

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 234**

51 Int. Cl.:

A61K 49/10 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 101/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2012 PCT/SE2012/051421**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13095273**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2012 E 12858896 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018 EP 2793952**

54 Título: **Agente de contraste para obtener imágenes de perfusión de miocardio**

30 Prioridad:

22.12.2011 SE 1151249

22.12.2011 US 201161579113 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.10.2018

73 Titular/es:

RESPIRATORIUS AB (100.0%)

Scheelevägen 2

223 81 Lund, SE

72 Inventor/es:

JOHANSSON, MARTIN

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 687 234 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

Agente de contraste para obtener imágenes de perfusión de miocardio

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente descripción se refiere a agentes para obtener imágenes, composiciones farmacéuticas y procedimientos para obtener imágenes de perfusión de miocardio, que comprenden administrarle a un paciente un compuesto unido a un resto de imagenología, donde dicho compuesto se une a MC-1 y escanear al paciente utilizando imagenología para diagnóstico. La invención también se refiere a kits que comprenden dicho agente de imagenología o compuestos precursores unidos o no unidos a un resto de imagenología.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La enfermedad de la arteria coronaria (CAD) es una causa principal de muerte en el mundo occidental. Las técnicas de imagenología para el diagnóstico y el pronóstico son muy importantes para el tratamiento de la CAD para reducir la mortalidad. La imagenología para la evaluación del flujo de sangre del miocardio para determinar el tratamiento necesario (a menudo cirugía) es una parte fundamental de la atención médica de la CAD. Actualmente, la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) es el fundamento de la imagenología de CAD, pero se necesitan procedimientos de diagnóstico mejorados.

Las células cardíacas, el miocardio, tienen una densidad intracelular muy alta, porcentaje en peso, de mitocondrias. Por lo tanto, se considera que los compuestos que se unen selectivamente a las mitocondrias se enriquecerían en el miocardio. Algunos insecticidas actúan a través de la unión al complejo mitocondrial I (MCI). En este grupo de insecticidas se incluyen la rotenona, el piridabeno, el tebufenpyrad y el fenazaquin. Se creía que dichos compuestos selectivos para MCI se podían usar para obtener imágenes de tejido rico en mitocondrias. Se presentó una patente para el uso de rotenona etiquetada para la imagenología de flujo sanguíneo de miocardio en 2001.

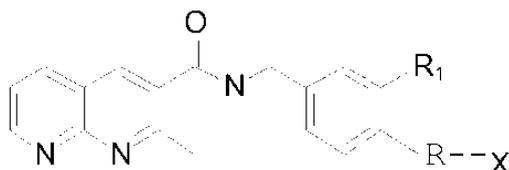
En 2005, BMS presentó una patente (WO 2005/079391) que describía compuestos marcados con ^{18}F basándose en los insecticidas piridabeno, tebufenpyrad y fenazaquin para el uso como ligandos de PET para el diagnóstico y la imagenología del flujo de sangre del miocardio en la CAD. Las patentes de BMS fueron adquiridas posteriormente por imagenología de Lantheus Medical. Uno de los compuestos basados en piridabeno, flurpiridaz (BMS747158), se ha estudiado ampliamente y ahora se encuentra en estudios de fase III para la obtención de imágenes de miocardio. Se ha descubierto que flurpiridaz proporciona una evaluación superior de la función del miocardio que el agente SPECT $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sestamibi.

Respiratorius, una empresa farmacéutica con sede en Lund, Suecia, ha estado trabajando en el descubrimiento de nuevos fármacos broncodilatadores. Una parte fundamental del trabajo de descubrimiento de Respiratorius es la detección de moléculas pequeñas que pueden relajar ex vivo el tejido de las vías respiratorias humanas. Durante este proceso, se descubrió una serie de 1,8-naftiridinas novedosas como compuestos broncorelajantes potentes (descritos en la solicitud de patente WO/2010/097410). Tras estudios farmacológicos adicionales, se descubrió que los miembros de esta clase de compuestos se unieron al complejo mitocondrial I y lo inhibieron.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se descubrió de forma sorprendente que un compuesto broncodilatador que pertenece a una clase de 1,8-naftiridinas también puede inhibir la función mitocondrial mediante la relajación del músculo liso de las vías respiratorias, alterar la función mitocondrial o unirse al complejo mitocondrial I. Si los compuestos se marcan con un resto de imagenología, se puede poner a disposición un marcador diagnóstico valioso para la imagenología de perfusión de miocardio.

