



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 36 881 T2** 2007.09.20

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 869 821 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 51/04** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 36 881.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US96/19024**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 941 503.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1997/019705**

(86) PCT-Anmeldetag: **25.11.1996**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **05.06.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.10.1998**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **31.01.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **20.09.2007**

(30) Unionspriorität:

7863 P 01.12.1995 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:

**Molecular Insight Pharmaceuticals, Inc.,
Cambridge, Mass., US**

(72) Erfinder:

Erfinder wird später genannt werden

(74) Vertreter:

Patentanwälte Möll und Bitterich, 76829 Landau

(54) Bezeichnung: **STEREISOMERE VON FETTSÄUREANALOGEN ZUR DIAGNOSTISCHEN BILDGEBUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Bildgebungsmittel. Insbesondere betrifft die Erfindung Abbildungsverfahren unter Verwendung von stereoisomeren Fettsäureanalogen in räumlicher Nähe zu Radionukliden.

[0002] Die klinische Bildgebungstechnologie spielt eine bedeutende Rolle bei der Diagnose von Verletzungen und Krankheitsverläufen. Praktisch kann nun jeder Teil eines Tierkörpers zu diagnostischen Zwecken unter Verwendung einer Vielzahl von Bildgebungstechniken untersucht werden. Lange Zeit wurde Radiographie verwendet, um Körperteile abzubilden, durch welche extern erzeugte Röntgenstrahlen übertragen werden. Axiale Computertomographie (CAT) liefert Querschnittsröntgenstrahlen-Abbildungen einer Ebene des Körpers. Spezielle Gewebe oder Organe können in der Positronenemissionstomographie (PET), in der Single-Photonenemissions-Computertomographie (SPECT) und der Szintigraphie zum Ziel genommen werden. Bei PET, SPECT und Szintigraphie werden radiopharmazeutische Mittel, die in der Lage sind, bis zu einem gewissen Grad in dem Zielgewebe oder dem Zielorgan zu markieren, dem Patienten innerlich verabreicht, und es werden Bilder erzeugt, indem die radioaktive Strahlung des markierten radiopharmazeutischen Mittels detektiert wird. Radiopharmazeutische Mittel schließen Nuklide wie ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{133}Xe und ähnliche ein; Chelate von Nukliden; Nuklid markierte metabolische Mittel wie ^{11}C -Desoxy-D-Glukose, ^{18}F -2-Fluorodesoxy-D-Glukose, $[\text{I-}^{125}\text{I}]$ - β -Methyl-Essigsäureanaloge, ^{13}N -Ammonium und ähnliche; Infarkt-affine Mittel wie $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetracyclin, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pyrophosphat, ^{203}Hg -Quecksilberverbindungen, ^{67}Ga -Zitrat, und ähnliche, und Nuklid-markierte monoklonale Antikörper. Ganze Zellen wie Erythrozyten und Leukozyten können ebenfalls mit einem Radionuklid markiert werden und als radiopharmazeutische Mittel dienen.

[0003] Der Umfang und die Art der klinischen Informationen, die aus PET, SPECT und szintigraphischen Abbildungen erhalten werden können, stehen teilweise im Verhältnis zu der Fähigkeit des radiopharmazeutischen Mittels, das Zielgewebe- oder -Organ zu markieren. Obwohl etliche Radiopharmazeutika für ein vorgegebenes Bildgebungsinstrument der klinischen Verwendung erhältlich sind, weisen die Mittel grundsätzlich Beschränkungen bezüglich der Auflösung des erzeugten Bildes auf. Die Auflösung, die mit einem speziellen Bildgebungsmittel erzielt werden kann, ist im hohen Maße abhängig von der Affinität des Radiopharmazeutikums, an einer Stelle der Verletzung zu binden, im Vergleich zu der Affinität des Radiopharmazeutikums, an gesundem Gewebe, welches die Verletzungsstelle umgibt, zu binden.

[0004] Trotz ihrer Beschränkungen werden Radiopharmazeutika in einer Vielzahl von Untersuchungsarten verwendet, um unterschiedliche Informationen zu erhalten. So liefern beispielsweise radiopharmazeutische Mittel, welche in Herzblutstrom- und Blutpoolstudien verwendet werden, Informationen über Geräusche, zyanotische Herzkrankheit und ischämische Herzkrankheit. Perfusions-Szintigraphiemittel gestatten Messungen des Blutflusses, die bei der Detektion einer Koronararterienkrankheit zur Begutachtung der Pathologie nach einer Koronararteriographie, zur prä- und postoperativer Begutachtung der Koronararterien-Erkrankung und zur Detektion von akutem Herzinfarkt verwendbar sind. Infarkt-affine Mittel werden zur „Hot Spot“-Infarkt-Bildgebung eingesetzt. Radiopharmazeutika, welche die Bindung an spezifische Herzrezeptoren erlauben, während sie im Wesentlichen immer noch im Entwicklungsstadium sind, können die Detektion von hochspezifischen Bindungen in dem kardiovaskulären System gestatten. Radionuklidhaltige Antikörper, welche auf die schwere Kette des Herzmyosin gerichtet sind, wurden zur Identifizierung von Zonen akuter myokardialer Nekrose vorgeschlagen, und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte Lipoproteine niedriger Dichte können nützlich sein, um die Gefäßwand-Läsionen in ihren frühen Stadien nach Beginn der Schädigung des Endothels zu detektieren. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PO und ^{123}I -Iodamphetamine werden verwendet, um Veränderungen des Gehirnbloodstroms mit SPECT zu untersuchen. Rezeptor-Liganden-Interaktionen, die Verwendung von Glukose, die Proteinsynthese und andere physiologische Parameter werden ebenfalls mit anderen Radiopharmazeutika unter Verwendung von PET untersucht.

[0005] Radiopharmazeutische Mittel, die in der Lage sind, den Grad und Umfang des Metabolismus zu detektieren, sind für den Fortschritt der klinischen Nuklearmedizin von großer Bedeutung, da sie Untersuchungen des Energieverbrauchs in den unterschiedlichen Stadien der Krankheitsfortschritte erlauben. So kann beispielsweise der das Herz betreffende Metabolismus nun untersucht werden, indem ein markierter physiologischer Tracer und Analoga „natürlicher“ Metaboliten verwendet werden, welche auf die selbe Weise transportiert werden wie der Metabolit, jedoch nur einige wenige Reaktionen des metabolischen Pfades durchwandern und dann im Gewebe in einer chemisch bekannten Form gefangen werden. Das Glukose-Analog $[\text{F-}^{18}\text{F}]$ -2-Fluor-2-Desoxy-D-Glukose kann verwendet werden, um Bereiche eines veränderten Glukose-Metabolismus im Herz oder anderen Zielorganen zu untersuchen, welche mit der Hypoxie und Anoxie in Verbindung stehen können, und kann daher dabei helfen, das Ausmaß eines ischämischen Schadens oder einer Kardiomyopathie zu bestimmen. Fettsäuren sind die Hauptenergiequelle für das Herz, und radiomarkierte Fettsäuren oder ihre na-

hen Analoge wurden verwendet, um die Intaktheit des Herzmetabolismus zu untersuchen. β -Methyl-Fettsäureanaloge sind eine Gruppe von Fettsäuren, die als metabolische Tracer verwendet werden.

