

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201700459** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2018.04.30

(51) Int. Cl. *C07D 263/46* (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.03.17

(54) **РЕАГЕНТЫ АМИНОКИСЛОТНОГО АЦИЛИРОВАНИЯ И СПОСОБЫ ИХ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ**

(31) **62/134,065**

(32) **2015.03.17**

(33) **US**

(86) **PCT/US2016/022797**

(87) **WO 2016/149464 2016.09.22**

(71) Заявитель:

**РЕГЕНЕРОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Нитголи Томас, Райан Сринат
Тирумалай, Маркотан Томас П.,
Джаин Нарешкумар (US)**

(74) Представитель:

Безрукова О.М. (RU)

(57) Заявляются соединения, полезные для допол-
нения аминокислот до нуклеофилов.

201700459
A1

201700459

A1

РЕАГЕНТЫ АМИНОКИСЛОТНОГО АЦИЛИРОВАНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[1] Настоящая заявка обладает приоритетом относительно предварительной заявки на патент США № 62/134,065, озаглавленной «АМИНОКИСЛОТНЫЕ АЦИЛИРУЮЩИЕ РЕАГЕНТЫ И СПОСОБЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ», поданной 17 марта 2015. Содержание упомянутой заявки включено в текст заявляемого изобретения во всей полноте в справочных целях.

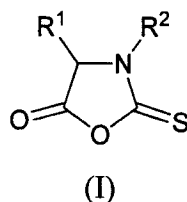
[2] Заявляемое изобретение относится к аминокислотным ацилирующим реагентам и способам ацилирования нуклеофилов этими реагентами.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[3] α -Аминокислоты являются базовыми структурными элементами протеинов и представлены в химических структурах множества биологически важных соединений. Альфа-углерод α -аминокислот, будучи связанным с неводородной боковой цепочкой, представляет собой хиральный центр. Такие аминокислоты, *например*, аланин, могут представлять собой один из двух стереоизомеров, обозначаемых L- и D-. Стереохимия аминокислоты может влиять на биологические свойства соединения, включая, например, майтанзиноидные свойства. Майтанзиноиды представляют собой цитотоксические соединения, структурно относящиеся к природному продукту майтансину. Майтансиноиды включают C-3 эфиры майтансинола, такие, как C-3 аминокислотные эфиры майтансинола и его производные. Имеется сообщение, что определенные эфиры C-3 N-метил-L-аланин майтансинола более цитотоксичны, чем эти же эфиры D- формы. Существующие способы синтеза чистых C-3 аминокислотных эфиров майтансинола производятся в несколько этапов, включая реакции с низким выходом продукта, требуются труднодоступные реагенты и/или этапы очистки для удаления нежелательных стереоизомеров. Поэтому существует необходимость в способах синтеза, обеспечивающих эффективную поставку аминокислот, *т.е.*, позволяющих получать эфиры, такие, как C-3 эфиры майтансинола с высокой стереоизомерной чистотой.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[4] Заявляются соединения с формулой (I):

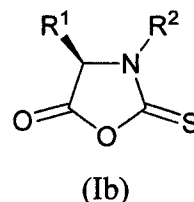
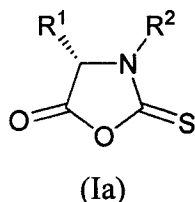


где:

R¹ представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, или аминокислотную боковую цепочку, и

R² представляет собой атом водорода, алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, или гетероарил.

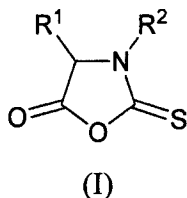
[5] Кроме того, заявляются способы ацилирования нуклеофила, включающие контактирование упомянутого нуклеофила, с соединением формулы (I) в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований. В некоторых реализациях соединение с формулой (I) представляет собой соединение с формулой (Ia) или (Ib):



где R¹ и R² определены выше. В некоторых реализациях заявляемые способы обеспечивают стереоизомерно чистый аминокислотно связанный продукт.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[6] Заявляются соединения с формулой (I):



где:

R¹ представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, или аминокислотную боковую цепочку, содержащую как минимум один углерод, и

R^2 представляет собой атом водорода, алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, или аралкил.

[7] Кроме того, заявляются процессы ацилирования нуклеофила, включающие контактирование упомянутого нуклеофила с соединением формулы (I) в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований.

[8] Кроме того, заявляются процессы ацилирования нуклеофила, включающие контактирование упомянутого нуклеофила с соединением формулы (Ia) или с соединением формулы (Ib) в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[9] В настоящей заявке термин «алкил» относится к молекулярному фрагменту моновалентного и насыщенного углеводородного радикала. Алкил является дополнительно замещенным и может быть линейным, разветвленным или циклическим, как, *например*, циклоалкил. Алкил включает, без ограничения перечисленным далее, вещества с 1-20 атомами углерода, *например*, C_{1-20} алкил; 1-12 атомами углерода, *например*, C_{1-12} алкил; 1-8 атомами углерода, *например*, C_{1-8} алкил; 1-6 атомами углерода, *например*, C_{1-6} алкил; и 1-3 атомами углерода, *например*, C_{1-3} алкил. К примерам молекулярных фрагментов алкила относятся, без ограничения перечисленным далее, метил, этил, *n*-пропил, *i*-пропил, *n*-бутил, *s*-бутил, *t*-бутил, *i*-бутил, молекулярные фрагменты пентила, молекулярные фрагменты гексила, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

[10] В настоящей заявке термин «алкенил» относится к молекулярному фрагменту моновалентного углеводородного радикала, содержащего как минимум два атома углерода и одну или более неароматическую углерод-углеродную связь. Алкенил является дополнительно замещенным и может иметь линейную, разветвленную или циклическую структуру. Алкенил включает, не ограничиваясь перечисленным далее, вещества, содержащие 2-20 атомов углерода, *например*, C_{2-20} алкенил; 2-12 атомов углерода, *например*, C_{2-12} алкенил; 2-8 атомов углерода, *например*, C_{2-8} алкенил; 2-6 атомов углерода, *например*, C_{2-6} алкенил; и 2-4 атомов углерода, *например*, C_{2-4} алкенил. К примерам молекулярных фрагментов алкенила относятся, не ограничиваясь перечисленным далее, винил, пропенил, бутенил и циклогексенил.

[11] В настоящей заявке термин «алкинил» относится к молекулярному фрагменту моновалентного углеводородного радикала, содержащего как минимум два атома углерода и одну или более углерод-углеродную тройную связь. Алкинил является дополнительно замещенным и может иметь линейную, разветвленную или циклическую структуру.

Алкинил включает, не ограничиваясь перечисленным далее, вещества, содержащие 2-20 атомов углерода, *например*, C₂₋₂₀ алкинил; 2-12 атомов углерода, *например*, C₂₋₁₂ алкинил; 2-8 атомов углерода, *например*, C₂₋₈ алкинил; 2-6 атомов углерода, *например*, C₂₋₆ алкинил; и 2-4 атомов углерода, *например*, C₂₋₄ алкинил. К примерам молекулярных фрагментов алкинила относятся, не ограничиваясь перечисленным далее, этинил, пропилил и бутил.

[12] В настоящей заявке термин «арил» относится к молекулярному фрагменту радикала ароматического соединения, где кольцо состоит исключительно из атомов углерода. Арил является дополнительно замещенным и может иметь моноциклическую или полициклическую структуру, *например*, может быть бициклическим или трициклическим. К примерам молекулярных фрагментов арила относятся, не ограничиваясь перечисленным далее, вещества, содержащие от 6 до 20 кольцевых атомов углерода, *например*, C₆₋₂₀ арил; от 6 до 15 кольцевых атомов углерода, *например*, C₆₋₁₅ арил, и от 6 до 10 кольцевых атомов углерода, *например*, C₆₋₁₀ арил. К примерам молекулярных фрагментов арила относятся, не ограничиваясь перечисленным далее, фенил, нафтил, фторэнил, азуленил, антрил, фенантрил и пиренил.

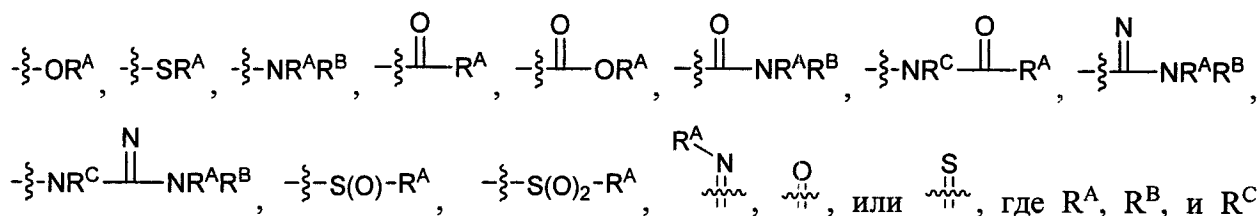
[13] В настоящей заявке термин «алкарил» относится к арилу, замещенному, по крайней мере, одним алкилом. Алкарил является дополнительно замещенным.

[14] В настоящей заявке термин «аралкил» относится к алкилу, замещенному, по крайней мере, одним арилом. Аралкил является дополнительно замещенным.

[15] В настоящей заявке термин «гетероалкил» относится к алкилу, в котором один или более атомов углерода замещены гетероатомами. В настоящей заявке термин «гетероалкенил» относится к алкенилу, в котором один или более атомов углерода замещены гетероатомами. В настоящей заявке термин «гетероалкинил» относится к алкенилу, в котором один или более атомов углерода замещены гетероатомами. К подходящим гетероатомам относятся, не ограничиваясь перечисленным далее, атомы азота, кислорода и серы.

[16] В настоящей заявке термин «гетероарил» относится к арилу, в котором один или более кольцевых атомов ароматического кольца заменены атомами кислорода, серы, азота или фосфора.

[17] В настоящей заявке термин «дополнительно замещенный», употребляемый в отношении молекулярного фрагмента моновалентного радикала, *например*, дополнительно замещенный алкил, означает, что такой молекулярный фрагмент дополнительно связан с одним или более заместителей. К примерам таких заместителей относятся, не ограничиваясь перечисленным далее, гало, циано, нитро, галоалкил, азидо, эпокси, дополнительно замещенный гетероарил, дополнительно замещенный гетероциклоалкил,



представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода, алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероарил, или гетероциклоалкил, или R^A и R^B , вместе с атомами с которыми они связаны, формируют насыщенное или ненасыщенное карбоциклическое кольцо, где кольцо является дополнительно замещенным и где один или более кольцевых атомов дополнительно замещены гетероатомом. В некоторых реализациях R^A , R^B и R^C не являются атомами водорода. В определенных реализациях, когда моновалентный радикал дополнительно замещен гетероарилом, дополнительно замещен гетероциклоалкилом, или дополнительно замещен насыщенным или ненасыщенным карбоциклическим кольцом, заместители в дополнительно замещенном гетероариле, дополнительно замещенном гетероциклоалкиле, или дополнительно замещенном насыщенном или ненасыщенном карбоциклическом кольце, если они замещены, не замещаются заместителями, которые дополнительно замещены добавочными заместителями.

[18] В настоящей заявке термин «аминокислотная боковая цепочка» относится к моновалентному неводородному заместителю, который связан с α -углеродом α -аминокислоты, включая, *например*, природную, искусственную, стандартную, нестандартную, протеиногенную или непротеиногенную α -аминокислоту. К примерам аминокислотных боковых цепочек относятся, не ограничиваясь перечисленным далее, α -углерод заместитель аланина, валин, лейцин, изолейцин, метионин, триптофан, фенилаланин, пролин, серин, треонин, цистеин, тирозин, аспарагин, глутамин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, лизин, аргинин, гистидин, и цитруллин, а также их производные.

[19] В настоящей заявке термин «нуклеофил» относится к веществу, содержащему неподеленную пару электронов, реагирующую с электрофильным центром, образуя ковалентную связь. Показательные нуклеофилы содержат атомы реактивного кислорода, серы, и/или азота, образующие такую ковалентную связь.

[20] В настоящей заявке термин «кислота Льюиса» относится к молекуле или иону, принимающему неподеленную пару электронов. Кислоты Льюиса, используемые в заявляемых способах, не являются протонами. Кислоты Льюиса включают, не ограничиваясь перечисленным далее, неметаллические кислоты, металлические кислоты, твердые кислоты Льюиса и мягкие кислоты Льюиса. Кислоты Льюиса включают, не ограничиваясь перечисленным далее, кислоты следующих металлов: алюминий, бор,

железо, олово, титан, магний, медь, сурьма, фосфор, серебро, иттербий, скандий, никель и цинк. Показательные кислоты Льюиса включают, не ограничиваясь перечисленным далее, $AlBr_3$, $AlCl_3$, BCl_3 , бора трихлорид метил сульфид, BF_3 , бора трифторид метил эфираг, бора трифторид метил сульфид, бора трифторид тетрагидрофуран, дициклогексилбор трифторметансульфонат, железа (III) бромид, железа (III) хлорид, олова (IV) хлорид, титана (IV) хлорид, титана (IV) изопропоксид, $Cu(OTf)_2$, $CuCl_2$, $CuBr_2$, цинка хлорид, алкилалюминия галиды (R_nAlX_{3-n} , где R представляет собой гидрокарбил; X представляет собой галид, отобранный из F, Cl, Br или I; и n является целым числом от 0 до 3), $Zn(OTf)_2$, $Yb(OTf)_3$, $Sc(OTf)_3$, $MgBr_2$, $NiCl_2$, $Sn(OTf)_2$, $Ni(OTf)_2$ и $Mg(OTf)_2$.

[21] В настоящей заявке термин «основание» относится к молекуле или иону, являющемуся донором неподеленной пары электронов. Основания, пригодные для заявляемых способов, являются ненуклеофильными, *т.е.* основания не представляют собой донора электронной пары для формирования связи с электрофилами, отличающимися от протонов.

[22] В настоящей заявке термин «стереоизомерно чистый» используется для описания соединения, где в конкретном образце данного соединения означенный стереоизомер присутствует в большем количестве, чем другие стереоизомеры данного соединения. В некоторых реализациях заявляемого изобретения стереоизомерно чистые соединения составляют по весу 80% или больше, 85% или больше, 90% или больше, 95% или больше, или 97% или больше веса любого другого стереоизомера соединения. Степень стереоизомерной чистоты может количественно характеризоваться энантиомерным избытком соединения, *то есть* количеством, на которое имеющийся энантиомер превышает другой энантиомер. Стереоизомерно чистые соединения отличаются значением более 0% *ее*, *т.е.* не являются рацемическими. Термин «стереоизомерно чистый» можно также использовать для описания соединений с двумя или более стереоцентрами, где единственный диастереомер присутствует в количестве, превышающем другие стереоизомеры. Этот избыток можно характеризовать терминологией диастереоизомерной избыточности соединения. Термин «диастереоизомерная избыточность» относится к разности молярной фракции желаемого единственного диастереомера и остальных диастереомеров состава. Диастереоизомерный избыток вычисляется следующим образом: (количество единственного диастереомера)-(количество остальных диастереомеров)/1. Например, диастереоизомерный избыток композиции, содержащей 90% от 1 и 10% от 2, 3, 4, или их смеси составляет 80% $[(90-10)/1]$. Диастереоизомерный избыток композиции, содержащей 95% от 1 и 5% от 2, 3, 4, или их смеси равняется 90% $[(95-5)/1]$. Диастереоизомерный избыток композиции, содержащей 99% от 1 и 1% от 2, 3, 4, или их

смеси составляет 98% [(99-1)/1]. Аналогично вычисляется диастереоизомерный избыток для любого из 1, 2, 3 или 4. Способы определения диастереоизомерного избытка включают, не ограничиваясь перечисленным далее, NMR, хиральный HPLC, и оптическое вращение.

