

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291410 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.06

(51) Int. Cl. *A61K 51/04* (2006.01)
A61K 101/02 (2006.01)
C07D 257/08 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.12.04

(54) АГЕНТЫ ДЛЯ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ НАПРАВЛЕННОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

(31) 62/946,218

(72) Изобретатель:

(32) 2019.12.10

Каньолини Альдо, Сюн Хуэй (US)

(33) US

(74) Представитель:

(86) PCT/US2020/063357

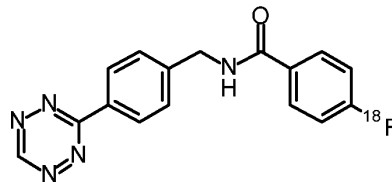
(87) WO 2021/118885 2021.06.17

(71) Заявитель:

ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

Гизатуллина Е.М., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Христофоров А.А.,
Гизатуллин Ш.Ф., Костюшенкова
М.Ю., Прищепный С.В., Джермакян
Р.В. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложено новое соединение формулы



способы получения указанного соединения, способы применения указанного соединения для предварительно направленной визуализации и препараты указанных составов.

A1

202291410

202291410

A1

АГЕНТЫ ДЛЯ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ НАПРАВЛЕННОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Настоящее изобретение относится к соединению N-(4-(1,2,4,5-тетразин-3-ил)бензил)-4-фторбензамиду и варианту указанного соединения, меченному ^{18}F , и к фармацевтически приемлемым солям указанных соединений, и к промежуточным соединениям для получения указанных соединений, и к способам применения указанных соединений для предварительно направленной визуализации, и к композициям и составам указанных соединений для диагностической визуализации (такой как предварительно направленная визуализация), и к способам предварительно направленной визуализации с применением указанных соединений, композиций, и составов.

Исторически ПЭТ-визуализация с применением крупных молекул достигалась путем непосредственного введения меток в полноразмерные антитела. Антитела обладают исключительной специфичностью и селективностью, но медленный клиренс часто ограничивает их применение. Для визуализации с использованием антител применяют долгоживущие радионуклиды, и в этом случае визуализацию проводят через 7-10 дней после инъекции радиоиммуноконъюгата для исчезновения неспецифического фонового сигнала. Указанные сроки проведения плохо сочетаются с клинической практикой и подвергают пациента воздействию нежелательного уровня радиоактивного излучения. Чтобы минимизировать нарушение общепринятой клинической практики и воздействие радиоактивного излучения на пациента были разработаны системы на основе предварительно направленной визуализации. Указанный подход с предварительным нацеливанием представляет собой двухстадийный способ на основе биортогональной реакции Дильса-Альдера с обращенными электронными требованиями (IEDDA) тетразинов и производных *транс*-циклооктена (ТЦО), которые сочетают преимущества специфичности и селективности крупной молекулы и быстрой фармакокинетики небольших молекул, с короткоживущими радионуклидами. В литературе описаны многочисленные доклинические примеры предварительно направленной визуализации для периферических мишеней (см. *J. Med. Chem.* 2017, 60, 8201–8217, и *J. Label Compd. Radiopharm* 2014, 57 285–290.).

В случае агентов для визуализации ЦНС на основе антител дополнительную проблему создает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В 2017 году профессор Сювенен (Syvänen) с коллегами (Уппсальский университет) продемонстрировали улучшенный захват в головном мозге биспецифических антител, нацеленных на протофибриллы А β , по механизму опосредованного рецептором трансферрина (TfR) транспорта через

гематоэнцефалический барьер. Последующие исследования ПЭТ с использованием меченных ^{124}I антител показали разное распределение для трансгенных мышей и мышей дикого типа через 3 дня после инъекции. Профиль распределения в разных областях головного мозга хорошо коррелировал с патологией $\text{A}\beta$, см. Stina Syvänen et al. *Theranostics*, 5 2017; 7(2): 308-318.

Помимо возможности проникновения крупных молекул в головной мозг другим необходимым условием для любых успешных исследований предварительно направленной визуализации ЦНС является доступность проникающих в головной мозг, быстро выводящихся, реакционно-активных, но при этом стабильных, низкомолекулярных «преследователей», содержащих группы, способные взаимодействовать с тетразином. Сообщалось, что некоторые меченные ^{11}C и ^{18}F низкомолекулярные преследователи тетразина характеризуются заметным захватом в головном мозге (см., Hannes Mikula et al. *Bioconjugate Chem.* 2016, 27, 7, 1707-1712; Hannes Mikula et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 9655 –9659). Тем не менее, их применение в исследованиях предварительно направленной визуализации ЦНС описано не было.

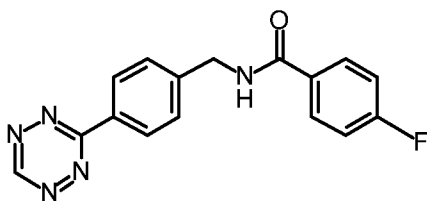
В 2019 году Брендон Кук (Brendon Cook) с сотрудниками описали первый случай предварительно направленной визуализации ЦНС для исследования распределения антисмыслового олигонуклеотида (АСО) в головном мозге крыс (World Molecular Imaging Congress Conference Poster 139). Крысам интратекально вводили 2,5 мМ конъюгат АСО-ТЦО в 30 мкл солевого раствора, после чего вводили внутривенную инъекцию проникающего в ЦНС тетразина, ^{18}F -537-Tz, через 24 и 168 часов после введения АСО-ТЦО. Получали сканы статической ПЭТ-КТ через 75-90 минут после введения ^{18}F -537-Tz. У животных, получавших АСО-ТЦО, наблюдали повышенный захват радиоактивной метки в головном и спинном мозге по сравнению с контрольной группой. Также сообщалось, что для ^{18}F -537-Tz был показан уровень захвата в головном мозге ($1,7 \pm 0,9 \% \text{ID}$ (введенная доза) через 10 минут после инъекции) у мышей дикого типа путем динамической ПЭТ-визуализации.

