РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2020 113 749**(13) **A**

(51) МПК
C07D 493/04 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2020113749, 19.09.2018**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
20.09.2017 US 62/561,060;
19.06.2018 US 62/686,781

(43) Дата публикации заявки: **20.10.2021** Бюл. № **29**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **20.04.2020**

(86) Заявка PCT:
US 2018/051721 (19.09.2018)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2019/060398 (28.03.2019)

Адрес для переписки:
105064, г. Москва, а/я 88, ООО "Патентные поверенные Квашнин, Сапельников и партнеры", Квашнин Валерий Павлович

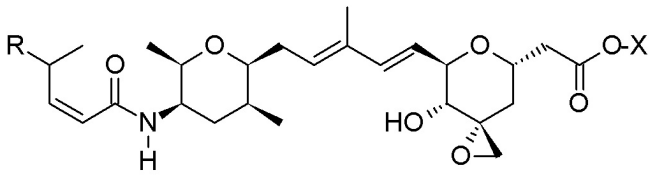
(71) Заявитель(и):
пиЭйч Фарма Ко., Лтд. (KR)

(72) Автор(ы):
ЙАММАЛАМАДАКА, Васу (US),
ТИПТОН, Кимберли Энн (US),
САТЬЯЛ, Санджеев (US),
ХУ, Хойонг (US)

(54) АНАЛОГИ ТАИЛАНСТАТИНА

(57) Формула изобретения

1. Соединение Формулы (I):



(I),

где:

R выбран из группы, состоящей из: -$(CH_2)_n$-R^1; -C_{5-6}гетероарила, необязательно замещенного одним или более галогенами, -CF_3, -C_{1-6}алкилами и -O-C_{1-6}алкилами;

--$C(R^2)$=N-R^3; --$CH(CF_3)NH(CH_2)_mCH_3$; --$C(R^aR^b)NH(CH_2)_mCH_3$;

--C(галоген)=$CH(CH_2)_mCH_3$; --SO_2-$NH(CH_2)_mCH_3$; -O(CO)-арила;

-O(CO)-гетероарила;

--NR^aR^b; и --NH-гетероарила;

где R^1 представляет собой –O-$CR^aR^b(CH_2)_mCH_3$ или –N-$CR^aR^b(CH_2)_mCH_3$;

RU 2020113749 A

RU 2020113749 A

где R^a и R^b, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{3-10} гетероциклильное кольцо;

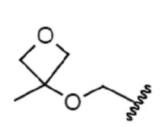
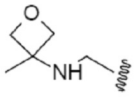
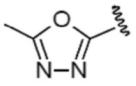
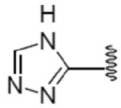
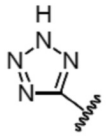
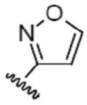
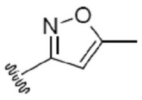
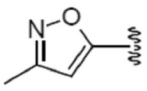
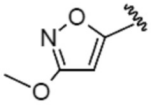
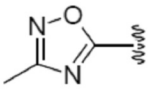
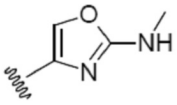
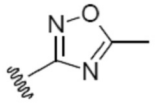
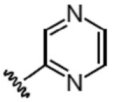
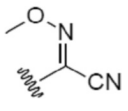
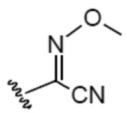
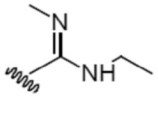
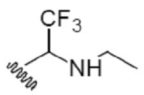
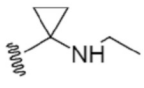
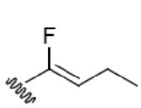
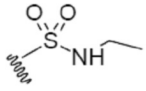
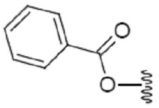
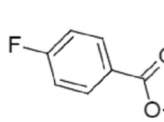
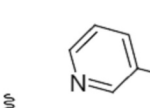
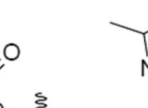
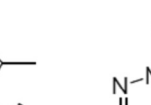
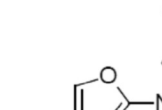
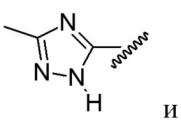
R^2 представляет собой –CN или $–NH(CH_2)_mCH_3$;

