

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)

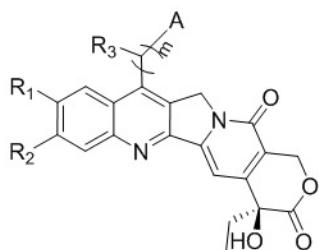
(72) Автор(ы):

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:



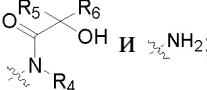
где

R₁ и R₂ каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкооксила, C₁₋₆ галогеналкила, гидроксила, циано-группы и C₃₋₆ циклоалкила; или R₁ и R₂ объединены с соседними атомами углерода с образованием 5-6-членного кислород-содержащего гетероциклического кольца;

RU 2023119558 A

RU 2023119558 A

R_3 представляет собой атом водорода или соединен с орто-атомом углерода в R_1 с образованием 6-членного карбоциклического кольца;

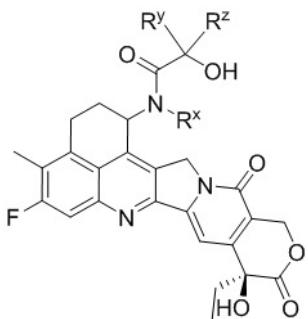
А выбран из одного из  и 

R_4 выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алcoxиалкила, C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклица;

R_5 и R_6 каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкиламиноалкила, C_{1-6} алcoxиалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклица, арила и гетероарила; или R_5 и R_6 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, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алcoxиалкила, C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклица;

R^y и R^z не могут одновременно представлять собой атомы водорода, и независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкиламиноалкила, C_{1-6} алcoxиалкила, 3-6-членного гетероцикликалкила и 3-6-членного гетероциклица;

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

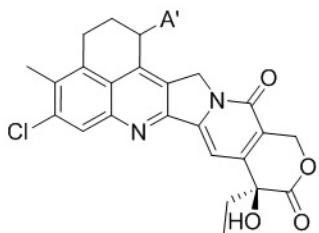
                             

предпочтительно, R^y представляет собой атом водорода, и R^z выбран из группы,

состоящей из                          

метоксиметилена, 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 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^y' \quad \text{R}^z' \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{OH} \end{array}$ и $\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^x' \quad \text{R}^y' \end{array}$;

R^x' выбран из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алcoxиалкила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклица;

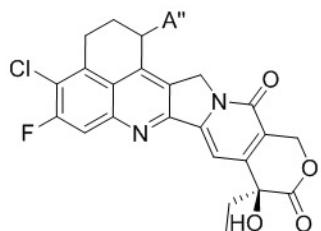
R^y' и R^z' независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алcoxиалкила, C₁₋₆ алкиламиноалкила, C₁₋₆ алcoxиалкила, C₃₋₆ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклица, 3-6-членного гетероцикликалкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, арила и гетероарила, или R^y' 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 алcoxиалкила, 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 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^y'' \quad \text{R}^z'' \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{OH} \end{array}$ и $\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^x'' \quad \text{R}^y'' \end{array}$;

R^x'' выбран из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алcoxиалкила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклица;

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

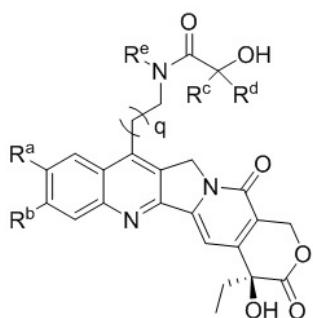
C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 3-6-членного гетероцикликлалкила, 4-6-членного гетероциклила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, арила и гетероарила, или R^y'' и R^z'' объединены с соседними атомами углерода с образованием 3-6-членного кольца; предпочтительно, R^x'' представляет собой атом водорода;

предпочтительно, R^y'' и R^z'' каждый 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 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, C_{1-6} алкила, C_{3-6} 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, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкоксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} 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, 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 гетероцикликлалкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} 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, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксиалкила и C_2-C_5 гетероциклила;

$q = 0$ 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 C_{1-6} 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 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CD}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ и $-\text{CF}_2-$;

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;

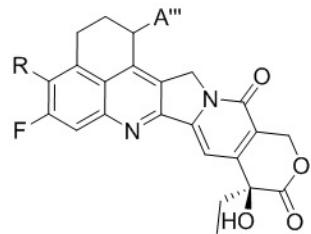
предпочтительно, R^c представляет собой атом водорода, R^d выбран из группы,

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} алcoxи;

А''' выбран из одного из

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

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 гетероцикликлиалкила, 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

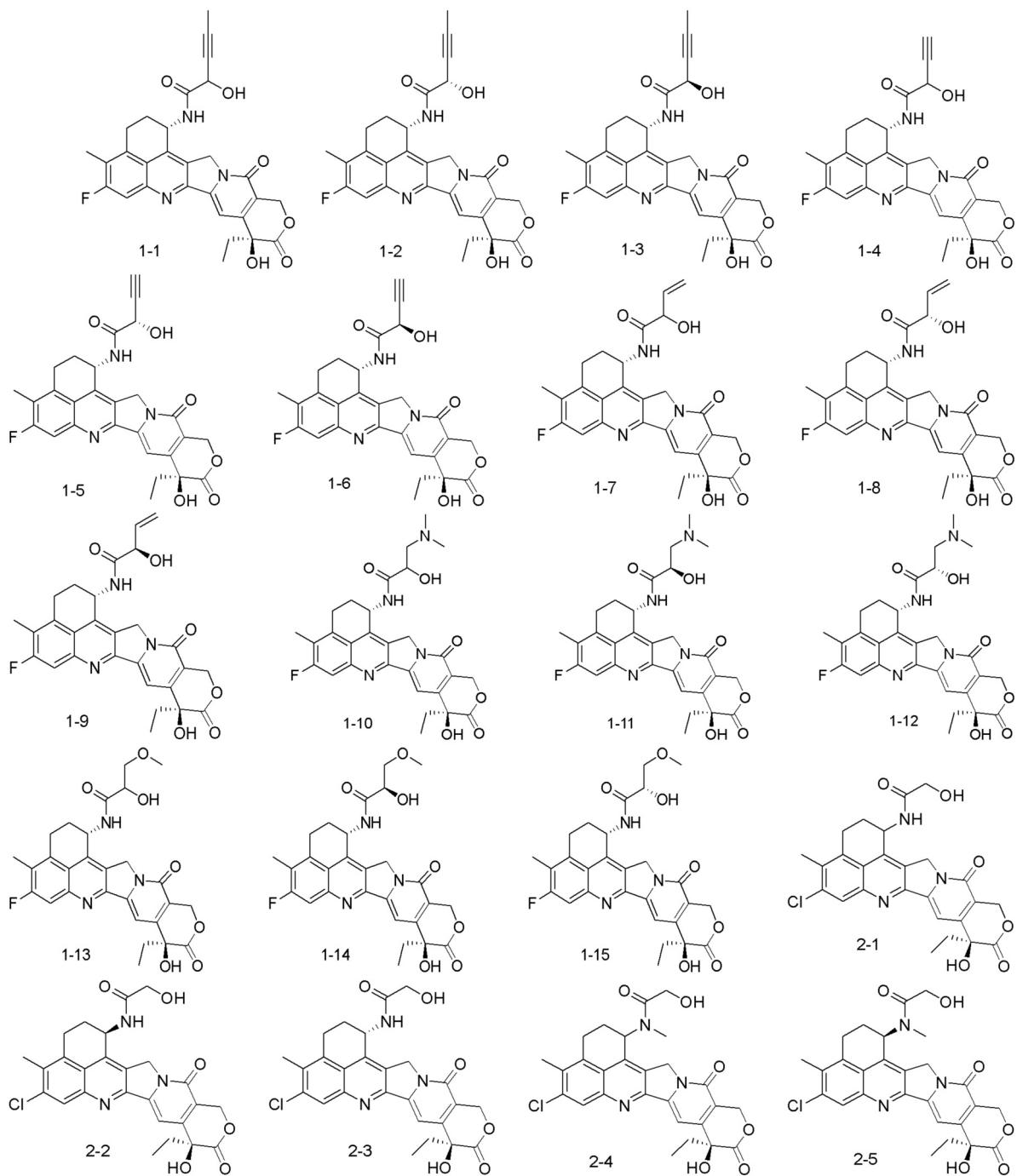
атома водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алcoxиалкила, C₁₋₆ алкиламиноалкила, C₃₋₆ циклоалкила и винила, или R^{y'''} и R^{z'''} объединены с соседними атомами углерода с образованием 3-6-членного карбоциклического кольца;

