



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2753605 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 233/44 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)
A61K 49/06 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)
C07C 217/70 (2006.01)
C07C 257/14 (2006.01)
C07C 279/04 (2006.01)
C07C 279/06 (2006.01)
C07C 279/08 (2006.01)
C07C 279/12 (2006.01)
C07C 279/14 (2006.01)
C07C 281/18 (2006.01)
C07D 209/14 (2006.01)
C07D 233/46 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.09.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.03.27
(86)	European Application Nr.	12829763.7
(86)	European Filing Date	2012.09.07
(87)	The European Application's Publication Date	2014.07.16
(30)	Priority	2011.09.09, US, 201161533133 P 2012.06.06, US, 201261656489 P 2012.06.06, US, 201261656492 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; 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 ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Lantheus Medical Imaging, Inc., 331 Treble Cove Road, North Billerica, MA 01862, USA
(72)	Inventor	RADEKE, Heike, S., 15 Seaver Farm Lane, South Grafton, MA 01560, USA CESATI, Richard, R., 63 Nashua Road, Pepperell, MA 01463, USA PUROHIT, Ajay, 33 Country Village Lane, Sudbury, MA 01776-1638, USA HARRIS, Thomas, D., 56 Zion Hill Road, Salem, NH 03079, USA ROBINSON, Simon, P., 22 Kettell Plain Road, Stow, MA 01775, USA YU, Ming, 360 Littleton Road, Chelmsford, MA 01824, USA CASEBIER, David, S., 161 Ember Lane, Carlisle, MA 01741, USA HU, Carol, Hui, 209 Riverwoods Drive, New Hope, PA 18938, USA BROEKEMA, Matthias, 209 Riverwoods Drive, New Hope, PA 18938, USA ONTHANK, David, C., 21 Kirk Farm Road, Groton, MA 01450, USA

(74) Agent or Attorney OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

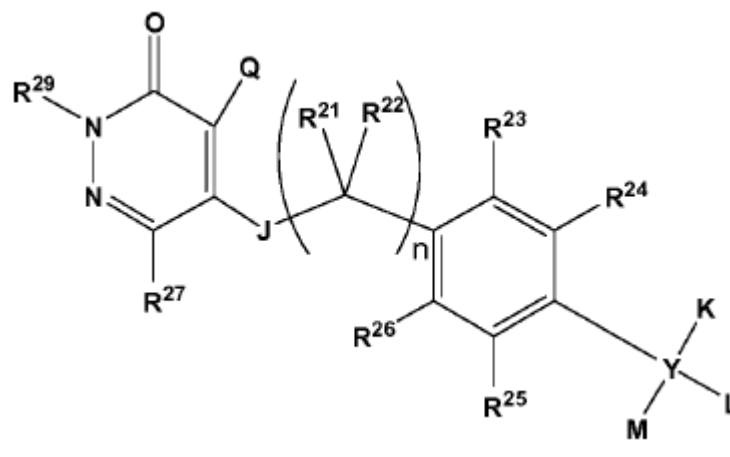
(54) Title **COMPOSITIONS, METHODS, AND SYSTEMS FOR THE SYNTHESIS AND USE OF IMAGING AGENTS**

(56) References
Cited: WO-A1-00/09115
WO-A2-2011/097649
US-A1- 2006 127 309
WO-A2-2008/083056
WO-A2-2011/143360
RAFFEL, D.V. ET AL.: 'Radiolabeled phenethylguanidines: Novel Imaging Agents for cardiac Sympathetic Neurons and Adrenergic Tumors.' J. MED. CHEM. vol. 50, no. 9, 2007, pages 2078 - 2088, XP002506339

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/>

Patentkrav

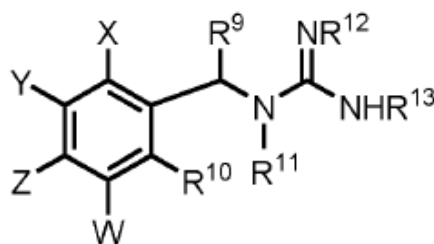
1. Første avbildningsmiddel som har strukturen:



hvor

- 5 J er O;
 Q er halo eller haloalkyl;
 n er 0, 1, 2 eller 3;
 R²¹, R²² og R²⁷ er uavhengig valgt fra hydrogen, C₁-C₆ alkyl eventuelt
 substituert med en avbildningsdel, og en avbildningsdel;
 10 R²³, R²⁴, R²⁵ og R²⁶ er uavhengig valgt fra hydrogen, halogen, hydroksyl,
 alkyloksy, C₁-C₆ alkyl eventuelt substituert med en avbildningsdel og en
 avbildningsdel; R²⁹ er C₁-C₆ alkyl eventuelt substituert med en avbildningsdel;
 Y er karbon;
 K og L er hydrogen; og
 15 M er valgt fra gruppen bestående av alkoksyalkyl eventuelt substituert med
 en avbildningsdel, alkyloksy eventuelt substituert med en avbildningsdel, aryl
 eventuelt substituert med en avbildningsdel, C₁-C₆ alkyl eventuelt substituert en
 avbildningsdel, heteroaryl eventuelt substituert med en avbildningsdel, og en
 avbildningsdel; forutsatt at minst en avbildningsdel er til stede, eller et salt derav;
 20 eller / og

andre avbildningsmiddel som har strukturen:



hvor

R^9 og R^{10} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, $-OR^{11}$, F, Cl, Br, I, $-CF_3$, alkyl(C_1-C_4) og avbildningsdel (I_m);

R^{11} , R^{12} og R^{13} er valgt fra gruppen bestående av H, alkyl og aryl; og

W og X er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, $-OR_4$, $-N(R^{11})_2$, F, Cl, Br, $-CF_3$, I_m , aryl og heteroaryl;

hvor i A) Y og Z uavhengig er valgt fra gruppen bestående av $-CH-$, $-CH_2-$, $-O-$, $-N-$, $-NR^{11}-$ og $-CH=CH-$ når en koblingsgruppe Q mellom Y og Z er til stede eller fraværende, hvor Q er valgt fra gruppen bestående av $-CH-$, $-CH_2-$, $-CR^{11}-$, $-N-$, $-NH-$, $NR^{11}-$, $-O-$ og $-S-$, eller

B) Y og Z er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, $-OR_4$, $N(R^{11})_2$, F, Cl, Br, $-CF_3$, I_m , aryl og heteroaryl når kobling av gruppe Q er fraværende;

hvor I_m er valgt fra gruppen bestående av ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I og ^{131}I , og er til stede i enten W-Z eller R^9-R^{13} ; eller et salt derav,

til anvendelse i en fremgangsmåte for å bestemme perfusjons- og innerveringsfeilpassing i en del av et humant individ, hvor fremgangsmåten omfatter:

administrasjon til individet av et første avbildningsmiddel og anskaffelse av minst ett første bilde av en del av individet, hvor det første avbildningsmidlet anvendes for å avbilde perfusjon;

administrasjon til individet et andre avbildningsmiddel og anskaffelse av minst ett andre bilde av en del av individet, hvor det andre avbildningsmiddel anvendes for å avbilde innervering; og

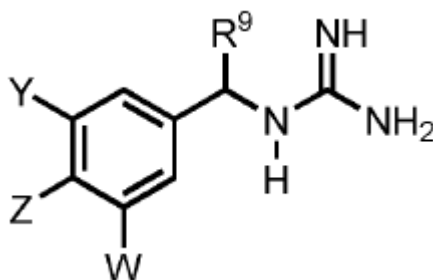
bestemmelse av regional feilpassing mellom innerverings- og perfusjonsområder i del av individet basert i det minste delvis på det minst ene første bildet og det minste ene andre bildet.

2. Første avbildningsmiddel og/eller andre avbildningsmiddel til anvendelse ifølge krav 1, hvor R^{29} er metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl eller *t*-butyl, hver eventuelt substituert med en avbildningsdel.

3. Første avbildningsmiddel og/eller andre avbildningsmiddel til anvendelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvor Q er klor.

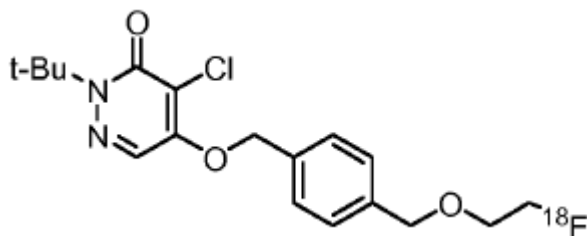
4. Første avbildningsmiddel og/eller andre avbildningsmiddel til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor hver av R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} og R^{27} er hydrogen.

5. Første avbildningsmiddel og/eller andre avbildningsmiddel til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor det andre avbildningsmidlet har strukturen:



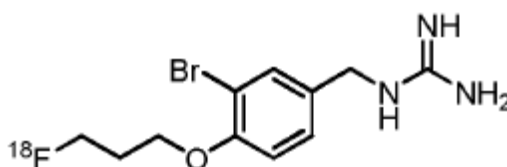
- 5 hvor R^9 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, $-CF_3$ og alkyl(C_1 - C_4);
 W, Y og Z er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, F, Cl, Br, $-CF_3$, I_m , aryl og heteroaryl; og
 R^{11} er valgt fra gruppen bestående av H, alkyl og aryl;
 10 og hvor I_m er valgt fra gruppen bestående av ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I og ^{131}I , og er til stede i enten W, Y, eller R^{11} ; eller et salt derav.

