

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

(21)(22) Заявка: 2017108448, 08.10.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

24.10.2014 GB 1418986.4;

24.10.2014 GB 1418989.8;

24.10.2014 GB 1418984.9

(43) Дата публикации заявки: 27.11.2018 Бюл. № 33

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 24.05.2017

(86) Заявка РСТ:

GB 2015/052953 (08.10.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2016/063006 (28.04.2016)

Адрес для переписки:

125047, Москва, ул. Лесная, д. 7, БЦ "Белые Сады", АО "Дентонс Юроп"

(71) Заявитель(и):

ПОЛИТЕРИКС ЛИМИТЕД (GB)

(72) Автор(ы):

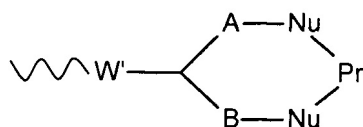
ГОДВИН Энтони (GB),

ФРИДЖЕРИО Марк (GB)

(54) **КОНЬЮГАТЫ И КОНЬЮГИРУЮЩИЕ РЕАГЕНТЫ**

(57) Формула изобретения

1. Конъюгат белка или пептида с терапевтическим, диагностическим или маркирующим агентом, содержащий связывающий участок белка или пептида и полиэтиленгликолевый участок, причем указанный связывающий участок белка или пептида имеет общую формулу



(I)

в которой Pr представляет собой указанный белок или пептид, каждый Nu представляет собой нуклеофил, присутствующий в белке или пептиде или присоединенный к белку или пептиду, каждый из A и B независимо представляет собой C₁₋₄ алкилен или алкениленовую цепь, и W' представляет собой электроноакцепторную группу или группу, полученную восстановлением электроноакцепторной группы; причем указанный полиэтиленгликолевый участок является боковой полиэтиленгликолевой цепью или включает в себя боковую полиэтиленгликолевую цепь, которая имеет концевую группу формулы -CH₂CH₂OR, в которой R представляет

собой атом водорода, алкильную группу или необязательно замещенную арильную группу.

2. Конъюгат по п. 1, в котором R представляет собой атом водорода или C_{1-4} алкильную группу.

3. Конъюгат по п. 1 или 2, в котором указанная боковая полиэтиленгликолевая цепь имеет среднечисловую молекулярную массу до 75000 г/моль.

4. Конъюгат по п. 3, в котором указанная боковая полиэтиленгликолевая цепь содержит от 2 до 50 полиэтиленгликолевых звеньев.

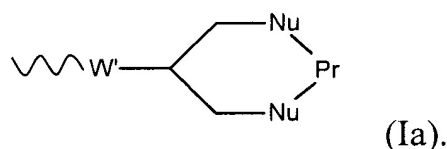
5. Конъюгат по п. 1, в котором каждый Nu представляет собой атом серы, присутствующий в остатке цистеина в белке или пептиде Pr.

6. Конъюгат по п. 1, в котором каждый Nu представляет собой имидазольную группу, присутствующую в полигистидиновой метке, присоединенной к белку или пептиду Pr.

7. Конъюгат по п. 1, который включает терапевтический агент.

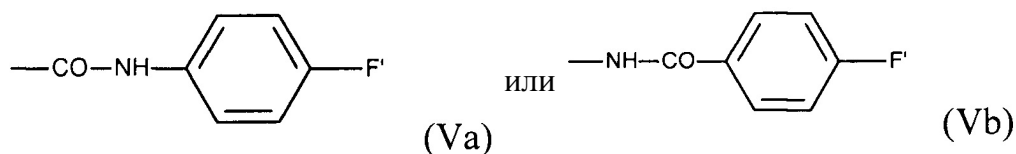
8. Конъюгат по п. 1, в котором белком является рецептор- или лиганд-связывающий белок или антитело, или фрагмент антитела.

9. Конъюгат по п. 1, в котором указанный связывающий участок белка или пептида имеет формулу



10. Конъюгат по п. 1, в котором W' представляет собой кетогруппу или группу $CH.OH$.

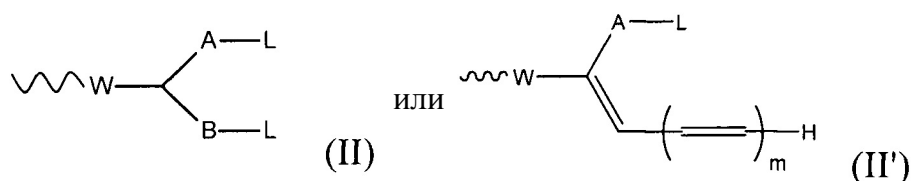
11. Конъюгат по п. 1, который включает в себя группу:



в которой F' представляет собой указанный связывающий участок белка или пептида формулы I.

12. Конъюгат по п. 1, который включает в себя две или более указанных боковых полиэтиленгликолевых цепей.

13. Конъюгирующий реагент, способный вступать в реакцию с белком или пептидом и включающий в себя терапевтический, диагностический или маркирующий агент и полиэтиленгликолевый участок; причем указанный конъюгирующий реагент включает функциональную группировку формулы



в которой W представляет собой электроноакцепторную группу, каждый из A и B независимо представляет собой C_{1-4} алкилен или алкениленовую цепь, и каждый L представляет собой замещаемую группу; и в которой указанный полиэтиленгликолевый участок является боковой полиэтиленгликолевой цепью или включает боковую полиэтиленгликолевую цепь, которая имеет концевую группу формулы $-CH_2CH_2OR$, в которой R представляет собой атом водорода, алкильную группу или необязательно замещенную арильную группу.

14. Конъюгирующий реагент по п. 13, в котором R представляет собой атом водорода

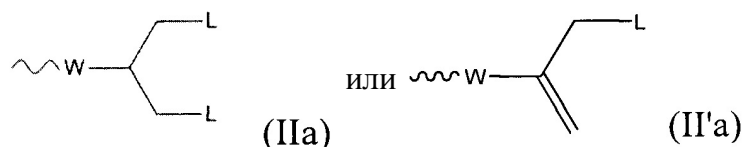
или C_{1-4} алкильную группу.

15. Конъюгирующий реагент по п. 13 или 14, в котором указанная боковая полиэтиленгликолевая цепь имеет молекулярную массу до 75000.

16. Конъюгирующий реагент по п. 15, в котором указанная боковая полиэтиленгликолевая цепь содержит от 2 до 50 полиэтиленгликолевых звеньев.

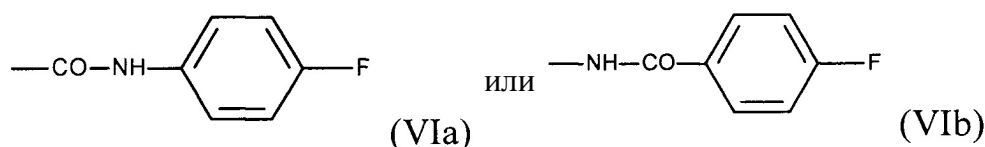
17. Конъюгирующий реагент по п. 13, который включает терапевтический агент.

18. Конъюгирующий реагент по п. 13, в котором указанная функциональная группировка имеет формулу



19. Конъюгирующий реагент по п. 13, в котором W представляет собой кетогруппу.

20. Конъюгирующий реагент по п. 13, который включает группировку:



в которой F представляет собой функциональную группировку формулы II или II'.

21. Конъюгирующий реагент по п. 13, в котором каждый L представляет собой -SP, -OP, -SO₂P, -OSO₂P, -N⁺PR²R³, галоген или -OØ, где P представляет собой атом водорода или алкильную, арильную, или алкил-арильную группу или представляет собой группу, которая включает участок -(CH₂CH₂O)_n-, в котором n - число два или более, и каждый R² и R³ независимо представляет собой атом водорода, C₁₋₄ алкильную группу или группу P, и Ø представляет собой замещенную арильную группу, содержащую по меньшей мере один электроноакцепторный заместитель.

22. Конъюгирующий реагент по п. 21, в котором каждый L представляет собой группу формулы -SP или -SO₂P, и P представляет собой тозилную группу или группу, которая включает участок -(CH₂CH₂O)_n-.

23. Конъюгирующий реагент по п. 13 или 22, который включает две или более указанных боковых полиэтиленгликолевых цепей.

24. Способ получения конъюгата по любому из пп. 1-13, в котором осуществляют реакцию конъюгирующего реагента по любому из пп. 13-23 с белком или пептидом.