

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2015155552, 22.05.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
24.05.2013 US 61/827,506

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2017 Бюл. № 18

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 24.12.2015(86) Заявка РСТ:  
IB 2014/061634 (22.05.2014)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2014/188377 (27.11.2014)Адрес для переписки:  
109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО  
"Союзпатент"(71) Заявитель(и):  
НЕСТЕК С.А. (CH)(72) Автор(ы):  
СЕЛЬВАРАДЖ Фабиола (US),  
ПРИНСЕН Фред (US),  
СИНГХ Шарат (US)

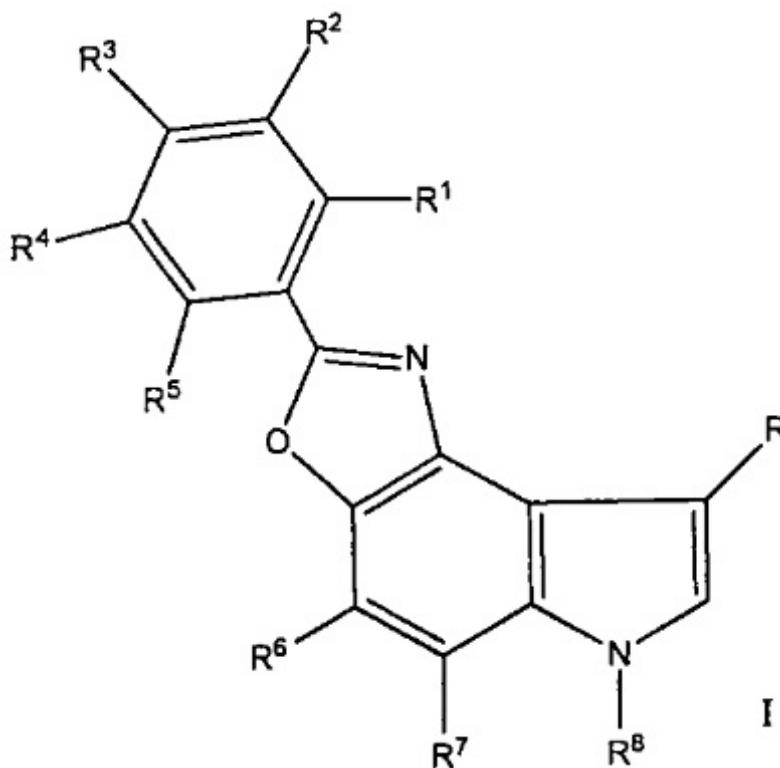
RU 2015155552 A

(54) ПУТЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ДИАГНОЗА СИНДРОМА  
РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I:

RU 2015155552 A



где: R выбран из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, аминоалкила, амидоалкила, карбоксиалкила, замещенного карбоксиалкила; а

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  и  $R^8$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогена, гидроксила, алкокси, амино, ароила, алканоила, амида, замещенного амида, циано, карбоксила, алкоксикарбонила, сульфонато, алкоксиалкила, карбокси, карбоксиалкила, алкоксикарбонилалкила, сульфонатоалкила, L и  $R^{11}B$ ;

L - линкер;

$R^{11}$  - образовавшаяся связь между соединением и биомолекулой; и

B - биомолекула.

2. Соединение по п. 1, где R выбран из группы, состоящей из аминоалкила, карбоксиалкила и замещенного карбоксиалкила.

3. Соединение по п. 1, где R выбран из группы, состоящей из  $-CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2CO_2H$  и  $-CH_2CH(NH_2)CO_2H$ .

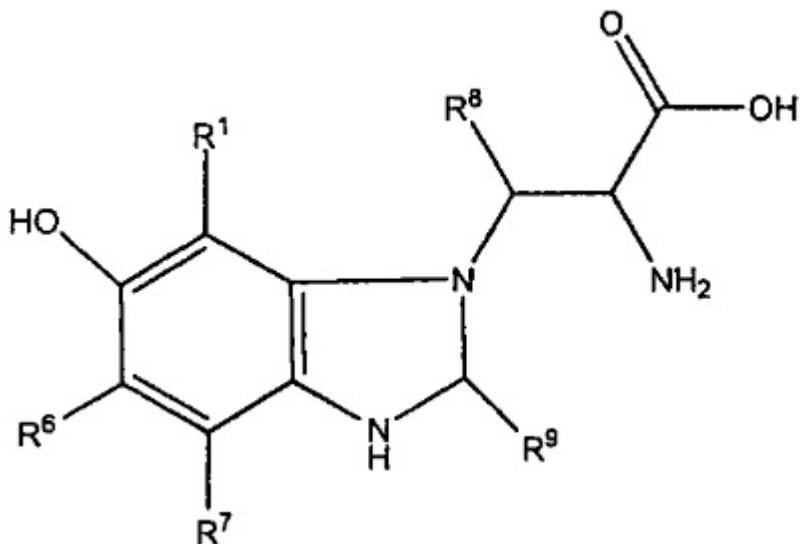
4. Соединение по п. 1, где по крайней мере один представитель из группы  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  и  $R^7$  представляет собой  $R^{11}B$ .

