

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

(21)(22) Заявка: 2011113996/15, 20.10.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

21.10.2008 US 61/107,001

21.10.2008 GB 0819280.9

(43) Дата публикации заявки: 27.11.2012 Бюл. № 33

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 23.05.2011

(86) Заявка РСТ:

US 2009/061271 (20.10.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2010/048144 (29.04.2010)

Адрес для переписки:

191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ", пат.пов. А.В.Поликарпову

(71) Заявитель(и):

ДжиИ Хелткер Лимитед (GB),
Дженерал Электрик Компани (US)

(72) Автор(ы):

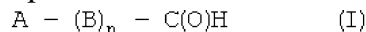
КАТБЕРТСОН Алан (NO),
АЙВИСОН Питер Брайан (GB),
БХАЛЛА Раджив (GB),
КУНИЙИЛ КУЛАНГАРА Виджая Радж (IN)(54) **СПОСОБЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ И РАДИОТЕРАПИИ**

(57) Формула изобретения

1. Способ обнаружения опухолевых стволовых клеток у субъекта, включающий:
(1) введение указанному субъекту субстрата для ALDH (альдегиддегидрогеназа), меченного с возможностью обнаружения;

(2) обнаружение захвата указанного субстрата для ALDH, меченного с
возможностью обнаружения, посредством визуализации in vivo.

2. Способ по п. 1, где субстрат для ALDH, меченный с возможностью обнаружения,
представляет собой соединение формулы (I):



либо его соль или сольват, где

n равен целому числу 0 или 1;

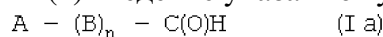
A представляет собой либо группировку для радиовизуализации, либо группировку
для оптической визуализации;

B представляет собой группировку-носитель; и

соединение формулы (I) имеет молекулярную массу меньше 800 дальтон.

3. Способ по п. 1 или 2, включающий:

(1) введение указанному субъекту соединения формулы (Ia):



либо его соли или сольвата, где

n равен целому числу 0 или 1;

А представляет собой группировку для радиовизуализации, содержащую (а) неметаллическую радиоактивную метку, подходящую для визуализации посредством PET (позитронная эмиссионная томография) или SPECT (однофотонная эмиссионная компьютерная томография), такую как $^{123, 124, 122}\text{I}$, ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{13}N , ^{11}C , или ^{18}F , или (б) хелатированный металл для радиовизуализации, такой как ^{64}Cu , ^{48}V , ^{52}Fe , ^{55}Co , $^{94\text{m}}\text{Tc}$, ^{68}Gd , ^{68}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , $^{113\text{m}}\text{In}$, ^{67}Gd или ^{67}Ca .

В представляет собой группировку-носитель; и

соединение формулы (Ia) имеет молекулярную массу меньше 800 дальтон;

(2) обнаружение захвата указанного соединения формулы (Ia) посредством радиовизуализации *in vivo*.

4. Способ по п. 1 или 2, включающий:

(1) введение указанному субъекту соединения формулы (Ib):



либо его соли или сольвата, где

n равен целому числу 0 или 1;

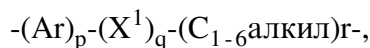
А представляет собой группировку для оптической визуализации, которая содержит флуоресцентный краситель или хромофор, способный к обнаружению либо непосредственно, либо опосредованно в процессе оптической визуализации с использованием света с длиной волны в диапазоне от зеленой до ближней инфракрасной области спектра;

В представляет собой группировку-носитель; и

соединение формулы (Ib) имеет молекулярную массу меньше 800 дальтон;

(2) обнаружение захвата указанного соединения формулы (Ib) посредством оптической визуализации *in vivo*.

5. Способ по п. 2, где в соединении формулы (I), (Ia) или (Ib) группировка-носитель В имеет формулу:



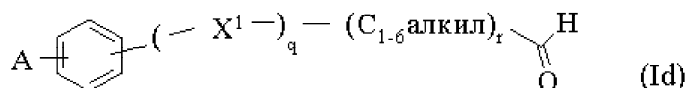
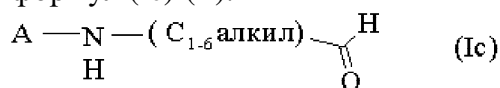
где:

