

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : **2 648 049**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)  
②1 N° d'enregistrement national : **89 07731**  
⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : A 61 K 49/02.

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** A1

②2 Date de dépôt : 12 juin 1989.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 50 du 14 décembre 1990.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
résentés :

⑦1 Demandeur(s) : *Compagnie ORIS Industrie S.A.* — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Roberto Pasqualini ; André Bardy.

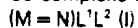
⑦3 Titulaire(s) : CIS bio international. — FR.

⑦4 Mandataire(s) : Brevatome.

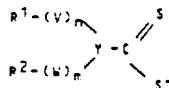
⑤4 **Produit radiopharmaceutique à tropisme cardiaque comportant un complexe nitrure d'un métal de transition, et son procédé de préparation.**

⑤7 L'invention concerne un produit radiopharmaceutique à tropisme cardiaque comportant un complexe nitrure d'un métal de transition, et son procédé de préparation.

Ce complexe répond à la formule :



dans laquelle M est un métal de transition, par exemple Tc99m, Re 186 ou Re 188, et L<sup>1</sup> et L<sup>2</sup> qui peuvent être identiques ou différents, répondent à la formule :



dans laquelle R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> peuvent être des radicaux alkyle, v et W peuvent être O, S ou Se, n=0 ou 1, m=0 ou 1 et Y représente N, P ou As.

FR 2 648 049 - A1

PRODUIT RADIOPHARMACEUTIQUE A TROPISME CARDIAQUE  
COMPORTANT UN COMPLEXE NITRURO D'UN METAL DE TRANSI-  
TION, ET SON PROCEDE DE PREPARATION.

5           La présente invention a pour objet un produit radiopharmaceutique à tropisme cardiaque comprenant un complexe nitruro de métal de transition comportant une partie  $M \equiv N$ , dans laquelle M représente un métal de transition.

10           On précise que l'on entend par métal de transition, un métal dont la couche d est partiellement remplie dans le degré d'oxydation usuel de ce métal. Il s'agit des éléments remplissant les périodes III à XII du tableau périodique des  
15 éléments à dix-huit colonnes.

A titre d'exemple de tels métaux, on peut citer Tc, Ru, Co, Pt, Fe, Os, Ir, W, Re, Cr, Mo, Mn, Ni, Rh, Pd, Nb et Ta.

20           Des complexes nitruro de technétium ont été décrits par J. Baldas et Col. dans les documents suivants : demande de brevet internationale W0-85/03 063, J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1981, pages 1798-1801, et le livre "Technetium in Chemistry and Nuclear Medicine", Ed. M. Nicolini, G. Bandoli,  
25 U. Mazzi, Cortine Int. Verone, 1986, pages 103 à 108.

Dans ces documents, on décrit la préparation de complexes nitruro de technétium par réaction de substitution sur  $^{99m}\text{TcNCl}_4$  et il est indiqué  
30 que ces complexes peuvent être utilisés comme produits radiopharmaceutiques, mais ces documents ne donnent aucun résultat probant sur la fixation de ces complexes dans le corps, et ne prévoient pas qu'ils puissent présenter un tropisme cardiaque.

35           Parmi les produits radiopharmaceutiques

ayant un tropisme cardiaque, on connaît des complexes de technétium contenant comme ligand des isonitriles substitués par un éther, comme il est décrit dans la demande de brevet européen EP-A- 0233368, et des complexes de technétium à base de dioxime comme il est décrit dans le brevet européen EP-A-0268801. Ces complexes sont formés à partir de ligands difficiles à synthétiser.

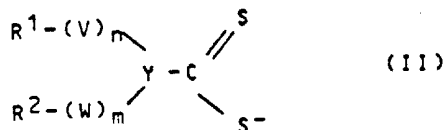
Aussi, des recherches ont été développées pour trouver d'autres produits radiopharmaceutiques à tropisme cardiaque présentant des propriétés satisfaisantes pour une utilisation comme produits de diagnostic ou de thérapie, en particulier pour la scintigraphie du myocarde.