Для сравнения динамическая ПЭТ-визуализация с использованием ^{18}F -N-(4-(1,2,4,5-тетразин-3-ил)бензил)-4-фторбензамида у мышей WT показала, что указанное соединение легко пересекает гематоэнцефалический барьер, и максимальный уровень захвата в головном мозге, составляющий $4,1 \pm 0,3 \% \text{ID}/\text{г}$, достигается примерно через 2,5 минуты после инъекции, после чего происходит устойчивый клиренс метки до уровня $0,8 \pm 0,1 \% \text{ID}/\text{г}$ за 60 минут. Агент, который стабильно проникает в головной мозг и быстро и

полностью вымывается из головного мозга, обеспечивает более широкое окно для достижения повышенных отношений сигнала к фону, что позволяет получать изображения улучшенного качества. Таким образом, авторы изобретения ожидают, что [¹⁸F]-N-(4-(1,2,4,5-тетразин-3-ил)бензил)-4-фторбензамид может обеспечивать преимущества при
5 предварительно направленной визуализации ЦНС.

В вариантах реализации настоящего изобретения предложены новые соединения, композиции, составы и способы предварительно направленной визуализации. Указанный тип усовершенствованной технологии, расширяющий возможности проведения визуализации пациентов, таким образом, также необходим для усиления клинического
10 благоприятного действия и влияния диагностической визуализации. Улучшенный визуализирующий агент позволит получать улучшенные изображения методом предварительно направленной визуализации по сравнению с известными на момент подачи заявки агентами.

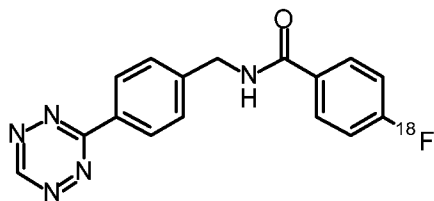
В вариантах реализации настоящего изобретения также предложено соединение N-(4-(1,2,4,5-тетразин-3-ил)бензил)-4-фторбензамид, также называемое в настоящем документе «соединением 1», структура которого может быть представлена как соединение
15 формулы I:



I

20 Соединение формулы I может представлять собой свободное основание, как показано выше, или может представлять собой фармацевтически приемлемую соль.

В вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение [¹⁸F]-N-(4-(1,2,4,5-тетразин-3-ил)бензил)-4-фторбензамид, также называемое в настоящем документе «соединением 2», структура которого может быть представлена как соединение формулы
25 II:



II

Соединение формулы II может представлять собой свободное основание, как показано выше, или может представлять собой фармацевтически приемлемую соль.

5 В вариантах реализации настоящего изобретения предложены фармацевтически приемлемые соли как соединения 1, так и соединения 2, или применение соединений в виде свободного основания.

10 В вариантах реализации настоящего изобретения дополнительно предложено применение соединения формулы I и/или соединения формулы II, и/или их смесей для получения визуализирующих агентов, таких как, например, агенты для предварительно направленной визуализации.

15 В вариантах реализации настоящего изобретения предложено применение соединений формулы I или II для получения радиофармацевтического агента для визуализации (предварительно направленной визуализации) у человека. Согласно другому аспекту в изобретении предложены способы получения соединений формулы I или II.

20 Согласно другому аспекту в вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1 или соединение 2 или их фармацевтически приемлемую соль, которое включено в состав в этаноле (таком как, например, 10% EtOH (об./об.)) и буфере (который может представлять собой буфер ФБР), предпочтительно для применения у человека. Также следует отметить, что в некоторых вариантах реализации состав не включает аскорбат или аскорбиновую кислоту, так как было обнаружено, что тетразиновый фрагмент в формуле I и формуле II может легко восстанавливаться в составе, содержащем аскорбат. Таким образом, хотя состав аскорбата широко используется во многих составах для визуализации, он может не подходить для
25 визуализации с использованием соединений формулы I или формулы II.

В настоящем изобретении также предложены способы предварительно направленной визуализации, включающие введение пациенту поддающегося обнаружению

количества соединения 1 или 2 или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его композиции.

Последующие схемы, примеры получения и примеры приведены для лучшего объяснения реализации настоящего изобретения. Подходящие реакционные условия для 5 стадий, показанных на указанных схемах, в примерах получения и примерах, хорошо известны в данной области техники, и соответствующая модификация реакционных условий, включая замену растворителей и сореагентов, входит в рамки компетенции специалистов.

Кроме того, специалистам в данной области техники будет понятно, что в некоторых 10 случаях порядок, в котором вводят фрагменты, является некритичным. Конкретный порядок стадий, требуемых для получения соединений формулы I или формулы II, зависит от конкретного синтезируемого соединения, исходного соединения и относительной лабильности замещенных фрагментов, что хорошо известно специалистам-химикам. Квалифицированному специалисту будет понятно, что не все заместители совместимы со 15 всеми реакционными условиями. Указанные соединения могут быть защищены или модифицированы в подходящий момент синтеза способами, хорошо известными в данной области техники. Промежуточные соединения и конечные продукты согласно настоящему изобретению могут быть дополнительно очищены, при желании, обычными способами, такими как перекристаллизация или хроматография на твердых носителях, таких как 20 силикагель или оксид алюминия.

Соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно включают в состав радиофармацевтических композиций, вводимых разными способами. Предпочтительно, 25 указанные композиции предназначены для внутривенного применения, предпочтительно у человека. Указанные фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (P.P. Gerbino, 21^e изд., Lippincott Williams & Wilkins, 2006).

Предпочтительные составы могут представлять собой препараты соединения 1 или 30 соединения 2. Особенно предпочтительным является соединение 1 или соединение 2, полученное согласно способам, описанным в настоящем документе. Предпочтительный состав соединения 1 или соединения 2 включает этанол, такой как, например, 10% EtOH (об./об.). Указанный состав также может включать буфер, такой как буфер ФБР. Можно применять и другие ингредиенты.

С удивлением и неожиданно было обнаружено, что соединения формулы I и II являются предпочтительными для предварительно направленной визуализации, предпочтительно включая клиническую визуализацию у человека. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I и II можно применять для предварительно направленной визуализации. Например, соединения формулы I и II могут проникать в головной мозг и, таким образом, могут применяться в качестве метки для предварительно направленной визуализации ЦНС (центральной нервной системы). В некоторых вариантах реализации предварительно направленная визуализация мишеней в ЦНС может быть достигнута в 3 или 4 стадии:

10 1. В.В. (внутривенное) или И.Т. (интратекальное) введение конъюгата биологический препарат-ТЦО (например, конъюгата челночное биспецифическое антитело-ТЦО или конъюгата олигонуклеотид-ТЦО);

2. Ожидание в течение достаточного времени (дни) для обеспечения распределения и системного клиренса конъюгата биологический препарат-ТЦО;

15 3. Необязательная стадия В.В. инъекции тетразинов, ограниченных на периферии, для маскировки циркулирующего на периферии конъюгата биологический препарат-ТЦО;

4. В.В. введение проникающего в головной мозг соединения формулы I или формулы II с последующей ПЭТ-визуализацией головного мозга.

20 Что касается получения конъюгата биологический препарат-ТЦО, то применение указанной технологии опубликовано в литературе (см. ниже) и известно из исследований предварительно направленной визуализации при онкологии):

1. Bioconjugate Chem. 2018, 29, 538–545 (Получение конъюгата ТЦО-антитело; применение агента, способствующего клиренсу, для маскировки циркулирующего конъюгата антитело-ТЦО)

25 2. Bioconjugate Chem. 2013, 24, 1210–1217 (Получение конъюгата ТЦО-антитело)

J. Med. Chem. 2017, 60, 8201–8217 (Получение конъюгата ТЦО-антитело, оптимизация предварительно нацеливающего радиолиганда)

Для получения конъюгата олигонуклеотид-ТЦО указанный тип конъюгата (в модификации ТЦО-ПЭГ4-олиго) коммерчески доступен в компании Bio-Synthesis,

Lewisville, Texas, USA. Таким образом, специалистам в данной области техники будут понятны способы получения конъюгата биологический препарат-ТЦО.

Некоторые из потенциальных преимуществ предварительно направленной визуализации включают: возможность применения короткоживущих радионуклидов путем
5 разделенной доставки радиоактивного излучения и нацеливающего вектора, в частности биологических препаратов с высокой специфичностью и селективностью, и возможность уменьшения воздействия радиоактивного излучения на пациента.

Далее могут использоваться определенные сокращения. Указанные сокращения имеют следующие значения: «№ CAS» относится к регистрационному номеру в Chemical
10 Abstracts; «Ки» относится к кюри; «КТ» относится к компьютерной томографии; «δ» относится к химическому сдвигу в спектроскопии ядерного магнитного резонанса; «ДМФА» относится к N,N-диметилформамиду; «ДМСО» относится к диметилсульфоксиду; «ИЭР/МС» относится к масс-спектрометрии с ионизацией электронным распылением; «ВЭЖХ» относится к высокоэффективной жидкостной
15 хроматографии; «мин» относится к минуте или минутам; «мКи» относится к милликюри; «МГц» относится к мегагерцам; «мкл» относится к микролитру или микролитрам; «N» относится к числу повторностей или к размеру выборки в эксперименте; «ЯМР» относится к ядерному магнитному резонансу; «ПЭТ» относится к позитронно-эмиссионной томографии; «ОAc» относится к ацетату; «ppm» относится к миллионным долям; «СОС»
20 относится к стандартной ошибке среднего; «t_R» относится к времени удерживания; «WT» относится к дикому типу.

Общие химические способы и примеры получения

В последующих примерах получения и примерах дополнительно проиллюстрировано изобретение и представлен типовой способ синтеза соединений
25 согласно изобретению. Реагенты и исходные вещества являются легкодоступными или могут быть легко синтезированы специалистом обычной квалификации в данной области техники. Следует понимать, что примеры приведены в качестве иллюстрации, но не ограничения, и что разные модификации могут быть внесены специалистом обычной квалификации в данной области техники.

