



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56127 (13) C2

(51) 7 C07F13/00, 9/00, A61K51/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) РАДІОФАРМАЦЕВТИК, СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ, ВИЗНАЧЕННЯ ВІДКЛАДЕНЬ ТРОМБОЦИТІВ ТА КОМПЛЕКТ ДЛЯ ОТРИМАННЯ РАДІОФАРМАЦЕВТИКА

1

2

(21) 97094591  
 (22) 03 04 1996  
 (24) 15 05 2003  
 (86) PCT/US96/04567, 03 04 1996  
 (31) 08/415,908  
 (32) 03 04 1995  
 (33) US  
 (46) 15 05 2003, Бюл. №5, 2003 р  
 (72) Едвардс Девід Скотт, US, Лю Шуанг, US  
 (73) БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВІББ ФАРМА КОМПАНИ, US  
 (56) WO 9422494, 13 10 94  
 (57) 1 Радиофармацевтик, включающий радиоизотоп переходного металла, хелатор переходного металла, биологически активную группу, присоединенную к указанному хелатору, первый вспомогательный лиганд, второй вспомогательный лиганд, способные стабилизировать радиофармацевтик, необязательно имеющий связующую группу между указанным хелатором и указанной биологически активной группой  
 2 Радиофармацевтик по пункту 1, имеющий связующую группу между указанным хелатором и указанной биологически активной группой  
 3 Радиофармацевтик по пункту 2 формулы  $[(Q)_d(Ln-Ch)_x-Mt(Al_1)_y(Al_2)_z]$  (1), где Q является биологически активной молекулой, d' имеет значение от 1 до 20, Ln является связующей группой из формулы  $M^1-[Y^1(CR^{55}R^{56})_f(Z^1)_iY^2]_g-M^2$ , где  $M^1-[(CH_2)_gZ^1]_g-(CR^{55}R^{56})_g-$ ,  $M^2-(CR^{55}R^{56})_g-[Z^1(CH_2)_g]_g-$ , g имеет любое значение 0-10, g' имеет любое значение 0-1, g'' имеет любое значение 0-10, f имеет любое значение 0-10, f' имеет любое значение 0-10, f'' имеет любое значение 0-1, Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup> в каждом случае независимо выбирают из группы связь, O, NR<sup>58</sup>, C=O, C(=O)O, OC(=C=O)O, C(=O)NH-, C=NR<sup>58</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>, NHC(=O), (NH)<sub>2</sub>C(=O), (NH)<sub>2</sub>C=S, Z<sup>1</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> насыщенной, частично насыщенной или ароматизированной карбоциклической системы

ядра, замещенной 0-4 R<sup>57</sup>, и гетероциклической системы ядра, необязательно замещенной 0-4 R<sup>57</sup>, R<sup>55</sup> и R<sup>56</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы водород, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкил, замещенный 0-5 R<sup>57</sup>, алкарил, в котором арил является замещенным 0-5 R<sup>57</sup>, R<sup>57</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы водород, OH, NHR<sup>58</sup>, C(=O)R<sup>58</sup>, OC(=O)R<sup>58</sup>, OC(=O)OR<sup>58</sup>, C(=O)NR<sup>58</sup>, C=N, SR<sup>58</sup>, SOR<sup>58</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>58</sup>, NHC(=O)R<sup>58</sup>, NHC(=O)NHR<sup>58</sup>, NHC(=S)NHR<sup>58</sup>, или альтернативно, когда присоединяется к дополнительной молекуле Q, R<sup>57</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы O, NR<sup>58</sup>, C=O, C(=O)O, OC(=O)O, C(=O)N-, C=NR<sup>58</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>, NHC(=O), (NH)<sub>2</sub>C(=O), (NH)<sub>2</sub>C=S, и R<sup>58</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, бензил и фенил, x и y имеют значения 1 или 2, z имеет значение 1-4, Mt - радиоизотоп переходного металла, который выбирают из группы <sup>99</sup>Tc, <sup>186</sup>Re и <sup>188</sup>Re, Ch' - хелатор радиоизотопа металла, согласованный с радионуклидом переходного металла Mt, и который независимо выбирают в каждом случае из группы R<sup>40</sup>N=N', R<sup>40</sup>R<sup>41</sup>N-N', R<sup>40</sup>N= и R<sup>40</sup>N=N(H)-, в которых R<sup>40</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы связь с Ln, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкил, замещенный 0-3 R<sup>52</sup>, арил, замещенный 0-3 R<sup>52</sup>, циклоалкил, замещенный 0-3 R<sup>52</sup>, гетероцикл, замещенный 0-3 R<sup>52</sup>, гетероциклоалкил, замещенный 0-3 R<sup>52</sup>, аралкил, замещенный 0-3 R<sup>52</sup> и алкарил, замещенный 0-3 R<sup>52</sup>, R<sup>41</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы водород, арил, замещенный 0-3 R<sup>52</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкил, замещенный 0-3 R<sup>52</sup> и гетероцикл, замещенный 0-3 R<sup>52</sup>, R<sup>52</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы связь с Ln, =O, F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>53</sup>, -C(=O)R<sup>53</sup>, -C(=O)N(R<sup>53</sup>)<sub>2</sub>, -CHO, -CH<sub>2</sub>OR<sup>53</sup>, -OC(=O)R<sup>53</sup>, -OC(=O)OR<sup>53a</sup>, -OR<sup>53</sup>, -OC(=O)N(R<sup>53</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>53</sup>C(=O)R<sup>53</sup>, -NR<sup>54</sup>C(=O)OR<sup>53a</sup>, -NR<sup>53</sup>C(=O)N(R<sup>53</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>54</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>53</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>54</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>53a</sup>, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R<sup>53a</sup>, -SR<sup>53</sup>, -S(=O)R<sup>53a</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>53</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>53</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NHR<sup>53</sup>, -C(=NH)NHR<sup>53</sup>, =NOR<sup>53</sup>,

(13) C2

(11) 56127

(19) UA

$-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHOR}^{53}$ ,  $-(=\text{O})\text{NHN}^{53}\text{R}^{53a}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ , 2-(1-морфоллин)этокси,  $\text{R}^{53}$ ,  $\text{R}^{53a}$  и  $\text{R}^{54}$  каждый независимо выбирают в каждом случае из группы водород,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил и связь с  $\text{Ln}$ ,

$\text{AL}_1$  - первый вспомогательный лиганд, который независимо выбирают из группы лиганд диоксигена, функционализированный аминокарбоксилат и гапоид,

$\text{AL}_2$  - второй вспомогательный лиганд, способный стабилизировать радиофармацевтик, который выбирают из группы  $\text{A}^9$  и  $\text{A}^{10}$ - $\text{W-A}^{11}$ ,

где

$\text{A}^9$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$  и  $\text{AsR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$ ,

$\text{A}^{10}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}$  и  $\text{AsR}^{61}\text{R}^{62}$ ,

$\text{W}$  - пространственная группа, которую выбирают из группы  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  алкил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ , арил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ , циклоалкил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ , гетероцикл, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ , гетероциклоалкил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ , аралкил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$  и алкарил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ ,

$\text{R}^{61}$ ,  $\text{R}^{62}$  и  $\text{R}^{63}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  алкил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ , арил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ , циклоалкил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ , гетероцикл, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ , аралкил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ , алкарил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$  и арилкарил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ ,

$\text{R}^{70}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{I}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{71}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{71}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{71})_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OR}^{71}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{71}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{71a}$ ,  $-\text{OR}^{71}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{71})_2$ ,  $-\text{NR}^{71}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{71}$ ,  $-\text{NR}^{71}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{71}$ ,  $-\text{NR}^{71}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{71})_2$ ,  $-\text{SO}_3^-$ ,  $\text{NR}^{71}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{71})_2$ ,  $-\text{NR}^{71}\text{SO}_2\text{R}^{71a}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{71}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{71}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{71})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{71})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{71})_3^+$ ,  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHR}^{71}$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{NHR}^{71}$ ,  $-\text{NOR}^{71}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHOR}^{71}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHN}^{53}\text{R}^{71a}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ , и  $\text{R}^{71}$  и  $\text{R}^{71a}$  независимо выбирают в каждом случае из группы водород и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил, и их фармацевтически приемлемые соли

4 Радиофармацевтик по пункту 3, в котором  $\text{Q}$  - биологически активная молекула, которую выбирают из группы IIb/IIIa антагонисты рецептора, IIb/IIIa лиганды рецептора, лейкоцит, связывающий пептиды, хемотактичные пептиды, аналоги соматостатина и выбранные связывающие пептиды,

$d'$  имеет значение от 1 до 3,

$\text{Ln}$  имеет вид

$-(\text{CR}^{55}\text{R}^{56})_g - [\text{Y}^1(\text{CR}^{55}\text{R}^{56})_f\text{Y}^2]_f - (\text{CR}^{55}\text{R}^{56})_g -$ ,

где

$g$  имеет значение 0-5,

$f$  имеет значение 0-5,

$f'$  имеет значение 1-5,

$\text{Y}^1$  и  $\text{Y}^2$  в каждом случае независимо выбирают из группы  $\text{O}$ ,  $\text{NR}^{56}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{O}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ ,  $\text{C}=\text{NR}^{56}$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{SO}$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{SO}_3$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})$ ,  $(\text{NH})_2\text{C}(=\text{O})$ ,  $(\text{NH})_2\text{C}=\text{S}$ ,

$\text{R}^{55}$  и  $\text{R}^{56}$  независимо выбирают в каждом случае из группы водород,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  алкил и алкарил,

$x$  и  $y$  имеют значения 1 или 2,

$z$  имеет значение 1-2,

$\text{Mt}$  является  $^{99}\text{Tc}$ ,

$\text{Ch}^1$  - хелатор радиоизотопа металла, согласованный с радиоизотопом переходного металла  $\text{Mt}$ , и

который независимо выбирают в каждом случае из группы  $\text{R}^{40}\text{N}=\text{N}^+=$ ,  $\text{R}^{40}\text{R}^{41}\text{N}=\text{N}$ ,  $\text{R}^{40}\text{N}=\text{N}=\text{N}(\text{H})-$ ,

$\text{R}^{40}$  независимо выбирают в каждом случае из группы арил, замещенный 0-3  $\text{R}^{52}$ , и гетероцикл, замещенный 0-3  $\text{R}^{52}$ ,

$\text{R}^{41}$  независимо выбирают из группы водород, арил, замещенный 0-1  $\text{R}^{52}$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  алкил, замещенный 0-1  $\text{R}^{52}$ , и гетероцикл, замещенный 0-1  $\text{R}^{52}$ ,

$\text{R}^{52}$  независимо выбирают в каждом случае из группы связь с  $\text{Ln}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{53}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OR}^{53}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{53a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{53})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{53})_3^+$ ,  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHR}^{53}$  и  $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,

$\text{R}^{53}$  и  $\text{R}^{53a}$  каждый независимо выбирают в каждом случае из группы водород и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  алкил,

$\text{AL}_1$  выбирают из группы пираны, пиридины и функционализированные аминокарбоксилаты,

$\text{AL}_2$  выбирают из группы  $\text{A}^9$  и  $\text{A}^{10}$ - $\text{W-A}^{11}$ ,

где

$\text{A}^9$  является  $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$

$\text{A}^{10}$  и  $\text{A}^{11}$  являются  $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}$ ,

$\text{W}$  - пространственная группа, которую выбирают из группы  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  алкил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ , арил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$  и гетероцикл, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ ,

$\text{R}^{61}$ ,  $\text{R}^{62}$  и  $\text{R}^{63}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  алкил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ , арил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ , и гетероцикл, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ ,

$\text{R}^{70}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $-\text{CO}_2\text{R}^{71}$ ,  $-\text{OR}^{71}$ ,  $-\text{SO}_3^-$  и  $-\text{SO}_3\text{H}$ , и  $\text{R}^{71}$  - водород

5 Радиофармацевтик по пункту 4, в котором  $\text{Q}$  - биологически активная молекула, которую выбирают из группы IIb/IIIa антагонисты рецептора и хемотактичные пептиды,

$d'$  равно 1,

$\text{Ln}$  является

$-(\text{CR}^{55}\text{R}^{56})_g - [\text{Y}^1(\text{CR}^{55}\text{R}^{56})_f\text{Y}^2]_f - (\text{CR}^{55}\text{R}^{56})_g -$ ,

где

$g$  имеет значение 0-5,

$f$  имеет значение 0-5,

$f'$  имеет значение 1-5,

$\text{Y}^1$  и  $\text{Y}^2$  в каждом случае независимо выбирают из группы  $\text{O}$ ,  $\text{NR}^{56}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{O}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ ,  $\text{C}=\text{NR}^{56}$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})$ ,  $(\text{NH})_2\text{C}(=\text{O})$ ,  $(\text{NH})_2\text{C}=\text{S}$ ,  $\text{R}^{55}$  и  $\text{R}^{56}$  водород,

$x$  и  $y$  равны 1,

$z$  равно 1,

$\text{Ch}^1$  - хелатор радиоизотопа металла, согласованный с радиоизотопом переходного металла  $\text{Mt}$ , и который независимо выбирают в каждом случае из группы  $\text{R}^{40}\text{N}=\text{N}^+=$  и  $\text{R}^{40}\text{R}^{41}\text{N}=\text{N}$ ,

$\text{R}^{40}$  независимо выбирают в каждом случае из группы гетероцикл, замещенный  $\text{R}^{52}$ ,

$\text{R}^{41}$  - водород,

$\text{R}^{52}$  - связь с  $\text{Ln}$ ,

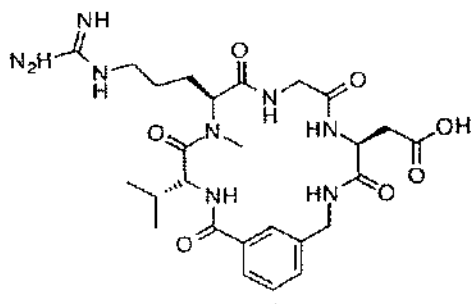
$\text{AL}_1$  - трицин,

$\text{AL}_2$  является  $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$ , где  $\text{R}^{61}$ ,  $\text{R}^{62}$  и  $\text{R}^{63}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  алкил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ , арил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ ,

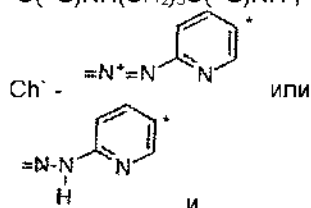
$\text{R}^{70}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_3^-$

6 Радиофармацевтик по пункту 3, в котором

$\text{Q}$  являются



$d'$  равно 1,  
Ln прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \*, и имеет формулу  
-C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>C(=O)NH-,



и  
прикреплено к Ln на атоме углерода, обозначенном \*,

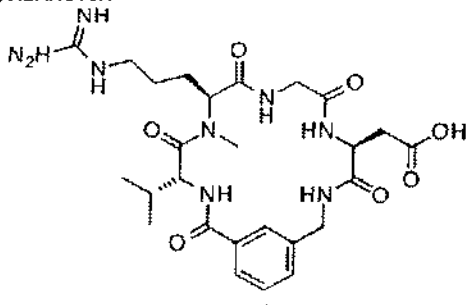
Mt является <sup>99</sup>Tc,

AL<sub>1</sub> - трицин,

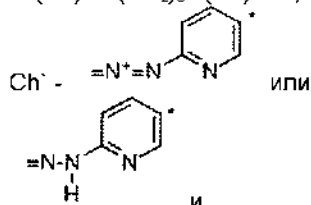
AL<sub>2</sub> является PR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>R<sup>63</sup>, где R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup> и R<sup>63</sup> каждый является фенилом, несущим SO<sub>3</sub>H или SO<sub>3</sub>-группу в мета-положении, и

x, y и z равны 1

7 Радиофармацевтик по пункту 3, в котором Q является



$d'$  равно 1,  
Ln прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \*, и имеет формулу  
-C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>C(=O)NH-,



и  
прикреплено к Ln на атоме углерода, обозначенном \*,

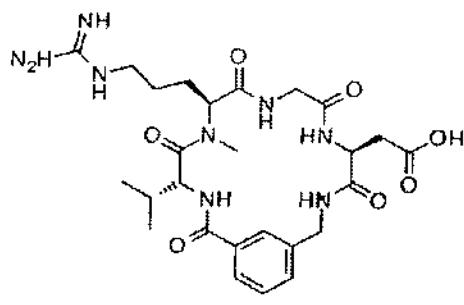
Mt является <sup>99</sup>Tc,

AL<sub>1</sub> - трицин,

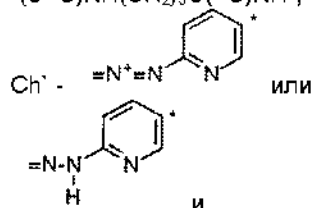
AL<sub>2</sub> является PR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>R<sup>63</sup>, где R<sup>61</sup> является фенилом, R<sup>62</sup> и R<sup>63</sup> каждый является фенилом, несущим SO<sub>2</sub>H или SO<sub>3</sub>-группу в мета-положении, и

x, y и z равны 1

8 Радиофармацевтик по пункту 3, в котором Q является



$d'$  равно 1,  
Ln прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \*, и имеет формулу  
-C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>C(=O)NH-,



и  
прикреплено к Ln на атоме углерода, обозначенном \*,

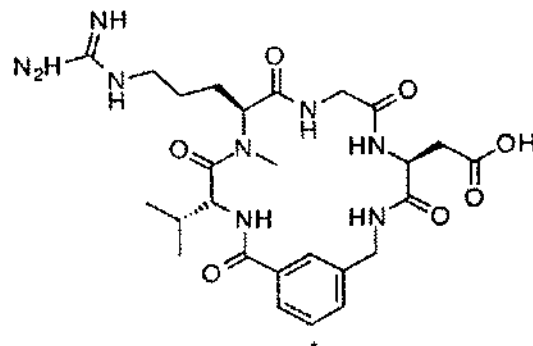
Mt является <sup>99</sup>Tc,

AL<sub>1</sub> - трицин,

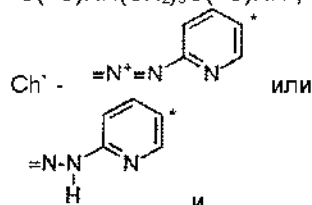
AL<sub>2</sub> является PR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>R<sup>63</sup>, где R<sup>61</sup> и R<sup>62</sup> являются фенилом, а R<sup>63</sup> является фенилом, несущим SO<sub>3</sub>H или SO<sub>3</sub>-группу в мета-положении, и

x, y и z равны 1

9 Радиофармацевтик по пункту 3, в котором Q является



$d'$  равно 1,  
Ln прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \*, и имеет формулу  
-C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>C(=O)NH-,



и  
прикреплено к Ln на атоме углерода, обозначенном \*,

Mt является <sup>99</sup>Tc,

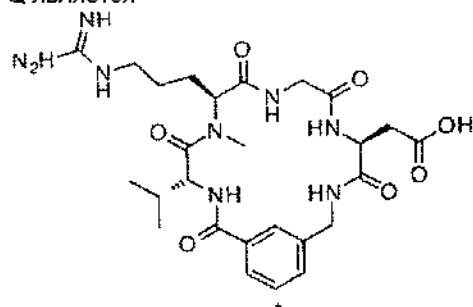
AL<sub>1</sub> - трицин,

AL<sub>2</sub> является PR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>R<sup>63</sup>, где R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup> и R<sup>63</sup> каждый является R-(фенилэтил)фенилом, в котором фе-

