



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ(21)(22) Заявка: **2009133793/15**, **08.02.2008**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
09.02.2007 US 60/900,592(43) Дата публикации заявки: **20.03.2011** Бюл. № 8(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **09.09.2009**(86) Заявка РСТ:
US 2008/053438 (08.02.2008)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/098178 (14.08.2008)

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул.Б.Спаская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364**

(71) Заявитель(и):

ЭНЗОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

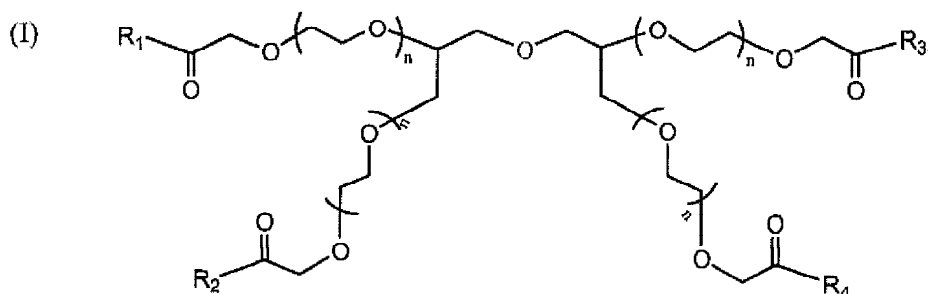
**ЧЖАО Хун (US),
САПРА Пуджа (US)**

**(54) ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИТЕНТНЫХ ИЛИ НЕВОСПРИИМЧИВЫХ ФОРМ РАКА
КОНЬЮГАТАМИ 7-ЭТИЛ-10-ГИДРОКСИКАМПОТЕЦИНА С МНОЖЕСТВОМ
ОТВЕТВЛЕНИЙ ЦЕПИ**

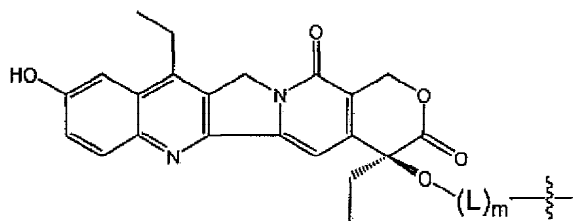
(57) Формула изобретения

1. Способ лечения резистентного или невосприимчивого рака у млекопитающего, включающий:

введение млекопитающему эффективного количества соединения формулы (I):



где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляют независимо OH или



где L представляет бифункциональный линкер;
 $m=0$ или представляет положительное целое число; и
 n представляет положительное целое число;
 при условии, что все R_1 , R_2 , R_3 и R_4 не представляют OH ;
 или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п.1, где резистентный или невосприимчивый рак выбран из группы, состоящей из солидных опухолей, лимфом, рака легких, мелкоклеточного рака легких, острого лимфолейкоза (ALL), рака молочной железы, рака ободочной и прямой кишки, рака поджелудочной железы, глиобластомы, рака яичников и рака желудка.

3. Способ по п.2, где резистентный или невосприимчивый рак представляет собой рак ободочной и прямой кишки.

4. Способ по п.1, где резистентный или невосприимчивый рак включает солидную опухоль.

5. Способ по п.1, где резистентный или невосприимчивый рак включает метастатический рак.

6. Способ по п.1, где рак является резистентным или невосприимчивым к лечению камптотецином или аналогом камптотецина.

7. Способ по п.1, где рак является резистентным или невосприимчивым к лечению CPT-11.

8. Способ по п.1, где рак является резистентным или невосприимчивым к лечению камптотецином.

9. Способ по п.1, где L представляет остаток аминокислоты или производное аминокислоты, и производное аминокислоты выбрано из группы, состоящей из 2-аминоадипиновой кислоты, 3-аминоадипиновой кислоты, бета-аланина, бета-аминопропионовой кислоты, 2-аминомасляной кислоты, 4-аминомасляной кислоты, пиперидиновой кислоты, 6-аминокапроновой кислоты, 2-аминогептановой кислоты, 2-аминоизомасляной кислоты, 3-аминоизомасляной кислоты, 2-аминопимеловой кислоты, 2,4-аминомасляной кислоты, десмозина, 2,2-диаминопимеловой кислоты, 2,3-диаминопропионовой кислоты, N-этилглицина, N-этиласпарагина, 3-гидроксипролина, 4-гидроксипролина, изодесмозина, алло-изолейцина, N-метилглицина, саркозина, N-метил-изолейцина, 6-N-метиллизина, N-метилвалина, норвалина, норлейцина и орнитина.