5. Соединение по п. 4, где B выбрана из группы, состоящей из белка, иммуногенного пептида и биотина.

6. Соединение формулы II:

R U 2 0 1 5 5 5 5 2

R U 2 0 1 5 1 5 5 5 2



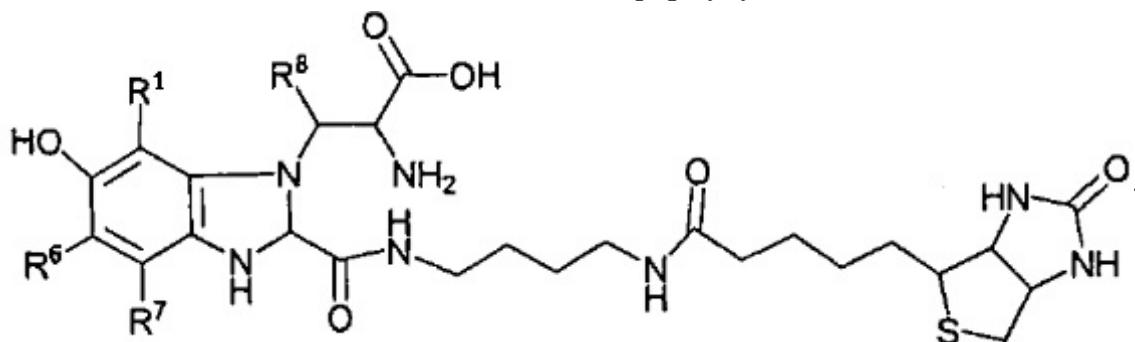
где:  $R^1, R^6, R^7, R^8$  и  $R^9$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогена, гидроксила, алкокси, амино, ароила, алканоила, амидо, замещенного амидо, циано, карбоксила, алcoxикарбонила, сульфонато, алcoxикалкила, карбокси, карбоксиалкила, алcoxикарбонилалкила, сульфонатоалкила,  $L$  и  $R^{11}B$ ;  
 $L$  - линкер;

$R^{11}$  - образовавшаяся связь между соединением и биомолекулой; и  
 $B$  - биомолекула.

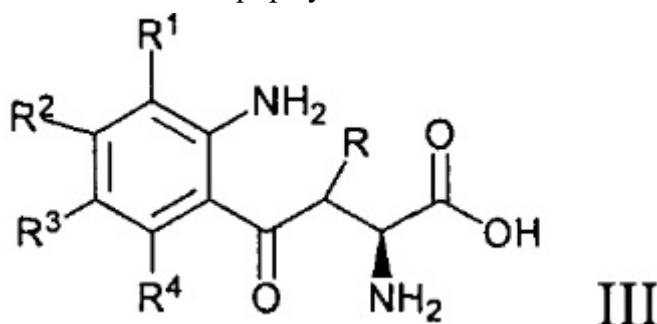
7. Соединение по п. 6, где по крайней мере один представитель из группы  $R^1, R^6, R^7, R^8$  и  $R^9$  представляет собой  $R^{11}B$ .

8. Соединение по п. 7, где  $B$  выбрана из группы, состоящей из белка, иммуногенного пептида и биотина.

9. Соединение по п. 8, где соединение имеет формулу:



10. Соединение формулы III:



где:  $R, R^1, R^2, R^3$  и  $R^4$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогена, гидроксила, алкокси, амино, ароила, алканоила, амидо, замещенного амидо, циано, карбоксила, алcoxикарбонила, сульфонато, алcoxикалкила, карбокси,

карбоксиалкила, алcoxикарбонилалкила, сульфонатоалкила, L и R<sup>11</sup>B;

L - линкер;

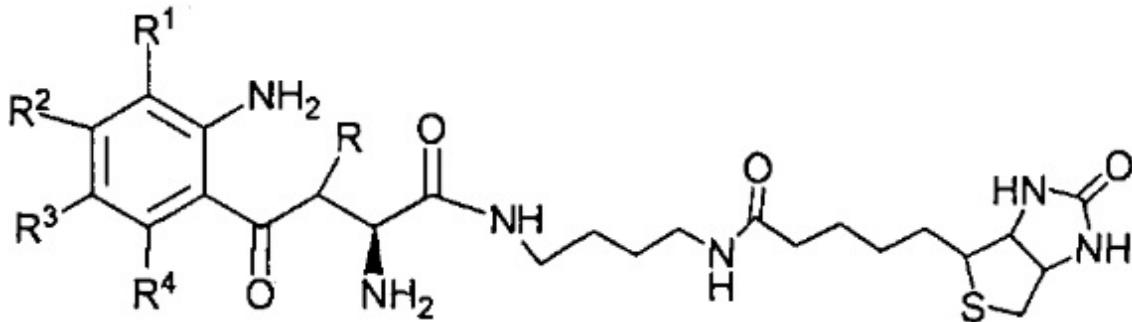
R<sup>11</sup> - образовавшаяся связь между соединением и биомолекулой; и

B - биомолекула.

