

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA GOSPODARSKI RAZVOJ IN TEHNOLOGIJO
URAD RS ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

(10)

SI/EP 2079486 T1

(12)

PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **200732040**

(51) Int. Cl. (2018.01)

(22) Datum prijave: **02.07.2007**

A61K 49/00

A61K 51/00

A61P 9/00

A61P 35/00

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:

31.08.2018

(96) Evropska patentna prijava:

02.07.2007 EP 07799253.5

(30) Prednostna pravica:

05.10.2006 US 828347 P;

28.06.2007 US 770395

(87) Objava mednarodne patentne prijave:

WO 2008/045604, 17.04.2008

(86) Mednarodna patentna prijava:

02.07.2007 WO PCT/US2007/072669

(97) Objava evropskega patenta:

EP 2079486 B1, 04.04.2018

(72) Izumitelji: **YANG David J., Sugar Land, TX 77478, US;**

YU Dongfang, Houston, TX 77030, US;

ROLLO David, Saratoga, CA95070, US;

THOMPSON Andrew S., South Plainfield, NJ 07080, US

(73) Imetnika: **The Board of Regents of The University of Texas System,**

201 West 7th Street, Austin,, TX 78701, US;

Cell>Point, LLC,

7120 E. Orchard Rd., Suite 350, Centennial, CO 80111, US

(74) Zastopnik: **Patentna pisarna d.o.o., Čopova 14, p.p. 1725, 1001 Ljubljana, SI**

(54) **UČINKOVITA SINTEZA KELATORJEV ZA NUKLEARNO SLIKANJE IN RADIOTERAPIJO: SESTAVE
IN UPORABA**

SI/EP 2079486 T1

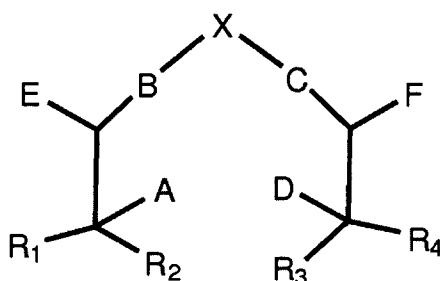
UČINKOVITA SINTEZA KELATORJEV ZA NUKLEARNO SLIKANJE IN RADIOTERAPIJO: SESTAVE IN UPORABA

5

UGOTOVITVE

1. Metoda sintetiziranja konjugata kelatno ciljnega liganda, ki sestoji iz:
 - (a) konjugiranja kelatorja z naslednjo formulo v organskem mediju:

10

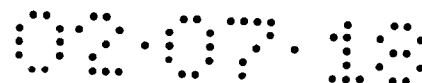


na vsaj en ciljni ligand, ki obsega vsaj eno funkcionalno skupino, pri čemer je kelator etilendicistein (EC) in kjer sta obe tiolni skupini in obe amini

15 skupini etilendicisteina zaščiteni; tj. kjer je:

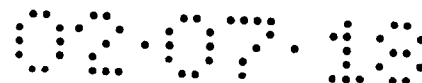
- A in D sta oba zaščiteni tiola;
- B in C sta oba terciarna amina;
- E in F sta oba $-\text{COOH}$;
- R_1 , R_2 , R_3 in R_4 so vsi H;
- 20 - X je $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ in
- konjugacija je med A, D, E ali F kelatorja in vsaj eno nezaščiteno funkcionalno skupino vsakega ciljnega liganda;
- vsaj eden od A, D in ciljnega liganda vsebuje zaščiteni funkcionalno skupino;
- vsaj eden od A, D in ciljnega liganda obsega zaščiteni funkcionalno skupino;
- 25 - ciljni ligand je sredstvo, ki oponaša glukozo.

2. Metoda ugotovitve 1, pri kateri organski medij sestoji iz polarnega ali nepolarnega topila, zlasti ko organski medij vsebuje dimetilformamid,

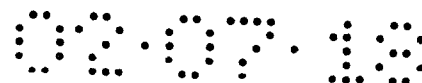


dimetilsulfoksid, dioksan, metanol, etanol, heksan, metilen klorid, acetonitril, tetrahidrofuran ali mešanico navedenega.