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;

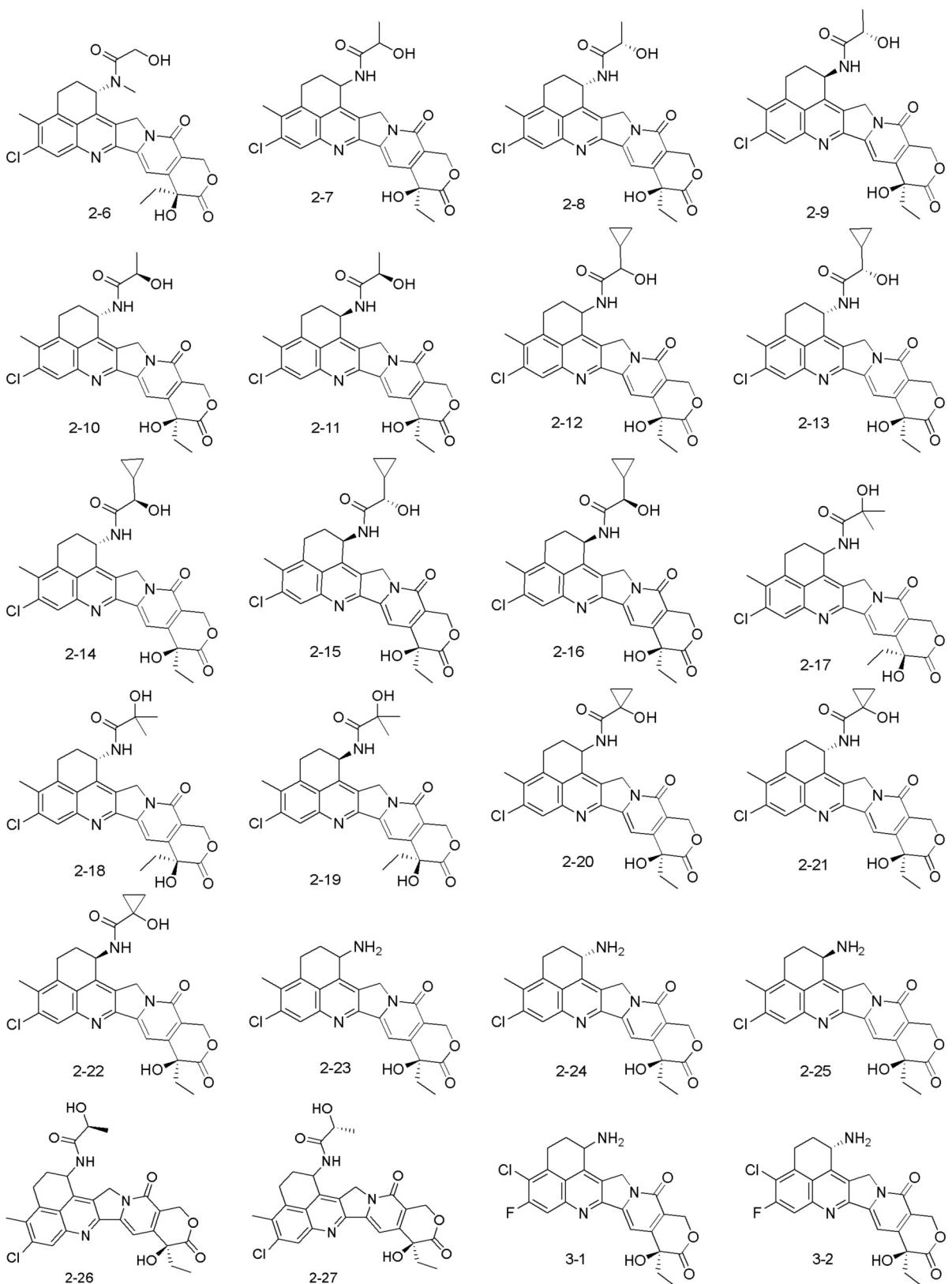
предпочтительно, R^{x'''} представляет собой атом водорода.

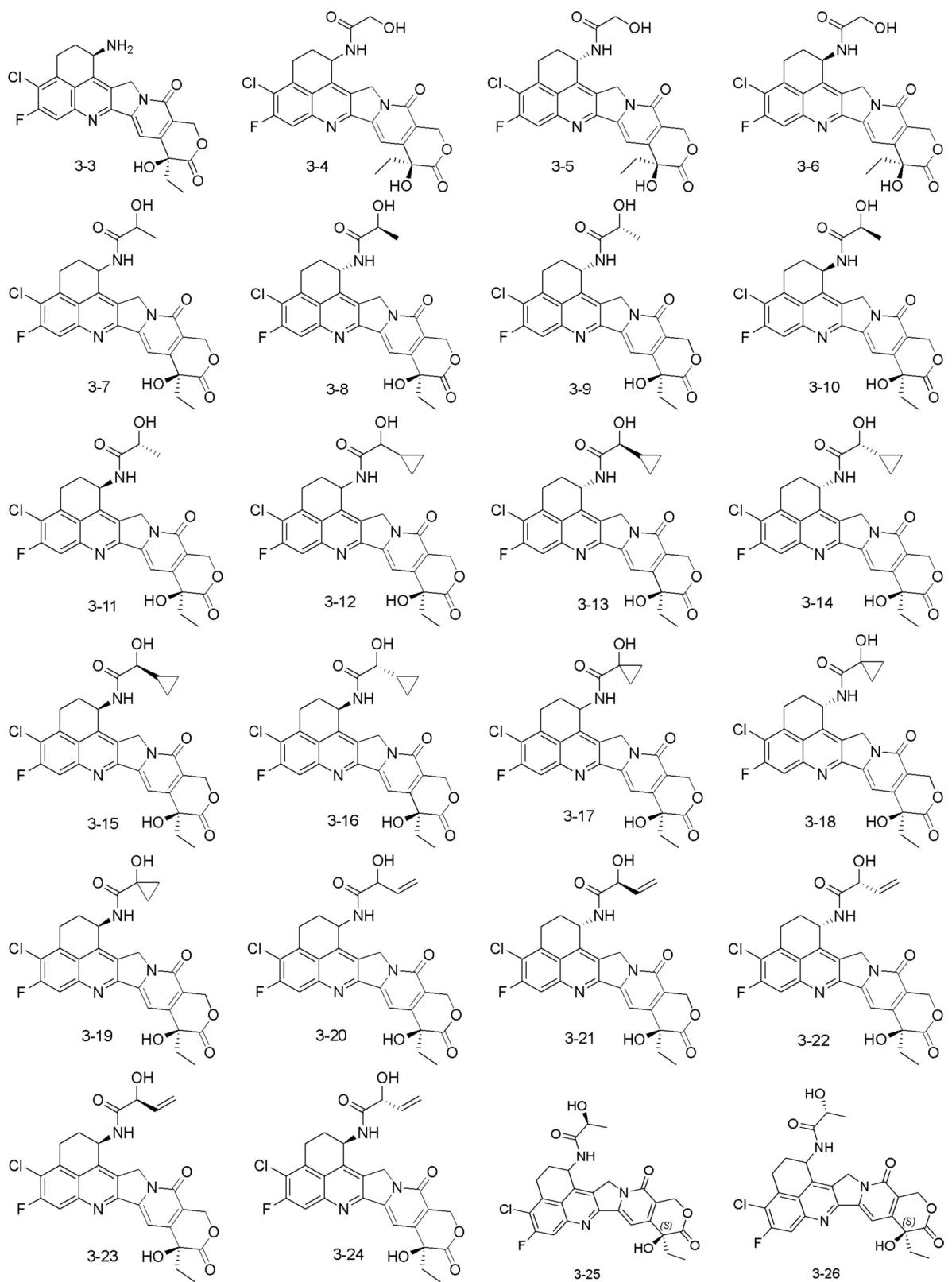
7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, стереоизомер, полиморф, сольват, N-оксид, изотопно-меченое производное, метаболит или пролекарство по п. 1, где соединение имеет следующую структуру:



R U 2 0 2 3 1 1 9 5 5 8 A

A

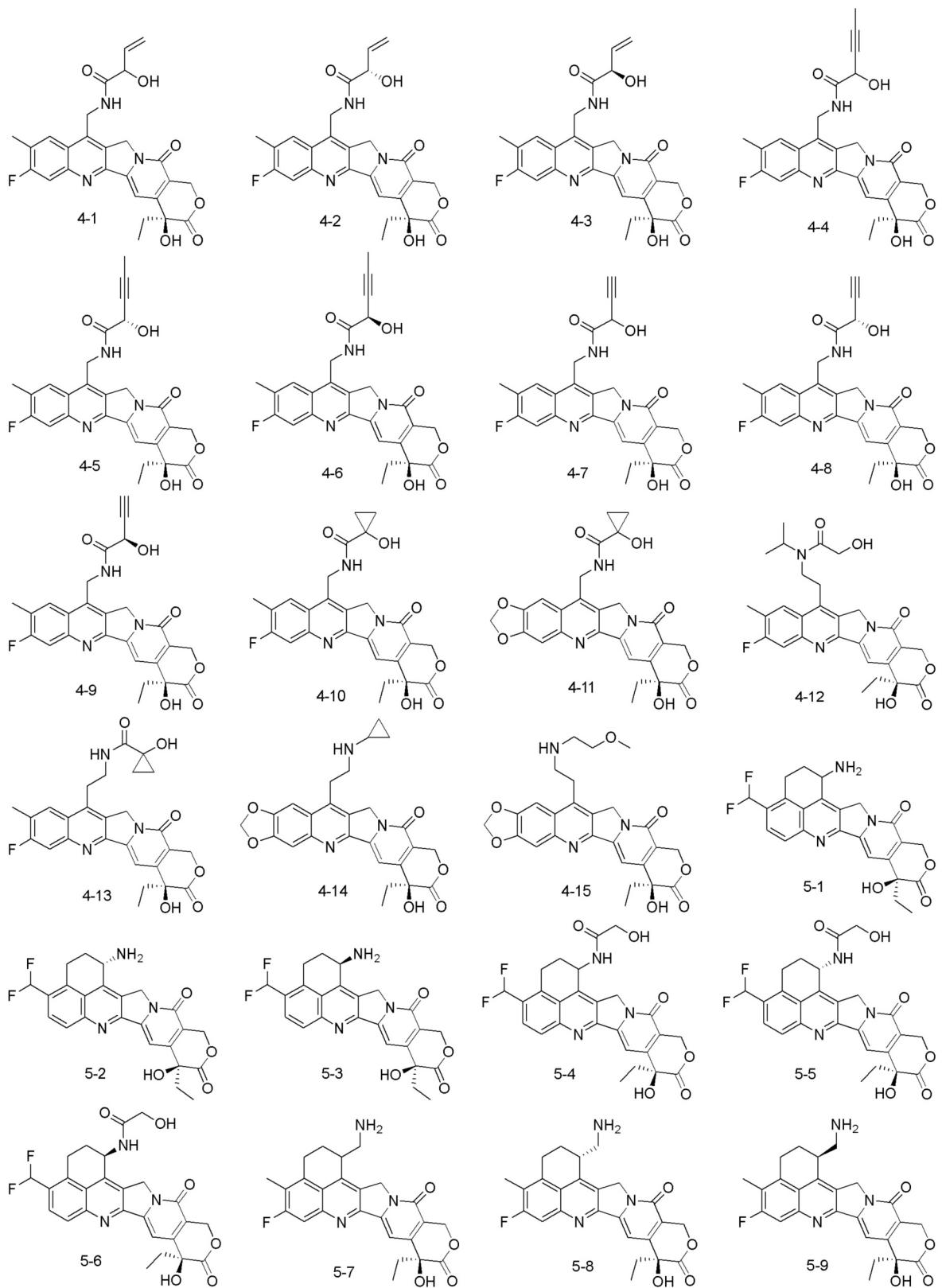




R U 2 0 2 3 1 1 9 5 5 8 A

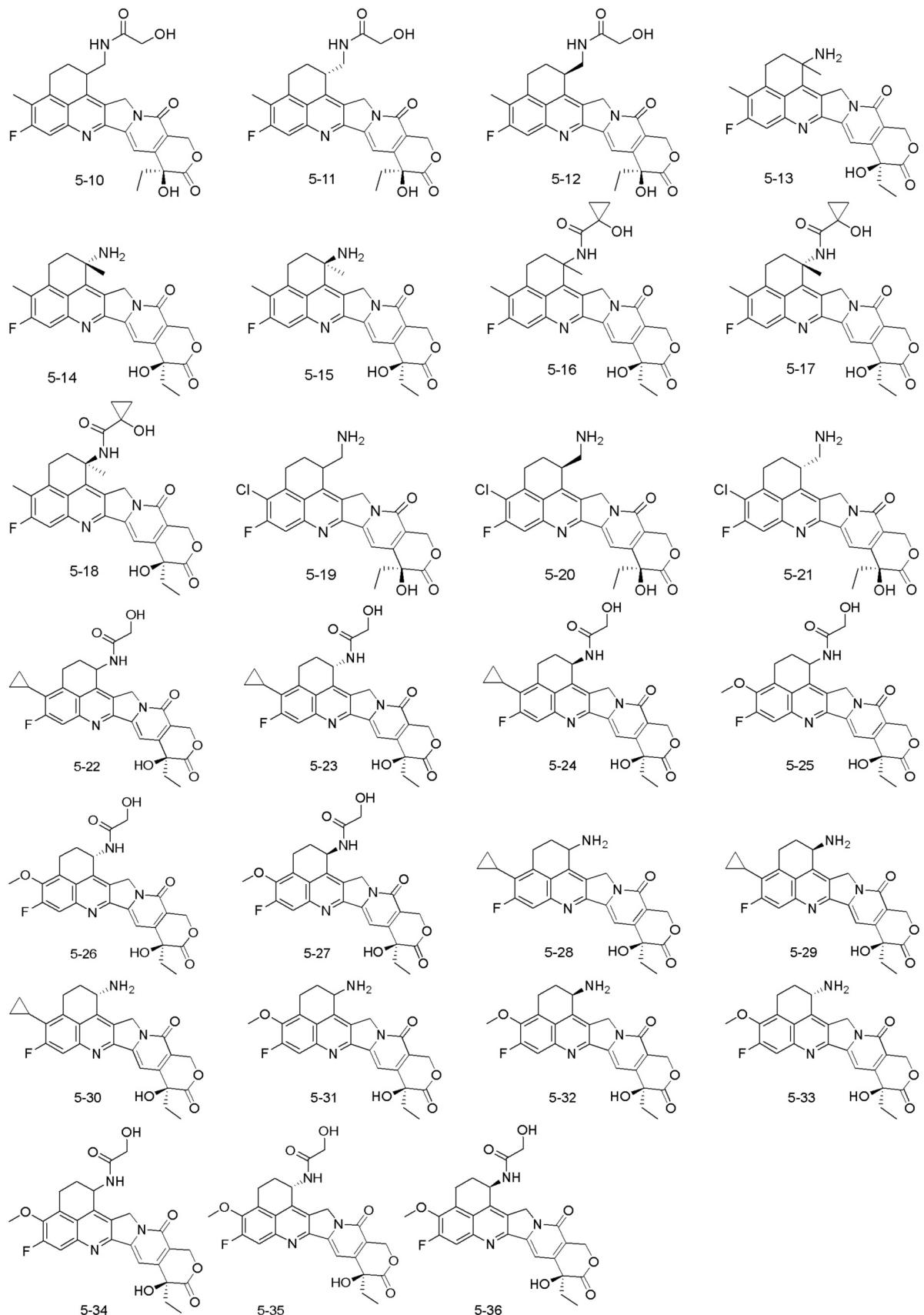
2 0 2 3 1 1 9 5 5 8 A

3
R



РУ 2023119558 А

РУ 2023119558 А



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

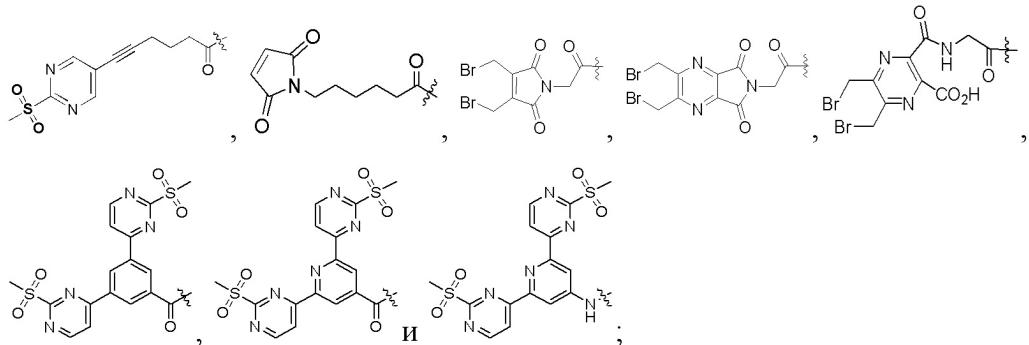
М представляет собой линкерный фрагмент антитела или его антиген-связывающий фрагмент;

L представляет собой линкер, связывающий линкерный фрагмент M и E;

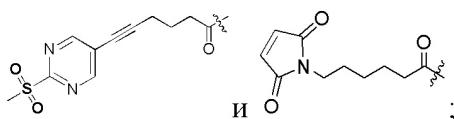
Е представляет собой структурный фрагмент, соединяющий L и D;

Д представляет собой структурный фрагмент цитотоксического лекарственного средства;