R^3 представляет собой $–(CH_2)_mCH_3$ или $–O-(CH_2)_mCH_3$;

X представляет собой -H или $-CH_3$;

каждый n независимо равен 1, 2 или 3; и
каждый m независимо равен 0, 1, 2 или 3;
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R выбран из группы, состоящей из:

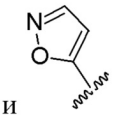

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

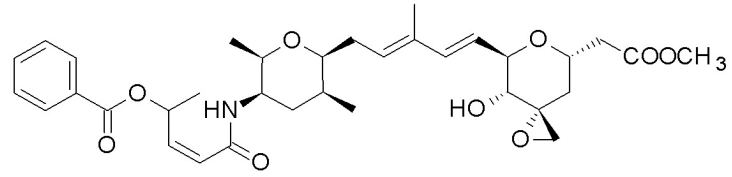
,

и

.

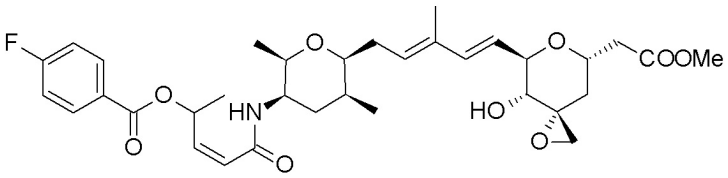
RU 2020113749 A

RU 2020113749 A

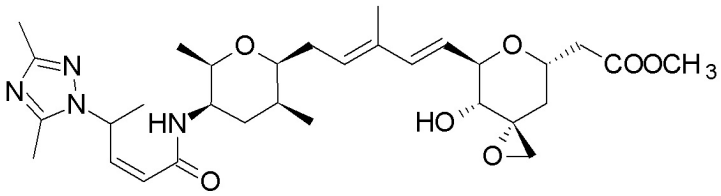
3. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:



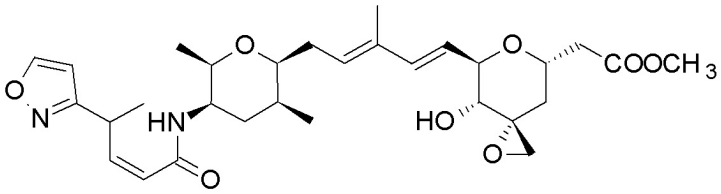
1



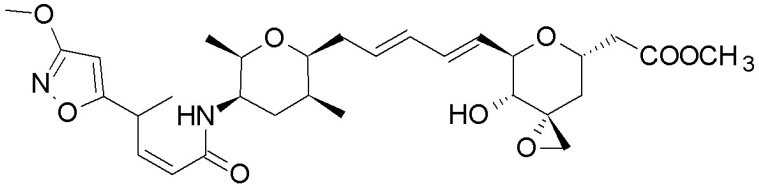
2



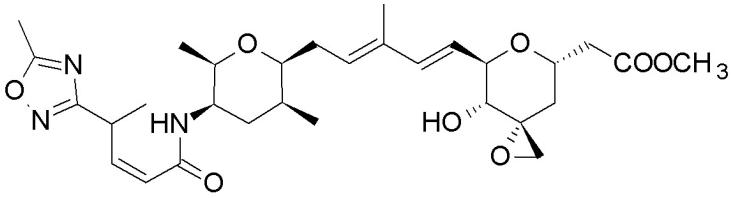
3



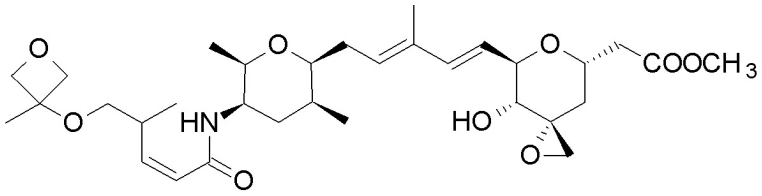
4



5

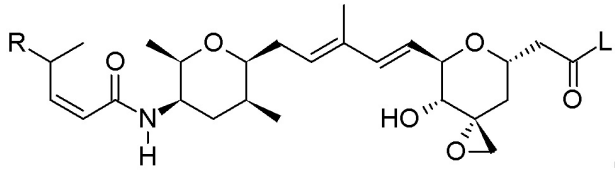


6; и



7.