3. Metoda ugotovitve 1; metodo nadalje sestavlja vsaj en korak prečiščenja
5 (b), pri čemer se v prečiščevalnem koraku (b) uporablja kolonska kromatografija s silikagelom, tekočinska kromatografija visoke ločljivosti (HPLC) ali kombinacija obeh in metoda lahko dodatno obsega kateregakoli od naslednjih korakov:
- (c) kelacijo kovinskega iona na kelator, s čimer se ustvari s kovinskim ionom označen konjugat med kelatorjem in sredstvom, ki oponaša glukozo, ter
10 (d) odstranitev vseh zaščitnih skupin v enem ali več korakih.
4. Metoda ugotovitve 3; metoda je sestavljena iz korakov (b) in (d) ter nadaljnjih korakov:
- (e) kelacije kovinskega iona na kelator, s čimer se ustvari s kovinskim ionom
15 označen konjugat med kelatorjem in sredstvom, ki oponaša glukozo, zlasti kjer generacija s kovinskim ionom označenega konjugata poteka prek naslednjih korakov:
- (f) odstranitve vsaj ene zaščitne skupine iz konjugata in
(g) kelacije kovinskega iona na kelator konjugata ali
20 ko metodo sestavljajo nadaljnji koraki:
- (h) kelacija kovinskega iona na kelator, s čimer se ustvari s kovinskim ionom označen kelator;
(i) konjugacija s kovinskim ionom označenega kelatorja na sredstvo, ki oponaša glukozo; in
25 (j) odstranitev vsaj ene zaščitne skupine iz konjugata, označenega s kovinskim ionom, med kelatorjem in sredstvom, ki oponaša glukozo.
5. Metoda ugotovitve 4, pri kateri je kovinski ion tehnecijev ion, bakrov ion, indijev ion, talijev ion, galijev ion, arzenov ion, renijev ion, holmijev ion, itrijev ion,
30 samarijev ion, selenov ion, stroncijev ion, gadolinijev ion, bizmutov ion, železni ion, manganov ion, lutecijev ion, kobaltov ion, platinov ion, kalcijev ion, rodijev ion oziroma kjer je kovinski ion radionuklid, npr. ^{99m}Tc , ^{188}Re , ^{187}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{183}Gd , ^{59}Fe , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{211}At , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu in ^{62}Cu .



6. Metoda ugotovitve 5, metodo nadalje sestavlja korak:
(k) dodajanje reducirnega sredstva.
7. Metoda ugotovitve 1, pri kateri je vsaj ena funkcionalna skupina sredstva, ki
5 oponaša glukozo, sestavljena iz O, N, S in P, zlasti ko je vsaj ena funkcionalna skupina aminska, amidna, tiolna, hidroksilna, eter, ester, karbonilna, karboksilna, sulfonamidna, tioeter, tioester ali tiokarbonilna skupina.
8. Metoda ugotovitve 1, pri kateri (i) katerekoli tri od štirih A, B, C in D
10 skupaj tvorijo kelat N_2S_2 ali (ii) sta A in D zaščitena tiola, zaščitena z alkil halidom, benzil halidom, benzoil halidom, sulfonil halidom, trifenilmetil halidom, metoksitriphenilmetil halidom ali s cisteinom.
- 9 Metoda ugotovitve 1, pri kateri konjugat med kelatorjem in sredstvom, ki
15 oponaša glukozo, nadalje vsebuje povezovalnik med kelatorjem in sredstvom, ki oponaša glukozo, zlasti ko so povezovalnik peptid, glutaminska kislina, asparaginska kislina, bromo etilacetat, etilen diamin, lizin ali katerakoli kombinacija ene ali več navedenih skupin ali kjer je kelator konjugiran z več kot enim sredstvom, ki oponaša glukozo.
- 20
10. Metoda ugotovitve 1, pri kateri je sredstvo, ki oponaša glukozo, deoksiglukozo, glukozamin, tetraacetiliran glukozamin, neomicin, kanamicin, gentamicin, paromicin, amikacin, tobramicin, netilmicin, ribostamicin, sisomicin, mikromicin, lividomicin, dibekacin, isepamicin, astromicin ali aminoglikozid.
- 25
11. Metoda ugotovitve 1 ali 10, kjer v formuli ugotovitve 1 velja:
- A in D sta tiolni skupini, zaščiteni z benzhidrolom;
 - B in C sta sekundarni amski skupini (-NH-), zaščiteni s Cbz;
 - E in F sta oba -COOH;
 - 30 - R_1, R_2, R_3 in R_4 so vsi H;
 - X je $-CH_2-CH_2-$;
 - konjugacija je med E in F (oba sta -COOH) in dvema nezaščitenima primarnima amskima skupinama dveh ciljnih ligandov, pri čemer sta ciljna



