментом(ами) или группой(ами) или где алициклическая углеродная цепь, содержащая один из этих заместителей, фрагментов или групп, прерывается замещением атомом(ами) углерода этой цепи другим(и) фрагментом(ами) или группой(ами). В некоторых аспектах функциональная группа аналкена замещает два соседних sp^3 атома углерода алкильного

заместителя, при условии, что радикальный углерод алкильного фрагмента не замещен, так что необязательно замещенный алкил становится ненасыщенным алкильным заместителем.

[0080] Необязательные заместители, замещающие атом(ы) водорода в любом из вышеуказанных заместителей, фрагментов или групп, являются независимо выбранными из группы, состоящей из C_6-C_{24} арила, C_5-C_{24} гетероарила, гидроксила, C_1-C_{20} алкокси, C_6-C_{24} арилокси, циано, галогена, нитро, C_1-C_{20} фторалкокси и аминогруппы, которая включает $-NH_2$ и моно-, ди- и три-замещенные аминогруппы и их защищенные производные, или выбраны из группы, состоящей из -X, -OR', -SR', $-NH_2$, $-N(R')(R^{op})$, $-N(R^{op})_3$, $=NR'$, $-CX_3$, -CN, $-NO_2$, $-NR'C(=O)H$, $-NR'C(=O)R^{op}$, $-NR'C(=O)R^{op}$, $-C(=O)R'$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(R')R^{op}$,$-S(=O)_2R^{op}$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')R^{op}$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')R^{op}$,, $-S(=O)_2OR'$, $-S(=O)R^{op}$, $-OP(=O)(OR')(OR^{op})$, $-OP(OH)_3$, $-P(=O)(OR')(OR^{op})$, $-PO_3H_2$, -C(=O)R', $-C(=S)R^{op}$, $-CO_2R'$, $-C(=S)OR^{op}$, $-C(=O)SR'$, $-C(=S)SR'$, $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)N(R')(R^{op})_2$, $-C(=NR')NH_2$,$-C(=NR')N(R')R^{op}$ и их солей, где каждый X независимо выбран из группы, состоящей из атомов галогена: -F, -Cl, -Br, -I; и где каждый R^{op} независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_{20} алкила, C_2-C_{20} алкенила, C_2-C_{20} алкинила, C_6-C_{24} арила, C_3-C_{24} гетероциклила, C_5-C_{24} гетероарила, защитной группы и фрагмента пролекарства, или два из R^{op} вместе с гетероатомом, к которому они оба присоединены, образуют C_3-C_{24} гетероциклил; и R' представляет собой водород или R^{op}, где R^{op} выбран из группы, состоящей из C_1-C_{20} алкила C_6-C_{24} арила, C_3-C_{24} гетероциклила, C_5-C_{24} гетероарила и защитной группы.

[0081] Обычно необязательные заместители, которые присутствуют, выбраны из группы, состоящей из -X, -OH, $-OR^{op}$, -SH, $-SR^{op}$, $-NH_2$,$-NH(R^{op})$,$-NR'(R^{op})_2$, $-N(R^{op})_3$, =NH, $=NR^{op}$, $-CX_3$, -CN, $-NO_2$, $-NR'C(=O)H$, $NR'C(=O)R^{op}$, $-CO_2H$, -C(=O)H, $-C(=O)R^{op}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NR'R^{op}$, $-S(=O)_2R^{op}$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')R^{op}$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')(R^{op})$, $-S(=O)_2OR'$, $-S(=O)R^{op}$, $-C(=S)R^{op}$, $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)N(R')R^{op}$, $-C(=NR')N(R^{op})_2$ и их солей, где каждый X независимо выбран из группы, состоящей из -F и -Cl, где R^{op} обычно выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_6-C_{10} арила, C_3-C_{10} гетероциклила, C_5-C_{10} hгетероарила и защитной группы; и R' независимо выбран из группы, обычно состоящей из водорода, C_1-C_6 алкил, C_6-C_{10} арил, C_3-C_{10} гетероциклила, C_5-C_{10} гетероарилила и защитной группы, независимо выбранной из R^{op}.

[0082] Более предпочтительно, необязательные заместители, которые присутствуют, выбраны из группы, состоящей из -X, $-R^{op}$, -OH, $-OR^{op}$, $-NH_2$,$-NH(R^{op})$, $-N(R^{op})_2$, $-N(R^{op})_3$, $-CX_3$, $-NO_2$, -NHC(=O)H, $-NHC(=O)R^{op}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{op}$, $-C(=O)N(R^{op})_2$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{op}$, -C(=O)H, $-C(=O)R^{op}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(R^{op})$, $-C(=O)N(R^{op})_2$, $-C(=NR')NH_2$, $-C(=NR')NH(R^{op})$, $-C(=NR')N(R^{op})_2$, защитной группы и их солей, где каждый X представляет собой -F, где R^{op} независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_6-C_{10} арила, C_5-C_{10} гетероарила и защитной группы; где R' выбрау из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила и защитной группы, независимо выбранной из R^{op}.

[0083] В некоторых аспектах необязательный алкильный заместитель, который присутствует, выбран из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(R^{op})$,$-N(R^{op})_2$, $-N(R^{op})_3$, -

$C(=NR')NH_2$, $-C(=NR')NH(R^{op})$ и $-C(=NR')N(R^{op})_2$, где R' и R^{op}, принимают значения, определенные выше для любой одной из групп R' или R^{op}. В некоторых из этих аспектов заместители R' и/или R^{op} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют основную функциональную группу основного звена (Basic Unit - BU), как в случае, когда R^{op} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила. Алкиленовые, карбоциклические, карбоцикло-, арильные, ариленовые, гетероалкильные, гетероалкиленовые, гетероциклические, гетероцикло-, гетероарильные и гетероариленовые группы, описанные выше, также являются замещенными или незамещенными, с исключениями, если таковые имеются, которые описаны в определениях этих групп.

[0084] В других аспектах необязательный алкильный заместитель, который присутствует, представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил или C_5-C_{10} гетероарил для определения необязательно замещенного (гетеро)арилалкила, как далее определено в настоящем описании, где алкильный компонент представляет собой насыщенный алкил C_1-C_8 или ненасыщенный C_3-C_8 алкил.

[0085] Термин «необязательно замещенный гетероатом», когда используется в настоящем описании и если иное не оговорено или не подразумевается контекстом, относится к гетероатому или гетероатомному фрагменту внутри функциональной группы или другого органического фрагмента, где гетероатом или гетероатомный фрагмент является не замещенным или замещен любым из вышеупомянутых фрагментов, содержащим одновалентный заместитель и включающим атом одновалентного углерода, включая, но без ограничения, алкил, циклоалкил, алкенил, арил, гетероциклил, гетероарил, гетероалкил и (гетеро)арилалкил-, или является окисленным в результате замещения одним или двумя заместителями =O. В некоторых аспектах термин «необязательно замещенный гетероатом» относится к ароматическому или неароматическому -NH фрагменту, который является незамещенным или в котором атом водорода замещен на любой из вышеупомянутых заместителей. В других аспектах термин «необязательно замещенный гетероатом» относится к ароматическому скелетному атому азота гетероарила, где электрон этого гетероатома замещен на любой из вышеупомянутых заместителей. Для охвата обоих этих аспектов атом азота в качестве гетероатома или гетероатомного фрагмента иногда называется необязательно замещенным N/NH.

[0086] Таким образом, в некоторых аспектах необязательный заместитель атома азота, который присутствует, выбран из группы, состоящей из C_1-C_{20} алкила, C_2-C_{20} алкенила, C_2-C_{20} алкинила, C_6-C_{24} арила, C_5-C_{24} гетероарила, (C_6-C_{24} арил)-C_1-C_{20} алкил- и (C_5-C_{24} гетероарил)-C_1-C_{20} алкил-, необязательно замещенных, как определено в настоящем описании. В других аспектах, необязательные заместители по атому азота, которые присутствуют, независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из C_1-C_{12} алкила, C_2-C_{12} алкенила, C_2-C_{12} алкинила, C_6-C_{24} арила, C_5-C_{24} гетероарила, (C_6-C_{24} арил)-C_1-C_{12} алкил- и (C_5-C_{24} гетероарил)-C_1-C_{12} алкил-, необязательно замещенных, из группы, состоящей из C_1-C_8 алкила, C_2-C_8 алкенила, C_2-C_8 алкинила, C_6-C_{10} арила, C_5-C_{10} гетероарила, (C_6-C_{10} арил)-C_1-C_8 алкил- и (C_5-C_{10} гетероарил)-C_1-C_8 алкил, или из группы,

состоящей из C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_6-C_{10} арила, C_5-C_{10} гетероарила, (C_6-C_{10} арил)-C_1-C_6 алкил- и (C_5-C_{10} гетероарил)-C_1-C_6 алкил-.

[0087] В некоторых аспектах необязательный заместитель, который присутствует, замещает атом углерода в ациклической углеродной цепи алкильного или алкиленового фрагмента, алкильной или алкиленовой группы или алкильного или алкиленового заместителя для получения C_3-C_{12} гетероалкила или C_3-C_{12} гетероалкилена и с этой целью обычно выбран из группы, состоящей из -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, S(=O)$_2$NH-, -NHS(=O)$_2$-, -OC(=O)NH- и -NHC(=O)O, необязательно замещенных, где -NH- представляет собой необязательно замещенный гетероатомный фрагмент, где замещение состоит в замене его атома водорода заместителем, независимо выбранным из группы, описанной выше для гетероатомных фрагментов.

[0088] в других аспектах, когда переменная группа J/J' PAB или саморасщепляющегося спейсерного звена PAB-типа внутри саморасщепляющегося спейсерного звена, как описано в вариантах осуществления настоящего изобретения, является необязательно замещенной -NH-, атом азота является замещенным посредством замены его атома водорода заместителем, который соответственно сохраняет такую локализацию его неподеленной электронной пары, что при расщепление W-J связи в линкерном звене, в котором W представляет собой расщепляемое пептидом звено, дает возможность подвергаться самопроизвольному расщеплению фрагменту PAB и PAB-типа из саморасщепляющегося спейсерного звена, которое включает этот необязательно замещенный атом азота. В других аспектах, когда переменная группа E' гликозидной связи между W' и Y глюкуронидного звена, как описано в вариантах осуществления изобретения, представляет собой необязательно замещенный фрагмент -NH-, атом азота, который имеет присоединенный к нему атом водорода, замещенный при замещении заместителем, и соответствующим образом сохраняет локализацию своей неподеленной электронной пары при своем участии в гликозидной связи с тем, чтобы обеспечить самопроизвольное расщепление фрагмента PAB или PAB-типа саморасщепляющегося спейсерного звена этого глюкуронидного звена после расщепления гликозидной связи, и обеспечивает сайт распознавания для гликозидазного расщеплени, так что расщепление эффективно конкурирует со спонтанным гидролизом этой связи. В гюкуронидном звене J, который является сайтом присоединения к остатку линкерного звена (Linker Unit - LU), представляет собой -O-, -S- или необязательно замещенный NH, где связь от J' к остатку LU не подлежит ферментативному или неферментативному расщеплению в нормальных физиологических условиях или в непосредственной близости от целевых аномальных клеток.

[0089] Термин «O-связанный фрагмент», когда используется в настоящем описании, если иное не оговорено или не подразумевается контекстом, относится к фрагменту, группе или заместителю, который присоединен к структуре Маркуша или другому органическому фрагменту, с которым он связан, непосредственно через атом кислорода O-связанного фрагмента. Моновалентный O-связанный фрагмент присоединяется через одновалентный атом кислорода и обычно представляет собой -OH, -OC(=O)R^b (ацилокси), где R^b

представляет собой -H, необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} циклоалкил, где циклоалкильный фрагмент является насыщенным или частично ненасыщенным, необязательно замещенный C_3-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил или необязательно замещенный C_3-C_{24} гетероцикл, или R^b представляет собой необязательно замещенный C_1-C_{12} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{12} циклоалкил, необязательно замещенный C_3-C_{12} алкенил или необязательно замещенный C_2-C_{12} алкинил, и где одновалентный O-связанный фрагмент дополнительно включает группы простого эфира, которые представляют собой C_1-C_{12} алкилокси-фрагменты (т.е. группы C_1-C_{12} алифатического эфира), необязательно замещенные, где алкильный фрагмент является насыщенным или ненасыщенным.

[0090] В других аспектах моновалентный O-связанный фрагмент представляет собой моновалентный фрагмент, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного фенокси, необязательно замещенного C_1-C_8 алкилокси (т.е. фрагмент простого C_1-C_8 алифатического эфира) и -OC(=O)R^b, где R^b представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, который обычно является насыщенным, или ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный.

[0091] В других аспектах O-связанный фрагмент представляет собой моновалентный фрагмент, выбранный из группы, состоящей из -OH и простого C_1-C_6 насыщенного алкилового эфира, простого ненасыщенного C_3-C_6 алкилового эфира, необязательно замещенного, и -OC(=O)R^b, где R^b обычно представляет собой C_1-C_6 насыщенный алкил, C_3-C_6 ненасыщенный алкил, C_3-C_6 циклоалкил, C_2-C_6 алкенил или фенил, необязательно замещенный, или выбран из указанной группы, за исключением -OH и/или -OC(=O)R^b, где R^b представляет собой фенил, или R^b представляет собой моновалентную группу, выбранную из группы, состоящей из насыщенного C_1-C_6 алкила, ненасыщенного C_3-C_6 алкила и C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенных, или моновалентный O-связанный фрагмент представляет собой незамещенный O-связанный заместитель, выбранный из группы, состоящей из простого насыщенного C_1-C_6 алкилового эфира, простого ненасыщенного C_3-C_6 алкилового эфира и -OC(=O)R^b, где R^b представляет собой незамещенный насыщенный C_1-C_6 алкил или незамещенный ненасыщенный C_3-C_6 алкил.

[0092] Другие примеры O-связанных заместителей обеспечены определениями для карбамата, простого эфира и карбоната, описанными в настоящем документе, в которых моновалентный атом кислорода функциональной группы карбамата, простого эфира и карбоната соединен со структурой Маркуша или другим органическм фрагментом, с которым он связан.

[0093] В других аспектах фрагмент, O-связанный с атомом углерода, является двухвалентным и включает =O и -X-$(CH_2)_n$-Y-, где X и Y независимо представляют собой S и O, а индекс n равен 2 или 3, для образования системы спиро-цикла с углеродом, к которому присоединены X и Y.

[0094] Термин «галоген», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к фтору, хлору, брому или йоду, и обычно представляет собой -F или -Cl.

[0095] Термин «защитная группа», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к фрагменту, который предотвращает или существенно снижает способность атома или функциональной группы, с которой он связан, участвовать в нежелательных реакциях. Типичные защитные группы для атомов или функциональных групп приведены в монографии Greene (1999), “Protective groups in organic synthesis, 3rd ed.”, Wiley Interscience. Защитные группы для гетероатомов, таких как атомы кислорода, серы и азота, иногда используются для минимизации или предотвращения их нежелательных реакций с электрофильными соединениями. В других случаях защитная группа используется для снижения или устранения нуклеофильности и/или основности незащищенного гетероатома. Не ограничивающие примеры защищенного кислорода представлены как $-OR^{PR}$, где R^{PR} является защитной группой для гидроксильной группы, где гидроксильная группа защищается группой сложного эфира (например, ацетата, пропионата или бензоата). Другие защитные группы гидроксильной группы предотвращают ее взаимодействие с нуклеофильностью металлоорганических реагентов и других высокоосновных реагентов, для чего гидроксильная группа обычно защищается превращением в простой эфир, включая, но без ограничений, простые алкиловые или гетероциклильные эфиры (например, простые метиловый или тетрагидропираниловый эфиры), простые алкоксиметиловые эфиры (например, простые метоксиметиловый и этоксиметиловый эфиры), необязательно замещенные простые ариловые эфиры и простые силиловые эфиры (например, триметилсилил (TMC), триэтилсилил (ТЭС), трет-бутилдифенилсилил (TBDPS), трет-бутилдиметилсилил (ТБС/TBDMS), триизопропилсилил (TIPS)и [2-(триметилсилил)этокси]метилсилил (SEM)). Защитные группы атома азота включают группы первичных или вторичных аминов, такие как в $-NHR^{PR}$ или $-N(R^{PR})_2$, где по меньшей мере один из R^{PR} является группой защиты атома азота или оба R^{PR} образуют защитную группу атома азота.

[0096] Защитная группа является подходящей для защиты, когда она способна предотвращать или по существу устранять нежелательные побочные реакции и/или преждевременную потерю защитной группы в условиях реакции, необходимых для осуществления желаемого химического превращения(й) в другом сайте молекулы и во время очистки вновь образованной молекулы, когда это необходимо, и может быть удалена в условиях, которые не оказывают неблагоприятного влияния на структуру или стереохимическую целостность этой вновь образованной молекулы. В некоторых аспектах подходящими защитными группами являются группы, которые описаны ранее для защиты функциональных групп. В других аспектах подходящей защитной группой является защитная группа, используемая в реакциях пептидного сцепления. Например, подходящей защитной группой для основного атома азота ациклического или циклического основного

звена тубувалинового соединения является кислотно-лабильная карбаматная защитная группа, такая как трет-бутилоксикарбонил (BOC).

[0097] Термин «сложный эфир», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к заместителю, частице или группе, содержащей структуру-C(=O)-O- для определения функциональной группы сложного эфира, в которой карбонильный атом углерода непосредственно не связан с другим гетероатомом, но непосредственно связан с водородом или другим атомом углерода органического фрагмента, с которым он связан, и в которой моновалентный атом кислорода соединен с тем же органическим фрагментом по другому атому углерода для получения лактона либо со структурой Маркуша или каким-либо другим органическим фрагментом части. Обычно сложные эфиры помимо эфирной функциональной группы включают органический фрагмент или состоят из органического фрагмента, содержащего от 1 до 50 атомов углерода, обычно от 1 до 20 атомов углерода, более типично от 1 до 8, от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода и от 0 до 10 независимо выбранных гетероатомов (например, атомов O, S, N, P, Si, обычно O, S и N), обычно от 0 до 2 гетероатомов, где органический фрагмент присоединен к структуре -C(=O)-O- (т.е. через функциональную группу сложного эфира) для образования структуры, содержащей органический фрагмент -C(=O)-O- или -C(=O)-O-.

[0098] Когда сложный эфир является заместителем или переменной группой структуры Маркуша или другого органического фрагмента, с которым он связан, этот заместитель связан со структурой или другим органическим фрагментом подвижностью через моновалентный атом кислорода функциональной группы сложного эфира, так что он представляет собой моновалентный O-связанный заместитель, который иногда называют ацилокси. В таких случаях органическая часть, присоединенная к карбонильному атому углерода функциональной группы сложного эфира, обычно представляет собой C_1-C_{20} алкил, C_2-C_{20} алкенил, C_2-C_{20} алкинил, C_6-C_{24} арил, C_5-C_{24} гетероарил, C_3-C_{24} гетероциклил или является замещенным производным любой из указанных групп, например содержащее 1, 2, 3 или 4 заместителя, более типично представляет собой C_1-C_{12} алкил, C_2-C_{12} алкенил, C_2-C_{12} алкинил, C_6-C_{10} арил, C_5-C_{10} гетероарил, C_3-C_{10} гетероциклил или замещенное производное любой из указанных групп, например, содержащее 1, 2 или 3 заместителя, или представляет собой C_1-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил, C_2-C_8 алкинил, фенил или замещенное производное любой из указанных групп, например, содержащее 1 или 2 заместителя, где каждый независимо выбранный заместитель определен в описании как необязательный алкильный заместитель или представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил или незамещенный C_2-C_6 алкенил.

[0099] Примерами сложных эфиров являются, но без ограничения, сложные эфиры уксусной, пропионовой, изопропионовой, изомасляной, масляной, валериановой, изовалериановой, капроновой, изокапроновой, гексановой, гептановой, октаноавой, фенилуксусной кислот и сложные эфиры бензойной кислоты или имеют структуру -OC(=O)R^b, где R^b принимает значения, определенные для ацилокси O-связанных

заместителей и обычно выбран из группы, состоящей из метилв, этила пропила, изопропила, 2-метил-проп-1-ила, 2,2-диметил-проп-1-ила, проп-2-ен-1-ила и винила.

[0100] Термин простой «эфир», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к органическому фрагменту, группе или заместителю, которые включают 1, 2, 3, 4 или более -O- (т.е. окси) фрагментов, которые не связаны с карбонильным(и) фрагментом(ами), обычно 1 или 2, где никаких два -O- фрагмента не являются соседними по отношению друг к другу (т.е. не являются непосредственно присоединенными друг к другу). Обычно простой эфир содержит органический фрагмент формулы -O-, где указанный органический фрагмент описан как органический фрагмент, соединенный с функциональной группой сложного эфира, например, органическим фрагментом -O-C(=O)-O-, или который описан в настоящем документе как группа необязательно замещенного алкила. Когда эфир указывается как заместитель или переменная группа структуры Маркуша или другого органической фрагмента, с которым он связан, кислород функциональной группы простого эфира присоединяется к формуле Маркуша, с которой он связан, и иногда упоминается как «алкокси» группа, которая является примеромм O-связанного заместителя. В некоторых аспектах простой эфирный O-связанный заместитель представляет собой C_1-C_{20} алкокси или C_1-C_{12} алкокси, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями, обычно 1, 2 или 3 заместителями, а в других аспектах представляет собой C_1-C_8 алкокси или C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, где каждый независимо выбранный заместитель определяется в настоящем описании как необязательный алкильный заместитель, а в других аспектах простой эфирный O-связанный заместитель представляет собой незамещенный насыщенный или ненасыщенный C_1-C_4 алкилокси, такой как, например, но без ограничения, метокси, этокси, пропокси, изо-пропокси, бутокси и аллилокси (т.е., $-OCH_2CH=CH_2$).

[0101] Термин «амид», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к фрагменту, содержащему необязательно замещенную функциональную группу структуры R-C(=O)N(R^c)- или -C(=O)N(R^c)$_2$, к карбонильному атому углерода которой непосредственно не присоединен ни один другой гетероатом, где каждый R^c независимо представляет собой водород, защитную группу или независимо выбранный органический фрагмент, R представляет собой водород или органический фрагмент, где органический фрагмент, независимо выбранный из R^c, принимает значения, описанные в настоящем документе для органического фрагмента, связанного с функциональной группой сложного эфира (например, R-C(=O)N(R^c)-органический фрагменты или органический фрагмент-C(=O)N(R^c)$_2$) или описанные в настоящем документе для необязательно замещенных алкильных групп. Когда амид указывается в качестве заместителя или переменной группы структуры Маркуша или другого органического фрагмента, с которым он связан, атом азота амида или атом карбонильного углерода функциональной группы амида соединяется с этой структурой или другим органическим фрагментом. Амиды обычно получают конденсацией

галогенангидрида кислоты, такого как хлорангидрид кислоты, с молекулой, содержащей первичный или вторичный амин. В качестве альтернативы используются реакции амидного сочетания, хорошо известные в области пептидного синтеза, которые в некоторых аспектах протекают через активированный эфир молекулы, содержащей группу карбоновой кислоты. Примеры получения амидных связей методами пептидного сочетания приведены в Benoiton (2006) "Chemistry of peptide synthesis", CRC Press; Bodansky (1988) "Peptide synthesis: A practical textbook" Springer-Verlag; Frinkin, M. et al. "Peptide Synthesis" *Ann. Rev. Biochem.* (1974) 43: 419-443. Реагенты, используемые при получении активированных карбоновых кислот, приведены в Han, et al. "Recent development of peptide coupling agents in organic synthesis" *Tet.* (2004) 60: 2447-2476.

[0102] Таким образом, в некоторых аспектах амиды получают взаимодействием карбоновой кислоты с амином в присутствии связывающего агента. Используемый здесь термин «в присутствии связывающего агента» включает контактирование карбоновой кислоты со связывающим агентом, в результате чего кислота превращается в свое активированное производное, такое как активированный эфир или смешанный ангидрид, с выделением или без выделения полученного активированного производного кислоты, с последующим или одновременным контактированием полученного активированного производного с амином. В некоторых случаях активированное производное получают *in situ*. В других случаях активированное производное может быть выделено для удаления любых нежелательных примесей.

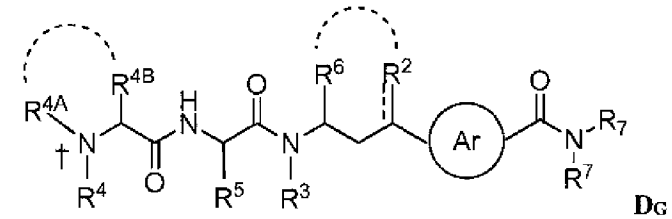
[0103] Термин «карбонат», когда используется в настоящем описании, означает заместитель, фрагмент или группу, которые содержат функциональную группу структуры -O-C(=O)-O-. Обычно карбонатные группы, которые используются в данном документе, включают органический фрагмент, присоединенный к -O-C(=O)-O- структуре, где органический фрагмент принимает значения, описанные в настоящем документе для органического фрагмента, связанного с функциональной группой сложного эфира (например, органический фрагмент-O-C(=O)-O-). Когда карбонат упоминается в качестве заместителя или переменной группы структуры Маркуша или другой органического фрагмента, с которым он связан, один из моновалентных атомов кислорода карбонатной функциональной группы присоединяется к этой структуре или органическому фрагменту, а другой связан с атомом углерода другого органического фрагмента, как описано ранее для органического фрагмента, связанного с эфирной функциональной группой, или как описано здесь для необязательно замещенной алкильной группы. В таких случаях карбонат является типичным примером O-связанного заместителя.

[0104] Термин «карбамат", когда используется в настоящем описании, означает заместитель, фрагмент или группу, которые содержат необязательно замещенную функциональную группу карбамата, представленную структурами -O-C(=O)N(R^c)$_2$, -O-C (=O)N(Rc)$_2$ или -O-C (=O)NH(необязательно замещенный алкил)- или -O-C(=O)N(необязательно замещенный алкил)$_2$, в которых независимо выбранный(е) необязательно замещенный(е) алкил(ы), являются примерами заместителей карбаматных

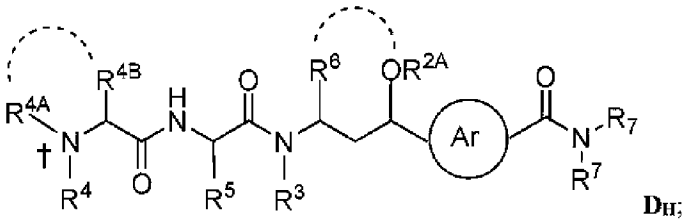
функциональных групп и обычно представляют собой C_1-C_{12} алкил или C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный, обычно C_1-C_6 алкил или C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный, где каждый R^c является независимо выбранным, где независимо выбранный выбранную R^c представляет собой водород, защитную группу или органический фрагмент, где органический фрагмент принимает значения, описанные в настоящем документе для органического фрагмента, присоединенного к функциональной группе сложного эфира (например, -O-C(=O)N(R^c)-органический фрагмент или органический фрагмент-O-C(=O)N(R^c)$_2$) или описанные в настоящем документе для необязательно замещенной алкильной группы. Обычно карбаматные группы дополнительно включают органический фрагмент, независимо выбранный из R^c, где органический фрагмент принимает значения, описанные в настоящем документе для органического фрагмента, связанного с функциональной группой сложного эфира (например, органический фрагмент-O-C(=O)-O-, присоединенный через структуру -O-C(=O)-N(R^c)-, где полученная структура имеет формулу органический фрагмент-O-C(=O)-N(R^c)- или -O-C(=O)-N(Rc)-органический фрагмент). Когда карбамат упоминается как заместитель или переменная группа структуры Маркуша или другого органического фрагмента, с которым он связан, моновалентный атом кислорода (O-связанная) или азота (N-связанная) функциональной группы карбамата присоединяется к этой формуле Маркуша или другому органическому фрагменту. Связь карбаматного заместителя либо явно выражена (N-или O-связанный), либо подразумевается в контексте, к которому относится этот заместитель. Описанные здесь O-связанные карбаматы являются типичными примерами моновалентных O-связанных заместителей.

[0105] Термин «тубулизиновое лекарственное средство» или «тубулизиновое соединение (соединение тубулизина)», когда используется в настоящем описании, означает пептидное тубулинразрушающее вещество, обладающее цитотоксической, цитостатической или противовоспалительной активностью, которое состоит из одного компонента природной или не существующей в природе аминокислоты и трех других компонентов не существующих в природе аминокислот, где один из этих не существующих компонентов характеризуется центральным 5-членным или 6-членным гетероариленовым фрагментом, а другой не существующий в природе компонент предоставляет третичный амин, который может использоваться для связывания с целевым соединением с образованием конъюгата «лиганд-лекарственное средство» (Ligand Drug Conjugate - LDC) в форме кватернизированного амина, так что тубулизиновое лекарственное средство становится кватернизированным лекарственным звеном.

[0106] Соединения тубулизина обычно имеют структуры $\mathbf{D_G}$ или $\mathbf{D_H}$:



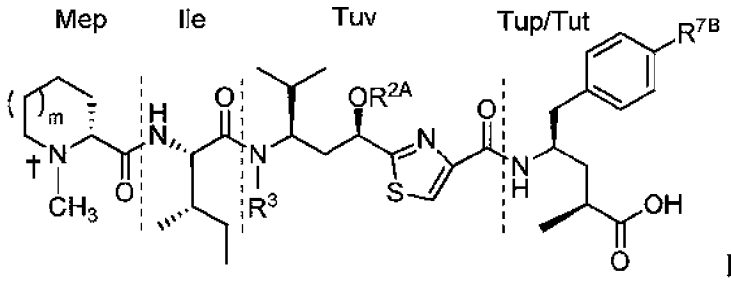
D_G



D_H;

[0107] где прямая пунктирная линия показывает необязательную двойную связь, изогнутая пунктирная линия показывает необязательную циклизацию, циклический фрагмент Ar представляет собой арилен или гетероарилен, который является 1,3-замещенным в пределах углеродного скелета тубулизина и является необязательно замещенным в других сайтах, где арилен или гетероарилен и другие переменные группы принимают значения, определенные в вариантах осуществления настоящего изобретения.

[0108] Природные соединения тубулизина имеют структуру $\mathbf{D_{G-6}}$**:**



D_{G-6}

[0109] и удобно разделены на четыре аминокислотные субъединицы, как указано пунктирными вертикальными линиями, называемые N-метилпипеколиновой кислотой(Mep), изолейцином (Ile), тубувалином (Tuv) и тубуфенилаланином (Tup, когда R^{7A} представляет собой водород) или тубутирозином (Tut, когда R^{7A} представляет собой -OH). В настоящее время известно около десятка природных тубулизинов, называемые тубулизином A-I, тубулизином U, тубулизином V и тубулизином Z, структуры которых показаны с помощью переменных групп структуры $\mathbf{D_{G-6}}$, определенных в вариантах осуществления кватернизированных лекарственных звеньев на основе тубулизина.

[0110] Претубулизины обычно имеют структуру D_G, D_{G-6} или D_H, где R^3 представляет собой $-CH_3$, и R^{2A} представляет собой водород, а десметилтрубулизины имеют структуру D_G, D_{G-6} или DH, где R^3 представляет собой водород, и включают другие структуры тубулизина, приведенные в вариантах осуществления кватернизированных лекарственных звеньев на основе тубулизина, где R^3 представляет собой водород, а другие переменные группы принимают значения, определенные для тубулизинов. Претубулизины и десметилтрубулизины необязательно включены в определение тубулизинов.

[0111] В структурах D_G, D_{G-6}, D_H и других структурах тубулизина, описанных в настоящем документе в вариантах осуществления кватернизированных лекарственных звеньях на основе тубулизина, атом азота, обозначенный (†), является сайтом кватернизации, когда такие структуры соответствуют или включены в конъюгат лиганд-лекарственное средство, в соединение лекарственного линкера или его предшественник в качестве лекарственного звена кватернизированного тубулизина. Обычно кватернизированный фрагмент D^+ является результатом ковалентного присоединения атома азота третичного аминосодержащего N-концевого компонента соединения тубулизина к атому углерода в бензиле фрагмента PAB или PAB-типа в саморасщепляющемся спейсерном звене.

[0112] Термин «фармацевтически приемлемая соль», когда используется в настоящем описании, относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям соединения. Соединение обычно содержит по меньшей мере одну аминогруппу, и соответственно, с этой аминогруппой могут образовываться кислотно-аддитивные соли. Примеры солей включают, но без ограничения, сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникот, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфоната и памоат (т.е. 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)).

[0113] Фармацевтически приемлемая соль может включать в себя другую молекулу, такую как ацетат-ион, сукцинат-ион или другой противоион. Противоион обычно представляет собой органический или неорганический фрагмент, который стабилизирует заряд, введенный в исходное соединение. Фармацевтически приемлемая соль содержит в своей структуре один или несколько заряженных атомов. В случаях, когда несколько заряженных атомов являются частью фармацевтически приемлемой соли, обычно присутствуют несколько противоионов или присутствует противоион, несущий несколько зарядов. Следовательно, фармацевтически приемлемая соль может содержать один или несколько заряженных атомов и один или несколько противоионов. Обычно лекарственное звено кватернизированного тубулизина представлено в фармацевтически приемлемой солевой форме. В этих аспектах кватернизированный атом азота N-концевого компонента лекарственного звена кватернизированного тубулизина связан с фармацевтически приемлемым противоанионом, а в других аспектах группа карбоновой кислоты C-концевого компонента также присутствует в ионизированной форме и связана с фармацевтически приемлемым противокатионом.

[0114] Обычно фармацевтически приемлемая соль выбрана из солей, которые описаны в справочнике P.H. Stahl and C.G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Выбор соли зависит от свойств, которые в зависимости от предполагаемого(ых) способа(ов) введения должно проявлять лекарственное средство, включая подходящую растворимость в воде при

различных значениях pH, кристалличность с характеристиками текучести и низкую гигроскопичность (т.е. поглощение воды в сравнении с относительной влажностью), подходящие для технологической обработки и необходимого срока хранения, который определяется химической стабильностью и стабильностью в твердом состоянии в ускоренных условиях (т.е. определением разложения или изменения твердого состояния при хранении при 40°C и относительной влажности 75%).

[0115] Термин «антитело» в настоящем описании используется в самом широком смысле и конкретно охватывает интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, моноспецифические антитела, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела) и их антигенсвязывающие фрагменты, которые проявляют желаемую биологическую активность при условии, что фрагмент антитела содержит необходимое число участков для присоединения к желаемому числу фрагментов кватернизированного лекарственного линкера. Нативная форма антитела представляет собой тетрамер и обычно состоит из двух одинаковых пар иммуноглобулиновых цепей, каждая из которых включает одну легкую цепь и одну тяжелую цепь. В каждой паре вариабельные области легкой и тяжелой цепей (VL и VH) совместно отвечают в первую очередь за связывание с антигеном. Вариабельные домены легкой и тяжелой цепей состоят из каркасной области, прерываемой тремя гипервариабельными участками, называемыми также «областями, определяющими комплементарность», или «CDR». В некоторых аспектах постоянные области распознаются иммунной системой и взаимодействуют с ней (см., например, Janeway et al., 2001, *Immunol. Biology, 5th Ed.*, Garland Publishing, New York), чтобы проявлять эффекторную функцию. Антитело включает в себя любой изотип (например, IgG, IgE, IgM, IgD и IgA) или его подкласс (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2). Антитело можно получить от любого подходящего вида. В некоторых аспектах антитело является антителом человеческого или мышиного происхождения. К таким антителам относятся человеческие, гуманизированные или химерные антитела. Антитело или его фрагмент является типичным примером компонента направленного действия (нацеливающего компонента), которое соответствует или включено в конъюгат «лекарственное средство-лиганд» по настоящему изобретению в качестве лигандного звена антитела.

[0116] В некоторых аспектах антитело селективно и специфически связывается с эпитопом на гиперпролиферирующих клетках или гиперстимулированных клетках млекопитающих, которые являются примерами аномальных клеток, где эпитоп предпочтительно отображается или более характерен для аномальных клеток в отличие от нормальных клеток, или предпочтительно отображается или более характерен для нормальных клеток вблизи аномальных клеток в отличие от нормальных клеток, не локализованных на сайте аномальных клеток. В этих аспектах клетки млекопитающих обычно представляют собой клетки человека. Другие аспекты антител, введенных в лигандные звенья, описаны в вариантах осуществления конъюгатов лиганд-лекарственное средство.

[0117] Термин «моноклональное антитело», когда используется в настоящем описании, относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, то есть индивидуальные антитела, составляющие популяцию, идентичны, за исключением возможных естественных мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах, и/или различий в профилях гликозилирования. Моноклональные антитела являются высокоспецифичными, направленными против одного сайта антигена. Определение «моноклональный» указывает на характер антитела как полученного по существу из однородной популяции антител и не должен истолковываться как требующий получения антитела каким-либо конкретным методом.

[0118] Термин «конъюгат лиганд-лекарственное средство» или “LDC”, когда используется в настоящем описании, относится к конструкции, которая содержит лигандное звено (L), включающее направляющий (нацеливающий) компонент или соответствующее направляющему компоненту, и кватеризированное лекарственное звено тубулизина (D+), включающее или соответствующее по структуре соединению тубулизина, где L и D+ связаны друг с другом через линкерное звено (LU), где конъюгат лиганд-лекарственное средства селективно связывается с целевым фрагментом через его направляющее лигандное звено. В некоторых случаях термин «конъюгат лиганд-лекарственное средство» представляет собой множество (т.е. композицию) отдельных конъюгатных соединений, отличающихся в первую очередь количеством D^+ звеньев, связанных с каждым лигандным звеном, и/или расположением на лигандном звене, с которым связаны D^+ звенья. В других случаях термин «конъюгат лиганд-лекарственное средство» применяется к отдельному представителю или соединению композиции. Конъюгат антитело-лекарственное средство, как определено ниже, представляет собой один из тип конъюгата лиганд-лекарственное средство, в котором его лигандное звено является звеном антитела или его антигенсвязывающего фрагментом. Конъюгат лиганд-лекарственное средство имеет общую формулу $L-(L_R-B_b-(A-W-Y-D^+)_n)_p$, где L_R представляет собой L_{SS}/L_S или другой первичный линкер, включающий L_b-содержащий фрагмент, который наряду с другими переменными группами принимает значения, определенные в описании.

[0119] Термин «конъюгат антитело-лекарственное средство» или “ADC”, когда используется в настоящем описании, относится к остатку антитела или его антигенсвязывающему фрагменту, называемому в некоторых аспектах лигандным звеном антитела, ковалентно связанному с кватернизированным лекарственным звеном тубулизина через промежуточное линкерное звено. Зачастую этот термин относится к коллекции (т.е. популяции или множеству) конъюгатных соединений, содержащих одинаковые D^+, линкерные звенья и лигандные звенья с допустимыми вариациями последовательностей и профилей гликозилирования, как описано выше для моноклональных антител, или по существу одинаковые лигандные звенья антитела, как это обычно обнаруживается для поликлональных антител, которые в некоторых аспектах имеют переменную нагрузку и/или распределение линкерных фрагментов

кватернизированного лекарственного тубулизина, присоединенных к каждому остатку антитела (как, например, когда количество кватернизированных лекарственных звеньев тубулизина (D^+) любых двух соединений конъюгата антитело-лекарственное средство во множестве таких соединений одинаково, но расположение сайтов их присоединения к направляющему фрагменту различно). В этих случаях конъюгат антитело-лекарственное средство описывается усредненной лекарственной нагрузкой конъюгатных соединений. Среднее количество кватернизированных лекарственных звеньев на звено антитело-лиганд или его антигенсвязывающего фрагмент в композиции конъюгата лиганд-лекарственное средство (т.е. среднее количество для популяции соединений конъюгата лиганд-лекарственное средство, которые в некоторых аспектах отличаются главным образом количеством соединений конъюгированных кватернизированных лекарственных звеньеа тубулизина на звено лиганда антитела в каждом из соединений конъюгата лиганд-лекарственное средство, присутствующих в этой популяции, и/или их местоположением). В этом контексте p представляет собой целое число в диапазоне от примерно 2 до примерно 24 или от примерно 2 до примерно 20 и обычно равно примерно 2, примерно 4, примерно 8, примерно 10 или примерно 12. В других контекстах p представляет собой количество кватернизированных лекарственных звеньев тубулизина, ковалентно связанных с единственным звеном антитело-лиганд конхюката антетело-лекарственное средства в популяции соединений конъюгата антитело-лекарственное средство, где соединения этой популяции в некоторых аспектах в основном отличаются числом и/или местоположением конъюгированных кватернизированных лекарственных звеньев тубулизина. В этом контексте p обозначается как p’ и представляет собой целое число в интервале от 1 до 24 или от 1 до 20, обычно от 1 до 12 или от 1 до 10, более типично от 1 до 8. В других аспектах по существу, все доступные реакционноспособные функциональные группы направляющего антитела, образуют ковалентные связи для конъюгирования с кватернизированными ликарственными звеньями, которые обеспечивают лигандное звено антитела, соединенное с максимальным числом фрагментов кватернизированных лекарственных линкеров, так что значение p композиции конъюгата антитело-лекарственное средство является таким же или почти таким же, как каждое значение p’ для каждого из соединений конъюгата антитело-лекарственное средство композиции, так что присутствуют только незначительные количества конъюгатов антитело-лекарственное средство с более низкими значениями p’, если вообще они обнаруживаются с помощью электрофореза или соответствующего хроматографического метода, такого как гидрофобная интерактивная хроматография (HIC), ОФ-ВЭЖХ или эксклюзионная хроматография по размеру.

[0120] Среднее количество кватернизированных лекарственных звеньев тубулизина в препарате, полученноем в результате реакции конъюгации, в некоторых аспектах определяется традиционными хроматографическими методами, которые описаны выше, в сочетании с масс-спектроскопией. В других аспектах определяется количественное распределение конъюгированных соединений по значениям p’. В этих случаях разделение,

очистка и характеристика однородных соединений конъюгата антитело-лекарственное средствоа, в которых p' является заданной величиной, из композиции конъюгата антитело-лекарственное средство от соединений с другим количество присутствующего в них D+ достигается с помощью вышеупомянутой хроматографии.

[0121] Термин «соединение лекарственного линкера (лекарственное линкерное соединение)», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к соединению, содержащемуу первичный линкер, необязательный вторичный линкер, который присутствует, и кватернизированное лекарственное звено тубулизина (D+), где первичный линкер содержит фрагмент предшественника, ковалентно связывающего лиганд (L_b'), который способен реагировать с направляющим компонентом для образования ковалентной связи между L_b и лигандным звеном, которое включает направляющий компонент или соответствует ему. Соединение лекарственного линкера соответствует общей формуле L_R-(B_b-(A-W-Y-D+)$_n$)$_p$, где переменные группы принимают значения, определенные в описании, где L_R в некоторых аспектах представляет собой L_{SS}, который иногда обозначают как L_R' и L_{SS}', соответственно, чтобы явно обозначить их качестве предшественников L_R и L_{SS} в конъюгате лиганд-лекарственное средство.

[0122] Термин «селективный и связывающий» и «селективно связывает», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к антителу, его антигенсвязывающему фрагменту или лигандному звену антитела в качестве направляющего фрагмента в конъюгате антитело-лекарственное средство, который способен связываться иммунологически селективным и специфическим образом со своим родственным целевым антигеном, но не со множеством других антигенов. Обычно, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывает свой целевой антиген с аффинностью по меньшей мере примерно 1×10^{-7} M, предпочтительно примерно от 1×10^{-8} M до 1×10^{-9} M, 1×10^{-10} M или 1×10^{-11} M и связывается с этим предопределенным антигеном с аффинностью, которая по меньшей мере в два раза больше, чем его аффинность для связывания с неспецифическим антигеном (например, BSA, казеин), отличным от близкородственного антигена, где указанные аффинности по существу сохраняются, когда антитело или его антигенсвязывающий фрагмент соответствует конъюгату лиганд-лекарственное средство или включен в него в качестве лигандного звена антитела.

[0123] Термин «направляющий компонент (компонент, направляющий действие лекарственного средства)», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к средству, которое способно селективно связываться с целевым фрагментом и по существу сохраняет эту способность, когда в конъюгат лиганд-лекарственное средство вводится в качестве лигандного звена или когда лигандное звено конъюгата лиганд-лекарственное средство соответствует по структуре направляющему компоненту или включает структуру направляющего компонента, так что лигандное звено является фрагментом конъюгата, направляющим действие лекарственного средства. В некоторых аспектах направляющим компонентом является антитело или его

антигенсвязывающий фрагмент, который селективно и специфически связывается с доступным антигеном, характерным для аномальной клетки или присутствующим на этой клетке в большем количестве копий по сравнению с нормальными клетками, или доступным антигеном, который специфичен для окружающей среды, в которой эти клетки находятся, в такой степени, что достигает иммуноселективной цитотоксичности, которая должна переходить в приемлемый терапевтический индекс. В других аспектах направляющий компонент представляет собой лиганд рецептора, который селективно связывается с доступным рецептором, характерным для аномальных клеток или в большем количестве присутствующем на них, или с доступным рецептором, характерным для клеток окружающей среды, в которой обнаружены аномальные клетки. Обычно направляющий компонент представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как определено в настоящем описании, который селективно связывается с целевым фрагментом аномальной клетки млекопитающего, более типично целевым фрагментом аномальной клетки человека.

[0124] Термин «целевой фрагмент (фрагмент направленного действия)», когда используется в настоящем описании, относится к фрагменту, который должен специфически распознаваться направляющим компонентом в неконъюгированной форме или фрагментом направляющего компонента в конъюгате лиганд-лекарственное средство, который является звеном лиганда в конъюгате, соответствующим направляющему компоненту или включающему направляющий компонент. В некоторых аспектах целевой фрагмент присутствует на, внутри или вблизи аномальных клеток и обычно присутствует в большем количестве или большем количестве копий на этих клетках по сравнению с нормальными клетками или в большем количестве или большем количестве копий в среде аномальных клеток по сравнению с окружающей средой нормальных клеток, которые не находятся радом с аномальными клетками в достаточной степени, чтобы обеспечить иммуноселективную цитотоксичность, которая должна переходить в приемлемый терапевтический индекс. В некоторых аспектах целевой фрагмент представляет собой антиген, доступный для селективного и специфического связывания антителом, которое является примером направляющего компонента (компонента, направляющего действия лекарственного средства), включенного как лигандное звено или соответствующего лигандному звену антитела в композиции конъюгата лиганд-лекарственное средство или его соединении. В других аспектах направляющий фрагмент представляет собой фрагмент лиганда для внеклеточно доступного рецептора клеточной мембраны, который может быть интернализован при связывании родственного направляющего фрагмента, предоставляемого лигандным звеном конъюгата лиганд-лекарственное средства конъюгата или его соединением, которое включает структуру лиганда рецептора или соответствует ей, или способно к пассивному или стимулирующему транспорту конъюгата лиганд-лекарственное средство после связывания с рецептором клеточной поверхности. В некоторых из этих случаев целевой фрагмент присутствует на аномальных клетках млекопитающих или на клетках млекопитающих, характерных для окружающей среды

таких аномальных клеток. В других случаях целевой фрагмент является антигеном аномальной клетки млекопитающего, более типично целевым фрагментом аномальной клетки человека.

[0125] Термин «антиген» означает частицу, которая способна селективно связываться с неконъюгированным антителом, его антигенсвязывающим фрагментом или с конъюгатом антитело-лекарственное средство, содержащим лигандное звено антитела, соответствующее этому антителу или его антигенсвязывающему фрагменту или включающее антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых аспектах антиген представляет собой внеклеточно доступный белок клеточной поверхности, гликопротеин или углевод, предпочтительно отображаемый аномальными клетками по сравнению с нормальными клетками, которые не локализованы в аномальных клетках и чаще являются гликопротеином клеточной поверхности. В некоторых случаях аномальные клетки, содержащие антиген, являются гиперпролиферирующими клетками млекопитающего. В других случаях аномальные клетки, содержащие антиген, являются гиперактивированными иммунными клетками млекопитающего. В других аспектах специфически связанный антиген присутствует в конкретной среде гиперпролиферирующих клеток или гиперактивированных иммунных клеток млекопитающего в отличие от среды нормальных клеток в отсутствие таких аномальных клеток. В других аспектах антиген клеточной поверхности способен к интернализации при селективном связывании соединения конъюгата антитело-лекарственное средство (Antibody Drug Conjugate - ADC) и связан с соседними клетками, которые специфичны для среды, в которой обнаруживаются гиперпролиферирующие или гиперстимулированные иммунные клетки. Антиген представляет собой пример целевого фрагмента конъюгата антитело-лекарственное средство, в котором его направляющее лигандное звено антитела соответствует антителу или его антигенсвязывающему фрагменту или включает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который предпочтительно распознает целевой антиген и поэтому способен селективно связываться с этом антигеном.

[0126] Антигены, ассоциированные с раковыми клетками, которые представляют собой клеточную поверхность, доступную для ADC по настоящему изобретению, включают, например, но без ограничения, CD19, CD70, CD30 и CD33.

[0127] Термины «целевые клетки», «клетки-мишени» или аналогичные термины, используемые в настоящем документе, если иное не указано или не подразумевается контекстом, являются предполагаемыми клетками, с которыми конъюгат лиганд-лекарственное средство должен взаимодействовать для ингибирования пролиферации или другой нежелательной активности аномальных клеток. В некоторых аспектах клетки-мишени являются гиперпролиферирующими клетками или гиперактивированными иммунными клетками, которые являются типичными примерами аномальных клеток. Обычно эти аномальные клетки являются клетками млекопитающих, более типично - клетками человека. В других аспектах клетки-мишени находятся в непосредственной близости от аномальных клеток, так что действие конъюгата лиганд-лекарственное

средство на близлежащие клетки оказывает предполагаемое воздействие на аномальные клетки. Например, близлежащие клетки могут представлять собой эпителиальные клетки, характерные для аномальной сосудистой сети опухоли. Направленное действие на эти сосудистые клетки конъюгата лиганд-лекарственное средство будет оказывать на эти клетки цитотоксическое или цитостатическое действие, что, как полагают, приводит к ингибированию доставки питательных веществ к близлежащим аномальным клеткам опухоли. Такое ингибирование будет опосредованно оказывать цитотоксическое или цитостатическое действие на аномальные клетки, а также может оказывать прямое цитотоксическое или цитостатическое действие на близлежащие аномальные клетки после высвобождения его кватернизированного лекарственного звена в форме соединения тубулизина (т.е. эффект «свидетеля»).

[0128] Термин «лигандное звено», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к компоненту конъюгата лиганд-лекарственное средство и является направляющим фрагментом этого конъюгата, который способен селективно связываться с его генетически родственным целевым фрагментом и включает структуру направляющего компонента или соответствует структуре направляяющего компонента, который предпочтительно распознает целевой фрагмент. Лигандное звено (L) включает, но без ограничения, лиганды рецепторов, антитела к антигенам клеточной поверхности и субстраты-переносчики. В некоторых аспектах рецептор, антиген или транспортер, который должен связываться с соединением композиции конъюгата лиганд-лекарственное средство, присутствует в б**о**льшем количестве на аномальных клетках в отличие от нормальных клеток и таким образом проявляет цитотоксичность, которая должна переводиться в приемлемый терапевтический индекс. В других аспектах рецептор, антиген или транспортер, который должен связываться с соединением композиции конъюгата лиганд-лекарственное средство, присутствует в большем количестве на нормальных клетках в непосредственной близости от аномальных клеток в отличие от нормальных клеток, которые удалены от аномальных клеток, чтобы селективно подвергать клетки, находящиеся вблизи аномальных клеткок, воздействию соединения тубулизина при высвобождении D+ из соединения конъюгата лиганд-лекарственное средство. Различные аспекты лигандных звеньев, включая лигандные звенья антител, далее описаны в настоящем документе и в вариантах осуществления изобретения.

[0129] Термин «линкерное звено», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к органическому фрагменту в конъюгате лиганд-лекарственное средство, находящемуся между кватернизированным лекарственным звеном тубулизина (D+) и лигандным звеном (L), которые определены в настоящем описании, и ковалентно связанному с ними. Линкерное звено (LU) включает первичный ленкер (L_R), который является обязательным компонентом этого звена, и необязательный вторичный линкер (L_O), который присутствует и находится между L_R и D+ внутри кватернизированного лекарственного линкерного фрагмента соединения конъюгата лиганд-лекарственное средство или между D+ и L_R соединения лекарственного линкера,

который в последнем случае может быть представлен как L_R', чтобы точно показать, что является предшественником L_R в конъюгате лиганд-лекарственное средство. В некоторых аспектах L_R включает фрагмент сукцинимида (M^2) или амида янтарной кислоты (M^3) и иногда дополнительно включает основное звено (ациклическое или циклическое) в линкерном звене соединения конъюгата лиганд-лекарственное средство, когда L_R представляет собой является L_{SS} или L_S, а в других аспектах первичный линкер включает малеимидный (M^1) фрагмент в соединении лекарственного линкера, и иногда дополнительно включает основное звено (ациклическое или циклическое) в защищенном или в протонированном состоянии, когда L_R' представляет собой L_{SS}'. Поскольку описанное здесь соединение лекарственного линкера иногда включает малеимидный (M^1) фрагмент, присоединение направляющего компонента, которое приводит к получению лигандного звена (L), к такому соединению лекарственного линкера проходит через атом серы реакционноспособной тиоловой функциональной группы направляющего компонента посредством присоединения этого атома серы к малеимидной кольцевой система M^1. Когда направляющим компонентом является антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, реакционноспособная тиоловая функциональная группа в некоторых аспектах обеспечивается цистеинтиолом антитела, полученным в результате восстановления дисульфидной связи и/или другой химической модификации аминокислотного остатка природного антитела и/или в результате введения с помощью методов генной инженерии. В результате такого добавления линкерное звено соединения конъюгата лиганд-лекарственное средство содержит сукцинимидный (M^2) фрагмент, включающий тиозамещенную сукцинимидную кольцевую систему. Когда линкерное звено содержит основное звено, последующий гидролиз этой кольцевой системы в контролируемых условиях благодаря наличию ациклического или циклического основного звена как части самостабилизирующегося линкера (L_{SS}), в котором L_R в соединении конъюгата лиганд-лекарственное средства представляет собой L_{SS}, приводит к получению фрагмента янтарная кислота-амид (M^3), который является компонентом самостабилизирующегося линкера (L_R), как дополнительно описано в настоящем документе. В результате, L_{SS} в соединении конъюгата лиганд-лекарственное средством гидролизуется таким образом, что L_R в качестве L_{SS} становится L_S. Этот гидролиз можно контролировать благодаря тому, что основное звено (BU), как далее описано здесь, находится в соответствующей близости к сукцинимидной кольцевой системе. Если в L_R отсутствует основное звено, гидролиз сукцинимидного фрагмента может иметь место, но протекать неконтролируемым образом.

[0130] Термин «первичный линкер», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к необходимому компоненту линкерного звена (LU), который обеспечивает сайт присоединения к лигандному звену для конъюгатов лиганд-лекарственное средство и в соединении лекарственного линкера способен обеспечить это присоединение. В некоторых аспектах первичный линкер является самостабилизирующимся (L_{SS}) линкером в соединении конъюгата лиганд-лекарственное средство или лекарственного линкера, а в других аспектах

представляет собой самостабилизированный (L_S) линкер в конъюгате лиганд-лекарственное средство, как описано далее в настоящем документе. Первичный линкер L_{SS} в соединении лекарственного линкера или конъюгате лиганд-лекарственное средство характеризуется малеимидным (M^1) или сукцинимидным (M^2) фрагментом, соответственно, в непосредственной близости от основного звена, в то время как первичный линкер L_S в композиции конъюгата лиганд-лекарственное средство или его соединении характеризуется фрагментом амида янтарной кислоты (M^3) в непосредственной близости от основного звена. Первичный линкер L_{SS} или L_S по настоящему изобретению также характеризуется C_1-C_{12} алкиленовым фрагментом в связанной с имидным азотом малеимидной или сукцинимидной кольцевой системе M^1 или M^2 или с амидным азотом в M^3, где алкиленовый фрагмент в некоторых аспектах замещен ациклическим основным звеном и может быть дополнительно замещенным необязательными заместителями или в других аспектах включает циклическое основное звено, которое является необязательно замещенным. Первичный линкер, не содержащий основного звена, может также содержать C_1-C_{12} алкиленовый фрагмент, связанный с имидным азотом малеимидной или сукцинимидной кольцевой системы M^1 или M^2. Соединения лекарственного линкера, содержащие L_{SS} первичный линкер, обычно представляют как L_{SS}-L_O-D^+, в то время как конъюгаты лиганд-лекарственное средство, содержащие L_{SS} первичный линкер, обычно представляют как L-(L_{SS}-L_O-D^+)$_p$, а содержащие L_S первичный линкер обычно представляют как L-(L_S-L_O-D^+)$_p$, где переменные группы принимают значения, определенные выше в настоящем описании.

[0131] Малеимидный (M^1) фрагмент L_{SS}, который иногда обозначают как L_{SS}', чтобы точно указать, что он является предшественником L_{SS} в конъюгате лиганд-лекарственное средство в соединении лекарственного линкера или в других M^1-содержащих первичных линкерах, способен взаимодействовать с тиоловой функциональной группой направляющего компонента для получения тио-замщенного сукцинимидного фрагмента (M^2) в первичном линкере конъюгата лиганд-лекарственное средство, где тио-заместитель представляет собой лигандное звено, включающее структуру направляющего компонента или соответствующее направляющему компоненту, и где лигандное звено соединено с M^2 через атом серы одной из тиоловый функциональных групп направляющего компонента. В результате этой реакции направляющий компонент становится ковалентно связанным с первичным линкером в качестве лигандного звена. Последующий гидролиз M^2 в первичном линкере L_{SS} приводит к получению первичного линкера L_S, в котором M^2 преобразуется во фрагмент амида янтарной кислоты (M^3). Этот линкерный фрагмент может существовать в виде смеси двух региоизомеров (M^{3A} и M^{3B}), в зависимости от относительной реакционной способности двух карбонильных групп сукцинимидной кольцевой системы к гидролизу.

[0132] Термин «фрагмент, ковалентно связывающий лиганд», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к фрагменту линкерного звена (LU) в конъюгате лиганд-лекарственное средство, который соединяет лигандное звено (L) и остальную часть линкерного звена и получен в результате

реакции соответствующего фрагмента предшественника ковалентного связывания лиганда (L_b') в соединении лекарственного линкера с направляющим фрагментом. Например, когда L_b' включает малеимидный фрагмент (M^1), взаимодействие этого фрагмента с реакционноспособной тиоловой функциональной группой целевого фрагмента приводит к превращению L_b' во фрагмент ковалентного связывания лиганда (L_b) с образованием тиозамещенного сукцинимидного фрагмента, в котором его тиозамещающий элемент включает атома серы лигандного звена, соответствующего направляющему фрагменту или включающему направляющий фрагмент. В другом примере, когда L_b' включает активированную функциональную группу карбоновой кислоты, взаимодействие этой функциональной группы с эпсилон-аминогруппой лизина в направляющем фрагменте приводит к превращению функциональной группы в амид, где эта амидная функциональная группа принадлежит одновременно L_b и присоединенному лигандному звену. Другие L_b'-содержащие и L_b-содержащие фрагменты, полученные из них, описаны в вариантах осуществления настоящего изобретения. В некоторых случаях направляющий фрагмент получен с бифункциональной молекулой для получения промежуточного соединения, которое конденсируется с L_b' фрагментом. В результате такой конденсации полученный таким образом L_b фрагмент содержит атомы, которые могут быть отнесены к бифункциональной молекуле и L_b'.

[0133] Термин «предшественник ковалентного связывания лиганда» представляет собой фрагмент линкерного звена или его подструктуру, используемую при получении линкерного звена, который способен ковалентно связываться с целевым фрагментом в процессе получения конъюгата лиганд-лекарственное средства, после чего фрагмент предшественника лигандсвязывающего предшественника (L_b') преобразуется во фрагмент ковалентного связывания лиганда (L_b). В некоторых аспектах L_b' фрагмент обычно содержт функциональную группу, способную взаимодействовать с нуклеофильным или электрофильным нативным антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, или вводится в антитело или антигенсвязывающий фрагмент посредством химической трансформации или генной инженерии. В некоторых аспектах нуклеофил представляет собой N-концевую аминогруппу пептида, содержащую антитело или антигенсвязывающий фрагмент, или эпсилон-аминогруппу лизинового остатка этого пептида. В других аспектах нуклеофил представляет собой атом серы сульфгидрильной группы остатка цистеина, введенной генной инженерией или химическим восстановлением межцепочечного дисульфида(ов) антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах электрофил представляет собой альдегид, введенный посредством селективного окисления углеводной части антитела или кетона не существующей в природе аминокислоты, введенной в антитело с помощью генетически модифицированной пары тРНК/тРНК-синтетаза. Эти и другие способы введения реаккционноспособной функциональной группы для обеспечения сайта конъюгации в антителе рассмотрены в обзоре Behrens and Liu "Methods for site-specific drug conjugation to antibodies" *mAB* (2014) 6(1): 46-53.

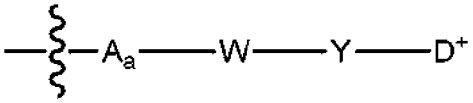
[0134] Термин «вторичный линкер», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к органическому фраменту в линкерном звене (LU), где вторичный линкер (L_O) является необязательным компонентом этого звена, который присутствует и присоединяет кватернизованное лекарственное звено тубулизина к первичному линкеру (L_R), который в некоторых аспектах является самостабилизирующемся (L_{SS}) линкером соединения лекарственного линкера или соединения конъюгата лиганд-лекарственное средство или самостабилизованным (L_S) линкером соединения конъюгата лиганд-лекарственное средство, полученным в результате гидролиза L_{SS}. Обычно L_R присоединяется к L_O через гетероатом или функциональную группу, которая относится к обоим компонентами линкерного звена, где L_O дополнительно включает саморасщепляющееся спейсерное звено (Y), содержащее фрагмент PAB или PAB-типа, и расщепляемое пептидом звено. В этих аспектах W, Y и D^+ расположены в линейной конфигурации, представленной -W-Y-D^+, где расщепляемое звено W представляет собой звено, расщепляемое пептидом, а Y, связанный с D^+, представляет собой саморасщепляющееся спейсерное звено PAB или PAB-типа. В других аспектах L_O включает глюкуронидное звено, в котором саморасщепляющееся спейсерное звено, содержащее саморасщепляющийся фрагмент PAB или PAB-типа, присоединен к углеводному фрагменту (Su) через гликозид-расщепляемую связь, в которой углеводная часть и гликозидный гетероатом (E'), который соединяет Su с Y, обозначен как W'. В этих аспектах расщепляемое звено W представляет собой глюкуронидное звено формулы -Y(W'), и W', Y и D+ расположены в ортогональной конфигурации, представленной -Y(W')-D^+, где Y, который связан с W' и D^+, представляет собой саморасщепляющееся спейсерное звено фрагмента PAB или PAB-типа.

[0135] В любом из этих аспектов вторичный линкер может дополнительно включать первое необязательное растягивающее звено (A) и/или разветвляющее(ие) звено(ья), когда LU присоединяется к нескольким кватернизированным лекарственным блокам. Когда присутствует, первое необязательное растягивающее звено соединяет L_R, который в некоторых аспектах представляет собой L_{SS} или L_S, необязательно с помощью B - в зависимости от его наличия или отсутствия, с остатком вторичного линкера или необязательно с помощью A_O, который представляет собой необязательное второе растягивающее звено, с D^+ посредством -W-Y-, когда W представляет собой пептид-расщепляемое звено, или, когда W представляет собой глюкуронидное звено, посредством -Y(W')- вторичного линкер, где Y, ковалентно связанный с W или W', представляет собой саморасщепляющееся спейсерное звено, содержащее фрагмент PAB или PAB-типа. Когда L_R представляет собой L_{SS}/LS, A_O, когда присутствует, представляет собой компонент L_R, и когда L_R не является L_{SS}/L_S, тогда AO представляет собой субчастицу или заместитель A.

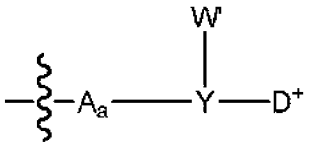
[0136] Поскольку W в качестве пептид-расщепляемого звена или W' глюкуронидного звена присоединяется к саморасщепляющемуся спейсерному звену, ферментативное воздействие на W/W' приводит к фрагментации саморасщепляющегося спейсерного звена с сопутствующим высвобождением D^+ в виде соединения тубулизина.

Эта фрагментация саморасщепляющегося спейсерного звена происходит посрдством 1,4- или 1,6-отщепления D^+ из фрагмента PAB или PAB-типа спейсерного звена, как описано в настоящем документе.

[0137] Например, вторичный линкер (L_O), связанный с D+ в линкерном звене, когда только одно кватернизированное лекарственное звено тубулизина присоединено к LU, обычно представляют структурой s1 или структурой s2:



(s1)

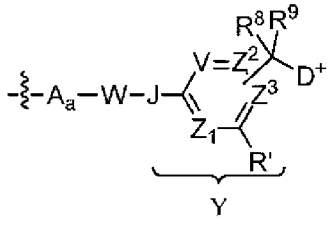


(s2),

[0138] где переменные группы принимают значения, которые описаны в настоящем документе. В структуре s1 Y представляет собой саморасщепляющееся спейсерное звено (Y), как описано в настоящем документе, где его фрагмент PAB или PAB-типа присоединен к D^+, а W представляет собой пептид-расщепляемое звено. В структуре s2 Y представляет собой саморасщепляющееся спейсерное звено (Y), как описано в настоящем документе, где его фрагмент PAB или PAB-типа замещен W' глюкуронидного звеноа и D+, а в конъюгате лиганд-лекарственное средство дополнительно замещен $-L_R-A_a-$ с L_R, связанным с лигандным звеном (L), или в соединении лекарственного линкера дополнительно замещен $L_R'-A_a-$.

[0139] Обычно, вторичные линкеры, связанные с D+ со структурой s1, в которой нижний индекс a равен 0 или 1, представлены структурой:

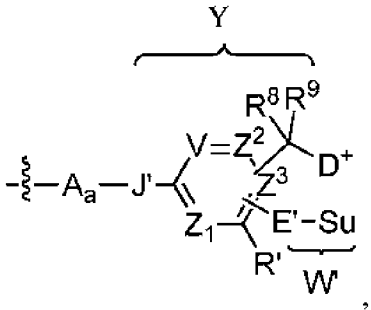
[0140]



,

[0141] и вторичные линкеры присоединенные к D^+ со структурой s2, в которой нижний индекс a равен 0 или 1, представлены структурой:

[0142]



,

[0143] где J/J', V, Z^1, Z^2, Z^3, R', R^8 и R^9 принимают значения, определенные в вариантах осуществления настоящего изобретения для фрагмента PAB или PAB-типа саморасщепляющихся сперсейных звеньев, и E' и Su принимают значения, определенные в вариантах осуществления для глюкуронидных звеньев формулы -Y(W')-; и где A_a-W-J- и -$C(R^8)(R^9)$-D^+ заместители на центральном (гетеро)арилене во вторичном линкере структуры s1 находятся в орто- или пара-положении друг относительно друга, или -E'-Su (т.е., W') и -$C(R^8)(R^9)$-D^+ заместители на центральном (гетеро)арилене во вторичном линкере структуры s2 находятся в орто или пара-положении друг относительно друга.

[0144] Термин «малеимидный фрагмент», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к компоненту первичного линкера соединения лекарственного линкера, который в некоторых аспектах является самостабилизирующимся линкером и иногда обозначается как L_R' или L_{SS}, для точного указания для соединения лекарственного линкера, что оно является предшественником для L_R/L_{SS} соединения конъюгата лиганд-лекарственное средство. Малеимидный фрагмент (M^1) способен участвовать в реакции присоединения Михаэля (т.е. реакции 1,4-сопряженного присоединения) атома серы реакционноспособной тиоловой функциональной группы направляющего компонента для получения тиозамещенного сукцинимидного фрагмента (M^2), где тиозаместитель представляет собой лигандное звено, которое включает или соответствует структуре направляющего компонента, как описано в настоящем документе, в композиции конъюгата лиганд-лекарственное средство или его соединении. Фрагмент M^1 соединения лекарственного линкера присоединяется к остатку первичного линкера через его имидный атом азота. За исключением имидного атома азота M^1 фрагмент обычно является незамещенным, но может быть асимметрично замещенным по циклической двойной связи его малеимидной кольцевой системы. Такое замещение может привести к региохимически предпочтительному конъюгатному присоединению атома серы реакционноспособной тиоловой функциональной группы направляющего компонента к менее затрудненному или более электроннодефицитному атому углерода с двойной связью (в зависимости от более доминирующего вклада) малеимидной кольцевой системы. Это конъюгированное присоединение приводит к образованию сукцинимидного (M^2) фрагмента, который является тио-замещенным лигандным звеном через атом серы тиоловой функциональной группы, предоставляемой тергетирующим средством. Когда L_R представляет собой L_{SS}, компонент L_{SS} в соединении лекарственного линкера, который представляет собой заместитель имидного атома азота M^1 и который присоединяет L_{SS} к остальной части линкерного звена, представляет собой A_R, который является необходимым растягивающим звеном. В некоторых аспектах A_R включает необязательно замещенный C_1-C_4 алкиленовый фрагмент, замещенный основным звеном или включающий основное звено необязательно в комбинации с A_O, представляет собой необязательно замещенный C_1-C_{12} алкилен, который необязательно замещен [HE], где [HE] является фрагментом, усиливающим гидролиз. В других аспектах, когда L_R в соединении линкерного звена не является L_{SS}, но тем не менее включает малеимидный фрагмент или какой-либо другой L_b'

фрагмент, L_b' присоединяется к необязательному первому растягивающему звену вторичного линкера, который в некоторых аспектах, необязательно в комбинации с A_O, является необязательно замещенным C_1-C_{12} алкиленом, необязательно замещенным [HE]. Таким образом, в аспектах, где L_R представляет собой L_{SS}, C_1-C_{12} алкиленовый фрагмент иногда включает второе дополнительное растягивающее звено (A_O), которое присутствует, оба из которых являются компонентами L_{SS}, где A_O присоединяет L_{SS} к вторичному линкеру в положении, которое обычно является дистальным относительно сайта присоединения C_1-C_{12} алкиленового фрагмента к имидному атому азота. Таким образом, в этих аспектах заместитель C_1-C_{12} алкиленового фрагмента -A_R-A_O- является ациклическим основным звеном, так что первичный линкер (L_R) является самостабилизирующимся линкером (L_{SS}) соединения лекарственного линкера, и в других подобных аспектах необязательно замещенный C_1-C_{12} алкиленовый фрагмент -A_R-A_O- включает циклическое основное звено. Когда L_R отличен от L_{SS}, A_O является субъединицей или заместителем первого растягивающего звена (A), которое является дополнительным компонентом вторичного линкера.

[0145] Термин «сукцинимидный фрагмент», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к компоненту первичного линкера одного типа, который, в свою очередь, является компонентом линкерного звена конъюгата лиганд-лекарственное средство и является результатом реакции присоединения Михаэля атома серы реакционноспособной функциональной группы направляющего компонента к малеимидной кольцевой системе малеимидного фрагмента (M^1) в соединении лекарственного линкера или его предшественнике, содержащем M^1. Таким образом, сукцинимидный (M^2) фрагмент включает тиозамещенную сукцинимидную кольцевую систему, в которой имидный атом азота замещен остатком первичного линкера через необязательно замещенный C_1-C_{12} алкиленовый фрагмент, который в некоторых аспектах является компонентом A_R необязательно в сочетании с A_O, как в случае, когда первичный линкер является самостабилизирующимся линкером. В этих аспектах алкиленовый фрагмент включает циклическое основное звено в A_R или является замещенным ациклическим основным звеном, как описано в другом месте настоящего документа, и необязательно замещен заместителем(ями) по сукцинимидной кольцевой системе, которые могли присутствовать в M^1 предшественнике. В некоторых аспектах эти необязательные заместители в сукцинимидной кольцевой системе L_{SS} в соединении конъюгата лиганд-лекарственное средство не присутствуют, а в других аспектах C_1-C_{12} алкиленовый фрагмент -A_R-A_O- является необязательно замещенным заместителем [HE], причем оба они являются компонентами L_{SS} первичного линкера в положении, которое обычно является дистальным по отношению к сайту его присоединения к имидному атому азота. В свою очередь, C_1-C_{12} алкиленовый фрагмент A_R в необязательной комбинации с A_O (т.е. -A_R-A_O) ковалентно присоединен к вторичному линкеру напрямую или опосредованно через [OH] A_O.

[0146] Термин «фрагмент амида янтарной кислоты», когда используется в

настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к компоненту самостабилизированного линкера (L_S) линкерного звена в конъюгате лиганд-лекарственное средство и имеет структуру остатка моноамида янтарной кислоты, который иногда называют амидом янтарной кислоты, с замещением по его амидному атому азота другим компонентом L_S, где указанный компонент представляет собой необязательно замещенный C_1-C_{12} алкиленовый фрагмент необязательно в сочетании с A_O, который в некоторых аспектах включает циклическое основное звено и необязательно замещен [HE], или в других аспектах замещен ациклическим основным звеном и необязательно замещен [HE], где фрагмент амида янтарной кислоты (M^3) содержит дополнительное замещение L-S-, где L представляет собой лигандное звено, включающее направляющий компонент или соответствующее ему, и S представляет собой атом серы этого направляющего компонента. M^3 фрагмент образуется из тиозамещенной сукцинимидной кольцевой системы сукцинимидного (M^2) фрагмента в самостабилизирующемся первичном линкере в результате гидролиза с разрывом одной из связей между карбонильной группой и атомом азота, которому способствует основное звено. Таким образом, M^3 фрагмент содержит свободную функциональную группу карбоновой кислоты и амидную функциональную группу, гетероатом азота которой присоединен к остатку первичного линкера и замещен L-S по атому углерод, который находится в альфа-положении относительно группы карбоновой кислоты или амидной функциональной группы, в зависимости от места гидролиза его предшественника M^2. Без теоретического обоснования принято считать, что вышеупомянутый гидролиз, приводящий к образованию M^3 фрагмента, приводит к получению линкерного звена (LU) в конъюгате лиганд-лекарственное средство, которое менее подвержено преждевременной потере конъюгатом его направляющего лигандного звена (L) за счет отщепления тиозаместителя.

[0147] Когда протекает в самостабилизирующемся линкере (L_{SS}) в соединении конъюгата лиганд-лекарственное средство, гидролиз сукцинимидной кольцевой системы тиозамещенного сукцинимидного (M^2) фрагмента, который контролируется pH вследствие близкого присутствия ациклического или циклического основного звена, может приводить к получению региохимических изомеров фрагмента моноамида янтарной кислоты (M^3) в самостабилизированном линкере (L_S) вследствие его асимметричного замещения тиозаместителем. Относительные количества этих изомеров будут обусловлены, по крайней мере частично, различиями в реакционной способности двух карбонильных углеродов M^2, которые могут быть отнесены, по меньшей мере частично, к любому(ым) заместителю(заместителям), присутствовавшему(им) в предшественнике M^1. Также ожидается, что гидролиз протекает до некоторой степени, когда L_R, содержащий фрагмент M^2, который не содержит основного звена, но очень изменчив по сравнению с контролируемым гидролизом, обеспечиваемым основным звеном. В этих случаях оно представляет собой C_1-C_{12} алкиленовый фрагмент A вторичного линкера, который присоединяется к имидному атому азота M^2 до гидролиза и к амидному атому азота M^3 после гидролиза. Если L_R в конъюгате лиганд-лекарственное средство отличается от L_{SS}, и

его L_b компонент представляет собой несимметричный M^2 фрагмент, то в результате некотролируемого гидролиза его сукцинимидного кольца также ожидается получение региохимических изомеров.

[0148] Термин «самостабилизирующийся линкер», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к M^2-содержащему компоненту в первичном линкере линкерного звена в конъюгате лиганд-лекарственное средство или M^1-содержащему компоненту линкерного звена в соединении лекарственного линкера. В соединении ликарственного линкера этот компонент может быть обозначен как L_{SS}', для указания на то, что он является предшественником M^2-содержащего компонента L_{SS} в конъюгате лиганд-лекарственное средство, который впоследствии подвергается конверсии в контролируемых условиях гидролиза в соответствующий самостабилизированный линкер (L_S). Этому гидролизу способствует компонент основного звена L_{SS}, так что конъюгат лиганд-лекарственное средство, первоначально состоящий из L_{SS}, становится более устойчивым к преждевременной потере его лигандного звена благодаря тому, что его линкерное звено (LU) теперь включает L_S. L_{SS} фрагмент, в дополнение к M^1 или M^2-фрагменту включает A_R, который представляет собой необходимое растягивающее звено и в некоторых аспектах необязательно в сочетании с A_O, включает необязательно замещенный C_1-C_{12} алкиленовый фрагмент, к которому M^2 и остаток LU ковалентно присоединены, где алкиленовый фрагмент включает циклическое основное звено и является необязательно замещенным заместителем [HE] или замещен ациклическим основным звеном и необязательно замещен [HE].

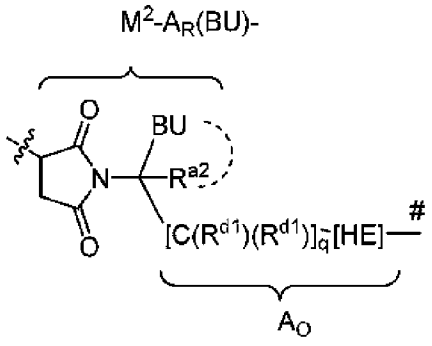
[0149] В контексте настоящего изобретения L_{SS} в соединении лекарственного линкера содержит необходимое растягивающее звено A_R и малеимидный (M^1) фрагмент, посредством которого направляющий компонент должно присоединяться в качестве лигандного звена. В некоторых аспектах C_1-C_{12} алкиленовый фрагмент A_R, необязательно в комбинации с A_O (т.е. -A_R-AO-) присоединяется к имидному атому азота малеимидной кольцевой системы M^1 в соединении лекарственного линкера и к остатку линкерного звена, последний необязательно через A_O L_{SS}. В некоторых из этих аспектов A_O состоит или состоит из или включает необязательно замещенный электроноакцепторный гетероатом или электроноакцепторной функциональной группы, упоминаемой в описании как фрагмент, усиливающий гидролиз, которая в некоторых аспектах в дополнение к BU может увеличивать скорость гидролиза фрагмента M^2 в соответствующем L_{SS} фрагменте соединения конъюгата лиганд-лекарственное средство. После введения соединения лекарственного линкера в соединение конъюгата лиганд-лекарственное средство, L_{SS} содержит сукцинимидный (M^2) фрагмент, который тиозамещен лигандным звеноом (т.е. присоединение лигандного звена происходит согласно реакции Михаэля, за счет присоединения атома серы реакционноспособной тиоловой функциональной группы направляющего компонента к малеимидной кольцевой системе M^1).

[0150] В некоторых аспектах циклизованное основное звено (cBU) соответствует по структуре ациклическому основному звену посредством формальной циклизации

основного атома азота этого звена с атомом углерода, так что структура циклической базовой единицы вводится в A_R. Обычно атом углерода в A_R для циклизации находится в разветвленной углеродной цепи C_1-C_{12} алкилена группы -A_R-A_O-, обозначенной как R^{a2}, где этот разветвленный атом углерода присоединен к атому азота имида M^1/M^2, который в некоторых аспектах также является сайтом присоединения BU перед формальной циклизацией для образования необязательно замещенного спиро-C_4-C_{12} гетероцикло. В таких конструкциях спироуглерод этого гетероцикла присоединяется к малеимидимидному азоту в M^1, а следовательно, к этому азоту в M^2, и далее присоединяется к остатку линкерного звена необязательно через A_O, который в некоторых аспектах представляет собой или включает усиливающей гидролиз фрагмент [HE]. В этом аспекте циклическое BU способствует гидролизу сукцинимидного фрагмента в M^2 до соответствующей(их) формы(форм) с раскрытым циклом, представленной M^3, качественно аналогично гидролизу ациклического основного звена, который также может быть усилен с помощью HE.

[0151] В некоторых аспектах фрагмент L_{SS} в соединении лекарственного линкера, иногда обозначенный как L_{SS}', чтобы явно показать, что он является предшественником для L_{SS}, или конъюгате лиганд-лекарственное средство по настоящему изобретению представлен общей формулой M^1-A_R(BU)-A_O- или -M^2-A_R(BU)-A_O-, соответственно, где A_R(BU) представляет собой необходимое растягивающее звено (A_R), включающее циклическое основное звено или замещенное ациклическим основным звеном, M^1 и M^2 представляют собой малеимидный и сукцинимидный фрагменты, соответственно, и A_O представляет собой второе необязательное растягивающее звено, которое в некоторых аспектах состоит из или включает HE.

[0152] Примером, но без ограничения, L_{SS} структур, для некоторых соединений конъюгатов лиганд-лекарственное является структура

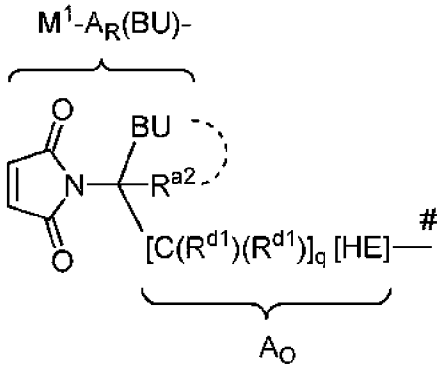


,

[0153] где волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к лигандному звену, знак фунта (#) обозначает сайт ковалентного присоединения к L_O, пунктирная кривая линия означает дополнительную циклизацию, которая имеет место, когда BU представляет собой циклическое основное звено, или отсутствует, когда BU представляет собой ациклическое основное звено, фрагмент $[C(R^{dl})R^{dl})]_q$-[HE] представляет собой A_O в L_{SS}, в котором Ao присутствует, где [HE] представляет собой необязательный фрагмент, усиливающий гидролиз, нижний индекс q равен 0 или целове числе от 1 до 6; каждый R^{dl} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно

замещенного C_1-C_6 алкила, или два R^{dl}, атом(ы) углерода, к которому(ым) они присоединены, и любые промежуточные атомы углерода образуют необязательно замещенный C_3-C_8 карбоцикло, а остальные R^{dl}, если таковые имеются, независимо представляют собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6; и R^{a2} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, который в циклическом базовом звене вместе с атомом углерода, к которому BU и R^{a2} присоединены, образуют необязательно замещенный спиро-C_4-C_{12} гетероцикло, содержащий скелетный вторичный или третичный основной атом азота, так что циклическое основное звено может повышать скорость гидролиза представленного сукцинимидного (M^2) фрагмента для получения фрагмента моноамида янтарной кислоты (M^3) в подходящем значении pH в сравнении с соответствующим конъюгатом, в котором R^{a2} представляет собой водород, и BU замещен водородом, и/или по существу сохраняет повышение скорости гидролиза соответствующего конъюгата, в котором R^{a2} представляет собой водород и BU представляет собой ациклическое BU, относительно вышеупомянутого конъюгата, в котором R^{a2} обпредставляет собой водород и BU замещен водородом.

[0154] Другие типичные примеры структур L_{SS}', которые присутствуют в соединениях лекарственного линкера, обычно используемых в качестве промежуточных соединений при получении композиций конъюгата лиганд-лекарственное средство, представлены структурой:



,

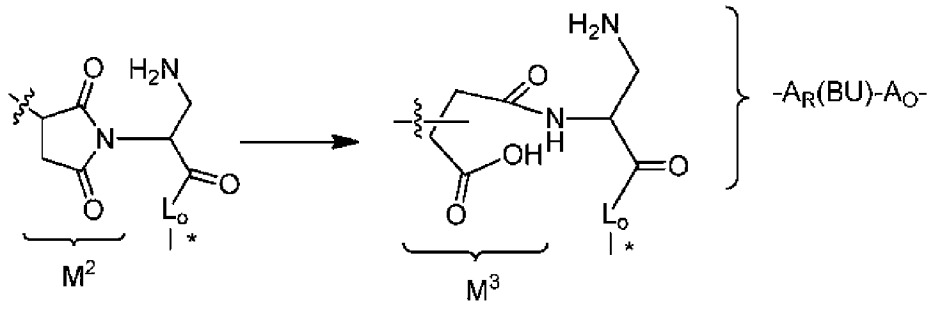
[0155] где значения BU и других переменные группы определены выше для структур L_{SS} в конъюгатах лиганд-лекарственное средство и в вариантах осуществления для этого и других примеров структур L_{SS}. Когда соединение лекарственного линкера, содержащее предшественник самостабилизирующегося линкера (L_{SS}'), который включает малеимидной фрагмент, используется при получении конъюгата лиганд-лекарственное средство, этот фрагмент L_{SS}' подвергается превращению в L_{SS}, содержащий сукцинимидный фрагмент.

[0156] «Самостабилизированный линкер» представляет собой органический фрагмент, полученный из M^2-содержащего фрагмента самостабилизирующегося линкера (L_{SS}) в конъюгате лиганд-лекарственное средство, который подвергался гидролизу в контролируемых условиях для получения соответствующего M^3-фрагмента самостабилизированного линкера (L_S), где указанный компонент LU менее вероятно подвергается обратной реакции конденсации направляющего фрагмента с M^1-содержащим фрагментом, которая обеспеениет исходный M^2-содержащй L_{SS} фрагмент. Помимо M^3

фрагмента самостабилизированный линкер (L_S) включает A_R, содержащий циклическое базовое звено или замещенный ациклическим базовым звеном, где A_R, необязательно в сочетании с A_O, ковалентно присоединен к M^3 и остатку линкерного звена, в котором L_S является компонентом. M^3 компонент образуется в результе превращения сукцинимидного фрагмента (M^2) L_{SS} в конъюгате лиганд-лекарственное средство, где M^2 фрагмент содержит тиозамещенную сукцинимидную кольцевую систему, полученную в результате реакции присоединения Михаэля атома серы реакционноспособной тиоловой функциональной группы направляющего фрагмента к малеимидной кольцевой системе M^1 L_{SS} фрагмента в соединении лекарственного линкера, где этот M^2-производный фрагмент обладает меньшей реакционной способностью отщепления его тио-заместителя по сравнению с аналогичным заместителем в M^2. В этих аспектах M^2-производный содержит структуру моноамида янтарной кислоты (M^3), соответствующую M^2, где M^2 подвергался гидролизу по одной своих карбонил-азотных связей сукцинимидной кольцевой системы, который усиливает основная функциональная группа BU вследствие ее соответствующей близости в результате этого присоединения. Таким образом, продукт этого гидролиза включает функциональную группу карбоновой кислоты и функциональную группу амида, замещенную по его амидному атому азота, который соответствует имидному атому азота в M^2-содержащем предшественнике L_{SS} для L_S, с остатком LU. В некоторых аспектах основная функциональная группа представляет собой первичный, вторичный или третичный амин ациклического основного звена или вторичный или третичный амин циклического основного звена. В других аспектах, основной азот в BU представляет собой гетероатом, необязательно замещенной основной функциональной группы, как в гуанидино-фрагменте. В любом аспекте реакционная способность основной функциональной группы BU для катализируемого основанием гидролиза контролируется с помощью pH посредством уменьшения протонирования основного азота.

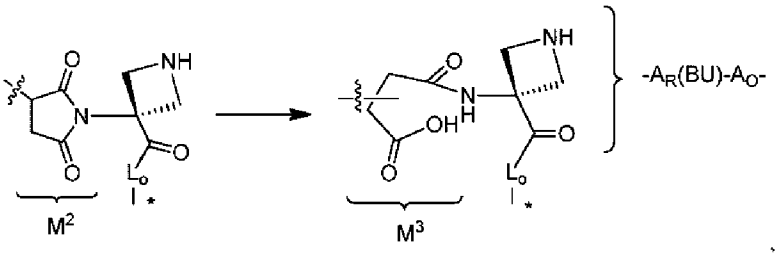
[0157] Таким образом, самостабилизированный линкер (L_S) обычно содержит структуру M^3 фрагмента ковалентно связанного A_R, включающего циклическое основное звено или замещенного ациклическим основным звеном, где A_R, в свою очередь, ковалентно связан со вторичным линкером LO. L_S с его компонентами M^3, A_R, A_O и BU и LO, расположенными таким образом, представлен формулой -M^3-A_R(BU)-A_O-LO- или -M^3-A_R(BU)-A_O-LO-, где BU представляет собой любой тип основного звена (циклического или ациклического).

[0158] Примеры, но без ограничения, структур L_{SS} и L_S фрагментов с M^2 или M^3 и A_R(BU), A_O и L_O, расположенными указанным выше способом, где BU является ациклическим, показаны в качестве примера, но без ограничения:



[0159] где указанный фрагмент -CH(CH_2NH_2)C(=O)- представляет собой -A_R(BU)-A_O-, где BU представляет собой ациклическое основное звено, в котором A_R в сочетании с A_O ковалентно связан с имидным или амидным атомом азота на M^2 или M^3, соответственно, и замещен ациклическим основным звеном, CH_2NH_2, и где A_O представляет собой [HE], который связан с LO, где [HE] представляет собой -C(=O)-. Эти примеры структур содержат сукцинимидный (M^2) фрагмент или фрагмент моноамида янтарной кислоты (M^3), полученный в результате гидролиза сукцинимидного кольца M^2 при превращении L_{SS} в L_S.