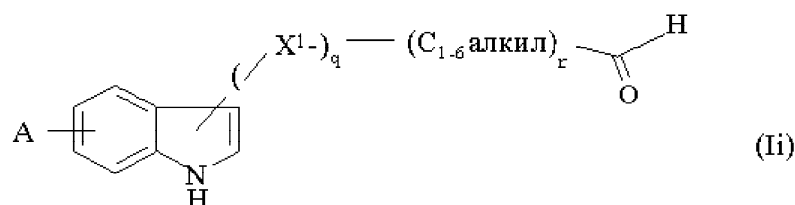
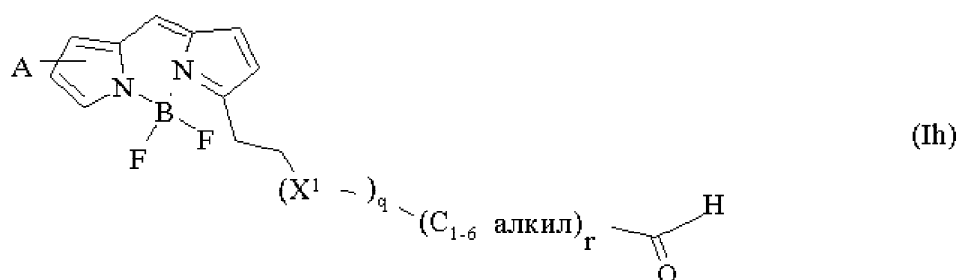
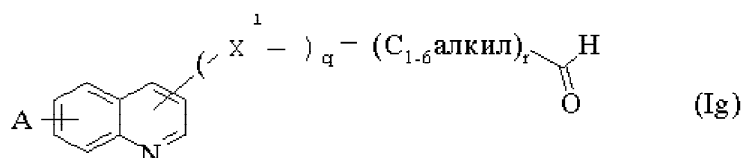
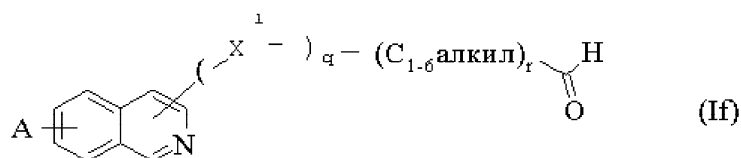
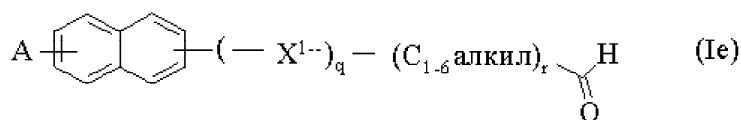
каждый p, q и r равен целому числу, независимо выбранному из 0 и 1, при условии, что по меньшей мере один из p, q и r равен 1;

Ar представляет собой 1-, 2- или 3-членную ароматическую кольцевую систему, либо конденсированную, либо неконденсированную, и, возможно, содержащую 1-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода, серы и бора, и, возможно, имеющую 1-5 заместителей, выбранных из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеноалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеноалкокси, галогено, циано, нитро, гидроксигруппы, гидроксигруппы C_{1-6} алкила и $-\text{NR}^1\text{R}^2$, где R^1 и R^2 независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеноалкила; и

X^1 выбран из $-\text{CR}_2-$, $-\text{CR}=\text{CR}-$, $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{CR}_2\text{CO}_2-$, $-\text{CO}_2\text{CR}_2-$, $-\text{NRCO}-$, $-\text{CONR}-$, $-\text{NR}(\text{C}=\text{O})\text{NR}-$, $-\text{NR}(\text{C}=\text{S})\text{NR}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}-$, $-\text{NRSO}_2-$, $-\text{CR}_2\text{OCR}_2-$, $-\text{CR}_2\text{SCR}_2-$ и $-\text{CR}_2\text{NRCR}_2-$, где каждый R независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, C_{1-6} алкоксиалкила и C_{1-6} гидроксиалкила.

