



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2005123801/15, 10.02.2004

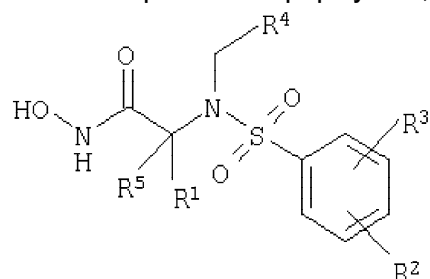
(30) Приоритет: 10.02.2003 GB 0302891.7
01.04.2003 GB 0307524.9

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2006 Бюл. № 9

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 12.09.2005(86) Заявка РСТ:
GB 2004/000524 (10.02.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/069365 (19.08.2004)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",
пат.пов. А.В.Поликарпову(71) Заявитель(и):
Джи-И Хелткер Лимитед. (GB)(72) Автор(ы):
СТОРЕЙ Энтони (GB),
ДЕЙВИС Джули (GB),
РИКЕТТС Салли-Энн (GB),
МЕНДИСАБАЛЬ Мариви (GB),
КАТБЕРТСОН Алан (NO),
АРУКВЕ Джозеф (NO),
ХЕЙВУД Кирсти (GB),
УИЛСОН Иан (FI),
ВИНН Данкан (GB),
ШАФЕРС Михаэль (DE),
ЛЕВКАУ Боду (DE),
ВАГНЕР Штефан (DE),
БРЕЙХОЛЬЦ Ханс-Йорг (DE),
КОПКА Клаус (DE)(74) Патентный поверенный:
Поликарпов Александр Викторович(54) АГЕНТЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ, ОБЛАДАЮЩИЕ ИНГИБИРУЮЩЕЙ
АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ (ММРО)

(57) Формула изобретения

1. Агент для диагностической визуализации, включающий ингибитор матриксных
металлопротеиназ формулы I, меченый γ -изучающий радиоактивным изотопом



(I)

где R^1 выбран из водорода, гидрокси, C_{1-6} алкила, C_{6-14} арила, C_{7-20} арилалкила, или
вместе с R^5 и атомом углерода, к которому он присоединен, образует
либо C_{6-8} циклоалкильное кольцо, либо C_{4-6} гетероциклическое кольцо, или вместе
с R^4 образует C_{4-6} гетероциклическое кольцо, содержащее 5-7 атомов и 1 или 2
гетероатома, выбранных из N или O;

R^2 и R^3 независимо представляют собой водород, гидрокси,

галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆амино, C₆₋₁₄арил, C₇₋₂₀арилалкил или C₇₋₂₀карбамоиларил;

R⁴ представляет собой C₆₋₁₄арил, C₄₋₆гетероарил, C₇₋₂₀арилалкил, C₇₋₂₀карбамоиларил или арилкарбамоиларил; и

R⁵ выбран из водорода или C₁₋₆алкила.

2. Агент для диагностической визуализации по п.1,

где R¹ выбран из C₁₋₆алкила, C₆₋₁₄арила или C₇₋₂₀арилалкила, или вместе с R⁵ и атомом углерода, к которому он присоединен, образует C₄₋₆гетероциклическое кольцо;

R² представляет собой водород, гидроксильный, метил, изопропил, метокси или галоген;

R³ представляет собой водород;

R⁴ представляет собой пиридил или (Ar¹)_y-(R''')_z(NH)фенил, где Ar¹ представляет собой фенилен, R''' представляет собой CH₂ или C=O, y равно 0 или 1, и z равно 0 или 1; и

R⁵ представляет собой водород.

3. Агент для диагностической визуализации по п.1,

где R¹ представляет собой метил, изобутил, изопропил, бензил или гидроксibenзил;

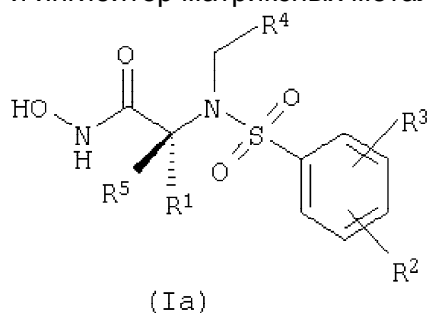
R² представляет собой гидроксильный, галоген или метокси;

R³ представляет собой водород;

R⁴ представляет собой пиридил или (Ar¹)_y-(R''')_z(NH)-фенил, где Ar¹ представляет собой 1,4-фенилен, R''' представляет собой CH₂ или C=O, y равно 0 или 1, и z равно 0 или 1; и

R⁵ представляет собой водород.

4. Агент для диагностической визуализации по п.1, где R⁵ представляет собой водород, и ингибитор матриксных металлопротеиназ имеет формулу Ia



5. Агент для диагностической визуализации по п.1, где один из R¹-R⁴ включает указанный γ-излучающий радиоактивный изотоп.

6. Агент для диагностической визуализации по п.1, где R² находится в параположении относительно сульфонамида, и R³ находится в мета-положении относительно сульфонамида.