La invención se refiere al uso de un agente de imagenología que tiene la estructura

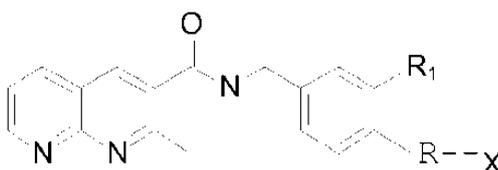


55

donde R_1 es H, F, CF_3 , Cl, R es un enlazador y X es un isótopo de halógeno, tal como un isótopo de flúor, bromo, cloro o yodo, o una sal farmacéutica de dicho agente de imagenología para obtener imágenes del corazón en un paciente.

- 5 En un segundo aspecto, la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende el agente de imagenología que se muestra arriba y un vehículo, un diluyente, un tampón farmacéuticamente aceptable para obtener imágenes del corazón en el paciente. El agente de imagenología y la composición dan lugar a una relación alta de absorción cardiaca a no objetivo con una redistribución mínima. También dará lugar a una mejor calidad de imagen y detección y diagnóstico de la enfermedad. Se obtendrá una absorción de miocardio contra flujo casi lineal: hasta 5 mL/min/g (extracción alta de primera pasada). Permite cuantificar el flujo de miocardio absoluto y será efectivo tanto con el ejercicio, como con el estrés farmacológico. Tendrá un perfil de seguridad adecuado y estará disponible como dosis unitaria (tal como un compuesto marcado con ^{18}F).

- En un tercer aspecto, la invención se refiere a un procedimiento de imagenología del corazón en un paciente que comprende: administrarle al paciente una cantidad diagnósticamente efectiva del agente de imagenología o la composición farmacéutica definida arriba, y obtener una imagen del corazón del paciente. En un aspecto final, la invención se refiere a un kit de diagnóstico que comprende un compuesto que tiene la siguiente fórmula



- 20 donde R_1 es H, F, CF_3 , Cl, R es un enlazador y X es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en mesilato, triflato y nonaflato, y donde dicho kit se puede utilizar para preparar un agente de imagenología tal como se definió arriba.

25 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra una vía sintética de cómo producir un compuesto para imagenología.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

30 Definiciones

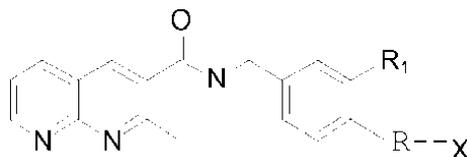
En el contexto de la presente solicitud e invención, se aplican las siguientes definiciones:

- 35 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres y que se obtienen mediante la reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido málico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico y similares.

- 40 Un análogo es una molécula que difiere en estructura química de un compuesto original, por ejemplo, un homólogo (que difiere en un aumento en la estructura química, tal como una diferencia en la longitud de una cadena alquilo), un fragmento molecular, una estructura que difiere en uno o más grupos funcionales, un cambio en la ionización. Los análogos estructurales se suelen encontrar utilizando relaciones de actividad de estructura cuantitativa (QSAR), con técnicas tales como las que se describen en Remington (The Science and Practice of Pharmacology, 19.^a edición
- 45 (1995), capítulo 28).

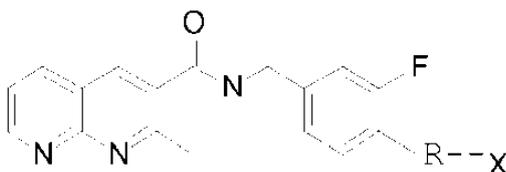
- La expresión "grupo de unión", tal como se usa en la presente, se refiere a una parte de una molécula que actúa como espaciador entre dos partes diferentes de la molécula. Los grupos de unión también pueden cumplir otras funciones tal como se describen en la presente. Algunos ejemplos de grupos de unión incluyen alquilo, arilo, éter,
- 50 polihidroxi, poliéter, poliamina, heterocíclico, aromático, hidrazida, péptido, peptoide lineal, ramificado o cíclico, u otros enlaces covalentes fisiológicamente compatibles o combinaciones de estos.

