

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047400**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.07.16

(51) Int. Cl. **C07D 277/56** (2006.01)

(21) Номер заявки
202190699

(22) Дата подачи заявки
2019.09.06

**(54) АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ТУБУЛИЗИНОВ И ИХ
ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

(31) **62/728,639**

(32) **2018.09.07**

(33) **US**

(43) **2021.06.08**

(86) **PCT/US2019/050023**

(87) **WO 2020/051503 2020.03.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СИДЖЕН ИНК. (US)

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

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

(56) MONICA SANI ET AL.: "Total Synthesis of Tubulysins U and V", ANGEWANDTE CHEMIE, INTERNATIONAL EDITION, vol. 46, no. 19, 4 May 2007 (2007-05-04), pages 3526-3529, XP055535689, DE, ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.200604557 scheme 4, steps d) and e)

Monica Sani ET AL.: "Supporting Information- Total Synthesis of Tubulysins U and V", Angew. Chem. Int. Ed., 1 January 2007 (2007-01-01), pages 1-39, XP055642735, Retrieved from the Internet: URL:https://application.wiley-vch.de/contents/jc_2002/2007/z604557_s.pdf [retrieved on 2019-11-14] page 8 - page 9

MONICA SANI ET AL.: "Studies towards a Novel Synthesis of Tubulysins: Highly Asymmetric Aza-Michael Reactions of 2-Enoylthiazoles with Metalated Chiral Oxazolidinones", SYNLETT, vol. 2009, no. 08, 17 April 2009 (2009-04-17), pages 1341-1345, XP055640249, DE, ISSN: 0936-5214, DOI: 10.1055/s-0029-1216729, page 1342, left-hand column, table 1

WO-A1-2019051322

(57) Настоящее изобретение относится к улучшенным способам получения соединений тубулизина, соединений тубулизиновое лекарственное средство-линкер и их промежуточных соединений.

B1

047400

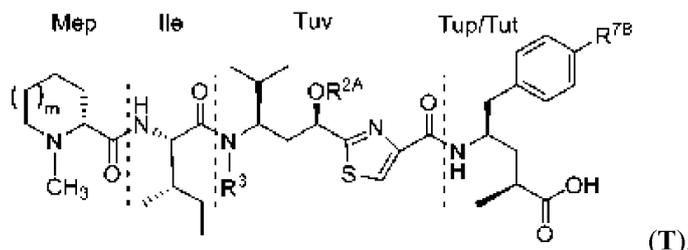
047400

B1

Уровень техники

Изобретение относится к синтетическим способам получения тубулизиновых соединений, имеющих замещенный атом азота амида тубувалинового компонента, и их производных без использования переходных металлов.

Тубулизины представляют собой класс мощных цитостатических средств, проявляющих свою активность посредством ингибирования полимеризации тубулина. Природные тубулизины являются линейными тетрапептидами, состоящими из N-метил-D-пипеколиновой кислоты (Mer), изолейцина (Ile), тубувалина (Tuv), неприродной аминокислоты, и тубутирозина (Tut, аналога тирозина) или тубуфенилаланина (Tup, аналога фенилаланина), оба из которых являются неприродными аминокислотами, как показано в формуле T:



(T).

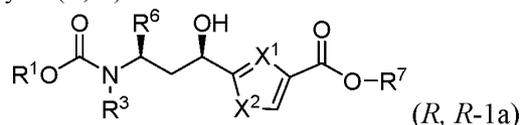
Тубулизины исследуют в качестве потенциальных противоопухолевых химиотерапевтических средств и в качестве нагрузки в конъюгатах лиганд-лекарственное средство (LDC). Тубулизины, содержащие N-замещенный тубувалин, представляют особый интерес из-за их мощности (Sasse, F. et al. *J. Antibiot. (Tokyo)* (2000) 53(9): 879-885). Разработка N-замещенных аналогов тубулизина и способы более эффективного их получения имеют клиническую значимость.

Как правило, N-замещенные тубулизины собирают посредством пептидного синтеза, начиная с производных N-замещенного тубувалина. Пример способа получения таких промежуточных соединений тубувалина и соответствующих соединений тубулизина приведен в Patterson et al. "Expedient Synthesis of N-Methyl Tubulysin Analogues with High Cytotoxicity" *J. Org. Chem.* (2008) 73(12): 4362-4369.

Способы синтеза соединений тубулизина, имеющих замену атома азота амида тубувалинового компонента, описанные к настоящему времени в литературе, включают множество стадий, которые не так легко масштабировать. Таким образом, в этой области существует потребность в улучшенных способах получения N-замещенных промежуточных соединений тубувалина для получения соединений тубулизина, таких как тубулизин M, для конъюгации при получении конъюгата терапевтического антитела и лекарственного средства. Синтетический способ, не требующий использования катализатора тяжелого металла или включающий меньше стадий, для которых необходимы криогенные температуры (ниже -70°C), будет особенно полезным для производства лекарственного средства. Устранение использования катализаторов тяжелых металлов позволяет снижать контаминацию терапевтического конъюгата тяжелыми металлами. Эти примеси необходимо тщательно контролировать, и они не могут превышать пороговый уровень для того, чтобы их можно было использовать на людях, что повышает стоимость производства. Криогенные температуры также могут представлять собой проблему за пределами "настоального" масштаба из-за стоимости их использования, таким образом, благоприятной будет последовательность реакций, включающая меньше стадий. Таким образом, способы, представленные в настоящем описании, соответствуют неудовлетворенной потребности в масштабируемых способах при сниженной стоимости получения тубувалинового компонента соединения тубулизина и соответствующих терапевтических конъюгатов.

Сущность изобретения

Принципиальный вариант осуществления изобретения относится к способу получения композиции, содержащей соединение формулы (R, R)-1a:



(R, R)-1a)

или его соль,

где

X^1 является =N-; и

X^2 является S, O, или $N(R^{X2})$ -, или

X^1 является $=C(R^{X1})$ -, и

X^2 является NR^{X2} ,

где R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H, -CH₃ или -CH₂CH₃;

R^1 является фенилом, трет-бутилом, 9-флуоренилом или аллилом, каждый из которых необязательно является замещенным;

R^3 является необязательно замещенным насыщенным C₁-C₆-алкилом, необязательно замещенным

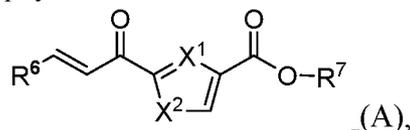
C₃-C₆-алкенилом, необязательно замещенным C₃-C₆-алкинилом или необязательно замещенным C₃-C₈-гетероалкилом;

R⁶ является насыщенным C₁-C₆-алкилом; и

R⁷ является необязательно замещенным насыщенным C₁-C₂₀-алкилом, необязательно замещенным C₃-C₂₀-гетероалкилом, необязательно замещенным C₂-C₂₀-алкенилом, необязательно замещенным C₃-C₂₀-гетероалкенилом, необязательно замещенным C₂-C₂₀-алкинилом, необязательно замещенным C₃-C₂₀-гетероалкинилом, необязательно замещенным C₆-C₂₄-арилом, необязательно замещенным C₅-C₂₄-гетероарилом, необязательно замещенным C₃-C₂₀-гетероциклилом;

где способ, включает стадию:

(а) приведения соединения формулы А:



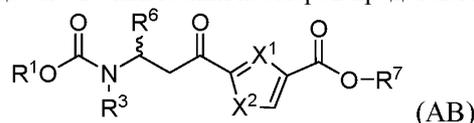
в контакт с карбамат-анионом соединения формулы В:



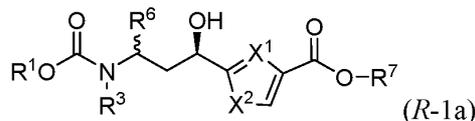
в подходящем полярном, апротонном растворителе,

где противоион карбаматного аниона формулы В представляет собой монокатион металла группы 1;

(b) гашения реакционной смеси указанного сопряженного присоединения кислотой Бренстеда для получения смеси оптических изомеров промежуточных соединений тубувалина или его соли, или композиции, содержащей эту смесь, где смесь оптических изомеров представлена формулой АВ:

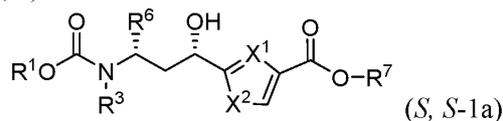


(с) приведения смеси оптических изомеров в контакт с подходящим хиральным восстановителем для получения композиции, содержащей эквимольную смесь диастереомеров, где диастереомерная смесь представлена формулой R-1a:



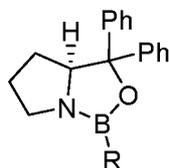
где композиция дополнительно содержит эквимольную смесь оптических примесей, являющихся энантиомерами диастереомеров;

(с') отделения диастереомеров от композиции диастереомерной смеси формулы R-1a для получения композиции, содержащей соединения формулы (R, R)-1a в качестве преобладающего оптического изомера и соединения формулы (S, S)-1a:



или его соли, в качестве основной оптической примеси,

где переменные группы в формуле А, формуле В, формуле АВ, формуле R-1a и формуле (S, S)-1a имеют значения, которые указаны для формулы (R, R)-1a; где: подходящий хиральный восстановитель имеет структуру



где R представляет собой -H или C₁-C₆ насыщенный алкил;

C₃-C₂₀ гетероциклил относится к карбоциклилу, в котором один или несколько, но не все, скелетные атомы углерода с присоединенными к ним атомами водорода внутри карбоциклической кольцевой системы заменены независимо атомами, выбранными из N/NH, O или S;

C₅-C₂₄ гетероарил относится к арильной группе, в которой один или несколько, но не все, ароматические атомы углерода ароматической кольцевой системы арильной группы заменены независимо атомами, выбранными из N/NH, O или S;

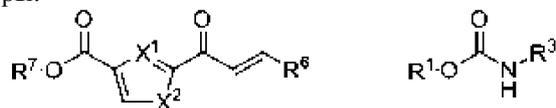
C₃-C₈ гетероалкил или C₃-C₂₀ гетероалкил относится к полностью насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 1 до 6 гетероатомов, независимо выбранных из N/NH, O или S; и указание "необязательно замещенный" относится к замене в указанной группе одного или не-

скольких атомов водорода на группу, выбранной из группы, состоящей из C₆-C₂₄ арила, C₅-C₂₄ гетероарила, гидроксила, C₁-C₂₀ алкокси, C₆-C₂₄ арилокси, циано, галогена, нитро, C₁-C₂₀ фторалкокси и amino, где amino включает -NH₂ и моно-, ди- и тризамещенные аминогруппы.

В предпочтительном варианте изобретение относится к способу, где оптическая чистота композиции со стадии (c') сохраняется в композиции, полученной на стадии (c),

В предпочтительном варианте изобретение относится к способу, где указанную стадию (c') разделения осуществляют посредством флэш-хроматографии на силикагеле,

В предпочтительном варианте изобретение относится к способу, где соединение А и соединение В на стадии (a) имеют структуры:



соответственно, где,

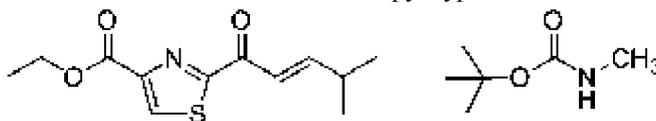
R¹ является трет-бутилом; и

R³ является -CH₃ или -CH₂CH₂CH₃;

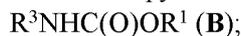
R⁶ является -CH(CH₃)₂; и

R⁷ является -CH₃ или -CH₂CH₃,

в частности, соединение А и соединение В имеют структуры:



В предпочтительном варианте изобретение относится к способу, где карбамат-анион получают посредством приведения соединения формулы В в подходящем полярном, апротонном растворителе при температуре от -20°C до -40°C в контакт с пространственно-затрудненным основанием, эффективным для депротонирования карбаматной функциональной группы соединения формулы:



В предпочтительном варианте изобретение относится к способу, где пространственно-затрудненное основание является бис(триметилсилил)амидом калия (KHMDS), и полярным, апротонным растворителем является тетрагидрофуран (THF);

В предпочтительном варианте изобретение относится к способу, где подходящий полярный, апротонный растворитель для получения карбамат-аниона является тем же, что используют для осуществления аза-реакции сопряженного присоединения Михаэля на стадии (a);

В предпочтительном варианте изобретение относится к способу, где стадию

(a) осуществляют посредством добавления раствора промежуточного соединения тубувалина формулы А к раствору аниона соединения формулы В при поддержании температуры реакции от -20°C до -40°C, где оба раствора находятся в одном и том же подходящем полярном, апротонном растворителе;

В предпочтительном варианте изобретение относится к способу, где подходящий полярный, апротонный растворитель является диэтиловым простым эфиром, тетрагидрофураном (THF) или диоксаном или смесью двух или трех из этих растворителей, в частности, THF;

В предпочтительном варианте изобретение относится к способу, где стадию

(b) гашения осуществляют посредством добавления 50% АсОН/воды в реакционную смесь на стадии (a).

В предпочтительном варианте изобретение относится к способу, где хиральный восстановитель является хиральным оксаборолидином, полученным посредством приведения ВН₃-SMe₂ в тетрагидрофуране (THF) в контакт с подходящим хиральным лигандом, в частности, с (S)-(-)-2-(дифенилгидроксиметил)пирролидином ((S)-(-)-CBS);

В предпочтительном варианте изобретение относится к способу, где стадию

(c) осуществляют в слабо координирующем полярном, апротонном растворителе посредством смешивания раствора ВН₃-SMe₂ с раствором лиганда (S)-(-)-2-(дифенилгидроксиметил)пирролидин при температуре от -10°C до 4°C с последующим перемешиванием в течение от 5 мин до 30 мин для образования желаемого хирального восстановителя, затем охлаждением хирального восстановителя до температуры от -20°C до -50°C, после чего добавляют раствор смеси формулы АВ, одновременно поддерживая температуру хирального восстановителя на уровне исходной, с последующим перемешиванием полученной реакционной смеси до практически полного расхода смеси формулы АВ.

В предпочтительном варианте изобретение относится к способу, где стадию (c) осуществляют в тетрагидрофуране (THF) посредством смешивания раствора ВН₃-SMe₂ с раствором лиганда (S)-(-)-2-(дифенилгидроксиметил)пирролидина в молярном избытке от 5% до 10% при температуре от -4°C до 0°C с последующим перемешиванием в течение от 5 до 30 минут для образования желаемого хирального восстановителя, а затем охлаждением хирального восстановителя до -40°C, после чего добавляют рас-

твор смеси формулы АВ, одновременно поддерживая температуру хирального восстановителя на уровне исходной, с последующим перемешиванием полученной реакционной смеси до практически полного расхода смеси формулы АВ.

Подробное описание изобретения

Общие сведения.