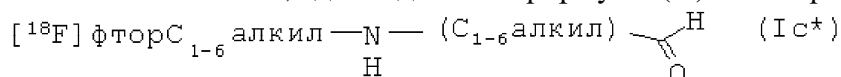
6. Способ по п. 2, где соединение формулы (I), (Ia) или (Ib) выбрано из соединений формул (Ic)-(Ii):



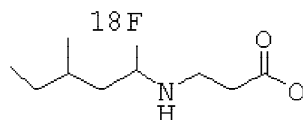
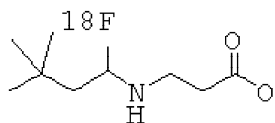


где А является таким, как он определен по любому из пп. 2-4, X^1 , q и r являются такими, как они определены в п.5, и каждая арильная группа, возможно, имеет 1-5 заместителей, выбранных из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеноалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеноалкокси, галогено, циано, нитро, гидроксид, гидроксид C_{1-6} алкила и $-NR^1R^2$, где R^1 и R^2 независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеноалкила.

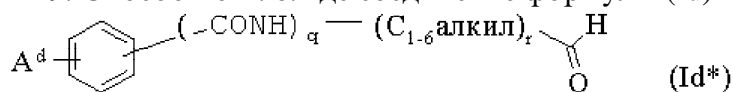
7. Способ по п. 6, где соединение формулы (Ic) имеет формулу (Ic*):



8. Способ по п. 6 или 7, где соединение формулы (Ic) или (Ic*) выбрано из:



9. Способ по п. 6, где соединение формулы (Id) имеет формулу (Id*):



где:

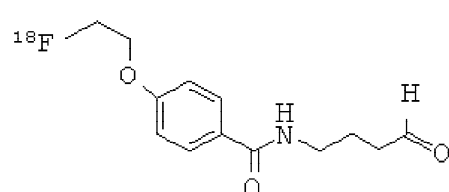
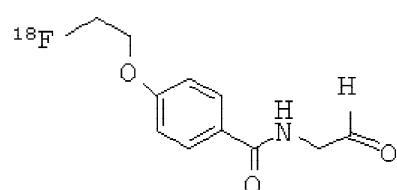
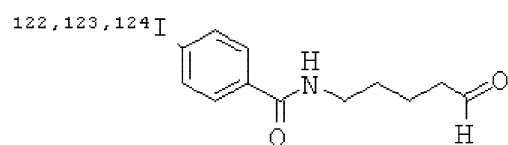
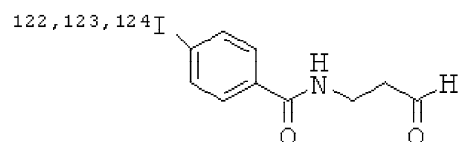
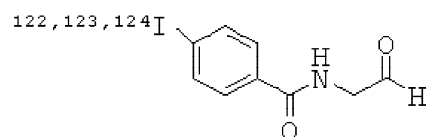
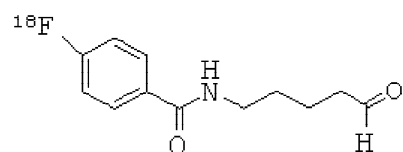
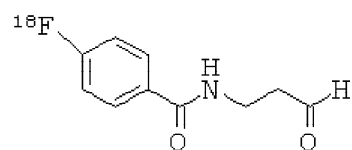
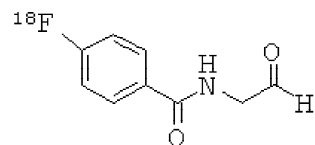
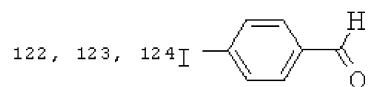
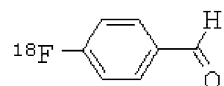
A^d выбран из групп $[^{18}\text{F}]$ фтор C_{1-6} алкил, $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ йод C_{1-6} алкил, $[^{18}\text{F}]$ фтор C_{1-6} алкокси, $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ йод C_{1-6} алкокси, $[^{18}\text{F}]$ фтор C_{1-6} алкилNH-, $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$

йодC₁₋₆алкилNH-, [¹⁸F]фторC₁₋₆алкилN(C₁₋₆алкил)-, [¹²², ¹²³, ¹²⁴I]

йодC₁₋₆алкилN(C₁₋₆алкил)-, [¹⁸F]фторо и [¹²², ¹²³, ¹²⁴I]йодо;

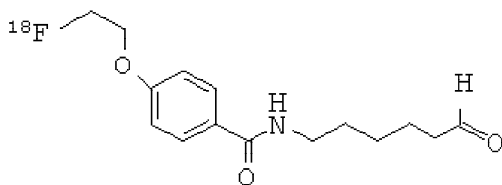
каждый q и г независимо равен целому числу 0 или 1 при условии, что если г равен 0, то q тоже равен 0.