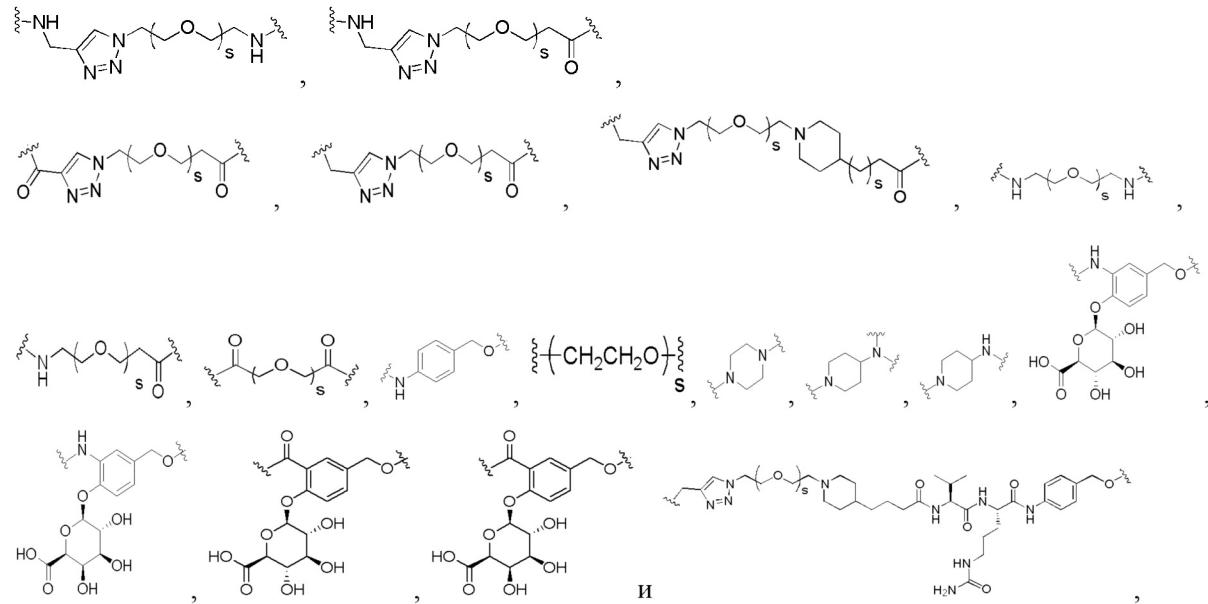
предпочтительно, M выбран из группы, состоящей из следующих структур:



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

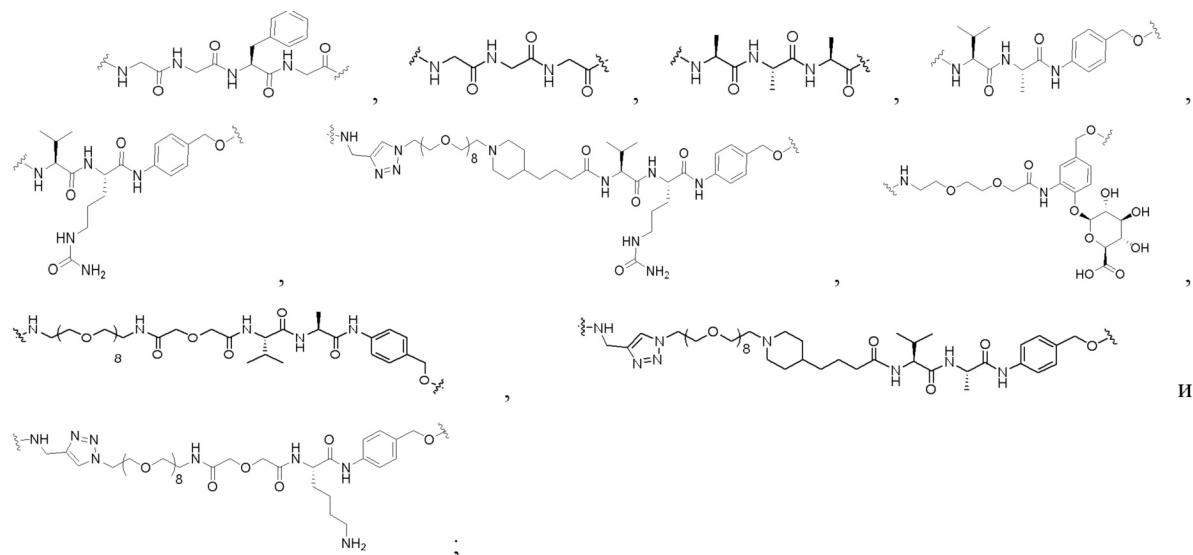


предпочтительно, L представляет собой двухвалентную структуру, состоящую из одного или больше фрагментов, выбранных из группы, состоящей из следующих: C₁₋₆ алкилен, -N(R')-, карбонил, -O-, Val, Cit, Phe, Lys, D-Val, Leu, Gly, Ala, Asn, Val-Cit, Val-Ala, Val-Lys, Val-Lys(Ac), Phe-Lys, Phe-Lys(Ac), D-Val-Leu-Lys,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