нилатил несет  $\text{SO}_3\text{H}$  или  $\text{SO}_3$ -группу в пара-положении, и

x, y и z равны 1

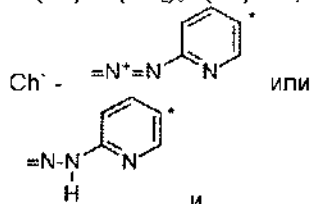
10 Радиофармацевтик по пункту 3, в котором Q является



d' равно 1,

Ln прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \*, и имеет формулу

$-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ ,



прикреплено к Ln на атоме углерода, обозначенном \*,

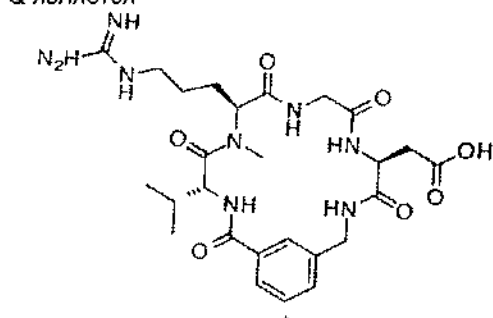
Mt является  $^{99}\text{Tc}$ ,

AL<sub>1</sub> - трицин,

AL<sub>2</sub> является  $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$ , где R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup> и R<sup>63</sup> каждый является p-(2-фенилпропил)фенилом, в котором фенилпропил несет  $\text{SO}_3\text{H}$  или  $\text{SO}_3$ -группу в пара-положении, и

x, y и z равны 1

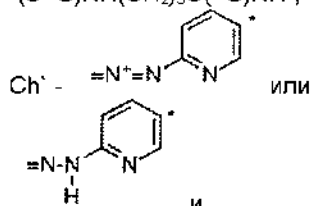
11 Радиофармацевтик по пункту 3, в котором Q является



d' равно 1,

Ln прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \*, и имеет формулу

$-(\text{C}=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ ,



прикреплено к Ln на атоме углерода, обозначенном \*,

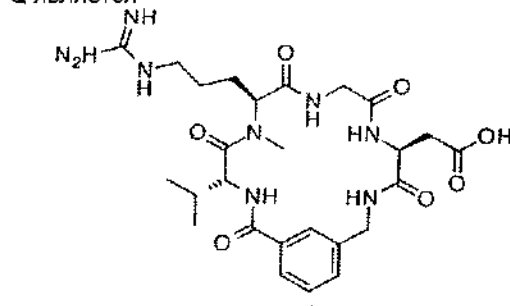
Mt является  $^{99}\text{Tc}$ ,

AL<sub>1</sub> - трицин,

AL<sub>2</sub> является  $\text{R}^{61}\text{R}^{62}\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PR}^{61}\text{R}^{62}$ , где R<sup>61</sup> и R<sup>62</sup> каждый является фенилом, замещенным  $\text{SO}_3\text{H}$  или  $\text{SO}_3$ -группой в мета-положении, и

x, y и z равны 1

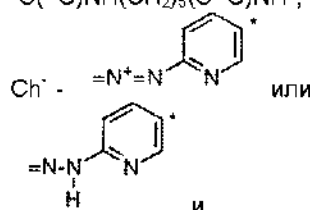
12 Радиофармацевтик по пункту 3, в котором Q является



d' равно 1,

Ln прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \*, и имеет формулу

$-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ ,



прикреплено к Ln на атоме углерода, обозначенном \*,

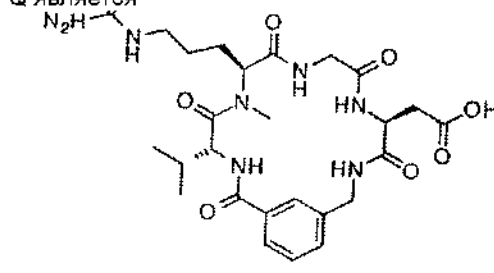
Mt является  $^{99}\text{Tc}$ ,

AL<sub>1</sub> - трицин,

AL<sub>2</sub> является  $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$ , где R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup> и R<sup>63</sup> являются C<sub>3</sub>-алкилами, замещенными одной OH-группой, и

x, y и z равны 1

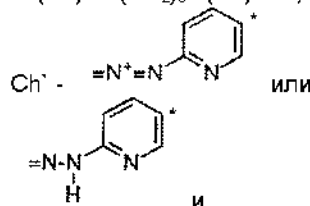
13 Радиофармацевтик по пункту 3, в котором Q является



d' равно 1,

Ln прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \*, и имеет формулу

$-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ ,



прикреплено к Ln на атоме углерода, обозначенном \*,

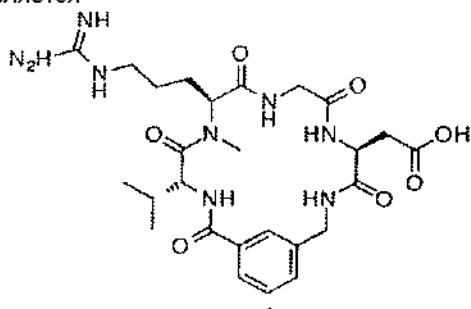
Mt является  $^{99}\text{Tc}$ ,

AL<sub>1</sub> - трицин,

$AL_2$  является  $PR^{61}R^{62}R^{63}$ , где  $R^{61}$ ,  $R^{62}$  и  $R^{63}$  являются  $CH_2CH_2COOH$ , и

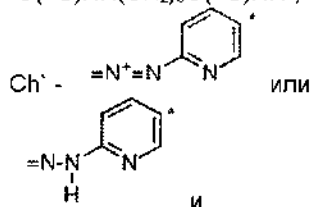
$x$ ,  $y$  и  $z$  равны 1

14 Радиофармацевтик по пункту 3, в котором Q является



$d^*$  равно 1,

$Ln$  прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \*, и имеет формулу  $-C(=O)NH(CH_2)_5C(=O)NH-$ ,



прикреплено к  $Ln$  на атоме углерода, обозначенном \*,

$Mt$  является  $^{98}Tc$ ,

$AL_1$  койевая кислота,

$AL_2$  является  $PR^{61}R^{62}R^{63}$ , где  $R^{61}$ ,  $R^{62}$  и  $R^{63}$  каждый является фенилом, несущим  $SO_3H$  или  $SO_3-$  группу в мета-положении,

$x$  и  $z$  равны 1, и

$y$  равно 2

15 Способ для радиоотображения молочной железы, в котором осуществляют (i) введение в указанную молочную железу эффективного количества радиофармацевтика по любому из пунктов 1-14 и (ii) сканирование молочной железы радиоотображающим прибором

16 Способ для обнаружения мест отложения тромбоцитов в молочной железе радиоотображением, в котором осуществляют

(i) введение в указанную молочную железу эффективного количества радиофармацевтика по любому из пунктов 6-14 и

(ii) сканирование молочной железы радиоотображающим прибором

17 Способ для определения отложения тромбоцитов в молочной железе, в котором проводить введение в указанную молочную железу композиции радиофармацевтика по любому из пунктов 6-14 и отображение указанной молочной железы

18 Способ для диагностики расстройств, связанных с отложением тромбоцитов в молочной железе, в котором осуществляют введение в указанную молочную железу композиции радиофармацевтика по любому из пунктов 6-14 и отображение указанной молочной железы

19 Комплект для приготовления радиофармацевтика, содержащий в себе

(a) заданное количество стерильного фармацевтически приемлемого реагента по формуле

$(Q)d^*Ln-Ch$ ,

(b) заданное количество стерильного фармацевтически приемлемого первого вспомогательного лиганда  $AL_1$ , который выбирают из группы лиганд диоксигена, функционализированный аминокарбоксилат, галид и

(c) заданное количество стерильного фармацевтически приемлемого второго вспомогательного лиганда  $AL_2$ , который выбирают из группы  $A^9$  и  $A^{10}-W-A^{11}$ ,

где

Q - биологически активная молекула,

$d^*$  имеет значение от 1 до 20,

$Ln$  - связующая группа из формулы

$M^1-[Y^1(CR^{55}R^{56})_f(Z^1)f''Y^2)]_g-M^2$ ,

где

$M^1$  -  $-(CH_2)_gZ^1-(CR^{55}R^{56})_g-$ ,

$M^2$  -  $-(CR^{55}R^{56})_g-[Z^1(CH_2)_g]_g-$ ,

$g$  имеет любое значение 0-10,

$g''$  имеет любое значение 0-1,

$f$  имеет любое значение 0-10,

$f''$  имеет любое значение 0-10,

$f'$  имеет любое значение 0-10,

$f''$  имеет любое значение 0-1,

$Y^1$  и  $Y^2$  в каждом случае независимо выбирают из группы связь, O,  $NR^{56}$ , C=O, C(=O)O, OC(=O)O, C(=O)NH-, C=NR<sup>56</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>, NHC(=O), (NH)<sub>2</sub>C(=O), (NH)<sub>2</sub>C=S,

$Z^1$  независимо выбирают в каждом случае из группы C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> насыщенной, частично насыщенной или ароматизированной карбоциклической системы ядра, замещенной 0-4  $R^{57}$ , и гетероциклической системы ядра, необязательно замещенной 0-4  $R^{57}$ ,

$R^{57}$  и  $R^{58}$  независимо выбирают в каждом случае из группы водород, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкил, замещенный 0-5  $R^{57}$ , алкарпл, в котором арил является замещенным 0-5  $R^{57}$ ,

$R^{57}$  независимо выбирают в каждом случае из группы водород, OH,  $NHR^{58}$ , C(=O) $R^{58}$ , OC(=O) $R^{58}$ , OC(=O)OR<sup>58</sup>, C(=O) $NR^{58}$ , C=N, SR<sup>58</sup>, SOR<sup>58</sup>, SO<sub>2</sub> $R^{58}$ , NHC(=O) $R^{58}$ , NHC(=O)NHR<sup>58</sup>, NHC(=S)NHR<sup>58</sup>, или альтернативно, когда присоединяют к дополнительной молекуле Q,  $R^{57}$  независимо выбирают в каждом случае из группы O,  $NR^{58}$ , C=O, C(=O)O, OC(=O)O, C(=O)N-, C=NR<sup>58</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>, NHC(=O), (NH)<sub>2</sub>C(=O), (NH)<sub>2</sub>C=S, и  $R^{58}$  независимо выбирают в каждом случае из группы водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, бензил и фенил,

$Ch^+$  - хелатор радиоизотопа металла, согласованный с радиоизотопом переходного металла Mt, и который независимо выбирают в каждом случае из группы  $R^{40}N=N^+$ ,  $R^{40}R^{41}N-N$ ,  $R^{40}N=$  и  $R^{40}N=N(H)-$ , где

$R^{40}$  независимо выбирают в каждом случае из группы связь с  $Ln$ , C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкил, замещенный 0-3  $R^{52}$ , арил, замещенный 0-3  $R^{52}$ , циклоалкил, замещенный 0-3  $R^{52}$ , гетероцикл, замещенный 0-3  $R^{52}$ , гетероциклоалкил, замещенный 0-3  $R^{52}$ , аралкил, замещенный 0-3  $R^{52}$  и алкарпл, замещенный 0-3  $R^{52}$ ,

$R^{41}$  независимо выбирают в каждом случае из группы водород, арил, замещенный 0-3  $R^{52}$ , C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкил, замещенный 0-3  $R^{52}$ , и гетероцикл, замещенный 0-3  $R^{52}$ ,

$R^{52}$  независимо выбирают в каждом случае из группы связь с  $Ln$ ,  $=O$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2R^{53}$ ,  $-C(=O)R^{53}$ ,  $-C(=O)N(R^{53})_2$ ,  $-CHO$ ,  $-CH_2OR^{53}$ ,  $-OC(=O)R^{53}$ ,  $-OC(=O)OR^{53a}$ ,  $-OR^{53}$ ,  $-OC(=O)N(R^{53})_2$ ,  $-NR^{53}C(=O)R^{53}$ ,  $-NR^{54}C(=O)OR^{53a}$ ,  $-NR^{53}C(=O)N(R^{53})_2$ ,  $-NR^{54}SO_2N(R^{53})_2$ ,  $-NR^{54}SO_2R^{53a}$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2R^{53a}$ ,  $-SR^{53}$ ,  $-S(=O)R^{53a}$ ,  $-SO_2N(R^{53})_2$ ,  $-N(R^{53})_2$ ,  $-NHC(=NH)NHR^{53}$ ,  $-C(=NH)NHR^{53}$ ,  $=NOR^{53}$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(=O)NHOR^{53}$ ,  $-C(=O)NHN(R^{53})R^{53a}$ ,  $-OCH_2CO_2H$ , 2-(1-морфолин)этокси,  $R^{53}$ ,  $R^{53a}$  и  $R^{54}$  каждый независимо выбирают в каждом случае из группы водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил и связь с  $Ln$ .

$A^9$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $PR^{61}R^{62}R^{63}$  и  $AsR^{61}R^{62}R^{63}$ .

$A^{10}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $PR^{61}R^{62}$  и  $AsR^{61}R^{62}$ .

$W$  - пространственная группа, которую выбирают из группы  $C_1$ - $C_{10}$  алкил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , арил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , циклоалкил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , гетероцикл, замещенный 0-3  $R^{70}$ , гетероциклоалкил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , аралкил, замещенный 0-3  $R^{70}$  и алкарил, замещенный 0-3  $R^{70}$ .

$R^{61}$ ,  $R^{62}$  и  $R^{63}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $C_1$ - $C_{10}$  алкил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , арил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , циклоалкил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , гетероцикл, замещенный 0-3  $R^{70}$ , аралкил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , алкарил, замещенный 0-3  $R^{70}$  и арилкарил, замещенный 0-3  $R^{70}$ .

$R^{70}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2R^{71}$ ,  $-C(=O)R^{71}$ ,  $-C(=O)N(R^{71})_2$ ,  $-CH_2OR^{71}$ ,  $-OC(=O)R^{71}$ ,  $-O(C=O)OR^{71a}$ ,  $-OR^{71}$ ,  $-OC(=O)N(R^{71})_2$ ,  $-NR^{71}C(=O)R^{71}$ ,  $-NR^{71}C(=O)OR^{71}$ ,  $-NR^{71}C(=O)N(R^{71})_2$ ,  $-SO_3$ ,  $-NR^{71}SO_2N(R^{71})_2$ ,  $-NR^{71}SO_2R^{71a}$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2R^{71}$ ,  $-S(=O)R^{71}$ ,  $-SO_2N(R^{71})_2$ ,  $-N(R^{71})_2$ ,  $-N(R^{71})_3$ ,  $-NHC(=NH)NHR^{71}$ ,  $-C(=NH)NHR^{71}$ ,  $NOR^{71}$ ,  $NO_2$ ,  $-C(=O)NHOR^{71}$ ,  $-C(=O)NHN(R^{71})R^{71a}$ ,  $-OCH_2CO_2H$ , и  $R^{71}$  и  $R^{71a}$  независимо выбирают в каждом случае из группы водород и  $C_1$ - $C_6$  алкил, и их фармацевтически приемлемые соли.

20 Комплект по пункту 19, в котором

$Q$  - биологически активная молекула, которую выбирают из группы IIb/IIIa антагонисты рецептора, IIb/IIIa лиганды рецептора, лейкоцит, связующий пептиды, хемотактичные пептиды, аналоги соматостатина, и выбранные связующие пептиды,

$d'$  имеет значение от 1 до 3,

$Ln$  имеет вид

$-(CR^{55}R^{56})_g-[Y^1(CR^{55}R^{56})_fY^2]_f-(CR^{55}R^{56})_g-$ ,

где

$g$  имеет значение 0-5,

$f$  имеет значение 0-5,

$f'$  имеет значение 1-5,

$Y^1$  и  $Y^2$  в каждом случае независимо выбирают из группы  $O$ ,  $NR^{56}$ ,  $C=O$ ,  $C(=O)O$ ,  $OC(=O)O$ ,  $C(=O)NH$ ,  $C=NR^{56}$ ,  $S$ ,  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $SO_3$ ,  $NHC(=O)$ ,  $(NH)_2C(=O)$ ,  $(NH)_2C=S$ ,

$R^{55}$  и  $R^{56}$  независимо выбирают в каждом случае из группы водород,  $C_1$ - $C_{10}$  алкил и  $(C_1$ - $C_{10}$  алкил) арил,

$AL_1$  выбирают из группы пираны, пиридины и функционализированные аминокислоты,

$AL_2$  выбирают из группы  $A^9$  и  $A^{10}$ - $W$ - $A^{11}$ ,

где

$A^9$  является  $PR^{61}R^{62}R^{63}$ .

$A^{10}$  и  $A^{11}$  являются  $PR^{61}R^{62}$ ,

$W$  - пространственная группа, которую выбирают из группы  $C_1$ - $C_3$  алкил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , арил, замещенный 0-3  $R^{70}$  и гетероцикл, замещенный 0-3  $R^{70}$ .

$R^{61}$ ,  $R^{62}$  и  $R^{63}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $C_1$ - $C_3$  алкил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , арил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , и гетероцикл, замещенный 0-3  $R^{70}$ .

$R^{70}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $-CO_2R^{71}$ ,  $-OR^{71}$ ,  $-SO_3$ , и  $-SO_3H$ , и  $R^{71}$  - водород.

21 Комплект по пункту 20, в котором  $Q$  - биологически активная молекула, которую выбирают из группы IIb/IIIa антагонисты рецептора и хемотактичные пептиды,

$d'$  равно 1,

$Ln$  является

$-(CR^{55}R^{56})_g-[Y^1(CR^{55}R^{56})_fY^2]_f-(CR^{55}R^{56})_g-$ ,

где

$g$  имеет значение 0-5,

$f$  имеет значение 0-5,

$f'$  имеет значение 1-5,

$Y^1$  и  $Y^2$  в каждом случае независимо выбирают из  $O$ ,  $NR^{56}$ ,  $C=O$ ,  $C(=O)O$ ,  $OC(=O)$ ,  $C(=O)NH$ ,  $C=NR^{56}$ ,  $S$ ,  $NHC(=O)$ ,  $(NH)_2C(=O)$ ,  $(NH)_2C=S$ ,

$R^{55}$  и  $R^{56}$  - водород,

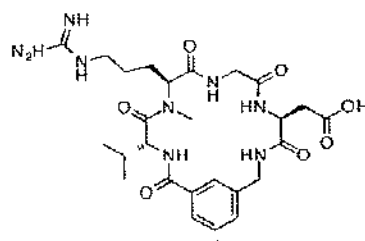
$AL_1$  - трицин,

$AL_2$  является  $PR^{61}R^{62}R^{63}$ , где  $R^{61}$ ,  $R^{62}$  и  $R^{63}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $C_1$ - $C_3$  алкил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , арил, замещенный 0-3  $R^{70}$ .

$R^{70}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $-CO_2H$ ,  $-OH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_3$ .

22 Комплект по пункту 21, в котором

$Q$  является



$d'$  равно 1,

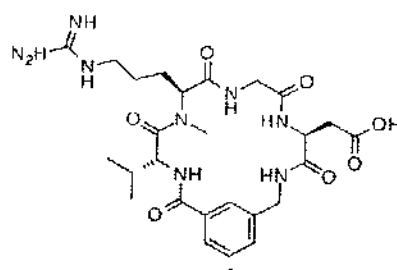
$Ln$  прикреплено к  $Q$  на атоме углерода, обозначенном \*, и имеет формулу

$-(C=O)NH(CH_2)_5C(=O)NH-$ ,

$AL_2$  является  $PR^{61}R^{62}R^{63}$ , где  $R^{61}$ ,  $R^{62}$ ,  $R^{63}$  каждый является фенилом, несущим  $SO_3H$  или  $SO_3$ -группу в мета-положении.

