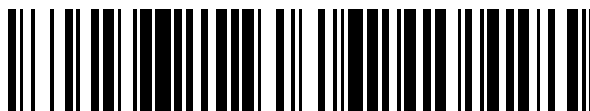


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 743**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06025944 .7**  
96 Fecha de presentación: **25.11.1996**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1767224**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.03.2007**

54 Título: **ESTEREOISÓMEROS DE ANÁLOGOS DE ÁCIDOS GRASOS PARA IMAGEN DE DIAGNÓSTICO.**

30 Prioridad:  
**01.12.1995 US 7863 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.02.2012**

73 Titular/es:  
**MOLECULAR INSIGHT PHARMACEUTICALS, INC.  
160 SECOND STREET  
CAMBRIDGE MA 02159, US**

72 Inventor/es:  
**Elmaleh, David R.**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 374 743 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Estereoisómeros de análogos de ácidos grasos para imagen de diagnóstico

La presente invención se refiere a agentes de imagen. Más específicamente, la invención se refiere a imagen que usa estereoisómeros de análogos de ácidos grasos en proximidad espacial a los radionucleidos.

5 La tecnología de imagen clínica juega un papel significativo en el diagnóstico de lesiones y procesos de enfermedades. Virtualmente, cualquier parte del cuerpo de un animal se puede examinar ahora con fines de diagnóstico usando varias técnicas de imagen. La radiografía se ha usado durante mucho tiempo para obtener una  
 10 imagen de partes del cuerpo a través de las cuales se transmiten rayos X generados externamente. La tomografía axial computarizada (TAC) proporciona imágenes de rayos X en corte transversal de un plano del cuerpo. Tejidos específicos u órganos pueden ser el objetivo en la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés), la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés) y escintigrafía. En la PET, SPECT y escintigrafía, se administran internamente al paciente agentes radiofarmacéuticos capaces de confinarse hasta cierto punto en el tejido u órgano objetivo, y se generan imágenes detectando las emisiones  
 15 radiactivas del agente radiofarmacéutico confinado. Los agentes radiofarmacéuticos incluyen nucleidos tales como  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{133}\text{Xe}$  y los similares; quelatos de nucleidos; agentes metabólicos marcados con nucleidos tales como  $^{11}\text{C}$ -dosoxi-D-glucosa;  $^{18}\text{F}$ -2-fluorodesoxi-D-glucosa, análogos de  $[\text{1-}^{11}\text{C}]$ - y  $[\text{1}^{23}\text{I}]$ - $\beta$ -metil-ácido graso, 13N-amoniaco, y los similares; agentes infartoselectivos tales como  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetraciclina,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pirofosfato,  $^{203}\text{Hg}$ -mercuriales,  $^{67}\text{Ga}$ -citrato, y los similares; y anticuerpos monoclonales marcados con radionucleido. Las células enteras tales como eritrocitos y leucocitos también se pueden marcar con radionucleido y funcionan como agentes  
 20 radiofarmacéuticos.

La cantidad y tipo de información clínica que se puede derivar de las imágenes de PET, SPECT y escintigrafía está relacionada en parte con la capacidad del agente radiofarmacéutico para confinarse en el tejido u órgano objetivo. Aunque muchos agentes radiofarmacéuticos están disponibles para uso clínico, para un instrumento de imagen dado, los agentes generalmente tienen limitaciones en la resolución de la imagen generada. La resolución disponible para  
 25 un agente de imagen particular depende altamente de la afinidad del agente radiofarmacéutico para unirse al sitio de la lesión comparada con la afinidad del agente radiofarmacéutico a unirse al tejido sano que rodea el sitio de la lesión.

A pesar de sus limitaciones, los agentes radiofarmacéuticos se usan en varios tipos de estudios para obtener diferentes clases de información. Por ejemplo, los agentes radiofarmacéuticos usados en estudios del flujo  
 30 sanguíneo del corazón y de la acumulación de sangre proporcionan información sobre soplos, enfermedad cardíaca cianótica y enfermedad cardíaca isquémica. Los agentes de escintigrafía de perfusión proporcionan medidas del flujo sanguíneo útiles en la detección de enfermedad arterial coronaria, evaluación de patología tras arteriografía coronaria, evaluación pre y postoperatoria de enfermedad arterial coronaria y detección de infarto de miocardio agudo. Los agentes infartoselectivos se usan para imagen del infarto de "puntos calientes". Los agentes  
 35 radiofarmacéuticos que permiten unirse a receptores cardíacos específicos, mientras están aún generalmente en la etapa de desarrollo, pueden permitir la detección de unión altamente específica en el sistema cardiovascular. Los anticuerpos que contienen radionucleidos dirigidos contra la pesada cadena de miosina cardíaca han sido propuestos para identificar zonas de necrosis de miocardio agudo, y la lipoproteína de baja densidad marcada con  
 40  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  puede ser útil para detectar lesiones ateromatosas en sus etapas iniciales después del comienzo del daño endotelial. El  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPO y las  $^{123}\text{I}$ -iodoanfetaminas se usan para estudiar cambios en el flujo sanguíneo del cerebro con SPECT. Las interacciones receptor-ligando, la utilización de glucosa, la síntesis de proteínas y otros parámetros fisiológicos también se estudian con otros agentes radiofarmacéuticos usando PET.