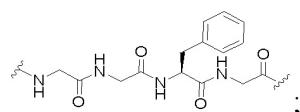


где R' представляет собой атом водорода, C₁₋₆ алкил или -(CH₂CH₂O)_r-содержащий алкил; r представляет собой целое число от 1 до 10; s представляет собой целое число от 1 до 10;

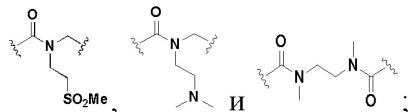
предпочтительно, L выбран из группы, состоящей из следующих структур:



предпочтительно, L выбран из следующей структуры:



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



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

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;

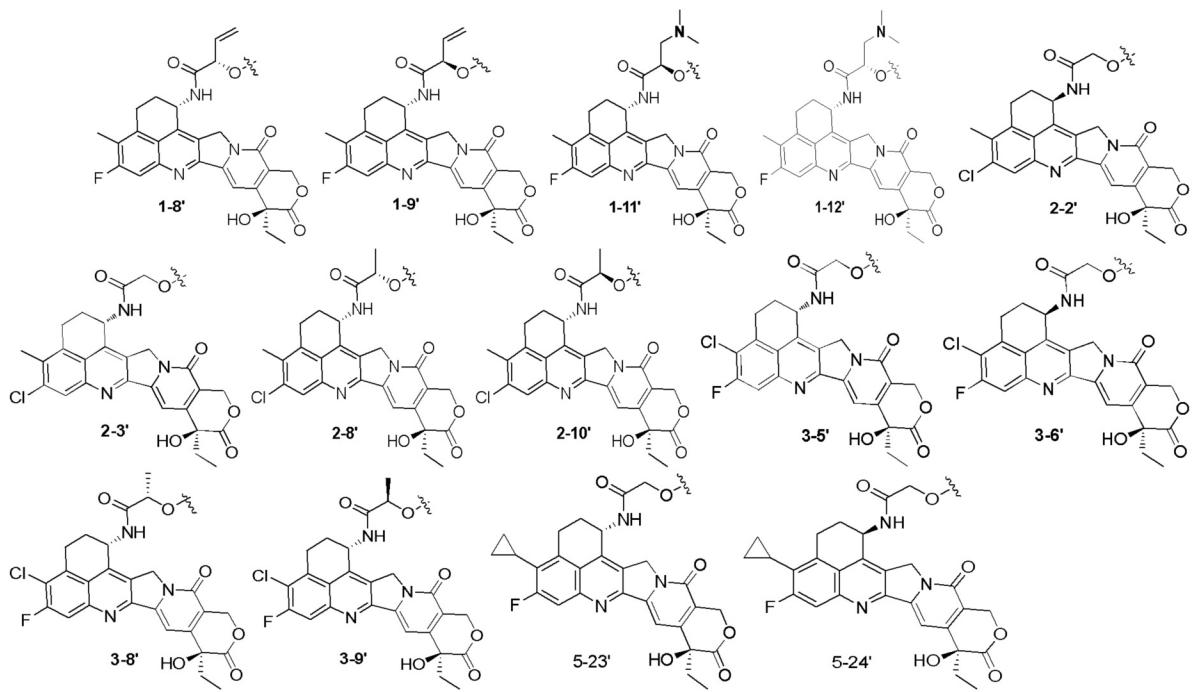
предпочтительно, D выбран из структуры, образованной путем удаления атома водорода из соединений от 1-1 до 1-15; от 2-1 до 2-27; от 3-1 до 3-26; от 4-1 до 4-15; или от 5-1 до 5-36 по п. 7;

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

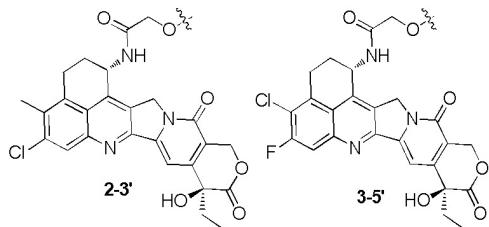
A
5
5
8
1
9
5
5
8
2
0
2
3
1
1
9
5
5
8

RU

RU 2023119558 A



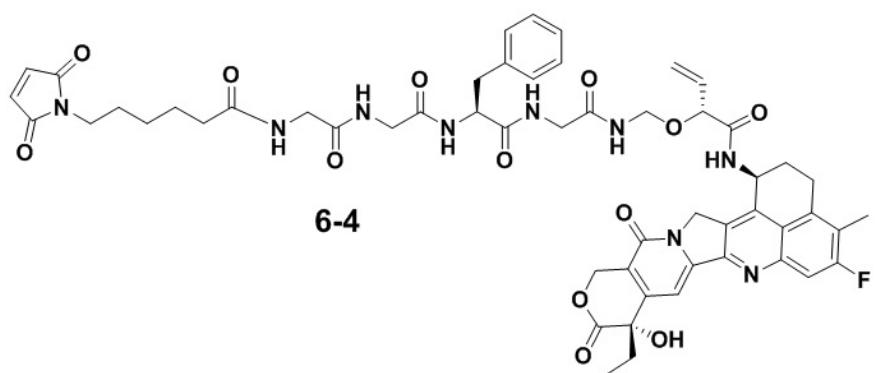
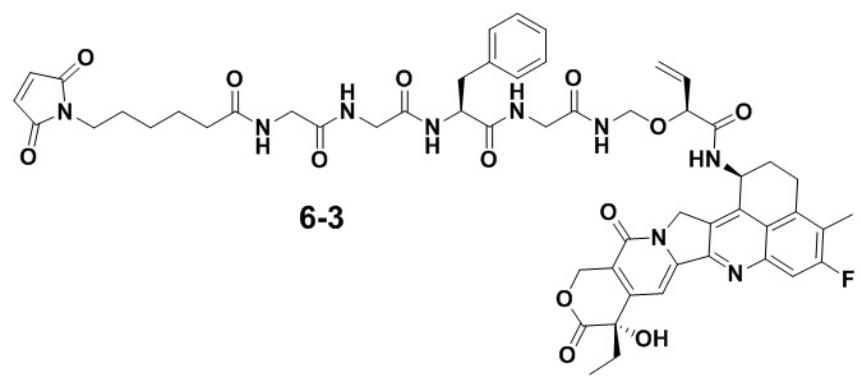
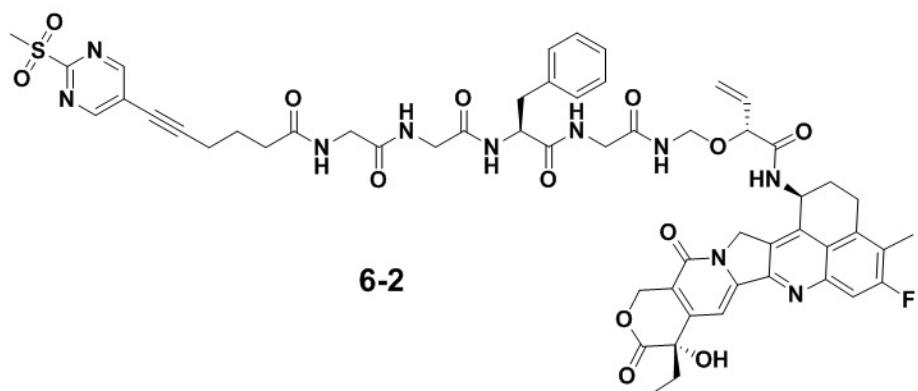
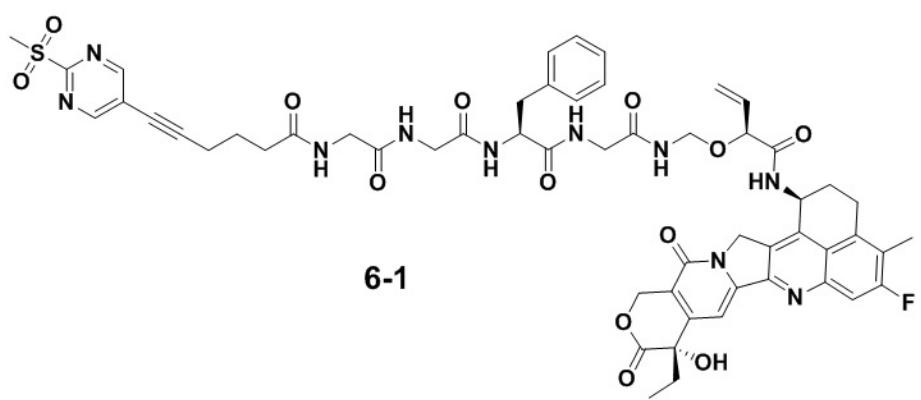
предпочтительно, D предпочтительно выбран из группы, состоящей из следующих структур:



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:

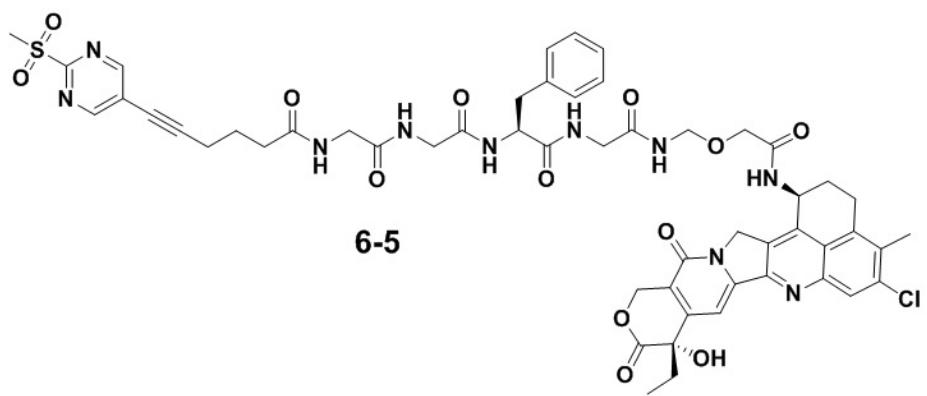
R U 2 0 2 3 1 1 9 5 5 8 A

R U 2 0 2 3 1 1 9 5 5 8 A

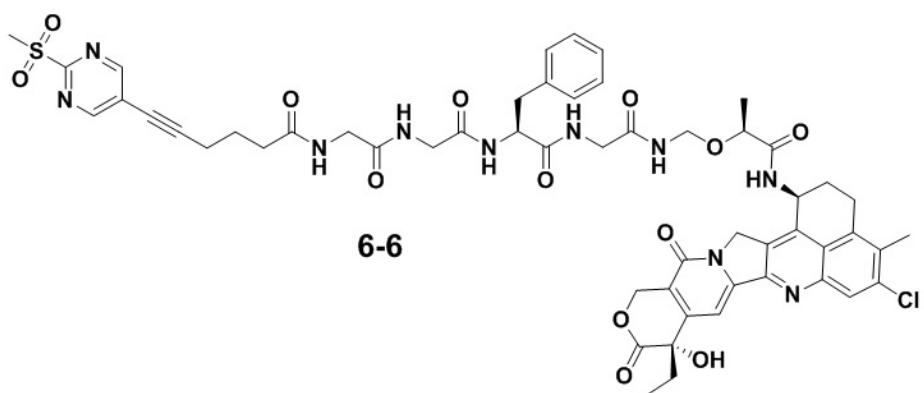


R U 2 0 2 3 1 1 9 5 5 8 A

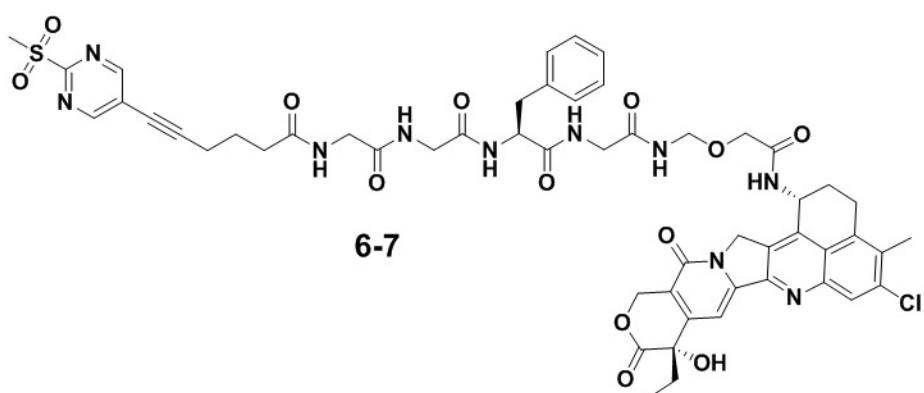
R U 2 0 2 3 1 1 9 5 5 8 A



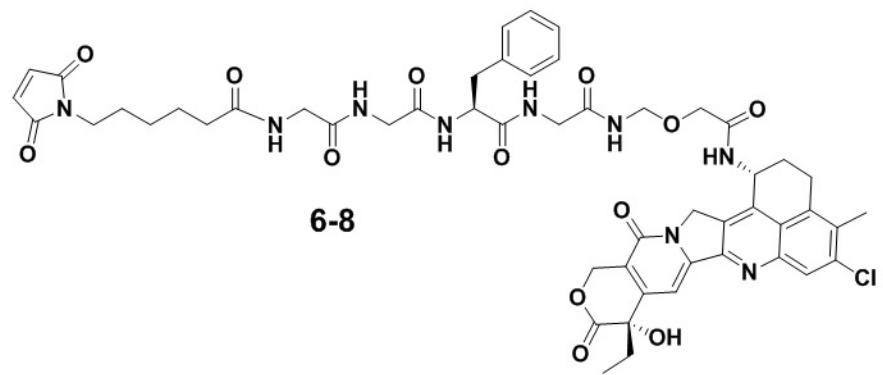
6-5



6-6



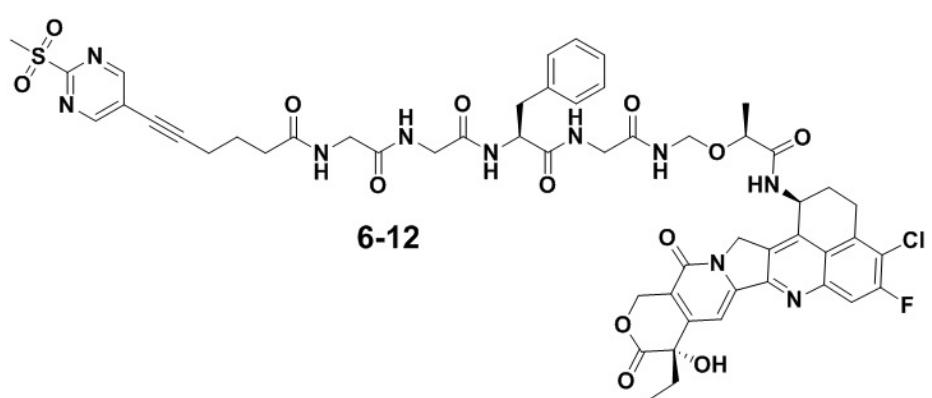