10. Способ по п. 6 или 9, где соединение формулы (Id) или (Id*) выбрано из:



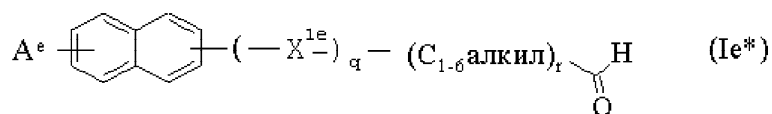
RU 201113996 A

RU 201113996 A



4-[(2-[¹⁸F]фторэтил)-пропил-амино]бензальдегида.

11. Способ по п. 6, где соединение формулы (Ie) имеет формулу (Ie*):



где:

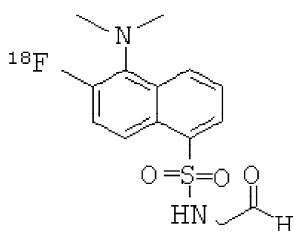
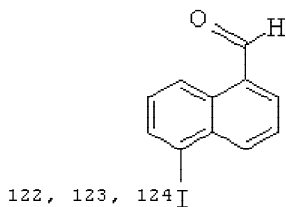
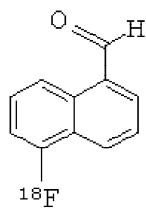
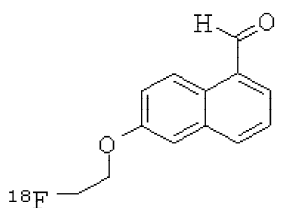
A^e выбран из групп [¹⁸F]фторC₁₋₆алкил, [¹²², ¹²³, ¹²⁴I]йодC₁₋₆алкил, [¹⁸F]фторC₁₋₆алкокси, [¹²², ¹²³, ¹²⁴I]йодC₁₋₆алкокси, [¹⁸F]фторC₁₋₆алкилNH-, [¹²², ¹²³, ¹²⁴I]йодC₁₋₆алкилNH-, [¹⁸F]фторC₁₋₆алкилN(C₁₋₆алкил)-, [¹²², ¹²³, ¹²⁴I]йодC₁₋₆алкилN(C₁₋₆алкил)-, [¹⁸F]фторо и [¹²², ¹²³, ¹²⁴I]йодо;

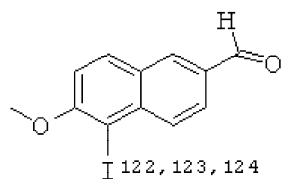
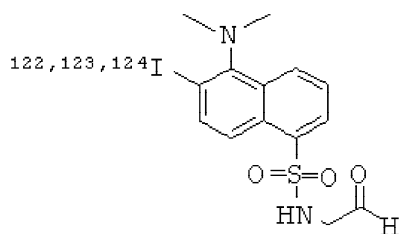
X^{1e} представляет собой -CONH- или -SO₂NH-;

каждый q и r независимо равен целому числу 0 или 1 при условии, что если r равен 0, то q тоже равен 0;

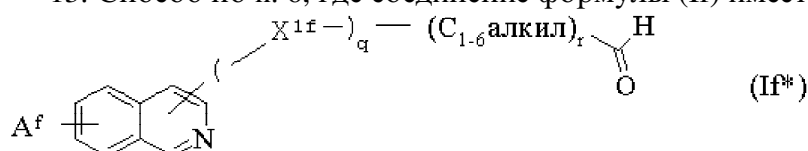
и нафтильное кольцо, возможно, дополнительно замещено 1-3 заместителями, выбранными из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеноалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеноалкокси, галогено, циано, нитро, гидроксигруппы, гидроксигруппыC₁₋₆алкила и -NR¹R², где R¹ и R² независимо выбраны из водорода, C₁₋₆алкила и C₁₋₆галогеноалкила.