Los agentes radiofarmacéuticos capaces de detectar la velocidad y cantidad de metabolismo son particularmente importantes para el progreso de la medicina nuclear clínica, puesto que permiten estudios del consumo de energía  
 45 en las diversas etapas de los procesos de la enfermedad. Por ejemplo, el metabolismo cardíaco se puede estudiar ahora usando trazadores fisiológicos marcados y usando análogos de metabolitos "naturales" que son transportados de la misma manera que el metabolito pero que sólo pasan por pocas reacciones del camino metabólico y después son atrapados en el tejido de una forma químicamente conocida. El análogo de la glucosa  $[\text{1}^{18}\text{F}]$ -2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa se puede usar para detectar áreas de metabolismo de glucosa alterado en el corazón u otros órganos  
 50 objetivo que se pueden asociar con hipoxia y anoxia y, por lo tanto, ayudar a definir la extensión de la lesión isquémica o miocardiopatía. Los ácidos grasos son la principal fuente de energía para el corazón, y los ácidos grasos radiomarcados o sus análogos próximos han sido usados para estudiar la integridad metabólica del corazón. Los análogos de  $\beta$ -metil-ácido graso son un grupo de ácidos grasos usados como trazadores metabólicos.

En la patente de Estados Unidos nº 4.524.059 se describen mezclas racémicas de muchos análogos de  $\beta$ -metil-ácido graso. Un análogo de  $\beta$ -metil-ácido graso, ácido  $[\text{1}^{123}\text{I}]$ -15-(*p*-yodofenil)-3-R,S-metilpentadecanóico ( $[\text{1}^{123}\text{I}]$ -BMIPP), ha sido usado para imagen de miocardio en Japón. No obstante, la naturaleza racémica de  $[\text{1}^{123}\text{I}]$ -BMIPP le hace menos que óptimo para estudios por imagen puesto que la absorción y metabolismo de los estereoisómeros R y S puede diferir y por lo tanto disminuir la especificidad del reactivo para el tejido del corazón. Aunque se ha

sugerido el uso de estereoisómeros de análogos de β-metil-ácido graso, obtener tales isómeros a un nivel significativo de pureza ha sido difícil.

5 Toshihiro Takahashi et al: "Synthesis of I-11C-labeled fatty acid from [I-11C] International Journal of Radiation Applications and Instrumentation Part A: Applied Radiation and Isotopes, Pergamon Press Ltd., Exeter, GB, vol. 41, nº 7, 1990, páginas 649-654, describe un planteamiento para la preparación de [I-<sup>11</sup>C]-ácidos grasos a partir de [I-<sup>11</sup>C]-HCN.

El documento US-A-4.323.547 describe ácidos grasos marcados con halógeno radiactivo, especialmente ácidos grasos que tienen un sustituyente <sup>18</sup>F co-terminal o a mitad de la cadena como átomo marcador.

10 El documento US-A-4.476.106 describe la preparación de ácidos grasos marcados con I<sup>123</sup> o I<sup>131</sup>, que se pueden usar como productos radiofarmacéuticos.

El documento US-A-3.716.631 describe el uso de ácidos grasos sustituidos con fenilo marcados radiactivos para determinar alteraciones en el metabolismo de la grasa en animales.

Debido a que un diagnóstico por la imagen exacto de la lesión o la enfermedad depende tan fuertemente del agente usado, sigue existiendo necesidad de agentes radiofarmacéuticos con especificidad por el tejido u órgano mejorada.

15 La presente invención crea agentes radiofarmacéuticos mejorados y nuevos para imagen de diagnóstico de lesiones y estados de enfermedad. Los agentes de imagen de la invención son análogos de ácidos grasos que contienen radionucleidos y son particularmente apropiados para imagen cardiovascular y del cerebro. Los agentes de imagen de la invención son estereoisómeros de análogos de ácidos grasos sustancialmente puros.

20 En una realización, la invención crea un agente de imagen que comprende un radionucleido en proximidad espacial a un estereoisómero de mayor que 75% de pureza isomérica de un análogo de ácido graso que tiene la fórmula



25 en la que R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en flúor, un grupo yodoarilo, un grupo yodoalilo, y un grupo yodotiofeno; R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en un hidrógeno, una amina primaria, una amina secundaria, una amina terciaria, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo arilo, y un grupo arilo sustituido; R<sub>3</sub> es un metilo y n es 12.