11. Соединение по п.10, где по крайней мере один представитель из группы R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> представляет собой R<sup>11</sup>B.

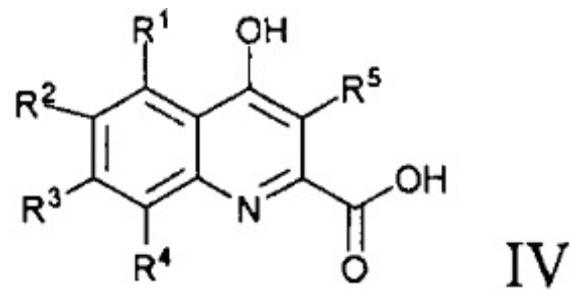
12. Соединение по п. 11, где B выбрана из группы, состоящей из белка, иммуногенного пептида и биотина.

13. Соединение по п. 12, где соединение имеет формулу:



где R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> каждый означает водород.

14. Соединение формулы IV:



где: R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогена, гидроксила, алcoxи, амино, ароила, алканоила, амида, замещенного амида, циано, карбоксила, алcoxикарбонила, сульфоната, алcoxикарбонила, алcoxикарбонилалкила, алcoxикарбонатаалкила, L и R<sup>11</sup>B;

L - линкер;

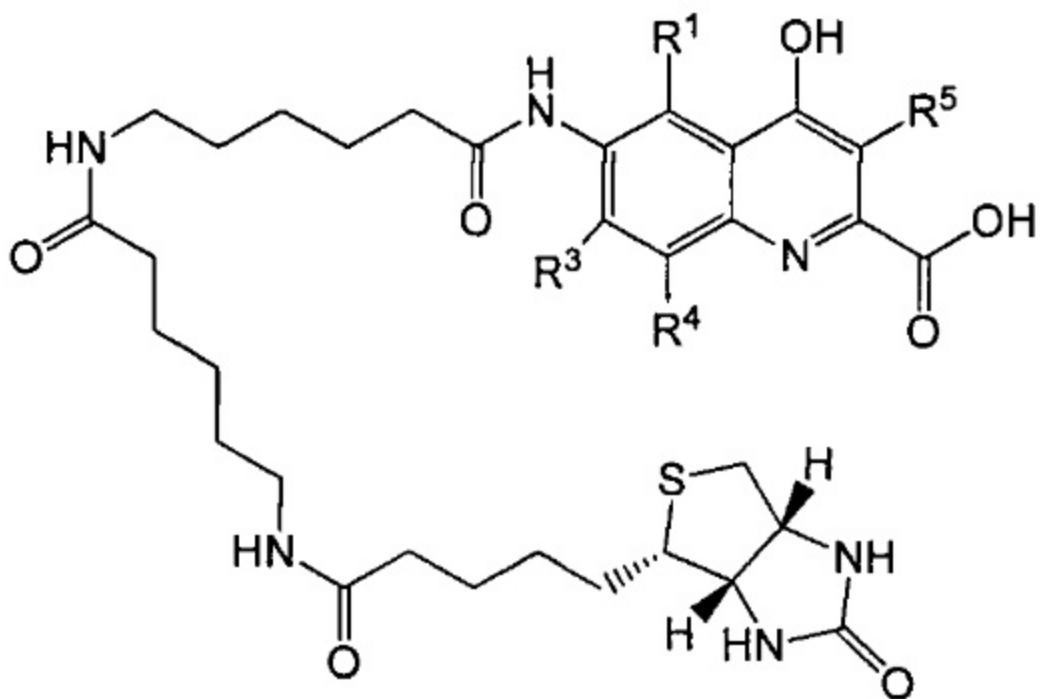
R<sup>11</sup> - образовавшаяся связь между соединением и биомолекулой; и

B - биомолекула.