En una primera realización, la invención se refiere al uso de un agente de imagenología que tiene la estructura



5 donde R₁ es H, F, CF₃, Cl, R es un enlazador y X es un isótopo de halógeno, tal como un isótopo de flúor, bromo, cloro o yodo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agente de imagenología para obtener imágenes del corazón en un paciente.
R puede ser un alquilo, etilenglicol (éter) o polietilenglicol lineal.

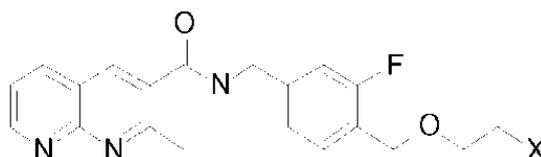
Un ejemplo es



10 donde R es un enlazador.

Otro ejemplo es un agente de imagenología con la fórmula que se muestra abajo:

15



20 X es un isótopo de halógeno, tal como un isótopo de flúor, bromo, cloro o yodo. Algunos ejemplos incluyen ¹⁸F, ¹⁹F, ¹²⁰I, ¹²¹I, ¹²²I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹²⁷I, ¹³¹I, ³⁵Cl, ³⁷Cl, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ⁷⁹Br, ⁸⁰Br, ⁸¹Br o ⁶⁴Cu. En un ejemplo específico, se utiliza ¹⁸F o ¹⁹F.

En otra realización, la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende el agente de imagenología como se define arriba y un vehículo, un diluyente o un tampón farmacéuticamente aceptable para obtener imágenes del corazón en el paciente.

25

"Farmacéuticamente aceptable" significa un material no tóxico que no disminuye la efectividad de la actividad biológica de los ingredientes activos, es decir, los péptidos, los polipéptidos o las variantes de estos. Dichos tampones, vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables son conocidos en la técnica (véanse Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.^a edición, A.R Gennaro, Ed., Mack Publishing Company (1990) y handbook of
30 Pharmaceutical Excipients, 3.^a edición, A. Kibbe, Ed., Pharmaceutical Press (2000).

El término "tampón" pretende referirse a una solución acuosa que contiene una mezcla ácido-base con el propósito de estabilizar el pH.

35 El término "diluyente" pretende referirse a una solución acuosa o no acuosa con el propósito de diluir el péptido en la preparación farmacéutica. El diluyente puede ser uno o más de solución salina, agua, albúmina de suero humano, p. ej., tris (hidroximetil) aminometano (y sus sales), fosfato, citrato, bicarbonato, alcoholes, incluido etanol, agua estéril, solución salina fisiológica o soluciones iónicas equilibradas que contienen sales cloruro y/o bicarbonato o cationes de plasma de sangre normal, tales como calcio, potasio, sodio y magnesio. El compuesto marcado puede estar
40 presente en entre 1,0 y 50 milicurios, tal como 1,0-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50 milicurios.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden administrar de forma sistémica. Las vías de administración incluyen parenteral (intravenosa, subcutánea e intramuscular), oral, parenteral, vaginal y rectal. Las formas de preparación adecuadas son, por ejemplo, dispersiones, suspensiones, aerosoles, gotas o solución
45 inyectable en forma de ampolla y también preparaciones con liberación prolongada de compuestos activos, en cuya preparación los excipientes, diluyentes o vehículos se usan habitualmente como se ha descrito anteriormente.

Los agentes de imagenología de la presente invención se pueden utilizar en procedimientos de imagenología, incluidos procedimientos de imagenología en un paciente. Por ejemplo, el procedimiento puede comprender administrar el agente de imagenología al paciente mediante inyección (p. ej., inyección intravenosa), infusión o cualquier otro procedimiento conocido, e imagenología del corazón de un sujeto, donde se ubica un evento de interés.