[23] В настоящей заявке термин «разбавитель» относится к не-водному жидкому органическому соединению/растворителю или смеси органических соединений/растворителей, в которых растворяются и/или взвешиваются компоненты реакции, *например*, реагирующие вещества, субстраты и/или реагенты для облегчения желаемой химической реакции. К разбавителям относятся, не ограничиваясь перечисленным далее, разбавители с низкой точкой кипения, разбавители с высокой точкой кипения, полярные апротонные разбавители и неполярные разбавители.

[24] В настоящей заявке термин «присоединенная часть нуклеофила» относится к структурной части упомянутого нуклеофила, которая присоединена к электрофилу после реакции упомянутого нуклеофила с упомянутым электрофилом.

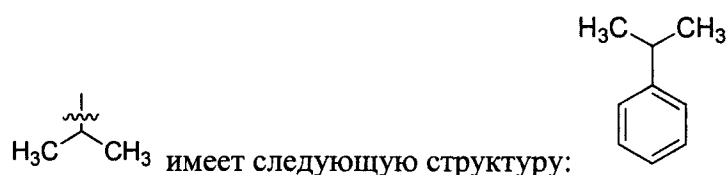
[25] В настоящей заявке термин «условия синтеза амида» относится к условиям реакции, благоприятным для образования амида, *т.е.* реакции карбоновой кислоты, активированной карбоновой кислоты или ацил галида с амином. К благоприятным условиям относятся, не ограничиваясь перечисленным далее, применение реагентов для осуществления реакции между карбоновой кислотой и амином, включая, но не ограничиваясь перечисленным далее, дициклогексилкарбодимид (DCC), диизопропилкарбодимид (DIC), (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат (BOP), (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинфосфоний гексафторфосфат (PyBOP), (7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинфосфоний гексафторфосфат (PyAOP), бромтрипирролидинфосфоний гексафторфосфат (PyBrOP), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат (HBTU), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний тетрафторборат (TBTU), 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат (HATU), 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохиолин (EEDQ), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид (EDC), 2-хлор-1,3-диметилимидазолоний гексафторфосфат (CIP), 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (CDMT) и карбонилдиимдазол (CDI).

[26] В настоящей заявке термин «активированный карбоксил» относится к молекулярному фрагменту следующей структуры $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \end{matrix} \text{A}$, где A представляет собой молекулярный фрагмент, покрывающий карбонил, с которым он связан электрофильно, *т.е.* реагирующий на спирт, амин или тиол. Активированные карбоксильные

молекулярные фрагменты включают, не ограничиваясь перечисленным далее, кислотные галиды, эфиры и ангидриды.

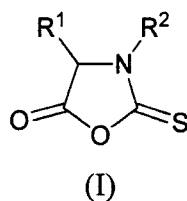
[27] В настоящей заявке термин «аминная защитная группа» относится к молекулярному фрагменту, связанному с атомом азота и ослабляющим нуклеофильный характер упомянутого атома азота. К примерам аминной защитной группы относятся, не ограничиваясь перечисленным далее, приведенные в работе Питера Дж. М. Уатса (Peter G.M. Wuts) и Теодоры У. Грин (Theodora W. Greene) «Защитные группы Грин в органическом синтезе», 4 издание, 2006, которое полностью приводится для справки в списке источников настоящей заявки. Показательные группы включают, не ограничиваясь перечисленным далее, BOC, Troc, Cbz и FMOC.

[28] На изображениях определенных групп, молекулярных фрагментов, заместителей и атомов встречается волнистая линия, пересекающая связь для обозначения атома, через который связаны группы, молекулярные фрагменты, заместители и атомы. Например, фенильная группа, замещенная пропильной группой, изображенная как:



2. СПОСОБЫ

[29] Заявляются способы ацилирования нуклеофила, включающие контактирование упомянутого нуклеофила с соединением формулы (I):

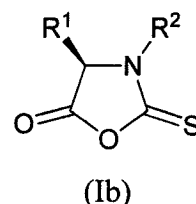
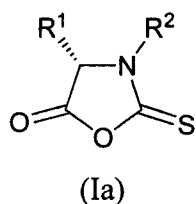


в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований, где:

R¹ представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, или аминокислотную боковую цепочку, и

R² представляет собой атом водорода, алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, или гетероарил.

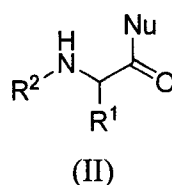
[30] В некоторых реализациях соединение с формулой (I) представляет собой соединение с формулой (Ia) или (Ib):



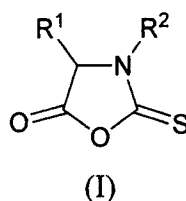
где R¹ и R² определены выше.

[31] В некоторых реализациях стереоизомерно чистое соединение с формулой (Ia) или стереомерно чистое соединение с формулой (Ib) изолировано хиральной хроматографией. Хиральная хроматография может осуществляться с помощью хиральных колонн в условиях разделения, которые будут сочтены специалистом как благоприятные.

[32] Заявляются также способы приготовления соединения с формулой (II):



включающие контактирование соединения с формулой (I):



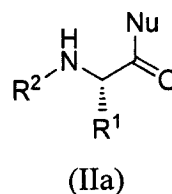
с нуклеофилом в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,

где:

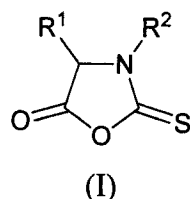
R¹ представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, или аминокислотную боковую цепочку, R² представляет собой атом водорода, алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, или гетероарил, и Nu представляет собой присоединенную часть нуклеофила,

для образования соединения с формулой (II).

[33] Заявляются также способы приготовления соединения с формулой (IIa):



включающие контактирование соединения с формулой (Ia):



с нуклеофилом в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,

где:

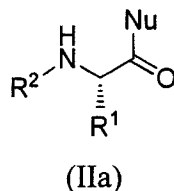
R^1 представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, или аминокислотную боковую цепочку,

R^2 представляет собой атом водорода, алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, или гетероарил, и

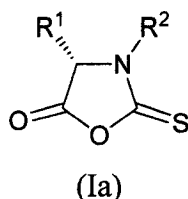
Nu представляет собой присоединенную часть нуклеофила,

для образования соединения с формулой (IIa). В некоторых реализациях стереоизомерно чистое соединение с формулой (IIa) изолировано хроматографией. Условия и способы хроматографии определяются специалистом.

[34] Заявляются также способы приготовления соединения с формулой (IIa):



включающие контактирование соединения с формулой (Ia):



с нуклеофилом в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,

где:

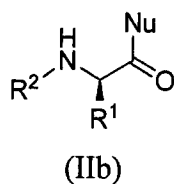
R^1 представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, или аминокислотную боковую цепочку,

R^2 представляет собой атом водорода, алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, или гетероарил, и

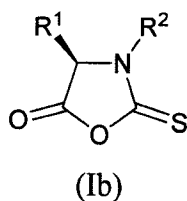
Nu представляет собой присоединенную часть нуклеофила,

для образования соединения с формулой (IIa), где соединение с формулой (IIa) является стереоизомерно чистым.

[35] Заявляются также способы приготовления соединения с формулой (IIb):



включающие контактирование соединения с формулой (Ib):



с нуклеофилом в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,

где:

R¹ представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, или аминокислотную боковую цепочку,

R² представляет собой атом водорода, алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, или гетероарил, и

Nu представляет собой присоединенную часть нуклеофила,

для образования соединения с формулой (IIb), где соединение с формулой (IIb) является стереоизомерно чистым.

[36] В некоторых реализациях заявляемые способы реализуются в разбавителе, где упомянутый разбавитель представляет собой или содержит один или более полярных апротонных растворителя.

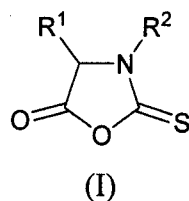
[37] В некоторых реализациях заявляемые способы реализуются при температуре от 0 до 100 °С, от 10 до 80 °С, от 15 до 70 °С, от 15 до 60 °С, от 20 до 60 °С, или от 40 до 60 °С. В некоторых реализациях заявляемые способы реализуются при температуре от 45 до 55 °С. В некоторых реализациях перемешивание реакции производится в течение 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 или 120 часов. В некоторых реализациях реакция протекает в течение 2-50 часов, где реакция изначально производится при комнатной температуре, а затем при температуре от 40 до 60 °С. В определенных реализациях заявляемые способы реализуются при температуре от 15 до 60 °С в течение как минимум 24 часов. В

определенных реализациях заявляемые способы реализуются при температуре от 20 до 60 °С в течение как минимум 24 часов. В некоторых реализациях заявляемые способы реализуются при температуре от 40 до 60°С в течение 4-8 часов в разбавителе, содержащем DMF. В некоторых реализациях заявляемые способы реализуются при температуре 50°С в течение 6 часов в разбавителе, содержащем DMF.

[38] В некоторых реализациях соединение с формулой (I), (Ia) или (Ib) контактирует с нуклеофилом, как описано в настоящей заявке в безводных условиях. В определенных реализациях соединение с формулой (I), (Ia) или (Ib) контактирует с нуклеофилом, как описано в настоящей заявке в безводном разбавителе. В определенных реализациях соединение с формулой (I), (Ia) или (Ib) контактирует с нуклеофилом в разбавителе в присутствии активированных молекулярных микрофильтров.

(a) Соединения с формулой (I)

[39] Заявляются соединения с формулой (I):

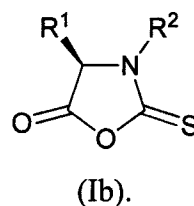
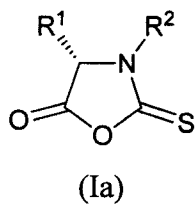


где:

R¹ представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, или аминокислотную боковую цепочку, и

R² представляет собой атом водорода, алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, или гетероарил.

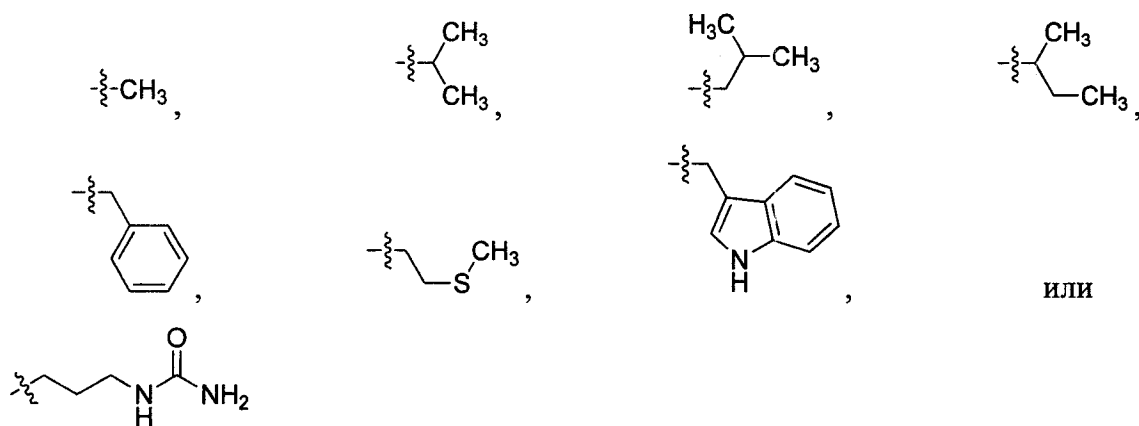
[40] В некоторых реализациях соединение с формулой (I) представляет собой соединение с формулой (Ia) или (Ib):



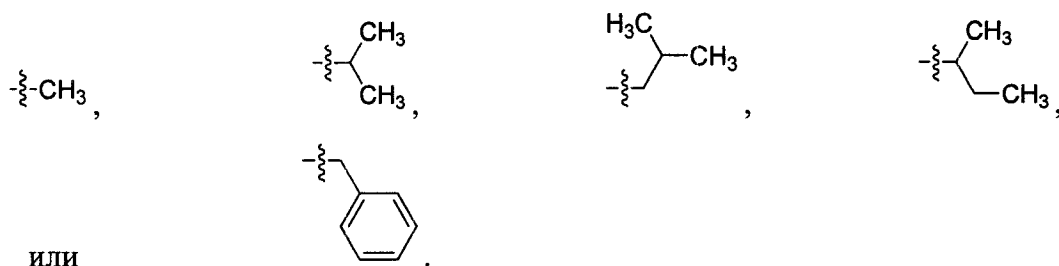
(i) Молекулярные фрагменты R¹

[41] В некоторых реализациях R¹ представляет собой C₁₋₂₀ алкил, C₂₋₂₀ алкенил, C₂₋₂₀ алкинил, C₇₋₂₀ алкарил, C₇₋₂₀ аралкил, или C₆₋₂₀ арил. В некоторых реализациях R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, или C₆₋₁₀ арил. В некоторых реализациях R¹ представляет собой C₁₋₁₂ алкил. В некоторых реализациях R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил. В некоторых реализациях R¹ представляет собой C₁₋₃ алкил. В определенных реализациях алкил, алкенил, алкинил или арил не замещен. В некоторых реализациях R¹ представляет собой метил.

[42] В некоторых реализациях R¹ представляет собой аминокислотную боковую цепочку. В некоторых реализациях R¹ представляет собой:



[43] В некоторых реализациях R¹ представляет собой:



[44] В некоторых реализациях R¹ представляет собой $\text{-}\overset{\sim}{\text{C}}\text{-CH}_3$, $\text{-}\overset{\sim}{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$, или $\text{-}\overset{\sim}{\text{C}}\text{C}_6\text{H}_5$.

[45] В некоторых реализациях R¹ представляет собой аминокислотную боковую цепочку, не содержащую гетероатома.

(ii) Молекулярные фрагменты R²

[46] В некоторых реализациях R^2 представляет собой атом водорода, C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил, C_{2-20} алкинил, C_{7-20} алкарил, C_{7-20} аралкил, или C_{6-20} арил. В некоторых реализациях R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, или C_{6-10} арил. В некоторых реализациях R^2 не является атомом водорода. В некоторых реализациях R^2 представляет собой C_{1-12} алкил. В некоторых реализациях R^2 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых реализациях R^2 представляет собой C_{1-3} алкил. В определенных реализациях алкил, алкенил, алкинил или арил не замещен.

(iv) **Количество**

[47] В некоторых реализациях соединение с формулой (I), (Ia) или (Ib) присутствует в реакции в концентрации от 0,05 до 1,00 М. В некоторых реализациях соединение с формулой (I), (Ia) или (Ib) присутствует в концентрации 0,05; 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; или 1,0 М. В некоторых реализациях соединение с формулой (I), (Ia) или (Ib) присутствует в концентрации 0,3 – 0,5 М.

[48] В некоторых реализациях используемое стехиометрическое количество соединения с формулой (I), (Ia) или (Ib) рассчитывается относительно нуклеофила. В некоторых реализациях избыток используемого количества соединения с формулой (I), (Ia) или (Ib) рассчитывается относительно нуклеофила. В некоторых реализациях используется кислота Льюиса в количестве от 1,0 до 20 экв. ед., от 2,0 до 15 экв. ед., от 5 до 15 экв. ед., или от 8 до 12 экв. ед. относительно нуклеофила.