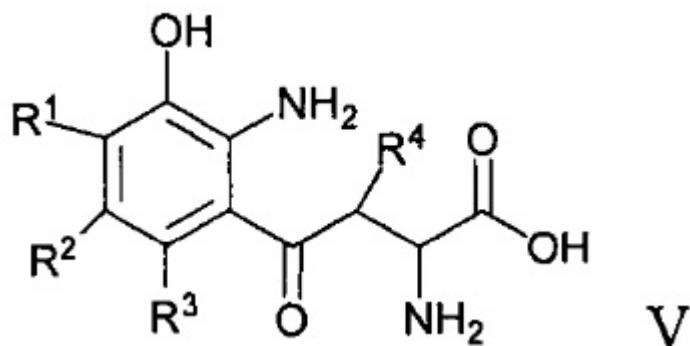
15. Соединение по п. 14, где по крайней мере один представитель из группы R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой R<sup>11</sup>B.

16. Соединение по п. 15, где B выбрана из группы, состоящей из белка, иммуногенного пептида и биотина.

17. Соединение по п. 16, где соединение имеет формулу:



18. Соединение формулы V:



где:  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогена, гидроксила, алкокси, амино, ароила, алканоила, амида, замещенного амида, циано, карбоксила, алкоксикарбонила, сульфоната, алкоксиалкила, карбокси, карбоксиалкила, алкоксикарбонилалкила, сульфонатоалкила, L и  $R^{11}B$ ;

L - линкер;

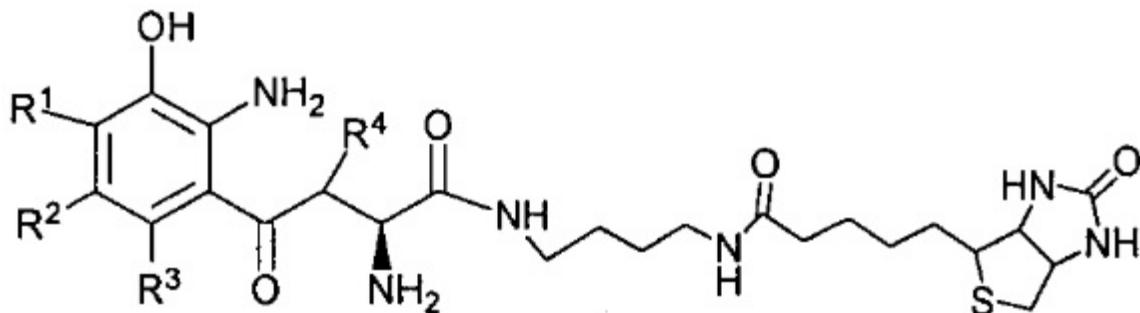
$R^{11}$  - образовавшаяся связь между соединением и биомолекулой; и

B - биомолекула.

19. Соединение по п. 18, где по крайней мере один представитель из группы  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой  $R^{11}B$ .

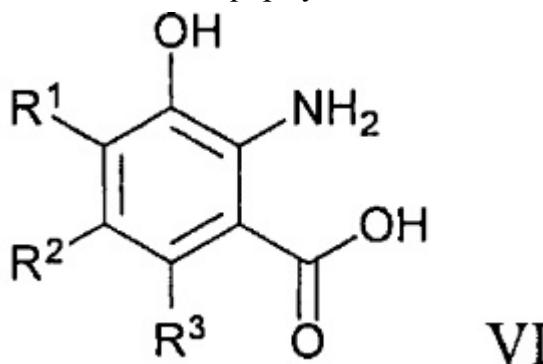
20. Соединение по п. 19, где B выбрана из группы, состоящей из белка, иммуногенного пептида и биотина.

21. Соединение по п. 20, где соединение имеет формулу:



где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  каждый означает водород.

22. Соединение формулы VI:



где:  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогена, гидроксила, алкокси, амино, ароила, алканоила, амида, замещенного амида, циано, карбоксила, алкоксикарбонила, сульфоната, алкоксиалкила, карбокси, карбоксиалкила, алкоксикарбонилалкила, сульфонатоалкила, L и  $R^{11}B$ ;

L - линкер;

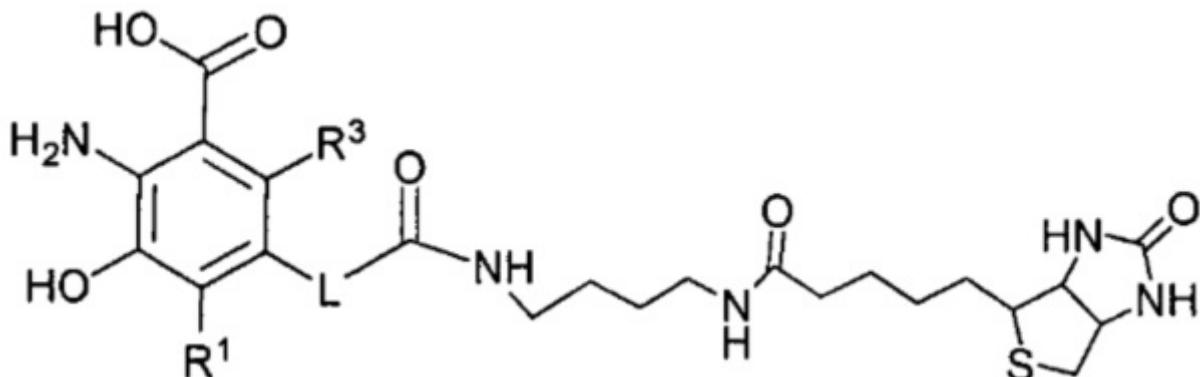
$R^{11}$  - образовавшаяся связь между соединением и биомолекулой; и

B - биомолекула.

