

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2023119558, 27.01.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

05.02.2021 CN 202110159956.6;

17.05.2021 CN 202110533304.4;

28.06.2021 CN 202110718245.8;

16.08.2021 CN 202110936768.X;

16.11.2021 CN 202111355330.9

(43) Дата публикации заявки: 21.05.2025 Бюл. № 15

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 25.07.2023

(86) Заявка РСТ:

CN 2022/074328 (27.01.2022)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2022/166762 (11.08.2022)

Адрес для переписки:

101000, г. Москва, ул. Мясницкая, дом

13, строение 5, Фелицына Светлана Борисовна

(71) Заявитель(и):

СЫЧУАНЬ КЕЛУНЬ-БАЙОТЕК**БАЙОФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.**

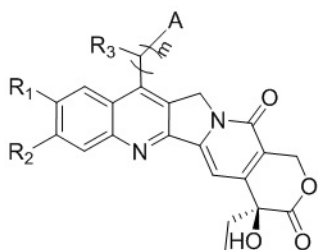
(CN)

(72) Автор(ы):

ТЯНЬ, Цян (CN),**ЧЖАН, Итао (CN),****МЯО, Юй (CN),****ВАН, Бо (CN),****Е, Цзянь (CN),****ВАН, Сяобэй (CN),****ЛИ, Дэлян (CN),****ЛИ, Фэнь (CN),****СУН, Хунмэй (CN)**(54) **КАМПТОТЕЦИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, стереоизомер, полиморф, сольват, N-оксид, изотопно-меченое производное, метаболит или пролекарство, где соединение имеет изображенную ниже структуру:



где

R_1 и R_2 каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила, гидроксила, циано-группы и C_{3-6} циклоалкила; или R_1 и R_2 объединены с соседними атомами углерода с образованием 5-6-членного кислород-содержащего гетероциклического кольца;

R₃ представляет собой атом водорода или соединен с орто-атомом углерода в R₁ с образованием 6-членного карбоциклического кольца;

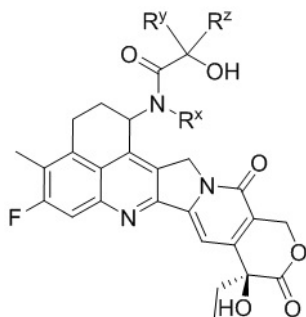
A выбран из одного из  и .

R₄ выбран из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкоксиалкила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероцикла;

R₅ и R₆ каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкиламиноалкила, C₁₋₆ алкоксиалкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила, 3-6-членного гетероцикла, арила и гетероарила; или R₅ и R₆ объединены с соседними атомами углерода с образованием 3-6-членного карбоциклического или гетероциклического кольца;

m = 1 или 2.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, стереоизомер, полиморф, сольват, N-оксид, изотопно-меченое производное, метаболит или пролекарство по п. 1, где соединение имеет структуру формулы (I):




формула (I)



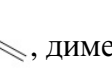
в формуле (I) R^x выбран из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкоксиалкила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероцикла;

R^y и R^z не могут одновременно представлять собой атомы водорода, и независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ алкиламиноалкила, C₁₋₆ алкоксиалкила, 3-6-членного гетероцикла и 3-6-членного гетероцикла;

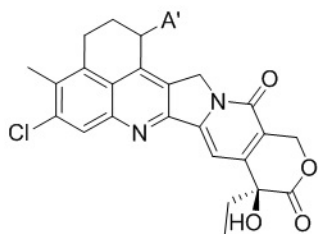
предпочтительно, R^x выбран из группы, состоящей из атома водорода и C₁₋₆ алкила; предпочтительно, R^x представляет собой атом водорода;

предпочтительно, R^y и R^z не могут одновременно представлять собой атомы водорода, и независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода ,

, , диметиламинометилена, морфолинометилена и метоксиметилена;

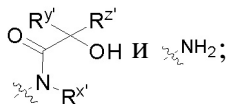
предпочтительно, R^y представляет собой атом водорода, и R^z выбран из группы, состоящей из , , , диметиламинометилена, морфолинометилена и метоксиметилена.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, стереоизомер, полиморф, сольват, N-оксид, изотопно-меченое производное, метаболит или пролекарство по п. 1, где соединение имеет структуру формулы (II):



формула (II)

в формуле (II) A' выбран из одного из



R^{x'} выбран из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкоксиалкила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероцикла;

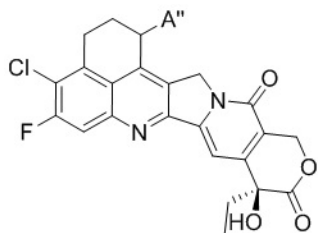
R^{y'} и R^{z'} независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкоксиалкила, C₁₋₆ алкиламиноалкила, C₁₋₆ алкоксиалкила, C₃₋₆ циклоалкила, 3-6-членного гетероцикла, 3-6-членного гетероциклилалкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, арила и гетероарила, или R^{y'} и R^{z'} объединены с соседними атомами углерода с образованием 3-6-членного кольца;

предпочтительно, R^{x'} выбран из группы, состоящей из атома водорода и C₁₋₆ алкила;

предпочтительно, R^{y'} и R^{z'} независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкоксиалкила, C₁₋₆ алкиламиноалкила, C₃₋₆ циклоалкила и C₂₋₆ алкенила, или R^{y'} и R^{z'} объединены с соседними атомами углерода с образованием 3-6-членного циклоалкила;

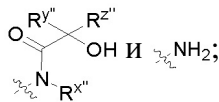
предпочтительно, R^{y'} выбран из группы, состоящей из атома водорода и C₁₋₆ алкила, R^{z'} выбран из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила и C₃₋₆ циклоалкила, или R^{y'} и R^{z'} объединены с соседними атомами углерода с образованием 3-6-членного циклоалкила.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, стереоизомер, полиморф, сольват, N-оксид, изотопно-меченое производное, метаболит или пролекарство по п. 1, где соединение имеет структуру формулы (III):



формула (III)

в формуле (III) A'' выбран из одного из



R^{x''} выбран из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкоксиалкила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероцикла;

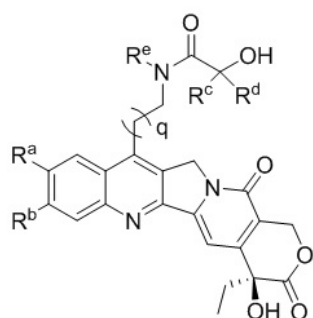
R^{y''} и R^{z''} независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкоксиалкила, C₁₋₆ алкиламиноалкила, C₁₋₆ алкоксиалкила,

C₃₋₆ циклоалкила, 3-6-членного гетероцикла, 3-6-членного гетероциклизалкила, 4-6-членного гетероцикла, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, арила и гетероарила, или R^y и R^z объединены с соседними атомами углерода с образованием 3-6-членного кольца; предпочтительно, R^x представляет собой атом водорода;

предпочтительно, R^y и R^z каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкоксиалкила, C₁₋₆ алкиламиноалкила, C₃₋₆ циклоалкила и винила, или R^y и R^z объединены с соседними атомами углерода с образованием 3-6-членного кольца;

предпочтительно, R^y представляет собой атом водорода, R^z выбран из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и винила, или R^y и R^z объединены с соседними атомами углерода с образованием 3-6-членного карбоциклического кольца.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, стереоизомер, полиморф, сольват, N-оксид, изотопно-меченое производное, метаболит или пролекарство по п. 1, где соединение имеет структуру формулы (IV):



формула (IV)

в формуле (IV)

R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ гидроксилалкила, C₁₋₆ алкоксиалкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, гидроксила и циано-группы; или R^a и R^b объединены с соседними атомами углерода с образованием 5-6-членного кислород-содержащего гетероциклического кольца;

R^c и R^d независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкоксиалкила, C₁₋₆ алкиламиноалкила, C₃₋₆ циклоалкила, 3-6-членного гетероцикла, 3-6-членного гетероциклизалкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила, или R^c и R^d объединены с соседними атомами углерода с образованием 3-6-членного карбоциклического или гетероциклического кольца;

R^e выбран из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкоксиалкила и C₂₋₅ гетероцикла;

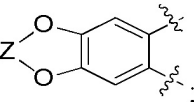
q = 0 или 1;

когда q = 0, R^c и R^d не могут одновременно представлять собой атомы водорода;

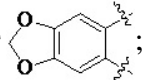
предпочтительно, R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C₁₋₆ алкила, или R^a и R^b объединены с соседними атомами углерода с образованием 5-6-членного кислород-содержащего гетероциклического кольца;




