



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2013121799/15, 11.10.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
14.10.2010 EP 10187619.1

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2014 Бюл. № 32

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 14.05.2013

(86) Заявка РСТ:
IB 2011/054481 (11.10.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/049624 (19.04.2012)

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

(71) Заявитель(и):

КОНИКЛЕЙКЕ ФИЛИПС
ЭЛЕКТРОНИКС Н.В. (NL)

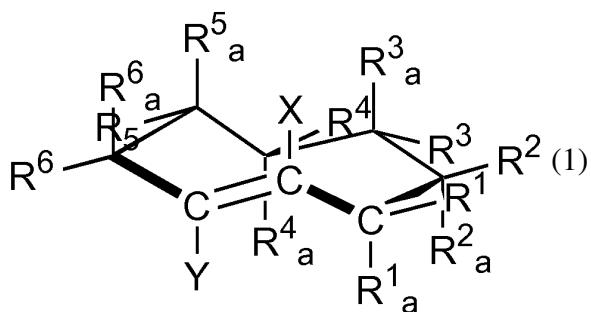
(72) Автор(ы):

ЛУБ Йохан (NL),
ТЕН ХУВЕ Волтер (NL),
РОССИН Раффаэлла (NL),
ВАН ДЕН БОС Сандра Мартина (NL),
РОБИЙАР Марк Стефан (NL)

(54) НАБОР ДЛЯ ПРЕТАРГЕТИНГА, СПОСОБ И АГЕНТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В НЕМ

(57) Формула изобретения

1. Набор для направленной медицинской визуализации и/или терапевтическое средство, включающие по меньшей мере один Зонд для претаргетинга и по меньшей мере один Эффекторный зонд, где Зонд для претаргетинга включает Первичный целевой фрагмент и первую Био-ортогональную реакционноспособную группу, и где Эффекторный зонд включает Эффекторный фрагмент, такой как метка или фармацевтически активное соединение, и вторую Био-ортогональную реакционноспособную группу, где одна из первой и второй Био-ортогональных реакционноспособных групп является диенофилом, а другая, из первой и второй Био-ортогональных реакционноспособных групп является диеном, где диенофил является диенофилом с 8-членным кольцом, который соответствует формуле (1):

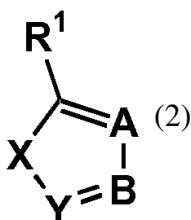


в которой положение R является экваториальным, а положение R_a является аксиальным, где каждый из X, Y, R и R_a независимо обозначает H, или, не более чем в шести случаях, заместитель, выбранный из группы, состоящей из алкила, арила, O-арила, O-алкила, S-арила, S-алкила, S(O)-арила, S(O)-алкила, S(O)₂-арила, S(O)₂-алкила, Si-арила, Si-алкила, Si-O-алкила, OCO-алкила, SCO-алкила, SCO-арила, OCS-алкила, OCS-арила, SCS-алкила, SCS-арила, F, Cl, Br, I, N₃, SO₂H, SO₃H, SO₄H, PO₄H, OH, SH, NO₂, NO, CN, OCN, SCN, NCO, NCS, CF₃, NR'R", в котором каждый R' и R" независимо является H или алкилом, арилом, C(=O)O-алкилом, C(=O)O-арилом, C(=S)O-алкилом, C(=S)O-арилом, C(=O)S-алкилом, C(=O)S-арилом, C(=S)S-алкилом, C(=S)S-арилом, C(=O)NR'R", в котором каждый R' и R" независимо является H, арилом или алкилом, NR'CO-алкила, в котором R' является H, алкилом или арилом, NR'CO-арила, в котором R' является H, алкилом или арилом, NR'C(=O)O-алкила, в котором R' является H, алкилом или арилом, NR'C(=O)O-арила, в котором R' является H, алкилом или арилом, OCONR'-алкила, в котором R' является H, алкилом или арилом, OCONR'-арила, в котором R' является H, алкилом или арилом, NR'CONR"-алкила, в котором каждый R' и R" независимо является H, алкилом или арилом, NR'CONR"-арила, в котором каждый R' и R" независимо является H, алкилом или арилом, NR'CSNR"-алкила, в котором каждый R' и R" независимо является H, алкилом или арилом, и NR'CSNR"-арила, в котором каждый R' и R" независимо является H, алкилом или арилом, CR'NR", в котором каждый R' и R" независимо является H, алкилом или арилом; при этом один из R_a, содержащихся в Линкерной группе, связан, необязательно через спайсер, с Зондом для претаргетинга или Эффекторным зондом; где две группы R или R_a вместе могут формировать кольцо; и где по меньшей мере один и максимально четыре из R_a не являются водородом.