23. Соединение по п. 22, где по крайней мере один представитель из группы  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  представляет собой  $R^{11}B$ .

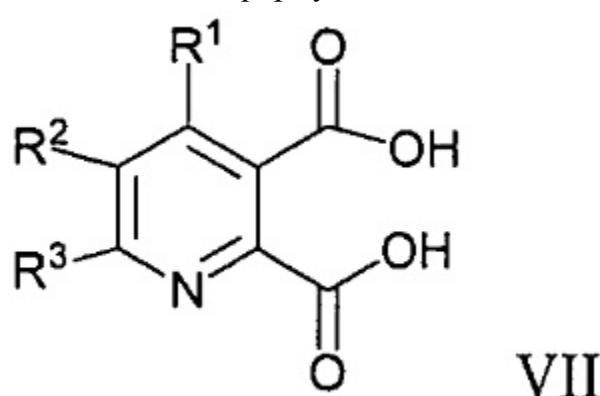
24. Соединение по п. 23, где B выбрана из группы, состоящей из белка, иммуногенного пептида и биотина.

25. Соединение по п. 24, где соединение имеет формулу:



где  $R^1$  и  $R^3$  каждый означает водород.

26. Соединение формулы VII:



где:  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогена, гидроксила, алкокси, амино, ароила, алканоила, амида, замещенного

амидо, циано, карбоксила, алcoxикарбонила, сульфонато, алcoxикалкила, карбокси, карбоксиалкила, алcoxикарбонилалкила, сульфонатоалкила, L и R<sup>11</sup>B;

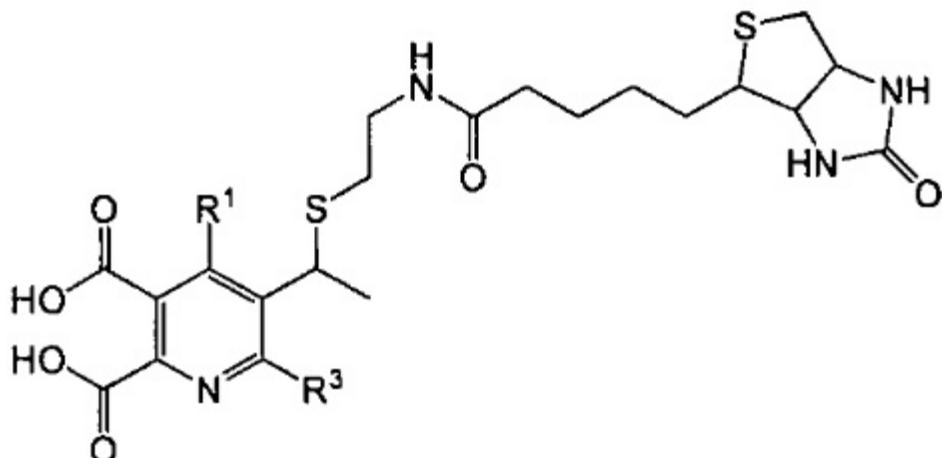
L - линкер;

R<sup>11</sup> - образовавшаяся связь между соединением и биомолекулой; и  
B - биомолекула.

27. Соединение по п. 26, где по крайней мере один представитель из группы R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляет собой R<sup>11</sup>B.

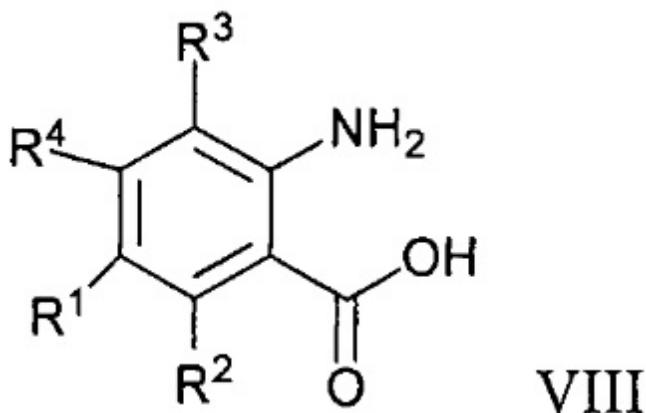
28. Соединение по п. 27, где B выбрана из группы, состоящей из белка, иммуногенного пептида и биотина.