La présente invention a précisément pour objet un produit radiopharmaceutique à tropisme cardiaque, qui comprend un complexe d'un métal de transition répondant à la formule :



dans laquelle M est un métal de transition et L<sup>1</sup> et L<sup>2</sup> qui peuvent être identiques ou différents, répondent à la formule :

25



30

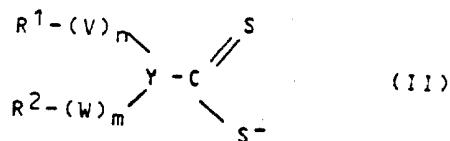
dans laquelle V et W qui peuvent être identiques ou différents, représentent O, S ou Se, n et m qui peuvent être identiques ou différents, sont égaux

à 0 ou à 1, Y représente N, P ou As, et R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> qui peuvent être identiques ou différents, représentent un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 10 atomes de carbone, non substitué ou substitué par des groupements -O-R<sup>3</sup>, OOC-R<sup>3</sup>, OCNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ou -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> dans lesquels R<sup>3</sup> est un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone et R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> qui peuvent être identiques ou différents, sont des atomes d'hydrogène ou des radicaux alkyle linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, ou dans laquelle R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> forment ensemble un cycle hydrocarboné contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes.

De préférence, Y représente P ou As lorsque n=m=0.

Selon un premier mode de réalisation de l'invention, M représente Tc, L<sup>1</sup> et L<sup>2</sup> sont identiques et répondent à la formule :

20

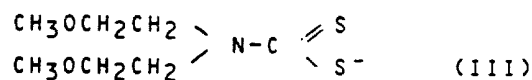


25

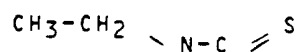
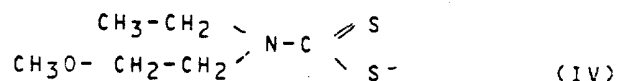
dans laquelle n=m=0 et Y représente N.

A titre d'exemple, L<sup>1</sup> et L<sup>2</sup> peuvent répondre aux formules suivantes :

30



35







dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $V$ ,  $W$ ,  $n$ ,  $m$  et  $Y$  ont la signification donnée ci-dessus,

5  $R^6$  est un ion de métal alcalin,  $H^+$  ou  $NH_4^+$ ,  
et  $p$  est égal à 0 ou est un nombre entier allant de 1 à 3.

Lorsque l'on met en oeuvre ce procédé en utilisant comme métal de transition du technétium, le composé oxygéné du métal de transition peut  
10 être du pertechnétate de métal alcalin ou d'ammonium. Dans le cas où le métal de transition est le rhénium, on peut utiliser un perrhénate de métal alcalin ou d'ammonium.

Dans la première étape du procédé, on  
15 prépare ainsi un premier complexe nitrure de technétium que l'on fait réagir ensuite avec le composé de formule (VII) pour échanger le premier et le deuxième ligands par ce composé.

Pour réaliser la réaction, on peut introduire aseptiquement le premier ligand et soit l'azote  
20 de métal alcalin ou d'ammonium, soit le ligand azoté, dans un récipient, puis ajouter la quantité requise de composé oxygéné de métal de transition, par exemple de pertechnétate de technétium  $^{99m}$ ,  
25 après avoir ajusté le pH à une valeur appropriée par addition d'acide ou de base. On peut ensuite effectuer la réaction à la température ambiante ou à une température supérieure allant de 50 à 100°C. La température et le pH utilisés dépendent  
30 en particulier du second ligand azoté. Généralement on opère entre pH 2 et 7.

Dans la première étape, on peut utiliser le premier et le second ligands sous la forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques  
35 et ajouter simplement ces solutions au composé

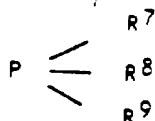
oxygéné du métal de transition.

Dans la deuxième étape, on fait réagir le produit obtenu dans la première étape avec le composé de formule (VII) en solution aqueuse, généralement à un pH supérieur à 7, par exemple dans un tampon carbonate-bicarbonate de sodium.

Dans cette deuxième étape, on peut aussi utiliser une solution alcoolique ou hydroalcoolique du composé (VII).

Le premier ligand qui permet d'obtenir la formation d'un complexe nitrure est un ligand organique à atome de phosphore donneur d'électrons choisi parmi les phosphines et les polyphosphines aliphatiques et aromatiques, substituées ou non substituées.

Les phosphines utilisables peuvent répondre, à la formule :



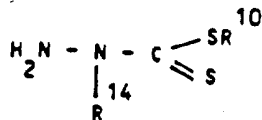
dans laquelle R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> et R<sup>9</sup> qui peuvent être identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical aryle, un radical alcoxy ou un radical alkyle ou aryle substitué par un groupement choisi parmi les radicaux amino, amido, cyano et sulfonate.