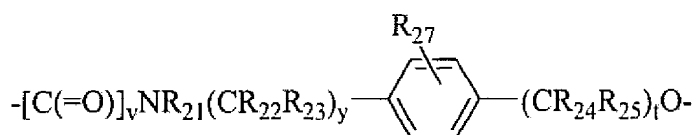
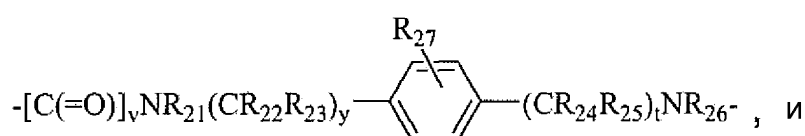
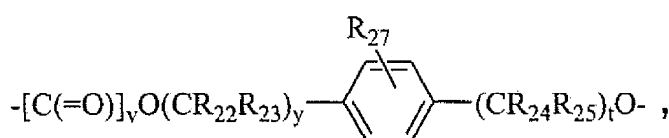
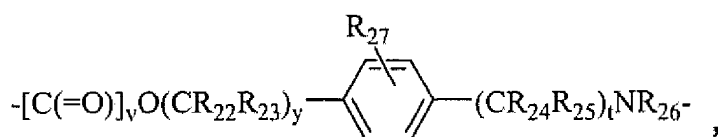
10. Способ по п.9, где L представляет остаток глицина, аланина, метионина или саркозина.

11. Способ по п.9, где L представляет остаток глицина.

12. Способ по п.9, где L выбран из группы, состоящей из

- [C(=O)]_v(CR₂₂R₂₃)_t⁻ ,
- [C(=O)]_v(CR₂₂R₂₃)_t-O⁻ ,
- [C(=O)]_v(CR₂₂R₂₃)_t-NR₂₆⁻ ,
- [C(=O)]_vO(CR₂₂R₂₃)_t⁻ ,
- [C(=O)]_vO(CR₂₂R₂₃)_tO⁻ ,
- [C(=O)]_vO(CR₂₂R₂₃)_tNR₂₆⁻ ,
- [C(=O)]_vNR₂₁(CR₂₂R₂₃)_t⁻ ,
- [C(=O)]_vNR₂₁(CR₂₂R₂₃)_tO⁻ ,
- [C(=O)]_vNR₂₁(CR₂₂R₂₃)_tNR₂₆⁻ ,
- [C(=O)]_v(CR₂₂R₂₃O)_t⁻ ,
- [C(=O)]_vO(CR₂₂R₂₃O)_t⁻ ,
- [C(=O)]_vNR₂₁(CR₂₂R₂₃O)_t⁻ ,
- [C(=O)]_v(CR₂₂R₂₃O)_t(CR₂₄R₂₅)_y⁻ ,
- [C(=O)]_vO(CR₂₂R₂₃O)_t(CR₂₄R₂₅)_y⁻ ,
- [C(=O)]_vNR₂₁(CR₂₂R₂₃O)_t(CR₂₄R₂₅)_y⁻ ,
- [C(=O)]_v(CR₂₂R₂₃O)_t(CR₂₄R₂₅)_yO⁻ ,
- [C(=O)]_v(CR₂₂R₂₃)_t(CR₂₄R₂₅O)_y⁻ ,
- [C(=O)]_vO(CR₂₂R₂₃O)_t(CR₂₄R₂₅)_yO⁻ ,
- [C(=O)]_vO(CR₂₂R₂₃)_t(CR₂₄R₂₅O)_y⁻ ,
- [C(=O)]_vNR₂₁(CR₂₂R₂₃O)_t(CR₂₄R₂₅)_yO⁻ ,
- [C(=O)]_vNR₂₁(CR₂₂R₂₃)_t(CR₂₄R₂₅O)_y⁻ ,
- [C(=O)]_v(CR₂₂R₂₃)_tO-(CR₂₈R₂₉)_t⁻ ,
- [C(=O)]_v(CR₂₂R₂₃)_tNR₂₆-(CR₂₈R₂₉)_t⁻ ,
- [C(=O)]_v(CR₂₂R₂₃)_tS-(CR₂₈R₂₉)_t⁻ ,
- [C(=O)]_vO(CR₂₂R₂₃)_tO-(CR₂₈R₂₉)_t⁻ ,
- [C(=O)]_vO(CR₂₂R₂₃)_tNR₂₆-(CR₂₈R₂₉)_t⁻ ,
- [C(=O)]_vO(CR₂₂R₂₃)_tS-(CR₂₈R₂₉)_t⁻ ,
- [C(=O)]_vNR₂₁(CR₂₂R₂₃)_tO-(CR₂₈R₂₉)_t⁻ ,
- [C(=O)]_vNR₂₁(CR₂₂R₂₃)_tNR₂₆-(CR₂₈R₂₉)_t⁻ ,
- [C(=O)]_vNR₂₁(CR₂₂R₂₃)_tS-(CR₂₈R₂₉)_t⁻ ,