4. Соединение Формулы (II):



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L представляет собой линкер;

R выбран из группы, состоящей из: -$(CH_2)_n$-R^1; -C_{5-6}гетероарила, необязательно замещенного одним или более галогенами, -CF_3, -C_{1-6}алкилами и

-O-C_{1-6}алкилами;

--$C(R^2)$=N-R^3; --$CH(CF_3)NH(CH_2)_mCH_3$; --$C(R^aR^b)NH(CH_2)_mCH_3$;

--C(галоген)=$CH(CH_2)_mCH_3$; --SO_2-$NH(CH_2)_mCH_3$; -O(CO)-арила;

RU 2020113749 A

RU 2020113749 A

-O(CO)-гетероарила;

--NR^aR^b; и --NH-гетероарила;

где R^1 представляет собой –O-$CR^aR^b(CH_2)_mCH_3$ или –N-$CR^aR^b(CH_2)_mCH_3$;

где R^a и R^b, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{3-10} гетероциклильное кольцо;

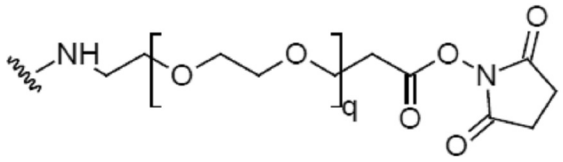
R^2 представляет собой –CN или $–NH(CH_2)_mCH_3$;

R^3 представляет собой $–(CH_2)_mCH_3$ или $–O-(CH_2)_mCH_3$;

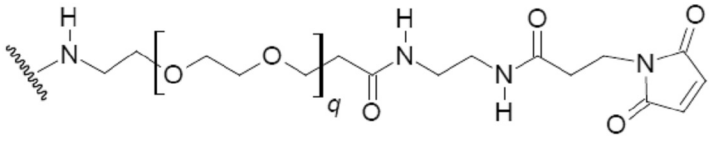
каждый n независимо равен 1, 2 или 3; и

каждый m независимо равен 0, 1, 2 или 3.

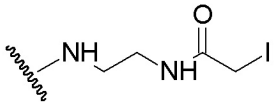
5. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что L выбран из группы, состоящей из Формулы (A^1), Формулы (A^2), Формулы (A^3), Формулы (A^4) и Формулы (A^5):



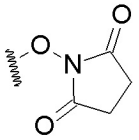
(A^1)



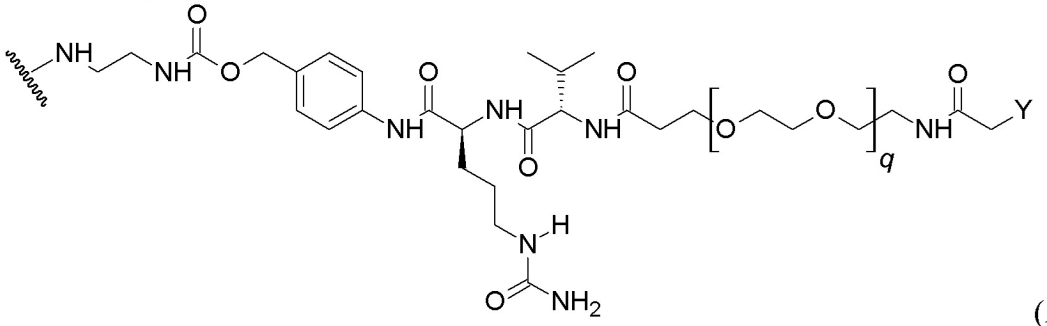
(A^2)



(A^3);

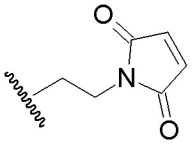


(A^4); и



(A^5);