23 Комплект по пункту 21, в котором

$Q$  является



$d'$  равно 1,

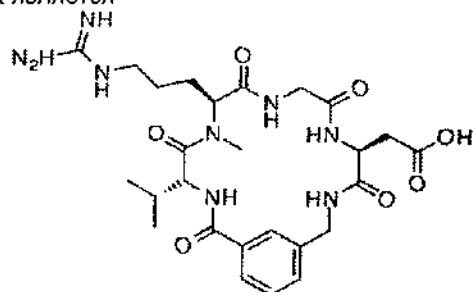
$L_n$  прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \*, и имеет формулу

$-C(=O)NH(CH_2)_5C(=O)NH-$

$AL_2$  является  $PR^{61}R^{62}R^{63}$ , где  $R^{61}$  является фенилом, а  $R^{62}$  и  $R^{63}$  каждый является фенилом, несущим  $SO_3H$  или  $SO_3$ -группу в мета-положении

24 Комплект по пункту 21, в котором

Q является



$d'$  равно 1,

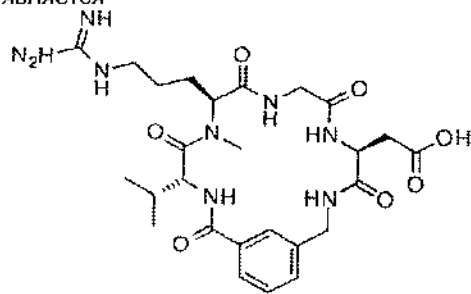
$L_n$  прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \*, и имеет формулу

$-(C(=O)NH(CH_2)_5C(=O)NH)-$

$AL_2$  является  $PR^{61}R^{62}R^{63}$ , где  $R^{61}$  и  $R^{62}$  являются фенилом, а  $R^{63}$  является фенилом, несущим  $SO_3H$  или  $SO_3$ -группу в мета-положении

25 Комплект по пункту 21, в котором

Q является



$d'$  равно 1,

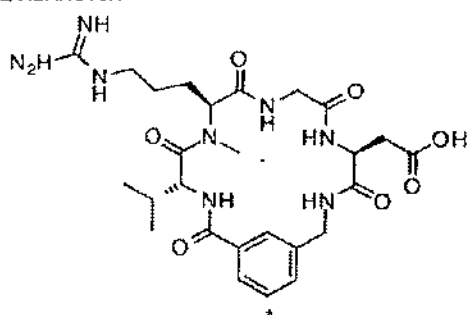
$L_n$  прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \*, и имеет формулу

$-C(=O)NH(CH_2)_5C(=O)NH-$

$AL_2$  является  $PR^{61}R^{62}R^{63}$ , где  $R^{61}$ ,  $R^{62}$ ,  $R^{63}$  каждый является *p*-(фенилэтил)фенилом, в котором фенилэтил несет  $SO_3H$  или  $SO_3$ -группу в пара-положении

26 Комплект по пункту 21, в котором

Q является



$d'$  равно 1,

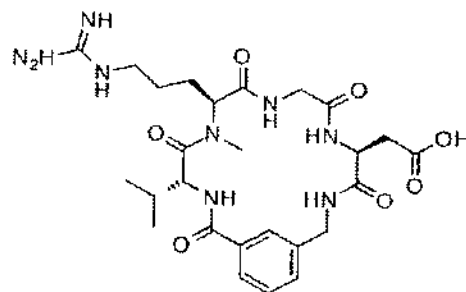
$L_n$  прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \*, и имеет формулу

$-C(=O)NH(CH_2)_5C(=O)NH-$

$AL_2$  является  $PR^{61}R^{62}R^{63}$ , где  $R^{61}$ ,  $R^{62}$ ,  $R^{63}$  каждый является *p*-(2-фенилпропил)фенилом, в котором фенилпропил несет  $SO_3H$  или  $SO_3$ -группу в пара-положении

27 Комплект по пункту 21, в котором

Q является



$d'$  равно 1,

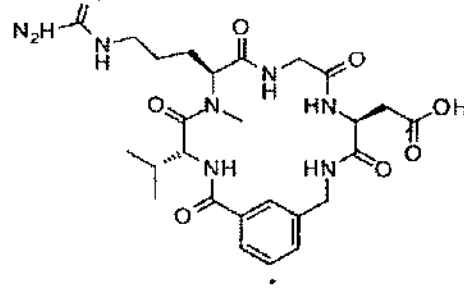
$L_n$  прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \*, и имеет формулу

$-C(=O)NH(CH_2)_5C(=O)NH-$

$AL_2$  является  $R^{61}R^{62}PCH_2CH_2R^{61}R^{62}$ , где  $R^{61}$  и  $R^{62}$  каждый является фенилом, замещенным с  $SO_3H$  или  $SO_3$ -группой в мета-положении

28 Комплект по пункту 21, в котором

Q является



$d'$  равно 1,

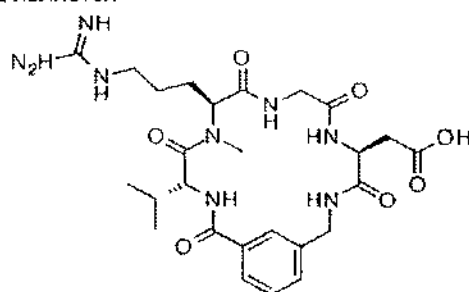
$L_n$  прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \*, и имеет формулу

$-C(=O)NH(CH_2)_5C(=O)NH-$

$AL_2$  является  $PR^{61}R^{62}R^{63}$ , где  $R^{61}$ ,  $R^{62}$ ,  $R^{63}$  каждый является *C*-алкилом, замещенным одной  $OH$ -группой

29 Комплект по пункту 21, в котором

Q является



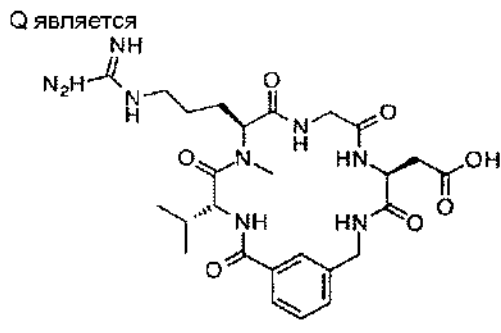
$d'$  равно 1,

$L_n$  прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \*, и имеет формулу

$-C(=O)NH(CH_2)_5C(=O)NH-$

$AL_2$  является  $PR^{61}R^{62}R^{63}$ , где  $R^{61}$ ,  $R^{62}$ ,  $R^{63}$  являются  $CH_2CH_2COOH$

30 Комплект по пункту 20, в котором



d<sup>+</sup> равно 1,

Ln прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \*, и имеет формулу

-C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>C(=O)NH-

AL<sub>1</sub> - койевая кислота

AL<sub>2</sub> является PR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>R<sup>63</sup>, где R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup>, R<sup>63</sup> каждый является фенилом, несущим SO<sub>3</sub>H или SO<sub>3</sub>-группу в мета-положении

31 Комплект по любому из пунктов 19-30, который дополнительно содержит восстанавливающий агент

32 Комплект по пункту 31, в котором восстанавливающим агентом является двуххлористое олово

Настоящая заявка является частичным продолжением заявки U S N 08/218,861, находящейся в процессе одновременного рассмотрения, и которая является частичным продолжением заявки U S N 08/040,336, зарегистрированной 30 марта 1993 года и, описание которой дано здесь в виде ссылок

Это изобретение относится к новым радиофармацевтикам, которые используются в качестве отображающих агентов для диагностики сердечно-сосудистых расстройств, инфекционных болезней и рака и применяются в качестве средства для их лечения. Радиофармацевтики включают в себя связанный фосфин или арсин, меченные техницием-99m гидразином или диазином, модифицированные биологически активные молекулы, которые избирательно накапливаются в очагах болезней и, таким образом, дают возможность определять место путем применения гамма-сцинтиграфа

Существует потребность в новых способах неагрессивной диагностики различных болезней, таких как тромбоэмболическая болезнь, атеросклероз, инфекция и рак. Радиофармацевтики, содержащие в себе гамма-лучи, испускаемые радиоизотопами меченых биологически активных молекул, могут удовлетворить эту потребность. Биологически активные молекулы служат для накопления радиоизотопов в очагах болезней и, таким образом, дают возможность визуально выявлять эти очаги с помощью гамма-сцинтиграфа. Молекулами могут быть либо протеины, антитела, фрагменты антител, пептиды или полипептиды, либо пептидомиметики. Молекулы, направленные к очагам болезней, взаимодействуют с рецептором или местом связывания или с рецептором и местом связывания эндогенных компонентов крови, таких как тромбоциты и лейкоциты, которые накапливаются в этих очагах. Это взаимодействие заканчивается селективной локализацией части впрыснутого радиофармацевтика, пока остаток очистится либо почечной либо печеночной системами. Затем локализованный радиофармацевтик выявляется внешним применением гамма-сцинтиграфа. Относительные дозы секвестрации, очистки и радиоизотопного угнетения определяются умозрительно, часто как отношение

данного значения к предыдущему. Часто только определенные порции биологически активных молекул связываются рецепторами, эти порции распознаются или как последовательности или единично

В стадии разработки находится определенное число радиофармацевтиков, включающих радиоизотопы меченых протеинов, антител или фрагментов антител, однако, только одни из них разрешен к применению Продовольственной и Лекарственной Администрациями. Это является результатом комбинации факторов, которые делают затрудненным развитие этих радиофармацевтиков, включая проблемы с производством и качественным контролем, неоптимальными дозами секвестрации и очистки, и случаями антигенной и аллергической чувствительности к радиофармацевтикам. Эти проблемы существуют, главным образом, благодаря макромолекулярной природе протеинов, антител и фрагментов антител. Их высокий молекулярный вес делает прямой химический синтез непрактичным, поэтому они должны быть синтезированы рекомбинацией или клонированием с помощью оборудования, которое обычно имеет низкий процент выхода и требует усиленной защиты и очистительных процедур. Их молекулярный вес может замедлять скорости их локализации и затрудняет их выведение действующим механизмом удаления через почки или печень, вызывая увеличение задержки циркуляции, которая вызывает высокий уровень фона в процессе применения. К тому же иммунная система, человека имеет тенденцию к более эффективному распознаванию больших экзогенных видов

Использование пептидов, полипептидов или пептидомиметиков как биологически активных молекул с низким молекулярным весом устраняет часть этих проблем. Эти молекулы могут быть синтезированы непосредственно, с использованием классического химического раствора или автоматизированного пептидного синтезатора. Они могут быть изготовлены с высоким процентом выхода и требуют менее сложных очистительных процедур. Они имеют тенденцию к более быстрому выведению при циркуляции путем активного удаления и вызывая, таким образом, низкий уровень фона в процессе применения. Они также

обычно не являются иммуногенными. Первый радиофармацевтик на основе радиоизотопа меченого полипептида был разрешен к применению Продовольственной и Лекарственной Администрации.

Существует два основных способа мечения биологически активных молекул радиоизотопами для использования их в радиофармацевтиках, называемых прямым и косвенным мечением. Прямое мечение вызывается прикреплением радиоизотопа к атомам биологически активных молекул, тогда как косвенный способ вызывается прикреплением радиоизотопа через хелатор. Хелатор может либо прикрепляться к биологически активной молекуле перед взаимодействием с изотопом либо часть хелатора, меченого радиоизотопом, может быть прикреплена к биологически активной молекуле. Несколько новых обзоров описывают эти способы мечения и приведены здесь S. Jurisson et al., Chem. Rev., 1993, 93, 1137, A. Verbruggen, Eur. J. Nuc. Med., 1990, 17, 346, и M. Dtrwanjee, Semin. Nuc. Med., 1990, 20, 5.

Использование гидразино и гидразидо в качестве хелаторов модифицированных протеинов для мечения радиоизотопами недавно раскрыто в Schwartz et al., U.S. Patent 5,206,370. Для мечения технецием-99м гидразино-модифицированным протеином реагирует с восстановленными видами технеция, сформированными реакцией пертехнетата с восстанавливающим агентом в присутствии хелато-рированного лиганда пероксигена. Технеций начинает связываться с протеином, благодаря чему образуются известные соединения гидрази-до или диазенидо с координационно-заполненными оболочками вспомогательными лигандами пероксигена. Примеры вспомогательных лигандов пероксигена включают глюкогептонат, глюконат, 2-гидроксизобутират и лактат.

Недавно опубликованные лиганды пероксигена могут быть исключительно благоприятны для мечения гидразино-модифицированных протеинов технецием-99м, Brijder et al., Европейская Патентная Заявка 93302712.0 раскрывает серию функционализированных аминокислот, использование которых направлено на улучшение процесса мечения гидразино-модифицированных макромолекул, таких как моноклональные антитела. Несовершенствования ясно показывают сокращение времени взаимодействия и увеличение специфической активности. Примеры этих улучшенных лигандов пероксигена включают гидроксипептиды, замещенные производные глицина, такие как трицин.

В находящемся в процессе одновременного рассмотрения U.S. N 08/218,861 (эквивалент WO 94/22494), поданной 28 марта 1993 года показан синтез нового радиомеченого тромбоцита IIb/IIIa антагонистов рецептора, как агентов отображения для тромбоэмболических болезней. Эти реагенты содержат в себе хелатор, меченый радиоизотопом, модифицированный циклическими соединениями. Предпочтительным хелатором для модифицирования циклическими соединениями являются части гидразино или диазенидо.

Настоящее изобретение представляет новые, меченые технецием-99м гидразино или диазенидо,

модифицированные биологически активные молекулы, которые сформированы как минимальное количество изомеров. Эти соединения более приспособлены к разработке, требуют менее сложного производства и меньшего контроля процесса мечения.

Это изобретение описывает новые радиофармацевтики, которые используются как отображающие агенты для диагностики сердечнососудистых болезней, таких как тромбоэмболическая болезнь или атеросклероз, инфекционная болезнь или рак. Радиофармацевтики включают в себя связанный фосфин или арсин, меченные технецием 99м гидразино или диазенидо, биологически активные молекулы, которые избирательно накапливаются в очагах болезней и, таким образом, дают возможность определять места приложения гамма скинтографа. Изобретение описывает также способы применения указанных радиофармацевтов как отображающих агентов для диагностики сердечнососудистых болезней, таких как тромбоэмболическая болезнь или атеросклероз, инфекционная болезнь и рак. Далее оно описывает способы изготовления указанных радиофармацевтиков.

Фиг 1 HPLC хроматограммы. Способы 1 и 2 конечного продукта, полученного в Примере 1 настоящего изобретения.

Фиг 2 Данные из Модели глубокого венозного тромба на собаках для радиофармацевтиков Примеров 1 и 2 настоящего изобретения и Тс-альбумин (отрицательный контроль), отношение тромба к крови и тромба к мышце.

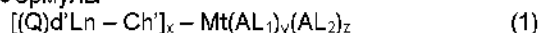
Фиг 3 Кривые очистки крови из модели Арте-ровенозного шунта для радиофармацевтиков Примеров 1 и 2 настоящего изобретения и Тс-альбумин (отрицательный контроль).

Настоящее изобретение относится к новым радиофармацевтикам для диагностики сердечнососудистых болезней, таких как тромбоэмболическая болезнь и атеросклероз, инфекционная болезнь или рак. Формулы, способам применения указанных радиофармацевтиков при диагностике болезней и способам приготовления указанных радиофармацевтиков.

[1] Первой реализацией настоящего изобретения является радио-Фармацевтик, включающий радиоизотоп переходного металла, хелатор переходного металла, биологически активную группу, присоединенную к указанному хелатору, первый вспомогательный лиганд, второй вспомогательный лиганд, способный стабилизировать радиофармацевтик, необязательно имеющий связующую группу между указанным хелатором и указанной биологически активной группой.

[2] Другой реализацией настоящего изобретения является радиофармацевтик, в реализации [1] и, имеющий связующую группу между указанным хелатором и указанной биологически активной группой.

[3] Другой реализацией настоящего изобретения является радиофармацевтик, в реализации [2] из Формулы



где

Q - является биологически активной молеку-

лой,

$d'$  - имеет значение от 1 до 20,

$L_n$  - является связующей группой из формулы

$M^1-[Y^1(CR^{55}R^{56})_f(Z^1)F^1Y^2]F-M^2$

где

$M^1-[(CH_2)_gZ^1]g''-(CR^{55}R^{56})g''$ ,

$M^2-(CR^{55}R^{56})g''-[Z^1(CH_2)_g]g'$ ,

$g$  имеет любое значение 0 - 10,

$g'$  имеет любое значение 0 - 1,

$g''$  имеет любое значение 0 - 10,

$f$  имеет любое значение 0 - 10,

$F$  имеет любое значение 0 - 10,

$F'$  имеет любое значение 0 - 1,

$Y^1$  и  $Y^2$ , в каждом случае независимо выбира-

ют из группы связь, O,  $NR^{58}$ ,  $C=O$ ,  $C(=O)O$ ,  $OC(=O)O$ ,  $C(=O)NH$ ,  $C=NR^{56}$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $SO_3$ ,  $NHC(=O)$ ,  $(NH)_2C(=O)$ ,  $(NH)_2C=S$ ,

$Z^1$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $C_6$ - $C_{14}$  насыщенную, частично насыщенную или ароматизированную карбоциклической системы ядра, замещенной 0-4  $R^{57}$ , и гетероциклической системы ядра, необязательно замещенной 0-4  $R^{57}$

$R^{55}$  и  $R^{56}$  независимо выбирают в каждом случае из группы водород,  $C_1$ - $C_{10}$  алкил, замещенный 0-5  $R^{57}$ , алкарил, в котором арил является замещенным 0-5  $R^{57}$ ,

$R^{57}$  независимо выбирают в каждом случае из группы водород, OH,  $NHR^{58}$ ,  $C(=O)R^{58}$ ,  $OC(=O)R^{58}$ ,  $OC(=O)OR^{58}$ ,  $C(=O)NR^{58}$ ,  $C=N$ ,  $SR^{58}$ ,  $SOR^{58}$ ,  $SO_2R^{58}$ ,  $NHC(=O)R^{58}$ ,  $NHC(=O)NHR^{58}$ ,  $NHC(=S)NHR^{58}$ , или альтернативно, когда присоединяют к дополнительной молекуле Q,  $R^{57}$  независимо выбирают в каждом случае из группы O,  $NR^{58}$ ,  $C=O$ ,  $C(=O)O$ ,  $OC(=O)O$ ,  $C(=O)N$ ,  $C=NR^{58}$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $SO_3$ ,  $NHC(=O)$ ,  $(NH)_2C(=O)$ ,  $(NH)_2C=S$ , и

$R^{58}$  независимо выбирают в каждом случае из группы водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил, бензил и фенил,

$x$  и  $y$  имеют значения 1 или 2,

$z$  имеет значение 1-4,

Mt радиоизотоп переходного металла, который выбирают из группы  $^{99m}Tc$ ,  $^{188}Re$  и  $^{188}Re$ ,