- [C(=O)]_v(CR₂₂R₂₃CR₂₈R₂₉O)_tNR₂₆⁻ ,
- [C(=O)]_v(CR₂₂R₂₃CR₂₈R₂₉O)_t⁻ ,
- [C(=O)]_vO(CR₂₂R₂₃CR₂₈R₂₉O)_tNR₂₆⁻ ,
- [C(=O)]_vO(CR₂₂R₂₃CR₂₈R₂₉O)_t⁻ ,
- [C(=O)]_vNR₂₁(CR₂₂R₂₃CR₂₈R₂₉O)_tNR₂₆⁻ ,
- [C(=O)]_vNR₂₁(CR₂₂R₂₃CR₂₈R₂₉O)_t⁻ ,
- [C(=O)]_v(CR₂₂R₂₃CR₂₈R₂₉O)_t(CR₂₄R₂₅)_y⁻ ,
- [C(=O)]_vO(CR₂₂R₂₃CR₂₈R₂₉O)_t(CR₂₄R₂₅)_y⁻ ,
- [C(=O)]_vNR₂₁(CR₂₂R₂₃CR₂₈R₂₉O)_t(CR₂₄R₂₅)_y⁻ ,
- [C(=O)]_v (CR₂₂R₂₃CR₂₈R₂₉O)_t(CR₂₄R₂₅)_yO⁻ ,
- [C(=O)]_v (CR₂₂R₂₃)_t(CR₂₄R₂₅CR₂₈R₂₉O)_y⁻ ,
- [C(=O)]_v (CR₂₂R₂₃)_t(CR₂₄R₂₅CR₂₈R₂₉O)_yNR₂₆⁻ ,
- [C(=O)]_vO(CR₂₂R₂₃CR₂₈R₂₉O)_t(CR₂₄R₂₅)_yO⁻ ,
- [C(=O)]_vO(CR₂₂R₂₃)_t(CR₂₄R₂₅CR₂₈R₂₉O)_y⁻ ,
- [C(=O)]_vO(CR₂₂R₂₃)_t(CR₂₄CR₂₅CR₂₈R₂₉O)_yNR₂₆⁻ ,
- [C(=O)]_vNR₂₁(CR₂₂R₂₃CR₂₈R₂₉O)_t(CR₂₄R₂₅)_yO⁻ ,
- [C(=O)]_vNR₂₁(CR₂₂R₂₃)_t(CR₂₄R₂₅CR₂₈R₂₉O)_y⁻ ,
- [C(=O)]_vNR₂₁(CR₂₂R₂₃)_t(CR₂₄R₂₅CR₂₈R₂₉O)_yNR₂₆⁻ ,