[0006] Racemische Mischungen vieler β -Methyl-Fettsäureanalogen sind in der U.S. Pat. Nr. 4,524,059 offenbart. Ein β -Methyl-Fettsäureanalog, [^{123}I]-15-(p-Iodphenyl)-3-R,S-Methylpentadekanonsäure ([^{123}I]-BMIPP), wurde für Herzmuskelabbildung in Japan verwendet. Die racemische Natur von [^{123}I]-BMIPP jedoch ist weniger optimal für Bildgebungsuntersuchungen, da Aufnahme und Metabolismus der R- und S-Stereoisomeren sich unterscheiden können und daher die Spezifität des Reagens für Herzgewebe verringern. Obwohl die Verwendung von Stereoisomeren von β -Methyl-Fettsäureanalogen vorgeschlagen wurde, war der Erhalt solcher Isomeren mit einem bedeutsamen Reinheitsgrad schwierig.

[0007] Toshihiro Takahashi et al: "Syntesis of I- ^{11}C -Labeled fatty acid from [I- ^{11}C] International Journal of Radiation Applications and Instrumentation Part A: Applied Radiation and Isotopes", Pergamon Press Ltd, Exeter, GB, Bd. 41., Nr. 7, 1990, Seiten 649–654, offenbart einen Versuch zur Herstellung von [I- 11]-Fettsäuren aus ^{11}C -HCN.

[0008] US-A-4,323,547 offenbart radioaktive Halogen-markierte Fettsäuren, insbesondere Fettsäuren, die als einen ω -terminalen oder mittelständigen Substituenten ^{18}F als das Markierungsatom aufweisen.

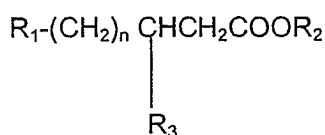
[0009] US-A-4,476,106 offenbart die Darstellung von Fettsäuren, die mit I 123 oder I 131 markiert sind, welche als radiopharmazeutische Produkte verwendet werden können.

[0010] US-A-3,716,631 offenbart die Verwendung von radioaktiven markierten Phenyl-substituierten Fettsäuren, um Störungen des Fettmetabolismus bei Tieren zu bestimmen.

[0011] Weil eine exakte Bildgebungsdiagnose einer Schädigung oder einer Krankheit im hohen Maße von dem verwendeten Mittel abhängt, besteht der Bedarf weiterhin nach einem Radiopharmazeutikum mit verbesserter Gewebs- und Organspezifität.

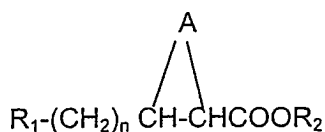
[0012] Die vorliegende Erfindung stellt verbesserte und neue radiopharmazeutische Mittel für die diagnostische Abbildung von Verletzungen und Krankheitszuständen bereit. Die erfindungsgemäßen Bildgebungsmittel sind radionuklidhaltige Analoge von Fettsäuren und insbesondere geeignet für eine kardiovaskuläre und eine Gehirn-Bildgebung. Die erfindungsgemäßen Bildgebungsmittel sind im Wesentlichen reine Stereoisomeren von Fettsäureanalogen.

[0013] In einer Ausführungsform stellt die Erfindung ein Bildgebungsmittel bereit, welches ein Radionuklid in räumlicher Nähe zu einem Stereoisomer einer isomeren Reinheit von mehr als 75 % eines Fettsäureanalog der Formel



umfasst, wobei R_1 unter Wasserstoff, Fluor, einer Iodoarylgruppe, einer Iodoallylgruppe und einer Iodothiophengruppe ausgewählt wird; R_2 unter Wasserstoff, einem primären Amin, einem sekundären Amin, einem tertiären Amin, einer Alkylgruppe, einer substituierten Alkylgruppe, einer Arylgruppe und einer substituierten Arylgruppe ausgewählt wird; R_3 unter Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, einem Ketoester, Methoxy, einem Halogenid und einem Amin ausgewählt wird und n mehr als 12 beträgt.

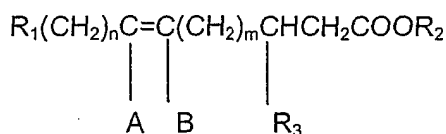
[0014] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung ein Bildgebungsmittel bereit, welches ein Radionuklid in räumlicher Nähe zu einem Isomer eines Fettsäureanalog der Formel



umfasst, wobei R_1 unter Wasserstoff, Fluor, einer Arylgruppe, einer substituierten Arylgruppe, einer Allylgruppe, einer substituierten Allylgruppe, einer Vinylgruppe, einer substituierten Vinylgruppe und einer Iodothiophengruppe ausgewählt wird; R_2 unter Wasserstoff, einem primären Amin, einem sekundären Amin, einem ter-

tiären Amin, einer Alkylgruppe, einer substituierten Alkylgruppe, einer Arylgruppe und einer substituierten Arylgruppe ausgewählt wird; A unter einer Methylengruppe, einer Ethylengruppe, Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt wird und n mehr als 10 beträgt.

[0015] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung ein Bildgebungsmittel bereit, welches ein Radionuklid in räumlicher Nähe zu einem Stereoisomer eines Fettsäureanalogen mit der Formel



umfasst, wobei R_1 unter Wasserstoff, Fluor, einer Arylgruppe, einer substituierten Arylgruppe, einer Allylgruppe, einer substituierten Allylgruppe, einer Vinylgruppe, einer substituierten Vinylgruppe und einer Iodothiophengruppe ausgewählt wird; R_2 unter Wasserstoff, einem primären Amin, einem sekundären Amin, einem tertiären Amin, einer Alkylgruppe, einer substituierten Alkylgruppe, einer Arylgruppe und einer substituierten Arylgruppe ausgewählt wird; R_3 unter Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, einem Ketoester, Methoxy, einem Halogenid und einem Amin ausgewählt wird; A unter Wasserstoff, einer Alkylgruppe und einem Halogenid ausgewählt wird; B unter Wasserstoff, einer Alkylgruppe und einem Halogenid ausgewählt wird; n mehr als 3 beträgt und m mehr als 3 beträgt.

[0016] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung die obigen Bildgebungsmittel zur Verwendung bei der Abbildung von kardiovaskulärem oder Gehirn-Gewebe von Säugern bereit, was die Verabreichung eines Bildgebungsmittels an den Säuger, der ein Radionuklid in räumlicher Nähe zu einem Isomer eines Fettsäureanalogen umfasst, und das Erfassen der räumlichen Verteilung des Mittels, das sich in dem Hirn des Säugers ansammelt, umfasst.

[0017] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung die obigen Bildgebungsmittel zur Verwendung bei der Detektion einer kardiovaskulären Läsion in Säugern bereit, was die Verabreichung eines Bildgebungsmittels an den Säuger, der ein Radionuklid in räumlicher Nähe zu einem Isomer eines Fettsäureanalogen umfasst, und das Erfassen der räumlichen Verteilung des Mittels, das sich in dem Kardiovaskulärsystem des Säugers angesammelt hat, umfasst, wobei eine erfasste Ansammlung des Mittels in einem Bereich, der unterschiedlich zu der erfassten Ansammlung des Mittels in anderen Regionen ist, eine Läsion anzeigt.

[0018] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung die obigen Bildgebungsmittel zur Verwendung bei der Detektion einer Gehirnläsion in Säugern bereit, was die Verabreichung eines Bildgebungsmittels an den Säuger, der ein Radionuklid in räumlicher Nähe zu einem Isomer eines Fettsäureanalogen umfasst, und das Erfassen der räumlichen Verteilung des Mittels, das sich in dem Gehirn des Säugers angesammelt hat, umfasst, wobei eine erfasste Ansammlung des Mittels in einem Bereich, der unterschiedlich zu der erfassten Ansammlung des Mittels in anderen Regionen ist, eine Läsion anzeigt.

