



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2257315 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 51/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.03.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.10.23
(86)	European Application Nr.	09716528.6
(86)	European Filing Date	2009.02.27
(87)	The European Application's Publication Date	2010.12.08
(30)	Priority	2008.02.29, US, 67593 P
(84)	Designated Contracting States:	AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; TR
(73)	Proprietor	Lantheus Medical Imaging, Inc., 331 Treble Cove Road, North Billerica, MA 01862, USA
(72)	Inventor	ROBINSON, Simon, P., 22 Kettell Plain Road, StowMA 01775, USA CASEBIER, David, S., 331 Treble Cove Road, North BillericaMA 01862, USA YU, Ming, 360 Littleton Road, ChelmsfordMA 01824, USA KAGAN, Mikhail, 709 Wellman Avenue, North ChelmsfordMA 01863, USA LAZEWATSKY, Joel, 32 Woodland Road, NewtonMA 02166, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoff sveien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	CONTRAST AGENTS FOR APPLICATIONS INCLUDING PERFUSION IMAGING
------	-------	---

(56)	References Cited:	US-A1- 2005 244 332 US-A1- 2007 036 716 US-A1- 2007 082 879 US-A1- 2003 124 054 US-A1- 2005 191 238 YALAMANCHILI ET AL: "Mechanism of uptake and retention of F-18 BMS-747158-02 in cardiomyocytes: A novel PET myocardial imaging agent", JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY, MOSBY, ST. LOUIS, MO, US, vol. 14, no. 6, 22 October 2007 (2007-10-22), pages 782-788, XP022471972, ISSN: 1071-3581, DOI: 10.1016/J.NUCLCARD.2007.07.009 YU ET AL: "BMS-747158-02: A novel PET myocardial perfusion imaging agent", JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY, MOSBY, ST. LOUIS, MO, US, vol. 14, no. 6, 22 October 2007 (2007-10-22), pages 789-798, XP022471973, ISSN: 1071-3581, DOI: 10.1016/J.NUCLCARD.2007.07.008 PIKE ET AL: "PET radiotracers: crossing the blood-brain barrier and surviving metabolism", TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER, HAYWARTH, GB, vol. 30, no. 8, 1 August 2009 (2009-08-01) , pages 431-440, XP026421503, ISSN: 0165-6147 [retrieved on 2009-07-16]
------	----------------------	--

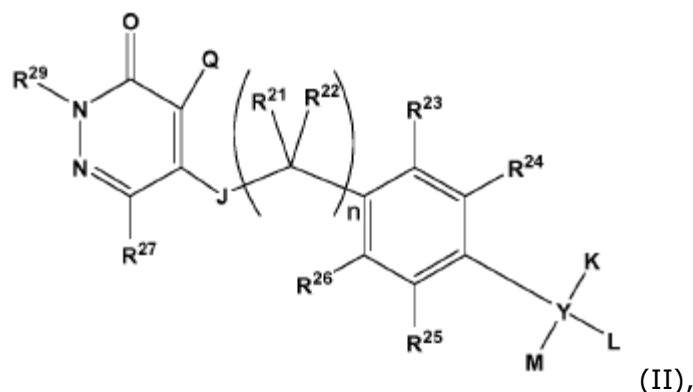
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Krav

1. Fremgangsmåte for avbildning av minst en del av hjernen eller minst en del av sentralnervesystemet hos et menneske, omfattende:

å administrere til et individ et kontrastmiddel som har strukturen

5



hvor:

J er valgt fra $N(R^{27})$, S, O, $C(=O)$, $C(=O)O$, $NHCH_2CH_2O$, en binding eller $C(=O)N(R^{27})$;

10 K og L, når de er til stede, er uavhengig valgt fra hydrogen, alkoksyalkyl, alkyloksi, aryl, alkyl, heteroaryl og en avbildningsdel, hvor hver eventuelt er substituert;

M er valgt fra alkoksyalkyl og alkyloksi, hver av dem som eventuelt er substituert, eller

15 L og M, sammen med atomet som de er bundet til, danner en ring, eventuelt substituert;

Q er halogen eller halogenalkyl;

n er 0, 1, 2 eller 3;

20 R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} og R^{27} er uavhengig valgt fra hydrogen, alkyl, eventuelt substituert og en avbildningsdel;

R^{29} er alkyl, eventuelt substituert; og

Y er valgt fra karbon, og oksygen forutsatt at når Y er oksygen, K og L er fraværende og M er alkoksyalkyl eventuelt substituert,

25 hvor minst en avbildningsdel er til stede i formel (II); og hvor nevnte valgfrie substituent er valgt fra en eller flere av følgende: alkyl, alkenyl, cykloalkyl, alkylaryl, alkylkarbonyl, aryl, arylalkyl, alkylarylalkyl, alkoksi, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, heteroalkyl, heterocyklyl, heterocyklylalkyl, amino, tiol, -OH,

fosfat, $-\text{CO}_2\text{H}$, $=\text{O}$, halogen, trifluormetyl, nitro, cyano, ester, aldehyd, amid, keto, azid, sulfhydryl, imino, fosfonat, fosfinat, karbonyl, karboksyl, silyl, eter, alkyltio, sulfonyl, sulfonamid eller en avbildningsdel;

eventuelt, hvor K og L, når de er til stede, uavhengig er valgt fra hydrogen,

5 alkoksyalkyl, alkylloxy, aryl, heteroaryl og en avbildningsdel, hvor hver av disse eventuelt er substituert; eller,

eventuelt hvor J er O og R^{29} er $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl; eller,

eventuelt hvor R^{29} er *tert*-butyl; eller,

eventuelt hvor K, L eller M er alkoksyalkyl, eventuelt substituert med en

10 avbildningsdel; eller,

eventuelt hvor M er alkoksyalkyl, eventuelt substituert med en avbildningsdel; og

skanning av individet ved hjelp av diagnostisk avbildning for å produsere et bilde av minst en del av hjernen eller i det minste en del av sentralnervesystemet.

15 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for avbildning av

a. minst en del av det sentralnervesystemet (CNS) eller

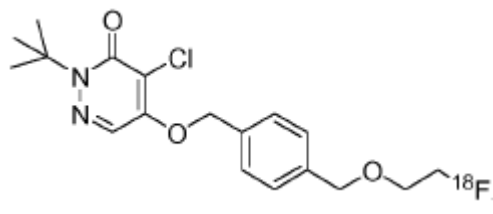
b. perfusjon i hjernen

i individet, omfattende:

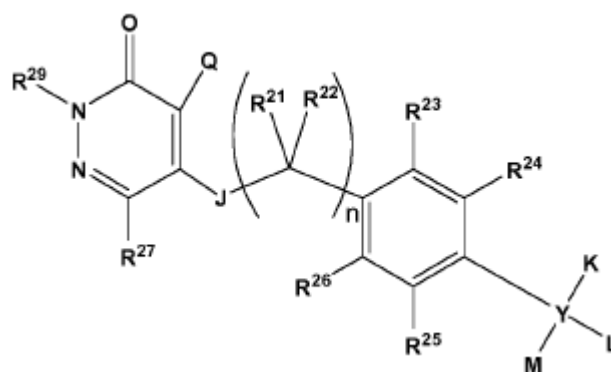
20 å administrere til individet et kontrastmiddel ifølge krav 1; og
skanning av individet ved hjelp av diagnostisk avbildning for å produsere et bilde av minst en del av henholdsvis (a) CNS eller (b) hjernen.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor kontrastmidlet er:

25



4. Kontrastmiddel som har strukturen



(II),

for anvendelse i en fremgangsmåte for avbildning av minst en del av en kreft hvor
 nevnte fremgangsmåte omfatter administrasjon til et menneske av nevnte
 5 kontrastmiddel og skanning av individet ved anvendelse av diagnostisk avbildning
 for å produsere et bilde av minst en del av kreften, og hvor:

J er valgt fra $N(R^{27})$, S, O, $C(=O)$, $C(=O)O$, $NHCH_2CH_2O$, en binding eller
 $C(=O)N(R^{27})$;

10 K og L, når de er til stede, er uavhengig valgt fra hydrogen, alkoksyalkyl,
 alkyl, aroksy, aryl, alkyl, heteroaryl og en avbildningsdel, hvor hver eventuelt
 er substituert;

M er valgt fra hydrogen, alkoksyalkyl, alkyl, aroksy, aryl, alkyl, heteroaryl og
 en avbildningsdel, hver av dem eventuelt er substituert, eller

15 L og M, sammen med atomet som de er bundet til, danner en ring,
 eventuelt substituert;

Q er halogen eller halogenalkyl;

n er 0, 1, 2 eller 3;

R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} og R^{27} er uavhengig valgt fra hydrogen, alkyl,
 eventuelt substituert og en avbildningsdel;

20 R^{29} er alkyl, eventuelt substituert; og

Y er valgt fra en binding, karbon, og oksygen forutsatt at når Y er en
 binding, K og L er fraværende og M er valgt fra aryl og heteroaryl, er hver
 av dem eventuelt substituert; og forutsatt at når Y er oksygen, K og L er
 fraværende og M er valgt fra hydrogen, alkoksyalkyl, aryl, alkyl og
 25 heteroaryl, er hver av dem eventuelt substituert,

hvor minst en avbildningsdel er til stede i formel (II); og hvor nevnte valgfrie
 substituent er valgt fra en eller flere av følgende: alkyl, alkenyl, sykloalkyl,
 alkylaryl, alkylkarbonyl, aryl, arylalkyl, alkylarylalkyl, alkoksy, alkoksylalkyl,

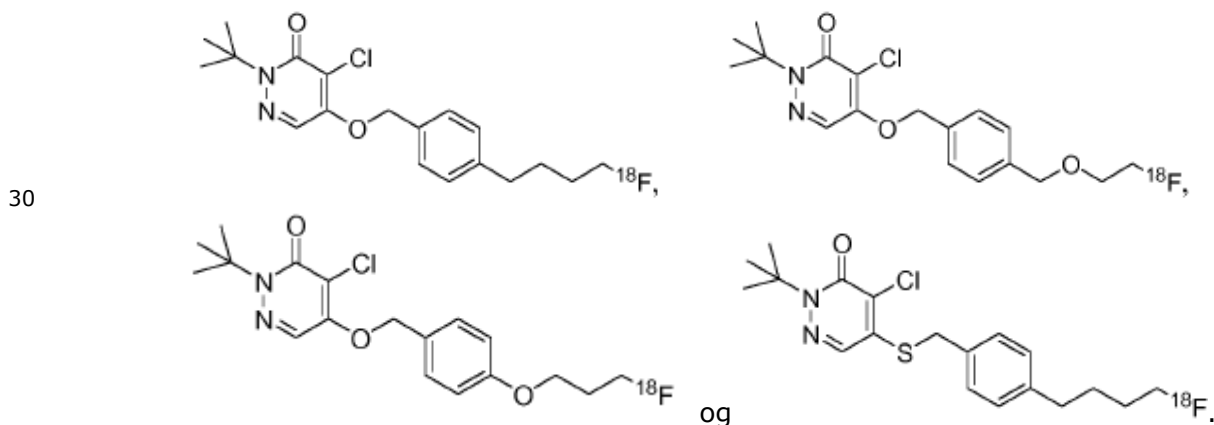
alkoksykarbonyl, heteroalkyl, heterocyklyl, heterocyklylalkyl, amino, tiol, -OH, fosfat, -CO₂H, =O, halogen, trifluormetyl, nitro, cyano, ester, aldehyd, amid, keto, azid, sulfhydryl, imino, fosfonat, fosfinat, karbonyl, karboksyl, silyl, eter, alkyltio, sulfonyl, sulfonamid eller en avbildningsdel;

- 5 eventuelt, hvor K og L, når de er til stede, uafhængig er valgt fra hydrogen, alkoksyalkyl, alkylloxy, aryl, heteroaryl og en avbildningsdel, hvor hver av disse eventuelt er substitueret; eller, eventuelt, hvor M er valgt fra hydrogen, alkoksyalkyl, alkylloxy, aryl, heteroaryl og en avbildningsdel, hver av dem eventuelt er substitueret; eller eventuelt hvor L og M
10 sammen med atomet de er bundet til, danner en tre- eller fireleddet karbocyklisk ring, eventuelt substitueret; eller, eventuelt hvor J er valgt fra N(R²⁷), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, en binding og C(=O)N(R²⁷),; eller eventuelt hvor J er O og R²⁹ er C₁-C₆-alkyl; eller, eventuelt hvor R²⁹ er *tert*-butyl; eller,
15 eventuelt hvor K, L eller M uafhængig er alkoxyalkyl, alkylloxy, aryl eller heteroaryl, eventuelt substitueret med en avbildningsdel; eller eventuelt hvor K, L eller M er alkoksyalkyl, eventuelt substitueret med en avbildningsdel; eller, eventuelt hvor M er alkoksyalkyl, eventuelt substitueret med en avbildningsdel.

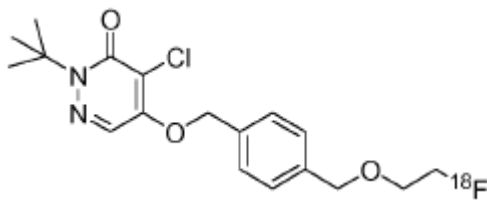
5. Kontrastmiddel for anvendelse ifølge krav 4, hvor kreften er (i) en primær tumor eller neoplasi, eller (ii) en metastatisk vekst.
20

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller krav 2 eller et kontrastmiddel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4-5, hvor avbildningsdelen er en radioisotop for nukleærmedisinsk avbildning, eventuelt ¹¹C, ¹³N, ¹⁸F, ¹²³I eller ¹²⁵I,
25 og eventuelt ¹⁸F.

7. Kontrastmiddel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4-6, hvor kontrastmidlet er valgt fra følgende gruppe:



8. Kontrastmiddel for anvendelse ifølge krav 7, hvor kontrastmidlet er:



5 9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor
avbildningen er av minst en del av sentralnervesystemet, og hvor individet har eller
er i fare for å få en CNS-forstyrrelse eller -tilstand.

10 10. Kontrastmiddel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 8,
hvor individet har eller er i fare for å ha kreft.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, eller kontrastmiddel for anvendelse
ifølge et hvilket som helst av kravene 4-6, hvor alkyl er C₁₋₆-alkyl, eventuelt
substituert.

15

12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, 6, 9 og 11 eller
kontrastmiddel for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4-8, 10 og 11,
hvor individet ellers er fritt for indikasjoner for myocardial perfusionsavbildning.

20 13. Kontrastmiddel ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 for anvendelse ved
avbildning av minst en del av hjernen eller i det minste en del av
sentralnervesystemet, omfattende administrasjon til et individ av nevnte
kontrastmiddel og skanning av individet ved anvendelse av diagnostisk avbildning
for å produsere et bilde av minst en del av hjernen eller et bilde av minst en del av
25 sentralnervesystemet hvor bildet anvendes i diagnosen av et menneske eller for å
bestemme stadiet av en sykdom, og eventuelt hvor avbildningen omfatter
fremgangsmåten definert i et hvilket som helst av kravene 1, 2, 3, 6, 9, 11 og 12.

30 14. Kontrastmiddel til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4-8 og
10-12, hvor bildet anvendes i diagnosen av et menneske eller for å bestemme
stadiet av en sykdom.

35 15. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i avbildning av hjernen,
omfattende et kontrastmiddel ifølge krav 3, eller et farmasøytisk akseptabelt salt
derav, og en eller flere farmasøytisk akseptable bærere, tilsetningsstoffer og/eller

fortynningsmidler, hvor bildet anvendes i diagnosen av et menneske eller for å bestemme stadiet av en sykdom og eventuelt hvor avbildningen omfatter fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, 6, 9, 11 og 12.

- 5 16. Anvendelse av et kontrastmiddel ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 for fremstilling av et medikament for avbildning av hjernen, hvori bildet anvendes i diagnose av et menneske eller for å bestemme stadiet av en sykdom og eventuelt hvor avbildningen omfatter fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, 6, 9, 11 og 12.

10

17. Anvendelse av et kontrastmiddel ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 for fremstilling av et medikament for avbildning av sentralnervesystemet, hvor bildet anvendes i diagnosen av et menneske eller for å bestemme stadiet av en sykdom og eventuelt hvor avbildningen omfatter fremgangsmåten ifølge et hvilket
15 som helst av kravene 1 til 3, 6, 9, 11 og 12.

18. Anvendelse av et kontrastmiddel ifølge et hvilket som helst av kravene 4-8 for fremstilling av et medikament for avbildning av kreft, hvor bildet anvendes i diagnosen av et menneske eller for å bestemme kreftstadiet og eventuelt hvor
20 avbildningen omfatter fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 4-8, 10, 11 og 12.