где: R₂₁-R₂₉ независимо выбраны среди водорода, амина, замещенного амина, азидо, карбокси, циано, галоген-, гидроксильной, нитро, простого силового эфира, сульфонильной, меркапто, C₁₋₆ алкилмеркапто, арилмеркапто, замещенного арилмеркапто, замещенного C₁₋₆ алкилтио, C₁₋₆ алкилов, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₅ разветвленного алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₁₋₆ замещенного алкила, C₂₋₆ замещенного алкенила, C₂₋₆ замещенного алкинила, C₃₋₈ замещенного циклоалкила, арила, замещенного арила, гетероарила, замещенного гетероарила, C₁₋₆ гетероалкила, замещенного C₁₋₆ гетероалкила, C₁₋₆ алкокси, арилокси, C₁₋₆ гетероалкокси, гетероарилокси, C₂₋₆ алканоида, арилкарбонила, C₂₋₆

алкоксикарбонила, арилоксикарбонила, C₂₋₆ алканоилокси, арилкарбонилокси, C₂₋₆ замещенного алканоила, замещенного арилкарбонила, C₂₋₆ замещенного алканоилокси, и замещенного арилкарбонилокси;

(t), (t') и (y) независимо выбраны из нуля или положительного целого числа; и

(v) равно 0 или 1.

13. Способ по п.1, где m равно примерно от 1 до примерно 10.

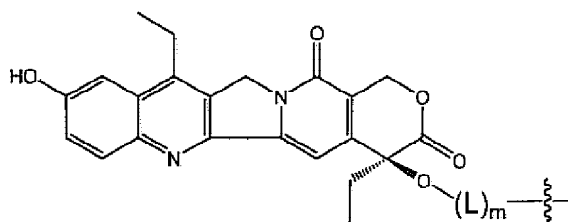
14. Способ по п.1, где m равно примерно 1.

15. Способ по п.1, где n равно примерно от 28 до примерно 341.

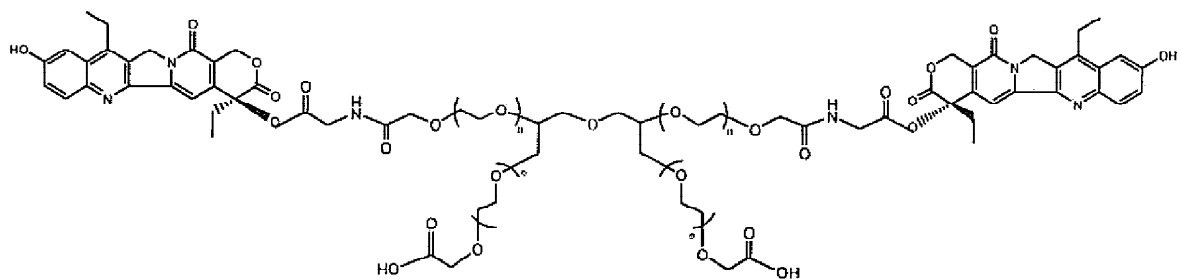
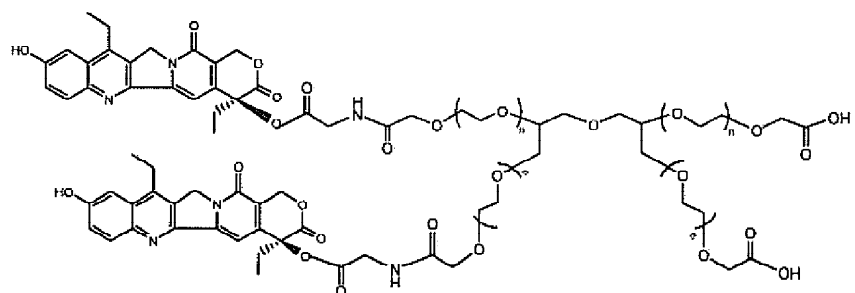
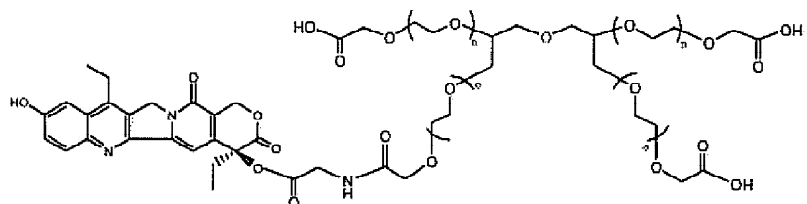
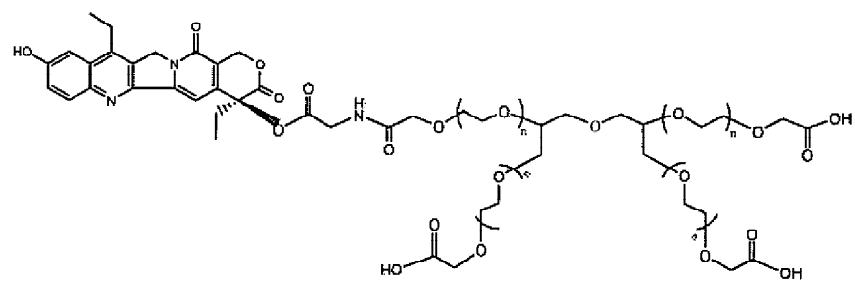
16. Способ по п.1, где n равно примерно от 114 до примерно 227.