предпочтительно, R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из атома

водорода, фтора, хлора и метила, или R^a и R^b вместе с бензольным кольцом, к которому




они присоединены, формируют 

где Z выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$, $-CD_2-$, $-CH_2CH_2-$ и $-CF_2-$;

предпочтительно, R^a представляет собой метил, R^b представляет собой фтор, или R^a и R^b вместе с бензольным кольцом, к которому они присоединены, формируют 

предпочтительно, R^c и R^d независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, , , , C_{1-6} алкоксиалкила и C_{1-6} алкиламиноалкила, или R^c и

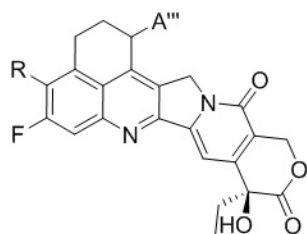
R^d объединены с соседними атомами углерода с образованием 3-6-членного карбоциклического кольца;

предпочтительно, R^c представляет собой атом водорода, R^d выбран из группы, состоящей из атома водорода, , , , метоксиэтила и циклопропила, или

R^c и R^d объединены с соседними атомами углерода с образованием 3-6-членного карбоциклического кольца;

предпочтительно, R^e выбран из группы, состоящей из атома водорода и C_{1-6} алкила.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, стереоизомер, полиморф, сольват, N-оксид, изотопно-меченое производное, метаболит или пролекарство по п. 1, где соединение имеет структуру формулы (V):



формула (V)

в формуле (V) R выбран из группы, состоящей из C_{3-6} циклоалкила и C_{1-6} алкокси;

A''' выбран из одного из  и 

$R^{x'''}$ выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксиалкила, C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила (например, 3-6-членного карбоциклила или 3-6-членного гетероциклила);

$R^{y'''}$ и $R^{z'''}$ независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксиалкила, C_{1-6} алкиламиноалкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 3-6-членного гетероциклилалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6}

алкинила, арила и гетероарила, или $R^{y'''}$ и $R^{z'''}$ объединены с соседними атомами углерода с образованием 3-6-членного кольца;

предпочтительно, R выбран из группы, состоящей из метила, метокси и циклопропила; предпочтительно, $R^{y'''}$ и $R^{z'''}$ каждый независимо выбраны из группы, состоящей из

атома водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкоксиалкила, C₁₋₆

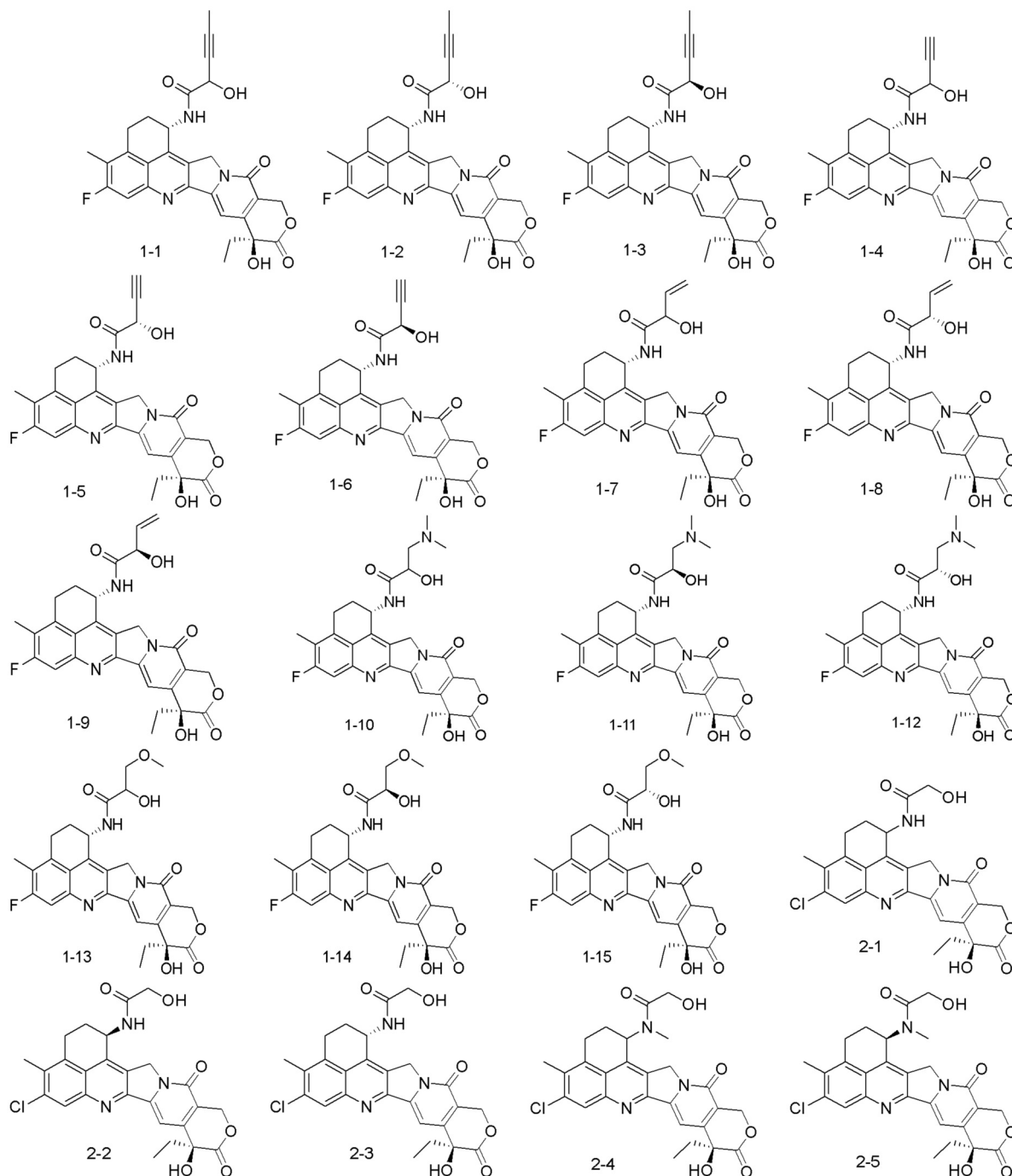
алкиламиноалкила, C₃₋₆ циклоалкила и винила, или R^{y'''} и R^{z'''} объединены с соседними атомами углерода с образованием 3-6-членного карбоциклического кольца;

предпочтительно, R^{y'''} и R^{z'''} оба представляют собой атомы водорода, или R^{y'''} и R^{z'''} объединены с соседними атомами углерода с образованием 3-6-членного карбоциклического кольца;

предпочтительно, R^{x'''} выбран из группы, состоящей из атома водорода и C₁₋₆ алкила;