30 ЯМР-спектроскопию проводили на ЯМР-спектрометре Bruker AVIII HD 400 МГц, спектры получали для раствора в ДМСО-d₆, результаты указывали в ppm, использовали

остаточный растворитель [ДМСО-d₆, 2,50 ppm] в качестве стандарта для сравнения. При указании мультиплетности пиков могут использоваться следующие сокращения: s (синглет), d (дублет), t (триплет), m (мультиплет). Константы спин-спинового взаимодействия (J), если они указаны, приведены в герцах (Гц).

5 ИЭР/МС проводили на системе СВЭЖХ Waters® Acquity. Измерения масс-спектрометрии с ионизацией электронным распылением (которые проводили в режиме положительных и/или отрицательных ионов) проводили с использованием масс-детектора Waters® Acquity QDa, подключенного к системе СВЭЖХ. Условия ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity UPLC® BEH 2,1 × 30 мм, 1,7 мкм; градиент: 10-98% В в течение 3 минут, 10 выдерживание 98% В в течение 0,5 минуты, а затем возвращение к 10% В в течение 0,6 15 минуты; температура колонки: 40°C +/-10°C; расход: 1,2 мл/мин; растворитель А: деионизированная вода с 0,1% НСООН; растворитель В: 100% ацетонитрил; длина волны 250-650 нм.

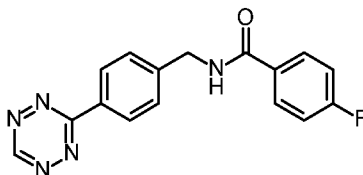
Данные МСВР получали на масс-спектрометре Waters QToF с использованием 15 режима сканирования положительных ионов с ионизацией электронным распылением. Данные МС с нормальным разрешением получали на масс-спектрометре Waters Micromass ZQ с использованием режима сканирования положительных ионов с ИЭР.

Безусловно, другие приборы и средства для детектирования и проведения ИЭР/МС известны в данной области техники и знакомы специалистам обычной квалификации.

20 Условия препаративной и аналитической ВЭЖХ, когда ее проводили, подробно описаны ниже.

Пример 1

N-(4-(1,2,4,5-тетразин-3-ил)бензил)-4-фторбензамид

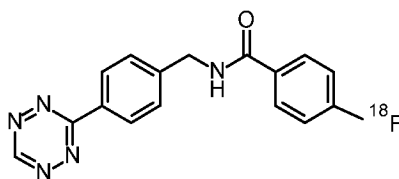


25 В перемешиваемую суспензию гидрохлорида [4-(1,2,4,5-тетразин-3-ил)фенил]метанамина (90 мг, 0,4 ммоль, коммерчески доступен в Click Chemistry Tools, № CAS 1416711-59-5), триэтиламина на полимерном носителе (400 мг, 1,2 ммоль) в

дихлорметане (10 мл) по каплям добавляли раствор 4-фторбензоилхлорида (70 мг, 0,44 ммоль, коммерчески доступен в Sigma-Aldrich, № CAS 403-43-0) в дихлорметане (2 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали полученный остаток
5 путем хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом 0-60% смесями дихлорметан/этилацетат, с получением указанного в заголовке соединения в виде фиолетового твердого вещества (60 мг, выход 48%) после упаривания целевых хроматографических фракций. ^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 4,62 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 8,02-7,98 (m, 2H), 8,49-8,46 (m, 2H), 9,16 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 10,57 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376,45 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: -109,3. ИЭР/МС m/z 310 (M+H).

Пример 2

$[^{18}\text{F}]$ -N-(4-(1,2,4,5-тетразин-3-ил)бензил)-4-фторбензамид



15 Типовой радиохимический выход указанного в заголовке соединения составлял 3% (при начальной активности 0,7-3,7 Ки) при общем времени синтеза 120-130 минут. Промежуточное соединение N-сукцинимидил-4- $[^{18}\text{F}]$ фторбензоат получали согласно описанным в литературе способам (см. Wüst, F., Hultsch, C., Bergmann, R., Johannsen, B., Henle, T., 2003; Radiolabelling of isopeptide N- ϵ -(γ -glutamyl)-L-lysine by conjugation with N-succinimidyl-4- $[^{18}\text{F}]$ fluorobenzoate. Appl. Radiat. Isot. 59, 43–48), адаптированным на
20 системе TRACERlab FX_{F-N}. Сушили $[^{18}\text{F}]$ фторбензоат (0,15 -0,51 Ки) в ацетонитриле (1 мл) в токе азота при 60°C и к полученному остатку добавляли раствор гидрохлорида [4-(1,2,4,5-тетразин-3-ил)фенил]метанамина (5 мг, 26,5 мкмоль) и триэтиламина (29,1 мг, 287 мкмоль) в безводном ДМФА (1 мл), и выдерживали полученный раствор при комнатной
25 температуре в течение 15 минут при периодическом встряхивании. Разбавляли неочищенную реакционную смесь водой (2 мл) и очищали путем полупрепаративной ВЭЖХ (Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18, 4 x 250 мм, 5 мкм, 55% 20 мМ NH₄OAc в смеси вода/45% ацетонитрила, расход 4 мл/мин, 280 нм). Разбавляли фракцию, содержащую очищенное указанное в заголовке соединение, водой (40 мл) и перерастворяли в составе

10% (об./об.) EtOH в 0,9% солевом растворе (10 мл) для последующего применения. Удельная радиоактивность полученного указанного в заголовке соединения составляла от 0,015 до 0,044 Ки.