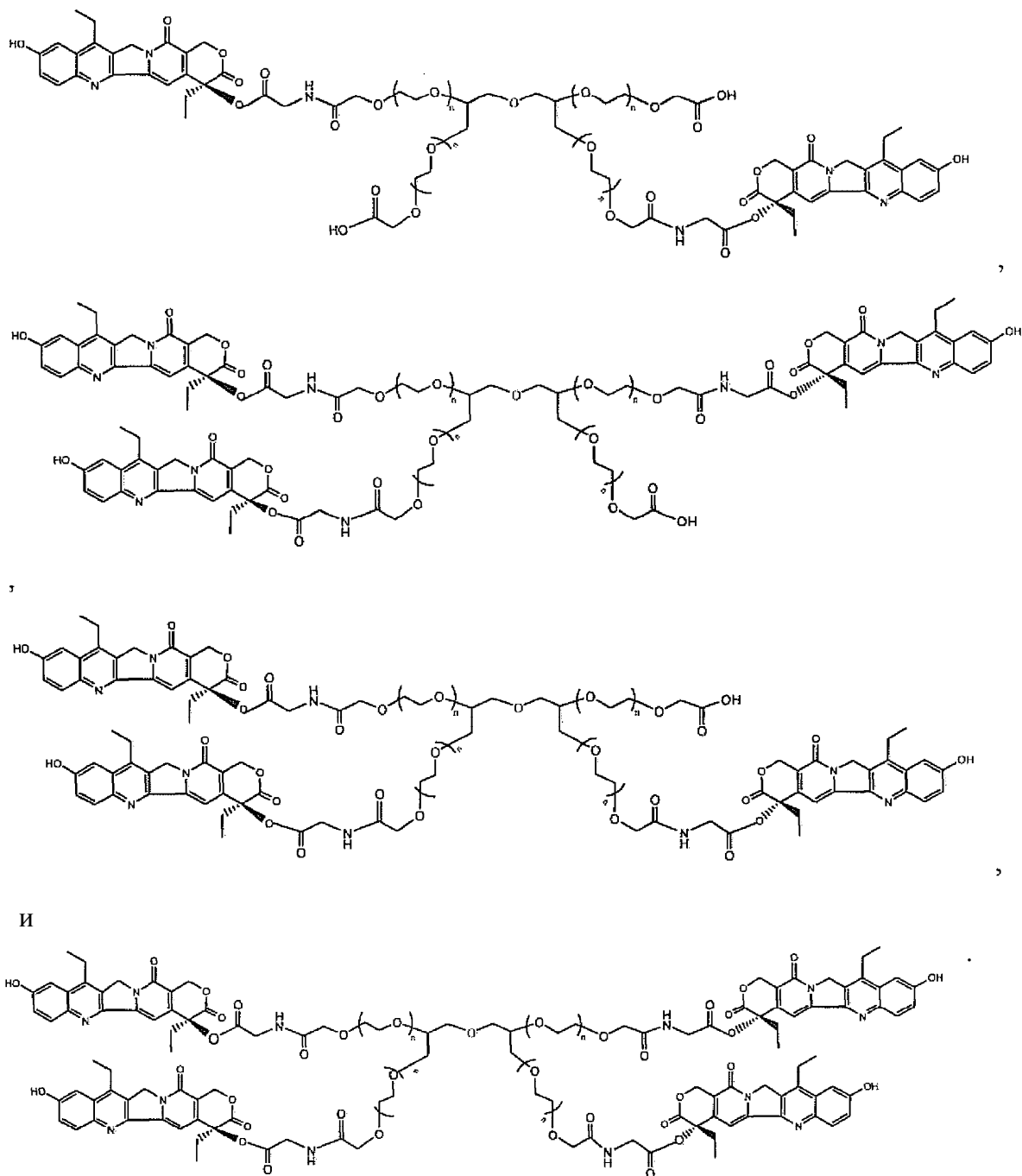
17. Способ по п.1, где n равно примерно 227.