2. Набор по п. 1, где диенофил формулы 1 удовлетворяет одному или нескольким следующим требованиям:

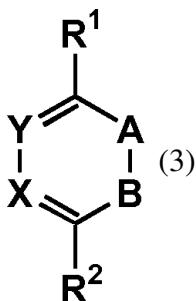
- a) X является метилом;
- b) Y является метилом;
- c) один или более заместителей R²_a, R³_a, R⁴_a, R⁵_a является O-алкилом;
- d) один или более заместителей R²_a, R³_a, R⁴_a, R⁵_a является O-арилом;
- e) один или более заместителей R²_a, R³_a, R⁴_a, R⁵_a является алкилом;
- f) один или более заместителей R²_a, R³_a, R⁴_a, R⁵_a является арилом;

3. Набор по п. 1 или 2, где диен выбран из группы, состоящей из соединений формул (2), (3), (4) и (5), определенных ниже:

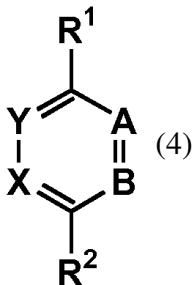


в которой R¹ выбран из группы, состоящей из H, алкила, арила, CF₃, CF₂-R', OR', SR', C(=O)R', C(=S)R', C(=O)O-R', C(=O)S-R', C(=S)O-R', C(=S)S-R', C(=O)NR'R", C(=S)NR'R", NR'R", NR'C(=O)R", NR'C(=S)R", NR'C(=O)OR", NR'C(=S)OR", NR'C(=O)SR", NR'C(=S)SR", NR'C(=O)NR"R", NR'C(=S)NR"R", где каждый R', R" и R"" независимо является H, арилом или алкилом; каждый A и B независимо выбран из группы, состоящей из алкил-замещенного углерода, арил-замещенного углерода, азота, N⁺O⁻, N⁺R, где R является

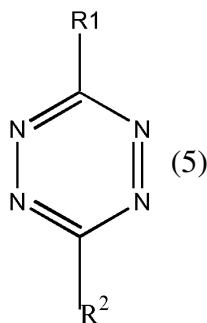
алкилом, при условии, что А и В не являются углеродом оба; Х выбран из группы, состоящей из О, N-алкила и С=О, и Y представляет собой СR, где R выбран из группы, состоящей из Н, алкила, арила, С(=О)OR', С(=О)SR', С(=S)OR', С(=S)SR', С(=O)NR'R'', где каждый R' и R'' независимо является Н, арилом или алкилом;



в которой каждый R¹ и R² выбран из группы, состоящей из Н, алкила, арила, CF₃, CF₂-R', NO₂, OR', SR', C(=O)R', C(=S)R', OC(=O)R'', SC(=O)R'', OC(=S)R'', SC(=S)R'', S(=O)R', S(=O)₂R'', S(=O)₂NR'R'', C(=O)O-R', C(=O)S-R', C(=S)O-R', C(=S)S-R', C(=O)NR'R'', C(=S)NR'R'', NR'R'', NR'C(=O)R'', NR'C(=S)R'', NR'C(=O)OR'', NR'C(=S)OR'', NR'C(=O)SR'', NR'C(=S)SR'', OC(=O)NR'R'', SC(=O)NR'R'', OC(=S)NR'R'', SC(=S)NR'R'', NR'C(=O)NR'R'', NR'C(=S)N'R'R'', где каждый R' и R'' независимо является Н, арилом или алкилом, а R''' независимо является арилом или алкилом; А выбран из группы, состоящей из N-алкила, N-арила, С=О и CN-алкила; В представляет собой О или S; X выбран из группы, состоящей из N, CH, С-алкила, С-арила, CC(=O)R', CC(=S)R', CS(=O)R', CS(=O)₂R'', CC(=O)O-R', CC(=O)S-R', CC(=S)O-R', CC(=S)S-R', CC(=O)NR'R'', CC(=S)NR'R'', где каждый R' и R'' независимо является Н, арилом или алкилом, а R''' независимо является арилом или алкилом; Y выбран из группы, состоящей из CH, С-алкила, С-арила, N, и N⁺O⁻;