[0019] In anderen Ausführungsformen stellt die Erfindung ein Kit zur Bildgebung bereit, der zumindest ein Bildgebungsmittel umfasst, das ein Radionuklid in räumlicher Nähe zu einem Isomer eines Fettsäureanalogen, und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfasst.

[0020] In anderen Ausführungsformen stellt die Erfindung ein Kit zur Bildgebung zur Verfügung, der zumindest ein Stereoisomer von einem Fettsäureanalogen in Kombination mit einem Chelatbildenden Mittel und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfasst.

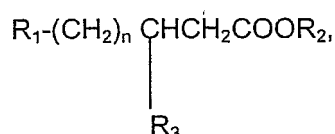
[0021] Die hier genannte Patent- und Wissenschaftsliteratur trägt zum Wissen bei, das dem Fachmann zur Verfügung steht.

[0022] Die vorliegende Erfindung stellt Bildgebungsmittel zur Verfügung, welche generell ein Radionuklid in räumlicher Nähe zu einem im Wesentlichen reinen Stereoisomer eines Fettsäureanalogen umfassen. Die räumliche Nähe zwischen dem Nuklid und dem Stereoisomer kann auf jede Weise erzielt werden, welche die Spezifität des Stereoisomers für sein Zielgewebe bewahrt. Beispielsweise kann die räumliche Nähe zwischen dem Nuklid und dem Stereoisomer durch eine kovalente oder nicht-kovalente chemische Bindung erzielt werden. Eine solche chemische Bindung kann durch eine Chelat-bildende Substanz oder ein Hilfsmolekül erreicht werden. Alternativ kann die räumliche Nähe zwischen dem Nuklid und dem Stereoisomer durch Einbau des Nuklids und des Stereoisomers in eine Mizelle oder ein Liposom erreicht werden, so dass die Affinität des Stereoisomers für sein Zielgewebe erhalten bleibt. Eine räumliche Nähe zwischen dem Nuklid und dem Stereoisomer

mer kann auch durch Anlagern des Nuklids und des Stereoisomers an eine Matrix, wie z.B. eine Mikrosphäre, erreicht werden.

[0023] Wie vorliegend definiert, ist ein „im Wesentlichen“ reines Stereoisomer eines, welches über 75 % eines einzigen Stereoisomers eines Fettsäureanalogen enthält. Vorzugsweise enthält das im Wesentlichen reine Stereoisomer über 75 % eines einzelnen Stereoisomers eines Fettsäureanaloges. Noch mehr bevorzugt ist, dass das im Wesentlichen reine Stereoisomer über 80 % eines einzelnen Stereoisomers eines Fettsäureanaloges enthält. Am meisten bevorzugt ist, dass das im Wesentlichen reine Stereoisomer über 85 % eines einzigen Stereoisomers eines Fettsäureanalogen enthält.

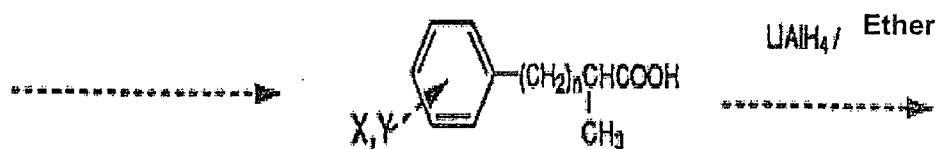
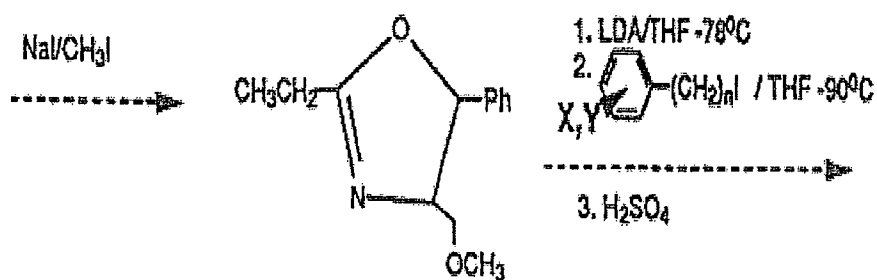
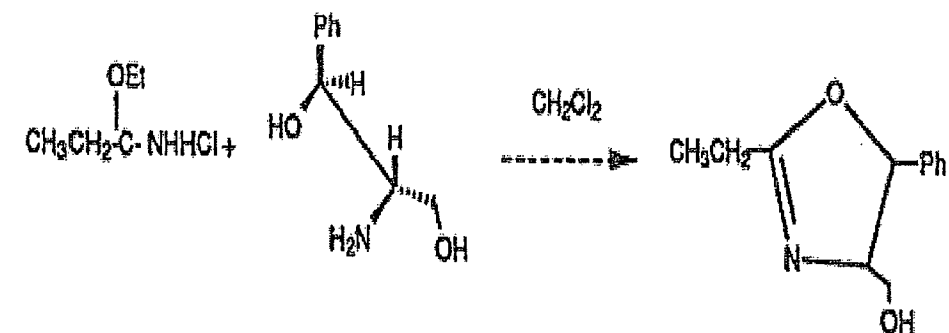
[0024] In einer Ausführungsform umfasst das Bildgebungsmittel der Erfindung ein Radionuklid in räumlicher Nähe zu einem Stereoisomer einer isomeren Reinheit von mehr als 75 % eines β -Methyl- (oder 2-Methyl-)Fettsäureanalogen der Formel



wobei R_1 unter Wasserstoff, Fluor, einer Iodoarylgruppe, einer Iodoallylgruppe und einer Iodothiophengruppe ausgewählt wird; R_2 unter Wasserstoff, einem primären Amin, einem sekundären Amin, einem tertiären Amin, einer Alkylgruppe, einer substituierten Alkylgruppe, einer Arylgruppe und einer substituierten Arylgruppe ausgewählt wird; R_3 unter Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, einem Ketoester, Methoxy, einem Halogenid und einem Amin ausgewählt wird und n mehr als 12 beträgt. In dieser Ausführungsform kann das Stereoisomer ein R-Stereoisomer oder ein S-Stereoisomer sein. Diese Ausführungsform umfasst Stereoisomere mit der gezeigten Formel, wobei R_3 an die C3-Position, wie gezeigt, gebunden ist, und umfasst zusätzlich aliphatische Fettsäureanaloge mit ähnlicher Formel, in welchen jedoch R_3 an andere Kohlenstoffreste der Fettsäurekette gebunden ist. Beispielsweise kann R_3 an die C5, C7 oder C9-Position der aliphatischen Fettsäurekette gebunden sein, gezählt vom Carboxylkohlenstoff. Racemische Mischungen solcher Fettsäureanaloge sind offenbart in U.S. Pat. Nr. 4,524,059.

[0025] Stereoisomere der β -Methyl-Fettsäureanaloge mit einer Reinheit von über 75 %, wie oben definiert, können unter Verwendung eines beliebigen Syntheschemas wie nachfolgend angegeben hergestellt werden. Grundsätzlich können die Stereoisomere unter Verwendung einer asymmetrischen Synthese, kombiniert mit abschließender chromatographischer Trennung auf einem optisch aktiven Träger oder einem optisch aktiven Element wie in den Schemata 1 und 2 angezeigt hergestellt werden. Alternativ können die Stereoisomere der Ausgangsmaterialien unter Verwendung bekannter Verfahren getrennt werden und die Synthese des Stereoisomers kann ohne die Veränderung der Konfiguration des optisch aktiven Rests vervollständigt werden. Alle Vorläufer, Zwischensubstanzen und Endprodukte der Synthese können gegebenenfalls zusätzlichen asymmetrischen chromatographischen Trennungen unterzogen werden, um die Reinheit der Stereoisomere der Fettsäureanaloge zu erhöhen.