29. Соединение по п. 28, где соединение имеет формулу:



где R<sup>1</sup> и R<sup>3</sup> каждый означает водород.

30. Соединение формулы VIII:



где: R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогена, гидроксила, алcoxи, амино, ароила, алканоила, амида, замещенного амида, циано, карбоксила, алcoxикарбонила, сульфонато, алcoxикалкила, карбокси, карбоксиалкила, алcoxикарбонилалкила, сульфонатоалкила, L и R<sup>11</sup>B;

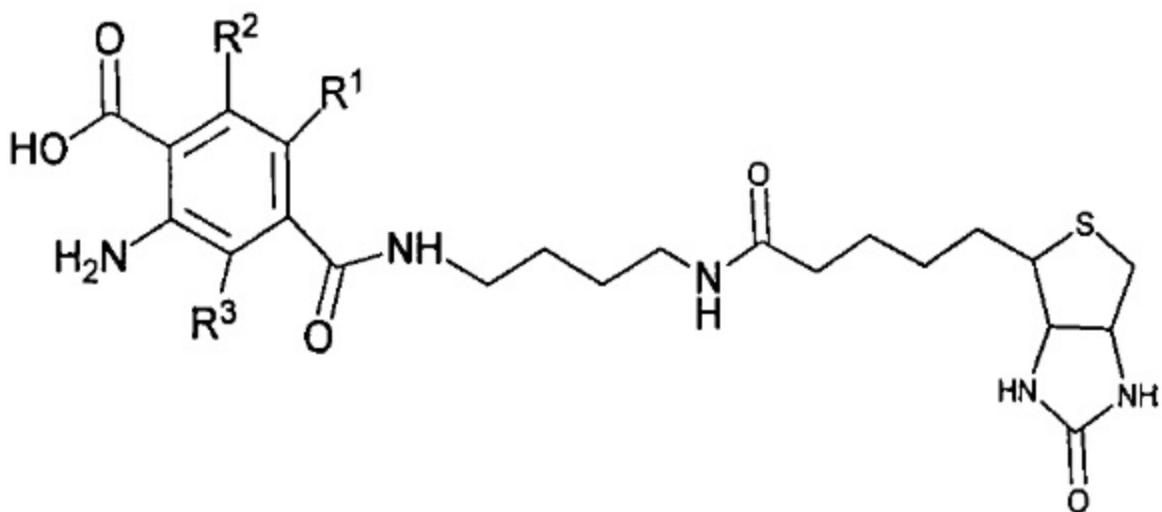
L - линкер;

R<sup>11</sup> - образовавшаяся связь между соединением и биомолекулой; и  
B - биомолекула.

31. Соединение по п. 30, где по крайней мере один представитель из группы R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляет собой R<sup>11</sup>B.

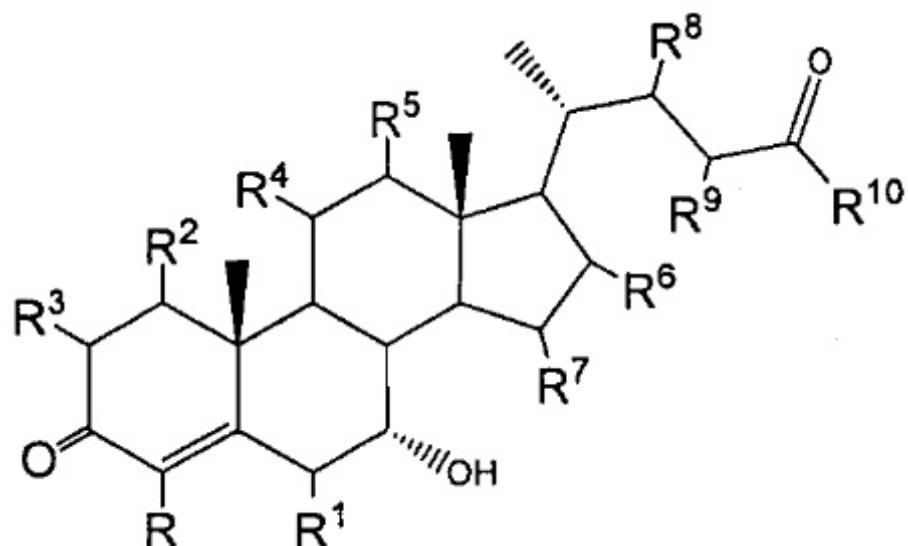
32. Соединение по п. 31, где B выбрана из группы, состоящей из белка, иммуногенного пептида и биотина.

33. Соединение по п. 32, где соединение имеет формулу:



где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  каждый означает водород.