En otra realización, la invención crea dichos estereoisómeros para uso en un método de imagen de tejido cardiovascular o del cerebro en un mamífero, que comprende administrar al mamífero un agente de imagen que comprende un radionucleido en proximidad espacial a un isómero de un análogo de ácido graso, y detectar la distribución espacial del agente acumulado en el mamífero.

30 En otra realización, la invención crea dichos estereoisómeros para uso en un método de detectar una lesión cardiovascular en un mamífero, que comprende administrar al mamífero un agente de imagen que comprende un radionucleido en proximidad espacial con un isómero de un análogo de ácido graso, y detectar la distribución espacial del agente acumulado en el sistema cardiovascular del mamífero, en el que una acumulación detectada del agente en una zona que sea diferente de la acumulación detectada de agente en las otras zonas es indicativa de una lesión.

35 En otra realización, la invención crea dichos estereoisómeros para uso en un método de detectar una lesión cerebral en un mamífero, que comprende administrar al mamífero un agente de imagen que comprende un radionucleido en proximidad espacial a un isómero de un análogo de ácido graso, y detectar la distribución espacial del agente acumulado en el cerebro del mamífero, en el que una acumulación detectada del agente en una zona que sea diferente de la acumulación detectada de agente en las otras zonas es indicativa de una lesión.

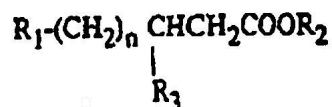
La patente y la literatura científica referida en esta invención establecen el conocimiento que está disponible para aquellos con experiencia en la técnica.

45 La presente invención crea agentes de imagen que comprenden generalmente un radionucleido en proximidad espacial con un estereoisómero sustancialmente puro de un análogo de ácido graso. La proximidad espacial entre el nucleido y el estereoisómero se puede efectuar de cualquier manera que preserve la especificidad del estereoisómero para su tejido objetivo. Por ejemplo, la proximidad espacial entre el nucleido y el estereoisómero se puede efectuar mediante un enlace químico covalente o no covalente. Tal enlace químico se puede efectuar a través de una sustancia quelante o una molécula auxiliar. Por otra parte, la proximidad espacial entre el nucleido y el estereoisómero se puede efectuar incorporando el nucleido y el estereoisómero en una micela o liposoma, de tal forma que se mantenga la afinidad del estereoisómero por su tejido objetivo. La proximidad espacial entre el

nucleido y el estereoisómero también se puede efectuar uniendo el nucleido y el estereoisómero a una matriz tal como una microesfera.

Como se define en esta invención, un estereoisómero "sustancialmente" puro es uno que contiene mayor que 75% de un único estereoisómero de análogo de ácido graso. Preferiblemente, el estereoisómero sustancialmente puro contiene mayor que 75% de un único estereoisómero de un análogo de ácido graso. Más preferiblemente, el estereoisómero sustancialmente puro contiene mayor que 80% de un único estereoisómero de un análogo de ácido graso. Lo más preferiblemente, el estereoisómero sustancialmente puro contiene mayor que 85% de un único estereoisómero de un análogo de ácido graso.

