



(51) МПК
C07F 5/05 (2006.01)
C07H 23/00 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61K 41/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2019105302, 20.07.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 28.07.2016 JP 2016-148978

(43) Дата публикации заявки: 28.08.2020 Бюл. № 25

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 28.02.2019

(86) Заявка РСТ:
 JP 2017/026272 (20.07.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2018/021138 (01.02.2018)

Адрес для переписки:
 129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
 "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**СТЕЛЛА ФАРМА КОРПОРЕЙШН (JP),
 ОСАКА ПРЕФЕКЧЕ ЮНИВЕРСИТИ
 ПАБЛИК КОРПОРЕЙШН (JP)**

(72) Автор(ы):

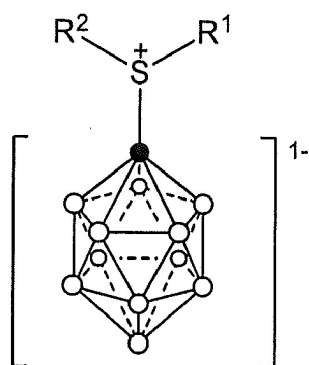
**ХАТТОРИ, Йосихиде (JP),
 УЕХАРА, Кохки (JP),
 КИРИХАТА, Мицунори (JP)**

(54) **БОРСОДЕРЖАЩЕЕ СОЕДИНЕНИЕ**

(57) Формула изобретения

1. Борсодержащее соединение, соответствующее следующей формуле I, или его фармацевтически приемлемая соль:

[Формула 1]



где черный круг обозначает атом В, белый круг обозначает В-Н;

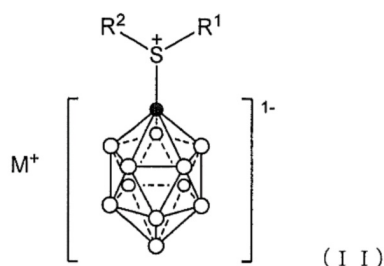
$-R^1$ обозначает $-(CH_2)_n-X^1-R^3$ (n обозначает целое число от 0 до 6; X^1 обозначает О, S, NH, S-S, O-CO, NHCO или SCO, или отсутствует; R^3 обозначает C_6-C_{20} алкил, гидрокси C_6-C_{20} алкил, амино C_6-C_{20} алкил, азидо C_6-C_{20} алкил, гидроксикарбонил C_6-C_{20} алкил,

замещенный или незамещенный фенокси C₆-C₂₀ алкил, замещенный или незамещенный фенилтиомочевина C₆-C₂₀ алкил, или замещенную или незамещенную бензильную группу), или группу, имеющую повторяющуюся последовательность -(CH₂)₂-O- 3 раза или более и 10 раз или менее и имеющую метильную группу или этильную группу на конце со стороны атома кислорода; и

-R² обозначает -(CH₂)_m-X²-R⁴ (m обозначает целое число от 0 до 8; X² обозначает O, S, NH, S-S, O-CO, NHCO или SCO, или отсутствует; R⁴ обозначает распознающую опухоль часть, выбранную из группы, состоящей из аминокислоты, амида аминокислоты, 5-аминолевулиновой кислоты, койевой кислоты или ее солей, гидрохинона или его солей, ресвератрола или его солей, лиганда TSPO (транслоцирующий белок) типа DPA (ацетамид диметилпиразолопиримидина), кофейновой кислоты или ее солей, моносахаридов или их солей, и нуклеиновых кислот, или их компонентов, или их солей).

2. Фармацевтически приемлемая соль борсодержащего соединения по п. 1, соответствующая следующей формуле II

[Формула 2]

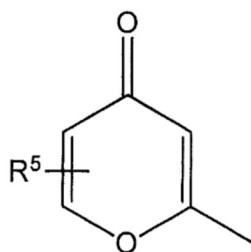


где -R¹ обозначает -(CH₂)_n-X¹-R³ (n обозначает целое число от 1 до 4; X¹ обозначает O, S, NH, S-S, O-CO, NHCO или SCO; и R³ обозначает C₆-C₂₀ алкил); и M⁺ обозначает ион щелочного металла, ион аммония или ион тетраалкиламмония (NR⁴⁺), или ион тетрафенилфосфония.