12. Способ по п. 6 или 11, где соединение формулы (Ie) или (Ie*) выбрано из:





13. Способ по п. 6, где соединение формулы (If) имеет формулу (If*):



где:

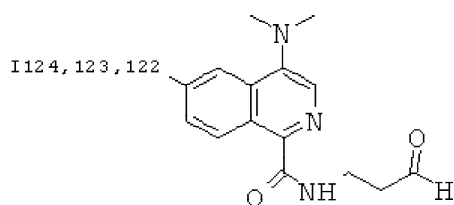
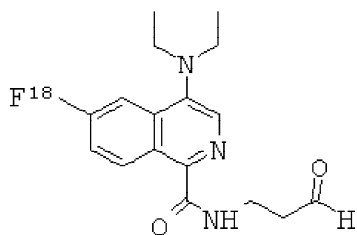
A^f выбран из групп [^{18}F]фтор C_{1-6} алкил, [$^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}$]йод C_{1-6} алкил, [^{18}F]фтор C_{1-6} алкокси, [$^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}$]йод C_{1-6} алкокси, [^{18}F]фтор C_{1-6} алкилNH-, [$^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}$]йод C_{1-6} алкилNH, [^{18}F]фтор C_{1-6} алкилN(C_{1-6} алкил)-, [$^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}$]йод C_{1-6} алкилN(C_{1-6} алкил)-, [^{18}F]фторо и [$^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}$]йодо;

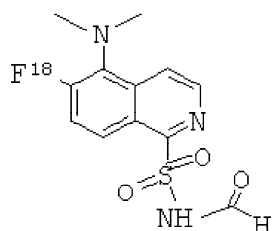
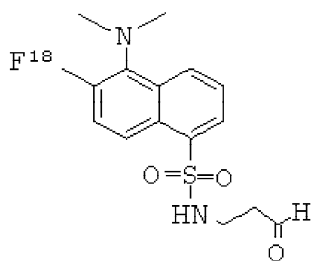
X^{1f} представляет собой -CONH- или -SO₂NH-;

каждый q и r независимо равен целому числу 0 или 1 при условии, что если r равен 0, то q тоже равен 0;

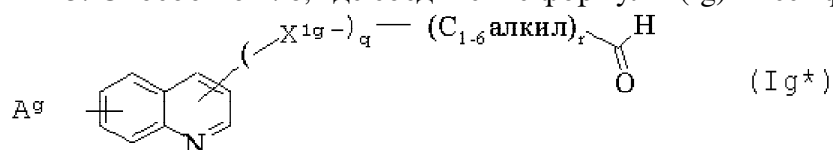
и изохинолиновое кольцо возможно дополнительно замещено 1-3 заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеноалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеноалкокси, галогено, циано, нитро, гидроксид, гидроксид C_{1-6} алкила и -NR¹R², где R¹ и R² независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеноалкила.

14. Способ по п. 6 или 13, где соединение формулы (If) или (If*) выбрано из:





15. Способ по п. 6, где соединение формулы (Ig) имеет формулу (Ig*):



где:

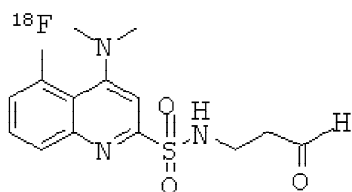
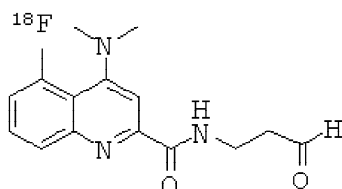
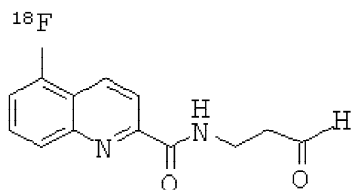
A^g выбран из групп [^{18}F]фтор C_{1-6} алкил, [$^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}$]йод C_{1-6} алкил, [^{18}F]фтор C_{1-6} алкокси, [$^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}$]йод C_{1-6} алкокси, [^{18}F]фтор C_{1-6} алкилNH-, [$^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}$]йод C_{1-6} алкилNH-, [^{18}F]фтор C_{1-6} алкилN(C_{1-6} алкил)-, [$^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}$]йод C_{1-6} алкилN(C_{1-6} алкил), [^{18}F]фторо и [$^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}$]йодо;

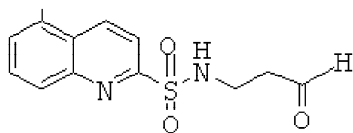
X^{1g} представляет собой -CONH- или -SO₂NH-;

каждый q и r независимо равен целому числу 0 или 1, при условии, что если r равен 0, то q тоже равен 0;