в которой каждый R¹ и R² выбран из группы, состоящей из Н, алкила, арила, CF₃, CF₂-R', NO₂, OR', SR', C(=O)R', C(=S)R', OC(=O)R'', SC(=O)R'', OC(=S)R'', SC(=S)R'', S(=O)R', S(=O)₂R'', S(=O)₂NR'R'', C(=O)O-R', C(=O)S-R', C(=S)O-R', C(=S)S-R', C(=O)NR'R'', C(=S)NR'R'', NR'R'', NR'C(=O)R'', NR'C(=S)R'', NR'C(=O)OR'', NR'C(=S)OR'', NR'C(=O)SR'', NR'C(=S)SR'', OC(=O)NR'R'', SC(=O)NR'R'', OC(=S)NR'R'', SC(=S)NR'R'', NR'C(=O)NR'R'', NR'C(=S)N'R'R'', где каждый R' и R'' независимо является Н, арилом или алкилом, а R''' независимо является арилом или алкилом; А выбран из группы, состоящей из N, С-алкила, С-арила и N⁺O⁻; В представляет собой N; X выбран из группы, состоящей из N, CH, С-алкила, С-арила, CC(=O)R', CC(=S)R', CS(=O)R', CS(=O)₂R'', CC(=O)O-R', CC(=O)S-R', CC(=S)O-R', CC(=S)S-R', CC(=O)NR'R'', CC(=S)NR'R'', где каждый R' и R'' независимо является Н, арилом или алкилом, а R''' независимо является арилом или алкилом; Y выбран из группы, состоящей из CH, С-алкила, С-арила, N и N⁺O⁻;



в которой каждый R¹ и R² независимо обозначает заместитель, выбранный из группы, состоящей из H, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, 2,6-пирамидила, 2,5-пирамидила, 3,5-пирамидила, 2,4-пирамидила, или фенила, необязательно замещенного одной или более электроноакцепторными группами, такими как NO₂, F, Cl, CF₃, CN, COOH, COOR, CONH₂, CONHR, CONR₂, CHO, COR, SO₂R, SO₂OR, NO, Ar, где R является C₁-C₆ алкилом, а Ar обозначает ароматическую группу, в частности фенил, пиридин или нафтил; и где диен включает по меньшей мере одну связь, необязательно через спейсер, с Зондом для претаргетинга или Эффекторным зондом.

4. Агент для претаргетинга, включающий первичный целевой фрагмент и био-ортогональную реакционноспособную группу, где био-ортогональная реакционноспособная группа является диенофилом согласно формуле (1), определенной в любом из пп. 1 или 2.

5. Визуализационный зонд, включающий детектируемую метку, предпочтительно изотоп, выбранный из группы, состоящей из ³H, ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ¹⁹F, ⁵¹Cr, ⁵²Fe, ⁵²Mn, ⁵⁵Co, ⁶⁰Cu, ⁶¹Cu, ⁶²Zn, ⁶²Cu, ⁶³Zn, ⁶⁴Cu, ⁶⁶Ga, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁷⁰As, ⁷¹As, ⁷²As, ⁷⁴As, ⁷⁵Se, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ⁸⁰Br, ⁸²Br, ⁸²Rb, ⁸⁶Y, ⁸⁸Y, ⁸⁹Sr, ⁸⁹Zr, ⁹⁷Ru, ⁹⁹Tc, ¹¹⁰In, ¹¹¹In, ¹¹³In, ¹¹⁴In, ¹¹⁷Sn, ¹²⁰I, ¹²²Xe, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹⁶⁶Ho, ¹⁶⁷Tm, ¹⁶⁹Yb, ¹⁹³Pt, ¹⁹⁵Pt, ²⁰¹Tl и ²⁰³Pb, и био-ортогональную реакционноспособную группу, где био-ортогональная реакционноспособная группа является диенофилом согласно формуле (1), определенной в пп. 1 или 2.