[0160] Пример структур L_{SS} и L_S фрагментов с M^2 или M^3 и A_R(BU) и A_O компонентами, связанными с L_O описанным выше способом, в котором BU включен в A_R в качестве циклического основного звена, показан в качестве примера, но без ограничения:



[0161] где в этих фрагментах -A_R(BU)-A_O- BU представляет собой гетероциклоциклическое основное звено, структура которого соответствует аминоалкилу ациклического основного звена в A_R(BU) фрагменте, в котором основной атом азота ациклического основного звена формально циклизован, по крайней мере частично, обратно через R^{a2} на углеродный атом, который находится в альфа-положении относительно сукцинимидного атома азота M^2, к которому присоединено ациклическое основное звено. Волнистая линия в каждой из представленных выше структур L_{SS} и L_S означает сайт ковалентного присоединения атома серы лигандного звена, полученного из реакционноспособной тиоловой функциональной группы направляющего компонента в результате реакции Михаэля присоединения этого атома серы к малеимидной кольцевой системе M^1-фрагмента в соответствующем соединении лекарственного линкера. Звездочка (*) в каждой из представленных выше структур обозначает сайт ковалентного присоединения кватернизированного лекарственного звена к -L_{SS}-LO- и -L_S-LO - структурам формулы -M^2/M^3-A_R(BU)-A_O-L_O-, в которых BU является циклическим или ациклическим. Поскольку система сукцинимидных колец M^2 асимметрично замещена благодаря ее тиозаместителю, региохимические изомеры фрагментов моноамида янтарной кислоты-амида (M^3), как определено здесь, различающиеся положением относительно

освобожденной группы карбоновой кислоты, могут приводить к гидролизу M^2. В приведенных выше структурах карбонильная функциональная группа, присоединенная к L_O, представляет собой пример усилителя гидролиза [HE], как определено в настоящем описании, в котором [HE] представляет собой указанный A_O компонент в L_{SS} или L_S, который ковалентно присоединен к $-A_R(BU)$ и L_O.

[0162] Фрагменты $-M^3-A_R(BU)-$, где BU представляет собой ациклическое или циклическое основное звено, являются примерами фрагментов структур самостабилизированного линкера (L_S), называемых так потому, что эти структуры меньше склонны к реакции отщепления тио-заместителя лигандного звена и, следовательно, к потере направляющего компонента по сравнению с аналогичным L_{SS} фрагментами формулы $M^2-A_R(BU)$. Без теоретического обоснования принято считать, что повышенная стабильность является результатом большей конформационной подвижности в M^3 по сравнению с M^2, которая больше не ограничивает тиозаместитель в конформации, благоприятной для E2 отщепления.

[0163] Термин «основное звено», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к неорганическому фрагменту во фрагменте самостабилизирующегося линкера (L_{SS}), как описано в настоящем документе, который переносится в соответствующий фрагмент L_S с помощью BU, участвующего в катализируемом основанием гидролизе сукцинимидной кольцевой системы в M^2 фрагмента, включающем L_{SS} (т.е. катализируемом присоединении молекулы воды к одной из сукцинимидных связей между карбонильной группой и атомом азота). В некоторых аспектах катализируемый основанием гидролиз инициируется в контролируемых условиях, которые выдерживает направляющее лигандное звено, присоединенное к L_{SS}. В других аспектах катализируемый основанием гидролиз инициируется при контакте соединения лекарственного линкера, включающего L_{SS}, с направляющим компонентом, когда присоединение атома серы реакционноспособной тиоловой функциональной группы направляющего компонента в соответствии с реакцией Михаэля эффективно конкурирует с гидролизом L_{SS} M^1 фрагмента соединения лекарственного линкера. Без теоретического обоснования, представленные далее аспекты описывают различные факторы, которые следует учитывать при получении подходящего основного звена. В одном из таких аспектов основная функциональная группа ациклического основного звена и ее относительное положение в L_{SS} относительно ее компонента M^2 выбирается с учетом способности BU к образованию водородной связи с карбонильной группой M^2, что эффективно повышает ее электрофильность и, следовательно, ее восприимчивость к воздействию воды. В другом таком аспекте этот выбор производятся таким образом, что молекула воды, нуклеофильность которой повышается водородной связью с основной функциональной группой BU, направляется к карбонильной группе M^2. В третьем таком аспекте этот выбор производится таким образом, чтобы основной атом азот при протонировании не повышал электрофильность сукцинимидных карбонилов за счет индуктивного оттягивания электронов до такой

степени, которая будет способствовать преждевременному гидролизу с необходимой компенсацией нежелательного избытка соединения лекарственного линкера. И наконец, в еще одном таком аспекте некоторое сочетание этих механистических эффектов способствует катализу для контролируемого гидролиза L_{SS} в L_S.

[0164] Обычно ациклическое основное звено, которое может воздействовать посредством одного или нескольких из вышеупомянутых механических аспектов, включает 1 атом углерода или от 2 до 6 последовательно соединенных атомов углерода, более типично 1 атом углерода или 2 или 3 последовательно соединенных атомов углерода, где атом(ы) углерода соединяет(ют) основную функциональную аминогруппу группу ациклического основного звена с остальным фрагментом L_{SS}, к которому она присоединена. Для того чтобы этот основной аминный атом азота находился в необходимой близости, способствуя гидролизу сукцинимидного (M^2) фрагмента, к соответствующему фрагменту с раскрытым циклом моноамида янтарной кислоты (M^3), аминосодержащая углеродная цепь ациклического основного звена обычно присоединяется к A_R в L_{SS} по альфа-углероду этого фрагмента относительно сайта присоединения A_R к сукцинимидному азоту M^2 (и, следовательно, к малеимидному азоту соответствующей структуры M^1-A_R). Обычно этот альфа-углерод в ациклическом основном звене имеет стереохимическую конфигурацию или конфигурацию, соответствующую конфигурации альфа-углерода L-аминокислоты.

[0165] Как описано выше, BU в нециклической форме или BU в циклизованной форме обычно соединяется с M^1 или M^2 в L_{SS} или M^3 в L_S через необязательно замещенный C_1-C_{12} алкиленовый фрагмент, где этот фрагмент включает в себя циклизованное основное звено или замещен ациклическим основным звеном и связан с малеимидным или сукцинимидным атомом азота в M^1 или M^2, соответственно, или амидным атомом азота в M^3. В некоторых аспектах C_1-C_{12} алкиленовый фрагмент, включающий циклическое основное звено, ковалентно связан с L_O, обычно через промежуточную простую эфирную, сложноэфирную, карбонатную, карбамидную, дисульфидную, амидкарбаматную или другую функциональную группу, более типично через функциональную простую эфирную, амидную или карбаматную группу. Аналогично, BU в ациклической форме обычно связан с M^1 или M^2 в L_{SS} или M^3 в L_S через необязательно замещенный C_1-C_{12} алкиленовый фрагмент -A_R-A_O-, который замещен ациклическим основным звеном по атому углерода C_1-C_{12} алкиленового фрагмента, который соединен с иминным атомом азота малеимидной или сукцинимидной кольцевой системы M^1 или M^2 или амидным атомом азота M^3 после гидролиза сукцинимидной кольцевой системы M^2.

[0166] В некоторых аспектах циклическое основное звено включает структуру ациклического BU, полученную посредством формальной циклизации ациклического основного звена в R^{a2}, который является разветвленным алкильным фрагментом C_1-C_{12} алкиленового фрагмента -A_R-A_O- и связан с атомом углерода в альфа-положении относительно имидного атома азота в M^1/M^2 или амидного атома азота в M^3 в качестве ациклического основного звена, образуя таким образом спироциклическую кольцевую систему, так что циклическое основное звено включено в структуру A_R, а не является

заместителем A_R, как в том случае, когда BU является ациклическим. В этих аспектах формальная циклизация связана с основном аминным атомом азота ациклического основного звена, образуя таким образом циклическое основное звено в качестве необязательно замещенного симметричного или асимметричного спиро-C_4-C_{12} гетероцикло в зависимости от относительных длин углеродных цепей в двух альфа-углеродных заместителях, в которых основной азот является основным скелетным гетероатомом. Для того, чтобы эта циклизация по существу сохранила основные свойства ациклического основного звена в циклическом основном звете, основным атомом азота ациклического основного звена должен быть атом азота первичного или вторичного амина, но не третичного амина, поскольку это привело бы к кватернизированному скелетному атому азота в гетероцикле циклического основного звена. В этом аспекте формальной циклизации ациклической основного звена в циклическое основное звено, чтобы по существу сохранить способность основного азота содействовать гидролизу M^2 в M^3 при превращении L_{SS} в L_S, результирующая структура циклического основного звена в этих первичных линкера обычно будет содержать основной азот, расположенный таким образом, что не более трех, обычно один или два промежуточных атома углерода, находятся между основным атомом азота и альфа-спиро-атомом углерода компонента A_R. Циклические основные звенья, включенные в A_R и L_{SS} и L_S фрагменты, содержащие их в качестве компонентов, описаны в вариантах осуществления изобретения.

[0167] Термин «фрагмент, усиливающий гидролиз», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к электроноакцепторной группе или электроноакцепторному фрагменту, которые являются необязательными заместителями фрагмента L_{SS} и продукта его гидролиза L_S. Усиливающий гидролиз (hydrolysis-enhancing - HE) фрагмент представляет собой необязательное второе растягивающее звено (A_O) или его субъединицу [HE], когда присутствует в качестве заместителя A_R-A_O - и, таким образом, является еще одним компонентом L_{SS}, где A_R связан с имидным атомом азота M^2 фрагмента, так что электроноакцепторный эффект [HE] может повышать электрофильность сукцинимидных карбонильных групп в этом фрагменте для его превращения в M^3 фрагмент в L_S. С A_R, включающим циклическое или ациклическое основное звено или замещенным циклическим или ациклическим основным звеном, потенциальное влияние [HE] на карбонильные группы M^2 для увеличения скорости гидролиза в M^3 путем индукции и вышеупомянутого(тых) эффекта(ов) BU любого типа регулируются таким образом, чтобы преждевременный гидролиз M^1 не происходил в значительной степени во время получения конъюгата лиганд-лекарственное средство из лекарственного линкерного соединения, включающего структуру M^1-A_R(BU)-[HE]-. Вместо этого, совместное воздействие BU и [HE] для способствования гидролизу (т.е. превращения фрагмента -M^2-A_R(BU)-[HE]- соединения конъюгата лиганд-лекарственное средство в соответствующий фрагмент -M^3-A_R(BU)-[HE]-) в контролируемых условиях (например, когда значение pH специально повышается для снижения протонирования основного звена) является таковым, что чрезмерное молярный избыток соединения

лекарственного линкера для компенсации гидролиза его M^1 фрагмента не требуется. Поэтому присоединение атома серы реакционноспособной тиоловой функциональной группы направляющего компонента, в соответствии с реакцией Михаэля, к малеимидной кольцевой системе в M^1, которое обеспечивает направляющее лигандное звено, присоединенное к сукцинимидной кольцевой системе M^2, обычно происходит со скоростью, которая эффективно конкурирует с гидролизом M^1. Без теоретического обоснования принято считать, что при низком значении pH, как, например, когда основной амин BU находится в форме соли ТФУК, преждевременный гидролиз M^1 в продукте лекарственного линкера происходит гораздо медленнее, чем при повышении pH до уровня, подходящего для основного катализа с использованием соответствующего буферного агента, и что приемлемый молярный избыток соединения лекарственного линкера может адекватно компенсировать любые потери, вызванные преждевременным гидролизом M^1, который происходит во время завершения или в период, близкий к завершению, процесса присоединения атома серы реакционноспособной тиоловой функциональной группы направляющего компонентаа к фрагменту M^1 соединения лекарственного линкера.

[0168] Как обсуждалось выше, усиление гидролиза карбонила с помощью BU любого типа зависит от основности его функциональной группы и удаленности этой основной функциональной группы от карбонильных групп M^1/M^2. Обычно [HE] представляет собой карбонильную группу (например, кетоновую или -C(=O)-) или другие карбонил-содержащие функциональные группы. Когда A_O включает HE, HE иногда расположен более удаленно от атома углерода в $-A_R-A_O-$, который связан с M^2 или полученным из него M^3 и который также обеспечивает ковалентное присоединение L_{SS} или L_S к вторичному линкеру (L_O). Карбонилсодержащие функциональные группы, отличные от кетоновых, включают сложные эфиры, карбаматы, карбонаты и мочевины. Когда [HE] представляет собой карбонилсодержащую функциональную группу, отличную от кетоновой группы, карбонильный фрагмент этой функциональной группы, которая совместно используется с L_O, обычно связывается с остатком $-A_R-A_O-$. В некоторых аспектах фрагмент HE может быть достаточно удален от имидного азота, с которым ковалентно связан $-A_R-A_O-$, так что никакого заметного или незначительного влияния на гидролитическую чувствительность сукцинимидных карбонил-азотных связей M^2-содержащего фрагмента не наблюдается, а вместо этого она определяется главным образом BU.

[0169] Термин «растягивающее звено», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к органическому фрагменту в первичном или вторичном линкере линкерного звена, который физически отделяет направляющее лигандное звено от других промежуточных компонентов линкерного звена, которые более близки к лекарственному звену. A_R растягивающее звено является необходимым компонентом в первичном линкере (L_R), когда этот линкер представляет собой L_{SS} или L_S первичный линкер, поскольку он обеспечивает основное звено. Присутствие первого дополнительного растягивающего звена (A) и/или второго

дополнительного растягивающего звена (A_O) может потребоваться, когда имеется недостаточная стерическая доступность от лигандного звена, обеспечиваемого L_R, L_{SS} или L_S первичным линкером, отсутствует одно или отсутствуют оба этих дополнительных растягивающих звена, чтобы обеспечить эффективную обработку линкерного звена во фрагменте кватернизированного лекарственного линкера в конъюгате лиганд-лекарственное средство для высвобождения его кватернизированного лекарственного звена в виде соединения тубулизина. Альтернативно или в дополнение к стерической доступности, эти дополнительные компоненты могут быть включены для облегчения синтеза при получении соединения лекарственного линкера. Первое или второе дополнительное растягивающее звено (A или A_O) может представлять собой единственное звено или содержать несколько субъединиц. Обычно A или A_O представляет собой отдельное звено или содержит от 2 до 4 отдельных субъединиц.

[0170] В некоторых аспектах, когда L_R представляет собой L_{SS}/L_S, в дополнение к ковалентному присоединению к M^1 соединения лекарственного линкера или M^2/M^3 соединения конъюгата лиганд-лекарственное средство, A_R связывается со вторичным линкером необязательно через A_O, где A_O, как заместитель A_R и, таким образом, компонент L_{SS}/L_S, является карбонилсодержащей функциональной группой, которая может служить усилителем гидролиза (HE) для повышения скорости превращения L_{SS} в L_S, который катализируется циклическим основным звеном, включенным в A_R или ациклической основным звеном в качестве заместителя A_R. В некоторых из этих аспектов A_R или A_R-A_O связывается со вторичным линкером (L_O) через разветвляющее звено L_O в конъюгате лиганд-лекарственное средство общей формулы L-(L_R-B_b-(A_a-W-Y-D^+)$_n$), где L_R представляет собой L_{SS} или L_S, или соединение лекарственного линкера общей формулы L_R-B_b-(A_a-W-Y-D^+)$_n$, где L_R представляет собой L_{SS}, иногда обозначаемый как L_R' и L_{SS}', и их доступные группы определены в другом месте настоящего документа, когда нижний индекс n равен 2 или более, что требует, чтобы нижний индекс b равнялся 1. В других аспектах, если нижний индекс n равен 1, что требует, чтобы индекс b равнялся 0, тогда A_R в L_{SS}/L_{SS} или L_S' присоединяется к вторичному линкеру (L_O) через первое необязательное растягивающее звено (A_O) в L_{SS}/L_{SS} или L_S', или A_R или A_O в L_{SS}/L_{SS} или L_S' присоединяется к L_O через первое необязательное растягивающее звено (A) в L_O, когда нижний индекс a равен 1, или через W, когда нижний индекс равен 0, а компоненты W, Y и D^+ расположены линейно (т.е., расположены как -W-Y-D^+), где W представляет собой расщепляемое пептидом звено. В других аспектах A_R или A_O в L_{SS} или L_S присоединены к Y в глюкуронидном звене формулы -Y(W')-, так что W, Y и D+ расположены ортогонально (т.е. расположены как -Y(W')-D^+), когда нижний индекс a равен 0, или присоединены к A в L_O, когда нижний индекс a равен 1.

[0171] В других аспектах L_R отличен от L_{SS}/L_S, но тем не менее включает фрагмент M^1/M^2 или некоторый другой фрагмент L_b/L_b', так что никакой компонент A_R не нужен; и поэтому L_b' соединения лекарственного линкера или L_b конъюгата лиганд-лекарственное средство, присоединен к A или A_O, который теперь является субъединицей A в зависимости

от отсутствия или присутствия A_O, соответственно. Альтернативно, L_R включает L_b/L_b' и присоединен к на W, когда W представляет собой звено, расщепляемое пептидом, или к Y, когда W представляет собой глюкуронидное звено формулы -Y(W)-, когда A и A_O оба отсутствуют.

[0172] В некоторых аспектах A вторичного линкера или A_O первичного линкера или субъединица одного из растягивающих звеньев соответствует формуле $-L^P(PEG)$, где L^P представляет собой параллельное соединительно звено, и PEG представляет собой полиэтиленгликолевое звено, которые определены в другом месте настоящего документа. Таким образом, некоторые линкерные звенья в конъюгате лиганд-лекарственное средство или соединении лекарственного линкера содержат структуру формулы $-L^P(PEG)-W-Y-$, в которой нижний индекс a равен 1, и A или его субъединица в обобщенной формуле конъюгата лиганд-лекарственное средство представляет собой $-L^P(PEG)-$, и W представляет собой расщепляемое пептидом звено, или содержат структуру формулы $-L^P(PEG)-Y(W')-$, в которой нижний индекс a равен 1, и A или его субъединица в обобщенной формуле представляет собой $-L^P(PEG)-$, где -Y(W')- представляет собой глюкуронидное звено.

[0173] Обычно, когда нижний индекс a равен 1, первое необязательное растягивающее звено (A) присутствует и содержит один атом углерода или от двух до шести последовательно соединенных атомов углерода, которые соединяют A с A_R или со вторым необязательным растягивающим звеном (A_O), в зависимости от наличия или отсутствия A_O, соответственно, первичного линкера, когда нижний индекс b равен 0, или с B, когда нижний индекс b равен 1, через одну функциональную группу и соединяет A с W, где W представляет собой расщепляемое пептидом звено, или с Y глюкуронидного звена во вторичном линкере через другую функциональную группу. В некоторых аспектах нижний индекс a равен 0, так что первое растягивающее звено отсутствует, или нижний индекс a равен 1, где A присутствует в виде α-аминокислоты, β-аминокислоты или другого аминосодержащего кислотного остатка, так что A связан с A_R, A_O или B, и с W или Y в -Y(W')- через амидные функциональные группы. В других аспектах, A связан с A_O, когда A_O присутствует и состоит из усиливающего гидролиз звена [HE] или включает его.

[0174] Термин «разветвляющее звено», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к трехфункциональному органическому фрагменту, который является необязательным компонентом линкерного звена (LU). Разветвляющее звено (B) присутствует, когда более одного кватернизированного лекарственного звена тубулина, обычно 2, 3 или 4, присоединены к линкерному звену (LU) фрагмента кватернизированного лекарственного линкера в соединении конъюгата лиганд-лекарственное средство или соединении лекарственного линкера. В конъюгате лиганд-лекарственное средство, соответствующем описанной выше обобщенной формуле, наличие разветвляющего звена показывается, когда индекс b в B_b равен 1, что имеет место, когда индекс n в этой формуле больше 1. Разветвляющее звено является по меньшей мере трехфункциональным для того, чтобы вводиться в звено вторичного линкера (L_O). В аспектах, где n равен 1, разветвляющее рвено

отсутствует, как указано, когда индекс b равен 0. Соединения лекарственного линкера или конъюгата лиганд-лекарственное средство с разветвляющим звеном вследствие наличия множества D+ звеньев на LU содержат линкерные звенья, включающие структуру формулы -B-A_a-W-Y-, где нижний индекс a равен 0 или 1, и W представляет собой расщепляемое пептидом звено, или содержат линкерные звенья, включающие структуру формулы -B-A_a-Y(W')-, когда W представляет собой глюкуронидное звено формулы -Y(W')-, где индекс a равен 0 или 1. Поскольку A может содержать структуру формулы -L^P(PEG)-, линкерные звенья в этих случаях могут содержать структуру формулы -L^P(PEG)-W-Y- или -L^P(PEG)-Y(W')-, когда нижний индекс b равен 0, или -B-L^P(PEG)-W-Y- или -B-L^P(PEG)-Y(W')-, когда нижний индекс b равен 1.

[0175] В некоторых аспектах природная или не существующая в природе аминокислота или другая кислота с аминогруппой, содержащая боковую цепь с функциональной группой, выступает в качестве разветвляющего звена. В некоторых аспектах B представляет собой фрагмент лизина, глутаминовой кислоты или аспарагиновой кислоты в L- или D-конфигурации, в котором функциональная эпсилон-аминогруппа гамма-карбоновой кислоты или бета-карбоновой кислоты, соответственно, вместе с их амино- и карбоновыми кислотными концами присоединяет B к остатку LU.

[0176] Термин «расщепляемое звено», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к органическому фрагменту, который обеспечивает наличие реакционноспособного участок в линкерном звене, где большую реакционную способность в отношении этого участка демонстрируют аномальные клетки на сайте их развития или вокруг этого сайта, такие как гиперпролиферирующие клетки или гиперстимулированный иммунный целлин, по сравнению с нормальными клетками, которые обычно не присутствуют на сайте развития аномальных клеток или удалены него, так что происходит воздействие на реакционноспособный участок линкерного звена. Эта б**о**льшая реакционная способность в некоторых аспектах обусловлена большим количеством ферментативной или неферментативной активности на сайте развития аномальных клеток или внутри них, и она является достаточной чтобы обеспечить иммунологически селективную цитотоксичность посредством преимущественного воздействия на аномальные клетки цитотоксического или цитостатического соединения тубулизина при высвобождении кватернизированного лекарственного звена тубулизина (D+) из соединения конъюгата лиганд-лекарственное средство, содержащего это линкерное звено. Воздействие в результате высвобождения D^+ в виде соединения тубулизина инициируется ферментативным или неферментативным действием на линкерное звено, содержащее это расщепляемое звено. В некоторых аспектах изобретения расщепляемое звено содержит реакционноспособный сайт, расщепляемый ферментом, активность или содержание которого внутри или вокруг гиперпролиферирующих, иммуностимулирующих или других аномальных клеток больше по сравнению с нормальными клетками или вблизи нормальных клеток, которые удалены от сайта аномальных клеток, для обеспечения иммунологически селективной

цитотоксичности. В некоторых из этих аспектов изобретения расщепляемое звено является субстратом для протеазы, так что W представляет собой расщепляемое пептидом звено, которое в некоторых аспектах является субстратом для регуляторной протеазы. В других аспектах расщепляемое звено представляет собой глюкуронидное вено формулы -Y(W')-, заменяющее W в обобщенной формуле конъюгата лиганд-лекарственное средство или соединении лекарственного линкера, где глюкуронидное звено является субстратом для гликозидазы. В любом из этих аспектов протеаза или гликозидаза иногда находится внутри целевых клеток (т.е. реакционноспособным сайтом расщепляемого звена является пептидная связь или гликозидная связь, расщепляемая, соответственно, протеазой или гликозидазой), или пептидная или гликозидная связь расщепляемого звена способна селективно расщепляться под действием внутриклеточной регуляторной протеазы, гидролазы или гликозидазы, но не сывороточными протеазами, гидролазами или гликозидазами. В некоторых из этих аспектов реакционноспособный участок с большей вероятностью действует ферментативно после клеточной интернализации соединения конъюгата лиганд-лекарственное средство в целевую аномальную клетку.

[0177] Функциональные группы, которые обеспечивают расщепляемые связи, включают, например, но без ограничения, карбоновые или аминогруппы, которые образуют амидную связь, как в пептидных связях, которые чувствительны к ферментативному расщеплению протеазами, продуцируемыми или выделяемыми преимущественно аномальными клетками по сравнению с нормальными клетками или регуляторной протеазой внутри целевой клетки. Другие функциональные группы, которые обеспечивают расщепляемые связи, обнаружены в сахарах или углеводах, содржащих гликозидную связь, которые являются субстратами для гликозидов, которые иногда могут продуцироваться преимущественно аномальными клетками по сравнению с нормальными клетками. Альтернативно, фермент протеазы или гликозидазы, необходимый для обработки линкерного звена для высвобождения кватернизированного лекарственного звена тубулизина в качестве соединения тубулизина, не должен продуцироваться преимущественно аномальными клетками по сравнению с нормальными клетками, если фермент обработки не выделяется нормальными клетками в такой степени, которая вызвала бы нежелательные побочные эффекты в результате преждевременного высвобождения D^+ в качестве соединения тубулизина. В других случаях необходимый фермент протеазы или гликозидазы может быть выделен, но чтобы избежать нежелательного преждевременного высвобождения лекарственного средства некоторые аспекты изобретения обычно требуют, чтобы обрабатывающий фермент выделялся вблизи аномальных клеток и оставался локализованным в этой среде, независимо от того, производится он аномальными клетками или вблизи нормальных клеток в ответ на аномальную среду, вызванную аномальными клетками. В этой связи W в качестве расщепляемого пептидами звена или W' глюкуронидного звена выбирается для преимущественного воздействия на него протеазы или гликозидазы, соответственно, в аномальных клетках или в их среде в отличие от свободно циркулирующих ферментов. В этих случаях соединение конъюгата лиганд-

лекарственное средство с меньшей вероятностью высвобождает D^+ в качестве соединения тубулиза вблизи нежелательных нормальных клеток, а также не будет интернализовано в какой-либо заметной степени в нормальные клетки, которые внутриклеточно продуцируют, но не выделяют фермент, предназначенный для воздействия на интернализованное соединение конъюгата лиганд-лекарственное средство, поскольку такие клетки с меньшей вероятностью демонстрируют целевой фрагмент, необходимый для входа этого соединения, или содержат достаточное количество копий этого целевого фрагмента.

[0178] В некоторых аспектах в обобщенной формуле конъюгата лиганд-лекарственное средство или соединения лекарственного линкера W представляет собой расщепляемое пептидом звено, включающее аминокислотный остаток или включает или состоит из одной или нескольких последовательностей аминокислот, которые обеспечивают субстрат для протеазы, присутствующей в аномальных клетках, или протеазы, локализованной в окружающей среде этих аномальных клеток. Таким образом, W может включать или состоять из фрагмента дипептида, трипептида, тетрапептида, пентапептида, гексапептида, гептапептида, октапептида, нонапептида, декапептида, ундекапептида или додекапептида, включенного в линкерное звено через амидную связь с фрагментом PAB или PAB-типа саморасщепляющегося спейсерного звена (Y), где пептид обеспечивает последовательность распознавания для этой протеазы. В некоторых из этих аспектов протеаза представляет собой внутриклеточную протеазу, как далее описано в настоящем документе, которая действует на расщепляемое пептидом звено соединения конъюгата лиганд-лекарственное средство, которое поглощается целевой клеткой.

[0179] В других аспектах в обобщенной формуле конъюгата лиганд-лекарственное средство соединения лекарственного линкера W замещен на -Y(W'), который называется глюкуронидным звеном, где W представляет собой углеводный компонент (Su), присоединенный к фрагменту PAB и PAB-типа саморасщепляющегося спейсерного звена (Y) глюкуронидного звена с помощью гликозидной связи через необязательно замещенный гетероатомом (E'), которая может расщепляться глюкозидазой, преимущественно производимой аномальными клетками или обнаруживаемой в таких клетках, в которые соединение коъюгата лиганд-лекарственное средство, содержащее это спейсерное звено и углеводный фрагмент, может селективно внедряться благодаря присутствию нцелевого фрагмента на аномальных клетках.

[0180] Термин «природная аминокислота», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к существующей в природе аминокислоте, в частности к аргинину, глутамину, фенилаланину, тирозину, триптофану, Лизину, глицину, аланину, гистидину, серину, пролину, глутаминовой кислоте, аспарагиновой кислоте, треонину, цистеину, метионину, лейцину, аспарагину, изолейцину и валину или их остатку в L- или D-конфигурации, если иное не указано и не подразумевается контекстом.

[0181] Термин «не существующая в природе аминокислота», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится

к кислоте, содержащей аминогруппу в альфа-положении, или ее остатку, основная структура которой соответствует структуре природной, но включает группу боковой цепи, присоединенную к атому углерода в альфа-положении, которая не присутствует в природных аминокислотах.

[0182] Термин «неклассическая аминокислота», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к кислотному соединению, содержащему аминогруппу, которое не содержит в качестве заместителя аминогруппу, присоединенную к атому углерода в альфа-положении карбоновой кислоты, и поэтому не является альфа-аминокислотой. Неклассические аминокислоты включают β-аминокислоты, в которых между функциональной группой карбоновой кислоты и функциональной аминогруппы природной аминокислоты или не существующей в природе аминокислоты находится метиленовая группа.

[0183] Термин «пептид», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к полимеру двух или более аминокислот, в котором группа карбоновой кислоты одной аминокислоты образует амидную связь с аминогруппой в альфа-положении следующей аминокислоты в пептидной последовательности. Способы получения амидных связей в полипептидах дополнительно приведены в определении амида. Пептиды могут включать природные аминокислоты в L- или D-конфигурации или не существующие в природе или неклассические аминокислоты.

[0184] Термин «протеаза», когда используется в настоящем описании, относится к белку, способному ферментативно расщеплять связь между карбонильной группой и атомом азота, такую как амидная связь, обычно обнаруживаемая в пептиде. Протеазы подразделяются на шесть основных классов: сериновые протеазы, треониновые протеазы, цистеиновые протеазы, протеазы глутаминовой кислоты, протеазы аспарагиновой кислоты и металлопротеазы, названные так по каталитическому остатку в активном сайте, который в первую очередь отвечает за расщепление связи между карбонильной группой и атомом азота субстрата. Протеазы характеризуются различными особенностями, которые зависят от идентичности остатков на N-концевой и/или C-концевой стороне связи между карбонильной группой и атомом азота и и различных распределений.

[0185] Когда W представляет собой расщепляемое пептидом звено, включающее амидную или другие функциональные группы, содержащие связь между карбонильной группой и атомом азота, расщепляемые протеазой, сайты расщепления обычно ограничивают сайтакм, которые распознаются протеазами, обнаруживаемыми в гиперпролиферирующих клетках или гиперстимулированных иммунных клетках или в номинально нормальных клетках, специфичных к среде, в которой присутствуют гиперпролиферирующие клетки или гиперстимулированные иммунные клетки. В этих случаях протеаза необязательно должна присутствовать или обнаруживаться в большем количестве в клетках, на которые воздействует конъюгат лиганд- лекарственное средство, поскольку конъюгат будет иметь меньший доступ к тем клеткам, которые предпочтительно не имеют нацеливающего фрагмента. В других случаях протеаза предпочтительно

выделяется аномальными клетками или номинально нормальными клетками в среде, в которой эти аномальные клетки находятся, по сравнению с нормальными клетками на периферии, которые находятся в своей типичной среде, где аномальные клетки отсутствуют. Таким образом, в тех случаях, когда протеаза выделяется, необходимо, чтобы протеаза была предпочтительно представлена или обнаружена в большем количестве вблизи клеток, на которые нацелен конъюгат, по сравнению с удаленными нормальными клетками.

[0186] При введении в конъюгат лиганд-лекарственное средство пептид, содержащий W в качестве расщепляемого пептидом звена, будет представлять собой последовательность распознавания протеазы, которая расщепляет связь между карбонильной группой и атомом азота в W, что приводит к фрагментации линкерного звена, вызывающей высвобождение лекарственного средства, содержащего третичный амин, из D^+. Иногда последовательность распознавания селективно распознается внутриклеточной протеазой, присутствующей в аномальных клетках, к которым конъюгат имеет предпочтительный доступ по сравнению с нормальными клетками вследствие нацеливания на аномальные клетки, или предпочтительно продуцируется аномальными клетками по сравнению с нормальными клетками с целью селективной доставки лекарственного средства к желаемому сайту действия. Обычно пептид устойчив к циркулирующим протеазам, чтобы свести к минимуму преждевременное высвобождение D^+ в форме соединения тубулизина и, таким образом, свести к минимуму нежелательное системное воздействие этого соединения. Обычно пептид будет содержать одну или несколько не существующих в природе или неклассических аминокислот в своей последовательности, чтобы обладать такой устойчивостью. Зачастую амидная связь, которая специфически расщепляется протеазой, продуцируемой аномальной клеткой, представляет собой анилид, где атом азот этого анилида является выделяющимся электронодонорным гетероатомом (т.е. J) саморасщепляющегося фрагмента саморасщепляющегося спейсерного звена, структура которого описана в другом месте настоящего документа. Таким образом, действие протеазы на такую пептидную последовательность в W приводит к высвобождению D^+ в виде соединения тубулизина из линкерного фрагмента посредством 1,4-или 1,6-отщепления с участием (гетеро)ариленового компонента саморасщепляющегося фрагмента.

[0187] Регуляторные протеазы обычно расположены внутриклеточно и необходимы для регуляции клеточной активности, которая иногда становится аберрантной или дисрегулируемой в аномальных клетках. В некоторых случаях, когда W направлена на протеазу, имеющую преимущественное внутриклеточное распределение, эта протеаза является регуляторной протеазой, которая участвует в поддержании или пролиферации клеток. В некоторых случаях эти протеазы включают лизосомальные протеазы или катепсины. Катепсины включают сериновые протеазы, катепсин A, катепсин G, протеазы аспарагиновой кислоты, катепсин D, катепсин E и цистеиновые протеазы, катепсин B, катепсин C, катепсин F, катепсин H, катепсин K, катепсин L1, катепсин L2, катепсин O,

катепсин S, катепсин W и катепсин Z. Последовательности распознавания лизосомальных протеаз, которые являются цистеиновыми протеазами для включения в расщепляемое пептидом звено, описаны в публикации Turk, V. et al. *Biochem. Biophys. Acta* (2012) **1824**: 66-88.

[0188] В других случаях, когда W представляет собой расщепляемое пептидом звено, направленное на протеазу, которая предпочтительно распределена внеклеточно вблизи гиперпролиферирующих или гиперстимулированных иммунных клеток вследствие преимущественной экскреции такими клетками или клетками, расположенными рядом, экскреция которых характерна для среды гиперпролиферирующих или гиперстимулированных иммунных клеток, эта протеаза обычно представляет собой металлопротеазу. Обычно, эти протеазы участвуют в ремоделировании тканей, что способствует инвазивности гиперпролиферирующих клеток или нежелательному накоплению гиперактивированных иммунных клеток, что приводит к дополнительному набору таких клеток.

[0189] Термин «спейсерное звено», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к компоненту во вторичном линкере (L_O) внутри линкерного звена конъюгата лиганд-лекарственное средство или соединения лекарственного линкера, который ковалентно связан с кватернизированным лекарственным звеном тубулизина (D^+) и в некоторых аспектах также ковалентно связан с первым необязательным растягивающим звеном (A), если нижний индекс b равен 0 в обобщенном конъюгате лиганд-лекарствнное срдство соединения лекарственного линкера, с разветвленным звеном (B), если нижний индекс b равен 1 в любой из этих формул, ко второму дополнительному растягивающему звену (A_O), если A и B отсутствуют (т.е., нижние индексы a и b равны 0), или к A_R в L_{SS}/L_S-содержащем линкерном звене, если ни один из этих других компонентов линкерного звена не присутствует. В некоторых аспектах Y ковалентно связан с W и D^+, где W представляет собой расщепляемое пептидом звено, Y способен к саморасщеплению, так что Y представляет собой саморасщепляющееся спейсерное звено. В других аспектах Y представляет собой компонент глюкуронидного звена формулы -Y(W'), где Y, связанный с W', представляет собой саморасщепляющееся спейсерное звен для того, чтобы D^+ высвобождался в виде соединения тубулизина после расщепления гликозидной связи между W' и Y.

[0190] Обычно в одной конфигурации W, Y и D+, расположенные линейно с D+, связанным с Y в обобщенном конъюгате лиганд- лекарственное средство соединения лекарственного линкера, где W представляет собой расщепляемое пептидом звено, так что действие протеазы на W инициирует высвобождение D^+ в виде соединения тубулизина. Обычно в другой конфигурации, в которой конъюгат лиганд-лекарственное или соединение лекарственного линкера содержит глюкуронидное звено формулы -Y(W')-, в котором W замещен этим звеном во вторичном линкере (L_O) в обобщенной формуле конъюгата лиганд-лекарственное средство соединения лекарственного линкера, где W' глюкуронидного звена и D+ являются ковалентно связанными с Y, Y представляет собой саморасщпляющееся

спейсерное звено, и Y, в свою очередь, тоже связан с A/A_R, B, A_O или L_R в зависимости от наличия или отсутствия B и/или A_O, так что W' является ортогональным к остатку L_O. Как описано выше, действие гликозидазы сопровождается саморасщеплением Y для высвобождения D^+ в качестве свободного цитотоксического или цитостатического лекарственного соединения тубулизина. В любой конфигурации Y также может служить для отделения сайта расщепления расщепляемого пептидом звена или глюкуронида от D^+, чтобы избежать стерических взаимодействий этого звена, которые мешали бы расщеплению W/W'.

[0191] Обычно саморасщепляющееся спейсерное звено включает или состоит из фрагмента PAB или PAB-типа, связанного с кватернизированным лекарственным звеном тубулизина (D^+), как определено в настоящем документе, так что ферментативная обработка расщепляемого пептидом звена или глюкуронида активирует саморасщепляющий PAB или фрагмент PAB-типа для самопроизвольного расщепления, таким образом инициируя высвобождение кватернизированного лекарственного звена тубулизина в качестве соединения тубулизина. В некоторых аспектах фрагмент PAB или PAB-типа саморасщепляющегося спейсерного звена ковалентно связан с D^+ и с W в качестве расщепляемого пептидом звена через амидную (или анилидную) функциональную группу, расщепляемую протеазой, тогда как в других аспектах фрагмент PAB или PAB-типа ковалентно связан с D^+ и W' глюкуронидного звена через гликозидную связь, расщепляемую гликозидазой.

[0192] В любом из этих аспектов кватернизированное лекарственное звено тубулизина непосредственно присоединяется к фрагменту PAB или PAB-типа саморасщепляющегося спейсерного звена через кватернизированный скелетный атом азота его N-концевого компонента. В некоторых аспектах кватернизированный атом азота в N-концевом компоненте кватернизированного лекарственного звена тубулизина представляет собой насыщенную 5-или 6-членную гетероциклическую кольцевую систему, такую как остаток N-алкил-пипеколевой кислоты.

[0193] В некоторых из вышеперечисленных аспектов фрагмент PAB или PAB-типа саморасщепляющегося спейсерного звена (Y) присоединен к кватернизированному лекарственному звену тубулизина (D+) и к W с помощью амидной или анилидной функциональной группы, ферментативное действие на которую приводит к высвобождению D^+ вследствие самопроизвольного расщепления фрагмента PAB или PAB-типа Y для получения соединения тубулизина. В других аспектах фрагмент PAB или PAB-типа саморасщепляющегося спейсерного звена (Y) присоединен к кватернизированному лекарственному звену тубулизина (D^+) и W' глюкуронидного фрагмента через гликозидную связь, так что расщепление этой связи инициирует высвобождение D+ вследствие самопроизвольного расщепления фрагмента PAB или PAB-типа в Y для получения соединения тубулизина.

[0194] Термин «саморасщепляющийся фрагмент», когда используется в настоящем описании, относится к бифункциональному фрагменту внутри спейсерного звена (Y), в

котором саморасщепляющийся фрагмент ковалентно присоединен к D^+ через кватернизированный скелетный атом азота насыщенного азотсодержащего гетероциклического компонента этого кватернизированного лекарственного звена, где этот компонент соответствует N-концевому компоненту тубулизина, а также ковалентно присоединен к аминокислотному остатку W, где W представляет собой расщепляемое пептидом звено, через необязательно замещенный гетероатом (J), или к необязательно замещенному гликозидному гетероатому (E'), связанному с углеводном фрагментом (Su) в W' глюкуронидного звена формулы -Y(W')-, так что этот самсжигающийся фрагмент объединяет эти компоненты кватернизированного лекарственного линкера в нормально стабильную трехкомпонентную молекулу, если она не активирована, где такое замещение J или E' допускается и согласуется с электронодонорными свойствами, необходимыми для самосожжения, которое описано в настоящем документе, при активации.

[0195] При активации ковалентная связь с W, где W представляет собой расщепляемое пептидом звено, или гликозидная связь W' в глюкуронидной звене формулы-Y(W')-, замещающим W, расщепляется таким образом, что D^+ самопроизвольно отделяется от трехкомпонентной молекулы посредством самопроизвольной деструкции фрагмента PAB или PAB-типа саморасщепляющегося спейсерного звена, которое приводит к высвобождению D^+ в виде соединения тубулизина, не содержащего более кватернизированного атома азота. В в любом из этих аспектов самопроизвольная деструкция Y происходит в некоторых случаях после клеточной интернализации конъюгата лиганд-лекарственное средство, включающего кватернизированное лекарственное звено тубулизина (D^+) и линкерное звено, содержащее саморасщепляющееся спейсерное звено, в котором фрагмент PAB или PAB-типа связан с D^+.

[0196] В некоторых аспектах компонент фрагмента PAB или PAB-типа саморасщепляющегося спейсерного звена, находящегося между D^+ и необязательно замещенный гетероатомом J в Y, где J связан с W в качестве расщепляемого пептидом звена, структура которого соответствует формуле -C_6-C_{24} арилен-$C(R^9)(R^9)$-, -C_5-C_{24} гетероарилен-$C(R^9)(R^9)$-, -C_6-C_{24} арилен-$C(R^9)=C(R^9)$- или -C_5-C_{24} гетероарилен-$C(R^9)=C(R^9)$-, необязательно замещенный, где R^9 независимо выбран, как описано в вариантах осуществления изобретения. Обычно промежуточным компонентом является C_6-C_{10} арилен-CH_2- или C_5-C_{10} гетероарилен-CH_2-, где (гетеро)арилен является необязательно замещенным.

[0197] В других аспектах компонент PAB или PAB-типа саморасщепляющегося спейсерного звена (Y) в глюкуронидном звене формулы -Y(W')-, замещающем W и находящемся между D^+ и необязательно замещенным гетероатомом E' в W', имеет структуру формулы -C_6-C_{24} арилен-$C(R^9)(R^9)$-, -C_5-C_{24} гетероарилен-$C(R^9)(R^9)$-, -C_6-C_{24} арилен-$C(R^9)=C(R^9)$- или -C_5-C_{24} гетероарилен-$C(R^9)=C(R^9)$- и является необязательно замещенным и обычно представляет собой C_6-C_{10} арилен-CH_2- или C_5-C_{10} гетероарилен-CH_2-, где R^9, независимо выбранный, принимает значения, описанные в вариантах осуществления изобретения, (гетеро)арилен которого также замещен группой L_R-A_a- в

соединении лекарственного линкера или $-L_R-A_a-$ в соединении конъюгата лиганд-лекарственное средство, содержащем линкерное звено на основе глюкуронида, и в противном случае является необязательно замещенным, где A представляет собой первое растягивающее звено, нижний индекс a равен 0 или 1, и L_R представляет собой первичный линкер. В этих аспектах $-L_R-A_a-$ связан с (гетеро)ариленовым компонентом фрагмента PAB или PAB-типа через необязательно замещенный гетероатом (J') или функциональную группу, включающую J', которая независимо выбрана из E'.

[0198] В любом аспекте промежуточный компонент фрагмента PAB или PAB-типа саморасщепляющегося спейсерного звена способен подвергаться фрагментации с образованием иминохинонметида или родственной структуры посредством 1,4 или 1,6-отщепления с одновременным высвобождением D^+ при расщеплении расщепляемой протеазой связи между J и W или при расщеплении расщепляемой гликозидазой связи с W'. В некоторых аспектах примерами саморасщепляющегося спейсерного звена, содержащего указанный центральный (гетеро)ариленовый компонент, связанный с J или W' и $-L_R-AA-$, являются фрагмент необязательно замещенного п-аминобензилового спирта (PAB), орто- или пара-амибензилацетали, или другие ароматические соединения, которые по распределению электронной плотности схожи с PAB (т.е., фрагменты PAB-типа), такие как 2-аминоимидазол-5-метанол-производные (см., напр., Hay *et al.*, 1999, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9:2237) или соединения, в которых фенильная группа п-аминобензилового спирта (PAB) замещена гетероариленом.

[0199] В глюкуронидном звеное промежуточный (гетеро)ариленовый компонент, с которым связаны W' и $-C(R^9)(R^9)-D^+$ или $-C(R^9)=C(R^9)-D^+$, иногда является замещенным электроноакцепторно группой, что иногда может повышать скорость гликозидного расщепления, но снижать скорость фрагментации саморасщепляющегося спейсерного звена для высвобождения D^+ в качестве соединения тубулизина вследствие дестабилизации хинонметидного промежуточного продукта в качестве обязательный побочного продукта этой фрагментации.

[0200] Без теоретического обоснования принято считать, что ароматический атом углерода центральной ариленовой или гетероариленовой группы во фрагменте PAB или PAB-типа саморасщепляющегося спейсерного звена в линкерном звене, расщепляемом пептидом, замещается J, где электронодонорный гетероатом W присоединен к расщепляемому сайту W в расщепляющемся пептидом линкерном звене, так что электронодонорный потенциал этогоо гетероатома снижается (т.е. способность электронодонорной группы перекрывается включением фрагмента PAB или PAB-типа саморасщепляющегося спейсерного звена в расщепляемое пептидом линкерное звено). Другим необходимым заместителем гетеро(арилена) является необязательно замещенный бензильный атом углерод, который присоединен к кватернизированному атому азота кватернизированного лекарственного звена тубулизина (D^+), где бензильный атом углерода присоединен к другому ароматическому атому углерода центрального (гетеро)арилена и где ароматический атом углерода, связанный с гетероатомом с ослабленными

электронодонорными свойствами, является соседним к этому другому ароматическому атому углерода (т.е. они находятся в 1,2-положениях друг относительно друга) или отделен от него двумя атомами (т.е. находятся в 1,4-положениях).

[0201] Кроме того, в линкерном звене на основе глюкуронида центральная (гетеро)ариленовая группа фрагмента PAB или PAB-типа его саморасщепляющегося спейсерного звена является замещена W' через гликозидную связь, где электронодонорная способность необязательно замещенного гетероатома (E') этой связи ослабляется (т.е. электронодонорная способность экранируется введением фрагмента PAB или PAB-типа саморасщепляющегося спейсерного звена в спейсерное звено на основе глюкуронида). Другими необходимыми заместителями гетеро(арилена) являются (1) остаток линкерного звена формулы L_R-A_a - в соединении лекарственного линкера или -L_R-A_a- в соединении конъюгата лиганд-лекарственное средство, присоединеном ко второму ароматическому атому углерода центрального (гетеро)арилена, и (2) бензильный атом углерода, который присоединен к кватернизированному атому азота кватернизированного лекарственного звена тубулизина (D^+), где бензильный атом углерода присоединен также к третьему ароматическому атому углерода центрального (гетеро)арилена, где ароматический атом углерода, связанный с гетероатомом с ослабленными электронодонорными свойствами, является соседним к (т.е. находятся в 1,2-положениях) относительно этого третьего ароматического атома углерода или отделен двумя атомами (т.е. находятся в 1,4-положениях) от него.

[0202] В линкерном звене любого типа гетероатом электронодонорной группы выбирается таким образом, что при обработке сайта расщепления W в качестве расщепляемого пептидом звена или W' глюкуронидного звена, замещающего W, электронодонорная способность экранированного гетероатома восстанавливается, вызывая тем самым 1,4- или 1,6-отщепление для высвобождения D^+ в качестве соединения тубулизина из бензильного заместителя. Типичные примеры, но без ограничения, саморасщепляющихся фрагментов и саморасщепляющихся спейсерных звенье, содержащих эти саморасщепляющиеся фрагменты, представлены в вариантах осуществления изобретения.

[0203] Термин «гликозидаза», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к белку, способному ферментативно расщеплять гликозидную связь. Обычно, гликозидная связь, подлежащая расщеплению, присутствует в глюкуронидном звене в качестве расщепляемого звена конъюгата лиганд-лекарственное средство или соединения лекарственного линкера. Иногда гликозидаза, действующая на конъюгат лиганд-лекарственное средство, присутствует внутриклеточно в гиперпролиферирующих клетках, гиперактивированных иммунных клетках или других аномальных клетках, к которым конъюгат лиганд-лекарственное средство имеет преимущественный доступ по сравнению с нормальными клетками, что связано с направляющей способностью его лигандного звена. Иногда гликозидаза более специфична к аномальным клеткам или предпочтительно выделяется

аномальными клетками по сравнению с нормальными клетками или присутствует в большем количестве вблизи аномальных клеток по сравнению с количествами гликозидазы, обычно обнаруживаемой в сыворотке предполагаемого субъекта, которому должен быть введен конъюгат лиганд-лекарственное средство. Обычно гликозидная связь в глюкуронидного звене, которое содержит структуру формулы -W'(Y)-, связывает аномерный атом углерода углеводного фрагмента (Su) с саморасщепляющимся растягивающим звеном (Y) через необязательно замещенный гетероатом (E') так, что W' представляет собой Su-E'- и подвергается воздействию гликозидазы. В некоторых аспектах E', который образует гликозидную связь с углеводным фрагментом (Su), представляет собой фенольный атом кислорода саморасщепляющегося фрагмента в саморасщепляющемся растягивающем звене (Y) таким образом, что гликозидное расщепление этой связи вызывает 1,4- или 1,6-отщепление D^+ в виде соединения тубулизина.

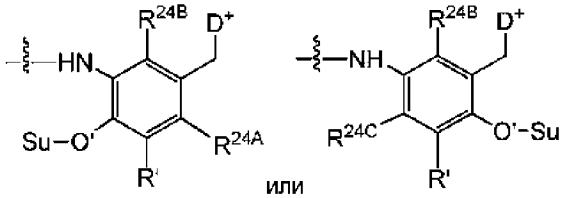
[0204] В некоторых аспектах, где W представляет собой глюкуронидное звено формулы -Y(W')-, соединения лекарственного линкера, содержащие это расщепляемое звено, представлены формулой L_R-B_b-(A_a-Y(W')-D^+)$_n$, включающей L_{SS}-B_b-(A_a-Y(W')-D^+)$_n$, в которой L_{SS} представляет собой M^1-A_R(BU)-A_O-, а конъюгаты лиганд-лекарственное средство представлены формулой L-(L_R-B_b-(A_a-Y(W')-D^+)$_n$)$_p$, включающей L-(L_{SS}-B_b-(A_a-Y(W')-D^+)$_n$)$_p$ или L-(L_S-B_b-(A_a-Y(W')-D^+)$_n$)$_p$, в которой L_{SS} представляет собой M^2-A_R(BU)-A_O, и L_S представляет собой M^3-A_R(BU)-A_O-, где A_O представляет собой второе необязательно растягивающим звеном, которое в некоторых аспектах выступает, по меньшей мере в некоторой степени, в качестве звена усиления гидролиза [HE], и A представляет собой первое необязательно растягивающее звено, где в некоторых аспектах A или его субъединица имеет структуру формулы -L^P(PEG)-, где -L^P и PEG принимают значения, определенные в настоящем документе для параллельных соединительных звеньев и PEG звеньев, соответственно.; BU представляет собой ациклическое или циклическое основное звено, и нижние индексы a и b независимо равны 0 или 1, а нижний индекс n равен 1, 2, 3 или 4, где B представляет собой разветвляющее звено и присутствует, когда нижний индекс n равен 2, 3 или 4, так что нижний индекс b равен 1, где A представляет собой первое растягивающее звено, когда нижний индекс a равен 1.

[0205] В некоторых из этих аспектов -Y(W')- представляет собой структуру формулы (Su-O')-Y-, где Su представляет собой углеводный компонент, Y представляет собой саморасщепляющееся спейсерное звено, содержащее саморасщепляющийся фрагмент PAB или PAB-типа с гликозидным связыванием с Su, где O' в качестве E' представляет собой атом кислорода гликозидной связи гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где кватерзинизированный атом азота в кватернизированных лекарственных звеньях тубулизина (D^+) присоединен непосредственно к саморасщепляющемуся фрагменту Y и где Su-O'- присоединен к необязательно замещенному (гетеро)арилену саморасщепляющегося фрагмента в Y, а D^+ присоединен к этому (гетеро)арилену через необязательно замещенный бензиловый атом углерода таким образом, что инициируется

саморасщепляющееся высвобождение D^+, обеспечивая таким образом соединение тубулизина. Хотя такие -Y(W')- фрагменты называют глюкуронидными звеньями, Su в W' не ограничивается остатком глюкуроновой кислоты.

[0206] Обычно глюкуронидное звено формулы (Su-O'-Y)- (где -O'- представляет собой атом кислорода гликозидной связи, а Su представляет собой углеводный фрагмент) представлено структурой, описанной в настоящем документе для саморасщепляющегося спейсерного звена (Y), где E', соединенный с центральным фрагментом (гетеро)арилена фрагмента PAB или PAB-типа в Y, представляет собой атом кислорода, присоединенный с этим гетероатомом к углеводному фрагменту (Su) через аномерный атом углерода этого фрагмента.

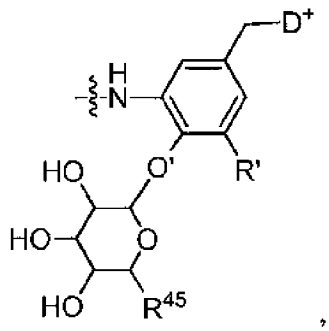
[0207] В некоторых аспектах такие фрагменты, присоединенные к D^+, включают фрагменты формулы - (Su-O')- Y-D^+, имеющие структуру:



,

[0208] где R^{24A}, R^{24B} и R^{24C} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, других электронодонорных группи, галогена, нитрогруппы и других элктрогоакцепторных групп, или R^{2A} и R'в структуре, расположенной слева, или R^{24C} и R' в структуре, расположенной справа, вмсте с ароматическими атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензоконденсированный C_5-C_6 карбоцикл и выбраны таким образом, чтобы электронодонорная способность фенольной -OH, высвобожденной из гликозидной связи посредством ферментативного действия гликозидазы, чувствительность к селективному расщеплению с помощью гликозидазы и стабильность промежуточного иминохинонметида, образующегося в результате фрагментации с помощью 1,4- или 1,6-отщепления, сбалансированы с сохранением способности D^+ к эффективному высвобождению качестве соединения тубулизина, чтобы произойти. Фрагменты (Su-O')-Y- в вышеуказанных структурах являются типичными примерами глюкуронидных звеньев формулы -Y(W')-. Когда гликозидная связь является связью с глюкуроновой кислотой, гликозидаза, способная к ферментативному расщеплению этой гликозидной связи, является глюкуронидазой.

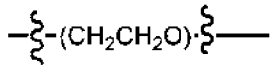
[0209] В некоторых из этих аспектов -(Su-O')-Y-D^+ имеет структуру:



[0210] где D^+ соответствует структуре соединения тубулизина или включает это соединение тубулизина; R^{45} представляет собой -OH или $-CO_2H$. Дальнейшие описания этих и других глюкуронидных звеньев представлены в вариантах осуществления настоящего изобретения.

[0211] Термин «углеводный фрагмент», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к моновалентному моносахаридному радикалу эмпирической формулы $C_m(H_2O)_n$, где n равно m, содержащему альдегидный фрагмент в его полуацетальной форме или еегопроизводное, в котором фрагмент CH_2OH в этой формуле окислен до карбоновой кислоты (например, глюкуроновой кислоты, полученной окислением группы CH_2OH в глюкозе). Обычно, углеводный остаток (Su) представляет собой моновалентный радикал циклической гексозы, такой как пираноза, или циклической пентозы, такой как фураноза. Обычно пиранозой является глюкуронидом или гексозой в β-D конформации. В некоторых случаях пираноза представляет собой β-D-глюкуронидный фрагмент (т.е. β-D-глюкуроновую кислоту, связанную с саморасщепляющимся фрагментом саморасщепляющегося спейсерного звена через гликозидную связь, которая может расщепляться под действием β-глюкуронидазы). Иногда углеводный фрагмент является незамещенным (например, представляет собой природную циклическую гексозу или циклическую пентозу). В других случаях углеводный фрагмент может представлять собой производное β-D-глюкуронида, например глюкуроновую кислоту, в которой одна или несколько, обычно 1 или 2 ее гидроксильных группы независимо заменены фрагментами, выбранными из группы, состоящей из галогена и C_1-C_4 алкокси.

[0212] Термин «PEG звено», когда используется в настоящем описании, относится к группе, содержащей полиэтиленгликолевый (polyethylene glycol moiety - PEG) фрагмент с повторением этиленгликолевых фрагментов формулы



[**[0213]** PEG включают полидисперсные PEG, монодисперсные PEG и дискретные PEG. Полидисперсные PEG представляют собой гетерогенную смесь PEG различных размеров и молекулярных масс, в то время как монодисперсные PEG обычно очищены от гетерогенных смесей и поэтому обеспечивают PEG с единой длиной цепи и молекулярной массой. Дискретные PEG представляют собой соединения, которые синтезируются

постадийно, а не способом полимеризации. Дискретные PEG обеспечивают единую молекулу с определенной и заданной длиной цепи.

[0214] PEG звено включает по меньшей мере 2 субъединицы, по меньшей мере 3 субединицы, по меньшей мере 4 субединицы, по меньшей мере 5 субъединиц, по меньшей мере 6 субъединиц, по меньшей мере 7 субъединиц, по меньшей мере 8 субъединиц, по меньшей мере 9 субъединиц, по меньшей мере 10 субъединиц, по меньшей мере 11 субъединиц, по меньшей мере 12 субъединиц, по меньшей мере 13 субъединиц, по меньшей мере 14 субъединиц, по меньшей мере 15 субъединиц, по меньшей мере 16 субъединиц, по меньшей мере 17 субъединиц, по меньшей мере 18 субъединиц, по меньшей менее 19 субъединиц, по меньшей мере 20 субъединиц, по меньшей мере 21 субединиц, по меньшей мере 22 субъединиц, по меньшей мере 23 субъединиц или по меньшей мере 24 субъединиц. Некоторые PEG звенья включают до 72 субъединиц.

[0215] Термин «PEG-кэпирующее звено», когда используется в настоящем описании, означает собой органический фрагмент или органическую функциональную группу, которые завершает свободный и несвязанный конец PEG звена и в некоторых аспектах не являются водородом, чтобы защитить или снизить химическую реактивность свободного конца. В этих аспектах PEG-кепирующее звено представляет собой фрагмент метокси, этокси или другого C_1-C_6 простого эфира или представляет собой $-CH_2-CO_2H$ или другой подходящий фрагмент. Таким образом, фрагмент простого эфира, $-CH_2-CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$ или другой подходящий органическая фрагмент выступает в качестве «колпачка» для терминальной PEG-группы PEG звена.

[0216] Термины «внутриклеточно расщепленный», «внутриклеточное расщепление» и подобные термины, когда используются в настоящем описании, относятся к метаболическому процессу или реакции внутри целевой клетки, которые имеют место в конъюгате лиганд-лекарственное средство или т.п., в результате чего ковалентная связь через линкерное звено между кватернизированным лекарственным звеном тубулизина и лигандным звеном конъюгата разрушается, что приводит к высвобождению D^+ в виде соединения тубулизина внутри целевой клетки.

[0217] Термин «гематологическая злокачественность», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к опухоли кровяных клеток, которая происходит из клеток лимфоидного или миелоидного происхождения и является синонимом термина «опухоль жидких тканей». Гематологические злокачественные новообразования могут быть классифицированы как вялтекущие, умеренно агрессивные или высокоагрессивные.

[0218] Термин «лимфома», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к гематологической злокачественности, которая обычно развивается из гиперпролиферирующих клеток лимфоидного происхождения. Лимфомы иногда подразделяют на два основных типа: лимфомы Ходжкина (HL) и неходжкинские лимфомы (NHL). Лимфомы также могут быть классифицированы по типу нормальных клеток, которые в наибольшей степени

напоминают раковые клетки в соответствии с фенотипическими, молекулярными или цитогенетическими маркерами. Подтипы лимфомы по этой классификации включают, но без ограниения, зрелые В-клеточные новообразования, зрелые Т-клеточные новообразования натуральных киллеров (NK), лимфому Ходжкина и ассоциированные с иммунодефицитом лимфопролиферативные нарушения. Подтипы лимфомы включают предшественник Т-клеточной лимфобластной лимфомы (иногда называемый лимфобластным лейкозом, так как Т-клеточные лимфобласты вырабатываются в костном мозге), фолликулярноую лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому из клеток мантии, В-клеточный хронический лимфолейкоз (иногда называмый лейкемией вследствие поражения клеток периферической крови), MALT-лимфому, лимфому Беркитта, фунгоидный микоз и его более агрессивного вариант - болезнь Сезари, периферические Т-клеточные лимфомы, не указанные конкретно, нодулярный склероз лимфомы Ходжкина и смешанно-клеточный подтип лимфомы Ходжкина.

[0219] Термин «лейкоз», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к гематологической злокачественности, которая обычно развивается из гиперпролиферирующих клеток миелоидного происхождения и включает, но без ограничения, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML) и острый моноцитарный лейкоз (AMoL). Другие лейкозы включают волосатоклеточный лейкоз (HCL), Т-клеточный пролимфолейкоз (T-PLL), лейкоз из больших зернистых лимфоцитов и Т-клеточный лейкоз взрослых.

[0220] Термин «гиперпролиферирующие клетки», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относятся к аномальным клеткам, которые характеризуются нежелательной клеточной пролиферацией или аномально высокой скоростью или устойчивым состоянием клеточного деления клеток или другой клеточной активностью, которая не связана с окружающей нормальной тканью или не ею. В некоторых аспектах гиперпролиферирующие клетки - это гиперпролиферирующие клетки млекопитающих. В других аспектах гиперпролиферирующие клетки представляют собой гиперстимулированные иммунные клетки, как определено в настоящем документе, чье постоянное состояние клеточного деления или клеточной активации происходит после отмены стимула, который, возможно, первоначально вызвал изменение в их клеточном делении. В других аспектах гиперпролиферирующие клетки представляют собой трансформированные нормальными клетками или раковые клетки, и их неконтролируемое и прогрессирующее состояние клеточной пролиферации может привести к доброкачественной, потенциально злокачественной (предраковой) или откровенно злокачественной опухоли. Гиперпролиферативные состояния, возникающие в результате трансформации нормальных клеток или раковых клеток, включают, но без ограничения, состояния, которые характеризуются как предраковое состояние, гиперплазия, дисплазия, аденома, саркома,

бластома, карцинома, лимфома, лейкемия или папиллома. Предраковые заболевания обычно определяются как поражения, которые проявляют гистологические изменения и связаны с повышенным риском развития рака и иногда имеют некоторые, но не все, молекулярные и фенотипические свойства, которые характеризуют рак. Гормон-связанные или гормон-чувствительные предраковые состояния включают, без ограничения, внутриэпителиальную неоплазию предстательной железы (PIN), высокостадийную интраэпителиальную неоплазию простаты (HGPIN), атипическую мелкоацинарную пролиферацию (ASAP), цервикальную дисплазию и дуктальную карциному. Гиперплазия обычно относится к пролиферации клеток в пределах органа или ткани, которая превышает уровень, который наблюдается обычно, что может привести к грубому увеличению органа или к образованию доброкачественной опухоли или ее росту. Гиперплазии включают, но без ограничения, гиперплазию эндометрия (эндометриоз), доброкачественную гиперплазию предстательной железы и гиперплазию протоков.

[0221] Термин «нормальные клетки», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к клеткам, подвергающимся регулируемому делению клеток, связанному с поддержанием клеточной целостности нормальной ткани или пополнением циркулирующих лимфатических или кровяных клеток, которое необходимо для регулярного клеточного обновления или восстановления тканей после травмы, или к регулируемой иммунной или воспалительной реакции, возникающей в результате воздействия патогена или другого повреждения клеток, когда спровоцированное клеточное деление или иммунный ответ прекращаются по завершении необходимого поддержания, пополнения или клиренса патогена. Нормальные клетки включают нормально пролиферирующие клетки, нормальные спокойные клетки и нормально активированные иммунные клетки. Нормальные клетки включают нормальные спокойные клетки, которые являются нераковыми клетками в состоянии покоя и не были стимулированы стрессом или митогеном или являются иммунными клетками, которые обычно неактивны или не были активированы провоспалительным воздействием цитокинов.

[0222] Термин «аномальные клетки», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к нежелательным клеткам, которые ответственны за развитие или сохранение болезненного состояния, для предотвращения или лечения которого предназначен конъюгат лиганд-лекарственное средство. Аномальные клетки включают гиперпролиферирующие клетки и гиперстимулированные иммунные клетки, как эти термины определяются в другом месте настоящего описания. Аномальные клетки могут также относиться к номинально нормальным клеткам, которые находятся в окружении других аномальных клеток, но которые тем не менее поддерживают пролиферацию и/или выживание этих других аномальных клеток, таких как опухолевые клетки, так что нацеливание на номинально нормальные клетки косвенно ингибирует пролиферацию и/или выживание опухолевых клеток.

[0223] Термин «гиперстимулированные иммунные клетки», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к клеткам, вовлеченным во врожденный или адаптивный иммунитет, характеризующимся аномально стойкой пролиферацией или неадекватным состоянием стимуляции, которое сохраняется после отмены стимула, который, возможно, первоначально вызвал изменение в пролиферации или стимуляции или которое имеет место в отсутствие какого-либо внешнего воздействия. Зачастую постоянная пролиферация или неадекватное состояние стимуляции приводит к хроническому состоянию воспаления, характерному для болезненного состояния или расстройства. В некоторых случаях стимул, который, возможно, первоначально вызвал изменение пролиферации или стимуляции, не может быть отнесен к внешнему воздействию, а является внутренним источником, как при аутоиммунном заболевании. В некоторых аспектах гиперстимулированная иммунная клетка представляет собой это провоспалительную иммунную клетку, которая была гиперактивирована в результате хронического воздействия провоспалительных цитокинов.

[0224] В некоторых аспектах изобретения соединение конъюгата лиганд-лекарственное средство композиции конъюгата лиганд-лекарственное средство связывается с антигеном, предпочтительно обнаруженным провоспалительными иммунными клетками, которые аномально пролиферируют или являются неадекватно или устойчиво активированными. Эти иммунные клетки включают классически активированные макрофаги или Т-хелперы типа 1 (Th1), которые продуцируют интерферон-гамма (INF-γ), интерлейкин-2 (IL-2), интерлейкин-10 (IL-10) и фактор некроза опухоли бета (TNF-β), которые являются цитокинами, участвующими в активации макрофагов и $CD8^+$ Т-клеток.

[0225] Термин «биологическая доступность (биодоступность)», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к системной доступности (т.е. уровням содержания в крови/плазме) данного количества лекарственного средства, вводимого пациенту. Термин «биодоступность» является абсолютным термином, который указывает на измерение как по времени (скорости всасывания), так и по общему количеству (степени всасывания) лекарственного средства, которое достигает общего кровотока из введенной лекарственной формы.

[0226] Термин «субъект», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к человеку, нечеловеческому примату или млекопитающему, страдающему гиперпролиферативным, воспалительным или иммунным расстройством или другим расстройством, связанным с аномальными клетками, или склонному к такому расстройству, при котором было бы полезно введение эффективного количества конъюгата лиганд-лекарственное средство. Неограниченные примеры субъекта включают человека, крысу, мышь, морскую свинку, обезьяну, свинью, козу, корову, лошадь, собаку, кошку, птицу и птицу. Обычно, субъектом является человек, нечеловеческий примат, крыса, мышь или собака.

[0227] Термин «носитель», если иное не указано или не подразумевается контекстом,

относится к разбавителю, адъюванту или эксципиенту, с которым вводится соединение. Такими фармацевтическими носителями могут быть жидкости, такие как вода и масла, в том числе нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло. Носителями могут быть физиологический раствор, камедь акации, желатин, крахмальная паста, тальк, кератин, коллоидный кремнезем, мочевина. Кроме того, могут использоваться вспомогательные, стабилизирующие, загущающие, смазывающие и красящие вещества. В одном варианте осуществления при введении субъекту соединение или композиции и фармацевтически приемлемые носители являются стерильными. Вода является примером носителя при внутривенном введении соединений. Солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина также могут быть использованы в качестве жидких носителей, особенно для инъекционных растворов. Подходящие фармацевтические носители также включают вспомогательные вещества, такие как крахмал, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, солод, рис, мука, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропиленгликоль, вода и этанол. Настоящие композиции, при желании, могут также содержать незначительные количества смачивающих или эмульгирующих добавок или буферизующий средств для поддержания заданной pH.

[0228] Термин «форма соли (солевая форма», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к соединению, несущему заряд и связанному ионной связью с противокатионом(ами) и/или противоанионами с образованием общей нейтральной молекулы. В некоторых аспектах солевая форма соединения возникает в результате взаимодействия основной или кислотной функциональной группы исходного соединения с внешней кислотой или основанием, соответственно. В других аспектах несущий заряд атом соединения, связанного с контранионом, является постоянным в том смысле, что самопроизвольная диссоциация с нейронной частицей не может произойти без изменения структурной целостности исходного соединения, как это происходит при кватернизации атома азота. Соответственно, солевая форма соединения может включать в себя кватернизированный атом азота внутри этого соединения и/или протонированную форму основной функциональной группы и/или ионизированную группу карбоновой кислоты этого соединения, каждая из которых находится в ионной связи с противоанионом. В некоторых аспектах солевая форма может быть результатом взаимодействия основной функциональной группы и ионизированной кислотной функциональной группы в пределах одного и того же соединения или включать отрицательно заряженную молекулу, такую как ацетат-ион, сукцинат-ион или другой противоанион. Таким образом, соединение в форме соли может иметь в своей структуре несколько атомов, несущих заряд. В случаях, когда несколько несущих заряд атомов исходного соединения являются частью солевой формы, эта солевая форма может содержать несколько противоионов, так что солевая форма соединения может содержат один или несколько несущих заряд атомов и/или один или несколько противоионов.

Противоионом может быть любой несущий заряд органический или неорганический фрагмент, которая стабилизирует противоположный заряд исходного соединения.

[0229] Протонированная солевая форма соединения обычно образуется, когда основная функциональная группа соединения, такого как первичный, вторичный или третичный амин, или другие основные аминные функциональные группы взаимодействует с органической или неорганической кислотой с подходящим значением pKa для протонирования основных функциональных группы, или когда кислотная функциональная группа соединения с подходящим значение соответствующей pKa, такого как карбоновые кислоты, взаимодействует с гидроксидной солью, такой как NaOH или KOH, или органическим основанием подходящей силы, например триэтиламином, для депротонирования кислотных функциональных групп. В некоторых аспектах соединение в солевой форме содержит по меньшей мере одну основную аминофункциональную группу, и, соответственно, кислотно-аддитивные соли могут образовываться с этой аминной группой, которая включает основную аминную функциональную группу циклического или ациклического основного звена. Подходящей формой соли в контексте соединения лекарственного линкера является солевая форма, которая не оказывает избыточного влияния на реакцию конденсации между направляющим компонентом и соединением лекарственного линкера, предназначенным для получения конъюгата лиганд-лекарственное средство.

[0230] Термин «фармацевтически приемлемая соль», когда используется в настоящем описании, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к солевой форме соединения, в которой его противоион является приемлемым для введения солевой формы предполагаемому субъекту и включает неорганические и органические противокатионы и противонионы. Типичные примеры фармацевтически приемлемых противоанионов для функциональных групп основных аминов, таких как присутствующие в циклических или ациклических основных звеньях, включают, но без ограничения, сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникот, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, мезилат, бесилат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат (то есть 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)).

[0231] Как правило, фармацевтически приемлемую соль выбирают из солей, описанных в справочнике P H. Stahl and C.G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Выбор соли зависит от свойств, которые в зависимости от предполагаемого(ых) способа(ов) введения должно проявлять лекарственное средство, включая подходящую растворимость в воде при различных значениях pH, кристалличность с характеристиками текучести и низкую гигроскопичность (т.е. поглощение воды в сравнении с относительной влажностью), подходящие для технологической обработки и необходимого срока хранения, который

определяется химической стабильностью и стабильностью в твердом состоянии в ускоренных условиях (т.е. определением разложения или изменения твердого состояния при хранении при 40°C и относительной влажности 75%).

[0232] Термин «ингибировать», «ингибирование» и подобные термины, если иное не указано или не подразумевается контекстом, означают уменьшение на измеримую величину или полное предотвращение нежелательной активности или ее результата. В некоторых аспектах нежелательный результат или активность связаны с аномальными клетками и включают гиперпролиферацию или гиперстимуляцию или другую разрегулированнуюклеточную активность, лежащую в основе болезненного состояния. Ингибирование такой нарушенной клеточной активности конъюгатом лиганд-лекарственное средство обычно определяют относительно необработанных клеток (симуляция лечения при обработке носителем) в подходящей тест-системе, такой как культура клеток (*in vitro*) или модель ксенотрансплантата (*in vivo*). Обычно конъюгат лиганд-лекарственное средство, нацеленный на антиген, который отсутствует или имеет низкое число копий на представляющих интерес аномальных клетках или генетически разработан так, чтобы не распознавать любой известный антиген, используют в качестве отрицательного контроля.

[0233] Термин «лечить», «лечение» и подобные термины, если иное не указано в контексте, относятся к терапевтическому лечению, включая профилактические меры для предотвращения рецидива, целью которого является ингибирование или замедление (уменьшение) нежелательных физиологических изменений или расстройств, таких как развитие или распространение рака или повреждение тканей в результате хронического воспаления. Обычно, полезные или желательные клинические преимущества таких терапевтических методов лечения включают, но без ограничения, облегчение симптомов, уменьшение тяжести заболевания, стабилизацию (т.е. не ухудшение) состояния пациента при заболевании, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или облегчение состояния при заболевании и ремиссию (частичную или полную), как обнаруживаемую, так и не обнаруживаемую. Термин «лечение» может также означать продление выживания или качества жизни по сравнению с ожидаемым выживанием или качеством жизни, при котором лечение не получают. Пациенты, которые нуждаются в лечении, включают пациентов, которые уже страдают состоянием или расстройством, а также пациентов, которые склонны к такому состоянию или расстройству.

[0234] Термин «лечение», используемый в контексте лечения онкологических заболеваний, включает любое или все виды ингибирования роста опухолевых клеток, раковых клеток или опухоли, ингибирование репликации опухолевых клеток или раковых клеток, ингибирование распространения опухолевых клеток или раковых клеток, уменьшение общей опухолевой нагрузки или уменьшение количества раковых клеток или улучшение одного или нескольких симптомов, связанных с раком.

[0235] Термин «терапевтически эффективное количество», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к количеству соединения тубулизина или

конъюгата лиганд-лекарственное средство, содержащего кватернизированное лекарственное звено тубулизина, которое эффективно для лечения заболевания или расстройства у млекопитающего. В случае рака терапевтически эффективное количество соединения тубулизина или конъюгата лиганд-лекарственное средство может уменьшать количество раковых клеток, размер опухоли, ингибировать (т.е. замедлять до некоторой степени и предпочтительно останавливать) инфильтрацию раковых клеток в периферические органы, ингибировать (т.е. замедлять до некоторой степени и предпочтительно останавливать) метастазирование опухоли, ингибировать до некоторой степени рост опухоли и/или облегчать до некоторой степени один или несколько симптомов, связанных с раком. В той мере, в какой соединение тубулизина или конъюгат лиганд-лекарственное средство может ингибировать рост и/или убивать существующие раковые клетки, соединение или конъюгат может быть цитостатическими или цитотоксическими. Для терапии рака эффективность может быть количественно определена, например, оценкой времени до прогрессирования заболевания (TTP), которое определяет скорость ответа (RR), и/или общей выживаемости (OS).

[0236] В случае иммунных расстройств, вызванных гиперстимулированными иммунными клетками, терапевтически эффективное количество препарата может уменьшить количество гиперстимулированных иммунных клеток, степень их стимуляции и/или инфильтрации в нормальную ткань и/или в некоторой степени облегчить один или несколько симптомов, связанных с дисрегуляцией иммунной системы вследствие наличия гиперстимулированных иммунных клеток. Для иммунных нарушений, вызванных гиперстимулированными иммунными клетками, эффективность может быть количественно определена, например, оценкой одного или нескольких суррогатных воспалительных показателей, включая один или несколько уровней цитокинов, таких как IL-1β, TNFa, INFy и MCP-1, или количества классически активированных макрофагов.

[0237] В некоторых аспектах изобретения соединение конъюгата лиганд-лекарственное средство связывается с антигеном на поверхности целевой клетки (то есть аномальной клетки, такой как гиперпролиферирующая клетка или гиперстимулированная иммунная клетка), и затем соединение конъюгата соединение поглощается целевой клеткой посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза. Как только внутри клетки одно или несколько расщепляемых звеньев линкерного звена конъюгата подвергается расщеплению, это приводит к высвобождению кватернизированного лекарственного звена тубулизина (D^+) в виде соединения тубулизина. Высвобожденное таким образом соединение после этого свободно мигрирует в цитозоле и индуцирует цитотоксическую или цитостатическую активность или в случае гиперстимулированных иммунных клеток, может альтернативно ингибировать провоспалительную сигнальную трансдукцию. В другом аспекте изобретения кватернизированное лекарственное звено тубулизина (D^+) высвобождается из соединения конъюгата лиганд-лекарственное средство вне целевой клетки, но в непосредственной близости от нее, так что полученное вследствие этого высвобождения соединение тубулизина способно затем проникать в клетку, а не преждевременно

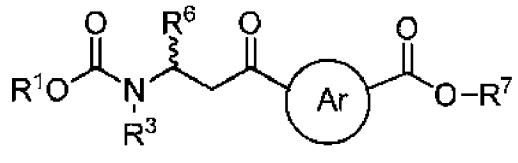
высвобождаться на дистальных сайтах.

[0240] 2.1 Промежуточные соединения тубувалина

[0241] 2.1.1 Группа 1 вариантов осуществления изобретения

[0242] Первая группа вариантов осуществления относится к способам получения смеси двух энантиомерных промежуточных соединений тубувалина, каждого необязательно в форме соли, представленных формулой **AB**:

[0243]

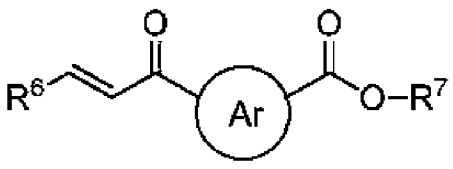


(AB),

[0244] или композиции, включающей или по существу состоящей из указанной смеси, где циклический Ar представляет собой 1,3-фенилен или 5- или 6-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях; R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота, в частности R^1-OC(=O)- представляет собой BOC; R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный C_3-C_8 карбоциклил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил; R^6 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил или необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил; и R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7-O- образует подходящую защитную группу для группы карбоновой кислоты,

[0245] где указанный способ, включает стадию контактирования промежуточного соединения тубувалина формулы **A**, необязательно в форме соли:

[0246]



(A),

[0247] с карбаматным соединением формулы B структуры $R^3NHC(=O)OR^1$, где изменяемые группы формул **A** и **B** принимают значения, определенные для формулы **AB**, в подходящем полярном апротонном растворителе в присутствии подходящего катализатора

переходного металла (II) или переходного металла (III), в частности катализатора, содержащего переходный металл, выбранный из группы, состоящей из Cu(II), Zn(II) и Yb(III), для получения смеси энантиомеров формулы **AB** или ее композиции.

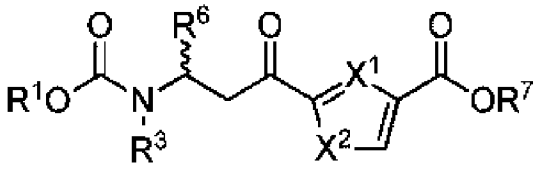
[0248] В контексте способа подходящий полярный апротонный растворитель позволяет в достаточной степени солюбилизировать промежуточные соединения тубувалина формулы A, карбаматное соединение формулы B, и катализатор переходного металла позволяет осуществить реакцию конъюгированного присоединения Михаэля карбамата формулы B к промежуточному соединению тубувалина формулы A, которая обеспечивает получение смеси энантиомеров промежуточных соединений тубувалина формулы **AB**. Без теоретического обоснования считается, что предпочтительный противоанион переходного металла, который включает указанный катализатор, способствует его солюбилизации при слабом связывании, достаточном, чтобы позволить переходному металлу (II) или (III) катализировать комплексообразование промежуточных соединений тубувалина формулы **A** и/или карбаматного соединения формулы **B** для активации таким образом реакции конъюгированного присоединения с образованием энантиомерной смеси промежуточных соединение тубувалина формулы **AB**

или их композиции. Для этой цели предпочтительным противоанионом переходного металла (II) или переходного металла (III), который включает металлический катализатор, является -OTf, $-SbF_5$ или -Cl, более предпочтительно -OTf. Соответственно, предпочтительный катализатор переходного металла состоит из $Cu(OTf)_2$ или $Yb(OTf)_3$, более предпочтительно $Cu(OTf)_2$. Предпочтительный полярный апротонный растворитель не будет чрезмерно влиять на это комплексообразовани, конкурируя с переходным металлом вследствие его взаимодействия с переходным металлом. Для этой цели предпочтительным полярным апротонным растворителем является дихлорметан (CH_2Cl_2). В предпочтительных вариантах осуществления R^3 представляет собой метил, этил или пропил, R^6 представляет собой незамещенный насыщенный C_1-C_6 алкил, в частности метил, этил или изопропил. В предпочтительных вариантах осуществления защитная группа карбоновой кислоты, представленная как $-OR^7$, может удаляться с помощью реагента гидролиза в условиях, которые не приведут к какому-либо заметному удалению защитной группы азота R^1-OC(=O)-. В других вариантах осуществления R^1 выбран таким образом, что защитная группа азота R^1-OC(=O)- может при желании впоследствии удаляться в кислых условия с помощью слабо нуклеофильного основного амина или в присутствии Pd или Pt катализатора без заметной или нежелательной потери другой функциональной и/или защитной группы(групп), которые могут присутствовать или впоследствии вводиться в соединения или их промежуточные соединения, полученные другими способами по настоящему изобретению или задействованные в этих способах.

[0249] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают стадию разделения двух энантиомеров, каждый необязательно в форме соли, представленных формулой **AB**, для получения энантиомера с (*R*)-конфигурацией при атоме углерода, замещенном R^6, который иногда представляет собой (*R*)-формула **AB**, в основном

или по существу свободного от другого энантиомера, который иногда представляет собой (*S*)-формула **AB**. В других вариантах осуществления энантиомерная смесь формулы **AB** промежуточных соединений тубувалина или их композиция переносится на последующую(ие) стадию(и) в способах, описанных в настоящем изобретении, для получения соединения тубувалина.

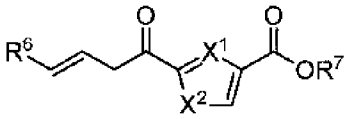
[0250] В любом из вышеописанных вариантов осуществления в циклическом фрагменте Ar формулы **A** и формулы **AB** промежуточных соединений тубувалина представляет собой C_5-1,3-гетероарилен, необязательно в форме соли и необязательно замещенный в остальных положениях, включая, но без ограничения, C_5 1,3-гетероарилен, родственный тиазолу, изоксазолу, пиразолу или имидазолу в качестве исходного гетероцикла, предпочтительно тиазол или оксазол, более предпочтительно тиазол. Соответственно, другие варианты, представленные в настоящем документе, представляют собой способы получения смеси формулы **AB** промежуточных соединений тубувалина, представленных структурой

[0251]  ,

[0252] или композиции, включающей или по существу состоящей из этих промежуточных продуктов, каждый необязательно в форме соли,

[0253] посредством реакции аза-конъюгированного присоединения Михаэля к промежуточному соединению тубувалина формулы A структуры

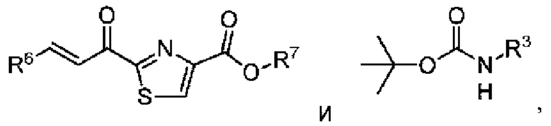
[0254]



[0255] необязательно в форме соли, где в каждой из этих структур X^1 представлят собой =N-, X^2 представляет собой S, O или N(R^{X2})-, или X^1 представляет собой =C(R^{X1})-, X^2 представляет NR^{X2}, где R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_1-C_4 алкила, предпочтительно из группы, состоящей из -H, -CH_3 и -CH_2CH_3, с помощью карбамата формулы **B** структуры $R^3NHC(O)OR^1$; где изменяемые группы принимают значения, определенные для формулы **A** и формулы **B**. В предпочтительных вариантах осуществления циклический Ar представляет собой тиазол-1,3-диил.

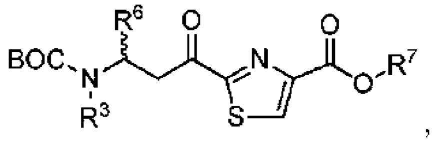
[0256] В более предпочтительных вариантах осуществления структуры промежуточного соединения тубувалина формулы **A** и карбаматного соединения формулы **B**, соответственно, являются следующими:

[0257]



[0258] так что композиция формулы **AB**, полученная из карбамата аза-реакцией Михаэля, катализируемой катализатором переходного металла, включает или по существу состоит из смеси энантиомеров, представленный структурой:

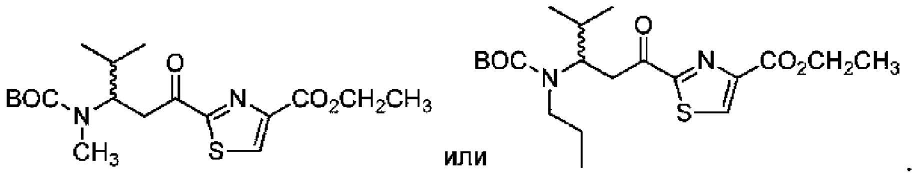
[0259]



[0260] каждый необязательно в форме соли, где R^3, R^6 и R^7 принимают значения, определенные выше для формулы **A** и формулы **B**, и предпочтительно независимо друг от друга представляют собой насыщенный C_1-C_4 алкил.

[0261] В особенно предпочтительных вариантах композиция формулы **AB**, полученная таким образом, включает или по существу состоит из смеси энантиомеров, представленной структурой:

[0262]

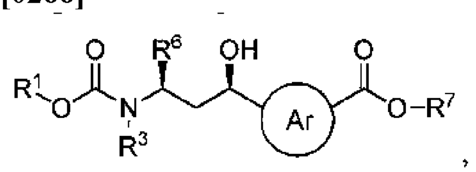


[0263] 2.2 Соединения тубувалина

[0264] 2.2.1 Группа 2 вариантов осуществления изобретения

[0265] Вторая группа вариантов осуществления относится к способам получения соединения тубувалина следующей структуры:

[0266]

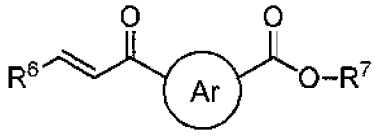


[0267] или композиции, включающей указанное соединение или существу состоящей из указанного соединения, необязательно в форме соли, с (*1R,3R*)-конфигурацией, которое иногда представляет собой соединение (*R*, *R*)-формулы **1a**, в котором R^6 и гидроксильная функциональная группа находятся в *R*-конфигурации, где циклический Ar представляет собой 1,3-фенилен или 5- или 6-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях; R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота; R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно

замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный C_3-C_8 карбоциклил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил; R^6 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил или необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил; и R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7-O- представляет собой подходящую защитную группу для группы карбоновой кислоты, где указанный способ включает следующие стадии:

[0268] (a) контактирование промежуточного соединения тубувалина формулы **A**:

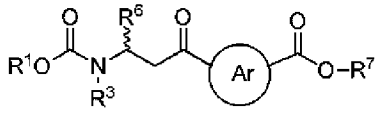
[0269]



(A),

[0270] с карбаматным соединением формулы **B** структуры $R^3NHC(=O)OR^1$ в подходящем полярном апротонном растворителе в присутствии подходящего катализатора переходного металла (II) или переходного металла (III), в частности катализатора, включающего переходный металл, выбранный из группы, состоящей из Cu(II), Zn(II) и Yb(III), с получением энантиомерной смеси промежуточных соединений тубувалина, каждое необязательно в форме соли, или композиции, включающей смесь, представленную формулой **AB**, или по существу состоящей из этой смеси:

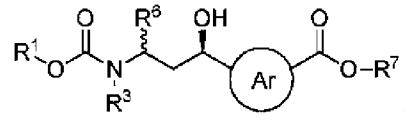
[0271]



(AB);

[0272] (b) контактирование энантиомерных промежуточных соединений тубувалина формулы **AB** или композиции, включающей или по существу состоящей из этих промежуточных соединений или их солей, с подходящим восстановителем, в частности с хиральным восстановителем, с получением смеси двух диастереомеров тубувалина, каждый необязательно в форме соли, или композиции, включающей или по существу состоящей из этой смеси, представленной структурной формулой *R*-**1a**:

[0273]



(*R*-**1a**)

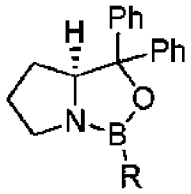
,

[0274] где на указанной структуре показано, что гидроксильная функциональная

группа находится в *R*-конфигурации, и остальные переменные группы в формулах **A**, **B**, **AB** и *R*-**1a** принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **1a**.