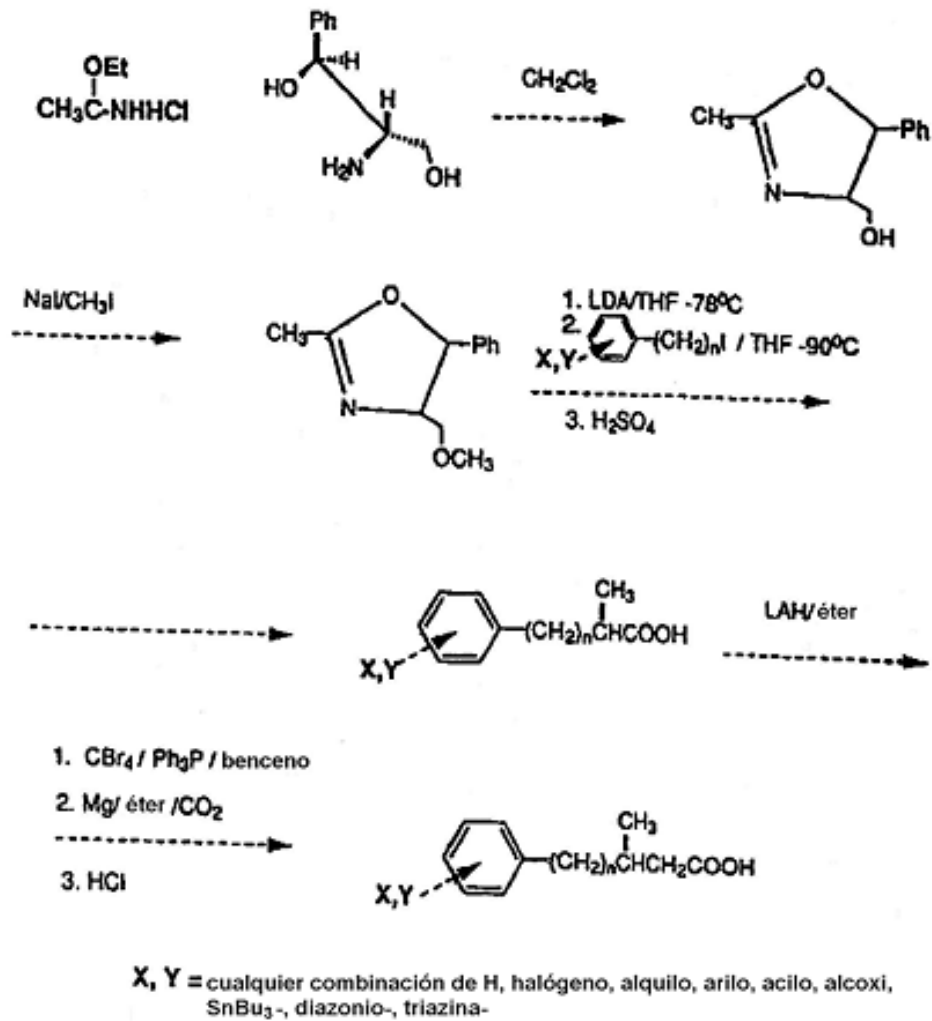
En una realización, el agente de imagen de la invención comprende un radionucleido en proximidad espacial a un estereoisómero de pureza isomérica mayor que 75% de un análogo de β-metil- (o 2-metil)-ácido graso que tiene la fórmula



en la que R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en flúor, un grupo yodoarilo, un grupo yodoalilo, y un grupo yodotiofeno; R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en un hidrógeno, una amina primaria, una amina secundaria, una amina terciaria, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo arilo, y un grupo arilo sustituido; R<sub>3</sub> es un metilo, y n es 12. En esta realización, el estereoisómero puede ser un estereoisómero R o un estereoisómero S. Esta realización abarca estereoisómeros que tienen la fórmula como la mostrada, donde R<sub>3</sub> está unido a la posición C3 como se muestra.

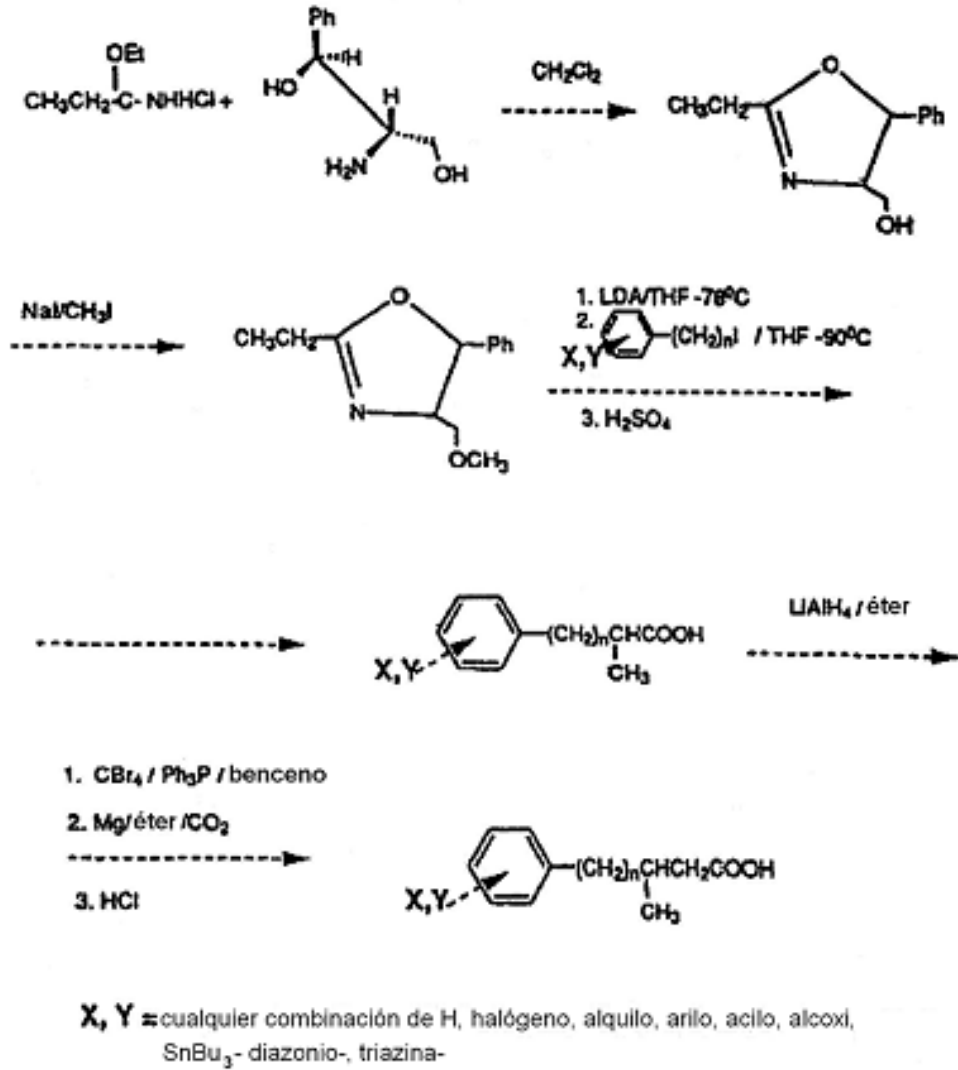
Los estereoisómeros de análogos de β-metil-ácido graso que tienen mayor que 75% de pureza como se define anteriormente se pueden preparar usando cualquiera de los esquemas de síntesis expuestos más adelante. En general, los estereoisómeros se pueden preparar usando una síntesis asimétrica combinada con una separación cromatográfica final sobre un soporte ópticamente activo o un elemento ópticamente activo, como se indica en los Esquemas 1 y 2. Por otra parte, los estereoisómeros de los materiales de partida se pueden separar usando métodos conocidos y la síntesis del estereoisómero se puede completar sin cambiar la configuración del resto ópticamente activo. Todos los precursores, intermedios y productos finales de las síntesis se pueden someter opcionalmente a separaciones cromatográficas asimétricas adicionales para aumentar la pureza estereoisomérica del análogo de ácido graso.

Una síntesis asimétrica de un R-3-metil-ácido graso



El producto final ópticamente activo se podría enriquecer adicionalmente por métodos cromatográficos asimétricos.

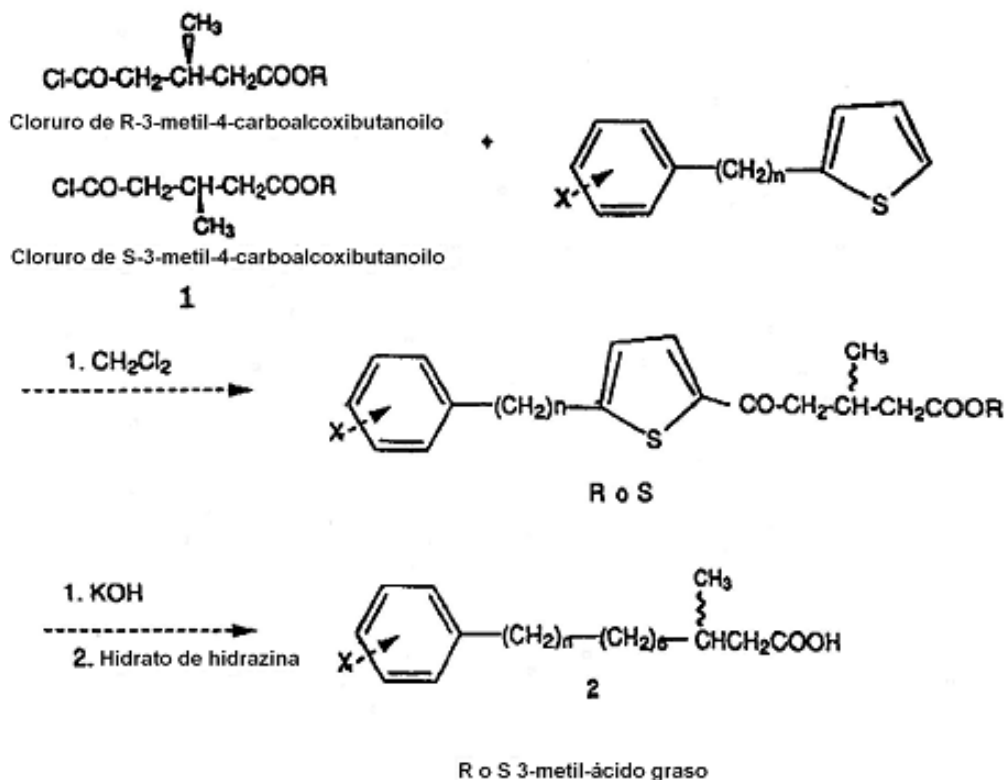
Una síntesis asimétrica de un S-3-metil-ácido graso



El producto final ópticamente activo se podría enriquecer adicionalmente por métodos cromatográficos asimétricos.