6. Терапевтический зонд, включающий фармацевтически активное соединение, предпочтительно изотоп, выбранный из группы, состоящей из ²⁴Na, ³²P, ³³P, ⁴⁷Sc, ⁵⁹Fe, ⁶⁷Cu, ⁷⁶As, ⁷⁷As, ⁸⁰Br, ⁸²Br, ⁸⁹Sr, ⁹⁰Nb, ⁹⁰Y, ¹⁰³Ru, ¹⁰⁵Rh, ¹⁰⁹Pd, ¹¹¹Ag, ¹²¹Sn, ¹²⁷Te, ¹³¹I, ¹⁴⁰La, ¹⁴¹Ce, ¹⁴²Pr, ¹⁴³Pr, ¹⁴⁴Pr, ¹⁴⁹Pm, ¹⁴⁹Tb, ¹⁵¹Pm, ¹⁵³Sm, ¹⁵⁹Gd, ¹⁶¹Tb, ¹⁶⁵Dy, ¹⁶⁶Dy, ¹⁶⁶Ho, ¹⁶⁹Er, ¹⁷²Tm, ¹⁷⁵Yb, ¹⁷⁷Lu, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁹⁸Au, ¹⁹⁹Au, ²¹¹At, ²¹¹Bi, ²¹²Bi, ²¹²Pb, ²¹³Bi, ²¹⁴Bi, ²²³Ra и ²²⁵Ac, и био-ортогональную реакционноспособную группу, где био-ортогональная реакционноспособная группа является диенофилом согласно формуле (1), определенной в п. 1 или 2.

7. Способ претаргетинга, включающий введение агента для претаргетинга по п. 4 субъекту и обеспечение циркуляции агента в организме субъекта в течение периода времени, эффективного для достижения связывания Первичного целевого фрагмента с первичной мишенью, с последующим выведением несвязавшегося агента из организма.

8. Способ визуализации, включающий:

- осуществление способа претаргетинга по п. 7, с последующим введением визуализационного зонда по п. 5, включающего детектируемую метку, предпочтительно изотоп, выбранный из группы, состоящей из ³H, ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ¹⁹F, ⁵¹Cr, ⁵²Fe, ⁵²Mn, ⁵⁵Co, ⁶⁰Cu, ⁶¹Cu, ⁶²Zn, ⁶²Cu, ⁶³Zn, ⁶⁴Cu, ⁶⁶Ga, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁷⁰As, ⁷¹As, ⁷²As, ⁷⁴As, ⁷⁵Se, ⁷⁵Br,

^{76}Br , ^{77}Br , ^{80}Br , ^{82}Br , ^{82}Rb , ^{86}Y , ^{88}Y , ^{89}Sr , ^{89}Zr , ^{97}Ru , ^{99}Tc , ^{110}In , ^{111}In , ^{113}In , ^{114}In , ^{117}Sn , ^{120}I , ^{122}Xe , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{166}Ho , ^{167}Tm , ^{169}Yb , ^{193}Pt , ^{195}Pt , ^{201}Tl и ^{203}Pb , и био-ортогональную реакционноспособную группу, где био-ортогональная реакционноспособная группа является диеном согласно любой из формул (2)-(5), определенных в п. 3, или

- осуществление способа претаргетинга, который включает введение агента для претаргетинга, включающего Первичный целевой фрагмент и био-ортогональную реакционноспособную группу, где био-ортогональная реакционноспособная группа является диеном согласно любой из формул (2)-(5), определенных в п. 3, субъекту и обеспечение циркуляции агента в организме субъекта в течение периода времени, эффективного для достижения связывания Первичного целевого фрагмента с первичной мишенью, с последующим выведением несвязавшегося агента из организма, с последующим введением визуализационного зонда по п. 5,

где био-ортогональные реакционноспособные группы в агенте для претаргетинга и в визуализационном зонде вместе формируют реакционноспособных партнеров для указанной [4+2] ретро-реакции Дильса-Альдера.