7. Агент для диагностической визуализации по п.1, где указанный γ-излучающий радиоактивный изотоп представляет собой γ-излучающий радиометалл, выбранный из ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ^{113m}In, ⁶⁷Cu или ⁶⁷Ga.

8. Агент для диагностической визуализации по п.7, где указанный γ-излучающий радиометалл присутствует в виде части комплекса указанного γ-излучающего радиометалла с одним или более чем одним лигандом.

9. Агент для диагностической визуализации по п.8, где указанный комплекс металла присоединен по положению R¹, R² или R⁴ формулы I.

10. Агент для диагностической визуализации по п.8 или 9, который имеет формулу II [ингибитор матриксных металлопротеиназ]-(A)_n-[комплекс металла], (II)

где -(A)_n- представляет собой линкерную группу, где каждый A независимо представляет собой CR'₂, CR'=CR', C=C, CH₂CH₂O, CR'₂CO₂, CO₂CR'₂, NR'CO, CONR', NR'(C=O)NR', NR'(C=S)NR', SO₂NR', NR'SO₂, CR'₂OCR'₂, CR'₂SCR'₂, CR'₂NR'CR'₂, C₄₋₈циклогетероалкиленовую группу, C₄₋₈циклоалкиленовую группу, C₅₋₁₂ариленовую группу или C₃₋₁₂гетероариленовую группу;

R' независимо выбран из H, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкоксиалкила

или C₁₋₄гидроксиалкила;

n означает целое число от 0 до 50; и

m означает 1, 2 или 3.

11. Агент для диагностической визуализации по п.8, где указанный один или более чем один лиганд включает хелатообразующий агент с донорной группой, выбранной из диаминдиоксима, N₃S, N₂S₂, N₄ и N₂O₂.

12. Агент для диагностической визуализации по п.1, где указанный γ-излучающий радиоактивный изотоп представляет собой γ-излучающий изотоп йода.

13. Агент для диагностической визуализации по п.12, где указанный γ-излучающий изотоп йода представляет собой ¹²³I.

14. Агент для диагностической визуализации по п.12 или 13, где указанный γ-излучающий изотоп йода присоединен посредством прямой ковалентной связи по 3-у или 4-у положению ароматического кольца формулы I или формулы Ia.

15. Конъюгат лиганда, включающий ингибитор матриксных металлопротеиназ формулы I или формулы Ia, конъюгированный с лигандом, подходящим для координации с γ-излучающим радиометаллом, выбранным из ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ^{113m}In, ⁶⁷Cu или ⁶⁷Ga.

16. Конъюгат лиганда по п.15, имеющий формулу IIa
[ингибитор матриксных металлопротеиназ-(A)_n]_m-[лиганд], (IIa)

где (A)_n, n и m являются такими, как определено для формулы II в п.9.

17. Конъюгат лиганда по п.16, где указанный лиганд представляет собой хелатообразующий агент, причем 2-6 донорных атомов металла расположены таким образом, что при координации с металлом образуются 5- или 6-членные хелатные кольца.

18. Конъюгат лиганда по п.17, где указанный хелатообразующий агент выбран из диаминдиоксимов, N₃S лигандов, N₂S₂ лигандов, N₄ лигандов и N₂O₂ лигандов.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая агент для диагностической визуализации по любому из пп.1-14 вместе с биосовместимым носителем в форме, подходящей для введения млекопитающему.

20. Фармацевтическая композиция по п.19, включающая агент для диагностической визуализации по любому из пп.7-11.

21. Фармацевтическая композиция по п.19, включающая агент для диагностической визуализации по любому из пп.12-14.

22. Предшественник, полезный в получении агента для диагностической визуализации по любому из пп.12-14, включающий группу, подходящую для взаимодействия с γ-излучающим изотопом йода с получением указанного агента для диагностической визуализации.

23. Предшественник по п.22, где указанная группа, подходящая для взаимодействия с γ-излучающим изотопом йода, выбрана из арилйодида, арилбромиды, фенольной группы, производного триалкилолова, производного триалкилсилила, триазеновой группы или арилдiazониевой соли.

24. Набор для приготовления фармацевтической композиции по любому из пп.19-21.

25. Набор по п.24, где фармацевтическая композиция является такой, как определено в п.20, включающий конъюгат лиганда по любому из пп.15-18.

26. Набор по п.25, где γ-излучающий радиометалл представляет собой ^{99m}Tc.

27. Набор по п.25 или 26, дополнительно включающий биосовместимый восстановитель.

28. Набор по п.27, где биосовместимый восстановитель представляет собой Sn²⁺.

29. Набор по п.24, где фармацевтическая композиция является такой, как определено в п.21, включающий предшественник по п.22 или 23.

30. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.19-21 для диагностической визуализации сердечно-сосудистого заболевания.

31. Применение по п.30, где сердечно-сосудистое заболевание представляет собой атеросклероз.

32. Применение по п.30, где сердечно-сосудистое заболевание представляет собой застойную сердечную недостаточность.

33. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.19-21 для диагностической визуализации воспалительного заболевания.

34. Применение по п.33, где воспалительное заболевание представляет собой хроническое обструктивное заболевание легких.

RU 2005123801 A

RU 2005123801 A