34. Соединение формулы X:



где:  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  и  $R^{10}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогена, гидроксила, алкокси, амино, ароила, алканоила, амида, замещенного амида, циано, карбоксила, алкоксикарбонила, сульфоната, алкоксиалкила, карбокси, карбоксиалкила, алкоксикарбонилалкила, сульфонатоалкила,  $L$  и  $R^{11}B$ ;

$L$  - линкер;

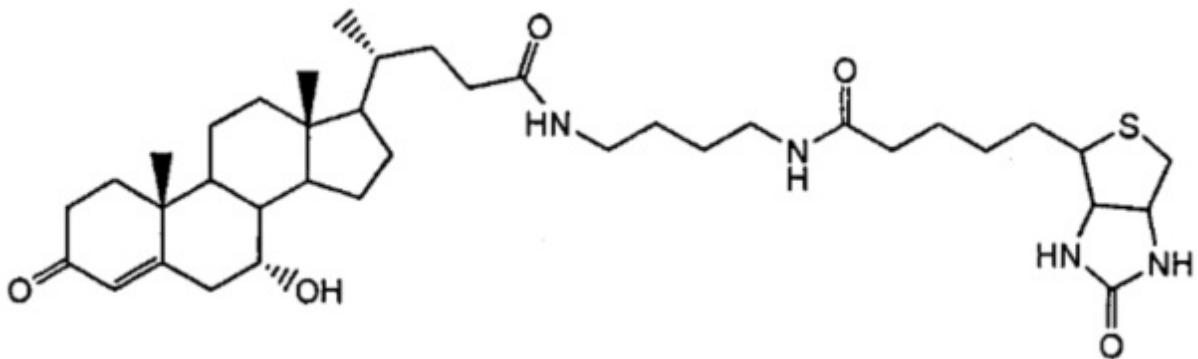
$R^{11}$  - образовавшаяся связь между соединением и биомолекулой; и

$B$  - биомолекула.

35. Соединение по п. 34, где по крайней мере один представитель из группы  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  представляет собой  $R^{11}B$ .

36. Соединение по п. 35, где  $B$  выбрана из группы, состоящей из белка, иммуногенного пептида и биотина.

37. Соединение по п. 36, где соединение имеет формулу:



38. Выделенное антитело либо его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с 5-гидрокситриптамином (5-НТ), где данное антитело обладает менее 1% перекрестной реактивности к отдельным представителям, выбранным из группы, состоящей из триптофана, 5-гидрокситриптофана и 5-гидроксииндолуксусной кислоты.

39. Выделенное антитело либо его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с 5-гидрокситриптофаном (5-ОН), где данное антитело обладает менее 1% перекрестной реактивности к одному или нескольким представителям, выбранным из группы, состоящей из триптофана, 5-гидрокситриптомина и 5-гидрокситриптамина.

40. Выделенное антитело либо его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с 5-триптофаном, где данное антитело обладает менее 1% перекрестной реактивности к одному или нескольким представителям, выбранным из группы, состоящей из 5-гидрокситриптофана, 5-гидрокситриптомина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты.

41. Выделенное антитело либо его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с 5-гидроксииндолуксусной кислотой, где данное антитело обладает менее 1% перекрестной реактивности к одному или нескольким представителям, выбранным из группы, состоящей из триптофана, 5-гидрокситриптофана и 5-гидрокситриптамина.

42. Выделенное антитело либо его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с кинуренином, где данное антитело обладает менее 1% перекрестной реактивности к одному или нескольким представителям, выбранным из группы, состоящей из кинуреновой кислоты, 3-гидроксикинуренина, 3-гидроксиантраниловой кислоты, хинолиновой кислоты, антрапиловой кислоты, серотонин-О-сульфата и серотонин-О-фосфата.

43. Выделенное антитело либо его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с кинуреновой кислотой, где данное антитело обладает менее 1% перекрестной реактивности к одному или нескольким представителям, выбранным из группы, состоящей из кинуренина, 3-гидроксикинуренина, 3-гидроксиантраниловой кислоты, хинолиновой кислоты, антрапиловой кислоты, серотонин-О-сульфата и серотонин-О-фосфата.

44. Выделенное антитело либо его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с 3-гидроксикинуренином, где данное антитело обладает менее 1% перекрестной реактивности к одному или нескольким представителям, выбранным из группы, состоящей из кинуренина, кинуреновой кислоты, 3-гидроксиантраниловой кислоты, хинолиновой кислоты, антрапиловой кислоты, серотонин-О-сульфата и серотонин-О-фосфата.

45. Выделенное антитело либо его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с 3-гидроксиантраниловой кислотой, где данное антитело

обладает менее 1% перекрестной реактивности к одному или нескольким представителям, выбранным из группы, состоящей из кинуренина, кинуреновой кислоты, 3-гидроксикинуренина, хинолиновой кислоты, антраксиловой кислоты, серотонин-О-сульфата и серотонин-О-фосфата.