(v) **Показательные реализации**

[49] В некоторых реализациях:

R^1 представляет собой аминокислотную боковую цепочку; и

R^2 представляет собой атом водорода, C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил, C_{2-20} алкинил, C_{7-20} алкарил, C_{7-20} аралкил, или C_{6-20} арил.

[50] В некоторых реализациях:

R^1 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил, или бензил; и

R^2 представляет собой атом водорода или незамещенный C_{1-6} алкил.

[51] В некоторых реализациях:

R^1 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил или бензил; и

R^2 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил.

[52] В некоторых реализациях:

R^1 представляет собой C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил, C_{2-20} алкинил, C_{7-20} алкарил, C_{7-20} аралкил, или C_{6-20} арил, и

R^2 представляет собой C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил, C_{2-20} алкинил, C_{7-20} алкарил, C_{7-20} аралкил, или C_{6-20} арил; где упомянутый алкил, алкенил, алкинил, алкарил, аралкил, и арил R^1 и R^2 не замещены.

[53] В некоторых реализациях:

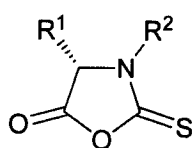
R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, или C_{6-10} арил, и

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, или C_{6-10} арил;

где упомянутый алкил, алкенил, алкинил, и арил R^1 и R^2 не замещены.

[54] В некоторых реализациях R^1 и R^2 представляют собой независимо C_{1-6} алкил.

[55] В некоторых реализациях соединение с формулой (I) представляет собой соединение с формулой (Ia):



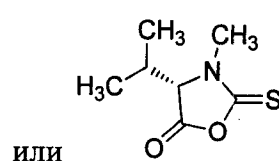
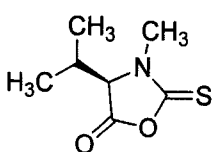
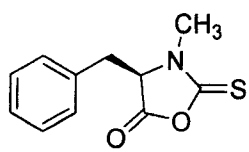
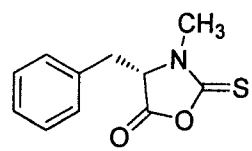
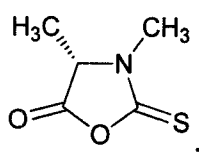
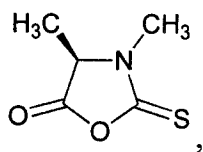
(Ia).

[56] В некоторых реализациях соединение имеет формулу (Ia), где:

R^1 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил, или бензил; и

R^2 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил.

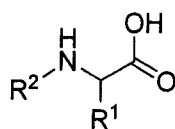
[57] В некоторых реализациях соединение представляет собой:



или

(vi) Приготовление соединений с формулой (I)

[58] Соединение с формулой (I) приготавливаются непосредственно в один этап из соответствующей аминокислоты. В некоторых реализациях соединения с формулой (I) приготавливаются контактированием соответствующей аминокислоты и, например, соединения с формулой (III):

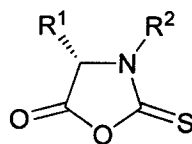


(III);

или его соли. Например, соединения с формулой (I) может быть приготовлено контактом соединения с формулой (III) с 1,1'-тиокарбонилдиимидазолом или O,S-диметил эфиром, *например*, в соответствии с патентом США 4,411,925, включенным во всей полноте в список источников настоящей заявки. Соединения с формулой (Ia) и (Ib) могут быть получены непосредственно из их хиральной L- или D- аминокислоты.

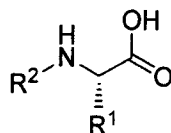
[59] В некоторых примерах стереоизомерно чистое соединение с формулой (Ia) и (Ib) может быть изолировано хроматографическими способами, известными специалистам. В некоторых примерах стереоизомерно чистое соединение с формулой (Ia) или стереоизомерно чистое соединение с формулой (Ib) может быть получено обработкой смеси изомеров в хиральной колонне. Условия хиральной колонны и разделения могут быть любыми, благоприятными по мнению специалиста. В качестве хиральной колонны в некоторых примерах используется колонна Phenomenex Luc 5 μ m Amylose-1. В качестве хиральной колонны в некоторых примерах используется колонна Chiral Technologies CHIRALPAK® 5 μ AD-H.

[60] Например, соединение с формулой (Ia):



(Ia)

может быть приготовлено способом, включающим контактирование соединения с формулой (IIIa):



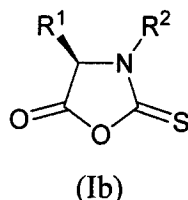
(IIIa)

с 1,1'-тиокарбонилдиимидазолом в присутствии одного или более оснований, где:

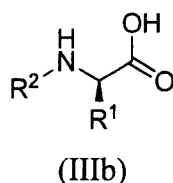
R¹ представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, или аминокислотную боковую цепочку, и

R² представляет собой атом водорода, алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, или гетероарил, для образования соединения с формулой (Ia).

[61] Кроме того, соединение с формулой (Ib):



может быть приготовлено способом, включающим контактирование соединения с формулой (IIIb):



с 1,1'-тиокарбонилдиимидазолом в присутствии одного или более оснований, где:

R¹ представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, или аминокислотную боковую цепочку, и

R² представляет собой атом водорода, алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, или гетероарил,

для образования соединения с формулой (Ib).

[62] В некоторых реализациях R¹ и R² представляют собой алкил. В некоторых реализациях R¹ и R² представляют собой незамещенный C₁₋₆ алкил. В некоторых реализациях R¹ и R² представляют собой метил.

[63] В некоторых реализациях стереоизомерно чистое соединение с формулой (Ia) или стереоизомерно чистое соединение с формулой (Ib) получают обработкой соединения с формулой (I) в хиральной колонне. Условия хиральной колонны и разделения могут быть любыми, благоприятными по мнению специалиста.

[64] В некоторых реализациях реагирующие вещества перемешиваются от 2 до 72 часов. В некоторых реализациях реагирующие вещества перемешиваются как минимум 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 или 36 часов. В некоторых реализациях соединения с формулой (III), (IIIa) и (IIIb) контактируют с 1,1'-тиокарбонилдиимидазолом и одним или более оснований при температуре от -100 – до 60 °C; от -80 до 30 °C; от -50 до 20 °C, от -20 до 10 °C, или при 0 °C.

В некоторых реализациях 1,1'-тиокарбонилдиимидазол добавляется частями к смеси соединения с формулой (III), (IIIa) или (IIIb) с основанием в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 часов. В определенных реализациях добавление производится при 0 °С. В определенных реализациях реагирующие вещества дополнительно перемешиваются в течение 2, 4, 6, 8, 10, 12 или 24 часов после добавки 1,1'-тиокарбонилдиимидазол. В определенных

реализациях 1,1'-тиокарбонилдиимидазол добавляется в течение больше 4 часов при 0°С и затем подогревается до комнатной температуры.

[65] В определенных реализациях используется стехиометрическое или избыточное количество 1,1'-тиокарбонилдиимидазола (с учетом соединения с формулой (III), (IIIa) или (IIIb)). В некоторых реализациях используется от 1,0 до 4,0 экв., от 1,05 до 3,0 экв., или от 1,1 до 2,0 экв. 1,1'-тиокарбонилдиимидазола. В некоторых реализациях используется как минимум 1,1 экв. 1,1'-тиокарбонилдиимидазола.

[66] К подходящим основаниям относятся, не ограничиваясь перечисленным далее, основания третичного амина и пиридина. В некоторых реализациях основание представляет собой N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA), 1,8-диазабициклоундец-7-эн, 2,6-ди-tertбутилпиридин, или триэтиламин. В определенных реализациях основание представляет собой диизопропилэтил амин.

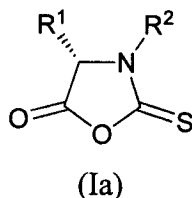
[67] В некоторых реализациях используется избыток основания по отношению к соединению с формулой (III), (IIIa), или (IIIb). В некоторых реализациях используется от 1,01 до 20 экв., 1,1 до 10 экв., 1,1 до 5 экв., 1,5 до 3 экв., 1,5 до 2,5 экв., или 2,0 экв. основания по отношению к соединению с формулой (III), (IIIa), или (IIIb).

[68] В некоторых реализациях соединение с формулой (III), (IIIa) или (IIIb) контактирует с 1,1'-тиокарбонилдиимидазолом в присутствии одного или более оснований в разбавителе, где разбавитель представляет собой или содержит один или более полярных апротонных растворителя. В некоторых реализациях разбавитель представляет собой дихлорметан, тетрагидрофуран, диметилформамид, диметилсульфоксид, хлороформ или ацетон. В некоторых реализациях разбавитель представляет собой дихлорметан. В некоторых реализациях соединение с формулой (III), (IIIa) или (IIIb) присутствует в разбавителе в концентрации от 0,001 М до 0,5 М. В некоторых реализациях соединение с формулой (III), (IIIa) или (IIIb) присутствует в разбавителе в концентрации от 0,01 до 0,10 М. В некоторых реализациях соединение с формулой (III), (IIIa) или (IIIb) присутствует в разбавителе в концентрации 0,02; 0,03; 0,04; 0,05; 0,06; 0,07; 0,08; 0,09; 0,10; 0,11; 0,12; 0,13; 0,14; 0,15; 0,16; 0,17; 0,18; 0,19; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5 М.

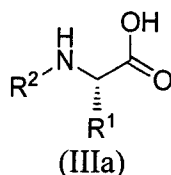
[69] В некоторых реализациях способ приготовления соединения с формулой (I), (Ia) или (Ib) дополнительно включает в себя изолирование соединения с формулой (I), (Ia) или (Ib) фильтрацией реагирующей смеси через силикагель и вымыванием соединения с формулой (Ia) или (Ib). В определенных реализациях вымывание осуществляется дихлорметаном. В определенных реализациях вымывание осуществляется смесью этилацетата и гексанов. В конкретных реализациях вымывание осуществляется градиентным вымыванием 0 – 50-процентным раствором этилацетата в гексанах.

[70] В некоторых реализациях выход готового соединения с формулой (Ia) или (Ib) равняется как минимум 40, как минимум 50, как минимум 60, как минимум 70, как минимум 80 процентам, или как минимум 90 процентам.

[71] В определенных реализациях соединение с формулой (Ia):



приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (IIIa):

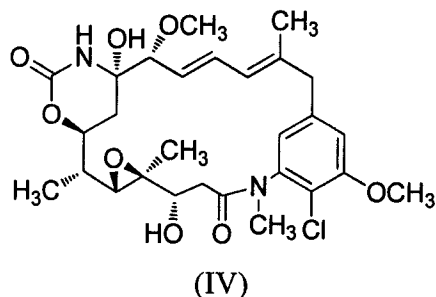


где R¹ и R² представляют собой метил, с 1,1'-тиокарбонилдиимидазолом в присутствии основания третичного амина для образования соединения с формулой (Ia).

(b) Нуклеофилы

[72] К подходящим нуклеофилам относятся, не ограничиваясь перечисленным далее, спирты, амины и тиолы. В некоторых реализациях нуклеофил представляет собой соединение с формулой R-SH или R-OH, где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, алкарил, аралкил, арил, гетероарил, или гетероциклоалкил. В некоторых реализациях нуклеофил представляет собой соединение с формулой R^XR^Y-NH, где R^X представляет собой алкил, алкенил, алкинил, алкарил, аралкил, арил, гетероарил, или гетероциклоалкил и R^Y представляет собой атом водорода, алкил, алкенил, алкинил, алкарил, аралкил, арил, гетероарил, или гетероциклоалкил. В определенных реализациях R^Y представляет собой атом водорода.

[73] В определенных реализациях нуклеофил представляет собой первичный или вторичный спирт. В некоторых реализациях нуклеофил представляет собой майтанзиноид с С-3 гидроксильной группой. В некоторых реализациях нуклеофил представляет собой соединение с формулой (IV):



или стереоизомер, или его соль, или его сольват.

[74] В некоторых реализациях соединение с формулой (I), (Ia) или (Ib) контактирует с нуклеофилом, кислотой Льюиса и основанием в разбавителе, где концентрация нуклеофила в упомянутом разбавителе равняется 0,005; 0,01; 0,02; 0,03; 0,04; 0,05; 0,06; 0,07; 0,08; 0,09; 0,10; 0,15; 0,20 М.

(с) Кислоты Льюиса

[75] Заявляемые способы реализуются в присутствии одной или более кислот Льюиса или других кислот, формирующих протон. В некоторых реализациях кислота Льюиса представляет собой $Zn(OTf)_2$, $AgOTf$, $Sc(OTf)_3$, $Cu(OTf)_2$, $Fe(OTf)_2$, $Ni(OTf)_2$, $Sn(OTf)_2$, $Ni(acac)_2$, $Cu(acac)_2$, $Zn(acac)_2$, $TiCl_4$, и $ZnCl_2$, или $Mg(OTf)_2$. В определенных реализациях кислота Льюиса представляет собой цинковую кислоту Льюиса. В некоторых реализациях кислота Льюиса представляет собой $Zn(OTf)_2$.

[76] В некоторых реализациях соединение с формулой (I), (Ia) или (Ib) контактирует с нуклеофилом, кислотой Льюиса и основанием в разбавителе, где концентрация кислоты Льюиса в упомянутом разбавителе находится в диапазоне от 0,05 до 1 М. В некоторых реализациях концентрация кислоты Льюиса в упомянутом разбавителе равняется 0,05; 0,06; 0,07; 0,08; 0,09; 0,10; 0,15; 0,20; 0,25; 0,30; 0,35; 0,40; 0,50; 0,60; 0,70; 0,80; 0,90, или 1 М.

[77] В некоторых реализациях кислота Льюиса используется в избытке относительно нуклеофила. В некоторых реализациях кислота Льюиса используется в количествах от 1,01 до 20 экв., от 1,1 до 10 экв., от 1,1 до 5,0 экв. или от 2,0 до 4,0 экв., или от 2,0 до 3,0 экв. относительно нуклеофила.

(d) Основания

[78] Заявляемые способы реализуются в присутствии одного или более нуклеофильных оснований. К показательным основаниям относятся, не ограничиваясь перечисленным далее, стерически затрудненные амины, *например*, вторичные и третичные амины и пиридины. В некоторых реализациях основание представляет собой третичный амин. В некоторых реализациях основание представляет собой триэтиламин, трибутиламин, диизопропилэтиламин, 1,8-дизабициклоундец-7-эн или 2,6-ди-терт-бутилпиридин. В определенных реализациях основание представляет собой диизопропилэтиламин.

[79] В определенных реализациях соединение с формулой (I), (Ia) или (Ib) контактирует с нуклеофилом, кислотой Льюиса и основанием в разбавителе, где концентрация основания в упомянутом разбавителе находится в диапазоне от 0,1; 0,15; 0,20; 0,25; 0,30; 0,35; 0,40; 0,45 или 0,50 M.

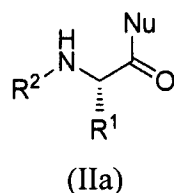
[80] В некоторых реализациях основание используется в избытке относительно нуклеофила. В некоторых реализациях основание используется в количествах от 1,01 до 20 экв., от 1,5 до 15 экв., от 2 до 10,0 экв., от 3,0 до 8,0 экв., или от 4,0 до 6,0 экв. относительно нуклеофила.