3. Борсодержащее соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где

-R² обозначает -(CH₂)_m-X²-R⁴ (m обозначает целое число от 0 до 8; X² обозначает O, S, NH, S-S, O-CO, NHCO или SCO, или отсутствует; и -R⁴ обозначает койевую кислоту, соответствующую

[Формула 3]

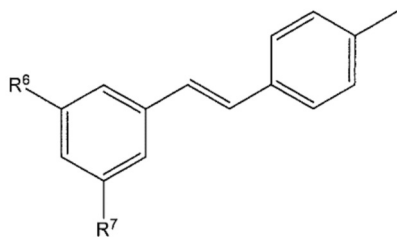


где R⁵ представляет собой гидроксильную группу или ее соль).

4. Борсодержащее соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где

-R² обозначает -(CH₂)_m-X²-R⁴ (m обозначает целое число от 0 до 8; X² обозначает

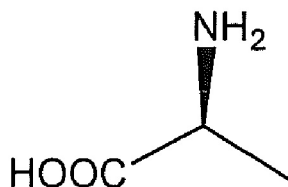
O, S, NH, S-S, O-CO, NHCO или SCO, или отсутствует; и $-R^4$ обозначает [Формула 4]



где R^6 и R^7 могут быть одинаковыми или могут отличаться и обозначают группу, выбранную из гидроксильной группы и ее солей).

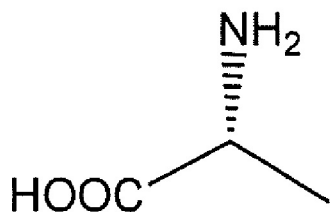
5. Борсодержащее соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где

$-R^2$ обозначает $-(CH_2)_m-X^2-R^4$ (m обозначает целое число от 0 до 8; X^2 обозначает O, S, NH, S-S, O-CO, NHCO или SCO, или отсутствует; и $-R^4$ обозначает соединение, соответствующее либо [Формула 5]



либо

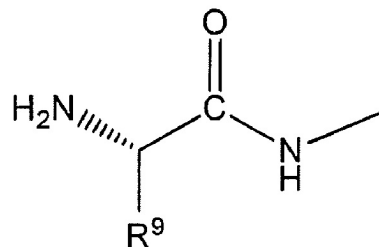
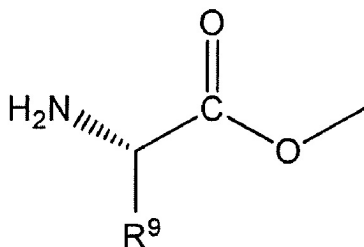
[Формула 6]



или их соль).

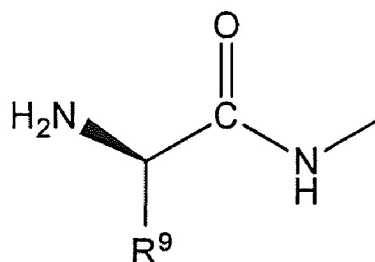
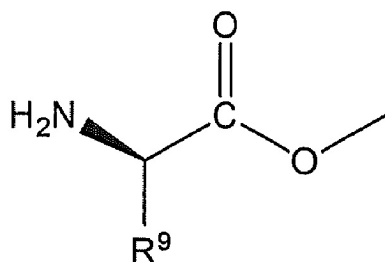
6. Борсодержащее соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где

$-R^2$ обозначает $-(CH_2)_m-X^2-R^4$ (m обозначает целое число от 0 до 8; X^2 обозначает O, S, NH, S-S, O-CO, NHCO или SCO, или отсутствует; и $-R^4$ представляет собой любую группу, выбранную из групп, соответствующих [Формула 7]



или

[Формула 8]

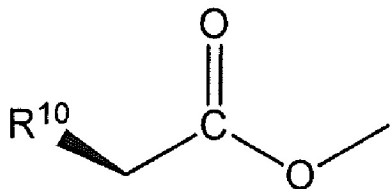


где R^9 представляет собой водород, метил, изобутил, 1-пропил, изопропил, трет-бутил, этил, карбонилметил, 2-карбонилэтил, гидроксиметил, гидроксиль, меркаптометил, метилтиоэтил, 2-амино-2-оксоэтил, 3-амино-3-оксопропил, замещенный или незамещенный бензил, 4-гидроксibenзил, 3-аминопропил, 4-аминобутил, 3-гуанидинопропил, индолилметил, имидазолметил, замещенный или незамещенный фенил, 1-гидроксиэтил или пара-боронофенил, и их соли).