Asymmetrische Synthese einer R-3-Methyl-Fettsäure

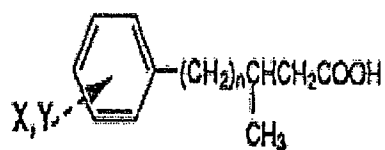


1. $\text{CBr}_4 / \text{Ph}_3\text{P} / \text{Benzol}$

2. Mg/Ether/CO_2

$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$

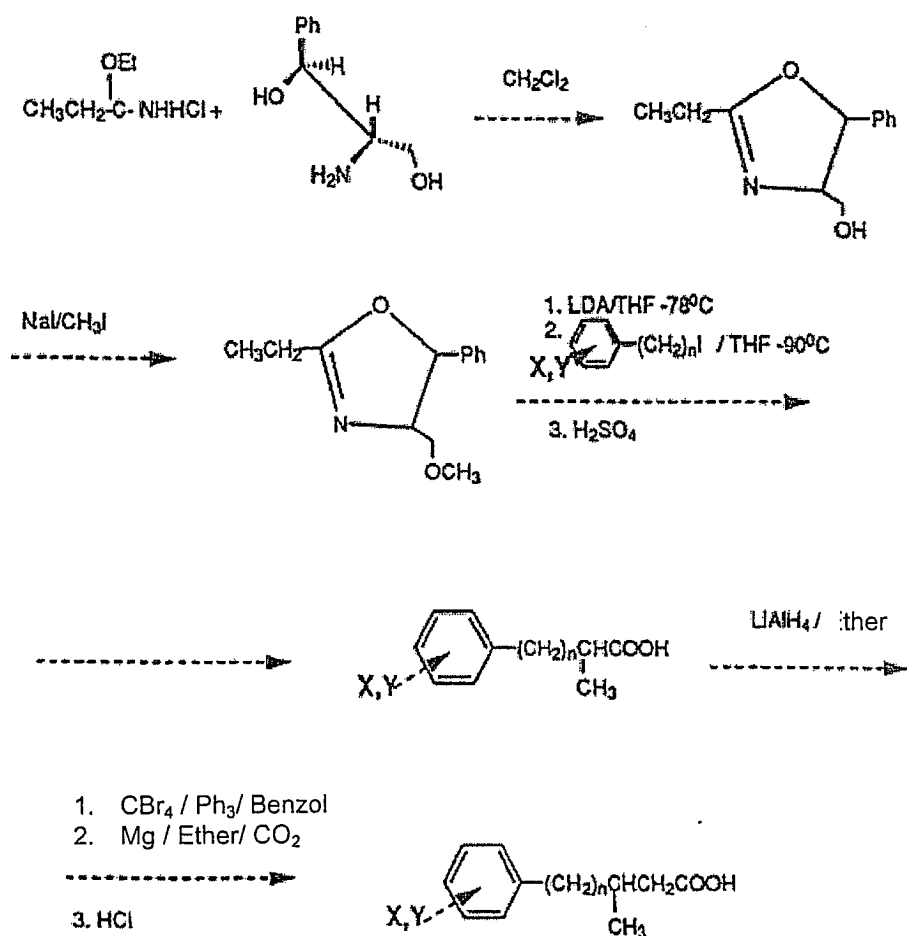
3. HCl



X, Y = irgendeine Kombination von H, Halogen, Alkyl, Aryl, Acyl, Alkoxy, SnBu_3 -, Diazonium-, Triazin-

[0026] Das optisch aktive Endprodukt könnte ferner durch asymmetrische Chromatographie-Verfahren angereichert werden.

Asymmetrische Synthese einer S-3-Methyl-Fettsäure



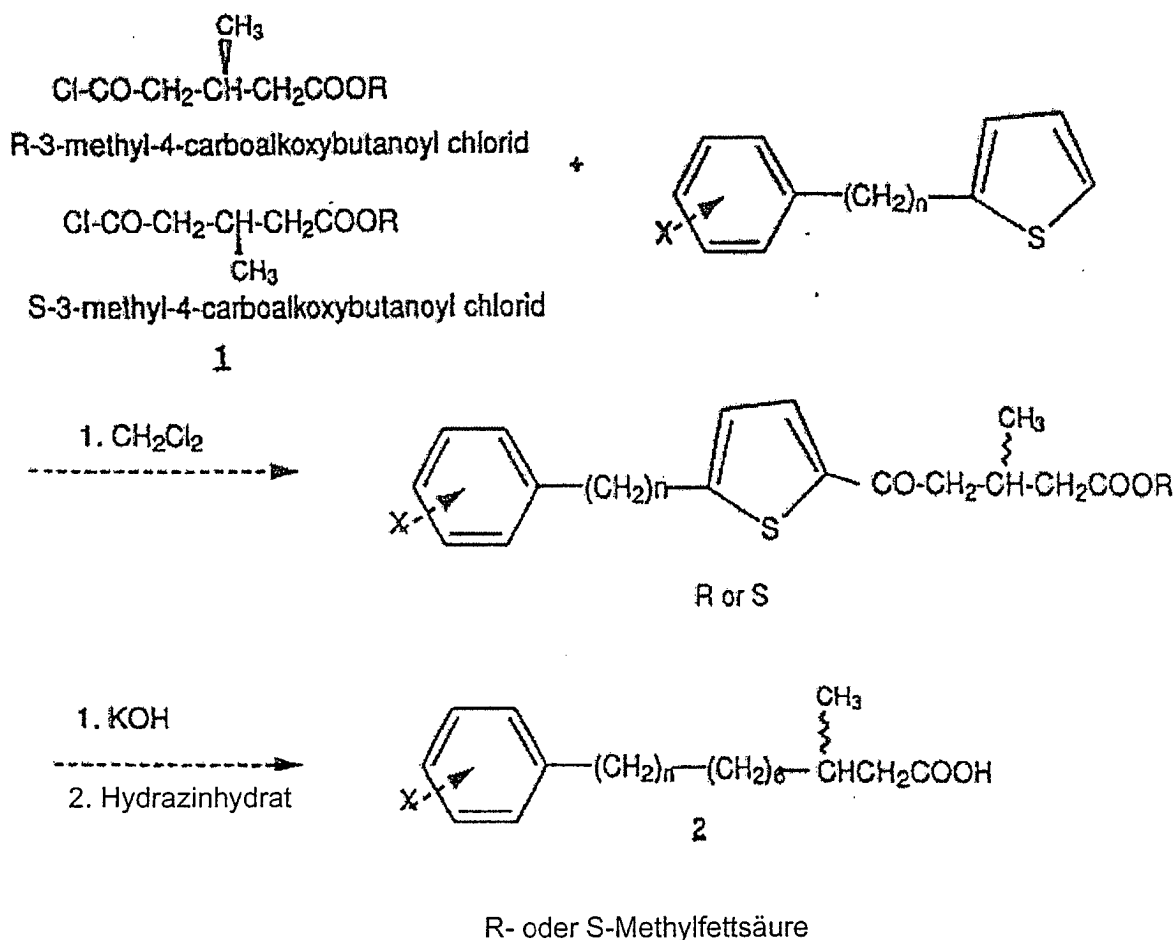
X, Y = irgendeine Kombination aus H, Halogen, Alkyl, Aryl, Axyl, Alkoxy, SnBu₃-Diazonium-, Triazin-

[0027] Das optisch aktive Endprodukt könnte ferner durch asymmetrische chromatographische Verfahren angereichert sein.