Ch' хелатор радиоизотопа металла, согласованный с радиоизотопом переходного металла Mt, и который независимо выбирают в каждом случае из группы  $R^{40}N=N+$ ,  $R^{40}R^{41}N=N$ ,  $R^{40}N=$  и  $R^{40}N=N(H)$ , в которых

$R^{40}$  независимо выбирают в каждом случае из группы связь с  $L_n$ ,  $C_1$ - $C_{10}$  алкил, замещенный 0-3  $R^{52}$ , арил, замещенный 0-3  $R^{52}$ , циклоалкил, замещенный 0-3  $R^{52}$ , гетероцикл, замещенный 0-3  $R^{52}$ , гетероциклоалкил, замещенный 0-3  $R^{52}$ , аралкил, замещенный 0-3  $R^{52}$  и алкарил, замещенный 0-3  $R^{52}$ ,

$R^{41}$  независимо выбирают в каждом случае из группы водород, арил, замещенный 0-3  $R^{52}$ ,  $C_1$ - $C_{10}$  алкил, замещенный 0-3  $R^{52}$ , и гетероцикл, замещенный 0-3  $R^{52}$ ,

$R^{52}$  независимо выбирают в каждом случае из группы связь с  $L_n$ ,  $O$ , F, Cl, Br, I,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2R^{53}$ ,  $-C(=O)R^{53}$ ,  $-C(=O)NCR^{53}$ ,  $-CHO$ ,  $-CH_2OR^{53}$ ,  $-OC(=O)R^{53}$ ,  $-OC(=O)OR^{53a}$ ,  $-OR^{53}$ ,  $OC(=O)N(R^{53})_2$ ,  $-NR^{53}C(=O)R^{53}$ ,  $-NR^{54}C(=O)OR^{53a}$ ,  $-NR^{53}C(=O)N(R^{53})_2$ ,  $-NR^{54}SO_2N(R^{53})_2$ ,  $-NR^{54}SO_2R^{53a}$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2R^{53a}$ ,  $-SR^{53}$ ,  $-S(=O)R^{53a}$ ,  $-SO_2N(R^{53})_2$ ,  $-N(R^{53})_2$ ,  $-NHC(=NH)NHR^{53}$ ,  $-C(=NH)NHR^{53}$ ,  $=NOR^{53}$ ,

$NO_2$ ,  $-C(=O)NHOR^{53}$ ,  $-(=O)NHNOR^{53}R^{53a}$ ,  $-OCH_2CO_2H$ , 2-(1-морфолин)этокс,

$R^{53}$ ,  $R^{53a}$  и  $R^{54}$  независимо выбирают в каждом случае из группы, водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил и связь с  $L_n$ ,

AL1 первый вспомогательный лиганд, который независимо выбирают из группы

лиганд диоксигена, функционализированный аминокарбоксилат и галид,

AL2 второй вспомогательный лиганд, способный стабилизировать радиофармацевтик, и который выбирают из группы  $A^9$  и  $A^{10}$ - $W-A^{11}$

где

$A^9$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $PR^{61}R^{62}R^{63}$  и  $AsR^{61}R^{62}R^{63}$ ,

$A^{10}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $PR^{61}R^{62}$  и  $AsR^{61}R^{62}$ ,

W пространственная группа, которую выбирают из группы  $C_1$ - $C_{10}$  алкил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , арил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , циклоалкил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , гетероцикл, замещенный 0-3  $R^{70}$ , гетероциклоалкил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , аралкил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , и алкарил, замещенный 0-3  $R^{70}$ ,

$R^{61}$ ,  $R^{62}$  и  $R^{63}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $C_1$ - $C_{10}$  алкил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , арил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , циклоалкил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , гетероцикл, замещенный 0-3  $R^{70}$ , аралкил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , алкарил, замещенный 0-3  $R^{70}$  и арилалкарил, замещенный 0-3  $R^{70}$ ,

$R^{70}$  независимо выбирают в каждом случае из группы F, Cl, Br, I,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2R^{71}$ ,

$-C(=O)R^{71}$ ,  $-C(=O)NCR^{71}$ ,  $-CH_2OR^{71}$ ,  $-OC(=O)R^{71}$ ,  $-OC(=O)OR^{71a}$ ,  $-OR^{71}$ ,  $-OC(=O)NCR^{71}$ ,  $-NR^{71}C(=O)R^{71}$ ,  $-NR^{71}C(=O)OR^{71}$ ,  $-NR^{71}C(=O)NCR^{71}$ ,  $-SO_3$ ,  $-NR^{71}SO_2N(R^{71})_2$ ,  $-NR^{71}SO_2R^{71a}$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2R^{71}$ ,  $-S(=O)R^{71}$ ,  $-SO_2N(R^{71})_2$ ,  $-N(R^{71})_2$ ,  $-N(R^{71})_3$ ,  $-NHC(=NH)NHR^{71}$ ,  $-C(=NH)NHR^{71}$ ,  $=NOR^{71}$ ,  $NO_2$ ,  $-C(=O)NHOR^{71}$ ,  $-C(=O)NHNOR^{71}R^{71a}$ ,  $-OCH_2CO_2H$ , и

$R^{71}$  и  $R^{71a}$  независимо выбирают в каждом случае из группы водород и  $C_1$ - $C_6$  алкил, и их Фармацевтически приемлемые здесь соли

[4] Другой реализацией настоящего изобретения является радиофармацевтик в реализации [3], в котором Q биологически активная молекула, которую выбирают из группы IIb/IIIa антагонисты рецептора, IIb/IIIa лиганды рецептора, лейкоцит, связующий пептиды, хемотактические пептиды, аналоги соматостатина, и выбранные связующие пептиды,

$d'$  имеет значение от 1 до 3,

$L_n$  имеет вид

$-(CR^{55}R^{56})_g''-[Y^1(CR^{55}R^{56})_fY^2]F-(CR^{55}R^{56})_g''$ ,

Где

$g''$  имеет значение 0-5,

$f$  имеет значение 0-5,

$F$  имеет значение 1-5,

$Y^1$  и  $Y^2$  в каждом случае независимо выбирают из группы

O,  $NR^{56}$ ,  $C=O$ ,  $C(=O)O$ ,  $OC(=O)O$ ,  $C(=O)NH$ ,  $C=NR^{56}$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $SO_3$ ,  $NHC(=O)$ ,  $(NH)_2C(=O)$ ,  $(NH)_2C=S$ ,

$R^{55}$  и  $R^{56}$  независимо выбирают в каждом случае из группы водород,  $C_1$ - $C_{10}$  алкил и алкарил,

х и у имеют значения 1 или 2,

z имеет значение 1-2,

Mt является  $^{99m}\text{Tc}$ ,

Ch-хелатор радиоизотопа металла, согласованный с радиоизотопом переходного металла Mt, и который независимо выбирают в каждом случае из группы  $\text{R}^{40}\text{N}=\text{N}+=$ ,  $\text{R}^{40}\text{R}^{41}\text{N}=\text{N}=$ ,  $\text{R}^{40}\text{N}=\text{N}=\text{N}(\text{H})-$

$\text{R}^{40}$  независимо выбирают в каждом случае из группы арил, замещенный 0-3  $\text{R}^{52}$ , и гетероцикл, замещенный 0-3  $\text{R}^{52}$ ,

$\text{R}^{41}$  независимо выбирают из группы водород, арил, замещенный 0-1  $\text{R}^{52}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  алкил, замещенный 0-1  $\text{R}^{52}$ , и гетероцикл, замещенный 0-1  $\text{R}^{52}$ ,

$\text{R}^{52}$  независимо выбирают в каждом случае из группы связь с Ln,  $-\text{CO}_2\text{R}^{53}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OR}^{53}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{53a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{53})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{53})_3$ ,  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHR}^{53}$ , и  $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,

$\text{R}^{53}$  и  $\text{R}^{53a}$  независимо выбирают в каждом случае из группы водород, и  $\text{C}_1\text{-C}_3$  алкил,

AL1 выбирают из группы пироны, пиридины, и функционализированные аминокислоты,

AL2 выбирают из группы

$\text{A}^9$  и  $\text{A}^{10}\text{-W-A}^{11}$ , где

$\text{A}^9$  является  $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$

$\text{A}^{10}$  и  $\text{A}^{11}$  являются  $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}$ ,

W пространственная группа, которую выбирают из группы  $\text{C}_1\text{-C}_3$  алкил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ , арил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$  и гетероцикл, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ ,

$\text{R}^{61}$ ,  $\text{R}^{62}$  и  $\text{R}^{63}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $\text{C}_1\text{-C}_3$  алкил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ , арил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ , и гетероцикл, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ ,

$\text{R}^{70}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $-\text{CO}_2\text{R}^{71}$ ,  $-\text{OR}^{71}$ ,  $-\text{SO}_3-$ , и  $-\text{SO}_3\text{H}$ , и

$\text{R}^{71}$  водород

[5] Другой реализацией настоящего изобретения является радиофармацевтик в реализации [4], в котором, Q биологически активная молекула, которую выбирают из группы IIb/IIIa антагонисты рецептора и хемотактические пептиды,

d' равно 1

Ln является

$-\text{C}(\text{R}^{55}\text{R}^{56})\text{g}''-[\text{Y}^1(\text{CR}^{55}\text{R}^{56})\text{fY}^2]\text{f}-(\text{CR}^{55}\text{R}^{56})\text{g}''-$ ,

где

g'' имеет значение 0-5,

f имеет значение 0-5,

f имеет значение 1-5,

$\text{Y}^1$  и  $\text{Y}^2$  в каждом случае независимо выбирают

из группы

O,  $\text{NR}^{56}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ,  $\text{OC}(=\text{O})$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ ,  $\text{C}=\text{NR}^{56}$ , S,  $\text{NHC}(=\text{O})$ ,  $(\text{NH})_2\text{C}(=\text{O})$ ,  $(\text{NH})_2\text{C}=\text{S}$ ,  $\text{R}^{55}$  и  $\text{R}^{56}$  водород,

х и у равны 1,

z равно 1,

Ch-хелатор радиоизотопа металла, согласованный с радиоизотопом переходного металла Mt, и который независимо выбирают в каждом случае из группы,  $\text{R}^{40}\text{N}=\text{N}+=$  и  $\text{R}^{40}\text{R}^{41}\text{N}=\text{N}=$

$\text{R}^{40}$  независимо выбирают в каждом случае из группы, гетероцикл, замещенный  $\text{R}^{52}$ ,

$\text{R}^{41}$  водород,

$\text{R}^{52}$  связь с Ln,

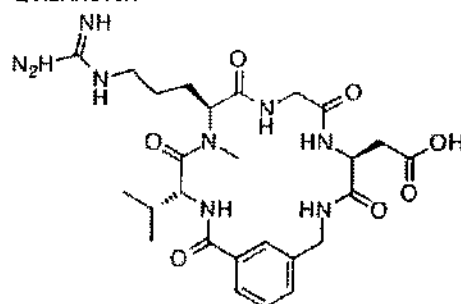
AL1 трицин,

AL2 является  $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$ , где  $\text{R}^{61}$ ,  $\text{R}^{62}$  и  $\text{R}^{63}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $\text{C}_1\text{-C}_3$  алкил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ , арил, замещенный 0-3  $\text{R}^{70}$ ,

$\text{R}^{70}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_3-$

[6] другой реализацией настоящего изобретения является радиофармацевтик в реализации [3], в котором

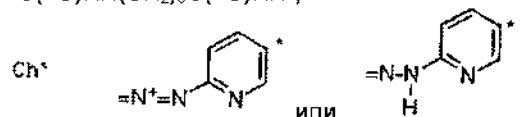
Q является



d' равно 1,

Ln прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \* и имеет формулу

$-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ ,



и

прикреплено к Ln на атоме углерода, обозначенном k, Mt является  $^{99m}\text{Tc}$ ,

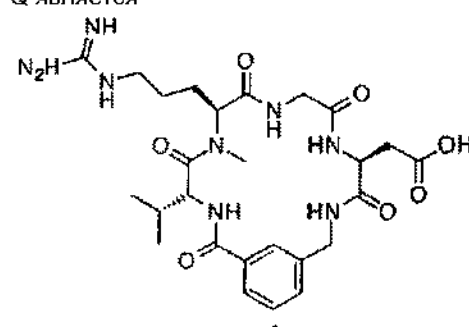
AL1 трицин,

AL2 является  $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$ , где  $\text{R}^{61}$ ,  $\text{R}^{62}$  и  $\text{R}^{63}$  каждый является фенилом, несущим  $\text{SO}_3\text{H}$  или  $\text{SO}_3-$  группу в мета состоянии, и

х, у и z равны 1

[7] Другой реализацией настоящего изобретения является радиофармацевтик в реализации [3], в котором

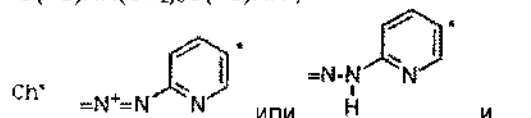
Q является



d'' равно 1,

Ln прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \* и имеет формулу

$-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ ,



прикреплено к Ln на атоме углерода, обозначенном \*,

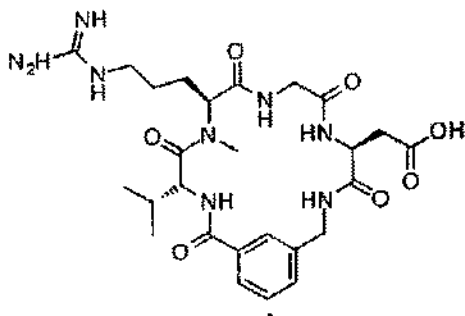
Mt является  $^{99m}\text{Tc}$ ,

AL1 трицин

AL2 является  $PR^{61}R^{62}R^{63}$ , где  $R^{61}$  является фенилом, а  $R^{62}$  и  $R^{63}$  каждый является фенилом, несущим  $SO_3H$  или  $SO_3^-$  группу в мета состоянии и

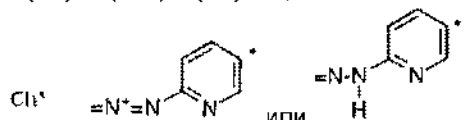
х, у и 2 равны 1

[8] Другой реализацией настоящего изобретения является радиофармацевтик в реализации [3], в котором Q является



$d'$  равно 1,

$L_n$  прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \* и имеет формулу  $-C(=O)NH(CH_2)_5C(=O)NH-$ ,



и прикреплено к  $L_n$  на атоме углерода, обозначенном \*,

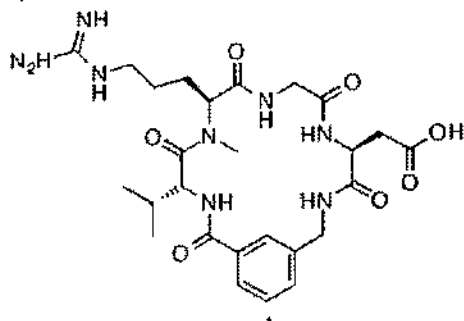
Mt является  $^{99m}Tc$ ,

AL1 трицин,

AL2 является  $PR^{61}R^{62}R^{63}$ , где  $R^{61}$  и  $R^{62}$  являются фенилом, а  $R^{63}$  является фенилом, несущим  $SO_3H$  или  $SO_3^-$  группу в мета состоянии, и

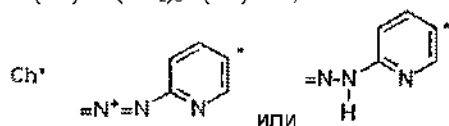
х, у и 2 равны 1

[9] Другой реализацией настоящего изобретения является радиофармацевтик в реализации [3], в котором Q является



$d'$  равно 1,

$L_n$  прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \* и имеет формулу  $-C(=O)NH(CH_2)_5C(=O)NH-$ ,



и прикреплено к  $L_n$  на атоме углерода, обозначенном \*,

Mt является  $^{99m}Tc$ ,

AL1 трицин,

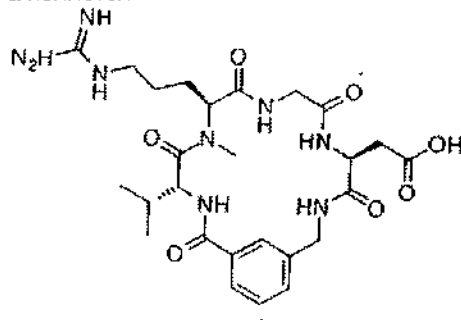
AL2 является  $PR^{61}R^{62}R^{63}$ , где  $R^{61}$ ,  $R^{62}$  и  $R^{63}$  каждый является p-(фенилэтил) Фенилом, в котором

фенилэтил несет  $SO_3H$  или  $SO_3^-$  группу в пара состоянии, и

х, у и z равны 1

[10] Другой реализацией настоящего изобретения является радиофармацевтик в реализации [3], в котором

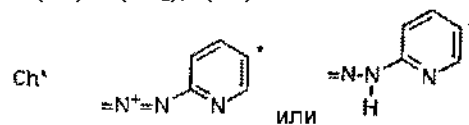
Q является



$d'$  равно 1

$L_n$  прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \* и имеет формулу

$-C(=O)NH(CH_2)_5C(=O)NH-$



и прикреплено к  $L_n$  на атоме углерода, обозначенном \*,

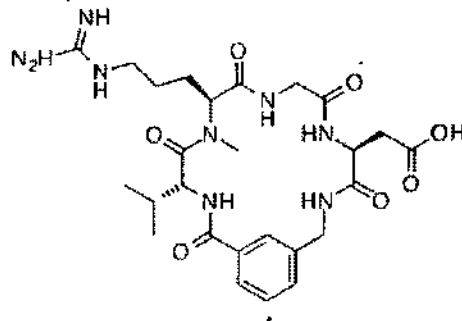
Mt является  $^{99m}To$ ,

AL1 трицин,

AL2 является  $PR^{61}R^{62}R^{63}$  где  $R^{61}$ ,  $R^{62}$  и  $R^{63}$  каждый является p-(2-фенилпропил)фенилом, в котором фенилпропил несет  $SO_3H$  или  $SO_3^-$  группу в пара состоянии, и

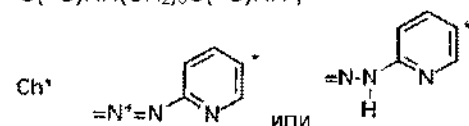
х, у и z равны 1

[11] Другой реализацией настоящего изобретения является радиофармацевтик в реализации [3], в котором Q является



$d'$  равно 1,

$L_n$  прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \* и имеет формулу  $-C(=O)NH(CH_2)_5C(=O)NH-$ ,



и прикреплено к  $L_n$  на атоме углерода, обозначенном \*,

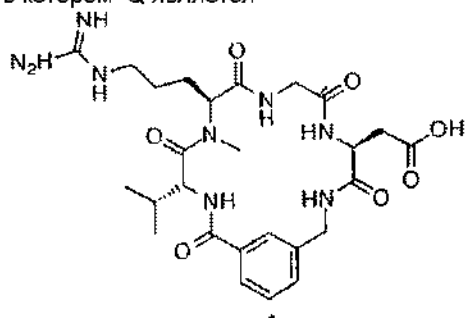
Mt является  $^{99m}To$ ,

AL1 трицин,

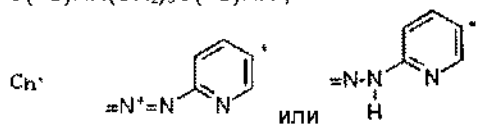
AL2 является  $R^{61}R^{62}PCH_2CH_2PR^{61}R^{62}$ , где  $R^{61}$  и  $R^{62}$  каждый является фенилом замещенным с