[0275] Подходящий восстановитель будет содержать донор водорода, обычно используемый для восстановления кетона, предпочтительно совместимый с функциональной группой сложного эфира, амида и карбамата, которые желательно должны быть сохранены. Для этой цели подходящим восстановителем предпочтительно является бороводородный донор водорода, включая, но без ограничения, гидроборан и борогидридные соли щелочных металлов, более предпочтительно бороводородным донором водорода является BH_3, предпочтительно образует в комплексе с лигандом. Благодаря введению нового хирального центра в результате восстановления кетона, композиция, содержащая смесь двух диастереомеров и их энантиомерные примеси, обычно ожидается и таким образом будет включать переменные количества диастереомера (*R, R*)-формулы **1a** относительно общего количества оптических изомеров в композиции. Таким образом, в более предпочтительных вариантах осуществления хиральный лиганд выбран для комплексообразования с BH_3 таким образом, чтобы обеспечить преимущественно диастереомерной смеси или композиции, представленной как (*1R,3R*)- и (*1R,3S*)-формула **1a**, которая иногда представляет собой (*R, R*)- и (*R, S*)-формула **1a**, соответственно. Для этой цели особенно предпочтительны для комплексообразования с BH_3 хиральные лиганды, которые обычно называют как (S)-(-)- CBS лиганды, следующей структуры:

[0276]



,

[0277] где R представляет собой -H, насыщенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный фенил, предпочтительно метил, бутил, фенил, 4-метилфенил, 4-фторфенил, 4-трифторметилфенил, 3,5-дифторфенил, 3,4,5-трифторфенил или 2,4,6-трифторфенил, особенно предпочтительно метил. Способы выбора подходящего (S)-(-)-CSB лиганда для достижения снижения с желаемым стереохимическим выходом по атому углерода, к которому присоединена результирующая гидроксильная функциональной группа, описаны в публикации Korenaga, T. Et al. JCS, Chem. Comm. (2010) 46: 8624-8626.

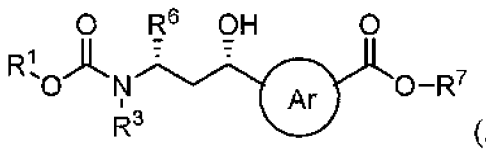
[0278] Стадию (b) предпочтительно проводят в толуоле или слабо координирующем полярном апротонном растворителе, таком как CH_2Cl_2, ТГФ или диоксан или смесь CH_2Cl_2/ТГФ или CH_2Cl_2/диоксан, смешиванием раствора BH_3-SMe_2 с раствором (*S*)-(-)-CBS лиганда при температуре от примерно -10°C до примерно 4°C, предпочтительно примерно -4°C или примерно 0°C, с последующим выдерживанием в течение от примерно 5 минут до примерно 30 минут., предпочтительно примерно 15 минут или примерно 10 минут для получения целевого хирального восстановителя и затем охлаждением хирального восстановителя до температуры в интервале от примерно -20°C до примерно -50°C,

предпочтительно до примерно -40°C, после чего добавляют раствор смеси промежуточного соединения тубувалина формулы **AB** при поддерживании исходной температуры хирального восстановителя с последующим перемешиванием полученной реакционной смеси до тех пор, пока энтиомерные промежуточные соединения тубувалина формулы **AB** в основном или по существу полностью не израсходуются. Предпочтительно, используется молярный избыток от примерно 5% до примерно 10% хирального восстановителя достижения такого расхода.

[0279] Предпочтительные заместители для переменных групп в формуле **A** и формуле **B** и, следовательно, формуле **AB** и формуле *R*-**1a**, а также другие предпочтительные реагенты способа являются такими, которые определены для описанной выше первой группы вариантов осуществления.

[0280] В некоторых вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает стадию разделения энантиомеров формулы **AB** для получения энантиомера, необязательно в форме соли, с (R)-конфигурацией при атоме углерода, замещенного R^6, который обозначен как (*R*)-формула **AB**, в основном или по существу свободного от другого энантиомера, который обозначен как соединение (*S*)-формулы **AB**. В других вариантах осуществления энантиомерная смесь или композиция промежуточных соединений тубувалина формулы **AB** переносится на стадию (b), и полученная смесь промежуточных соединений тубувалина формулы *R*-**1a** или их композиция содержит диастереомер с (*1R,3R*)-конфигурацией, который иногда представляет собой соединение (*R, R*)-формулы **1a**, в котором атом углерода, замещенный R^6, находится в (*R*)-конфигурации, и атом углерода, замещенный -OH, находится в (*R*)-конфигурации, и его отделяют от диастереомера (*1R,3S*) конфигурации, который иногда представляет собой соединение (*R, S*)-формулы **1a** и в котором атом углерода, замещенный R^6, находится в (S)-конфигурации, и атом углерода, замещенный -OH, находится в (R)-конфигурации, для получения композиции, в которой диастереомер (*R, R*)-формулы **1a** является преобладающим оптическим изомером. В этих вариантах осуществления основной оптической примесью, если оптическая(ие) примесь(и) присутствуют в композиции, предпочтительно является энантиомером этого диастереомера, который иногда представляет собой соединение (*S, S*)-формулы **1a**, в котором переменные группы принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **1a,** и который имеет следующую структуру:

[0281]



(*S,S*-**1a**).

[0282] В предпочтительных вариантах осуществления хиральное восстановление композиции, включающей или по существу состоящей из энантиомерной смеси промежуточных соединений тубувалина, которая представлена формулой **AB**, на стадии (b)

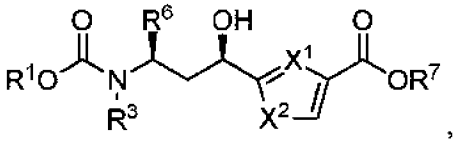
проводится таким образом, чтобы обеспечить получение композиции, включающей или по существу состоящей из диастереомерной смеси соединений тубувалина (*R, R*)- и (*R, S*)-формулы **1a**, в частности смеси, содержащей 10% масс./масс. или менее, 5% масс./масс. или менее или 3% масс./масс. или менее общей массы соответствующих энантиомеров (*S, S*)- и (*S, R*)-формулы **1a** указанных диастреомеров в сравнении с общим количеством оптических изомеров (*S, S*)-, (*S, R*)-, (*R, R*)- и *(R, S)*-формулы **1a**. В других предпочтительных вариантах осуществления разделение двух диастереомеров после стадии хирального восстановления (b) энантиомерной смеси, представленной формулой **AB**, или композиции, включающей или по существу состоящей из этой смеси, иногда обозначенное как стадия (b'), приводит к получению композиции, включающей или по существу состоящей из желаемого диастереомера тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** в диастереомерном избытке (d.e.), составляющем по меньшей мере 80%, 90%, 95% или 97% относительно диастереомерной оптической примеси (*R, S*)-формулы **1a,** или в основном или по существу свободной от этого диастереомера и содержащей не более примерно 5% масс./масс., примерно 3% масс./масс. других оптических примесей формулы **1a**, или композиция желаемого диастереомера тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** содержит примерно 1,5% масс./масс. соединения (*S, S*)-формулы **1a** в качестве энантиомерной оптической примеси и общей массы менее примерно 3% масс./масс., примерно 1% масс./масс. или примерно 0,5% масс./масс. в качестве других оптических примесей соединений структур (*S, R*)- и (*R, S*)-формулы **1a** относительно общего количества оптических изомеров композиции.

[0283] В особенно предпочтительных вариантах осуществления изобретения диастереомерное разделение с помощью хроматографии на стадии (b') после хирального восстановления на стадии (b) обеспечивает получение композиции, включающей или по существу состоящей из желаемого диастереомера тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** и из не более примерно 3% масс./масс. или примерно 1,5% масс./масс. энантиомерной оптической примеси структуры (*S, S*)-формулы **1a** и связанной со структурой формулы *R*-**1a**, где R^6 находится в S-конфигурации и гидроксильная группа находится S-конфигурации, относительно общего количества оптических изомеров, присутствующих в композиции, и по существу свободной от других оптических примесей структур (*S, R*)- и (*R, S*)-формулы **1a**.

[0284] В любом из вариантов осуществления представленной выше второй группы вариантов осуществления циклический Ar фрагмент в промежуточных соединениях тубувалина формулы **A** и формулы **AB** и соединении тубувалина формулы *R*-**1a** представляет собой C_5 гетероарилен, необязательно в форме соли, включая, но без ограничения, C_5 гетероарилен, родственный тиазолу, изоксазолу, пиразолу или имидазолу в качестве исходного гетероцикла, предпочтительно тиазол или изоксазол, более предпочтительно тиазол. Соответственно, предпочтительными вариантами, представленными в настоящем описании, являются способы получения соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, или композиции, включающей указанное соединение или по существу состоящей из указанного соединения, имеющего

структуру:

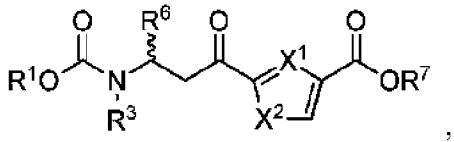
[0285]



,

[0286] которое получают из энантиомерной смеси промежуточных соединений тубувалина формулы **AB** или композиции, включающей или по существу состоящей из этих энантиомеров, каждый необязательно в форме соли, представленных структурой:

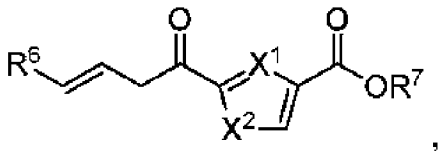
[0287]



,

[0288] которую, в свою очередь, получают в результате катализируемой переходным металлом реакции аза-конъюгированного присоединения Михаэля промежуточного соединения тубувалина формулы **A**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

[0289]

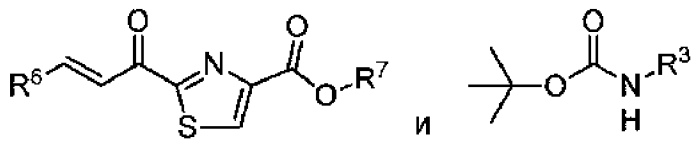


,

[0290] где в каждой из этих структур X^1 представляет собой =N-, X^2 представляет собой S, O или $N(R^{X2})$-; или X^1 представляет собой $=C(R^{X1})$-, и X^2 представляет собой NR^{X2}, где R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_1-C_4 алкила, предпочтительно из группы, состоящей из -H, $-CH_3$ и $-CH_2CH_3$, с карбаматным соединением формулы **B** структуры $R^3NHC(=O)OR^1$; и где остальные переменные группы принимают значения, определенные выше для формул **A**, **B** и **AB** и их *R*-**1a** оптических изомеров. В предпочтительных вариантах осуществления циклический фрагмент Ar представляет собой тиазол-1,3-диил.

[0291] В более предпочтительных вариантах осуществления промежуточное соединение тубувалина формулы **A** и карбаматное соединение формулы **B** имеют, соответственно, следующие структуры:

[0292]

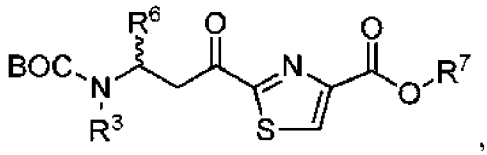


,

[0293] так что композиция формулы **AB,** полученная в результате катализируемой переходным металлом аза-реакции Михаэля карбамата на стадии (a), представляет собой

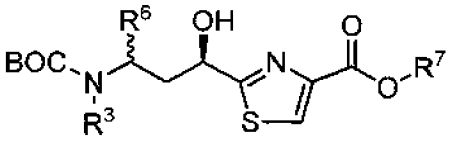
смесь энантиомеров, представленную структурой

[0294]



[0295] и композиция, полученная в результате хирального восстановления на стадии (b), включает или по существу состоит из смеси двух диастереомеров, представленных структурой формула *R*-**1a**:

[0296]

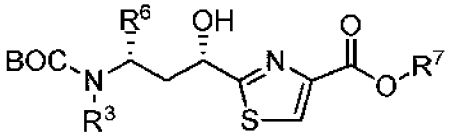


(*R*-**1a**),

[0297] где диастереомеры тубувалина (*R, R*)- и (*R, S*)-формулы **1a** вместе являются преобладающими оптическими изомерами, и где R^3, R^6 и R^7 принимают значения, определенные выше, и предпочтительно независимо выбраны из насыщенного C_1-C_4 алкила.

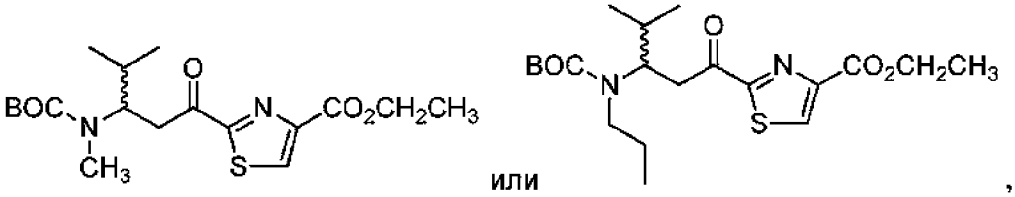
[0298] После разделения диастереомеров, полученных на стадии (b), получают композицию, содержащую диастереомер (*R, R*)-формулы **1a** в качестве преобладающего оптического изомера и основную оптическую примесь, если оптическая(ие) примесь(и) присутствует(ют), которая предпочтительно представляет собой его энантиомер, то есть оптический изомер (*S, S*)-формулы **1a,** имеющий следующую структуру:

[0299]



[0300] В особенно предпочтительных вариантах осуществления изобретения композиция формулы **AB** со стадии (a) включает смесь или по существу состоит из смеси энантиомеров, или композиция включает или по существу состоит из этой смеси, представленной структурой:

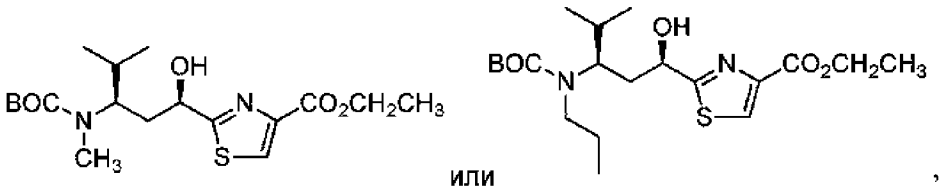
[0301]



[0302] и диастереомерная композиция формулы *R*-**1a** со стадии (b) без предварительного разделения энантиомерных предшественников формулы **AB** включает

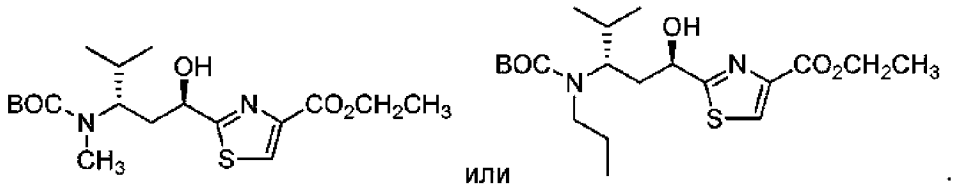
или по существу состоит из смеси двух диастереомерных соединений тубувалина, представленных структурой

[0303]



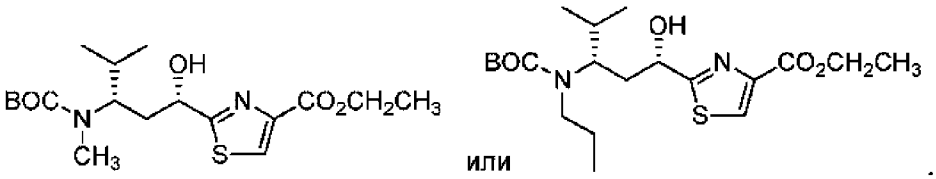
[0304] и их соответствующихо (*R, S*)-диастереомеров, имеющих структуру:

[0305]



[0306] В других особенно предпочтительных вариантах осуществления проводят разделение диастереомеров композиции, полученной на стадии (b), где (*R, R*)-диастереомер, который представляет собой этил-2-((*1R,3R*)-3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-1-гидрокси-4-метилпентил)тиазол-4-карбоксилат или этил-2-((*1R,3R*)-3-((трет-бутоксикарбонил)-(пропил)амино)-1-гидрокси-4-метилпентил)тиазол-4-карбоксилат, приводит к получению (*R, R*)-диастереомера или его композиции, в основном или по существу по существу свободной от его соответствующего (*R, S*)-диастереомера, в которой (*S, S*)-энантиомер соответствующего (*R, R*)-диастереомера, если оптическая(ие) примесь(и) присутствует(ют), предпочтительно представляет собой основную оптическую примесь, которая имеет структуру:

[0307]



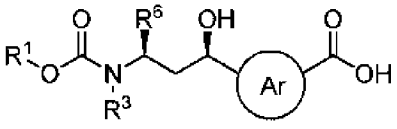
[0308] В особенно предпочтительных вариантах осуществления изобретения композиция со стадии хирального восстановления (b) перед разделением (*R, R*)- и (*R, S*)-диастереомеров содержит не более примерно 5%, примерно 3%, примерно 1,5% или примерно 1% масс./масс. оптической примеси (*S, S*)-формулы **1a** и менее примерно 5%, примерно 3%, примерно 1,5% или примерно 1% масс./масс. оптической примеси структуры (*S, R*)-формулы **1a** из расчета на общее количество оптических изомеров в композиции, в которой преобладающими оптическими изомерами являются этил-2-((*1R,3R*)- и этил-2-((*1R,3S*)-3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-1-гидрокси-4-метилпентил)тиазол-4-карбоксилат или этил-2-((1R,3R)- и этил-2- ((1R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)(пропил)амино)-1-гидрокси-4-метилпентил)тиазол-4-карбоксилат.

[0309] В других особенно предпочтительных вариантах осуществления хиральное восстановление с последующим разделением диастереомеров (*R, R*)- и (*R, S*)-формулы **1a** хроматографией приводит к получению композиции, по сущетву состоящей из желаемого диастереомера (*R, R*)-формулы **1a** и содержащей объединенное количество диастереомерной примеси (*R, S*)-формулы **1a** и других оптических примесей структуры (*S, S*)-формулы **1a** и (*S, R*)-формулы **1a** не более примерно 3% или примерно 1,5% масс./масс. по сравнению с общим количеством оптических изомеров композиции, в которой преобладающим оптическим изомером является этил-2-((*1R,3R*)-3-((трет-бутоксикарбонил)-(метил)амино)-1-гидрокси-4-метилпентил)тиазол-4-карбоксилат или этил-2-((*1R,3R*)- или этил-2-((*1R,3R*)-3-((трет-бутоксикарбонил)-(пропил)амино)-1-гидрокси-4-метилпентил)тиазол-4-карбоксилат, или композиции, по существу свободной от оптических примесей (*R, S*)- и (*S, R*)-формулы **1a.**

[0310] 2.2.2 Группа 3 вариантов осуществления изобретения

[0311] В третьей группе вариантов осуществления представлены способы получения соединения тубувалина формулы **2**, имеющего структуру:

[0312]

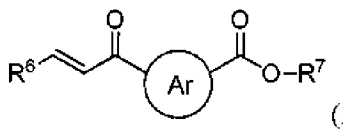


(*R,R*-**2**),

[0313] необязательно в форме соли, которое иногда обозначается как соединение (*R, R*)-формулы **2**, или композиции, включающей или по существу состоящей из этого промежуточного соединения, где циклический Ar представляет собой 1,3-фенилен или 5- или 6- членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях; R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота; R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный C_3-C_8 карбоциклил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил; и R^6 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил или необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, причем указанный способ включает следующие стадии:

[0314] (a) контактирование промежуточного соединения тубувалина формулы **A**:

[0315]



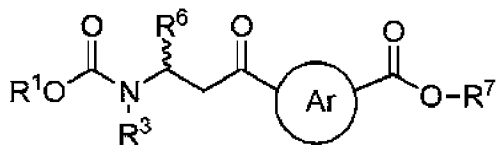
(**A**),

[0316] или композиции, включающей или по существу состоящей из указанного промежуточного соединения, необязательно в форме соли, где R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный

ненасыщенный C_3-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7-O- образует подходящую защитную группу для группы карбоновой кислоты,

[0317] с карбаматным соединением формулы **B** структуры $R^3NHC(=O)OR^1$ в подходящем полярном апротонном растворителе в присутствии подходящего катализатора переходного металла (II) или переходного металла (III), в частности катализатора, содержащего переходный металл, выбранный из группы, состоящей из Cu(II), Zn(II) и Yb(III), для получения энантиомерной смеси промежуточных соединений тубувалина, каждое необязательно в форме соли, или композиции, включающей или по существу состоящей из указанной смеси, представленной формулой **AB**:

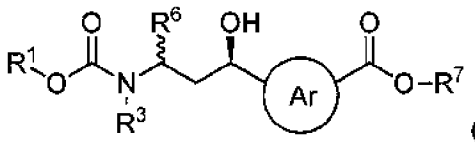
[0318]



(AB),

[0319] (b) контактирование энантиомерных промежуточных соединений тубувалина формулы **AB** или композиции, включающей указанные промежуточные соединения или по существу состоящей из этих промежуточных соединений, каждое из которых необязательно в форме соли, с подходящим восстановителем, в частности хиральным восстановителем, так что композиция формулы *R*-**1a** со стадии хирального восстановления (b) включает смесь или по существу состоит из смеси двух диастереомерных соединений тубувалина, каждое из которых необязательно в форме соли, представленных структурой:

[0320]

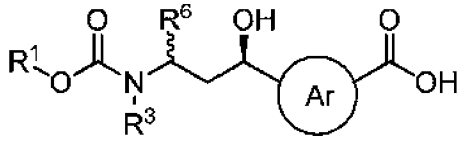


(*R*-1a),

[0321] где диастереомеры тубувалина (1*R*,3*R*)- и (1*R*,3*S*)-формулы **1a**, которые иногда обозначаются как соединения (*R*, *R*)- и (*R*, *S*)-формулы **1a,** вместе являются преобладающими оптическими изомерами; и

[0322] (c) контактирование диастереомеров тубувалина формулы **1a** или композиции, включающей указанные диастереомеры или по существу состоящей из этих диастереомеров, каждый необязательно в форме соли, с подходящим реагентом гидролиза для получения смеси диастереомеров тубувалина формулы *R*-**2**, представленных структурой:

[0323]



(*R*-**2**),

[0324] или композиции, включающей указанные диастереомеры или по существу состоящей из этих диастереомеров, каждый необязательно в форме соли, где диастереомеры тубувалина (1*R*,*3R*)- и (1*R*,3*S*)-формулы **2,** которые иногда обозначаются как соединения (*R*, *R*)- и (*R*, *S*)-формулы **2,** вместе являются преобладающими оптическими изомерами, где остальные изменяемые группы формул **A**, **B** и **AB** и формулы *R*-**1a** и их оптических изомеры принимают значения, определенныео для (*R*, *R*)-формулы **2**.

[0325] В более предпочтительных вариантах осуществления подходящий реагент гидролиза представляет собой реагент, способный удалять защитную группу группы карбоновой кислоты, обеспеченную -OR^7, в условиях, которые не привели бы в какой-либо заметной степени к удалению защитной группы атома азота R^1-OC(=O)-, таких как раствор гидроксисоли щелочного металла, включая, но без ограничения, моногидрата LiOH в воде при температуре в интервале от примерно -10°C до примерно 10°C, предпочтительно от примерно -4°C до примерно 5°C, более предпочтительно при температуре примерно 0°C. Для этих предпочтительных вариантов осуществления R^7 предпочтительно представляет собой метил или этил.

[0326] Другие предпочтительные заместители для изменяемых групп в формуле **A** и формуле **B** и, следовательно, формуле **AB**, а также формуле *R*-**1a**, (*R*, *R*)-формуле **2** и в соответствующих оптическихе изомерах, а также другие предпочтительные реагентаы и условия способа описаны для первой и второй группы вариантов осуществления.

[0327] В некоторых вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает стадию разделения энантиомеров формулы **AB** для получения энантиомера с (*R*)-конфигурацией у атома углерода, замещенного R^6, который иногда обозначают как соединение (*R*)-формулы **AB**, в основном или по существу свободного от другого энантиомера, который обозначают как соединение (*S*)-формулы **AB**.

[0328] В предпочтительных вариантах энантиомерная смесь промежуточных соединений тубувалина формулы **AB** или их композиция подается на стадию (b), и полученные соединения тубувалина формулы *R*-**1a**, содержащие диастереомер (1*R*,*3R*)-конфигурации, который иногда обозначается как соединение (*R*, *R*)-формулы **1a** и в котором атом углерода, замещенный R^6, находится в (R)-конфигурации, и атом углерода, замещенный -OH, находится в (*R*)-конфигурации, отделяется от диастереомера (1*R*,3*S*)-конфигурации, которая иногда обозначается как (*R*, *S*)-формулы **1a** и в котором атом углерода, замещенный R^6, находится в (*S*)-конфигурации, и атом углерода, замещенный -OH, находится в (*R*)-конфигурации. В предпочтительных вариантах осуществления это разделение иногда обозначается как стадия (b') и обеспечивает получение композиции, содержащей соединение тубувалина (*R*, *R*)-формулы **1a** в диастереомерном избытке (d.e.), составляющем по меньшей мере примерно 85%, примерно 90%, примерно 95% или

примерно 97% относительно диастереомера структуры (*R, S*)-формулы **1a** или в основном или по существу свободной от диастереомера (*R, S*)-формулы **1a**. В других предпочтительных вариантах осуществления композиция после разделения диастереомеров содержит соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** в диастереомерном избытке (d.e.), составляющем по меньшей мере примерно 95% или примерно 97% относительно диастереомера (*R, S*)-формулы **1a** или в основном или по существу свободна от диастереомера (*R, S*)-формулы **1a** и, если оптическая(ие) примесь(и) присутствует(ют), предпочтительно содержит в качестве основной оптической примеси оптический изомер (*S, S*)-формулы **1a**, который является энантиомером преобладающего оптического изомера (*R, R*)-формулы **1a**.

[0329] В других вариантах осуществления разделение диастереомеров задерживается до завершения стадии (c), чтобы обеспечить получение соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2** в d.e., составляющем по меньшей мере примерно 85%, примерно 90%, примерно 95% или примерно 97% относительно к диастереомера стрруктуры (*R, S*)-формулы **2,** или по существу свободного от этого диастереоизомера, где это отсроченное разделение иногда обозначается как на стадия (c'). В предпочтительных вариантах осуществления композиция со стадии разделения деастереомеров содержит промежуточное соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **2** в диастереомерном избытке (d.e.), составляющем по меньшей мере примерно 95% или примерно 97% относительно диастереомера (*R, S*)-формулы **2a,** или в основном или по существу свободна от этого диастереомера и, если оптическая(ие) примесь(и) присутствует(ют), содержит в качестве основной оптической примеси оптический изомер (*S, S*)-формулы **2**, который является энантиомером преобладающего оптического изомера структуры (*R, R*)-формула **2**.

[0330] В более предпочтительных вариантах осуществления хиральное восстановление на стадии (b) энантиомеров формулы **AB** проводится таким образом, чтобы получить композицию, включающую смесь диастереомеров (*R, R*)-формулы **1a** или по существу состоящую из смеси диастереомеров (*R, R*)-формулы **1a**, в которой масса соединения тубувалина (*R, S*)-формулы **1a** составляет не более примерно 10% или менее, примерно 5% или менее или примерно 3% или менее массы соответствующих энантиомеров (*1S,3S*)-формулы **1a** и (*1S,3R*)-формулы **1a**, которые иногда обозначаются как соединения (*S, S*)- и (*S, R*)-формулы **1a**, соответственно, относительно общей массы оптических изомеров формулы **1a,** присутствующих в композиции. В других предпочтительных вариантах осуществления в отсутствие стадии разделения диастереомеров после стадии (b) или в отсутствие такого разделения после стадии (b) и стадии (c) в сочетании с хиральным восстановлением на стадии (b) получают композицию, включающую диастереомеры или по существу состоящую диастереомеров (*R, R*)- и (*R, S*)-формулы **1a** или (*R, R*)- и (*R, S*)-формулы **2** и содержащую не более примерно 5% масс./масс., примерно 3% масс./масс. или примерно 1,5% масс./масс. энантиомерной оптической примеси (*S, S*)-формулы **1a** или (*S, S*)-формулы **2** и не более примерно 5% масс./масс., примерно 3% масс./масс. или примерно 1,5% масс./масс. другой оптической

примеси (*R, S*)-формулы **1a** или (*R, S*)-формулы **2** относительно общей массы оптических изомеров композиции, в которой диастереомеры (*R, R*)- и (*R, S*)-формулы **1a** вместе или диастереомеры (*R, R*)- и (*R, S*)-формулы **2** вместе являются преобладающими оптическими изомерами.

[0331] В других предпочтительных вариантах осуществления разделение диастереомеров проводится после стадии хирального восстановления (b) или после стадии хирального восстановления (b) и стадии гидролиза (c) для получения композиции оптических изомеров (*R, R*)-формулы **1a** или (*R, R*)-формулы **2**, содержащей примерно 3% масс./масс., примерно 1% масс./масс. или примерно 0,5% масс./масс. других оптических примесей (*S, R*)- и (*R, S*)- формулы **1a** или (*S, R*)- и (*R, S*)-формулы **2** относительно общей массы оптических изомеров композиции, в которой оптический изомер (*R, R*)-формулы **1a** или (*R, R*)-формулы **2** является преобладающим оптическим изомером.

[0332] В особенно предпочтительных вариантах осуществления изобретения диастереомерная смесь в композиции формулы *R*-**1a**, полученной после хирального восстановлени на стадии (b), и в отсутствие диастереомерного разделения в основном или по существу сохраняется в композиции формулы *R*-**2**, которая получена в результате гидролиза на стадии (c), после чего диастереомеры (*R, R*)- и (*S, R*)-формулы **2** разделяются для получения композиции, включающей соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **2** или по существу состоящей из соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2,** в основном или по существу свободного от соответствующего диастереомера (*R, S*)-формулы **2**.

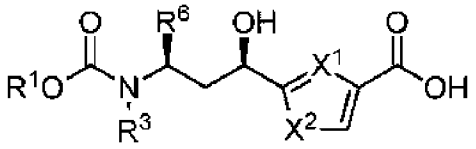
[0333] В других особенно предпочтительных вариантах осуществления композиция формулы *R*-**1a**, полученная хиральным восстановлением на стадии (b), далее подвергается разделению диастереомеров, которое иногда обозначается как стадия (b'), для получения композиции, включающей диастереомер (*R, R*)-формулы **1a** или по существу состоящей из диастереомера (*R, R*)-формулы **1a**, которая в основном или существу свободна от соответствующего диастереомера (*R, S*)-формулы **1a,** и диастереомер (*R, R*)-формулы **2,** полученный далее на стадии гидролиза (c), в основном или по существу сохраняет эту диастереомерную чистоту.

[0334] В особенно предпочтительных вариантах осуществления изобретения после хирального восстановлени на стадии (b) проводится разделение диастереомеров с помощью хроматографии на стадии (b') для получения композиции, содержащей желаемый диастереомер тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** и не более примерно 5%, примерно 3% или примерно 1,5% масс./масс. энантиомерной оптической примеси структуры (*S, S*)-формулы **1a** относительно общей массы оптических изомеров формулы **1a**, которые присутствуют в композиции, и по существу свободной от других оптических примесей (*S, R*)- и (*R, S*)-формулы **1a**, где относительные количества оптических примесей (*S, S*)-, (*S, R*)- и (*R, S*)-формулы **1a** в композиции по существу сохраняются в композиции формулы *R*-**2**, которую получают в результате гидролиза на стадии (c).

[0335] В любом из вариантов осуществления описанной выше третьей группы вариантов осуществлен циклический фрагмент Ar промежуточных соединений тубувалина

формулы **A** и формулы **AB** и соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** и соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2** и их оптических изомеров, каждый необязательно в форме соли, представляет собой C_5 гетероарилен, включая, но без ограничения, C_5 гетероарилен, родственный тиазолу, изоксазолу, пиразолу или имидазолу в качестве исходного гетероцикла. Соответственно, другие варианты осуществления, представленные в настоящем изобретениь, представляют собой способы получения соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2** или композиции, включающей или по существу состоящей из этого соединения, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

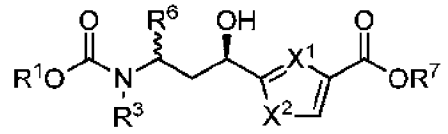
[0336]



,

[0337] которое получают из смеси диастереомеров тубувалина или композиции, включающей указанные диастереомеры или по существу состоящей из этих диастереомеров, каждый необязательно в форме соли, представленных следующей структурой:

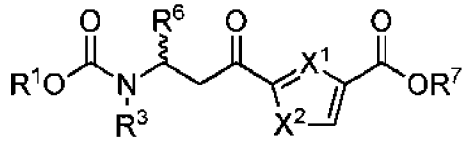
[0338]



,

[0339] в которой диастереомерные соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** и (*R, S*)-формулы **1a** являются преобладающими оптическими изомерами, которые, в свою очередь, получают из энантиомерной смеси промежуточных соединений тубувалина формулы **AB** или композиции, включающей эти промежуточные продукты или по существу состоящей из них, каждый необязательно в форме соли, представленных структурой:

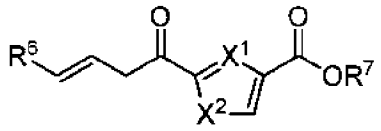
[0340]



,

[0341] которую, в свою очередь, получают с помощью катализируемой переходным металлом реакции Михаэля аза-сопряженного присоединения к промежуточному соединению тубувалина формулы **A**, необязательно в форме соли, имеющему структуру:

[0342]



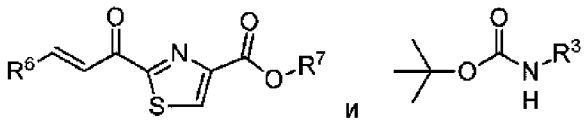
,

[0343] где в каждой из этих структур X^1 представляет собой =N-, X^2 представляет

собой S, O или $N(R^{X2})$-, или X^1 представляет собой $=C(R^{X1})$-, X^2 представляет собой NR^{X2}, где R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_1-C_4 алкила, предпочтительно из группы, состоящей из -H, $-CH_3$ и $-CH_2CH_3$; карбаматного соединения формулы **B** структуры $R^3NHC(=O)OR^1$; где остальные переменные группы принимают значения, определенные для формул **A**, **B**, **AB**, формулы *R*-**1a** и (*R, R*)-формулы **2** и их соответствующих оптических изомеров. В предпочтительных вариантах осуществления циклический фрагмент Ar представляет собой тиазол-1,3-диил.

[0344] В более предпочтительных вариантах осуществления промежуточное соединение тубувалина формулы **A** и карбамат формулы **B** имеют, соответственно, следующие структуры:

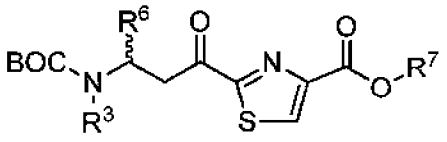
[0345]



, соответственно,

[0346] так что композиция формулы **AB** со стадии (a) реакции аза-сочетания Михаэля с карбаматом, катализируемой переходным металлом, включает смесь энантиомерных промежуточных соединений тубувалина или по существу состоит из смеси энантиомерных промежуточных соединений тубувалина, представленных структурой:

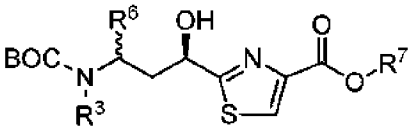
[0347]



,

[0348] каждое необязательно в форме соли, и композиция формулы *R*-**1a** со стадии хирального восстановления (b) включает или по существу состоит из смеси диастереомеров, представленных структурой:

[0349]

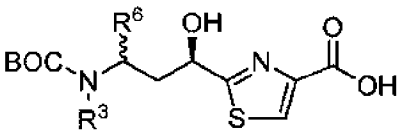


,

[0350] каждый необязательно в форме соли, где диастереомеры (*R, R*)-формулы **1a** и (*R, S*)-формулы **1a** вместе являются преобладающими оптическими изомерами, и

[0351] композиция формулы *R*-**2** со стадии гидролиза (c) включает или по существу состоит из смеси двух диастереомеров, представленных структурой:

[0352]

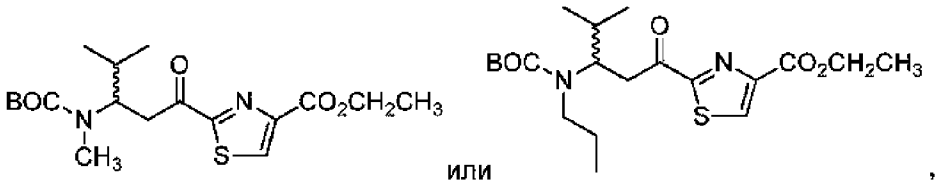


,

[0353] каждый необязательно в форме соли, где диастереомеры (*R, R*)-формулы **2** и (*R, S*)-формулы **2** вместе являются преобладающими оптическими изомерами и где R^3, R^6 и R^7 принимают значения, определенные выше, и предпочтительно независимо выбраны из насыщенного C_1-C_4 алкила.

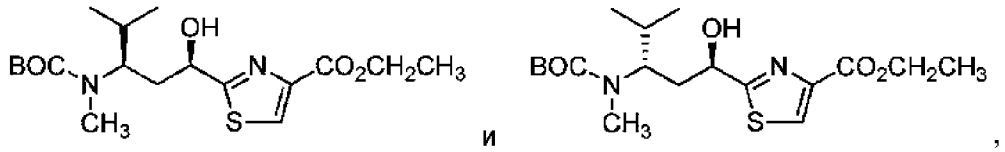
[0354] В особенно предпочтительных вариантах осуществления изобретения композиция промежуточного соединения тубувалина формулы **AB** со стадии (a) включает смесь энантиомеров или по существу состоит из смеси энантиомеров, представленных структурой:

[0355]

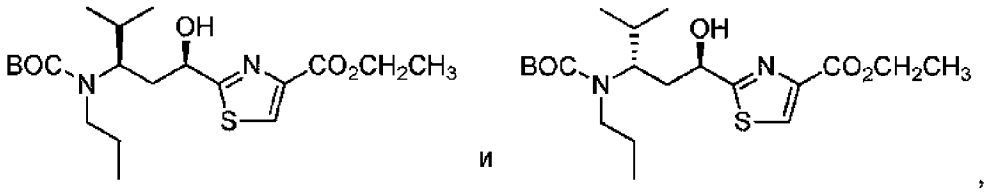


[0356] и композиция формулы *R*-**1a** со стадии (b) в отсутствие стадии разделения диастереомеров (b') включает или по существу состоит из смеси диастереомеров (*R, R*)-формулы **1a** и (*R, S*)-формулы **1a** в качестве преобладающих оптических изомеров, имеющих структуры:

[0357]

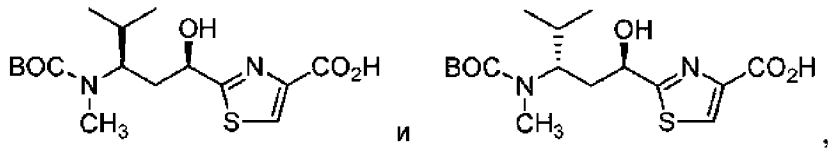


[0358] или

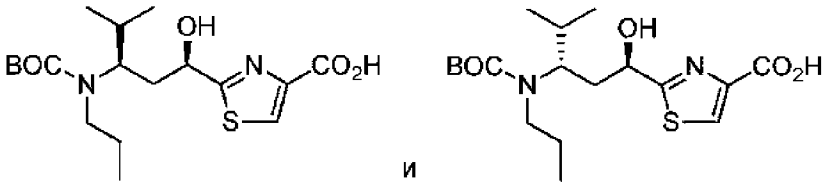


[0359] и композиция формулы *R*-**2** со стадии (c) в отсутствие диастереомерного разделения на стадии (b') после стадии (b) и отсутствие диастереомерного разделения на стадии (c') после стадии (c) включает или по существу состоит из смеси диастереомеров (*R, R*)-формулы **2** и (*R, S*)-формулы **2**, каждый необязательно в форме соли, в качестве преобладающих оптических изомеров, имеющих структуру:

[0360]

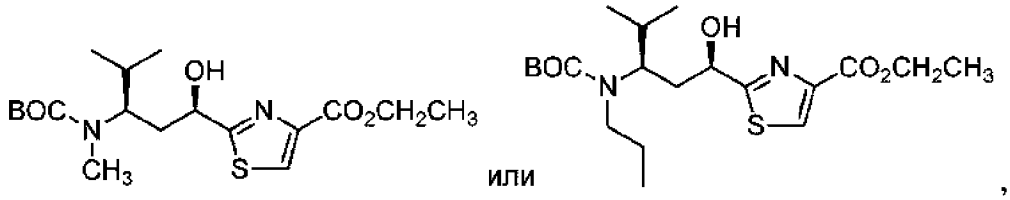


[0361] или



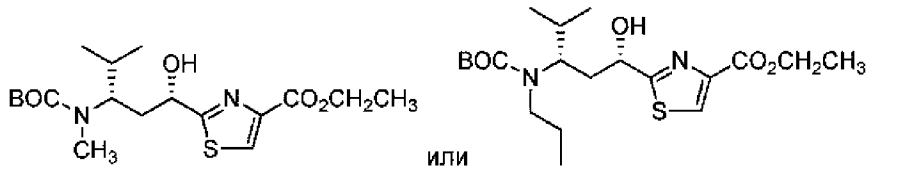
[0362] В других особенно предпочтительных вариантах осуществления разделение диастереомеров (*R, R*)- и (*R, S*)-формулы **1a** на стадии (b') проводится с получением композиции, включающей или по существу состоящей из диастереомера (*R, R*)-формулы **1a** в качестве преобладающего оптического изомера, имеющего структуру:

[0363]



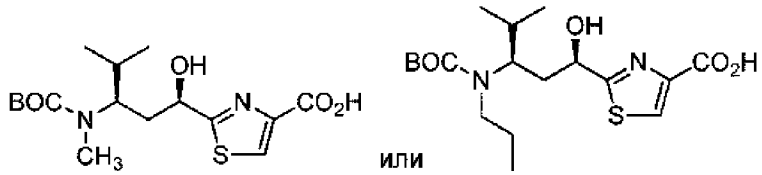
[0364] и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), предпочтительно содержащая(ие) энантиомер преобладающего диастереомера в качестве основной оптической примеси, где указанный энантиомер имеет структуру:

[0365]



[0366] и композиция формулы **2** после стадии (c) гидролиза диастереомера (*R, R*)-формулы **1a** или его композиции, полученной на стадии (b') разделения диастереомерных продуктов со стадии (b), представляет собой композицию, включающую диастереомер или по существу состоящую из диастереомера (*R, R*)-формулы **2** диастереомера, необязательно в форме соли, в качестве преобладающего оптического изомера, имеющего структуру:

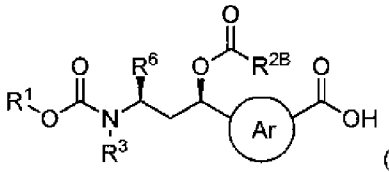
[0367]



[0368] 2.2.3 Группа 4 вариантов осуществления изобретения

[0369] В четвертой группе вариантов осуществления настоящего изобретения представлены способы получения соединения тубувалина формулы **2a** в (*1R,3R*)-конфигурации, имеющего структуру:

[0370]

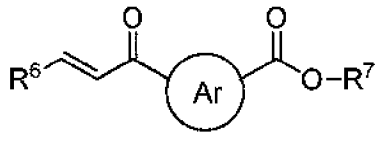


(*R*,*R*)-**2a**,

[0371] необязательно в форме соли, которое иногда обозначают как соединение (*R*, *R*)-формулы **2a**, или композиции, включающей это соединение или по существу состоящей из этого соединения, необязательно в форме соли, где циклический Ar представляет собой 1,3-фенилен или 5- или 6-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях;

[0372] R^{2B} представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный C_2-C_8 алкенил или необязательно замещенный C_2-C_8 алкинил; R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота; R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный C_3-C_8 карбоциклил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил; и R^6 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил или необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил; где указанный способ включает следующие стадии: (a) контактирование промежуточного соединения тубувалина формулы **A**:

[0373]

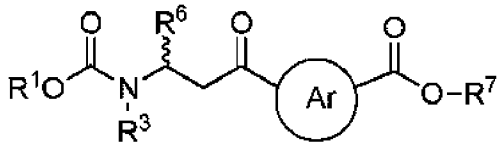


(A),

[0374] необязательно в форме соли, где R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7-O- представляет собой подходящую защитную группу для группы карбоновой кислоты,

[0375] с карбаматным соединением формулы **B** структуры $R^3NHC(=O)OR^1$ в подходящем полярном апротонном растворителе в присутствии подходящего катализатора переходного металла (II) или переходного металла (III), в частности катализатора, содержащего переходный металл, выбранный из группы, состоящей из Cu(II), Zn(II) и Yb(III), для получения энантиомерной смеси двух промежуточных соединений тубувалина, представленных формулой **AB**:

[0376]

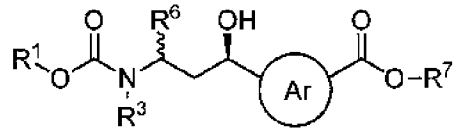


(AB),

[0377] или композиции, включающей эти промежуточные соединения или по существу состоящей из этих промежуточных соединений, каждое необязательно в форме соли;

[0378] (b) контактирование энантиомерных промежуточных соединений тубувалина формулы **AB** или композиции, включающей эти промежуточные соединения или их соли или по существу состоящей из этих промежуточных соединений или их солей, с подходящим восстановителем для получения диастереомерной смеси соединений тубувалина, представленных структурой формулы *R*-**1a**:

[0379]



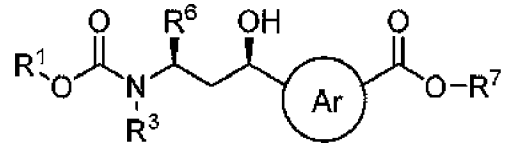
(*R*-**1a**),

[0380] или композиции, включающей указанные диастереомеры или по существу состоящей из этих диастереомеров, каждый необязательно в форме соли; и

[0381] в частности, хиральным восстановителем, который обеспечивает получение композиции, включающей эти диастереомеры, в которой диастереомеры тубувалина (*1R,3R*)- и (*1R,3S*)-формулы **1a**, которые иногда обозначают как соединения (*R, R*)- и (*R, S*)-формулы **1a,** вместе являются преобладающими оптическими изомерами,

[0382] где соединение (*R, R*)-формулы **1a** имеет структуру:

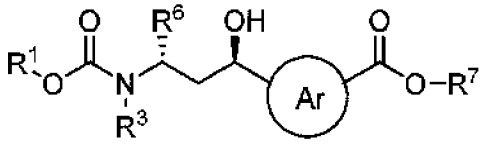
[0383]



(*R,R*-**1a**),

[0384] и где соединение (*R, S*)-формулы **1a** имеет структуру:

[0385]



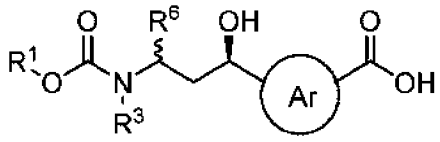
(*R,S*-**1a**),

[0386] (b') необязательно разделение диастереомеров со стадии (b) для получения диастереомера (*R, R*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, или композиции, включающей этот диастереомер или по существу состоящей из этого диастереомера, необязательно в форме соли, то есть в основном или по существу свободной от другого

диастереомера, который представляет собой диастереомер (*R, S*)-формулы **1a**;

[0387] (c) контактирование соединения тубувалина формулы *R*-**1a**, необязательно в форме соли, или его композиции со стадии (b) с подходящим реагентом гидролиза для получения диастереомерной смеси соединений тубувалина, представленных структурой формулы *R*-**2**:

[0388]

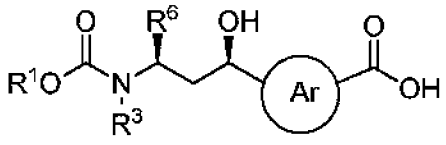


(*R*-**2**),

[0389] и (c') необязательно разделение диастереомеров со стадии (c) или контактирование соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, или его композиции, полученной на стадии (b'), с подходящий реагентом гидролиза,

[0390] так что стадии (b') и (c) или стадии (b) и (c') обеспечивают получение соответствующего диастереомера, имеющего структуру:

[0391]



(*R,R*-**2**),

[0392] необязательно в форме соли, который имеет (*1R,3R*)- конфигурацию и иногда обозначается как соединение (*R, R*)-формулы **2**, или композиции, включающей этот диастереомер или его соль или по существу состоящей из этого диастереомера или его соли, в которой диастереомер (*R, R*)-формулы **2** является преобладающим оптическим изомером, где оптическая чистота соответствующей композиции (*R, R*)-формулы **1a** со стадии (b') в основном или по существу сохраняется в композиции (*R, R*)-формулы **2**; и

[0393] (d) контактирование композиции формулы *R*-**2** со стадии (c) с подходящим ацилирующим агентом для получения композиции формулы *R*-**2a** или контактирование соединения тубувалина или композиции, включающей диастереомер или по существу состоящей из диастереомера, представленного соединение (*R, R*)-формула **2a**, необязательно в форме соли, со стадий (b') и (c) или стадий (b) и (c') с подходящим ацилирующего агентом, где оптическая чистота соответствующего соединения (*R, R*)-формулы **1a** со стадии (b') или оптическая чистота оптического изомера (*R, R*)-формулы **2** со стадий (b') и (c) или со стадий (b) и (c') в основном или по существу сохраняется в композиции (*R, R*)-формулы **2a**, где остальные переменные группы соединений формул **A**, **B**, **AB,** формулы *R*-**1a** и (*R, R*)-формулы **2** и их оптических изомеров принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **2a;** и в отсутствии стадий диастереомерного разделения (c') и (d');

[0394] и (d') необязательно в отсутствие диастереомерного разделения на стадиях (b') и (c') диастереомеров формулы *R*-**2a** для получения диастереомера (*R, R*)-формулы **2a**,

необязательно в форме соли, или композиции, включающей это соединение или по существу состоящей из этого соединения в качестве преобладающего оптического изомера.

[0395] В предпочтительных вариантах осуществления ацилирующий агент стадии (d) имеет структуру $R^{2B}C(O)Cl$ или $[R^{2B}C(O)]_2O$, где R^{2B} представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил, ненасыщенный C_3-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил или C_2-C_4 алкинил. В этих предпочтительных вариантах осуществления R^{2B} более предпочтительно представляет собой необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный C_3-C_8 алкил с разветвленной цепью, предпочтительно незамещенный, включая, но без ограничения, -$CH(CH_3)_2$, -$CH_2CH(CH_3)_2$, -$CH_2C(CH_3)_3$, -$CH{=}C(CH_3)_2$ и -CH_2-$C(CH_3){=}CH_2$.

[0396] В других предпочтительных вариантах осуществления R^{2B} в формуле **2a** представляет собой CH_3, -CH_2CH_3, -$CH_2CH_2CH_3$, -$CH_2CH{=}CH_2$, -$CH_2CH(CH_3)_2$, -$CH_2C(CH_3)_3$, -$CH_2C(CH_3){=}CH_2$, -$CH{=}CH_2$ или -CHC≡CH, в частности -CH_3.

[0397] Заместители, предпочтительные для других переменных групп в формуле **A**, формуле **B** и, следовательно, формуле **AB** и формуле *R*-**1a**, (*R, R*)-формуле **2** и (*R, R*)-формуле **2a** и соответствующих оптических изомерах, а также другие предпочтительные реагенты и условия способа описаны в описании первой, второй и третьей группах вариантов осуществления изобретения.

[0398] В более предпочтительных вариантах осуществления хиральное восстановление на стадии (b) энантиомеров формулы **AB** проводится таким образом, чтобы обеспечить получение композиции, включающей диастереомерную смесь или по существу состоящей из диастереомерной смеси соединений тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** и (*R, S*)-формулы **1a**, каждое необязательно в форме соли, в частности композиции, содержащей примерно 10% масс./масс., примерно 5% масс./масс., примерно 3% масс./масс. или менее или 1,5% масс./масс. массы их соответствующих энантиомеров (*S, S*)- и (*S, R*)-формулы **1a** относительно общего количества оптических изомеров формулы **1a** композиции. В других предпочтительных вариантах осуществления разделение диастереомеров на стадии (b') приводит к получению композиции, содержащей диастереомер структуры (*R, R*)-формула **1a** по меньшей мере примерно в 90% d.e., по меньшей мере примерно в 95% d.e. или в по меньшей мере 97% d.e. относительно диастереомера структуры (*R, S*)-формула **1a** или в основном или по существу свободной от диастереомера (*R, S*)-формулы **1a**. В других более предпочтительных вариантах осуществления диастереомерный избыток в композиции (*R, R*)-формулы **1a**, полученный после стадии (b'), в основном или по существу сохраняется в композиции (*R, R*)-формулы **2a**, полученной в результате стадии гидролиза (c) и стадии ацилирования (d), соответственно.

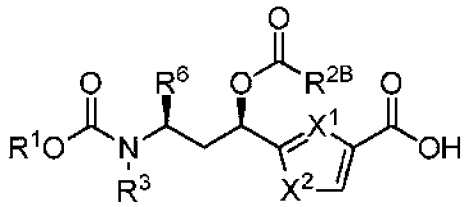
[0399] В особенно предпочтительных вариантах осуществления изобретения диастереомерное разделение на стадии (b') приводит к получению композиции, содержащей диастереомер (*R, R*)-формулы **1a** в по меньшей от примерно 90% d.e. до примерно 95% d.e. или по меньшей мере примерно в 97% d.e. относительно диастереомера (*R, S*)-формуы **1a** и содержащей в качестве основной оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **1a**, которое является энантиомером преобладающего диастереомера структуры

(*R, R*)-формулы **1a**.

[0400] В других вариантах осуществления диастереомерное разделение стадии (b') заменяется диастереомерным разделением после стадии (c) или стадии (d), что иногда обозначается как стадия (c') и стадия (d'), соответственно, для получения оптического изомера (*R, R*)-формулы **2** или (*R, R*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, или композиции, в основном или по существу свободной от его соответствующего диастереомера (*R, S*)-формулы **2a** или (*R, S*)-формулы **2a**.

[0401] В любом из вариантов осуществления описанной выше четвертой группы вариантов осуществления изобретения циклический фрагмент Ar в промежуточных соединениях тубувалина формулы **A** и формулы **AB** и соединениях тубувалина (*R, R*)-формулы **1a**, (*R, R*)-формулы **2** и (*R, R*)-формулы **2a**, а также их оптических изомерах, каждый необязательно в форме соли, представляет собой C_5 гетероарилен, включая, но без ограничения, C_5 гетероарилен, родственный тиазолу, изоксазолу, пиразолу или имидазолу в качестве исходного гетероцикла. Соответственно, другие варианты осуществления, представленные в описании, представляют собой способы получения соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2a** или композиции, включающей это соединение или по существу состоящей из этого соединения, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

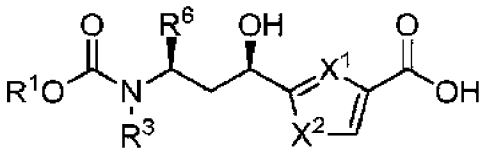
[0402]



,

[0403] ацилированием соединения тубувалина(*R, R*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, имеющего структуру

[0404]

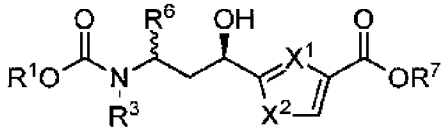


,

[0405] или его композиции, в основном или по существу свободной от соответствующего (*R, S*)-диастереомера, необязательно в форме соли,

[0406] которую, в свою очередь, получают разделением смеси двух диастереомеров тубувалина формулы *R*-**1a,** представленных структурой:

[0407]

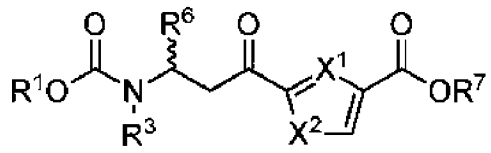


,

[0408] или композиции, включающей указанные диастереомеры или их соли или по существу состоящей из этих диастереомеров или их солей, с последующими гидролизом диастереоизомера (*R, R*)-формулы **1a** или композиции, которая является в основном или по существу свободной от другого диастереомера, который представляет собой соединение (*R, S*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли,

[0409] и которую, в свою очередь, получают из энантиомерной смеси двух промежуточных соединений тубувалина формулы **AB**, представленных структурой:

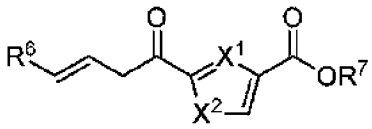
[0410]



[0411] или композиции, включающей или по существу состоящей из этих промежуточных соединений, каждый необязательно в форме соли,

[0412] которую, в свою очередь, получают в результате реакции аза-сопряженного присоединения Михаэля карбаматного соединения формулы **B** структуры $R^3NHC(O)OR^1$ к промежуточному соединению тубувалина формулы **A**, имеющему структуру:

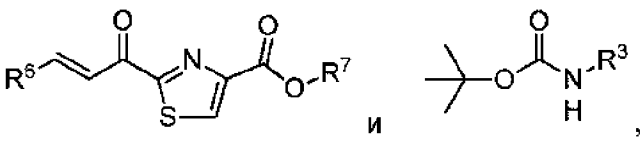
[0413]



[0414] где в каждой из представленных структур X^1 представляет собой =N-, X^2 представляет собой S, O или $N(R^{X2})$-, или X^1 представляет собой $=C(R^{X1})$- и X^2 представляет собой NR^{X2}, где R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_1-C_4 алкила, предпочтительно из группы, состоящей из -H, $-CH_3$ и $-CH_2CH_3$, а остальные переменные группы формул **A**, **B** и **AB**, и (*R, R*)-формулы **1a**, (*R, R*)-формулы **2** и (*R, R*)-формулы **2a** и соответствующих оптических изомером принимают значения, определенные выше для (*R, R*)-формулы **2a**. В предпочтительных вариантах осуществления циклический фрагмент Ar представляет собой 1,3-диил.

[0415] В более предпочтительных вариантах осуществления промежуточное соединение тубувалина формулы **A** и карбамат формулы **B** имеют структуры:

[0416]



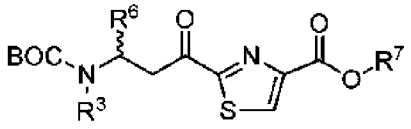
и

,

[0417] соответственно, так что композиция формулы **AB** после катализируемой переходным металлом реакции Михаэла аза-сопряженного присоединения карбамата, полученная на стадии (a), включает или по существу состоит из смеси двух энантиомеров

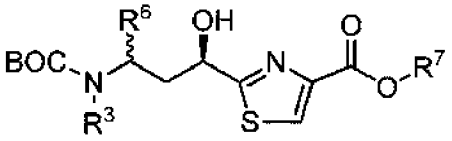
формулы **AB**, представленных структурой:

[0418]



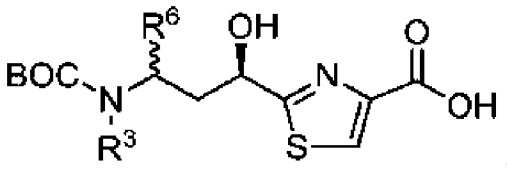
[0419] и композиция формулы *R*-**1a** после хирального восстановления на стадии (b) включает смесь двух диастереомеров формулы *R*-**1a** или по существу состоит из смеси двух диастереомеров формулы *R*-**1a**, представленных структурой:

[0420]



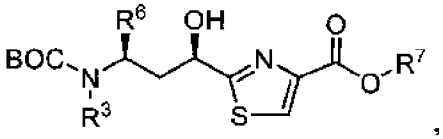
[0421] и композиция формулы *R*-**2** со стадии гидролиза (c) включает смесь двух диастереомеров или по существу состоит из смеси двух диастереомеров, каждыйнеобязательно в форме соли, представленных структурой:

[0422]



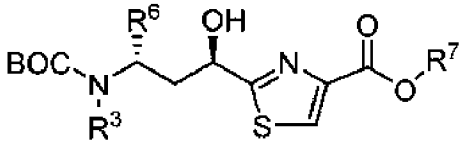
[0423] или композиция формулы *R*-**1a** со стадии хирального восстановлени (b) подвергается разделению диастереомеров на стадии (b') с получением композиции, включающей диастереомер (*R, R*)-формулы **1a** или по существу состоящей из диастереомера (*R, R*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, в качестве преобладающего оптического изомера, имеющего структуру:

[0424]



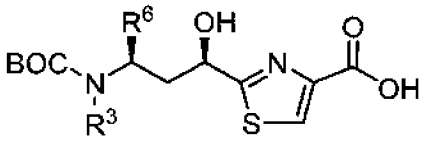
[0425] или композиции, включающей указанный диастереомер или по существу состоящей из этого диастереомера, в основном или по существу свободной от соответствующего диастереомера (*R, S*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:

[0426]



[0427] и композиция со стадии гидролиза (c) после стадии (b') обеспечивает получение композиции, включающей диастеремер (*R, R*)-формула **2** или по существу состоящей из диастереомера (*R, R*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, в качестве преобладающего оптического изомера, имеющего структуру:

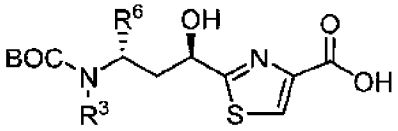
[0428]



,

[0429] или композиции, включающей или по существу состоящей из указанного диастереомера и в основном или по существу свободной от соответствующего диастереомера (*R, S*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:

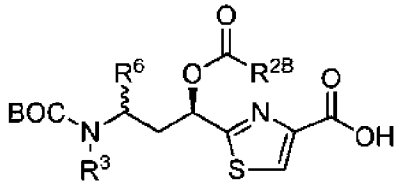
[0430]



,

[0431] и композиция со стадии ацилирования (d) после стадии хирального восстановления (b) и стадии гидролиза (c) в отсутствие диастереомерного разделения на стадии (b') включает смесь двух диастереомеров или по существу состоит из смеси двух диастереомеров, каждых необязательно в форме соли, представленных структурой:

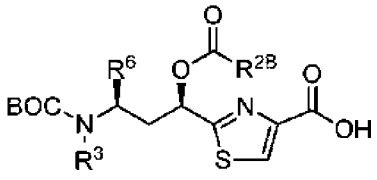
[0432]



,

[0433] или композиция со стадии ацилирования (d) после стадии хирального восстановления (b), стадии диастереомерного разделения (b') и стадии гидролиза (c) содержит диастереомер (*R, R*)-формулы **2a** в качестве преобладающего оптического изомера, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

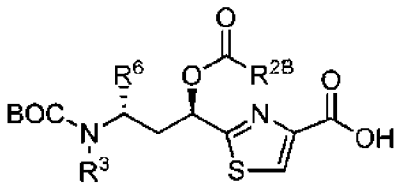
[0434]



,

[0435] или эта композиция включает этот диастереомер или по существу состоит из этого диастереомера, в основном или по существу свободного от соответствующего диастереомера (*R, S*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:

[0436]

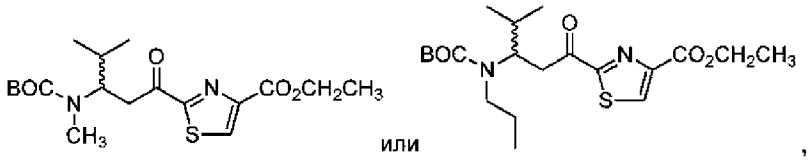


,

[0437] где переменные группы формул **A**, **B**, **AB**, формулы *R*-**1a**, формулы *R*-**2**, и (*R, R*)-формулы **2** и соответствующих оптических изомеров принимают значения, определенные выше для (*R, R*)-формулы **2a**, где R^3, R^6 и R^7 предпочтительно независимо друг от друга выбраны из насыщенного C_1-C_4 алкила.

[0438] В особенно предпочтительных вариантах композиция промежуточного соединения тубувалина формулы **AB** со стадии (a) включает смесь энантиомеров или по существу состоит из смеси энантиомеров, представленных структурой

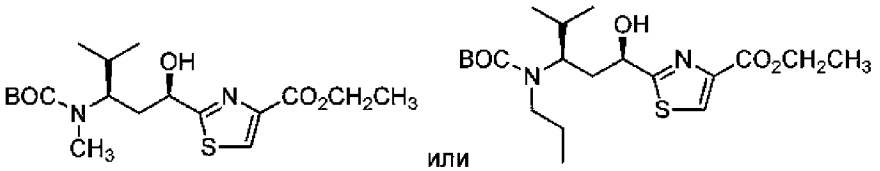
[0439]



,

[0440] и композиция соединения тубувалина формулы *R*-**1a** со стадии хирального восстановления (b) и стадии диастереомерного разделения (b') включает диастереомер (*R, R*)-формулы **1a** или по существу состоит из диастереомера (*R, R*)-формулы **1a** в качестве преобладающего оптического изомера, имеющего структуру:

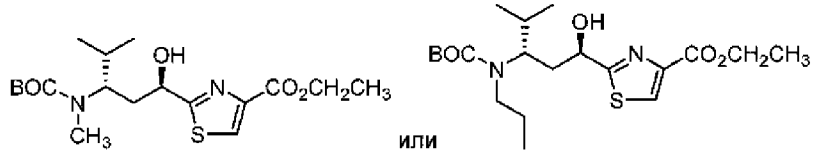
[0441]



,

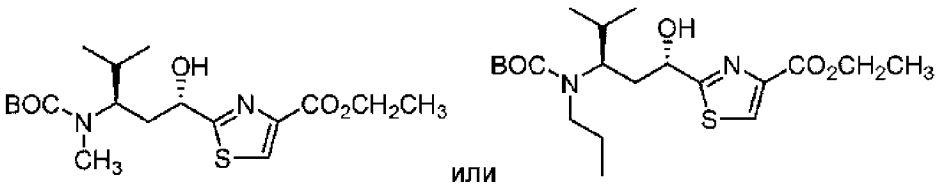
[0442] или включает диастереомер (*R, R*)-формулы **1a** или по существу состоит из диастреомера (*R, R*)-формулы **1a**, по существу свободного от соответствующего диастереомера (*R, S*)-формулы **1a** и энантиомера этого соответствующего диастереомера (*S, R*)-формулы **1a**, которые имеют структуры

[0443]



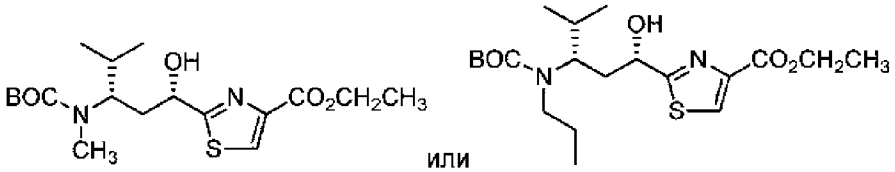
[0444] и

[0445]



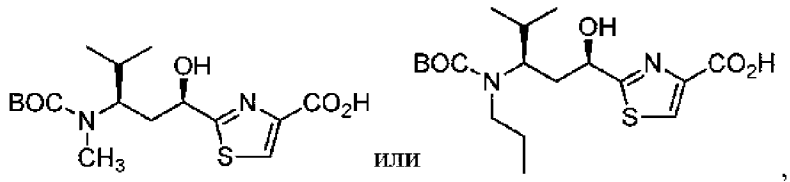
[0446] соответственно, и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащая(ие) в качестве основной оптической примеси оптический изомер (*S, S*)-формулы **1a**, который имеет структуру:

[0447]



[0448] и композиция тубувалина со стадии гидролиза (c) после стадии хирального восстановления (b) и стадии разделения диастереомеров (b') включает соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **2** или по существу состоит из соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, в качестве преобладающего оптического изомера, имеющего структуру:

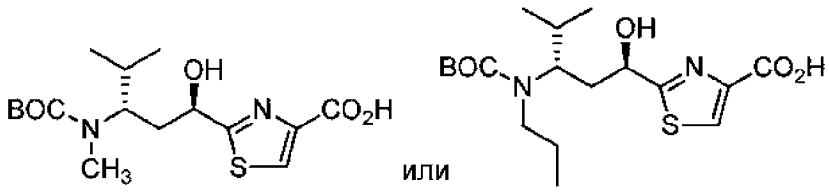
[0449]



(BOC-дезацетил-тубувалин)

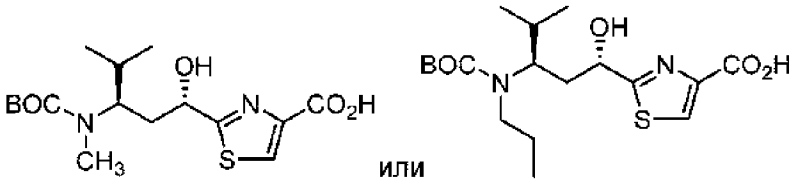
[0450] или включает диастереомер (*R, R*)-формулы **2** или по существу состоит из диастереомера (*R, R*)-формулы **2,** в основном или по существу свободного от соответствующего диастереомера (*R, S*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:

[0451]



[0452] и в основном или по существу свободного от энантиомера этого соответствующего диастереомера (*S, R*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:

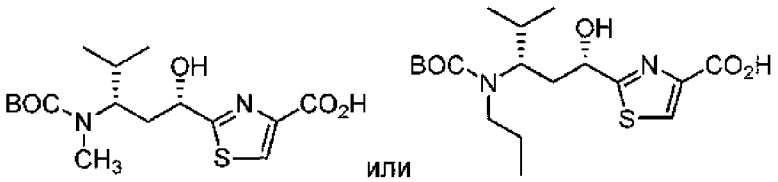
[0453]



,

[0454] и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащая(ие) в качестве основной оптической примеси оптический изомер (*S, S*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:

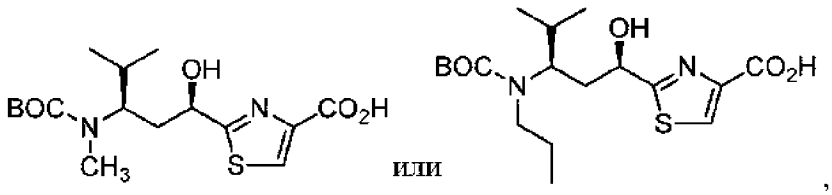
[0455]



,

[0456] и композиция тубувалина формулы *R*-**2a** со стадии (d) ацилирования после стадии хирального восстановления (b), стадии диастереомерного разделения (b') и стадии гидролиза (c) включает диастереомер (*R, R*)-формулы **2a** или по существу состоит из диастереомера (*R, R*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, в качестве преобладающего оптического изомера, имеющего структуру:

[0457]

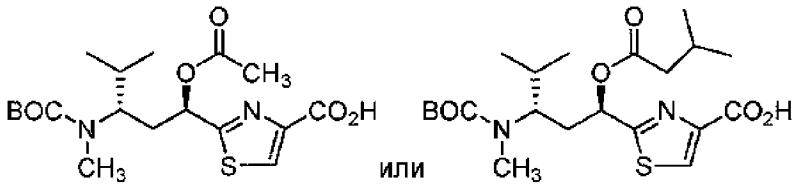


,

(BOC-дезацетил-тубувалин)

[0458] или включает или по существу состоит из диастереомера (*R, R*)-формулы **2a**, в основном или по существу свободного от соответствующего диастереомера (*R, S*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:

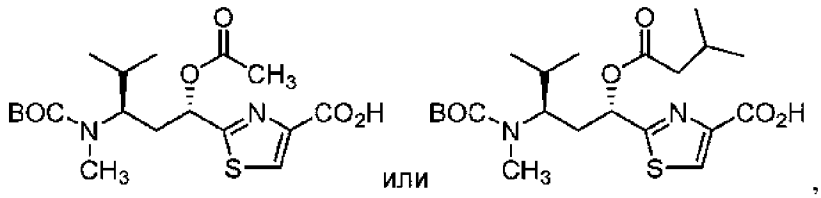
[0459]



,

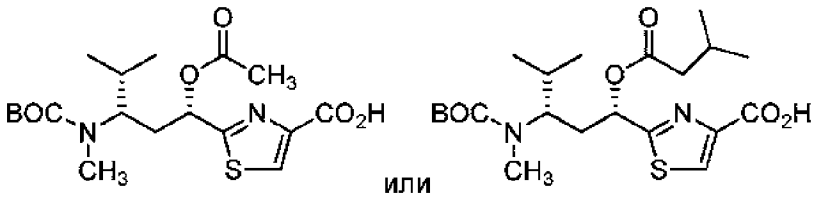
[0460] и в основном или по существу свободного от энантиомера этого соответствующего диастереомера, который представляет собой (*S, R*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, и имеет структуру:

[0461]



[0462] и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), предпочтительно содержащегов качестве основной оптической примеси оптический изомер (*S, S*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:

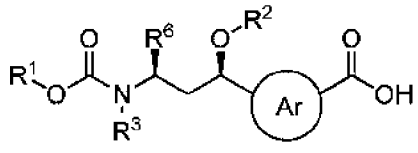
[0463]



[0464] 2.2.4 Группа 5 вариантов осуществления изобретения

[0465] В пятой группе вариантов осуществления настоящего изобретения представлены способы получения соединения тубувалина формулы **2b** с (*1R,3R*)-конфигурацией, который имеет структуру:

[0466]

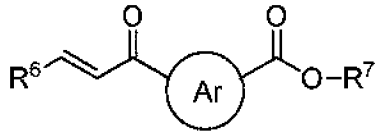


(*R,R*)-**2b**,

[0467] необязательно в форме соли, который обозначается как соединение (*R, R*)-формулы **2b**, или композиции, включающей или по существу состоящей из этого соединения, где циклический Ar представляет собой фенилен или 5- или 6-членный азотсодержащий гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях; R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу; R^2 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_6 алкил, или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой -CHR^{2C}, где R^{2C} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 простой эфир или необязательно замещенный C_2-C_8 эфир; и R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-$_8$ алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный C_3-C_8 карбоциклил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил; и R^6 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил или необязательно замещенный ненасыщенный C_2-C_8 алкил, причем указанный способ включает следующие стадии:

[0468] (a) контактирования промежуточного соединения тубувалина формулы **A**:

[0469]

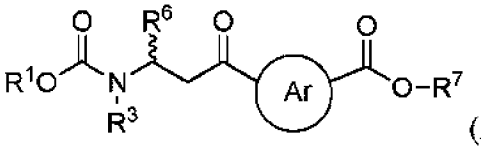


(A),

[0470] необязательно в форме соли, где R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7 -O- представляет собой подходящую защитную карбоновую кислоту, группа,

[0471] с карбаматным соединением формулы **B** структуры $R^3NHC(=O)OR^1$ в подходящем полярном апротонном растворителе в присутствии подходящего катализатора переходного металла (II) или переходного металла (III), в частности катализатора, содержащего переходный металл, выбранный из группы, состоящей из Cu(II), Zn(II) и Yb(III), для получения энантиомерной смеси промежуточных соединений тубувалина, каждое необязательно в форме соли, или композиции, включающей эти промежуточные соединения или по существу состоящей из этих промежуточных соединений, представленных структурной формулой **AB**:

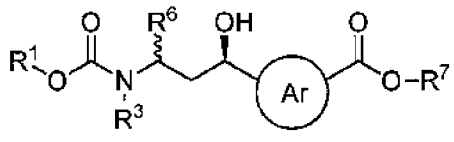
[0472]



(AB),

[0473] (b) контактирование смеси оптических изомеров промежуточных соединений тубувалина формулы **AB** или композиции, включающей эти промежуточные соединения или по существу состоящей из этих промежуточных соединений, полученной на стадиях (a) и (b), с подходящим восстановителем для получения композиции, включающей диастереомерную смесь соединений тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** и (*R, S*)-формулы **1a**, представленных структурой формулы *R*-**1a**:

[0474]



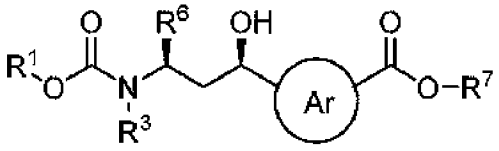
(*R*-1a),

[0475] в частности, с хиральным восстановителем, который обеспечивает получение композиции, включающей эти диастереомеры, в которой диастереомеры тубувалина (*1R,3R*)- и (*1R*,3*S*)-формулы **1a**, которые иногда обозначаются как соединения (*R, R*)- и (*R,*

S)-формулы **1a**, являются преобладающими оптическими изомерами,

[0476] где соединение (*R, R*)-формулы **1a** имеет структуру:

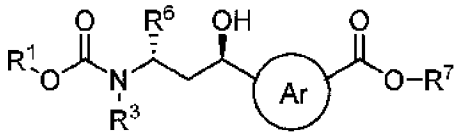
[0477]



(*R,R*-**1a**),

[0478] и где соединение (*R, S*)-формулы **1a** имеет структуру:

[0479]

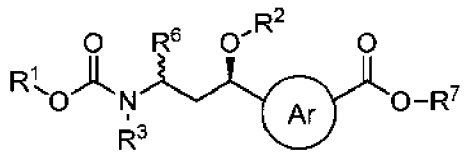


(*R,S*-**1a**),

[0480] (b') необязательно разделение диастереомеров со стадии (c) для получения диастереомера (*R, R*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, или композиции, включающей этот диастереомер или его соль или по существу состоящей из этого диастереомера или его соли в качестве преобладающего оптического изомера, в основном или по существу свободного от другого диастереомера, который представляет собой диастереомер (*R, S*)-формулы **1a**;

[0481] (e) контактирование диастереомерных соединений тубувалина формулы *R*-**1a** или композиции, включающей эти соединения или по существу состоящей из этих соединений, каждое необязательно в форме соли, с подходящим алкилирующим агентом для получения смеси диастереомерных соединений тубувалина, каждое необязательно в форме соли, или композиции, включающей указанную смесь или по существу состоящей из этой смеси, представленной структурой формулы *R*-**1b**:

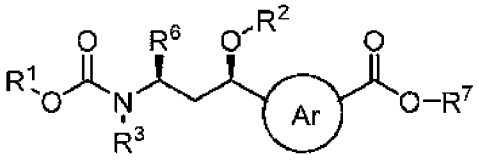
[0482]



(*R*-**1b**),

[0483] или контактрование соединения (*R, R*)-формулы **1a** или его композиции, в которой соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** является преобладающим оптическим изомером после хроматографии на стадии (c'), с подходящим алкилирующим агентом для получения соответствующего диастереомера, имеющего структуру

[0484]



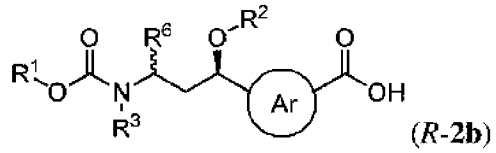
(*R,R*-**1b**),

[0485] необязательно в форме соли, который имеет (*1R,3R*)-конфигурацию, который иногда обозначается как соединение (*R, R*)-формулы **1b** (как показано), или композиции, включающей указанный диастереомер или его соль или по существу состоящей из этого диастереомера или его соли, в которой соединение (*R, R*)-формулы **1b** является преобладающим оптическим изомером, где оптическая чистота соответствующей композиции (*R, R*)-формулы **1a** со стадии (c') в основном или по существу сохраняется в композиции (*R, R*)-формула **1b**; и

[0486] (e') необязательно, в отсутствие диастереомерных разделений на стадии (c'), разделения диастереомеров формулы *R*-**1b** для получения соединения (*R, R*)-формулы **1b**, необязательно в форме соли, или композиции, включающей указанное соединение или по существу состоящей из этого соединения в качестве преобладающего оптического изомера;

[0487] (f) контактирование диастереомерных соединений тубувалина формулы *R*-**1b** или их композиции со стадии (c) с подходящим реагентом гидролиза для получения смеси диастереомерных соединений тубувалина или композиции, включающей указанные диастереомеры или по существу состоящей из этих диастереомеров, каждый необязательно в форме соли, представленных формулой *R*-**2b** и имеющих структуру:

[0488]

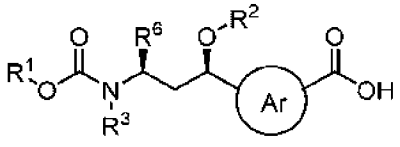


(*R*-**2b**)

,

[0489] или контактирование соединения (*R, R*)-формулы **1b** или его композиции, в которой соединение (*R, R*)-формулы **1b** является преобладающим оптическим изомером после очистки хроматографией на стадии (c') или (e'), предпочтительно после стадии (c'), с получением соответствующего диастереомера (*R, R*)-формулы **2b** или композиции, содержащей диастереомер (*R, R*)-формулы **2b** в качестве преобладающего оптического изомера диастереомера, который имеет структуру;

[0490]



(*R,R*-**2b**)

,

[0491] и (f'), необязательно, в отсутствие стадий диастереомерного разделения (c') и (e'), разделение диастереомеров формулы *R*-**2b** для получения соединения (*R, R*)-формулы **1b**, необязательно в форме соли, или композиции, включающей это соединение или по существу состоящей из этого соединения в качестве преобладающего оптического изомера,

[0492] где переменная(ые) группа(ы) формул **A**, **B** и **AB** и формулы R-**1a** и (*R, R*)-формулы **1b** и соответствующих оптических изомеров принимают значния, определенные для (*R, R*)-формулы **2b**.

[0493] В предпочтительных вариантах осуществления алкилирующий агент стадии (c) имеет структуру R^2X, где R^2 представляет собой насыщенный C_1-C_8 алкил или ненасыщенный C_3-C_8 алкил, или R^2X представляет собой $R^{2A}X$, имеющий структуру формулы $R^{2C}CH_2X$, где R^{2C} представляет собой простой насыщенный C_1-C_8 эфир или простой ненасыщенный C_2-C_8 эфир; и X представляет собой Br, I, -OTs, -OMs или другую подходящую удаляемую группу.

[0494] В других предпочтительных вариантах осуществления изобретения $-OR^2$ в оптических изомерах формулы **2b** представляет OCH_3, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH{=}CH_2$ или $-OCH_2$-O-CH_3, особенно предпочтительно $-OCH_2CH_3$.

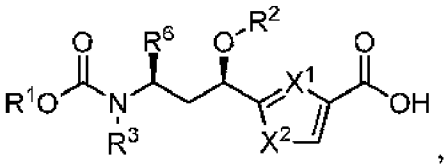
[0495] В предпочтительных вариантах осуществления хиральное восстановление на стадии (b) энантиомерной смеси формулы **AB** проводится таким образом, чтобы обеспечить получение композиции, в которой общее количество диастереомеров (*R, R*)-формулы **1a** и (*R, S*)-формулы **1a** составляет по меньшей мере примерно 80% масс./масс. или по меньшей мере примерно 90% масс./масс. относительно общей массы оптических изомеров композиции, точнее композиции, содержащей по меньшей мере примерно 90% масс./масс. диастереомеров (*R, R*)-формулы **1a** и (*R, S*)-формулы **1a** и дополнительно содержащей примерно 10% масс./масс. или менее, примерно 5% масс./масс. или менее, примерно 3% масс./масс. или менее или примерно 1,5% масс./масс. или менее общей массы соответствующих энантиомеров (*S, S*)- и (*S, R*)-формулы **1a** этих диастереомеров относительно общей массы оптических изомеров формулы **1a** в композиции, или дополнительно содержащей примерно 5% масс./масс. или менее, примерно 3% масс./масс. или менее или примерно 1,5% масс./масс. или менее оптической примеси (*S, S*)-формулы **1a** отнсительно общей массы оптических изомеров композиции и по существу свободной от оптического изомера (*S, R*)-формулы **1a**.

[0496] В других предпочтительных вариантах осуществления разделение диастереомеров после стадии хирального восстановления (b), стадии алкилирования (e) или стадии гидролиза (h) в комбинации обеспечивает получение композиции, содержащей соединение (*R, R*)-формулы **1a**, (*R, R*)-формулы **1b** или (*R, R*)-формулы **2b** по меньшей мере примерно в 90% d.e., по меньшей мере примерно в 95% d.e. или по меньшей мере примерно в 97% d.e. относительно соответствующего (*R, S*)-диастереомера, или композиции, по существу свободной от этого (*R, S*)-диастереомера. В более предпочтительных вариантах осуществления полученная таким образом композиция содержит соединение тубувалина (*R, R*)-формула **1a**, (*R, R*)-формулы **1b** или (*R, R*)-формулы **2b** по меньшей мере примерно в 95% d.e. или по меньшей мере примерно в 97% d.e. относительно соответствующего (*R, S*)-диастереомера и содержит в качестве основной оптической примеси оптический изомер (*S, S*)-формулы **1a**, (*S, S*)-формулы **1b**, или (*S, S*)-формулы **2b**, который является соответствующим энантиомером преобладающего диастереомера, или композиция по существу свободна от (*R, S*)-диастереомера. В особенно предпочтительных вариантах осуществления изобретения диастереомерный избыток в композиции формулы *R*-**1a** после стадии (b) и после дополнительного разделения диастереомеров в основном или по

существу сохраняется в композиции *R*-**2b**, полученной со стадий алкилирования и гидролиза (e) и (f), соответственно.

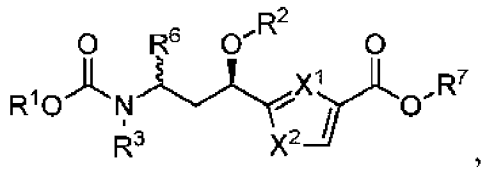
[0497] В любом из вариантов осуществления описанной выше пятой группы вариантов осуществления циклический фрагмент Ar в промежуточных соединениях тубувалина формулы **A** и формулы **AB,** композициях формулы *R*-**1a**, формулы *R*-**1b** и формулы *R*-**2b** и соединениях тубувалина (*R, R*)-формулы **2b и** их оптических изомерах, каждый необязательно в форме соли, представляет собой C_5 гетероарилен, включая, но без ограничения, C_5 гетероарилен, родственный тиазолу, изоксазолу, пиразолу или имидазолу в качестве исходного гетероцикла. Соответственно, другими вариантами, представленными в описании, являются способы получения соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2b**, имеющего структуру:

[0498]



[0499] или композиции, включающей указанное соединение или по существу состоящей из этого соединения, необязательно в форме соли, которую получают из диастереомерной смеси соединений тубувалина формулы *R*-**1b**, представленных структурой:

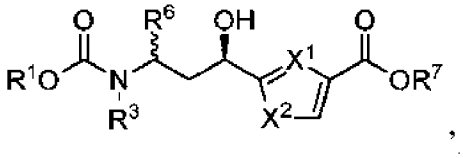
[0500]



[0501] или композиции, включающей указанные диастереомеры или по существу состоящей из этих диастереомеров, каждый необязательно в форме соли,

[0502] которую, в свою очередь, получают из диастереомерной смеси соединений тубувалина формулы *R*-**1a**, представленных структурой:

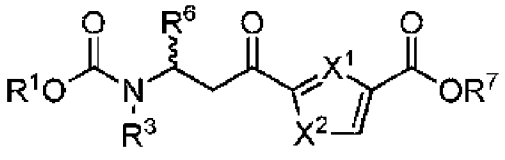
[0503]



[0504] или композиции, включающей указанные диастереомеры или по существу состоящей из этих диастереомеров, каждое необязательно в форме соли,

[0505] которую, в свою очередь, получает из энтиомерной смеси формулы **AB** двух промежуточных соединений тубувалина, представленных структурой

[0506]

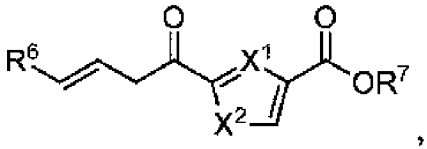


,

[0507] или композиции, включающей указанные промежуточные соединения или по существу состоящей из этих промежуточных соединений, каждое необязательно в форме соли,

[0508] которую, в свою очередь, получают из промежуточного соединения формулы **A**, имеющего структуру:

[0509]

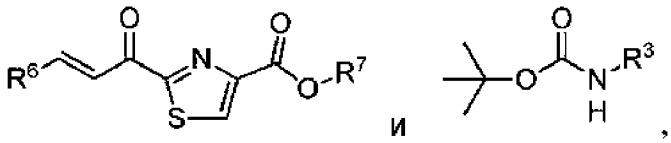


,

[0510] необязательно в форме соли, где в каждой из этих структур промежуточных соединений тубувалина X^1 представляет собой =N- и X^2 представляет собой S, O или $N(R^{X2})$-, или X^1 представляет собой $=C(R^{X1})$- и X^2 представляет собой NR^{X2}, где R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного $-C_1$-C_4 алкила, предпочтительно из группы, состоящей из -H, $-CH_3$ и $-CH_2CH_3$, а остальные переменные группы принимают значения, определенные для формул **A**, **B** и **AB**, формулы *R*-**1a**, (*R, R*)-формулыа **2** и (*R, R*)-формулы **2b** и их соответствующих их оптических изомеров. В предпочтительных вариантах осуществления циклический фрагмент Ar представляет собой тиазол-1,3-диил.

[0511] В более предпочтительных вариантах осуществления промежуточное соединение тубувалина формулы **A** и карбаматное соединение **B** имеют структуры:

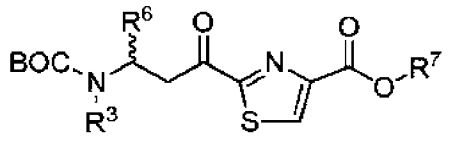
[0512]



, соответственно,

[0513] так что композиция промежуточного соединения формулы **AB** из катализируемой переходным металлом реакции Михаэля аза-сопряженного присоединения карбамата на стадии (a) включает смесь двух энантиомеров или по существу состоит из смеси двух энантиомеров, представленных структурой:

[0514]

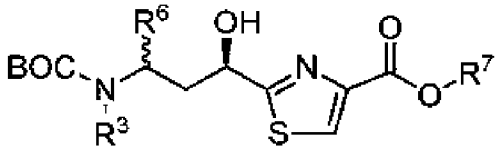


,

[0515] и композиция тубувалина формулы *R*-**1a** со стадиии хирального

восстановлени (b) включает смесь двух диастереомеров или по существу состоит из смеси двух диастереомеров, представленных структурой:

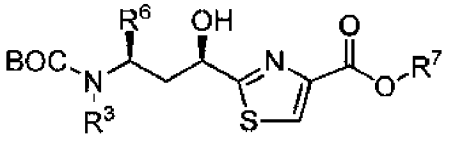
[0516]



,

[0517] или композиция тубувалина формулы *R*-**1a** со стадии хирального восстановлени (b) последовательно подвергается диастереомерному разделению на стадии (b') для получения соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** или композиции, содержащей это соединение в качестве преобладающего оптического изомера, где соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** имеет структуру:

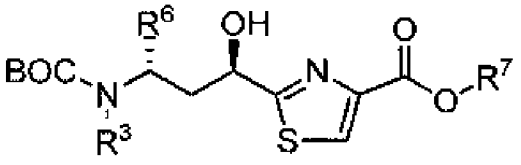
[0518]



,

[0519] или диастереомер (*R, R*)-формулы **1a** или его композиция являются, по существу, свободными от его соответствующего (*R, S*)-диастереомера, имеющего структуру:

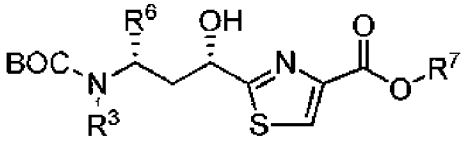
[0520]



,

[0521] и если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), предпочтительно содержит в качестве основной оптической примеси оптический изомер (*S, S*)-формулы **1a** в качестве основной оптической примеси, который имеет структуру:

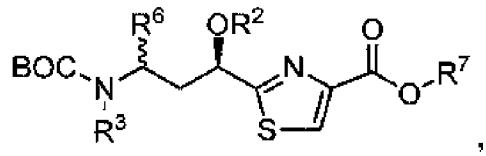
[0522]



,

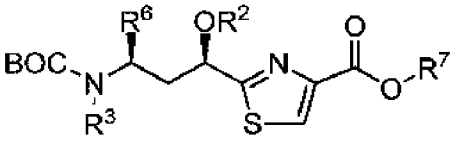
[0523] и композиция тубувалина формулы *R*-**1b** со стадии алкилирования (e) включает смесь двух диастреомеров или по существу состоит из смеси двух диастереомеров, представленных структурой:

[0524]



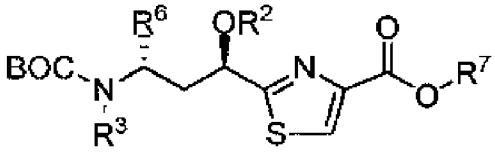
[0525] или после диастереомерного разделения на стадии (b') или (e') композиция включает или по существу состоит из соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1b** или его композиции в качестве преобладающего диастереомера относительно других оптических изомеров, где диастереомер (*R, R*)-формулы **1b** имеет структуру:

[0526]



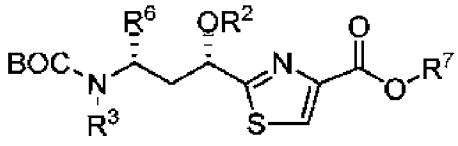
[0527] или диастереомер (*R, R*)-формулы **1b** или его композиция по существу свободны от соответствующего (*R, S*)-диастереомера, имеющего структуру:

[0528]



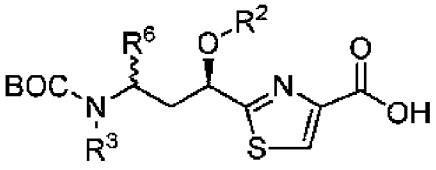
[0529] и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), предпочтительно содержит в качестве основной оптической примеси оптический изомер (*S, S*)-формулы **1b**, имеющей структуру:

[0530]



[0531] и композиция тубувалина формулы *R*-**2b** со стадии гидролиза (e) включает смесь двух диастереомеров или по существу состоит из смеси двух диастереомеров, представленных структурой:

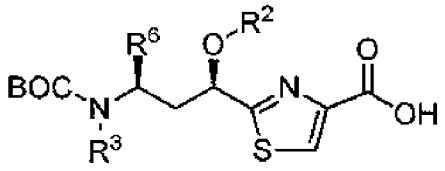
[0532]



[0533] каждый необязательно в форме соли, где диастереомер (*R, R*)-формулы **2b** является преобладающим оптическим изомером, необязательно в форме соли, и имеет

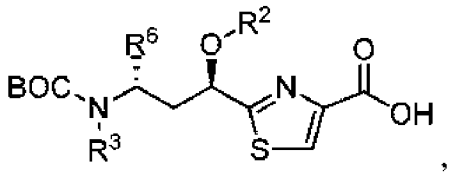
структуру:

[0534]



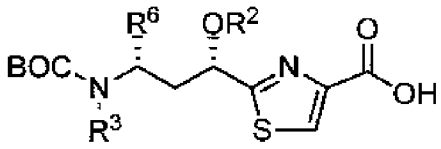
[0535] или композиция со стадии гидролиза (f) после диастереомерного разделения на стадии (b'), стадии (e') или стадии (f') включает диастереомер (*R, R*)-формула **2b** или состоит по существу из диастереомера (*R, R*)-формулы **2b**, необязательно в форме соли, и по существу свободна от диастереомера (*R, S*)-формулы **2b,** необязательно в форме соли, который имеет структуру:

[0536]



[0537] и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), предпочтительно содержит в качестве основной оптической примеси оптический изомер (*S, S*)-формулы **2b**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:

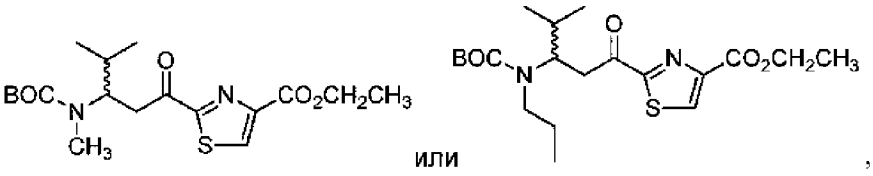
[0538]



[0539] где R^3, R^6 и R^7 принимают значения, определенные выше, и предпочтительно независимо выбраны из насыщенного C_1-C_4 алкила.

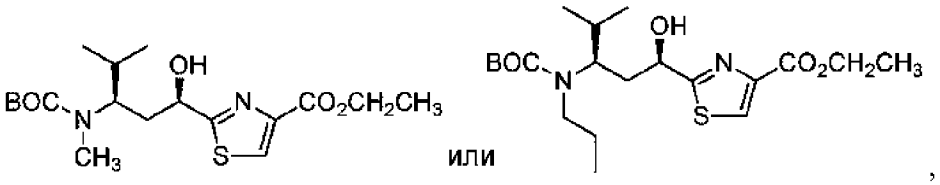
[0540] В особенно предпочтительных вариантах осуществления изобретения промежуточная композиция формулы **AB** со стадии (a) включает смесь двух энантиомеров или по существу состоит из смеси двух энантиомеров, представленных структурой:

[0541]



[0542] и композиция соединения формулы *R*-**1a,** полученная на этой стадии, подвергается последующему разделениею диастереомеров (*R, R*)- и (*R, S*)-формулы **1a** хроматографией для получения композиции, которая включает диастереомер (*R, R*)-формулы **1a** или по существу состоит из диастереомера (*R, R*)-формулы **1a** в качестве преобладающего оптического изомера, который имеет структуру:

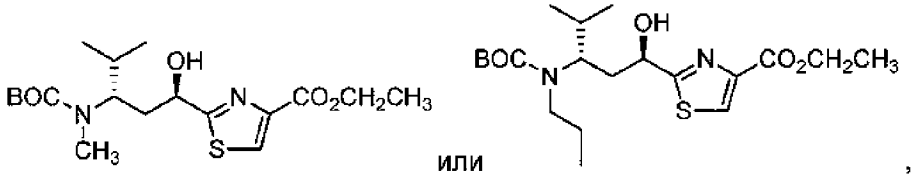
[0543]



(BOC-дезацетил-тубувал-OEt)

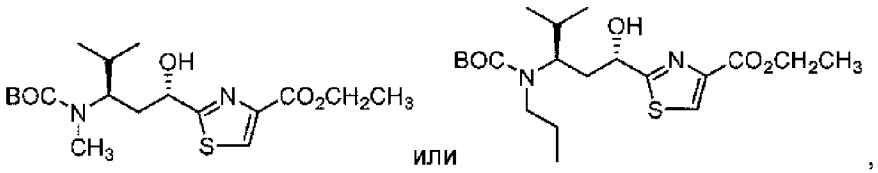
[0544] или включает указанный диастреомер или по существу состоит из этого диастереомера и по существу свободна от соответствующего диастереомера (*R, S*)-формулы **1a**, который имеет структуру:

[0545]



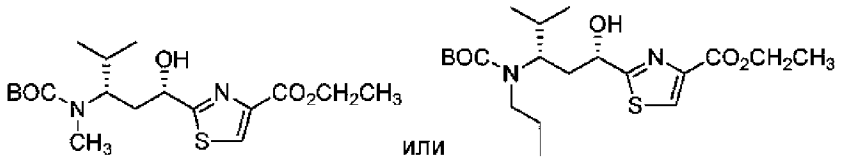
[0546] и по существу свободна от соответствующего энантиомера этого диастереомера, который представляет собой соединение (*S, R*)-формулы **1a**, имеет структуру:

[0547]



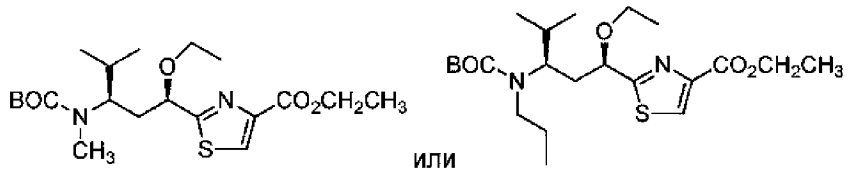
[0548] и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), предпочтительно содержит в качестве основной оптической примеси оптический изомер (*S, S*)-формулы **1a**, который имеет структуру:

[0549]



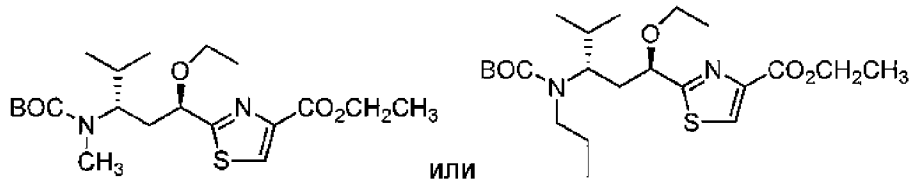
[0550] и композиция тубувалина формулы *R*-**1b** со стадии алкилирования (e) после указанной стадии (b') хроматографического разделения продукта, полученного на стадии (b), включает соединение (*R, R*)-формулы **1b** или по существу состоит из соединения (*R, R*)-формулы **1b** в качестве преобладающего оптического изомера, который имеет структуру:

[0551]



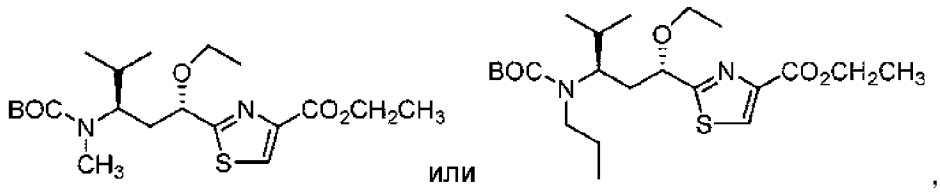
[0552] или включает указанный диастреомер или по существу состоит из этого диастереоизомера и в основном или по существу свободна от соответствующего диастереомера (*R, S*)-формулы **1b**, который имеет структуру:

[0553]



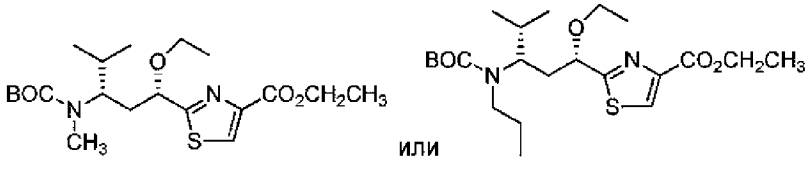
[0554] и по существу свободна от энантиомера этого соответствующего диастереомера, который представляет собой диастереомер (*S, R*)-формулы **1b**, имеющий структуру:

[0555]



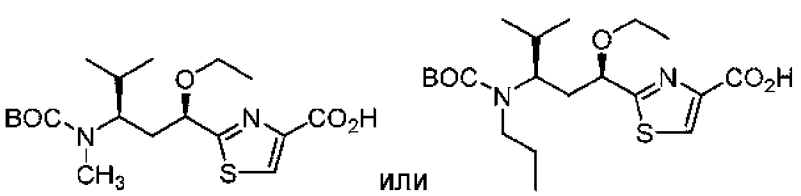
[0556] и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), предпочтительно содержит в качестве основной оптической примеси оптический изомер (*S, S*)-формулы **1a**, который имеет структуру:

[0557]



[0558] и композиция тубувалина формулы *R*-**2b** со стадии гидролиза (e) содержит соединение (*R, R*)-формулы **2b,** необязательно в форме соли, в качестве преобладающего оптического изомера, который имеет структуру:

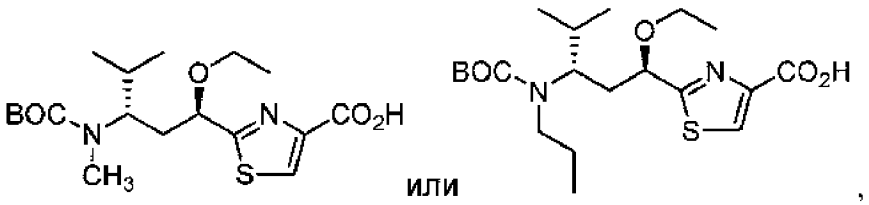
[0559]



(BOC-tubu(OEt)-OH)

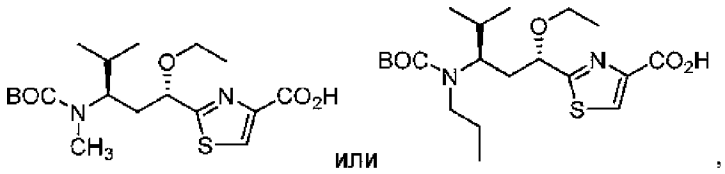
[0560] или включает или по существу состоит из этого диастереоизомера и в основном или по существу свободна от соответствующего диастереомера (*R, S*)-формулы **2b**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:

[0561]



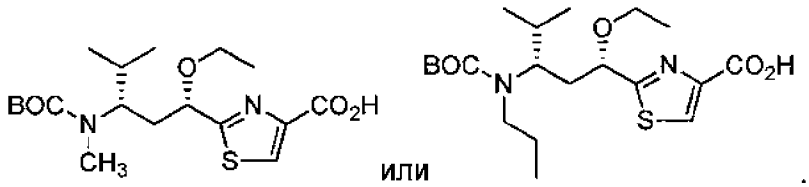
[0562] и по существу свободна от соответствующего энантиомера этого диастереомера, который представляет собой соединение (*S, R*)-формулы **2b** и имеет структуру:

[0563]



[0564] и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), предпочтительно содержит в качестве основной оптической примеси оптический изомер (*S, S*)-формулы **2b**, необязательно форме соли, который имеет структуру:

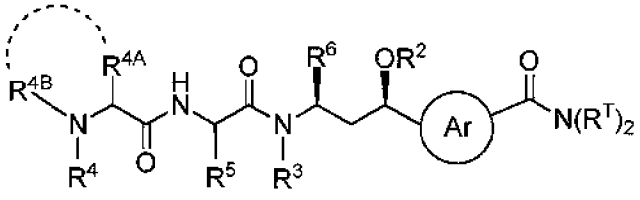
[0565]



[0566] **2.3** Соединения тубулизина

[0567] **2.3.1** Группа 6 вариантов осуществления изобретения

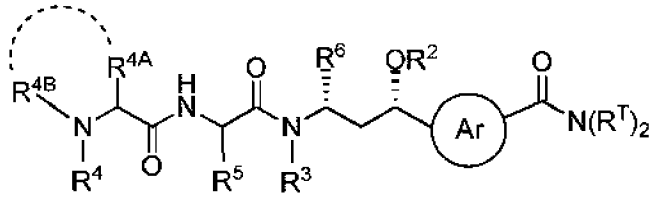
[0568] Еще одна группа вариантов осуществления, представленная в настоящем изобретении, относится к способам получения соединений тубулизина, необязательно в форме соли, (*R, R*)-формулы **T1**:



(*R,R*-**T1**),

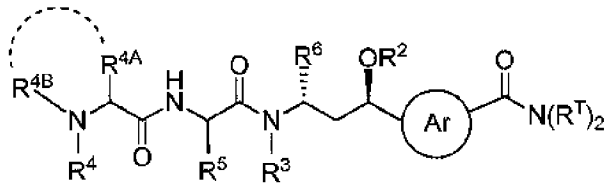
или композиции, включающей это соединение или по существу состоящей из этого соединения в качестве преобладающего оптического изомера, где R^6 и $-OR^2$ находятся в (*R*)-конфигурации, как показано,

и необязательно содержащей в качестве оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **T1**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



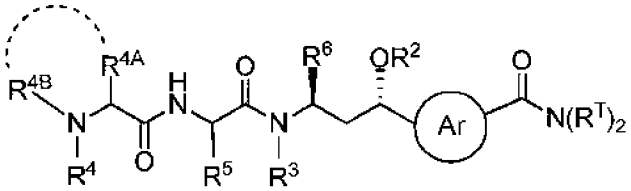
(*S,S*-**T1**),

или композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **T1** или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **T1**, в основном или по существу свободной от оптического изомера (*R, S*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:



(*R,S*-**T1**),

и в основном или по существу свободной от оптического изомера, (*S, R*)-формулы **T1**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:



(*S,R*-**T1**);

и если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **T1** в качестве основной оптической примеси, где:

изогнутая пунктирная линия показывает дополнительную циклизацию;

R^2 представляет собой водород, необязательно замещенный насыщенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, или

R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой $-CH_2OR^{2C}$ или $-C(O)R^{2B}$, где

R^{2B} представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил, ненасыщенный C_3-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил или C_2-C_4 алкинил, необязательно замещенный; и

R^{2C} представляет собой насыщенный C_1-C_8 алкил или ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный;

и

циклический фрагмент Ar представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероарилен, в котором указанные заместители, присоединенные к нему, находятся в 1,3-положениях друг относительно друга с необязательным замещением в остальных положениях;

R^3 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^4, R^5 и R^6 представляют собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^{4A} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^{4B} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, или оба вместе с атомом азота, к которому они присоединены, как показано изогнутой пунктирной линией, образуют необязательно замещенный 5-, 6-, 7- или 8-членный азотсодержащий гетероциклил, в частности 6-членный азотсодержащий гетероциклил; и

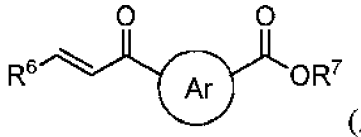
один R^T представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил; а другой представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_6 гетероалкил,

где каждый необязательно замещенный C_1-C_6 алкил является независимо выбранным,

где соединение тубулизина включает соединение тубувалина, полученное любым из указанных выше способов, в частности:

способом, включающим следующие стадии:

(a) контактирование промежуточного соединения тубувалина формулы **A**:



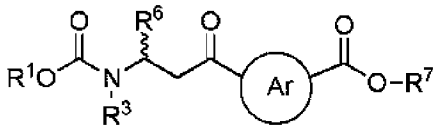
(A),

где R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7-O- образует подходящую защитную группу для группы карбоновой кислоты, а остальные переменные группы принимают значения, определенные для формулы **T1**,

с карбаматным соединением формулы **B**:

$R^3NHC(=O)OR^1$ (**B**),

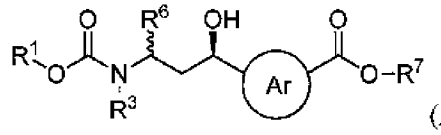
где R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу аминогруппы, и R^3 принимает значения, определенные для формулы **T1**, в подходящем растворителе в присутствии подходящего катализатора переходного металла (II), предпочтительно выбранного из группы, состоящей из катализаторов Cu(II) и катализаторов Pd (II), для получения энантиомерной смеси промежуточных соединений тубувалина, каждого необязательно в форме соли, или композиции, включающей указанную смесь или по существу состоящей из этой смеси и представленной формулой **AB**:



(AB),

где переменные группы принимают значения, определенные для формулы **A** и формулы **B**;

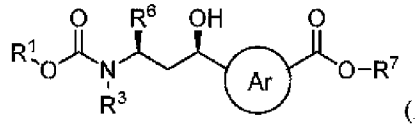
(b) контактирование энантиомерной смеси формулы **AB** или ее композиции с подходящим восстановителем, где контактирование с указанным восстановителем приводит к получению диастереомерной смеси соединений тубувалина, каждое необязательно в форме соли, или композиции, включающей эту смесь или по существу состоящей из этой смеси, представленной формулой *R*-**1a**:



(*R*-**1a**),

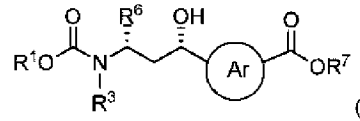
и

(b') разделение диастереомеров для получния диастереомера (*R, R*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, или композиции, включающей этот диастереомер или его соль или по существу состоящей из этого диастереомера или его соли в качестве преобладающего оптического изомера, который имеет структуру:



(*R,R*-**1a**),

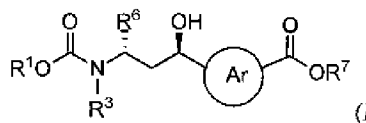
и необязательно содержащей в качестве оптической примеси соответствующий энантиомер (*S, S*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:



(*S,S*-**1a**)

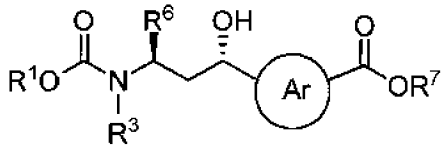
или

композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **1a** или его соль или по существу состоящей из (*R, R*)-формулы **1a** или его соли, в основном или по существу свободной от соответствующего диастереомера, который представляет собой соединение (R, S)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



(*R,S*-**1a**),

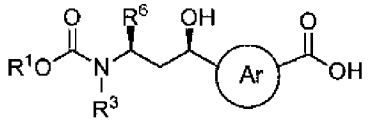
и в основной или по существу свободной от его энантиомера, который представляет собой соединение (*S, R*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



(*S,R*-**1a**);

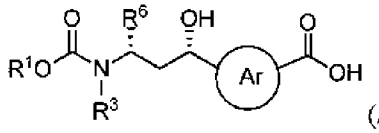
и если присутствует(ют) изомерная(ые) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **1a** или его соль в качестве основной оптической примеси;

(c) контактирование оптического изомера (*R, R*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, или его композиции с подходящим реагентом гидролиза, где указанное контактирование с реагентом гидролиза приводит к получению диастереомера (*R, R*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, в качестве преобладающего оптического изомера, имеющего структуру:



(*R,R*-**2**),

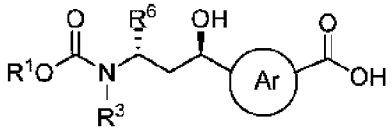
и необязательно содержащего в качестве оптической примеси соответствующий энантиомер (*S, S*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:



(*S,S*-**2**)

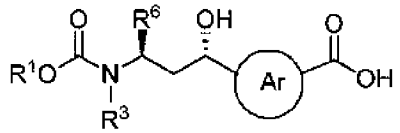
или

композиции, включающей диастереомер (*R, R*)-формулы **2** или его соль или по существу состоящей из диастереомера (*R, R*)-формулы **2** или его соли и в основном или по существу свободной от соответствующего диастереомера (*R, S*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:



(*R,S*-**2**),

и в основном или по существу свободной от его энантиомера (*S, R*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:



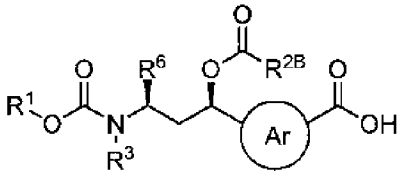
(*S,R*-**2**),

и если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **2** или его соль в качестве основной оптической примеси; где переменные группы оптических изомеров формулы **1a** и формулы **2** принимают значения, определенные для формулы **AB**; и, необязательно,

для соединений тубулизина, в которых R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой -C(O)R^{2B},

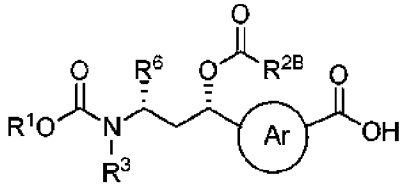
причем указанный способ дополнительно содержит следующие стадии:

(d) контактирование диастереомера (*R, R*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, или его композиции с подходящим ацилирующим агентом, где указанное контактирование с ацилирующим агентом обеспечивает получение диастереомера (*R, R*)-формула **2a**, необязательно в форме соли, в качестве преобладающего оптического изомера, имеющего структуру:



(*R,R*)-**2a**,

и необязательно содержащего в качестве оптической примеси соответствующий энантиомер, который представляет собой соединение (*S, S*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, и имеет структуру:

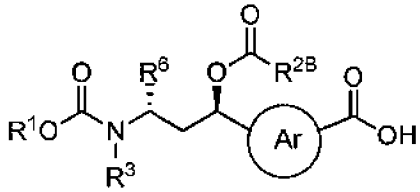


(*S,S*-**2a**)

,

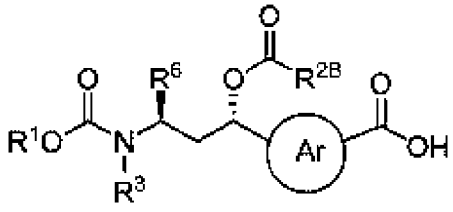
или

композиции, включающей диастереомер (*R, R*)-формулы **2a** или по существу состоящей из диастереомера (*R, R*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, и в основном или по существу свободной от соответствующего диастереомера (*R, S*)-формулы **2a** или его соли, который имеет структуру:



(*R,S*-**2a**),

и в основном или по существу свободной от его энантиомера, который представляет собой диастереомер (*S, R*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, и имеет структуру:



(*S,R*-**2a**),

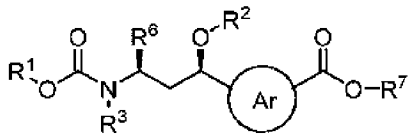
и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **2a** или его соль в качестве основной оптической примеси,

где R^{2B} в соединении (*R, R*)-формулы **2a** и его оптических изомерах принимает значения, определенные для (*R, R*)-формулы **T1**, и остальные переменные группы принимают значения, определенные соответственно для оптических изомеров формулы **1a**;

[0569] где введение (*R, R*)-формулы **2** или (*R, R*)-формулы **2a** в соединение тубулизина (*R, R*)-формулы **T1** обеспечивает получение соединения, необязательно в форме соли, где R^2 представляет собой -H, или R^2 представляет собой R^{2A}, соответственно, где R^{2A} представляет собой $-C(O)R^{2B}$, где R^{2B} принимает значения, определенные выше для (*R, R*)-формулы **T1**; и

[0570] для соединений тубулизина, в которых R^2 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой $-CH_2OR^{2C}$ - стадия (c'), которая обеспечивает получение оптического изомера (*R, R*)-формулы **1a** или его соли в очищенной форме, с последующими стадиями:

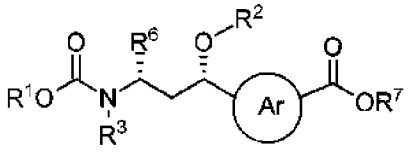
(e) контактирования оптического изомера (*R, R*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, или его композиции с соответствующим алкилирующим агентом, где указанное контактирование с алкилирующим агентом обеспечивает получение соединения диастереомера (*R, R*)-формулы **1b**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:



(*R,R*-**1b**),

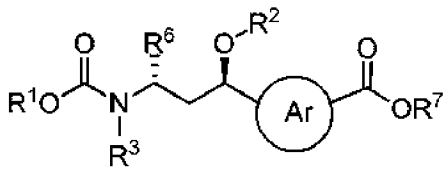
или композиции, включающей указанный диастереомер или его соль или по существу состоящей из этого диастереомера или его соли в качестве преобладающего оптического изомера,

и необязательно содержащей в качестве оптической примеси соответствующий энантиомер, который представляет собой диастереомер (*S, S*)-формулы **1b**, необязательно в форме соли, и имеет структуру:



(*S,S*-**1b**)

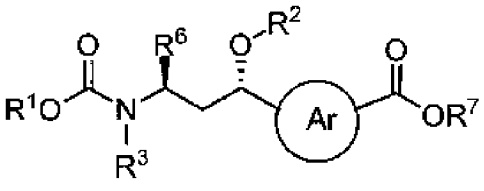
или композиции, включающей диастереомер (*R, R*)-формулы **1b** или его соль или по существу состоящей из диастереомера (*R, R*)-формулы **1b** или его соли и в основном или по существу свободной от соответствующего диастереомера (*R, S*)-формулы **1b**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:



(*R,S*-**1b**),

и в основном или по существу свободной от его соответствующего энантиомера (*S,*

R)-формулы **1b**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:



(*S,R*-**1b**),

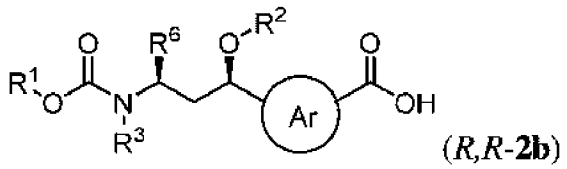
и необязательно содержащей диастереомер (*S, S*)-формулы **1b** или его соль в качестве основной оптической примеси,

или композиции (*R, R*)-формулы **1b,** по существу сохраняющей оптическую чистоту композиции (*R, R*)-формулы **1a**, полученной на стадии (b'),

где R^2 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой $-CH_2OR^{2C}$, где R^{2C} принимает значения, определенные выше для оптических изомеров формулы **T1**; и

где остальные переменные группы в соединении (*R, R*)-формулы **1b** и его оптических изомерах принимают значения, определенные для оптических изомеров формулы **1a**; и

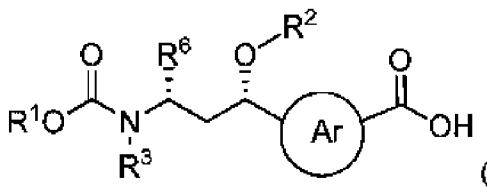
(f) контактирование соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1b**, необязательно в форме соли, или его композиции с подходящим реагентом гидролиза, где указанное контактирование с реагентом гидролиза обеспечивает получение соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2b**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:



(*R,R*-**2b**)

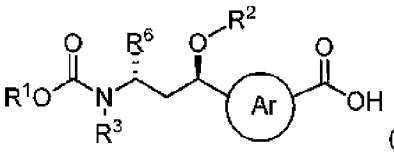
или композиции, включающей указанный оптический изомер или его соль или по существу состоящей из этого оптического изомера или его соли в качестве преобладающего оптического изомера

и необязательно содержащей в качестве оптической примеси, необязательно в форме соли, соответствующий энантиомер (*S, S*)-формулы **2b**, который имеет структуру:



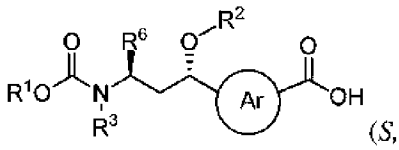
(*S,S*-**2b**),

или композиции, включающей диастереомер (*R, R*)-формулы **2b** или его соль или по существу состоящей из диастереомера (*R, R*)-формулы **2b** или его соли, в основном или по существу свободной от соответствующего диастереомера (*R, S*)-формулы **2b**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:



(*R,S*-**2b**),

и в основном или по существу свободной от его соответствующего энантиомера (*S, R*)-формулы **2b**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:



(*S,R*-**2b**),

и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей диастереомер (*S, S*)-формулы **2b** или его соль в качестве основной оптической примеси, или

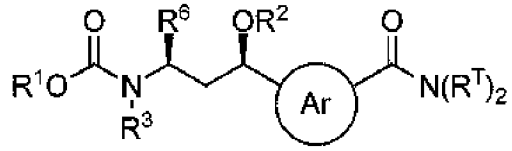
обеспечивает получение композиции (*R, R*)-формулы **2b**, по существу сохраняющей оптическую чистоту компзиции (*R, R*)-формулы **1a**, полученной на стадии (b'), или композиции (*R, R*)-формулы **1b**, полученной на стадии (e), где введение (*R, R*)-формулы **2b** в соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1** обеспечивает получение соединения или его композиции, в котором R^2 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет $-CH_2OR^{2C}$, где R^{2C} принимает значения, определенные выше для (*R, R*)-формула **1b**,

где остальные переменные группы принимают значения, определенные для соответствующих оптических изомеров формулы **1a**.

[0571] Подходящие реагенты ацилирования и алкилирования на стадии (d) или стадии (e), соответственно, в способах получения соединений (*R, R*)-формулы **2a** и (*R, R*)-формулы **2b** и их композиций включают реагенты, которые описаны выше для способов получения композиций, включающих диастереоменую смесь или по существу состоящих из диастереомерной смеси, представленной формулой *R*-**2a** в «Группе 4 вариантов осуществления изобретения» или формулой *R*-**2b** в «Группе 5 вариантов осуществления вариантов осуществления изобретения», соответственно.

[0572] В некоторых вариантах осуществления способы получения соединений тубулизина (*R, R*)-формулы **T1** дополнительно включают следующие стадии:

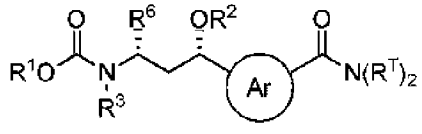
(g) контактирование соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2**, (*R, R*)-формулы **2a**, (*R, R*)-формулы **2b** или или его соли или его композиции с соединением формулы **C** структуры $HN(R^T)_2$ или его солью, где R^T принимает значения, которые определены выше для (*R, R*)-формулы **T1**, в присутствии первого связывающего агента и необязательно в присутствии первого подходящего стерически затрудненного основания, или контактирование соединения формулы **C**, необязательно в присутствии первого стерически затрудненного основания, с активированным сложным эфиром соединения тубувалина, необязательно в форме соли, для получения промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **3v**, имеющего структуру:



(*R,R*-**3v**)

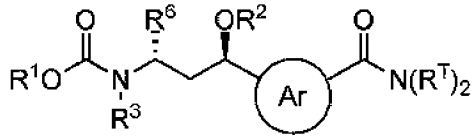
или композиции, включающей указанное промежуточное соединение или его соль или по существу состоящей из этого промежуточного соединения или его соли в качестве преобладающего оптического изомера

и необязательно содержащей в качестве оптической примеси, необязательно в форме соли, соединение (*S, S*)-формулы **3v**, которое имеет структуру:



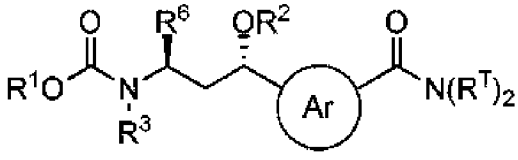
(*S,S*-**3v**) ,

или композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **3v** или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **3v**, в основном или по существу свободной от соединения (*R, S*)-формулы **3v**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



(*R,S*-**3v**),

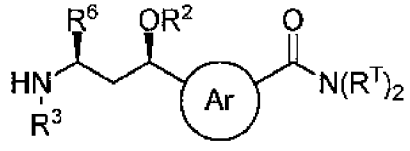
и по существу или в основном свободной от соединения (*S, R*)-формулы **3v**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



(*S,R*-**3v**),

и если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей (*S, S*)-формула **3v** или его соль в качестве основной оптической примеси или по существу сохраняющей оптическую чистоту соединения тубувалина до указанного контактирования с первым связывающим агентом или активированным сложным эфиром; и

(h) контактирование промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **3v**, необязательно в форме соли, или его композиции с подходящим реагентом снятия защиты для получения промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **4v**:

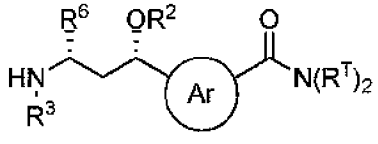


(*R,R*-**4v**)

необязательно в форме соли, или композиции, включающей указанное промежуточное соединение или его соль или по существу состоящей из этого

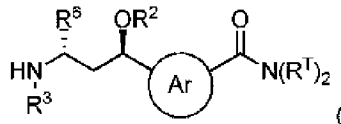
промежуточного соединения или его соли в качестве преобладающего оптического изомера,

и необязательно содержащей в качестве оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **4v**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



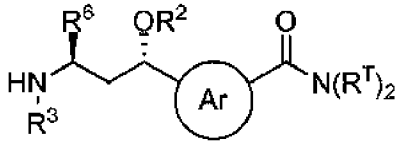
(*S,S*-**4v**)

или композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **4v** или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **4v**, в основном или по существу свободной от соединения (*R, S*)-формулы **4v**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



(*R,S*-**4v**)

и в основном или по существу свободной от соединения (*S, R*)-формулы **4v**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



(*S,R*-**4v**)

,

и если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **4v** или его соль в качестве основной оптической примеси, или

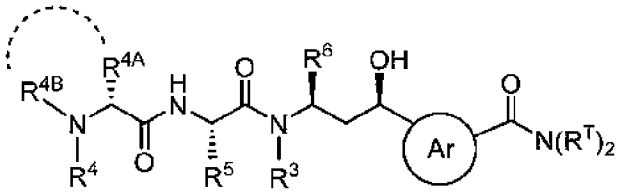
композиции (*R, R*)-формулы **4v**, в основном сохраняющей оптическую чистоту композиции тубувалина (*R, R*)-формулы **2**, (*R, R*)-формулы **2a** или (*R, R*)-формулы **2b** перед стадией (g); где переменные группы оптических изомеров формулы **3** и формулы **4v** принимают значения, определенные для формулы **C,** соответствующих диастереомеров формулы **1a**, формулы **2a** или формулы **2b** и их оптических изомеров; и где введение (*R, R*)-формулы **4v** в соединение тубулизина (*R, R*)-формулы **T1** приводит к получению соединения, в котором R^2 представляет собой водород, необязательно замещенный насыщенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой $-CH_2OR^{2C}$ или $-C(O)R^{2B}$, где R^{2B} и R^{2C} принимают значения, определенные для (*R, R*)-формула **T1**.

[0573] В некоторых вариантах осуществления ацилирование на стадии (d) откладывается до завершения стадии (g), где R^2 в (*R, R*)-формуле **3v** представляет собой водород, который определяет (*R, R*)-формулу **3**, для получения соединния (*R, R*)-формулы **3a**.

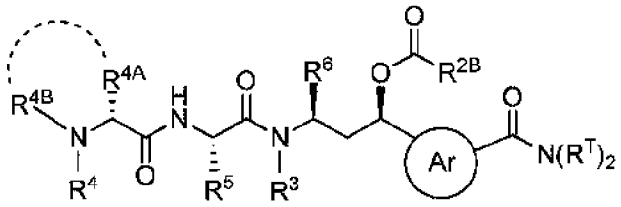
[0574] 2.3.2 Группа 7 вариантов осуществления изобретения

[0575] Еще одна группа вариантов осуществления настоящего изобртения относится к способам получения дезацилированного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1A**

(далее дезацил-(R, R)-формулы **T1A**) или соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1A**, необязательно в форме соли, которые имеют следующие структуры:



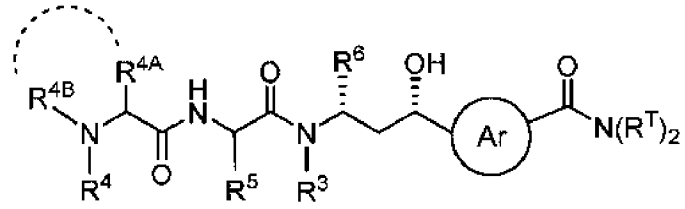
(дезацил-*R,R*-**T1A**)



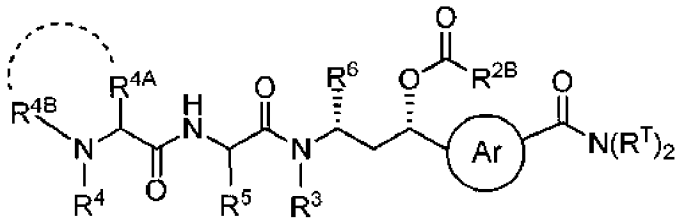
(*R,R*-**T1A**)

соответственно, или композиции, включающей любое из указанных соединений или его соль или по существу состоящей из любого из указанных соединений или его соли в качестве преобладающего оптического изомера, где R^6 и -OH или $-C(=O)R^{2B}$ находятся в (*R*)-конфигурации, как показано на рисунке, и

необязательно содержащей в качестве оптической примеси соединение дезацил-(*S, S*)-формулы **T1A** или соединение (*S, S*)-формулы **T1A**, необязательно в форме соли, которые имеют структуры:

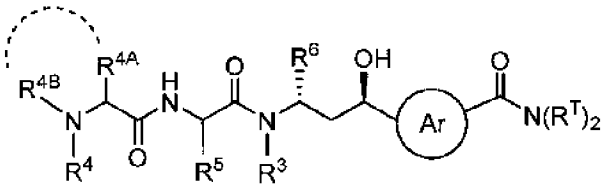


(дезацил-*S,S*-**T1A**)



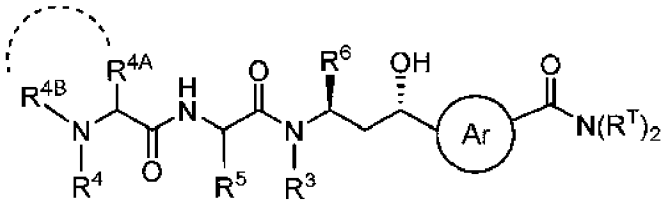
(*S,S*-**T1A**)

соответственно, или композиции, включающей дезацилированное соединения (*R, R*)-формулы **T1A** или по существу состоящей из дезацилированного соединения (*R, R*)-формулы **T1A**, по существу или в основном свободной от дезацилированного оптического изомера (*R, S*)-формулы **T1A** (далее дезацил-(R, S)-формулы T1A), необязательно в форме соли, который имеет структуру:



(дезацил-*R,S*-**T1A**),

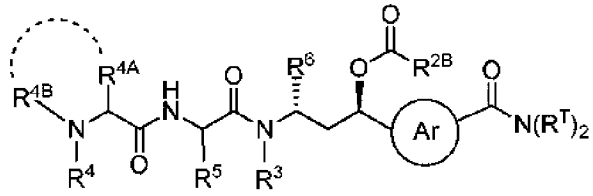
и в основном или по существу свободной от оптического изомера дезацил-(*S, R*)-формулы **T1A**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:



(дезацил-*S,R*-**T1A**);

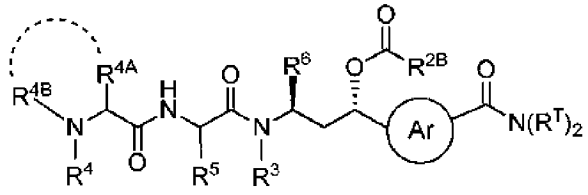
и если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей дезацил-(*S, S*)-формулы **T1A**, или его соль в качестве основной оптической примеси,

или композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **T1A** или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формула **T1A**, в основном или по существу свободной от оптического изомера (*R, S*)-формулы **T1A**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:



(*R,S*-**T1A**),

и в основном или по существу свободной от оптического изомера (*S, R*)-формулы **T1A**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:



(*S,R*-**T1A**);

и если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **T1A** или его соль в качестве основной оптической примеси, где:

изогнутая пунктирная линия показывает дополнительную циклизацию;

R^{2B} предствляет собой насыщеный C_1-C_6 алкил, ненасыщенный C_3-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил или C_2-C_4 алкинил, необязательно замещенный; и

циклический фрагмент Ar представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероарилен, в котором указанные заместители, присоединенные к нему, находятся в 1,3-

положениях друг относительно друга с необязательным замещением в остальных положениях;

R^3 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^4, R^5 и R^6 представляют собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^{4A} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^{4B} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, или

R^{4A} и R^{4B} вместе с атомами, к которым они присоединены, как показано изогнутой пунктирной линии, образуют необязательно замещенный 5-, 6-, 7- или 8-членный азотсодержащий гетероциклил, предпочтительно 6-членный азотсодержащий гетероциклил;

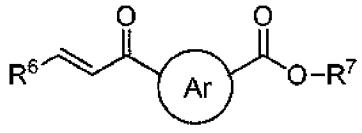
один R^T представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил; а другой представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_6 гетероалкил,

где каждый необязательно замещенный C_1-C_6 алкил является независимо выбранным,

где соединение тубулизина дезацетил-(*R, R*)-формулы **T1A** и (*R, R*)-формулы **T1A** включает соединение тубувалина, полученное, в частности, любым из вышеуказанных способов «Группы 3 вариантов осуществления зобретения» или «Группы 4 вариантов осуществление изобретения»,

причем указанный способ включает следующие стадии:

(a) контактирование промежуточного соединения тубувалина формулы **A**:

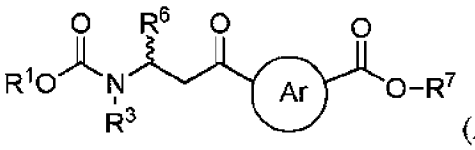


(A),

с карбаматным соединением формулы **B**:

$R^3NHC(=O)OR^1$ (**B**),

в подходящем растворителе в присутствии подходящего катализатора переходного металла (II), предпочтительно выбранного из группы, состоящей их катализаторов Cu(II) и катализаторов Pd (II), для получения энантиомерной смеси промежуточных соединений тубувалина, представленных формулой **AB**:

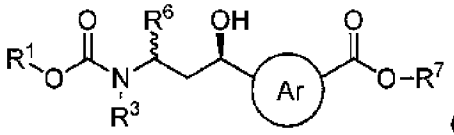


(AB),

каждое необязательно в форме соли, где переменные группы принимают значения, определенные для формулы **A** и формулы **B**, или композиции, включающей указанную смесь или по существу состоящей из этой смеси;

(b) контактирование смеси энантиомеров или их композиции формулы **AB** с подходящим восстановителем, где указанное контактирование с восстановителем приводит

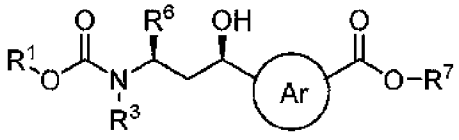
к получению смеси диастереомеров или композиции, включающей указанную смесь или по существу состоящей из этой смеси, представленной формулой R-**1a**:



(*R*-**1a**)

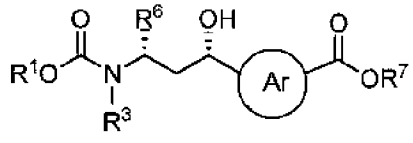
;

(b') разделение диастереомеров для получения диастереомера (*R, R*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, или композиции, включающей указанный диастреомер или его соль или по существу состоящей из этого диастереомера или его соли в качестве преобладающего оптического изомера, который имеет структуру:



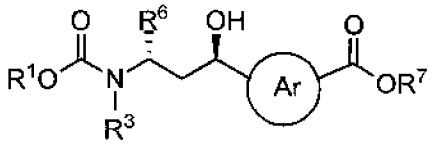
(*R,R*-**1a**),

и содержащейв качестве оптической примеси его соответствующий энантиомер (*S, S*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:



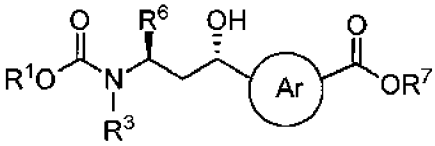
(*S,S*-**1a**)

или композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **1a** или его соль или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **1a** или его соли и в основном или по существу свободной от соответствующего диастереомера (*R, S*)-формула **1a**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:



(*R,S*-**1a**),

и в основном или по существу свободной от его соответствующего энантиомера (*S, R*)-формулы **1a,** необязательно в форме соли, который имеет структуру:

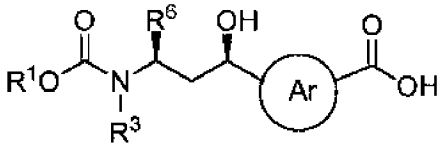


(*S,R*-**1a**);

и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **1a** в качестве основной оптической примеси; и

где переменные группы оптических изомеров формулы **1a** принимают значения, определенные для формулы **AB**;

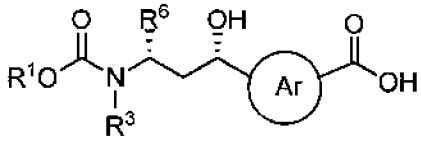
(c) контактирование соединения (*R, R*)-формулы **1a** или его композиции с подходящим реагентом гидролиза, где указанное контактирование с реагентом гидролиза приводит к получению соединения (*R, R*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:



(*R,R*-**2**),

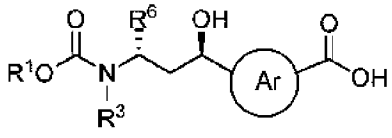
или композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **2** или его соли или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **2** или его соли в качестве преобладающего оптического изомера,

и содержащей в качестве оптической примеси соответствующий энантиомер (*S, S*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:



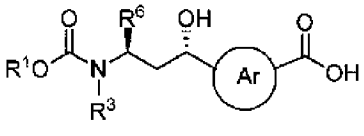
(*S,S*-**2**)

или композиции, включающей или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **2** и в основном или по существу свободной от соединения (*R, S*)-формулы **2**, который имеет структуру:



(*R,S*-**2**),

и в основном или по существу свободной от его соответствующего энантиомера, который представляет собой соединение (*S, R*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, и имеет структуру:



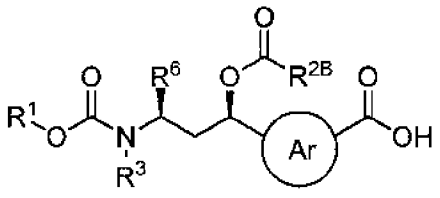
(*S,R*-**2**),

и если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **2** или его соль в качестве основной оптической примеси, или

в основном сохраняющей оптическую чистоту композиции (*R, R*)-формулы **1a**, полученной на стадии (b'); где переменные группы принимают значения, определенные для оптических изомеров формулы **1a**;

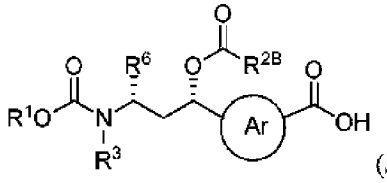
(d) контактирование соединения (*R, R*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, или его композиции с подходящим ацилирующим агентом, где указанное контактирование с ацилирующим агентом обеспечивает получение соединения (*R, R*)-формулы **2a** в качестве

преобладающего оптического изомера, который имеет структуру:



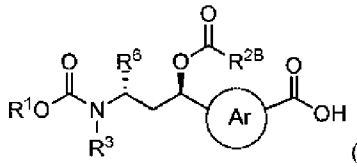
(*R*,*R*)-**2a**,

необязательно содержащего в качестве оптической примеси его соответствующий энантиомер (*S, S*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:



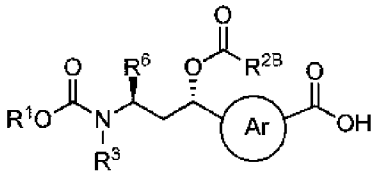
(*S*,*S*-**2a**)

или композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **2**a или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, в основном или по существу свободной от его соответствующего диастереомера, который представляет собой соединение (*R, S*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, и имеет структуру:



(*R*,*S*-**2a**),

И в основном или по существу свободной от его соответствующего энантиомера, который представляет собой (*S, R*)-формула **2a**, необязательно в форме соли, и имеет структуру:



(*S*,*R*-**2a**),

и если присутствует(ют) другие оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **2a** в качестве основной оптической примеси, или

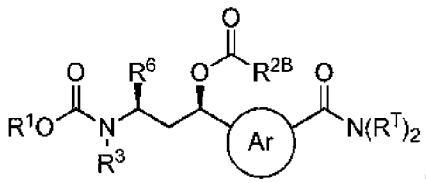
композиции соединения (*R, R*)-формулы **2a**, в основном сохраняющей оптическую чистоту композиции (*R, R*)-формулы **1a**, полученной на стадии (b'), или (*R, R*)-формулы **2**, полученной на стадии (c);

где R^{2B} принимает значения, определенные для (*R, R*)-формулы **T1A**, и где остальные переменные группы принимают значения, определенные для их соответствующих оптических изомеров формулы **1a**,

(g) контактирование соединения (*R, R*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, или его композиции с соединением формулы **C** структуры $HN(R^T)_2$ или его солью, где каждый R^T принимает значения, определенные для (*R, R*)-формулы **T1A**, в присутствии первого связывающего реагента и необязательно в присутствии первого подходящего

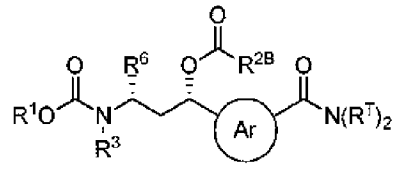
пространственно затрудненного основания, или контактирование соединения формулы **C** с активированным сложные эфиром соединения (*R, R*)-формулы **2a,** необязательно в присутствии первого подходящего пространственно затрудненного основания,

где указанное контактирование с первым связывающим реагентом или активированным сложным эфиром обеспечивает получение соединения (*R, R*)-формулы **3a**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:



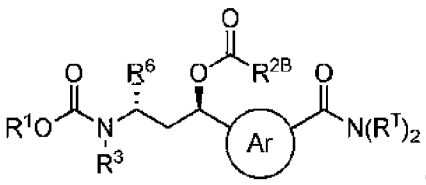
(*R,R*-**3a**),

или композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **3a** или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **3a**, необязательно в форме соли, в качестве преобладающего оптического изомера, необязательно содержащей в качестве оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **3a**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



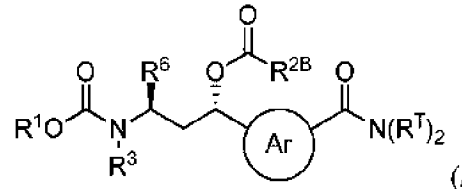
(*S,S*-**3a**)

или композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **3a** или его соли или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **3a** или его соли, в основном или по существу свободной от соединения (*R, S*)-формулы **3a**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



(*R,S*-**3a**),

и в основном или по существу свободной от соединения (*S, R*)-формулы **3a**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



(*S,R*-**3a**),

и если присутствует(ют) другие оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **3a**, необязательно в форме соли, в качестве основной оптической примеси, или

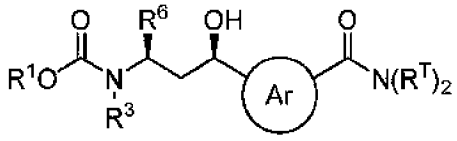
композиции (*R, R*)-формула **3a**, по существу сохраняющей оптическую чистоту композиции (*R, R*)-формулы **1a**, полученной на стадии (b'), (*R, R*)-формулы **2**, полученной

на стадии (c), или (*R, R*)-формулы **2a**, полученной на стадии (d); где переменные группы в соединении (*R, R*)-формулы **3a** и его оптических изомерах принимают значения, определенные для их соответствующих оптических изомеров формулы **1a**,

или после стадии (d):

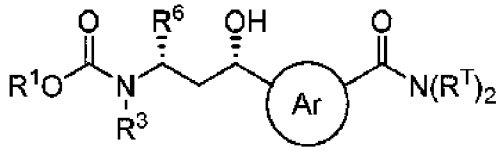
(g') контактирование соединения (*R, R*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, или его композиции с соединением формулы **C** структуры $HN(R^T)_2$ или его солью, где каждый R^T принимает значения, определенные для (*R, R*)-формулы **T1A**, в присутствии первого связывающего агента и необязательно в присутствии первого подходящего пространственно затрудненного основания, или контактирование соединения формулы **C** с активированным эфиром (*R, R*)-формулы **2**, необязательно в присутствии первого пространственно затрудненного основания,

где указанное контактирование первого связывающего агента или активированного сложного эфира обеспечивает получение соединения (*R, R*)-формулы **3**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:



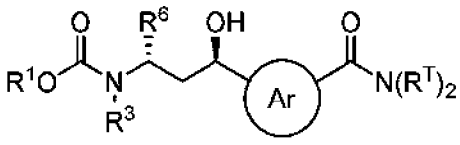
(*R,R*-**3**),

или композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **3** или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **3**, необязательно в форме соли, в качестве преобладающего оптического изомера, необязательно содержащей в качестве оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **3**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



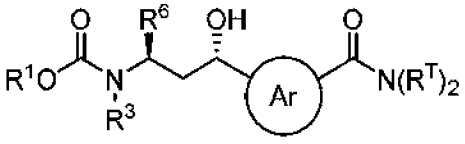
(*S,S*-**3**)

или композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **3** или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **3** или его соли, в основном или по существу свободной от соединения (*R, S*)-формулы **3**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



(*R,S*-**3**),

и в основном или по существу свободной от соединения (*S, R*)-формулы **3**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



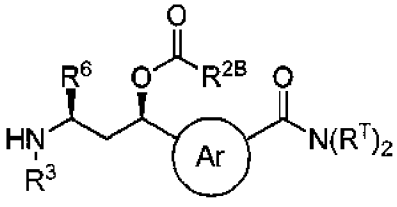
(*S,R*-**3**),

и, если присутствует(ют) другие оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **3**, необязательно в форме соли, в качестве основной оптической примеси, или

композиции (*R, R*)-формулы **3**, по существу сохраняющей оптическую чистоту композиции (*R, R*)-формула **1a**, полученной на стадии (b'), или (*R, R*)-формулы **2**, полученной на стадии (c); где переменные группы в соединении (*R, R*)-формулы **3** и соответствующих оптических изомерах принимают значения, определенные для соответствующих оптических изомеров формулы **1a**; и

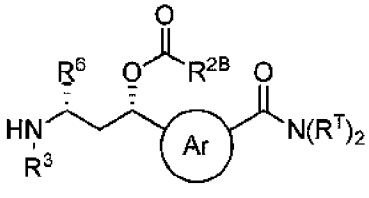
где после стадии (g) следует

(h) контактирование соединения (*R, R*)-формулы **3a**, необязательно в форме соли или его композиции с подходящим реагентом удаления защиты, где указанное контактирование с реагентом удаления защиты обеспечивает получение соединения (*R, R*)-формулы **4a**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:



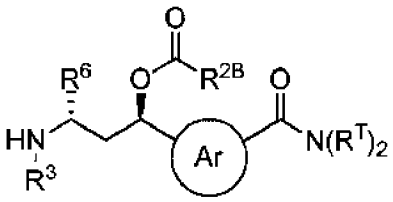
(*R,R*-**4a**),

или композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **4a** или его соль или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **4a** или его соли в качестве преобладающего оптического изомера, необязательно содержащей в качестве оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **4a**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



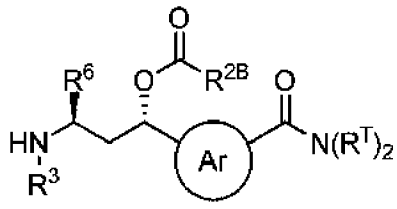
(*S,S*-**4a**)

или композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **4a** или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **4a**, в основном или по существу свободной от соединения (*R, S*)-формулы **4a**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



(*R,S*-**4a**),

и в основном или по существу свободной от соединения (*S, R*)-формулы **4a**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



(*S,R*-**4a**)

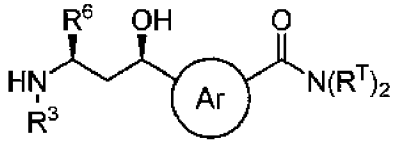
,

и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **4a**, необязательно в форме соли, в качестве основной оптической примеси, или

композиции (*R, R*)-формулы **4a**, в основном сохраняющей оптическую чистоту композиции (*R, R*)-формулы **1a**, полученной на стадии (b'), (*R, R*)-формулы **2a**, полученной на стадии (c), или (*R, R*)-формулы **3a,** полученной на стадии (g); где переменные группы в соединении (*R, R*)-формулы **4a** и его оптических изомерах принимают значения, определенные для соответствующих оптических изомеров формулы **1a**, и переменные группы в формулах **3a** и **4a** их оптических изомерах принимают значения, определенные для соединений формулы **C** и их соответствующие оптических изомеров формулы **2a**, или

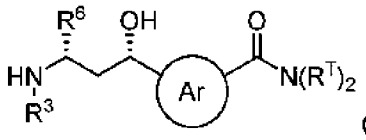
где после стадии (g') следует стадия (h'):

(h') контактирование соединения (*R, R*)-формулы **3**, необязательно в форме соли, или его композиции с подходящим реагентом удаления защиты, где указанное контактирование с реагентом удаления защиты обеспечивает получение соединения (*R, R*)-формулы **4**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:



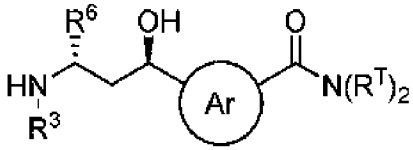
(*R,R*-**4**),

или композиции, включающей или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **4** или его соли в качестве преобладающего оптического изомера, необязательно содержащей в качестве оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **4**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



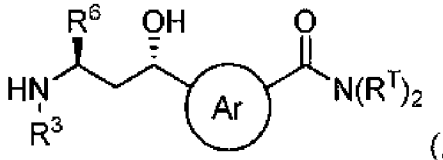
(*S,S*-**4**)

или композиции, включающей или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **4**, в основном или по существу свободной от соединения (*R, S*)-формулы **4**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



(*R,S*-**4**),

и по существу или в основном свободной от соединения (*S, R*)-формулы **4**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



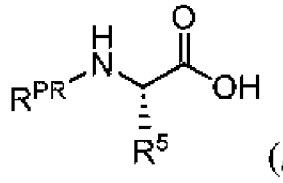
(*S,R*-**4**)

и если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **4a**, необязательно в форме соли, в качестве основной оптической примеси, или

композиции (*R, R*)-формулы **4**, в основном сохраняющей оптическую чистоту композиции (*R, R*)-формулы **1a**, полученной на стадии (b'), (*R, R*)-формулы **2**, полученной на стадии (c), или (*R, R*)-формулы **3**, полученной стадии (g'); где переменные группы в соединении (*R, R*)-формулы **4** и его оптических изомерах принимают значения, определенные для соответствующих оптических изомеров формулы **1a,** и переменные группы в соединениях формул **3** и **4** и их оптических изомерах принимают значения, определенные для соединений формулы **C** и их соответствующих оптических изомеров формулы **2**; и

где после стадии стадии (h) или (h') следует стадия (i):

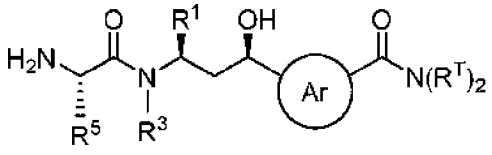
(i) контактирование соединения (*R, R*)-формулы **4** или (*R, R*)-формулы **4a**, необязательно в форме соли, или их композиции в присутствии второго связывающего агента и необязательно в присутствии второго подходящего пространственно затрудненного основания с защищенной аминокислотой формулы *S*-**D2**, необязательно в форме соли, или контактирование с активированным сложным эфиром необязательно в присутствии второго подходящего пространственно затрудненного основания, где защищенная аминокислота *S*-**D2** имеет структуру:



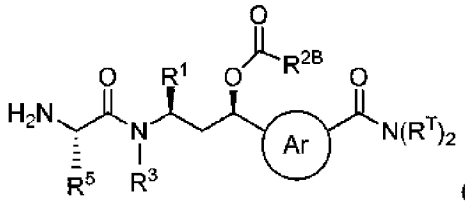
(*S*-**D2**) ,

где R^{PR} представляет собой защитную группу аминогруппы,

где указанное контактирование в присутствии второго связывающего агента с защищенной аминокислотой или активированным сложным эфиром на стадии (i) обеспечивает получение защищенного промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **5** или (*R, R*)-формулы **5a**, необязательно в форме соли, или его композиции, которое после удаления защитной группы обеспечивает получение незащищенного промежуточного соединения тубулизина, необязательно в форме соли, (*R, R*)-формулы **6** или (*R, R*)-формулы **6a**, имеющих структуры:



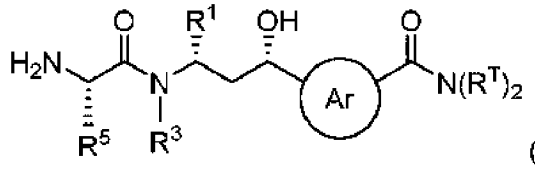
(*R,R*-**6**)



(*R,R*-**6a**)

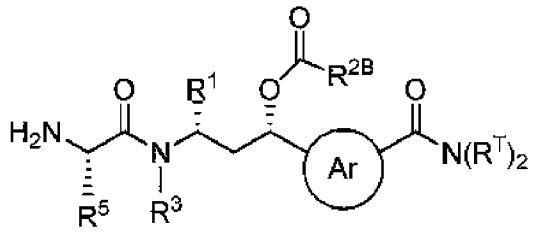
где переменные группы в (*R, R*)-формуле **5** и (*R, R*)-формуле **6** или (*R, R*)-формуле **5a** и (*R, R*)-формуле **6a** и их соответствующих оптических изомерах принимают значения, определенные для соответствующих оптических изомеров формулы **4** или формулы **4a,** и значения, определенные для соответствующих оптических изомеров формулы **T1a**,

или обеспечивает получение композиции, включающей или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **6** или (*R, R*)-формулы **6a**, необязательно в форме соли, в качестве преобладающего оптического изомера, и необязательно содержащей в качестве основной оптической примеси соединения (*S, S*)-формулы **6** или (*S, S*)-формулы **6a**, необязательно в форме соли, которые имеют структуры:



(*S,S*-**6**)

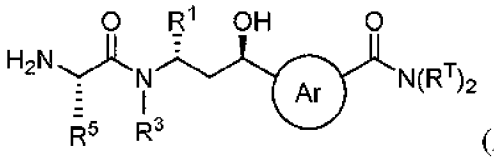
,



(*S,S*-**6a**)

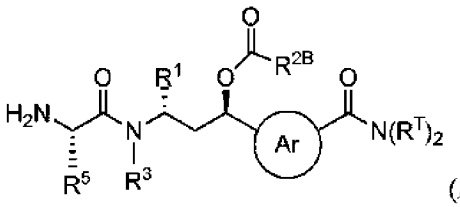
,

или композиции, включающей или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **6** или его соли или соединения (*R, R*)-формулы **6a** или его соли, в основном или по существу свободной от соединения (*R, S*)-формулы **6** или (*R, S*)-формулы **6a**, необязательно в форме соли, которые имеют структуры:



(*R,S*-**6**)

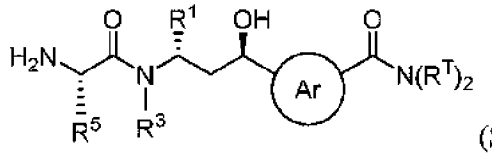
,



(*R,S*-**6a**)

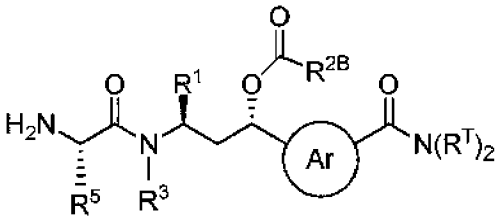
,

и в основном или по существу свободной от соединения (*S, R*)-формулы **6** или (*S, R*)-формулы **6a**, необязательно в форме соли, которые имеют структуры:



(S,R-**6**)

,



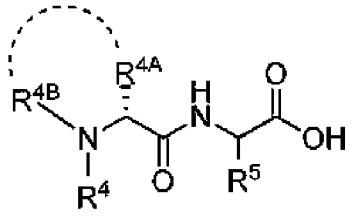
(*S,R*-**6a**)

,

И, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **6a** или (*S, S*)-формулы **6a**, необязательно в форме соли, в качестве основной оптической примеси; или

после стадии (h) или стадии (h') следует стадия (i'):

(i') контактирование соединения (*R, R*)-формулы **4** или (*R, R*)-формулы **4a**, необязательно в форме соли, или его композиции в присутствии второго связывающего агента и необязательно в присутствии второго подхоящего пространственно затрудненного основания с (*R, S*)-**D1-D2** дипептидом, необязательно в форме соли, или контактироваие с его активированным сложным эфиром, необязательно в присутствии второго подходящего пространственно затрудненного основания, где дипептид имеет структуру:



(*R,S*-**D1-D2**),

где переменные группы защищенной аминокислоты или дипептида принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **T1A**; и

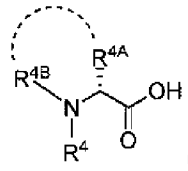
где указанное контактирование второго связывающего агента или указанное контактирование дипептида или его активированного сложного эфира на стадии (i) с соединением (*R, R*)-формулы **4a**, необязательно в форме соли, или его композицией обеспечивает получение соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1A**, необязательно в форме соли, или его композиции, или с соединением (*R, R*)-формулы **4** обеспечивает получение дезацетилированного соединения (*R, R*)-формулы **T1A**, ацилирование которого

приводит к получению соединения тубулизана (*R, R*)-формулы **T1A** или его композиции.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения стадия (i') обеспечивает получение композиции, содержащей соединение (*R, R*)-формулы **T1A**, или стадия (i) обеспечивает получение композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **6** или (*R, R*)-формулы **6a**, где композиция по существу сохраняет оптическую чистоту композиции (*R, R*)-формулы **1a**, полученной на стадии (b'), (*R, R*)-формулы **2**, полученной на стадии (c), (*R, R*)-формулы **2a**, полученной на стадии (d), (*R, R*)-формулы **3a**, полученной на стадии (g), или (*R, R*)-формулы **3a**, полученной на стадии (g'), (*R, R*)-формулы **4a**, полученной на стадии (h), (*R, R*)-формулы **4**, полученной на стадии (h'), или (*R, R*)-формулы **5a**, полученной на стадии (i).

[0576] В некоторых из этих вариантов осуществления, обеспечивающих получение промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **6** или (*R, R*)-формулы **6a**, необязательно в форме соли, или его композиции, дезацетилированное соединение тубулизина дезацетил-(*R, R*)-формулы **T1A** или соединение тубулизина (*R, R*)-формулы **T1A**, необязательно в форме соли, или их композицию получают контактированием промежуточного соединения тубулизина или его композиции с амин-содержащей кислотой формулы *R*-**D1** или ее солью, имеющей структуру:

[0577]



(*R*-**D1**),

[0578] в присутствии третьего связывающего агента и необязательно в присутствии третьего подходящего пространственно затрудненного основания, или контактированием промежуточного соединения тубулизина с активированным сложным эфиром амин-содержащей кислоты, необязательно в присутствии третьего подходящего пространственно затрудненного основания, где переменные группы принимают значения, определенные для (*R, R*)-формула **T1A**,

[0579] где указанный третий связывающий агент, обеспечивает получение дезацелированного соединения (*R, R*)-формулы **T1A,** которое в некоторых вариантах осуществления изобретения затем подвергается ацилированию для получения соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1A**, необязательно в форме соли, или его композиции,

[0580] где в предпочтительных вариантах осуществления оптическая чистота композиции (*R, R*)-формулы **6** или (*R, R*)-формулы **6a** в основном или по существу сохраняется в композиции (*R, R*)-формулы **T1A**, полученной таким образом.

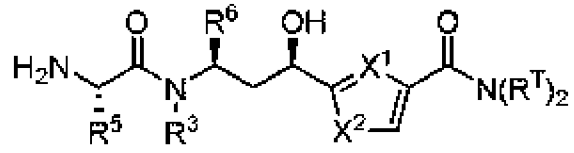
[0581] Предпочтительные варианты осуществления промежуточных соединений тубувалина формулы **A**, формулы **AB** и соединений тубувалина (*R, R*)-формулы **1a**, **2** и **2a** и их оптические изомеры являются такими, которые описаны выше для «Группы 4 вариантов осуществления изобретения».

[0582] Соответственно, в предпочтительных вариантах осуществления

промежуточных соединений тубулизина (*R, R*)-формул **3a**, **4a**, **5a** и **6a**, а также оптических изомеров, полученных на стадиях (g), (h) и (i), соответственно, и промежуточных соединений тубулизина (*R, R*)-формул **3**, **4**, **5** и **6** и их оптических изомеров, полученных на стадиях (g'), (h') и (i), а также соединения дезацилированного тубулизина дезацил-(*R, R*)-формулы **T1A** и соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1A** и их оптических изомеров, полученных на стадиях (g), (h) и (i') или (g'), (h') и (i'), циклический фрагмент Ar представляет собой C_5 гетероарилен, необязательно в форме соли, включая, но без ограничения, C_5 гетероарилен, родственный тиазолу, изоксазолу, пиразолу или имидазолу, в качестве исходного гетероцикла.

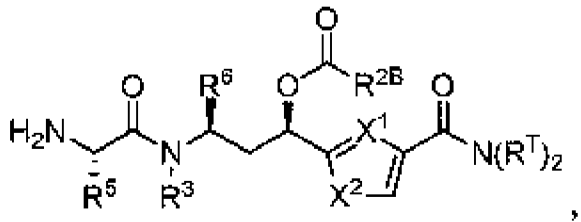
[0583] Таким образом, один предпочтительный вариант осуществления относится к способу получения промежуточных соединений тубулизина (*R, R*)-формулы **6** или (*R, R*)-формулы **6a,** необязательно в форме соли, имеющих структуру

[0584]



или

[0585]

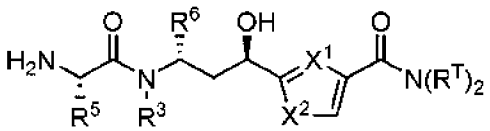


,

[0585] соответственно,

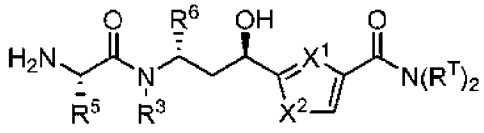
[0586] или композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **6** или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **6** в качестве преобладающего оптического изомера, или композиции, состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **6** и по существу свободной от оптических примесей (*R, S*)-формулы **6** и (*S, R*)-формулы **6,** каждое необязательно в форме соли, которые имеют структуры:

[0587]



и

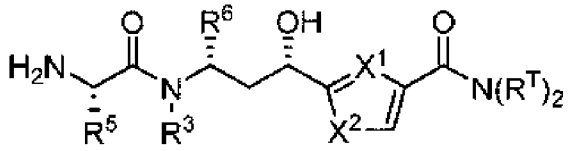
[0588]



,

[0589] соответственно, и, если присутствует(ют) другие оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **6** в качестве основной оптической примеси, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:

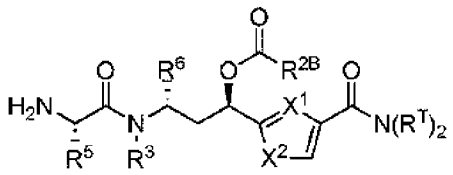
[0590]



,

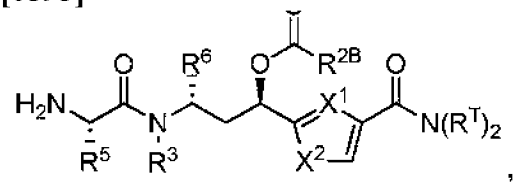
[0591] или композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **6a** или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **6a** в качестве преобладающего оптического изомера, или композиции, состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **6a**, по существу свободной от оптических примесей (*R, S*)-формулы **6a** и (*S, R*)-формулы **6a**, каждая из которых необязательно в форме соли, которые имеют структуры:

[0592]



и

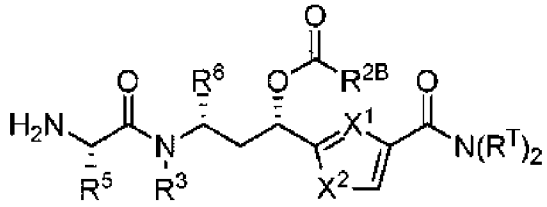
[0593]



,

[0594] соответственно, и, если присутствует(ют) другие оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **6a** в качестве основной оптической примеси, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:

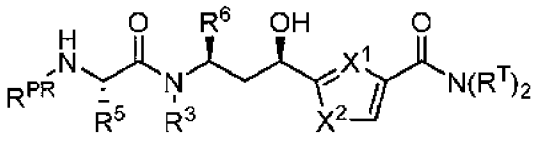
[0595]



,

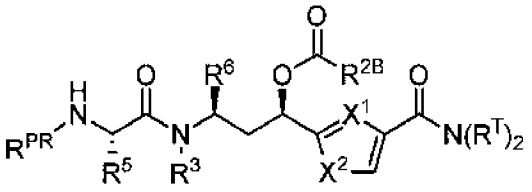
[0596] где указанный способ дополнительно включает стадию удаления защитной группы из соединения (*R, R*)-формулы **5** или формулы **5a**, необязательно в форме соли, которые имеют структуры:

[0597]



или

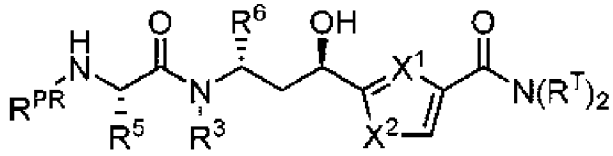
[0598]



,

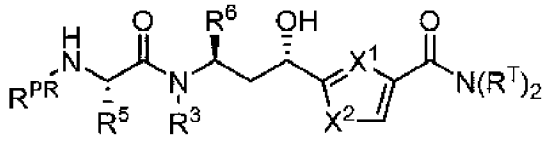
[0599] соответственно, или композиции, включающей или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **5** или его соли в качестве преобладающего оптического изомера, или композиции, включающей или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **5** и по существу свободной от оптической примеси (*R, S*)-формулы **5** и (*S, R*)-формулы **5**, которые имеют структуры:

[0600]



,

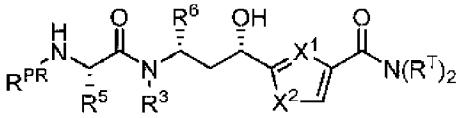
[0601]



,

[0602] соответственно, каждое из которых необязательно в форме соли, и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **5** в качестве основной оптической примеси, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:

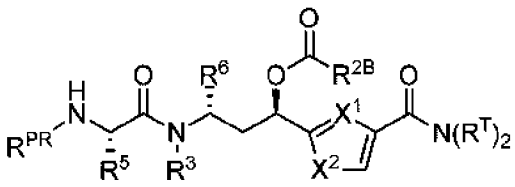
[0603]



,

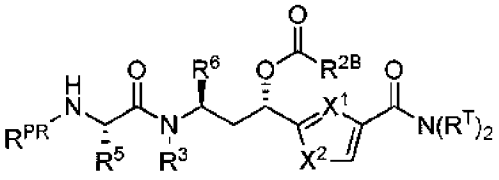
[0604] или композиции, включающей или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **5a** или его соли в качестве преобладающего оптического изомера, или композиции, состоящей или состоящего по существу из соединения (*R, R*)-формулы **5a** и по существу свободной от оптического примеси (*R, S*)-формулы **5a** и (*S, R*)-формулы **5a**, которые имеют структуры:

[0605]



и

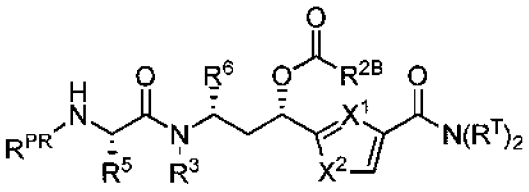
[0606]



,

[0607] соответственно, каждое из которых необязательно в форме соли, и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (S, S)-формулы **5a** в качестве основной оптической примеси, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:

[0608]

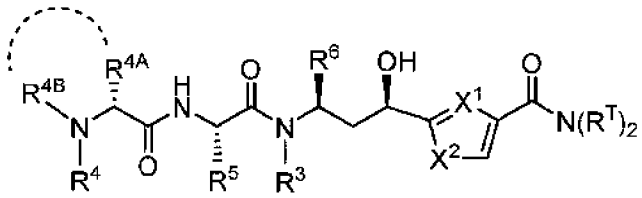


,

[0609] где R^{PR} представляет собой подходящую защитную группу аминогруппы, и остальные переменные группы в соединениях (*R, R*)-формулы **5**, (*R, R*)-формулы **6**, (*R, R*)-формулы **5a**, (*R, R*)-формулы **6a** и их оптических изомерах принимают значения, определенные выше для соответствующих оптических изомеров (*R, R*)-формулы **4** и (*R, R*)-формулы **4a**.

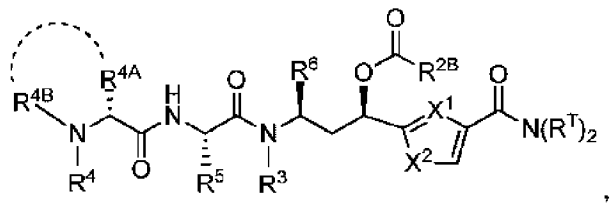
[0610] Другой предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к способу получения соединения тубулизина (*R, R*)-формула **T1A** или дезацилированного соединения тубулизина дезацил-(*R, R*)-формулы **T1A**, ацилирование которого приводит к получению соединения (*R, R*)-формулы **T1A**, необязательно в форме соли, где соединение дезацил-(*R, R*)-формулы **T1A** и соединение (*R, R*)-формулы **T1A** имеют структуры:

[0611]



и

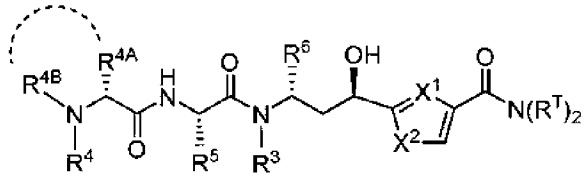
[0612]



,

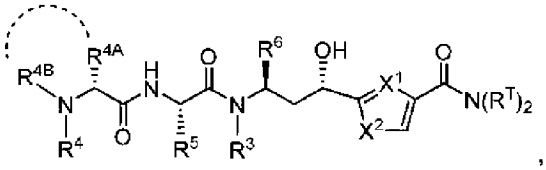
[0613] или к способу получения композиции, включающей дезацил-(*R, R*)-формулы **T1A** или по существу состоящей из дезацил-(*R, R*)-формулы **T1A**, необязательно в форме соли, в качестве преобладающего оптического изомера, или композиции, включающей или по существу состоящей из дезацил-(*R, R*)-формулы **T1A** или его соли и по существу свободной от оптических примесей дезацил-(*R, S*)-формулы **T1A** и дезацил-(*S, R*)-формулы **T1A**, которые имеют структуры:

[0614]



и

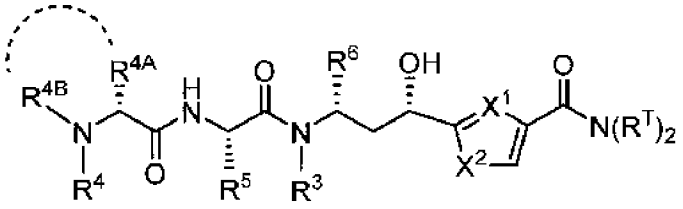
[0615]



,

[0616] соответственно, каждое из которых необязательно в форме соли, и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение дезацил-(*S, S*)-формулы **T1A**, необязательно в форме соли, в качестве основной оптической примеси, которое имеет структуру:

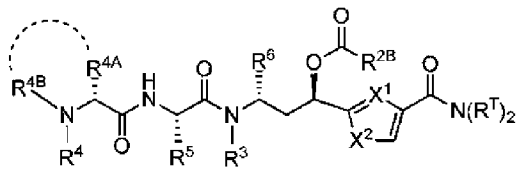
[0617]



,

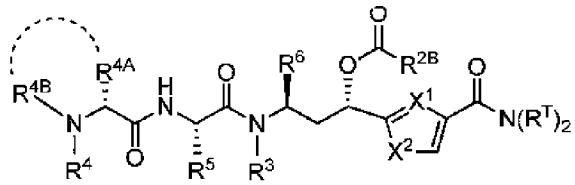
[0618] или композиции, включающей соединение *R, R*)-формулы **T1A** или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **T1A**, необязательно в форме соли, в качестве преобладающего оптического изомера, или композиции включающей или по существу состоящей из (*R, R*)-формулы **T1A** или его соли и по существу свободной от соединения (*R, S*)-формулы **T1A** и соединения (*S, R*)-формулы **T1A** в качестве оптических примесей, которые имеют структуры:

[0619]



и

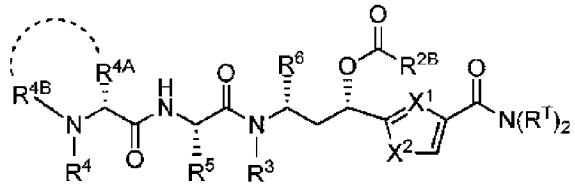
[0620]



,

[0621] соответственно, каждое из которых необязательно в форме соли, и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (S, S)-формулы **T1A**, необязательно в форме соли, в качестве основной оптической примеси, которая имеет структуру:

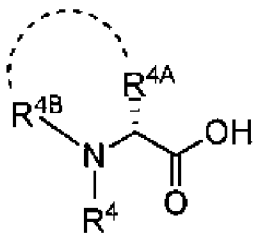
[0622]



,

[0623] где дезацилированное соединение тубулизина дезацил-(*R, R*)-формулы **T1A** или соединение тубулизина (*R, R*)-формулы **T1A**, каждое необязательно в форме соли, или его композицию получают контактированием промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **6** или (*R, R*)-формулы **6a**, каждое необязательно в форме соли, или их композиции в присутствии третьего агента связывания и необязательно в присутствии подходящего третьего пространственно затрудненного основания с амин-содержащей кислотой, необязательно в форме соли, имеющей структуру формулы *R*-**D1**:

[0624]

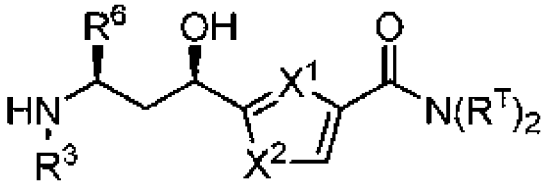


,

[0625] или контактированием промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **6** или (*R, R*)-формулы **6a** или его композиции с ее активированным сложным эфиром необязательно в присутствии подходящего третьего пространственно затрудненного основания, где соединение формулы *R*-**D1** предпочтительно представляет собой D-Т-метилпипеколиновую кислоту, необязательно в форме соли, или ее активированный сложный эфир,

[0626] или соединение дезацил-(*R, R*)-формулы **T1A** получают контактированием промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **4**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

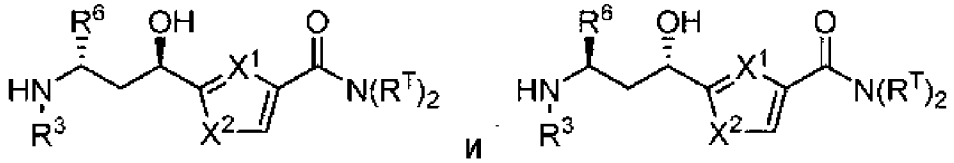
[0627]



,

[0628] или его композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **4** или его соли по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **4** или его соли в качестве преобладающего оптического изомера, или композиции (*R, R*)-формулы **4**, по существу не содержащей изомеров (*R, S*)-формулы **4** и (*S, R*)-формулы **4** в качестве оптической примеси, которые имеют структуры:

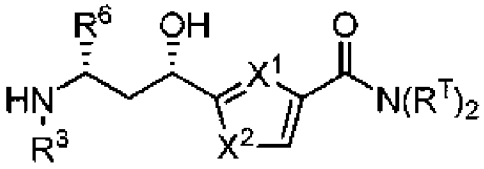
[0629]



и

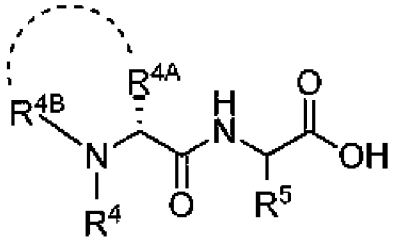
[0630] соответственно, каждое из которых необязательно в форме соли, и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (S, S)-формулы **4** в качестве основной оптической примеси, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:

[0631]



,

[0632] в присутствии второго связывающего агента и необязательно в присутствии подходящего второго пространственно затрудненного основания с дипептидом (*R, S*)-**D1-D2**, имеющим структуру:



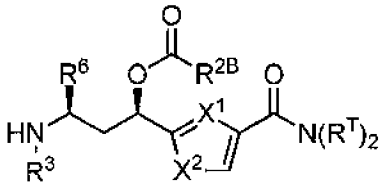
,

[0634] необязательно в форме соли, или контактированием соединения (*R, R*)-формулы **4**, необязательно в форме соли, или его композиции с активированным сложным

эфиром дипептида необязательно в присутствии подходящего второго пространственно затрудненного основания,

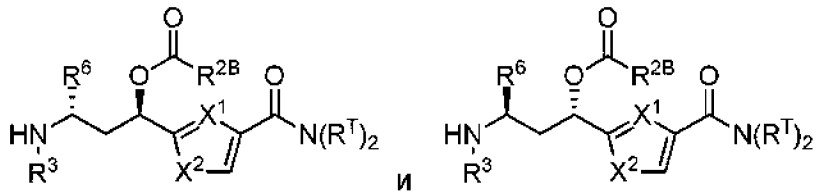
[0635] где *R, R*)-формулы **T1A** получают контактированием промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **4a**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

[0636]



[0637] соответственно, или его композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **4a** или его соли или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **4a** или его соли в качестве преобладающего оптического изомера, или композиции соединения (*R, R*)-формулы **4a**, по существу свободной от соединения (*R, S*)-формулы **4a** и соединения (*S, R*)-формулы **4a** в качестве оптических примесей, которые имеют структуры:

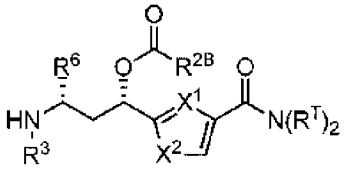
[0638]



,

[0639] каждое из которых необязательно в форме соли, и, если присутствует(ют) другие оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **4a** в качестве основной оптической примеси, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:

[0640]



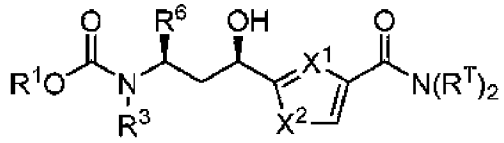
,

[0641] в присутствии второго связывающего агента и необязательно в присутствии подходящего второго пространственно затрудненного основания с (*R, S*)-**D1-D2** дипептидом или его солью,

[0642] или контактированием соединения (*R, R*)-формулы **4a**, необязательно в форме соли, или его композиции с активированным сложным эфиром дипептида, необязательно в присутствии подходящего второго пространственно затрудненного основания,

[0643] где соединение (*R, R*)-формулы **4** или его композицию получают удалением защитной группы из промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **3**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

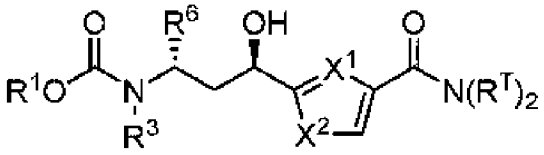
[0644]



,

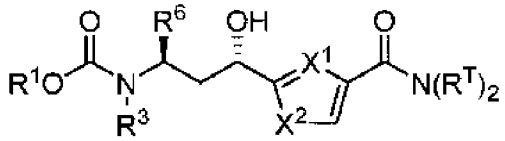
[0645] соответственно, или удалением защитной группы из композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **3** или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **3**, по существу свободной от соеднений (*R, S*)-формулы **3** и (*S, R*)-формулы **3**, каждое необязательно в форме соли, которые имеют структуры:

[0646]



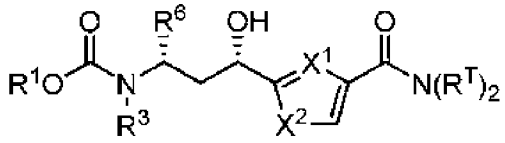
и

[0647]



[0648] соответственно, и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **3** в качестве основной оптической примеси, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:

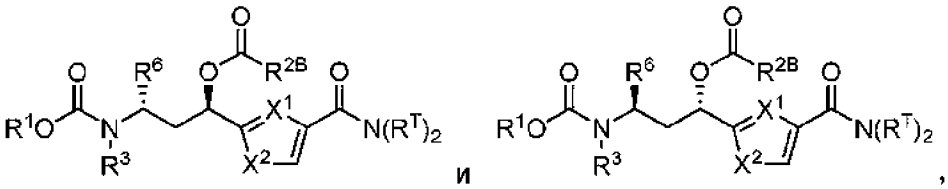
[0649]



,

[0650] где соединение (*R, R*)-формулы **4a** или его композицию получают удалением защитной группы из соединения (*R, R*)-формулы **3a** или композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **3a** или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **3a** и по существу свободной от соединений (*R, S*)-формулы **3a** и (*S, R*)-формулы **3a**, каждое необязательно в форме соли, которые имеют структуры:

[0651]

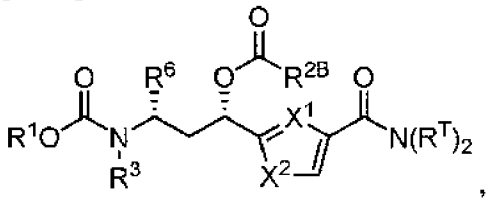


,

[0652] соответственно, и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и),

содержащей соединение (*S, S*)-формулы **3a** в качестве основной оптической примеси, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:

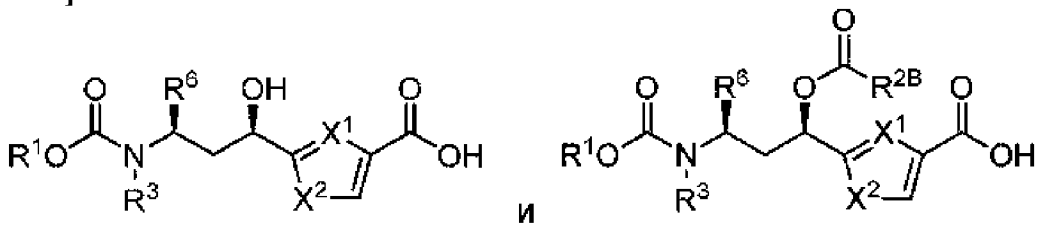
[0653]



,

[0654] где соединение (*R, R*)-формулы **3** или соединение (*R, R*)-формулы **3a** или их композицию, в свою очередь, получают контактированием в присутствии первого связывающего агента и необязательно в присутствии первого подходящего пространственно затрудненного основания соединения формулы **C** структуры $HN(R^T)_2$ или его соли с соединением тубувалина (*R, R*)-формулы **2** или соединением тубувалина (*R, R*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, или контактированием соединения формулы **C** с активированным сложным эфиром соответствующего соединения тубувалина, необязательно в присутствии подходящего первого пространственно затрудненного основания, где соединение (*R, R*)-формулы **2** и соединение (*R, R*)-формулы **2a**, каждое из которых необязательно в форме соли, имеют структуры:

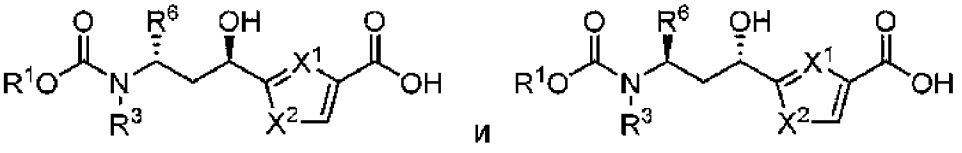
[0655]



,

[0656] или соединение (*R, R*)-формулы **3**, в свою очередь, получают контактирование указанного соединения формулы **C** с композицией, включающей соединение (*R, R*)-формулы **2** или его соли или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **2** или его соли в качестве преобладающего оптического изомера, где композиция по существу свободна от соединений (*R, S*)-формулы **2** и (*S, R*)-формулы **2** в качестве оптических примесей, необязательно в форме соли, которые имеют структуры:

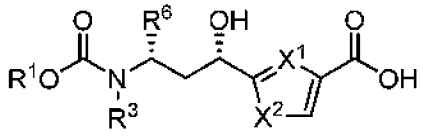
[0657]



,

[0658] соответственно, и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, в качестве основной оптической примеси, которое имеет структуру:

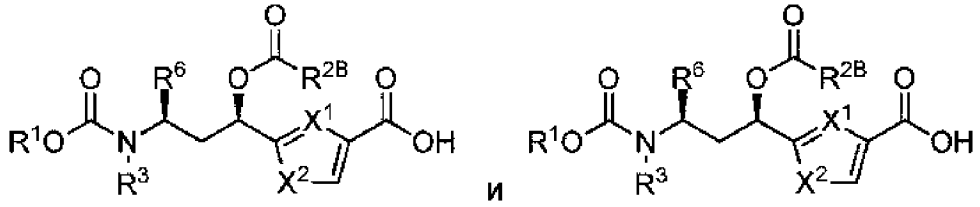
[0659]



,

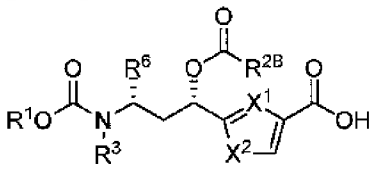
[0660] и соединение (*R, R*)-формулы **3a** или его композицию, в свою очередь, получают контактирование указанного соединения формулы **C** с композицией, включающей или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **2a** или его соли в качестве преобладающего оптического изомера, где композиция по существу свободна от соединения (*R, S*)-формулы **2a** и соединения (*S, R*)-формулы **2a,** каждое необязательно в форме соли, в качестве оптических примесей, которые имеют структуры:

[0661]



[0662] соответственно, и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединений (*S, S*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, в качестве основной оптической изомерной примеси, которое имеет структуру:

[0663]



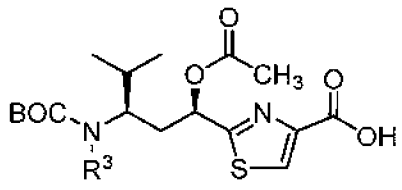
,

[0664] где соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2** и (*R, R*)-формулы **2a** получают в соответствии со способом «Группы 3 вариантов осуществления изобретения» и «Группы 4 вариантов осуществления изобретения», соответственно; и

[0665] где в каждой из этих структур тубулизина и тубувалина и их промежуточных соединений X^1 представляет собой =N- и X^2 представляет собой S, O или $N(R^{X2})$-, или X^1 представляет собой $=C(R^{X1})$- и X^2 представляет собой NR^{X2}, где R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_1-C_4 алкила, предпочтительно из группы, состоящей из -H, $-CH_3$ и $-CH_2CH_3$. В предпочтительных вариантах осуществления циклический фрагмент Ar представляет собой тиазол-1,3-диил.

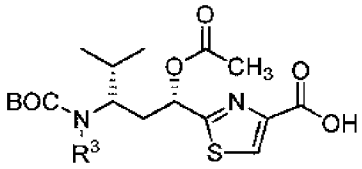
[0666] В более предпочтительных вариантах осуществления изобретения композиция тубувалина формулы **2a** включает соединение (*R, R*)-формулы **2a** или по существу состоит из соединения (*R, R*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, в качестве преобладающего оптического изомера, имеющего структуру:

[0667]



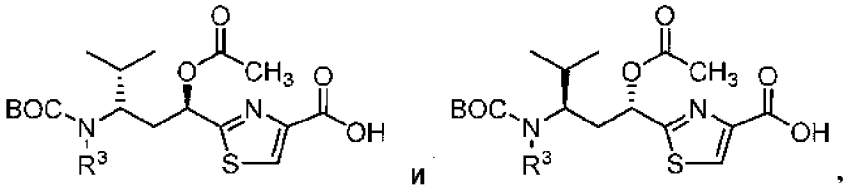
[0668] и содержит соединение (*S, S*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, в качестве основной оптической примеси структуры:

[0669]



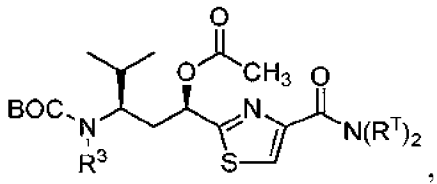
[0670] и по существу свободна от соединения (*R, S*)-формулы **2a** и (*S, R*)-формулы **2a**, каждое необязательно в форме соли, в качестве оптических, которые имеют структуры:

[0671]



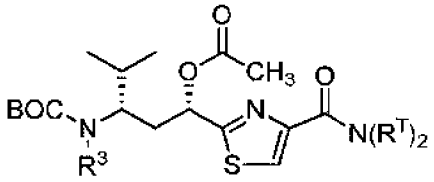
[0672] соответственно, так что указанное контактирование первого связывающего агента обеспечивает получение композиции формулы **3a**, включающей соединение (*R, R*)-формулы 3**a** или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **3a**, необязательно в форме соли, в качестве преобладающего оптического изомера, имеющего структуру:

[0673]



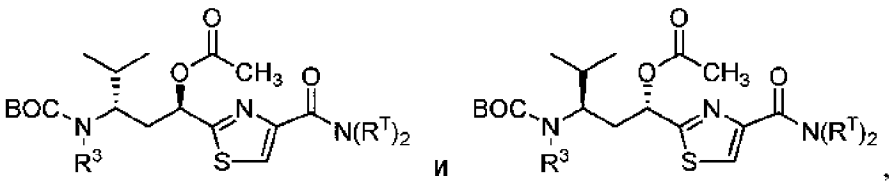
[0674] и содержащей соединение (*S, S*)-формулы **3a**, необязательно в форме соли, в качестве основной оптической примеси, имеющей структуру:

[0675]



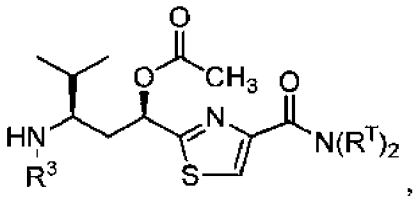
[0676] и по существу свободной от соединений (*R, S*)-формулы **3a** и (*S, R*)-формулы **3a,** каждое необязательно в форме соли, в качестве оптических примесей, которые имеют структуры:

[0677]



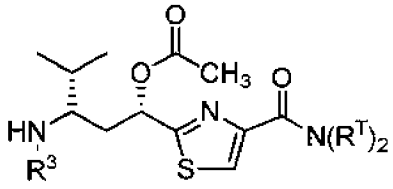
[0678] соответственно, и композиция формулы **4a,** полученная в результате удаления защитной группы из композиции формулы **3a**, включает или по существу состоит из соединения (*R, R*)-формулы 4a, необязательно в форме соли, в качестве преобладающего оптического изомера, имеющего структуру:

[0679]



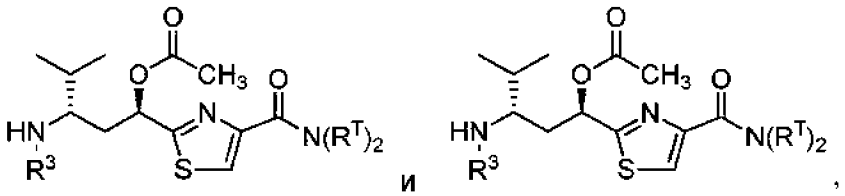
[0680] и содержит соединение (*S, S*)-формулы **4a**, необязательно в форме соли, в качестве основной оптической примеси, которое имеет структуру:

[0681]



[0682] и по существу свободна от соединения (*R, S*)-формулы **4a** и соединения (*S, R*)-формулы **4a**, каждое необязательно в форме соли, в качестве оптических примесей, которые имеют структуры:

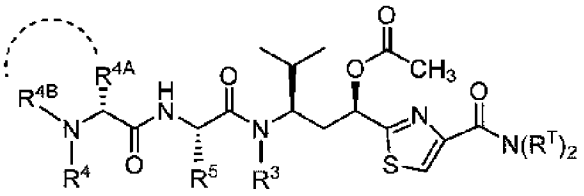
[0683]



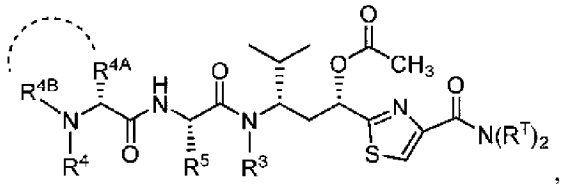
[0684] соответственно.

[0685] 2.3.3 Группа 8 вариантов осуществления изобретения

[0686] Еще однам группа вариантов осуществления настоящего изобртения относится к способам получения соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1A**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

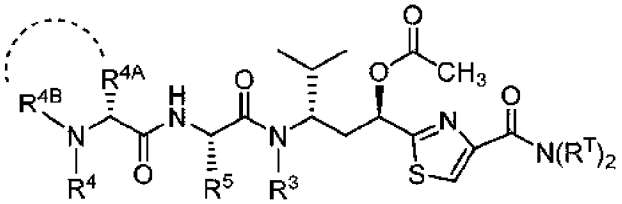


или композиции, включающей указанное соединение тубулизина или его соль или по существу состоящей из этого соединения тубулизина или его соли, где соединение (*R, R*)-формулы **T1A** является преобладающим оптическим изомером, и необязательно содержащей в качестве оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **T1A**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



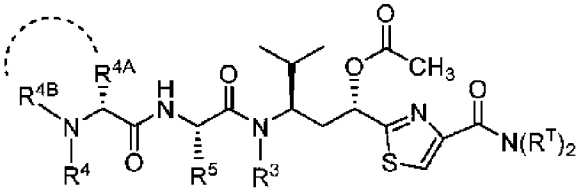
,

и в основном или по существу свободной от оптической примеси (*R, S*)-формулы **T1A**, необязательно в форме соли, которая имеет структуру:



,

и в основном или по существу свободной от оптической примеси (*S, R*)-формулы **T1A**, необязательно в форме соли, которая имеет структуру:



где:

изогнутая пунктирная линия показывает дополнительную циклизацию;

R^{2B} представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил, ненасыщенный C_3-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил или C_2-C_4 алкинил, необязательно замещенный; и

R^3 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, в частности метил, этил или пропил;

R^4 и R^5 независимо друг от друга представляют собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^{4A} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^{4B} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, или

R^{4A} и R^{4B} вместе с атомами, к которым они присоединены, как показано изогнутой

пунктирной линии, образуют необязательно замещенный 5-, 6-, 7- или 8-членный азотсодержащий гетероцикл, предпочтительно 6-членный азотсодержащий гетероциклил;

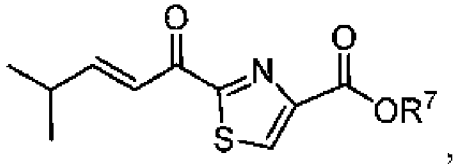
один R^T представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил; а другой представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_6 гетероалкил,

где каждый необязательно замещенный C_1-C_6 алкил является независимо выбранным,

где соединение тубулизина (*R, R*)-формулы **T1A** включает соединение тубувалина, полученное любым из способов приведенной выше «Группы 4 вариантов осуществления настоящего изобретения», в частности,

способом, включающим следующие стадии:

(a) контактирование промежуточного соединения тубувалина формулы **A**, имеющего структуру:

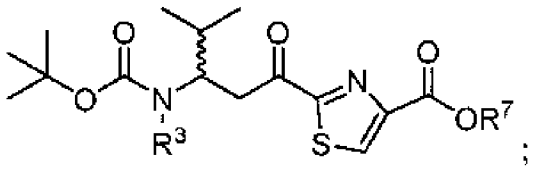


,

с карбаматным соединением формулы **B** структуры:

$R^3NHC(O)O$-t-Bu,

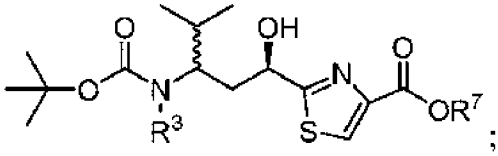
в подходящем растворителе в присутствии подходящего катализатора переходного металла (II), предпочтительно выбранного из группы, состоящей из катализаторов Cu(II) и катализаторов Pd (II), для получения энантиомерной смеси промежуточных соединений тубувалина, представленных формулой **AB** и имеющих структуру:



;

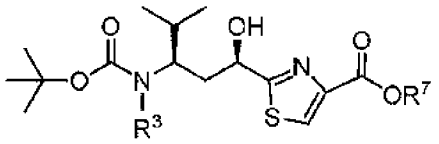
где переменные группы принимают значения, определенные для формулы **A** и формулы **B**, или композиции, включающей указанную смесь или по существу состоящей из этой смеси;

(b) контактирование энантиомерной смеси или их композиции формулы **AB** с подходящим восстановителем, где указанное контактирование с восстановителем приводит к получению диастереомерной смеси соединений тубувалина, каждое необязательно в форме соли, или композиции, включающей указанную смесь или по существу состоящей из этой смеси, представленной формулой *R*-**1a**, имеющей структуру:



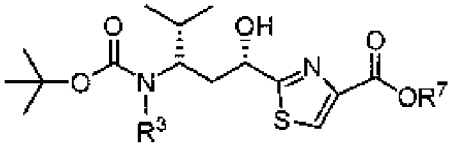
;

(b') разделение диастереомеров полученной смеси для получения диастереомера (*R, R*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, или композиции, включающей указанный диастереомер или его соль или по существу состоящей из этого диастереомера или его соли в качестве преобладающего оптического изомера, который имеет структуру:



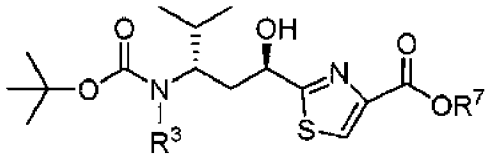
,

и необязательно содержащей в качестве оптической примеси соединения (*S, S*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



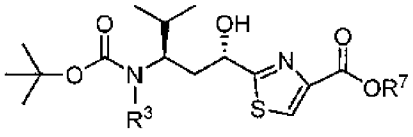
,

или композиции соединения (*R, R*)-формулы **1a** или его солевой формы, по существу свободной от соответствующего диастереомера, который представляет собой соединение (*R, S*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



(*R,S*-**1a**),

и по существу свободной от его энантиомера, который представляет собой соединение (*S, R*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, и имеет структуру:

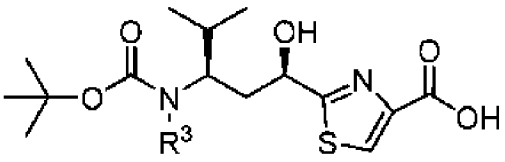


(*S,R*-**1a**)

,

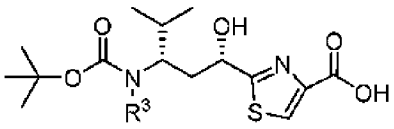
и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), предпочтительно содержащей соединение (*S, S*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, в качестве основной оптической примеси, где переменные группы в соединении (*R, R*)-формулы **1a** и его оптических изомерах принимают значения, определенные для формулы **AB**;

(c) контактирование соединения (*R, R*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, или его композиции с подходящим реагентом гидролиза, где указанное контактирование с реагентом гидролиза обеспечивает получение соответствующего диастереомера, который представляет собой соединение (*R, R*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



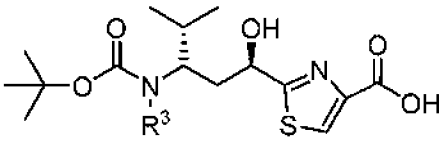
,

или композиции, включающей указанный диастереомер или его соль или по существу состоящей из этого диастереомера или его соли в качестве преобладающего оптического изомера и необязательно содержащей в качестве оптической примеси его соответствующий энантиомер (*S, S*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:



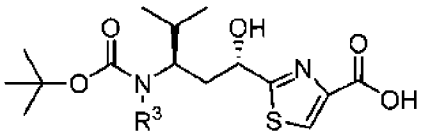
,

или композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **2** или его соль, по существу свободной от диастереомера (*R, S*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:



,

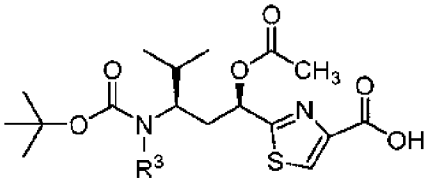
и по существу свободной от его энантиомера, который представляет собой соединение (*S, R*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, и имеет структуру:



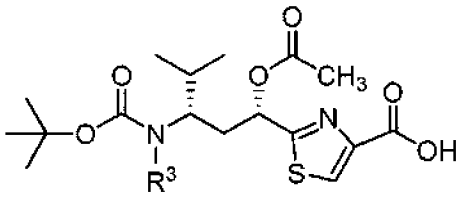
,

и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), предпочтительно содержащей соединение (*S, S*)-формула **2**, необязательно в форме соли, в качестве основной оптической примеси, где переменные группы в соединении (*R, R*)-формулы **2** и его оптических изомерах принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **1a**;

(d) контактирование диастереомера (*R, R*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, или его композиции с подходящим ацетилирующим агентом, где указанное контактирование с ацетилирующим агентом обеспечивает получение диастереомера (*R, R*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, в качестве преобладающего оптического изомера, который имеет структуру:

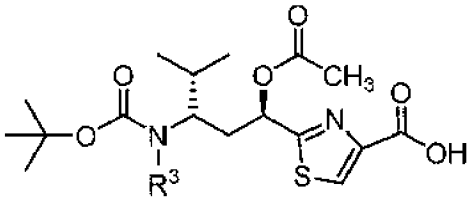


или композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **2a** или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **2a** или его соли в качестве преобладающего оптического изомера и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **2a** в качестве основной оптической примеси, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



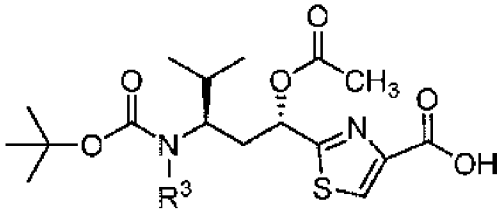
,

или композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **2a** или его соль или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **2a** или его соли, по существу свободной от соединения (*R, S*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



,

и по существу свободной его соответствующий энантиомера, который представляет собой соединение (*S, R*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, и имеет структуру:



,

и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), предпочтительно содержащей соединение (*S, S*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, в качестве основной оптической примеси,

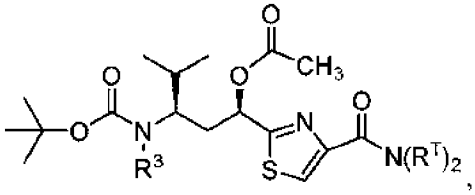
где переменные группы в (*R, R*)-формулы **2a** и его оптических изомерах принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **1a**; и

где указанное введение (*R, R*)-формулы **2a** обеспечивает получение соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1A**, необязательно в форме соли, или его композиции.

В предпочтительных вариантах осуществления изобретения за стадией (d) следуют следующие стадии:

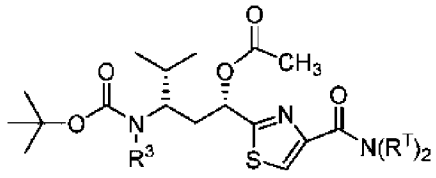
(g) контактирование диастереомера (*R, R*)-формулы **2a** или его композиции, необязательно в форме соли, с соединением формулы **C** структуры $HN(R^T)_2$, необязательно в форме соли, где каждый R^T принимает значения, определенные для (*R, R*)-формулы **T1A**, в присутствии первого связывающего агента и необязательно в присутствии первого пространственно затрудненного основания, или контактирование соединения формулы **C**, необязательно в присутствии первого пространственно затрудненного основания, с

активированным сложным эфиром диастереомера (*R, R*)-формулы **2a** или его солью для получения соединения (*R, R*)-формулы **3a** в качестве преобладающего оптического изомера, необязательно в форме соли, имеющего структуру:



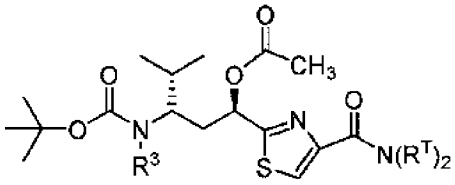
,

или композиции, включающей соединние (*R, R*)-формулы **3a** или по существу состоящей из (*R, R*)-формулы **3a** в качестве преобладающего оптического изомера и необязательно содержащей соединение в качестве оптической примеси (*S, S*)-формулы **3a**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



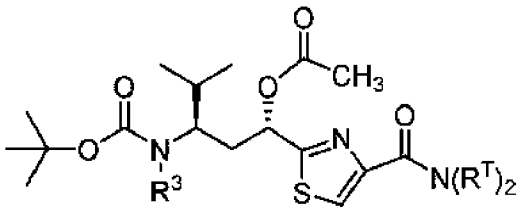
,

или композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **3a** или его соль или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **3a** или его соли, по существу свободной от соединения (*R, S*)-формулы **3a**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



,

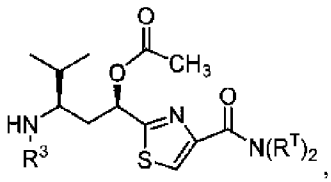
и по существу свободной от соединения (*S, R*)-формулы **3a**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



,

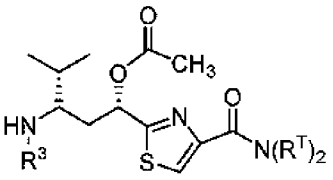
и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, в качестве основной оптической примеси;

(h) контактирование соединения (*R, R*)-формулы **3**, необязательно в форме соли, или его композиции с подходящим реагентом удаления защитной группы для получения соеднения (*R, R*)-формулы **4**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:



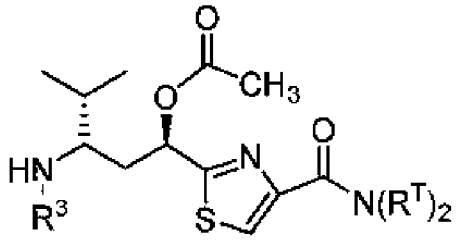
,

или композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы 4**a** или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **4a** в качестве преобладающего оптического изомера и необязательно содержащей в качестве оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **4a**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



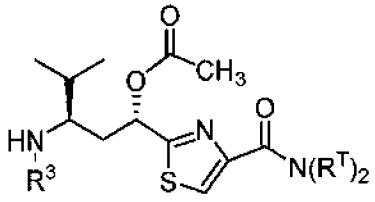
,

или композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **4a** или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **4a**, по существу свободной от соединения (*R, S*)-формулы **4a**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



,

и по существу свободной от соединения (*S, R*)-формулы **4a**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



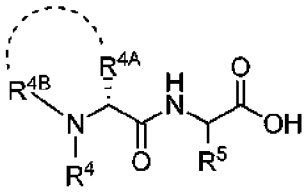
,

и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), предпочтительно содержащей соединение (*S, S*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, в качестве основной оптической примеси;

где переменные группы в соединении (*R, R*)-формулы **3a** и соединении (*R, R*)-формулы **4a** и их оптических изомерах принимают значения, определенные для формулы **C** и (*R, R*)-формулы **2a** и их соответствующих оптических изомеров; и

(i) контактирование соединения (*R, R*)-формулы **4a**, необязательно в форме соли, или его композиции в присутствии второго связывающего агента и необязательно в присутствии второго пространственно затрудненного основания с дипептидом (*R, S*)-**D1**-

D2, необязательно в форме соли, имеющим структуру:

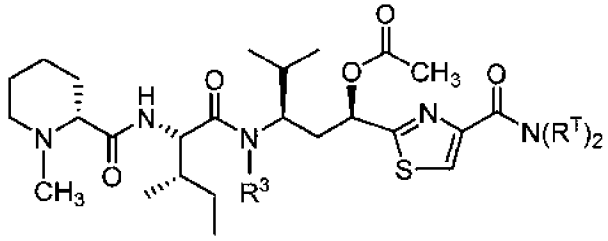


(*R,S*-**D1**-**D2**),

или контактирование указанного диастереомера или его композиции с активированным сложным эфиром дипептида, необязательно в присутствии второго пространственно затрудненного основания, где переменные группы дипептида принимают значения, определенные для (*R, R*)-формула **T1A**; и где указанное контактирование со вторым связывающим агентом или указанным активированным сложным эфиром дипептида обеспечивает получение соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1A**, необязательно в форме соли, или его композиции.

[0687] Среди этих более предпочтительных вариантов особенно предпочтительные варианты осуществления приводят к получению соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1A**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

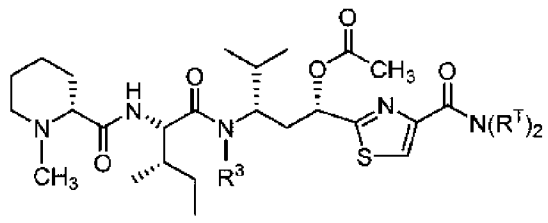
[0688]



[0689] где R^3 представляет собой метил, этил или пропил; один R^T представляет собой водород, а другой представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил,

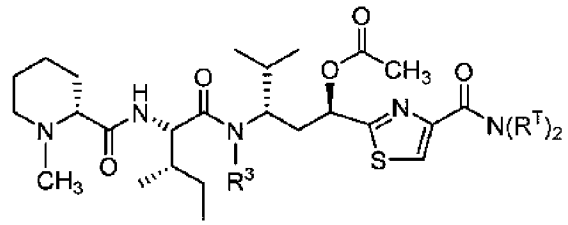
[0690] или особенно предпочтительные варианты изобретения приводят к получению композиции, содержащей соединение (*R, R*)-формулы **T1A**, необязательно в форме соли, в качестве преобладающего оптического изомера и содержащей в качестве оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **T1A**, необязательно в форме соли, имеющее структуру:

[0691]



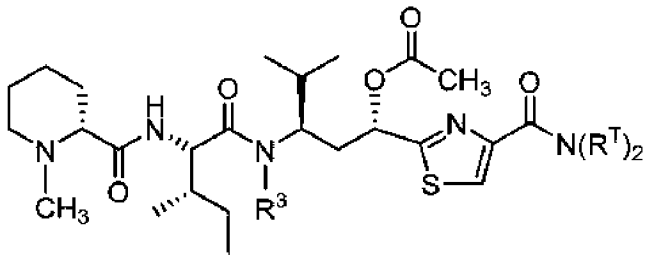
[0692] и/или по существу не содержащей в качестве оптических примесей соединения (*R, S*)-формулы **T1A** и соединения (*S, R*)-формулы **T1A**, каждое необязательно в форме соли, которые имеют структуры:

[0693]



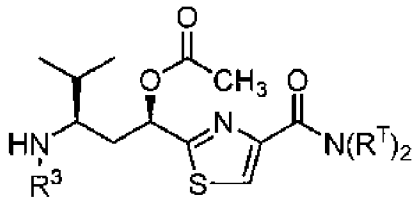
и

[0694]



[0695] соответственно, где соединение тубулизина (*R, R*)-формулы **T1A**, необязательно в форме соли, или его композицию получают контактированием промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **4a**, необязательно в форме соли, или его композиции, в которой соединение (*R, R*)-формулы **4a,** необязательно в форме соли, является преобладающим оптическим изомером, имеющим структуру:

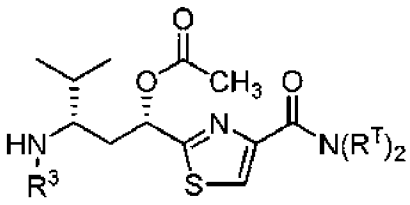
[0696]



,

[0697] и содержащей соединение (*S, S*)-формулы **4a** в качестве основной оптической примеси, если такие примеси присутствуют, которое имеет структуру:

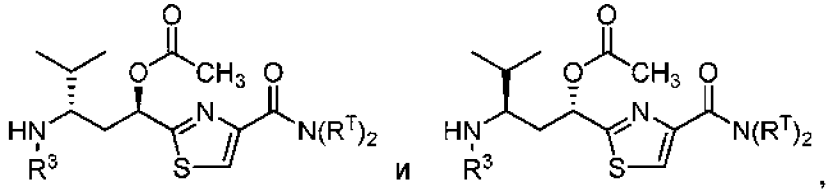
[0698]



,

[0699] и/или по существу свободной от соединения (*R, S*)-формулы **4a** и (*R, S*)-формулы **4a** в качестве оптических примесей, каждое необязательно в форме соли, которые имеют структуры:

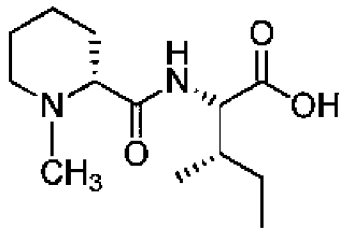
[0700]



,

[0701] соответственно, в присутствии второго связывающего агента и необязательно в присутствии второго пространственно затрудненного основания с дипептидом D-N-метилпипеколилизолейцин-OH, необязательно в форме соли, который имеет структуру:

[0702]



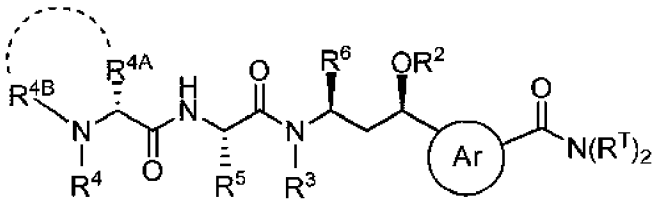
,

[0703] или его активированным сложным эфиром необязательно в присутствии второго пространственно затрудненного основания, где композицию (*R, R*)-формулы **4a** получают, как описано выше.

[0704] Для более предпочтительных вариантов осуществления, в любом из соединений (*R, R*)-формулы **2a**-**4a** и (*R, R*)-формулы **T1A** и их оптических изомерах R_3 представляет собой $-CH_3$.

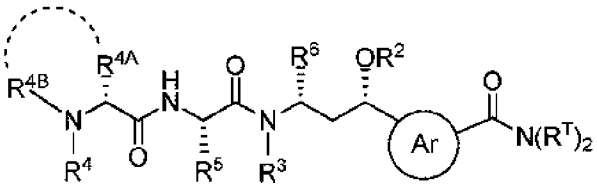
[0705] 2.3.4 Группа 9 вариантов осуществления изобретения

[0706] Еще одна группа вариантов осуществления настоящего изобретения относится к способам получения соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1B**, необязательно в форме соли, или композиции, включающей указанное соединение тубулизина или его соль или по существу состоящей из этого соединения тубулизина или его соли, имеющего структуру:



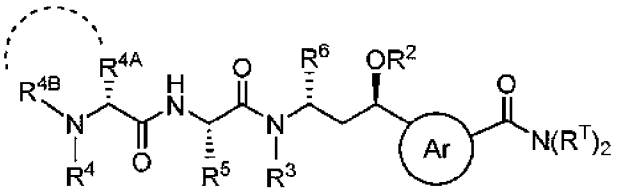
(*R,R*-**T1B**),

или его композиции, в которой соединение (*R, R*)-формулы **T1B** или его солевая форма является преобладающим оптическим изомером, и содержащей в качесте оптической примеси, необязательно в форме соли, соединение (*S, S*)-формулы **T1B**, которое имеет структуру:



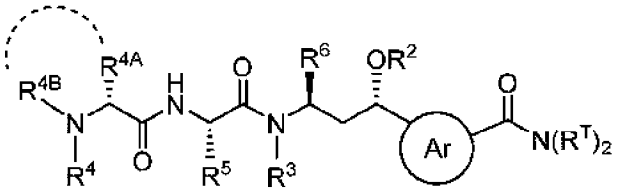
(*S,S*-**T1B**),

и в основном или по существу свободной от соединения (*R, S*)-формула **T1B** и соединения (*S, R*)-формулы **T1B** в качестве оптических примесей, каждое необязательно в форме соли, которые имеют структуры:



(*R,S*-**T1B**)

и



(*S,R*-**T1B**),

соответственно, где:

изогнутая пунктирная линия показывает дополнительную циклизацию;

R^2 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой $-CH_2OR^{20}$, где

R^{2C} представляет собой насыщенный C_1-C_8 алкил или ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный;

циклический фрагмент Ar представляет собой 5-членный гетероарилен, в котором указанные необходимые заместители в гетероарилене находятся в 1,3-положениях друг относительно друга с необязательным замещением в остальных положениях;

R^3 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, в частности метил, этил или пропил;

R^4, R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^{4A} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^{4B} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, или

R^{4A} и R^{4B} вместе с атомами, к которым они присоединены, как показано изогнутой пунктирной линии, образуют необязательно замещенный 5-, 6-, 7- или 8-членный азотсодержащий гетероциклил, предпочтительно 6-членный азотсодержащий гетероциклил;

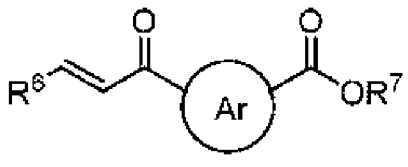
и один R^T представляет собой водород или необязательно замещенный алкил; а другой представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_6 гетероалкил,

где каждый необязательно замещенный C_1-C_6 алкил является независимо выбранным,

где соединение тубулизина включает соединение тубувалина, полученное любым из указанных выше способов «Группы 5 вариантов осуществления изобретения», в частности:

способом, включающим следующие стадии:

(a) контактирование промежуточного соединения тубувалина формулы **A**:

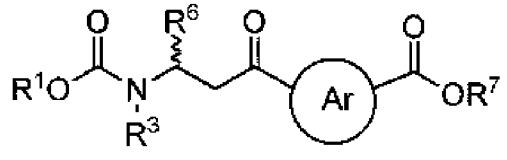


(A),

с карбаматным соединением формулы **B**:

$R^3NHC(=O)OR^1$ (**B**),

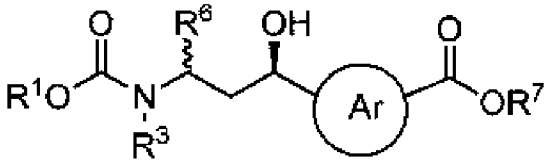
в подходящем растворителе в присутствии подходящего катализатора переходного металла (II), предпочтительно выбранного из группы, состоящей из катализатора Cu(II) и катализатора Pd (II), для получения энантиомерной смеси соединений тубувалина, каждое необязательно в форме соли, представленной формулой **AB**:



(AB);

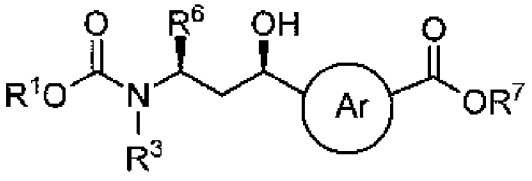
где переменные группы принимают значения, определенные для формулы **A** и формулы **B**, или композиции, включающей или по существу состоящей из этой смеси;

(b) контактирование смеси энантиомеров или его композиции формулы **AB** с подходящим восстановителем, где указанное контактирование с восстановителем приводит к образованию смеси диастереомеров или композиции, включающей или по существу состоящей из указанное смеси, представленной формулой *R*-**1a** :



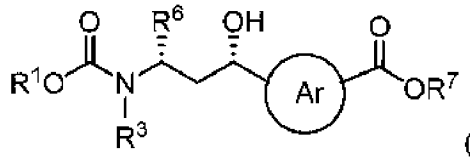
(*R*-1a);

(b') разделение диастереомеров, каждое необязательно в форме соли, для получения соединения тубувалина или композиции (*R, R*)-формулы **1a**, включающей указанное соединение или его соль или по существу состоящей из указанного соединения или его соли, имеющего структуру:



(*R,R*-1a)

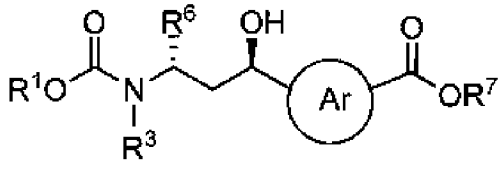
и необязательно содержащей в качестве оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



(*S,S*-**1a**)

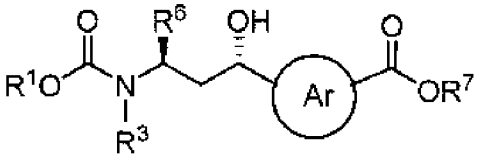
,

или композиции (*R, R*)-формулы **1a**, в основном или по существу свободной от соединения (*R, S*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



(*R,S*-**1a**),

и по существу или в основном свободной от соединения (*S, R*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:

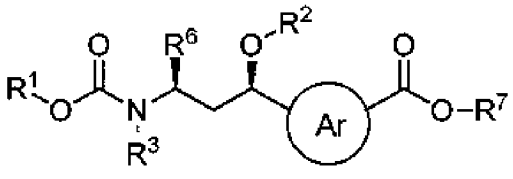


(*S,R*-**1a**),

и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **1a** в качестве основной оптической примеси,

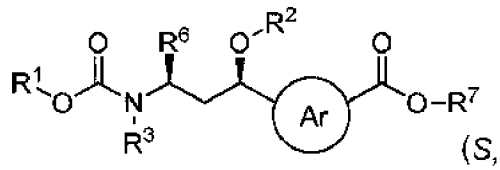
где переменные группы в соединении (*R, R*)-формулы **1a** или и его оптических изомерах принимают значения, определенные для формулы **AB**;

(e) контактирование соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, или композиции, включающей указанное соединение или его соль или по существу состоящей из этого соединения или его соли, с подходящим алкилирующим агентом для получения соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1b**, необязательно в форме соли, или композиции, включающей указанное соединение или по существу состоящей из этого соединения, имеющего структуру:



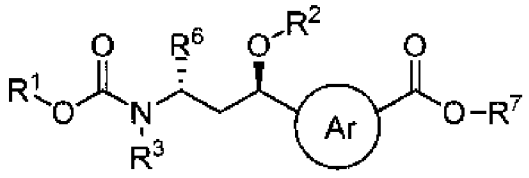
(*R,R*-**1b**),

и необязательно содержащей в качестве оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **1b**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



(*S,S*-**1b**),

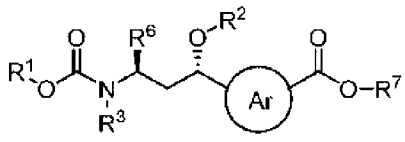
или композиции соединения (*R, R*)-формулы **1b,** в основном или по существу свободной от соединения (*R, S*)-формулы **1b**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:



(*R,S*-**1b**)

,

и в основном или по существу свободной от соединения (*S, R*)-формулы **1b**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:



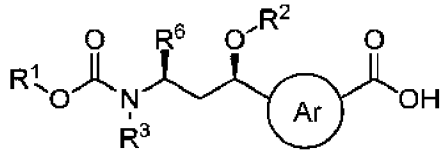
(*S,R*-**1b**)

,

и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (S, S)-формулы **1b** в качестве основной оптической примеси,

где R^2 в соединении (*R, R*)-формулы **1b** и его оптических изомеромах принимают значения, определенные для (*R, R*)-формула **T1B** и его соответствующих оптических изомеров, а остальные переменные группы принимают значения, определенные для соединения (*R, R*)-формулы **1a** и его соответствующих оптических изомеров;

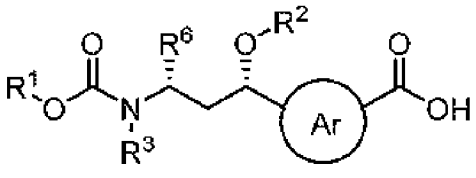
(f) контактирование соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1b**, необязательно в форме соли, или его композиции с подходящим реагентом гидролиза для получения соединения (*R, R*)-формулы **2b**, необязательно в форме соли, или композиции, включающей указанный оптический изомер или по существу состоящей из этого оптического изомера, который имеет структуру:



(*R,R*-**2b**)

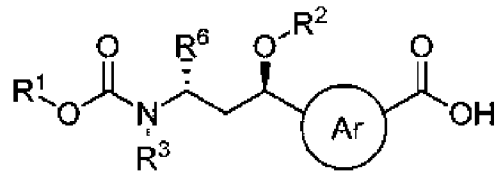
,

и необязательно содержащей в качестве оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **2b**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



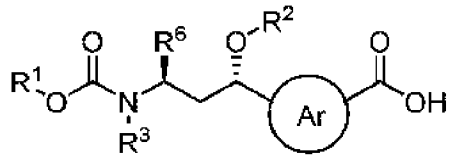
(*S,S*-**2b**),

или композиции (*R, R*)-формулы **2b**, в основном или по существу свободной от соединения (*R, S*)-формулы **2b**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



;

и в основном или по существу свободной от соединения (*S, R*)-формулы **2b**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:

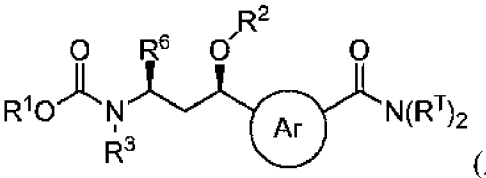


(*S,R*-**2b**)

,

и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащая соединение (*S, S*)-формулы **2b** в качестве основной оптической примеси,

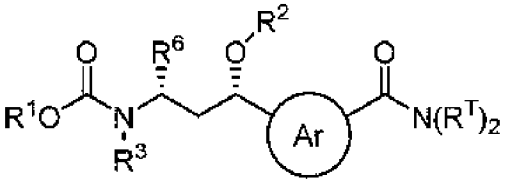
(g) контактирование диастереомера (*R, R*)-формулы **2b** или его композиции с соединением формулы **C** структуры $HN(R^T)_2$ в присутствии первого связывающего агента и необязательно в присутствии первого пространственно затрудненного основания, или контактирование соединения формулы с активированным сложным эфиром диастереомера (*R, R*)-формулы **2b**, необязательно в присутствии первого протранственно затрудненного основания для получения промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **3b**, необязательно в форме соли, или композиции, включающей указанное промежуточное соединение тубулизина или по существу состоящей из этого промежуточного соединения тубулизина, имеющего структуру:



(*R,R*-**3b**)

,

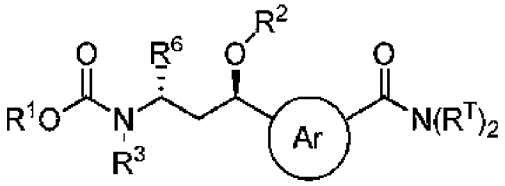
и необязательно содержащей в качестве оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **3b**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



(*S,S*-**3b**)

,

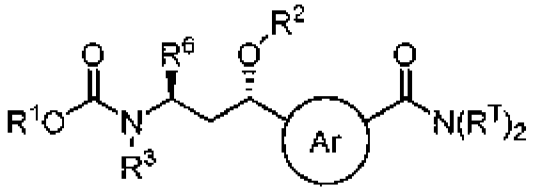
или композиции соединения (*R, R*)-формулы **3b**, в основном или по существу свободной от соединения (*R, S*)-формулы **3b**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:



(*R,S*-**3b**)

,

и в основном по существу свободной от соединения (*S, R*)-формулы **3b**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

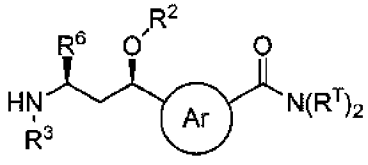


(*S,R*-**3b**)

,

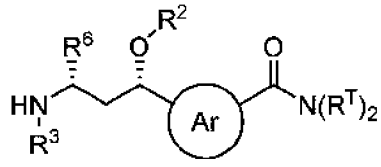
и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей соединение (*S, S*)-формулы **3b** в качестве основной оптической примеси;

(h) контактирование соединения (*R, R*)-формулы **3a**, необязательно в форме соли, или его композиции с подходящем реагентом удаления защитной группы для получения соединения (*R, R*)-формулы **4b**, необязательно в форме соли, или композиции, включающей указанное промежуточное соединение или по существу состоящей из этого промежуточного соединения тубулизина, имеющего структуру:



(*R,R*-**4b**),

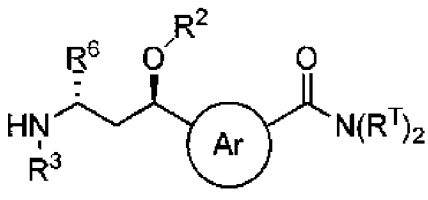
и необязательно содержащей в качестве оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **4b**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



(*S,S*-**4b**)

,

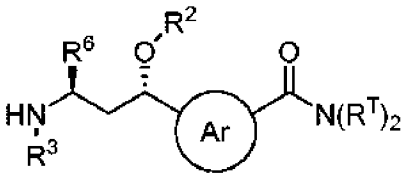
или композиции (*R, R*)-формулы **4b**, которая в основном или по существу свободной от соединения (*R, S*)-формулы **4b**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:



(*R,S*-**4b**)

,

и в основном или по существу свободной от соединения (*S, R*)-формулы **4b**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



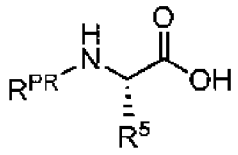
(*S,R*-**4b**)

,

где переменные группы соединения (*R, R*)-формулы **3b** и (*R, R*)-формулы **4b** и их

оптических изомеров принимают значения, определенные для формулы **C** и (*R, R*)-формулы **2b** и их соответствующих оптических изомеров;

(i) контактирование соединения (*R, R*)-формулы **4b**, необязательно в форме соли, или его композиции в присутствии второго связывающего агента и необязательно в присутствии подходящего второго пространственно затрудненного основания с защищенной аминокислотой, необязательно в форме соли, формулы S-**D2**, или контактирование с ее кактивированным сложным эфиром необязательно в присутствии подходящего второго пространственно затрудненного основани, где защищенная аминокислота формулы *S*-**D2** имеет структуру:

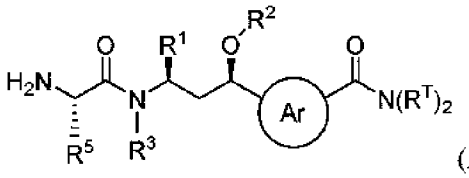


(*S*-**D2**)

,

где R^{PR} представляет собой защитную группу аминогруппы,

где указанное контактирование со вторым связывающим агентом или активированным сложным эфиром защищенной аминокислоты обеспечивает получение защищенного промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **5b**, необязательно в форме соли, или его композиции, которое после удаления защитной группы обеспечивает получения промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **6b**, не содержащего защитной группы, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

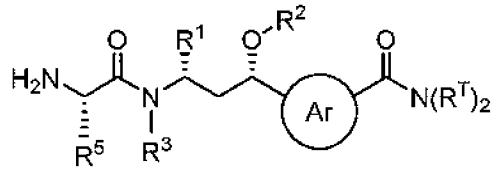


(*R,R*-**6b**)

,

где переменные группы в соединениях (*R, R*)-формулы **5b** и (*R, R*)-формулы **6b** и их соответствующих оптических изомерах принимают значения, определенные для формулы **4b** и соответствующих оптических изомеров формулы **T1B,**

или обеспечивает получение композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **6a** или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **6a**, необязательно в форме соли, в качестве преобладающего оптического изомера, необязательно содержащей в качестве основной оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **6b**, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:

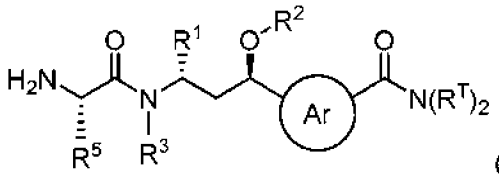


(*S,S*-**6b**)

,

или композиции, включающей или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **6b** или его соли, в основном или по существу свободной от диастереомера (*R, S*)-

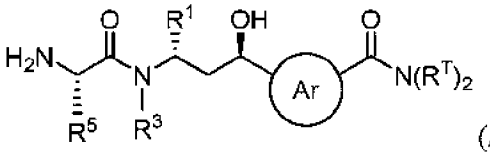
формулы **6b**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:



(*R,S*-**6b**)

,

и диастереомера (*S, R*)-формулы **6b**, необязательно в форме соли, который имеет структуру:



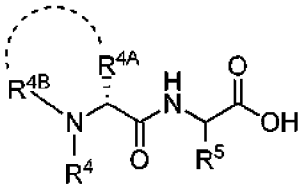
(*S,R*-**6b**)

,

и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей в качестве оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **6b**, необязательно в форме соли, или

после стадии (h) следует стадия (i'):

(i') контактирование соединения (*R, R*)-формулы **4b**, необязательно в форме соли, или его композиции в присутствии второго связывающего агента и необязательно в присутствии второго пространственно затрудненного основания с дипептидом (*R, S*)-**D1-D2**, необязательно в форме соли, имеющим структуру:



(*R,S*-**D1-D2**),

или контактирование соединения (*R, R*)-формулы **4b** или его композиции с активированным сложным эфиром дипептида необязательно в присутствии второго пространственно затрудненного основания, где переменные группы дипептида принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **T1B**; и

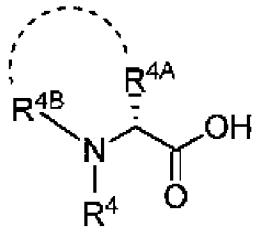
где указанное контактирование второго связывающего агента с дипептидом или активированным сложным эфиром дипептида обеспечивает получение соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1B**, необязательно в форме соли, или их композиции.

[0707] В некоторых предпочтительных вариантах осуществления стадия (i') обеспечивает получение композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **T1B** или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **T1B**, или стадия (i') обеспечивает получение композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **6b** или по существу состоящей из соединения (*R, R*)-формулы **6b**, где композиция по существу сохраняет оптическую чистоту композиции (*R, R*)-формулы **1a**, полученной на стадии (b'), (*R, R*)-формулы **1b**, полученной на стадии (c), (*R, R*)-формулы **2b,** полученной на стадии (g), (*R, R*)-формулы **3b,** полученной на стадии (g), (*R, R*)-формулы **4b** полученной на стадии (h), или

(*R, R*)-формулы 6b, полученной на стадии (i).

[0708] В некоторых из этих вариантов осуществления, обеспечивающих получение промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **6b**, необязательно в форме соли, или его композиции, соединение тубулизина (*R, R*)-формулы **T1B**, необязательно в форме соли, или его композицию получают контактированием промежуточного соединения тубулизина или его композиции с кислотой, содержащей аминогруппу, формулы *R*-**D1** или ее солью, имеющей структуру:

[0709]



(*R*-**D1**),

[0710] в присутствии третьего связывающего агента и необязательно в присутствии третьего пространственно затрудненного основания, или контактированием промежуточного соединения тубулизина с активированным сложным эфиром кислоты, содержащей аминогруппу, необязательно в присутствии третьего подходящего пространственно затрудненного основания, где переменные группы принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **T1B**,

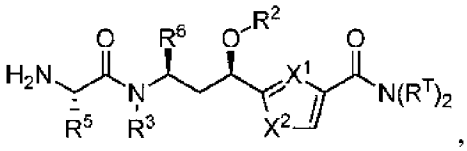
[0711] где в предпочтительных вариантах осуществления оптическая чистота композиции (*R, R*)-формулы **6b** в основном или по существу сохраняется в композиции (*R, R*)-формулы **T1A,** полученной таким образом.

[0712] Предпочтительные варианты осуществления промежуточных соединений тубувалина формулы **A** и формулы **AB** и соединений тубувалина формулы *R*-**1a**, формулы *R*-**1b** и (R), *R*-формулы **2b** и их оптических изомеров представляют собой варианты, описанные выше в разделе «Группа 5 вариантов осуществления изобретения».

[0713] Соответственно, в предпочтительных вариантах осуществления в промежуточных соединениях тубулизина (*R, R*)-формулы **3b**, (*R, R*)-формулы **4b**, (*R, R*)-формулы **5b** и (*R, R*)-формулы **6b** и их оптических изомеров в стадиях (g)-(i) и соединении тубулизина формулы **T1B** стадии (i') циклический фрагмент Ar представляет собой C_5 гетероарилен, необязательно в форме соли, включая, но без ограничения, C_5 гетероарилен, родственный тиазолу, изоксазолу, пиразолу или имидазолу в качестве исходного гетероцикла.

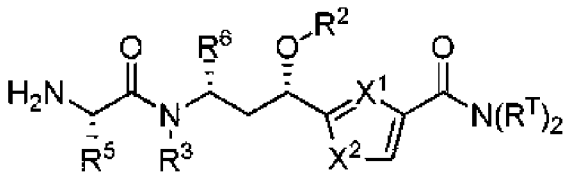
[0714] Таким образом, один предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к способу получения промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **6b**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

[0715]



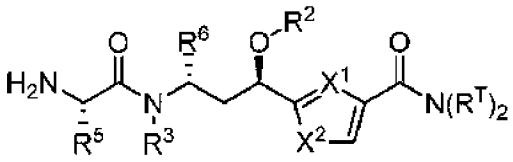
[0716] или его композиции, в которой соединение (*R, R*)-формулы **6b** является преобладающим оптическим изомером и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), которая содержит соединение (*S, S*)-формулы **6b**, необязательно в форме соли, в качестве основной оптической примеси, имеющее структуру:

[0717]



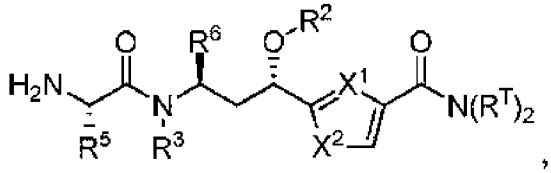
[0718] и/или которая по существу свободна от соединения (*R, S*)-формулы **6b** и соединения (*S, R*)-формулы **6b** в качестве оптических примесей, каждое необязательно в форме соли, имеющих структуру:

[0719]



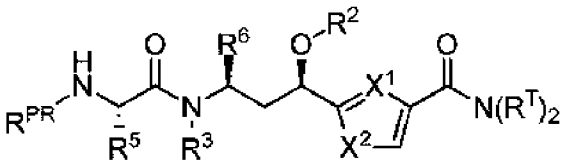
и

[0720]



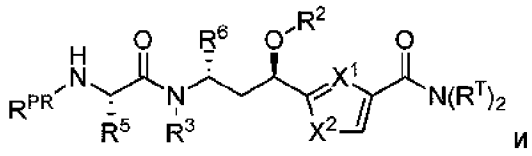
[0721] соответственно, где указанный способ дополнительно включает стадию удаления защитной группы из соединения (*R, R*)-формулы **5b**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

[0722]



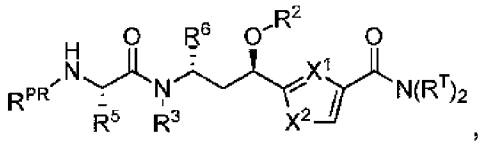
[0723] или его композиции, в которой соединение (*R, R*)-формулы **5b** представляет собой преобладающий оптический изомер, и/или композиции, по существу свободной от соединения (*R, S*)-формулы **5b** и соединения (*S, R*)-формулы **5b,** необязательно в форме соли, в качестве оптических примесей, имеющих структуры

[0724]



и

[0725]



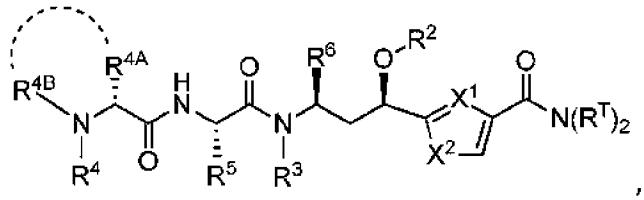
,

соответственно,

[0726] где R^{PR} представляет собой подходящую защитную группу аминогруппы, и остальные переменные группы соединений (*R, R*)-формулы **5b** и (*R, R*)-формулы **6b** и их оптических изомеров принимают значения, определенные для соответствующих оптических изомеров соединения формулы **4b**, описанных в настоящем документе, и определенные выше в этой группе вариантов осуществления изобретения.

[0727] Еще один предпочтительный варианте осуществления изобретения относится к способу получения соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1B**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

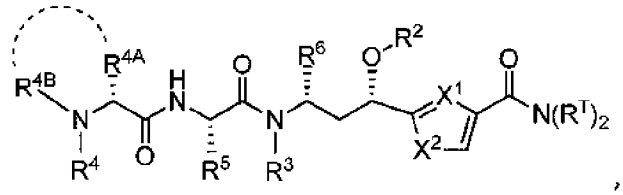
[0728]



,

[0729] или его композиции, в которой соединение (*R, R*)-формулы **T1B** является преобладающим оптическим изомером и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), которая содержит соединение (*S, S*)-формулы **T1A** или его соль в качестве основной оптической примеси, имеющей структуру:

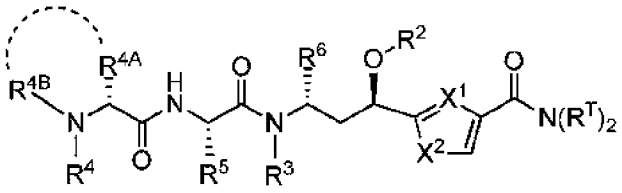
[0730]



,

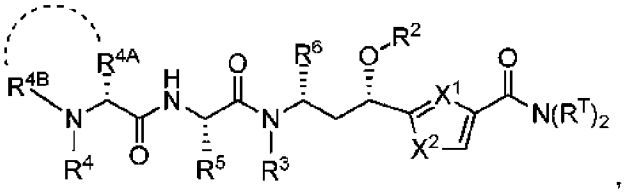
[0731] и которая по существу свободна от соединения (*R, S*)-формулы **T1B** и соединения (*S, R*)-формулы **T1B** в качестве оптических примесей, каждое необязательно в форме соли, имеющих структуры

[0732]



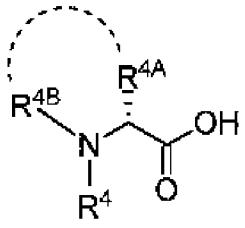
[0733] и

[0734]



[0735] соответственно, где соединение тубулизина (*R, R*)-формулы **T1B** или его композицию получают контактированием промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **6b**, необязательно в форме соли, или его композиции в присутствии третьего агента связывания с кислотой, содержащей аминогруппу, необязательно в форме соли, имеющей структуру формулы R-**D1**:

[0736]

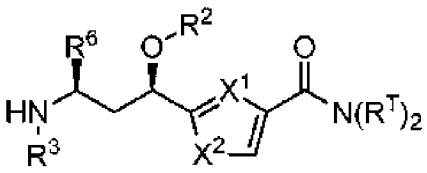


(*R*-**D1**),

[0737] или контактированием промежуточного соединения (*R, R*)-формулы **6b** или его композиции с активированным сложным эфиром указанной кислоты, содержащей аминогруппу, где соединение формулы *R*-**D1** предпочтительно представляет собой D-N-метилпипеколиновую кислоту, необязательно в форме соли, или ее активированный сложный эфир,

[0738] или соединение (*R, R*)-формулы **T1B** получают контактированием промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **4b**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

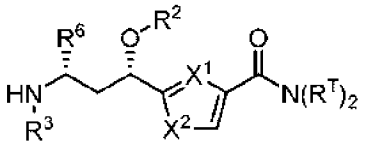
[0739]



[0740] или его композиции, в которой соединение (*R, R*)-формулы **4b** является преобладающим оптическим изомером и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), которая содержит соединение (*S, S*)-формулы **4b**, необязательно в форме соли,

в качестве основной оптической примеси, имеющее структуру:

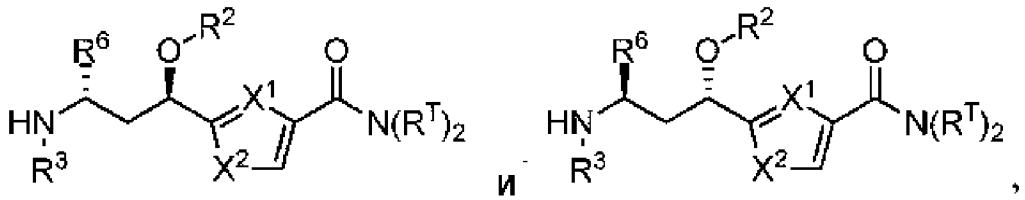
[0741]



,

[0742] и/или которая по существу свободна от соединения (*R, S*)-формулы **4b** и соединения (*S, R*)-формулы **4b** в качестве оптических примесей, каждое необязательно в форме соли, которые имеют структуру:

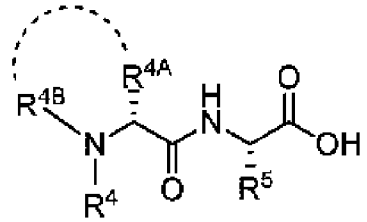
[0743]



,

[0744] соответственно, в присутствии второго связывающего агента с дипептидом (*R, S*)-**D1-D2** структуры:

[0745]



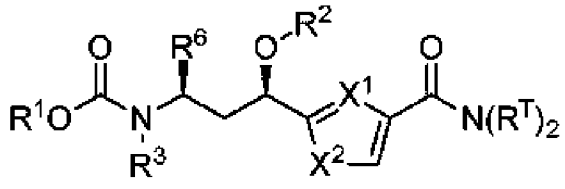
,

[0746] необязательно в форме соли, или контактированием соединения (*R, R*)-формулы **4b** с активированным сложным эфиром указанного дипептида,

[0747] где соединение (*R, R*)-формулы **5b** или его композицию получают из вышеупомянутого соединения (*R, R*)-формулы **4b** или его композиции,

[0748] где соединение (*R, R*)-формулы **4b** или его композицию получают удалением защитной группы из соединения (*R, R*)-формулы **3b**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

[0749]

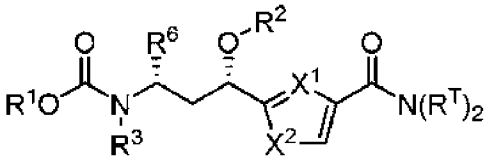


,

[0750] или его композиции, в которой соединение (*R, R*)-формулы **3b** является преобладающим оптическим изомером и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), которая содержит соединение (*S, S*)-формулы **3b** в качестве основной

оптической примеси, имеющее структуру:

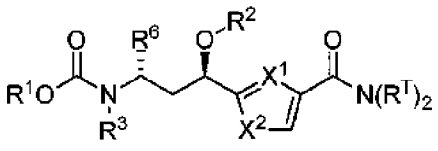
[0751]



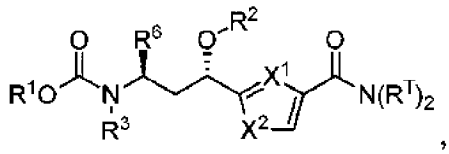
,

[0752] и/или которая по существу свободна от соединения (*R, S*)-формулы **3a** и соединения (*R, S*)-формулы **3a** в качестве оптических примесей, необязательно в форме солей, имеющих следующие структуры:

[0753]



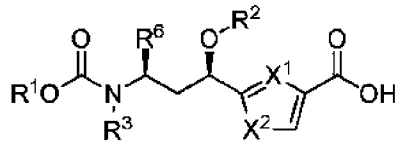
и



,

[0754] которую, в свою очередь, получают контактированием в присутствии первого связывающего агента соединения формулы **C** структуры $HN(R^T)_2$, где каждый R^T принимает значения, определенные для соединения формулы **T1B,** или его соли, с соединением тубувалина (*R, R*)-формулы **2b**, необязательно в форме соли, или контактированием соединения формулы **C** с активированным эфиром соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2b,** где соединение (*R, R*)-формулы **2b**, имеет структуру:

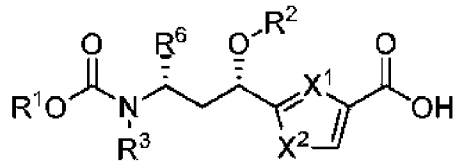
[0755]



,

[0756] или с композицией, содержащей соединение (*R, R*)-формулы **2b** в качестве преобладающего оптического изомера и его энантиомер (*S, S*)-формулы **2b** в качестве основной оптичемкой примеси изомера, необязательно в форме соли, имеющий структуру:

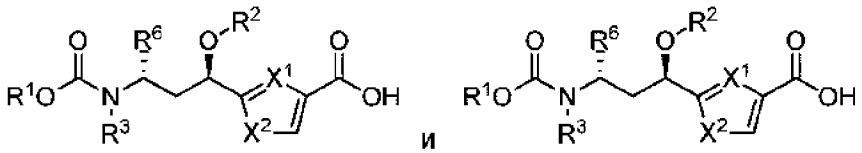
[0757]



,

[0758] и/или по существу свободной от оптических изомерных примесей (*R, S*)-формулы **2b** и (*S, R*)-формулы **2b**, каждое необязательно в форме соли, имеющих структуры:

[0759]

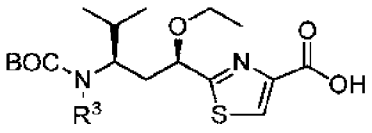


[0760] соответственно, где соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **2b** получают в соответствии со способом «Группы 5 вариантов осуществления изобретения»; и

[0761] где в каждой из этих структур соединений тубулизина и тубувалина и их промежуточных соединений X^1 представляет собой =N- и X^2 представляет собой S, O или $N(R^{X2})$-, или X^1 представляет собой $=C(R^{X1})$- и X^2 представляет NR^{X2}, где R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_1-C_4 алкила, предпочтительно из группы, состоящей из -H, $-CH_3$ и $-CH_2CH_3$. В предпочтительных вариантах осуществления циклический фрагмент Ar представляет собой тиазол-1,3-диил.

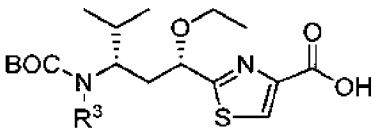
[0762] В более предпочтительных вариантах осуществления композиция формулы **2b** включает соединение (*R, R*)-формулы **2b** или по существу состоит из соединения (*R, R*)-формулы **2b**, необязательно в форме соли, в качестве преобладающего оптического изомера, имеющего структуру:

[0763]



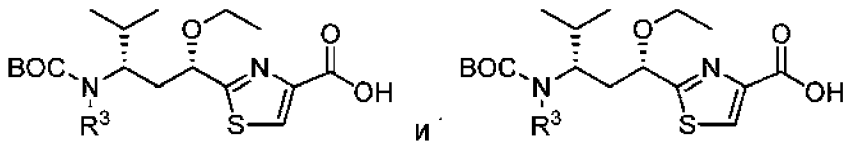
[0764] и содержит соединение (*S, S*)-формулы **2b** в качестве основной оптической примеси, необязательно в форме соли,

[0765]



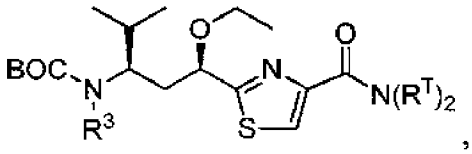
[0766] и по существу свободна от соединений (*R, S*)-формулы **2b** и (*S, R*)-формулы **2b** в качестве оптических примесей, необязательно в форме соли, имеющих структуры:

[0767]



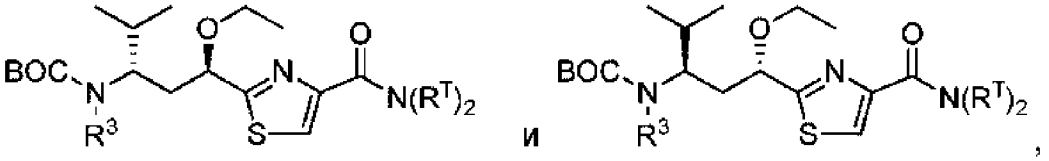
[0768] так что указанное контактирование первого связывающего агента или активированного сложного эфира обеспечивает получение композиции формулы **3b**, содержащей соединение (*R, R*)-формулы **3b** в качестве преобладающего оптического изомера, имеющее структуру:

[0769]



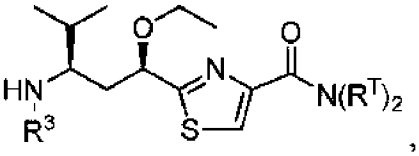
[0770] и содержащей соединение (*S, S*)-формулы **3b** в качестве основной оптической примеси и по существу свободной от соединений (*R, S*)-формулы **3b** и (*S, R*)-формулы **3b** в качестве оптических примесей**,** имеющих структуры:

[0771]



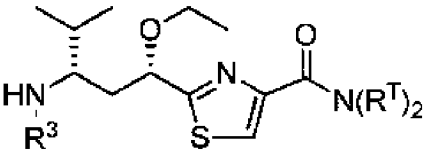
[0772] соответственно, и композиция формулы **4b** со стадии удаления защитной группы из соединения формулы **3b** или его композиции включает соединения (*R, R*)-формулы **4b** или по существу состоит из соединения (*R, R*)-формулы **4b** в качестве основного оптического изомера, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

[0773]



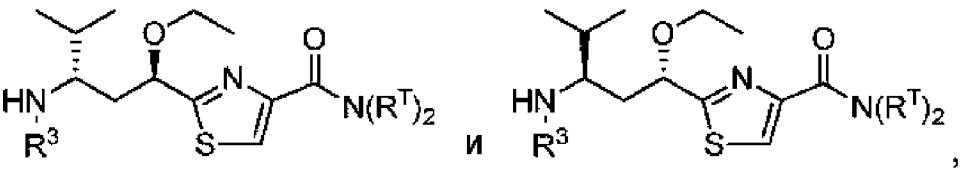
[0774] и содержит соединение (*S, S*)-формулы **4b** в качестве основной оптической примеси, необязательно в форме соли, имеющей структуру:

[0775]



[0776] и/или по существу свободна от соединений (*R, S*)-формулы **4b** и (*S, R*)-формулы **4b** в качестве оптической примеси, необязательно в форме соли, имеющих структуры:

[0777]

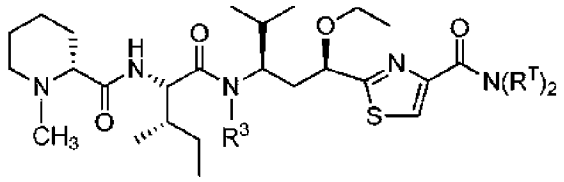


соответственно.

[0778] Среди этих предпочтительных вариантов осуществления изобретения

особенно предпочтительные варианты осуществления относятся к получению соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1B**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

[0779]

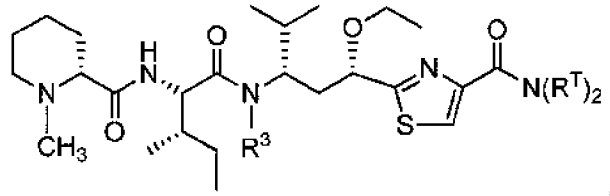


,

[0780] где R^3 представляет собой метил, этил или пропил; один R^T представляет собой водород, а другой представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил,

[0781] или его композиции, в которой соединение (*R, R*)-формулы **T1B** является преобладающим оптическим изомером и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), которая содержит в качестве оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **T1B**, имеющее структуру:

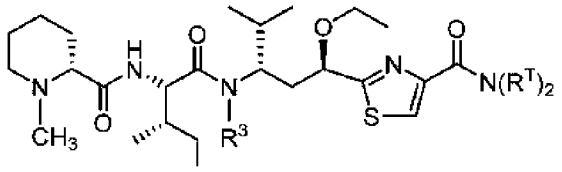
[0782]



,

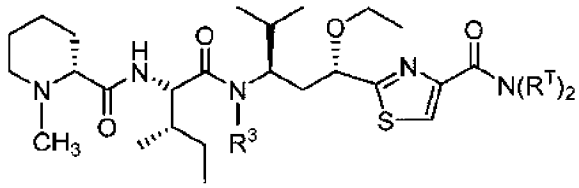
[0783] или его соль, и/или по существу свободна от соединений (*R, S*)-формулы **T1B** и (*R, S*)-формулы **T1B**, необязательно в форме соли, в качестве оптических примесей, имеющих структуры:

[0784]



и

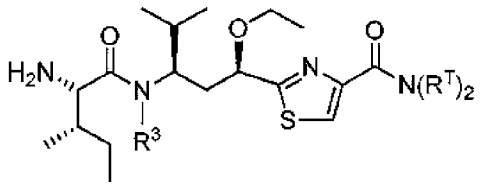
[0785]



,

[0786] соответственно, где соединение тубулизина (*R, R*)-формулы **T1B** или его композицию получают контактированием соединения (*R, R*)-формулы **6b**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

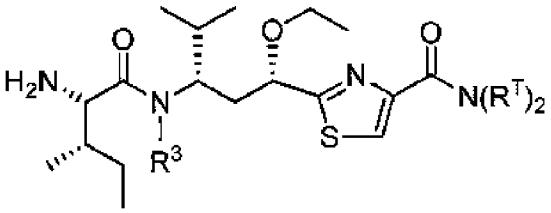
[0787]



,

[0788] или его композиции, в которой (*R, R*)-формулы **6b** является преобладающим оптическим изомером и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), которая содержит в качестве оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **6b**, необязательно в форме соли, имеющее структуру:

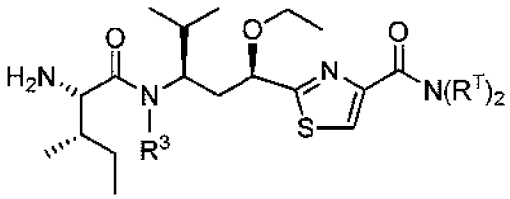
[0789]



,

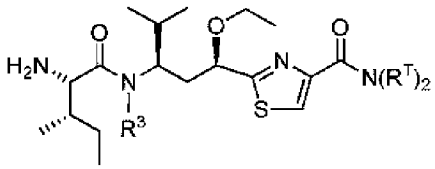
[0790] и/или по существу свободна от соединений (*R, S*)-формулы **6b** и (*R, S*)-формулы **6b** в качестве оптических примесей**,** имеющих структуры:

[0791]



и

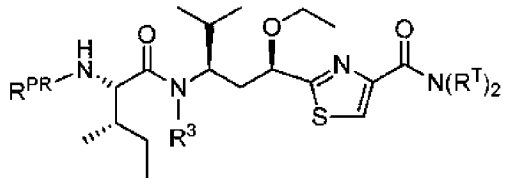
[0792]



,

[0793] с D-N-метилпипеколиновой кислотой в присутствии третьего агента связывания или контактированием промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **6b** или его композиции с активированным сложным эфиром D-N-метилпипеколиновой кислоты, где промежуточное соединение тубулизина (*R, R*)-формулы **6b** или его композицию получают удалением защитной группы из соединения (*R, R*)-формулы **5b**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

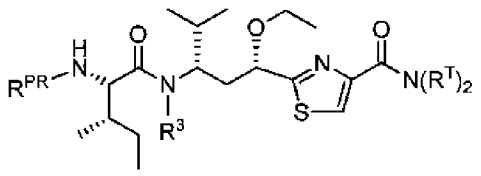
[0794]



,

[0795] или его композиции, в которой соединение (*R, R*)-формулы **5b** является преобладающим оптическим изомером и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), которая содержит в качестве оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **5b**, необязательно в форме соли, имеющее структуру:

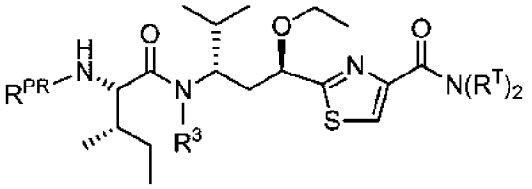
[0796]



,

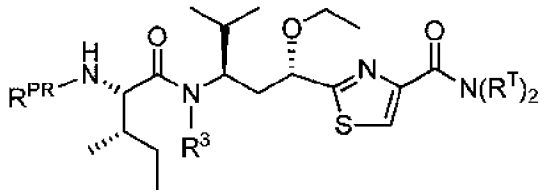
[0797] и/или по существу свободна от оптических примесей (*R, S*)-формулы **5b** и (*R, S*)-формулы **5b**, необязательно в форме соли, имеющих структуры:

[0798]



и

[0799]

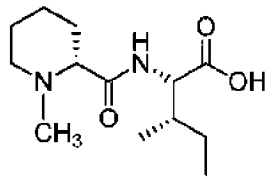


,

[0800] соответственно, где промежуточное соединение тубулизина (*R, R*)-формулы **5b** или его композицию получают контактированием соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **4b** или его композиции, как описано выше, с подходящей N-защищенной аминокислотой Ile-OH в присутствии первого связывающего агента или контактированием с активированным сложным эфиром указанной N-защищенной аминокислоты, или

[0801] соединение (*R, R*)-формулы **T1B** или его композицию получают контактированием соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **4b** или его композиции, которые описаны выше, в присутствии второго связывающего агента с дипептидом D-N-метилпипеколилизолейцин-OH, необязательно в форм соли, который имеет структуру:

[0802]



,

[0803] или контактированием тубувалина (*R, R*)-формулы **4b** или его композиции с активированным сложным эфиром дипептида.

[0804] В особенно предпочтительных вариантах осуществления изобретения

тубувалин (*R, R*)-формулы **2b** или его композицию получают в соответствии с вариантом осуществления изобретения из «Группы 5 вариантов осуществления изобретения», и в других особенно предпочтительных вариантах осуществления «Группы 9 вариантов осуществления» для любого из соединений формул **2b-6b** и формулы **T1B** R_3 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CH_2CH_3$.

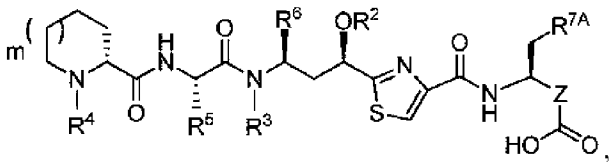
[0805] В любом из способов, описанных выше, подходящие первый, второй и третий связывающие агенты являются независимо выбранными из группы, состоящей гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (EDC·HCl), 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолина (EEDQ), гексафторфосфата (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения (COMU), гидрохлорида/N-гидроксисукцинимида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида, гексафторфосфата O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония (HATU), дифенилфосфорилазида (DPPA), тетрафторбората хлор-N,N,N',N'-бис(тетраметилен)формамидиния, гексафторфосфата фтор-N,N,N',N'-бис(тетраметилен)формамидиния, N,N'-дициклогексилкарбодиимида, гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида, 1,1'-карбонилдиимидазола, тетрафторбората 2-хлор-1,3-диметилимидазолидиния, гексафторфосфата (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония, гексафторфосфата O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'тетраметилурония, йодида 2-хлор-1-метилпиридиния и ангидрида пропилфосфоновой кислоты. Предпочтительно, связывающий агент независимо выбран из группы, состоящей из HATU и COMU.

[0806] Предпочтительно, в любом способе групп вариантов осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой трет-бутил, и реагент удаления защитной группы представляет собой кислоту, выбранную из группы, состоящей из соляной кислоты и трифторуксусной кислоты, и более предпочтительно реагент удаления защитной группы представляет собой трифторуксусную кислота.

[0807] Особенно предпочтительные $-N(R^T)_2$ фрагменты для любого варианта осуществления из «Группы 6 вариантов осуществления изобретения», «Группы 7 вариантов осуществления изобретения», «Группы 8 вариантов осуществление изобретения» или «Группы 9 вариантов осуществления изобретения» являются фрагменты, в которых один R^T представляет собой водород, а другой представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил или ненасыщенный C_3-C_6 алкил, замещенный функциональной группой карбоновой кислоты и необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный C_5-C_6 гетероарил.

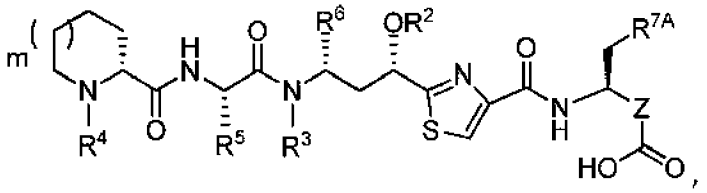
[0808] Соответственно, в особенно предпочтительных вариантах осуществления «Группы 6 вариантов осуществления изобретения», «Группы 7 вариантов осуществления изобретения», «Группы 8 вариантов осуществления изобретения» или «Группы 9 вариантов осуществления изобретения» описанные способы применяются для получения соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1**, необязательно в форме соли, имеющего структуру

[0809]



[0810] или композиции, включающей указанное соединение или по существу состоящей из указанного соединения, в которой соединение тубулизина (*R, R*)-формулы **T1** является преобладающим оптическим изомером и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), которая содержит в качестве основной оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **T**, или его соль, которое имеет структуру:

[0811]

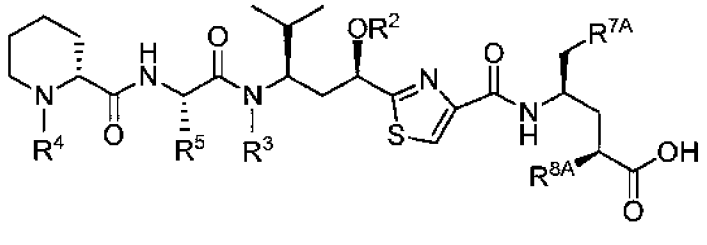


[0812] где переменные группы принимают значения, определенные для преобладающего оптического изомера (*R, R*)-формулы **T1**, где

[0813] нижний индекс m равен 0 или 1; R^2 представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил, или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой -C(O)R^{2B}, где R^{2B} представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил или ненасыщенный C_3-C_8 алкил; R^3, R^4 и R^5 независимо друг от друга представляют собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил; Z представляет собой необязательно замещенный C_1-C_4 алкилен или необязательно замещенный C_2-C_6 алкенилен; и R^{7A} представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный C_5-C_6-гетероарил.