LDA = Diisopropilamida de litio. THF = Tetrahidrofurano

Una síntesis alternativa para ácidos grasos R o S sustituidos con metilo en la posición 3



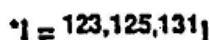
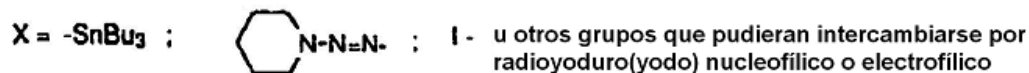
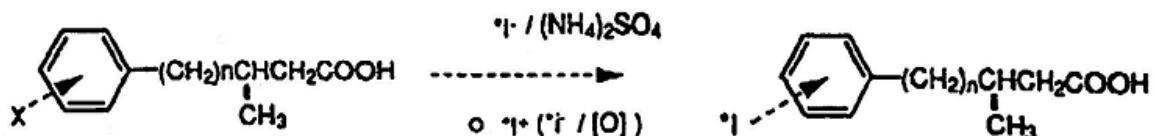
X = halógeno, alquilo, arilo, acilo,  $\text{SnBu}_3^-$ , diazonio-, triazina-

5 En este esquema se lleva a cabo la síntesis y separación de los isómeros ópticos del precursor 1 antes de la síntesis química del ácido graso final 2. Los isómeros ópticos de 2 se podrían enriquecer adicionalmente por métodos cromatográficos asimétricos.

10 Los agentes de imagen descritos anteriormente pueden contener cualquier radionucleido de acuerdo con la invención. Preferiblemente, los agentes de imagen de la invención contienen radionucleidos apropiados para uso en imagen de PET o SPECT. Más preferiblemente, el agente de imagen de la invención contiene un radionucleido seleccionado del grupo que consiste en  $^{123}\text{I}$  y  $^{18}\text{F}$ . Tales radionucleidos se pueden incorporar en el agente de imagen mediante enlace covalente directamente a un átomo del resto de ácido graso, o el radionucleido se puede asociar no covalentemente o covalentemente con el resto de ácido graso a través de una estructura quelante. Se puede usar cualquier estructura quelante para dar la asociación covalente o no covalente entre el radionucleido y el resto de ácido graso del agente. Muchas de tales estructuras quelantes son conocidas en la técnica. Preferiblemente, la estructura quelante se selecciona del grupo que consiste en una estructura  $\text{N}_2\text{S}_2$ , una estructura  $\text{N}_4$ , un isonitrilo, una hidrazina, un grupo HYNIC (ácido hidrazinicotínico), un grupo que contiene fósforo, y los similares. La estructura quelante se puede asociar covalentemente o no covalentemente con un resto del agente de imagen. Por ejemplo, la estructura quelante se puede asociar con el resto  $\text{R}_1$  del análogo de ácido graso, con el resto  $\text{R}_2$  del análogo de ácido graso, o con el resto  $(\text{CH}_2)_n$  del análogo. De acuerdo con la invención, el estereoisómero del análogo de ácido graso se puede sintetizar para que contenga un grupo quelante, o se puede añadir un grupo quelante al estereoisómero después de la síntesis.

20 Cuando el  $^{123}\text{I}$  es el radionucleido, el estereoisómero del análogo de ácido graso se puede marcar de acuerdo con el protocolo general de radioyodación expuesto a continuación.

Procedimientos generales de radioyodación



También se pueden usar otros métodos para radioyodar el estereoisómero, por ejemplo, radioyodación de Bolton-Hunter, radioyodación de cloramina T y los similares.

- 5 Nuestros agentes de imagen cardiovascular pueden ser usados de acuerdo con los métodos de la invención por aquellos con experiencia en la técnica, e. g., por especialistas en medicina nuclear, para imagen del tejido cardiovascular o del cerebro en un mamífero o para detectar lesiones cardiovasculares o del cerebro en un mamífero. Algunas lesiones cardiovasculares o del cerebro son evidentes cuando aparece una mancha oscura dentro de la imagen, por ejemplo, dentro de un corazón marcado o dentro de un cerebro marcado, indicando la presencia de tejido necrótico. Por otra parte, una lesión cancerosa puede ser detectable como un punto más brillante dentro de la imagen, indicando una zona de metabolismo aumentado en el sitio de un tumor. Un enfoque de imagen particularmente útil emplea más de un agente de imagen para llevar a cabo estudios simultáneos. Por ejemplo, estudios simultáneos de perfusión y función metabólica permitirían el estudio de acoplamiento y desacoplamiento de flujo y metabolismo, facilitando así determinaciones de viabilidad del tejido después de una lesión cardíaca. Tales determinaciones son útiles en el diagnóstico de isquemia cardíaca, miocardiopatía, viabilidad del tejido, "hybrinating heart" y otras anomalías del corazón.