(e) Разбавители

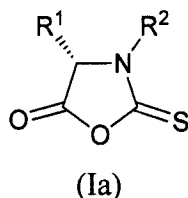
[81] В некоторых реализациях способы ацилирования нуклеофилов реализуются в разбавителе, представляющем собой или содержащем один или более полярных апротонных растворителя. К подходящим разбавителям относятся, не ограничиваясь перечисленным далее, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, 2-метилтетрагидрофуран, 1,4-диоксан или N,N-диметилацетамид. В некоторых реализациях разбавитель представляет собой N,N-диметилформамид. В некоторых реализациях разбавитель представляет собой или содержит N,N-диметилформамид или 2-метилтетрагидрофуран. В некоторых реализациях разбавитель содержит N,N-диметилформамид и 2-метилтетрагидрофуран. В определенных реализациях разбавитель содержит N,N-диметилформамид и 2-метилтетрагидрофуран, где объемная пропорция N,N-диметилформамида к объему 2-метилтетрагидрофурана находится в диапазоне от 1:1 до примерно 1:10. В определенных реализациях эта пропорция равняется 1:2. В некоторых реализациях разбавитель состоит из DMF.

(f) Показательные реализации

[82] В некоторых реализациях соединение с формулой (IIa):



приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Ia):



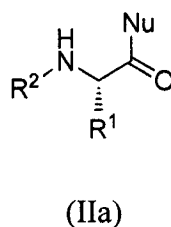
с нуклеофилом в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,

где:

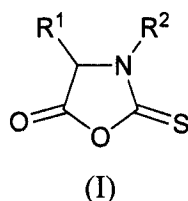
R^1 и R^2 независимо представляют собой C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил, C_{2-20} алкинил, C_{7-20} алкарил, C_{7-20} аралкил, или C_{6-20} арил, и

Nu представляет собой присоединенную часть нуклеофила, для образования соединения с формулой (IIa), где соединение с формулой (IIa) является стереоизомерно чистым.

[83] В некоторых реализациях соединение с формулой (IIa):



приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (I):



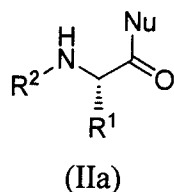
с нуклеофилом в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,

где:

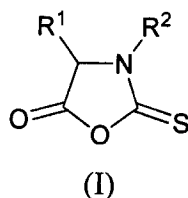
R^1 и R^2 независимо представляют собой C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил, C_{2-20} алкинил, C_{7-20} алкарил, C_{7-20} аралкил, или C_{6-20} арил, и

Nu представляет собой присоединенную часть нуклеофила,

[84] В некоторых реализациях соединение с формулой (IIa):



приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (I):

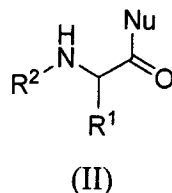


с нуклеофилом в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,

где:

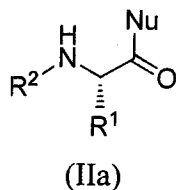
R^1 и R^2 независимо представляют собой C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил, C_{2-20} алкинил, C_{7-20} алкарил, C_{7-20} арил, от C_{6-20} арил, и Nu представляет собой присоединенную часть нуклеофила,

для образования соединения с формулой (II).

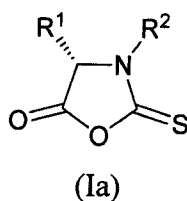


и последующего изолирования соединения с формулой (IIa), где соединение с формулой (IIa) является стереоизомерно чистым.

[85] В некоторых реализациях соединение с формулой (IIa):



приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Ia):



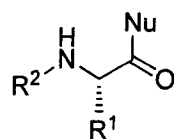
с нуклеофилом в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,

где:

R^1 и R^2 независимо представляют собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, или C_{6-10} арил, и

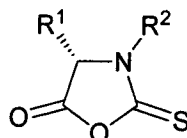
Nu представляет собой присоединенную часть нуклеофила, для образования соединения с формулой (IIa), где соединение с формулой (IIa) является стереоизомерно чистым.

[86] В некоторых реализациях соединение с формулой (IIa):



(IIa)

приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Ia):



(Ia)

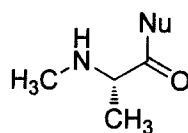
с нуклеофилом в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,

где:

R^1 и R^2 каждый, независимо, и C_{1-6} алкил, и

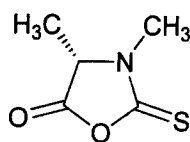
Nu представляет собой присоединенную часть нуклеофила, для образования соединения с формулой (IIa), где соединение с формулой (IIa) является стереоизомерно чистым.

[87] В некоторых реализациях соединение с формулой (IIaa):



(IIaa)

приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Iaa):



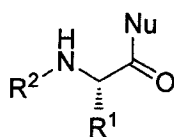
(Iaa)

с нуклеофилом в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,

Nu представляет собой присоединенную часть нуклеофила,

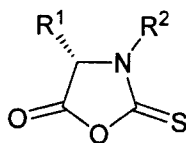
для образования соединения с формулой (IIaa), где соединение с формулой (IIaa) является стереоизомерно чистым.

[88] В некоторых реализациях соединение с формулой (IIa):



(IIa)

приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Ia):



(Ia)

с нуклеофилом в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,

где:

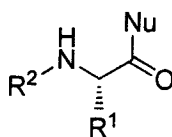
R¹ представляет собой аминокислотную боковую цепочку,

R² представляет собой C₁₋₂₀ алкил, C₂₋₂₀ алкенил, C₂₋₂₀ алкинил, C₇₋₂₀ алкарил, C₇₋₂₀ аралкил, или C₆₋₂₀ арил, и

Nu представляет собой присоединенную часть нуклеофила,

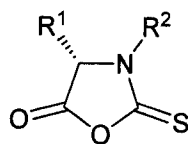
для образования соединения с формулой (IIa), где соединение с формулой (IIa) является стереоизомерно чистым.

[89] В некоторых реализациях соединение с формулой (IIa):



(IIa)

приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Ia):

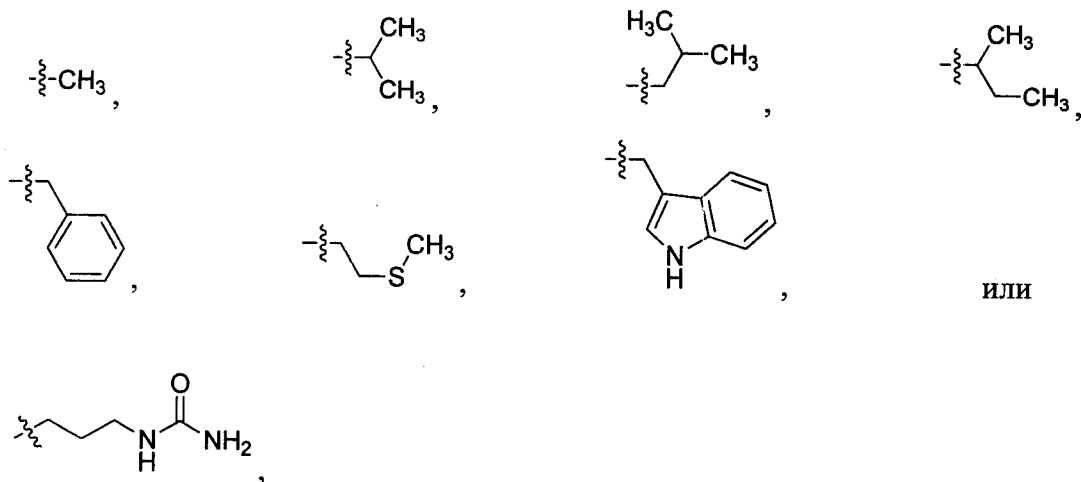


(Ia)

с нуклеофилом в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,

где:

R¹ представляет собой



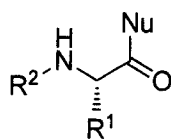
или

R² представляет собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, или C₆₋₁₀ арил, и

Nu представляет собой присоединенную часть нуклеофила,

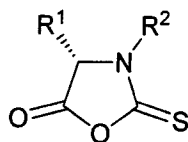
для образования соединения с формулой (IIa), где соединение с формулой (IIa) является стереоизомерно чистым.

[90] В некоторых реализациях соединение с формулой (IIa):



(IIa)

приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Ia):

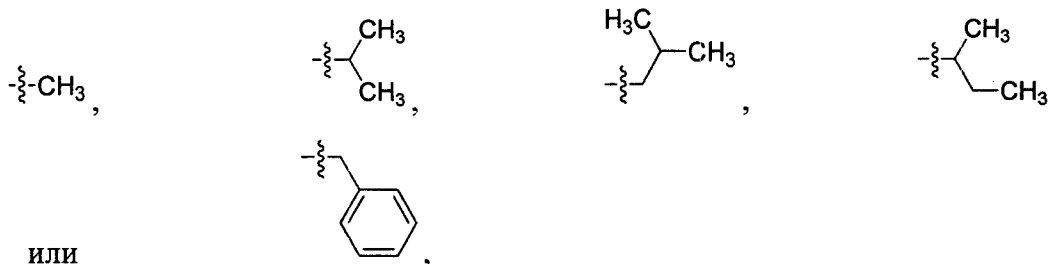


(Ia)

с нуклеофилом в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,

где:

R¹ представляет собой

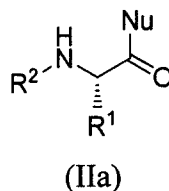


R² представляет собой незамещенный C₁₋₆ алкил, и

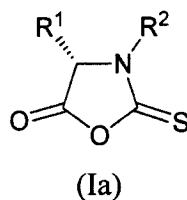
Nu представляет собой присоединенную часть нуклеофила,

для образования соединения с формулой (IIa), где соединение с формулой (IIa) является стереоизомерно чистым.

[91] В некоторых реализациях соединение с формулой (IIa):



приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Ia):



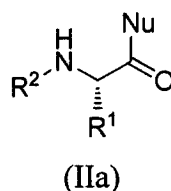
со спиртом в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований, где:

R¹ и R² каждый независимо представляют собой C₁₋₂₀ алкил, C₂₋₂₀ алкенил, C₂₋₂₀ алкинил, C₇₋₂₀ алкарил, C₇₋₂₀ аралкил, или C₆₋₂₀ арил, и

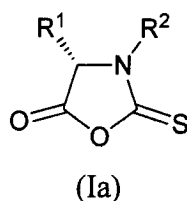
Nu представляет собой присоединенную часть спирта,

для образования соединения с формулой (IIa), где соединение с формулой (IIa) является стереоизомерно чистым.

[92] В некоторых реализациях соединение с формулой (IIa):



приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Ia):

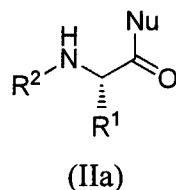


со спиртом в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований, где:

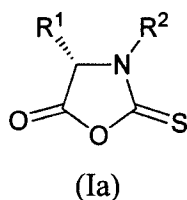
R^1 и R^2 независимо представляют собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, или C_{6-10} арил, и

Nu представляет собой присоединенную часть спирта, для образования соединения с формулой (IIa), где соединение с формулой (IIa) является стереоизомерно чистым.

[93] В некоторых реализациях соединение с формулой (IIa):



приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Ia):



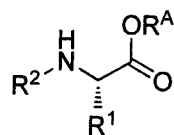
со спиртом в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований, где:

R^1 представляет собой аминокислотную боковую цепочку,

R^2 представляет собой C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил, C_{2-20} алкинил, C_{7-20} алкарил, C_{7-20} аралкил, или C_{6-20} арил, и

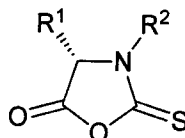
Nu представляет собой присоединенную часть спирта, для образования соединения с формулой (IIa), где соединение с формулой (IIa) является стереоизомерно чистым.

[94] В некоторых реализациях соединение с формулой (IIaаа):



(IIaaa)

приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Ia):



(Ia)

с нуклеофилом в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,

где:

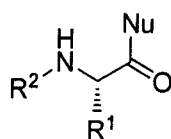
R^1 и R^2 каждый независимо представляют собой алкил, алкенил, алкинил, алкарил, аралкил, или арил,

R^{A} представляет собой алкил, алкенил, алкинил, алкарил, аралкил, арил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, или гетероциклоалкил, и

нуклеофил представляет собой соединение с формулой $\text{R}^{\text{A}}\text{-OH}$,

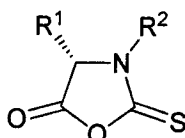
для образования соединения с формулой (IIaaa), где соединение с формулой (IIaaa) является стереоизомерно чистым.

[95] В некоторых реализациях соединение с формулой (IIa):



(IIa)

приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Ia):



(Ia)

со спиртом в присутствии:

- (i) одной или более кислот Льюиса,
- (ii) одного или более оснований, и

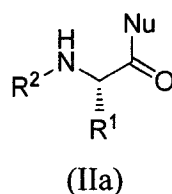
(iii) разбавителя, представляющего собой один или более полярных апротонных растворителя,

где:

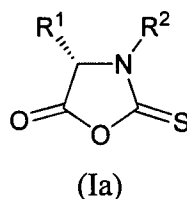
R^1 и R^2 каждый независимо представляют собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, или C_{6-10} арил, и

Nu представляет собой присоединенную часть спирта, для образования соединения с формулой (IIa), где соединение с формулой (IIa) является стереоизомерно чистым.

[96] В некоторых реализациях соединение с формулой (IIa):



приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Ia):



со спиртом в присутствии:

- (i) одной или более кислот Льюиса,
- (ii) одного или более оснований, и
- (iii) разбавителя, представляющего собой один или более полярных

апротонных растворителя,

где:

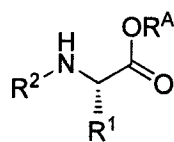
R^1 представляет собой аминокислотную боковую цепочку,

R^2 представляет собой C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил, C_{2-20} алкинил, C_{7-20} алкарил, C_{7-20} аралкил, или C_{6-20} арил, и

Nu представляет собой присоединенную часть спирта,

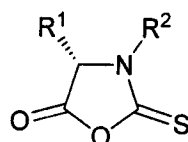
для образования соединения с формулой (IIa), где соединение с формулой (IIa) является стереоизомерно чистым.

[97] В некоторых реализациях соединение с формулой (IIaа):



(IIaaa)

приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Ia):



(Ia)

с нуклеофилом в присутствии:

- (i) одной или более кислот Льюиса,
- (ii) одного или более оснований, и
- (iii) разбавителя, представляющего собой один или более полярных

апротонных растворителя,

где:

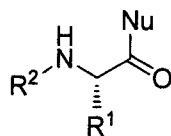
R^1 и R^2 каждый независимо представляют собой, алкил, алкенил, алкинил, алкарил, аралкил, или арил,

R^A представляет собой алкил, алкенил, алкинил, алкарил, аралкил, арил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, или гетероциклоалкил, и

нуклеофил представляет собой соединение с формулой R^A-OH ,

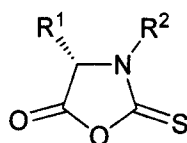
для образования соединения с формулой (IIaaa), где соединение с формулой (IIaaa) является стереоизомерно чистым.