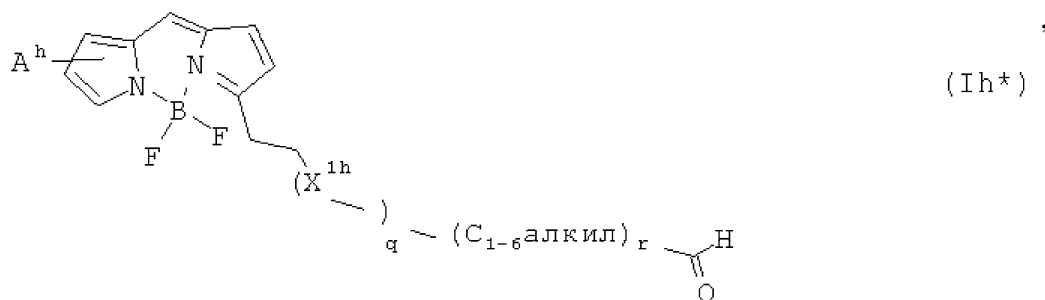
и хинолиновое кольцо возможно дополнительно замещено 1-3 заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеноалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеноалкокси, галогено, циано, нитро, гидроксид, гидроксид C_{1-6} алкила и -NR¹R², где R¹ и R² независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеноалкила.

16. Способ по п. 6 или 15, где соединение формулы (Ig) или (Ig*) выбрано из:





17. Способ по п.6, где соединение формулы (Ih) имеет формулу (Ih*):



где:

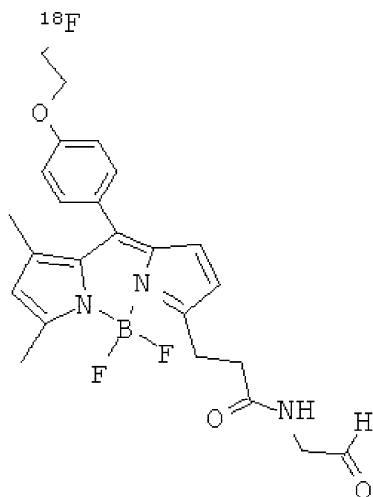
A^h отсутствует или выбран из групп $[^{18}\text{F}]$ фтор C_{1-6} алкил, $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ йод C_{1-6} алкил, $[^{18}\text{F}]$ фтор C_{1-6} алкокси, $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ йод C_{1-6} алкокси, $[^{18}\text{F}]$ фтор C_{1-6} алкилNH-, $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ йод C_{1-6} алкилNH-, $[^{18}\text{F}]$ фтор C_{1-6} алкилN(C_{1-6} алкил)-, $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ йод C_{1-6} алкилN(C_{1-6} алкил)-, $[^{18}\text{F}]$ фторо и $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ йодо;

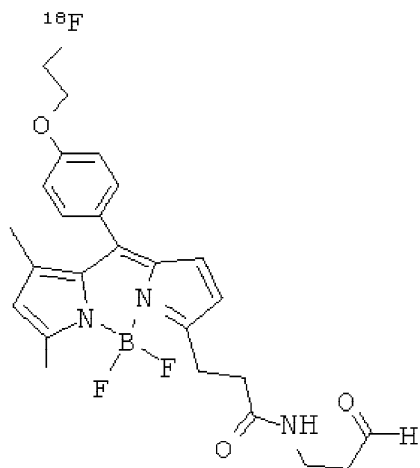
X^{1h} представляет собой $-\text{CONH}-$ или $-\text{SO}_2\text{NH}-$;

каждый q и r независимо равен целому числу 0 или 1 при условии, что если r равен 0, то q тоже равен 0;

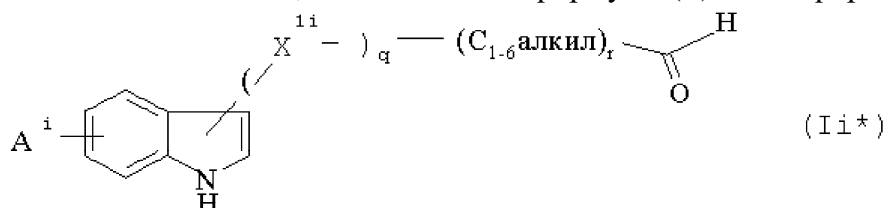
и ароматическое кольцо возможно дополнительно замещено 1-3 заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеноалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеноалкокси, галогено, циано, нитро, гидроксид, гидроксид C_{1-6} алкила и $-\text{NR}^1\text{R}^2$, где R^1 и R^2 независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеноалкила.