SO<sub>3</sub>H или SO<sub>3</sub>- группой в мета состоянии, и  
x, y и z равны 1

[12] Другой реализацией настоящего изобретения является радиофармацевтик в реализации [3], в котором Q является



d' равно 1,  
Ln прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \* и имеет формулу  
-C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>C(=O)NH-,



прикреплено к Ln на атоме углерода, обозначенном \*,

Mt является <sup>99m</sup>To,

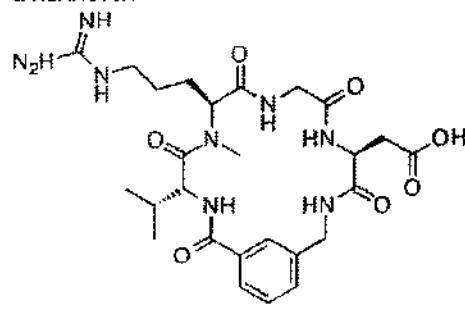
AL1 трицин,

AL2 является PR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>R<sup>63</sup>, где R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup> и R<sup>63</sup> каждый является

C<sub>3</sub>-алкилом, замещенным одной OH группой, и  
x, y и 2 равны 1

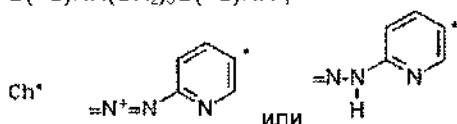
[13] Другой реализацией настоящего изобретения является радиофармацевтик в реализации [3], в котором

Q является



d' равно 1,

Ln прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \* и имеет формулу  
-C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>C(=O)NH-,



прикреплено к Ln на атоме углерода, обозначенном \*,

Mt является <sup>99m</sup>To,

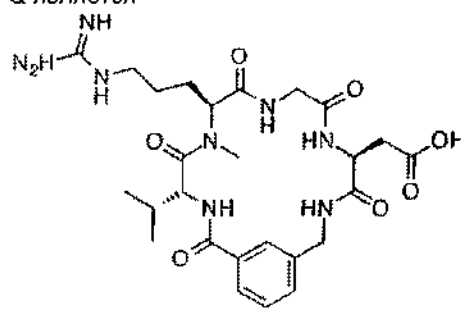
AL1 трицин,

AL2 является PR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>R<sup>63</sup>, где R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup> и R<sup>63</sup> являются CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, и

x, y и g равны 1

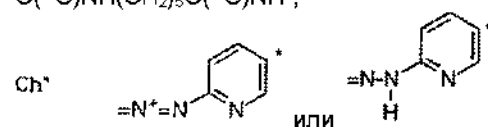
[14] Другой реализацией настоящего изобретения является радиофармацевтик в реализации

[3], в котором  
Q является



d' равно 1,

Ln прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \* и имеет формулу  
-C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>C(=O)NH-,



прикреплено к Ln на атоме углерода, обозначенном \*,

Mt является <sup>99m</sup>To,

AL1 Койевая кислота,

AL2 является PR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>R<sup>63</sup>, где R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup> и R<sup>63</sup> каждый является фенилом, несущим SO<sub>3</sub>H или SO<sub>3</sub>-группу в мета состоянии,

x и z равны 1, и

y равно 2

[15] Другой реализацией настоящего изобретения является способ для радиоотображения молочной железы, состоящий из (i) введения в указанную молочную железу эффективного количества радиофармацевтика любой реализации [1]-[14] и (ii) сканирования молочной железы радиоотображающим прибором

[16] Другой реализацией настоящего изобретения является способ для обнаружения мест отложения тромбоцитов в молочной железе с помощью радиоотображения, состоящий из (i) введения в указанную молочную железу эффективного количества радиофармацевтика любой реализации [6]-[14] и (ii) сканирования молочной железы радиоотображающим прибором

[17] Другой реализацией настоящего изобретения является способ для определения отложения тромбоцитов в молочной железе, состоящий из введения в указанную молочную железу композиции радиофармацевтика любой реализации [6]-[14] и отображения указанной молочной железы

[18] Другой реализацией настоящего изобретения является способ для диагностики расстройств, связанных с отложением тромбоцитов в молочной железе, состоящий из введения в указанную молочную железу композиции радиофармацевтика любой реализации [6]-[14] и отображения указанной молочной железы

[19] Другой реализацией настоящего изобретения является комплект для приготовления радиофармацевтика, состоящий из

(a) заданного количества стерильного фармацевтически приемлемого реагента по формуле

(Q)d'Ln-Ch,

(b) заданного количества стерильного фарма-

цветически приемлемого первого вспомогательно-го лиганда AL1, который выбирают из группы лиганд диоксигена, функционализированный аминокарбоксилат, галид и

(с) заданного количества стерильного Фармацевтически приемлемого второго вспомогательно-го лиганда AL2, который выбирают из группы  $A^9$  и  $A^{10}$ -W-A<sup>11</sup>,

где

Q биологически активная молекула,

d' имеет значение от 1 до 20,

Ln связующая группа из формулы

$M^1-[Y^1(CR^{56}R^{56})f(Z^1)f^{Y^2}f^r]-M^2$

где

$M^1-[(CH_2)gZ^1]g^r-(CR^{55}R^{58})g^{r'}$ ,

$M^2-(CR^{56}R^{56})g^r-[Z^1(CH_2)g]g^{r'}$ ,

g имеет любое значение 0 - 10,

g' имеет любое значение 0 - 1,

g'' имеет любое значение 0 - 10,

f имеет любое значение 0 - 10,

f' имеет любое значение 0 - 10,

f'' имеет любое значение 0 - 1,

Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup>, в каждом случае независимо выбирают из группы связь, O, NR<sup>58</sup>, C=O, C(=O)O, OC(=O)O, C(=O)NH-, C=NR<sup>56</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>, NHC(=O), (NH)<sub>2</sub>C(=O), (NH)<sub>2</sub>C=S,

Z<sup>1</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> насыщенной, частично насыщенной или ароматизированной карбоциклической системы ядра, замещенной 0-4 R<sup>57</sup>, и гетероциклической системы ядра, необязательно замещенной 0-4 R<sup>57</sup>,

R<sup>55</sup> и R<sup>56</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы водород, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкил, замещенный 0-5 R<sup>57</sup>, алкарпил, в котором арил является замещенным 0-5 R<sup>57</sup>,

R<sup>57</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы водород, OH, NHR<sup>58</sup>, C(=O)R<sup>58</sup>, OC(=O)R<sup>58</sup>, OC(=O)OR<sup>58</sup>, C(=O)NR<sup>58</sup>, C=N, SR<sup>58</sup>, SOR<sup>58</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>58</sup>, NHC(=O)R<sup>58</sup>, NHC(=O)NHR<sup>58</sup>, NHC(=S)NHR<sup>58</sup>, или альтернативно, когда присоединяют к дополнительной молекуле Q, R<sup>57</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы O, NR<sup>58</sup>, C=O, C(=O)O, OC(=O)O, C(=O)N-, C=NR<sup>58</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>, NHC(=O), (NH)<sub>2</sub>C(=O), (NH)<sub>2</sub>C=S, и

R<sup>58</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, бензил и фенил,

Ch' хелатор радиоизотопа переходного металла Mt, и который независимо выбирают в каждом случае из группы R<sup>40</sup>N=N+, R<sup>40</sup>R<sup>41</sup>N=N-, R<sup>40</sup>N= и R<sup>40</sup>N=N(H)-, в которых

R<sup>40</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы связь с Ln, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкил, замещенный 0-3 R<sup>52</sup>, арил, замещенный 0-3 R<sup>52</sup>, циклоалкил, замещенный 0-3 R<sup>52</sup>, гетероцикл, замещенный 0-3 R<sup>52</sup>, гетероциклоалкил, замещенный 0-3 R<sup>52</sup>, аралкил, замещенный 0-3 R<sup>52</sup> и алкарпил, замещенный 0-3 R<sup>52</sup>,

R<sup>41</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы водород, арил, замещенный 0-3 R<sup>52</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкил, замещенный 0-3 R<sup>52</sup>, и гетероцикл, замещенный 0-3 R<sup>52</sup>,

R<sup>52</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы связь с Ln, = O, F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>53</sup>, -C(=O)R<sup>53</sup>, -C(=O)NCR<sup>53</sup>, -CHO, -

CH<sub>2</sub>OR<sup>53</sup>, -OC(=O)R<sup>53</sup>, -OC(=O)OR<sup>53a</sup>, -OR<sup>53</sup>, -OC(=O)N(R<sup>53</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>53</sup>C(=O)R<sup>53</sup>, -NR<sup>54</sup>C(=O)OR<sup>53a</sup>, -NR<sup>53</sup>C(=O)N(R<sup>53</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>54</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>53</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>54</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>53a</sup>, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R<sup>53a</sup>, -SR<sup>53</sup>, -S(=O)R<sup>53a</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>53</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>53</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NHR<sup>53</sup>, -C(=NH)NHR<sup>53</sup>, =NOR<sup>53</sup>, NO<sup>2</sup>, -C(=O)NHOR<sup>53</sup>, -(=O)NHR<sup>53</sup>R<sup>53a</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, 2-(1-морфолин)этокси,

R<sup>53</sup>, R<sup>53a</sup>, и R<sup>54</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы, водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и связь с Ln,

A<sup>9</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы PR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>R<sup>63</sup> и AsR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>R<sup>63</sup>,

A<sup>10</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы PR<sup>61</sup>R<sup>62</sup> и AsR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>,

W пространственная группа, которую выбирают из группы Cl-Clo алкил, замещенный 0-3 R<sup>70</sup>, арил, замещенный 0-3 R<sup>70</sup>, циклоалкил, замещенный 0-3 R<sup>70</sup>, гетероцикл, замещенный 0-3 R<sup>70</sup>, гетероциклоалкил, замещенный 0-3 R<sup>70</sup>, аралкил, замещенный 0-3 R<sup>70</sup>, и алкарпил, замещенный 0-3 R<sup>70</sup>,

R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup> и R<sup>63</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкил, замещенный 0-3 R<sup>70</sup>, арил, замещенный 0-3 R<sup>70</sup>, цикло-алкил, замещенный 0-3 R<sup>70</sup>, гетероцикл, замещенный 0-3 R<sup>70</sup>, аралкил, замещенный 0-3 R<sup>70</sup>, алкарпил, замещенный 0-3 R<sup>70</sup> и арилалкарпил, замещенный 0-3 R<sup>70</sup>,

R<sup>70</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>71</sup>,

-C(=O)R<sup>71</sup>, -C(=O)NCR<sup>71</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>71</sup>, -OC(=O)R<sup>71</sup>, -OC(=O)OR<sup>71a</sup>, -OR<sup>71</sup>, -OC(=O)NCR<sup>71</sup>, -NR<sup>71</sup>C(=O)R<sup>71</sup>, -NR<sup>71</sup>C(=O)OR<sup>71</sup>, -NR<sup>71</sup>C(=O)NCR<sup>71</sup>, -NR<sup>71</sup>C(=O)NCR<sup>71</sup>, -SO<sub>3</sub>H, NR<sup>71</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>71</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>71</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>71a</sup>, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R<sup>71</sup>, -S(=O)R<sup>71</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>71</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>71</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>71</sup>)<sub>3</sub>, -NHC(=NH)NHR<sup>71</sup>, -C(=NH)NHR<sup>71</sup>, =NOR<sup>71</sup>, NO<sub>2</sub>, -C(=O)NHOR<sup>71</sup>, -C(=O)NHR<sup>71</sup>R<sup>71a</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, и

R<sup>71</sup> и R<sup>71a</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы водород и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, и их Фармацевтически приемлемые здесь соли

[20] Другой реализацией настоящего изобретения является комплект в реализации [19], в котором Q биологически активная молекула, которую выбирают из группы IIb/IIIa антагонисты рецептора, IIb/IIIa лиганды рецептора, лейкоцит, связующий пептиды, хемотактичные пептиды, аналого соматостатина, и выбранные связующие пептиды,

d' имеет значение от 1 до 3,

-(CR<sup>55</sup>R<sup>56</sup>)g<sup>r</sup>-[Y<sup>1</sup>(CR<sup>55</sup>R<sup>58</sup>)fY<sup>2</sup>]f<sup>r</sup>-(CR<sup>55</sup>R<sup>56</sup>)g<sup>r</sup>,

где

g<sup>r</sup> имеет значение 0-5,

f имеет значение 0-5,

f' имеет значение 1-5,

Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup> в каждом случае независимо выбирают из группы

O, NR<sup>56</sup>, C=O, C(=O)O, OC(=O)O, C(=O)NH-, C=NR<sup>56</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>, NHC(=O), (NH)<sub>2</sub>C(=O), (NH)<sub>2</sub>C=S,

R<sup>55</sup> и R<sup>56</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы водород, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкил) арил,

AL1 выбирают из группы

пироны, пиридины, и функционизированные аминокарбоксилаты,

AL2 выбирают из группы

$A^9$  и  $A^{10}$ -W-A<sup>11</sup>, где

$A^9$  является  $PR^{61}R^{62}R^{63}$

$A^{10}$  и  $A^{11}$  являются  $PR^{61}R^{62}$ ,

W пространственная группа, которую выбирают из группы  $C_1$ - $C_3$  алкил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , арил, замещенный 0-3  $R^{70}$  и гетероцикл, замещенный 0-3  $R^{70}$ ,

$R^{61}$ ,  $R^{62}$  и  $R^{63}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $C_1$ - $C_3$  алкил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , арил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , и гетероцикл, замещенный 0-3  $R^{70}$ ,

$R^{70}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $-CO_2R^{71}$ ,  $-OR^{71}$ ,  $-SO_3-$ , и  $-SO_3H$ , и  $R^{71}$  водород

[21] Другой реализацией настоящего изобретения является комплект в реализации [20], в котором

Q биологически активная молекула, которую выбирают из группы

IIb/IIIa антагонисты рецептора и хемотактические пептиды,

d' равно 1

Ln является

$-C(R^{55}R^{56})g''-[Y^1(CR^{55}R^{56})fY^2]f-(CR^{55}R^{56})g''-$ ,

где

$g''$  имеет значение 0-5,

f имеет значение 0-5,

f имеет значение 1-5,

$Y^1$  и  $Y^2$  в каждом случае независимо выбирают

из группы

$O$ ,  $NR^{56}$ ,  $C=O$ ,  $C(=O)O$ ,  $OC(=O)$ ,  $C(=O)NH-$ ,  $C=NR^{56}$ ,  $S$ ,  $NHC(=O)$ ,  $(NH)_2C(=O)$ ,  $(NH)_2C=S$ ,  $R^{55}$  и  $R^{56}$  водород,

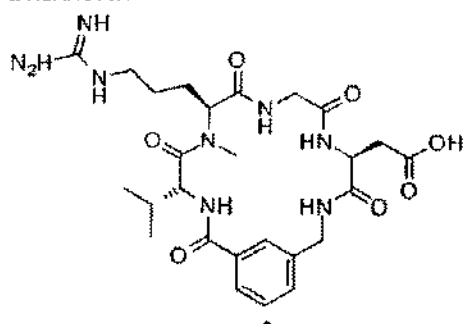
AL1 трицин,

AL2 является  $PR^{61}R^{62}R^{63}$ , где  $R^{61}$ ,  $R^{62}$  и  $R^{63}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $C_1$ - $C_3$  алкил, замещенный 0-3  $R^{70}$ , арил, замещенный 0-3  $R^{70}$ ,

$R^{70}$  независимо выбирают в каждом случае из группы  $-CO_2H$ ,  $-OH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_3-$

[22] Другой реализацией настоящего изобретения является комплект в реализации [21], в котором

Q является



d' равно 1

Ln прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \* и имеет формулу

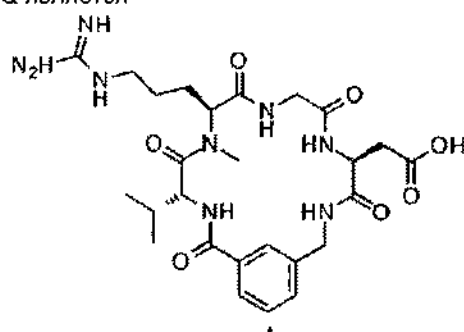
$-C(=O)NH(CH_2)_5C(=O)NH-$

AL2 является  $PR^{61}R^{62}R^{63}$ , где  $R^{61}$ ,  $R^{62}$ ,  $R^{63}$  каждый является фенилом, несущим  $SO_3H$  или  $SO_3-$  группу в мета состоянии

[23] Другой реализацией настоящего изобретения является комплект в реализации [21], в ко-

тором

Q является



d' равно 1

Ln прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \* и имеет формулу

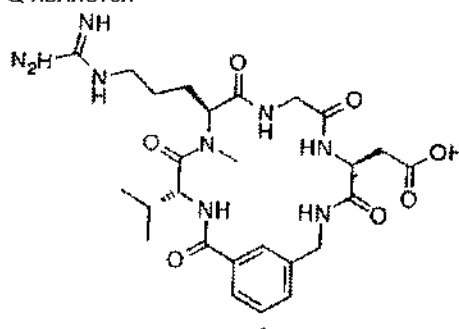
$-C(=O)NH(CH_2)_5C(=O)NH-$

AL2 является  $PR^{61}R^{62}R^{63}$ , где  $R^{61}$  является Фенилом, а

$R^{62}$  и  $R^{63}$  каждый является фенилом, несущим  $SO_3H$  или  $SO_3-$  группу в мета состоянии,

[24] Другой реализацией настоящего изобретения является комплект в реализации [21], в котором

Q является



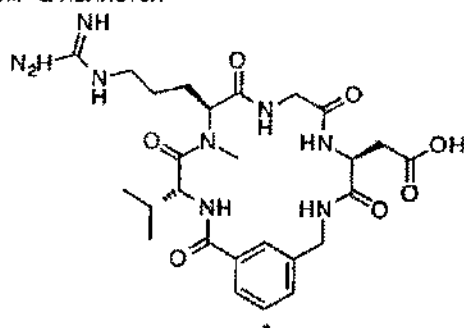
d' равно 1,

Ln прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \* и имеет формулу

$-C(=O)NH(CH_2)_5C(=O)NH-$

AL2 является  $PR^{61}R^{62}R^{63}$ , где  $R^{61}$  и  $R^{62}$  являются фенилом, а  $R^{63}$  является фенилом, несущим  $SO_3H$  или  $SO_3-$  группу в мета состоянии,

[25] Другой реализацией настоящего изобретения является комплект в реализации [21], в котором Q является



d' равно 1,

Ln прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \* и имеет формулу

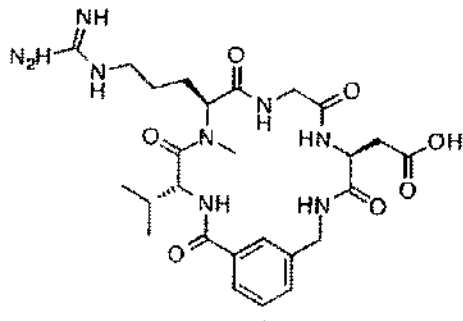
$-C(=O)NH(CH_2)_5C(=O)NH-$

AL2 является  $PR^{61}R^{62}R^{63}$  где  $R^{61}$ ,  $R^{62}$ ,  $R^{63}$  каждый является p-(фенилэтил)фенилом, в котором

фенилэтил несет  $\text{SO}_3\text{H}$  или  $\text{SO}_3^-$  группу в пара состоянии,