[98] В некоторых реализациях соединение с формулой (IIa):



(IIa)

приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Ia):



(Ia)

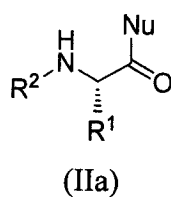
со спиртом в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований, где:

R^1 представляет собой аминокислотную боковую цепочку,

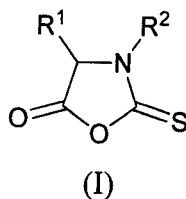
R^2 представляет собой C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил, C_{2-20} алкинил, C_{7-20} алкарил, C_{7-20} аралкил, или C_{6-20} арил, и

Nu представляет собой присоединенную часть спирта, для образования соединения с формулой (IIa), где соединение с формулой (IIa) является стереоизомерно чистым и где спирт представляет собой майтанзиноид с C-3 гидроксильной группой.

[99] В некоторых реализациях соединение с формулой (IIa):



приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (I):



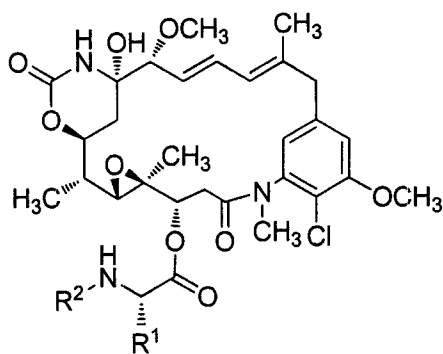
со спиртом в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований, где:

R^1 представляет собой аминокислотную боковую цепочку,

R^2 представляет собой C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил, C_{2-20} алкинил, C_{7-20} алкарил, C_{7-20} аралкил, или C_{6-20} арил, и

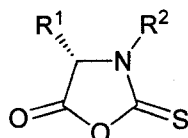
Nu представляет собой присоединенную часть спирта, для образования соединения с формулой (IIa).

[100] В некоторых реализациях соединение с формулой (V):



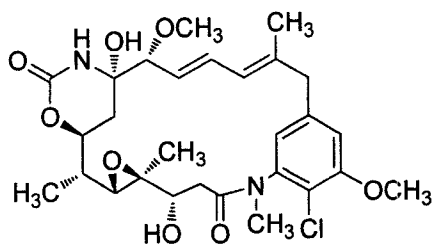
(V)

приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Ia):



(Ia)

и соединения с формулой (IV):



(IV)

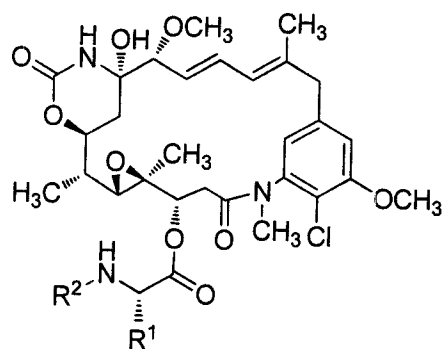
в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,
где:

R^1 представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, или аминокислотную боковую цепочку, и

R^2 представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, или гетероарил,

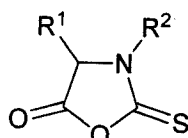
для образования соединения с формулой (V), где соединение с формулой (V) является стереоизомерно чистым.

[101] В некоторых реализациях соединение с формулой (V):



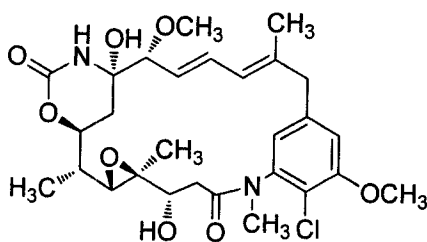
(V)

приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (I):



(I)

и соединения с формулой (IV):



(IV)

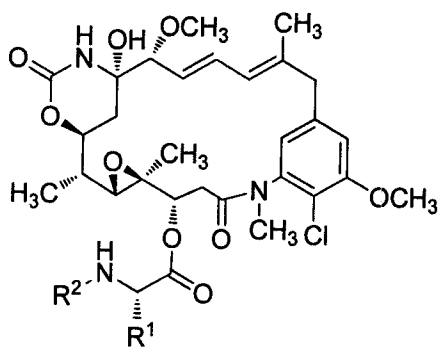
в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований, где:

R^1 представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, или аминокислотную боковую цепочку, и

R^2 представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, или гетероарил,

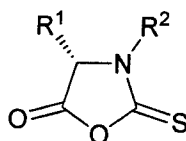
для образования соединения с формулой (V).

[102] В некоторых реализациях соединение с формулой (V):



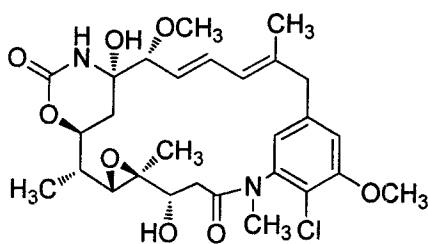
(V)

приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Ia):



(Ia)

и соединения с формулой (IV):

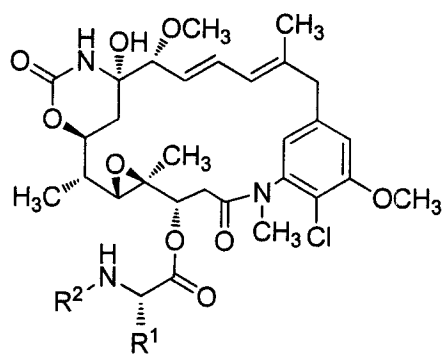


(IV)

в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,
где:

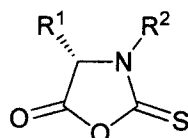
R^1 и R^2 каждый независимо представляют собой C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил, C_{2-20} алкинил, C_{7-20} алкарил, C_{7-20} аралкил, или C_{6-20} арил,
для образования соединения с формулой (V), где соединение с формулой (V) является стереоизомерно чистым.

[103] В некоторых реализациях соединение с формулой (V):



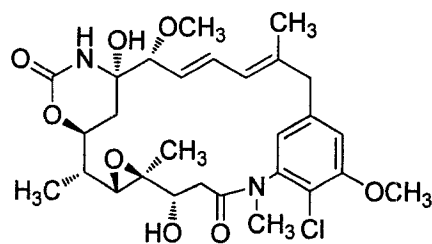
(V)

приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Ia):



(Ia)

и соединения с формулой (IV):

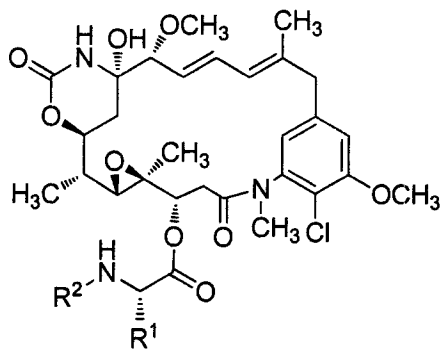


(IV)

в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,
где:

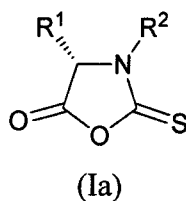
R^1 и R^2 каждый независимо представляют собой C_{1-6} алкил,
для образования соединения с формулой (V), где соединение с формулой (V) является
стереоизомерно чистым.

[104] В некоторых реализациях соединение с формулой (V):

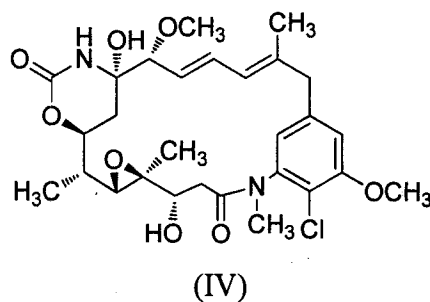


(V)

приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Ia):



и соединения с формулой (IV):

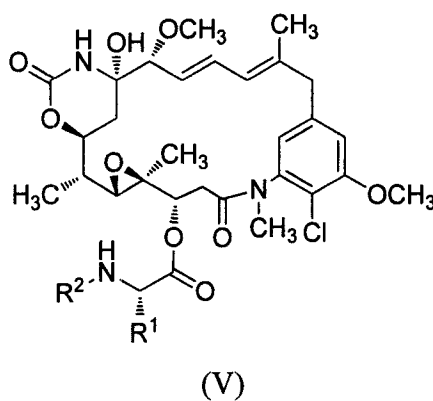


в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,
где:

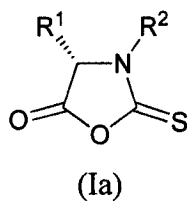
R^1 и R^2 каждый независимо представляют собой незамещенный C_{1-6} алкил или бензил,

для образования соединения с формулой (V), где соединение с формулой (V) является стереоизомерно чистым.

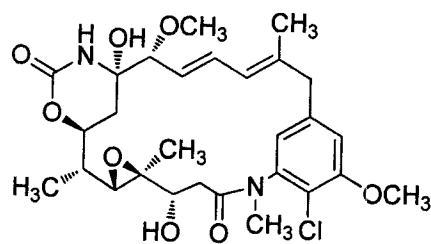
[105] В некоторых реализациях соединение с формулой (V):



приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Ia):



и соединения с формулой (IV):



(IV)

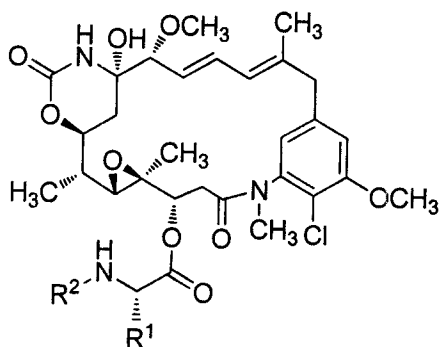
в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,
где:

R^1 представляет собой аминокислотную боковую цепочку,

R^2 представляет собой C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил, C_{2-20} алкинил, C_{7-20} алкарил, C_{7-20} аралкил, или C_{6-20} арил,

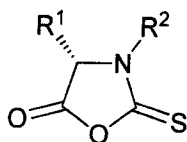
для образования соединения с формулой (V), где соединение с формулой (V) является стереоизомерно чистым.

[106] В некоторых реализациях соединение с формулой (V):



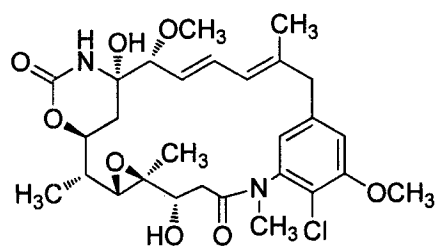
(V)

приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Ia):



(Ia)

и соединения с формулой (IV):

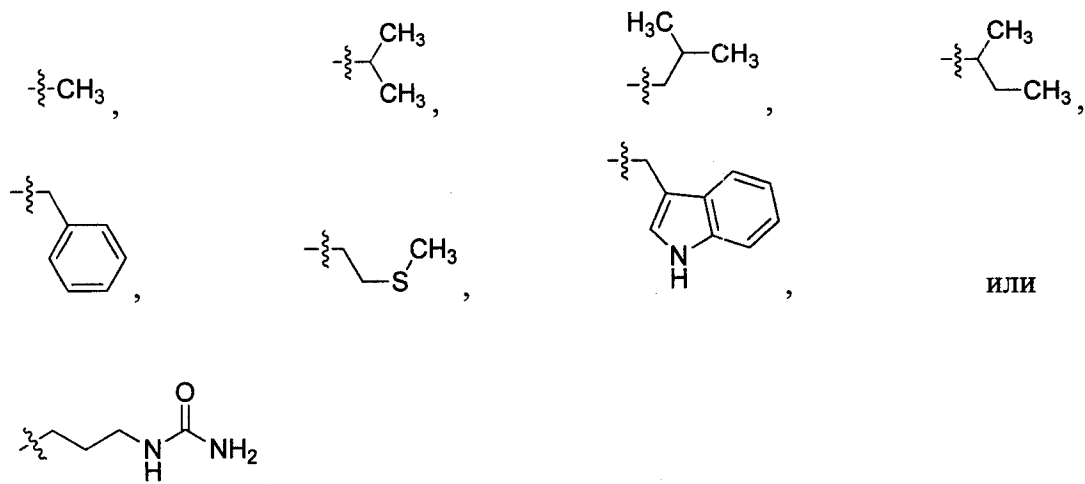


(IV)

в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,

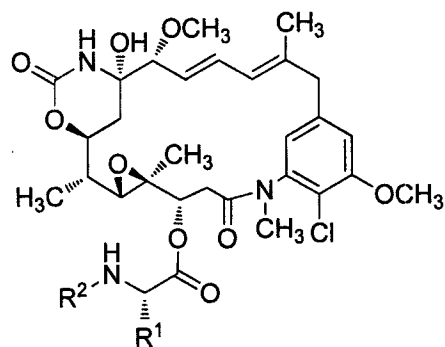
где:

R^1 представляет собой



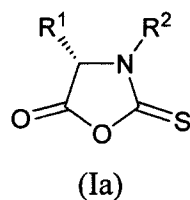
R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, или C_{6-10} арил, для образования соединения с формулой (V), где соединение с формулой (V) является стереоизомерно чистым.

[107] В некоторых реализациях соединение с формулой (V):

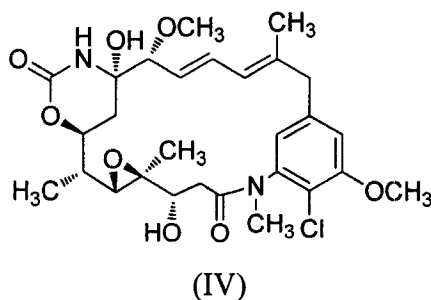


(V)

приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Ia):

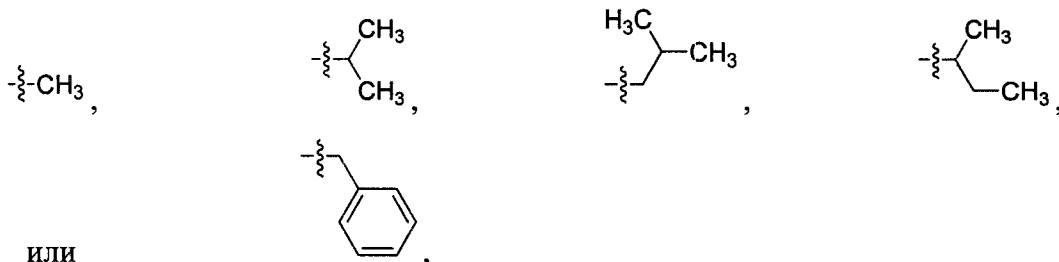


и соединения с формулой (IV):



в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,
где:

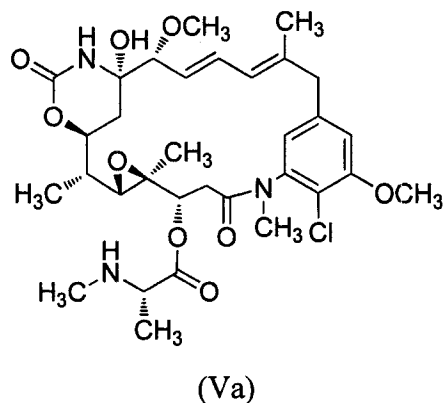
R¹ представляет собой



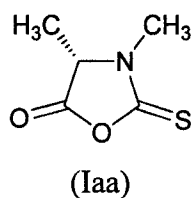
R² представляет собой незамещенный C₁₋₆ алкил,

для образования соединения с формулой (V), где соединение с формулой (V) является стереоизомерно чистым.