7. Борсодержащее соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где

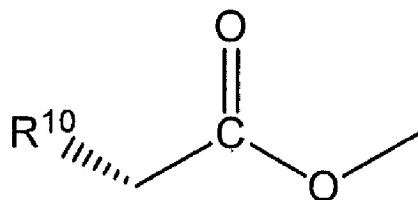
$-R^2$ обозначает $-(CH_2)_m-X^2-R^4$ (m обозначает целое число от 0 до 8; X^2 обозначает O, S, NH, S-S, O-CO, NHCO или SCO, или отсутствует; и $-R^4$ представляет собой любую группу, выбранную из групп, соответствующих

[Формула 9]



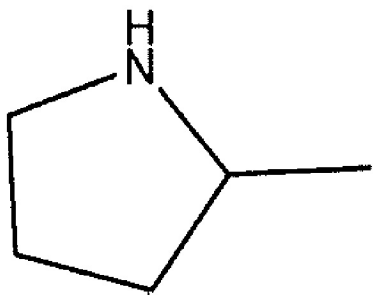
или

[Формула 10]



где $-R^{10}$ обозначает

[Формула 11]

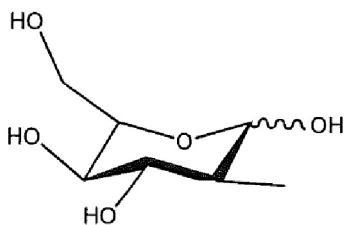


и его соли).

8. Борсодержащее соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где

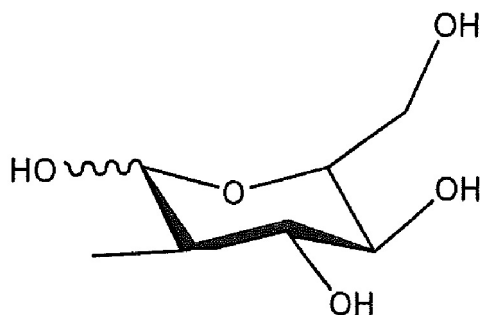
$-R^2$ обозначает $-(CH_2)_m-X^2-R^4$ (m обозначает целое число от 0 до 8; X^2 обозначает O, S, NH, S-S, O-CO, NHCO или SCO, или отсутствует; и $-R^4$ представляет собой любую группу, выбранную из групп, соответствующих

[Формула 12]



или

[Формула 13]

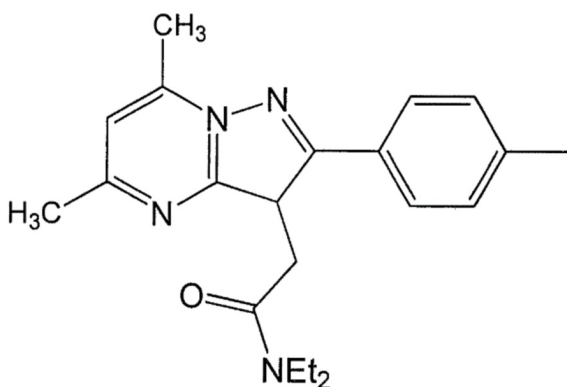


и их солям).

9. Борсодержащее соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где

$-R^2$ обозначает $-(CH_2)_m-X^2-R^4$ (m обозначает целое число от 0 до 8; X^2 обозначает O, S, NH, S-S, O-CO, NHCO или SCO, или отсутствует; и $-R^4$ представляет собой любую группу, выбранную из групп, соответствующих

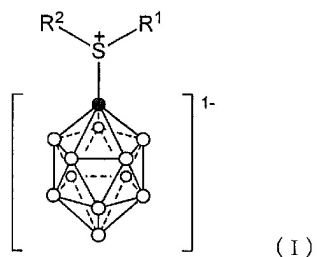
[Формула 14]



и его соли).

10. Борсодержащее соединение, соответствующее следующей формуле I, или его фармацевтически приемлемая соль:

[Формула 15]



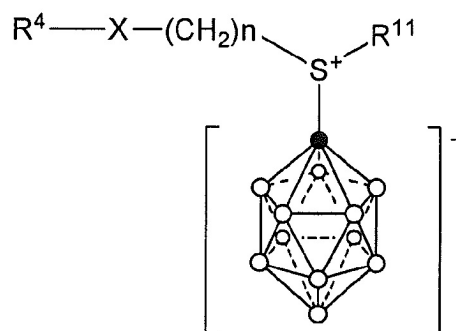
где черный круг обозначает атом В, белый круг обозначает В-Н;

R^2 не существует, и

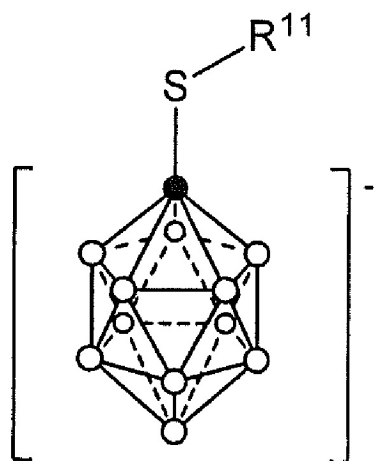
$-R^1$ представляет собой $-(CH_2)_n-X^1-R^3$ (n обозначает 0, целое число; X^1 не существует;

и R^3 обозначает C_6-C_{20} алкил).