Визуализация ПЭТ-КТ с [¹⁸F]-N-(4-(1,2,4,5-тетразин-3-ил)бензил)-4-фторбензамидом

5 Использовали мультимодальный сканер Siemens Inveon[®] (Siemens, Germany) для микровизуализации ПЭТ/КТ. Анестезировали самцов мышей CD-1 (возрастом 6 недель, ~30 г) смесью 3% изофлурана/97% кислорода и размещали на платформе сканера. Вводили мышам [¹⁸F]-N-(4-(1,2,4,5-тетразин-3-ил)бензил)-4-фторбензамид путем внутривенной инъекции болюса в хвостовую вену (~300 мкКи в общем объеме 200 мкл солевого раствора).
10 Всего снимали шесть (четыре по 60 минут и два по 90 минут) сканов динамической ПЭТ, затем проводили сканирование КТ высокого разрешения по короткому протоколу для анатомической регистрации. Получали изображения ПЭТ каждую минуту периода сбора данных. Определяли захват метки в головном мозге, мышцах и костях путем визуального отделения областей, представляющих интерес (ROI), на основании совмещенных
15 изображений ПЭТ/КТ, и определяли соответствующие значения активности при помощи программного обеспечения Inveon[®] Research Workplace. Все значения представлены как % введенной дозы на грамм (%ID/г).

 Анализ четырех 60-минутных сканов ПЭТ показал, что [¹⁸F]-N-(4-(1,2,4,5-тетразин-3-ил)бензил)-4-фторбензамид легко пересекал гематоэнцефалический барьер.
20 Максимальный захват в головном мозге 4,1 %ID/г наблюдали через 2,5 минуты после инъекции, после чего происходит устойчивый клиренс метки до уровня 0,8 %ID/г за 59,5 минуты. Захват [¹⁸F]-N-(4-(1,2,4,5-тетразин-3-ил)бензил)-4-фторбензамида также наблюдали по всему организму в органах, таких как печень, почки и сердце. Уровень захвата в костях на протяжении периода сканирования оставался низким, что
25 соответствовало отсутствию дефторирования данной метки. Результаты для 90-минутных сканов схожи с результатами 60-минутных сканов, причем максимальный захват в головном мозге составлял 3,4 %ID/г через 2,5 минуты после инъекции, после чего происходило немедленное вымывание до уровня 0,6 %ID/г за 59,5 минуты. Остаточный захват также наблюдали в организме мыши. Получали кривые зависимости активности от
30 времени для [¹⁸F]-N-(4-(1,2,4,5-тетразин-3-ил)бензил)-4-фторбензамида у самцов мышей CD-1 (n=4). Данные показаны в графическом формате на фигурах 1А и 1В и в формате таблицы, приведенной ниже.

На фигуре 1А приведен график зависимости активности от времени для 60-минутного скана ПЭТ для [¹⁸F]-N-(4-(1,2,4,5-тетразин-3-ил)бензил)-4-фторбензамида (головной мозг, мышцы и кости, N=4)

5 На фигуре 1В приведен график зависимости активности от времени для 90-минутного скана ПЭТ для [¹⁸F]-N-(4-(1,2,4,5-тетразин-3-ил)бензил)-4-фторбензамида (головной мозг, мышцы и кости, N=2)

Таблица 1А. Таблица зависимости активности от времени для 60-минутного скана ПЭТ с [¹⁸F]-N-(4-(1,2,4,5-тетразин-3-ил)бензил)-4-фторбензамидом (головной мозг, мышцы и кости)

Время (мин)	Головной мозг			Мышцы			Кости		
	Среднее	СОС	N	Среднее	СОС	N	Среднее	СОС	N
0	0	0	4	0	0	4	0	0	4
0,5	0,32	0,32	4	0,02	0,02	4	0,08	0,08	4
1,5	3,67	0,37	4	0,84	0,24	4	0,97	0,12	4
2,5	4,06	0,28	4	1,14	0,20	4	1,28	0,17	4
3,5	3,70	0,25	4	1,13	0,21	4	1,09	0,16	4
4,5	3,36	0,21	4	1,15	0,22	4	1,04	0,13	4
5,5	3,20	0,18	4	1,17	0,21	4	1,01	0,17	4
6,5	3,01	0,18	4	1,10	0,21	4	1,07	0,17	4
7,5	2,81	0,17	4	1,11	0,20	4	1,12	0,18	4
8,5	2,62	0,15	4	1,15	0,19	4	1,04	0,19	4
9,5	2,46	0,14	4	1,09	0,19	4	0,97	0,14	4
10,5	2,32	0,14	4	1,09	0,16	4	1,03	0,12	4
11,5	2,17	0,12	4	1,08	0,17	4	1,01	0,14	4
12,5	2,07	0,13	4	1,06	0,17	4	0,93	0,19	4
13,5	1,97	0,13	4	1,06	0,15	4	0,96	0,11	4
14,5	1,88	0,12	4	1,00	0,13	4	0,78	0,13	4
15,5	1,79	0,12	4	1,02	0,14	4	0,89	0,11	4
16,5	1,70	0,11	4	1,02	0,15	4	0,96	0,10	4
17,5	1,64	0,11	4	1,03	0,15	4	0,87	0,09	4
18,5	1,58	0,11	4	1,05	0,14	4	0,92	0,12	4
19,5	1,52	0,11	4	0,94	0,12	4	0,93	0,10	4
20,5	1,47	0,11	4	0,95	0,11	4	1,01	0,13	4
21,5	1,42	0,10	4	1,06	0,14	4	0,88	0,12	4
22,5	1,38	0,11	4	1,04	0,15	4	0,99	0,11	4
23,5	1,33	0,10	4	0,92	0,13	4	0,85	0,16	4
24,5	1,29	0,10	4	0,96	0,13	4	0,88	0,10	4
25,5	1,26	0,10	4	0,97	0,15	4	1,02	0,08	4