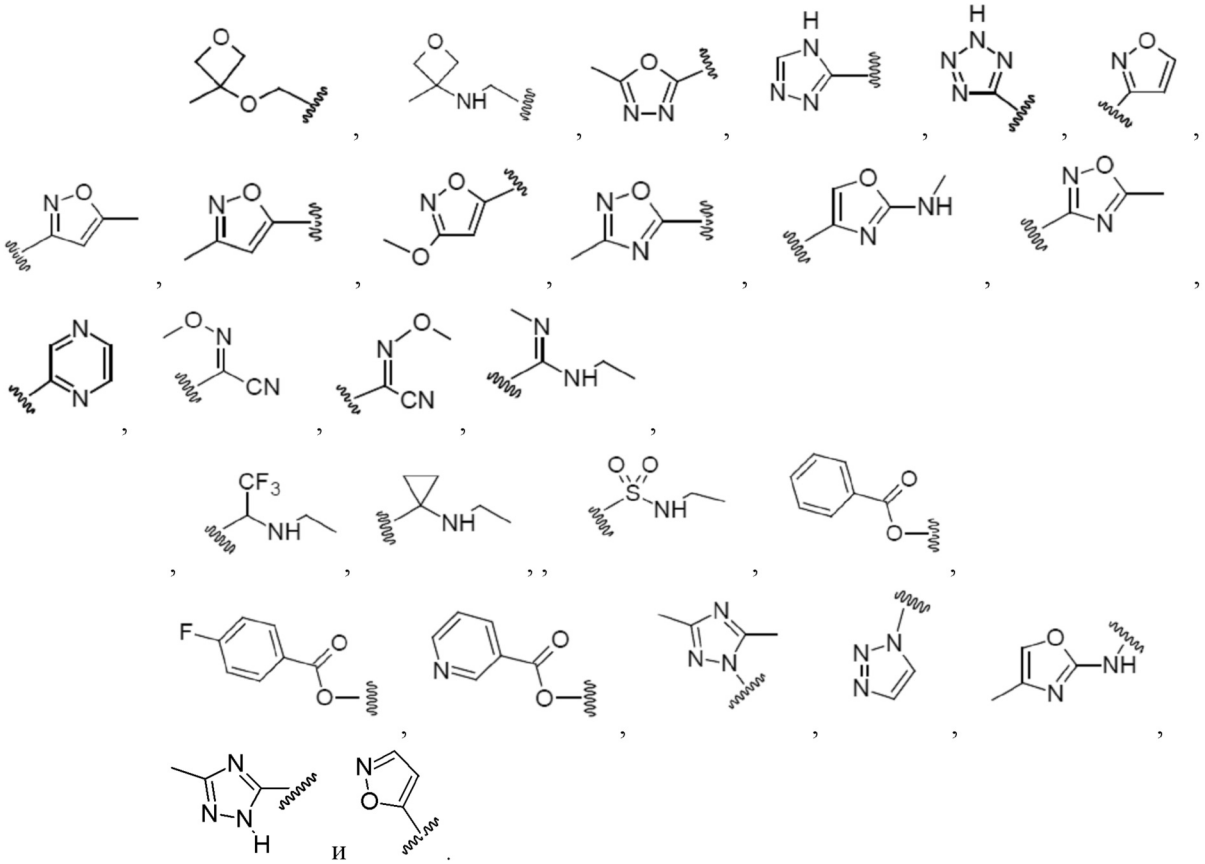
где q равен 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; и

Y представляет собой Br, I или .

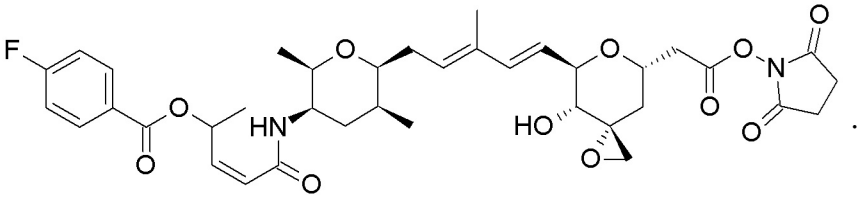
RU 2020113749 A

RU 2020113749 A

6. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что R выбран из группы, состоящей из:



7. Соединение по одному из пп. 4-6, имеющее структуру 10:



10

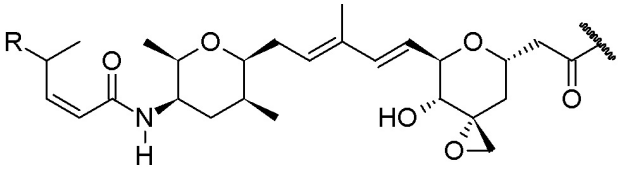
8. Соединение Формулы (III):