9. Способ направленной терапии у субъекта, включающий:

- осуществление способа претаргетинга по п. 7, с последующим введением терапевтического зонда, включающего фармацевтически активное соединение,

предпочтительно изотоп, выбранный из группы, состоящей из ^{24}Na , ^{32}P , ^{33}P , ^{47}Sc , ^{59}Fe , ^{67}Cu , ^{76}As , ^{77}As , ^{80}Br , ^{82}Br , ^{89}Sr , ^{90}Nb , ^{90}Y , ^{103}Ru , ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{111}Ag , ^{121}Sn , ^{127}Te , ^{131}I , ^{140}La , ^{141}Ce , ^{142}Pr , ^{143}Pr , ^{144}Pr , ^{149}Pm , ^{149}Tb , ^{151}Pm , ^{153}Sm , ^{159}Gd , ^{161}Tb , ^{165}Dy , ^{166}Dy , ^{166}Ho , ^{169}Er , ^{172}Tm , ^{175}Yb , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{211}At , ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{212}Pb , ^{213}Bi , ^{214}Bi , ^{223}Ra и ^{225}Ac , и био-ортогональную реакционноспособную группу, где био-ортогональная реакционноспособная группа является диеном согласно любой из формул (2)-(5), определенных в п. 3, или

- осуществление способа претаргетинга, который включает введение агента для претаргетинга, включающего Первичный целевой фрагмент и био-ортогональную реакционноспособную группу, где био-ортогональная реакционноспособная группа является диеном согласно любой из формул (2)-(5), определенных в п. 3, субъекту и обеспечение циркуляции агента в организме субъекта в течение периода времени, эффективного для достижения связывания Первичного целевого фрагмента с первичной мишенью, с последующим выведением несвязавшегося агента из организма, с последующим введением визуализационного зонда по п. 6,

где био-ортогональные реакционноспособные группы в агенте для претаргетинга и в терапевтическом зонде вместе формируют реакционноспособных партнеров для указанной [4+2] ретро-реакции Дильса-Альдера.

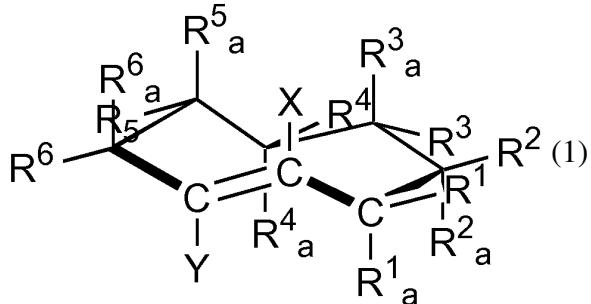
10. Агент по п. 4 для применения в способе по любому из пп. 7-9.

11. Соединение, соответствующее формуле (1), определенной в любом из пп. 1 или 2, для применения в способе претаргетинга у животного или человека.

12. Применение транс-циклооктена, имеющего один или более аксиальных заместителей, предпочтительно соединения, соответствующего формуле (1), по п. 1 или 2, в качестве диенофильного реагента в способе претаргетинга на основе ретро-реакции Дильса-Альдера.

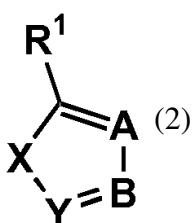
13. Набор для направленной медицинской визуализации и/или терапевтическое средство, включающие по меньшей мере один Зонд для претаргетинга и по меньшей мере один Эффекторный зонд, где Зонд для претаргетинга включает Первичный целевой фрагмент и первую Био-ортогональную реакционноспособную группу, и где

Эффекторный зонд включает Эффекторный фрагмент, такой как метка или фармацевтически активное соединение, и вторую Био-ортогональную реакционноспособную группу, где одна из первой и второй Био-ортогональных реакционноспособных групп является диенофилом, а другая, из первой и второй Био-ортогональных реакционноспособных групп является диеном, где диенофил является диенофилом с 8-членным кольцом, который соответствует формуле (1):