26,5	1,23	0,10	4	0,92	0,12	4	0,88	0,08	4
27,5	1,18	0,10	4	0,89	0,13	4	0,83	0,20	4
28,5	1,17	0,10	4	0,91	0,12	4	0,92	0,15	4
29,5	1,14	0,10	4	0,94	0,12	4	0,93	0,07	4
30,5	1,11	0,10	4	0,93	0,12	4	0,92	0,05	4
31,5	1,09	0,09	4	0,99	0,14	4	0,96	0,09	4
32,5	1,07	0,10	4	0,89	0,12	4	0,85	0,16	4
33,5	1,04	0,09	4	0,93	0,12	4	0,95	0,07	4
34,5	1,04	0,10	4	0,92	0,11	4	0,87	0,10	4
35,5	1,03	0,10	4	0,91	0,16	4	0,84	0,07	4
36,5	1,00	0,10	4	0,93	0,14	4	0,84	0,11	4
37,5	0,98	0,09	4	0,91	0,15	4	0,90	0,09	4
38,5	0,97	0,09	4	0,93	0,15	4	0,87	0,13	4
39,5	0,97	0,10	4	0,97	0,14	4	0,85	0,11	4
40,5	0,95	0,09	4	0,93	0,14	4	0,89	0,12	4
41,5	0,93	0,09	4	0,89	0,14	4	0,93	0,14	4
42,5	0,93	0,09	4	0,95	0,17	4	0,88	0,10	4
43,5	0,91	0,09	4	0,88	0,11	4	0,75	0,14	4
44,5	0,90	0,09	4	0,91	0,12	4	0,87	0,10	4
45,5	0,89	0,09	4	0,95	0,16	4	0,86	0,07	4
46,5	0,87	0,09	4	0,92	0,13	4	0,79	0,09	4
47,5	0,87	0,09	4	0,95	0,15	4	0,87	0,15	4
48,5	0,86	0,09	4	0,86	0,12	4	0,86	0,05	4
49,5	0,86	0,09	4	0,99	0,17	4	0,87	0,12	4
50,5	0,85	0,09	4	0,91	0,13	4	0,90	0,11	4
51,5	0,85	0,09	4	0,88	0,12	4	0,92	0,06	4
52,5	0,84	0,08	4	0,81	0,10	4	0,85	0,12	4
53,5	0,85	0,09	4	0,96	0,13	4	0,85	0,05	4
54,5	0,84	0,09	4	0,91	0,09	4	0,80	0,11	4
55,5	0,83	0,09	4	0,87	0,10	4	0,85	0,13	4
56,5	0,82	0,09	4	0,91	0,11	4	0,93	0,13	4
57,5	0,82	0,09	4	0,82	0,14	4	0,84	0,13	4
58,5	0,81	0,09	4	0,83	0,11	4	0,89	0,10	4
59,5	0,82	0,09	4	0,88	0,12	4	0,88	0,12	4

Таблица 1В. Таблица зависимости активности от времени для 90-минутного скана ПЭТ с [¹⁸F]-N-(4-(1,2,4,5-тетразин-3-ил)бензил)-4-фторбензамидом (головной мозг, мышцы и кости, %ID/г ± СОС)

Время (мин)	Головной мозг			Мышцы			Кости		
	Среднее	СОС	N	Среднее	СОС	N	Среднее	СОС	N
0	0	0	2	0	0	2	0	0	2

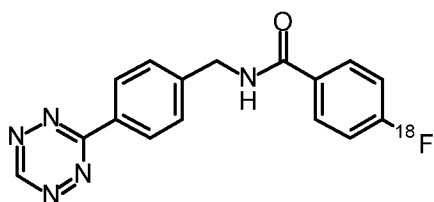
0,5	0	0	2	0	0	2	0	0	2
1,5	2,02	0,66	2	0,29	0,05	2	0,48	0,10	2
2,5	3,41	0,74	2	0,63	0,02	2	0,90	0,29	2
3,5	3,06	0,66	2	0,66	0,05	2	0,90	0,15	2
4,5	2,76	0,58	2	0,63	0,08	2	0,90	0,30	2
5,5	2,50	0,50	2	0,60	0,13	2	0,87	0,02	2
6,5	2,38	0,49	2	0,68	0,09	2	0,97	0,30	2
7,5	2,19	0,44	2	0,62	0,13	2	0,94	0,29	2
8,5	2,02	0,40	2	0,68	0,17	2	0,93	0,17	2
9,5	1,87	0,37	2	0,71	0,17	2	1,01	0,35	2
10,5	1,74	0,34	2	0,65	0,12	2	0,70	0,38	2
11,5	1,63	0,33	2	0,66	0,19	2	0,82	0,28	2
12,5	1,55	0,32	2	0,67	0,14	2	0,84	0,17	2
13,5	1,44	0,29	2	0,65	0,14	2	0,83	0,45	2
14,5	1,36	0,27	2	0,64	0,19	2	0,63	0,21	2
15,5	1,29	0,27	2	0,64	0,21	2	0,62	0,36	2
16,5	1,23	0,25	2	0,60	0,20	2	0,71	0,42	2
17,5	1,16	0,24	2	0,62	0,20	2	0,51	0,19	2
18,5	1,11	0,23	2	0,63	0,22	2	0,71	0,15	2
19,5	1,04	0,21	2	0,63	0,22	2	0,74	0,34	2
20,5	1,02	0,22	2	0,66	0,21	2	0,63	0,36	2
21,5	0,97	0,20	2	0,61	0,13	2	0,70	0,35	2
22,5	0,95	0,22	2	0,61	0,21	2	0,69	0,34	2
23,5	0,91	0,20	2	0,65	0,18	2	0,78	0,33	2
24,5	0,88	0,20	2	0,64	0,25	2	0,73	0,34	2
25,5	0,85	0,19	2	0,62	0,19	2	0,95	0,49	2
26,5	0,83	0,18	2	0,58	0,21	2	0,64	0,28	2
27,5	0,82	0,19	2	0,60	0,21	2	0,69	0,20	2
28,5	0,81	0,19	2	0,62	0,21	2	0,60	0,21	2
29,5	0,78	0,18	2	0,63	0,23	2	0,76	0,42	2
30,5	0,76	0,18	2	0,64	0,24	2	0,76	0,39	2
31,5	0,75	0,18	2	0,66	0,19	2	0,60	0,35	2
32,5	0,74	0,20	2	0,63	0,24	2	0,70	0,41	2
33,5	0,72	0,18	2	0,62	0,25	2	0,67	0,29	2
34,5	0,70	0,17	2	0,60	0,24	2	0,74	0,48	2
35,5	0,70	0,17	2	0,65	0,25	2	0,69	0,24	2
36,5	0,70	0,18	2	0,65	0,25	2	0,79	0,43	2
37,5	0,68	0,17	2	0,59	0,27	2	0,62	0,40	2
38,5	0,68	0,17	2	0,63	0,24	2	0,87	0,16	2
39,5	0,66	0,17	2	0,61	0,23	2	0,60	0,29	2
40,5	0,66	0,17	2	0,61	0,27	2	0,82	0,44	2
41,5	0,66	0,17	2	0,59	0,25	2	0,77	0,40	2
42,5	0,65	0,18	2	0,63	0,20	2	0,61	0,23	2

43,5	0,64	0,17	2	0,64	0,22	2	0,65	0,44	2
44,5	0,64	0,17	2	0,66	0,20	2	0,61	0,39	2
45,5	0,64	0,17	2	0,63	0,20	2	0,66	0,30	2
46,5	0,64	0,17	2	0,64	0,22	2	0,67	0,32	2
47,5	0,64	0,17	2	0,65	0,27	2	0,69	0,43	2
48,5	0,62	0,16	2	0,61	0,25	2	0,76	0,42	2
49,5	0,62	0,16	2	0,62	0,20	2	0,91	0,40	2
50,5	0,61	0,16	2	0,60	0,22	2	0,58	0,28	2
51,5	0,63	0,17	2	0,59	0,20	2	0,70	0,43	2
52,5	0,63	0,16	2	0,65	0,18	2	0,51	0,27	2
53,5	0,62	0,17	2	0,64	0,24	2	0,68	0,27	2
54,5	0,63	0,16	2	0,69	0,27	2	0,55	0,28	2
55,5	0,61	0,16	2	0,63	0,20	2	0,68	0,42	2
56,5	0,62	0,17	2	0,67	0,22	2	0,65	0,44	2
57,5	0,63	0,17	2	0,63	0,29	2	0,62	0,32	2
58,5	0,63	0,17	2	0,67	0,25	2	0,67	0,31	2
59,5	0,62	0,16	2	0,63	0,17	2	0,58	0,25	2
60,5	0,62	0,16	2	0,63	0,24	2	0,70	0,35	2
61,5	0,62	0,17	2	0,65	0,22	2	0,76	0,26	2
62,5	0,62	0,16	2	0,65	0,24	2	0,79	0,41	2
63,5	0,62	0,17	2	0,69	0,28	2	0,79	0,27	2
64,5	0,62	0,17	2	0,57	0,18	2	0,65	0,20	2
65,5	0,62	0,17	2	0,63	0,21	2	0,66	0,12	2
66,5	0,62	0,17	2	0,69	0,30	2	0,79	0,50	2
67,5	0,63	0,18	2	0,70	0,26	2	0,89	0,47	2
68,5	0,64	0,17	2	0,64	0,21	2	0,71	0,51	2
69,5	0,64	0,17	2	0,63	0,24	2	0,68	0,25	2
70,5	0,63	0,17	2	0,61	0,28	2	0,53	0,13	2
71,5	0,63	0,17	2	0,67	0,20	2	0,82	0,36	2
72,5	0,64	0,18	2	0,65	0,18	2	0,74	0,23	2
73,5	0,64	0,17	2	0,68	0,26	2	0,73	0,26	2
74,5	0,65	0,17	2	0,68	0,25	2	0,72	0,25	2
75,5	0,66	0,18	2	0,63	0,25	2	0,67	0,20	2
76,5	0,65	0,18	2	0,68	0,18	2	0,58	0,24	2
77,5	0,65	0,18	2	0,66	0,21	2	0,63	0,28	2
78,5	0,64	0,17	2	0,63	0,16	2	0,71	0,44	2
79,5	0,65	0,17	2	0,69	0,15	2	0,51	0,27	2
80,5	0,65	0,17	2	0,66	0,19	2	0,70	0,29	2
81,5	0,66	0,17	2	0,66	0,21	2	0,56	0,09	2
82,5	0,65	0,17	2	0,68	0,21	2	0,76	0,53	2
83,5	0,65	0,18	2	0,68	0,23	2	0,77	0,33	2
84,5	0,66	0,17	2	0,70	0,21	2	0,70	0,22	2
85,5	0,65	0,17	2	0,67	0,17	2	0,57	0,12	2