46. Выделенное антитело либо его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с хинолиновой кислотой, где данное антитело обладает менее 1% перекрестной реактивности к одному или нескольким представителям, выбранным из группы, состоящей из кинуренина, кинуреновой кислоты, 3-гидроксикинуренина, 3-гидроксиантраксиловой кислоты, антраксиловой кислоты, серотонин-О-сульфата и серотонин-О-фосфата.

47. Выделенное антитело либо его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с антраксиловой кислотой, где данное антитело обладает менее 1% перекрестной реактивности к одному или нескольким представителям, выбранным из группы, состоящей из кинуренина, кинуреновой кислоты, 3-гидроксикинуренина, 3-гидроксиантраксиловой кислоты, хинолиновой кислоты, серотонин-О-сульфата и серотонин-О-фосфата.

48. Выделенное антитело либо его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с серотонин-О-сульфатом, где данное антитело обладает менее 1% перекрестной реактивности к одному или нескольким представителям, выбранным из группы, состоящей из кинуренина, кинуреновой кислоты, 3-гидроксикинуренина, 3-гидроксиантраксиловой кислоты, хинолиновой кислоты, антраксиловой кислоты и серотонин-О-фосфата.

49. Выделенное антитело либо его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с серотонин-О-фосфатом, где данное антитело обладает менее 1% перекрестной реактивности к одному или нескольким представителям, выбранным из группы, состоящей из кинуренина, кинуреновой кислоты, 3-гидроксикинуренина, 3-гидроксиантраксиловой кислоты, хинолиновой кислоты, антраксиловой кислоты и серотонин-О-сульфата.

50. Выделенное антитело либо его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с производным 7-а-гидрокси-4-холестен-3-она, где данное антитело обладает менее 1% перекрестной реактивности к отдельным представителям, выбранным из группы, состоящей из холестерина и 7-а-холестерина.

51. Выделенное антитело либо его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с пропионовой кислотой, где данное антитело обладает менее 1% перекрестной реактивности к масляной кислоте.

52. Выделенное антитело либо его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с масляной кислотой, где данное антитело обладает менее 1% перекрестной реактивности к пропионовой кислоте.

53. Антитело либо его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 38-52, где антитело является поликлональным или моноклональным антителом.

54. Антитело либо его антигенсвязывающий фрагмент по п.53, где поликлональное антитело является кроличьим антителом.

55. Антитело либо его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 38-52, где антитело представляет собой Fab- или Fab<sub>2</sub>-фрагмент.

56. Антитело либо его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 38-52, где антитело является рекомбинантным антителом.

57. Способ определения метаболита, выбранного из группы, состоящей из серотонина (5-НТ), 5-гидроксинафтилуксусной кислоты (5-НАА), 5-гидрокситриптофана (5-НТР), кинуренина (К), кинуреновой кислоты (КА), 3-гидроксикинуренина (3-НК), 3-гидроксиантраксиловой кислоты (3-НАА), хинолиновой кислоты, антраксиловой кислоты

и их комбинаций, в образце жидкости или ткани млекопитающего, который включает:

смешивание образца с антителами, которые специфически связываются с метаболитом, выбранным из группы, состоящей из серотонина (5-HT), 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA), 5-гидрокситриптофана (5-HTP), кинуренина (K), кинуреновой кислоты (KA), 3-гидроксикинуренина (3-HK), 3-гидроксиантраниловой кислоты (3-HAA), хинолиновой кислоты, антрапилюловой кислоты и их комбинаций; и

определение того, будут ли антитела специфически связываться с этим метаболитом, причем специфическое связывание антител означает, что в образце присутствует этот метаболит.

58. Способ определения 7- $\alpha$ -гидрокси-4-холестен-3-она в образце жидкости или ткани млекопитающего, который включает:

смешивание образца с антителами, которые специфически связываются с 7- $\alpha$ -гидрокси-4-холестен-3-оном; и

определение того, будут ли антитела специфически связываться с 7- $\alpha$ -гидрокси-4-холестен-3-оном, причем специфическое связывание антител означает, что в образце присутствует этот метаболит.

59. Способ определения метаболита, выбранного из группы, состоящей из пропионовой кислоты, масляной кислоты и их комбинаций, в образце жидкости или ткани млекопитающего, который включает:

смешивание образца с антителами, которые специфически связываются с метаболитом, выбранным из группы, состоящей из пропионовой кислоты, масляной кислоты и их комбинаций; и

определение того, будут ли антитела специфически связываться с этим метаболитом, причем специфическое связывание антител означает, что в образце присутствует этот метаболит.