18. Способ по п.1, где соединение формулы (I) представляет часть фармацевтической композиции, и соединение формулы (I), включенное в нее, имеет примерно 3,9 единиц

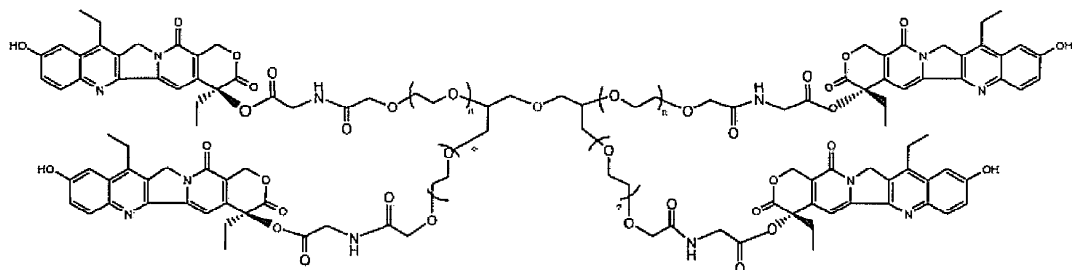


19. Способ по п.1, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:





20. Способ по п.1, где соединение формулы (I) представляет

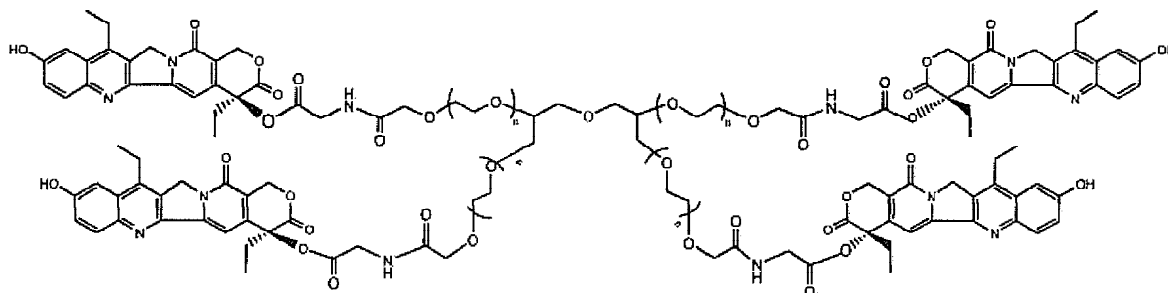


21. Способ по п.1, где соединение вводится в количествах примерно от 0,1 до примерно 45 мг/м²/дозу.

22. Способ по п.1, где соединение вводится в количествах примерно от 1,25 до примерно 16,5 мг/м²/дозу.

23. Способ по п.1, где соединение вводится в комбинации со вторым химиотерапевтическим средством одновременно или последовательно.

введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения формулы



25. Способ по п.24, где рак является устойчивым или невосприимчивым к камптотецину или СРТ-11, и n равно примерно 227.