86,5	0,66	0,18	2	0,68	0,26	2	0,59	0,37	2
87,5	0,66	0,16	2	0,71	0,22	2	0,76	0,24	2
88,5	0,66	0,17	2	0,66	0,24	2	0,81	0,38	2
89,4	0,66	0,17	2	0,70	0,23	2	0,76	0,26	2

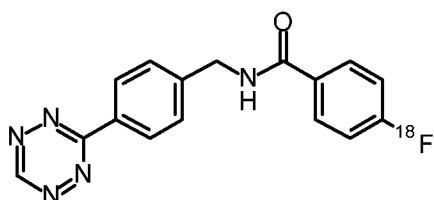
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы:

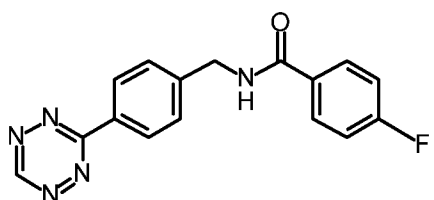


или его фармацевтически приемлемая соль.

5 2. Соединение по п. 1, представляющее собой

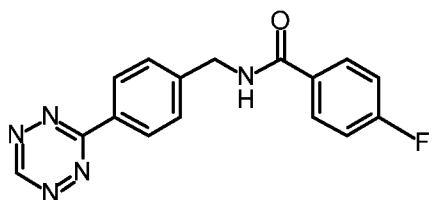


3. Соединение формулы:



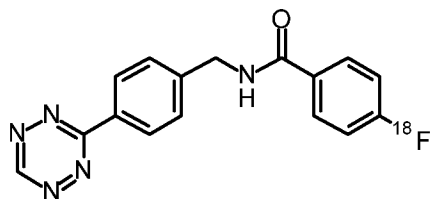
или его фармацевтически приемлемая соль.

10 4. Соединение по п. 3, представляющее собой



5. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по пп. 1 или 3 совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами.

6. Композиция, содержащая:



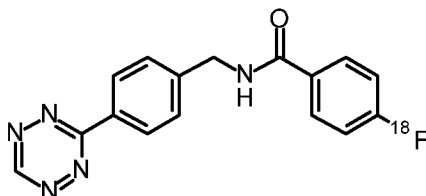
;

или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения и этанол, и буфер ФБР.

- 5 7. Композиция по п. 6, отличающаяся тем, что указанная композиция не включает аскорбат или аскорбиновую кислоту.

8. Способ предварительно направленной визуализации, включающий:

- a. введение млекопитающему поддающегося обнаружению количества соединения:



10

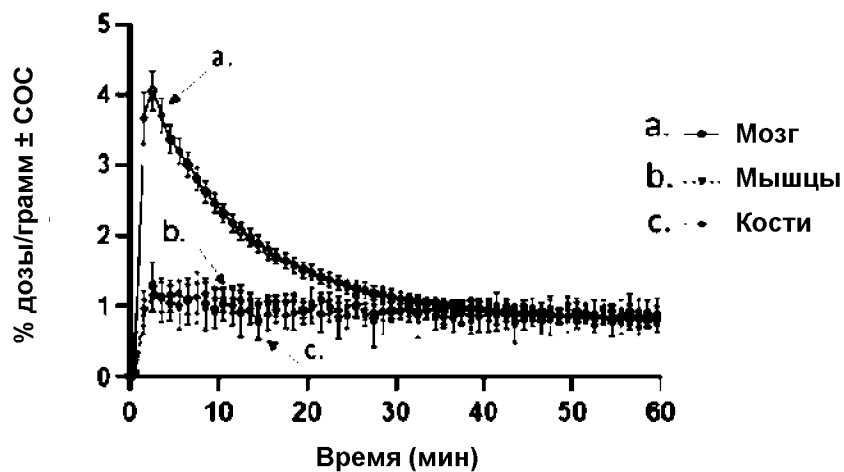
или его фармацевтически приемлемой соли, и

- b. обнаружение указанного соединения путем ПЭТ-визуализации, причем соединение вводят после введения конъюгата биологический препарат-ТЦО млекопитающему.

- 15 9. Способ предварительно направленной визуализации, включающий:

- a. введение млекопитающему поддающегося обнаружению количества композиции по любому из пп. 5 или 6;
- b. обнаружение композиции.

Фигура 1А. Кривые зависимости активности от времени для 60-минутного скана ПЭТ для [¹⁸F]-N-(4-(1,2,4,5-тетразин-3-ил)бензил)-4-фторбензида (головной мозг, мышцы и кости, N=4)



Фигура 1В. Кривые зависимости активности от времени для 90-минутного скана ПЭТ для [¹⁸F]-N-(4-(1,2,4,5-тетразин-3-ил)бензил)-4-фторбензида (головной мозг, мышцы и кости, N=2)