[26] Другой реализацией настоящего изобретения является комплект в реализации [21], в котором

Q является



$d'$  равно 1,

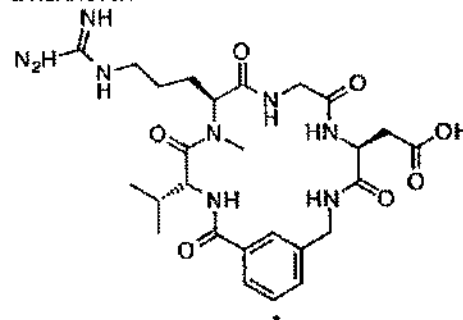
$\text{Ln}$  прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \* и имеет формулу

$-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$

AL2 является  $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$ , где  $\text{R}^{61}$ ,  $\text{R}^{62}$ ,  $\text{R}^{63}$  каждый является p-(2-фенилпропил)фенилом, в котором фенилпропил несет  $\text{SO}_3\text{H}$  или  $\text{SO}_3^-$  группу в пара состоянии,

[27] Другой реализацией настоящего изобретения является комплект в реализации [21], в котором

Q является



$d'$  равно 1,

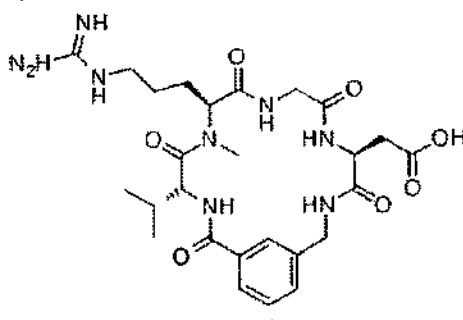
$\text{Ln}$  прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \* и имеет формулу

$-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$

AL2 является  $\text{R}^{61}\text{R}^{62}\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PR}^{61}\text{R}^{62}$ , где  $\text{R}^{61}$  и  $\text{R}^{62}$  каждый является фенилом, замещенным  $\text{SO}_3\text{H}$  или  $\text{SO}_3^-$  группой в мета состоянии,

[28] Другой реализацией настоящего изобретения является комплект в реализации [21], в котором

Q является



$d'$  равно 1,

$\text{Ln}$  прикреплено к Q на атоме углерода, обо-

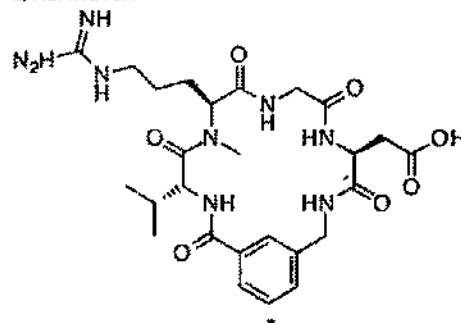
значенном \* и имеет формулу

$-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$

AL2 является  $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$  где  $\text{R}^{61}$ ,  $\text{R}^{62}$ ,  $\text{R}^{63}$  каждый является C<sub>3</sub>-алкилом, замещенный одной OH группой,

[29] Другой реализацией настоящего изобретения является комплект в реализации [21], в котором

Q является



$d'$  равно 1,

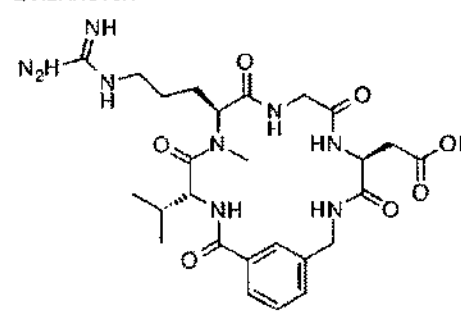
$\text{Ln}$  прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \* и имеет формулу

$-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$

AL2 является  $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$ , где  $\text{R}^{61}$ ,  $\text{R}^{62}$ ,  $\text{R}^{63}$  являются  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ,

[30] Другой реализацией настоящего изобретения является комплект в реализации [21], в котором

Q является



$d'$  равно 1,

$\text{Ln}$  прикреплено к Q на атоме углерода, обозначенном \* и имеет формулу

$-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$

AL1 койевая кислота,

AL2 является  $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$ , где  $\text{R}^{61}$ ,  $\text{R}^{62}$ ,  $\text{R}^{63}$  каждый является фенилом, несущим  $\text{SO}_3\text{H}$  или  $\text{SO}_3^-$  группу в мета состоянии,

[31] Другой реализацией настоящего изобретения являются комплекты любой реализации [19]-[30], в которых также присутствует восстанавливающий агент

[32] Предпочтительной реализацией настоящего изобретения являются комплекты в реализации [31], в которых восстанавливающим агентом является двуххлористое олово

Когда происходят любые изменения больше чем один раз в любой составной части или в любой формуле, это определение в каждом случае является независимым от определения в каждом другом случае. Таким образом, если изображенная группа имеет значение 0-2  $\text{R}^{62}$ , тогда указанная группа необязательно может иметь значение

до двух  $R^{52}$  и  $R^{52}$  в каждом случае выбирается независимо от определенного списка возможных значений  $R^{52}$ . Также этот пример применим для группы  $-N(R^{53})_2$ , каждое из двух  $R^{53}$  замещаемых на N является независимо выбранным из определенного списка возможных значений  $R^{53}$ . Комбинации замещений и/или изменений являются допустимыми только если такие комбинации образуют стабильный состав.

"Стабильный состав" или "стабильная структура" означает здесь состав, который способен стойко выдерживать отделение с заданной степенью чистоты из реагирующей смеси и преобразование в эффективный диагностический агент.

Термин "способность к стабилизации", который используется здесь для описания второго вспомогательного лиганда AL2 означает, что лиганд обладает способностью к взаимодействию с радиоизотопом переходного металла в присутствии первого вспомогательного лиганда и хелатора переходного металла при условиях, установленных здесь, образуя в радиофармацевтике по формуле 1, имеющего минимальное количество изомерических форм, соответствующие отношения, которые не изменяются значительно со временем, и которые остаются реально целыми при разбавлении.

Термин "замещенный", который применяется здесь, означает, что один или более атомов водорода на обозначенном атоме или группе заменяются с выбранным из группы, при условии, что не превышена нормальная атомная или групповая валентность и, что в результате замещения сохраняется стабильное соединение. Когда замещение является кето ( $\text{C}=\text{O}$ ), тогда на атоме замещается два водорода.

Термин "связь", который применяется здесь, означает либо простую либо двойную связь.

Термин "соль", который применяется здесь, взят из CRC Handbook of Chemistry and Physics, 85th Edition, CRC Press, Boca Raton, Fla, 1984, как любая субстанция, которая дает выход ионов, иных ионов чем ионы водорода или гидроксиды.

Как применено здесь, "алкил" предусматривает включение как разветвленных, так и неразветвленных насыщенных алифатических углеводородных групп, имеющих установленное количество атомов углерода, "циклоалкил" предусматривает включение насыщенных кольцевых групп, включающих моно-, би- или полициклические кольцевые системы, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклооктил и адамантил, и "бициклоалкил" предусматривает включение насыщенных бициклических кольцевых групп, таких как [3.3.0]бициклоэтан, [4.3.0]бициклопентан, [4.4.0]бициклогексан (декалин), [2.2.2]бициклооктан и так далее.

Как применено здесь, "арил" или "ароматический радикал" предназначен для обозначения фенола или нафенола, которые при замещении могут быть в любом состоянии.

Как применено здесь, термин "гетероцикл" или "гетероциклическая система ядра" предназначен для обозначения устойчивого 5- или 7-членного моноциклического или бициклического или от 7-до 10-членного бициклического гетероциклического

ядра, которое может быть насыщенным, частично насыщенным или ароматическим и, которое включает в себя атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы N, O и S и, в котором гетероатомы азота и серы могут быть не обязательно окислены и азот может быть не обязательно кватернизирован и, включающий любую бициклическую группу, в которой любое из вышеобозначенных гетероциклических ядер конденсировано в бензольное ядро. Гетероциклическое ядро может быть прикреплено к этой парной группе на любом гетероатоме или атоме углерода, который остается в стабильном состоянии. Гетероциклические ядра, описанные здесь, могут быть замещены атомом углерода или атомом азота, если их конечное состояние является стабильным. Примеры таких гетероциклов включают, но не ограничивают бензопропил, тиадiazин, татразолил, бензофуралин, индолин, кинолин, изокинолин или бензимидазол, пиперидинил, 4-пиперидон, 2-пирролидон, тетрагидрофуран, тетрагидрокинолин, тетрагидроизокинолин, декагидрокинолин, октагидроизокинолин, азотин, триазин (включающий 1,2,3-, 1,2,4-, 1,3,5-триазин), 6H-1,2,5-тиадiazин, 2H, 6H-1,5,2-дитаiazин, тиофен, тетрагидротиафен, тиантрин, Фуран, пуран, изобензофуран, хромин, ксантин, феноксантин, 2H-пуррол, пуррол, имидазол, пуразол, тиазол, изотиазол, оксазол (включающий 1,2,4- и 1,3,4-оксазол), изоксазол, триазол, пуридин, пуразин, пуридин, пуридазин, индолизин, 3H-индол, индол, 1H-индазол, пурин, 4H-кинолизин, изокинолин, кинолин, фталазин, нафтуридин, киноксалин, киназолин, циннолин, птеридин, 4H-карбазол, карбазол, в-карболин, фенантридин, асридин, перимидин, фенантропин, феназин, фенарсазин, фенотриазин, фуразан, Феноксазин, изохроман, хроман, пурролидин, пурролин, имидазолин, имидазолидин, пуразолидин, пуразолин, пиперазин, индолин, изоиндолин, кинуцлидин, или морфолин. Также включено конденсированное ядро или спиросоствы, например, вышеперечисленные гетероциклы.

Как применено здесь, термин "алкарил" означает арил-группу, несущую алкил группу из 1-10 атомов углерода, термин "аралкил" означает алкил группу из 1-10 атомов углерода, несущих арил группу, термин "арилалкарил" означает арил группу, несущую алкил группу из 1-10 атомов углерода, несущих арил группу, и термин "гетероциклоалкил" означает алкил группу из 1-10 атомов углерода, несущую гетероцикл.

Биологически активная молекула Q может быть протеином, антителом, фрагментом антитела, пептидом или полипептидом или пептидомиметиком, которая включает в себя один или ряд рецепторов или связывающих мест, точно устанавливающих очаг болезни или рецептор или связывающее место, точно устанавливающие место тромбоцитов или лейкоцитов. Точный химический состав Q выбирают на основании диагностики стадии болезни, применяемого механизма локализации и представляет собой оптимальный состав доз для локализации, очистки и радиоизотопного угнетения.

Для целей этого изобретения, термин тромбо-

эмболическая болезнь подразумевает и артериальное и венозное расстройства и легочный эмболизм, когда образуются сгустки крови

Для диагностики тромбозэмболических расстройств или атеросклероза Q выбирают из группы, включающей циклические составы антагониста рецептора IIb/IIIa, описанной в находящейся в процессе одновременного рассмотрения U S N 08/218,861 (эквивалент WO 94/22494), RGD, содержащий пептиды, описанные в U S Patents 4,578,079 и 4,792,525, в заявках PCT US88/04403, PCT US89/01742, PCT US90/03788, PCT US91/02356 и в Ojima et al., 204th Meeting of Amer Chera Soc., 1992, Abstract 44, пептиды, которые являются фибриногенными антагонистами рецептора, описанью в Европейских Патентных Заявках 90202015 5, 90202030 4, 90202032 2, 90202032 0, 90311148 2, 90311151 6, специфически связанные пептиды и полипептиды, как лиганды рецептора IIb/IIIa, лиганды для полимеризации фибрина, производных ламинина, лиганды для фибриногена или лиганды тромбина в PCT WO 93/23085 (исключая связание технецием группы), олигопептиды, которые соответствуют IIIa протеину, описанном в PCT WO 90/00178, пептиды на основе гирудина, описанные в PCT WO90/03391, лиганды рецептора IIb/IIIa, описанные в PCT WO 90/15818, тромбы, связывающие тромбоциты, атеросклеротические бляшки, связывающие пептиды, описание в PCT WO92/13572 (исключая связанную технецием группу) или в GB 9313965 7, фибрин, связывающий пептиды, описанный в U S Patents 4,427,646 и 5,270,030, пептиды на основе гирудина, описание в U S Patent 5,279,812, или фибрин, связывающий протеины, описанный в U S Patent 5,217,705, производные гуанина, которые связаны с рецептором IIb/IIIa, описанные в U S Patent 5,086,069, или производные тирозина, описанные в Европейской Патентной Заявке 0478328A1, и в Hartman et al., J Med Chem, 1992, 35, 4640, или окисленный липопротеин низкой плотности (LDL)

Для диагностики инфекции, воспаления или трансплантанта отклонения Q выбирают из группы, включающей в себя лейкоцит, связывающий пептиды, описанный в PCT WO 93/17719 (исключая связанную технецием группу), в PCT WO 92/13572 (исключая связанную технецием группу) или в U S N 08-140000, хемотактические пептиды, описанные в Европейской Патентной Заявке 90108734 6 или в A Fishman et al., Semin Nuc Med, 1994, 24, 154, или лейкоцитстимулирующие агенты, описанные в U S Patent 5,277,892

Для диагностики рака Q выбирают из группы аналогов соматостатина, описанных в UK Заявке 8927255 3 или в PCT WO 94/00489, отобранных связывающих пептидов, описанных в PCT WO 94/05269, биологически-действующих доменов, описанных в PCT WO 93/12819, Тромбоцитарного фактора 4 или опухолевых Факторов (PDG-F, EGF, FGF, TNF, MCSF или I11-8)

Q может также представлять протеины, антигены, фрагменты антигенов, пептиды, полипептиды, или пептидомиметики, которые связываются с рецепторами или связывающими местами в других тканях, органах, Ферментах или жидкостях

Примеры включают протеины в-амулоида, которые имеют способность накапливаться в пациентах с Алцгеймеровой болезнью, предсердные, природного происхождения пептиды, которые связываются с миокардовыми и почечными рецепторами, антитела антимюозина, которые соединяются с участками инфарктных тканей или производные нитроимидазолз, которые локализируются в гипоксических участках in vivo

Вспомогательные лиганды диоксигена включают в себя лиганды, которые взаимодействуют с ионами металла через два последних атома кислорода. Примеры включают, но не ограничивают глюконоп-тонат, глюконат, 2-гидроксиизовутират, лактат, тартрат, маннитол, глюкарат, малтол, Койевую кислоту, 2,2-би(гидроксиэтил)пропионовую кислоту, 4,5-дигидрокси-1,3-бензол дисульфат или замещенные или незамещенные 1,2 или 3,4 гидросипиридины (Названия для лигандов в этих примерах относятся к обеим и к протонированным и к непротонированным формам лигандов)

Функционализированные аминокарбоксилаты включают в себя лиганды, которые состоят из комбинации донорских атомов водорода и кислорода. Примеры включают, но не ограничивают иминодиацетатную кислоту, 2, 3 диаминопропионовую кислоту, нитрилтриацетатную кислоту, N,N'-этилендиамин диацетатную кислоту, N,N'-этилен-диамин триацетатную кислоту, гидроэтилэтилендиамин триацетатную кислоту, N,N'-этилендиамин би-гидроксиФенилглицин, или лиганды, описанные в Европейской Патентной Заявке 93302712 0 (Названия для лигандов в этих примерах относятся к обеим и к протонированным и к непротонированным формам лигандов)

Радиофармацевтики настоящего изобретения для диагностики тромбозэмболической болезни могут быть легко приготовлены смешиванием соли радиоизотопа, реагента по Формуле 1, вспомогательного лиганда AL1, вспомогательного лиганда AL2, и не обязательно восстанавливающего агента в водном растворе при температуре от комнатной температуры до 100 градусов по Цельсию

(Q)d'Ln-Ch (2)

и их радиофармацевтически приемлемые здесь соли, в которых Q, d', Ln являются такими как определено выше и Ch является хелатором радиоизотопа металла, которые независимо выбирают в каждом случае из группы  $R^{40}R^{41}N=N=C(C_1-C_3 \text{ алкил})_2$  и  $R^{40}NNH_2$ , где  $R^{40}$ ,  $R^{41}$  являются такими как описано выше и их радиофармацевтически приемлемыми здесь солями

Альтернативно, радиофармацевтики настоящего изобретения могут быть приготовлены сначала смешиванием соли радиоизотопа, вспомогательного лиганда AL2 и восстанавливающего агента в водном растворе при температурах от комнатной температуры до 100 градусов по Цельсию в форме комплекса промежуточного радиоизотопа со вспомогательным лигандом AL1, затем добавлением реагента по формуле 2 и вспомогательного лиганда AL2 и далее реакцией при температурах от комнатной до 100 градусов по Цельсию

Альтернативно, радиофармацевтики настоя-

щего изобретения могут быть приготовлены сначала смешиванием соли радиоизотопа, вспомогательного лиганда AL1, реагента по формуле 2 и восстанавливающего агента в водном растворе при температурах от комнатной до 100 градусов по Цельсию в Форме комплекса промежуточного радиоизотопа, как описано в находящейся в процессе одновременного рассмотрения U.S. N. 08/218,881 (эквивалент с WO 94/22494) и затем добавлением вспомогательного лиганда AL2 и далее реакцией при температурах от комнатной до 100 градусов по Цельсию.

Общее время приготовления будет изменяться в зависимости от особенностей радиоизотопа, особенностей и количества реагентов и процедуры приготовления. Препараты могут быть полными, с выходом более 80% выхода радиофармацевтика, в 1 минуту или могут требовать большего времени приготовления. Если требуются или необходимы более чистые радиофармацевтики, они могут быть очищены любыми техническими способами, которые хорошо известны специалистам в этой области, такими как жидкостная хроматография, твердо-фазная экстракция, растворимая экстракция, диализ или ультрафильтрация.

Радиоизотопы для настоящего изобретения выбирают из группы  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{186}\text{Re}$ , или  $^{188}\text{Re}$ . Для целей диагностики  $^{99m}\text{Tc}$  является предпочтительным изотопом. Его 6-часовой полураспад и 140 keV энергия гамма излучения являются почти идеальными для гамма сцинтиграфии, использующей оборудование и процедуры, хорошо известные специалистам в этой области. Изотопы рения также имеют энергию гамма излучения, которая совместима с гамма сцинтиграфией, однако, они излучают и высокоэнергетичные бета частицы, которые больше повреждают живые ткани. Эти излучения бета частиц могут быть использованы для терапевтических целей, например, таких как радиотерапия рака.

Соль  $^{99m}\text{Tc}$  является предпочтительной в химической форме пертехнетата и фармацевтически приемлимого катиона. Форма соли пертехнетата является предпочтительнее пертехнетата натрия, так как получается из коммерческих  $\text{Tc-}^{99m}$  генераторов. Количество пертехнетата, используемого для приготовления радиофармацевтиков настоящего изобретения может колебаться от 0.1 мCi до 1 Ci или более предпочтительно от 1 до 200 мCi.

Реагенты по формуле 2 могут быть синтезированы как описано в находящейся в процессе одновременного рассмотрения U.S. N. 08/218,861 (эквивалент UO 94/22494). Количество реагентов, используемых для приготовления радиофармацевтиков настоящего изобретения, может колебаться от 0.1 мг до 10 мг, но более предпочтительно от 0.5 мг до 100 мг. Используемое количество будет диктоваться количеством других реагентов и идентичностью с радиофармацевтиками, изготовленными по формуле 1.