6. Første avbildningsmiddel og/eller andre avbildningsmiddel til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor det første avbildningsmidlet har
 15 strukturen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

7. Første avbildningsmiddel og/eller andre avbildningsmiddel til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor det andre avbildningsmidlet har
 20 strukturen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

8. Første avbildningsmiddel og/eller andre avbildningsmiddel til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor perfusjonen er hjerteperfusjon og / eller innerveringen er hjerteinnervering.
- 5 9. Første avbildningsmiddel og/eller andre avbildningsmiddel til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor fremgangsmåten utføres etter en vevskade, eventuelt hvor vevskaden er en skade som er kjent eller mistenkt å resultere i denervering;
- 10 eventuelt hvor vevskaden er en skade som er kjent eller mistenkt å resultere i innervings- og perfusjonsdefekter; eventuelt hvor vevskaden er en hjerteskaade; eventuelt hvor hjerteskaaden er et myokardinfarkt.
- 15 10. Første avbildningsmiddel og/eller andre avbildningsmiddel til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvor individets del er en del av hjertet.
11. Første avbildningsmiddel og/eller andre avbildningsmiddel til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvor feilpassingen blir bestemt på et enkelt tidspunkt etter vevskade,
- 20 eventuelt hvor feilpassingen bestemmes innen ca. 6 måneder eller ca. 5 måneder eller ca. 4 måneder eller ca. 3 måneder eller ca. 2 måneder eller ca. 1 måned eller ca. 4 uker eller ca. 3 uker eller ca. 2 uker eller ca. 1 uke eller ca. 7 dager eller ca. 6 dager eller ca. 5 dager eller ca. 4 dager eller ca. 3 dager, ca. 2 dager eller ca. 1 dag eller ca. 24 timer eller ca. 20 timer , eller ca. 18 timer eller ca. 16 timer eller ca. 14 timer eller ca. 12 timer eller ca. 10 timer eller ca. 8 timer eller ca. 6 timer eller ca. 5 timer eller ca. 4 timer eller ca. 3 timer eller ca. 2 timer eller ca. 1 time eller ca. 50 minutter eller ca. 40 minutter eller ca. 30 minutter eller ca. 20 minutter eller ca. 10 minutter eller ca. 5 minutter eller ca. 4 minutter eller ca. 3 minutter , eller ca. 2 minutter, eller om 1 minutt etter vevskade.
- 25 12. Første avbildningsmiddel og/eller andre avbildningsmiddel til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvor feilpassingen blir bestemt på mer enn ett tidspunkt etter vevskade,
- 35 eventuelt hvor feilpassingen bestemmes 2 ganger, 3 ganger, 4 ganger, 5 ganger, 6 ganger, 8 ganger, 10 ganger eller 12 ganger innen ca. 2 uker, ca. 4 uker, ca. 2 måneder, ca. 3 måneder, ca. 4 måneder, ca. 5 måneder, ca. 6 måneder, ca. 7

måneder, ca. 8 måneder, ca. 9 måneder, ca. 10 måneder, ca. 11 måneder, ca. 1 år, ca. 2 år, ca. 3 år, ca. 4 år, eller ca. 5 år, etter vevskade.

13. Første avbildningsmiddel og/eller andre avbildningsmiddel til anvendelse
5 ifølge krav 12, hvor en forandring i feilpasningen over tid brukes til å bestemme et behandlingsforløp for individet og/eller en diagnose som følge av vevskade, eventuelt hvor en forandring i feilpasningen over tid indikerer effektiviteten av behandlingsforløpet som administreres til individet, eller hvor mangel på endring i feilpasningen over tid indikerer mangel på effektivitet av behandlingsforløpet som
10 administreres til individet.

14. Første avbildningsmiddel og/eller andre avbildningsmiddel til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvor det første avbildningsmidlet blir administrert og det minst ene første bildet tas før administrasjon av det andre
15 avbildningsmidlet og tilegnelse av det minst ene andre bildet.

15. Første avbildningsmiddel og/eller andre avbildningsmiddel til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvor det andre avbildningsmidlet blir administrert og det minst ene andre bildet tas før administrasjon av det første
20 avbildningsmidlet og tilegnelse av det minst ene første bildet.