A titre d'exemple de phosphines de ce type, on peut citer la triphénylphosphine, la triphénylphosphine trisulfonée, la diéthylphénylphosphine, la triéthylphosphine, et la triméthylphosphine et la tris(cyanoéthyl-2)phosphine P(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CN)<sub>3</sub>.

Dans la première étape, on peut utiliser

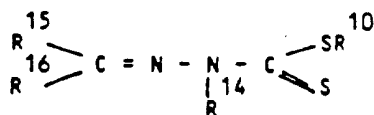
comme second réactif, soit un azoture de métal alcalin ou d'ammonium, par exemple de l'azoture de sodium, soit un ligand azoté comportant le motif  $\text{>N-N<}$  comme dans l'hydrazine et ses dérivés. On peut utiliser de nombreux ligands azotés de ce type. Généralement, on préfère utiliser comme ligand azoté, l'acide dithiocarbazique ou un dérivé de celui-ci.

Ainsi, le second ligand azoté peut être l'acide dithiocarbazique ou un dérivé de celui-ci répondant à la formule :



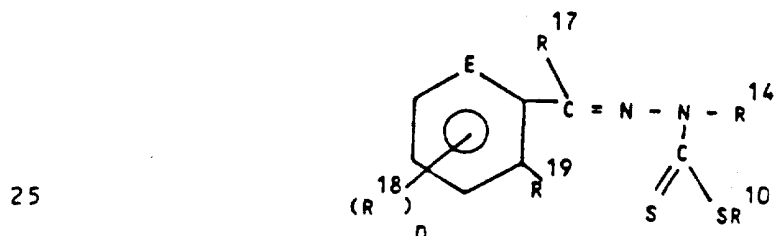
dans laquelle  $\text{R}^{10}$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle, et  $\text{R}^{14}$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical aryle, un radical alcoxy, un radical alkyle substitué par au moins un groupement choisi parmi les radicaux hydroxy, carboxy, amino, amido et mercapto, ou un radical aryle substitué par au moins un groupement choisi parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoxy, hydroxy, amino, mercapto et amino substitué par au moins un radical alkyle.

Il peut également être un produit de condensation obtenu par réaction de l'acide dithiocarbazique avec une cétone ou un aldéhyde aliphatique de formule  $\text{R}^{15}\text{-CO-R}^{16}$ . Dans ce cas, il répond à la formule :



dans laquelle  $R^{10}$  représente un atome d'hydrogène,  
 un radical alkyle ou un radical aryle ;  $R^{14}$  représen-  
 te un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un  
 radical aryle, un radical alcoxy, un radical alkyle  
 5 substitué par au moins un groupement choisi parmi  
 les radicaux hydroxy, carboxy, amino, amido et  
 mercapto, ou un radical aryle substitué par au  
 moins un groupement choisi parmi les atomes d'halogène  
 et les radicaux alcoxy, hydroxy, amino, mercapto  
 10 et amino substitué par au moins un radical alkyle ;  
 et  $R^{15}$  et  $R^{16}$  qui peuvent être identiques ou diffé-  
 rents représentent un atome d'hydrogène, un radical  
 alkyle ou un radical alkyle substitué par au moins  
 un groupement choisi parmi les radicaux hydroxy,  
 15 carboxy, amino, amido et mercapto.

Le dérivé d'acide dithiocarbazique utilisé  
 comme second ligand peut aussi être le produit  
 de condensation de l'acide dithiocarbazique avec  
 une cétone ou un aldéhyde aromatique. Dans ce cas,  
 20 le dérivé répond à la formule :

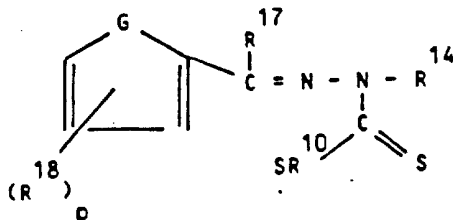


dans laquelle  $R^{10}$  représente un atome d'hydrogène,  
 un radical alkyle ou un radical aryle ;  $R^{14}$  représen-  
 te un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un  
 radical aryle, un radical alcoxy, un radical alkyle  
 30 substitué par au moins un groupement choisi parmi  
 les radicaux hydroxy, carboxy, amino, amido et  
 mercapto ou un radical aryle substitué par au moins  
 un groupement choisi parmi les atomes d'halogène  
 35 et les radicaux alcoxy, hydroxy, amino, mercapto

et amino substitué par au moins un radical alkyle ;  
 R<sup>17</sup> représente un atome d'hydrogène, un radical  
 alkyle, un radical alkyle substitué par au moins  
 un groupement choisi parmi les radicaux hydroxy,  
 5 carboxy, amino, amido et mercapto, R<sup>18</sup> représente  
 un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical  
 alcoxy, un radical amino, ou un radical amino substi-  
 tué par au moins un groupement alkyle, R<sup>19</sup> représente  
 un atome d'hydrogène, un radical hydroxy ou un  
 10 radical mercapto, E représente un atome de carbone  
 ou un atome d'azote, et n est un nombre entier  
 allant de 1 à 4, ou dans laquelle n est égal à  
 2 et les deux R<sup>18</sup> sont voisins et forment ensemble  
 un cycle aromatique.