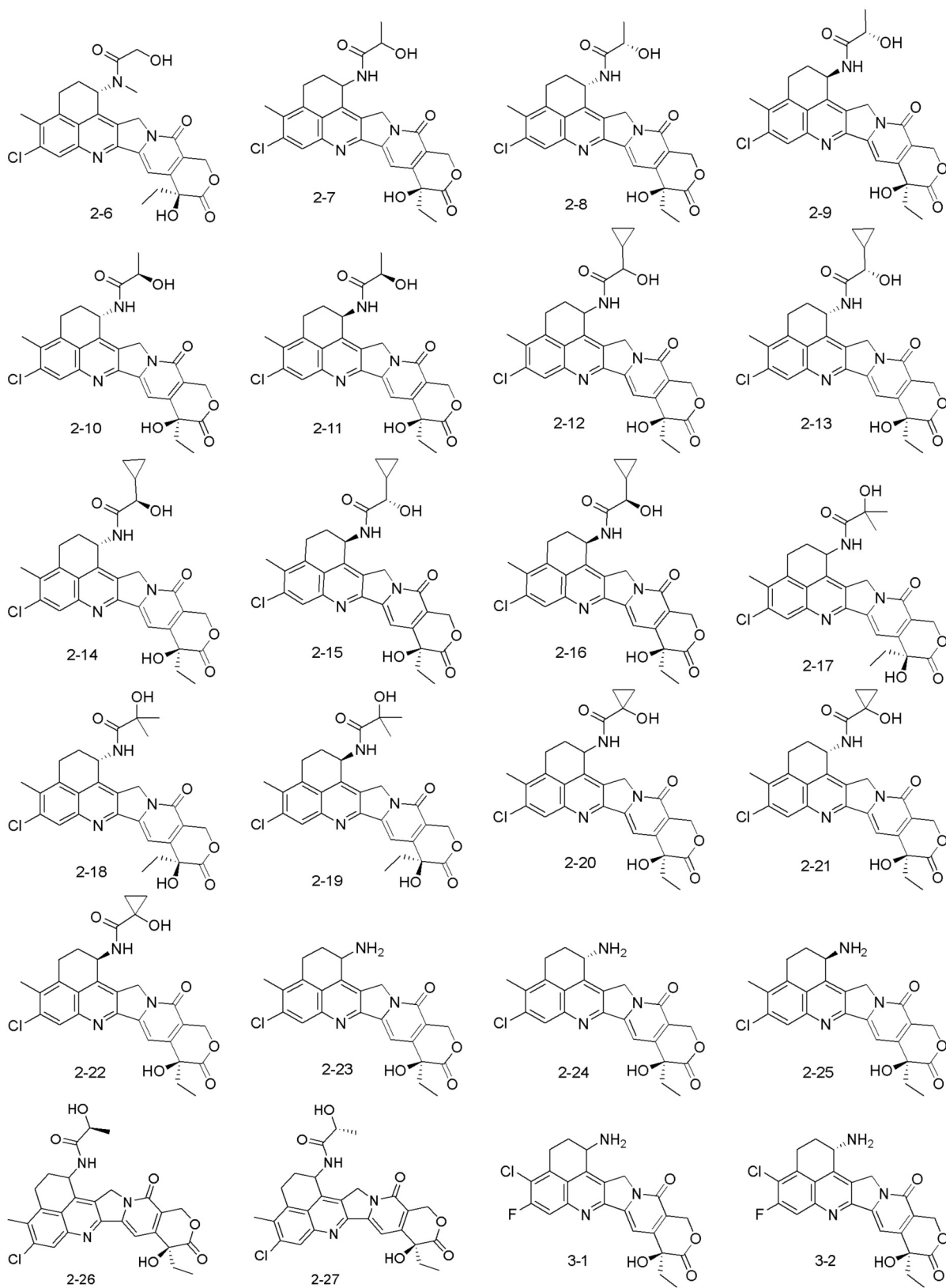
предпочтительно, R^{x'''} представляет собой атом водорода.

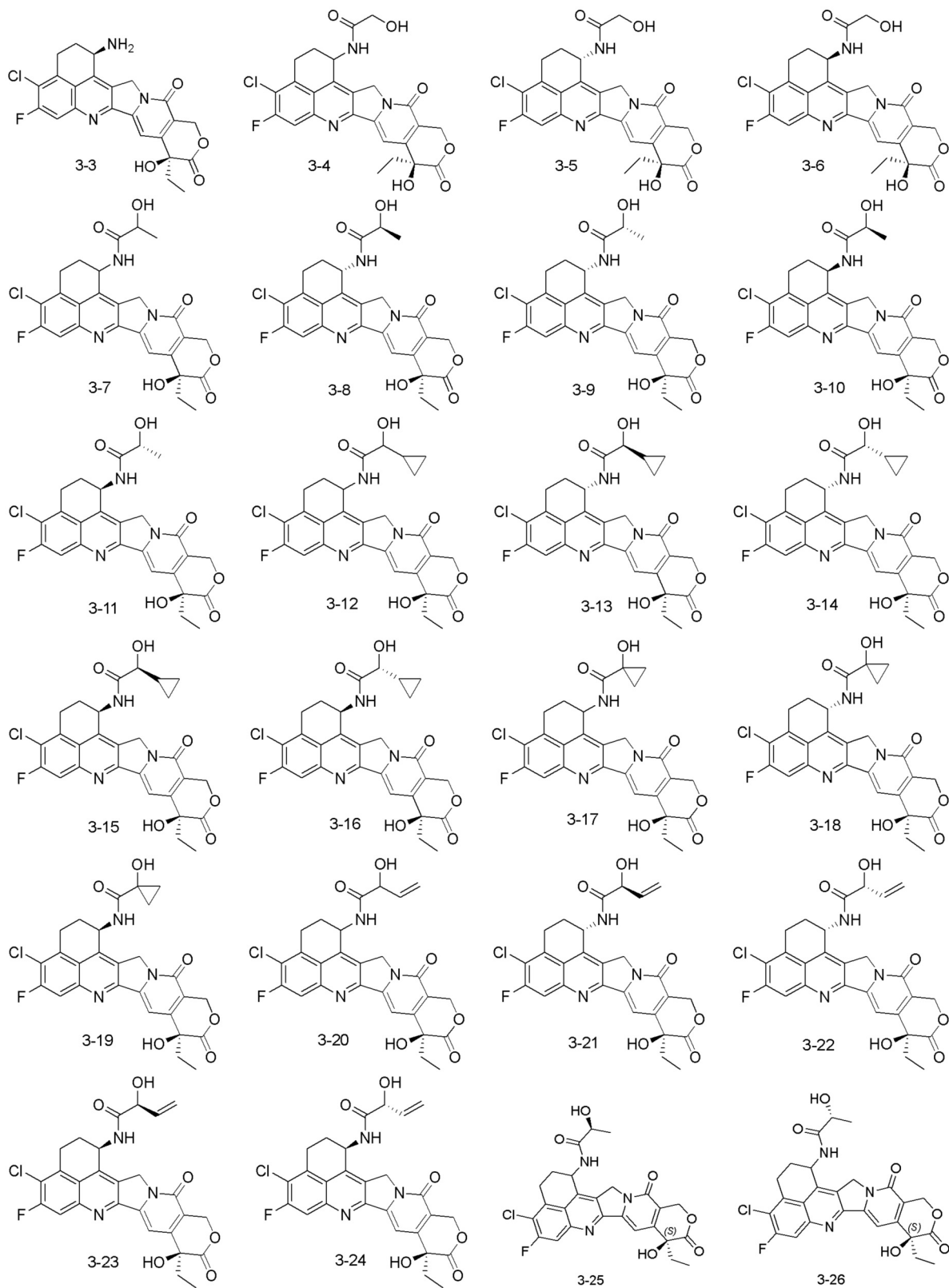
7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, стереоизомер, полиморф, сольват, N-оксид, изотопно-меченое производное, метаболит или пролекарство по п. 1, где соединение имеет следующую структуру:

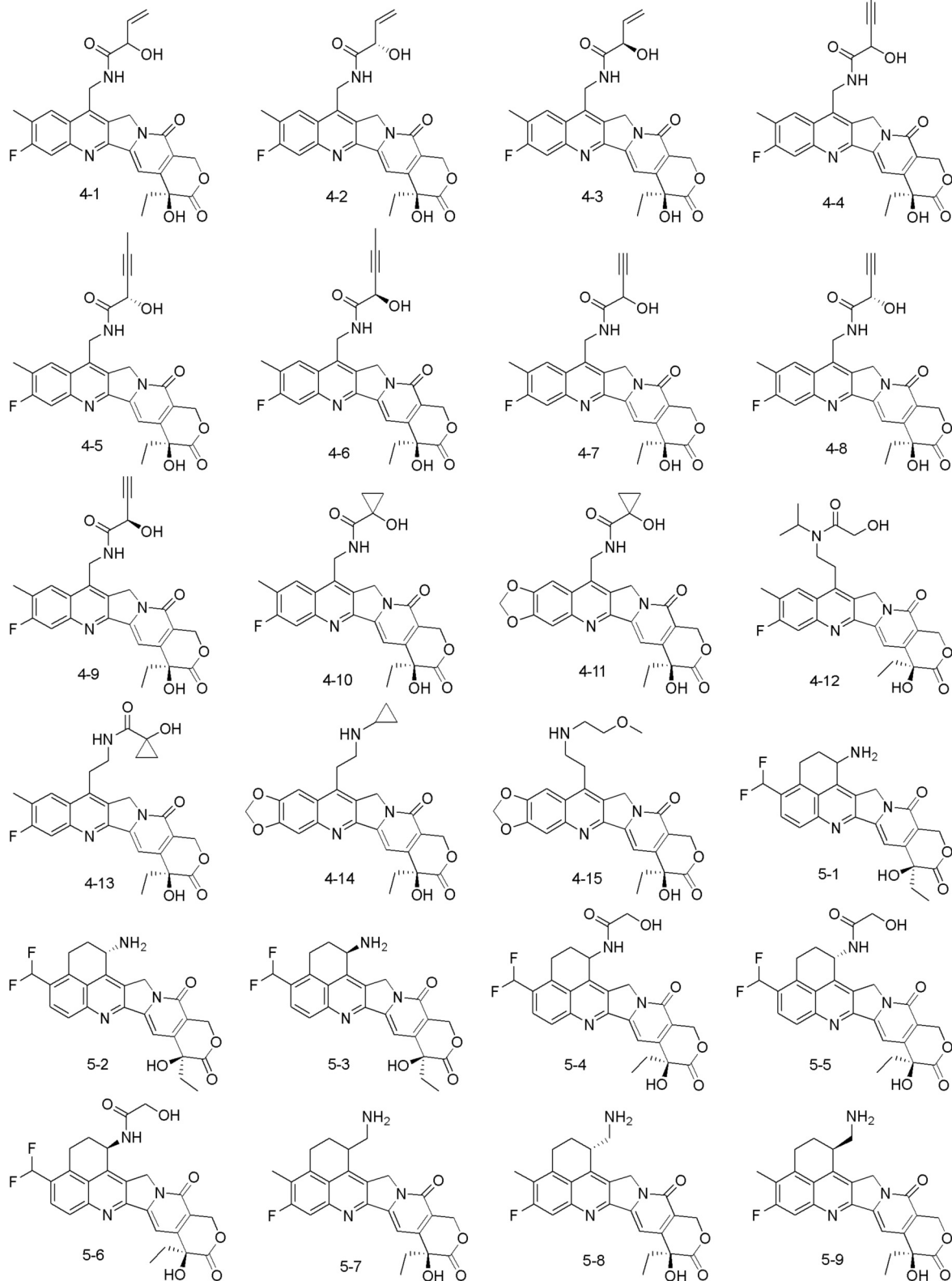


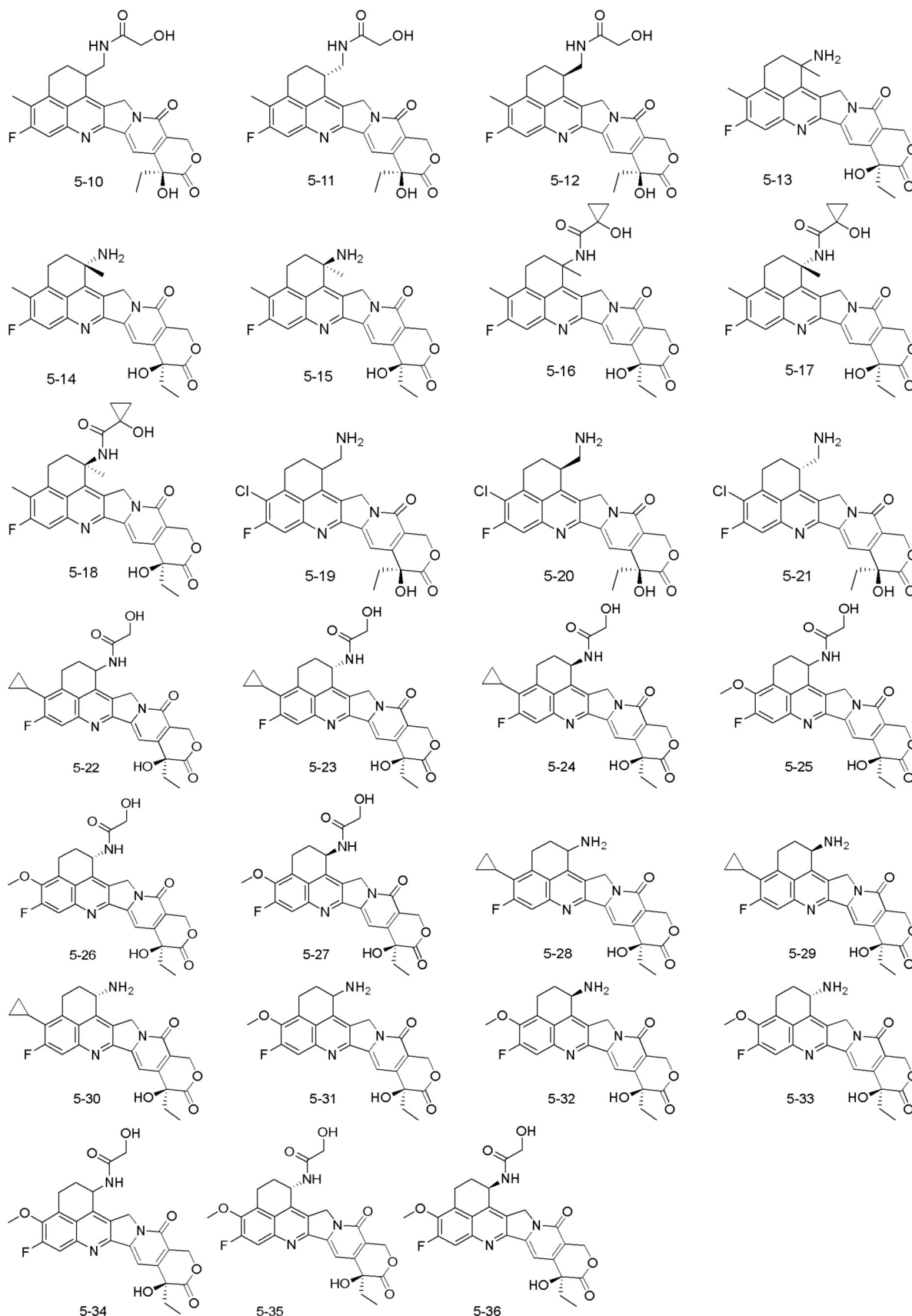
A

RC









8. Соединение, представленное формулой (VI), или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, стереоизомер, полиморф, сольват, N-оксид, изотопно-меченое производное, метаболит или пролекарство, где соединение имеет следующую структуру:

M-L-E-D

формула (VI)

где

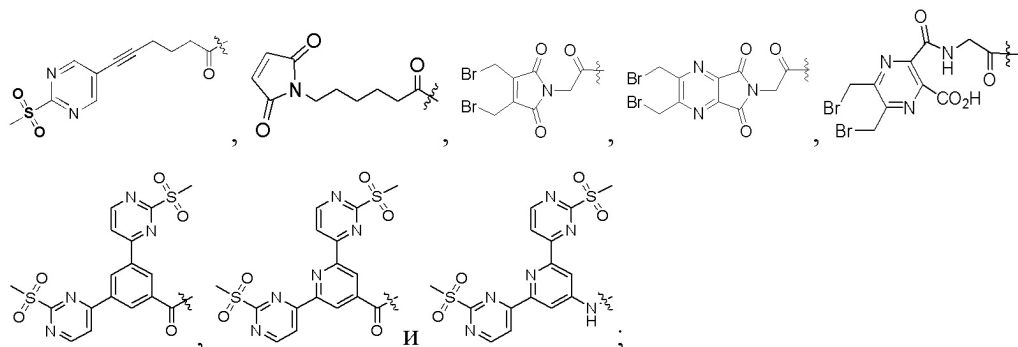
М представляет собой линкерный фрагмент антитела или его антиген-связывающий фрагмент;

Л представляет собой линкер, связывающий линкерный фрагмент М и Е;

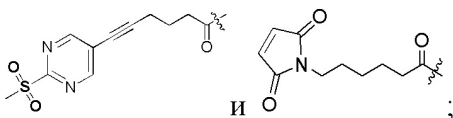
Е представляет собой структурный фрагмент, соединяющий Л и D;

D представляет собой структурный фрагмент цитотоксического лекарственного средства;

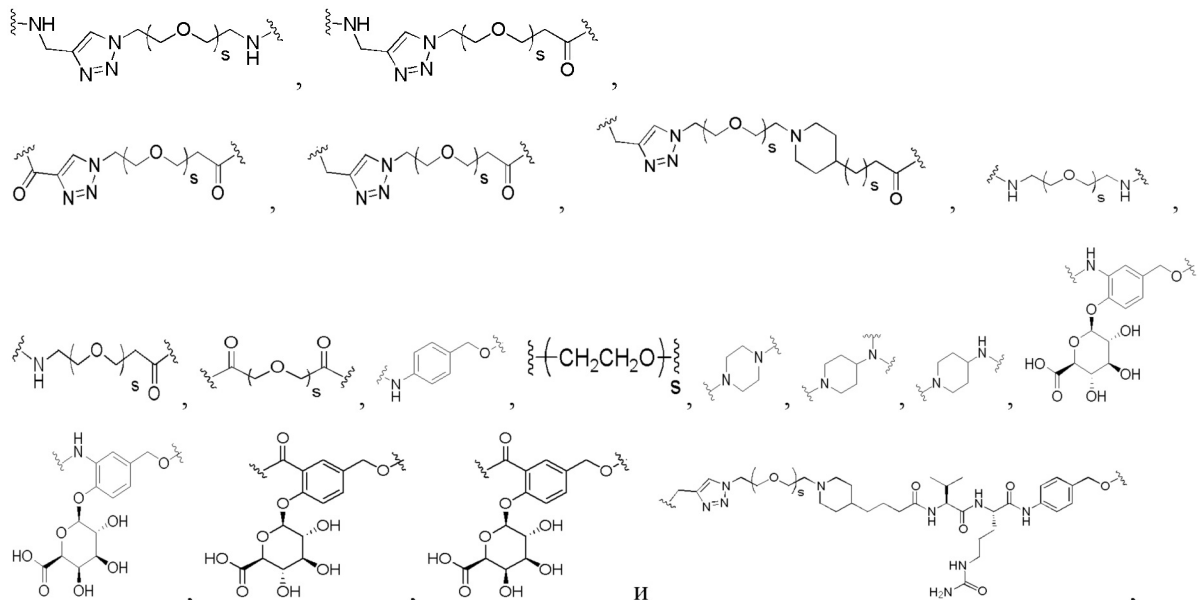
предпочтительно, М выбран из группы, состоящей из следующих структур:



предпочтительно, М выбран из группы, состоящей из следующих структур:

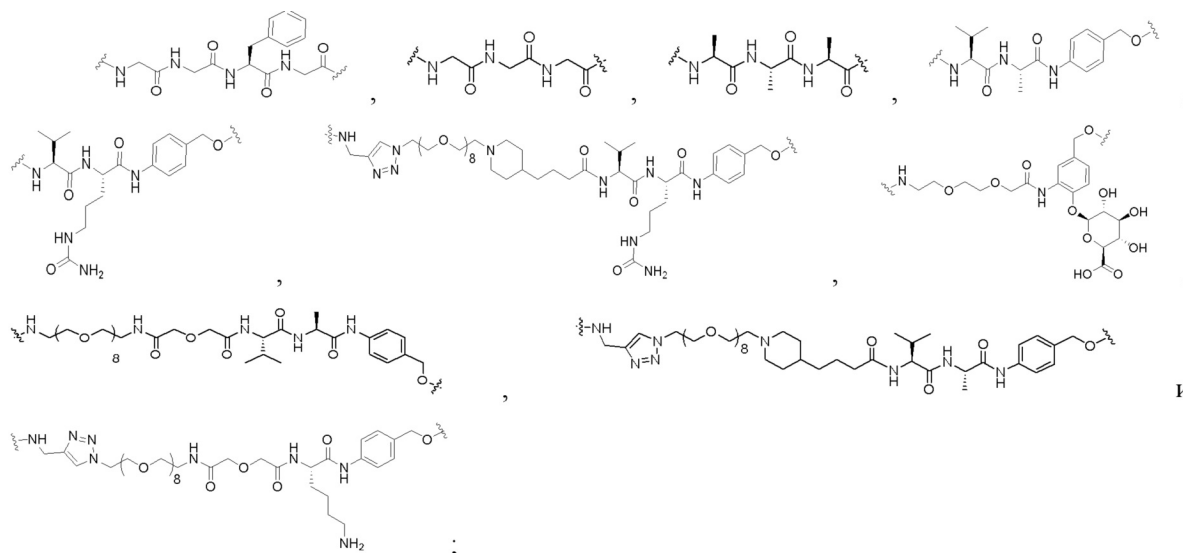


предпочтительно, L представляет собой двухвалентную структуру, состоящую из одного или больше фрагментов, выбранных из группы, состоящей из следующих: C₁₋₆ алкилен, -N(R')-, карбонил, -O-, Val, Cit, Phe, Lys, D-Val, Leu, Gly, Ala, Asn, Val-Cit, Val-Ala, Val-Lys, Val-Lys(Ac), Phe-Lys, Phe-Lys(Ac), D-Val-Leu-Lys, Gly-Gly-Arg, Ala-Ala-Asn, Ala-Ala-Ala, Val-Lys-Ala, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Phe-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly-Gly,



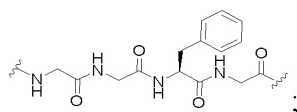
где R' представляет собой атом водорода, C₁₋₆ алкил или -(CH₂CH₂O)_r-содержащий алкил; r представляет собой целое число от 1 до 10; s представляет собой целое число от 1 до 10;

предпочтительно, L выбран из группы, состоящей из следующих структур:

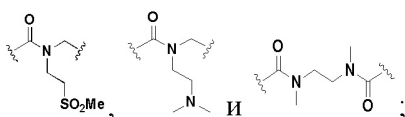


и

предпочтительно, L выбран из следующей структуры:



предпочтительно, E выбран из группы, состоящей из простой связи, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$,



предпочтительно, E представляет собой $-\text{NH}-\text{CH}_2-$;

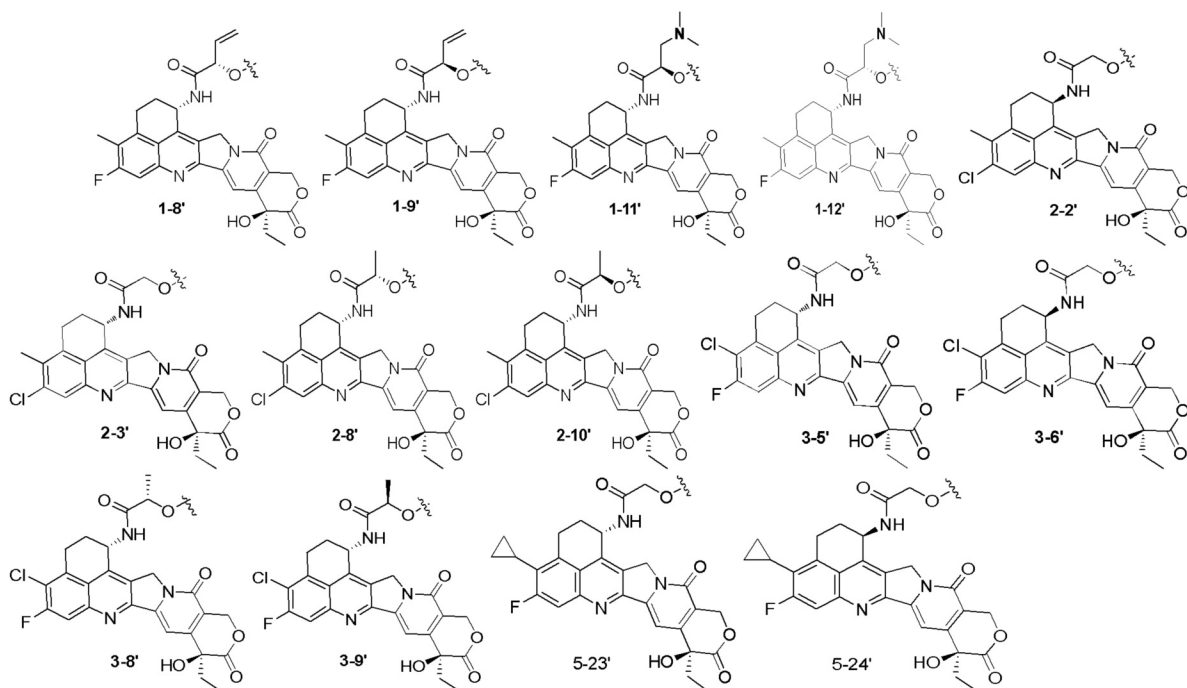
предпочтительно, цитотоксическое лекарственное средство выбрано из соединения по любому из пп. 1-6;

предпочтительно, цитотоксическое лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из соединений от 1-1 до 1-15; от 2-1 до 2-27; от 3-1 до 3-26; от 4-1 до 4-15; или от 5-1 до 5-36 по п. 7;

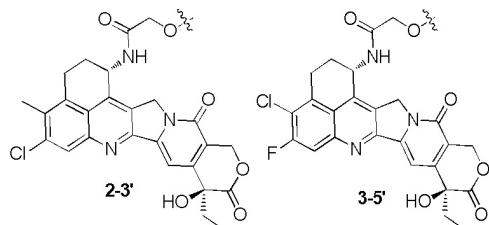
предпочтительно, D выбран из структуры, образованной путем удаления атома водорода из соединения по любому из пп. 1-6;

предпочтительно, D выбран из структуры, образованной путем удаления атома водорода из соединений от 1-1 до 1-15; от 2-1 до 2-27; от 3-1 до 3-26; от 4-1 до 4-15; или от 5-1 до 5-36 по п. 7;