T – L' – Ab(III)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L представляет собой линкерный фрагмент;

T представляет собой радикал Формулы (I'):



(I'),

где:

R выбран из группы, состоящей из: $-(CH_2)_n-R^1$; $-C_{5-6}$гетероарила, необязательно замещенного одним или более галогенами, $-CF_3$, $-C_{1-6}$алкилами и

$-O-C_{1-6}$алкилами;

$--C(R^2)=N-R^3$; $--CH(CF_3)NH(CH_2)_mCH_3$; $--C(R^aR^b)NH(CH_2)_mCH_3$;

--C(галоген)=$CH(CH_2)_mCH_3$; $--SO_2-NH(CH_2)_mCH_3$; -O(CO)-арила;

-O(CO)-гетероарила;

RU 2020113749 A

RU 2020113749 A

--NR^aR^b; и --NH-гетероарила;

где R^1 представляет собой $–O-CR^aR^b(CH_2)_mCH_3$ или $–N-CR^aR^b(CH_2)_mCH_3$;

где R^a и R^b, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{3-10} гетероциклильное кольцо;

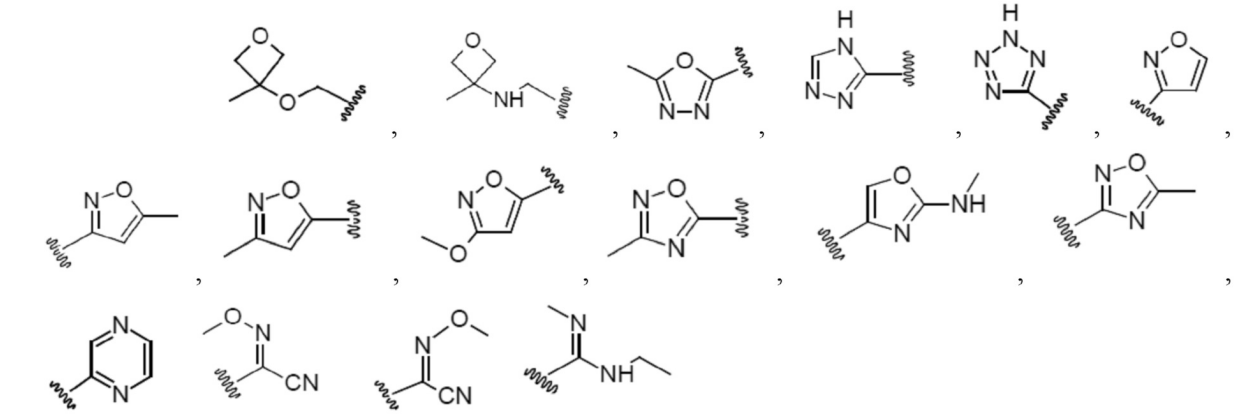
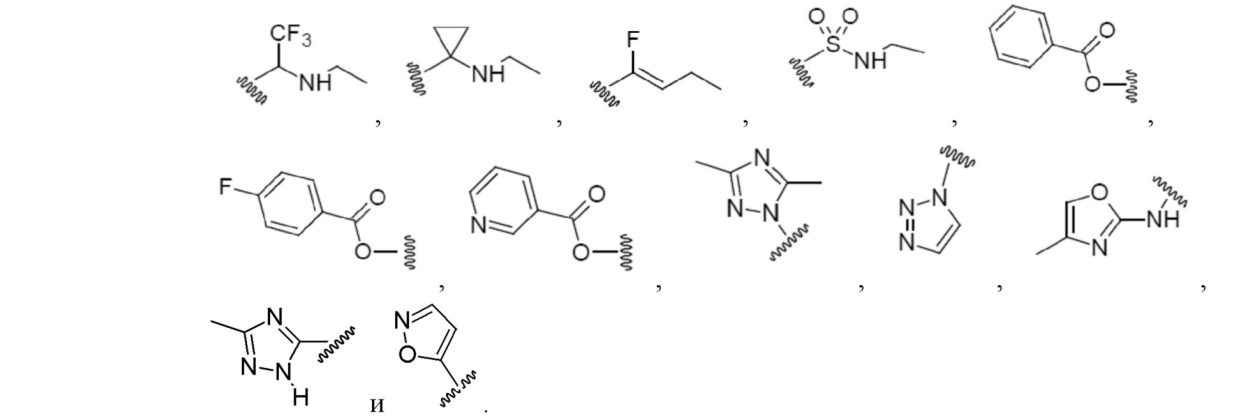
R^2 представляет собой –CN или $–NH(CH_2)_mCH_3$;