11. Способ получения борсодержащего соединения следующей формулы,
[Формула 17]



или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадию реакции соединения, соответствующего
[Формула 16]



черный круг: В, белый круг: В-Н,

($-R^{11}$ обозначает $-(CH_2)_n-X^1-R^3$ (n обозначает целое число от 0 до 6; X^1 обозначает

O, S, NH, S-S, O-CO, NHCO или SCO, или отсутствует; R^3 обозначает C_6-C_{20} алкил, гидрокси C_6-C_{20} алкил, amino C_6-C_{20} алкил, азида C_6-C_{20} алкил, гидроксикарбонил C_6-C_{20} алкил, замещенный или незамещенный феноксид C_6-C_{20} алкил, замещенный или незамещенный фенилтиомочевина C_6-C_{20} алкил, или замещенную или незамещенную бензильную группу), или группу, имеющую повторяющуюся последовательность -

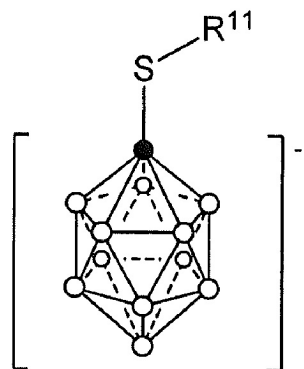
$(CH_2)_2-O-$ 3 раза или более и 10 раз или менее и имеющую метильную группу или

этильную группу на конце со стороны атома кислорода); с $R^{12}-(CH_2)_m-X^2-R^4$ (m обозначает целое число от 0 до 8; X^2 обозначает O, S, NH, S-S, O-CO, NHCO или SCO, или отсутствует; R^4 обозначает распознающую опухоль часть, выбранную из группы, состоящей из аминокислоты, амида аминокислоты, 5-аминолевулиновой кислоты, койевой кислоты или ее солей, гидрохинона или его солей, ресвератрола или его солей, лиганда TSPO (транслоцирующий белок) типа DPA (диметилпиразолопиримидина ацетамид), кофеиновой кислоты или ее солей, моносахаридов или их солей, и

нуклеиновых кислот, или их компонентов, или их солей, и R^{12} обозначает галоген).

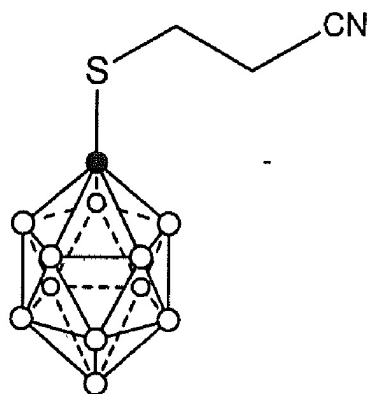
12. Способ получения борсодержащего соединения,

[Формула 19]



включающий стадию реакции соединения, соответствующего

[Формула 18]



с соединением, соответствующим

$R^{11}-R^{13}$

где $-R^{11}$ обозначает $-(CH_2)_n-X^1-R^3$ (n обозначает целое число от 0 до 6; X^1 обозначает O, S, NH, S-S, O-CO, NHCO или SCO, или отсутствует; и R^3 обозначает C_6-C_{20} алкил, гидроксигруппа C_6-C_{20} алкил, амино C_6-C_{20} алкил, азидо C_6-C_{20} алкил, замещенный или незамещенный фенокси C_6-C_{20} алкил или замещенный или незамещенный фенилтиомочевина C_6-C_{20} алкил), или группу, имеющую повторяющуюся последовательность $-(CH_2)_2-O-$ 3 раза или более и 10 раз или менее и имеющую метильную группу или этильную группу на конце со стороны атома кислорода; и R^{13} обозначает галоген.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений по любому из пп. 1-10.

14. Фармацевтическая композиция по п. 13, которую используют для лечения злокачественной опухоли с использованием BNCT.