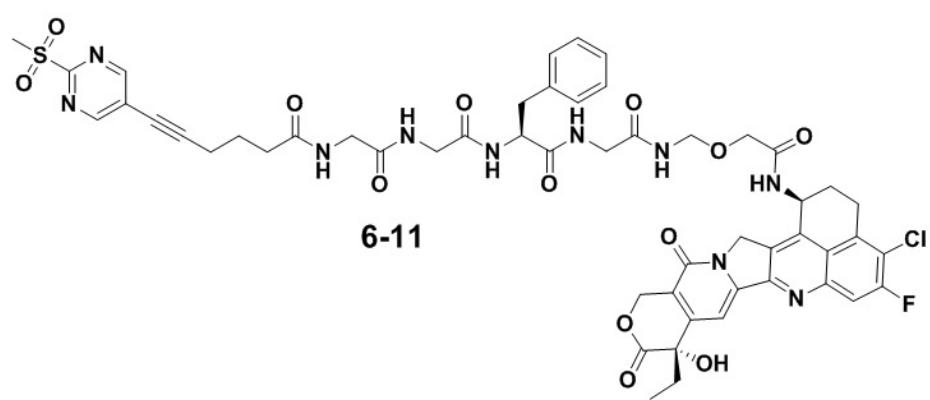
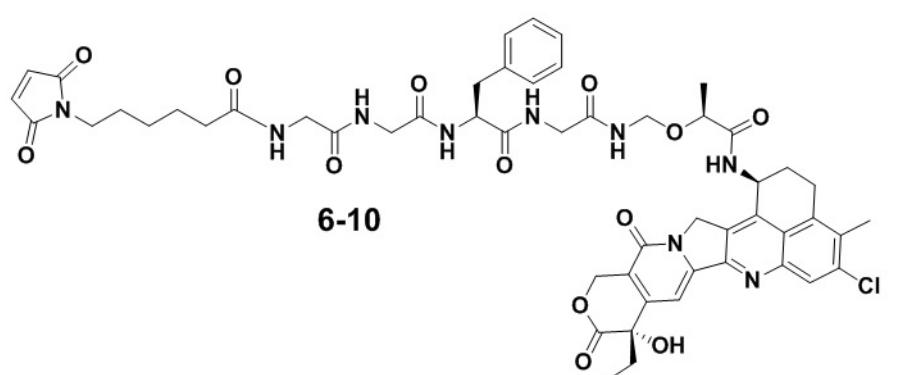
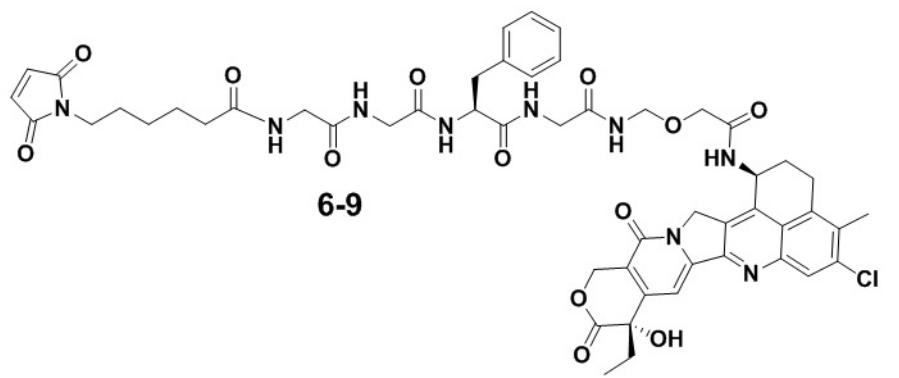
6-7



6-8

R U 2 0 2 3 1 1 9 5 5 8 A

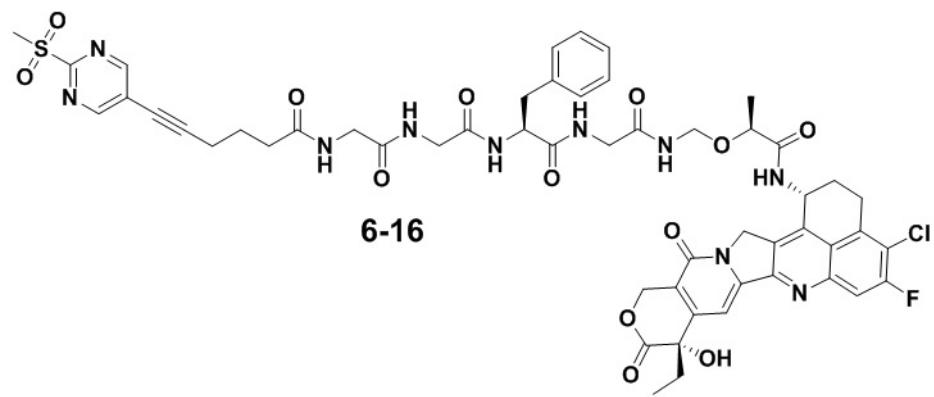
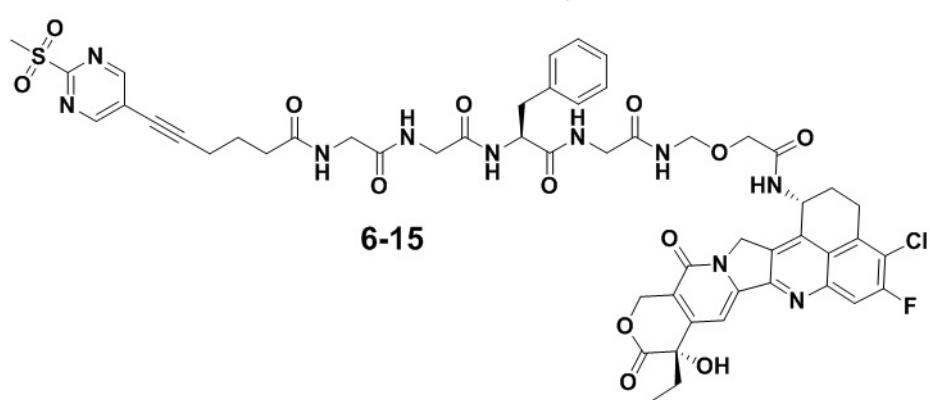
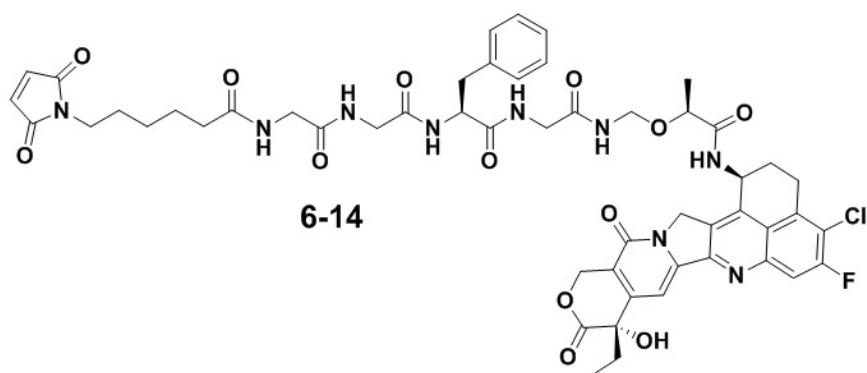
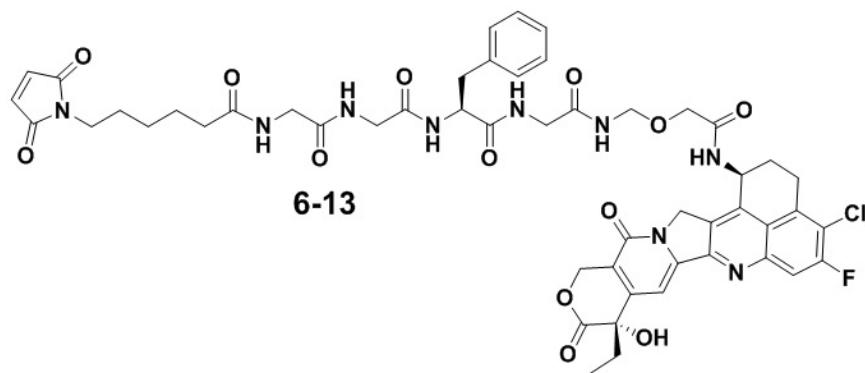
R U 2 0 2 3 1 1 9 5 5 8 A