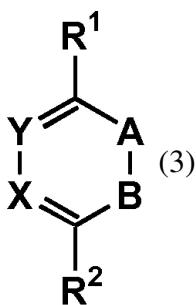


в которой положение R является экваториальным, а положение Ra является аксиальным, где каждый из X, Y, R и Ra независимо обозначает H, или, не более чем в шести случаях, заместитель, выбранный из группы, состоящей из алкила, O-алкила, O-арила, S-алкила, Si-алкила, F, Cl, Br, I, SO₂, SO₃, SO₄, NO₂, NR'R", в котором каждый R' и R" независимо является H или алкилом, C(=O)Оалкилом, C(=O)Оарилом, CONR'R", в котором каждый R' и R" независимо является H, арилом или алкилом, OCOалкилом, OCOарилом, NR'COалкила, в котором R' является H или алкилом, NR'COарила, в котором R' является H или алкилом, NR'C(=O)Оарила, в котором R' является H или алкилом, OCONR'алкила, в котором R' является H или алкилом, OCONR'арила, в котором R' является H или алкилом, NR'CONR"алкила, в котором каждый R' и R" независимо является H или алкилом, NR'CONR"арила, в котором каждый R' и R" независимо является H или алкилом, NR'CSNR"алкила, в котором каждый R' и R" независимо является H или алкилом, и NR'CSNR"арила, в котором каждый R' и R" независимо является H или алкилом; при этом один из Ra, содержащихся в Линкерной группе, связан, необязательно через спейсер, с Зондом для претаргетинга или Эффекторным зондом; где две группы R или Ra вместе могут формировать кольцо; и где по меньшей мере один и максимально четыре из Ra не являются водородом.

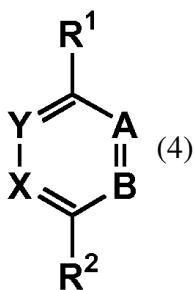
14. Набор по п. 13, где диен выбран из группы, состоящей из соединений формул (2), (3), (4) и (5), определенных ниже:



в которой R¹ выбран из группы, состоящей из алкила, арила, O-алкила, C(=O)О-алкила, O- и NH₂; каждый A и B независимо выбран из группы, состоящей из алкил-замещенного углерода, арил-замещенного углерода, азота, N⁺O⁻, N⁺R, где R является алкилом, при условии, что A и B не являются углеродом оба; X выбран из группы, состоящей из O, N-алкила и C=O, и Y представляет собой CR, где R выбран из группы, состоящей из H, алкила, арила, C(=O)Оалкила;

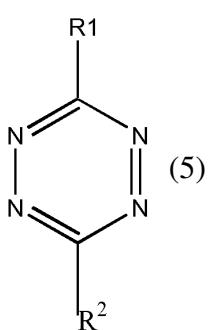


в которой каждый R^1 и R^2 независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, арила, OH, $C(=O)O$ -алкила, CF_3 , $C(=O)NH$ -алкила и NO_2 ; A выбран из группы, состоящей из N-алкила, N-арила, C=O и CN-алкила; B представляет собой O; X выбран из группы, состоящей из CH, C-алкила, C-арила, $CC(=O)O$ -алкила и N; Y выбран из группы, состоящей из CH, C-алкила, C-арила, N и N^+O^- ;



в которой каждый R^1 и R^2 независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, арила, OH, $C(=O)O$ -алкила, CF_3 , $C(=O)NH$ -алкила и NO_2 ; A выбран из группы, состоящей из N, C-алкила, C-арила и N^+O^- ; B представляет собой N; X выбран из группы, состоящей из CH, C-алкила, C-арила, $CC(=O)O$ -алкила и N; Y выбран из группы, состоящей из CH, C-алкила, C-арила, N и N^+O^- ;

A
2 0 1 3 1 2 1 7 9 9
R U



в которой каждый R^1 и R^2 независимо обозначает заместитель, выбранный из группы, состоящей из 2-пиридила, фенила или фенила, замещенного одной или более электроноакцепторными группами, такими как NO_2 , CN, COOH, COOR, $CONH_2$, $CONHR$, $CONR_2$, CHO, COR, SO_2R , SO_2OR , NO, Ar, где R является C_1-C_6 алкилом, и Ar обозначает ароматическую группу, в частности фенил, пиридил или нафтил.

15. Агент для претаргетинга, включающий Первичный целевой фрагмент и био-ортогональную реакционноспособную группу, где био-ортогональная реакционноспособная группа является партнером реакции для [4+2] ретро-реакции Дильса-Альдера между диеном согласно любой из формул (2)-(5), определенных в п. 14, и диенофилом согласно формуле (1), определенной в п. 13.