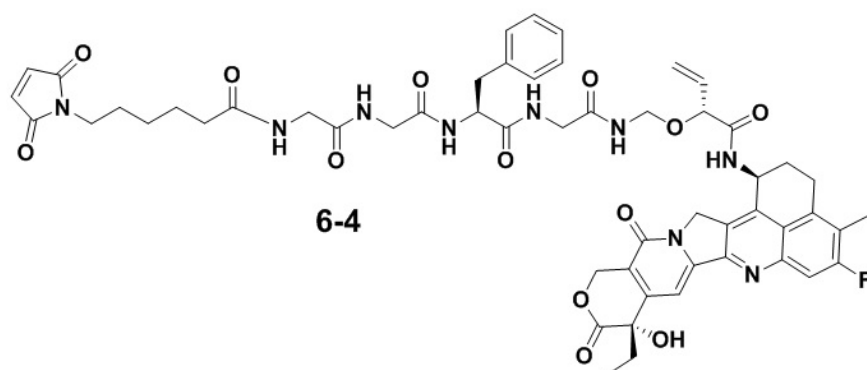
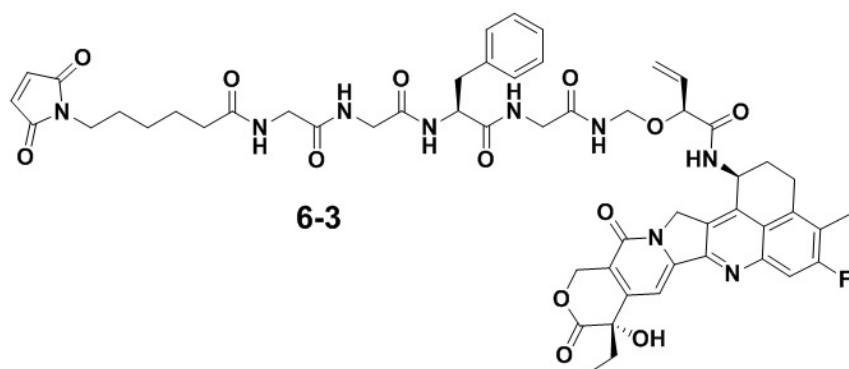
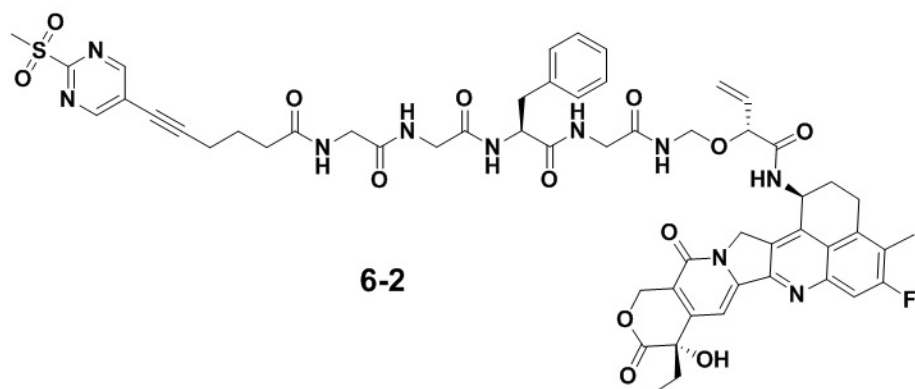
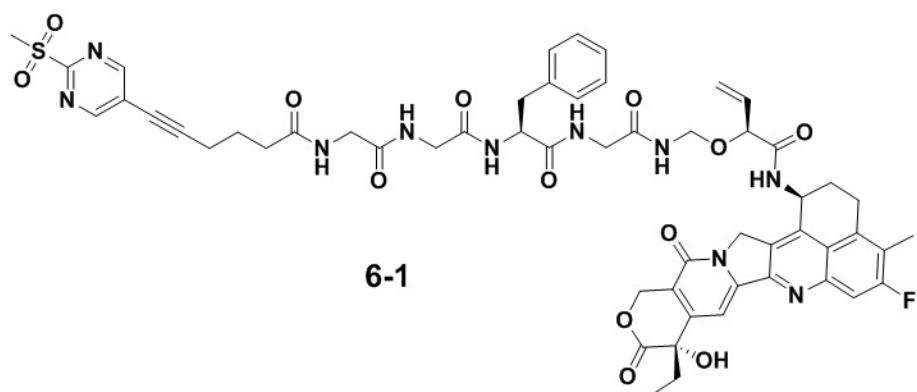
предпочтительно, D выбран из группы, состоящей из следующих структур:

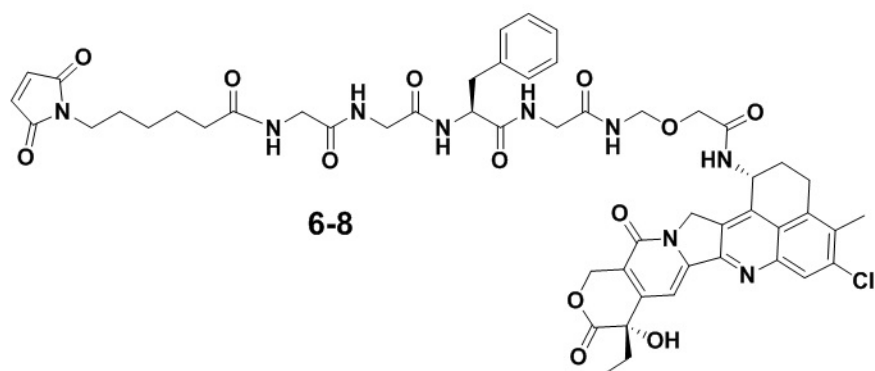
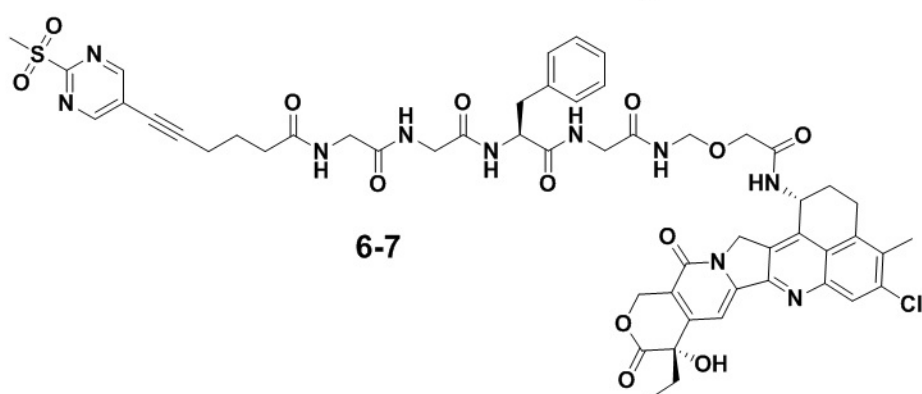
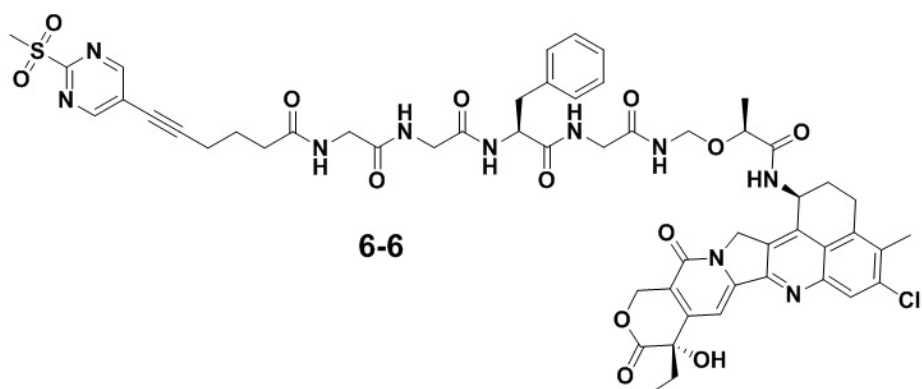
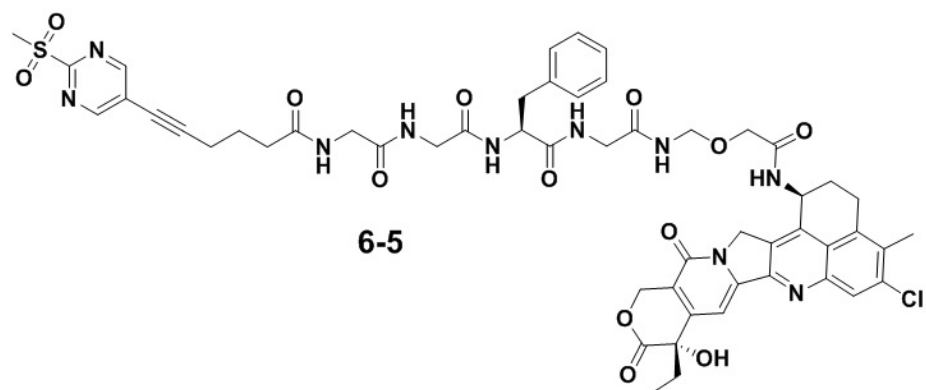