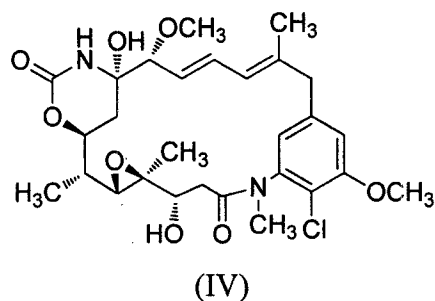
[108] В некоторых реализациях соединение с формулой (Va):



приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Iaa):

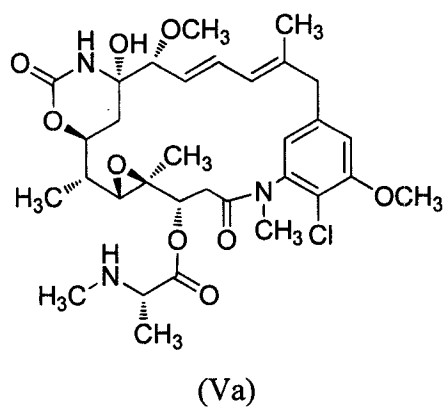


и соединения с формулой (IV):

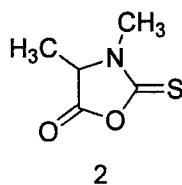


в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований, для образования соединения с формулой (Va), где соединение с формулой (Va) является стереоизомерно чистым.

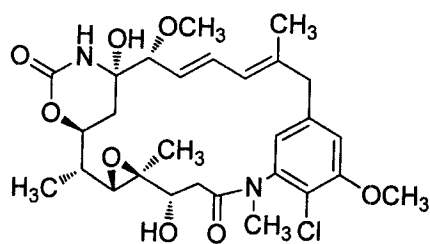
[109] В некоторых реализациях соединение с формулой (Va):



приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой 2:



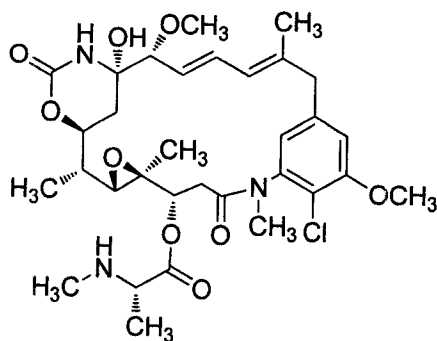
и соединения с формулой (IV):



(IV)

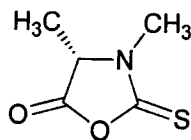
в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований, для образования соединения с формулой (Va).

[110] В некоторых реализациях соединение с формулой (Va):



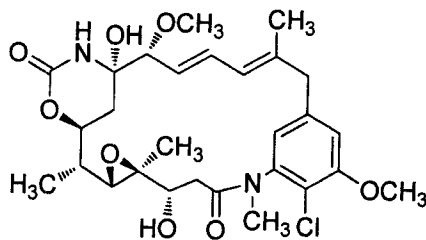
(Va)

приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Iaa):



(Iaa)

и соединения с формулой (IV):



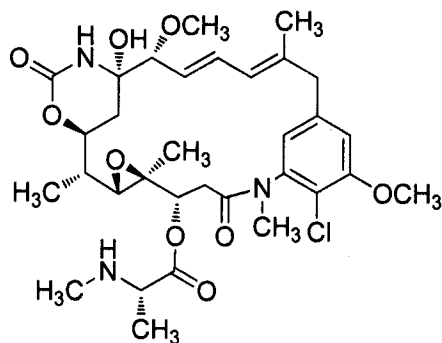
(IV)

в присутствии:

- (i) одной или более кислот Льюиса,
- (ii) одного или более оснований, и
- (ii) разбавителя, представляющего собой один или более полярных апротонных растворителя,

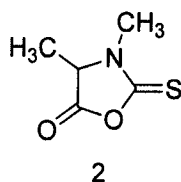
для образования соединения с формулой (Va), где соединение с формулой (Va) является стереоизомерно чистым.

[111] В некоторых реализациях соединение с формулой (Va):



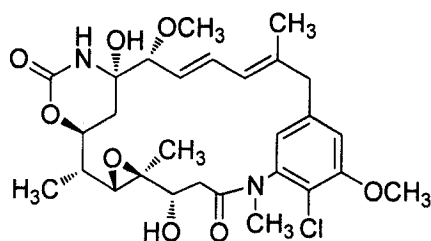
(Va)

приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой 2:



2

и соединения с формулой (IV):



(IV)

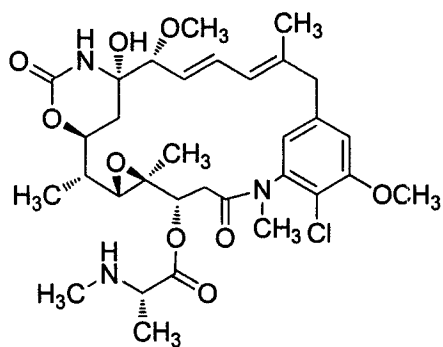
в присутствии:

- (i) одной или более кислот Льюиса,
- (ii) одного или более оснований, и
- (ii) разбавителя, представляющего собой один или более полярных

апротонных растворителя,

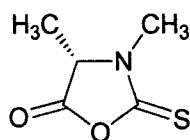
для образования соединения с формулой (Va).

[112] В некоторых реализациях соединение с формулой (Va):



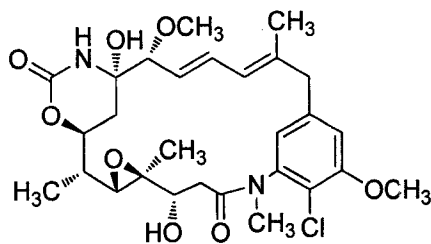
(Va)

приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Iaa):



(Iaa)

и соединения с формулой (IV):



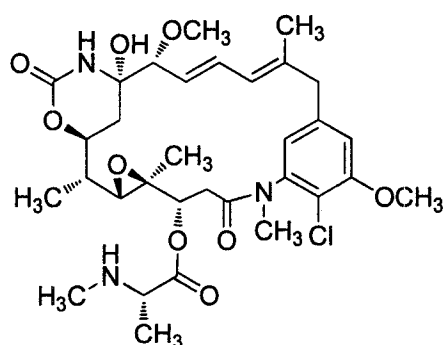
(IV)

в присутствии:

- (i) одной или более кислот Льюиса, где одна или более кислот Льюиса отбираются из группы, состоящей из $Zn(OTf)_2$, $Ag(OTf)_2$, $Sc(OTf)_2$, $Cu(OTf)_2$, $Fe(OTf)_2$, $Ni(OTf)_2$, $Mg(OTf)_2$, $Ni(acac)_2$, $Cu(acac)_2$, $Zn(acac)_2$, $TiCl_4$, и $ZnCl_2$, и $BF_3 \cdot Et_2O$
- (ii) одного или более оснований, где одно или более оснований отбираются из группы, состоящей из триэтиламина, трибутиламина, диизопропилэтиламина, 1,8-дизабициклоундец-7-эн или 2,6-ди-tert-бутилпиридина и
- (ii) разбавителя, представляющего собой один или более полярных апротонных растворителя, где один или более разбавитель отбираются из группы, состоящей из диэтил эфира, тетрагидрофурана, N,N-диметилформаида, 2-метилтетрагидрофурана, 1,4-диоксана и N,N-диметилацетаида. ,

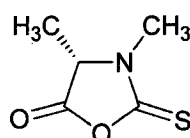
для образования соединения с формулой (Va), где соединение с формулой (Va) является стереоизомерно чистым.

[113] В некоторых реализациях соединение с формулой (Va):



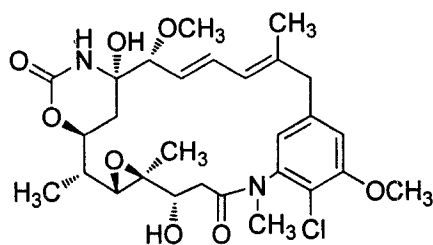
(Va)

приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Iaa):



(Iaa)

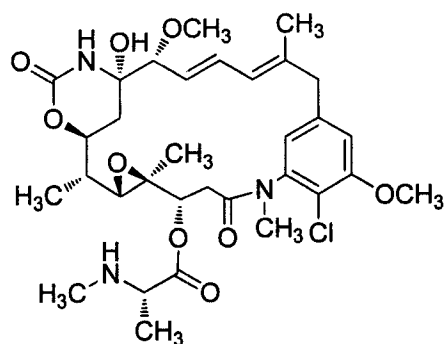
и соединения с формулой (IV):



(IV)

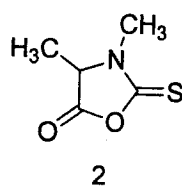
в присутствии цинк трифталата, N,N,-диизопропилэтиламина, диметилформамида и 2-метил-тетрагидрофурана для образования соединения с формулой (Va), где соединение с формулой (Va) является стереоизомерно чистым.

[114] В некоторых реализациях соединение с формулой (Va):

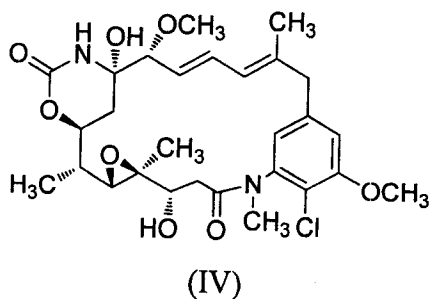


(Va)

приготавливается способом, включающим контактирование соединения с формулой 2:



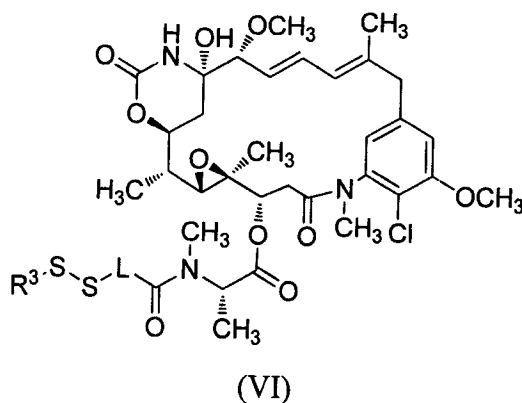
и соединения с формулой (IV):



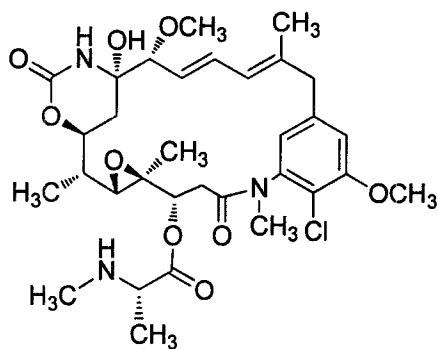
в присутствии цинк трифталата, N,N,-диизопропилэтиламина, диметилформамида и 2-метил-тетрагидрофурана для образования соединения с формулой (Va).

[115] В некоторых реализациях описываемых реакций ацилирования нуклеофил представляет собой майтансинол, с восстановлением не прореагировавшего майтансинола. В некоторых реализациях упомянутый не прореагировавший майтансинол восстанавливается и подвергается повторному ацилированию в условиях, описываемых в настоящей заявке.

[116] Заявляются также способы приготовления соединения с формулой (VI):

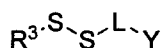


закрывающиеся в контактировании соединения с формулой (Va)



(Va)

и соединения с формулой (VII):



(VII)

в условиях синтеза амида,

где:

R^1 представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, или аминокислотную боковую цепочку,

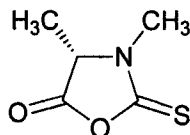
R^2 представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, или гетероарил,

R^3 представляет собой метил,

L представляет собой этилен, n-пропилен, , или ,

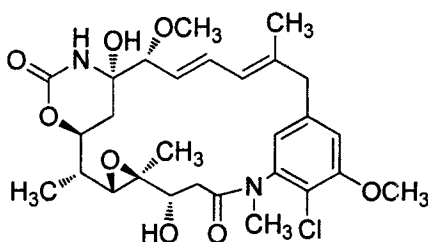
Y представляет собой карбоксил или активированный карбоксил, и

где соединение с формулой (V) готовится способом, включающим контактирование соединения с формулой (Iaa):



(Iaa)

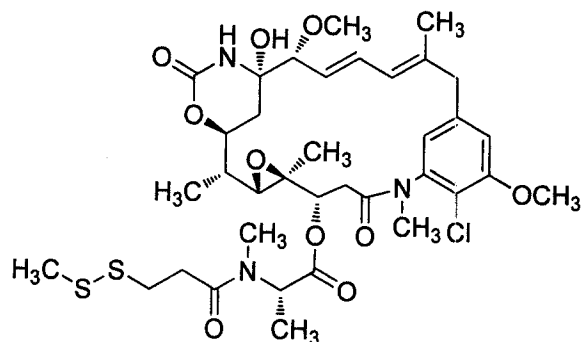
и соединения с формулой (IV):



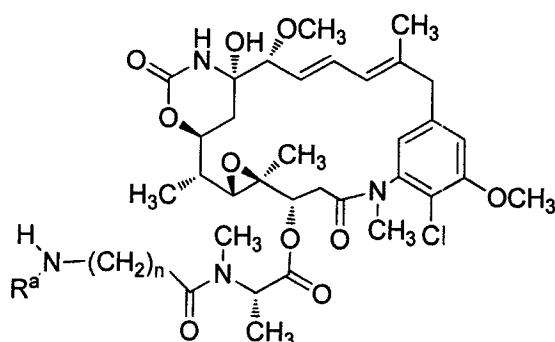
(IV)

в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,

[117] В некоторых реализациях соединение с формулой (VI) представляет собой



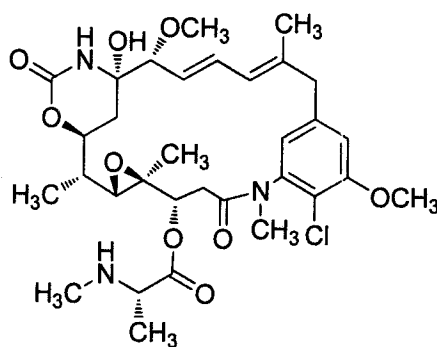
[118] Заявляются также способы приготовления соединения с формулой (VIII):



(VIII)

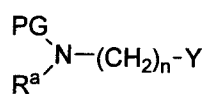
где R^a представляет собой атом водорода или метил и n равняется 2 или 3, состоящие из следующих этапов:

(i) контактирование соединения с формулой (Va)



(Va)

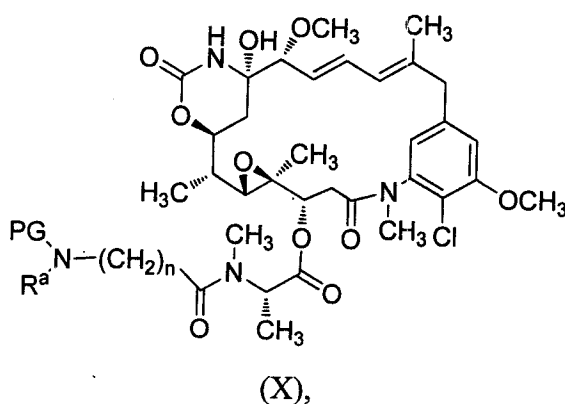
и соединения с формулой (IX)



(IX)

где PG представляет собой аминную защитную группу, Y представляет собой карбоксил или активированный карбоксил, и R^A и n определены выше,

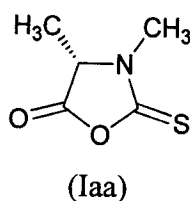
в условиях синтеза амида для образования соединения с формулой (X):