Настоящее изобретение частично основано на открытии того, что аналоги тубувалина можно получать с использованием значительно упрощенной последовательности стадий синтеза из коммерчески доступных исходных материалов, что позволяет значительно сократить путь и не требует использования тяжелых металлов. В частности, настоящее изобретение относится к производным тубувалина, легко получаемым с использованием реакции сопряженного присоединения Михаэля с помощью карбамат-аниона, встраивая подходящий защищенный вторичный амин в предшественник тубувалина без необходимости трудоемкого контроля условий реакции, в частности, чрезвычайно низких температур, как правило, ассоциированных с образованием реакционноспособных анионов, таким образом, повышая выход и сокращая общее время реакций. Таким образом, настоящее изобретение дополнительно относится к улучшенным способам получения некоторых соединений тубулизина и родственных соединений лекарственное средство-линкер и конъюгатов лиганд-лекарственное средство.

Определения.

Если не указано иначе или не подразумевается контекстом, термины, используемые в настоящем описании, обладают значениями, приведенными ниже. Если нет противоречия, и не подразумевается иное, например, посредством включения взаимоисключающих элементов или вариантов в этих определениях и на всем протяжении настоящего описания, термины в единственном числе означают один или более, и термин "или" означает и/или, если это не противоречит контексту. Таким образом, как представлено в настоящем описании и формуле изобретения, формы в единственном числе включают ссылку на множественное число, если контекст четко не указывает на иное.

В рамках изобретения термин "оптический изомер" относится к родственному соединению по сравнению с референсным соединением, оба из которых имеют идентичную связность атомов, но отличаются структурно одним или более хиральными центрами в противоположных стереохимических конфигурациях. Например, референсное соединение, имеющее два хиральных центра в R, R-конфигурации, будет родственными его оптическими изомерами, в которых эти центры находятся в R, S-, S, S- и S, R-конфигурациях. Оптический изомер, имеющий R, R- и R, S-конфигурации соотносятся как диастереомеры, т.к. являются оптическими изомерами, имеющими S, S- и S, R-конфигурации. Если нет других хиральных центров, R, R- и R, S-диастереомеры соотносятся как энантиомеры с S, S- и S, R-диастереомерами, соответственно. В случаях, когда референсное соединение имеет только два хиральных центра в R, R-конфигурации, родственные соединения с R, S- и S, R-конфигурацией являются диастереомерными в отношении этого референсного соединения, в то время как родственное соединение с S, S-конфигурацией будет его энантиомером.

В рамках изобретения термин "алкил" сам по себе или как часть другого термина, если не указано иначе или не подразумевается контекстом, относится к метилу или объединению смежных атомов углерода, один из которых является моновалентным, где один или более из атомов углерода являются насыщенными (т.е. состоят из одного или более sp^3 атомов углерода) и ковалентно связаны в нормальном, вторичном, третичном или циклическом порядке, т.е. в линейном, разветвленном, циклическом порядке или некоторой их комбинации. Если смежные насыщенные атомы углерода находятся в циклическом порядке, такие алкильные остатки в некоторых аспектах обозначают как карбоциклилы, как определено в настоящем описании.

При упоминании алкильного остатка или группа как алкильного заместителя, этот алкильный заместитель структуры Маркуша или другого органического остатка, с которым он связан, является метилом или цепью смежных атомов углерода, если не указано иначе или не подразумевается контекстом, является нециклическим, т.е. ковалентно присоединенным к структуре или остатку через sp^3 моновалентный атом углерода алкильного заместителя. Таким образом, в рамках изобретения алкильный заместитель содержит по меньшей мере один насыщенный остаток и также может необязательно быть замещен циклоалкилом, или ароматическими или гетероароматическими остатками или группами, или алкенильным или алкинильным остатком, что приводит к получению ненасыщенного алкила. Таким образом, необязательно замещенный алкильный заместитель может дополнительно содержать одну, две, три или более независимо выбранных двойных связей и/или тройных связей или может быть замещен алкенильными или алкинильными остатками или некоторой их комбинацией для установления ненасыщенного алкильного заместителя и может быть замещен другими остатками, включающими соответствующие необязательные заместители, как представлено в настоящем описании. Количество атомов углерода в насыщенном алкиле может варьироваться и, как правило, составляет 1-50, 1-30 или 1-20, и более типично составляет 1-8 или 1-6, и в ненасыщенном алкильном остатке или группе, как правило, составляет 3-50, 3-30 или 3-20, и более типично - составляет 3-8 или 3-6.

Насыщенный алкильный остаток содержит насыщенные, ациклические атомы углерода (т.е. ациклические sp^3 атомы углерода), а не sp^2 или sp атомы углерода, но может быть замещен необязательным

заместителем, как представлено в настоящем описании, при условии, что такую замену, если не указано конкретно, осуществляют не с помощью sp^3 , sp^2 или sp атома углерода необязательного заместителя, т.к. это повлияет на идентичность базового алкильного остатка, замещенного таким образом. Если не указано иначе или не подразумевается контекстом, термин "алкил" будет означать насыщенный, нециклический углеводородный радикал, где углеводородный радикал имеет указанное количество ковалентно связанных насыщенных атомов углерода таким образом, что такие термины, как "C₁-C₆-алкил" или "C₁-C₆-алкил", означают алкильный остаток или группу, содержащую 1 насыщенный атом углерода (т.е. является метилом) или 2, 3, 4, 5 или 6 смежных, нециклических насыщенных атомов углерода, и термин "C₁-C₈-алкил" относится к алкильному остатку или группе, содержащей 1 насыщенный атом углерода или 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 смежных насыщенных, нециклических атомов углерода. Как правило, насыщенный алкил является C₁-C₆- или C₁-C₄-алкильным остатком, не содержащим sp^2 или sp атомы углерода в своей смежной углеродной цепи, где последнюю иногда обозначают как низший алкил, и в некоторых аспектах, если количество атомов углерода не указано, термин будет относиться к насыщенному C₁-C₈-алкильному остатку, содержащему от 1 до 8 смежных ациклических sp^3 атомом углерода, не содержащих sp^2 или sp атомы углерода в своей смежной углеродной цепи. В других аспектах, если диапазон смежных атомов углерода определяет термин "алкил", но без указания его как насыщенного или ненасыщенного, то этот термин предусматривает насыщенный алкил с определенным диапазоном и ненасыщенный алкил, в котором нижний предел диапазона повышен на два атома углерода. Например, термин "C₁-C₈-алкил" без дополнительного ограничения относится к насыщенному C₁-C₈-алкилу и ненасыщенному C₃-C₈-алкилу.

Если определен насыщенный алкильный заместитель, остаток или группа, определение включает заместитель, остаток или группу, полученные посредством удаления атома водорода из родительского алкана (т.е. алкильный остаток является моновалентным), и может включать метил, этил, 1-пропил (п-пропил), 2-пропил (изо-пропил, -CH(CH₃)₂), 1-бутил (п-бутил), 2-метил-1-пропил (изо-бутил, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-бутил (втор-бутил, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-2-пропил (трет-бутил, -C(CH₃)₃), амил, изоамил, втор-амил и другие линейные и разветвленные алкильные остатки.

В рамках изобретения термин "алкилен", сам по себе или как часть другого термина, если не указано иначе или не подразумевается контекстом, относится к насыщенному, разветвленному или неразветвленному углеводородному бирадикалу, замещенному или незамещенному, где один или более из атомов углерода является насыщенным (т.е. состоит из одного или более sp^3 атомов углерода) из указанного количества атомов углерода в диапазоне от 1 до 50 или от 1 до 30, как правило, от 1 до 20 или от 1 до 12 атомов углерода, более типично - от 1 до 8, от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода и имеющим два радикальных центра (т.е. являющимся бивалентным), полученных посредством удаления двух атомов водорода от одного или двух разных насыщенных (т.е. sp^3) атомов углерода родительского алкана. В некоторых аспектах алкиленовый остаток является алкильным радикалом, как представлено в настоящем описании, в котором атом водорода удален из другого из насыщенных атомов углерода или радикального атома углерода алкильного радикала для образования бирадикала. В других аспектах алкиленовый остаток является или включен в бивалентный остаток, полученный при удалении атома водорода из насыщенного атома углерода родительского алкильного остатка, и, в качестве неограничивающих примеров, включает метилен (-CH₂-), 1,2-этилен (-CH₂CH₂-), 1,3-пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-бутилен (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) и подобные бирадикалы. Как правило, алкилен является разветвленным или неразветвленным углеводородом, содержащим только sp^3 атомы углерода (т.е. являющимся полностью насыщенным, независимо от радикальных атомов углерода), и в некоторых аспектах является незамещенным. В других аспектах алкилен содержит внутренние центры ненасыщенности в форме одной или более функциональных групп двойных и/или тройных связей, как правило, 1 или 2, более типично - 1 такую функциональную группу таким образом, что концевые атомы углерода ненасыщенного алкиленового остатка являются моновалентными sp^3 атомами углерода. В других аспектах алкилен является замещенным 1-4, как правило, 1-3, или 1, или 2 заместителями, как определено в настоящем описании для необязательных заместителей, за исключением, если конкретно не указано иначе, алкила, арилалкила, алкенила, алкинила и любого другого остатка в насыщенных атомах углерода насыщенного алкиленового остатка или насыщенных и/или ненасыщенных атомов углерода из ненасыщенного алкиленового остатка, таким образом, что количество смежных неароматических атомов углерода из замещенного алкилена не отличается от незамещенного алкилена.

В рамках изобретения термин "карбоцикл", сам по себе или как часть другого термина, если не указано иначе или не подразумевается контекстом, относится к радикалу моноциклической, бициклической, трициклической или полициклической кольцевой системы, где каждый из атомов, образующих кольцевую систему (т.е. скелетных атомов), является атомом углерода, и где один или более из этих атомов углерода в каждом кольце циклической кольцевой системы является насыщенным (т.е. состоящим из одного или более sp^3 атомов углерода). Таким образом, карбоцикл представляет собой циклическое расположение насыщенных атомов углерода, но также может содержать ненасыщенные атомы углерода, и, таким образом, его карбоциклическое кольцо может являться насыщенным или частично ненасыщенным или может являться конденсированным с ароматическим остатком, где точки конденсации с циклоалкилом и ароматическими кольцами являются смежными ненасыщенными атомами углерода карбоцик-

лильного остатка и смежными ароматическими атомами углерода ароматического остатка.

Если не указано иначе, карбоцикллил может являться замещенным (т.е. необязательно замещенным) остатками, описанными для алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, алкиларила и т.п. или может являться замещенным другим циклоалкильным остатком. Циклоалкильные остатки, группы или заместители включают циклопропил, циклопентил, циклогексил, адамантил или другие циклические остатки, содержащие только атомы углерода в своих циклических кольцевых системах.

Если карбоцикллил используют в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), карбоцикллил присоединяют к формуле Маркуша или другому органическому остатку, с которым он связан через атом углерода, входящего в карбоциклическую кольцевую систему карбоцикляльного остатка при условии, что атом углерода не является ароматическим атомом углерода. Если ненасыщенный атом углерода алкенового остатка, содержащего карбоцикляльный заместитель, присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, этот карбоцикллил иногда обозначают как циклоалкенильный заместитель. Количество атомов углерода в карбоцикляльном заместителе определяют по общему количеству скелетных атомов его карбоциклической кольцевой системы. Это количество может варьироваться и, как правило, находится в диапазоне от 3 до 50, 1-30 или 1-20, и более типично - 3-8 или 3-6, если не указано иначе, например, термин "C₃-C₈-карбоцикллил" означает карбоцикляльный заместитель, остаток или группу, содержащие 3, 4, 5, 6, 7 или 8 карбоциклических атомов углерода, и термин "C₃-C₆-карбоцикллил" означает карбоцикляльный заместитель, остаток или группу, содержащие 3, 4, 5 или 6 карбоциклических атомов углерода. Карбоцикллил можно получать посредством удаления одного атома водорода из кольцевого атома родительского циклоалкана или циклоалкена. Типичные C₃-C₈-карбоциклялилы включают, в качестве неограничивающих примеров, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентадиенил, циклогексил, циклогексенил, 1,3-циклогексадиенил, 1,4-циклогексадиенил, циклогептил, 1,3-циклогептадиенил, 1,3,5-циклогептатриенил, циклооктил и циклооктадиенил.

Таким образом, карбоцикляльные заместители, остатки или группы, как правило, содержат 3, 4, 5, 6, 7, 8 атомов углерода с своей карбоциклической кольцевой системой и могут содержать экзо- или эндоциклические двойные связи или эндоциклические тройные связи или их комбинацию, где эндоциклические двойные или тройные связи или их комбинация не образуют циклическую сопряженную систему 4n+2 электронов. Бициклическая кольцевая система может иметь два общих атома углерода, и трициклическая кольцевая система может иметь всего 3 или 4 общих атомов углерода. В некоторых аспектах карбоцикллил является C₃-C₈- или C₃-C₆-карбоциклялилом, который может являться замещенным (т.е. необязательно замещенным) одним или более, 1-4, как правило, 1-3, или 1, или 2 остатками, представленными в настоящем описании для алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила и алкиларила, и/или другими остатками, включая заместители, определенные в настоящем описании для необязательных заместителей, и в некоторых аспектах является незамещенным. В других аспектах циклоалкильный остаток, группа или заместитель является C₃-C₆-циклоалкилом, выбранным из группы, состоящей из циклопропила, циклопентила и циклогексила, или является C₃-C₈-циклоалкилом, включающим эту группу и дополнительно включающим другие циклические остатки, имеющие не более 8 атомов углерода в своих циклических кольцевых системах. Если количество атомов углерода не указано, карбоцикляльный остаток, группа или заместитель имеет от 3 до 8 атомов углерода в своей карбоциклической кольцевой системе.

Термин "карбоцикло" сам по себе или как часть другого термина, если не указано иначе или не подразумевается контекстом, относится к необязательно замещенному карбоциклялилу, как определено выше, где другой атом водорода этой циклоалкильной кольцевой системы удален (т.е. является бивалентным) и является C₃-C₅₀-или C₃-C₃₀-карбоциклом, как правило, C₃-C₂₀- или C₃-C₁₂-карбоциклом, более типично - C₃-C₈- или C₃-C₆-карбоциклом, и в некоторых аспектах является незамещенным или необязательно замещенным C₃-, C₅- или C₆-карбоциклом. Если количество атомов углерода не указано, карбоциклический остаток, группа или заместитель имеет от 3 до 8 атомов углерода в своей карбоциклической кольцевой системе.

В некоторых аспектах этот другой атом водорода удаляют из моновалентного атома углерода циклоалкила для получения бивалентного атома углерода, который в некоторых случаях является спироатомом углерода, прерывающим алкильный остаток этим карбоциклическим атомом углерода. В таких случаях спиро-атом углерода приписывают счету атомом углерода прерванного алкильного остатка, и карбоциклическую кольцевую систему с карбоциклом указывают как входящую в алкильный остаток. В этих аспектах карбоциклический остаток, группа или заместитель является C₃-C₆-карбоциклом в форме спиро-кольцевой системой и выбран из группы, состоящей из циклопроп-1,1-диила, циклобутил-1,1-диила, циклопент-1,1-диила и циклогекс-1,1-диила, или является C₃-C₈-карбоциклом или другим бивалентным циклическим остатком, имеющим не более 8 атомов углерода в своих циклических кольцевых системах. Карбоциклл может являться насыщенным или ненасыщенным карбоциклом и/или может являться замещенным или незамещенным таким образом, как описано для карбоцикляльного остатка. Если он является ненасыщенным, один или оба моновалентных атома углерода карбоциклического остатка могут являться sp² атомами углерода из одной и той же или разных функциональных групп с двойной связью, или оба моновалентных атома углерода могут являться смежными или несмежными sp³ атомами

углерода.

В рамках изобретения термин "алкенил", сам по себе или как часть другого термина, если не указано иначе или не подразумевается контекстом, относится к органическому остатку, заместителю или группе, содержащей одну или более функциональных групп с двойной связью (например, остаток $-\text{CH}=\text{CH}-$) или 1, 2, 3, 4, 5 или 6 или более, как правило, 1, 2 или 3 таких функциональных групп, более типично - одну такую функциональную группу, и в некоторых аспектах она может являться замещенной (т.е. является необязательно замещенной) арильным остатком или группой, такой как фенил, или может содержать неароматические связанные нормальные, вторичные, третичные или циклические атомы углерода, т.е. линейные, разветвленные, циклические или любую их комбинацию, как часть базового остатка, если алкенильный заместитель, остаток или группа не является винильным остатком (например, остатком $-\text{CH}=\text{CH}_2$). Алкенильный остаток, группа или заместитель, имеющий множество двойных связей, может иметь двойные связи, расположенные смежно (т.е. остаток 1,3-бутадиенил) или несмежно с одним или более промежуточными насыщенными атомами углерода или их комбинацией при условии, что циклическое, смежное расположение двойных связей не образует циклическую сопряженную систему из $4n+2$ электронов (т.е. не является ароматической).

Алкенильный остаток, группа или заместитель содержит по меньшей мере один sp^2 атом углерода, в котором атом углерода является бивалентным и соединен двойной связью с другим органическим остатком или структурой Маркуша, с которой он связан, или содержит по меньшей мере два sp^2 атома углерода, сопряженных друг с другом, где один из sp^2 атомов углерода является моновалентным и соединен одинарной связью с другим органическим остатком или структурой Маркуша, с которой он связан. Как правило, когда алкенил используют в качестве группы Маркуша (т.е. он является заместителем), алкенил соединен одинарной связью с формулой Маркуша или другим органическим остатком, с которым он соединен через sp^2 атом углерода алкеновой функциональной группы алкенильного остатка. В некоторых аспектах, если определен алкенильный остаток, молекулы включают молекулы, соответствующие любым из необязательно замещенных алкильных или карбоциклических групп, остатков или заместителей, представленных в настоящем описании, имеющих одну или более эндо-двойных связей, в которых sp^2 атом углерода является моновалентным, и моновалентные остатки, полученные при удалении атома водорода из sp^2 атома углерода родительского алкенового соединения. Такие моновалентные остатки, в качестве неограничивающих примеров, включают винил ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), аллил, 1-метилвинил, бутенил, изобутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, циклопентенил, 1-метил-циклопентенил, 1-гексенил, 3-гексенил и циклогексенил. В некоторых аспектах термин "алкенил" включает эти и/или другие линейные, циклические и разветвленные, только углерод-содержащие остатки, содержащие по меньшей мере одну функциональную группу с двойной связью, в которой один из sp^2 атомов углерода является моновалентным.

Количество атомов углерода в алкенильном остатке определяют по количеству sp^2 атомов углерода алкеновых функциональных групп, определяющих ее как алкенильный заместитель, и общему количеству смежных неароматических атомов углерода, присоединенных к каждому из этих sp^2 атомов углерода, не включая любой атом углерода из другого остатка или структуры Маркуша, для которой алкенильный остаток является вариабельной группой, и из любого необязательного заместителя к алкенильному остатку. Это количество находится в диапазоне от 1 до 50 или от 1 до 30, как правило, от 1 до 20 или от 1 до 12, более типично - от 1 до 8, от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода, если функциональная группа с двойной связью из алкенильного остатка соединена двойной связью со структурой Маркуша (например, $=\text{CH}_2$), или находится в диапазоне от 2 до 50, как правило, от 2 до 30, от 2 до 20 или от 2 до 12, более типично - от 2 до 8, от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода, если функциональная группа с двойной связью из алкенильного остатка связана одинарной связью со структурой Маркуша (например, $-\text{CH}=\text{CH}_2$). Например, термин " C_2 - C_8 -алкенил" означает алкенильный остаток, содержащий 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, где по меньшей мере два являются sp^2 атомами углерода, сопряженными друг с другом, при этом один из этих атомов углерода является моновалентным, и термин " C_2 - C_6 -алкенил" означает алкенильный остаток, содержащий 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, где по меньшей мере два являются sp^2 атомами углерода, сопряженными друг с другом, при этом один из этих атомов углерода является моновалентным. В некоторых аспектах, алкенильный заместитель или группа является C_2 - C_6 - или C_2 - C_4 -алкенильным остатком, имеющим только два sp^2 атома углерода, сопряженные друг с другом, при этом один из этих атомов углерода является моновалентным, и в других аспектах этот алкенильный остаток является незамещенным или замещенным 1-4 или более, как правило, 1-3, более типично - 1 или 2 независимо выбранными остатками, как представлено в настоящем описании, включая заместители, как определено в настоящем описании, в случае необязательных заместителей, за исключением, если иное не указано конкретно, алкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил и любой другой остаток таким образом, что замещенный алкенил отличается только количеством смежных неароматических атомов углерода относительно незамещенного алкенила, где замены могут находиться в любых смежных sp^2 атомах углерода и sp^3 атомах углерода алкенильного остатка, если они есть. Как правило, алкенильный заместитель является C_2 - C_6 - или C_2 - C_4 -алкенильным остатком, имеющим только два sp^2 атома углерода, сопряженных друг с другом. Если количество атомов углерода не указано, алкенильный остаток содержит от 2 до 8 атомов углерода.

В рамках изобретения термин "алкенилен" сам по себе или как часть другого термина, если не указано иначе или не подразумевается контекстом, относится к органическому остатку, заместителю или группе, содержащей один или более остатков с двойными связями, как описано выше для алкенила, имеет указанное количество атомов углерода и имеет два радикальных центра, полученных посредством удаления двух атомов водорода из того же или двух разных sp^2 атомов углерода алкеновой функциональной группы в родительском алкене. В некоторых аспектах алкениленовый остаток является остатком алкенильного радикала, как представлено в настоящем описании, в котором атом водорода удален из того же или другого sp^2 атома углерода функциональной группы с двойной связью в алкенильном радикале или из sp^2 атома углерода из другого остатка с двойной связью для получения бирадикала. Как правило, алкениленовые остатки включают бирадикалы, содержащие структуру $-C=C-$ или $-C=C-X^1-C=C-$, где X^1 отсутствует или является необязательно замещенным насыщенным алкиленом, как определено в настоящем описании, как правило, являющимся C_1 - C_6 -алкиленом, более типично, являющимся незамещенным. Количество атомов углерода в алкениленовом остатке определяется количеством sp^2 атомов углерода его алкеновых функциональных групп, определяющие его как алкениленовый остаток, и общим количеством смежных неароматических атомов углерода, присоединенных к каждому из sp^2 атомов углерода, не включая любые атомы углерода из другого остатка или структуры Маркуша, в которой алкенильный остаток присутствует в качестве переменной группы. Если не указано иначе, это количество находится в диапазоне от 2 до 50 или от 2 до 30, как правило, от 2 до 20 или от 2 до 12, более типично - от 2 до 8, от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода. Например, термин " C_2 - C_8 -алкенилен" означает алкениленовый остаток, содержащий 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, где по меньшей мере два являются sp^2 атомами углерода, среди которых один является бивалентным или оба являются моновалентными, сопряженными друг с другом, и термин " C_2 - C_6 -алкенилен" означает алкенильный остаток, содержащий 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, где по меньшей мере два являются sp^2 атомами углерода, где по меньшей мере два являются sp^2 атомами углерода, где один является бивалентным или оба являются моновалентными, сопряженными друг с другом. В некоторых аспектах алкениленовый остаток является C_2 - C_6 - или C_2 - C_4 -алкениленом, имеющим два sp^2 атома углерода, сопряженных друг с другом, где оба sp^2 атома углерода являются моновалентными и в некоторых аспектах являются незамещенными. Если количество атомов углерода не указано, алкениленовый остаток содержит от 2 до 8 атомов углерода и является незамещенным или замещенным тем же образом, как описано для алкенильного остатка.

В рамках изобретения термин "алкинил" сам по себе или как часть другого термина, если не указано иначе или не подразумевается контекстом, относится к органическому остатку, заместителю или группе, содержащей одну или более функциональных групп с тройной связью (например, остаток $-C\equiv C-$) или 1, 2, 3, 4, 5, или 6 или более, как правило, 1, 2 или 3 таких функциональных групп, более типично - одну такую функциональную группу, и в некоторых аспектах он может являться замещенным (т.е. является необязательно замещенным) арильным остатком, таким как фенил, или алкенильным остатком или связанными нормальными, вторичными, третичными или циклическими атомами углерода, т.е. линейными, разветвленными, циклическими или любой их комбинацией, если алкинильный заместитель, остаток или группа не является $-C\equiv CH$. Алкинильный остаток, группа или заместитель, содержащий множество тройных связей, может иметь тройные связи, расположенные смежно или несмежно с одним или более промежуточными насыщенными или ненасыщенными атомами углерода или их комбинацией, при условии, что циклическое, смежное расположение тройных связей не образует циклическую сопряженную систему $4n+2$ электронов (т.е. не является ароматическим).

Алкинильный остаток, группа или заместитель содержит по меньшей мере два sp атома углерода, где атомы углерода сопряжены друг с другом, и где один из sp атомов углерода соединен одинарной связью с другим органическим остатком или структурой Маркуша, с которой он связан. Если алкинил используют в качестве группы Маркуша (т.е. он является заместителем), алкинил соединен одинарной связью с формулой Маркуша или другим органическим остатком, с которым он связан через углерод с тройной связью (т.е. sp атом углерода) концевой алкиновой функциональной группы. В некоторых аспектах, если указан алкинильный остаток, группа или заместитель, молекула включает любую из необязательно замещенных алкильных или карбоциклических групп, остатков или заместителей, представленных в настоящем описании, содержащих одну или более эндо-тройных связей, и моновалентных остатков, полученных при удалении атома водорода их sp атома углерода родительского алкинового соединения. Такие моновалентные остатки, в качестве неограничивающих примеров, включают $-C\equiv CH$, и $-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv C-C1$ и $-C\equiv C-Ph$.

Количество атомов углерода в алкинильном заместителе определяют по количеству sp атомов углерода алкеновой функциональной группы, определяющему его как алкинильный заместитель, и общему количеству смежных неароматических атомов углерода, присоединенных к каждому из этих sp атомов углерода, не включая любой атом углерода из другого остатка или структуры Маркуша, для которой алкенильный остаток является переменной группой. Это количество может варьироваться в диапазоне от 2 до 50, как правило, от 2 до 30, от 2 до 20 или от 2 до 12, более типично - от 2 до 8, от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода, где функциональная группа с тройной связью соединена одинарной связью со струк-

турой Маркуша (например, $-\text{CH}=\text{CH}$). Например, термин " $\text{C}_2\text{-C}_8\text{-алкинил}$ " означает алкинильный остаток, содержащий 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, где по меньшей мере два являются sp атомами углерода, сопряженными друг с другом, при этом один из этих атомов углерода является моновалентным, и термин " $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкинил}$ " означает алкинильный остаток, содержащий 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, где по меньшей мере два являются sp атомами углерода, сопряженными друг с другом, при этом один из этих атомов углерода является моновалентным. В некоторых аспектах алкинильный заместитель или группа является $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-}$ или $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-алкинильным}$ остатком, имеющим два sp атома углерода, сопряженных друг с другом, при этом один из этих атомов углерода является моновалентным, и в других аспектах этот алкинильный остаток является незамещенным. Если количество атомов углерода не указано, алкинильный остаток, группа или заместитель имеет от 2 до 8 атомов углерода. Алкинильный остаток может являться замещенным или незамещенным таким же образом, как описано для алкенильного остатка, за исключением того, что замена в моновалентном sp атоме углерода недопустима.

В рамках изобретения термин "арил" сам по себе или как часть другого термина, если не указано иначе или не подразумевается контекстом, относится к органическому остатку, заместителю или группе, имеющей ароматическую или конденсированную ароматическую кольцевую систему без кольцевых гетероатомов, содержащую или состоящую из 1, 2, 3 или от 4 до 6 ароматических колец, каждое из которых является независимо незамещенным, более типично - 1 или 2 ароматических колец, каждое из которых является независимо незамещенным, где кольца состоят только из атомов углерода, участвующих в циклически сопряженной системе $4n+2$ электронов (правило Хюккеля), как правило, 6, 10 или 14 электронов, некоторые из которых могут дополнительно участвовать в экзоциклическом сопряжении с гетероатомом (кроссопряженные, например, хинон). Арильные заместители, остатки или группы, как правило, образованы шестью, восьмью, десятью или более смежными ароматическими атомами углерода до 24 атомов для включения $\text{C}_6\text{-C}_{24}\text{-арила}$, и в некоторых аспектах являются $\text{C}_6\text{-C}_{20}\text{-}$ или $\text{C}_6\text{-C}_{12}\text{-арилом}$. Арильные заместители, остатки или группы являются независимо замещенными и в некоторых аспектах являются незамещенными или замещенными 1, 2, 3 или более, как правило, 1 или 2, независимо выбранными заместителями, как определено в настоящем описании для алкила, алкенила, алкинила или другого остатка, представленного в настоящем описании, включая другой арил или гетероарил для образования биарила или гетеробиарила и других необязательных заместителей, как определено в настоящем описании. В других аспектах арилы являются $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-арилами}$, такими как фенил и нафталинил и фенантрил. Т.к. для ароматичности в нейтральном арильном остатке необходимо четное количество электронов, следует понимать, что указанный диапазон для этого остатка не будет включать молекулы с нечетным количеством ароматических атомов углерода. Когда арил используют в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), арил присоединяют к формуле Маркуша или другого органического остатка, с которым он связан через ароматический атом углерода арильной группы.

В рамках изобретения термин "гетероциклил" сам по себе или как часть другого термина, если не указано иначе или не подразумевается контекстом, относится к карбоциклилу, в котором один или более, но не все скелетные атомы углерода с присоединенными к ним атомами водорода в карбоциклической кольцевой системе заменяют независимо выбранными гетероатомами или гетероатомными остатками, независимо замещенными, если возможно, включая, в качестве неограничивающих примеров, N/NH, O, S, Se, B, Si и P, где два или более гетероатомов или гетероатомных остатков, как правило, 2, могут являться смежными друг с другом или разделенными одним или более атомами углерода в одной кольцевой системе, как правило, 1-3 атомами углерода. Эти гетероатомы или гетероатомные остатки, как правило, являются N/NH, O и S. Гетероциклил, как правило, содержит моновалентный скелетный атом углерода или моновалентный гетероатом или гетероатомный остаток и имеет всего от одного до десяти гетероатомов и/или гетероатомных остатков, как правило, всего от 1 до 5, или более типично - всего от 1 до 3, или 1, или 2, при условии, что не все скелетные атомы в любом из гетероциклических колец в гетероциклиле являются гетероатомами и/или гетероатомными остатками (т.е. по меньшей мере один атом углерода не заменен в каждом кольце, при этом по меньшей мере один атом заменен в одном из колец), где каждый гетероатом или гетероатомный остаток в кольцах независимо замещенный, если возможно, независимо выбран из группы, состоящей из N/NH, O и S, при условии, что любое кольцо содержит два смежных атома O или S. Примеры гетероциклилов и гетероариллов, в совокупности обозначаемых как гетероциклы, приведены в Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), в частности, главы 1, 3, 4, 6, 7 и 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, с 1950 года до настоящего времени), в частности, тома 13, 14, 16, 19 и 28; и J. Am. Chem. Soc. 1960, 82:5545-5473, в частности, 5566-5573).

Если гетероциклил используют в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо гетероциклила присоединяют к структуре Маркуша или другому остатку, с которым он связан через атом углерода или гетероатом этого гетероциклического кольца, где такое присоединение не приводит к нестабильной или недопустимой формальной степени окисления этого атома углерода или гетероатома. В этом контексте гетероциклил является моновалентным остатком, в котором гетероциклическое кольцо гетероциклической кольцевой системы, определяю-

щее ее как гетероцикл, является неароматическим, но его можно конденсировать с карбоциклическим, арильным или гетероарильным кольцом, и оно включает фенил-конденсированные (т.е. бензо) гетероциклические остатки.

Гетероцикл представляет собой C_3-C_{50} - или C_3-C_{30} -карбоцикл, как правило, C_3-C_{20} - или C_3-C_{12} -карбоцикл, более типично - C_3-C_8 - или C_3-C_6 -карбоцикл, где 1, 2 или 3 или более, но не все из атомов углерода циклоалкильной кольцевой системы, заменены вместе с присоединенными к ним атомами водорода, как правило, 1, 2, 3 или 4, более типично - 1 или 2, заменены гетероатомом или гетероатомным остатком, независимо выбранным из группы, состоящей из N/NH, O и S, необязательно замещенными, если возможно, и, таким образом, является C_3-C_{50} - или C_3-C_{30} -гетероциклом, как правило, C_3-C_{20} - или C_3-C_{12} -гетероциклом, более типично - C_3-C_6 - или C_5-C_6 -гетероциклом, где подстрочным индексом указано общее количество скелетных атомов (включая атомы углерода и гетероатомы) гетероциклических кольцевых систем гетероцикла. В некоторых аспектах гетероцикл содержит от 0 до 2 скелетных гетероатомов N, от 0 до 2 скелетных гетероатомов O или от 0 до 1 скелетного гетероатома S, необязательно замещенных, или некоторых их комбинаций, при условии, что по меньшей мере один из указанных гетероатомов присутствует в гетероциклической кольцевой системе гетероцикла. Гетероцикл может являться насыщенным или частично ненасыщенным и/или незамещенным или замещенным в скелетном атоме углерода остатком оксогруппы (=O), как в пирролидин-2-оне, и/или в скелетном гетероатоме с одним или двумя остатками оксогруппы, являющихся примерами гетероатомных необязательных заместителей, присутствующих таким образом, что они содержат окисленный гетероатом, в качестве неограничивающих примеров, -N(=O), -S(=O)- или -S(=O)₂-. Полностью насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл может являться замещенным или дополнительно замещенным алкилом, (гетеро)арилом, (гетеро)арилалкилом, алкенилом, алкинилом или другим остатком, как представлено в настоящем описании, включая необязательные заместители, как определено в настоящем описании, или комбинацию 2, 3 или более, как правило, 1 или 2 таких заместителей. В определенных аспектах гетероцикл выбран из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, морфолинила и пиперазинила.

В рамках изобретения термин "гетероцикло" сам по себе или как часть другого термина, если не указано иначе или не подразумевается контекстом, относится к гетероциклическому остатку, группе или заместителю, как определено выше, где атом водорода из моновалентного атома углерода, атом водорода из другого скелетного атома (атома углерода или атома азота, если последний присутствует) или электрон из скелетного атома азота, если возможно, удален, или электрон из кольцевого атома азота, еще не являющийся моновалентным, удален и заменен связью (т.е. является бивалентным). В некоторых аспектах замененный второй атом водорода является атомом водорода с моновалентного атома углерода родительского гетероцикла, таким образом, образующего спиро-атом углерода, что в некоторых случаях может приводить к прерыванию алкильного остатка этим карбоциклическим атомом углерода. В таких случаях спиро-атом углерода приписывают счету атомов углерода прерванного алкильного остатка, и счет скелетных атомов гетероциклической кольцевой системы с гетероциклом указывают как включенный в алкильный остаток.

В рамках изобретения термин "гетероарил" сам по себе или как часть другого термина, если не указано иначе или не подразумевается контекстом, относится к арильному остатку, группе или заместителю, как определено в настоящем описании, где один или более, но не все из ароматических атомов углерода ароматической кольцевой системы арила, заменяют гетероатомом. Гетероарил, как правило, содержит всего от одного до четырех скелетных гетероатомов в кольцах гетероарильной кольцевой системы, при условии, что не все скелетные атомы любой кольцевой системы в гетероариле являются гетероатомами, являющимися необязательно замещенными, если возможно, и содержат от 0 до 3 скелетных гетероатомов N, от 1 до 3 скелетных гетероатомов N или от 0 до 3 N скелетных гетероатомов, как правило, от 0 до 1 скелетного гетероатома O и/или от 0 до скелетного гетероатома 1 S, при условии наличия по меньшей мере одного скелетного гетероатома. Гетероарил может являться моноциклическим, бициклическим или полициклическим. Полициклический гетероарил, как правило, является C_5-C_{50} - или C_5-C_{30} -гетероарилом, более типично - C_5-C_{20} - или C_5-C_{12} -гетероарилом, бициклический гетероарил, как правило, является C_5-C_{10} -гетероарилом, и моноциклический гетероарил, как правило, является C_5-C_6 -гетероарилом, где подстрочным индексом указано общее количество скелетных атомов (включая атомы углерода и гетероатомы) ароматических кольцевых систем гетероарила. В некоторых аспектах гетероарил является бициклическим арильным остатком, где 1, 2, 3, 4 или более, как правило, 1, 2 или 3, из атомов углерода ароматических колец и присоединенные к ним атомы водорода родительского бициклического арильного остатка заменены независимо выбранными гетероатомами или гетероатомными остатками, или является моноциклическим арильным остатком, где 1, 2, 3 или более, как правило, 1 или 2, из атомов углерода ароматических колец и присоединенные к ним атомы водорода родительского моноциклического арильного остатка заменены независимо выбранным гетероатомом и/или гетероатомным остатком, где гетероатом или гетероатомный остаток является необязательно замещенным, если возможно, включая N/NH, O и S, при условии, что не все скелетные атомы любой ароматической кольцевой системы в родительском арильном остатке заменены гетероатомами и, более типично, кислородом (-O-), серой (-S-), азотом (=N-) или -NR-, являющимся гетероатомным остатком, таким образом, что гетероатом азота является обяза-

тельно замещенным, где R является -H, защитной группой азота или необязательно замещенным C₁-C₂₀-алкилом или является необязательно замещенным C₆-C₂₄-арилом или C₅-C₂₄-гетероарилом, образующими гетеробиарил. В других аспектах 1, 2 или 3 атома углерода ароматических колец и присоединенные к ним атомы водорода родительского арильного остатка заменены азотом, замещенным другим органическим остатком так, чтобы сохранить циклическую сопряженную систему. В других аспектах ароматический углеродный радикал родительского арильного остатка заменен ароматическим азотистым радикалом. В любом из этих аспектов гетероатом азота, серы или кислорода участвует в сопряженной системе посредством пи-связи со смежным атомом в кольцевой системе или неподеленной пары электронов на гетероатоме. В других аспектах гетероарил имеет структуру гетероциклила, как определено в настоящем описании, где кольцевая система ароматизирована.

Как правило, гетероарил является моноциклическим, в некоторых аспектах имеющим 5-членную или 6-членную гетероароматическую кольцевую систему. 5-членный гетероарил является моноциклическим C₅-гетероарилом, содержащим от 1 до 4 ароматических атомов углерода и необходимое количество ароматических гетероатомов в гетероароматической кольцевой системе. 6-членный гетероарил является моноциклическим C₆-гетероарилом, содержащим от 1 до 5 ароматических атомов углерода и необходимое количество ароматических гетероатомов в гетероароматической кольцевой системе. Гетероарилы, являющиеся 5-членными, содержат четыре, три, два или один ароматический гетероатом, и гетероарилы, являющиеся 6-членными, включают гетероарилы, содержащие пять, четыре, три, два или один ароматический гетероатом.

C₅-гетероарилы, также обозначаемые как 5-членный гетероарил, являются моновалентными остатками, полученными при удалении атома водорода со скелетного ароматического атома углерода или электрона со скелетного ароматического гетероатома, если возможно, из родительского ароматического гетероциклического соединения, которое в некоторых аспектах выбрано из группы, состоящей из пиррола, фурана, тиофена, оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазол, имидазола, пиразола, триазола и тетразола. В других аспектах родительский гетероцикл выбран из группы, состоящей из тиазола, имидазола, оксазола и триазола и, как правило, является тиазолом или оксазолом, более типично - тиазолом.

C₆-гетероарилы, являющиеся 6-членными, являются моновалентными остатками, полученными при удалении атома водорода с ароматического атома углерода или электрона с ароматическим гетероатомом, если возможно, из родительского ароматического гетероциклического соединения, которое в некоторых аспектах выбрано из группы, состоящей из пиридина, пиридазина, пиримидина и триазина. Гетероарил может быть замещен или дополнительно замещен алкилом, (гетеро)арилалкилом, алкенилом или алкинилом, или арилом или другим гетероарилом с образованием гетеробиарила, или другими остатками, как представлено в настоящем описании, включая необязательные заместители, как определено в настоящем описании, или комбинацией 2, 3 или более, как правило, 1 или 2 таких заместителей.

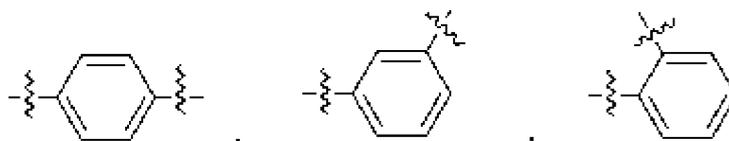
В рамках изобретения термин "5-членный азотсодержащий гетероарил" сам по себе или как часть другого термина, если не указано иначе или не подразумевается контекстом, относится к моновалентному 5-членному гетероароматическому остатку, содержащему по меньшей мере один атом азота в своей ароматической кольцевой системе, и, как правило, является моноциклическим гетероарилом или конденсирован с арилом или другой гетероарильной кольцевой системой, где 5-членный гетероароматический остаток содержит один или более других независимо выбранных гетероатомов и/или гетероатомных остатков, таких как N/NH, O или S, необязательно замещенными, если возможно. Примеры 5-членных гетероариленов включают 5-членные гетероарилены, в которых родительский гетероцикл является тиазолом, имидазолом, оксазолом и триазолом и, как правило, является тиазолом или оксазолом, более типично - тиазолом.

В рамках изобретения термин "арилалкил" или "гетероарилалкил" сам по себе или как часть другого термина относится к арильному или гетероарильному остатку, связанному с алкильным остатком, т.е. (арил)-алкил-, где алкильные и арильные группы являются такими, как описано выше. Как правило, арилалкил является (C₆-C₂₄-арил)-C₁-C₁₂-алкильным остатком, группой или заместителем, и гетероарилалкил является (C₅-C₂₄-гетероарил)-C₁-C₁₂-алкильным остатком, группой или заместителем. Если (гетеро)арилалкил используют в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), алкильный остаток (гетеро)арилалкила присоединяют к формуле Маркуша, с которой он связан через sp³ атом углерода его алкильного остатка. В некоторых аспектах арилалкил представляет собой (C₆-C₂₄-арил)-C₁-C₁₂ алкил- или (C₆-C₂₀-арил)-C₁-C₂₀-алкил-, как правило, (C₆-C₁₂-арил)-C₁-C₁₂-алкил- или (C₆-C₁₀-арил)-C₁-C₁₂-алкил-, более типично - (C₆-C₁₀-арил)-C₁-C₆ алкил-, включая, в качестве неограничивающих примеров, C₆H₅-CH₂-, C₆H₅-CH(CH₃)CH₂- и C₆H₅-CH₂-CH(CH₂CH₂CH₃)-. (Гетеро)арилалкил- может являться незамещенным или замещенным таким же образом, как описано для (гетеро)арильных и/или алкильных остатков. Необязательно замещенный алкильный остаток, как определено в настоящем описании, замещенный необязательно замещенным арилом, также является необязательно замещенным арилалкилом и, таким образом, попадает в описание необязательно замещенного алкила, если не указано иначе или не подразумевается контекстом.

В рамках изобретения термин "арилен" или "гетероарилен" сам по себе или как часть другого термина, если не указано иначе или не подразумевается контекстом, означает ароматический или гетероа-

роматический бирадикальный остаток, образующий две ковалентные связи (т.е. является бивалентным) в другом органическом остатке, связи в котором находятся в орто-, мета- или пара-конфигурации. Арилен и некоторые гетероарилены включают бивалентные молекулы, полученные посредством удаления атома водорода из родительского арильного или гетероарильного остатка, группы или заместителя, как определено в настоящем описании. Другие гетероарилены являются бивалентными молекулами, в которых атомы водорода удалены с двух разных ароматических атомов углерода родительского ароматического гетероцикла с образованием бирадикальной молекулы, или удален атом водорода из ароматического атома углерода или гетероатома и удален другой атом водорода или электрон из другого ароматического гетероатома из родительского ароматического гетероцикла с образованием бирадикальной молекулы, в которой один ароматический атом углерода и один ароматический гетероатом является моновалентным, или каждый из двух разных ароматических гетероатомов является моновалентным. Гетероарилен дополнительно включает гетероарилен, в котором гетероатомы и/или гетероатомные остатки заменяют один или более, но не все из ароматических атомов углерода родительского арилена.

Неограничивающими примерами ариленов, являющимися необязательно замещенными в остальных положениях, являются фенил-1,2-ен, фенил-1,3-ен и фенил-1,4-ен, представленные следующими структурами:



В рамках изобретения термин "5-членный азотсодержащий гетероарилен" сам по себе или как часть другого термина, если не указано иначе или не подразумевается контекстом, относится к бивалентному 5-членному гетероароматическому остатку, содержащему по меньшей мере один атом азота в своей ароматической кольцевой системе и, как правило, является моноциклическим гетероариленом или конденсирован с арилом или другой гетероарильной кольцевой системой, где 5-членный гетероароматический остаток может дополнительно содержать один или более других независимо выбранных гетероатомов и/или гетероатомных остатков, таких как N/NH, O или S, необязательно замещенных, если возможно. Примеры 5-членных гетероариленов включают гетероарилены, в которых родительский гетероцикл является тиазолом, имидазолом, оксазолом и триазолом и, как правило, является тиазолом или оксазолом, более типично -тиазолом.

В рамках изобретения термин "гетероалкил" сам по себе или в комбинации с другим термином, если не указано иначе или не подразумевается контекстом, относится к необязательно замещенному неразветвленному или разветвленному углеводороду, полностью насыщенному или имеющему от 1 до 3 степеней ненасыщенности и содержащему от 1 до 12 атомов углерода и от 1 до 6 гетероатомов, как правило, от 1 до 5 гетероатомов, более типично - один или два гетероатома или гетероатомных остатка, выбранных из группы, состоящей из O, N/NH, Si и S, необязательно замещенных, если возможно, и включает атом азота и серы, каждый из которых независимо необязательно окислен до N-оксида, сульфоксида или сульфона, или где один или более из атомов азота являются необязательно замещенными или четвертичными. Гетероатомы или гетероатомные остатки O, N/NH, S, и/или Si можно помещать в любое внутреннее положение гетероалкильной группы или в концевое положение необязательно замещенной алкильной группы гетероалкила. В некоторых аспектах гетероалкил является полностью насыщенным или имеет 1 степень ненасыщенности и содержит от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 2 гетероатомов, и в других аспектах этот гетероалкил является незамещенным. Неограничивающими примерами являются $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$ и $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. До двух гетероатомов могут являться последовательными, примером чего являются $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ и $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

Гетероалкил, как правило, обозначают по количеству смежных гетероатомов и неароматических атомов углерода, включающих смежные атомы углерода, присоединенные к гетероатомам, если не указано иначе или иное не следует из контекста. Таким образом, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ оба являются C_4 -гетероалкилами, и $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$ и $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ оба являются C_5 -гетероалкилами. Гетероалкил может являться незамещенным или замещенным (т.е. необязательно замещенным) по его гетероатому или гетероатомному компоненту любым из остатков, представленных в настоящем описании, включая необязательный заместитель, как определено в настоящем описании, и/или по его алкильному компоненту 1-4 или более, как правило, 1-3, или 1, или 2 независимо выбранными остатками, как представлено в настоящем описании, включая необязательные заместители, как определено в настоящем описании, за исключением алкила, (гетеро)арилалкила, алкенила, алкинила и другого гетероалкила, если конкретно не указано иначе.

Как определено в настоящем описании, аминокалкил является примером гетероалкила, в котором атом углерода алкильного остатка аминокалкила является моновалентным для присоединения к другому органическому остатку, с которым его связывают, но отличается по обозначению нумерации только ука-

занием количества смежных атомов углерода его алкильного остатка.

В рамках изобретения термин "гетероалкилен" сам по себе или в комбинации с другим термином, если не указано иначе или не подразумевается контекстом, означает бивалентную группу, полученную из гетероалкила (как указано выше) посредством удаления атома водорода или электрона гетероатома из родительского гетероалкила для получения бивалентного остатка, включая, в качестве неограничивающих примеров, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. В случае гетероалкилена, его гетероатомы могут являться внутренними или могут занимать любой или оба конца его необязательно замещенной алкиленовой цепи таким образом, что один или оба из этих гетероатомов являются моновалентными. Если гетероалкилен является компонентом линкерного звена, обе ориентации этого компонента в линкерном звене допустимы, если не указано иначе или иное не следует из контекста.

В рамках изобретения термин "аминоалкил" сам по себе или в комбинации с другим термином, если не указано иначе или не подразумевается контекстом, относится к остатку, группе или заместителю, имеющему основной азот, связанный с одним концом радикала алкиленового остатка, как определено выше, для получения первичного амина, в котором основной азот не является дополнительно замещенным, или для получения вторичного или третичного амина, в котором основной амин дополнительно замещен одним или двумя независимо выбранными необязательно замещенными C_1-C_{12} -алкильными остатками, соответственно, как описано выше. В некоторых аспектах каждый необязательно замещенный алкильный остаток независимо представляет собой C_1-C_8 -алкил или C_1-C_6 -алкил, и в других аспектах один или оба алкильных остатка являются незамещенными. В других аспектах основной азот аминоалкила вместе с азотистыми заместителями определяет необязательно замещенный C_3-C_8 -гетероцикл, содержащий основной азот в качестве скелетного атома, как правило, в форме азотсодержащего C_3-C_6 -или C_5-C_6 -гетероцикла, необязательно замещенного. Если аминоалкил используют в качестве переменной группы для структуры Маркуша, алкиленовый остаток аминоалкила присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан через sp^3 атом углерода этого остатка, который в некоторых аспектах представляет собой другой конец радикала указанного выше алкилена. Аминоалкил, как правило, обозначают по количеству смежных атомов углерода его алкиленового остатка. Таким образом, C_1 -аминоалкил включает, в качестве неограничивающих примеров, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и C_2 -аминоалкил включает, в качестве неограничивающих примеров, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

Термины "необязательно замещенный алкил", "необязательно замещенный алкенил", "необязательно замещенный алкинил", "необязательно замещенный арилалкил", "необязательно замещенный гетероцикл", "необязательно замещенный арил", "необязательно замещенный гетероарил", "необязательно замещенный гетероарилалкил" и подобные термины относятся к алкилу, алкенилу, алкинилу, арилалкилу, гетероциклу, арилу, гетероарилу, гетероарилалкилу или другому заместителю, остатку или группе, как определено или представлено в настоящем описании, где атомы водорода этого заместителя, остатка или группы необязательно заменены другими остатками или группами, или где алициклическая углеродная цепь, содержащая один из этих заместителей, остатков или групп, прервана заменой атомов углерода этой цепи другими остатками или группами. В некоторых аспектах алкеновая функциональная группа заменяет два смежных sp^3 атома углерода алкильного заместителя, при условии, что атом углерода радикала алкильного остатка не заменяют, таким образом, что необязательно замещенный алкил становится ненасыщенным алкильным заместителем.

Необязательные заместители, которыми замещают атомы водорода в любом из указанных выше заместителей, остатков или групп, независимо выбраны из группы, состоящей из C_6-C_{24} -арила, C_5-C_{24} -гетероарила, гидроксила, C_1-C_{20} -алкоксигруппы, C_6-C_{24} -арилоксигруппы, цианогруппы, галогена, нитрогруппы, C_1-C_{20} -фторалкоксигруппы и аминогруппы, включающей $-\text{NH}_2$ и моно-, ди- и три-замещенные аминогруппы и их защищенные производные, или выбраны из группы, состоящей из $-\text{X}$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}')(\text{R}^{\text{op}})$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_3$, $=\text{NR}'$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}')\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}')\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}')\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}')(\text{OR}^{\text{op}})$, $-\text{OP}(\text{OH})_3$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}')(\text{OR}^{\text{op}})$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{\text{op}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}'$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}'$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}')(\text{R}^{\text{op}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}')\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NR}')\text{N}(\text{R}')\text{R}^{\text{op}}$ и их солей, где каждый X независимо выбран из группы, состоящей из галогенов: $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ и $-\text{I}$; и где каждый R^{op} независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_{20} -алкила, C_2-C_{20} -алкенила, C_2-C_{20} -алкинила, C_6-C_{24} -арила, C_3-C_{24} -гетероцикла, C_5-C_{24} -гетероарила, защитной группы и остатка пролекарства, или два из R^{op} вместе с гетероатомом, с которым они оба соединены, определяют C_3-C_{24} -гетероцикл; и R' является атомом водорода или R^{op} , где R^{op} выбран из группы, состоящей из C_1-C_{20} -алкила, C_6-C_{24} -арила, C_3-C_{24} -гетероцикла, C_5-C_{24} -гетероарила и защитной группы.

Как правило, присутствующие необязательные заместители выбраны из группы, состоящей из $-\text{X}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{op}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{op}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{R}^{\text{op}})$, $-\text{NR}'(\text{R}^{\text{op}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_3$, $=\text{NH}$, $=\text{NR}^{\text{op}}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}')\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}')(\text{R}^{\text{op}})$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}')\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{C}(=\text{NR}')\text{N}(\text{R}')\text{R}^{\text{op}}$ и их солей, где каждый X независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{F}$ и $-\text{Cl}$, где R^{op} , как правило, выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 -алкила, C_6-C_{10} -арила, C_3-C_{10} -

гетероциклила, C₅-C₁₀-гетероарила и защитной группы; и R' независимо выбран из группы, как правило, состоящей из атома водорода, C₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила, C₃-C₁₀-гетероциклила, C₅-C₁₀-гетероарила и защитной группы, независимо выбранной из R^{оп}.

Более типично, присутствующие необязательные заместители выбраны из группы, состоящей из -X, -R^{оп}, -OH, -OR^{оп}, -NH₂, -NH(R^{оп}), -N(R^{оп})₂, -N(R^{оп})₃, -CX₃, -NO₂, -NHC(=O)H, -NHC(=O)R^{оп}, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{оп}, -C(=O)N(R^{оп})₂, -CO₂H, -CO₂R^{оп}, -C(=O)H, -C(=O)R^{оп}, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(R^{оп}), -C(=O)N(R^{оп})₂, -C(=NR')NH₂, -C(=NR')NH(R^{оп}), -C(=NR')N(R^{оп})₂, защитной группы и их солей, где каждый X является -F, где R^{оп} независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила, C₅-C₁₀-гетероарила и защитной группы; и R' выбран из группы, состоящей из атома водорода, C₁-C₆-алкила и защитной группы, независимо выбранной из R^{оп}.

В некоторых аспектах, присутствующий необязательный алкильный заместитель выбран из группы, состоящей из -NH₂, -NH(R^{оп}), -N(R^{оп})₂, -N(R^{оп})₃, -C(=NR')NH₂, -C(=NR')NH(R^{оп}) и -C(=NR')N(R^{оп})₂, где R' и R^{оп} являются такими, как определено для любой из указанных выше групп R' или R^{оп}. В некоторых из этих аспектов заместители R' и/или R^{оп} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой основную функциональную группу основного звена (BU), например, если R^{оп} независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода и C₁-C₆-алкила. Алкиленовые, карбоциклические, карбоциклические, арильные, ариленовые, гетероалкильные, гетероалкиленовые, гетероциклические, гетероарильные и гетероариленовые группы, как описано выше, являются схожим образом замещенными или являются незамещенными с исключениями, если они есть, описанными в определениях этих остатков.

В других аспектах присутствующий необязательный алкильный заместитель является необязательно замещенным C₆-C₁₀-ариллом или C₅-C₁₀-гетероариллом для определения необязательно замещенного (гетеро)арилалкила, как определено в настоящем описании, где алкильный компонент является насыщенным C₁-C₈-алкилом или ненасыщенным C₃-C₈-алкилом.

В рамках изобретения термин "необязательно замещенный гетероатом", если не указано иначе или не подразумевается контекстом, относится к гетероатому или гетероатомному остатку в функциональной группе или другом органическом остатке, в котором гетероатом или гетероатомный остаток не является дополнительно замещенным или является замещенным любым из указанных выше остатков, имеющих моновалентный атом углерода, включая, в качестве неограничивающих примеров, алкил, циклоалкил, алкенил, арил, гетероциклил, гетероарил, гетероалкил и (гетеро)арилалкил-, или окислен посредством замены одним или двумя заместителями =O. В некоторых аспектах термин "необязательно замещенный гетероатом" относится к ароматическому или неароматическому остатку -NH-, являющемуся незамещенным, или в котором атом водорода заменяют любым из указанных выше заместителей. В других аспектах термин "необязательно замещенный гетероатом" относится к ароматическому скелетному атому азота гетероарила, в котором электрон этого гетероатома заменяют любым из указанных выше заместителей. Для включения обоих из этих аспектов азотистый гетероатом или гетероатомный остаток иногда обозначают как необязательно замещенный N/NH.

Таким образом, в некоторых аспектах присутствующий необязательный заместитель атома азота выбран из группы, состоящей из C₁-C₂₀-алкила, C₂-C₂₀-алкенила, C₂-C₂₀-алкинила, C₆-C₂₄-арила, C₅-C₂₄-гетероарила, (C₆-C₂₄-арил)-C₁-C₂₀-алкила- и (C₅-C₂₄-гетероарил)-C₁-C₂₀-алкила-, необязательно замещенного, как эти термины определены в настоящем описании. В других аспектах присутствующие необязательные заместители атома азота независимо выбраны из группы, состоящей из C₁-C₁₂-алкила, C₂-C₁₂-алкенила, C₂-C₁₂-алкинила, C₆-C₂₄-арила, C₅-C₂₄-гетероарила, (C₆-C₂₄-арил)-C₁-C₁₂ алкила- и (C₅-C₂₄-гетероарил)-C₁-C₁₂-алкила-, необязательно замещенного, из группы, состоящей из C₁-C₈-алкила, C₂-C₈-алкенила, C₂-C₈-алкинила, C₆-C₁₀-арила, C₅-C₁₀-гетероарила, (C₆-C₁₀-арил)-C₁-C₈-алкила- и (C₅-C₁₀-гетероарил)-C₁-C₈-алкила-, или из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, C₆-C₁₀-арила, C₅-C₁₀-гетероарила, (C₆-C₁₀-арил)-C₁-C₆-алкила- и (C₅-C₁₀-гетероарил)-C₁-C₆ алкила-.

В некоторых аспектах присутствующим необязательным заместителем замещают атом углерода в ациклической углеродной цепи алкильного или алкиленового остатка, группы или заместителя для получения C₃-C₁₂-гетероалкила или C₃-C₁₂-гетероалкилена, и для этой цели его, как правило, выбирают из группы, состоящей из -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -OC(=O)NH- и -NHC(=O)O, необязательно замещенных, в которых -NH- является необязательно замещенным гетероатомным остатком, где замену осуществляют посредством замещения атома водорода независимо выбранным заместителем из группы, выше описанной для гетероатомных остатков.

В других аспектах, если переменная группа J/J' саморасщепляющегося спейсерного звена PAB или PAB-типа в саморасщепляющемся спейсерном звене, как описано в вариантах осуществления изобретения, является необязательно замещенным -NH-, атом азота так замещен посредством замены его атома водорода заместителем, что соответствующим образом сохраняет локализацию неподеленной пары электронов азота таким образом, что после расщепления связи W-J в линкерном звене, в котором W является пептидным расщепляемым звеном, становится возможным саморасщепление остатка PAB или PAB-типа саморасщепляющегося спейсерного звена, состоящего из этого необязательно замещенного

атом азота. В других аспектах, если переменная группа E' гликозидной связи между W и Y глюконоидного звена, как описано в вариантах осуществления изобретения, является необязательно замещенным остатком -NH-, атом азота, если он замещен, имеет присоединенный атом водорода, замещенный заместителем, соответствующим образом сохраняющим локализацию неподеленной пары электронов азота, при его участии в гликозидной связи так, чтобы сделать возможным саморасщепление остатка РАВ или РАВ-типа саморасщепляющегося спейсерного звена глюконоидного звена после расщепления гликозидной связи и предоставляет участок распознавания для расщепления гликозидазой таким образом, что расщепление эффективно конкурирует со спонтанным гидролизом этой связи. В глюконоидном звене J', являющийся участком присоединения к остальной части линкерного звена (LU), является -O-, -S- или необязательно замещенным NH, где связь между J' и остальной частью LU не подвергается ферментативному или неферментативному расщеплению в нормальных физиологических условиях или в непосредственной близости от аномальных клеток-мишеней.

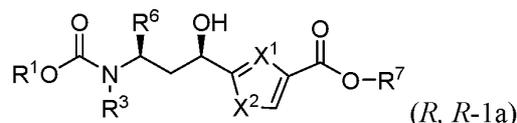
В рамках изобретения термин "амид", если не указано иначе или не подразумевается контекстом, относится к остатку, имеющему необязательно замещенную функциональную группу, имеющую структуру $R-C(=O)N(R^c)$ - или $-C(=O)N(R^c)_2$, в которой ни один другой гетероатом не присоединен напрямую к атому углерода карбонила, и где каждый R^c независимо представляет собой атом водорода, защитную группу или независимо выбранный органический остаток, и R является атомом водорода или органическим остатком, где органический остаток независимо выбран из R^c , является таким, как представлено в настоящем описании для органического остатка, связанного со сложноэфирной функциональной группой (например, $R-C(=O)N(R^c)$ -органический остаток или органический остаток- $-C(=O)N(R^c)_2$), или является таким, как представлено в настоящем описании для необязательно замещенной алкильной группы. Если амид упомянут как заместитель или переменная группа структуры Маркуша или другого органического остатка, с которым он связан, атом азота амида или атом углерода карбонила амидной функциональной группы связан со структурой или другим органическим остатком. Амиды, как правило, получают посредством конденсации кислого хлорида, такого как хлорангидрид, с молекулой, содержащей первичный или вторичный амин. Альтернативно, используют реакции сопряжения амидов, хорошо известные в области пептидного синтеза, которые в некоторых аспектах проходят через активированный сложный эфир молекулы, содержащей карбоновую кислоту. Примеры получения амидных связей способами сопряжения пептидов приведены в Benoiton (2006) "Chemistry of peptide synthesis", CRC Press; Bodansky (1988) "Peptide synthesis: A practical textbook" Springer-Verlag; Frinkin, M. et al. "Peptide synthesis" Ann. Rev. Biochem. (1974) 43: 419-443. Реагенты, используемые в получении активированных карбоновых кислот, приведены в Han, et al. "Recent development of peptide coupling agents in organic synthesis" Tet. (2004) 60: 2447-2476.

Таким образом, в некоторых аспектах амиды получают посредством реакции карбоновой кислоты с амином в присутствии связывающего средства. В рамках изобретения термин "в присутствии связывающего средства" включает приведение карбоновой кислоты в контакт со связывающим средством и, таким образом, превращение кислоты в ее активированное производное, такое как активированный сложный эфир или смешанный ангидрид, с выделением полученного активированного производного кислоты или без него, до или одновременно с приведением полученного активированного производного в контакт с амином. В некоторых случаях, активированное производное получают *in situ*. В других случаях активированное производное можно выделять для удаления каких-либо нежелательных примесей.

В рамках изобретения термин "карбамат" означает заместитель, остаток или группу, содержащую необязательно замещенную карбаматную функциональную группу со структурой, представленной $-O-C(=O)N(R^c)$ - или $-O-C(=O)N(R^c)_2$, или $-O-C(=O)NH$ (необязательно замещенный алкил)-, или $-O-C(=O)N$ (необязательно замещенный алкил) $_2$, в которой независимо выбранные необязательно замещенные алкилы являются примерами заместителей-карбаматных функциональных групп и, как правило, представляют собой C_1 - C_{12} -алкил или C_1 - C_8 -алкил, необязательно замещенный, более типично - C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный, где каждый R^c является независимо выбранным, где независимо выбранный R^c является атомом водорода, защитной группой или органическим остатком, где органический остаток является таким, как представлено в настоящем описании для органического остатка, связанного со сложноэфирной функциональной группой (например, $-O-C(=O)N(R^c)$ -органический остаток или органический остаток- $-O-C(=O)N(R^c)_2$), или является таким, как представлено в настоящем описании для необязательно замещенной алкильной группы. Как правило, карбаматные группы дополнительно состоят из органического остатка, независимо выбранного из R^c , где органический остаток является таким, как представлено в настоящем описании для органического остатка, связанного со сложноэфирной функциональной группой, например, органический остаток- $-O-C(=O)-O-$, связанный через структуру $-O-C(=O)-N(R^c)$ -, где получаемая структура имеет формулу органический остаток- $-O-C(=O)-N(R^c)$ - или $-O-C(=O)-N(R^c)$ -органический остаток. Если карбамат упомянут как заместитель или переменная группа структуры Маркуша или другого органического остатка, с которым он связан, моновалентный кислород (O-связанный) или азот (N-связанный) карбаматной функциональной группы присоединен к формуле Маркуша или другому органическому остатку. Связь карбаматного заместителя указана конкретно (N- или O-связанный) или предусмотрена контекстом, в котором упомянут этот заместитель.

О-связанные карбаматы, представленные в настоящем описании, являются примерами моновалентных О-связанных заместителей.

Настоящее изобретение относится к способу получения композиции, содержащей соединение формулы (R, R)-1a:



или его соль,

где

X¹ является =N-; и

X² является S, O, или N(R^{X2})-, или

X¹ является =C(R^{X1})-; и

X² является NR^{X2},

где R^{X1} и R^{X2} независимо выбраны из группы, состоящей из -H, -CH₃ или -CH₂CH₃;

R¹ является фенилом, трет-бутилом, 9-флуоренилом или аллилом, каждый из которых необязательно является замещенным;

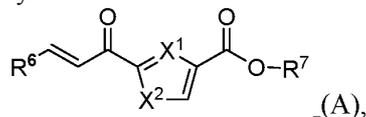
R³ является необязательно замещенным насыщенным C₁-C₆-алкилом, необязательно замещенным C₃-C₆-алкенилом, необязательно замещенным C₃-C₆-алкинилом или необязательно замещенным C₃-C₈-гетероалкилом;

R⁶ является насыщенным C₁-C₆-алкилом; и

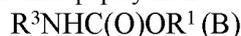
R⁷ является необязательно замещенным насыщенным C₁-C₂₀-алкилом, необязательно замещенным C₃-C₂₀-гетероалкилом, необязательно замещенным C₂-C₂₀-алкенилом, необязательно замещенным C₃-C₂₀-гетероалкенилом, необязательно замещенным C₂-C₂₀-алкинилом, необязательно замещенным C₃-C₂₀-гетероалкинилом, необязательно замещенным C₆-C₂₄-арилом, необязательно замещенным C₅-C₂₄-гетероарилом, необязательно замещенным C₃-C₂₀-гетероциклилом;

где способ, включает стадию:

(a) приведения соединения формулы A:



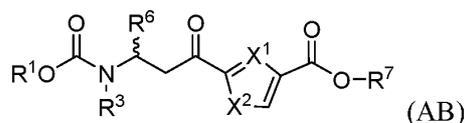
в контакт с карбамат-анионом соединения формулы B:



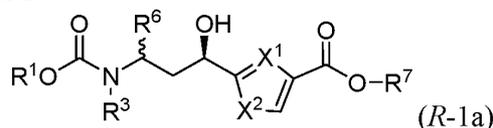
в подходящем полярном, апротонном растворителе,

где противоион карбаматного аниона формулы B представляет собой монокатион металла группы 1;

(b) гашения реакционной смеси указанного сопряженного присоединения кислотой Бренстеда для получения смеси оптических изомеров промежуточных соединений тубувалина или его соли, или композиции, содержащей эту смесь, где смесь оптических изомеров представлена формулой AB:

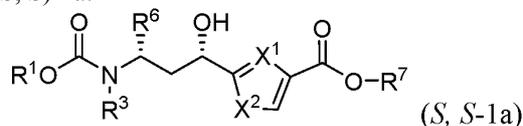


(c) приведения смеси оптических изомеров в контакт с подходящим хиральным восстановителем для получения композиции, содержащей эквимольную смесь диастереомеров, где диастереомерная смесь представлена формулой R-1a:



где композиция дополнительно содержит эквимольную смесь оптических примесей, являющихся энантиомерами диастереомеров;

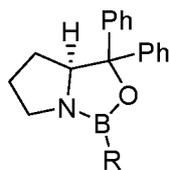
(c') отделения диастереомеров от композиции диастереомерной смеси формулы R-1a для получения композиции, содержащей соединения формулы (R, R)-1a в качестве преобладающего оптического изомера и соединения формулы (S, S)-1a:



или его соли, в качестве основной оптической примеси,

где переменные группы в формуле A, формуле B, формуле AB, формуле R-1a и формуле (S, S)-1a

имеют значения, которые указаны для формулы (R, R)-1a; где: подходящий хиральный восстановитель имеет структуру



где R представляет собой -H или C₁-C₆ насыщенный алкил;

C₃-C₂₀ гетероцикл относится к карбоциклилу, в котором один или несколько, но не все, скелетные атомы углерода с присоединенными к ним атомами водорода внутри карбоциклической кольцевой системы заменены независимо атомами, выбранными из N/NH, O или S;

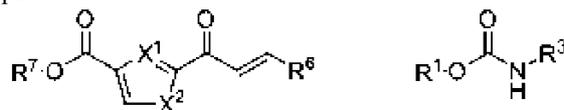
C₅-C₂₄ гетероарил относится к арильной группе, в которой один или несколько, но не все, ароматические атомы углерода ароматической кольцевой системы арильной группы заменены независимо атомами, выбранными из N/NH, O или S;

C₃-C₈ гетероалкил или C₃-C₂₀ гетероалкил относится к полностью насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 1 до 6 гетероатомов, независимо выбранных из N/NH, O или S; и указание "необязательно замещенный" относится к замене в указанной группе одного или нескольких атомов водорода на группу, выбранной из группы, состоящей из C₆-C₂₄ арила, C₅-C₂₄ гетероарила, гидроксила, C₁-C₂₀ алкокси, C₆-C₂₄ арилокси, циано, галогена, нитро, C₁-C₂₀ фторалкокси и amino, где amino включает -NH₂ и моно, ди- и тризамещенные аминоксипы:

В предпочтительном варианте изобретение относится к способу где оптическая чистота композиции со стадии (с') сохраняется в композиции, полученной на стадии (с);

В предпочтительном варианте изобретение относится к способу, где указанную стадию (с') разделения осуществляют посредством флэш-хроматографии на силикагеле;

В предпочтительном варианте изобретение относится к способу, где соединение А и соединение В на стадии (а) имеют структуры:



соответственно, где,

R¹ является трет-бутилом; и

R³ является -CH₃ или -CH₂CH₂CH₃;

R⁶ является -CH(CH₃)₂; и

R⁷ является -CH₃ или -CH₂CH₃,

в частности, соединение А и соединение В имеют структуры;

В предпочтительном варианте изобретение относится к способу, где карбамат-анион получают посредством приведения соединения формулы В в подходящем полярном, апротонном растворителе при температуре от -20°C до -40°C в контакт с пространственно-затрудненным основанием, эффективным для депротонирования карбаматной функциональной группы соединения формулы В;

В предпочтительном варианте изобретение относится к способу, где пространственно-затрудненное основание является бис(триметилсилил)амидом калия (KHMDS), и полярным, апротонным растворителем является тетрагидрофуран (THF);

В предпочтительном варианте изобретение относится к способу, где подходящий полярный, апротонный растворитель для получения карбамат-аниона является тем же, что используют для осуществления аза-реакции сопряженного присоединения Михаэля на стадии (а);

В предпочтительном варианте изобретение относится к способу, где стадию (а) осуществляют посредством добавления раствора промежуточного соединения тубувалина формулы А к раствору аниона соединения формулы В при поддержании температуры реакции от -20°C до -40°C, где оба раствора находятся в одном и том же подходящем полярном, апротонном растворителе;

В предпочтительном варианте изобретение относится к способу, где подходящий полярный, апротонный растворитель является диэтиловым простым эфиром, тетрагидрофураном (THF) или диоксаном или смесью двух или трех из этих растворителей, в частности, THF;

В предпочтительном варианте изобретение относится к способу, где стадию

(b) гашения осуществляют посредством добавления 50% АсОН/воды в реакционную смесь на стадии (а);

В предпочтительном варианте изобретение относится к способу, где хиральный восстановитель является хиральным оксаборолидином, полученным посредством приведения ВН₃-SMe₂ в тетрагидрофуране (THF) в контакт с подходящим хиральным лигандом, в частности, с (S)-(-)-2-(дифенилгидрокси)метилпирролидином ((S)-(-)-CBS);

В предпочтительном варианте изобретение относится к способу, где стадию

(с) осуществляют в слабо координирующем полярном, апротонном растворителе посредством смешивания раствора $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ с раствором лиганда (S)-(-)-2-(дифенилгидроксиэтил)пирролидин при температуре от -10°C до 4°C с последующим перемешиванием в течение от 5 мин до 30 мин для образования желаемого хирального восстановителя, затем охлаждением хирального восстановителя до температуры от -20°C до -50°C , после чего добавляют раствор смеси формулы АВ, одновременно поддерживая температуру хирального восстановителя на уровне исходной, с последующим перемешиванием полученной реакционной смеси до практически полного расхода смеси формулы АВ; и

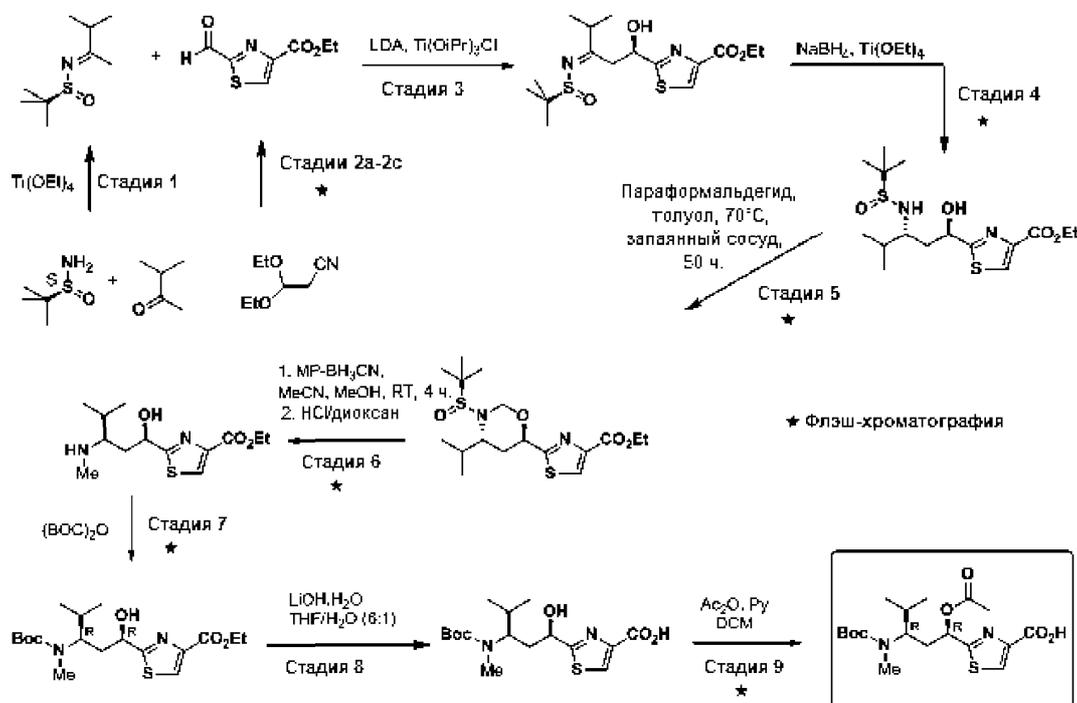
В предпочтительном варианте изобретение относится к способу, где стадию (с) осуществляют в тетрагидрофуране (THF) посредством смешивания раствора $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ с раствором лиганда (S)-(-)-2-(дифенилгидроксиэтил)пирролидина в молярном избытке от 5% до 10% при температуре от -4°C до 0°C с последующим перемешиванием в течение от 5 до 30 минут для образования желаемого хирального восстановителя, а затем охлаждением хирального восстановителя до -40°C , после чего добавляют раствор смеси формулы АВ, одновременно поддерживая температуру хирального восстановителя на уровне исходной, с последующим перемешиванием полученной реакционной смеси до практически полного расхода смеси формулы АВ.

Примеры

Общие схемы реакций.

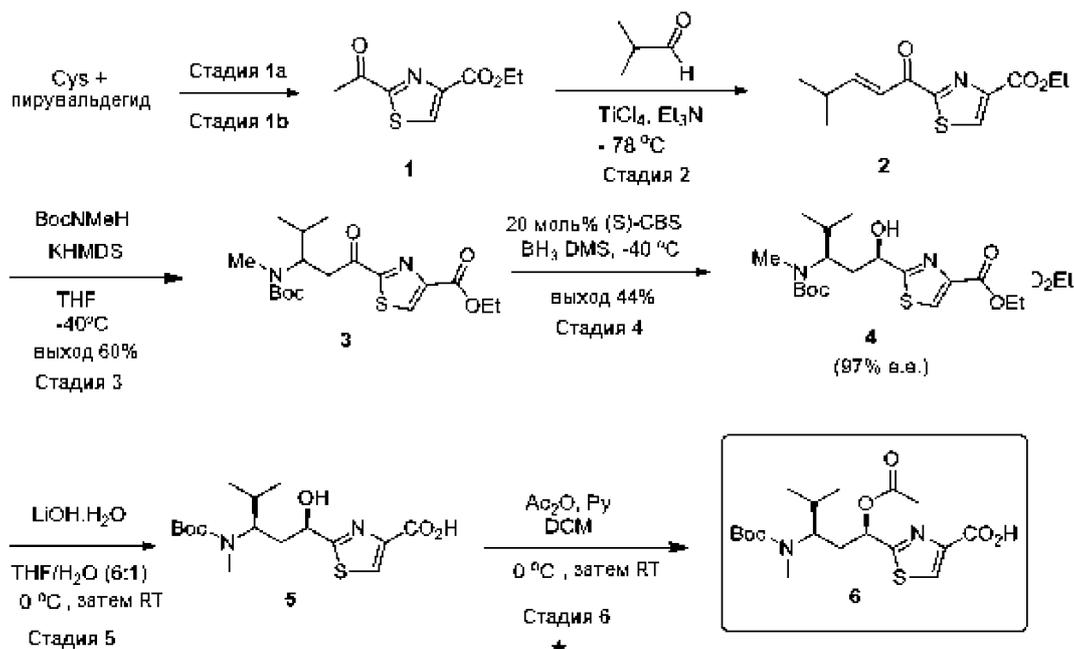
Начиная с коммерчески доступных материалов, получение ВОС-защищенного тубувалина описано в литературе, и путь по настоящему изобретению, включающий катализируемую переходным металлом (II) аза-реакцию Михаэля, показан на схемах 1 и 2, соответственно.

Схема 1. Получение ВОС-защищенного тубувалина на основе литературы:



Последовательность реакций на схеме 1 до стадии 6 для получения этилового сложного эфира дезацетил-тубувалина описана в Ellman et al. *J. Org. Chem.* (2008) 73: 4326-4396, в случае которой исходный материал этил-2-формилтиазол-4-карбоксилат для стадии 3 получают за 3 стадии (стадии 2a-2c) из коммерчески доступных диэтоксиацетонитрила и 3-бромпирувата (общий выход 78%), как описано в Ellman et al. *J. Amer. Chem. Soc.* (2006) 128: 16018-16019, с использованием способа из Inami, K. and Shiba, T. *Bull. Chem. Soc. (Jpn)* (1985) 58: 352-360. Для получения этого тиазолового промежуточного соединения необходима флэш-хроматография для очистки промежуточного соединения этил-2-(диэтоксиметил)-4-тиазолкарбоксилата. Затем для получения этил-2-((1R, 3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)-амино)-1-гидрокси-4-метилпентил)тиазол-4-карбоксилата (ВОС-защищенного тубувалина) необходима ВОС-защита вторичного амина этилового сложного эфира дезацетил-тубувалина, полученного на стадии 6, с последующим гидролизом этилового сложного эфира и ацилированием гидроксильной группы (стадии 7-9). Таким образом, для схемы 1 необходимо 10 стадий от коммерчески доступного материала до получения ВОС-защищенного тубувалина.

Схема 2. Получение ВОС-защищенного соединения тубувалина с помощью аза-реакции сопряженного присоединения Михаэля без переходных металлов с использованием N-алкил-карбамат-аниона.



Промежуточное соединение этил-(E)-2-(4-метилпент-2-еноил)тиазол-4-карбоксилат (2) получали посредством конденсации изобутиральдегида с этил-2-ацетилтиазол-4-карбоксилатом (1) на стадии 2 схемы 2 способом из Zanda et al. *Angew. Chem. Int'l. Ed.* (2007) 46: 3526-3529. Тиазоловый исходный материал получали за 2 стадии (стадии 1a и 1b), начиная с цистеина и пирувальдегида (общий выход 52%), как описано в Zanda et al. Таким образом, схема 2 включала 7 стадий от коммерчески доступного материала, отличающихся от 10 стадий, необходимых для схемы 1.

Аза-реакция сопряженного присоединения Михаэля карбамат-аниона Boc-NHMe к соединению 2 на стадии 3 схемы 2 приводила к получению рацемического этил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)-(метил)амино)4-метилпентаноил)тиазол-4-карбоксилата (3). При хиральном восстановлении кетона на стадии 4 схемы 2 соединения 3 и последующего удаления нежелательного диастереомера посредством флэш-хроматографии получали диастереомерный спирт этил-2-((1R, 3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)-амино)-1-гидрокси-4-метилпентил)тиазол-4-карбоксилат (4). В отличие от этого, желательный (R, R)-диастереомер со стадии 6 схемы 1 получали с использованием (S)-сульфооксида со стадии 1 в качестве хирального вспомогательного средства, которое необходимо использовать в стехиометрическом количестве.

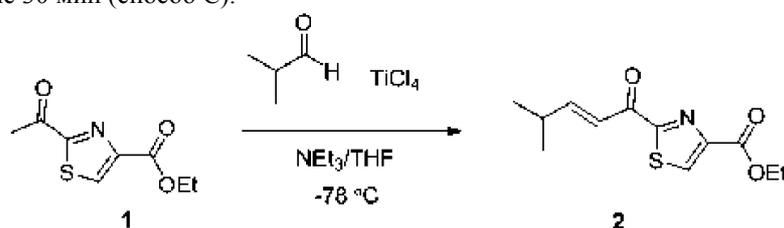
Получение хирального лиганда (S)-CBS, являющегося (S)-(-)-2-(дифенилгидрокси)метилпирролидином, и его использование в комбинации с $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ для стереоселективного восстановления кетонов описаны в Corey et al. *J. Amer. Chem. Soc.* (1987), 109: 5551-5553. Этот и другие хиральные лиганды, подходящие для стереоселективного восстановления в схеме 2 для получения аналогов тубувалина, дополнительно описаны в Corey et al. *Angew. Chem, Int'l. Ed.* (1998) 37: 1986-2012.

Общий выход этилового сложного эфира дезацетил-тубувалина со стадии 6 схемы 1 составлял 40%; однако, масштаб реакции являлся таким, что получали лишь приблизительно 150 мг. Масштабирование до граммов оказалось более проблематичным, т.к. для реакции в запаянной пробирке необходимо 12 дней при 85°C (выход 77%). Попытки ускорить время реакции, чтобы соответствовать производственным требованиям за счет увеличения температуры (125°C , 60 ч.) оказались безуспешными из-за значительного снижения выхода (41%). Кроме того, попытки защитить вторичный амин, чтобы сделать возможным ацетилирование так, чтобы получить Boc -защищенный тубувалин, привели к разочарывающему выходу 55%.

Помимо затруднительной реакции в запаянной пробирке, наибольшая утрата материала в схеме 1 происходила, как указано выше, во время Boc -защиты промежуточного соединения этил-2-((1R,3R)-1-гидрокси-4-метил-3-(метиламино)пентил)тиазол-4-карбоксилата (этилового сложного эфира дезацетил-тубувалина) на стадии 7. Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагают, что такая обширная потеря на поздних стадиях в последовательности реакций при внесении защитной группы Boc , которая должна быть основной стадией защиты, является результатом ретро-аза-реакции Михаэля. Эта аза-реакция Михаэля в прямом направлении, как показано на стадии 2 схемы 2, делает возможным прямое встраивание Boc -защищенного метиламино-остатка на ранних стадиях последовательности реакций. Хотя имело место неполное превращение (E)-2-(4-метилпент-2-еноил)тиазол-4-карбоксилата в рац-этил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)4-метилпентаноил)тиазол-4-карбоксилат на стадии 3, потеря материала происходила на более ранних стадиях более короткой последовательности реакций таким образом, что общий выход этил-2-((1R, 3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-1-гидрокси-4-

метилпентил)тиазол-4-карбоксилата (BOC-защищенного тубувалина), полученного по схеме 2, составлял 15,9% по сравнению с 5,3% в схеме 2 при осуществлении в миллиграммовом масштабе. Кроме того, в дополнение к неспособности масштабировать реакцию в запаянной пробирке в схеме 1 и потере материала во время BOC-защиты, схема 2 также является непрактичной с точки зрения производства, т.к. требуется всего 7 хроматографических очисток.

Общая информация. Все коммерчески доступные безводные растворители использовали без дополнительной очистки. Хроматографию на силикагеле осуществляли с помощью системы CombiFlash Rf+. Все коммерчески доступные безводные растворители использовали без дополнительной очистки. Хроматографию на силикагеле осуществляли с помощью системы CombiFlash Rf+. Аналитическую ВЭЖХ осуществляли с помощью Agilent 1200 ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex Kinetex XB-C18 RP (150x4,5 мм, 2,6 мкм), PN:00F-4496-E0, при температуре окружающей среды с детекцией при 240 нм, элюцией (1,0 мл/мин) с линейным градиентом от 5% до 95% ацетонитрила/воды (0,1% муравьиной кислоты) в течение 35 мин (способ А) или элюцией с линейным градиентом от 25% до 90% ацетонитрила/воды (0,1% муравьиной кислоты) в течение 15 мин (способ В). Хиральную аналитическую хроматографию осуществляли с помощью Agilent 1260 ВЭЖХ с использованием хиральной колонки CHIRAL-PAK IB-3 (4,6x150 мм, 3 мкм) при температуре окружающей среды с детекцией при 220 нм, элюцией (скорость потока=1,0 мл/мин) с изократическим градиентом 60:40 вода: ацетонитрил (0,1% муравьиной кислоты) в течение 30 мин (способ С).



Пример 1. Этил-(Е)-2-(4-метилпент-2-еноил)тиазол-4-карбоксилат.

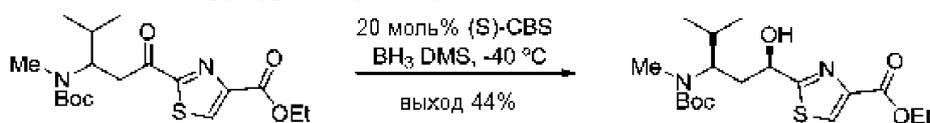
К раствору этил-2-ацетилтиазол-4-карбоксилата (1, 11,6 г, 58,2 ммоль) в сухом THF (200 мл) медленно добавляли 1 Н раствор $TiCl_4$ в толуоле (128 мл, 128 ммоль) при $0^\circ C$. Смесь перемешивали в течение 30 мин при $0^\circ C$. Раствор охлаждали до $-78^\circ C$. Чистый Et_3N (18 мл, 535 ммоль) добавляли по каплям при $-78^\circ C$. Перемешивание продолжали в течение 10 мин при $-78^\circ C$. По каплям добавляли изобутиральдегид (6,5 мл, 2,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при $-78^\circ C$, после чего раствору позволяли нагреться до комнатной температуры. Реакцию гасили с помощью 50% насыщ. водного раствора NH_4Cl , а затем $EtOAc$. Водную фазу экстрагировали пять раз с использованием $EtOAc$. Собранные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии, получая 9,2 г титального соединения (2, практический выход 63%) в виде желтого масла. 1H ЯМР соответствует описанному в литературе (J. Org. Chem.2016, 81, 10302-10320), MS [M+H] $m/z=254,0598$ (найдено).



Пример 2. Этил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)4-метилпентаноил)тиазол-4-карбоксилат.

К раствору 13,4 мл трет-бутилметилкарбамата (102,9 ммоль, 200 моль%) в 200 мл THF при $-40^\circ C$ по каплям добавляли 100 мл KHMDS (1M в THF, 102,9 ммоль, 200 моль%). К реакционному раствору по каплям добавляли 13 г этил-(Е)-2-(4-метилпент-2-еноил)тиазол-4-карбоксилата (2, 51,4 ммоль, 100 моль%) в 100 мл THF при $-40^\circ C$. Затем реакционную смесь перемешивали еще в течение 2 ч. при $-40^\circ C$. Затем раствор гасили с использованием 52 мл 50% $AcOH/H_2O$ и нагревали до RT. К гашеной реакционной смеси добавляли воду. Отделенный органический слой собирали, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат выпаривали в вакууме для получения 11,8 г титального соединения.

1H ЯМР соответствовал структуре. MS [M+Na] $m/z=407,1250$ (найдено). ВЭЖХ (способ В): $t_R=11,7$ мин.



Пример 3. Этил-2-((1R,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-1-гидрокси-4-метилпентил)тиазол-4-карбоксилат.

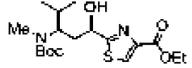
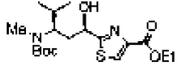
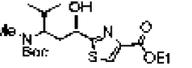
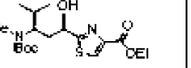
К раствору катализатора (S)-CBS (1,0 M в THF, 3,74 мл, 3,74 ммоль) в THF (130 мл) добавляли BH_3SMe_2 (2,0 M в THF, 9,85 мл, 19,68 ммоль) при $0^\circ C$. После перемешивания в течение 10 мин получен-

ную реакционную смесь охлаждали до -40°C , после чего добавляли раствор этил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпентаноил)тиазол-4-карбоксилата (7,2 г, 18,75 ммоль) в THF (65 мл) с последующим перемешиванием в течение 18 ч., при этом температуре позволяли постепенно повышаться до комнатной температуры. Затем реакцию гасили MeOH (130 мл) и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии, получая 3,27 г (практический выход 44%, 97,3% e.e.) титульного (1R,3R)-диастереомера в виде масла. MS $[\text{M}+\text{Na}] m/z=409,1461$ (найдено), что также соответствовало (1R,3S)-диастереомеру в очищенной форме. Оптическая характеристика этих двух диастереомеров посредством хиральной хроматографии и вращения плоскости поляризации света являлась следующей.

ВЭЖХ (способ C): t_{R} (1R,3R) = 17,2 мин, $[\alpha]_{\text{D}}^{21,6}$ (c=10, MeCN) -7,7 град.; t_{R} (1R,3S) = 7,7 мин (способ C), $[\alpha]_{\text{D}}^{21,6}$ (c=10, MeCN) +37,3 град.

Процентные количества титульного соединения, (1R,3R)-BOC-дезацетил-Tuv-OEt, и его оптических изомеров до и после флэш-хроматографии приведены в таблице 2 ниже.

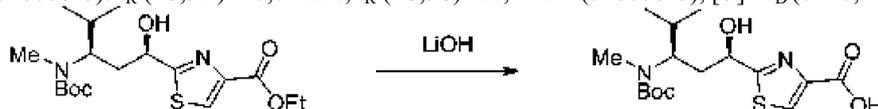
Таблица 2

Относительные (%) количества оптических изомеров BOC-дезацетил-Tuv-OEt				
	 (1R,3R)	 (1S,3S)	 (1S,3R)	 (1R,3S)
Неочищенный материал	49,35	0,675	0,675	49,35
Очищенный материал	98,65	1,35	0	0

(1R,3R)-BOC-дезацетил-Tuv-OEt, полученный посредством удлинения ранее описанного стереоселективного пути (J. Org. Chem. 2008, 73: 4362-4369), идентичен по результатам аналитической хиральной хроматографии основному выделенному оптическому изомеру, приведенному в табл. 2, как и спектры $^1\text{H-NMR}$.

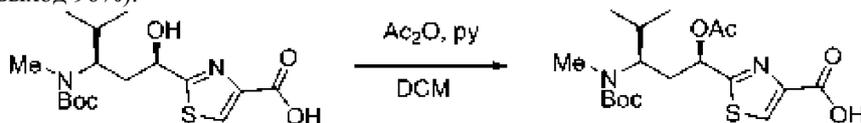
Для оптической характеристики двух минорных оптических примесей из табл. 2, найденных в неочищенном продукте, этил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпентаноил)-тиазол-4-карбоксилат восстанавливали с использованием катализатора (R)-CBS для получения этих соединений в качестве основных оптических продуктов. Оптическая характеристика этих двух разделенных диастереомеров после удаления соответствующих энантиомеров являлась следующей:

ВЭЖХ (способ C): t_{R} (1S,3R) = 7,7 мин.; t_{R} (1S,3S)=12,1 мин (способ C), $[\alpha]_{\text{D}}^{21,9}$ (c=10, MeCN)+7,6 град.



Пример 4. 2-((1R,3R)-3-((трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино)-1-гидрокси-4-метилпентил)тиазол-4-карбоновая кислота.

К раствору этил-2-((1R,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-1-гидрокси-4-метилпентил)тиазол-4-карбоксилата (1,4 г, 3,7 ммоль) в THF (26 мл) добавляли раствор моногидрата LiOH (0,19 г, 4,4 ммоль) в воде (5 мл) при 0°C . Полученный реакционный раствор постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 16 ч. с последующим гашением насыщенным KHSO_4 и разведением EtOAc. Собирали органическую фазу и остальную водную фазу два раза экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, а затем сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали для получения неочищенного титульного соединения (1,3 г, практический выход 96%).



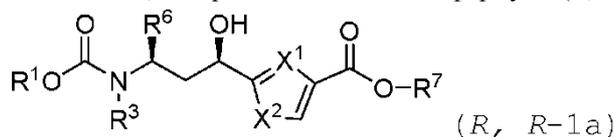
Пример 5. 2-((1R,3R)-1-Ацетокси-3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпентил)тиазол-4-карбоновая кислота.

К раствору 2-((1R,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-1-гидрокси-4-метилпентил)тиазол-4-карбоновой кислоты (3,51 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли пиридин (1,5 мл, 18,42 ммоль) при 0°C в течение 5 минут. К раствору добавляли Ac_2O (1,5 мл, 16,84 ммоль) в течение 10 минут. Убирали ледяную баню и реакционному раствору позволяли нагреваться до комнатной температуры в течение 16 ч. В реакционную смесь по каплям добавляли воду (10 мл) при 0°C . Затем убирали ледяную баню и интенсивно

перемешивали реакционную смесь при RT в течение 1 ч. Раствор разводили DCM (10 мл). Собирали органический слой. Водную фазу три раза экстрагировали с использованием DCM. Органическую фазу экстрагировали с использованием 10% раствора лимонной кислоты, а затем воды. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали для получения неочищенного материала. Неочищенный материал очищали посредством флэш-хроматографии, получая 1,215 г титульного соединения (ВОС-Tuv-OH) в виде белой пены (выход 86%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) соответствовал опубликованному для ВОС-Tuv-OH (Columbo, R. et al. J. Org. Chem. (2016) 81: 10302-10320); $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z=400,9301$ (найдено), ВЭЖХ (способ А): $t_{\text{R}}=19,24$ мин.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения композиции, содержащей соединение формулы (R, R)-1a:



или его соль,

где

X^1 является =N-; и

X^2 является S, O, или $\text{N}(\text{R}^{\text{X}2})$ -, или

X^1 является =C($\text{R}^{\text{X}1}$)-; и

X^2 является $\text{NR}^{\text{X}2}$,

где $\text{R}^{\text{X}1}$ и $\text{R}^{\text{X}2}$ независимо выбраны из группы, состоящей из -H, - CH_3 или - CH_2CH_3 ;

R^1 является фенилом, трет-бутилом, 9-флуоренилом или аллилом, каждый из которых необязательно является замещенным;

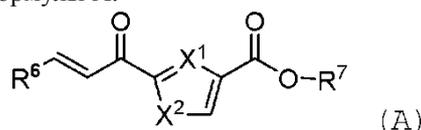
R^3 является необязательно замещенным насыщенным C_1 - C_6 -алкилом, необязательно замещенным C_3 - C_6 -алкенилом, необязательно замещенным C_3 - C_6 -алкинилом или необязательно замещенным C_3 - C_8 -гетероалкилом;

R^6 является насыщенным C_1 - C_6 -алкилом; и

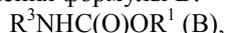
R^7 является необязательно замещенным насыщенным C_1 - C_{20} -алкилом, необязательно замещенным C_3 - C_{20} -гетероалкилом, необязательно замещенным C_2 - C_{20} -алкенилом, необязательно замещенным C_3 - C_{20} -гетероалкенилом, необязательно замещенным C_2 - C_{20} -алкинилом, необязательно замещенным C_3 - C_{20} -гетероалкинилом, необязательно замещенным C_6 - C_{24} -арилом, необязательно замещенным C_5 - C_{24} -гетероарилом, необязательно замещенным C_3 - C_{20} -гетероциклилом;

где способ, включает стадию:

(a) приведение соединения формулы A:

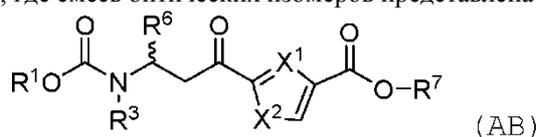


в контакт с карбамат-анионом соединения формулы B:

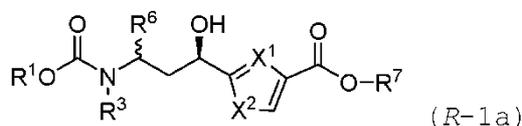


в подходящем полярном, апротонном растворителе, где противоион карбаматного аниона формулы B представляет собой монокатион металла группы 1;

(b) гашение реакционной смеси указанного сопряженного присоединения кислотой Бренстеда для получения смеси оптических изомеров промежуточных соединений тубувалина или его соли или композиции, содержащей эту смесь, где смесь оптических изомеров представлена формулой AB:

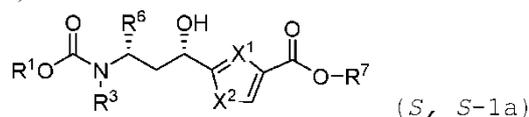


(c) приведение смеси оптических изомеров в контакт с подходящим хиральным восстановителем для получения композиции, содержащей эквимольную смесь диастереомеров, где диастереомерная смесь представлена формулой R-1a:



где композиция дополнительно содержит эквимольную смесь оптических примесей, являющихся энантиомерами диастереомеров;

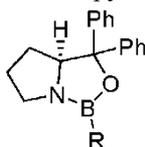
(с') отделение диастереомеров от композиции диастереомерной смеси формулы R-1a для получения композиции, содержащей соединение формулы (R, R)-1a в качестве преобладающего оптического изомера и соединение формулы (S, S)-1a:



или его соли, в качестве основной оптической примеси, где переменные группы в формуле A, формуле B, формуле AB, формуле R-1a и формуле (S, S)-1a имеют значения, которые указаны для формулы (R, R)-1a;

где

подходящий хиральный восстановитель имеет структуру



где R представляет собой -H или C₁-C₆ насыщенный алкил;

C₃-C₂₀ гетероцикл относится к карбоциклу, в котором один или несколько, но не все, скелетные атомы углерода с присоединенными к ним атомами водорода внутри карбоциклической кольцевой системы заменены независимо атомами, выбранными из N/NH, O или S;

C₅-C₂₄ гетероарил относится к арильной группе, в которой один или несколько, но не все, ароматические атомы углерода ароматической кольцевой системы арильной группы заменены независимо атомами, выбранными из N/NH, O или S;

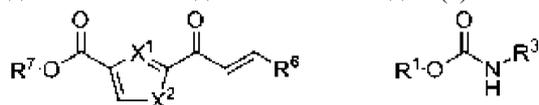
C₃-C₈ гетероалкил или C₃-C₂₀ гетероалкил относится к полностью насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 1 до 6 гетероатомов, независимо выбранных из N/NH, O или S; и

указание "необязательно замещенный" относится к замене в указанной группе одного или нескольких атомов водорода на группу, выбранную из группы, состоящей из C₆-C₂₄ арила, C₅-C₂₄ гетероарила, гидроксила, C₁-C₂₀ алкокси, C₆-C₂₄ арилокси, циано, галогена, нитро, C₁-C₂₀ фторалкокси и amino, где amino включает -NH₂ и моно-, ди- и тризамещенные аминогруппы.

2. Способ по п.1, где оптическая чистота композиции со стадии (с') сохраняется в композиции, полученной на стадии (с).

3. Способ по п.1, где указанную стадию (с') разделения осуществляют посредством флэш-хроматографии на силикагеле.

4. Способ по п.1, где соединение A и соединение B на стадии (а) имеют структуры:



соответственно где

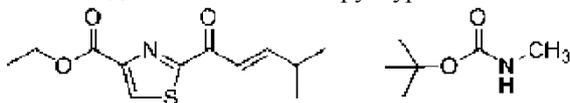
R¹ является трет-бутилом; и

R³ является -CH₃ или -CH₂CH₂CH₃;

R⁶ является -CH(CH₃)₂; и

R⁷ является -CH₃ или -CH₂CH₃,

в частности, соединение A и соединение B имеют структуры:



5. Способ по любому из пп.1-4, где карбамат-анион получают посредством приведения соединения формулы B в подходящем полярном, апротонном растворителе при температуре от -20°C до -40°C в контакт с пространственно-затрудненным основанием, эффективным для депротонирования карбаматной функциональной группы соединения формулы B.

6. Способ по п.5, где пространственно-затрудненное основание является бис(триметилсилил)амидом калия (KHMDS), и полярным, апротонным растворителем является тетрагидрофуран (THF).

7. Способ по п.5, где подходящий полярный, апротонный растворитель для получения карбамат-аниона является тем же, что используют для осуществления аза-реакции сопряженного присоединения Михаэля на стадии (а).

8. Способ по любому из пп.1-4, где стадию (а) осуществляют посредством добавления раствора промежуточного соединения тубувалина формулы A к раствору аниона соединения формулы B при под-

держании температуры реакции от -20°C до -40°C , где оба раствора находятся в одном и том же подходящем полярном, апротонном растворителе.

9. Способ по п.8, где подходящий полярный, апротонный растворитель является диэтиловым простым эфиром, тетрагидрофураном (THF) или диоксаном или смесью двух или трех из этих растворителей, в частности THF.

10. Способ по любому из пп.1-4, где стадию (b) гашения осуществляют посредством добавления 50% AcOH /воды в реакционную смесь на стадии (a).

11. Способ по любому из пп.1-4, где хиральный восстановитель является хиральным оксаборолидином, полученным посредством приведения $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ в тетрагидрофуране (THF) в контакт с подходящим хиральным лигандом, в частности с (S)-(-)-2-(дифенилгидроксиметил)пирролидином ((S)-(-)-CBS).

12. Способ по любому из пп.1-4, где стадию (c) осуществляют в слабо координирующем полярном, апротонном растворителе посредством смешивания раствора $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ с раствором лиганда (S)-(-)-2-(дифенилгидроксиметил)пирролидин при температуре от -10°C до 4°C с последующим перемешиванием в течение от 5 мин до 30 мин для образования желаемого хирального восстановителя, затем охлаждением хирального восстановителя до температуры от -20°C до -50°C , после чего добавляют раствор смеси формулы АВ, одновременно поддерживая температуру хирального восстановителя на уровне исходной, с последующим перемешиванием полученной реакционной смеси до практически полного расхода смеси формулы АВ.

13. Способ по любому из пп.1-4, где стадию (c) осуществляют в тетрагидрофуране (THF) посредством смешивания раствора $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ с раствором лиганда (S)-(-)-2-(дифенилгидроксиметил)пирролидина в молярном избытке от 5% до 10% при температуре от -4°C до 0°C с последующим перемешиванием в течение от 5 до 30 мин для образования желаемого хирального восстановителя, а затем охлаждением хирального восстановителя до -40°C , после чего добавляют раствор смеси формулы АВ, одновременно поддерживая температуру хирального восстановителя на уровне исходной, с последующим перемешиванием полученной реакционной смеси до практически полного расхода смеси формулы АВ.