LDA = Lithium-Diisopropylamid

THF = Tetrahydrofuran

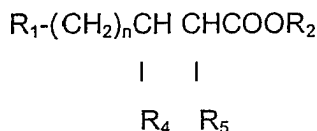
Eine alternative Synthese für R- oder S-3-Methyl substituierte Fettsäuren



X = Halogen, Alkyl, Aryl, Acyl, SnBu_3 -, Diazonium-, Triazin-

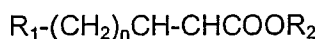
[0028] In diesem Schema wird die Synthese und Trennung der optischen Isomeren der Vorstufe 1 vor der chemischen Synthese der finalen Fettsäure 2 durchgeführt. Die optischen Isomeren von 2 könnten ferner durch asymmetrische Chromatographie-Verfahren angereichert werden.

[0029] Die Erfindung wird ferner als ein Bildgebungsmittel verkörpert, das ein Radionuklid in räumlicher Nähe zu einem Stereoisomer eines α , β -substituierten (oder 2, 3-substituierten) Fettsäureanalogen mit der Formel



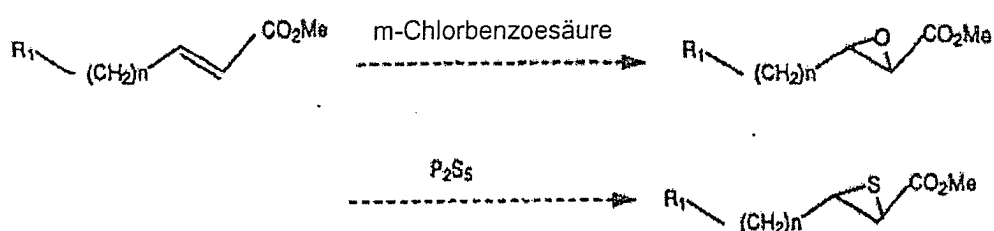
umfasst, wobei R_1 aus der Gruppe umfassend ein Wasserstoff, ein Fluor, ein Iodoaryl-Gruppe, eine Iodoalkyl-Gruppe und eine Iodothiophen-Gruppe ausgewählt ist; R_2 aus der Gruppe umfassend ein Wasserstoff, ein primäres Amin, ein sekundäres Amin, ein tertiäres Amin, eine Alkyl-Gruppe, eine substituierte Alkyl-Gruppe, eine Aryl-Gruppe und eine substituierte Aryl-Gruppe ausgewählt ist; R_4 eine Alkyl-Gruppe ist; R_5 eine Alkyl-Gruppe ist und n mehr als 12 beträgt. In dieser Ausführungsform kann das Bildgebungsmittel ein 2S, 3S-Stereoisomer, ein 2S, 3R-Stereoisomer, ein 2R, 3R-Stereoisomer, oder ein 2R, 3S-Stereoisomer sein. Stereoisomere von α , β -substituierten Fettsäureanaloge mit einer Reinheit von über 75 % wie oben definiert, können unter Verwendung von Modifikationen der Syntheschemata 1–3 dargestellt werden, wobei ein Wasserstoff des α -Kohlenstoffs durch einen R_4 -Rest substituiert wird.

[0030] Die Erfindung kann ferner als ein Bildgebungsmittel verkörpert sein, welches ein Radionuklid in räumlicher Nähe zu einem Isomer eines Fettsäureanaloge, mit der Formel

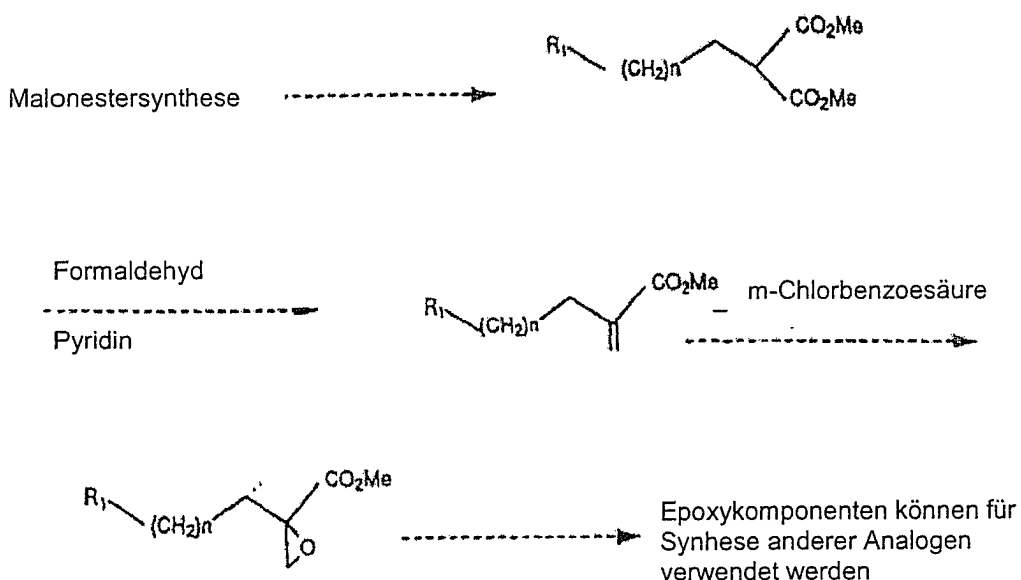


umfasst, wobei R_1 ausgewählt aus der Gruppe umfassend ein Wasserstoff, ein Fluor, eine Aryl-Gruppe, eine substituierte Aryl-Gruppe, eine Allyl-Gruppe, eine substituierte Allyl-Gruppe, eine Vinyl-Gruppe, eine substituierte Vinyl-Gruppe und eine Iodothiophen-Gruppe umfasst; R_2 ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend ein Wasserstoff, ein primäres Amin, ein sekundäres Amin, ein tertiäres Amin, eine Alkyl-Gruppe, eine substituierte Alkyl-Gruppe, eine Aryl-Gruppe und eine substituierte Aryl-Gruppe; A ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend einer Methylen-Gruppe, eine Ethylen-Gruppe, einen Sauerstoff, einen Schwefel und einen Stickstoff und wobei n mehr als 10 beträgt. Das Bildgebungsmittel dieser Ausführungsform kann gemäß dem nachfolgend ausgeführten Syntheschema hergestellt werden.

Synthese der Oxiranyl-Fettsäuren

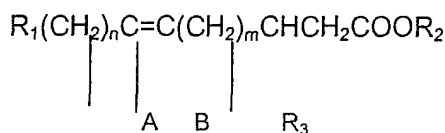


Alternative Synthese für Betaoxiranyl-Fettsäuren



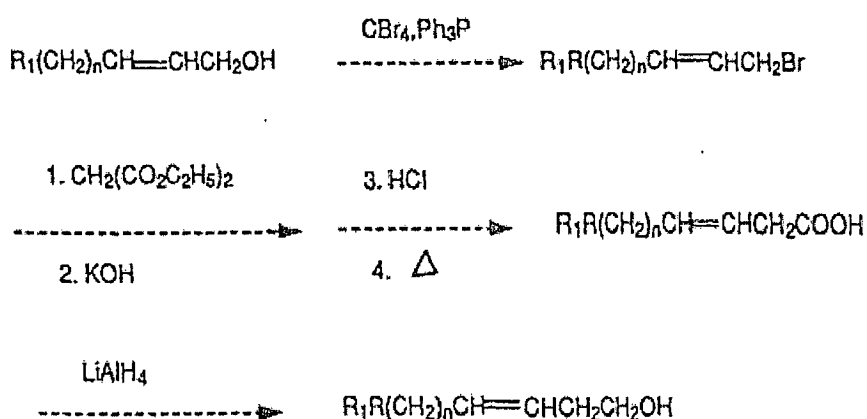
[0031] Die Erfindung wird ferner als ein Bildgebungsmittel verkörpert, welches ein Radionuklid in räumlicher