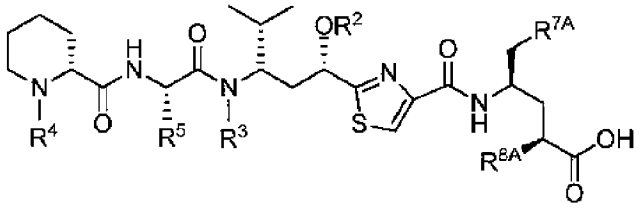
[0814] В некоторых из этих особенно предпочтительных вариантов осуществления способы по настоящему изобретению используются для получения соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

[0815]



[0816] или композиции, включающей соединение тубулизира (*R, R*)-формулы **T1** или по существу состоящей указанного соединения тубулинаа (*R, R*)-формулы **T1** в качестве преобладающего оптического изомера и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей в качестве основной оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **T1** или его соль, которое имеет структуру:

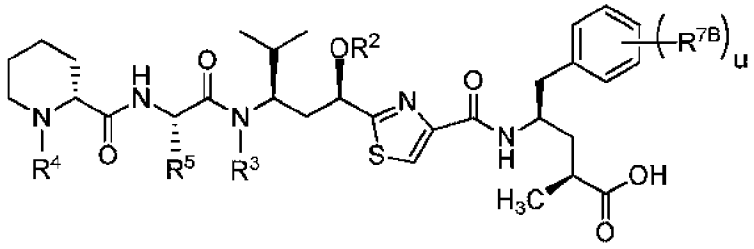
[0817]



[0818] где R^{7A} представляет собой необязательно замещенный фенил; и R^8 представляет собой водород или C_1-C_4 алкил, и остальные переменные группы принимают значения, определенные выше.

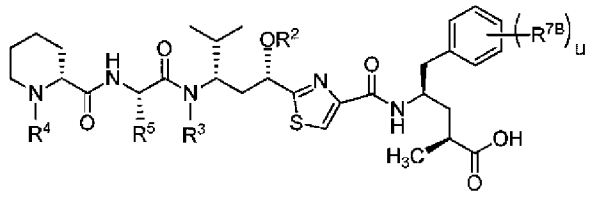
[0819] В других особенно предпочтительных вариантах осуществления изобретения способы по настоящему изобретению используются для получения соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

[0820]



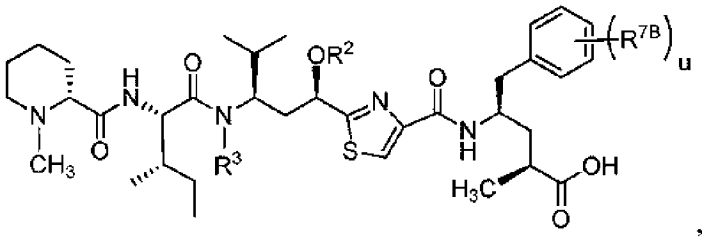
[0821] или композиции, включающей соединение тубулизина (*R, R*)-формулы **T1** или по существу состоящей из соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1,** которое вляется преобладающим оптическим изомером, и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей в качестве основной оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **T1** или его соль, имеющее структуру:

[0822]



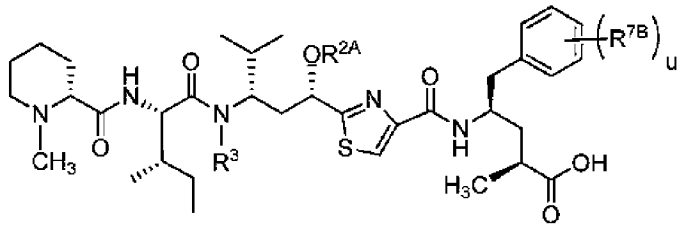
[0823] где нижний индекс u, показывающий количество R^{7B} заместителей, равен 0, 1, 2 или 3; каждый R^{7B}, когда присутствует, независимо выбран из O-связанного заместителя.

[0824] В еще более предпочтительных вариантах осуществления способы по настоящему изобретению используются для получения соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:



[0825] или композиции, включающей соединение тубулизина (*R, R*)-формулы **T1** или по существу состоящей из соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1,** который является преобладающим оптическим изомером, и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей в качестве основной оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **T1** или его соль, которое имеет структуру:

[0826]

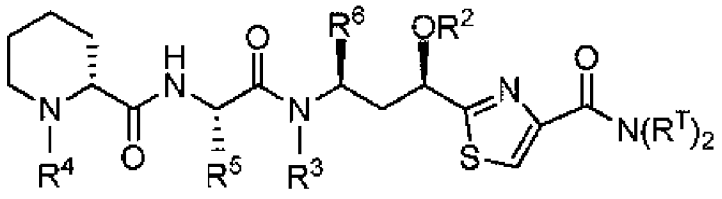


,

[0827] где нижний индекс u равен 0, 1 или 2; R^3 представляет собой метил, этил, пропил, $-CH_2-OC(O)R^{3A}$, $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ или $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$, где R^{3A} представляет собой C_1-C_6 алкил, R^{3B} представляет собой H или C_1-C_6 алкил, выбранный независимо от R^{3A}; и каждый из R^{7B}, когда они присутствуют, независимо выбран из -OH или $-OCH_3$.

[0828] В других особенно предпочтительных вариантах осуществления способы по настоящему изобретению используются для получения соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

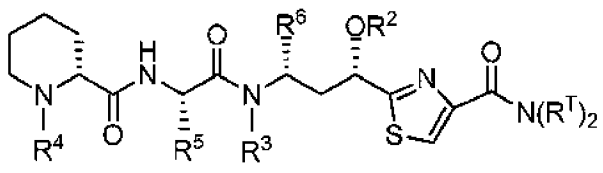
[0829]



,

[0830] или композиции, включающей включающей соединение тубулизина (*R, R*)-формулы **T1** или по существу состоящей из соединения тубулизина (*R, R*)-формула **T1,** который является преобладающий оптическим изомером, и, если присутствует(ют) оптическая(ие) примесь(и), содержащей в качестве основной оптической примеси соединение (*S, S*)-формулы **T1** или его соль, имеющее структуру:

[0831]



,

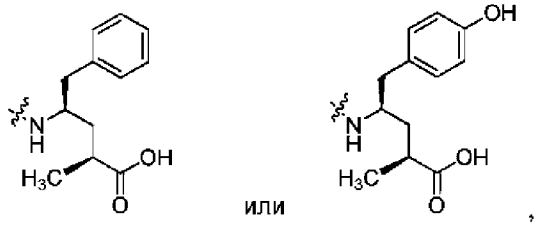
[0832] где R^2 представляет собой ненасыщенный C_1-C_6 алкил, или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой $-C(O)R^{2B}$, где R^{2B} представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил или ненасыщенный C_3-C_8 алкил; R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил; R^4 представляет собой метил; R^5 и R^6 представляют собой алкильные остатки боковых цепей

природных или не существующих в природе гидрофобных аминокислот, предпочтительно природных аминокислот; и

[0833] фрагмент $-N(R^T)_2$ представляет собой $-NH(C_1-C_6$ алкил), необязательно замещенный группой $-CO_2H$, или его сложный эфир, или необязательно замещенным фенилом, или представляет собой $-N(C_1-C_6$ алкил$)_2$, где один и только один C_1-C_6 алкил необязательно замещен группой $-CO_2H$, или его сложный эфир, или замещен необязательно замещенным фенилом, в частности $-NH(CH_3)$, $-NHCH_2CH_2Ph$ и $-NHCH_2-CO_2H$, $-NHCH_2CH_2CO_2H$ и $-NHCH_2CH_2CH_2CO_2H$, или

[0834] фрагмент $-N(R^T)_2$ имеет структуру:

[0835]

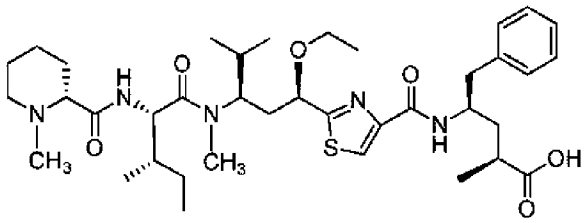


,

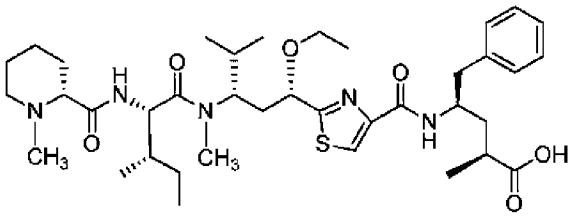
[0836] или его соль.

[0837] В одном из вариантов осуществления (*R, R*)-формулы **T1** и (*S, S*)-формулы **T1** R^2 представляет собой $-CH_2-CH=CH_2$.

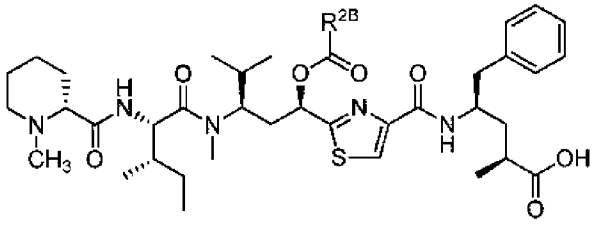
[0838] В особенно предпочтительных вариантах осуществления изобретения соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1** и (*S, S*)-формулы **T1** имеют структуры:



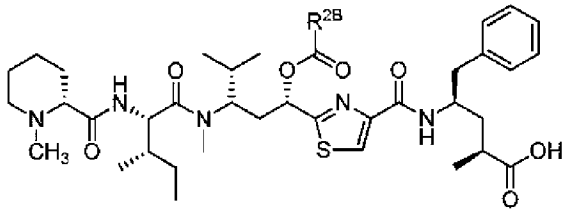
и



или



и



,

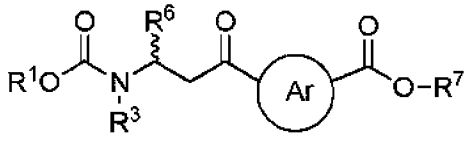
[0839] где R^{2B} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ или $-CH_2C(CH_3)_3$, в частности $-CH_3$.

[0840] 3.1 Нумерованные варианты осуществления изобретения

[0841] Представленные далее нумерованные варианты осуществления изобретения описывают различные неограничивающие аспекты настоящего изобретения.

[0842] 1. Способ получения промежуточного соединения тубувалина формулы **AB**:

[0843]



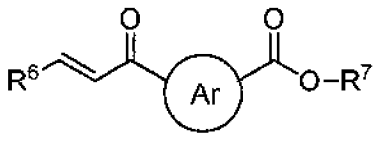
(AB),

[0844] или смеси энантиомеров или композиции, включающей указанное промежуточное соединение или энантиомерную смесь или по существу состоящей из указанного промежуточного соединения или указанной энантиомерной смеси, необязательно в форме соли, где Ar круг представляет собой 1,3-фенилен или 5- или 6-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях; R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9- флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота; R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил; R^6 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил; и R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7-O- образует подходящую защитную группу для группы карбоновой кислоты,

где указанный способ включает в себя стадию

[0845] (a) контактирования соединения формулы **A**:

[0846]



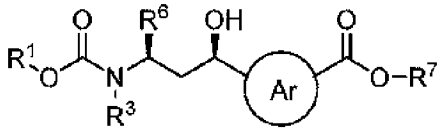
(A),

[0847] с соединением формулы **B**: $R^3NHC(O)R^1$ (**B**), где переменные группы в формулах **A** и **B** принимают значения, определенные для формулы **AB**,

[0848] в подходящем полярном апротонном растворителе в присутствии подходящего катализатора переходного металла (II) или переходного металла (III), в частности катализатора, содержащего переходный металл, выбранный из группы, состоящей из Cu(II), Zn(II) и Yb(III), для получения промежуточного соединения тубувалина формулы **AB** или его композиции.

[0849] 2. Способ получния соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a**:

[0850]

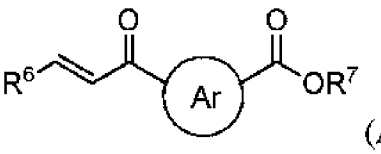


(*R,R*-**1a**),

[0851] или композиции, включающей указанное соединение или по существу состоящей из этого соединения, необязательно в форме соли, где циклический фрагмент Ar представляет собой 1,3-фенилен или 5- или 6-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях; R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота; R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил; R^6 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил; и R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7-O- образует подходящую защитную группу для группы карбоновой кислоты, где указанный способ включает следующие стадии:

[0852] (a) контактирование промежуточного соединения тубувалина формулы **A**:

[0853]

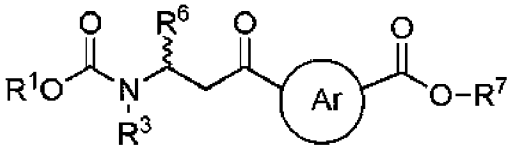


(A)

[0854] с карбаматным соединением формулы **B**: $R^3NHC(O)R^1$ (**B**),

[0855] в подходящем полярном апротонном растворителе в присутствии подходящего катализатора переходного металла (II) или переходного металла (III), в частности катализатора, содержащего переходный металл, выбранный из группы, состоящей из Cu(II), Zn(II) и Yb(III), для получения промежуточного соединения тубувалина формулы **AB**, необязательно в форме соли:

[0856]



(AB), или

[0857] в виде энантиомерной смеси или композиции, включающей указанное промежуточное соединение или энтиомерную смесь или по существу состоящей из этого промежуточного соединения или энантиомерной смеси; и

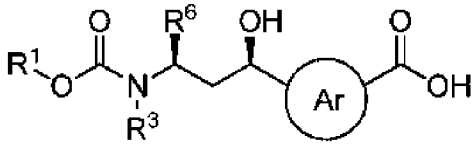
[0858] (b) контактирование промежуточного соединения тубувалина формулы **AB** или его композиции с подходящим восстановителем, в частности хиральным восстановителем, для получения соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли или композиции, где переменные группы формул **A**, **B** и **AB** принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **1a**.

[0859] 3. Способ по варианту осуществления **2**, где способ дополнительно включает стадию выделения из композиции тубувалина диастереомера соединения тубувалина формулы **1a** с обращенной стереохимией атома углерода, к которому присоединен R^6, для получения

[0860] очищенной композиции тубувалина, включающей соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** или по существу состоящей из соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** и содержащей не более примерно 10% масс./масс. диастереомера формулы **1a** относительно соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a**, в частности не более примерно 5% масс./масс., точнее не более примерно 1,5% масс./масс., или по существу свободной от указанного диастереомера, как определено хиральной ВЭЖХ.

[0861] 4. Способ получения соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2**:

[0862]



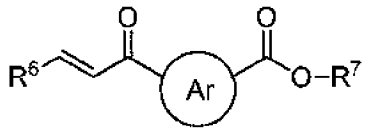
(*R,R*-2),

[0863] или композиции, включающей указанное соединение или по существу состоящей из этого соединения, необязательно в форме соли, где циклический Ar представляет собой 1,3-фенилен или 5- или 6-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях; R^1 представляет собой фенил, трет-

бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота; R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_6 гетероалкил; и R^6 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, где указанный способ включает следующие стадии:

[0864] (a) контактирование соединения формулы **A**:

[0865]

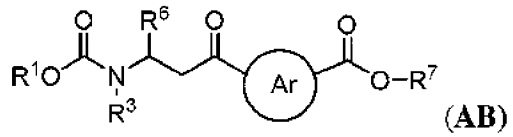


(A),

[0866] где R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7-O- образует подходящую защитную группу для группы карбоновой кислоты, с соединение формулы **B**: $R^3NHC(O)R^1$ (**B**),

[0867] в подходящем полярном апротонном растворителе в присутствии подходящего катализатора переходного металла (II) или переходного металла (III), в частности катализатора, содержащего переходный металл, выбранный из группы, состоящей из Cu(II), Zn(II) и Yb(III), для получения промежуточного соединения тубувалина формулы **AB**:

[0868]

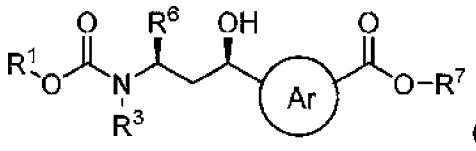


(AB)

[0869] или энантиомерной смеси или композиции, включающей указанное промежуточное соединение или энантиомерную смесь или по существу состоящей из этого промежуточного соединения или энантиомерной смеси, необязательно в форме соли;

[0870] (b) контактирование промежуточного соединения тубувалина формулы **AB**, необязательно в форме соли, или его композиции с подходящим восстановителем, в частности хиральным восстановителем, для получения соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a**

[0871]



(*R*,*R*-**1a**)

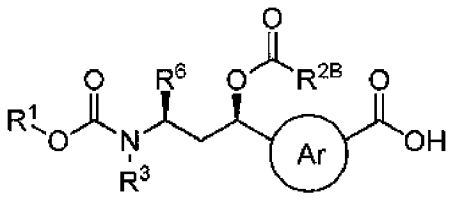
[0872] или композиции, включающей указанное соединение или по существу состоящей из этого соединения, необязательно в форме соли; и

[0873] (c) контактирование соединения тубувалина (*R*, *R*)-формулы **1a** или его композиции с подходящим реагентом гидролиза для получения композиции или соединения тубувалина формулы **2**, необязательно в форме соли, где переменные группы формул **A**, **B**, **AB** и (*R*, *R*)-формулы **1a** принимают значения, определенные для (*R*, *R*)-формулы **2**.

[0874] 5. Способ по варианту осуществления 4, где способ дополнительно включает стадию выделения из композиции тубувалина диастереоизомера соединения тубувалина формулы **1a** или формулы **2** с инвертированной стереохимией атома углерода, к которому присоединен R^6, для получения очищенной композиции тубувалина, включающей соединение тубувалина (*R*, *R*)-формулы **1a** или (*R*, *R*)-формулы **2** или по существу состоящей из соединения тубувалина (*R*, *R*)-формулы **1a** или (*R*, *R*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, и содержащей не более примерно 10% масс./масс. диастереомера с инвертированной стереохимией относительно соединения тубувалина (*R*, *R*)-формулы **1a** или (*R*, *R*)-формулы **2**, в частности не более примерно 5% масс./масс., точнее не более примерно 1,5% масс./масс., или по существу свободной от указанного диастереомера, как определено хиральной ВЭЖХ.

[0875] 6. Способ получения соединения тубувалина (*R*, *R*)-формулы **2a**:

[0876]



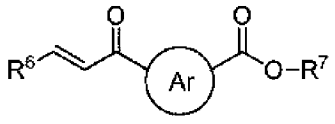
(*R*,*R*-**2a**),

[0877] или композиции, включающей указанное соединение или по существу состоящей из этого соединения, необязательно в форме соли, где циклический Ar представляет собой 1,3-фенилен или 5- или 6-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях; R^{2B} представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный C_2-C_8 алкенил или необязательно замещенный C_2-C_8 алкинил; R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота; R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил; и R^6 представляет собой

необязательно замещенный C_1-C_8 алкил; где способ включает следующие стадии:

[0878] (a) контактирование соединения формулы **A**:

[0879]

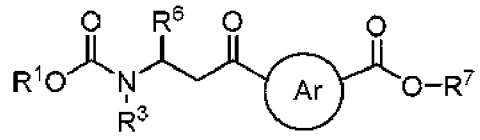


(A),

[0880] где R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7-O- образует подходящую защитную группу для группы карбоновой кислоты, с соединением формулы **B**: $R^3NHC(O)R^1$ (**B**),

[0881] в подходящем полярном апротонном растворителе в присутствии подходящего катализатора переходного металла (II) или переходного металла (III), в частности катализатора, содержащего переходный металл, выбранный из группы, состоящей из Cu(II), Zn(II) и Yb(III), для получения промежуточного соединения тубувалина формулы **AB**:

[0882]

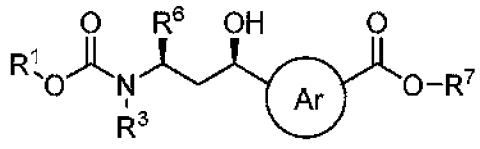


(AB)

[0883] или энтиомерно смеси или композиции, включающей указанное соединение или его энантиомерную смесь или по существу состоящей из этого промежуточного соединения или его энантиомерной смеси;

[0884] (b) контактирование промежуточного соединения тубувалина формулы **AB** или его композиции с подходящим восстановителем, в частности хиральным восстановителем, для получения соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a**:

[0885]



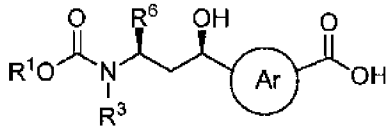
(*R,R*-1a),

[0886] или композиции, включающей или по существу состоящей из указанного соединения, необязательно в форме соли;

[0887] (c) контактирование соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** или его композиции с подходящим реагентом гидролиза для получения соединение тубувалина (*R,*

R)-формулы **2**:

[0888]



(*R,R*-**2**),

[0889] или композиции, включающей указанное соединение или по существу состоящей из этого соединения, необязательно в форме соли; и

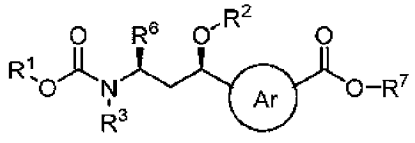
[0890] (d) контактирование соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2** или его композиции с подходящим ацилирующим агентом для получения соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2a,** необязательно в форме соли, или его композиции, где переменные группы формул **A**, **B**, **AB** и (*R, R*)-формулы **1a** и (*R, R*)-формулы **2** принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **2a**.

[0891] 7. Способ по варианту осуществления **6**, где указанный способ дополнительно включает стадию выделения из композиции тубувалина диастереомера соединения тубувалина формулы **1**, **2** или **2a** с инвертированной стереохимией атома углерода, к которому присоединен R^6, для получения

[0892] очищенной композиции тубувалина, включающей соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **1a**, (*R, R*)-формулы **2** или (*R, R*)-формулы **2a** или по существу состоящей из соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a**, (*R, R*)-формулы **2** или (*R, R*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, и содержащей не более примерно 10% масс./масс. диастереомера с инвертированной стереохимией R^6 относительно соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a**, (*R, R*)-формулы **2** или (*R, R*)-формулы **2a**, в частности не более примерно 5% масс./масс., точнее не более примерно 1% масс./масс., или очищенной композиции тубувалина, в которой соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a**, (*R, R*)-формулы **2** или (*R, R*)-формулы **2a** присутствует примерно в 80% диастереомерном избытке (d.e.) или более, в частности примерно в 90% d.e., примерно в 95% d.e. или примерно в 97% d.e. относительно диастереомера с инвертированной стереохимией R^6.

[0893] 8. Способ получения соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1b**:

[0894]



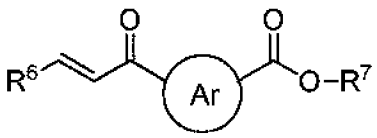
(*R,R*-**1b**),

[0895] или композиции, включающей или по существу состоящей из указанного соединения, необязательно в форме соли, где циклический фрагмент Ar представляет собой 1,3-фенилен или 5- или 6-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях; R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота;

[0896] R^2 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный C_2-C_8 алкенил или необязательно замещенный C_2-C_8 алкинил, или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой $-CH_2R^{2C}$, где R^{2C} представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_2-C_8 эфир или необязательно замещенный ненасыщенный C_2-C_8 эфир;

[0897] R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил; R^6 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил; и R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_2-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7-O- образует подходящую защитную группу для группы карбоновой кислоты, где указанный способ включает следующие стадии:

[0898] (a) контактирование соединения формулы **A**:



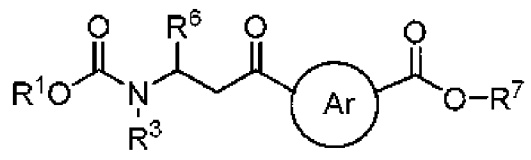
(A),

[0899] с соединением формулы **B**

$R^3NHC(=O)OR^1$ (**B**),

[0900] в подходящем полярном апротонном растворителе в присутствии подходящего катализатора переходного металла (II) или переходного металла (III), в частности катализатора, включающего переходный металл, выбранный из группы, состоящей из Cu(II), Zn(II) и Yb(III), для получения промежуточного соединения тубувалина формулы **AB**:

[0901]

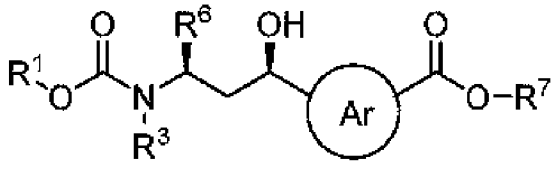


(AB)

[0902] или энантиомерной смеси или композиции, включающей указанное соединение или по существу состоящей из этого промежуточного соединения или энантиомерной смеси;

[0903] (b) контактирование промежуточного соединения тубувалина формулы **AB** или его композиции с подходящим восстановителем, в частности хиральным восстановителем, для получения соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a**:

[0904]



(*R,R*-**1a**),

[0905] или композиции, включающей указанное соединение или по существу состоящей из этого соединения, необязательно в форме соли; и контактирование соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** или его композиции с подходящим алкилирующим агентом для получения соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1b** или его композиции, необязательно в форме соли, где переменные группы формул **A**, **B** и **AB** и (*R, R*)-формулы **1a** принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **1b.**

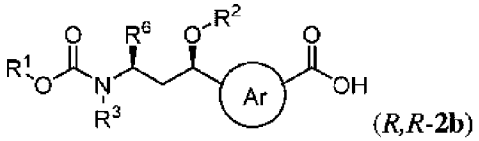
[0906] 9. Способ по варианту осуществления **8**, где указанный способ дополнительно включает стадию выделения из композиции тубувалина диастереомера (*R, R*)-формулы **1a** или (*R, R*)-формулы **1b** соединения тубувалина с инвертированной стереохимией атома углерода, к которому присоединен R^6, для получения

[0907] очищенной композиции тубувалина, включающей соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** или (*R, R*)-формулы **1b** или по существу состоящей из соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** или (*R, R*)-формулы **1b**, необязательно в форме соли, и содержащей не более примерно 10% масс./масс. диастереомера с инвертированной стереохимией R^6 относительно соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** или (*R, R*)-формулы **1b**, в частности не более примерно 5% масс./масс., точнее не более примерно 1% масс./масс., или

[0908] очищенной композиции тубувалина, в которой соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** или (*R, R*)-формулы **1b** присутствует примерно в 80% диастереомерном избытке (d.e.) или более, в частности примерно в 90% d.e., примерно в 95% d.e. или примерно в 97% d.e. относительно диастереомера с интертированной стереохимией по R^6.

[0909] 10. Способ получения соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2b**:

[0910]



(*R,R*-**2b**)

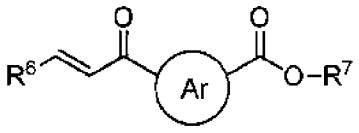
[0911] или композиции, включающей указанное соединение или по существу состоящей из указанного соединения, необязательно в форме соли, где циклический Ar представляет собой фенилен или 5- или 6-членный азотсодержащий гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях; R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу;

[0912] R^2 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6

алкенил или необязательно замещенный алкинил, или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой $-CH_2R^{2C}$, в котором R^{2C} представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 простой эфир, необязательно замещенный ненасыщенный C_2-C_8 простой эфир; и R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил; и R^6 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил; где указанный способ включает следующие стадии:

[0913] (a) контактирование соединения формулы **A**:

[0914]

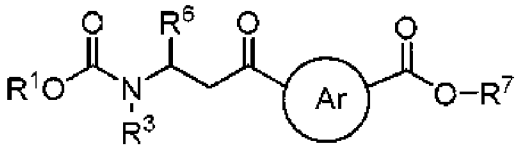


(A),

[0915] где R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7-O- образует подходящую защитную группу для группы карбоновой кислоты; с соединением формулы **B**: $R^3NHC(O)R^1$ (**B**),

[0916] в подходящем полярном апротонном растворителе в присутствии подходящего катализатора переходного металла (II) или переходного металла (III), в частности катализатора, включающего переходный металл, выбранный из группы, состоящей из Cu(II), Zn(II) и Yb(III), для получения промежуточного соединения тубувалина, необязательно в форме соли, формулы **AB**:

[0917]

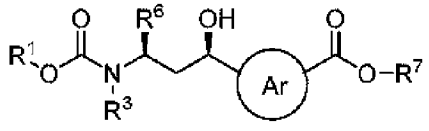


(AB)

[0918] или энантиомерной смеси или композиции, включающей указанное промежуточное соединение или указанную энантиомерную смесь или по существу состоящей из указанного промежуточного соединения или указанной энантиомерной смеси;

[0919] (b) контактирование промежуточного соединения тубувалина формулы **AB** или его композиции с подходящим восстановителем, в частности с хиральным восстановителем, для получения соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a:**

[0920]

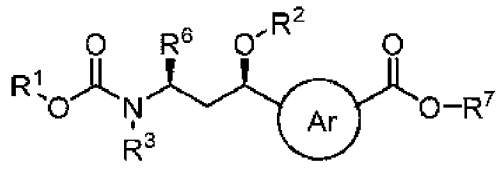


(*R,R*-**1a**),

[0921] или композиции, включающей указанное соединение или по существу состоящей из этого соединения, необязательно в форме соли;

[0922] (e) контактирование соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** или его композиции с подходящим алкилирующим агентом для получения соединения тубувалина, необязательно в форме соли, (*R, R*)-формулы **1b**:

[0923]



(*R,R*-**1b**),

[0924] где R^2 принимает значения, определенные выше для (*R, R*)-формулы **2b**, или композиции, включающей указанное соединение или по существу состоящей из этого соединения; и

[0925] (f) контактирование соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1b** или его композиции с подходящим реагентом гидролиза для получения соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2b**, необязательно в форме соли, или его композиции,

[0926] где переменная(ые) группа(ы) формул **A**, **B** и **AB** и (*R, R*)-формулы **1a** и (*R, R*)-формулы **1b** принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **2b**.

[0927] 11. Способ по варианту осуществления **10**, где указанный способ дополнительно включает стадию выделения из композиции тубувалина (*R, R*)-формулы **1a**, (*R, R*)-формулы **1b** или (*R, R*)-формулы **2b** диастереомера соединения тубувалина с инвертированной стереохимией атома углерода, к которому присоединен R^6, для получения

[0928] очищенной композиции тубувалина, включающей соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **1a,** (*R, R*)-формулы **1b** или (*R, R*)-формулы **2b** или по существу состоящей из соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a,** (*R, R*)-формулы **1b** или (*R, R*)-формулы **2b**, необязательно в форме соли, и содержащей не более примерно 10% масс./масс. диастереомера с инвертированной стереохимией R^6 относительно соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** или (*R, R*)-формулы **1b**, в частности не более примерно 5% масс./масс., точнее не более примерно 1% масс./масс., или

[0929] очищенной композиции тубувалина, в которой соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **1a**, (*R, R*)-формулы **1b** или (*R, R*)-формулы **2b** присутствует примерно в 80% диастереомерном избытке (d.e.) или более, точнее примерно в 90% d.e., примерно в 95% d.e. или примерно в 97% d.e. относительно диастереомера с инвертированной стереохимией по R^6.

[0930] 12. Способ по варианту осуществления **6** или **7**, где ацилирующий агент имеет структуру $R^{2B}C(O)Cl$ или $[R^{2B}C(O)]_2O$, где R^{2B} представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил, ненасыщенный C_3-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил или необязательно замещенный C_2-C_4 алкинил.

[0931] 13. Способ по варианту осуществления **12**, где R^{2B} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH{=}CH_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3){=}CH_2$, $-CH{=}CH_2$ или $-CHC{\equiv}CH$, в частности $-CH_3$.

[0932] 14. Способ по любому из вариантов осуществления с **8** по **11**, где алкилирующий реагент представляет собой R^{2A} или R^{2C}-CH_2X, где R^{2A} представляет собой C_1-C_8 алкил, R^{2C} представляет собой C_1-C_8 простой эфир, и X представляет собой Br, I, -OTs, -OMs или другую подходящую удаляемую группу.

[0933] 15. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где катализатор переходного металла (II) включает медь (II).

[0934] 16. Способ по варианту осуществления **15**, где катализатор переходного металла (II) включает $Cu(OTf)_2$, $Cu(SbF_6)_2$ или CuCl, в частности $Cu(OTf)_2$.

[0935] 17. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где подходящий полярный апротонный растворитель представляет собой ацетонитрил, дихлорметан, ТГФ, диоксан или смесь двух или трех из указанных растворителей, в частности дихлорметан.

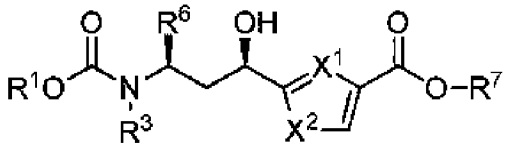
[0936] 18. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором хиральный восстановитель включает BH_3-DMS.

[0937] 19. Способ по варианту осуществления **18**, в котором хиральные восстановитель дополнительно включает (S)-(-)-CBS.

[0938] 20. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором циклический фрагмент Ar представляет собой 5-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях.

[0939] 21. Способ по любому из вариантов со **2** по **20**, где соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** имеет структуру:

[0940]



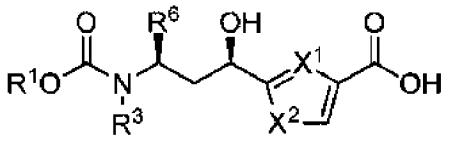
[0941] где X^1 представляет собой =N-; и X^2 представляет собой S, O или $N(R^{X2})$-; или X^1 представляет собой $=C(R^{X1})$, и X^2 представляет NR^{X2}, где R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$; и

[0942] R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота; и R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_6

алкил или необязательно замещенный C_3-C_6 гетероалкил; R^6 представляет C_1-C_6 алкил; и R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил или необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7-O- образует подходящую защитную группу для группы карбоновой кислоты.

[0943] 22. Способ по любому одному из вариантов с 4 по 7, где соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, имеет структуру:

[0944]



,

[0945] где X представляет собой NH или O; и X^1 представляет =N-, и X^2 представляет собой S, O или $N(R^{X2})$-; или X^1 представляет собой $=C(R^{X1})$-; и X^2 представляет собой -$N(R^{X2})$-; где R^{X1} и R^{X2} независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из -H, $-CH_3$ и $-CH_2CH_3$; и

[0946] R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу для аминогруппы; R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_6 гетероалкил; и R^6 представляет C_1-C_6 алкил.

[0947] 23. Способ по варианту осуществления **6** или **7** или способ по варианту осуществления **10** или **11**, где соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **2a** или соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **2b**, необязательно в форме соли, имеет структуру

[0948]

,

[0949] соответственно, где R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил, трет-бутил, 9-флуоренил, или аллил или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота;

[0950] R^2 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил или необязательно замещенный алкинил, или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A}

представляет собой $-CH_2R^{2C}$;

[0951] X представляет собой NH или O; и X^1 представляет =N-, и X^2 представляет собой S, O или NR^{X2}; или X^1 представляет собой $=CR^{X1}$, и X^2 представляет NR^{X2}, где R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$; R^{2B} и R^{2C} принимают значения, определенные выше; и

[0952] R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_6 гетероалкил; и R^6 представляет C_1-C_6 алкил.

[0953] 24. Способ по варианту осуществления **21**, **22** или **2**3, где X^1 представляет собой =N.

[0954] 25. Способ по любому из вариантов осуществления с **21** по **24**, где X^2 представляет собой S.

[0955] 26. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где R^3 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_4 алкил.

[0956] 27. Способ по варианту осуществления **26**, где R^3 представляет собой метил.

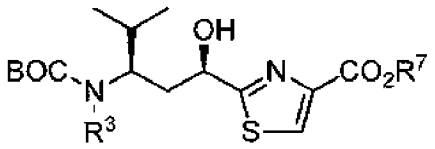
[0957] 28. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где R^6 представляет собй C_1-C_4 алкил.

[0958] 29. Способ по варианту осуществления **28**, где R^6 представляет собой изопропил.

[0959] 30. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где R^1 представляет собой трет-бутил.

[0960] 31. Способ по варианту осуществления **21**, где соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** имеет структуру:

[0961]

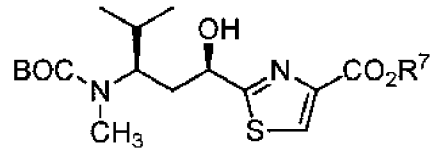


,

[0962] где R^3 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_4 алкил.

[0963] 32. Способ по варианту осуществления **31**, где соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** имеет структуру:

[0964]

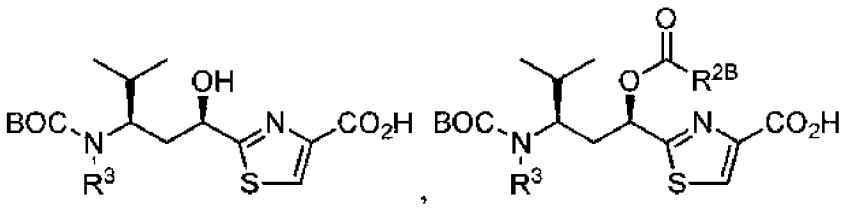


,

[0965] где R^7 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$.

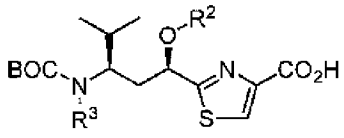
[0966] 33. Способ по варианту осуществления **22** или **23**, где соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **2**, (*R, R*)-формулы **2a** и (*R, R*)-формулы **2b**, каждое необязательно в форме соли, имеют структуры:

[0967]



и

[0968]



[0969] соответственно, где R^2 представляет собой насыщенный C_1-C_4 алкил, в частности -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH_2CH_2CH_3$, или

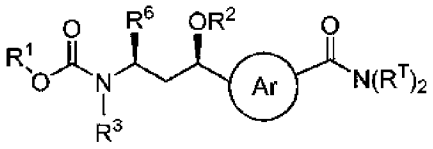
[0970] R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой -CH_2R^{2C}, где R^{2C} представляет собой C_1-C_4 простой эфир, в частности R^{2C} представляет собой -OCH_3 или -OCH_2CH_3;

[0971] R^{2B} представляет собой насыщенный C_1-C_4 алкил, ненасыщенный C_3-C_6 алкил или C_2-C_6 алкенил, в частности -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$CH_2CH(CH_3)_2$, -$CH_2C(CH_3)_3$, -$CH_2CH{=}CH_2$, -$CH_2C(CH_3){=}CH_2$, -$CH{=}CH_2$, -$CH{=}CHCH_3$ или -$C(CH_3){=}CH_2$; и

[0972] R^3 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_4 алкил, в частности -CH_3 или -$CH_2CH_2CH_3$.

[0973] 34. Способ получения промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **Ti-1**:

[0974]



(*R,R*-**Ti-1**),

[0975] или композиции, включающей указанное промежуточное соединение тубулизина или по существу состоящей из этого промежуточного соединения тубулизина, необязательно в форме соли, где циклический Ar представляет собой 5- или 6-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях;

[0976] R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота;

[0977] R^2 представляет собой -H или необязательно замещенный насыщенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил или необязательно замещенный C_2-C_6 алкинил, или

[0978] R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой -CH_2R^{2C}, где R^{2C} представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_6 простой эфир или

необязательно замещенный ненасыщенный C_2-C_6 простой эфир; или R^{2A} представляет собой -C(=O)R^{2B}, где R^{2B} представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил или необязательно замещенный C_2-C_6 алкинил;

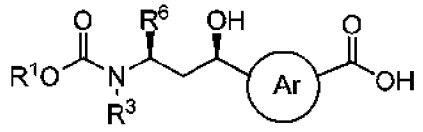
[0979] R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил;

[0980] R^6 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил; и

[0981] один R^T представляет собой водород, необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил или необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, а другой R^T представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенные C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил; где указанный способ включает следующие стадии:

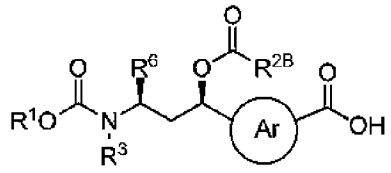
[0982] (a) контактирование соединения тубувалина, необязательно в форме соли, (*R, R*)-формулы **2**, (*R, R*)-формулы **2a** или (*R, R*)-формулы **2b**, где соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2**, (*R, R*)-формулы **2a** и (*R, R*)-формулы **2b** имеют структуры:

[0983]



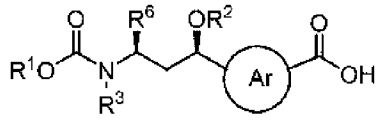
(*R,R*-**2**),

[0984]



(*R,R*-**2a**) и

[0985]



(*R,R*-**2b**)

,

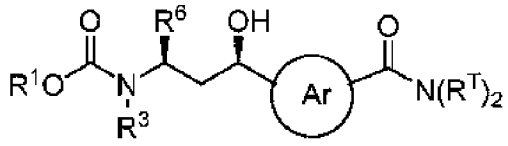
[0986] соответственно, или композиции, включающей одно из этих соединений тубувалина или по существу состоящей из одного из этих соединений тубувалина, где R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота, и

[0987] R^2 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6

алкенил или необязательно замещенный C_2-C_6 алкинил; или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой -CH_2R^{2C}, где R^{2C} представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_6 простой эфир или необязательно замещенный ненасыщенный C_2-C_6 простой эфир, и остальные переменные группы в соединениях (*R, R*)-формулы **2**, (*R, R*)-формулы **2a** и (*R, R*)-формулы **2b** принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **T1**, где соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2**, (*R, R*)-формулы **2a** и (*R, R*)-формулы **2b** или их композиции получают в соответствии со способами вариантов осуществления **7**, **9** и **11**, соответственно;

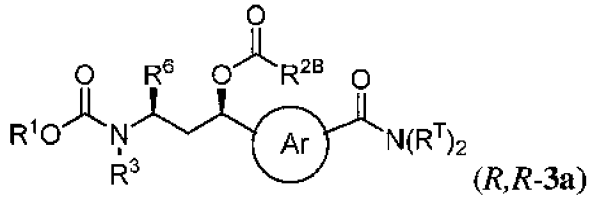
[0988] с амином формулы **C** структуры $HN(R^T)_2$, необязательно в форме соли, где каждый R^T принимает значения, определенные для (*R, R*)-формулы **Ti-1**, в присутствии первого связывающего агента и необязательно в присутствии первого пространственно затрудненного основания для получения промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **Ti-1** или композиции, включающей указанное промежуточное соединение или посуществу состоящей по существу из указанного промежуточного соединения, необязательно в форме соли, где промежуточное соединение тубулизина (*R, R*)-формулы **Ti-1** имеет структуру (*R, R*)-формулы **3**, (*R, R*)-формулы **3a** или (*R, R*)-формулы **3b**:

[0989]



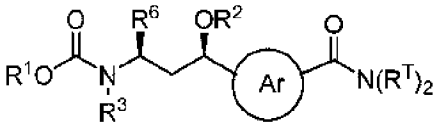
(*R,R*-3),

[0990]



(*R,R*-3a),

[0991]

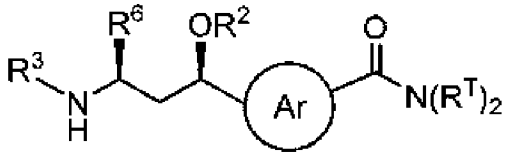


(*R,R*-3b),

[0992] где R^2 принимает значения, определенные для (*R, R*)-формулы **2b**, и остальные переменные группы соединений (*R, R*)-формулы **3**, (*R, R*)-формулы **3a**, и (*R, R*)-формулы **3b** принимают значения, определенные для формулы **C** и (*R, R*)-формулы **Ti-1**.

[0993] 35. Способ получения промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **Ti-2**:

[0994]



(*R,R*-**Ti-2**).

[0995] или композиции, включающей указанное промежуточное соединение или по существу состоящей из указанного промежуточного соединения, необязательно в форме соли, где циклический фрагмент Ar представляет собой 5- или 6-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях, где:

[0996] R^2 представляет собой -H или необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный C_2-C_8 алкенил или необязательно замещенный C_2-C_8 алкинил, или

[0997] R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой $-CH_2R^{2C}$, где R^{2C} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 простой эфир, необязательно замещенный C_2-C_8 алкенил или необязательно замещенный C_2-C_8 алкинил, или R^{2A} представляет собой $-C(=O)R^{2B}$, где R^{2B} представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный C_2-C_8 алкенил или необязательно замещенный C_2-C_8 алкинил; и

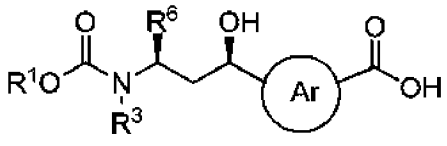
[0998] R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил;

[0999] R^6 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил; и

[1000] один R^T представляет собой водород, необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил или необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, а другой R^T представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил; где указанный способ включает следующие стадии:

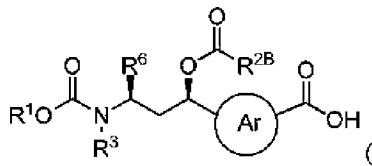
[1001] (g) контактирование соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2**, (*R, R*)-формулы **2a** или (*R, R*)-формулы **2b**, где соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2**, (*R, R*)-формулы **2a** и (*R, R*)-формулы **2b** имеют структуры:

[1002]



(*R,R*-**2**),

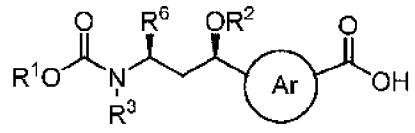
[1003]



(*R,R*-**2a**)

,

[1004]



(*R,R*-**2b**)

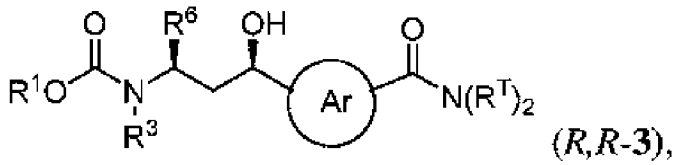
,

[1005] соответственно, или композиции, включающей одно из указанных соединений или по существу состоящей из одного из этих соединений, необязательно в форме соли, или где R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота; и

[1006] R^2 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный C_2-C_8 алкенил или необязательно замещенный C_2-C_8 алкинил; или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой -CH_2R^{2C}, а остальные переменные группы принимают значения, определенные для (*R, R*)-формул **Ti-2**, где соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2**, (*R, R*)-формулы **2a** и (*R, R*)-формулы **2b**, каждое необязательно в форме соли, или композиции получают в соответствии со способами вариантов осуществления **7**, **9** и **11**, соответственно,

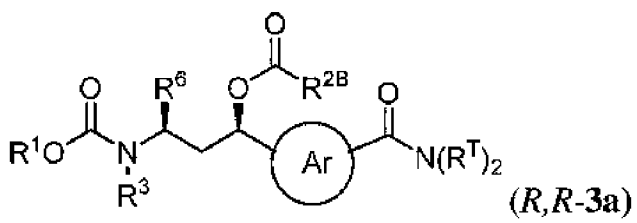
[1007] с амином формулы **C** структуры $HN(R^T)_2$, необязательно в форме соли, где каждый R^T принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **Ti-2**, в присутствии первого связывающего агента и необязательно в присутствии первого пространственно затрудненного основания для получения промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **Ti-1**, имеющего структуру (*R, R*)-формулы **3**, (*R, R*)-формулы **3a** или (*R, R*)-формулы **3b**:

[1008]



(*R,R*-**3**),

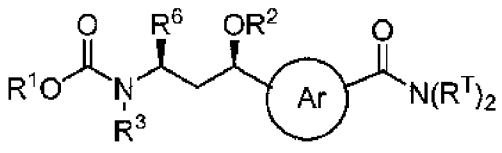
[1009]



(*R,R*-**3a**)

,

[1010]

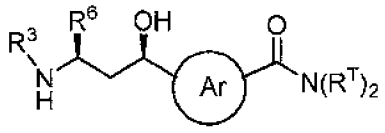


(*R*,*R*-**3b**),

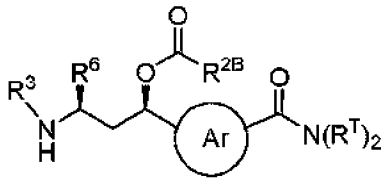
[1011] или композиции, включающей одно из указанных промежуточных соединений тубулизина или по существу состоящей из одного из этих промежуточных содинений тубулизина, необязательно в форме соли и/или активированного сложного эфира, где R^1 и R^2 принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **2b**, и остальные переменные группы принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **Ti-2**; и

[1012] (h) контактирование промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **3**, (*R, R*)-формулы **3a**, или (*R, R*)-формулы **3b**, необязательно в форме соли, или композиции с подходящим первым реагентом удаления защитной группы для получения промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **Ti-2** или его композиции, где промежуточное соединение тубулизина (*R, R*)-формулы **Ti-2** имеет структуру (*R, R*)-формулы **4**, (*R, R*)-формулы **4a** или (*R, R*)-формулы **4b**:

[1013]

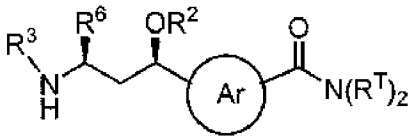


(*R*,*R*-**4**),



(*R*,*R*-**4a**),

[1014]

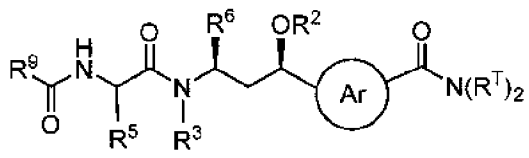


(*R*,*R*-**4b**),

[1015] соответственно, где R^2 принимает значения, определенные для (*R, R*)-формулы **2b**, а остальные переменные группы принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **Ti-2**.

[1016] 36. Способ получения промежуточного соединения тубулизина или соединения тубулизина, имеющего структуру

[1017]



,

[1018] или композиции, содержащей это соединение тубулизина или промежуточное соединение тубулизина, необязательно в форме соли, где циклический фрагмент Ar

представляет собой 5- или 6-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях;

[1019] R^2 представляет собой -H или необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный C_2-C_8 алкенил или необязательно замещенный C_2-C_8 алкинил; или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой $-CH_2R^{2C}$, где R^{2C} представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 простой эфир или необязательно замещенный ненасыщенный C_2-C_8 простой эфир, или R^{2A} представляет собой $-C(=O)R^{2B}$, где R^{2B} представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный C_2-C_8 алкенил или необязательно замещенный C_2-C_8 алкинил; и

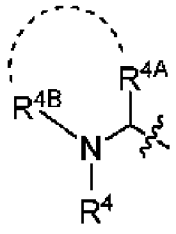
[1020] R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный насыщенный C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил; каждый R^5 и R^6 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил;

[1021] один R^T представляет собой водород, необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил или необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, а другой R^T представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил; и

[1022] R^9 представляет собой $-OR^{1A}$, так что промежуточное соединение тубулизина представляет собой соединение (*R, R*)-формулы **Ti-3**, где R^{1A} независимо от R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил или другой такой фрагмент, что R^{1A}-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота; и

[1023] или R^9 имеет структуру:

[1024]



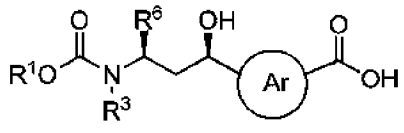
,

или его соли, так что соединение тубулизина представляет собой (*R, R*)-формулы **T**,

[1025] где R^4 представляет собой C_1-C_4 алкил; R^{4a} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_8 алкил; R^{4B} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, или оба вместе с атомом азота, к которому они присоединены, как показано изогнутой пунктирной линией, образуют необязательно замещенный 5-, 6-, 7- или 8-членный азотсодержащий гетероциклил; и волнистая линия показывает место ковалентного присоединения к остальной части соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T;** где указанный способ включает следующие стадии:

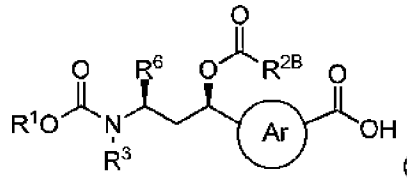
[1026] (g) контактирование промежуточного соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2**, (*R, R*)-формулы **2a** или (*R, R*)-формулы **2b**, или композиции, включающей одно из указанных соединений или по существу состоящей из одного из этих промежуточных соединений, необязательно в форме соли, где соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2**, (*R, R*)-формулы **2a** и (*R, R*)-формулы **2b** имеют структуры:

[1027]



(*R,R*-**2**),

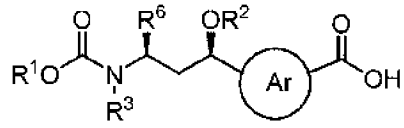
[1028]



(*R,R*-**2a**)

,

[1029]



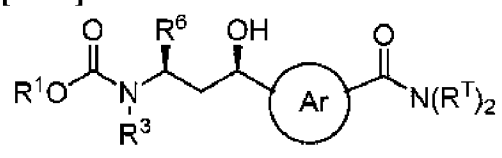
(*R,R*-**2b**)

,

[1030] где R^2 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный C_2-C_8 алкенил или необязательно замещенный C_2-C_8 алкинил; или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой $-CH_2R^{2C}$, где остальные переменные группы принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **Ti-3**, и где соединения тубувалина (*R, R*)-формулы **2**, (*R, R*)-формулы **2a** или (*R, R*)-формулы **2b** или его композицию получают в соответствии с вариантом осуществления изобретения **7**, **9** или **11**, соответственно,

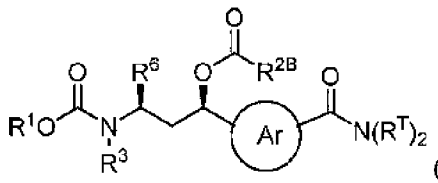
[1031] с амином формулы **C** структуры $HN(R^T)_2$, необязательно в форме соли, где каждый R^T принимает значение, определенные для (*R, R*)-формулы **Ti-3**, в присутствии первого связывающего агента и необязательно в присутствии первого пространственно затрудненного основания для получения промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **Ti-1**, необязательно в форме соли, или композиции, включающей указанное промежуточное соединение или его соль, где промежуточное соединение тубулизина (*R, R*)-формулы **Ti-1** имеет структуру (*R, R*)-формулы **3**, (*R, R*)-формулы **3a** или (*R, R*)-формулы **3b**:

[1032]



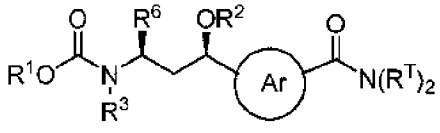
(*R,R*-**3**),

[1033]



(*R,R*-**3a**),

[1034]

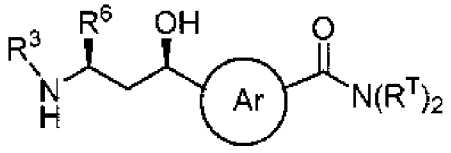


(*R,R*-**3b**),

[1035] где R^1 и R^2 принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **2**, (*R, R*)-формулы **2a** и (*R, R*)-формулы **2b**, а остальные переменные группы принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **Ti-3**;

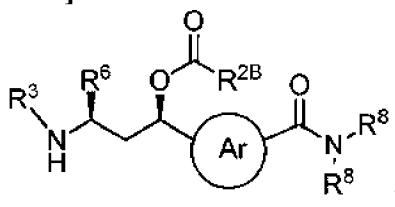
[1036] (h) контактирование промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **3**, (*R, R*)-формулы **3a** или (*R, R*)-формулы **3b** или его композиции с соответствующим первым агентом удаления защитной группы для получения промежуточного соединения (*R, R*)-формулы **Ti-2**, где промежуточное соединение тубулизина (*R, R*)-формулы **Ti-2** имеет структуру (*R, R*)-формула **4**, (*R, R*)-формула **4a** или (*R, R*)-формула **4b**:

[1037]



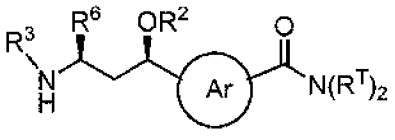
(*R,R*-**4**),

[1038]



(*R,R*-**4a**),

[1039]

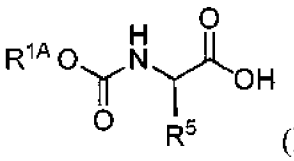


(*R,R*-**4b**),

[1040] где переменные группы принимают значения, определенные для (*R, R*)-формула **3**, (*R, R*)-формула **3a** или (*R, R*)-формула **3b**;

[1041] (i) контактирование промежуточного соединения (*R, R*)-формулы **4**, (*R, R*)-формулы **4a** или (*R, R*)-формулы **4b** или его композиции с защищенной аминокислоты формулы **D2**, необязательно в форме соли, которая имеет структуру:

[1042]

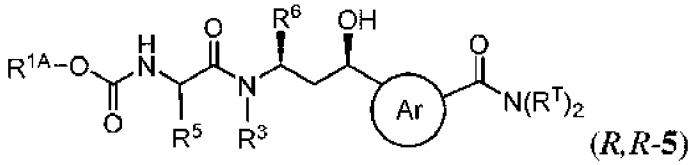


(**D2**),

[1043] или ее активированным сложным эфиром, где R^{1A} независимо от R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил, трет-бутил, 9-флуоренил, аллил или другой такой фрагмент, что R^{1A}-OC(=O)- независимо образует подходящую защитную группу атома азота, и R^5 принимают значения, определенные для (*R, R*)-формула **Ti-3**, в присутствии второго связывающего агента и необязательно в присутствии второго пространственно затрудненного основания для получения промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **Ti-3** или его композиции, включающей указанное промежуточное соединение по существу состоящей из этого промежуточного псоединения, необязательно в форме соли,

[1044] где промежуточное соединение тубулизина (*R, R*)-формулы **Ti-3** имеет структуру (*R, R*)-формулы **5**, (*R, R*)-формулы **5a** или (*R, R*)-формулы **5b**:

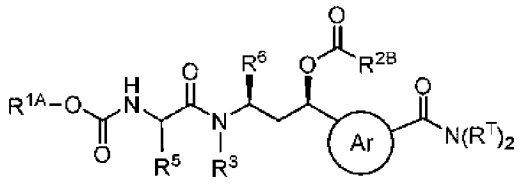
[1045]



(*R,R*-**5**)

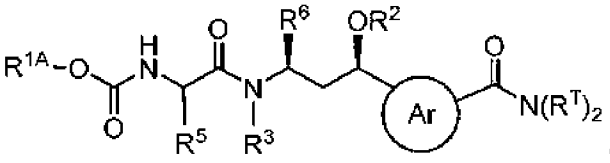
,

[1046]



(*R,R*-**5a**),

[1047]



(*R,R*-**5b**)

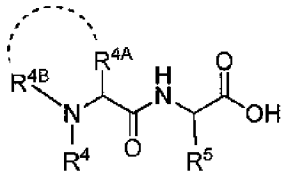
,

[1048] где переменные группы принимают значения, определенные для **D1,** и остальные переменные группы принимают значения, определенные для (*R, R*)-формула **4**, (*R, R*)-формула 4a или (*R, R*)-формула **4b;** или

[1049] (i') контактирование промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **4**, (*R, R*)-формулы **4a** или (*R, R*)-формулы **4b** или композиции, включающей одно из указанных промежуточных соединений или по существу состоящей из одного из этих промежуточных соединений, необязательно в форме соли, с дипептидом формулы **D1**-**D2**,

необязательно в форме соли, имеющим структуру:

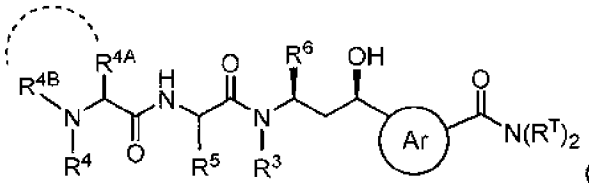
[1050]



(D1-D2),

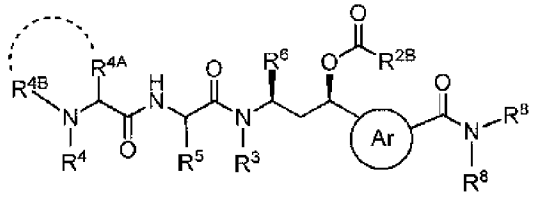
[1051] или с его активированным сложным эфиром в присутствии второго связывающего агента и необязательно в присутствии второго пространственно затрудненного основания, где R^4, R^{4A}, R^{4B} и R^5 принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **Ti-3**, для получения соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T** или композиции, включающей указанное соединение или по существу состоящей из этого соединения, необязательно в форме соли, где соединение тубулизина (*R, R*)-формулы **T**, полученное таким образом, имеет структуру (*R, R*)-формулы **T1**, (*R, R*)-формулы **T1A** или (*R, R*)-формулы **T1B**:

[1052]



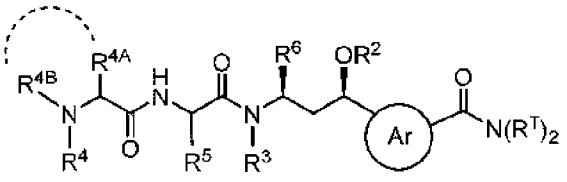
(*R,R*-T1),

[1053]



(*R,R*-T1A),

[1054]

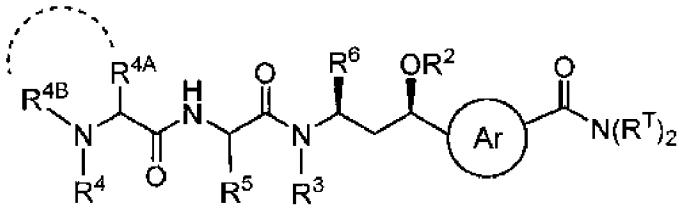


(*R,R*-T1B),

[1055] где R^2 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный C_2-C_8 алкенил или необязательно замещенный C_2-C_8 алкинил, или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой $-CH_2R^{2C}$, а остальные переменные группы принимают значения, определенные для дипептида **D1**-**D2** и (*R, R*)-формулы **4**, (*R, R*)-формулы **4a** или (*R, R*)-формула **4b**.

[1056] 37. Способ получения соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T**

[1057]



(*R,R*-**T**)

,

[1058] или композиции, включающей указанное соединение или по существу состоящей из этого соединения, необязательно в форме соли, где циклический фрагмент Ar представляет собой 5- или 6-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях;

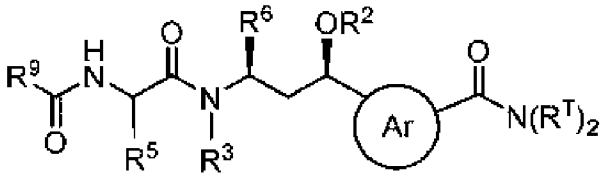
[1059] R^2 представляет собой -H или необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный C_2-C_8 алкенил или необязательно замещенный C_2-C_8 алкинил; или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой $-CH_2R^{2C}$, где R^{2C} представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 простой эфир или необязательно замещенный ненасыщенный C_2-C_8 простой эфир; или R^{2A} представляет собой $-C(=O)R^{2B}$, где R^{2B} представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный C_2-C_8 алкенил или необязательно замещенный C_2-C_8 алкинил;

[1060] R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил; R^4 представляет собой C_1-C_4 алкил; R^{4a} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_8 алкил; R^{4B} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, или оба вместе с атомом азота, к которому они присоединены, как показано изогнутой пунктирной линией, образуют необязательно замещенный 5-, 6-, 7- или 8-членный азотсодержащий гетероциклил; и каждый R^5 и R^6 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил;

[1061] один R^T представляет собой водород, необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил или необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, а другой R^T представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил; где указанный способ включает следующие стадии:

[1062] (i) контактирование промежуточного соединения тубулизина, где соединение имеет структуру (*R, R*)-формулы **Ti-3**:

[1063]



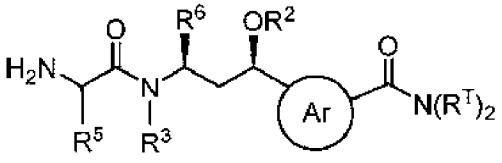
(*R,R*-**Ti-3**)

,

[1064] или композиции, включающей указанное промежуточное соединение тубулизина или по существу состоящей из этого промежуточного соединения, где R^9 представляет собой $-OR^{1A}$, где R^{1A} представляет собой необязательно замещенный фенил, трет-бутил, 9-флуоренил, аллил или другой такой фрагмент, что R^{1A}-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота, а остальные переменные группы принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **T**; и где промежуточное соединение тубулизина (*R, R*)-формула **Ti-3** получают в соответствии со стадиями (g) и (h) варианта осуществления **36**,

[1065] со вторым подходящим реагентом удаления защитной группы для получения промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **Ti-4**:

[1066]

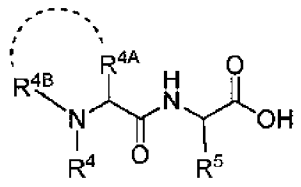


(*R,R*-**Ti-4**),

[1067] или композиции, включающей указанное промежуточное соединение или по существу состоящей из этого промежуточного соединения, необязательно в форме соли, где переменные группы принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **Ti-3**; и

[1068] (i') контактирование промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **Ti-4**, необязательно в форме соли, или его композиции с дипептидом формулы **D1-D2**, необязательно в форме соли, имеющего структуру:

[1069]

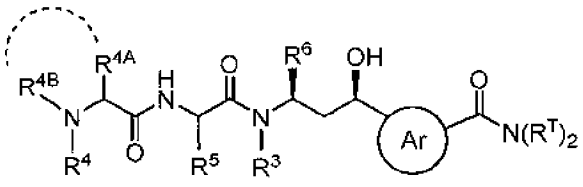


(**D1-D2**)

,

[1070] или с его активированным сложным эфиром, в присутствии третьего связывающего агента и необязательно в присутствии третьего пространственно затрудненного основания для получения соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T**, имеющего структуру (*R, R*)-формулы **T1**, (*R, R*)-формулы **T1A** или (*R, R*)-формулы **T1B**:

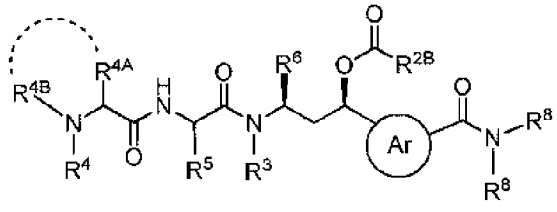
[1071]



(*R,R*-**T1**)

,

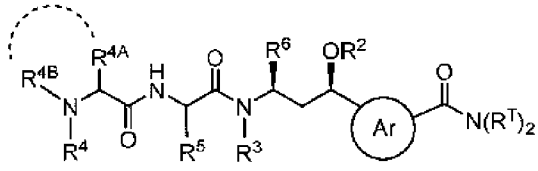
[1072]



(*R,R*-**T1A**)

,

[1073]



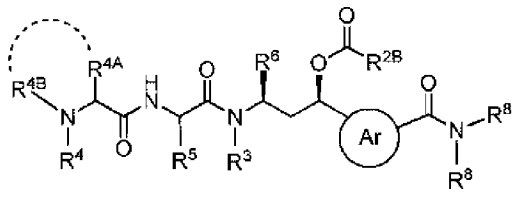
(*R,R*-**T1B**)

,

[1074] или композиции, включающей указанное соединение или по существу состоящей из этого соединения, необязательно в форме соли, где R^2 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный C_2-C_8 алкенил или необязательно замещенный C_2-C_8 алкинил; или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой -CH_2R^{2C}, где R^{2B} и R^{2C}, а также остальные переменные группы принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **T**.

[1075] 38. Способ получения соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1A**:

[1076]



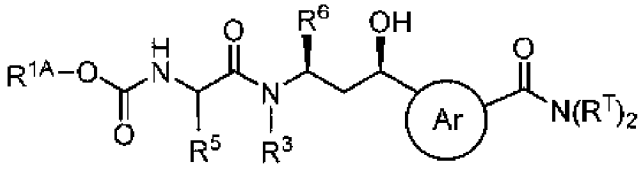
(*R,R*-**T1A**)

[1077] или композиции, включающей указанное соединение или по существу состоящей этого соединения, необязательно в форме соли, где циклический фрагмент Ar представляет собой 5- или 6-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях; R^{2B} представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный C_2-C_8 алкенил или необязательно замещенный C_2-C_8 алкинил; R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил;

[1078] R^4 представляет собой C_1-C_4 алкил; R^{4a} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_8 алкил; R^{4B} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, или оба вместе с атомом азота, к которому они присоединены, как показано изогнутой пунктирной линией, образуют необязательно замещенный 5-, 6-, 7- или 8-членный азотсодержащий гетероциклил; и каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил;

[1079] один R^T представляет собой водород, необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил или необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, а другой R^T представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил; где указанный способ включает следующие стадии:

[1080] (i) контактирование промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **5**:

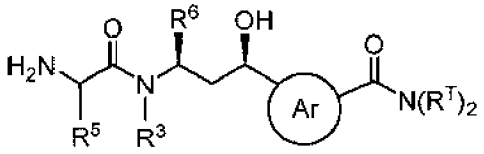


(*R,R*-**5**),

[1082] или его композиции, включающей или по существу состоящей из этого соединения, где R^{1A} представляет собой необязательно замещенный фенил, трет-бутил, 9-флуоренил, аллил или другой такой фрагмент, чтобы R^{1A}-OC(=O)- независимо представлял собой защитную группу атома азота, и остальные переменные группы принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **T1A**, где промежуточное соединение тубулизина получают в соответствии со стадиями (g)-(i) по варианту осуществления **36**,

[1083] со вторым подходящим реагентом удаления защитной группы для получения промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **6**:

[1084]

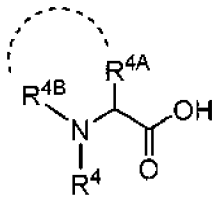


(*R,R*-**6**),

[1085] или композиции, включающей или по существу состоящей из этого соединения, необязательно в форме соли; и

[1086] (i") контактирование промежуточного соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **6** или его композиции с не существующей в природе аминокислотой формулы **D1**, имеющей структуру:

[1087]



(**D1**),

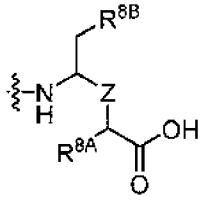
[1088] необязательно в форме соли, или с ее активированным сложным эфиром необязательно в присутствии третьего пространственно затрудненного основания, где переменные группы в **D1** принимают значения, определенные для (*R, R*)-формулы **T1A**, в присутствии третьего связывающего агента для получения соединения тубулизина (*R, R*)-формулы **T1A** или его композиции, необязательно в форме соли.

[1089] 39. Способ по любому из вариантов осуществления с **34** по **38**, где один R^T из $-N(R^T)_2$ представляет собой -H или C_1-C_4 алкил, а другой R^T представляет собой необязательно замещенный (C_6-C_{10} арил)-C_1-C_4 алкил или необязательно замещенный (C_5-C_{10} гетероарил)-C_1-C_4 алкил, или один R^T представляет собой C_1-C_4 алкил, а другой R^T независимо выбран из C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного $-CO_2H$ или его сложного эфира и/или необязательно замещенного фенила.

[1090] 40. Способ по любому из вариантов осуществления с **34** по **38**, где $-N(R^T)_2$ представляет собой $NH(C_1$-C_6 алкил), где C_1-C_6 алкил представляет собой насыщенный C_1-C_4 алкил или ненасыщенный C_3-C_6 алкил и замещен группой $-CO_2H$ или ее эфирной группой и/или необязательно замещенным фенилом, в частности $-NH(CH_3)$, $-NHCH_2CH_2Ph$ и $-NHCH_2$-CO_2H, $-NHCH_2CH_2CO_2H$ и $-NHCH_2CH_2CH_2CO_2H$.

[1091] 41. Способ по любому из вариантов осуществления с **34** по **38**, где $-N(R^T)_2$ имеет структуру:

[1092]

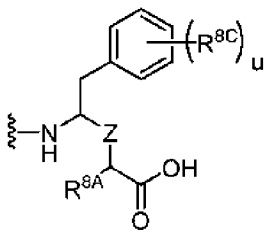


,

[1093] или его соли или C_1-C_6 сложного эфира, где волнистая линия показывает сайт ковалентного присоединения к остальной части промежуточного соединения тубулизина или соединения тубулизина; *Z* представляет собой необязательно замещенный C_1-C_4 алкилен или необязательно замещенный C_2-C_6 алкенилен; R^{8A} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_4 алкил; и R^{8B} представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил.

[1094] 42. Способ по варианту осуществления **41**, где $-N(R^T)_2$ имеет структуру:

[1095]

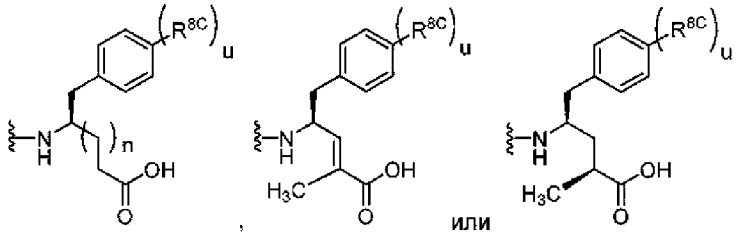


,

[1096] или его соли или C_1-C_6 сложного эфира, где нижний индекс u равен 0, 1, 2 или 3, Z представляет собой C_1-C_4 алкилен или C_2-C_6 алкилен; R^{8C} отсутствует, когда нижний индекс u равен 0, и 1, 2 или 3 независимо выбранные R^{8C} заместителя присутствуют, когда нижний индекс u равен 1, 2 или 3, соответственно; и R^{8A} представляет собой -H или C_1-C_4 алкил; и каждый из R^{8C}, когда присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из галогенов, O-связанных заместителей и N-связанных заместителей, в частности из группы, состоящей из -OH и NH_2.

[1097]. Способ по варианту осуществления **42**, где $-NH(R^T)_2$ имеет структуру:

[1098]



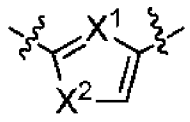
,

[1099] или его соли или C_1-C_6 сложного эфири, в частности метилового, этилового или аллилового эфирп, где нижний индекс u равен 0 или 1; нижний индекс n равен 0, 1 или 2; и R^{8C}, когда присутствует, представляет собой -OH или $-NH_2$.

[1100] 44. Способ по любому из вариантов осуществления с **34** по **43**, где циклический фрагмент Ar представляет собой 5-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях.

[1101] 45. Способ по варианту осуществления **44**, где 5-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен имеет структуру:

[1102]

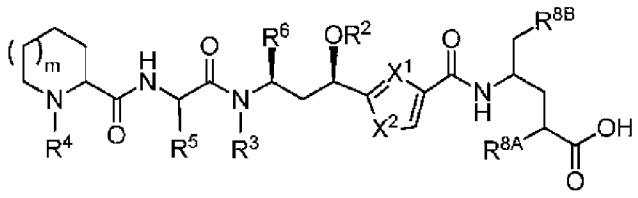


,

[1103] где X^1 представляет собой =N-, и X^2 представляет собой S, O или $N(R^{X2})$-; или X^1 представляет собой $=C(R^{X1})$-, и X^2 представляет собой NR^{X2}, где R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H, $-CH_3$ и $-CH_2CH_3$.

[1104] 46. Способ по варианту осуществления **36**, **37** или **38**, где соединение тубулизина имеет структуру:

[1105]



[1106] или его соль или C_1-C_4 сложный эфир, где нижний индекс m равен 0 или 1; R^2 представляет собой -H; или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_4 алкил или R^{2A} представляет собой $-CH_2R^{2C}$, где R^{2C} представляет собой $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ или необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил; или R^{2A} представляет собой $-C(O)R^{2B}$, где R^{2B} представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_4 алкил или необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_6 алкил; и

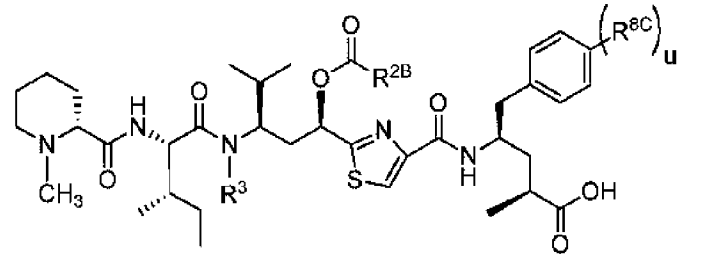
[1107] X^1 представляет собой =N-, и X^2 представляет собой S, O или $N(R^{X2})$; или X^1 представляет собой $=C(R^{X1})$-, и X^2 представляет NR^{X2}; где R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H, $-CH_3$ и $-CH_2CH_3$.

[1108] 47. Способ по варианту осуществления **45** или **46**, где X^1 представляет собой =N-.

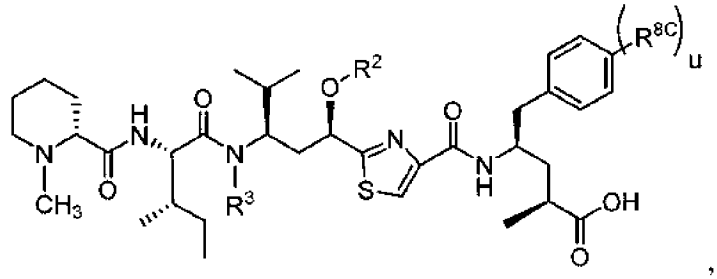
[1109] 48. Способ по любому одному из вариантов осуществления с **36** по **47**, где R^5 представляет собой $-CH(CH_3)CH_2CH_3$.

[1110] 49. Способ по варианту осуществления **48**, где соединение тубулизина имеет структуру:

[1111]



[1112]



[1113] или его соль или сложный C_1-C_4 эфир, в частности метиловый, этиловый или аллиловый эфир, где нижний индекс u равен 0 или 1; R^2 представляет собой насыщенный C_1-C_4 алкил, ненасыщенный C_3-C_6 алкил или C_2-C_6 алкенил, или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой $-CH_2R^{2C}$, где R^{2C} представляет собой насыщенный простой C_1-C_6 эфир или ненасыщенный простой C_2-C_6 эфир; R^3 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ или $-C(R^{3A})(R^{3A})C(=O)$-X^c, где X^c представляет собой $-OR^{3B}$ или $-N(R^{3C})(R^{3C})$,

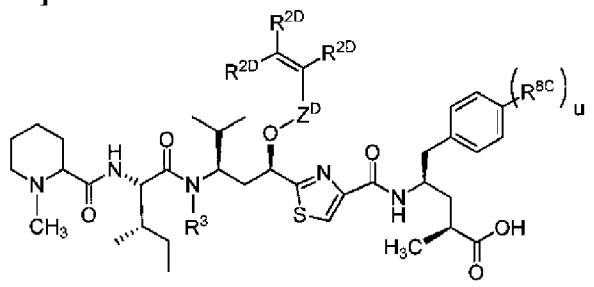
где каждый из R^{3A}, R^{3B} и R^{3C} независимо выбран из группы, состоящей из -H и $-CH_3$; и R^{8C}, когда присутствует, представляет собой -OH.

[1114] 50. Способ по варианту осуществления **49**, где R^2 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH=CH_2$ или $-C(CH_3)=CH_2$, или R^{2A} представляет собой $-CH_2R^{2C}$, где R^{2C} представляет собой $-OCH_3$ или $-OCH_2CH_3$; R^{2B} представляет собой CH_3, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH_2$, $-CH=CHCH_3$ или $-C(CH_3)=CH_2$; и R^3 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$.

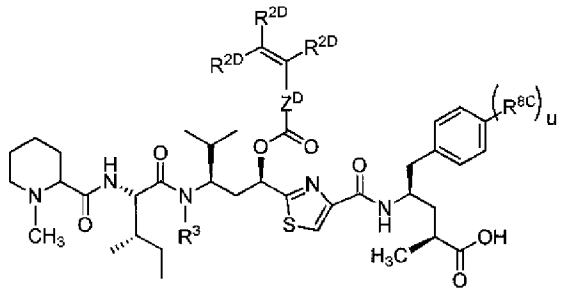
[1115] 51. Способ по любому одному из вариантов осуществления с **1** по **50**, где R^6 представляет собой $-CH(CH_3)_2$.

[1116] 52. Способ по варианту осуществления **51**, где соединение тубулизина имеет структуру:

[1117]



[1118]

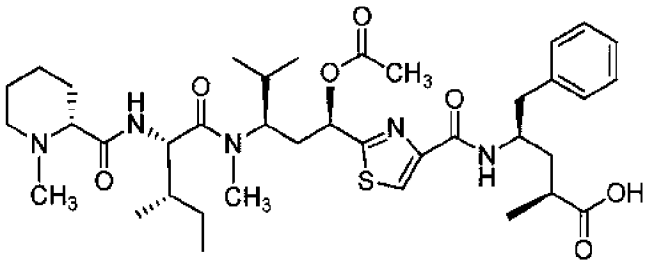


,

[1119] или его соли или C_1-C_4 сложного эфира, в частности метилового, этилового или аллилового эфира, где нижний индекс u равен 0 или 1; R^{8C}, когда присутствует, представляет собой -OH; Z^D отсутствует или представляет собой $-CH_2-$; каждый R^{2D} независимо выбран из группы, состоящей из -H и $-CH_3$; и R^3 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH_2CH_2CH_3$.

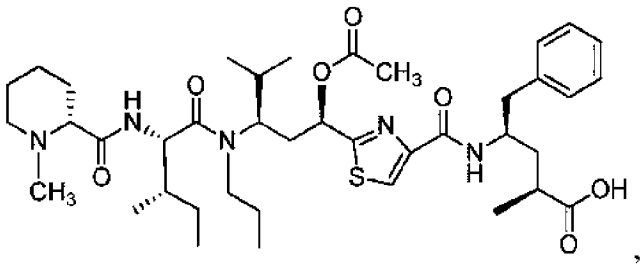
[1120] 53. Способ по варианту осуществления **51**, где соединение тубулизина имеет структуру:

[1121]



,

[1122]

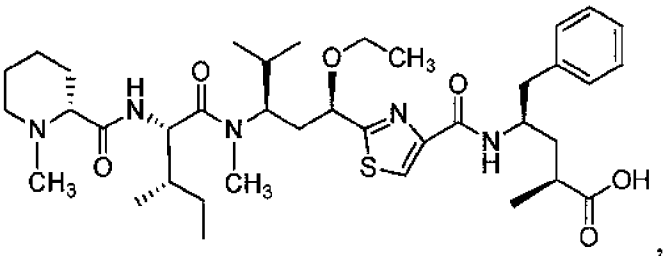


,

[1123] или его соль или сложный метиловый, этиловый или аллиловый эфир.

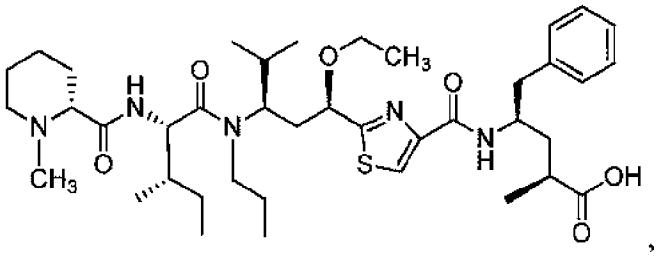
[1124] 54. Способ по варианту осуществления **51**, где соединение тубулизина имеет структуру:

[1125]



,

[1126]



,

[1127] или его соль или сложный метиловый, этиловый или аллиловый эфир.

[1128] 55. Способ по любому из вариантов осуществления с **34** по **54**, где переходный металл (II) представляет собой Cu(II).

[1129] 56. Способ по варианту осуществления **55**, где катализатор переходного металла включает $Cu(OTf)_2$, $Cu(SbF_6)_2$ или $CuCl_2$.

[1130] 57. Способ по любому из вариантов осуществления с **34** по **56**, где подходящий полярный апротонный растворитель представляет собой ацетонитрил, дихлорметан, ТГФ, диоксан или смесь двух или трех этих растворителей, в частности дихлорметан.

[1131] 58. Способ по любому из вариантов осуществления с **34** по **57**, где хиральный восстановитель включает BH_3-DMS.

[1132] 59. Способ по варианту осуществления **58**, где хиральный восстановитель дополнительно включает (S)-(-)-CBS.

[1133] 60. Способ по любому одному из вариантов осуществления с **34** по **59**, где R^1 и/или R^{1A} представляет собой трет-бутил, и первый, второй и/или третий реагент удаления защитной группы включает HCl или ТФУК.

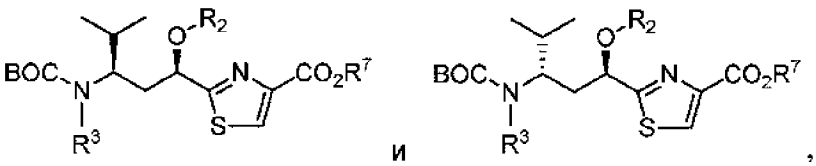
[1134] 61. Способ по варианту осуществления **60**, где R^1 и R^{1A} представляет собой трет-бутил, а первый, второй и третий реагент удаления защитной группы представляют собой ТФУК/CH_2Cl_2.

[1135] 62. Способ по любому одному из вариантов осуществления с **34** по **61**, где первый, второй и третий связывающие агенты независимо выбраны из группы, состоящей из гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (EDC·HCl), 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолина (EEDQ), гексафторфосфата (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения (COMU), гидрохлорида/N-гидроксисукцинимида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида, гексафторфосфата O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония (HATU), дифенилфосфорилазида (DPPA), тетрафторбората хлор-N,N,N',N'-бис(тетраметилен)формамидиния, гексафторфосфата фтор-N,N,N',N'-бис(тетраметилен)формамидиния, N,N'-дициклогексилкарбодиимида, гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида, 1,1'-карбонилдиимидазола, тетрафторбората 2-хлор-1,3-диметилимидазолидиния, гексафторфосфата (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония, гексафторфосфата O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'тетраметилурония, йодида 2-хлор-1-метилпиридиния и ангидрида пропилфосфоновой кислоты.

[1136] 63. Способ по любому из вариантов осуществления с **34** по **61**, где первый, второй и третий связывающие агенты независимо выбраны из группы, состоящей из HATU и COMU.

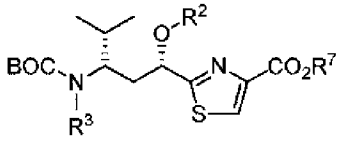
[1137] 64. Композиция, включающая соединения тубувалина представленных ниже структур или по существу состоящая из соединений тубувалина, имеющих структуры:

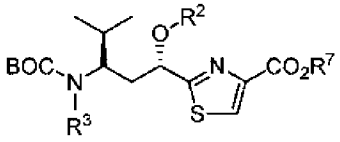
[1138]



[1139] каждое необязательно в форме соли, и содержащая примеси тубувалина, имеющие структуры:

[1140]



и


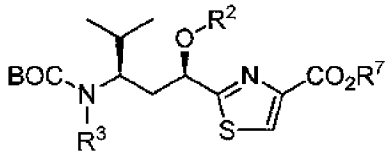
,

[1141] каждая необязательно в форме соли, и имеющих одинаковые переменные группы, где R^2 выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного насыщенного C_1-C_4 алкила и R^{2A}, где R^{2A} представляет собой $-C(=O)R^{2B}$, где R^{2B} представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_4 алкил, в частности R^2 представляет собой -H или $-C(=O)CH_3$; R^3 выбран из группы, состоящей из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ и $-CH_2CH_2CH_3$, в частности $-CH_3$; R^7 представляет собой C_1-C_4 насыщенный алкил, в частности $-CH_2CH_3$; и где общее количество примесей тубувалина составляет не более от примерно 5% масс./масс. до примерно 10% масс./масс. относительно общего количества соединений тубувалина.

[1142] 65. Композиция по варианту осуществления **64**, где композиция содержит не более от примерно 1% % масс./масс до примерно 3% масс./масс., в частности не более примерно 1,5% примесей тубувалина относительно общего количества соединений тубувалина.

[1143] 66. Композиция, включающая соединение тубувалина представленной ниже структуры или по существу состоящая из соединения тубувалина, имеющего структуру

[1144]

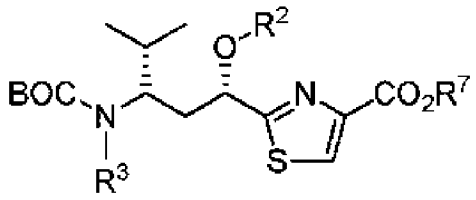


,

необязательно в форме соли,

[1145] и содержащая примеси тубувалина, имеющие структуру:

[1146]



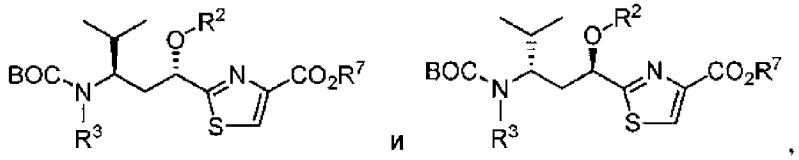
,

[1147] необязательно в форме соли, где R^2 в соединении тубувалина и примесях тубувалина представляет собой -H или $-C(=O)R^{2B}$, где R^{2B} представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_4 алкил, в частности R^2 представляет собой -H или $-C(=O)CH_3$; R^3 в каждом из соединении тубувалина и примесях тубулизина представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH_2CH_2CH_3$, в частности $-CH_3$; R^7 представляет собой C_1-C_4 насыщенный алкил, в частности $-CH_2CH_3$; где композиция содержит не более от примерно 3% масс./масс. до примерно 5% масс./масс. примеси тубувалина относительно количества соединения тубувалина.