Вспомогательные лиганды AL1, используемые для синтеза радиофармацевтиков настоящего изобретения, могут быть либо синтезированы либо получены из коммерческих источников и включают в себя галиды, лиганды

диоксигена, и функционализированные аминокислоты. Лиганды диоксигена являются лигандами, которые взаимодействуют с радиоизотопом, по крайней мере, через два донорских атома кислорода. Примеры включают, но не ограничивают, глюконоат, глюконат, 2-гидроксипропанат, лактат, тартрат, маннитол, глюкозат, мальтозу, Койевую кислоту, 2,2-би(гидроксиметил)пропионовую кислоту, 4,5-дигидрокси-1,3-бензол дисульфат или замещенные или незамещенные 1,2- или 3,4-гидроксипиридины или их фармацевтически приемлемые соли.

Функционализированные аминокислоты включают в себя лиганды, которые взаимодействуют с радиоизотопами через комбинацию донорских атомов азота и кислорода. Примеры включают, но не ограничивают, иминодиацетатную кислоту, 2,3-диаминопропионовую кислоту, нитрилтриацетатную кислоту, N,N'-этилендиамино диацетатную кислоту, N,N'-этилендиамино триацетатную кислоту, гидроксипропанат, N,N'-этилендиамино би-гидроксифенилглицин, или лиганды, описанные в Европейской Патентной Заявке 93302712.0 или их фармацевтически приемлемые соли.

Галидами могут быть флюориды, хлориды, бромиды или иодиды.

Выбор вспомогательного лиганда AL2 определяется несколькими факторами, включающие в себя химические и физические свойства, такие как скорость образования, выход вещества, количество изомерических форм конечного радиофармацевтика и совместимость с лигандом в лиофилизированном способе образования. Обмен и липофильность вспомогательного лиганда будет влиять на обмен и липофильность радиофармацевтика. Например, использование 4,5-дигидрокси-1,3-бензол дисульфата приводит к образованию радиофармацевтика с добавлением двух анионных групп, потому что группы сульфонатов будут анионными при физиологических условиях. Использование N-алкила, замещенного с 3,4-гидроксипиридинами, дает радиофармацевтики с различными степенями липофильности в зависимости от размера алкильного замещения.

Ряды функционализированных аминокислот раскрыты Bridger et al., что явилось результатом улучшения скоростей образования меченых технецием гидразинов, модифицированных протеинов. Определено, что некоторые из этих аминокислот вызывают улучшение выхода и минимальное количество изомерических форм радиофармацевтиков настоящего изобретения. Предпочтительными вспомогательными лигандами AL1 являются лиганды диоксигена, пириды или пиридины и функционализированные аминокислоты, которые являются производными глицина, наиболее предпочтительным является трицин (три(гидроксиметил)метилглицин).

Количество вспомогательного лиганда AL1 может иметь значения от 0.1 мг до 1 г или более предпочтительно от 1 мг до 100 мг. Точное количество для определенного радиофармацевтика зависит от процедуры применения, количества и

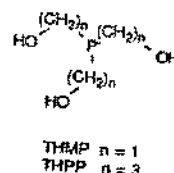
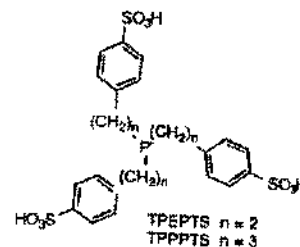
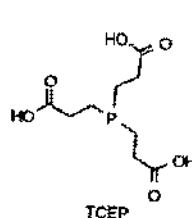
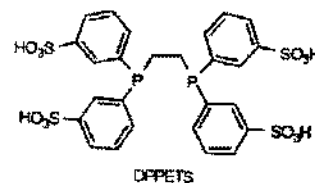
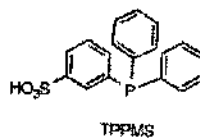
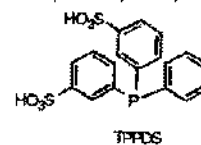
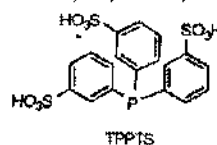
особенностей других реагентов. Слишком большое количество AL1 вызовет образование побочных продуктов, содержащих в себе меченый технеций AL1 без биологически активной молекулы или побочных продуктов, содержащих в себе меченные технецием биологически активные молекулы со вспомогательным лигандом AL1, но без вспомогательного лиганда AL2. Слишком малое количество AL1 вызовет другие побочные продукты, такие как ослабленный гидролизированный технеций или коллоидный технеций.

Предпочтительными вспомогательными лигандами AL2 являются трехзамещенные фосфины или трехзамещенные арсины. Заместителями могут быть алкил, арил, алкокси, гетероцикл, аралкил, алкарил, и арилалкарил и могут или не могут нести функциональные группы, содержащие в себе гетероатомы, такие как кислород, азот, фосфор или серу. Примеры таких функциональных групп включают, но не ограничивают, гидроксил, карбоксил, карбоксамид, эфир, кетон, аминоксид, аммоний, сульфат, сульфонамид, фосфонат, и фосфонамид. Эти лиганды фосфина и арсина могут быть получены либо из коммерческих источников либо могут быть синтезированы различными способами, которые известны применительно к этой области. Некоторые способы можно найти в Kosolapoff and Maier, *Organic Phosphorus Compounds* Wiley-Interscience New-York, 1972, Vol 1.

Выбор вспомогательного лиганда AL2 определяется несколькими факторами, включающими в себя химические и физические свойства вспомогательного лиганда, такие как скорость образования, выход, и количество изомерических форм радиофармацевтика и совместимость с лигандом в лиофилизированном способе образования. Предпочтительными вспомогательными лигандами для настоящего изобретения являются те, что несут по крайней мере одну функциональность. Наличие функциональных эффектов химических и физических свойств вспомогательных лигандов, таких как валентность, заряд, липофильность, размер, устойчивость к окислению, растворимость в воде и физическое состояние при комнатной температуре. Предпочтительные вспомогательные лиганды имеют растворимость в воде по крайней мере 0.001 мг/мл. Эта растворимость делает возможным применение лигандов для синтеза радиофармацевтиков настоящего изобретения без добавления растворяющих агентов или сорастворителей.

Более предпочтительные лиганды AL2 включают в себя трехзамещенные фосфины и трехзамещенные арсины, которые имеют по крайней мере одну функциональность, содержащие в себе гетероатомы кислорода, серы или азота. Эти лиганды могут быть либо приобретены коммерческим путем либо синтезированы. Рекомендации по синтезированию особенных, более предпочтительных лигандов могут быть получены следующие: Три(3-сульфатофенил) фосфин, соль натрия (TPPTS) был синтезирован как описано в Bertie et al, *Inorg Chem*, 1992, 31, 2667. Би(3-сульфатофенил)фенил-фосфин, натриевая соль (TPPDS) и

сульфатофенил)дифенилфосфин, натриевая соль (TPPMS) были синтезированы как описано в Kuntz, E, U.S. Patent 4,348,802. Три(2-(p-сульфатофенил)этил)фосфин, натриевая соль (TPEPTS) и Три(3-(p-сульфатофенил)пропил)фосфин, натриевая соль (TPPPTS) были приготовлены, как описано в Bartik et al, *Organometallics*, 1993, 12, 164. 1,2-Би(би(3-сульфатофенил)фосфино)этан, натриевая соль (DPPETS) была синтезирована как описано в Bartik et al, *Inorg Chem*, 1994, 33, 164. Рекомендации для синтеза других более предпочтительных вспомогательных лигандов AL2 включены в Kuntz, E, Br. Pat. 1,540,242, Sinou, D, et al, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1986, 202, и в Ahrlund, S, et al, *J. Chem. Soc.*, 1950, 264, 276.



Более предпочтительные лиганды AL2 имеют, по крайней мере, одну функциональность, содержащие в себе гетероатомы, которые не связаны с технецием в противоположность с донорскими атомами вспомогательного лиганда AL2 или гидроксино или диазино части реагентов по Формуле 2. Лиганды связываются только через доноры фосфора или мышьяка. Это свидетельствует о том, что конечные радиофармацевтики по Формуле 1 сформированы как смесь с минимальным количеством изомерических форм. Лиганды являются также гидрофильными соединениями, что

доказано растворимостью в воде по крайней мере 0.01мг/мл. Это свидетельствует, что достаточная концентрация может быть использована для синтеза радиофармацевтиков с высоким выходом. Не существует предела максимальной растворимости для применения в этом изобретении. Однако, гидрофильность более предпочтительных вспомогательных лигандов AL2 может находиться в широких пределах.

Заряд и гидрофильность вспомогательного лиганда будут влиять на заряд и гидрофильность радиофармацевтиков. Как можно видеть из Таблицы 1, гидрофильность ряда радиофармацевтиков из формулы 1, которые только частично идентичны со вспомогательным лигандом AL2, изменяется систематически и определяется временем удерживания на обратной фазе HPLC.

Количество применяемых вспомогательных лигандов AL2 может изменяться от 0.001мг до 1г, но более предпочтительно от 0.01мг до 10мг. Точное количество для конкретного радиофармацевтика зависит от процедуры применения, количества и особенностей других реагентов. Слишком большое количество AL2 приведет к образованию побочных продуктов, содержащих в себе меченый технеций AL2 без биологически активной молекулы или побочных продукты, содержащие в себе меченные технецием биологически активные молекулы без вспомогательного лиганда AL2, или без вспомогательного лиганда AL1.

Восстанавливающий агент не обязательно может быть использован для синтеза радиофармацевтиков по формуле 1. Подходящие восстанавливающие агенты включают в себя соли, содержащие двухвалентное олово, дитионитовые или бисульфитные соли, органические соли, формамидносulfиноую кислоту, в которых соли находятся в любой фармацевтически приемлемой форме. Предпочтительным восстанавливающим агентом является соль, содержащая двухвалентное олово. Применение восстанавливающего агента необязательно, так как вспомогательный лиганд AL2 может также служить для восстановления Tc-99m-пертехнетата. Количество используемого восстанавливающего агента может иметь значения от 0.001мг до 10мг, но более предпочтительно от 0.005мг до 1мг.

Комплекты в соответствии с настоящим изобретением содержат в себе стерильную, непирогенную смесь реагентов по Формуле 2, вспомогательный лиганд AL1, вспомогательный лиганд AL2 и необязательно восстанавливающий агент. Предпочтительно, такие комплекты содержат в себе лиофилизированную смесь из predetermined количества реагента по Формуле 2, predetermined количества вспомогательного лиганда AL1, predetermined количества вспомогательного лиганда AL2, и необязательно predetermined количества восстанавливающего агента. Эти комплекты могут также не обязательно включать в себя объемный агент или лиофилизированную добавку или буфер. Перечень приемлемых объемных агентов или лиофилизированных добавок и перечень приемлемых буферов могут быть найдены в United States Pharmacopeia.

Специфическая структура радиофармацевтиков настоящего изобретения будет зависеть от свойств биологически активной молекулы Q, количества d', свойств соединителя Ln, свойств части хелатора Ch', свойств вспомогательного лиганда AL1, свойств вспомогательного лиганда AL2 и свойств радиоизотопа Mt. Свойства Q, Ln, Ch' и количества d' определяются отборными реагентами по формуле 2. Для получения реагента по формуле 2, количество реагента, количество и свойства вспомогательных лигандов AL1 и AL2, свойства радиоизотопа Mt и применяемые условия синтеза будут определять структуру радиофармацевтика по Формуле 1.

Радиофармацевтики, синтезированные с использованием концентраций реагентов по Формуле 2 менее 100кг/мл, будут содержать в себе одну группу гидразино или диазино Ch', значение x будет равно 1. При применении концентраций более 1мг/мл, радиофармацевтики будут содержать в себе две группы гидразино или диазино, x будет иметь значение 2. Две Ch' группы могут быть такими же или различными. Для наилучшего применения только ограниченное количество биологически активной молекулы может быть введено, чтобы не вызвать побочные эффекты, такие как химическая токсикация, взаимодействие с биологическими процессами или изменения биораспределения в радиофармацевтике. Поэтому радиофармацевтики с x равным 2 требуют большей концентрации реагентов по Формуле 2, содержащих в себе часть биологически активной молекулы. Будут разведены или очищены после синтеза во избежание таких побочных эффектов.

Свойства и количество применяемых вспомогательных лигандов AL1 и AL2 будут определять значения изменений y и z. Значения y могут быть целым числом от 0 до 3, в то время как значения z могут быть целым числом от 1 до 4. В сочетании, значения y и z будут результировать в техници сферу взаимодействия, которая вырабатывает по крайней мере пять и не более чем семь донорских атомов, предпочтительно шесть донорских атомов. Для монозубчатых фосфинов или арсинов из формулы A<sup>9</sup>, z может быть целым числом от 1 до 4, для двозубчатых фосфинов или арсинов из формулы A<sup>10</sup>-A<sup>11</sup>, z может быть либо 1 либо 2. Предпочтительной комбинацией для монозубчатых фосфинов или арсинов является y равным 1 или 2 и z равным 1. Предпочтительной комбинацией для двозубчатых фосфинов или арсинов является y равным 0 или 1 и z равным 1 или 2.

Радиофармацевтики, вводятся внутривенно, обычно в солевом растворе, в дозе от 1 до 100 mCi на 70кг массы тела или более предпочтительно в дозе от 5 до 50 mCi. Отображение производится с применением известных процедур.

#### Примеры

Материалы, применяемые для синтеза радиофармацевтиков настоящего изобретения и описанные в следующих примерах, были получены следующим образом. Реагенты по Формуле 2 были синтезированы как описано в находящейся в процессе совместного рассмотрения U.S. N. 08/218,861 (эквивалент WO 94/22494). Вспомогательные лиганды трицин и Койевая кислота были

получены от фирм Research Organics Inc и Aldrich Chemical Co, соответственно Фосфины были синтезированы как описано выше, исключая три(гидроксипропил) фосфин, который был получен от фирмы Cytec Canada Limited и три(карбоксиэтил)фосфин, который был получен от Фирмы Aldrich Chemical Co Деионизированная вода была получена от фирмы Milli-Q Water System и имела качество больше 18 MegaOm Технеций- $^{99m}$  - пертехнетат ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ) был получен от DuPont Pharma  $^{99m}\text{Mo}$ /  $^{99m}\text{Tc}$  генератора Гидрат двухлористого олова был получен от Фирмы Aldrich Chemical Co D-Phe(OMe) был получен от фирмы Bahem Bioscience Inc

Применяемые сокращения

TPPTS Три(3-сульфонатофенил)фосфин, натриевая соль,  
 TPPDS Би(3-сульфонатофенил)фенилфосфин, натриевая соль,  
 TPPMS (3-сульфонатофенил)дифенилфосфин, натриевая соль,  
 TPEPTS Три(2-(p-сульфонатофенил)этил)фосфин, натриевая соль,  
 TRPPTS Три(3-(p-сульфонатофенил)пропил)фосфин, натриевая соль,  
 THPP Три(3-гидроксипропил)фосфин,  
 TCEP Три(2-карбоксиэтил) фосфин,  
 DPPETS 1,2-Би(би(3-сульфонатофенил)фосфино)этан, натриевая соль,  
 HPLC жидкостная хроматография высокого разрешения,  
 ITLC жидкостная хроматография интенсивного очищения

Пример 1

Синтез  $^{99m}\text{Tc}$ (трицин)(TPPTS)-Цикло(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(гидрэзино-нилотинил-5-Aca))

В чистую 10см куб емкость добавляли 40мг трицина, растворенного в 0.7мл деионизированной  $\text{H}_2\text{O}$ , 5мкг Цикло(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(гидрэзино-нилотинил-5-Aca)), растворенного в  $\text{H}_2\text{O}$ , 20 mCi  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  в солевом растворе, 1мг TPPTS, растворенного в  $\text{H}_2\text{O}$  и 20мкг  $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , растворенного в 0.1N HCl Показатель кислотности pH раствора доводили до 4 с применением 1N HCl Раствор был нагрет до 50 градусов по Цельсию в течение 30 минут и затем проанализирован по HPLC Способа 1 и ITLC Способа 1 Аналитические и выходные значения приведены в Таблице 1

Пример 2

Синтез  $^{99m}\text{Tc}$ (трицин)(TPPDS)-Цикло(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(гидрэзино-нилотинил-5-Aca))

Синтез был выполнен как описано в Примере 1, замещением TPPDS как солиганда фосфина и нагреванием до 80 градусов по Цельсию за 30 минут Аналитические и выходные значения приведены в Таблице 1

Пример 3

Синтез  $^{99m}\text{Tc}$ (трицин)(TPPMS)-Цикло(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(гидрэзино-нилотинил-5-Aca))

Синтез был выполнен как описано в Примере 2, замещением TPPMS как солиганда фосфина Аналитические и выходные значения приведены в Таблице 1

Пример 4

Синтез  $^{99m}\text{Tc}$ (трицин)(TPEPTS)-Цикло(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(гидрэзино-нилотинил-5-Aca))

В 10см куб, емкость было добавлено 40мг Трицина, растворенного в 0.5мл  $\text{H}_2\text{O}$ , 5мкг XV-120, растворенного в 100мкл  $\text{H}_2\text{O}$ , 50 mCi  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ , растворенного в 0.5мл 0.97 солевого раствора, 1.0мг TPEPTS, растворенного в 0.2мл  $\text{H}_2\text{O}$  и 20мкг  $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , растворенного в 0.1N HCl, Общий объем составил 1.4мл Показатель кислотности был доведен до 7, с применением 1N NaOH Раствор был нагрет до 80 градусов по Цельсию за 30 минут и затем был проанализирован HPLC Способа 1 и ITLC Способа 1 Аналитические и выходные значения приведены в Таблице 1

Пример 5

$^{99m}\text{Tc}$ (трицин)(TPPPTS)-Цикло(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(гидрэзино-нилотинил-5-Aca))

Синтез был выполнен как описано в примере 4, замещением TPPPTS как солиганда фосфина Аналитические и выходные значения приведены в Таблице 1

Пример 6

$^{99m}\text{Tc}$ (трицин)(DPPETS)-Цикло(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(гидрэзино-нилотинил-5-Aca))

В чистую 10см куб, емкость было добавлено 40мг трицина, растворенного в 0.7мл деионизированной  $\text{H}_2\text{O}$ , 5мкг Цикло(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(гидрэзино-нилотинил-5-Aca)), растворенного в  $\text{H}_2\text{O}$ , 20 mCi  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ , растворенного в солевом растворе и 20мкг  $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , растворенного в 0.1N HCl Общий реагирующий объем был 1 - 1.5мл Раствор был выдержан 5 минут при комнатной температуре, затем было добавлено 1мг DPPETS, растворенного в  $\text{H}_2\text{O}$  Показатель кислотности pH раствора был доведен до 4 и затем раствор был нагрет до 80 градусов по Цельсию за 20 минут Полученный раствор был проанализирован HPLC Способа 1 и ITLC Способа 1 Аналитические и выходные значения приведены в Таблице 1

Пример 7

Синтез  $^{99m}\text{Tc}$ (трицин)(THPP)-Цикло(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(гидрэзино-нилотинил-5-Aca))

Реагент был синтезирован в два этапа, на первом образовании реагента  $^{99m}\text{Tc}$ (трицин)-Цикло(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(гидрэзино-нилотинил-5-Aca)) и затем его реакцией с THPP