Nähe zu einem Stereoisomer eines Fettsäureanalogen mit der Formel

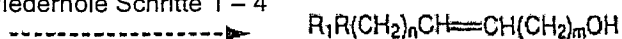


umfasst, wobei R_1 unter Wasserstoff, Fluor, einer Arylgruppe, einer substituierten Arylgruppe, einer Allylgruppe, einer substituierten Allylgruppe, einer Vinylgruppe, einer substituierten Vinylgruppe und einer Iodothiophengruppe ausgewählt wird; R_2 unter Wasserstoff, einem primären Amin, einem sekundären Amin, einem tertiären Amin, einer Alkylgruppe, einer substituierten Alkylgruppe, einer Arylgruppe und einer substituierten Arylgruppe ausgewählt wird; R_3 unter Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, einem Ketoester, Methoxy, einem Halogenid und einem Amin ausgewählt wird; A unter Wasserstoff, einer Alkylgruppe und einem Halogenid ausgewählt wird; B unter Wasserstoff, einer Alkylgruppe und einem Halogenid ausgewählt wird; n mehr als 3 beträgt und m mehr als 3 beträgt. In dieser Ausführungsform kann das Stereoisomer ein R, Cis-Stereoisomer, ein R, Trans-Stereoisomer, ein S, Cis-Stereoisomer oder ein S, Trans-Stereoisomer sein. Stereoisomeren mit einer Reinheit von über 75 % wie oben definiert, können unter Verwendung des nachfolgend dargelegten Syntheschemas hergestellt werden.

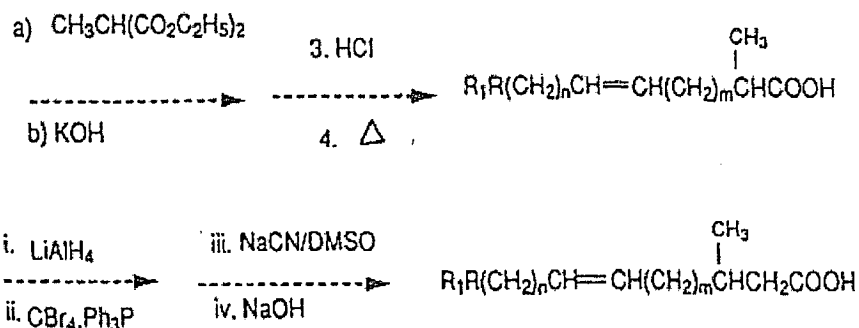
Synthese der einfach-ungesättigten Fettsäuren



Wiederhole Schritte 1 – 4



um bevorzugt Kettenlänge zu erhalten

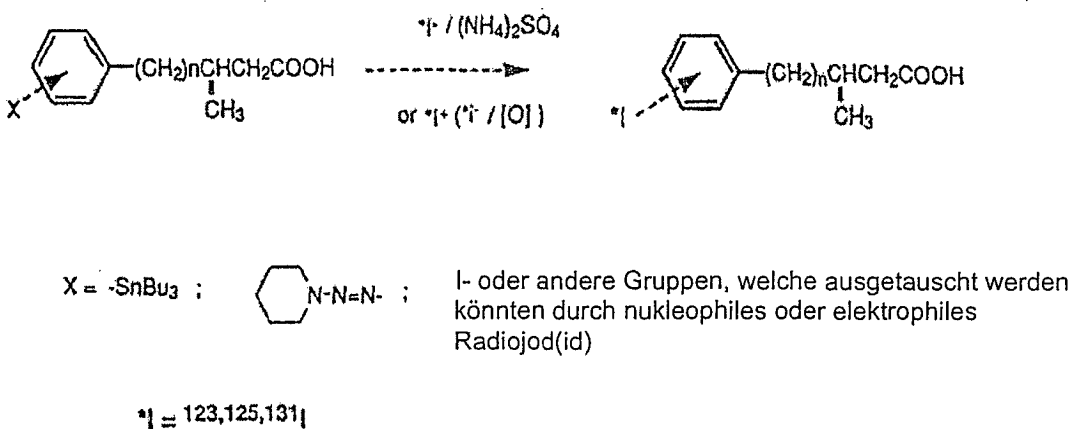


[0032] Die Bildgebungsmittel, wie sie oben beschrieben sind, können jedes Radionuklid in Übereinstimmung mit der Erfindung enthalten. Vorzugsweise enthalten die Bildgebungsmittel der Erfindung Radionuklide, die geeignet sind für die Verwendung bei der PET oder SPECT-Bildgebung. Stärker bevorzugt wird, dass das erfindungsgemäße Bildgebungsmittel ein Radionuklid umfasst, welches aus ^{123}I , ^{99m}Tc , ^{18}F , ^{68}Ga , ^{62}Cu , ^{111}In ausgewählt ist. Solche Radionuklide können durch kovalente Bindung direkt an ein Atom des Fettsäurerests in das Bildgebungsmittel eingebaut werden, oder das Radionuklid kann mit dem Fettsäurerest durch eine Chelatbil-

dende Struktur verbunden nicht-kovalent oder kovalent sein. Jede geeignete Chelat-bildende Struktur kann verwendet werden, um die kovalente oder nicht kovalente Bindung zwischen dem Radionuklid und dem Fettsäurerest des Mittels bereitzustellen. Viele solcher Chelat-bildender Strukturen sind im Stand der Technik bekannt. Vorzugsweise wird die Chelat-bildende Struktur aus der Gruppe ausgewählt, die eine N_2S_2 Struktur, eine N_4 -Struktur, ein Isonitril, ein Hydrazin, ein HYNIC-(Hydrazino-Nikotinsäure-)Gruppe, eine Phosphor enthaltende Gruppe umfasst. Die Chelat-bildende Struktur kann kovalent oder nicht-kovalent mit irgendeinem Rest des Bildgebungsmittels verbunden sein. Beispielsweise kann die Chelat-bildende Struktur mit dem R_1 -Rest des Fettsäureanalogens verbunden sein, mit dem R_2 -Rest des Fettsäureanalogens, oder mit dem $(CH_2)_n$ Rest des Analogens. In Übereinstimmung mit der Erfindung kann das Stereoisomer des Fettsäureanalogens so synthetisiert sein, dass es eine Chelat-bildende Gruppe enthält, oder eine Chelat-bildende Gruppe kann nach der Synthese an das Stereoisomer addiert werden.

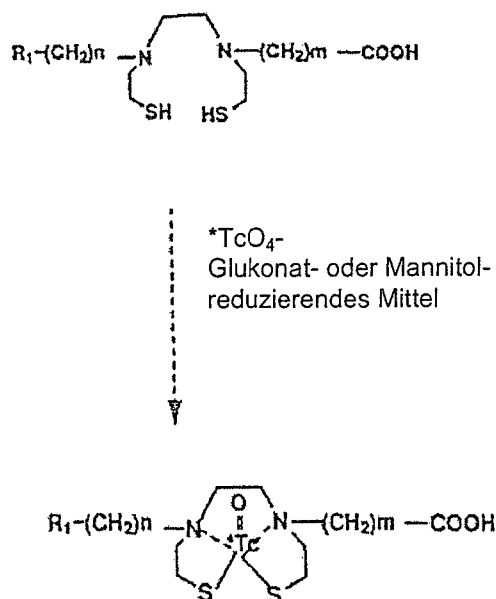
[0033] Wenn ^{123}I das Radionuklid ist, kann das fettsäureanaloge Stereoisomer in Übereinstimmung mit dem nachfolgenden ausgeführten generellen Radioiodierungsprotokoll markiert werden.