18. Способ по п.6 или 17, где соединение формулы (Ih) или (Ih*) выбрано из:





19. Способ по п.6, где соединение формулы (Ii) имеет формулу (Ii*):



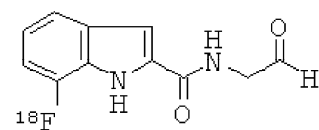
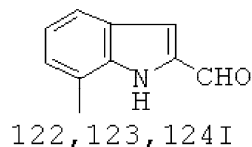
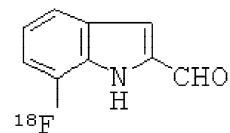
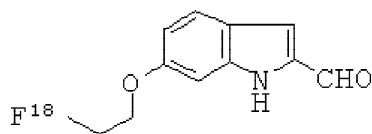
где: A^i выбран из групп $[^{18}\text{F}]$ фтор C_{1-6} алкил, $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ йод C_{1-6} алкил, $[^{18}\text{F}]$ фтор C_{1-6} алкокси, $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ йод C_{1-6} алкокси, $[^{18}\text{F}]$ фтор C_{1-6} алкилNH-, $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ йод C_{1-6} алкилNH-, $[^{18}\text{F}]$ фтор C_{1-6} алкилN(C_{1-6} алкил)-, $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ йод C_{1-6} алкилN(C_{1-6} алкил). $[^{18}\text{F}]$ фторо и $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ йодо;

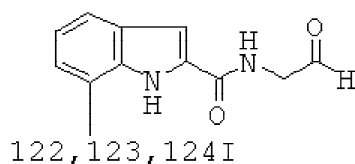
X^{11} представляет собой -CONH- или -SO₂NH-;

каждый q и r независимо равен целому числу 0 или 1 при условии, что если r равен 0, то q тоже равен 0;

и индольное кольцо возможно дополнительно замещено 1-3 заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеноалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеноалкокси, галогено, циано, нитро, гидроксигруппы, гидроксигруппы C_{1-6} алкила и -NR¹R², где R¹ и R² независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеноалкила.

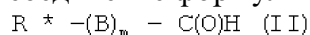
20. Способ по п.6 или 19, где соединение формулы (Ii) или (Ii*) выбрано из:





21. Способ мониторинга эффекта лечения опухоли у субъекта, включающий стадии (1) и (2) по любому из пп.1-20, возможно, но предпочтительно, выполняемые неоднократно, например, до, в процессе и после лечения.

22. Способ радиотерапии ракового пациента, включающий введение указанному раковому пациенту эффективного количества меченного для радиотерапии субстрата для ALDH, где меченный для радиотерапии субстрат для ALDH представляет собой соединение формулы (II):



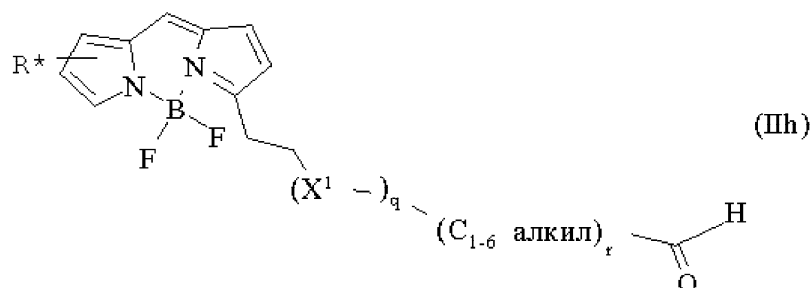
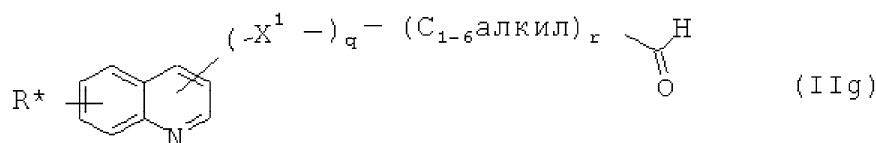
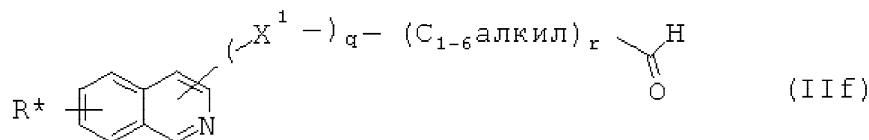
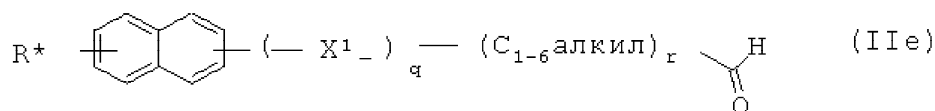
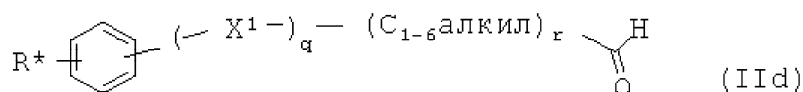
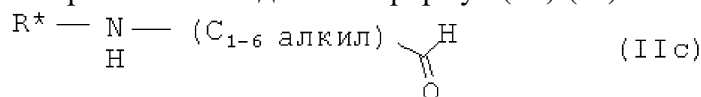
либо его соль или сольват, где