R^3 представляет собой $–(CH_2)_mCH_3$ или $–O-(CH_2)_mCH_3$;

каждый n независимо равен 1, 2 или 3;

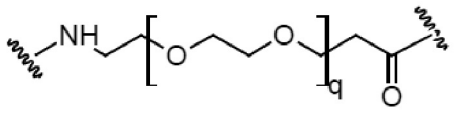
каждый m независимо равен 0, 1, 2 или 3; и

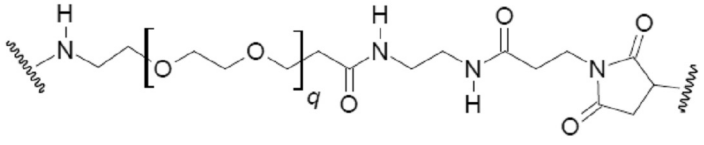
Ab представляет собой антитело.

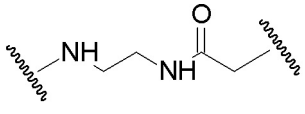
9. Соединение или соль по п. 8, отличающееся тем, что R выбран из группы, состоящей из 


и .

10. Соединение по п. 8, отличающееся тем, что L' выбран из группы, состоящей из Формулы (B^1), Формулы (B^2), Формулы (B^3) и Формулы (B^4):

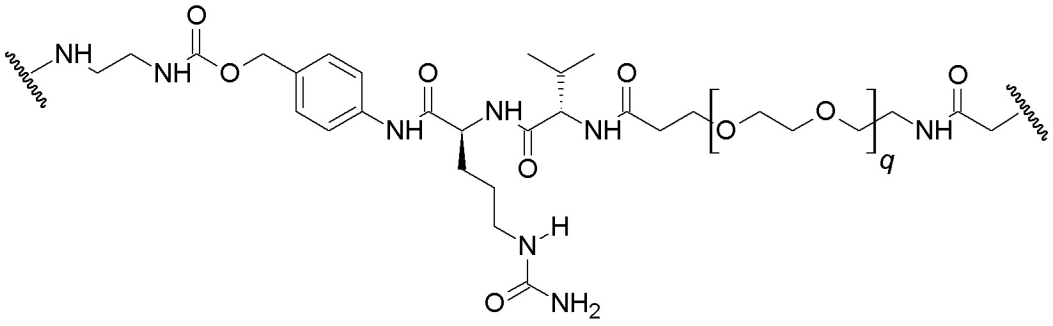

(B^1)


(B^2)


(B^3)

RU 2020113749 A

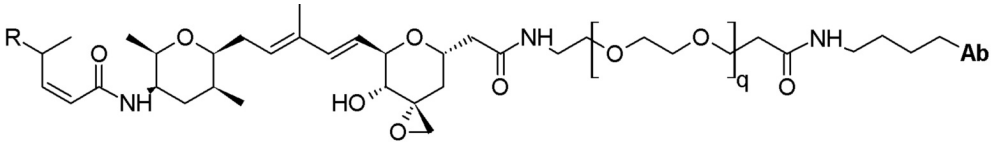
RU 2020113749 A



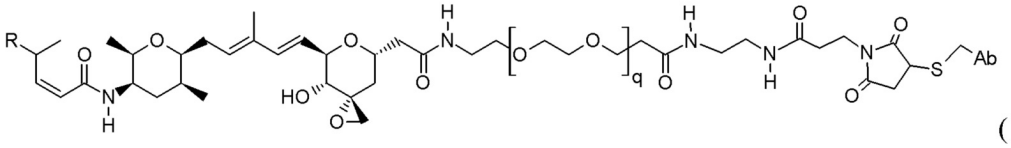
(B^4);

где q равен 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

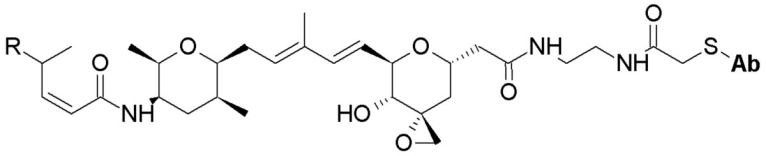
11. Соединение или соль по п. 8, отличающееся тем, что соединение Формулы (III) выбрано из группы, состоящей из:



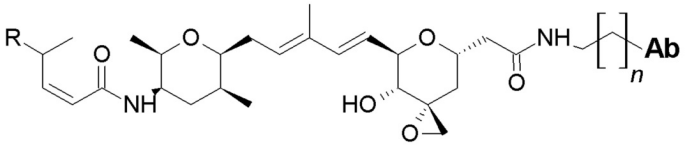
(C^1);



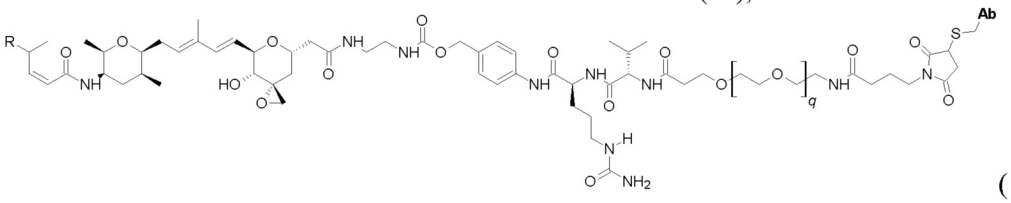
(C^2);



(C^3);



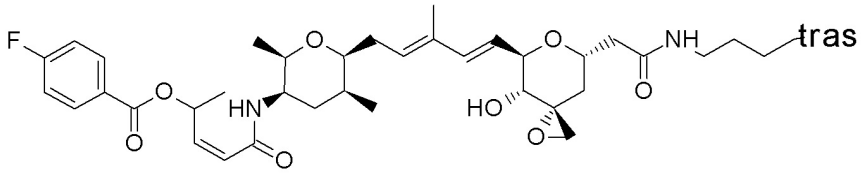
(C^4), и



(C^5);

где q равен 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; и n равен 1, 2, 3 или 4.

12. Соединение по п. 8, имеющее структуру 11:



11,

где tras представляет собой трастузумаб.

13. Соединение или соль по п. 8, отличающееся тем, что антитело выбрано из группы, состоящей из трастузумаба, пертузумаба, гемтузумаба и вадастуксимаба.

14. Соединение или соль по п. 8, отличающееся тем, что антитело связывается с одним или более ассоциированными с опухолью антигенами или рецепторами клеточной поверхности.

15. Соединение или соль по любому из пп. 8-12 и 14, отличающееся тем, что антитело выбрано из группы, состоящей из HER2, CD33, CD70, MUC1/CanAg, MUC16, CD151 и

RU 2020113749 A

RU 2020113749 A

ITGaV.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или соли по любому из пп. 8-15 и фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или вспомогательное вещество.

17. Способ лечения рака, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 16.

18. Способ лечения рака по п. 17, отличающийся тем, что рак выбран из карциномы мочевого пузыря, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, почки, легкого, пищевода, яичника, простаты, поджелудочной железы, кожи, желудка и яичек, лейкемии и лимфомы.

19. Способ лечения рака по п. 17, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества второго терапевтического агента.

20. Способ получения соединения Формулы (III) по п. 8, включающий приведение антитела в контакт с соединением Формулы (II) по п. 4.

21. Фармацевтическая композиция по п. 16 для применения в терапии.

22. Фармацевтическая композиция по п. 17, предназначенная для применения в способе лечения рака у нуждающегося в этом человека, включающем введение указанному человеку эффективного количества фармацевтической композиции, причем рак выбран из карциномы мочевого пузыря, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, почки, легкого, пищевода, яичника, простаты, поджелудочной железы, кожи, желудка и яичек, лейкемии и лимфомы.

23. Набор для лечения рака, включающий:

a) фармацевтическую композицию по п. 16; и

b) инструкцию по применению.

RU 2020113749 A

RU 2020113749 A