[1148] 67. Композиция по варианту осуществления **66**, где композиция содержит не более от примерно 1% масс./масс до примерно 3% масс./масс., в частности не более примерно 1,5% примесей тубувалина относительно соединения тубувалина.

[1149] 68. Композиция по варианту осуществления **66** или **67**, где композиция содержит 0,5% масс./масс. или менее или по существу свободна от других примесей тубувалина, имеющих структуры:

[1150]



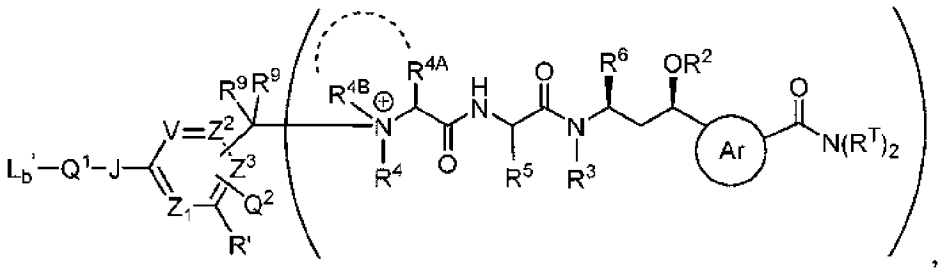
[1151] необязательно в форме соли, где R^2, R^3 и R^7 принимают значения, определенные для примесей тубулизина варианта осуществления **68**.

[1152] 69. Композиция по любому одному из вариантов осуществления с **64** по **68**, где R^2 представляет собой -H; R^3 представляет собой $-CH_3$; и R^7 представляет собой $-CH_2CH_3$.

[1153] 70. Композиция лекарственного линкера, включающая или по существу состоящая из соединения лекарственного линкера в подходящей солевой форме и кватернизированного лекарственного звена тубулизина (D^+), полученного в результате кватернизации композиции тубувалина по любому из вариантов осуществления с **64** по **69**.

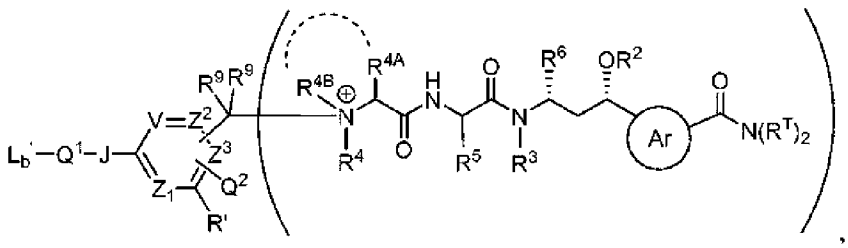
[1154] 71. Композиция лекарственного линкера по варианту осуществления **70**, где композиция включает соединение лекарственного линкера представленной ниже структуры или по существу состоит из соединения лекарственного линкера, имеющего структуру:

[1155]



[1156] в подходящей солевой форме, и содержит примесь лекарственного линкера, имеющую структуру:

[1157]



[1158] также в форме соли, где примесь лекарственного линкера составляет не более 10% масс./масс. композиции относительно соединения лекарственного линкера, переменные группы принимают значения, определенные для соединения лекарственного линкера, и кватернизированный фрагмент в скобках представляет собой D^+, где

[1159] циклический фрагмент Ar представляет собой 5-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях, изогнутая пунктирная линия показывает дополнительную циклизацию; R^2 представляет собой -H или необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой $-CH_2R^{2C}$, где R^{2C} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 простой эфир, необязательно замещенный C_2-C_8 алкенил или необязательно замещенный C_2-C_8 алкинил, или R^{2A} представляет собой $-C(=O)R^{2B}$, где R^{2B} представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, необязательно замещенный C_2-C_8 алкенил или необязательно замещенный C_2-C_8 алкинил;

[1160] R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил; R^4 представляет собой C_1-C_4 алкил; R^{4A} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_8 алкил; и R^{4B} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил при отсутствии циклизации, или, когда циклизации присутствует, R^{4A} и R^{4B} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены образуют необязательно замещенный 5-, 6-, 7 - или 8-членный азотсодержащий гетероциклил; и R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил; один R^T представляет собой водород, необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил или необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил, а другой R^T представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил;

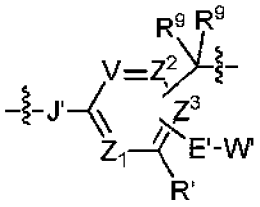
[1161] L_b' представляет собой предшественник, ковалентно связывающий лиганд; Q^1 представляет собой A-$W_ш$, где A представляет собой необязательное растягивающее звено, таким образом, нижний индекс a равен 0, когда A отсутствует, или 1, когда A присутствует и представляет собой одно звено или состоит из двух, трех или четырех субъединиц; Q^2 представляет $W'_{w'}$-E'-, где Q^2, когда он присутствует, связан с V, Z^1, Z^2 или Z^3; нижний индекс w равен 0 или 1, так что W отсутствует или присутствует, соответственно, и нижний индекс w' равен 0 или 1, так что W'-E'- отсутствует или присутствует, соответственно, и где сумма w+w' равна 1, так присутствует только один из W и W', где:

[1162] когда нижний индекс w равен 1, так что W присутствует, тогда W представляет собой звено, расщеплямое пептидом, которое способно подвергаться селективному расщеплению внутриклеточной или регуляторной протеазой в отличие от сывороточных протеаз, или W представляет собой фрагмент, ферментативно не

расщепляемый, который более восприимчив к расщеплению глутатионом посредством дисульфидного обмена в условиях гипоксии или является более реакционноспособным к гидролизу в условиях более низкой pH в лизосомах по сравнению с физиологической pH сыворотки; и

[1163] когда нижний индекс w равен 1, так что W присутствует, тогда J заменяет J', и W включает звено, расщепляемое глюкуронидом, имеющее формулу:

[1164]



[1165] где W'-E' представляет собой гликозидную связь, которая может расщепляться гликзидазой, расположенной внутриклеточно, где W' представляет собой углеводный фрагмент; J или E' и J' независимо представляют собой -O-, -S- или -N(R^{33})-, где R^{33} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_8 алкил; V, Z^1, Z^2 и Z^3 представляют собой =N- или =C(R^{24})-, где R^{24} представляет собой водород или алкил, алкенил или алкинил, необязательно замещенный, или галоген, -NO_2, -CN или другую электроноакцепторную группу, электронодонорную группу, -Q^2 или -C(R^9)(R^9)-D^+, где по меньшей мере один из V, Z^1, Z^2 и Z^3 представляет собой =C(R^{24})-, когда w равен 1, и по меньшей мере два из V, Z^1, Z^2 и Z^3 представляют собой =C(R^{24})-, когда w' равен 1,

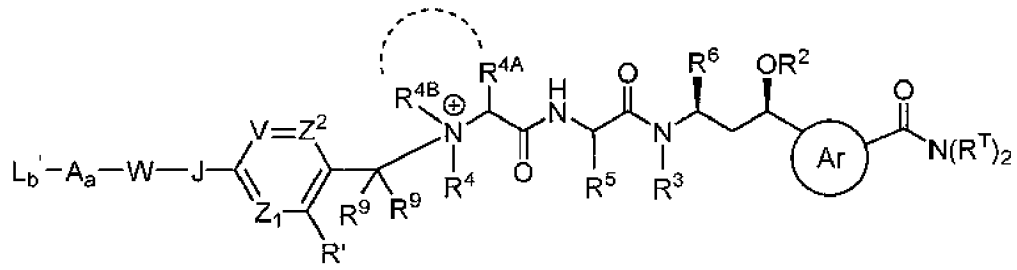
[1166] при условии, что когда w равен 1, Q^2 отсутствует, и один и только один R^{24} представляет собой -C(R^9)(R^9)-D^+, так что -C(R^9)(R^9)-D^+ связан с одним из V, Z^1, Z^2, Z^3, когда эта переменная группа представляет собой =C(R^{24})-, и Q^1-J- и -C(R^8)(R^9)-D^+ заместители находятся в орто- или пара-положении друг относительно друга, и при условии, что, когда w' равен 1, один любой только R^{24} представляет собой -C(R^8)(R^9)-D^+ так, что -C(R^8)(R^9)-D^+ присоединен к одному из V, Z^1, Z^2, Z^3, когда эта переменная группа представляет собой =C(R^{24})- и один и только один R^{24} представляет Q^2, так что Q^2 связан с другим одним из V, Z^1, Z^2, Z^3, когда эта переменная группа представляет собой =C(R^{24})-, а Q^2 и -C(R^8)(R^9)-D^+ заместители находят в орто- или пара-положении относительно друг друга;

каждый R^9 независимо представляет собой водород, C_1-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил, C_2-C_8 алкинил, C_6-C_{24} арил или C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный, или оба R^9 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный C_3-C_8 карбоцикло или необязательно замещенный, насыщенный или частично ненасыщенный C_5-C_8 гетероцикло; R' представляет собой водород или представляет собой галоген, -NO_2, -CN или другую электроноакцепторную группу, когда нижний индекс w' равен 1, или представляет собой водород или электронодонорную группу, когда нижний индекс w равен 1; и где указанное протеазное расщепление, дисульфидный обмен, кислотный гидролиз или гликозидазное расщепление приводит к высвобождению D^+ в

качестве соединения тубулизина из соединения лекарственного линкера.

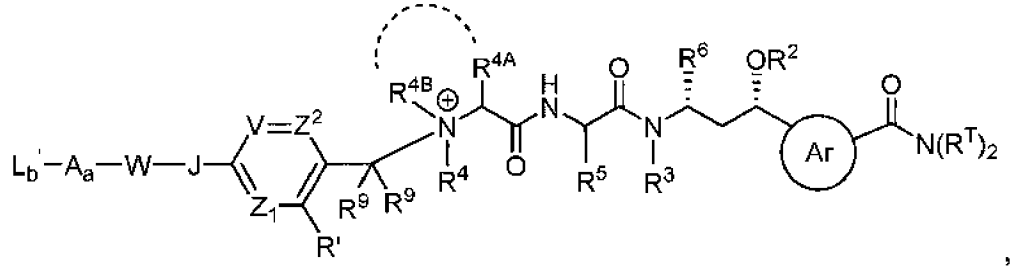
[1167] 72. Композиция лекарственного линкера по варианту осуществления **71**, где соединение лекарственного линкера имеет структуру:

[1168]



[1169] в подходящей солевой форме, и примесь лекарственного линкера имеет структуру:

[1170]

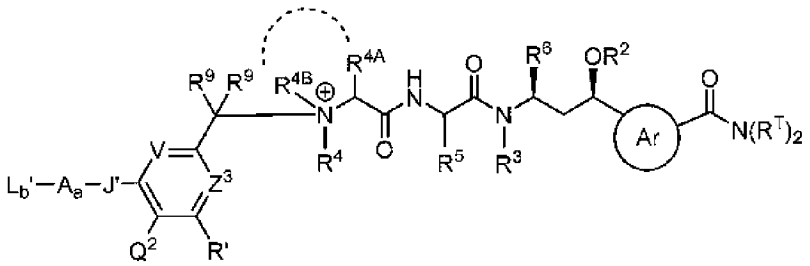


,

[1171] также в форме соли, где нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или наличие A, соответственно.

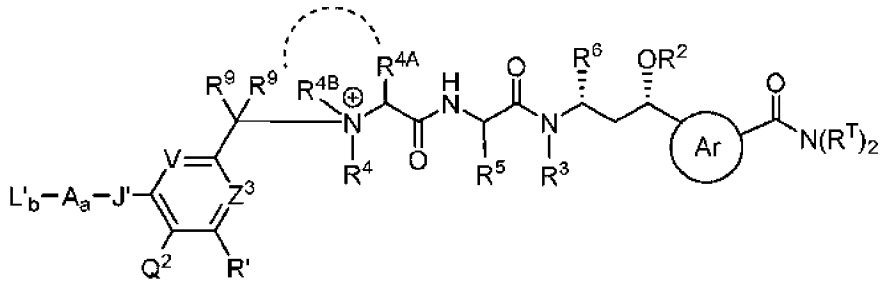
[1172] 73. Композиция лекарственного линкера по варианту осуществления **71**, где соединение лекарственного линкера имеет структуру:

[1173]



[1174] в подходящей солевой форме, и примесь лекарственного линкера имеет структуру:

[1175]

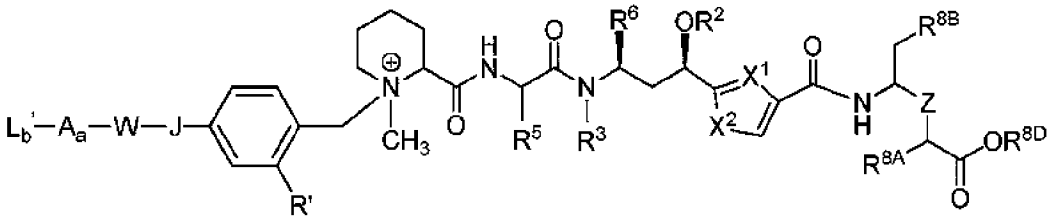


,

[1176] также в форме соли, где нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или наличие A, соответственно; и Q^2 представляет собой $W'_{w'}$-E'-, где нижний индекс w' равен 1.

[1177] 74. Композиция лекарственного линкера по варианту осуществления **71**, где соединение лекарственного линкера имеет структуру:

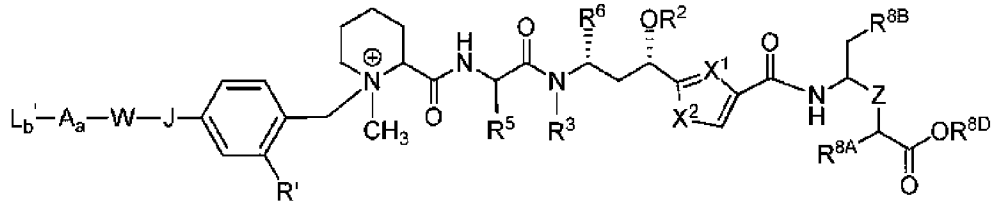
[1178]



,

[1179] в подходящей солевой форме, а примесь лекарственного линкера имеет структуру:

[1180]



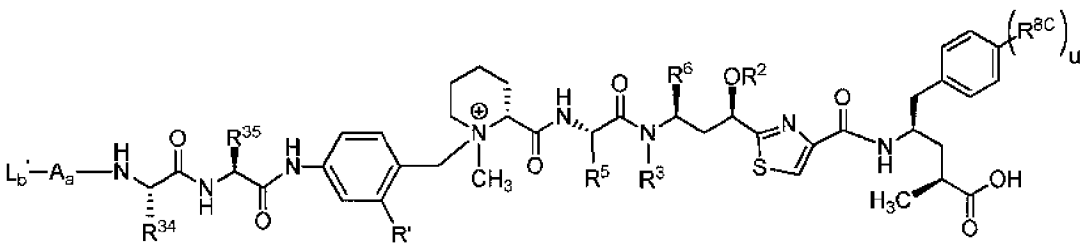
,

[1181] также в форме соли, где R' представляет собой электронодонорную группу; J представляет собой -NH-; W включает дипептидный остаток, C-конец которого присоединен к J в качестве амидной связи, где амидная связь способна подвергаться расщеплению регуляторной протеазой для инициирования высвобождение D^+ в качестве соединения тубулизина; X^1 представляет собой =N-, и X^2 представляет собой S, O или $N(R^{X2})$-; или X^1 представляет собой $=C(R^{X1})$-;

[1182] и X^2 представляет собой NR^{X2}, где R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H, $-CH_3$ и $-CH_2CH_3$; и Z представляет собой необязательно замещенный C_1-C_4 алкилен или необязательно замещенный C_2-C_6 алкенилен; R^{8A} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_4 алкил; R^{8B} представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил; и R^{8D} представляет собой -H или образует подходящую функциональную группу сложного эфира, в частности R^{8D} представляет собой -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH_2-CH=CH_2$.

[1183] 75. Композиция лекарственного линкера по варианту осуществления **71**, где соединение лекарственного линкера имеет структуру:

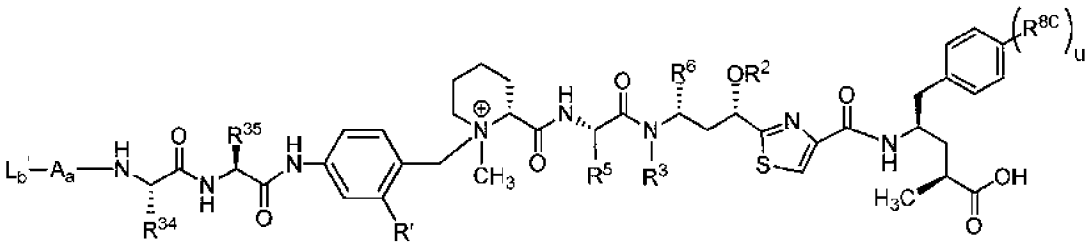
[1184]



,

[1185] в подходящей солевой форме, и примесь лекарственного линкера имеет структуру:

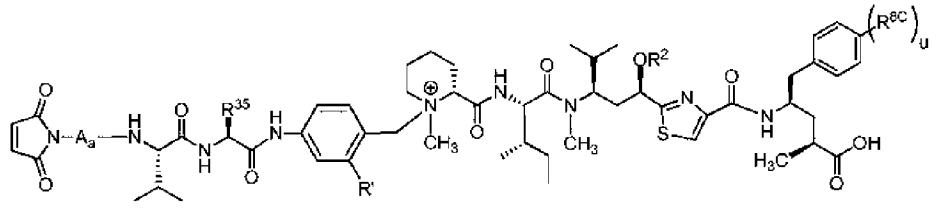
[1186]



[1187] также в форме соли, где R' представляет собой -H или электронодонорную группу; R^{34} представляет собой изопропил; R^{35} представляет собой $-CH_3$, изопропил, $-CH_2CH_2CH_2NH(C=O)NH_2$ или $-CH_2CH_2CO_2H$; R^{8C} представляет собой -OH или отсутствует; R^2 представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил, ненасыщенный C_3-C_6 алкил, или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой $-OCH_2R^{2C}$, где R^{2C} представляет собой насыщенный C_1-C_6 простой эфир или ненасыщенный C_2-C_6 алкил, или R^{2A} представляет собой $-C(=O)R^{2B}$, где R^{2B} представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил, ненасыщенный C_3-C_6 алкил или необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил; и нижний индекс u равен 0 или 1.

[1188] 76. Композиция лекарственного линкера по варианту осуществления **75**, где соединение лекарственного линкера имеет структуру:

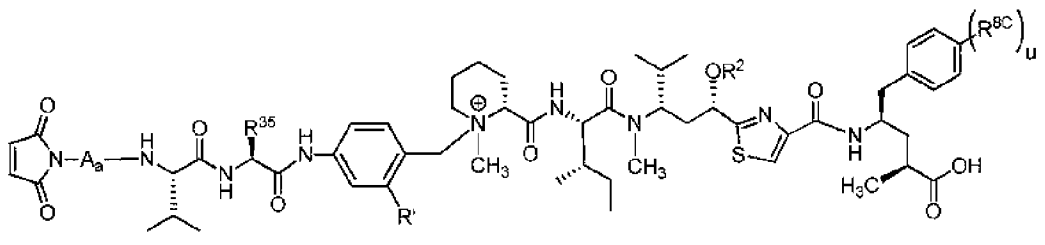
[1189]



,

[1190] в подходящей солевой форме, и примесь лекарственного линкера имеет структуру:

[1191]

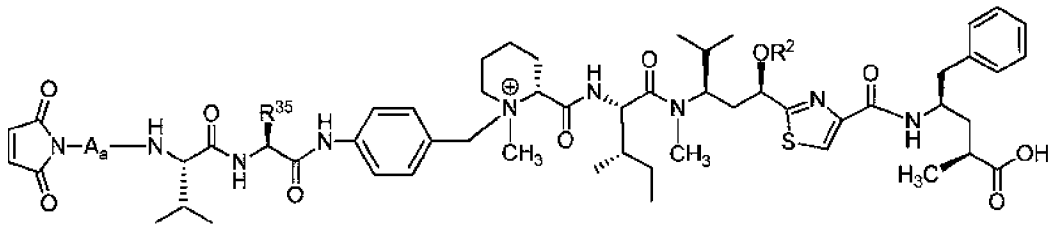


,

[1192] также в форме соли, где R' представляет собой -H или электронодонорную группу; R^{35} представляет собой $-CH_3$, изопропил, $-CH_2CH_2CH_2NH(C=O)NH_2$ или $-CH_2CH_2CO_2H$; R^{8C} представляет собой -OH или отсутствует; R^2 представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил или ненасыщенный C_3-C_6 алкил, или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой $-CH_2R^{2C}$, где R^{2C} представляет собой насыщенный простой C_1-C_6 эфир, или R^{2A} представляет собой $-C(=O)R^{2B}$, где R^{2B} представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил или ненасыщенный C_3-C_6 алкил; и нижний индекс u равен 0 или 1.

[1193] 77. Композиция лекарственного линкера по варианту осуществления **76**, где соединение лекарственного линкера имеет структуру:

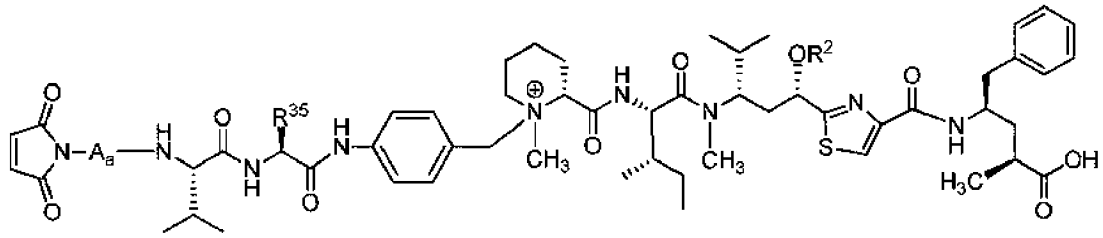
[1194]



,

[1195] в подходящей солевой форме, и примесь лекарственного линкера имеет структуру:

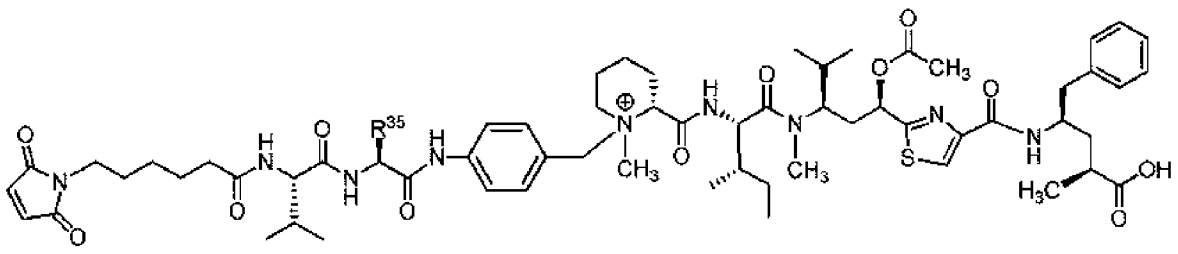
[1196]



[1197] также в форме соли, где R^{35} представляет собой $-CH_3$, изопропил, $-CH_2CH_2CH_2-NH(C=O)NH_2$ или $-CH_2CH_2CO_2H$; и R^2 представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил или ненасыщенный C_3-C_6 алкил, или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^2 представляет собой $-C(=O)R^{2B}$, где R^{2B} представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил или ненасыщенный C_3-C_6 алкил, в частности R^2 представляет собой $-CH_3$ или CH_2CH_3 или $-C(=O)CH_3$.

[1198] 78. Композиция лекарственного линкера по варианту осуществления 77, где соединение лекарственного линкера имеет структуру:

[1199]

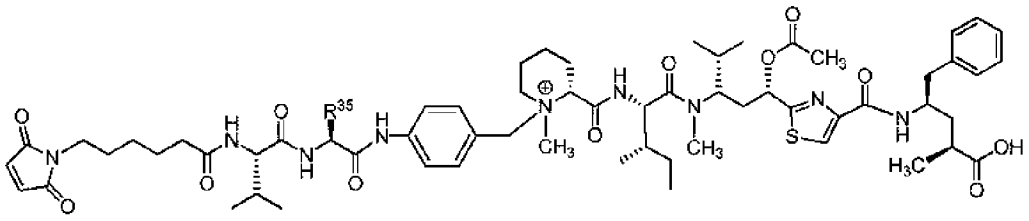


,

[1200] в подходящей солевой форме, и примесь лекарственного линкера имеет

структуру:

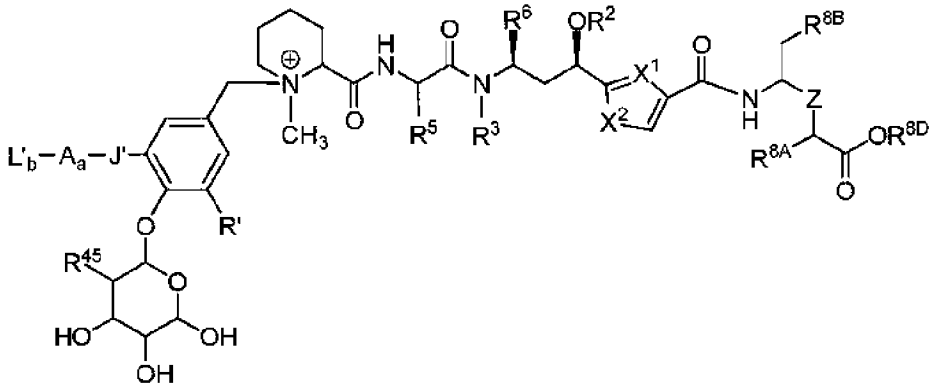
[1201]



[1202] также в солевой форме, где R^{35} представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CH_2CH_2NH(C=O)NH_2$.

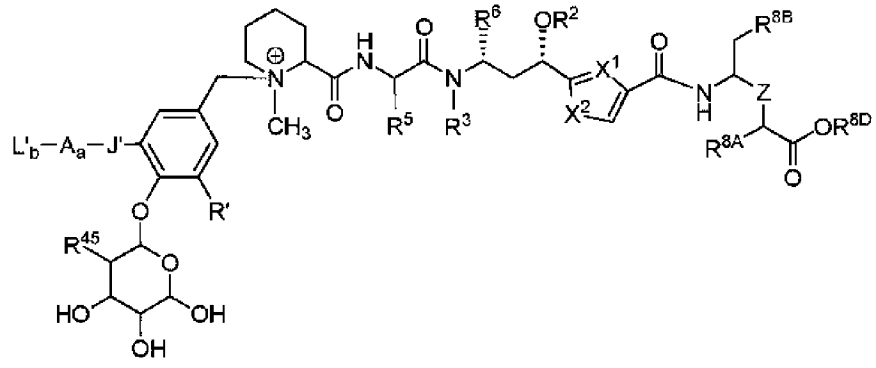
[1203] 79. Композиция лекарственного линкера по варианту осуществления **71**, где соединение лекарственного линкера имеет структуру:

[1204]



[1205] в подходящей солевой форме, и примесь лекарственного линкера имеет структуру:

[1206]



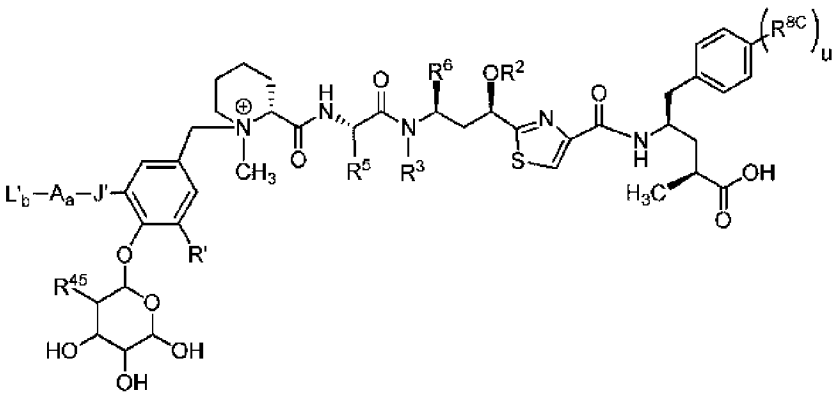
,

[1207] также в форме соли, где R' представляет собой электроноакцепторную группу; J' представляет собой -NH-; X^1 представляет =N-, и X^2 представляет собой S, O или $N(R^{X2})$-; или X^1 представляет собой $=C(R^{X1})$-, и X^2 представляет собой NR^{X2}, где R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H, $-CH_3$ и $-CH_2CH_3$; и Z представляет собой необязательно замещенный C_1-C_4 алкилен или необязательно замещенный C_2-C_6 алкенилен, R^{8A} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_4 алкил, R^{8B} представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 5- или 6-членный

гетероарил, R^{8D} представляет собой -H или образует подходящую функциональную группу сложного эфира, в частности R^{8D} представляет собой -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH_2-CH=CH_2$; и R^{45} представляет собой -OH или $-C(=O)OR^{45A}$, где R^{45A} обеспечивает подходящую функциональную группу сложного эфира, в частности R^{45A} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH_2-CH=CH_2$.

[1208] 80. Композиция лекарственного линкера по варианту осуществления **79**, где соединение лекарственного линкера имеет структуру:

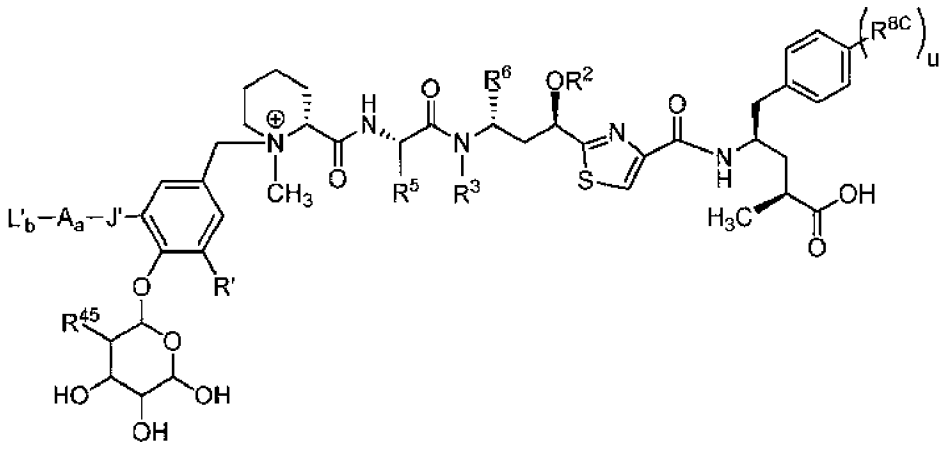
[1209]



,

[1210] в подходящей солевой форме, и примесь лекарственного линкера имеет структуру:

[1211]

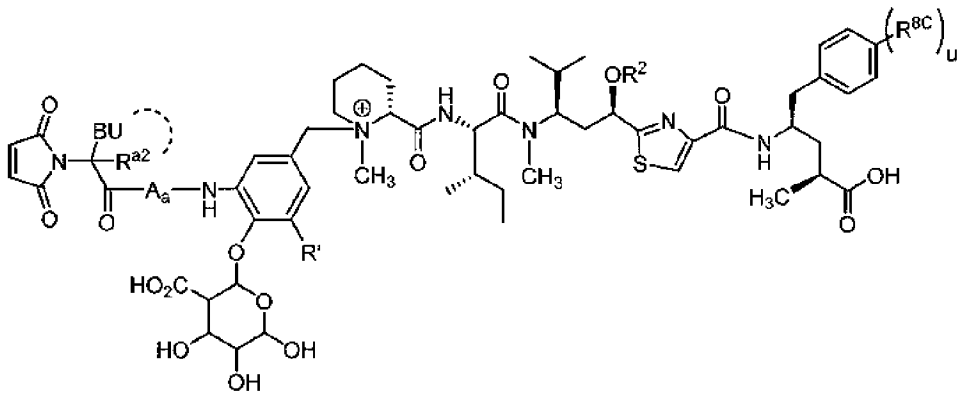


,

[1212] также в форме соли, где R' представляет собой -H, галоген, -CN или $-NO_2$; R^{8C} представляет собой -OH или отсутствует; R^2 представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил, ненасыщенный C_3-C_6 алкил, или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой $-OCH_2R^{2C}$, где R^{2C} представляет собой простой C_1-C_6 эфир или замещенный C_2-C_6 алкенил, или R^{2A} представляет собой $-C(=O)R^{2B}$, где R^{2B} представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил, ненасыщенный C_3-C_6 алкил или необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил; нижний индекс u равен 0 или 1; и A представляет собой остаток природной или не существующей в природе аминокислоты или другой кислоты, содержащей аминогруппу, так что A-J связь является стабильной в физиологических условиях или устойчива к протеазному расщеплению; и L_b' состоит из фрагмента малеимида (M^1).

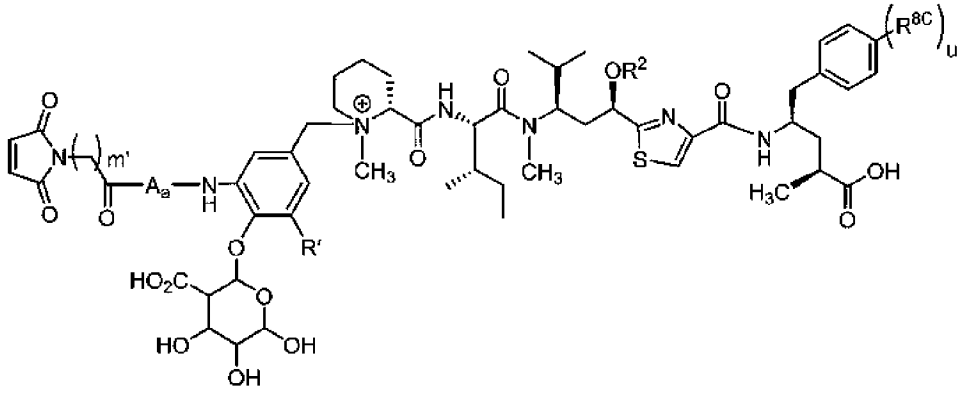
[1213] 81. Композиция лекарственного линкера по варианту осуществления **80**, где соединение лекарственного линкера имеет структуру:

[1214]



[1215] или

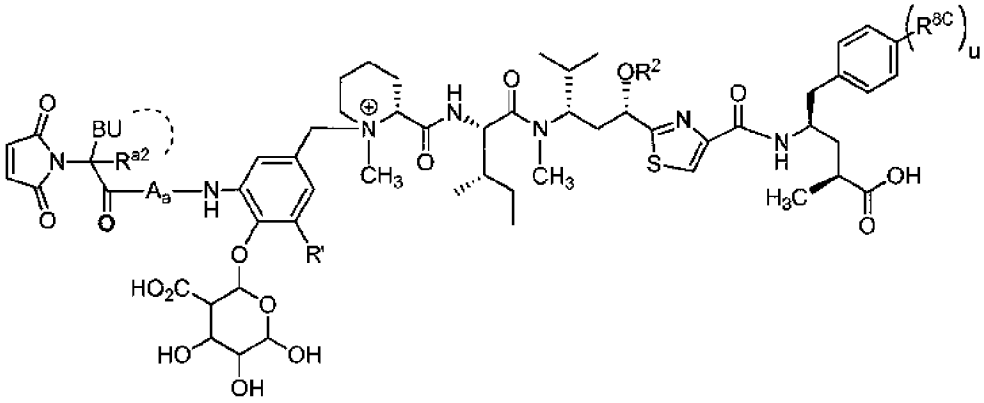
[1216]



,

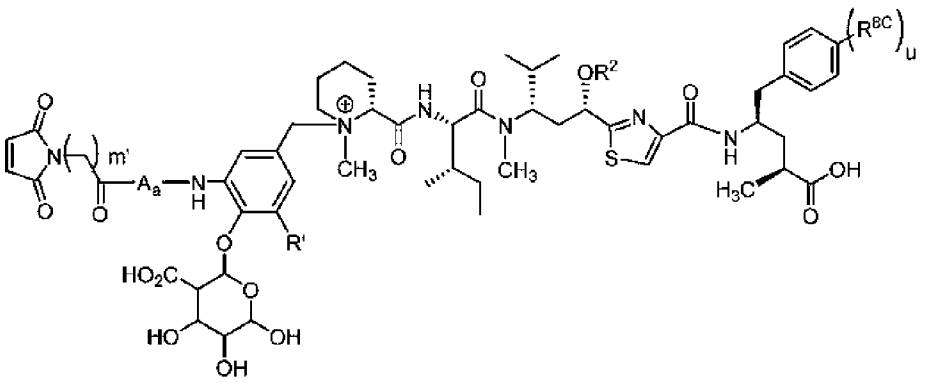
[1217] в подходящей солевой форме, и примесь лекарственного линкера имеет структуру:

[1218]



[1219] или

[1220]

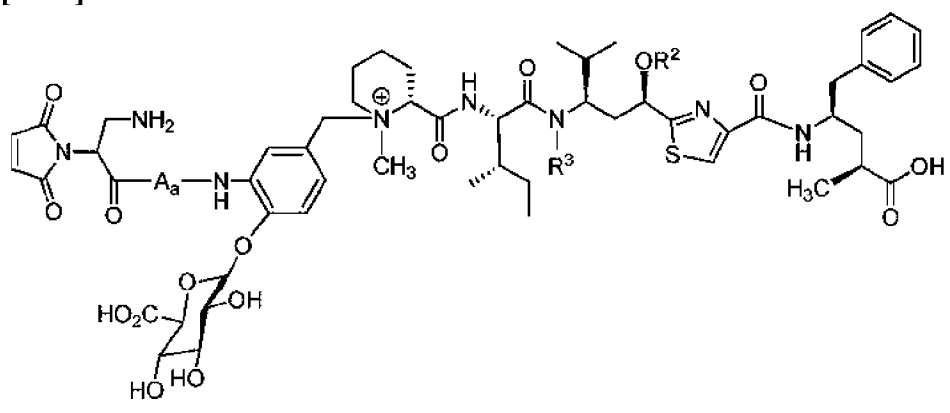


[1221] также в форме соли, где нижний индекс a равен 1; нижний индекс m' принимает целые значения в интервале от 1 до 5; и BU представляет собой основное звено, основной атом азота которого является необязательно протонированным или защищен подходящей защитной группой атома азота; R^{a2} представляет собой -H или C_1-C_6 алкил; и изогнутая пунктирная линия показывает дополнительную циклизацию между BU и R^{a2},

[1222] при условии, что циклизация отсутствует, когда BU представляет собой ациклическое основное звено, где ациклическое основное звено имеет формулу -$[C(R^{a1})(R^{a1})]$-$[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0-3}$-$N(R^{a3})(R^{a3})$, где каждый R^{a1} независимо представляет собой водород или C_1-C_4 алкил, C_6-C_{10} арил, C_5-C_{10} гетероарил, (C_6-C_{10} арил)-C_1-C_4 алкил или (C_5-C_{10} гетероарил)-C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный, или два R^{a1} вместе с атомом(амии) углерода, к которому(ым) они присоединены, и любыми промежуточными атомами углерода образуют необязательно замещенный C_3-C_6 циклоалкил; каждый R^{a3} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, или R^{a3} вместе с атомом азота, с которым они оба присоединены, образуют необязательно замещенный C_3-C_6 гетероциклил, в котором основной азот представляет собой атом скелета; и при условии, что циклизация имеет место, когда BU представляет собой циклическлеское основное звено, для которого R^{a2} представляет собой C_1-C_6 алкил, циклизованный с BU, так что BU и R^{a2} вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенную 4-, 5- или 6-членную кольцевую систему.

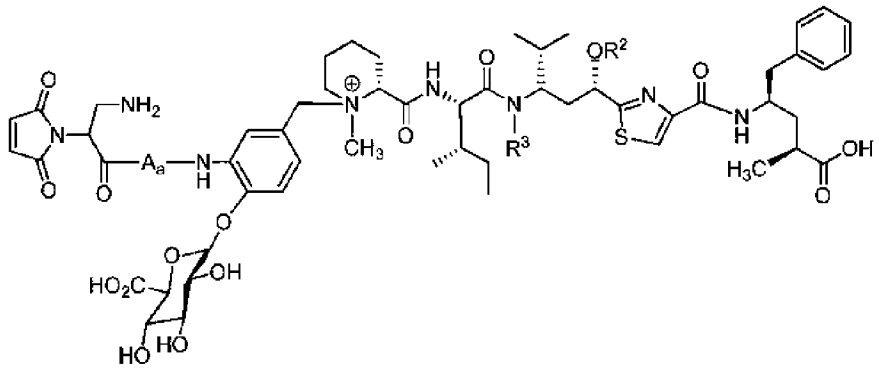
[1223] 82. Композиция лекарственного линкера по варианту осуществления **81**, где соединение лекарственного линкера имеет структуру:

[1224]



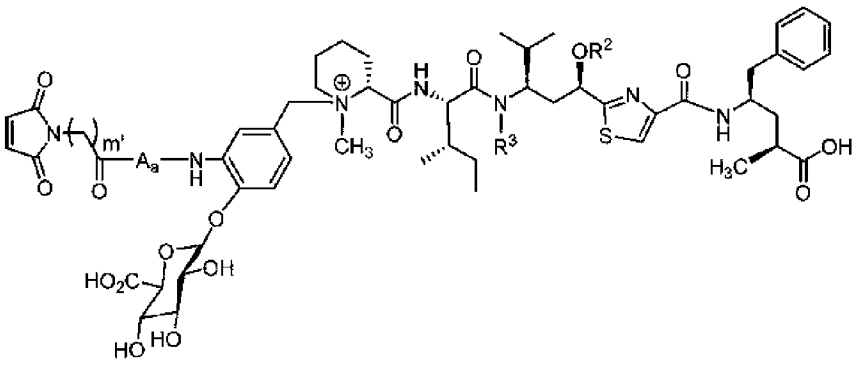
[1225] в подходящей солевой форме, а примесь лекарственного линкера имеет структуру:

[1226]



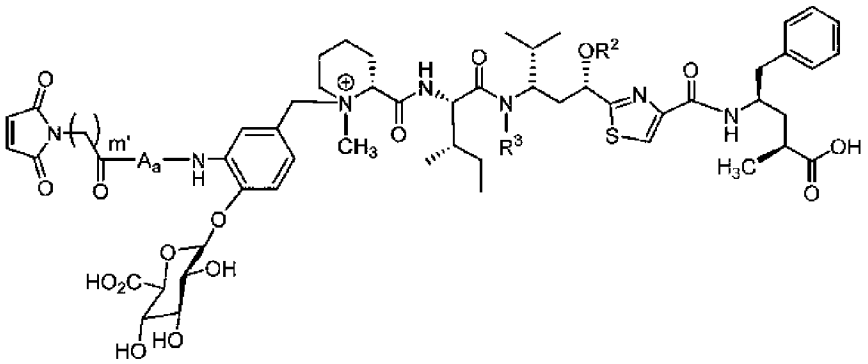
[1227] также в форме соли, или где соединение лекарственного линкера имеет структуру:

[1228]



[1229] в подходящей солевой форме, и примесь лекарственного линкера имеет структуру:

[1230]



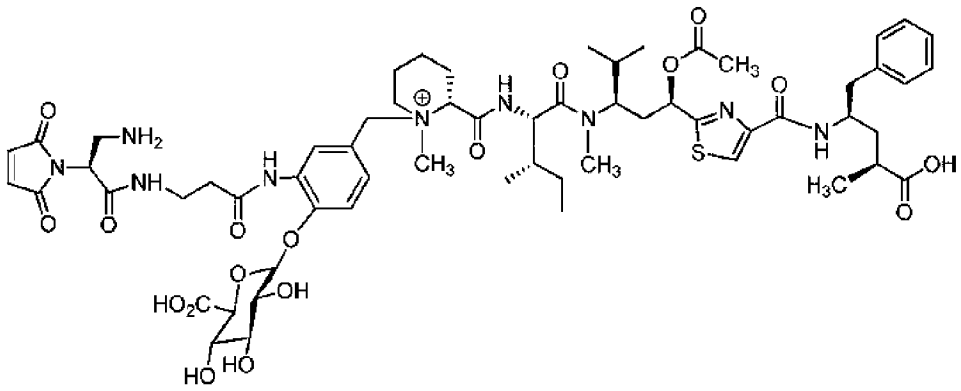
,

[1231] также в форме соли, где нижний индекс a равен 1, так что A присутствует, предпочтительно в виде остатка α-аминокислоты или β-аминокислоты; нижний индекс m' принимает целые значения в интервале от 1 до 5; R^2 представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил, или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой -C(=O)R^{2B}, где R^{2B} представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил или ненасыщенный C_3-C_6 алкил, в частности R^2 представляет собой -CH_3, -CH_2CH_3 или -C(=O)CH_3; и R^3 представляет собой -CH_3 или -

$CH_2CH_2CH_3$.

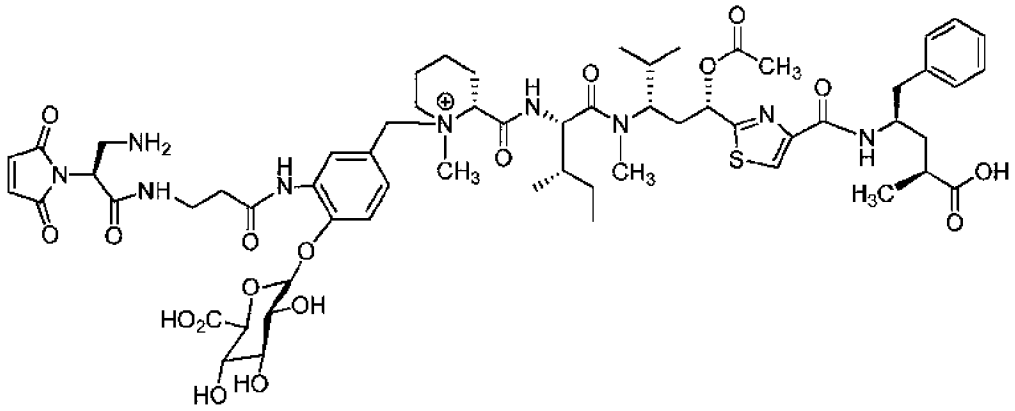
[1232] 83. Композиция лекарственного линкера по варианту осуществления **82**, где соединение лекарственного линкера имеет структуру:

[1233]



[1234] в подходящей солевой форме, и примесь лекарственного линкера имеет структуру:

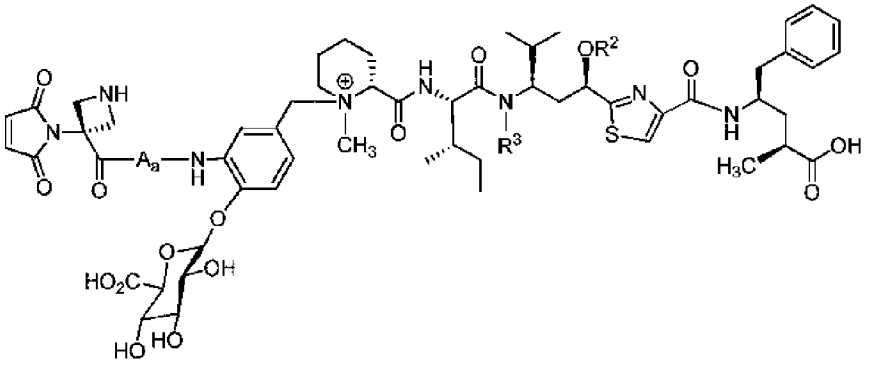
[1235]



.

[1236] 84. Композиция лекарственного линкера по варианту осуществления **81**, где соединение лекарственного линкера имеет структуру:

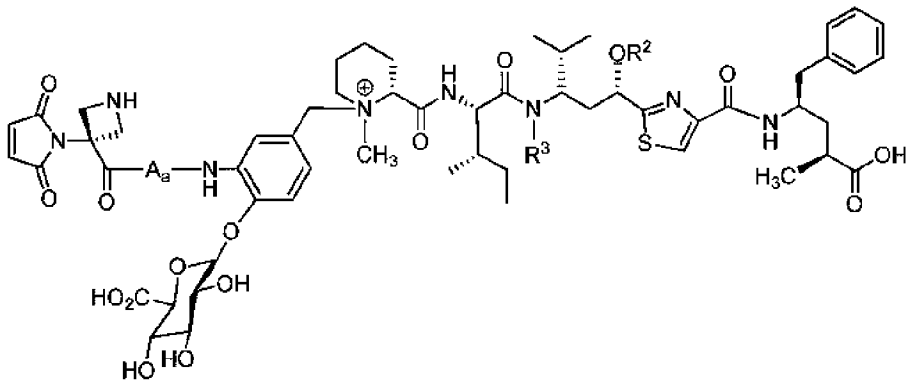
[1237]



,

[1238] в подходящей солевой форме, и примесь лекарственного линкера имеет структуру:

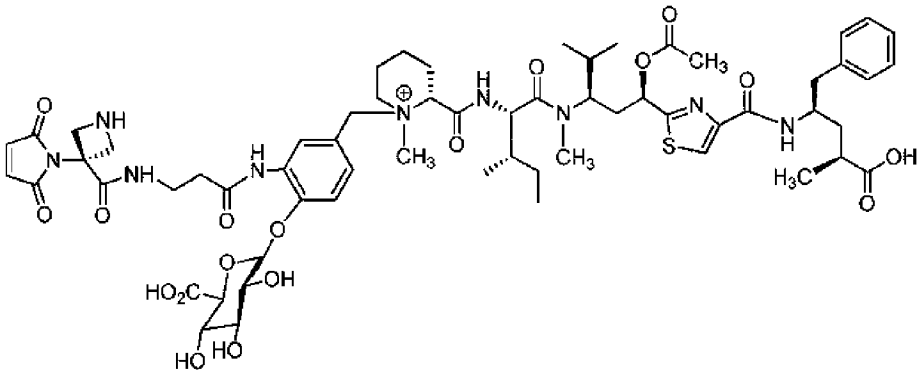
[1239]



[1240] также в форме соли, где нижний индекс a равен 1; R^2 представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил, или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой -C(=O)R^{2B}, где R^{2B} представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил или ненасыщенный C_3-C_6 алкил, в частности R^2 представляет собой -CH_3, -CH_2CH_3 или -C(=O)CH_3; и R^3 представляет собой -CH_3 или -$CH_2CH_2CH_3$.

[1241] 85. Композиция лекарственного линкера по варианту осуществления **84**, где соединение лекарственного линкера имеет структуру:

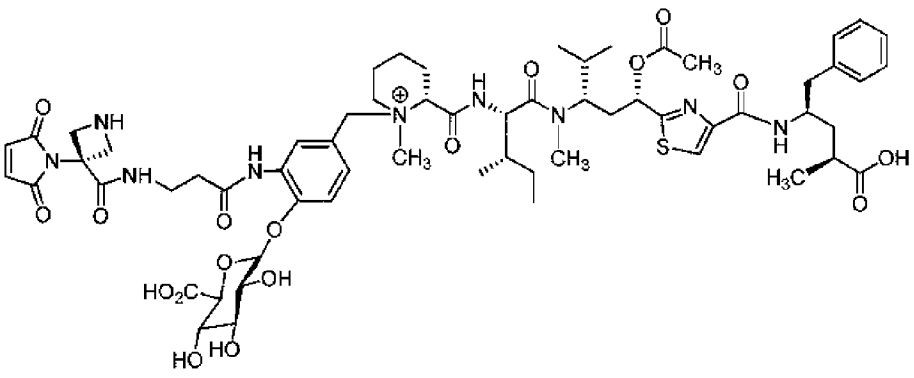
[1242]



,

[1243] в подходящей солевой форме, и примесь лекарственного линкера имеет структуру:

[1244]



,

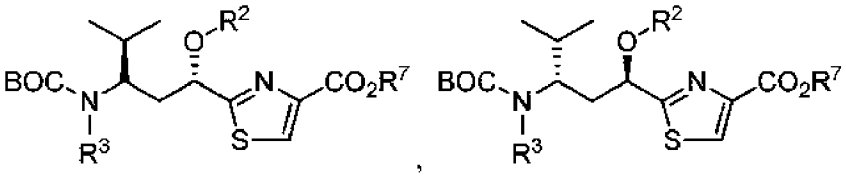
[1245] также в форме соли.

[1246] 86. Композиция конъюгата лиганд-лекарственное средство формулы:

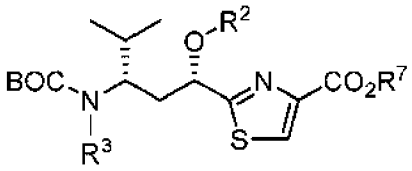
[1247] L-(L_b-L_O-D^+)$_p$ или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль, где L представляет лигандное звено направляющего компонента, в частности лигандное звено антитела, которое образует конъюгат антитело-лекарственное средство; L_b представлет собой фрагмент ковалентного связывания связи; L_O представляет собой вторичным линкер, который присутствует; и нижний индекс p представляет собой целое число в интервале от 1 до 20, от 1 до 16 или от 1 до 8, где композиция конъюгата лиганд-лекарственное средство получена контактированием направляющего компонента с композицией лекарственного линкера по любому из вариантов осуществления с **70** по **85** в подходящем водном основном растворителем при pH от примерно 7,0 до примерно 7,5, где указанное контактирование приводит к конденсированию реакционноспособной функциональной группы направляющего фрагмента с реакционноспособной функциональной группой L_b' соединения лекарственного линкера композиции лекарственного линкера с образованием ковалентной связи между L и L_b посредством превращения L_b' в L_b и направляющего фрагмента в лигандное звено.

[1248] 87. Соединение, имеющее структуру:

[1249]



[1250] или



[1251] где R^2 представляет собой -H, C_1-C_4 алкил или R^{2A}, где R^{2A} представляет собой -C(=O)R^{2B}, где R^{2B} представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_4 алкил или необязательно замещенный C_3-C_6 ненасыщенными алкил, в частности R^2 представляет собой -H, -C(=O)CH_3, -OCH_3 или -CH_2CH_3; R^3 представляет собой -CH_3, -CH_2CH_3 или -$CH_2CH_2CH_3$, в частности -CH_3; и R^7 представляет собой -H или C_1-C_4 насыщенный алкил, в частности -H или -CH_2CH_3.

[1252] 88. Соединение по варианту осуществления **87**, где R^2 представляет собой -H или -CH_2CH_3; R^3 представляет собой -CH_3, -CH_2CH_3 или -$CH_2CH_2CH_3$; и R^7 представляет собой -H, -CH_3 или -CH_2CH_3.

[1253] 89. Соединение по варианту осуществления **87**, где R^2 представляет собой -H или -C(=O)R^{2B}, R^3 представляет собой -CH_3, -CH_2CH_3 или -$CH_2CH_2CH_3$, R^7 представляет собой -H.

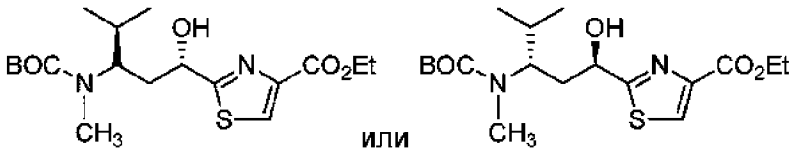
[1254] 90. Соединение по варианту осуществления **88**, где R^2 представляет собой -CH_2CH_3, R^3 представляет собой -CH_3, или -$CH_2CH_2CH_3$, и R^7 представляет собой -H или -

CH_2CH_3.

[1255] 91. Соединение по варианту осуществления **89**, где R^2 представляет собой -H, R^3 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CH_2CH_3$, и R^7 представляет собой -H.

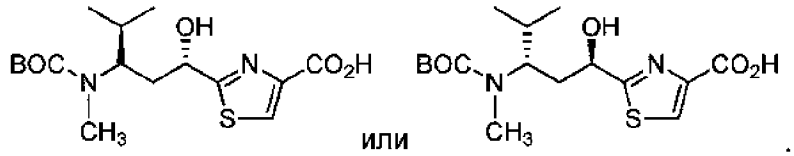
[1256] 92. Соединение по варианту осуществления **87**, где соединение имеет структуру:

[1257]



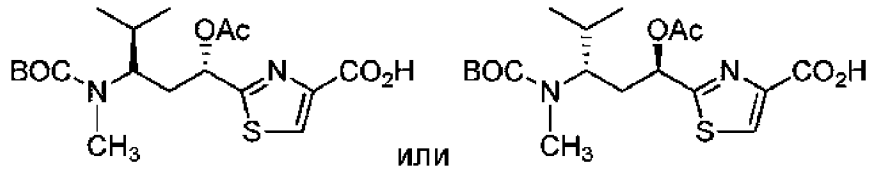
[1258] 93. Соединение по варианту осуществления **87**, необязательно в форме соли, где соединение имеет структуру:

[1259]



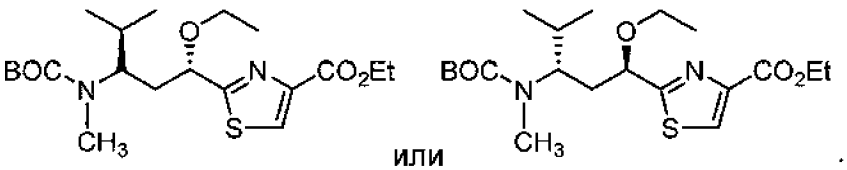
[1260] 94. Соединение по варианту осуществления **87**, необязательно в форме соли, где соединение имеет структуру:

[1261]



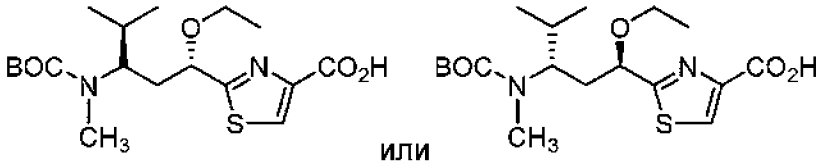
[1262] 95. Соединение по варианту осуществления **87**, где соединение имеет структуру

[1263]



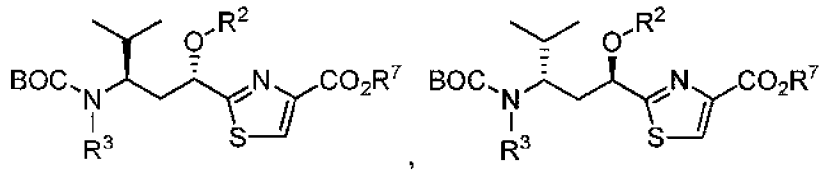
[1264] 96. Соединение по варианту осуществления **87**, где соединение имеет структуру:

[1265]

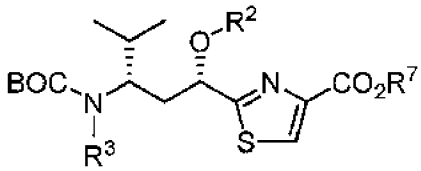


[1266] 1A. Соединение, имеющее структуру:

[1267]



[1268] или



[1269] необязательно в форме соли, где R^2 выбран из группы, состоящей из -H, C_1-C_4 алкила и R^{2A}, где R^{2A} представляет собой $-C(=O)R^{2B}$, где R^{2B} представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_4 алкил или необязательно замещенный C_3-C_6 ненасыщенный алкил, R^3 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH_2CH_2CH_3$; и R^7 представляет собой -H или насыщенный C_1-C_4 алкил.

[1270] 2A. Соединение по варианту осуществления **1A**, где R^2 представляет собой -H, $-CH_2CH_3$ или $-C(=O)R^{2B}$; R_3 представляет собой $-CH_3$ $-CH_2CH_3$ или $-CH_2CH_2CH_3$; и R^7 представляет собой -H, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$.

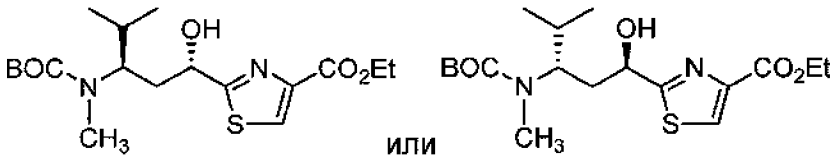
[1271] 3A. Соединение по варианту осуществления **1A**, где R^2 представляет собой $-C(=O)R^{2B}$, R^3 представляет собой $-CH_3$, или $-CH_2CH_2CH_3$, R^7 представляет собой -H или $-CH_2CH_3$.

[1272] 4A. Соединение по варианту осуществления **1A**, где R^2 представляет собой $-CH_2CH_3$, R^3 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CH_2CH_3$, и R^7 представляет собой H или $-CH_2CH_3$.

[1273] 5A. Соединение по варианту осуществления **1A**, где R^2 представляет собой -H, R^3 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CH_2CH_3$, R^7 представляет собой -H.

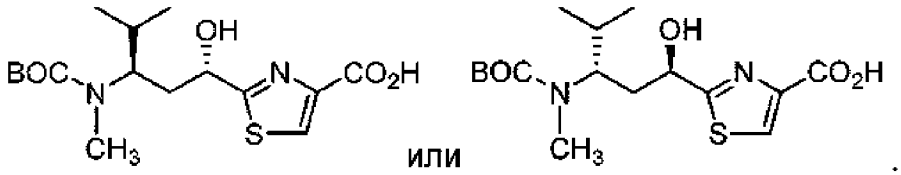
[1274] 6A. Соединение по варианту осуществления **1A**, где соединение имеет структуру:

[1275]



[1276] 7A. Соединение по варианту осуществления **1A**, необязательно в форме соли, где соединение имеет структуру:

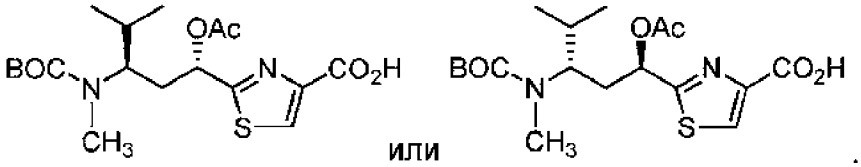
[1277]



[1278]

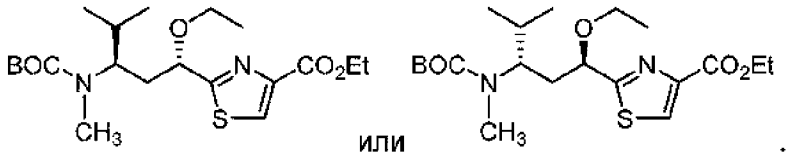
[1279] 8A. Соединение по варианту осуществления **1A**, необязательно в форме соли, где соединение имеет структуру:

[1280]



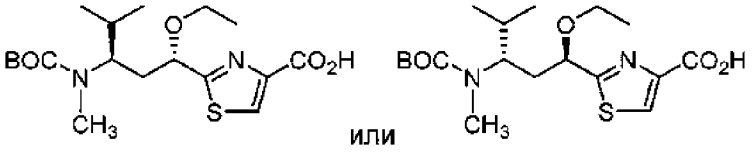
[1281] 9A. Соединение по варианту осуществления **1A**, где соединение имеет структуру:

[1282]



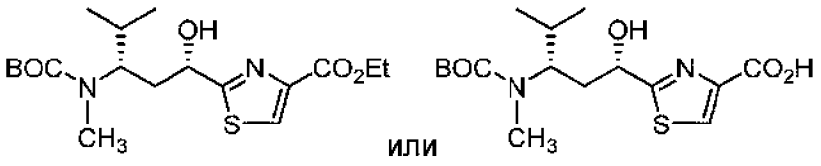
[1283] 10A. Соединение по варианту осуществления **1A**, где соединение имеет структуру:

[1284]



[1285] 11A. Соединение по варианту осуществления **1A**, где соединение имеет структуру:

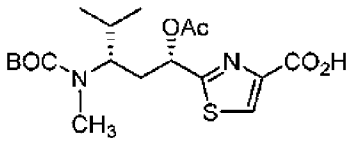
[1286]



[1287] 12A. Соединение по варианту осуществления **1A**, где соединение имеет

структуру:

[1288]

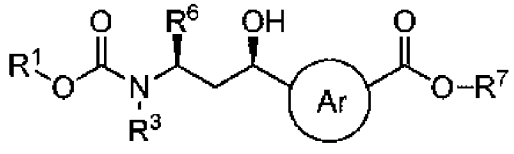


[1289] 13A. Соединение по варианту осуществления **1A**, где соединение имеет структуру:

[1290]

[1291] 14A. Композиция, включающая соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, имеющее структуру:

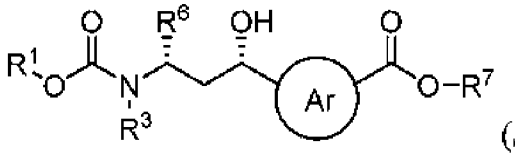
[1292]



(*R,R*-**1a**),

[1293] и один или нескольких его оптических изомеров в качестве оптических примесей, где соединение (*R, R*)-формулы **1a** или его соль является преобладающим оптическим изомером, и где его соответствующий энантиомер (*S, S*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, является основной оптической примесью и имеет структуру:

[1294]



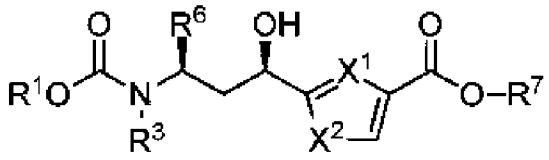
(*S,S*-**1a**),

[1295] где циклический фрагмент Ar представляет собой 1,3-фенилен или 5- или 6-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях; R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота;

[1296] R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил; R^6 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил; и R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил,

необязательно замещенный C_2-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7-O- образует подходящую защитную группу для группы карбоновой кислоты; в частности соединение (*R, R*)-формулы **1a** имеет структуру:

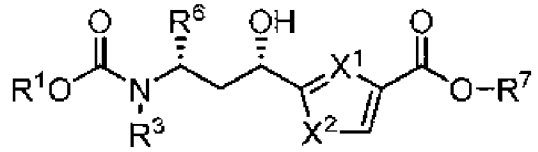
[1297]



,

[1298] и соединение (*S, S*)-формулы **1a** имеет структуру:

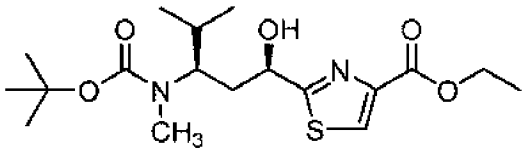
[1299]



,

[1300] где X^1 представляет собой =N-; и X^2 представляет собой S, O или N(R^{X2})-, или X^1 представляет собой =C(R^{X1})- и X^2 представляет собой NR^{X2}, R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H, -CH_3 или -CH_2CH_3; и где остальные переменные группы принимают значения, определенные ранее; точнее, соединение (*R, R*)-формулы **1a** имеет структуру:

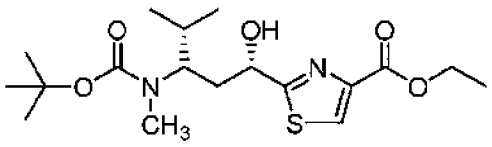
[1301]



,

[1302] и соединение (*S, S*)-формулы **1a** имеет структуру:

[1303]

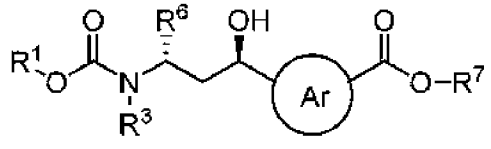


.

[1304] 15A. Композиция по варианту осуществления **14A**, где композиция тубувалина включает соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** или его соль в качестве преобладающего оптического изомера и содержит не более примерно 5% масс./масс. диастереомерного соединения тубувалина (*R, S*)-формулы **1a** относительно общего количества оптических изомеров, присутствующих в композиции, в частности не более примерно 1,5% масс./масс., точнее не более примерно 1,0% масс./масс. или по существу

свободна от указанного диастереомера, как определено хиральной ВЭЖХ, где указанное диастереомерное соединение тубувалина, необязательно в форме соли, имеет структуру:

[1305]

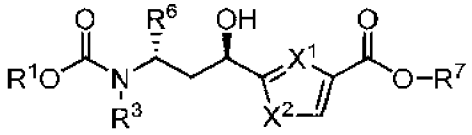


(*R,S*-**1a**)

,

[1306] в частности, соединение (*R, S*)-формулы **1a** имеет структуру:

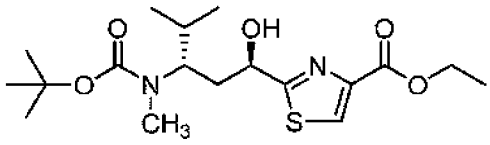
[1307]



,

[1308] где переменные группы принимают значения, определенные выше для (*R, R*)-формулы **1a** и (*S, S*)-формулы **1a**, точнее, соединение (*R, S*)-формулы **1a** имеет структуру:

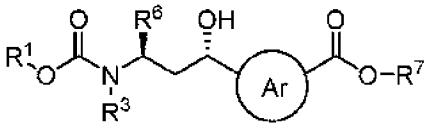
[1309]



.

[1310] 16A. Композиция по варианту осуществления **15A**, где композиция по существу свободна от диастереомера (*R, S*)-формулы **1a** и по существу свободна от его соответствующего энантиомера (*S, R*)-формулы **1a**, как определенно хиральной ВЭЖХ, которое имеет структуру:

[1311]

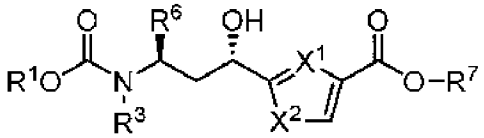


(*S,R*-**1a**)

,

[1312] в частности, соединение (*S, R*)-формулы **1a** имеет структуру:

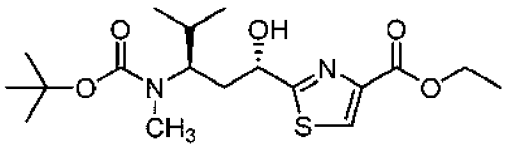
[1313]



,

[1314] где переменные группы принимают значения, определенные выше для (*R, R*)-формулы **1a**, (*S, S*)-формулы **1a** и (*R, S*)-формулы **1a;** точнее, соединение (*S, R*)-формулы **1a** имеет структуру:

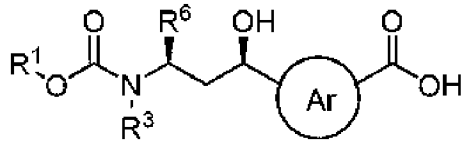
[1315]



[1316] 17A. Вариант осуществления **14A**, **15A** или **16A**, где композиция содержит не более примерно 3% масс./масс., в частности не более примерно 2% масс./масс. или не более примерно 1,5% масс./масс. оптической примеси (*S, S*)-формулы **1a**, как определено хиральной ВЭЖХ, относительно общего количества оптических изомеров, присутствующих в композиции.

[1317] 18A. Композиция, включающая соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, имеющее структуру:

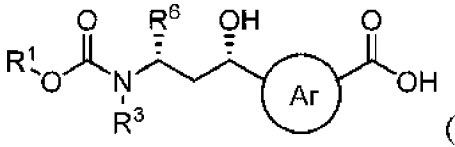
[1318]



(*R,R*-**2**),

[1319] и один или нескольких оптических изомеров в качестве оптических примесей, где соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **2** или его соль является преобладающим оптическим изомером и где его соответствующий энантиомер (*S, S*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, является основной оптической примесью и имеет структуру:

[1320]



(*S,S*-**2**)

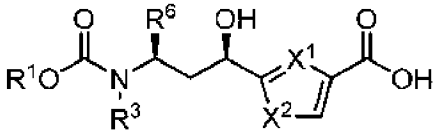
[1321] где:

[1322] циклический фрагмент Ar представляет собой 1,3-фенилен или 5- или 6-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях; R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота; R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил; R^6 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил; и R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный C_3-

C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7-O- образует подходящую защитную группу для группы карбоновой кислоты,

[1323] в частности, где соединение (*R, R*)-формулы **2** имеет структуру:

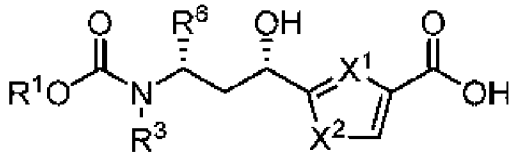
[1324]



,

[1325] или его соль, и соединение (*S, S*)-формулы **2** имеет структуру:

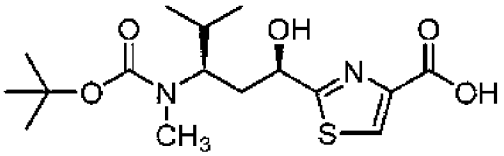
[1326]



,

[1327] или его соль, где X^1 представляет собой =N-; и X^2 представляет собой S, O или $N(R^{X2})$-; или X^1 представляет собой $=C(R^{X1})$-; и X^2 представляет NR^{X2}, где R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$; а остальные переменные группы принимают значения, определенные ранее, точнее, соединение (*R, R*)-формулы **2** имеет структуру:

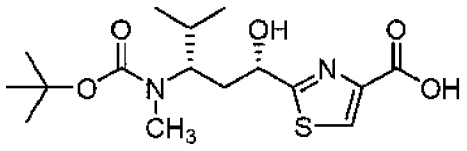
[1328]



,

[1329] или его соль, и соединение (*S, S*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, имеет структуру

[1330]

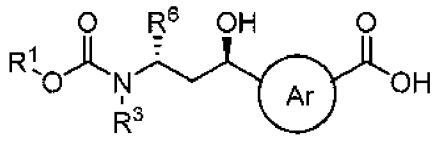


.

[1331] 19A. Композиция по варианту осуществления **18A**, где композиция тубувалина включает соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **2** или его соль в качестве преобладающего оптического изомера и содержит не более примерно 5% масс./масс. диастереомерного соединения тубувалина (*R, S*)-формулы **2** относительно общего количества оптических изомеров, присутствующих в композиции, в частности не более примерно 1,5% масс./масс., точнее не более примерно 1,0% масс./масс., или по существу свободна от указанного диастереомера, как определено хиральной ВЭЖХ, где диастереомерное соединение тубувалина, необязательно в форме соли, имеет структуру (*R,*

S)-формулы **2**:

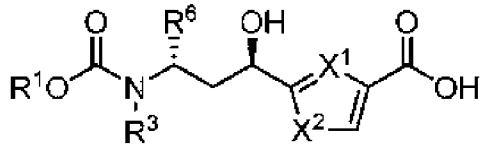
[1332]



(*R,S*-**2**),

[1333] где переменные группы принимают значения, определенные ранее, в частности, где соединение (*R, S*)-формулы **2** имеет структуру:

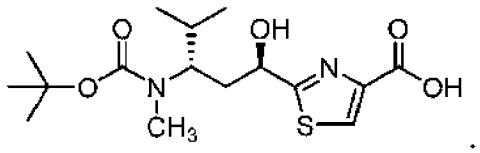
[1334]



,

[1335] или его соль, где X^1 представляет собой =N-; и X^2 представляет собой S, O или $N(R^{X2})$-; или X^1 представляет собой $=C(R^{X1})$-; X^2 представляет собой NR^{X2}, R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$; и где остальные переменные группы принимают значения, определенные выше, точнее, где соединение (*R, S*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, имеет структуру:

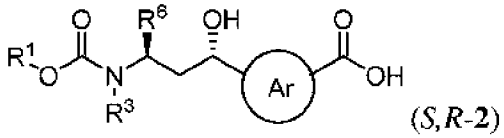
[1336]



.

[1337] 20A. Композиция по варианту осуществления **19A**, где композиция по существу свободна от диастереомера (*R, S*)-формулы **2** или его соли и по существу свободна, как определено хиральной ВЭЖХ, от его соответствующего энантиомера (*S, R*)-формулы **2**, который имеет структуру:

[1338]

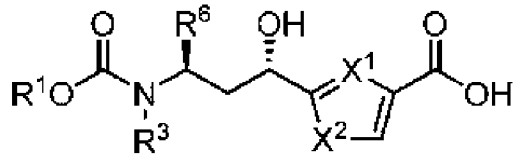


(*S,R*-**2**)

,

[1339] или его соли, в частности где соединение (*S, R*)-формулы **2** имеет структуру:

[1340]

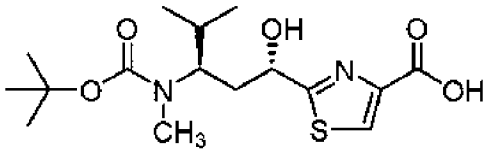


,

[1341] или его соль, где переменные группы принимают значения, определенные выше для (*R, R*)-формулы **1a**, (*R, S*)-формулы **1a** и (*S, S*)-формулы **1a**, точнее, где соединение

(*S, R*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, имеет структуру:

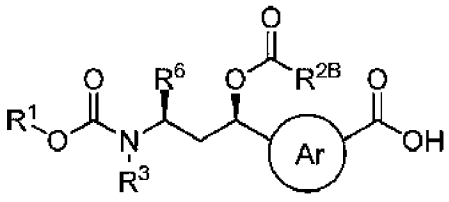
[1342]



[1343] 21A. Композиция по варианту осуществления **18A**, **19A** или **20A**, где композиция содержит не более примерно 3% масс./масс., в частности не более примерно 2% масс./масс. или не более примерно 1,5% масс./масс. соединения (*S, S*)-формулы **2** в качестве оптической примеси, как определено хиральной ВЭЖХ, относительно общего количества оптических изомеров, присутствующих в композиции.

[1344] 22A. Композиция, включающая соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, имеющее структуру:

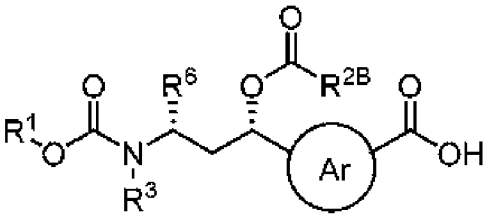
[1345]



(*R,R*-**2a**),

[1346] и один или нескольких оптических изомеров в качестве оптических примесей, где соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **2a** или его соль является преобладающим оптическим изомером и где его соответствующий энантиомер (*S, S*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, является основной оптической примесью и имеет структуру:

[1347]

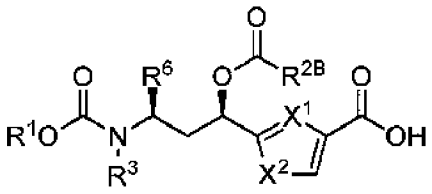


(*S,S*-**2a**),

[1348] где циклический фрагмент Ar представляет собой 1,3-фенилен или 5- или 6-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях; R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота; R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил; R^6 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил; и R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_{20}

алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7-O- образует подходящую защитную группу для группы карбоновой кислоты, в частности, где соединение (*R, R*)-формулы **2a** имеет структуру:

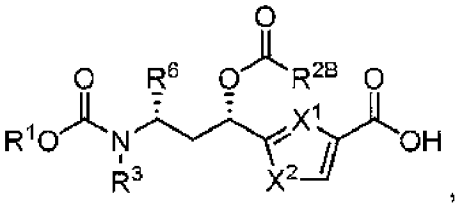
[1349]



,

[1350] или его соль, и соединение (*S, S*)-формулы **2a** имеет структуру:

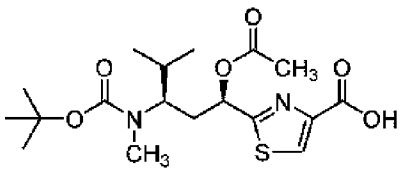
[1351]



,

[1352] или его соль, где X^1 представляет собой =N-; и X^2 представляет собой S, O или N(R^{X2})-; или X^1 представляет собой =C(R^{X1})-; X^2 представляет собой NR^{X2}; где R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H, -CH_3 или -CH_2CH_3; и где остальные переменные группы принимают значения, определенные ранее, точнее, где соединение (*R, R*)-формулы **2a** имеет структуру:

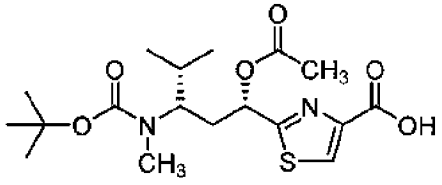
[1353]



,

[1354] или его соль, и соединение (*S, S*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, имеет структуру:

[1355]

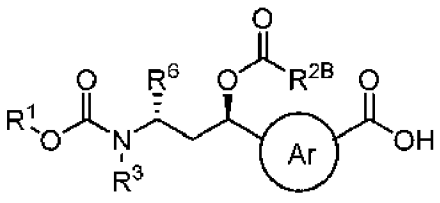


.

[1356] 23A. Композиция по варианту осуществления **22A**, где композиция тубувалина включает соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **2a** или его соль в качестве преобладающего оптического изомера и содержит не более примерно 5% мас./мас.

диастереомерного соединения тубувалина (*R, S*)-формулы **2a** относительно общего количества оптических изомеров, присутствующих в композиции, в частности не более примерно 1,5% масс./масс., точнее не более примерно 1,0% масс./масс. или по существу свободна от указанного диастереомера, как определено хиральной ВЭЖХ, где диастереомерное соединение тубувалина, необязательно в форме соли, имеет структуру (*R, S*)-формулы **2a**:

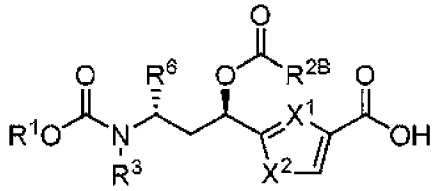
[1357]



(*R,S*-**2a**),

[1358] в частности, где соединение (*R, S*)-формулы **2a** имеет структуру:

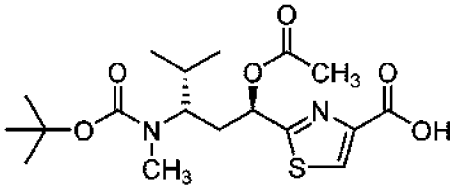
[1359]



,

[1360] или его соль, где переменные группы принимают значения, определенные выше для (*R, R*)-формулы **2a** и (*S, S*)-формулы **2a**, точнее, соединение (*R, S*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, имеет структуру:

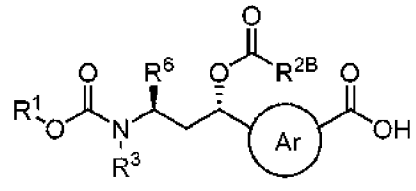
[1361]



.

[1362] 24A. Композиция по варианту осуществления **23A**, где композиция по существу свободна от диастереомера (*R, S*)-формулы **2a** и, как определено хиральной ВЭЖХ, по существу свободна от его соответствующего энантиомера (*S, R*)-формулы **2a**, который имеет структуру:

[1363]

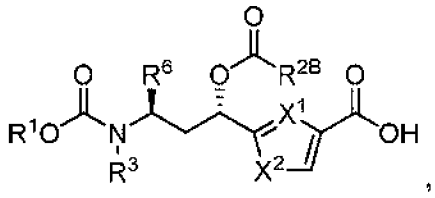


(*S,R*-**2a**)

,

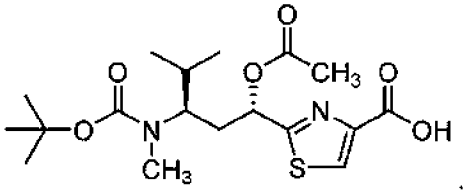
[1364] в частности, где соединение (*S, R*)-формулы **2a** имеет структуру:

[1365]



[1366] или его соль, где переменные группы принимают значения, определенные выше для (*R, R*)-формулы **2a**, (*S, S*)-формулы **2a** и (*R, S*)-формулы **2a**, точнее, соединение(*S, R*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, имеет структуру:

[1367]

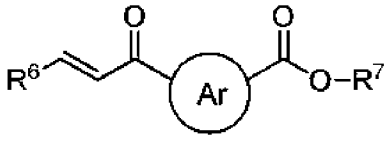


[1368] 25A. Композиция по варианту осуществления **22A**, **23A** или **24A**, где композиция содержит не более примерно 3% масс./масс., в частности не более примерно 2% масс./масс. или не более примерно 1,5% масс./масс. соединения (*S, S*)-формулы **2a** в качестве оптической примеси, как определено хиральной ВЭЖХ, относительно общего количества оптических изомеров, присутствующих в композиции.

[1369] 26A. Способ получения композиции по любому одному из вариантов **14A-17A**, где указанный способ включает следующие стадии:

[1370] (a) контактирование соединения формулы **A**:

[1371]



(A),

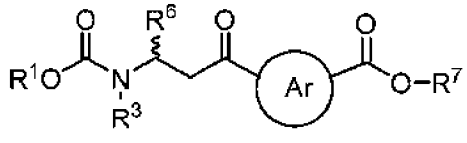
[1372] где R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7-O- обеспечивает подходящую защитную группу для группы карбоновой кислоты, с соединением формулы **B**:

[1373] $R^3NHC(=O)OR^1$ (**B**)

[1374] в подходящем полярном апротонном растворителе в присутствии подходящего катализатора переходного металла (II) или переходного металла (III), в частности катализатора, содержащего переходный металл, выбранный из группы, состоящей из Cu(II), Zn(II) и Yb(III), для получения композиции, включающей энантиомерную смесь промежуточных соединений тубувалина, представленную формулой

AB:

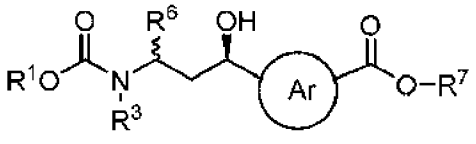
[1375]



(AB),

[1376] (b) контактирование энантиомерной смеси с подходящим хиральным восстановителем для получения композиции, по существу уключающей эквимолярную смесь диастереомеров, где диастереомерная смесь представлена формулой *R*-**1a**,

[1377]

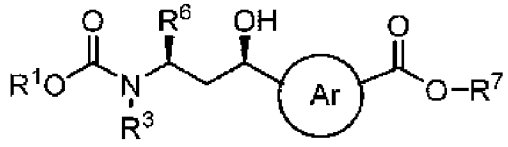


(*R*-1a),

[1378] где композиция дополнительно включает по существу эквимолярную смесь оптических примесей, которые являются энантиомерами диастереомеров;

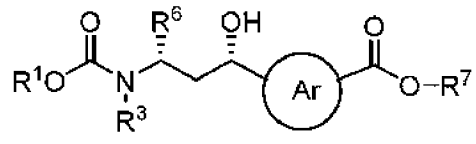
[1379] (b') разделение диастереомеров из композиции диастереомерной смеси формулы *R*-**1a** для получения композиции, которая включает соединение (*R, R*)-формулы **1a** в качестве преобладающего оптического изомера и содержит соединение (*S, S*)-формулы **1a** в качестве основной оптической примеси, где преобладающий оптический изомер и основная оптическая примесь, каждое соединение необязательно в форме соли, имеют структуры:

[1380]



(*R,R*-1a)

[1381]



(*S,S*-1a),

[1382] соответственно, где переменные группы в соединениях **AB**, формулы *R*-**1a**, *R, R*-Формулы **1a** и (*S, S*)-*формулы* **1a** принимают значения, определенные для соединений формулы **A** и формулы **B**.

[1383] 27A. Способ по варианту осуществления **26A**, где катализатор переходного металла (II) Cu(II), в частности $Cu(OTf)_2$, $Cu(SbF_6)_2$ или $CuCl_2$, точнее $Cu(OTf)_2$.

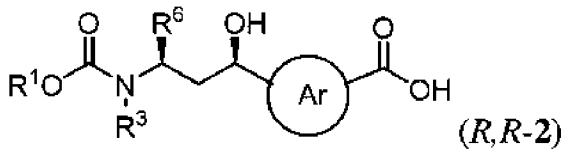
[1384] 28A. Способ по варианту осуществления **26A** или **27A**, где подходящий полярный апротонный растворитель представляет собой ацетонитрил, дихлорметан, ТГФ, диоксан или смесь двух или трех этих растворителей, в частности дихлорметан.

[1385] 29A. Способ по варианту осуществления **26A**, **27A** или **28A**, где хиральный восстановитель представляет собой хиральный оксазаборолидин, полученный в результате контактирования BH_3-DMS в ТГФ с подходящим хиральным лигандом, в частности (S)-(-)-CBS.

[1386] 30A. Способ получения композиции по любому из вариантов осуществления **18A-21A**, где указанный способ включает следующие стадии:

[1387] (c) контактирование композиции, полученной на стадиях (a), (b) и стадии (b') по любому одному из вариантов осуществления изобретения **26A-29A**, с подходящим реагентом гидролиза, где преобладающий оптический изомер композиции, полученной таким образом, представляет собой соединение (*R, R*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, имеющее структуру:

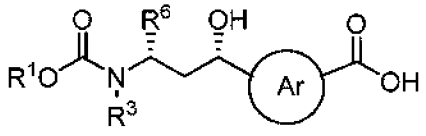
[1388]



(*R,R*-**2**)
,

[1389] и основная оптическая примесь представляет собой соединение (*S, S*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, имеющее структуру:

[1390]



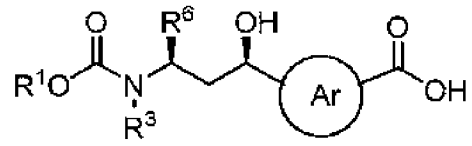
(*S,S*-**2**),

[1391] где переменные группы в соединении *R, R*-формулы **2** и соединении S, S-Формулы **2** принимают значения, определенные выше для соединений формулы **A** и формулы **B**.