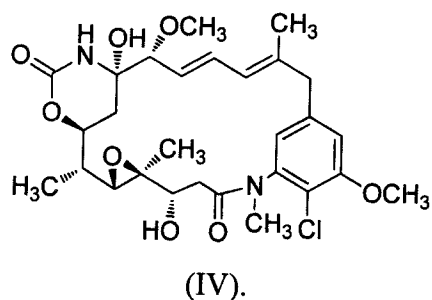
где PG, R^A и n определены выше, и

- (ii) удаление аминной защитной группы соединения с формулой (X) для получения соединения с формулой (VIII),

где соединение с формулой (Va) получается способом, включающим контактирование соединения с формулой (Iaa):

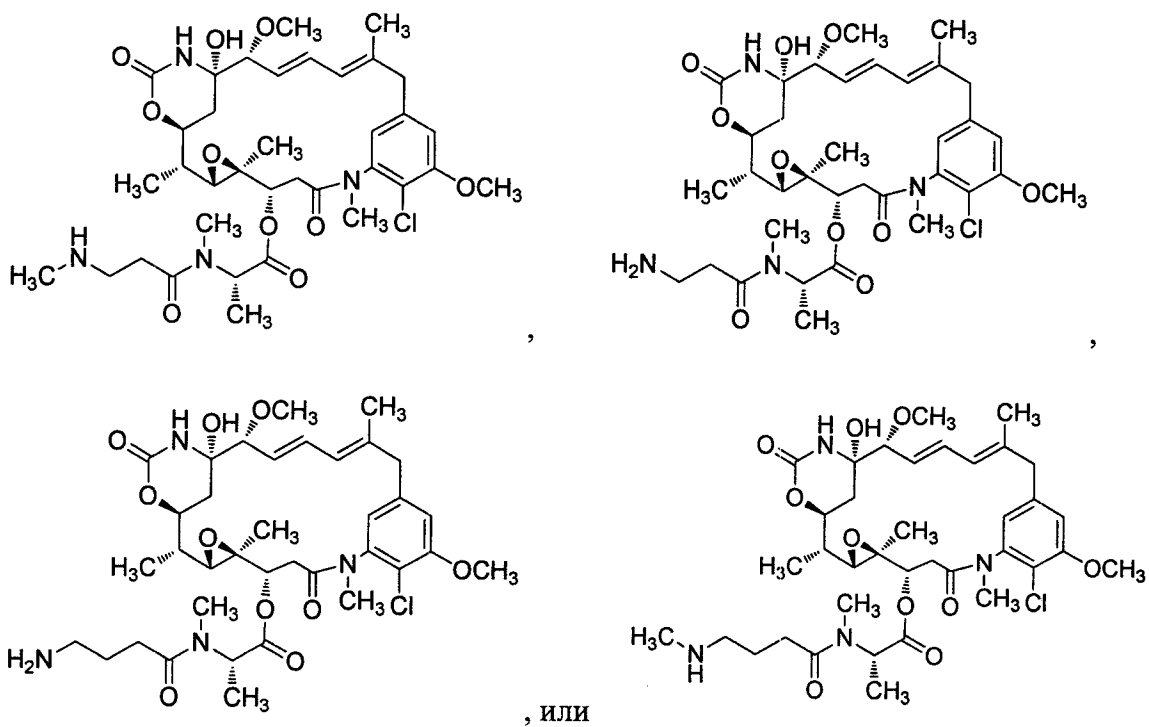


и соединения с формулой (IV):

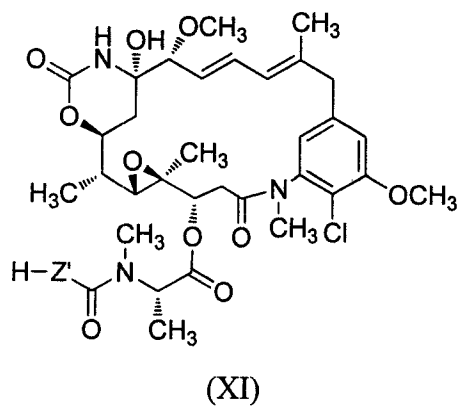


в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,

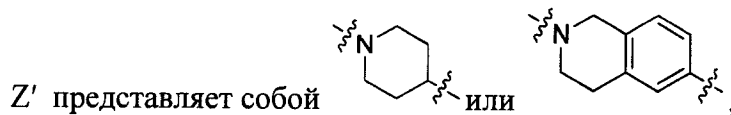
[119] В некоторых реализациях соединение с формулой (VIII) представляет собой:



[120] Заявляются также способы приготовления соединения с формулой (XI):

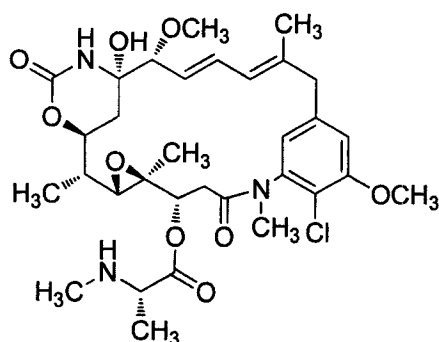


где



состоящие из следующих этапов:

(i) контактирование соединения с формулой (Va):



(Va)

и соединения с формулой (XII):

PG-Z'-Y

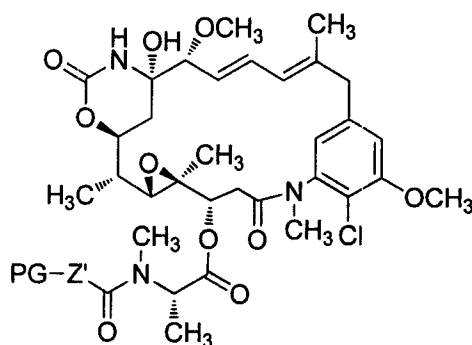
(XII)

где:

Z' определено выше,

PG представляет собой аминную защитную группу перекрывающую азот Z', и

Y представляет собой карбоксил или активированный карбоксил, в условиях синтеза амида для образования соединения с формулой (XIII):

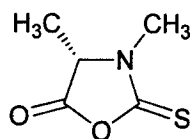


(XIII),

где PG и Z' определены выше, и

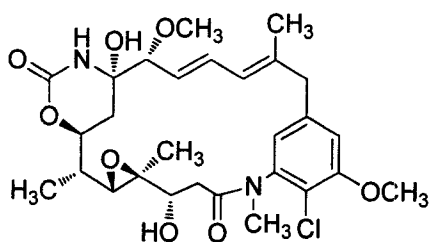
- (ii) удаление аминной защитной группы соединения с формулой (XIII) для получения соединения с формулой (XI),

где соединение с формулой (Va) готовится способом, включающим контактирование соединения с формулой (Iaa):



(Iaa)

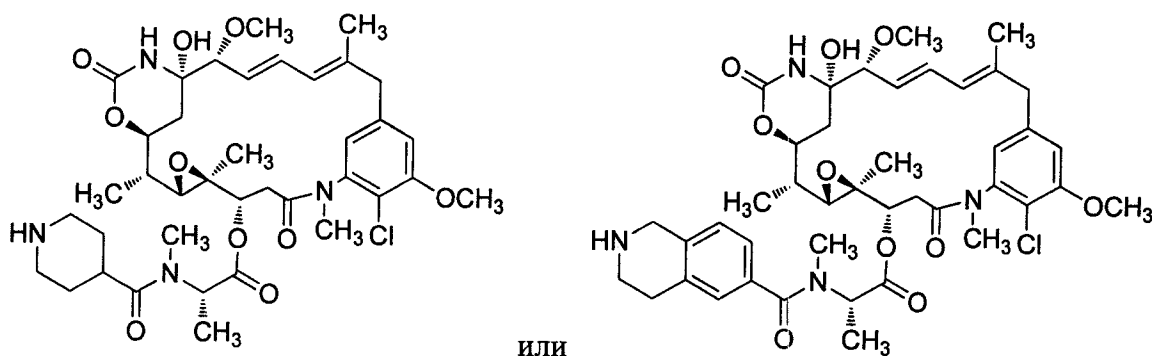
и соединения с формулой (IV):



(IV)

в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований.

[121] В некоторых реализациях соединение с формулой (XI) представляет собой:

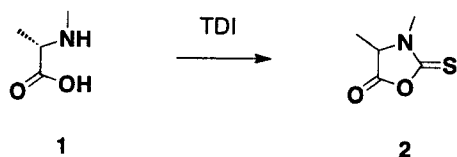


3. ПРИМЕРЫ

[122] Определенные реализации заявляемого изобретения иллюстрируются следующими неограничительными примерами.

[123] Протонные спектры NMR были получены с помощью измерительного прибора Varian Inova 300 МГц или Bruker 500 МГц, в то время как масс-спектры были получены посредством измерительных приборов Agilent серий 1100 или 1200 LC/MSD с помощью источника электрораспылительной ионизации и квадрупольного анализатора или ионной ловушки. Растворы осушались над активированными молекулярными микрофильтрами. Кислоты Льюиса осушались в вакуумном эксикаторе над пентоксидом фосфора.

Пример 1



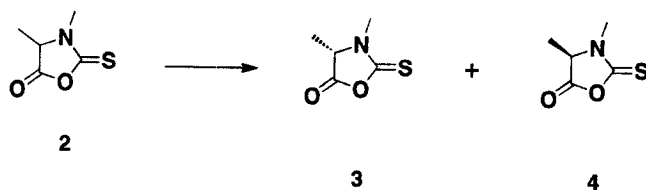
[124] 3,4-Диметил-2-тиоксо-оксазолидин-5-он (соединение 2): В 3-горлую колбу с плоским дном объемом 1 л, оснащенную магнитной мешалкой, конденсором, термопарой и штуцером для ввода азота было помещено *N*-метил-L-аланин (соединение 1, 1,0 г; 9,70 ммоль) и DCM (600 мл), а затем DIEA (3,7 мл; 21,4 ммоль; 2,2 экв.). Этот раствор был охлажден до 0°C в ледяной ванне. К реагирующей смеси в течение 4 часов добавлялось частями 1,1'-тиокарбонилдиимдазол (TDI, 1,82 г; 10,2 ммоль, 1,05 экв.). Реагирующая смесь была перемешана в ледяной ванне и медленно нагревалась до комнатной температуры в течение суток. Реагирующая смесь была профильтрована через пробку из силикагеля с DCM, затем промыта этил ацетатом/гексанами. Фильтрат был сконцентрирован до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения в

виде оранжевого масла (1,29 г, выход 91%). MS (ESI, pos.): вычислено для C₅H₇NO₂S, 145,18; обнаружено 146,00 (M+H); 168,2 (M+Na). ¹H-NMR (300 МГц, CDCl₃): δ 4,02 – 4,14 (q, 1H); 3,05 (s, 3H); 1,52 – 1,50 (d, 3H). ¹³C-NMR (300 МГц, CDCl₃): δ 198,1; 164,2; 67,7; 29,5; 16,7.

[125] 3,4-Диметил-2-тиоксо-оксазолидин-5-он (соединение 2, альтернативное приготовление):

В 3-горлую колбу с плоским дном объемом 1 л, оснащенную магнитной мешалкой, конденсором, термопарой и штуцером для ввода азота было помещено *N*-метил-L-аланин (соединение 1, 2,0 г; 19,40 ммоль) и DCM (400 мл), а затем DIEA (7,4 мл; 42,8 ммоль; 2,2 экв.). Раствор перемешивался в течение 5-10 минут при комнатной температуре и затем был охлажден до 0°C ледяной ванной. Ледяной раствор 1,1'-тиокарбонилдиимидазола (TDI, 3,45 г; 19,40 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (200 мл) был по каплям добавлялся к реагирующей смеси через воронку в течение 5 часов при 0°C. В процессе добавления TDI реагирующая смесь была бледно-коричневого цвета, в течение суток она была нагрета до комнатной температуры. Реагирующая смесь была профильтрована через пробку из силикагеля и промыта DCM. Комбинированный фильтрат был испарен для получения желтого масла, которое затем было очищено колонной хроматографией нормальной фазы с градиентной промывкой EtOAc (от 0% до 70% по объему) в гексанах. Фракции, содержащие желаемый продукт, были затем объединены и сконцентрированы до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (2,3 г; выход 82%).

Пример 2



[126] (S) 3,4-Диметил-2-тиоксо-оксазолидин-5-он (3) и (R) 3,4-диметил-2-тиоксо-оксазолидин-5-он (4)

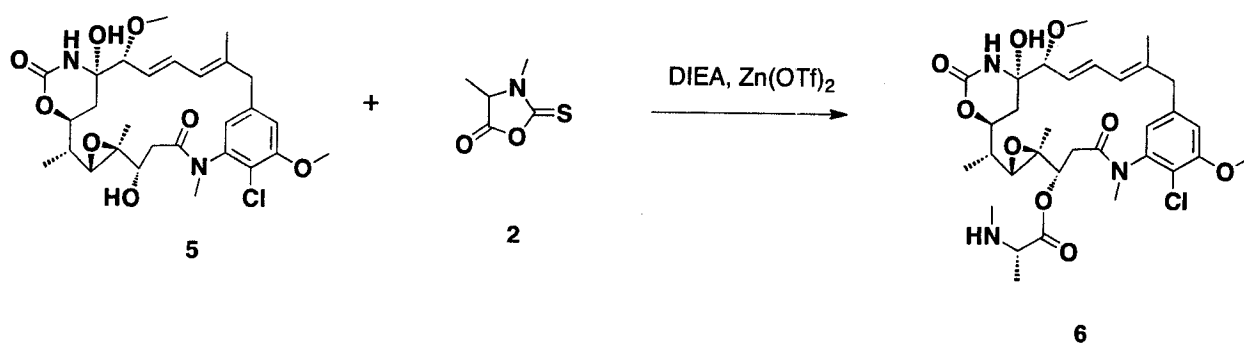
[127] Способ 1: Продукт 2 из Примера 1 был впрыснут на колонну 4,6 X 100 мм Phenomenex Lux 5 μm Amylose-1 (Togence, CA) и промыт раствором гексан:этанол в пропорции 80:20 с 0,1% (по объему) мобильной фазы TFA дольше 10 минут при расходе 1 мл/мин с УФ детектированием на волне 230 нм. Длительности выдержки равнялись 4,1 мин и 5,4 мин.

[128] Способ 2: Продукт 2 из Примера 1 был впрыснут на колонну 30 X 250 мм Chiral Technologies CHIRALPAK® 5µm AD-H (West Chester, PA) и промыт раствором гексан:этанол в пропорции 80:20 с 0,1% (по объему) мобильной фазы TFA дольше 15 минут при расходе 40,0 мл/мин с УФ детектированием на волне 230 нм. Длительность выдержки равнялась 10,0 мин $[\alpha]_{589\text{nm}}^{20} = -0,1$ (с = 0,65; CDCl₃) и 13,2 мин $[\alpha]_{589\text{nm}}^{20} = +0,1$ (с = 0,4; CDCl₃).

(-) 3,4-Диметил-2-тиоксо-оксазолидин-5-он: MS (ESI, pos.): вычислено для C₅H₇NO₂S, 145,18; обнаружено 146,00 (M+H). ¹H-NMR (300 МГц, CDCl₃): δ 4,02 – 4,14 (q, 1H); 3,05 (s, 3H); 1,52 – 1,50 (d, 3H).