Allgemeine Radioiodierungsverfahren



[0034] Andere Verfahren zur Radioiodierung des Stereoisomers können ebenfalls verwendet werden, beispielsweise die Bolton-Hunter Radioiodierung und die Chloramin T-Radio-iodierung.

[0035] Wenn das Radionuklid ^{99m}Tc ist, kann das Bildgebungsmittel gemäß dem allgemeinen Markierungsprotokoll markiert werden wie nachfolgend dargestellt.

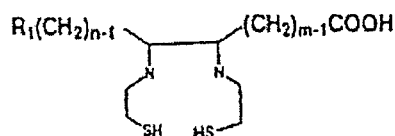
^{99m}Tc-Radiomarkierung von Fettsäuren

N = 2-6 : m = 2-6

R = Halogen, Alkyl, Aryl, Acyl, Alkoxy, Allyl Haloallyl

*Tc = ^{99m}Tc

Andere N₂S₂ Fettsäurekonfigurationen sind ebenfalls möglich, beispielsweise



[0036] Unsere kardiovaskulären Bildgebungsmittel können in Übereinstimmung mit den erfindungsgemäßen Verfahren von Fachleuten verwendet werden, beispielsweise von Spezialisten der Nuklearmedizin, um kardiovaskuläres oder Gehirngewebe eines Säugers abzubilden oder um kardiovaskuläre oder Gehirnläsionen in einem Säuger zu detektieren. Einige kardiovaskuläre oder Gehirnläsionen sind offensichtlich, wenn ein dunkler Punkt im Bild erscheint, beispielsweise in einem markierten Herzen oder in einem markierten Gehirn, wodurch das Vorliegen von nekrotischem Gewebe angezeigt wird. Alternativ könnte eine karzinomische Läsion als ein hellerer Punkt in dem Bild detektiert werden, wobei ein Bereich eines verstärkten Metabolismus an der Stelle eines Tumors angezeigt wird. Eine besonders nützliche Bildgebungsanwendung setzt mehr als ein Bildgebungsmittel ein, um Simultanuntersuchungen durchzuführen. Beispielsweise könnten Simultanuntersuchungen von Perfusion und metabolischer Funktion Untersuchungen über die Kopplung und Entkopplung der Flüsse und des Metabolismus ermöglichen, wodurch die Gewebelebensfähigkeit nach einem Herzinfarkt leichter bestimmt werden kann. Solche Bestimmungen sind bei der Diagnose von Kardialischämie, Kardiomyopathie, Gewebelebensfähigkeit, hybrinierendem Herzen oder anderen Herzanomalien nützlich.

[0037] Unsere Bildgebungsmittel werden auf folgende Weise verwendet. Eine wirksame Menge des Bildgebungsmittels (von 1 bis 50 mCi) kann mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger für die Verwendung in Bildgebungsuntersuchungen kombiniert werden. Eine „wirksame Menge“ des Bildgebungsmittels wird definiert als eine Menge, die ausreichend ist, um ein akzeptables Bild unter Verwendung der für die klinische Anwendung verfügbaren Ausstattung zu erreichen. Eine wirksame Menge des Bildgebungsmittels kann in mehr als einer Injektion verabreicht werden. Wirksame Mengen des Bildgebungsmittels werden abhängig von Faktoren wie dem Grad der Aufnahmefähigkeit des Individuums, dem Alter, dem Geschlecht und dem Gewicht des Individuums, der idiosynkretischen Reaktion des Individuums und der Dosimetrie variieren. Wirksame Mengen des Bildgebungsmittels werden außerdem entsprechend der Faktoren variieren, die das Instrument und den Film betreffen. Die Optimierung solcher Faktoren liegt innerhalb des Bereichs des fachmännischen Könnens. Wie hierin verwendet, umfasst „pharmazeutisch akzeptabler Träger“ jedes und alle Lösungsmittel, Dispersionsme-

dien, Überzüge, antibakterielle und antifungizide Mittel, isotonische Mittel und absorptionsverzögernde Mittel. Die Verwendung solcher Medien und Mittel für pharmazeutisch aktive Substanzen ist im Stand der Technik wohl bekannt. Das Bildgebungsmittel kann ferner in einem geeigneten Lösemittel oder in einem Hilfsmittel dem Individuum verabreicht werden, das gleichzeitig mit Enzyminhibitoren oder in einem geeigneten Träger wie menschlichem Albuminserum oder Liposomen verabreicht werden kann. Unterstützende aktive Komponenten können ebenfalls in das erfindungsgemäße Bildgebungsmittel inkorporiert werden. Pharmazeutisch akzeptable Lösemittel umfassen salzhaltige und wässrige Pufferlösungen. Hilfsmittel, die hierin umfasst sind, schließen Resorzinol, nicht-ionische Tenside wie Polyoxyethylen, Oleyl ether und n-Hexadecylpolyethylenether ein. Enzyminhibitoren umfassen Pankreas-Trypsininhibitor, Diethylpyrokarbonat und Trasylol. Liposomen umfassen Wasser-in-Öl-in-Wasser-CGF-Emulsionen, ebenso wie konventionelle Liposomen (Strejan et al. (1984) J. Neuroimmunol: 7, 27).

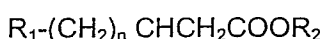
[0038] Vorzugsweise wird das Bildgebungsmittel intravenös verabreicht und das Bildgebungsmittel wird als eine sterile pyrogenfreie parenteral akzeptable wässrige Lösung formuliert sein. Die Herstellung solcher parenteral akzeptabler Lösungen mit Hinblick auf den pH, Isotonizität, Stabilität, liegt im Können des Fachmanns. Eine bevorzugte Formulierung zur Injektion sollte zusätzlich zu dem kardiovaskulären Bildgebungsmittel ein isotonisches Vehikel wie eine Natriumchlorid-Injektion, Ringers Injektion, Dextrose-Injektion, Dextrose- und Natriumchlorid-Injektion, taktierte Ringers Injektion oder ein anderes Vehikel, wie im Stand der Technik bekannt, enthalten. Die verwendete Formulierung könnte auch Stabilisatoren, Konservierungsstoffe, Puffer, Antioxidantien oder andere Zusätze enthalten, die dem Fachmann bekannt sind.

[0039] Die Menge des Bildgebungsmittels, das für diagnostische Zwecke und die Dauer der Bildgebungsuntersuchung verwendet wird, hängt von der Natur und der Schwere der zu behandelnden Zustände, von der Art der therapeutischen Behandlungen, welchen sich der Patient unterzogen hat, und den idiosynkratischen Reaktionen des Patienten ab. Letztendlich wird der beaufsichtigende Arzt die Menge des Bildgebungsmittels, die jedem individuellen Patienten zu verabreichen ist, und die Dauer der Bildgebungsuntersuchung bestimmen.