[1392] 31A. Способ получения композиции по любому из вариантов осуществления **22A-25A**, где указанный способ включает следующие стадии:

[1393] (c) контактирование композиции, полученной на стадиях (a), (b) и стадии (b') по варианту осуществление **26A-29A,** с подходящим реагентом гидролиза для получения композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **2** в качестве преобладающего оптического изомера, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:

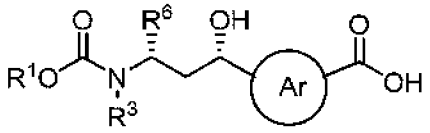
[1394]



,

[1395] и дополнительно включающей в качестве основной оптической примеси его энантиомер, необязательно в форме соли, который имеет структуру:

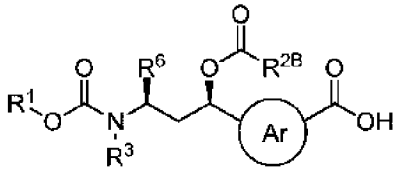
[1396]



и

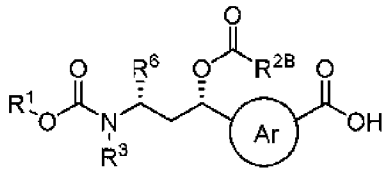
[1397] (d) контактирование композиции, полученной таким образом, с подходящим ацилирующим агентом с получением композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **2a** в качестве преобладающего оптического изомера и соединение (*S, S*)-формулы **2a** в качестве основной оптической примеси, где преобладающий оптический изомер и основная оптическая примесь, каждое соединение в форме соли, имеют структуры:

[1398]



(*R,R*-**2a**),

[1399]



(*S,S*-**2a**)

,

[1400] где R^{2B} представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил, ненасыщенный C_3-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил или C_2-C_4 алкинил, необязательно замещенный, в частности $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH{=}CH_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3){=}CH_2$, $-CH{=}CH_2$ или $-CHC{\equiv}CH$, точнее $-CH_3$, а остальные переменные группы принимают значения, определенные для соединений формулы **A** и формулы **B**.

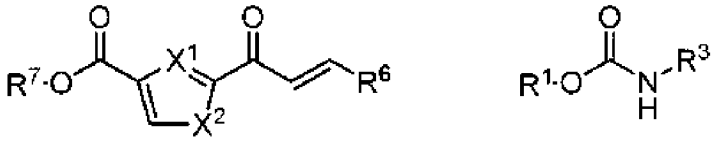
[1401] 32A. Способ по любому одному из вариантов осуществления **26A-31A**, где оптическая чистота композиции, полученной на стадии (b'), в основном или по существу сохраняется в композиции, полученной на стадии (c) и/или стадии (d).

[1402] 33A. Способ по любому одному из вариантов осуществления **26A-32A**, где указанная стадия (b') разделения представляет собой флэш-хроматографию на силикагеле.

[1403] 34A. Способ по любому одному из вариантов осуществления **26A-33A**, где циклический фрагмент Ar представляет собой 5-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях.

[1404] 35A. Способ по любому одному из вариантов осуществления **26A-34A**, где соединение **A** и соединение **B** стадии (a) имеют структуры:

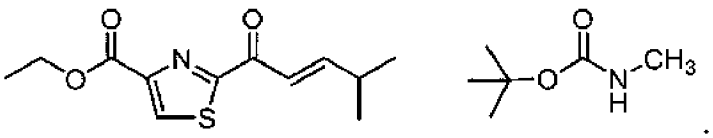
[1405]



,

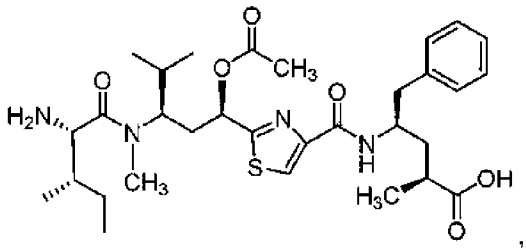
[1406] где X^1 представляет собой =N-; и X^2 представляет собой S, O или $N(R^{X2})$-; или X^1 представляет собой $=C(R^{X1})$-; X^2 представляет собой NR^{X2}; где R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$; R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота, в частности трет-бутил; и R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_6 гетероалкил, в частности $-CH_3$ или - $CH_2CH_2CH_3$; R^6 представляет собой C_1-C_6 алкил, в частности $-CH(CH_3)_2$; и R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7-O- образует подходящую защитную группу для группы карбоновой кислоты, в частности R^7 представляет собой $-CH_3$ или - CH_2CH_3; в частности, соединение **A** и соединение **B** имеют структуры:

[1407]

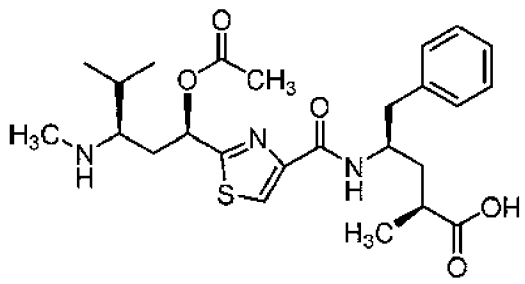


[1408] **36A.** Композиция, включающая соединение, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:

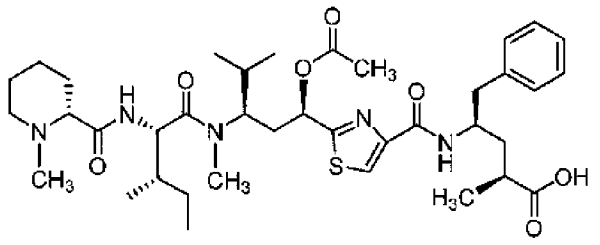
[1409]



[1410]



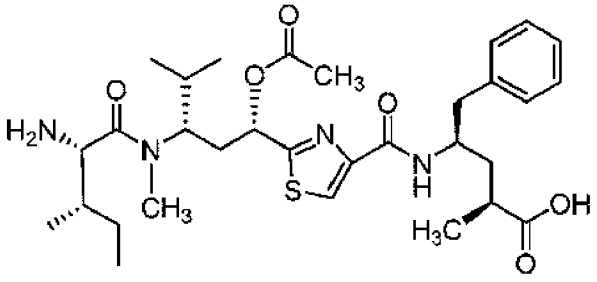
[1411] или



,

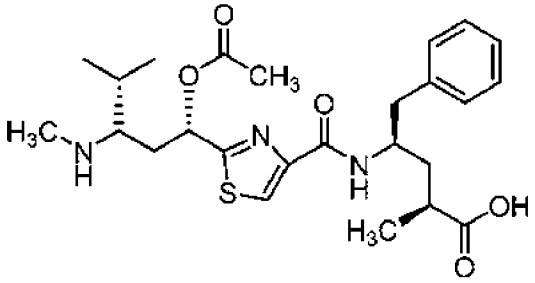
[1412] в качестве преобладающего оптического изомера и соответствующую оптическую примесь, необязательно в форме соли, имеющую структуру:

[1413]

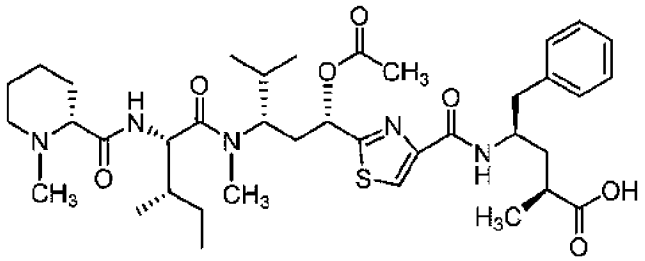


,

[1414]



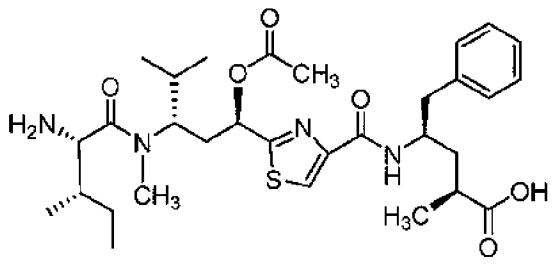
[1415] или



.

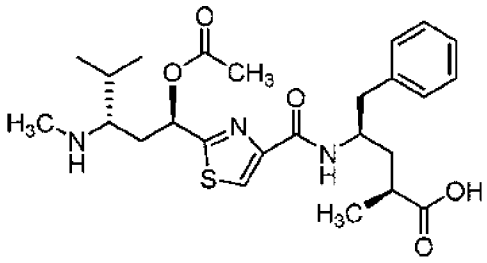
[1416] 37A. Композиция по варианту осуществления **36A**, где композиция по существу свободна от соответствующей оптической примеси:

[1417]

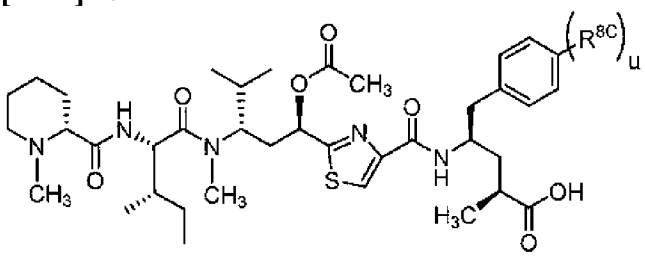


,

[1418]



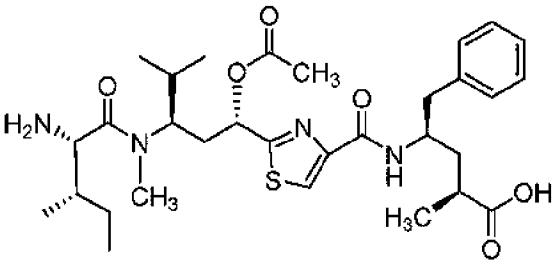
[1419] или



,

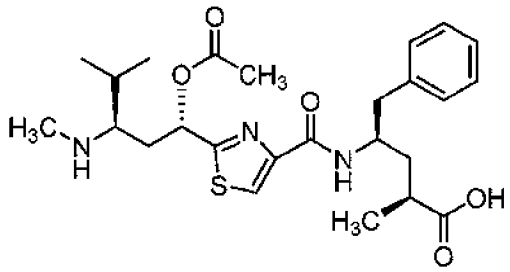
[1420] и по существу свободна от соответствующей оптической примеси, имеющей структуру:

[1421]

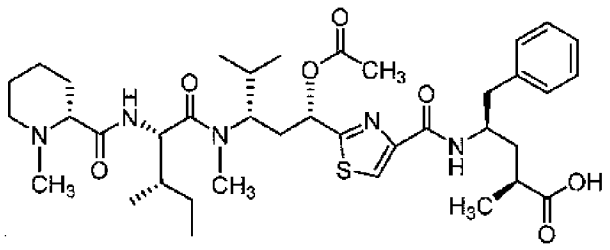


,

[1422]



[1423] или



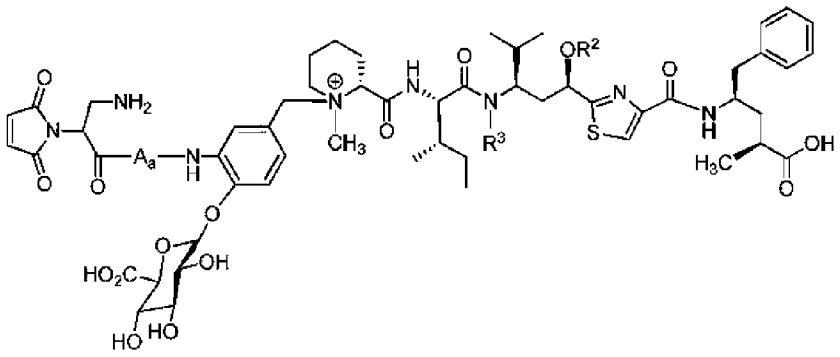
.

[1424] 38A. Композиция по варианту осуществления **37A**, коорая получена из композиции по варианту осуществления **24A**, где композиция по варианту осуществления **24A** содержит не более примерно 3% масс./масс., в частности не более примерно 2% масс./масс. или не более примерно 1,5% масс./масс. соединения (*S, S*)-формулы **2a** в

качестве оптической примеси, как определенно хиральной ВЭЖХ, относительно общего количества оптических изомеров, присутствующих в композиции.

[1425] 39A. Композиция лекарственного линкера, где композиция включает соединение лекарственного линкера, имеющее структуру:

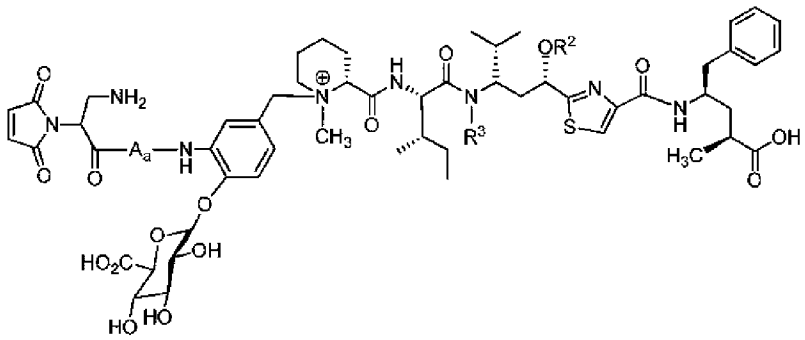
[1426]



,

[1427] в подходящей солевой форме, и примесь лекарственного линкера, имеющую структуру:

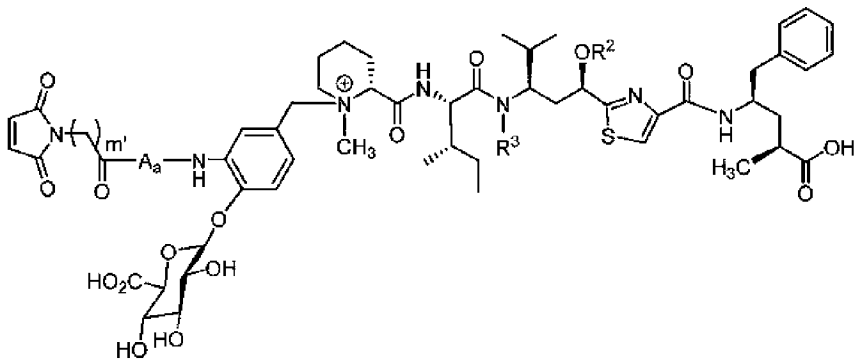
[1428]



,

[1429] также в форме соли, или где соединение лекарственного линкера имеет структуру:

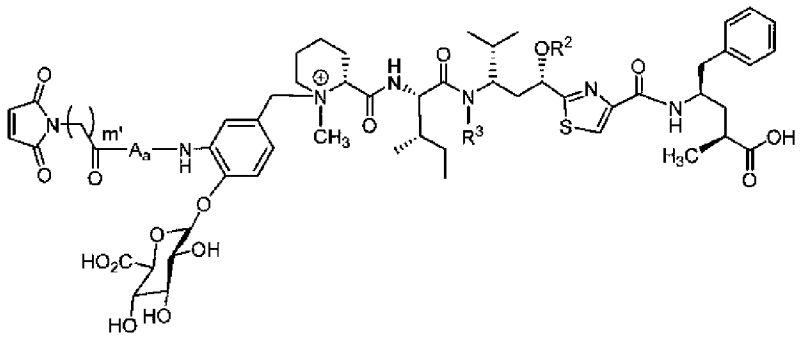
[1430]



,

[1431] в подходящей солевой форме, и примесь лекарственного линкера имеет структуру:

[1432]



,

[1433] также в форме соли, где нижний индекс a равен 1, так что A присутствует, предпочтительно как остаток α-аминокислоты или β-аминокислоты; нижний индекс m' принимает значения целых чисел в интервале от 1 до 5; R^2 представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил, или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой -C(=O)R^{2B}, где R^{2B} представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил или ненасыщенный C_3-C_6 алкил, в частности R^2 представляет собой -CH_3, -CH_2CH_3 или -C(=O)CH_3; и R^3 представляет собой -CH_3 или -$CH_2CH_2CH_3$.

[1434] 40A. Композиция лекарственного линкера по варианту осуществления **39A**, где R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой -C(=O)CH_3, и R^3 представляет собой -CH_3, и где композиция получена из композиции по варианту осуществления **36A**, **37A** или **38A**.

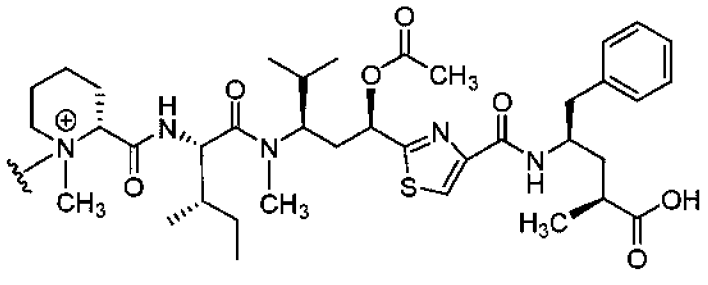
[1435] 41A. Композиция конъюгата лиганд-лекарственное средство, имеющего структуру формулы 1:

[1436] L-(LU-D^+)$_p$ (**1**),

[1437] где L представляет собой лигандное звено, LU представляет собой линкерное звено, и D^+ представляет собой кватернизированное лекарственное звено тубулизина; и нижний индекс p принимает значения целых чисел в интервале от 2 до 12,

[1438] где множество соединений конъюгата лиганд-лекарственное средство композиции содержит идентичные кватернизированные лекарственные звенья тубулизина, имеющие структуру (*R, R*)-формулы $\mathbf{D^+}$:

[1439]



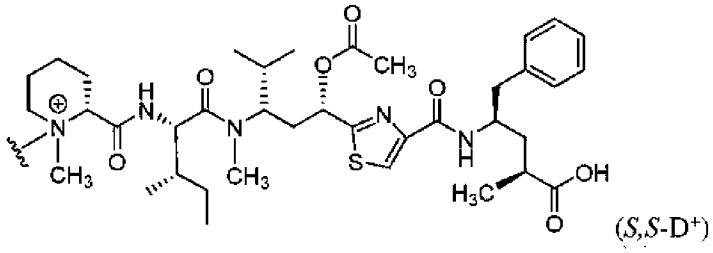
(*R,R*-D^+)

,

[1440] в форме фармацевтически приемлемой соли, где волнистая линия указывают на сайт ковалентного присоединения к LU и где по меньшей мере одно соединение композиции содержит по меньшей мере одно кватернизированное лекарственное звено

тубулизина, имеющее структуру (*S, S*)-формулы $\mathbf{D}^+$:

[1441]



(*S,S*-D^+)

[1442] и остальные имеют структуры, идентичные (*R, R*)-формулы $\mathbf{D}^+$.

[1443] 42A. Композиция конъюгата лиганд-лекарственное средство по варианту осуществления **41A**, где композиция конъюгата лиганд-лекарственное средство получена из композиции лекарственного линкера по варианту осуществления **39A** или **40A**.

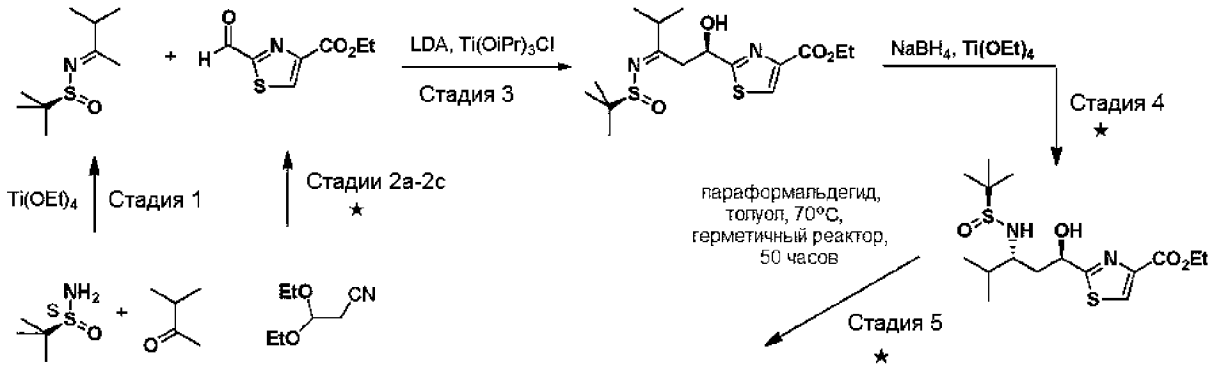
[1444] 43A. Композиция конъюгата лиганд-лекарственное средство по варианту осуществления **41A** или **42**A, где лигандное звено представляет собой лигандное звено антитела, направленное на антиген раковых клеток, в частности, CD30, CD33 или CD70.

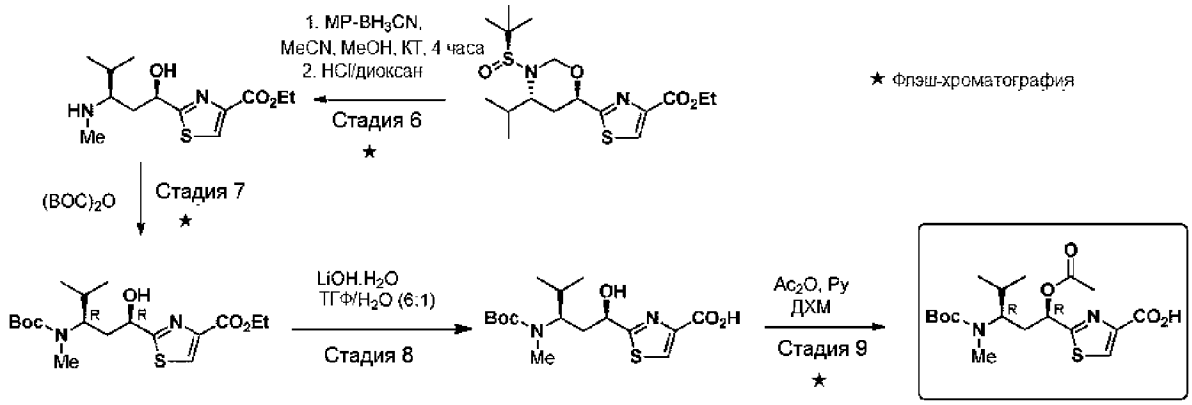
ПРИМЕРЫ

[1445] Общие реакционные схемы

[1446] Исходя из коммерчески доступных материалов, получение BOC-защищенного тубувалина способом, описанным в литературе, и способом по настоящему изобретению с использованием реакции аза-сочетания Михаэля, катализируемой переходным металлом (II), представлено на схемах 1 и 2, соответственно.

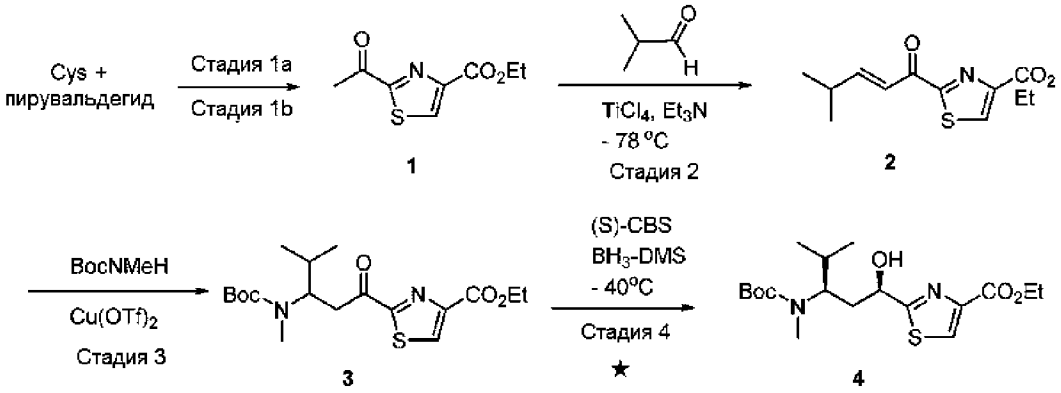
[1447] Схема 1. Получение BOC-защищенного тубувалина в соответствии со способом, описанным в литературе

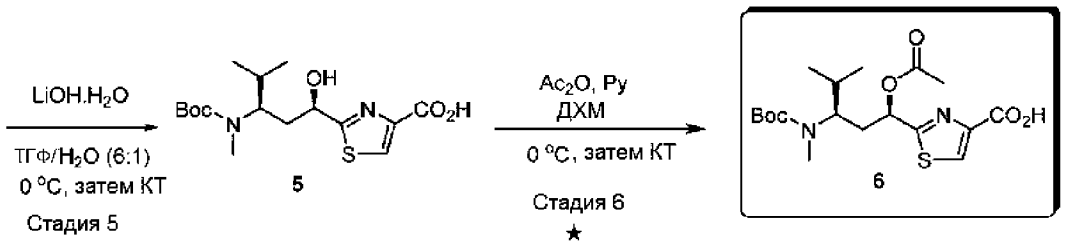




[1448] Последовательность реакций схемы 1 через стадию 6 для получения сложного дезацетил-тубувалинэтилового эфира описана в публикации Ellman et al. *J. Org. Chem.* (2008) **73**: 4326-4396, для которой исходный этил-2-формилтиазол-4-карбоксилат на стадии 3 получают в три стадии (стадии **2a-2c**) из коммерчески доступного диэтоксиацетонитрила и 3-бромпирувата (общий выход 78%), как сообщается в публикации Ellman et al. *J. Amer. Chem. Soc.* (2006) **128**; 16018-16019, с использованием способа, описанного в публикации Inami, K., Shiba, T. *Bull. Chem. Soc. (Jpn)* (**1985**) 58: 352-360. Для получения этого промежуточного соединения тиазола необходима флэш-хроматография для очистки промежуточного этил-2-(диэтоксиметил)-4-тиазолкарбоксилата. Для получения этил-2-((*1R,3R*)-3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-1-гидрокси-4-метилпентил)тиазол-4-карбоксилата (BOC-защищенного тубувалина) затем необходима BOC-защита вторичного амина дезацетил-тубувалинэтилового эфира, которая обеспечивается на стадии 6, с последующим гидролизом сложного этилового эфира и ацилированием гидроксильной группы (стадии 7-9). Таким образом, в соответствии со схемой 1, для получения BOC-защищенного тубувалина необходимо выполнение 10 стадий.

[1449] Схема 2. Получение BOC-защищенного тубувалина с помощью реакции сопряженного аза-присоединения Михаэля с использоваием катализатора переходного металла (II)





[1450] Промежуточный этил-(E)-2-(4-метилпент-2-еноил)тиазол-4-карбоксилат (**2**) получают конденсацией изобутиральдегида с этил-2-ацетилтиазол-4-карбоксилатом (**1**) на стадии 2 схемы 2 в соответствии со способом, описанным в публикации Zanda et al. *Angew. Chem. Int'l. Ed.* (**2007**) 46: 3526-3529. Исходный тиазол получают в две стадии (стадии 1a и 1b), исходя из цистеина и пирувальдегида (общий выход 52%), как описано в публикации Zanda и соавт. Таким образом, схема 2 включает 7 стадий получения, исходя из коммерчески доступного материала, в отличие от схемы 1, где необходимо выполнение 10 стадий.

[1451] Реакция Михаэля сопряженного аза-присоединения BOC-NHMe к соединению **2** на стадии 3 схемы 2 с использованием катализатора переходного металла приводит к получению рацемического этил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)-(метил)амино)-4-метилпентаноил)тиазол-4-карбоксилата (**3**). Хиральное кетоновое восстановление на стадии 4 схемы 2 соединения **3** приводит к получению диастереомерного спирта этил-2-((*1R,3R*)-3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-1-гидрокси-4-метилпентил)тиазол-4-карбоксилата (**4**) после последующего удаления нежелательного диастереомера с помощью флэш-хроматографии. В отличие от этого, целевой (*R, R*)-диастереомер со стадии 6 схемы 1 получают с использованием (*S*)-сульфоксида стадии 1 в качестве хирального вспомогательного вещества, которое должно использоваться в стехиометрическом количестве.

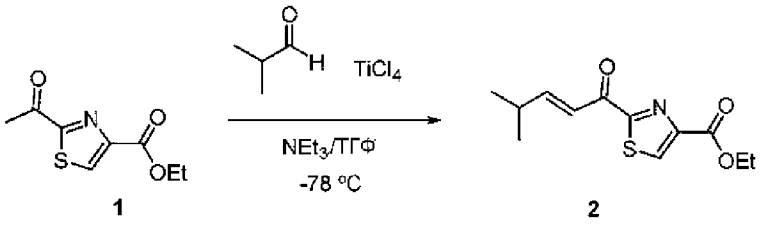
[1452] Получение хирального лиганда (S)-CBS, который представляет собой (S)-(-)-2-(дифенилгидроксиметил)пирролидин, и его использование в сочетании с BH_3-Me_2S для стереоселективного восстановления кетонов описывается в публикации Corey et al. *J. Amer. Chem. Soc.* (**1987**), 109: 5551-5553. Этот и другие хиральные лиганды, подходящие для стереоселективного восстановления в схеме 2 для получения аналогов тубувалина, дополнительно описаны в публикации Corey et al. *Angew. Chem, Int'l. Ed.* (**1998**) 37: 1986-2012.

[1453] Общий выход дезацетил-тубувалинэтилового эфира на стадии 6 схемы 1, как сообщалось, составляет 40%; однако масштаб реакция таков, что было получено только примерно 150 мг. Увеличение масштаба реакции до граммов оказалось более проблематичным при проведении реакции в герметичной трубке, для которой необходимо 12 дней при 85°C (выход 77%). Попытки с помощью повышения температуры (125°C, 60 часов) ускорить взаимодействие для сокращения продолжительности реакции, чтобы в большей мере соответствовать требованиям производства, оказались безуспешными вследствие значительного снижения выхода (41%). Кроме того, попытки защитить

вторичный амин для осуществления ацетилирования с получением BOC-защищенного тубувалина привели к неутешительному выходу 55%.

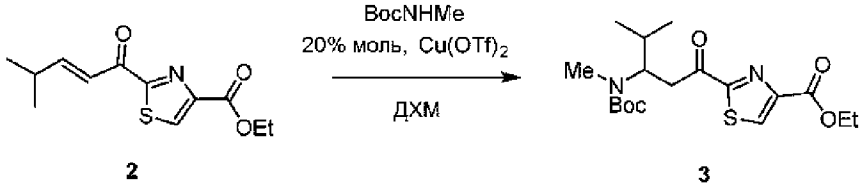
[1454] Помимо реакции в герметичной трубке, наибольшая потеря материала в схеме 1 происходит, как уже упоминалась ранее, в процессе введения BOC-защиты в промежуточный этил-2-((*1R,3R*)-1-гидрокси-4-метил-3-(метиламино)пентил)тиазол-4-карбоксилат (дезацетил-тубувалинэтиловый эфир) на стадии 7. Без теоретического обоснования принято считать, что такие значительные потери в последовательности реакций при введении BOC-защитной группы, которая должна быть простой стадией введения защиты, обусловлены реакцией аза-сочетания Михаэля. Эта реакция аза-сочетания Михаэля в прямом направлении, как показано на стадии 2 схемы 2, позволяет непосредственно ввести BOC-защищенный метиламино-фрагмент в начале последовательности реакций. Несмотря на неполное превращение (E)-2-(4-метилпент-2-еноил)тиазол-4-карбоксилата в рацемический этил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)4-метилпентаноил)тиазол-4-карбоксилат на стадии 3, потеря материала произошла раньше в более короткой последовательности реакций, так что общий выход этил-((*1R,3R*)-3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-1-гидрокси-4-метилпентил)тиазол-4-карбоксилата (BOC-защищенного тубувалина), полученного в соответствии со схемой 2, составил 15,9% в сравнении с 5,3% при осуществлении схемы 2 в масштабе мультиграммов. Кроме того, помимо невозможности масштабирования реакции, проводимой в герметичной реакционной трубке по схеме 1, и потери материала при введении BOC-защиты, схема 2 также непрактична с точки зрения производства, поскольку необходимо в общей сложности 7 хроматографических очисток.

[1455] Общая информация. Все коммерчески доступные безводные растворители используют без дополнительной очистки. Хроматографию на силикагеле проводят с использованием системы CombiFlash Rf+. Все коммерчески доступные безводные растворители используют без дополнительной очистки. Хроматографию на силикагеле проводят с использованием системы CombiFlash Rf+. Аналитическую ВЭЖХ проводят на ВЭЖХ хроматографе Agilent 1200 с использованием колонки Phenomenex Kinetex XB-C18 RP (150 × 4,5 мм, 2,6 мкм), PN:00F-4496-E0, при температуре окружающей среды с детектированием при 240 нм, элюируя (1,0 мл/мин.) с линейным градиентом от 5% до 95% ацетонитрил/вода (0,1% муравьиной кислоты) в течение 35 минут (метод A) или элюируя с линейным градиентом от 25% до 90% ацетонитрил/вода (0,1% муравьиной кислоты) в течение 15 минут (метод B). Хиральную аналитическую хроматографию проводили на ВЭЖХ хроматографе Agilent 1260 с использованием колонки Chiral pak IB-3 (4,6 × 150 мм, 3 мкм) при температуре окружающей среды и детектированием при 220 нме, элюируя (скорость потока=1,0 мл/мин.) с изократичным градиентом 60:40 вода:ацетонитрил (0,1% муравьиная кислота) в течение 30 минут (метод C).



[1456] Пример 1: *Этил-(E)-2-(4-метилпент-2-еноил)тиазол-4-карбоксилат*

[1457] К раствору этил-2-ацетилтиазол-4-карбокситата (1, 11,6 г, 58,2 ммоль) в сухом ТГФ (200 мл) при 0°C медленно добавляют 1N раствор $TiCl_4$ в толуоле (128 мл, 128 ммоль). Смесь перемешивают в течение 30 минут при 0°C. Раствор охлаждают до -78°C. К смеси при -78°C по каплям добавляют чистый Et_3N (18 мл, 535 ммоль). Перемешивание продолжают в течение 10 минут при -78°C. К раствору по каплям добавляют изобутиральдегид (6,5 мл, 2,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при -78°C, после чего раствор оставляют нагреваться до комнатной температуры. Реакцию гасят 50% насыщенным водным раствором NH_4Cl, а затем EtOAc. Водную фазу экстрагируют EtOAc 5 раз. Объединенные органические фазы сушат над безводным Na_2SO_4, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением 9,2 г указанного в заголовке соединения (**2**, выход выделенного вещества 63%) в виде масла желтого цвета. Данные ^{1}H ЯМР согласуются с данными, представленными в литературе (*J. Org. Chem.***2016**, *81*, 10302-10320), МС [M+H] m/z=254,0598 (найдено).



[1458] Пример 2:*Этил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпентаноил)тиазол-4-карбоноксилат*

[1459] К раствору этил-(*E*)-2-(4-метилпент-2-еноил)тиазол-4-карбоксилата (**2**, 9,2 г, 36,36 ммоль) в ДХМ (150 мл) при комнатной температуре одной порцией добавляют BOC-NHMe (9,85 г, 75,09 ммоль) с последующим добавлением одной порцией при комнатной температуре $Cu(OTf)_2$ (2,72 г, 7,51 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают в течение 15 часов, затем концентрируют в вакууме с получением остатка, который очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии, получая 5,2 г указанного в заголовке соединения (**3**, выход очищенного продукта 38%). Данные ^{1}H ЯМР согласуются с данными, представленными в литературе (*J. Org. Chem.***2016**, *81*, 10302-10320), МС [M+Na] m/z=407,1250 (найдено). ВЭЖХ (метод B): t_R= 11,7 мин.

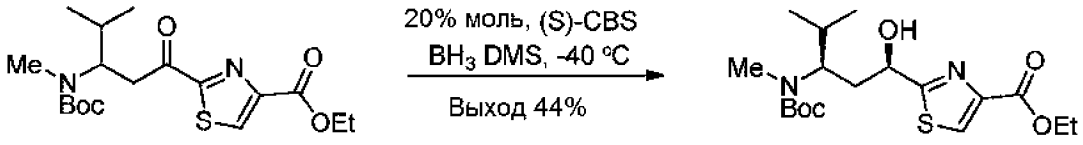
[1460] Пример 3: Различные варианты катализатора переходного металла и растворителя в реакции сопряженного аза-присоединения Михаэля.

[1461] Степень конверсии (*E*)-2-(4-метилпент-2-еноил)тиазол-4-карбоксилата (**2**) и

BOC-NHMe в этил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)4-метилпентаноил)тиазол-4-карбоксилат (**3**) в присутствии 10% моль различных катализаторов переходного металла (II) или переходного металла (III) и различных растворителей определяют с помощью ОФ-ВЭЖХ с использованием детектирования при 220 нм. Степени конверсии этих вариантов представлены в таблице 1.

[1462] Таблица 1: Влияние катализатора переходного металла и растворителя на реакцию сопряженного аза-присоединения Михаэля

Катализатор	**Растворитель**	**Степень конверсии (%) (220 нм)**
$Sn(OTf)_2$*	ACN	0
$Bi(NO_3)_4$	ACN	0
$InCl_3$ /TMSCl	ACN	0
$Cu(OTf)_2$	ACN	0
$Cu(OTf)_2$	ДХМ	39
$Yb(OTf)_3$	ДХМ	39
$Zn(OTf)_2$	ДХМ	39
$Pd(ACN)_2Cl_2$	ДХМ	0
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	ДХМ	0
$PtCl_4$	ДХМ	0



[1463] *В соответствии с опубликованными данными, синтез этил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)4-метилпентаноил)тиазол-4-карбоксилата (дезметилированное соединение **3**) с помощью сопряженного аза-присоединения Михаэля с использованием $Sn(OTf)_2$ и BOC-NH_2 протекает с выходом 60% (Sani, M. et al. *Angew. Chem. Int'l. Ed.* (2007) **46**: 3526-3529), в то время как это же сопряженное аза-присоединение Михаэля с использованием BOC-NHMe не приводит к заметному превращению в соединение **3**.

[1464] Пример 4: *Этил-2-((1R,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-1-гидрокси-4-метилпентил)тиазол-4-карбоксилат*

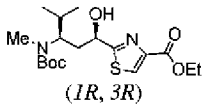
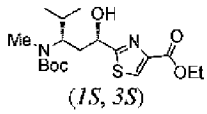
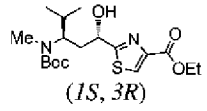
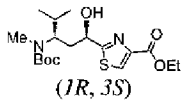
[1465] К раствору (*S*)-CBS катализатора (1,0 М в ТГФ, 3,74 мл, 3,74 ммоль) в ТГФ (130 мл) добавляют BH_3•SME_2 (2,0 М в ТГФ, 9,85 мл, 19,68 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 10 минут полученную реакционную смесь охлаждают до -40°C, после чего добавляют раствор этил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпентаноил)тиазол-4-карбоксилат (7,2 г, 18,75 ммоль) в ТГФ (65 мл) с последующим перемешиванием в течение 18 часов и постепенным нагревом реакционной смеси до комнатной температуры. Затем реакционную смесь гасят MeOH (130 мл) и растворитель

удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии, получая 3,27 г (выход выделенного продукта 44%, 97,3% е.е.) указанного в заголовке (*1R,3R*)-диастереомера (*R, R*)-формулы **1a** в виде масла. МС [M+Na] m/z=409,1461 (найдено), получая также (1R,3S)-диастереомер (*R, S*)-формулы **1a** в очищенной форме. Оптические характеристики этих двух диастереомеров, полученных с помощью хиральной хроматографии, и данные вращения плоскости поляризации:

[1466] ВЭЖХ (метод C): t_R (*1R,3R*) = 17,2 мин., $[\alpha]^{21,6}_D$ (c=10, MeCN) -7,7 град.; t_R (*1R,3S*) = 7,7 мин. (метод C), $[\alpha]^{21,6}_D$ (c=10, MeCN) +37,3 град.

[1467] Процентное содержание указанного в заголовке соединения,(*1R,3R*)-BOC-дезацетил-Tuv-OEt, и его оптических изомеров до и после флэш-хроматографии приведены в таблице 2 ниже.

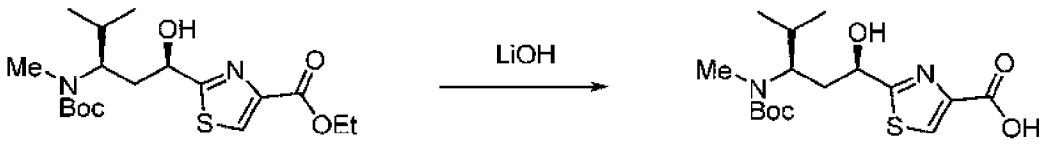
[1468] Таблица 2. Относительные (%) количества оптических изомеров BOC-дезацетил-Tuv-OEt

	 (*1R, 3R*)	 (*1S, 3S*)	 (*1S, 3R*)	 (*1R, 3S*)
Сырое вещество	49,35	0,675	0,675	49,35
Очищенный продукт	98,65	1,35	0	0

[1469] (*1R,3R*)-BOC-дезацетил-Tuv-OEt, полученный расширением описанного ранее стереоселективного способа (*J. Org. Chem.* 2008, 73: 4362-4369) идентичен в соответствии с аналитической хиральной хроматографии выделенному основному оптическому изомеру (*R, R*)-формулы **1A**, приведенному в таблице 2, а также по данным ^{1}H-ЯМР спектров.

[1470] Для оптической характеристики двух минорных оптических примесей таблицы 2 (*S, R*)-формулы **1a** и (*S, S*)-формулы **1a,** обнаруженных в сыром продукте, этил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпентаноил)тиазол-4-карбоксилат восстанавливают с помощью (R)-CBS катализатора для получения этих соединений в качестве основных оптических продуктов. Оптические характеристики этих двух разделенных диастереоизомеров:

[1471] ВЭЖХ (метод C): t_R (*1S,3R*) = 7,7 мин.,$[\alpha]^{22,0}_D$ (c=10, MeCN) -39,1 град.; t_R (*1S,3S*) = 12,1 мин., $[\alpha]^{21,9}_D$ (c=10, MeCN) +7,6 град.

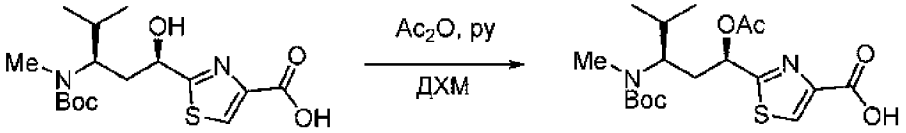


[1472] Пример 5: *2-((1R,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-1-гидрокси-4-метилпентил)тиазол-4-карбоновая кислота*

[1473] К раствору этил-2-((*1R,3R*)-3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-1-

гидрокси-4-метилпентил)тиазол-4-карбоксилата (1,4 г, 3,7 ммоль) в ТГФ (26 мл) добавляют раствор моногидрата LiOH (0,19 г, 4,4 ммоль) в воде (5 мл) при 0°C. Полученный реакционный раствор постепенно нагревают до комнатной температуры в течение 16 часов с последующим гашением реакционной смеси насыщенным раствором $KHSO_4$ и разбавлением EtOAc. Органическую фазу собирают и оставшуюся водную фазу экстрагируют EtOAc два раза. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, затем сушат над безводным Na_2SO_4, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке сырого соединения (1,3 г, 96% выход выделенного продукта).

[1474] Другие оптические изомеры (*R, R*)-формулы **2** указанного в заголовке соединения получают аналогично гидролизом каждого из соответствующих оптических изомеров, описанных в примере 4. Характеристики вращения плоскости поляризации для каждого из оптических изомеров: (*R, R*)-формула **2**: $[\alpha]^{22,0}$ D (c=10, MeCN) -1,00 град.; (*R, S*)-формула **2**: $[\alpha]^{22,0}$ D (c=10, MeCN) 0,52 град; (*S, S*)-формула **2**: $[\alpha]^{22,0}$ D (c=10, MeCN) 1,28 град; (*S, R*)-формула **2**: $[\alpha]^{22,0}$ D (c=10, MeCN) -0,42 град.

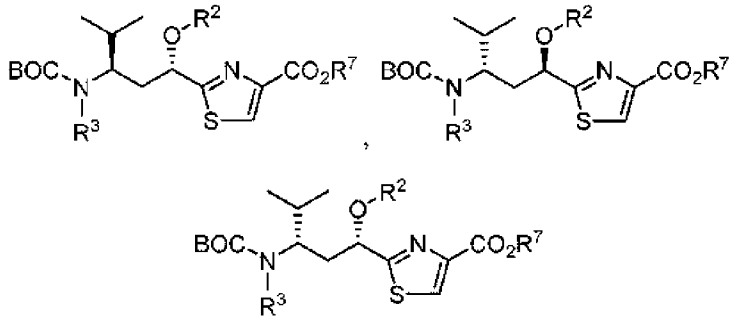


[1475] **Пример 6**: *2-((1R,3R)-1-ацетокси-3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпентил)тиазол-4-карбоновая кислота*

[1476] К раствору 2-((*1R,3R*)-3-((трет-бутоксикарбонил)(метил) амино)-1-гидрокси-4-метилпентил)тиазол-4-карбоновой кислоты (3,51 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляют пиридин (1,5 мл, 18,42 ммоль) при 0°C в течение 5 минут. К полученному раствору добавляют Ac_2O (1,5 мл, 16,84 ммоль) в течение 10 минут. Ледяную баню удаляют и реакционный раствор оставляют нагреваться по комнатной температуры в течение 16 часов. К реакционной смеси по каплям при 0°C добавляют воду (10 мл). Баню со льдом удаляют и реакционную смесь энергично перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор разбавляют ДХМ (10 мл). Органический слой собирают. Водную фазу экстрагируют ДХМ три раза. Органическую фазу экстрагируют раствором 10% лимонной кислоты, а затем водой. Органический слой сушат над безводным Na_2SO_4, фильтруют и концентрируют с получением сырого продукта. Сырой продукт очищают флэш-хроматографией, получая 1,215 г указанного в заголовке соединения (BOC-Tuv-OH) в виде белой пены (выход 86%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl) соответствует данным, опубликованным для BOC-Tuv-OH ((Columbo, R. et al. *J. Org. Chem.* (2016) **81**: 10302-10320); [M+H] m/z=400,9301 (найдено), ВЭЖХ (метод A): t_R=19,24 мин.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру



необязательно в форме соли, где

R^2 выбран из группы, состоящей из -H, C_1-C_4 алкила и R^{2A}, где R^{2A} представляет собой $-C(=O)R^{2B}$, где R^{2B} представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_4 алкил или необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_6 алкил,

R^3 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH_2CH_2CH_3$;

R^7 представляет собой -H или насыщенный C_1-C_4 алкил.

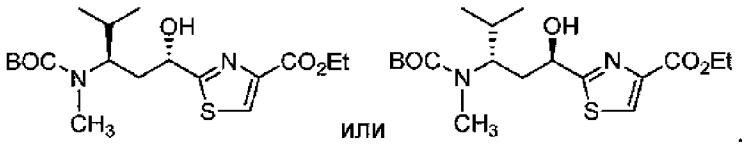
2. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой -H, $-CH_2CH_3$ или $-C(=O)R^{2B}$; R_3 представляет собой $-CH_3$ $-CH_2CH_3$ или $-CH_2CH_2CH_3$; и R^7 представляет собой -H, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$.

3. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой $-C(=O)R^{2B}$, R^3 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CH_2CH_3$, R^7 представляет собой -H или $-CH_2CH_3$.

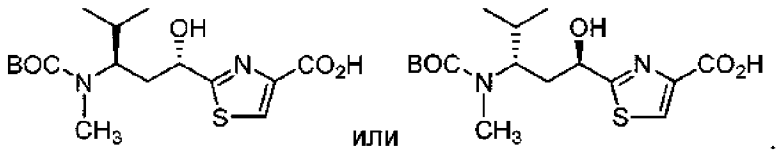
4. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой $-CH_2CH_3$, R^3 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CH_2CH_3$, и R^7 представляет собой H или $-CH_2CH_3$.

5. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой -H, R^3 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CH_2CH_3$, и R^7 представляет собой -H.

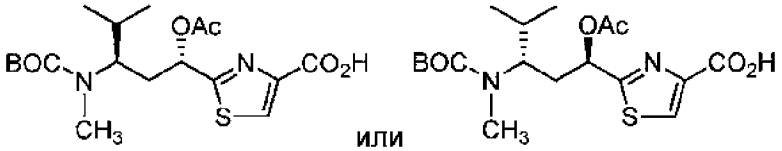
6. Соединение по п.1, которое имеет структуру:



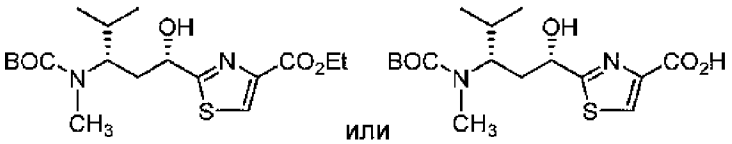
7. Соединение по п.1, которое имеет структуру:



8. Соединение по п.1, которое имеет структуру:

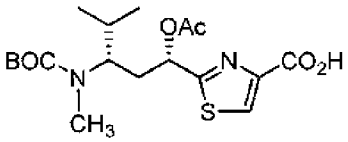


9. Соединение по п.1, которое имеет структуру:



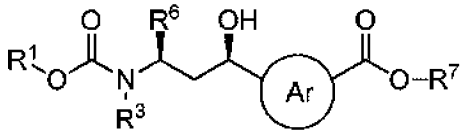
.

10. Соединение по п.1, которое имеет структуру:



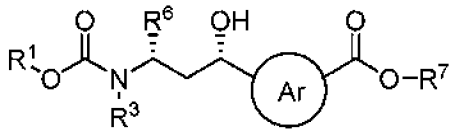
.

11. Композиция, включающая соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, имеющее структуру:



(*R,R*-**1a**),

и один или нескольких его оптических изомеров в качестве оптических примесей, где соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** или его соль является преобладающим оптическим изомером и где его соответствующий энантиомер (*S, S*)-формулы **1a**, необязательно в форме соли, является основной оптической примесью, которая имеет структуру:



(*S,S*-**1a**),

где

циклический фрагмент Ar представляет собой 1,3-фенилен или 5- или 6-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях;

R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота;

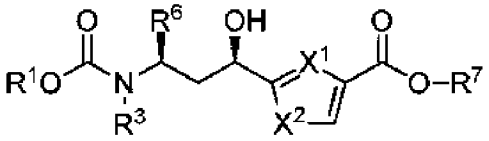
R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил;

R^6 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил; и

R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно

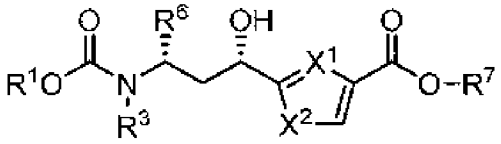
замещенный C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7-O- образует подходящую защитную группу для группы карбоновой кислоты,

в частности, соединение (*R, R*)-формулы **1a** имеет структуру:



,

и соединение (*S, S*)-формулы **1a** имеет структуру:



,

где

X^1 представляет собой =N-, и

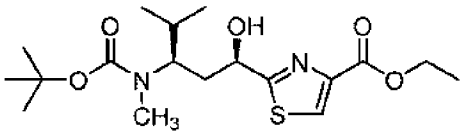
X^2 представляет собой S, O или $N(R^{X2})$-; или

X^1 представляет собой $=C(R^{X1})$-, и

X^2 представляет собой NR^{X2};

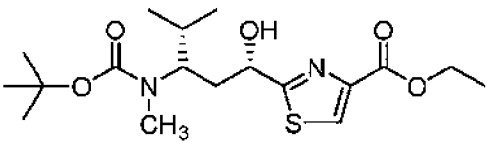
R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$; и где остальные переменные группы принимают значения, определенные ранее,

точнее, соединение (*R, R*)-формулы **1a** имеет структуру:



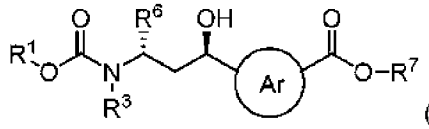
,

и соединение (*S, S*)-формулы **1a** имеет структуру:



.

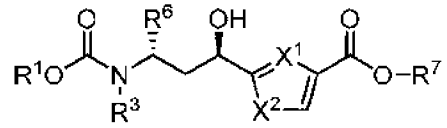
12. Композиция по п.11, где композиция тубувалина включает соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **1a** или его соль в качестве преобладающего оптического изомера и содержит не более примерно 5% масс./масс. диастереомерного соединения тубувалина (*R, S*)-формулы **1a** относительно общего количества оптических изомеров, присутствующих в композиции, в частности не более примерно 1,5% масс./масс., точнее не более примерно 1,0% масс./масс. или по существу свободна от указанного диастереомера, как определено хиральной ВЭЖХ, где указанное диастереомерное соединение тубувалина, необязательно в форме соли, имеет структуру:



(*R,S*-**1a**)

,

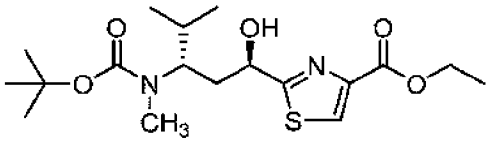
в частности, соединение (*R, S*)-формулы **1a** имеет структуру:



,

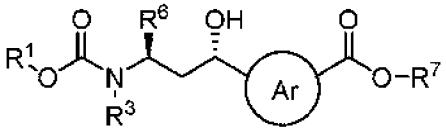
где переменные группы принимают значения, определенные выше для (*R, R*)-формулы **1a** и (*S, S*)-формулы **1a**,

точнее, соединение (*R, S*)-формулы **1a** имеет структуру:



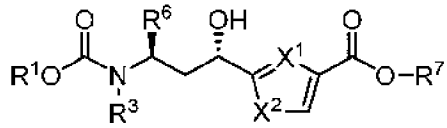
.

13. Композиция по п.12, которая по существу свободна от диастереомера (*R, S*)-формулы **1a** и по существу свободна от его соответствующего энантиомера (*S, R*)-формулы **1a**, как определенно хиральной ВЭЖХ, которое имеет структуру:



(*S,R*-**1a**)

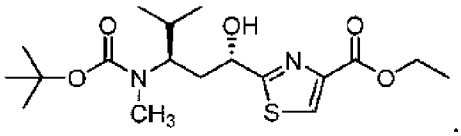
в частности, соединение (*S, R*)-формулы **1a** имеет структуру:



,

где переменные группы принимают значения, определенные выше для (*R, R*)-формулы **1a**, (*S, S*)-формулы **1a** и (*R, S*)-формулы **1a**,

точнее, соединение (*S, R*)-формулы **1a** имеет структуру:

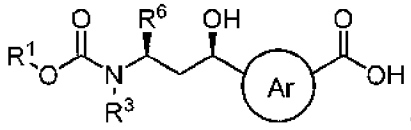


.

14. Композиция по п.11, 12 или 13, которая содержит не более примерно 3% масс./масс., в частности не более примерно 2% масс./масс. или не более примерно 1,5% масс./масс. соединения (*S, S*)-формулы **1a** в качестве оптической примеси, как определено хиральной ВЭЖХ, относительно общего количества оптических изомеров, присутствующих в композиции.

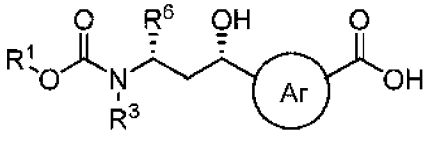
15. Композиция, включающая соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **2**,

необязательно в форме соли, имеющее структуру:



(*R,R*-**2**)

и один или нескольких его оптических изомеров в качестве оптических примесей, где соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **2** или его соль является преобладающим оптическим изомером и где его соответствующий энантиомер (*S, S*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, является основной оптической примесью, которая имеет структуру:



(*S,S*-**2**)

где

циклический фрагмент Ar представляет собой 1,3-фенилен или 5- или 6-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях;

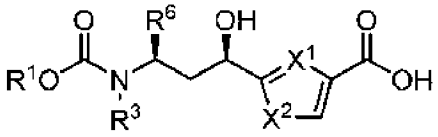
R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота;

R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил;

R^6 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил; и

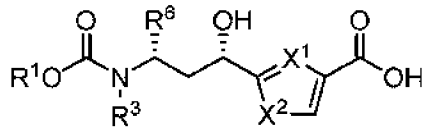
R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7-O- образует подходящую защитную группу для группы карбоновой кислоты,

в частности, где соединение (*R, R*)-формулы **2** имеет структуру:



,

или его соль, и соединение (*S, S*)-формулы **2** имеет структуру:



,

или его соль, где

X^1 представляет собой =N-, и

X^2 представляет собой S, O или $N(R^{X2})$-; или

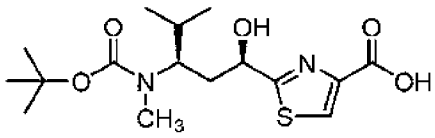
X^1 представляет собой $=C(R^{X1})$-, и

X^2 представляет NR^{X2},

где R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$;

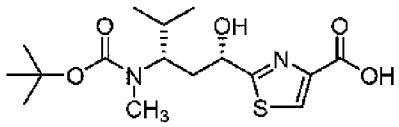
а остальные переменные группы принимают значения, определенные выше,

точнее, соединение (*R, R*)-формулы **2** имеет структуру:



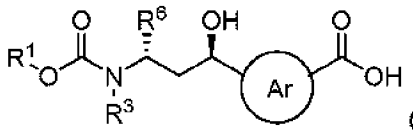
,

или его соль, и соединение (*S, S*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, имеет структуру



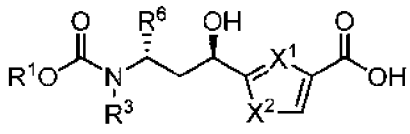
.

16. Композиция по п.15, где композиция тубувалина включает соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **2** или его соль в качестве преобладающего оптического изомера и содержит не более примерно 5% масс./масс. диастереомерного соединения тубувалина (*R, S*)-формулы **2** относительно общего количества оптических изомеров, присутствующих в композиции, в частности не более примерно 1,5% масс./масс., точнее не более примерно 1,0% масс./масс. или по существу свободна от указанного диастереомера, как определено хиральной ВЭЖХ, где указанное диастереомерное соединение тубувалина, необязательно в форме соли, имеет структуру (*R, S*)-формулы **2**:



(*R,S*-**2**),

где переменные группы принимают значения, определенные выше, в частности где соединение (*R, S*)-формулы **2** имеет структуру:



,

или его соль, где

X^1 представляет собой =N-, и

X^2 представляет собой S, O или $N(R^{X2})$-; или

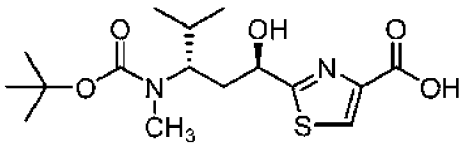
X^1 представляет собой $=C(R^{X1})$-, и

X^2 представляет собой NR^{X2},

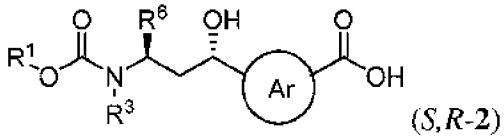
R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$; и

где остальные переменные группы принимают значения, определенные выше,

точнее, где соединение (*R, S*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, имеет структуру:

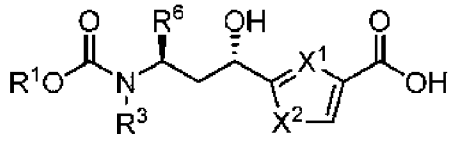


17. Композиция по п.16, которая по существу свободна от диастереомера (*R, S*)-формулы **2** или его соли и по существу свободна, как определено хиральной ВЭЖХ, от его соответствующего энантиомера (*S, R*)-формулы **2**, который имеет структуру:



(*S,R*-**2**),

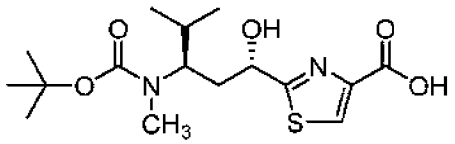
или его соль, в частности, где соединение (*S, R*)-формулы **2** имеет структуру:



,

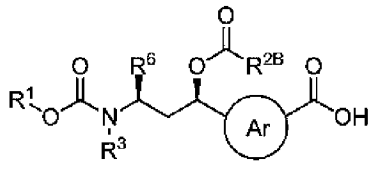
или его соль, где переменные группы принимают значения, определенные выше для (*R, R*)-формулы **1a**, (*R, S*)-формулы **1a** и (*S, S*)-формулы **1a**,

точнее, где соединение (*S, R*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, имеет структуру:



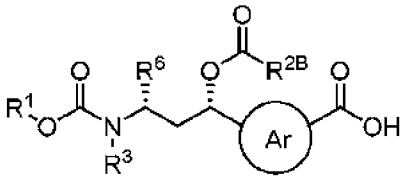
18. Композиция по п.15, 16 или 17, которая содержит не более примерно 3% масс./масс., в частности не более примерно 2% масс./масс. или не более примерно 1,5% масс./масс. соединения (*S, S*)-формулы **2** в качестве оптической примеси, как определено хиральной ВЭЖХ, относительно общего количества оптических изомеров, присутствующих в композиции.

19. Композиция, включающая соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, имеющее структуру:



(*R,R*-**2a**) ,

и один или несколько его оптических изомеров в качестве оптических примесей, где соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **2a** или его соль является преобладающим оптическим изомером и где его соответствующий энантиомер (*S, S*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, является основной оптической примесью, коорая имеет структуру:



(*S,S*-**2a**) ,

где

циклический фрагмент Ar представляет собой 1,3-фенилен или 5- или 6-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях;

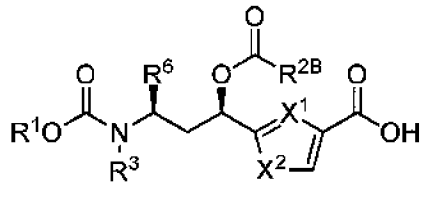
R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота;

R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_8 алкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероалкил;

R^6 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил; и

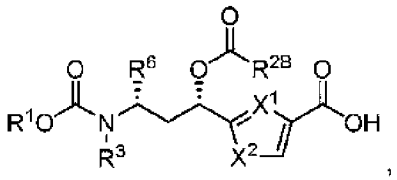
R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7-O- образует подходящую защитную группу для группы карбоновой кислоты,

в частности, где соединение (*R, R*)-формулы **2a** имеет структуру:



,

или его соль, и соединение (*S, S*)-формулы **2a** имеет структуру:



,

или его соль, где

X^1 представляет собой =N-, и

X^2 представляет собой S, O или $N(R^{X2})$-; или

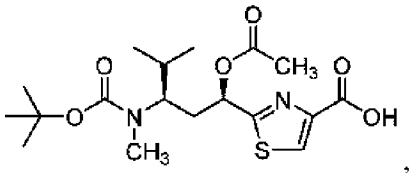
X^1 представляет собой $=C(R^{X1})$-, и

X^2 представляет собой NR^{X2};

где R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$; и

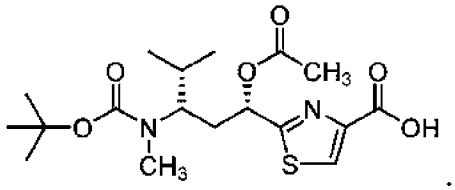
где остальные переменные группы принимают значения, определенные выше,

точнее, где соединение (*R, R*)-формулы **2a** имеет структуру:



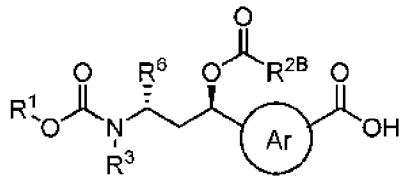
,

или его соль, и соединение (*S, S*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, имеет структуру:



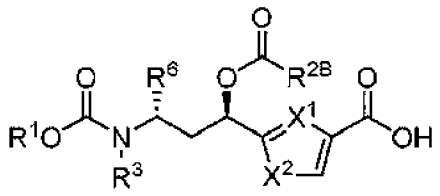
.

20. Композиция по п.19, где композиция тубувалина включает соединение тубувалина (*R, R*)-формулы **2a** или его соль в качестве преобладающего оптического изомера и содержит не более примерно 5% мас./мас. диастереомерного соединения тубувалина (*R, S*)-формулы **2a** относительно общего количества оптических изомеров, присутствующих в композиции, в частности не более примерно 1,5% масс./масс., точнее не более примерно 1,0% масс./масс. или по существу свободна от указанного диастереомера, как определено хиральной ВЭЖХ, где диастереомерное соединение тубувалина, необязательно в форме соли, имеет структуру (*R, S*)-формулы **2a**:



(*R,S*-**2a**),

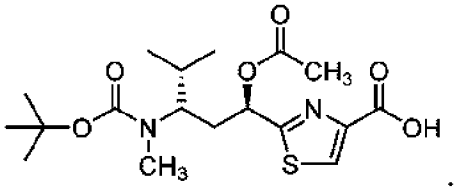
в частности, где соединение (*R, S*)-формулы **2a** имеет структуру:



,

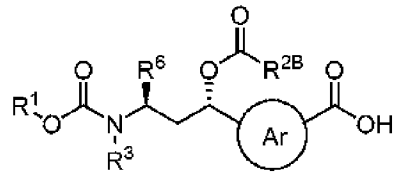
или его соль, где переменные группы принимают значения, определенные выше для (*R, R*)-формулы **2a** и (*S, S*)-формулы **2a**,

точнее, соединение (*R, S*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, имеет структуру:



.

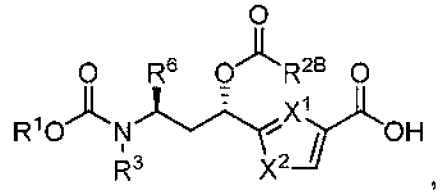
21. Композиция по п.20, которая по существу свободна от диастереомера (*R, S*)-формулы **2a** и по существу свободна, как определено хиральной ВЭЖХ, от его соответствующего энантиомера (*S, R*)-формулы **2a**, который имеет структуру:



(*S,R*-**2a**)

,

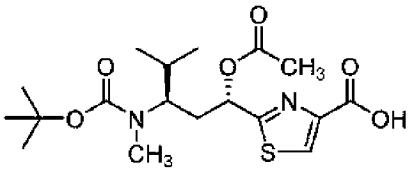
в частности, где соединение (*S, R*)-формулы **2a** имеет структуру:



,

или его соль, где переменные группы принимают значения, определенные выше для (*R, R*)-формулы **2a**, (*S, S*)-формулы **2a** и (*R, S*)-формулы **2a**,

точнее, соединение (*S, R*)-формулы **2a**, необязательно в форме соли, имеет структуру:

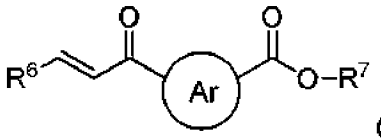


.

22. Композиция по п.19, 20 или 21, которая содержит не более примерно 3% масс./масс., в частности не более примерно 2% масс./масс. или не более примерно 1,5% масс./масс. соединения (*S, S*)-формулы **2a** в качестве оптической примеси, как определено хиральной ВЭЖХ, относительно общего количества оптических изомеров, присутствующих в композиции.

23. Способ получения композиции по любому одному из пп.11-22, который включает следующие стадии:

(a) контактирование соединения формулы **A**:



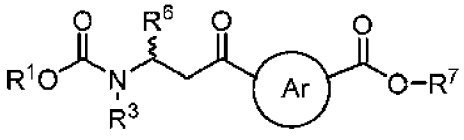
(A),

где R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7-O- образует подходящую защитную группу для группы карбоновой кислоты,

с соединением формулы **B**:

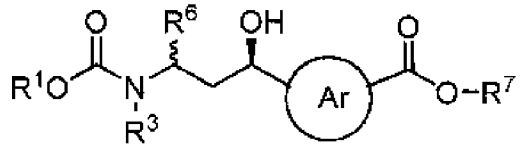
$R^3NHC(=O)OR^1$ (**B**)

в подходящем полярном апротонном растворителе в присутствии подходящего катализатора переходного металла (II) или переходного металла (III), в частности катализатора, включающего переходный металл, выбранный из группы, состоящей из Cu(II), Zn(II) и Yb(III), для получения композиции, включающей энантиомерную смесь промежуточных соединений тубувалина, представленных формулой **AB**:



(AB),

(b) контактирование энантиомерной смеси с подходящим хиральным восстановителем для получения композиции, включающей существу эквимолярную смесь диастереомеров, где диастереомерная смесь представлена формулой *R*-**1a**,

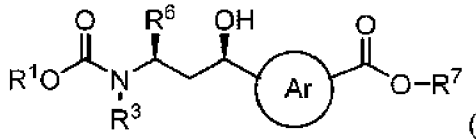


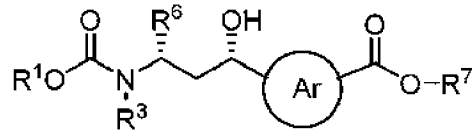
(*R*-1a)

,

где композиция дополнительно включает по существу эквимолярную смесь оптических примесей, которые являются энантиомерами указанных диастереомеров;

(b') разделение диастереомеров композиции диастереомерной смеси формулы *R*-**1a** для получения композиции, которая включает соединение (*R, R*)-формулы **1a** в качестве преобладающего оптического изомера и содержит соединение (*S, S*)-формулы **1a** в качестве основной оптической примеси, где преобладающий оптический изомер и основная оптическая примесь, каждое соединение необязательно в форме соли, имеют структуры:


(*R,R*-**1a**) и


(*S,S*-**1a**),

соответственно, где переменные группы в соединениях формулы **AB**, формулы *R*-**1a**, *R, R*-формулы **1a** и (*S, S*)-формулы **1a** принимают значения, определенные для соединений формулы **A** и формулы **B**.

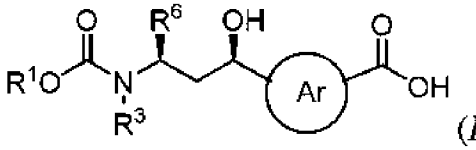
24. Способ по п.23, в котором катализатор переходного металла (II) включает Cu(II), в частности $Cu(OTf)_2$, $Cu(SbF_6)_2$ или $CuCl_2$, точнее $Cu(OTf)_2$.

25. Способ по п.23 или 24, в котором подходящий полярный апротонный растворитель представляет собой ацетонитрил, дихлорметан, ТГФ, диоксан или смесь двух или трех из указанных растворителей, в частности дихлорметан.

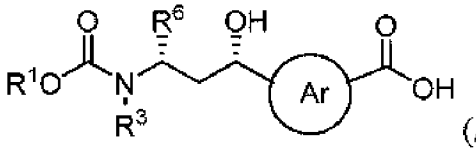
26. Способ по п.23, 24 или 25, в котором хиральный восстановитель представляет собой хиральный оксазаборолидин, полученный контактированием BH_3-DMS в ТГФ с подходящим хиральным лигандом, в частности (S)-(-)- CBS.

27. Способ получения композиции по любому одному из пп.15-18, который включает следующие стадии:

(c) контактирование композиции, полученной на стадиях (a), (b) и стадии (b') по любому одному из пп.23-26, с подходящим реагентом гидролиза, где преобладающий оптический изомер композиции, полученной таким образом, представляет собой соединение (*R, R*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, имеющее структуру:


(*R,R*-**2**),

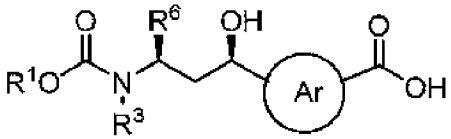
и основная оптическая примесь представляет собой соединение (*S, S*)-формулы **2**, необязательно в форме соли, имеющее структуру:


(*S,S*-**2**),

где переменные группы в соединении *R, R*-формулы **2** и соединении *S, S*-Формулы **2** принимают значения, определенные выше для соединений формулы **A** и формулы **B**.

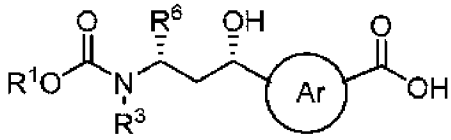
28. Способ получения композиции по любому одному из пп.19-22, который включает следующие стадии:

(c) контактирование композиции, полученной на стадиях (a), (b) и стадии (b'), по любому одному из пп.23-26 с подходящим реагентом гидролиза с получением композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **2** в качестве преобладающего оптического изомера, необязательно в форме соли, которое имеет структуру:



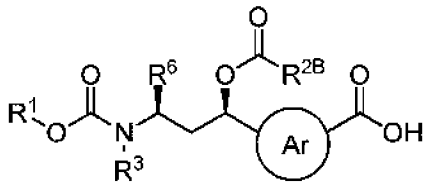
,

и дополнительно включающей его энантиомер, необязательно в форме соли, в качестве основной оптической примеси, который имеет структуру:

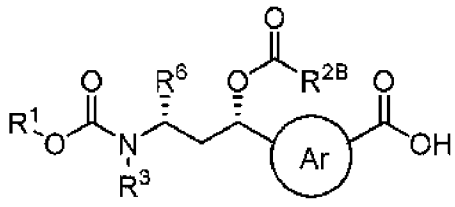


и

(d) контактирование композиции, полученной таким образом, с подходящим ацилирующим агентом с получением композиции, включающей соединение (*R, R*)-формулы **2a** в качестве преобладающего оптического изомера и соединение (*S, S*)-формулы **2a** в качестве основной оптической примеси, где преобладающий оптический изомер и основная оптическая примесь, каждое соединение необязательно в форме соли, имеют структуры:



(*R,R*-**2a**),



(*S,S*-**2a**)

,

где R^{2B} представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил, ненасыщенный C_3-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил или C_2-C_4 алкинил, необязательно замещенный, в частности $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH{=}CH_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3){=}CH_2$, $-CH{=}CH_2$ или $-CHC{\equiv}CH$, точнее $-CH_3$, а остальные переменные группы принимают значения, определенные для соединений формулы **A** и формулы **B**.

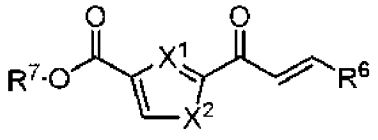
29. Способ по любому одному из пп.23-28, в котором оптическая чистота композиции, полученной на стадии (b') в основном или по существу сохраняется в композиции, полученной на стадии (c) и/или стадии (d).

30. Способ по любому из пп.23-29, в котором указанная стадия (b') разделения

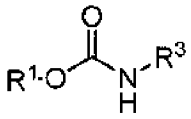
представляет собой флэш-хроматографию на силикагеле.

31. Способ по любому одному из пп.23-30, где циклический фрагмент Ar представляет собой 5-членный азотсодержащий 1,3-гетероарилен, необязательно замещенный в остальных положениях.

32. Способ по любому одному из пп.23-32, где соединение **A** и соединение **B** стадии (a) имеют структуры:



и



,

соответственно, где

X^1 представляет собой =N-, и

X^2 представляет собой S, O или $N(R^{X2})$-; или

X^1 представляет собой $=C(R^{X1})$-; и

X^2 представляет собой NR^{X2};

где R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$;

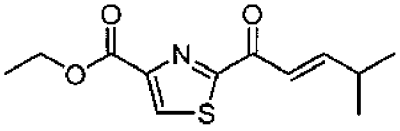
R^1 представляет собой фенил, трет-бутил, 9-флуоренил или аллил, необязательно замещенный, или другой такой фрагмент, что R^1-OC(=O)- образует подходящую защитную группу атома азота, в частности трет-бутил; и

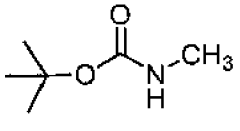
R^3 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_6 гетероалкил, в частности $-CH_3$ или - $CH_2CH_2CH_3$;

R^6 представляет собой C_1-C_6 алкил, в частности $-CH(CH_3)_2$; и

R^7 представляет собой необязательно замещенный насыщенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C_3-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероалкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил, необязательно замещенный C_3-C_{20} гетероциклил или другой такой фрагмент, что R^7-O- образует подходящую защитную группу для группы карбоновой кислоты, в частности R^7 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$,

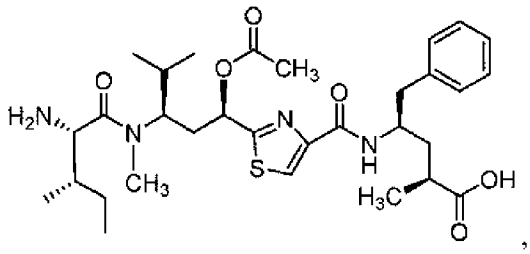
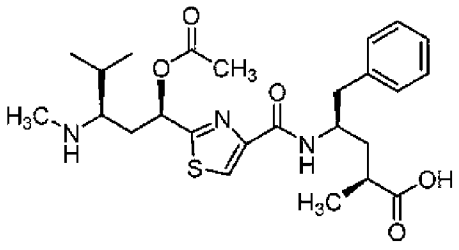
в частности, соединение **A** и соединение **B** имеют структуры:



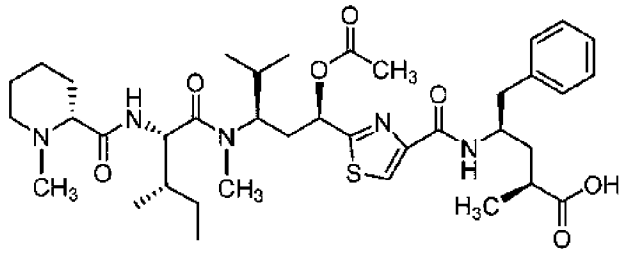


.

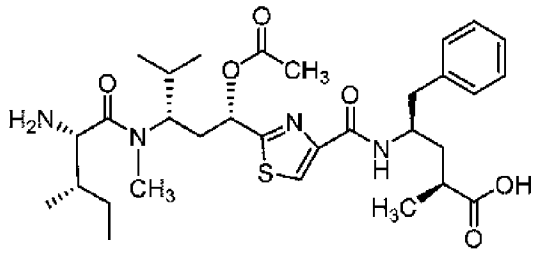
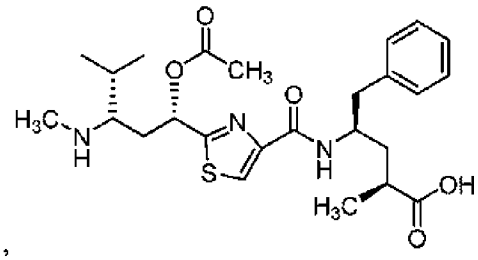
33. Композиция, включающая соединение, необязательно в форме соли, имеющее структуру:

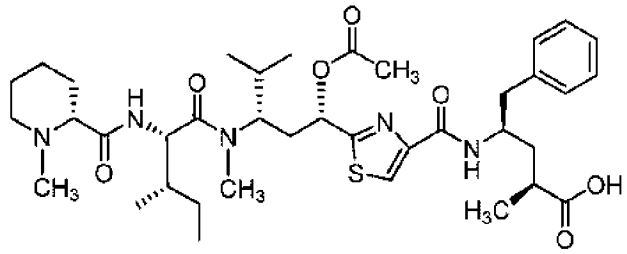
или



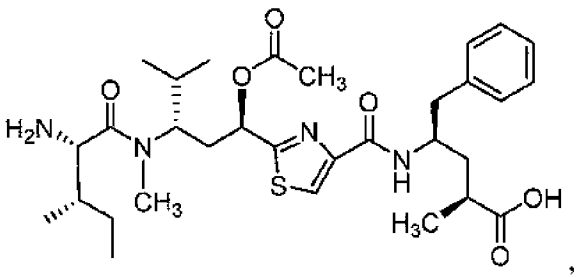
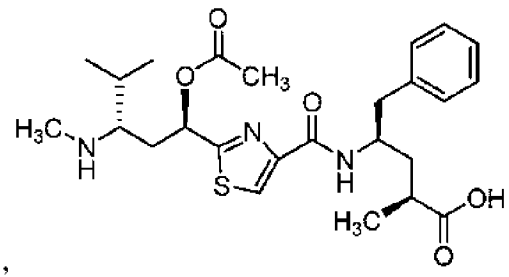
в качестве преобладающего оптического изомера и соответствующую оптическую примесь, необязательно в форме соли, имеющую структуру:

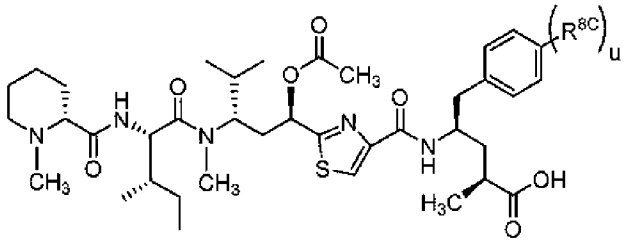
или



34. Композиция по п.33, которая по существу свободна от соответствующей оптической примеси:

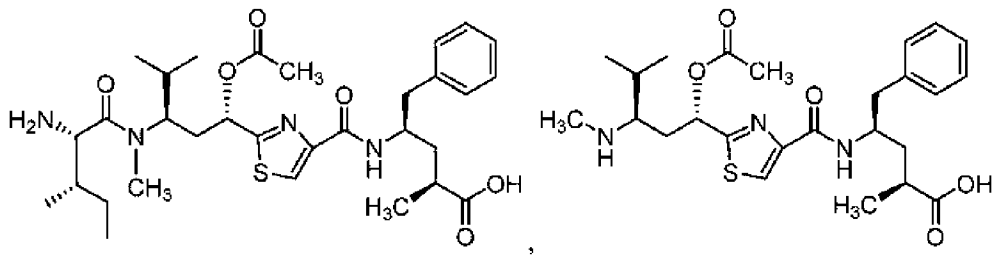



или



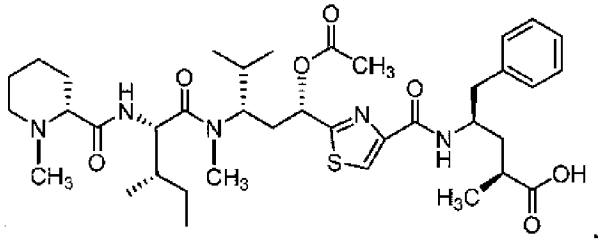
,

и по существу свободна от соответствующей оптической примеси, имеющей структуру:



,

или

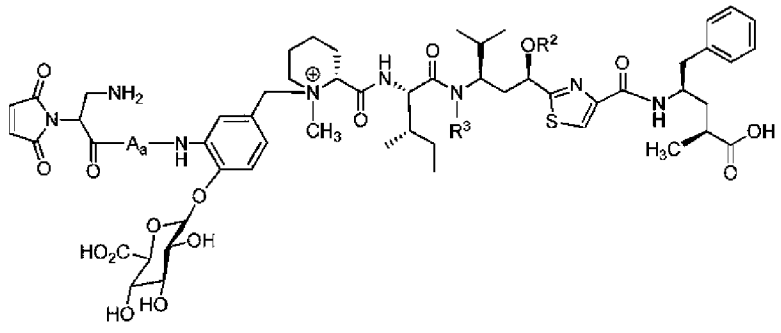


.

35**.** Композиция по п.34, которая получена из композиции по п.21,

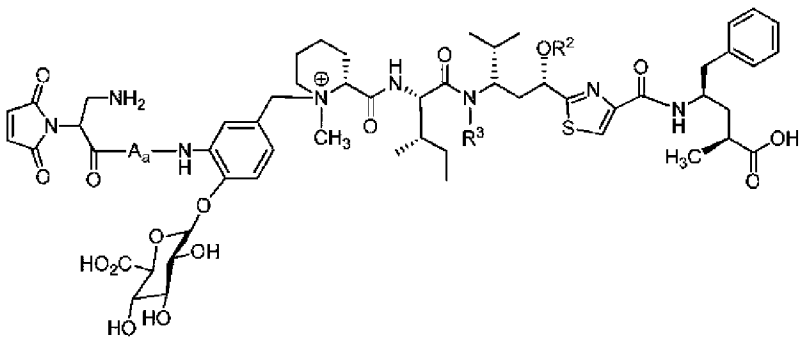
где композиция по п.21 содержит не более примерно 3% масс./масс., в частности не более примерно 2% масс./масс. или не более примерно 1,5% масс./масс. соединения (*S, S*)-формулы **2a** в качестве оптической примеси, как определенно хиральных ВЭЖХ, относительно общего количества оптических изомеров, присутствующих в композиции.

36. Композиция лекарственного линкера, которая включает соединение лекарственного линкера, имеющее структуру:



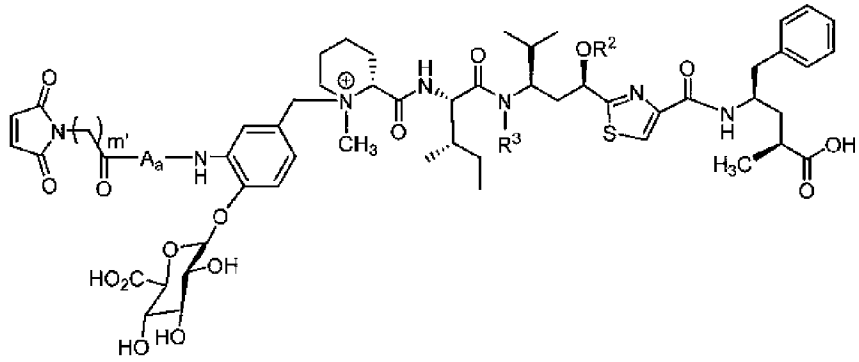
,

в подходящей солевой форме, и примесь лекарственного линкера, имеющую структуру



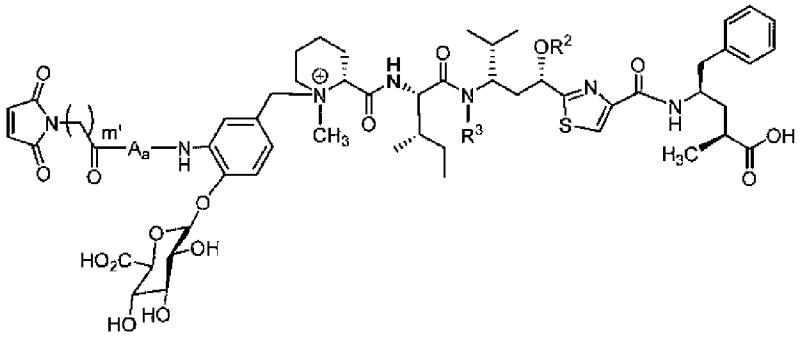
,

также в форме соли, или где соединение лекарственного линкера имеет структуру:



,

в подходящей солевой форме, и примесь лекарственного линкера имеет структуру:



,

также в форме соли, где нижний индекс a равен 1, так что A присутствует предпочтительно как остаток α-аминокислоты или β-аминокислоты; нижний индекс m' принимает значения целых чисел в интервале от 1 до 5; R^2 представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил; или R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой -C(=O)R^{2B}, R^{2B} представляет собой насыщенный C_1-C_6 алкил или ненасыщенный C_3-C_6 алкил; в частности R^2 представляет собой -CH_3, -CH_2CH_3 или -C(=O)CH_3; и R^3 представляет собой -CH_3 или -$CH_2CH_2CH_3$.

37. Композицияи лекарственного линкера по п.36, где R^2 представляет собой R^{2A}, где R^{2A} представляет собой -C(=O)CH_3, R^3 представляет собой -CH_3, которая получена из композиции по п.33, 34 или 35.

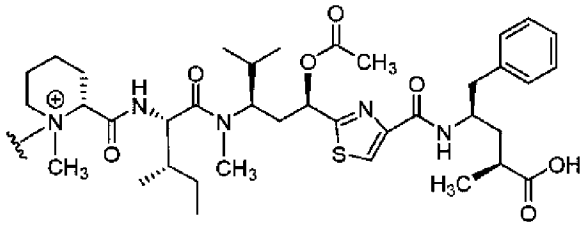
38. Композиция конъюгата лиганд-лекарственное средство, имеющего структуру формулы **1**:

L-(LU-D^+)$_p$ (**1**),

где L представляет собой лигандное звено (звено лиганда), LU представляет собой линкерное звено (звено линкера), и D^+ представляет собой лекарственное звено кватернизированного тубулизина;

и нижний индекс p принимает значения целых чисел в интервале от 2 до 12,

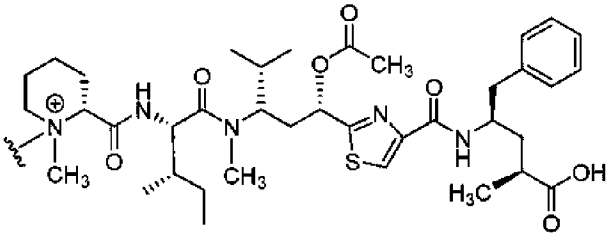
где множество соединений конъюгата лиганд-лекарственное средство композиции содержит идентичные кватернизированные лекарственные звенья тубулизина, имеющие структуру (*R, R*)-формулы $\mathbf{D}^+$:



(R,R-D^+),

в фармацевтически приемлемой солевой форме, где волнистая линия указывают на сайт ковалентного присоединения к LU

и где по меньшей мере одно соединение композиции содержит по меньшей мере одно лекарственное звено кватернизированного тубулизина, имеющее структуру (*S, S*)-формулы $\mathbf{D}^+$:



(S,S-D^+)

и остальные имеют структуры, идентичные (*R, R*)-формуле $\mathbf{D}^+$.

39. Композиция конъюгата лиганд-лекарственное средство по п.38**,** которая получена из композиции по п.33, 34 или 35.

40. Композиция конъюгата лиганд-лекарственное средство по п.38 или 39, где лигандное звено представляет собой лигандное звено антитела, направленное на антиген раковых клеток, в частности, CD30, CD33 или CD70.

По доверенности