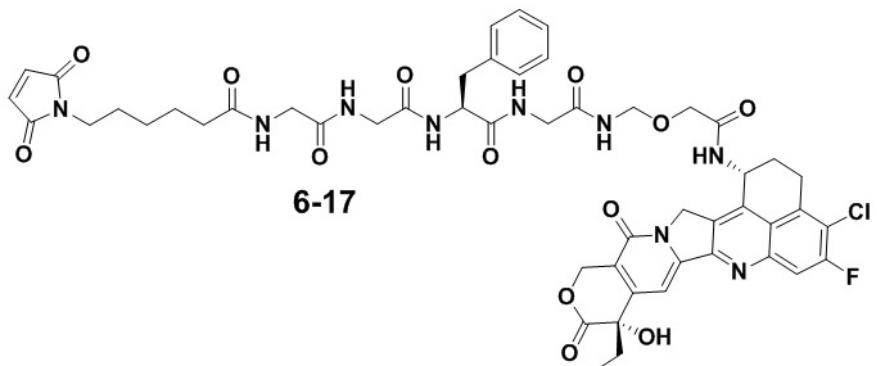


R U 2 0 2 3 1 1 9 5 5 8 A

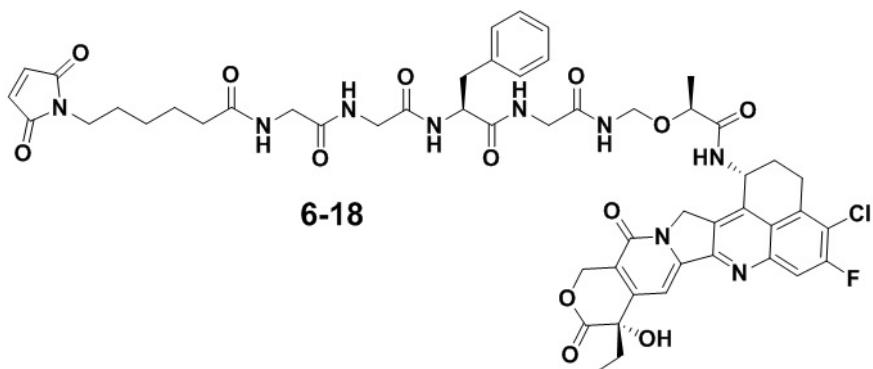
2023119558

R U 2 0 2 3 1 1 9 5 5 8 A

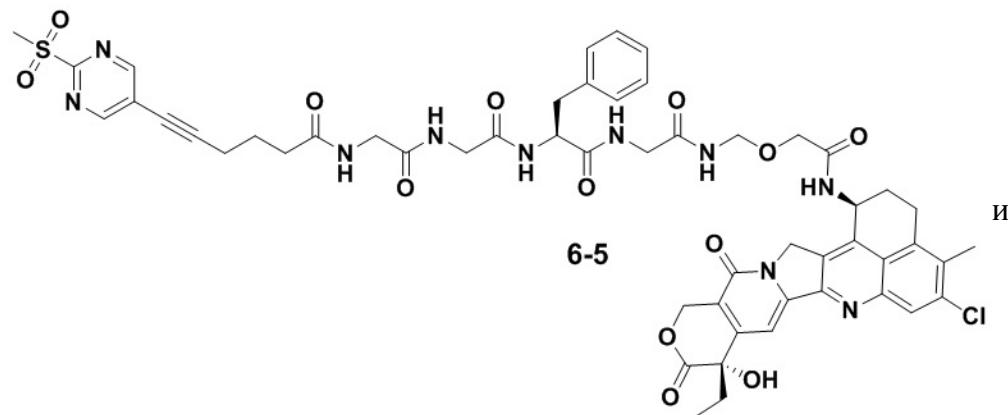




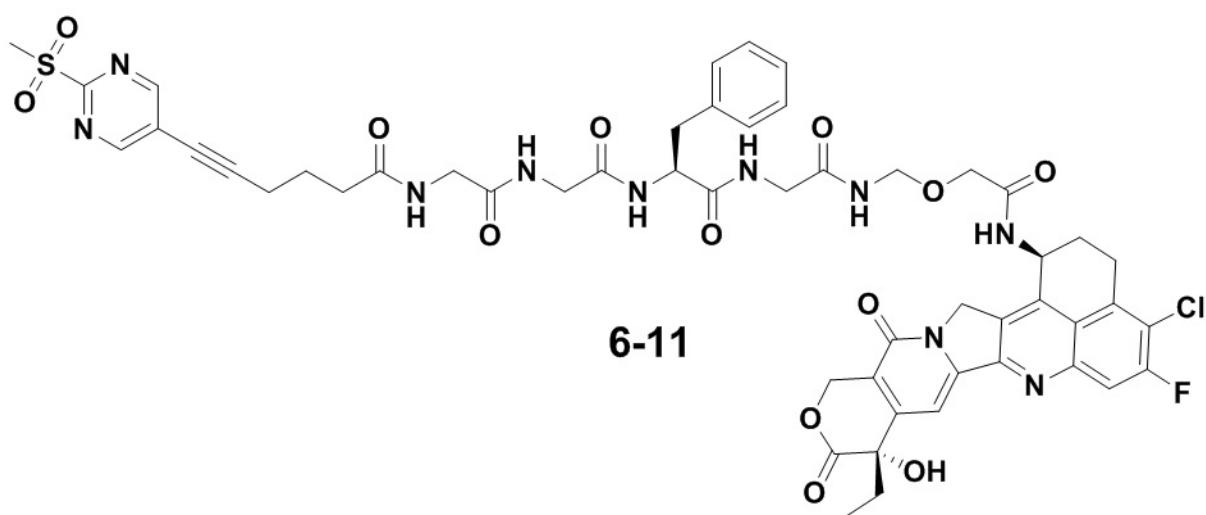
;



предпочтительно, соединение выбрано из:



6-5



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, сольваты, 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
- в) опционально, упаковку и/или инструкцию по применению.

12. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, стереоизомера, полиморфа, сольваты, 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, сольваты, 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.

A

2 0 2 3 1 1 9 5 5 8

R U