(+) 3,4-Диметил-2-тиоксо-оксазолидин-5-он: MS (ESI, pos.): вычислено для C₅H₇NO₂S, 145,18; обнаружено 146,00 (M+H). ¹H-NMR (300 МГц, CDCl₃): δ 4,02 – 4,14 (q, 1H); 3,05 (s, 3H); 1,52 – 1,50 (d, 3H).

Пример 3



[129] Майтансин-3-N-метил-L-аланин (соединение 6): Майтансинол (соединение 5, 45 мг, 0,0796 ммоль) был взвешен в сухой пробирке, оснащенной магнитной мешалкой, обработан раствором соединения 2 (102 мг, 0,703 ммоль) в 2-МеТНФ (1,2 мл), затем диизопропилэтиламином (DIEA, 0,080 мл, 0,459 ммоль), трифталатом цинка (86 мг, 0,237 ммоль), и под конец сухим DMF (0,60 мл). Колба была герметично закрыта пробкой с прокладкой PTFE и реагирующая смесь перемешивалась при окружающей температуре в течение 20 ч. Колба была извлечена из защитной камеры и нагрета в песчаной ванне до 50°C с помешиванием в течение следующих 24 ч. Реагирующая смесь была охлаждена до окружающей температуры, обработана минеральным раствором, и перемешивалась в течение 1 ч. Необработанная смесь была экстрагирована трижды этилацетатом, комбинированные органические слои высушены над Na₂SO₄, и профильтрованы через гофрированную бумагу. Концентрированный фильтрат был очищен на силикагельной подготовительной пластинке размером 20x20 см, толщиной 1000 мкм (промывка дихлорметаном/метанолом в пропорции 9:1), и слой основного продукта растерт в

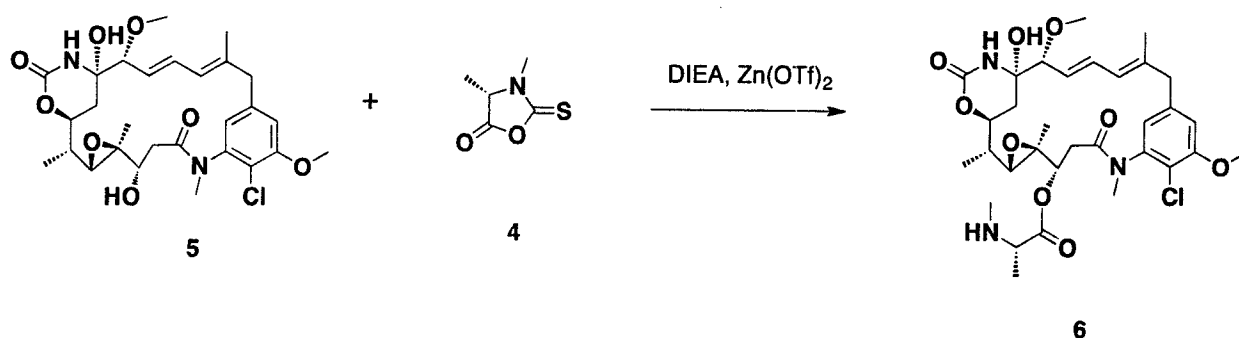
порошок, профильтрован, фильтрат испарен и высушен *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде золотистого твердого вещества (11 мг, 21%). Майтансинол может быть восстановлен из этой реакции. MS (ESI, pos.): вычислено для C₃₂H₄₄N₃O₉Cl; 649,28; обнаружено 650,4 (M+H); 672,3 (M+Na). ¹H-NMR (500 МГц, CDCl₃): δ 6,86 (s, 1H); 6,84 (s, 1H); 6,44 (dd, 1H); 6,28 (s, 1H); 6,17 (d, 1H); 5,51 (dd, 1H); 4,97 (d, 1H); 4,27 (t, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,85 (s, 1H); 3,49 (m, 3H); 3,41 (m, 1H); 3,36 (s, 3H); 3,20 (m, 2H); 2,86 (m, 2H); 2,58 (m, 1H); 2,49 (br s, 2H); 2,44 (m, 1H); 2,26 (br d, 1H); 1,69 (s, 3H); 1,62 (m, 2H); 1,36 – 1,26 (m, 10H); 0,85 (s, 3H). Диастереоизомерный избыток желаемого Майтансин-3-N-метил-L-аланина была определена как ≥95% на основе ¹H NMR (на основании интеграции пиков ¹H-NMR при 5,44 мд (нежелательно) по сравнению с 5,51 мд (желательно) и пределом обнаружения 5%).

[130] Майтансин-3-N-метил-L-аланин (соединение 6, альтернативное приготовление 1):

Все операции взвешивания и разведения производились в защитной камере, которая несколько раз пополнялась инертным газом. Майтансинол (соединение 5; 28,1 мг, 0,05 ммоль) был взвешен в сухой пробирке, оснащенной магнитной мешалкой, обработан раствором соединения 2 (102 мг; 0,703 ммоль, 14 экв.) в сухом DMF (0,3-0,5 мл), затем безводным диизопропилэтиламином (DIEA, 0,052 мл, 39 мг, 0,3 ммоль, 6 экв.), трифталатом цинка (127 мг, 0,35 ммоль, 7 экв.), и под конец промыт дополнительным количеством сухого DMF (0,3-0,5 мл). Колба была герметично закрыта пробкой с прокладкой PTFE, извлечена из защитной камеры, и реагирующая смесь перемешивалась при 50°C на протяжении 4 ч в предварительно нагретой масляной ванне. [Примечание: Ход реакции контролировался TLC (2% по объему NH₄OH + 5% по объему MeOH в EtOAc) и LC-MS]. Анализ LC-MS кратной части общего объема реагирующей смеси показал 43% преобразования смеси в продукт, содержащий примерно 50% соединения 3 и различных загрязнений. Реагирующая смесь была охлаждена до окружающей температуры, обработана минеральным раствором, и перемешивалась в течение 1 ч. Необработанная смесь была экстрагирована трижды этилацетатом, комбинированные органические слои высушены над Na₂SO₄, и профильтрованы через гофрированную бумагу. Концентрированный фильтрат был очищен на силикагельной приготовительной пластинке размером 20x20 см, толщиной 1000 мкм (промывка 2% NH₄OH + 6% MeOH в EtOAc), и слой желаемого продукта (медленно движущийся слой) растерт в порошок, профильтрован, фильтрат испарен и высушен *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде золотистого твердого вещества (12 мг, 21%). Майтансинол и примерно 20% другого эписмера были также восстановлены в ходе этой реакции. MS (ESI, pos.): вычислено для C₃₂H₄₄N₃O₉Cl, 649,28; обнаружено 650,4 (M+H); 672,3 (M+Na). ¹H-NMR (500 МГц, CDCl₃):

δ 6,86 (s, 1H); 6,84 (s, 1H); 6,44 (dd, 1H); 6,28 (s, 1H); 6,17 (d, 1H); 5,51 (dd, 1H); 4,97 (d, 1H); 4,27 (t, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,85 (s, 1H); 3,49 (m, 3H); 3,41 (m, 1H); 3,36 (s, 3H); 3,20 (m, 2H); 2,86 (m, 2H); 2,58 (m, 1H); 2,49 (br s, 2H); 2,44 (m, 1H); 2,26 (br d, 1H); 1,69 (s, 3H); 1,62 (m, 2H); 1,36 – 1,26 (m, 10H); 0,85 (s, 3H). Диастереоизомерный избыток желаемого Майтансин-3-N-метил-L-аланина был определен как $\geq 95\%$ на основе ^1H NMR (на основании интеграции пиков ^1H -NMR при 5,44 мд (нежелательно) по сравнению с 5,51 мд (желательно) и пределом обнаружения 5%). Аналитические данные для другого эписмера: MS (ESI, pos.): вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_9\text{Cl}$, 649,28; обнаружено 650,3 (M+H), 672,3 (M+Na). ^1H -NMR (500 МГц, CDCl_3): δ 6,85 (d, 1H); 6,72 (d, 1H); 6,46 (dd, 1H); 6,30 (s, 1H); 6,15 (d, 1H); 5,44 (dd, 1H); 4,82 (dd, 1H); 4,27 (app. t, 1H); 3,99 (app. s, 4H); 3,50 (m, 3H); 3,34 (app. s, 4H); 3,10-3,26 (m, 5H); 3,0 (d, 1H); 2,40-2,60 (m, 4H); 2,23 (dd, 2H); 2,10 (app. s, 1H); 1,40-1,70 (m, 17H); 0,85 (app. s, 3H).

Пример 4

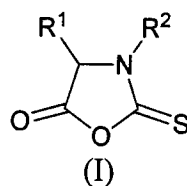


[131] Майтансин-3-N-метил-L-аланин (соединение 6): Майтансинол (соединение 5) реагировал с соединением 4 аналогично Примеру 3 для получения соединения 6.

[132] Приведенные выше реализации и примеры предназначены исключительно для иллюстрации и не имеют ограничительного характера. Специалист сможет выявить или убедиться в достоверности множества эквивалентов конкретных соединений, материалов и процедур посредством обычных экспериментов. Все подобные эквиваленты считаются подпадающими под область заявляемого изобретения и охватываются приведенными ниже пунктами формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение с формулой (I):



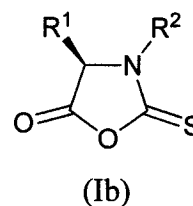
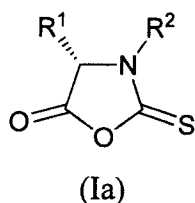
или его соль, где:

R¹ представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, или аминокислотную боковую цепочку,

и

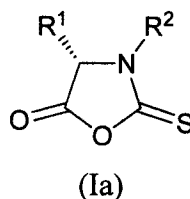
R² представляет собой атом водорода, алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, или гетероарил.

2. Соединение по пункту 1, где соединение с формулой (I) представляет собой соединение с формулой (Ia) или (Ib):



где соединение с формулой (Ia) или (Ib) является стереоизомерно чистым.

3. Соединение по пункту 1, где соединение с формулой (I) представляет собой соединение с формулой (Ia):



где соединение с формулой (Ia) является стереоизомерно чистым.

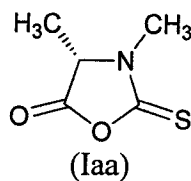
4. Соединение по любому из пунктов 1-3, где:

R¹ и R² каждый независимо представляют собой C₁₋₂₀ алкил, C₂₋₂₀ алкенил, C₂₋₂₀ алкинил, C₇₋₂₀ алкарил, C₇₋₂₀ аралкил, или C₆₋₂₀ арил.

5. Соединение по любому из пунктов 1-4, где R¹ и R² каждый независимо представляют собой незамещенный C₁₋₂₀ алкил.

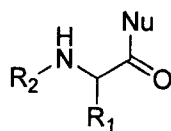
6. Соединение по любому из пунктов 1-5, где R^1 и R^2 каждый представляют собой метил.

7. Соединение с формулой (Iaa):



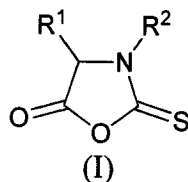
где соединение является стереоизомерно чистым.

8. Способ приготовления соединения с формулой (II):



(II)

закрывающийся в контактировании соединением с формулой (I):



с нуклеофилом в присутствии одной или более кислот Льюиса и одного или более оснований,

где:

R^1 представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, или аминокислотную боковую цепочку,

R^2 представляет собой атом водорода, алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, или гетероарил, и

Nu представляет собой присоединенную часть нуклеофила,

для образования соединения с формулой (II).

9. Способ по пункту 8, где нуклеофил представляет собой спирт.

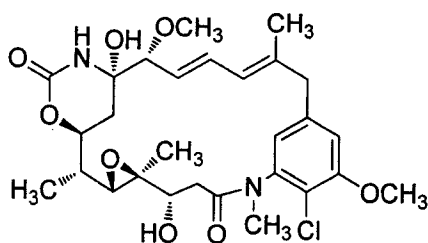
10. Способ по пункту 8 или 9, где спирт представляет собой соединение с формулой R^A-ОН, где R^A представляет собой алкил, алкенил, алкинил, алкарил, аралкил, арил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, или гетероциклоалкил.

11. Способ по любому из пунктов 8-10, где R¹ и R² независимо представляют собой незамещенный C₁₋₂₀ алкил.

12. Способ по любому из пунктов 8-11, где R¹ и R² представляют собой метил.

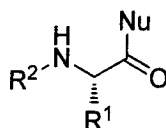
13. Способ по любому из пунктов 8-12, где нуклеофил представляет собой майтанзиноид с С-3 гидроксильной группой.

14. Способ по любому из пунктов 8-13, где нуклеофил представляет собой соединение с формулой (IV):



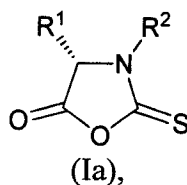
(IV).

15. Способ по любому из пунктов 8-14, где соединение с формулой (II) представляет собой соединение с формулой (IIa):



(IIa)

и соединение с формулой (I) представляет собой соединение с формулой (Ia):



где соединения с формулой (Ia) и (IIa) являются стереоизомерно чистыми.

16. Способ по любому из пунктов 8-15, где R¹ и R² представляют собой метил.

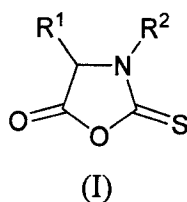
17. Способ по любому из пунктов 8-16, где где одна или более кислот Льюиса отбираются из группы, состоящей из $Zn(OTf)_2$, $AgOTf$, $Sc(OTf)_3$, $Cu(OTf)_2$, $Fe(OTf)_2$, $Ni(OTf)_2$, или $Mg(OTf)_2$.

18. Способ по любому из пунктов 8-17, где где одно или более оснований отбираются из группы, состоящей из триэтиламина, трибутиламина, диизопропилэтиламина, 1,8-дiazабициклоундец-7-эн или 2,6-ди-tert-бутилпиридина.

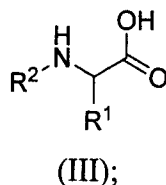
19. Способ по любому из пунктов 8-18, где способ реализуется в разбавителе, включающем один или более полярных апротонных растворителя, выбираемых из группы, состоящей из диэтил эфира, тетрагидрофурана, N,N-диметилформамида, 2-метилтетрагидрофурана, 1,4-диоксана и N,N-диметилацетамида.

20. Способ по любому из пунктов 15-19, где приготовленное соединение с формулой (Ia) имеет энантиомерный избыток как минимум 95%.

21. Способ приготовления соединения с формулой (I):

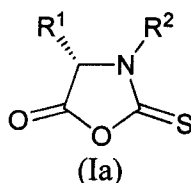


закрывающийся в контактировании соединения с формулой (III):

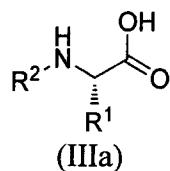


с 1,1'-тиокарбонилдиимидазолом в присутствии одного или более оснований,

22. Способ по пункту 21, где соединение с формулой (I) представляет собой соединение с формулой (Ia):



и соединение с формулой (III) представляет собой соединение с формулой (IIIa):



где соединение с формулой (IIIa) является стереоизомерно чистым.

23. Способ по пункту 21 или 22, где:

R¹ представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, или аминокислотную боковую цепочку, и

R² представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, алкарил, аралкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, от гетероарил.

24. Способ по любому из пунктов 21-23, где R¹ и R² каждый независимо представляют собой незамещенный C₁₋₆ алкил.

25. Способ по любому из пунктов 21-24, где R¹ и R² представляют собой метил.