15 On peut également utiliser comme second  
 ligand le produit obtenu par condensation de l'acide  
 dithiocarbazique avec une cétone comportant un  
 hétérocycle à 5 maillons. Dans ce cas, le second  
 ligand répond à la formule :

20



25

dans laquelle R<sup>10</sup> représente un atome d'hydrogène,  
 un radical alkyle ou un radical aryle ; R<sup>14</sup> représen-  
 te un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un  
 30 radical aryle, un radical alcoxy, un radical alkyle  
 substitué par au moins un groupement choisi parmi  
 les radicaux hydroxy, carboxy, amino, amido et  
 mercapto, ou un radical aryle substitué par au  
 moins un groupement choisi parmi les atomes d'halogène  
 35 et les radicaux alcoxy, hydroxy, amino, mercapto  
 et amino substitué par au moins un radical alkyle ;

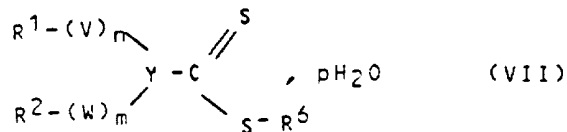
R<sup>17</sup> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical alkyle substitué par au moins un groupement choisi parmi les radicaux hydroxy, carboxy, amino, amido et mercapto, R<sup>18</sup> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoxy, un radical amino, ou un radical amino substitué par au moins un groupement alkyle, G est S ou O, et p est 1, 2 ou 3.

A titre d'exemple de seconds ligands azotés susceptibles d'être utilisés, on peut citer, le S-méthyl-bêta-N(2-hydroxyphényl)méthylène dithiocarbazate, le S-méthyl-dithiocarbazate, le S-méthyl-N-méthyl-dithiocarbazate, l'alpha-N-méthyl-S-méthyl-bêta-N-pyridylméthylène dithiocarbazate, et le alpha-N-méthyl-S-méthyl-bêta-N(2-hydroxyphényl)méthylène dithiocarbazate.

Lorsque le produit radiopharmaceutique de l'invention est destiné au diagnostic, il est généralement nécessaire de le préparer au moment de l'utilisation.

Aussi, l'invention a également pour objet une trousse pour la préparation d'un produit radiopharmaceutique à tropisme cardiaque, qui comprend :

- un premier flacon contenant une phosphine ;
- un second flacon contenant de l'azoture de sodium, de l'acide dithiocarbazique ou un dérivé de celui-ci, et,
- un troisième flacon contenant un composé répondant à la formule :





sées, on soumet à une lyophilisation dans un équipement classique des solutions obtenues dans les mêmes conditions que précédemment.

5 Les produits radiopharmaceutiques de l'invention peuvent être utilisés en particulier pour la scintigraphie du myocarde.

Dans ce cas, après préparation du complexe nitrure de technétium, on injecte celui-ci au patient à examiner, et on procède ensuite à un examen du  
10 coeur par scintigraphie.

Pour l'injection du produit, les quantités des différents ligands sont telles qu'elles correspondent sensiblement à la stoechiométrie des complexes à obtenir. La quantité finale injectée dépend  
15 en particulier des ligands utilisés et de leur toxicité.

Généralement, on obtient des résultats satisfaisants en utilisant des quantités totales de ligands allant de 0,05 à 0,40mg/kg de poids  
20 corporel.

La dose totale de métal de transition par exemple de technétium, se situe généralement dans la gamme de 185 à 740Mbq (5 à 20millicuries).

Après l'administration du complexe nitrure de métal de transition, on peut effectuer un examen satisfaisant dans un délai de 0,5 à 3h en obtenant  
25 un bon contraste, des images nettes et une bonne détection des lésions.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront mieux à la lecture des exemples suivants, donnés bien entendu à titre  
30 illustratif et non limitatif.

**Exemple 1** : Préparation du complexe nitrure-bis (N,N-diméthoxydiéthylldithiocarbamate)<sup>99m</sup>Tc(V) (TcNMEDC).

a) Préparation du produit intermédiaire.

Dans un flacon type pénicilline, on introduit 0,5ml d'une solution contenant  $0,8 \cdot 10^{-2}$  mol/l (1mg/ml) de S-méthyl N-méthyldithiocarbazate dans l'eau, puis 0,5ml d'une solution à  $2 \cdot 10^{-2}$  mol/l (10mg/ml) de triphénylphosphine trisulfonée dans l'eau et 0,1ml d'acide chlorhydrique 1N. On ajoute ensuite 0,5 à 5ml d'une solution de pertechnétate de sodium ( $Tc^{99m}$ ) et on effectue la réaction à 80°C pendant 30 minutes ou à 100°C pendant 15 minutes.

b) Préparation du complexe final.

Au contenu du flacon obtenu dans l'étape a), on ajoute 0,1ml de solution de NaOH 1N et 0,5ml d'une solution contenant 0,1mol/l de diméthoxyéthyl-dithiocarbamate de sodium (23mg/ml) dans un tampon carbonate-bicarbonate de sodium à 0,5 mol/l à pH 9,5.

On effectue la réaction pendant 30 minutes à la température ambiante.

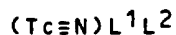
On obtient ainsi le complexe nitruro  $TcNMEDC$ , soit le complexe de formule  $(Tc \equiv N)L^1L^2$  avec  $L^1$  et  $L^2$  représentant le composé de formule (III).

**Exemple 2 :** Préparation du complexe nitruro-bis(N-éthyl, N-(2-méthoxyéthyl)dithiocarbamate)  $^{99m}Tc(V)$  ( $TcNEMEC$ ).

On suit le même mode opératoire que dans l'exemple 1 pour préparer le produit intermédiaire à partir de S-méthyl N-méthyldithiocarbazate et de triphénylphosphine trisulfonée. On prépare ensuite le produit final en suivant le même mode opératoire que dans l'exemple 1 mais en utilisant 0,5ml d'une solution à 0,1mol/l de N-éthyl,

N-(2-méthoxyéthyl)dithiocarbamate de sodium (20mg/ml) à la place du diméthoxyéthyl dithiocarbamate de sodium de l'exemple 1.

On obtient ainsi le complexe nitruro-bis(N-éthyl,N-(2-méthoxyéthyl)dithiocarbamate)<sup>99m</sup>Tc(V),  
5 c'est-à-dire le produit de formule :



avec L<sup>1</sup> et L<sup>2</sup> représentant le composé de formule (IV).

10 **Exemple 3** : Préparation du complexe nitruro-bis(N-éthyl,N-(3-méthoxypropyl)dithiocarbamate)<sup>99m</sup>Tc(V)- (TcNEMPC).

On suit le même mode opératoire que dans les exemples 1 et 2 pour préparer ce complexe à partir du produit intermédiaire obtenu dans l'étape a) de l'exemple 1 en utilisant comme réactif dans l'étape b) 0,5ml d'une solution à 0,1mol/l de N-éthyl,N(3-méthoxypropyl)dithiocarbamate de sodium (22mg/ml).

20 On obtient ainsi le complexe nitruro TcNEMPC, soit le complexe de formule  $(Tc \equiv N)L^1L^2$  avec L<sup>1</sup> et L<sup>2</sup> représentant le composé de formule (VI).

25 **Exemple 4** : Préparation du complexe nitruro-bis(N-éthyl,N-(2-éthoxyéthyl)dithiocarbamate)<sup>99m</sup>Tc(V) (TcNEEDC).

On suit le même mode opératoire que dans l'exemple 1 pour préparer le produit intermédiaire et le produit final, sauf que l'on utilise, comme réactif pour la préparation du produit final 0,5ml d'une solution à 0,1mol/l de N-éthyl, N(2-éthoxyéthyl)dithiocarbamate de sodium (22mg/ml).

30 On obtient ainsi le complexe nitruro TcNEEDC, soit le complexe de formule  $(Tc \equiv N)L^1L^2$

avec L<sup>1</sup> et L<sup>2</sup> représentant le composé de formule (V).

Exemple 5.

5 On teste les propriétés biologiques des complexes obtenus dans les exemples précédents en déterminant la captation du myocarde chez des chiens pesant entre 10 et 15kg.

10 Dans ce cas, on injecte aux chiens anesthésiés avec du pentobarbital de sodium et gardés sous ventilation, une dose correspondant à 2 $\mu$ mol/kg de masse corporelle de complexe de technétium myotrope, ce qui correspond à une dose de rayonnements de 2 à 5mCi.

15 La captation du myocarde et des organes environnants (poumons, foie) est déterminée par acquisition à la gamma caméra avec enregistrement des données entre le moment de l'injection et une heure après celle-ci. Tous les complexes essayés montrent une bonne captation cardiaque et une captation pulmonaire faible ou nulle.

20 Les rapports organe cible/bruits de fond (coeur/poumons) sont donc très favorables.

Exemple 6 : Préparation du complexe nitruro-bis(N-méthoxy, N-méthylthiocarbamate)<sup>99m</sup>Tc(TcNMEMC).

25 a) Préparation du produit intermédiaire.

On suit le même mode opératoire que dans l'exemple 1 pour préparer un produit intermédiaire en utilisant les mêmes réactifs et les mêmes conditions de réaction.

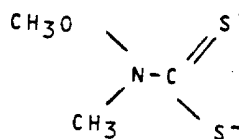
30 b) Préparation du complexe final.

Au contenu du flacon obtenu dans l'étape a), on ajoute 0,1ml de solution de NaOH 1N et 0,5ml d'une solution contenant 0,13mol/l de N-méthoxy, N-méthylthiocarbamate de sodium (20mg/ml) dans un tampon carbonate-bicarbonate de sodium à 0,5mol/l

à pH 9,5.

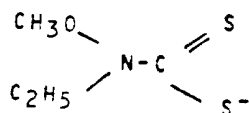
On effectue la réaction pendant 30 minutes à la température ambiante.

On obtient ainsi le complexe TcNMEMC, soit le complexe de formule  $(Tc=N)L^1L^2$  avec  $L^1$  et  $L^2$  représentant :



**Exemple 7** : Préparation du complexe nitruro-bis(N-méthoxy, N-éthylthiocarbamate) $^{99m}\text{Tc}(\text{V})$  (TcNMEEC).

On suit le même mode opératoire que dans l'exemple 6 pour préparer ce complexe de technétium à partir du même produit intermédiaire en utilisant pour la préparation du produit final 0,5ml d'une solution à 0,12mol/l de N-méthoxy, N-éthylthiocarbamate de sodium (20mg/ml). On obtient ainsi le complexe TcNMEEC, soit le complexe de formule  $(Tc\equiv N)L^1L^2$  avec  $L^1$  et  $L^2$  représentant la formule :

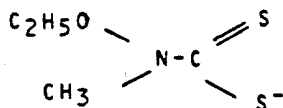


**Exemple 8** : Préparation du complexe nitruro-bis(N-éthoxy, N-méthylthiocarbamate) $^{99m}\text{Tc}(\text{V})$  (TcNETMC).

Dans cet exemple, on suit le même mode opératoire que dans l'exemple 6, sauf que l'on utilise comme réactif pour la préparation du produit final, 0,5ml d'une solution à 0,12mol/l de N-éthoxy,

N-méthyldithiocarbamate de sodium (20mg/ml).

On obtient ainsi le complexe de technétium de formule  $(Tc=N)L^1L^2$  avec  $L^1$  et  $L^2$  représentant la formule :



5

10

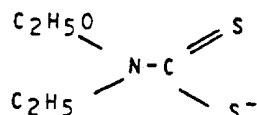
**Exemple 9 :** Préparation du complexe nitruro-bis (N-éthoxy, N-éthyldithiocarbamate) $^{99m}Tc(V)$  (TcNETEC).

On suit le même mode opératoire que dans l'exemple 6 pour préparer ce complexe de technétium en utilisant comme réactif dans la deuxième étape 0,5ml d'une solution contenant 0,11mol/l de N-éthoxy, N-éthyldithiocarbamate de sodium (20mg/ml).

15

On obtient ainsi le complexe de formule  $(Tc=N)L^1L^2$  avec  $L^1$  et  $L^2$  représentant la formule :

20



25

**Exemples 10 à 12.**

30

Dans ces exemples, on teste les propriétés des complexes obtenus dans les exemples 6 à 9, en déterminant leur biodistribution chez des rats mâles de la race Sprague Dawley, pesant  $200 \pm 20g$ .

35

Dans ce cas, on injecte aux rats, anesthésiés avec du pentobarbital de sodium, une dose correspondant à  $15\mu mol/kg$  de masse corporelle de ligand myotrope, ce qui correspond à une dose de rayonnement de 1 à  $2,5\mu Ci$ .

5 minutes, 30 minutes, ou 60 minutes

après l'injection du produit, on sacrifie les rats, on prélève leurs organes et on détermine la radioactivité présente dans chacun des organes.

5 Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau qui suit, et exprimés en pourcentage de la radioactivité injectée retrouvée dans l'organe, après prélèvement et comptage.

10 Les valeurs données dans chaque case du tableau représentent la valeur moyenne et les deux valeurs extrêmes.

Au vu de ce tableau, on constate que ces complexes présentent un bon tropisme cardiaque.

T A B L E A U

L <sub>1</sub> = L <sub>2</sub> Temps entre injection I.V. et sacrifi- ce organes entiers	EX. 6 (TCNMEIC) CH <sub>3</sub> -O-NCS <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>			EX. 7 (TCNMEIC) CH <sub>3</sub> -O-NCS <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		
	5 min	30 min	60 min	5 min	30 min	60 min
Foie	24,2 16,1-29,3	27,5 20-29,2	22,7 20,5-24,2	22,8 20,1-23,5	21,2 20,0-24,0	23,0 21-25
Reins	5,8	3,9	5,4	6,0	6,7	8,7
Poumons	5,0-6,5 4,8 4,7-4,9	3,1-4,5 6,2 5,7-6,5	4,2-5,9 7,8 7,0-8,2	5,8-6,2 4,4 4,0-4,8	6,5-7,0 3,7 3,2-3,9	7,5-9,1 2,5 2,1-3,0
Cerveau	0,46 0,36-0,59	0,18 0,15-0,20	0,17 0,16-0,20	0,40 0,40-0,40	0,23 0,21-0,25	0,16 0,15-0,1
Coeur	2,2 1,9-2,5	0,80 0,6-0,9	0,20 0,2-0,2	1,5 1,4-1,7	0,80 0,75-0,83	0,50 0,48-0,5
Sang total	2,4-2,4	4,5 4,2-4,9	7,8 6,8-8,5	7,2 7,0-7,5	6,1 5,8-6,9	6,0 5,7-6,5

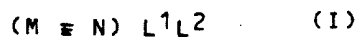
TABLEAU (suite)

L <sub>1</sub> = L <sub>2</sub>	EX. 8 (TCNETMC) C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -O- $\begin{matrix} \text{Cl} \\ \text{Cl} \end{matrix}$ -N-CS <sub>2</sub>			EX. 9 (TCNETC) C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -O- $\begin{matrix} \text{N} \\ \text{N-CS}_2 \end{matrix}$		
	5 min	30 min	60 min	5 min	30 min	60 min
Temps entire injection I.V. et sacrifi- ce						
organes entiers						
Foie	18,7	22,1	29,4	21,5	29,4	28,9
Reins	17,5-19,1	19,5-23,0	26,1-32,0	16,1-27,2	27,5-30,2	28,0-29,5
	5,5	4,0	4,3	6,1	5,7	5,4
	5,0-5,9	3,8-4,3	4,0-4,5	5,5-7,4	5,0-6,0	4,9-5,7
Poumons	5,3	9,0	6,5	4,9	2,4	1,6
	5,0-5,8	8,4-9,7	6,1-6,9	4,8-5,1	2,1-2,8	1,4-1,8
Cerveau	0,65	0,18	0,18	0,65	0,34	0,20
	0,62-0,69	0,15-0,20	0,15-0,20	0,54-0,75	0,30-0,40	0,20-0,21
Coeur	1,70	0,81	0,41	2,70	2,26	1,91
	1,60-1,80	0,80-0,82	0,40-0,42	2,32-3,08	2,1-2,5	1,85-2,01
Sang total	4,2	3,6	2,4	2,1	2,2	2,3
	3,9-4,4	3,5-3,7	2,3-2,5	1,8-3,0	2,0-2,2	2,0-2,5

REVENDICATIONS

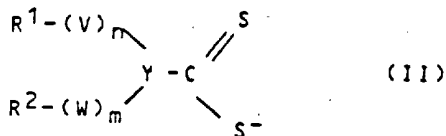
1. Produit radiopharmaceutique à tropisme cardiaque, caractérisé en ce qu'il comprend un complexe d'un métal de transition répondant à la formule :

5



dans laquelle M est un métal de transition et L<sup>1</sup> et L<sup>2</sup> qui peuvent être identiques ou différents, répondent à la formule :

10



15

dans laquelle V et W qui peuvent être identiques ou différents, représentent O, S ou Se, n et m qui peuvent être identiques ou différents, sont égaux à 0 ou à 1, Y représente N, P ou As, et R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> qui peuvent être identiques ou différents, représentent un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 10 atomes de carbone, non substitué ou substitué par des groupements -O-R<sup>3</sup>, OOC-R<sup>3</sup>, OCNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ou -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> dans lesquels R<sup>3</sup> est un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone et R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> qui peuvent être identiques ou différents, sont des atomes d'hydrogène ou des radicaux alkyle linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, ou dans laquelle R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> forment ensemble un cycle hydrocarboné contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes.

20

25

30

2. Produit radiopharmaceutique selon la



5. Produit radiopharmaceutique selon la revendication 4, caractérisé en ce que le complexe de métal de transition répond à la formule :



dans laquelle M est un métal de transition et L<sup>1</sup> et L<sup>2</sup> répondent à la formule :



15 dans laquelle R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> ont la signification donnée dans la revendication 1.

6. Produit radiopharmaceutique selon la revendication 5, caractérisé en ce que R<sup>1</sup> représente CH<sub>3</sub> et R<sup>2</sup> représente CH<sub>3</sub>- ou CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-.

20 7. Produit radiopharmaceutique selon la revendication 5, caractérisé en ce que R<sup>1</sup> représente CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>- et R<sup>2</sup> représente CH<sub>3</sub>- ou CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-.

8. Produit radiopharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 et 4 à 7, caractérisé en ce que M représente un isotope du technétium ou du rhénium.

25 9. Produit radiopharmaceutique selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'isotope de technétium est Tc 99m.

30 10. Produit radiopharmaceutique selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'isotope de rhénium est Re-186 ou Re-188.

11. Procédé de préparation d'un produit radiopharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

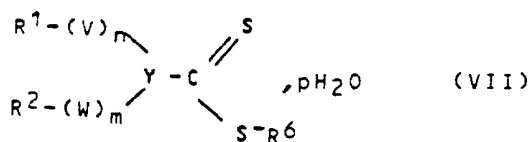
35

1°) faire réagir un composé oxygéné d'un métal de transition M avec :

a) un premier ligand choisi dans le groupe des phosphines et polyphosphines aliphatiques et aromatiques, substituées ou non substituées, et

b/ un second réactif choisi parmi les azotures de métal alcalin et d'ammonium et les ligands azotés comportant un motif  $\text{>N-N<}$  dans lesquels les N sont reliés à des atomes d'hydrogène et/ou à des groupements organiques monovalents par l'intermédiaire d'un atome de carbone, ou dans lequel l'un des N est relié à l'atome de carbone d'un groupe organique bivalent par l'intermédiaire d'une double liaison et l'autre N est relié à des atomes d'hydrogène et/ou à des groupements organiques monovalents par l'intermédiaire d'un atome de carbone, et

2°) faire réagir le produit intermédiaire obtenu dans la première étape avec un composé répondant à la formule :



dans laquelle  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , V, W, n, m et Y ont la signification donnée dans la revendication 1,  $\text{R}^6$  est un ion de métal alcalin,  $\text{H}^+$  ou  $\text{NH}_4^+$ , et p est égal à 0 ou est un nombre entier allant de 1 à 3.

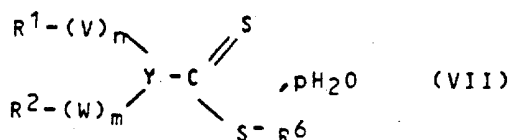
12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que le composé oxygéné du métal de transition est un pertechnétate de métal alcalin ou d'ammonium.

5 13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 et 12, caractérisé en ce que le premier ligand est la triphénylphosphine trisulfonée.

10 14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 13, caractérisé en ce que le second réactif est le S-méthyl-N-méthyl-dithiocarbamate.

15 15. Trousse pour la préparation d'un produit radiopharmaceutique à tropisme cardiaque, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- un premier flacon contenant une phosphine ;
- un second flacon contenant de l'azoture de sodium, de l'acide dithiocarbamique ou un dérivé de celui-ci, et,
- un troisième flacon contenant un composé répondant à la formule :



25

30 dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $V$ ,  $W$ ,  $n$ ,  $m$  et  $Y$  ont la signification donnée dans la revendication 1,  $R^6$  est un ion de métal alcalin,  $H^+$  ou  $NH_4^+$ , et  $p$  est égal à 0 ou est un nombre entier allant de 1 à 3.