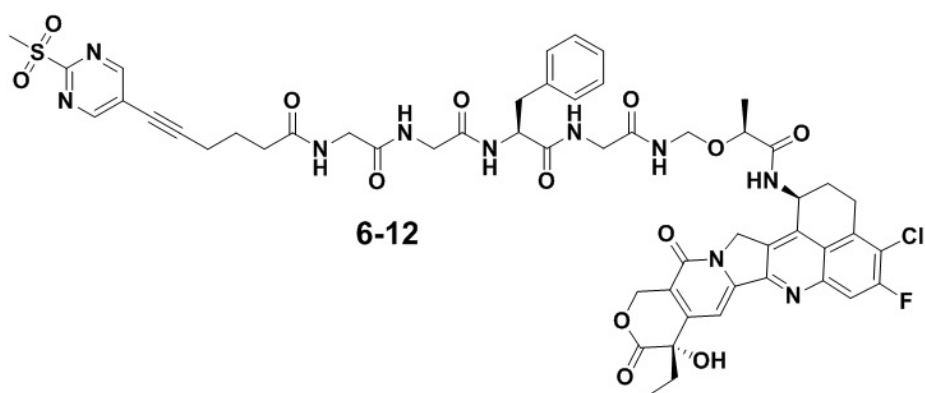
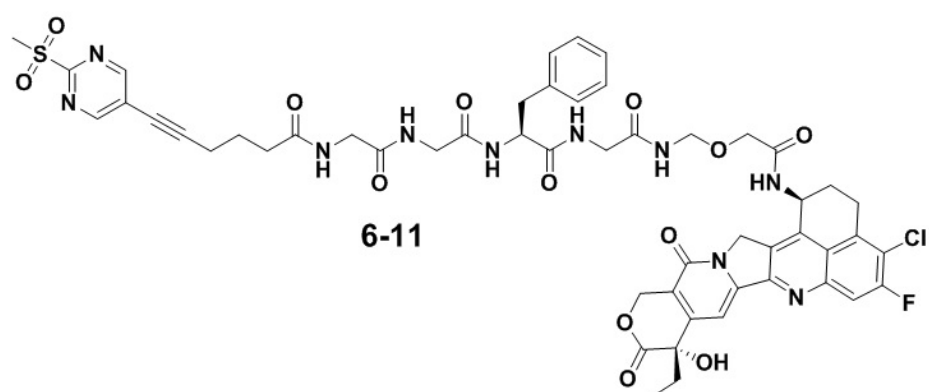
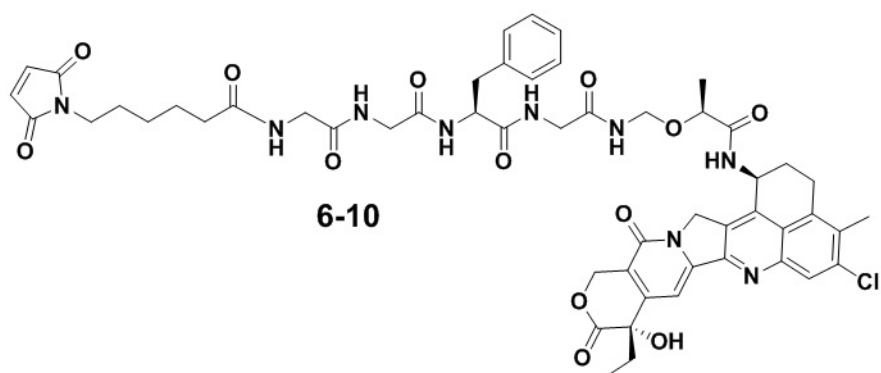
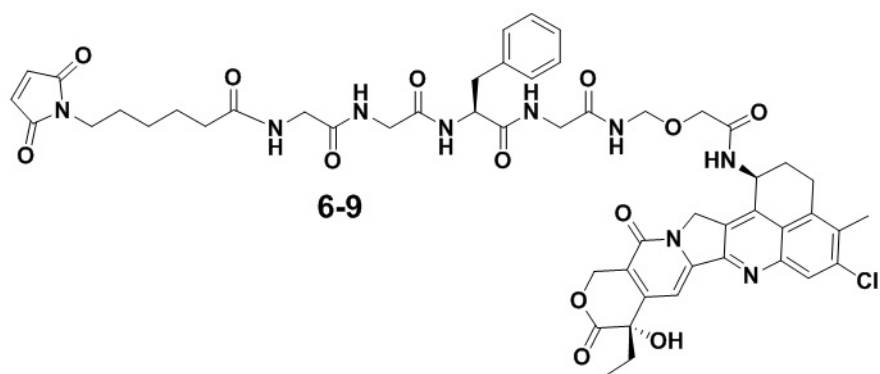
предпочтительно, D предпочтительно выбран из группы, состоящей из следующих структур:

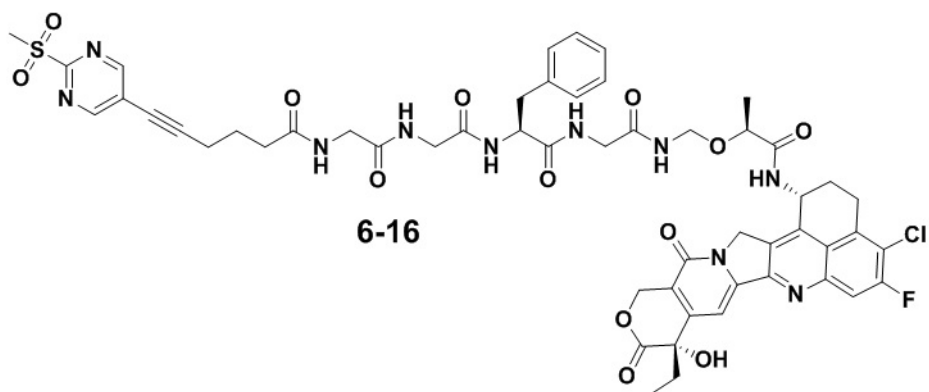
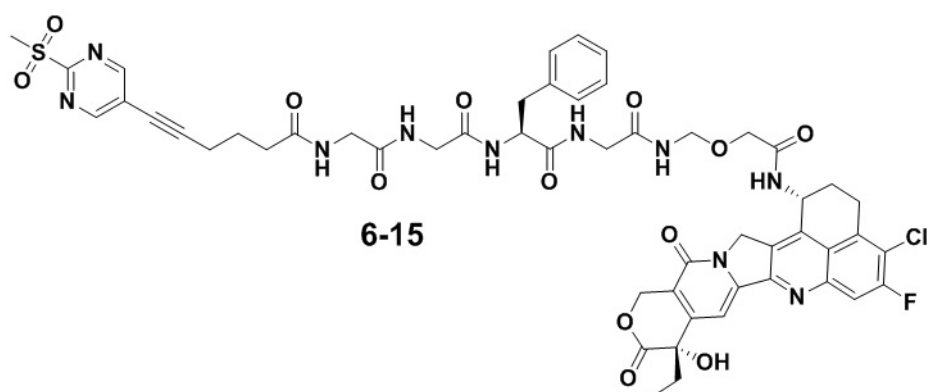
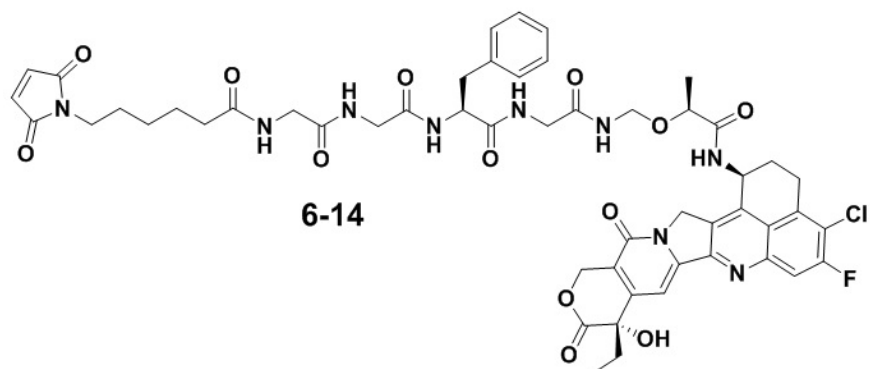
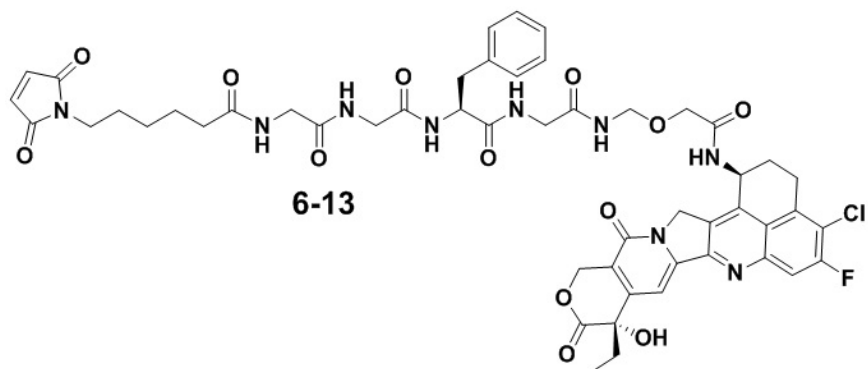