[0040] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Kit zur Bildgebung bereit, welches eines oder mehrere der bildgebenden Mittel wie oben beschrieben umfasst, in Kombination mit einer pharmazeutisch akzeptablen Lösung, welche einen Träger wie beispielsweise ein menschliches Serumalbumin oder ein Hilfsmolekül wie Mannitol oder Glukonat enthält. Menschliches Serumalbumin für die Verwendung in einem solchen Kit könnte auf jede Art und Weise hergestellt sein, beispielsweise durch die Reinigung des Proteins aus menschlichem Serum oder durch rekombinante Expression eines Vektors, welcher ein Gen kodierendes menschliches Serumalbumin enthält. Andere Substanzen können ebenfalls als Träger in Übereinstimmung mit dieser Erfindung verwendet werden, beispielsweise Detergenzien, verdünnte Alkohole und Kohlenhydrate. In einer Ausführungsform kann das Kit von 1 bis 30 mCi eines Bildgebungsmittels enthalten. In einer anderen Ausführungsform kann das Kit das nicht markierte Fettsäure-Stereoisomer enthalten, welches kovalent oder nicht-kovalent mit einem Chelat-bildenden Mittel und einem Hilfsmolekül wie Mannitol, Glukonat oder ähnlichem kombiniert wurde. Das markierte Fettsäure-Stereoisomer/Chelat-bildende Mittel kann in Lösung oder in lyophilisierter Form bereitgestellt werden. Das Radionuklid, beispielsweise ^{99m}Tc aus einem kommerziell erhältlichen wird mit dem nicht markierten Fettsäure-Stereoisomer/Chelat-bildenden Mittel eine Zeit lang zusammengegeben bei einer Temperatur, die ausreichend ist, um das Radionuklid mit dem Fettsäure-Stereoisomer/Chelat-bildenden Mittel zu komplexieren, und das so gebildete Bildgebungsmittel wird in den Patienten injiziert. Die Kits können ferner andere Komponenten umfassen, welche die Praktikabilität unserer Verfahren erleichtern. Beispielsweise Puffer, Spritzen, Filme, Anweisungen und ähnliche können optional als Komponenten der Kits umfasst sein.

Patentansprüche

1. Bildgebungsmittel, **dadurch gekennzeichnet**, dass es ein Radionuklid umfasst, das bevorzugt aus ^{123}I , ^{99m}Tc , ^{18}F , ^{68}Ga , ^{62}Cu oder ^{111}In in räumlicher Nähe zu einem Stereoisomer einer isomeren Reinheit von mehr als 75 % eines Fettsäureanalog der Formel



R_3

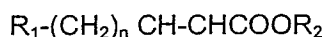
besteht, wobei R_1 unter Wasserstoff, Fluor, einer Iodoarylgruppe, einer Iodoallylgruppe und einer Iodothiophen-Gruppe ausgewählt wird; R_2 unter Wasserstoff, einem primären Amin, einem sekundären Amin, einem tertiären Amin, einer Alkylgruppe, einer substituierten Alkylgruppe, einer Arylgruppe und einer substituierten Arylgruppe

ausgewählt wird; R_3 unter Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, einem Ketoester, Methoxy, einem Halogenid und einem Amin ausgewählt wird und n mehr als 12 beträgt, wobei das Bildgebungsmittel für die diagnostische Bildgebung von Verletzungen und Krankheitszuständen geeignet ist.

2. Mittel nach Anspruch 1, des Weiteren dadurch gekennzeichnet, dass das Stereoisomer ein R-Stereoisomer ist.

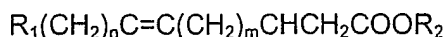
3. Mittel nach Anspruch 1, des Weiteren dadurch gekennzeichnet, dass das Stereoisomer ein S-Stereoisomer ist.

4. Bildgebungsmittel dadurch gekennzeichnet, dass es ein Radionuklid umfasst, das bevorzugt aus ^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{18}F , ^{68}Ga , ^{62}Cu oder ^{111}In in räumlicher Nähe zu einem Stereoisomer eines Fettsäureanalog der Formel



besteht, wobei R_1 unter Wasserstoff, Fluor, einer Arylgruppe, einer substituierten Arylgruppe, einer Allylgruppe, einer substituierten Allylgruppe, einer Vinylgruppe, einer substituierten Vinylgruppe und einer Iodothiophen-Gruppe ausgewählt wird; R_2 unter Wasserstoff, einem primären Amin, einem sekundären Amin, einem tertiären Amin, einer Alkylgruppe, einer substituierten Alkylgruppe, einer Arylgruppe und einer substituierten Arylgruppe ausgewählt wird; A unter einer Methylengruppe, einer Ethylengruppe, Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt wird und n mehr als 10 beträgt, wobei das Bildgebungsmittel für die diagnostische Bildgebung von Verletzungen und Krankheitszuständen geeignet ist.

5. Bildgebungsmittel umfassend ein Radionuklid, das bevorzugt aus ^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{18}F , ^{68}Ga , ^{62}Cu oder ^{111}In in räumlicher Nähe zu einem Stereoisomer eines Fettsäureanalog der Formel



besteht, wobei R_1 unter Wasserstoff, Fluor, einer Arylgruppe, einer substituierten Arylgruppe, einer Allylgruppe, einer substituierten Allylgruppe, einer Vinylgruppe, einer substituierten Vinylgruppe und einer Iodothiophen-Gruppe ausgewählt wird; R_2 unter Wasserstoff, einem primären Amin, einem sekundären Amin, einem tertiären Amin, einer Alkylgruppe, einer substituierten Alkylgruppe, einer Arylgruppe und einer substituierten Arylgruppe ausgewählt wird; R_3 unter Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, einem Ketoester, Methoxy, einem Halogenid und einem Amin ausgewählt wird; A unter Wasserstoff, einer Alkylgruppe und einem Halogenid ausgewählt wird; B unter Wasserstoff, einer Alkylgruppe und einem Halogenid ausgewählt wird; n mehr als 3 beträgt und m mehr als 3 beträgt, wobei das Bildgebungsmittel für die diagnostische Bildgebung von Verletzungen und Krankheitszuständen geeignet ist.

6. Mittel nach einem der Ansprüche 1, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass es des Weiteren eine chelierende Struktur umfasst, die bevorzugt ausgewählt ist unter einer N_2S_2 -Struktur, einer N_4 -Struktur, einem Isonitril, einem Hydrazin, einer Hydrazinnicotinsäuregruppe und einer Phosphor enthaltenden Gruppe.

7. Kit umfassend ein Bildgebungsmittel nach einem der Ansprüche 1, 4, 5 oder 6 und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger.

8. Bildgebungsmittel nach einem der Ansprüche 1, 4 oder 5 zur Verwendung bei einer Methode der Bildgebung von kardiovaskulärem oder Gehirngewebe bei einem Säuger, die die Schritte des:

- Verabreichens des Bildgebungsmittels dem Säuger; und
 - Erfassens der räumlichen Verteilung des Mittels, das sich in dem Säuger angesammelt hat,
- umfasst.

9. Bildgebungsmittel nach einem der Ansprüche 1, 4 oder 5 zur Verwendung bei einer Methode zum Erzeugen eines Hinweises, der bei der Erfassung kardiovaskulärer Läsionen bei einem Säuger nützlich ist, wobei die Methode die Schritte des:

- Verabreichens des Bildgebungsmittels dem Säuger und
- Erfassens der räumlichen Verteilung des Mittels, das sich in dem kardiovaskulären System des Säugers an-

gesammelt hat, umfasst, wobei eine erfasste Ansammlung von Mittel in einer Region, die von der erfassten Ansammlung von Mittel in anderen Regionen verschieden ist, auf eine Läsion schließen lässt.

10. Bildgebungsmittel nach einem der Ansprüche 1, 4 oder 5 zur Verwendung bei einer Methode zum Erzeugen eines Hinweises, der bei der Erfassung von Gehirnläsionen bei einem Säuger nützlich ist, wobei die Methode die Schritte des:

- a) Verabreichens des Bildgebungsmittels dem Säuger; und
- b) Erfassens der räumlichen Verteilung des Mittels, das sich in dem Gehirnsystem des Säugers angesammelt hat, umfasst, wobei eine erfasste Ansammlung von Mittel in einer Region, die von der erfassten Ansammlung von Mittel in anderen Regionen verschieden ist, auf eine Läsion schließen lässt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen