

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21)(22) Заявка: **2013113677/04**, **27.09.2011**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
**27.09.2010 GB 1016206.3**(43) Дата публикации заявки: **10.11.2014** Бюл. № 31(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: **29.04.2013**(86) Заявка РСТ:  
**EP 2011/066789 (27.09.2011)**(87) Публикация заявки РСТ:  
**WO 2012/041862 (05.04.2012)**Адрес для переписки:  
**191036, Санкт-Петербург, а/я 24,  
"НЕВИНПАТ"**

(71) Заявитель(и):

**ДжиИ Хелткер Лимитед (GB)**

(72) Автор(ы):

**АЙНДРЕВОЛЛ Бард (NO),  
ХИСКОК Дункан (GB),  
АРБО Бенте Элизабет (NO),  
БХАЛЛА Раджив (AU),  
ГЛЭЙЗЕР Маттиас Эберхард (GB),  
МАКРОББИ Грэм Уолтер (GB)**(54) **ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ АПОПТОЗ АГЕНТЫ НА ОСНОВЕ ЛАНТИБИОТИЧЕСКИХ  
ПЕПТИДОВ**(57) **Формула изобретения**1. Визуализирующий агент, который содержит соединение Формулы I:  
$$Z^1 - (L)_n - [LBP] - Z^2$$

(I)

где:

LBP представляет собой лантибиотический пептид Формулы II:  
$$\text{Cys}^a\text{-Xaa-Gln-Ser}^b\text{-Cys}^c\text{-Ser}^d\text{-Phe-Gly-Pro-Phe-Thr}^e\text{-Phe-Val-Cys}^b\text{-} \\ \text{(HO-Asp)-Gly-Asn-Thr}^a\text{-Lys}^d$$

(II)

Xaa представляет собой Arg или Lys;

 $\text{Cys}^a\text{-Thr}^a$ ,  $\text{Ser}^b\text{-Cys}^b$  и  $\text{Cys}^c\text{-Thr}^c$  ковалентно соединены посредством тиоэфирных связей; $\text{Ser}^d\text{-Lys}^d$  ковалентно соединены посредством лизиноаланиновой связи;

HO-Asp представляет собой β-гидроксиаспарагиновую кислоту;

 $Z^1\text{-(L)}_n$  присоединен к  $\text{Cys}^a$  LBP или, когда Xaa представляет собой Lys, к  $\text{Cys}^a$  или Xaa,где  $Z^1$  содержит комплекс радиоактивного металла  $^{99m}\text{Tc}$  с хелатирующим агентом,

имеющим по меньшей мере 4 донорных к металлу атома, где по меньшей мере 4 указанных донорных к металлу атома в указанном комплексе радиоактивного металла связаны с  $^{99m}\text{Tc}$ ;

$Z^2$  присоединен к С-концу LBP и представляет собой OH,  $\text{OB}^c$  или  $\text{M}^{\text{IG}}$ ,

где  $\text{B}^c$  представляет собой биосовместимый катион; и

$\text{M}^{\text{IG}}$  представляет собой группу, ингибирующую метаболизм, которая является биосовместимой группой, ингибирующей или подавляющей метаболизм пептида LBP in vivo;

L представляет собой синтетическую линкерную группу формулы  $-(A)_m-$ , где каждый A независимо представляет собой

$-\text{CR}_2-$ ,  $-\text{CR}=\text{CR}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{CR}_2\text{CO}_2-$ ,  $-\text{CO}_2\text{CR}_2-$ ,  $-\text{NRCO}-$ ,  $-\text{CONR}-$ ,  $-\text{NR}(\text{C}=\text{O})\text{NR}-$ ,  $-\text{NR}(\text{C}=\text{S})\text{NR}-$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}-$ ,  $-\text{NRSO}_2-$ ,  $-\text{CR}_2\text{OCR}_2-$ ,  $-\text{CR}_2\text{SCR}_2-$ ,  $-\text{CR}_2\text{NRCR}_2-$ ,

$\text{C}_{4-8}$ циклогетероалкиленовую группу,  $\text{C}_{4-8}$ циклоалкиленовую группу,

$\text{C}_{3-12}$ ариленовую группу или  $\text{C}_{3-12}$ гетероариленовую группу, аминокислоту, сахар или монодисперсный полиэтиленгликолевый (PEG) структурный блок;

каждый R независимо выбран из H,  $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{2-4}$ алкенила,  $\text{C}_{2-4}$ алкинила,  $\text{C}_{1-4}$ алкоксиалкила или  $\text{C}_{1-4}$ гидроксиалкила;

m представляет собой целое число со значением от 1 до 20;

n представляет собой целое число со значением 0 или 1.

2. Визуализирующий агент по п.1, где хелатирующий агент представляет собой тетрадентатный хелатор, имеющий N4-донорный набор.

3. Визуализирующий агент по п.2, где N4-донорный набор представляет собой диаминдиоксимный хелатор или тетрааминный хелатор.

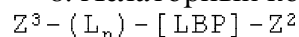
4. Визуализирующий агент по п.1, где  $Z^1$  присоединен только к  $\text{Cys}^3$  в LBP.

5. Визуализирующий агент по п.1, где Хаа представляет собой Arg.

6. Визуализирующий агент по п.1, где  $Z^2$  представляет собой OH или  $\text{OB}^c$ .

7. Визуализирующий агент по любому из пп.1-6, где n равно 1 и L содержит PEG-группу формулы  $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_x-$ , где x представляет собой целое число со значением от 6 до 18.

8. Хелаторный конъюгат Формулы III:



(III)

где:

$Z^3$  представляет собой хелатирующий агент, имеющий по меньшей мере 4 донорных к металлу атома; и L, n, LBP и  $Z^2$  такие, как определено в любом из пп.1-7.

9. Способ получения визуализирующего агента по любому из пп.1-7, который включает взаимодействие хелаторного конъюгата по п.8 с источником радиоактивного металла  $^{99m}\text{Tc}$  в подходящем растворителе.

10. Радиофармацевтическая композиция, которая содержит Визуализирующий агент по любому из пп.1-7 вместе с биосовместимым носителем в форме, подходящей для введения млекопитающему.

11. Набор для получения радиофармацевтической композиции по п.10, который содержит хелаторный конъюгат по п.8 в стерильной твердой форме, такой чтобы при разбавлении стерильным источником радиоактивного металла  $^{99m}\text{Tc}$  в биосовместимом носителе происходило растворение с получением целевой радиофармацевтической композиции.

12. Набор по п.11, где стерильная твердая форма представляет собой лиофилизированное твердое вещество.

13. Способ визуализации организма человека или животного, включающий создание изображения по меньшей мере части указанного организма, в котором распределен(а) визуализирующий агент по любому из пп.1-7 или композиция по п.10, путем использования РЕТ (позитронно-эмиссионная томография) или СПЕСТ (однофотонная эмиссионная компьютерная томография), где указанный визуализирующий агент был предварительно введен или указанная визуализирующая композиция была предварительно введена в указанный организм.

14. Способ по п.13, где часть организма находится в болезненном состоянии, в которое вовлечен аномальный апоптоз.

15. Способ по п.13 или 14, который выполняют неоднократно для контроля эффекта лечения организма человека или животного лекарственным средством, где указанную визуализацию выполняют до и после лечения указанным лекарственным средством, и возможно также в процессе лечения указанным лекарственным средством.

16. Применение визуализирующего агента по любому из пп.1-7, композиции по п.10 или набора по п.11 в способе диагностики организма человека или животного.

17. Способ диагностики организма человека или животного, который включает способ визуализации по п.13 или 14.

---

#### **FA9A Признание заявки на изобретение отозванной**

Заявка признана отозванной в связи с непредставлением в установленный срок ходатайства о проведении экспертизы заявки по существу

Дата, с которой заявка признана отозванной: **29.09.2014**

Дата публикации: **10.11.2014**

---

RU 2013113677 A

RU 2013113677 A