Этап 1 Синтез  $^{99m}\text{Tc}$ (трицин)-Цикло(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(гидрэзино-нилотинил-5-Aca))

В 10мл емкость было добавлено 0.3мл  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  (100 mCi/mL), растворенного в солевом растворе, а затем 10мкг Цикло(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(гидрэзино-нилотинил-5-Aca)), растворенного в солевом растворе, 20мг трицина, растворенного в воде с показателем кислотности pH равным 7 и 20мкг  $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , растворенного в 1N HCl Далее раствор был оставлен при комнатной температуре на 15 - 20 минут и затем был

проанализирован по HPLC Способа 1 и ITLC Спосо-  
ба 1 Комплекс был образован с 90-95X выхо-  
дом

#### Этап 2 Реакция с THPP

К упомянутому выше реагирующему раствору  
было добавлено 5мг THPP, растворенного в соле-  
вом растворе Смесь была нагрета до 50 градусов  
по Цельсию за 15 - 20 минут Полученный раствор  
был проанализирован по HPLC Способа 1 и ITLC  
Способа 1 Аналитические и выходные значения  
приведены в Таблице 1

#### Пример 8

Синтез  $^{99m}\text{Tc}$ (трицин)(TCEP)-Цикло(D-Val-  
NMeArg-Gly-Asp-Mamb(гидразино-нитотинил-5-  
Аса))

Реагент был синтезирован в два этапа, на  
первом образовании реагента  $^{99m}\text{Tc}$ (трицин)-  
Цикло(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(гидразино-  
нитотинил-5-Аса)) и затем реакцией с TCEP

Этап 1 Синтез  $^{99m}\text{Tc}$ (трицин)-Цикло(D-Val-  
NMeArg-Gly-Asp-Mamb(гидразино-нитотинил-5-  
Аса))

В 10мЛ емкость было добавлено 40мг трици-  
на, растворенного в 0.5мЛ  $\text{H}_2\text{O}$ , 5мкг Цикло(D-Val-  
NMeArg-Gly-Asp-Mamb(гидразино-нитотинил-5-  
Аса)), растворенного в 100мкЛ воды, 0.5мЛ  
 $^{99m}\text{TcO}_4$  (100 mCi/mL), растворенного в солевом  
растворе и 20мкг  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , растворенного в 1N  
HCl Общий объем реагирующего раствора был 1 -  
1.5мЛ Далее раствор был оставлен при комнат-  
ной температуре на 15 - 20 минут и затем проана-  
лизирован по HPLC Способа 1 и ITLC Способа 1  
Комплекс был образован с 90 - 95% выходом

Этап 2 Реакция с TCEP К упомянутому выше  
реагирующему раствору было добавлено 1,0мг  
TCEP, растворенного в 0,2мЛ воды Показатель  
кислотности pH был доведен до 4 с применением  
1N HCl Смесь была нагрета до температуры 50  
градусов по Цельсию за 15 - 20 минут Получен-  
ный раствор был проанализирован HPLC Способа  
1 и ITLC Способа 1, Аналитические и выходные  
значения приведены в Таблице 1 (Продукт суще-  
ствовал как две растворимые изомерические  
формы)

#### Пример 9

Синтез  $^{99m}\text{Tc}$ (Койлевая кислота)(TPPTS)-  
Цикло(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(гидразино-  
нитотинил-5-Аса))

Синтез был выполнен как описано в Примере  
1, замещением Койевой кислоты (30мг) для три-  
цина Аналитические и выходные значения приве-  
дены в Таблице 1

#### Пример 10

Синтез  $^{99m}\text{Tc}$ (трицин)(TPPTS)(Гидразино-  
нитотинил-D-Phe(OMe))

Этап 1 Синтез 2-Гидразино-нитотинил-D-  
Phe(OMe) Синтез был выполнен как описано в  
находящейся в процессе одновременного рас-  
смотрения U S N, Примера 3, замещением D-  
Phe(OMe) для Цикло(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-  
Mamb-5-Аса)

#### Этап

#### 2

#### Синтез

$^{99m}\text{Tc}$ (трицин)(TPPTS)(Гидразино-нитотинил-D-  
Phe(OMe) Синтез был выполнен как описано в  
Примере 1, замещением 2-гидразино-нитотинил-  
D-Phe(OMe) для Цикло(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-

Mamb(гидразино-нитотинил-5-Аса) Продукт ха-  
рактеризовался временем сохранения от 17.8 до  
18,0 минут (HPLC Способ 1) и был образован с  
85% выходом

#### Очистка

Как правило, составы, произведенные спосо-  
бами, описанными здесь, являются чистыми, как  
показывают аналитические способы, описанные  
ниже Однако, если требуется повышенная чисто-  
та, составы, произведенные здесь, могут быть  
далее очищены HPLC, отбором состава как это  
следует из HPLC колонки, используя Способ 1,  
приведенный ниже Летучие вещества затем ис-  
паряются и осадок превращается в 27 трицин в  
солевом растворе

#### Аналитические способы

##### HPLC Способ 1

Трубка Vydac, C18, 250мм к 4.6мм, 300 Å  
размер капилляра

Струя 1.0мЛ/мин

Растворитель А 10мЛ монофосфата натрия,  
pH = 6.0

Растворитель В 100% ацетонитрил Градиент

0% В	30% В	75% В	0% В
0мин	15мин	25мин	30мин

Направление Nal проба

##### HPLC Способ 2

Трубка Zorbax-Rx, C18, 250мм x 4.6мм

Струя 1.0мЛ/мин

Растворитель А 95% 5мМ тетрабутиламмо-  
ний ион, 30мМ фосфат, pH = 3.7, 5% ацетонитрил

Растворитель В 20% раствор Растворителя А  
в ацетонитриле Градиент

0% В	10% В	40% В	60% В	100% В
0мин	20мин	30мин	35мин	40мин

Направление Nal проба

##### ITLC Способ 1

Gelman ITLC-SG strips, 1см к 7.5см, доведен-  
ные в 1 : 1 ацетон : солевой раствор (0.9%)

Таблица 1

Аналитические и выходные значения для  $^{99m}\text{Tc}$   
Реагентов

HPLC Способ 1	Время сохранения (мин)	% Выхода
Пример 1	10.4	95
Пример 2	12.8	93
Пример 3	15.9	93
Пример 4	10.0	70
Пример 5	12.6	83
Пример 6	9.6	88
Пример 7	12.3	92
Пример 8	8.7, 9.2	70
Пример 9	9.3	80

Значения, приведенные в Таблице 1 были по-  
лучены с использованием HPLC Способ 1 Для  
большинства этих примеров приведено одно вре-  
мя сохранения Две особенности, которые содер-  
жат в себе эти радиофармацевтики, обычно, не  
полностью решаются этим HPLC способом Ти-  
пичным является выступ на главной вершине

#### Использование

Радиофармацевтики, представленные здесь, пригодны как отображающие агенты для диагностики сердечнососудистых расстройств, таких как тромбоэмболическая болезнь или атеросклероз, инфекционная болезнь и рак. Радиофармацевтики содержат в себе связанные Фосфин или арсин, меченные технецием-99т гидразино или диазенидо, модифицированные биологически активные молекулы, которые избирательно накапливаются в очагах болезней и, таким образом, далее отображают определенное место при применении гамма сцинтиграфа. Комплексы, описанные в Примерах 1-3, были оценены для потенциального клинического применения как радиофармацевтики для диагностики тромбоэмболической болезни путем изучения степеней отображения на Модели с глубокими тромбами вены на собаках. Скорости очистки крови для комплексов были определены на модели артериовенозного шунта. Указанные степени отображения показали, что радиофармацевтики, представленные здесь применимы для отображения тромбов.

Модель глубокого венозного тромба на собаках. Эта модель объединяет три этапа (состояние гиперкоагуляции, период стаза (застоя) и сужение просвета сосуда), необходимые для формирования венозного фибриножирового активно растущего тромба. Процедура была следующей: взрослые дворняжки обоих полов (9 - 13кг) были анестезированы пентобарбитом натрия (35мг/кг внутривенно) и вентилировались комнатным воздухом через эндо-трахейную трубку (12качков/мин, 25мл/кг). Для определения артериального давления правая бедренная артерия была канюлирована с заполненным солью полиэтиленовым катетером (PE-240) и присоединена к датчику давления Стэтхама (P231D, Oxnard, CA). Главное артериальное кровяное давление определялось через демпфирование пульсирующего сигнала давления. Сердцебиение контролировалось с применением кардиотахометра (Biotach, Grass Quincy, MA), запускаемого из отведения II электрокардиограммы, генерированием показаний лимба. Правая бедренная вена была канюлирована (PE-240) для приема лекарств. Сегменты обеих яремных вен длиной 5см были изолированы, освобождены от повязки и перевязаны шелковой ниткой. Микротермисторный зонд был помещен в сосуд, который служил для косвенного измерения венозного потока. Баллонный эмболектотомический катетер был применен для провоцирования 15мин периода стаза, в течение которого время гиперкоагуляционного состояния затем было вызвано применением 5 U тромбина (American Diagnostica, Greenwich CT) введением в закупоренный сегмент. Пятнадцать минут спустя поток был восстановлен выпуском воздуха из баллона. Радиофармацевтик был введен в течение первых 5 минут противотечения и скорость объединения контролировалась с применением гамма сцинтиграфа.

Модель артериовенозного шунта. Взрослые дворняжки обоих полов (9 - 13кг) были анестезированы пентобарбитом натрия (35мг/кг, внутривенно) и вентилировались комнатным воздухом через эндо-трахейную трубку (12качков/мин, 25мл/кг).

Для определения артериального давления левая сонная артерия была канюлирована с заполненным солью полиэтиленовым катетером (PE-240) и присоединена к датчику давления Стэтхама (P231D, Oxnard, CA). Значение артериального кровяного давления определялось через демпфирование пульсирующего сигнала давления. Сердцебиение контролировалось с использованием кардиотахометра (Biotach, Grass Quincy, MA), запускаемого из отведения II электрокардиограммы, генерированием показаний лимба. Яремная вена была канюлирована (PE-240) для приема лекарства. Обе бедренные артерии и бедренные вены были обработаны силиконом (Sigmacote, Sigma Chemical Co St Louis, MO), солевой раствор подавался полиэтиленовой трубкой (PE-200) и соединялся с 5см секцией обработанной силиконом трубки (3У-240) в форме экстра-корпорального артерио-венозного шунта (A-V). Проходимость шунта контролировалась с использованием Допплеровской системы (модель VF-1, Crystal Biotech Inc, Hopkinton, VA) и зонда (2 - 2.3мм, Titronics Med Inst, Iowa City, IA), расположенного ближе к центру участка шунта. Все параметры контролировались одновременно на полиграфическом регистраторе (модель 7D Grass) на бумаге со скоростью 10мм/мин или 25мм/мин.

По окончании 15мин постхирургического периода стабилизации обтурирующий тромб был образован введением тромбообразующей поверхности (4-0 плетеная шелковая нить, 5см длины, Ethicon Inc, Somerville, NJ) в шунт, в то время как другой шунт служил как контрольный. Два последовательных одночасовых периода шунтирования были проведены с приемом тест агента, как за 5мин до начала, так и через 5мин после введения тромбообразующей поверхности. В конце каждого одночасового периода шунтирования нить осторожно извлекалась, взвешивалась и определялся процент отклонения от контрольной. Вес тромба определялся вычитанием веса шелковой нити, до помещения из общего веса шелковой нити, удаленной из шунта. Артериальная кровь предварительно отводилась к первому шунту, и с этого времени, через каждые 30 минут для определения чистоты крови, полнокровной агрегации коагуляционно-индуцированного тромбоцита, дегрануляции тромбоино-индуцированного тромбоцита (сбрасывание интенсивности передачи тромбоцита), времени протромбина и подсчетом тромбоцита. Замеры кровоизлияния также выполнялись с 30 минутными интервалами.

#### Результаты

Результаты степеней отображения, выполненные на радиофармацевтиках Примеров 1 и 2 приведены на Фиг/2 и Тс-99m-альбумина, отрицательный контроль. Верхний график показывает отношение тромб/кровь, нижний график показывает отношение тромб/мышца, полученные из отображений извлечением адекватных областей, представляющих интерес и сравнением количества отсчетов в каждой области. Представленные значения отображений определялись через 15, 60 и 120 минут после окончания инфузии составов. Даже раньше чем через 15минут три радиофармацевтика имели отношение выше чем отрица-

тельный контроль, различия появились между 60 - 120 минутами

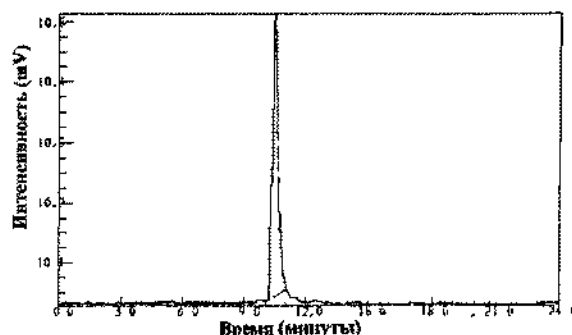
Комплексы, в которых биологически активные молекулы Q являются хемотактичными пептидами могут быть рекомендованы для потенциального клинического применения, как радиофармацевтики для диагностики инфекций, выполнением отображающих стадий в модели ограничения распространения инфекции на кроликах

Модель ограничения распространения инфекции на кроликах. Применяя асептическую технологию, взрослые кролики обоих полов (2 - 3 кг) были анестезированы Кетамин/ксилазином (15/1 5мг/кг, внутривенно) через маргинальную вену уха

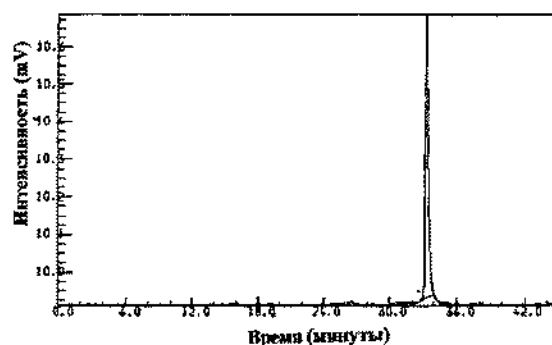
Каждому животному было введено 1мЛ суспензии  $2 \times 10^9$  инфекции Коли в заднюю мышцу бедра. В подходящее указанное время 18-48 часов спустя каждое животное было анестезировано пентобарбитом натрия (35мг/кг, внутривенно). Затем была выполнена трахеотомия и животные вентилировались комнатным воздухом с применением респиратора. Для определения артериального давления левая сонная артерия была канюлирована с заполненным солевым раствором полиэтиленовым катетером и присоединена к датчику давления. Величина артериального кровяно-

го давления определялась через демпфирование пульсирующего сигнала давления. Сердцебиение контролировалось с использованием кардиотонометра, запускаемого из отведения II электрокардиограммы, генерованием показаний лимба. Яремная вена была канюлирована для приема лекарств. Все параметры наблюдались одновременно на полиграфическом регистраторе.

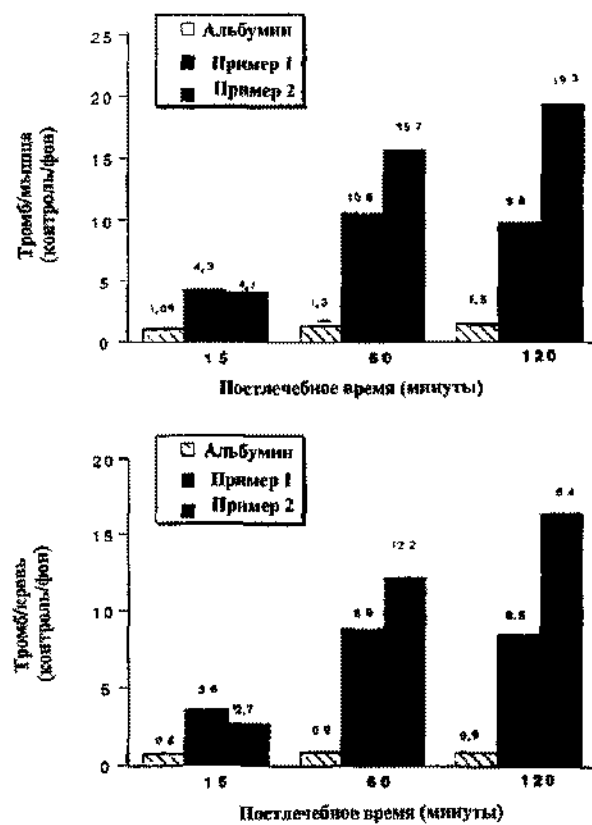
По окончании 15-ти минутного постхирургического стабилизационного периода был введен агент за 1 - 5 минут (1 - 20 мCi). Определение скорости внутреннего объединения в воспалительном очаге было закончено с использованием серии сцинтиграмм, полученных через 0 - 3 и 18 - 24 часа после лечения. Отображения были получены для текущего времени с 5 минутными наблюдениями. Для характеристики локализации пептида область интересующих анализов была получена сравнением инфицированного бедра с нормальной контрольной мышцей в одно и то же время. Артериальная кровь была предварительно отведена для приема и с этого времени, через каждые 30 минут определялась чистота крови, гематологический показатель и деятельность белых кровяных клеток. В завершение протокола, животное было умертвлено и биораспределение состава определялось по надежному гамма отсчету.



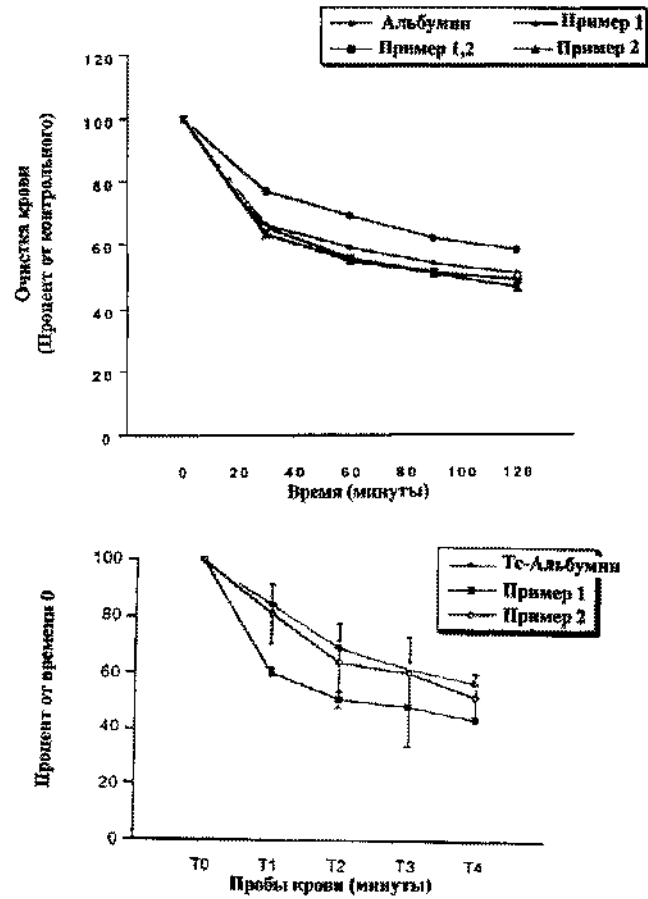
НРЛС хроматограмма Примера 1 данного применения, использующего Способ 1



НРЛС хроматограмма Примера 1 данного применения, использующего Способ 2



ФИГ. 2



ФИГ. 3