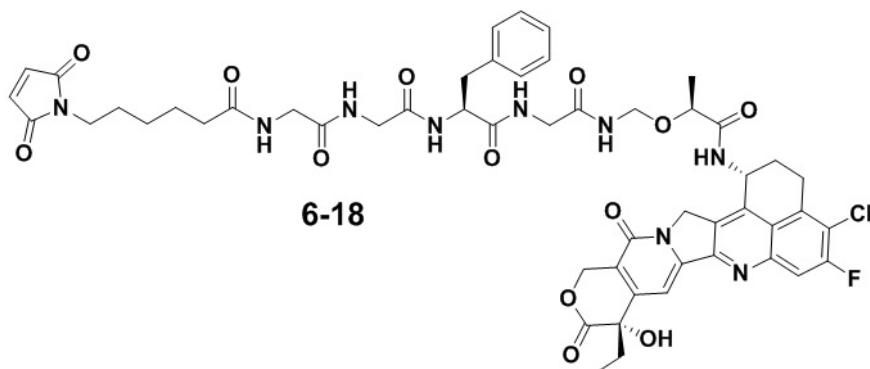
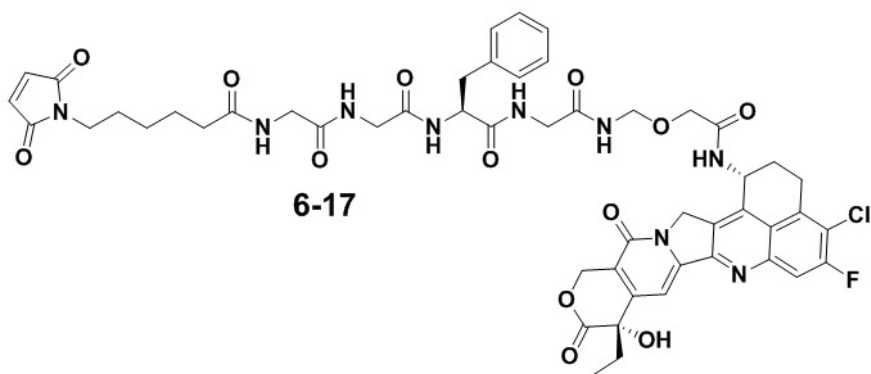
9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, стереоизомер, полиморф, сольват, N-оксид, изотопно-меченое производное, метаболит или пролекарство по п. 8, где соединение имеет структуру, изображенную ниже:



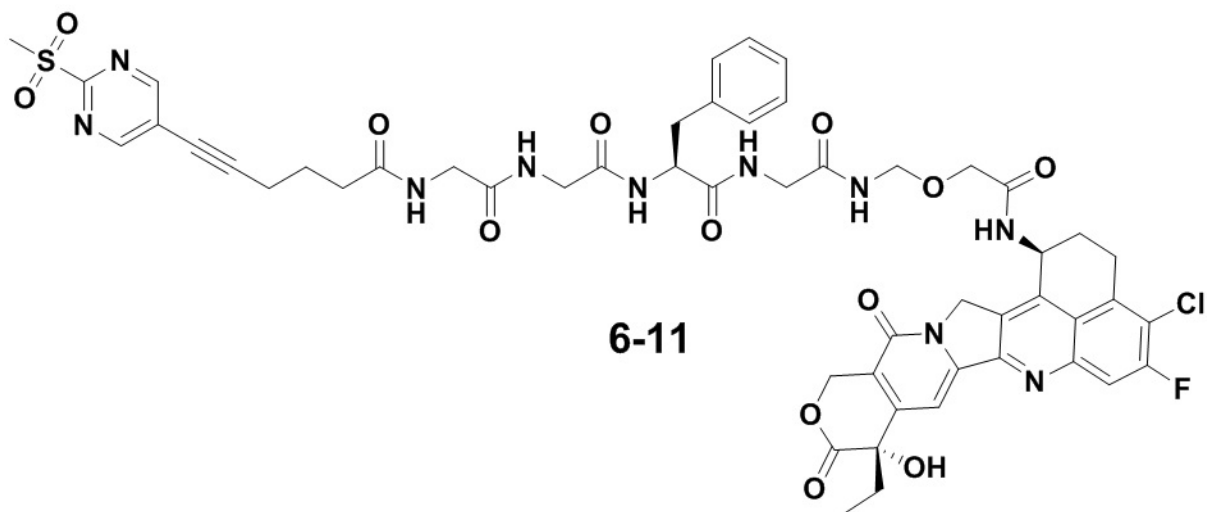
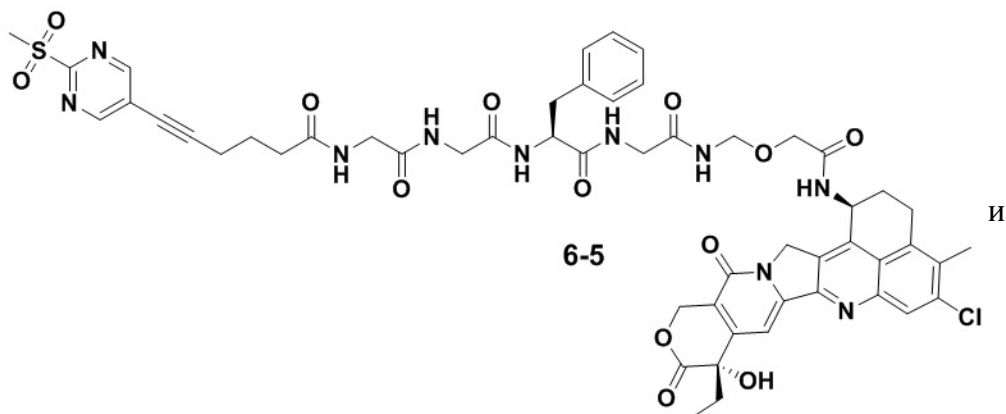








предпочтительно, соединение выбрано из:



10. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, стереоизомер, полиморф, сольват, N-оксид, изотопно-меченое производное, метаболит или пролекарство по любому из пп. 1-9, и один или больше фармацевтически приемлемых носителей.

11. Набор, который содержит:

а) по меньшей мере одно из соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, стереоизомера, полиморфа, сольвата, N-оксида, изотопно-меченого производного, метаболита или пролекарства по любому из пп. 1-9, или фармацевтическую композицию по п. 10, которая используется в качестве первого терапевтического средства;

б) опционально, по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство в качестве второго терапевтического средства, или фармацевтическую композицию, содержащую дополнительное терапевтическое средство, в качестве второй фармацевтической композиции; и

с) опционально, упаковку и/или инструкцию по применению.

12. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, стереоизомера, полиморфа, сольвата, N-оксида, изотопно-меченого производного, метаболита или пролекарства по любому из пп. 1-9, фармацевтической композиции по п. 10 или набора по п. 11 в производстве лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с аномальной пролиферацией клеток.

13. Способ лечения аномальной пролиферации клеток, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, стереоизомера, полиморфа, сольвата, N-оксида, изотопно-меченого производного, метаболита или пролекарства по любому из пп. 1-9, или фармацевтической композиции по п. 10.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, стереоизомер, полиморф, сольват, N-оксид, изотопно-меченое производное, метаболит или пролекарство по любому из пп. 1-9, фармацевтическая композиция по п. 10 или набор по п. 11 для применения в лечении заболевания, связанного с аномальной пролиферацией клеток.