

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

(21)(22) Заявка: 2013122649/04, 01.12.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

01.12.2010 GB 1020314.9;

19.04.2011 US 61/476,805;

19.04.2011 GB 1106593.5

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2015 Бюл. № 1

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 01.07.2013

(86) Заявка РСТ:

EP 2011/071506 (01.12.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2012/072736 (07.06.2012)

Адрес для переписки:

191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

ДжиИ Хелткер Лимитед (GB)

(72) Автор(ы):

ИНДРЕВОЛЛ Бард (NO)

(54) **СПОСОБ РАДИОАКТИВНОГО КОНЬЮГИРОВАНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Способ мечения радиоизотопом молекулы, обеспечивающей направленную доставку к биомиишени, при котором:

(1) берут защищенное соединение Формулы (IA) или (IB)

[BTM]-X¹ (IA)Q-[линкер]-X¹ (IB),

(2) удаляют защиту с защищенного соединения Формулы (IA) или (IB) стадии (1) с получением аминокислосоединения Формулы (IIA) или (IIB) соответственно;

[BTM]-O-NH₂ (IIA)Q-[линкер]-O-NH₂ (IIB),

(3) осуществляют конденсацию:

(а) либо аминокислосоединения Формулы (IIA) с карбонильным соединением Формулы (IIIA)

Q-[линкер]-(C=O)Y¹; (IIIA);

(б) либо аминокислосоединения Формулы (IIB) с карбонильным соединением Формулы (IIIB)

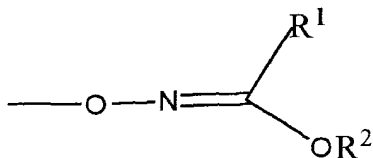


с получением меченого радиоизотопом конъюгата Формулы (IV A) или (IV B) соответственно:



где [BTM] представляет собой молекулу, обеспечивающую направленную доставку к биомитени;

X^1 представляет собой защищенную аминоксигруппу формулы



где R^1 и R^2 независимо выбраны из C_{1-3} алкила, C_{1-3} фторалкила или C_{4-6} арила;

Q представляет собой группу, которая содержит радиоизотоп, подходящий для in vivo визуализации PET (позитронно-эмиссионной томографии) или SPECT (однофотонной эмиссионной компьютерной томографии);

Y^1 представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{4-10} арил,

[линкер] представляет собой линкерную группу.

2. Способ по п.1, где R^1 и R^2 независимо представляют собой C_{1-2} алкил.

3. Способ по п.1 или п.2, где на стадии (1) используют соединение Формулы (IA), так что аминоксисоединение со стадии (2) имеет Формулу (IIA), и меченный радиоизотопом конъюгат имеет Формулу (IV A).

4. Способ по п.1, где Y^1 представляет собой H.

5. Способ по п.1, где Q выбран из ^{18}F , ^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{68}Ga или ^{64}Cu .

6. Способ по п.5, где Q представляет собой ^{18}F .

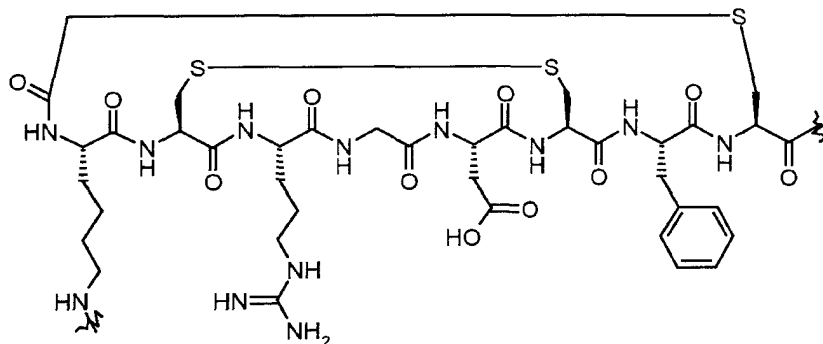
7. Способ по п.1, где BTM содержит единственную аминокислоту, 3-100-мерный пептид, субстрат фермента, антагонист фермента, агонист фермента, ингибитор фермента или рецепторсвязующее соединение.

8. Способ по п.7, где BTM содержит Affibody™.

9. Способ по п.7, где BTM содержит 3-100-мерный пептид, который выбран из Пептида А, Пептида В, Пептида С и Пептида D, как определено ниже:

(1) Пептид А представляет собой пептид Arg-Gly-Asp;

(2) Пептид В представляет собой пептид Arg-Gly-Asp, содержащий фрагмент



(3) Пептид С представляет собой с-Met-связующий циклический пептид, содержащий аминокислотную последовательность

-Cys^a-X¹-Cys^c-X²-Gly-Pro-Pro-X³-Phe-Glu-Cys^d-Trp-Cys^b-Tyr-X⁴-X⁵-X⁶-

где X¹ представляет собой Asn, His или Tyr;

X² представляет собой Gly, Ser, Thr или Asn;

X³ представляет собой Thr или Arg;

X⁴ представляет собой Ala, Asp, Glu, Gly или Ser;

X⁵ представляет собой Ser или Thr;

X⁶ представляет собой Asp или Glu;

и Cys^{a-d} каждый представляет собой остаток цистеина, так что остатки a и b, а также c и d циклизованы с образованием двух отдельных дисульфидных связей;

(4) Пептид D представляет собой лантибиотический пептид формулы

Cys^a-Xaa-Gln-Ser^b-Cys^c-Ser^d-Phe-Gly-Pro-Phe-Thr^c-Phe-Val-Cys^b-HO-Asp)-Gly-Asn-Thr^a-Lys^d,

где Xaa представляет собой Arg или Lys;

Cys^a-Thr^a, Ser^b-Cys^b и Cys^c-Thr^c ковалентно связаны посредством тиэфирной связи;

Ser^d-Lys^d ковалентно связаны посредством лизиналаниновой связи;

HO-Asp представляет собой β-гидроксиаспарагиновую кислоту.

10. Способ по п.1, где стадии (2) и (3) осуществляют одновременно.

11. Способ по п.1, где стадию конденсации (3) осуществляют в присутствии анилина.

12. Способ по п.1, который осуществляют с использованием автоматического синтезатора.

13. Способ по п.12, где указанный автоматический синтезатор включает одноразовую сменную кассету, которая содержит предшественник, содержащий защищенное соединение Формулы (IA) в стерильной форме.

14. Способ получения радиофармацевтической композиции, содержащей меченный радиоизотопом конъюгат Формулы (IVA) или (IVB), как определено в любом из пп.1-9, вместе с биосовместимым носителем в форме, подходящей для введения млекопитающему, включающий способ мечения радиоизотопом по любому из пп.1-13.

15. Предшественник, полезный в способе по п.13, содержащий защищенное соединение Формулы (IA) в стерильной форме.

16. Одноразовая сменная кассета, подходящая для применения в автоматическом синтезаторе, как определено в п.12, где указанная кассета содержит предшественник по п.15.

17. Защищенное соединение Формулы (IA), где X¹ является таким, как определено в п.1 или 2, и ВТМ является такой, как определено в п.8 или 9.

18. Защищенное соединение Формулы (IB), где X¹ является таким, как определено в п.1 или 2, и Q является таким, как определено в любом из пп.1, 5 или 6.

19. Применение защищенного соединения Формулы (IA) или (IB), как определено по любому из пп.1-9, в мечении радиоизотопом молекулы, обеспечивающей направленную доставку к биомини, как определено в любом из пп.1 или 7-9.