

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de publicación internacional
WO 2022/231410 A1

(43) Fecha de publicación internacional
03 de noviembre de 2022 (03.11.2022) **WIPO | PCT**

(51) Clasificación internacional de patentes:

A61K 51/04 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01) C07F 13/00 (2006.01)
G01N 33/60 (2006.01) C07F 5/02 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

CÍA, Blanca Eli [MX/MX]; CARRETERA MÉXICO TOLUCA S/N, LA MARQUESA, OCOYOACAC, 52750 (MX).

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/MX2021/050055

(22) Fecha de presentación internacional:

14 de octubre de 2021 (14.10.2021)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

MX/a/2021/005089

30 de abril de 2021 (30.04.2021)

MX

(72) Inventores: LUNA-GUTIÉRREZ, Myrna Alejandra; CARRETERA MÉXICO TOLUCA S/N, LA MARQUESA, OCOYOACAC, 52750 (MX). SANTOS-CUEVAS, Clara Leticia; CARRETERA MÉXICO TOLUCA S/N, LA MARQUESA, OCOYOACAC, 52750 (MX). JIMÉNEZ-MANCILLA, Nallely Patricia; CARRETERA MÉXICO TOLUCA S/N, LA MARQUESA, OCOYOACAC, 52750 (MX). AZORIN-VEGA, Erika Patricia; CARRETERA MÉXICO-TOLUCA S/N, LA MARQUESA, OCOYOACAC, 52750 (MX).

(74) Mandatario: MORALES-PEÑA, Víctor Ramón; CARRETERA MÉXICO-TOLUCA S/N, LA MARQUESA, OCOYOACAC, 52750 (MX).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA,

(71) Solicitante: INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES [MX/MX]; CARRETERA MÉXICO TOLUCA S/N, LA MARQUESA, OCOYOACAC, 52750 (MX).

(72) Inventor; y

(71) Solicitantes: FERRO-FLORES, Guillermina [MX/MX]; CARRETERA MÉXICO-TOLUCA S/N, LA MARQUESA, OCOYOACAC, 52750 (MX). OCAMPO-GAR-

(54) Title: RADIOPHARMACEUTICALS BASED ON ((R)-1-((6-HYDRAZINYLNICOTINOYL)-D-ALANYL)PYRROLIDIN-2-YL)BORONIC ACID (HYNIC-IFAP) FOR DETECTING THE OVEREXPRESSION OF FIBROBLAST ACTIVATION PROTEIN

(54) Título: Radiofármacos basados en el ácido ((R)-1-((6-hidrazinilnicotinoil)-D-alanil)pirrolidin-2-il)borónico (HYNIC-IFAP) para la detección de la sobreexpresión de la proteína de activación de fibroblastos

(57) Abstract: The invention relates to new radiopharmaceuticals that inhibit fibroblast activation protein (iFAP), which are based on the molecule ((R)-1-((6-hydrazinyl nicotinoyl)-D-alanyl)pyrrolidin-2-yl)boronic acid (HYNIC-iFAP), wherein the nitrogens of the hydrazine of HYNIC act as chemical groups that promote the interaction of the HYNIC-iFAP molecule with phenylalanine (Phe-350 and Phe-351), glutamic acid (Glu-203 and Glu-204) and serine (Ser-624) in the active centre of fibroblast activation protein (FAP), combining the conventional use of HYNIC as a chelating agent for the radiometal ^{99m}Tc, wherein ethylenediamine diacetic acid (EDDA) is used to complete the radiometal coordination sphere. The new ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-iFAP radiopharmaceutical (^{99m}Tc-HYNIC-iFAP) detects FAP expressed in the microenvironment of malignant epithelial tumours, with high in-vivo affinity, by means of SPECT molecular imaging techniques in nuclear medicine. The purpose of the invention is to provide a new specific SPECT radiopharmaceutical with high sensitivity for the detection of FAP protein expression in the tumour microenvironment, which is based on boroPro-type inhibitors (molecular-target radiopharmaceuticals).

(57) Resumen: Esta invención se refiere a nuevos radiofármacos inhibidores de la proteína de activación de fibroblastos (iFAP) basados en la molécula ácido ((R)-1-((6-hidrazinilnicotinoil)-D-alanil)pirrolidin-2-il)borónico (HYNIC-IFAP), donde los nitrógenos de la hidracina del HYNIC actúan como grupos químicos favorables para la interacción de la molécula HYNIC-IFAP con la fenilalanina (Phe-350 y Phe-351), el ácido glutámico (Glu-203 y Glu-204) y con la serina (Ser-624) en el centro activo de la proteína de activación de fibroblastos (FAP), aunado al uso convencional del HYNIC como un agente quelante para el radiometal ^{99m}Tc, donde el ácido etilendiaminodiacético (EDDA) es usado para completar la esfera de coordinación del radiometal. El nuevo radiofármaco de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-IFAP (^{99m}Tc-HYNIC-IFAP) detecta, con alta afinidad in vivo, a la FAP expresada en el microambiente de tumores malignos de origen epitelial mediante técnicas de imagen molecular SPECT en medicina nuclear. El objeto de esta invención es proporcionar un nuevo radiofármaco específico de SPECT con alta sensibilidad para la detección de la expresión de la proteína FAP en el microambiente tumoral, basado en inhibidores tipo boroPro (radiofármaco de blancos moleculares).

WO 2022/231410 A1

[Continúa en la página siguiente]

NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO,
RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS,
ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))