liganda dve sredstvi, ki oponašata glukozo, in vsa sredstva, ki oponašajo glukozo, so nezaščiteni glukozamini;

pri čemer je organski medij dimetil fumarat (DMF) in kjer se po izvedbi
5 reakcije konjugacije odstranijo zaščitne skupine na A do D z izpostavitvijo vmesnega konjugata spojini Na/NH₃, s čimer se doseže nezaščiten konjugat (EC-G).

12. Spojina za uporabo v metodi diagnosticiranja ali zdravljenja bolezni, kjer je spojina konjugat med kelatorjem in sredstvom, ki oponaša glukozo, ter je
10 sredstvo, ki oponaša glukozo, sestavljeno iz glukozamina ali deoksiglukoze, in kjer sta kelator in sredstvo, ki oponaša glukozo, konjugirana z amidno ali estrsko vezjo, pri čemer je spojino mogoče pridobiti z metodami iz ugotovitve 1 ali 3 (s korakoma (b) in (d)) in je konjugat označen s kovinskim ionom, izbranim med elementi ^{99m}Tc, ⁶⁸Ga, ¹⁸⁸Re, platina in ¹⁸⁷Re, ter je čistost konjugata med
15 približno 70 % (masni delež) in približno 99,9 % (masni delež), zlasti ko je čistost konjugata med približno 80 % (masni delež) in približno 99,9 % (masni delež) ali med približno 90 % (masni delež) in približno 99,9 % (masni delež), in ko so diagnosticirane ali zdravljene bolezni srčni infarkt, ishemija srčne mišice, srčno popuščanje, kardiomiopatija, obolenje srčnih zaklopk, aritmija ali angina pectoris.

20

13. Spojina za uporabo ugotovitve 12, pri čemer je kovinski ion radionuklid ali kjer gre za uporabo na ljudeh.

14. Spojina za uporabo ugotovitve 12, pri čemer metoda diagnosticiranja
25 bolezni obsega slikanje mesta z uporabo PET, PET/CT, CT, SPECT, MRI, SPECT/CT, optične slike ali ultrazvoka.

15. Spojina za uporabo ugotovitve 12, pri čemer metoda diagnosticiranja bolezni obsega slikanje srca.

30

16. Spojina za uporabo ugotovitve 12, pri čemer se ugotovitev uporablja pri metodi diagnosticiranja bolezni, ki obsega slikanje srca, medtem ko so bolezni srčni infarkt, ishemija srčne mišice ali angina pectoris.

17. Spojina za uporabo ugotovitve 12, pri čemer je spojina, označena s kovinskim ionom ^{99m}Tc -EC-glukozamin, ^{188}Re -EOglukozamin ali ^{187}Re -EOglukozamin.
- 5 18. Metoda slikanja srca pacienta, ki je prejel odmerek spojine,
- pri čemer je spojina konjugat med kelatorjem in sredstvom, ki oponaša glukozo, ter je sredstvo, ki oponaša glukozo, sestavljeno iz glukozamina ali deoksiglukoze in kjer sta kelator in sredstvo, ki oponaša glukozo, konjugirana z
- 10 amidno ali estrsko vezjo, pri čemer je spojino mogoče pridobiti z metodami iz ugotovitve 1 ali 3 (s korakoma (b) in (d)) in je konjugat označen s kovinskim ionom, izbranim med elementi ^{99m}Tc , ^{68}Ga , ^{188}Re , platina in ^{187}Re , in je čistost konjugata med približno 70 % (masni delež) in približno 99,9 % (masni delež), zlasti ko je čistost konjugata med približno 80 % (masni delež) in približno 99,9 %
- 15 (masni delež) ali med približno 90 % (masni delež) in približno 99,9 % (masni delež), in kjer metoda obsega slikanje srca.
-