Nuestros agentes de imagen se usan de la siguiente manera. Una cantidad eficaz del agente de imagen (desde 1 hasta 50 mCi) se puede combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en estudios de imagen. Una "cantidad eficaz" del agente de imagen se define como una cantidad suficiente para dar una imagen aceptable usando equipo que esté disponible para uso clínico. Una cantidad eficaz del agente de imagen se puede administrar en más de una inyección. Cantidades eficaces del agente de imagen variarán de acuerdo con factores tales como el grado de susceptibilidad del individuo, la edad, el sexo y el peso del individuo, las respuestas idiosincrásicas del individuo y la dosimetría. Cantidades eficaces del agente de imagen también variarán de acuerdo con factores instrumentales y relacionados con la película. La optimización de tales factores está también dentro del nivel de experiencia en la técnica.

Como se usa en esta invención, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier y todos los solventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos, agentes que retrasan la absorción, y los similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es muy conocido en la técnica. El agente de imagen puede ser administrado además a un individuo en un diluyente o coadyuvante apropiado, coadministrado con inhibidores enzimáticos o en un vehículo apropiado tal como albúmina de suero humano o liposomas. Compuestos activos suplementarios también se pueden incorporar en el agente de imagen de la invención. Los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones salinas y de tampón acuosas. Los coadyuvantes contemplados en esta invención incluyen resorcinoles, tensioactivos no iónicos tales como oleil-éter polioxi-etileno y n-hexadecil-polietilén-éter. Los inhibidores enzimáticos incluyen inhibidor de tripsina pancreática, pirocarbonato de dietilo, y Trasylol. Los liposomas incluyen emulsiones CGF de agua-en-aceite-en-agua así como liposomas convencionales (Strejan et al. (1984) J. Neuroimmunol. 7, 27).

Preferiblemente, el agente de imagen se administra intravenosamente, y el agente de imagen se formulará como una solución acuosa estéril, libre de pirógenos y parenteralmente aceptable. La preparación de tales soluciones parenteralmente aceptables, teniendo debida cuenta de pH, isotonicidad, estabilidad y los similares, está dentro de la experiencia en la técnica. Una formulación preferida para inyección debería contener, además del agente de imagen cardiovascular, un vehículo isotónico tal como inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico, inyección de Ringer lactada, u otro vehículo conocido en la técnica. La formulación usada también puede contener estabilizadores, conservantes, tampones, antioxidantes u otros aditivos conocidos para aquellos con experiencia en la técnica.



La cantidad de agente de imagen usada con fines de diagnóstico y la duración del estudio de imagen dependerán de la naturaleza y gravedad del estado que se vaya a tratar, de la naturaleza de los tratamientos terapéuticos que el paciente haya sufrido y de las respuestas idiosincrásicas del paciente. Finalmente, el médico asistente decidirá la cantidad de agente de imagen a administrar a cada paciente individual y la duración del estudio de imagen.

- 5 En otra realización, la invención crea un kit para imagen que comprende uno o más de los agentes de imagen descritos anteriormente, en combinación con una solución farmacéuticamente aceptable que contiene un vehículo, tal como una albúmina de suero humano, o una molécula auxiliar tal como manitol o gluconato. La albúmina de suero humano para uso en tal kit se puede hacer de cualquier forma, por ejemplo, mediante la purificación de la proteína del suero humano o mediante expresión recombinante de un vector que contiene un gen que codifica la
- 10 albúmina de suero humano. También se pueden usar otras sustancias como vehículos de acuerdo con esta realización, por ejemplo, detergentes, alcoholes diluidos, carbohidratos, y los similares. En una realización, el kit puede contener desde alrededor de 1 hasta alrededor de 30 mCi de un agente de imagen. En otra realización, el kit puede contener el estereoisómero de ácido graso sin marcar que se ha combinado covalentemente o no covalentemente con un agente quelante, y una molécula auxiliar, tal como manitol, gluconato y los similares. El
- 15 estereoisómero de ácido graso sin marcar/agente quelante se puede aportar en solución o en forma liofilizada. El radionucleido, por ejemplo,  $^{99m}\text{Tc}$ , de un generador disponible de  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ , se combina con el estereoisómero de ácido graso sin marcar/agente quelante durante un tiempo y a una temperatura suficiente para quelar el radionucleido del estereoisómero de ácido graso/agente quelante, y el agente de imagen así formado se inyecta al paciente. Los kits también pueden incluir otros componentes que facilitan la práctica de nuestros métodos. Por
- 20 ejemplo, tampones, jeringas, película, instrucciones y los similares se pueden incluir opcionalmente como componentes de los kits.