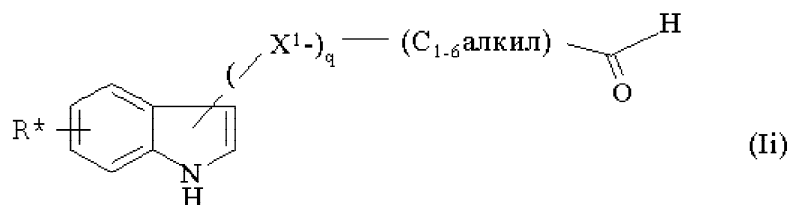
m равен целому числу 0 или 1;

R* представляет собой радиотерапевтическую группировку, содержащую терапевтический радионуклид, выбранный из ^{131}I , ^{33}P , ^{169}Er , ^{177}Lu , ^{67}Cu , ^{153}Sm , ^{198}Au , ^{109}Pd , ^{186}Re , ^{165}Dy , ^{89}Sr , ^{32}P , ^{188}Re , ^{90}Y , ^{211}At , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{51}Cr , ^{67}Ga , ^{75}Se , ^{77}Br , ^{123}I , ^{111}In , ^{99m}Tc и ^{201}Tl ; и

B представляет собой группировку-носитель, как она определена в п.2 или 5; и соединение формулы (II) имеет молекулярную массу меньше 800 дальтон.

23. Способ по п.22, где соединение формулы (II) представляет собой соединение, выбранное из соединений формул (IIc)-(Ii):





где R* является таким, как он определен в п.22, и X¹, q и r являются такими, как они определены в п. 5, и каждая арильная группа возможно имеет 1-5 заместителей, выбранных из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеноалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеноалкокси, галогено, циано, нитро, гидроксигруппы, гидроксигруппы C₁₋₆алкила и -NR¹R², где R¹ и R² независимо выбраны из водорода, C₁₋₆алкила и C₁₋₆галогеноалкила.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (Ia)-(Ii), (Ic*)-(Ii*), как оно определено в пп.2-20, или (II), (IIc)-(Iii), как оно определено в п.22 или 23, либо соль или сольват любого из них и фармацевтически приемлемый эксципиент.

25. Соединение формулы (I), (Ia)-(Ii), (Ic*)-(Ii*), как оно определено в пп.2-20, или (II), (IIc)-(Iii), как оно определено в п.22 или 23, либо соль или сольват любого из них для применения в медицине.

26. Соединение формулы (I), (Ia)-(Ii), (Ic*)-(Ii*), как оно определено в пп.2-20, либо соль или сольват любого из них для применения в способе по любому из пп.1-21.

27. Соединение формулы (II) или (IIc)-(Iii), как оно определено в п.22 или 23, либо соль или сольват любого из них для применения в способе по п.22 или 23.

28. Соединение формулы (Ic)-(Ii), (Ic*)-(Ii*), как оно определено в любом из пп.6-20, либо соль или сольват любого из них.

29. Соединение формулы (IIc)-(Iii), как оно определено в п.23, либо соль или сольват любого из них.