- Aunque se han descrito con detalle anteriormente unas pocas realizaciones ejemplares de esta invención, aquellos con experiencia en la técnica apreciarán fácilmente que son posibles muchas modificaciones en las realizaciones ejemplares sin apartarse materialmente de las nuevas enseñanzas y ventajas descritas. Por ejemplo, muchos otros
- 25 grupos químicos son intercambiables con los diversos restos sustituidos sin alterar significativamente la actividad del análogo de ácido graso estereoisomérico con fines de imagen de diagnóstico. Por consiguiente, se pretende que todas tales modificaciones estén incluidas dentro del alcance de esta invención como se define en las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Un estereoisómero de ácido 15-(p-radiohalofenil)-3-metilpentadecanóico de pureza isomérica mayor que 75%, en el que radiohalo se selecciona del grupo que consiste en radioyodo y radiofluoro.
2. El estereoisómero de ácido 15-(p-radiohalofenil)-3-metilpentadecanóico de la reivindicación 1, que es ácido 15-(p-[<sup>123</sup>I]yodofenil)-3-(R)-metilpentadecanóico.
- 5 3. El estereoisómero de ácido 15-(p-radiohalofenil)-3-metilpentadecanóico de la reivindicación 1, que es ácido 15-(p-[<sup>231</sup>I]yodofenil)-3-(S)-metilpentadecanóico.
4. El estereoisómero de ácido 15-(p-radiohalofenil)-3-metilpentadecanóico de la reivindicación 1, que es ácido 15-(p-[<sup>18</sup>F]fluorofenil)-3-(R)-metilpentadecanóico.
- 10 5. El estereoisómero de ácido 15-(p-radiohalofenil)-3-metilpentadecanóico de la reivindicación 1, que es ácido 15-(p-[<sup>18</sup>F]fluorofenil)-3-(S)-metilpentadecanóico.
6. Un estereoisómero de ácido 15-(p-radiohalofenil)-3-metilpentadecanóico de pureza isomérica mayor que 75%, para uso en un método de radioimagen de tejido cardiovascular o del cerebro de un sujeto, comprendiendo el método las etapas de:
  - 15 a) administrar al sujeto una cantidad eficaz del estereoisómero de ácido 15-(p-radiohalofenil)-3-metilpentadecanóico; y
  - b) detectar la distribución espacial del estereoisómero de ácido 15-(p-radiohalofenil)-3-metilpentadecanóico acumulado en el sujeto.
7. El estereoisómero de ácido 15-(p-radiohalofenil)-3-metilpentadecanóico de la reivindicación 6, que es ácido 15-(p-[<sup>123</sup>I]yodofenil)-3-metilpentadecanóico.
- 20 8. El estereoisómero de ácido 15-(p-radiohalofenil)-3-metilpentadecanóico de la reivindicación 6, que es ácido 15-(p-[<sup>131</sup>I]yodofenil)-3-metilpentadecanóico.
9. El estereoisómero de ácido 15-(p-radiohalofenil)-3-metilpentadecanóico de la reivindicación 6, que es ácido 15-(p-[<sup>18</sup>F]fluorofenil)-3-metilpentadecanóico.
- 25 10. El estereoisómero de ácido 15-(p-radiohalofenil)-3-metilpentadecanóico de la reivindicación 6, que tiene una configuración estereoisomérica (R).
11. El estereoisómero de ácido 15-(p-radiohalofenil)-3-metilpentadecanóico de la reivindicación 6, que tiene una configuración estereoisomérica (S).
12. Un estereoisómero de ácido 15-(p-radiohalofenil)-3-metilpentadecanóico de pureza isomérica mayor que 75%, para uso en un método para producir una indicación útil en la detección de lesiones cardiovasculares en un sujeto, comprendiendo el método las etapas de:
  - 30 a) administrar al sujeto una cantidad eficaz del estereoisómero de ácido 15-(p-radiohalofenil)-3-metilpentadecanóico; y
  - b) detectar la distribución espacial del estereoisómero de ácido 15-(p-radiohalofenil)-3-metilpentadecanóico acumulado en el sistema cardiovascular del sujeto, siendo indicativa de una lesión una acumulación detectada en una zona que sea diferente de la acumulación detectada en otras zonas.
  - 35
13. Un estereoisómero de ácido 15-(p-radiohalofenil)-3-metilpentadecanóico de pureza isomérica mayor que 75%, para uso en un método para producir una indicación útil en la detección de lesiones del cerebro en un sujeto, comprendiendo el método las etapas de:
  - 40 a) administrar al sujeto una cantidad eficaz del estereoisómero de ácido 15-(p-radiohalofenil)-3-metilpentadecanóico; y
  - b) detectar la distribución espacial del estereoisómero de ácido 15-(p-radiohalofenil)-3-metilpentadecanóico acumulado en el cerebro del sujeto, siendo indicativa de una lesión una acumulación detectada en una zona que sea diferente de la acumulación detectada en otras zonas.