La dosificación útil que se vaya a administrar y el modo particular de administración variarán dependiendo de factores tales como la edad, el peso, el uso de diagnóstico contemplado y la forma de la formulación, por ejemplo, suspensión, emulsión, microesfera, liposoma o similar, tal como resultará evidente para los expertos en la técnica.

Típicamente, la dosificación se administra a niveles inferiores y aumenta hasta lograr el efecto diagnóstico deseable (p. ej., la producción de una imagen). En una realización, los agentes de imagenología descritos arriba se pueden administrar mediante inyección intravenosa, generalmente en solución salina, en una dosis de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 mCi por 70 kg de peso corporal (y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos de dosificación y dosificaciones específicas) o, en algunas realizaciones, en una dosis de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 50 mCi. La imagenología se realiza utilizando técnicas conocidas por los expertos en la técnica.

Otro aspecto de la presente invención proporciona kits de diagnóstico para la preparación de agentes de imagenología/diagnóstico para determinar (p. ej., detectar), obtener imágenes y/o monitorizar al menos una parte del corazón. Los kits de diagnóstico de la presente invención pueden comprender uno o más viales que contienen una formulación estéril, no pirógena que comprende una cantidad predeterminada de un reactivo (p. ej., precursor de agente de contraste) de la presente invención, y opcionalmente otros componentes tales como agentes quelantes, disolventes, tampones, auxiliares de neutralización, auxiliares de liofilización, auxiliares de estabilización, auxiliares de solubilización y bacteriostatos, tal como se describe más detalladamente abajo.

Algunos ejemplos de tampones útiles para la preparación de agentes de contraste y kits incluyen, por ejemplo, tampones de fosfato, citrato, sulfosalicilato y acetato. Se puede encontrar una lista más completa en la Farmacopea de Estados Unidos.

Algunos ejemplos de auxiliares de liofilización útiles en la preparación de agentes de contraste y kits incluyen, por ejemplo, manitol, lactosa, sorbitol, dextrano, polímero FICOLL.RTM. y polivinilpirrolidina (PVP).

Algunos ejemplos de auxiliares de estabilización útiles para la preparación de agentes de contraste y kits incluyen, por ejemplo, etanol, ácido ascórbico, etanol, cisteína, monotioglicerol, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, ácido gentísico e inositol.

Algunos ejemplos de auxiliares de solubilización útiles para la preparación de agentes de contraste y kits incluyen, por ejemplo, etanol, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, monooleato de polioxietilensorbitán, monooleato de sorbitán, polisorbatos, copolímeros de bloque de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) ("Pluronic.RTM.") y lecitina.

Algunos ejemplos de bacteriostatos útiles en la preparación de agentes de contraste y kits incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, clorobutanol y metil, propil o butilparabeno.

Los compuestos y las composiciones de acuerdo con la invención se pueden utilizar con técnicas de imagenología tales como tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). La imagenología PET es un examen de diagnóstico que comprende la adquisición de imágenes fisiológicas basadas en la detección de radiación de la emisión de positrones de un compuesto de radionúclido administrado al paciente. El compuesto de radionúclido se administra típicamente a través de inyección intravenosa. Los diferentes colores o grados de brillo en una imagen PET representan los diferentes niveles de tejido o función de los órganos. La imagenología SPECT es una técnica tridimensional combinada con reconstrucción asistida por computadora de imágenes de órganos para revelar la anatomía y la función. Al igual que con la imagenología PET, los pacientes que se someten a imagenología SPECT reciben un trazador radiactivo. Las imágenes PET y SPECT se pueden utilizar para evaluar diversas enfermedades y se utilizan comúnmente en los campos de la oncología, la cardiología y la neurología.

Procedimientos para sintetizar agentes de contraste

60

- Típicamente, los agentes de imagenología descritos en la presente se pueden sintetizar haciendo reaccionar al menos un primer componente y un segundo componente, de modo que se forme un enlace entre ellos. Por ejemplo, se pueden sintetizar compuestos marcados con ^{18}F haciendo reaccionar dos componentes a través del desplazamiento de un grupo saliente adecuado asociado con al menos un componente. Algunos ejemplos de dichos grupos salientes incluyen ésteres de ácido sulfónico tales como toluenosulfonato (tosilato, TsO^-), metanosulfonato (mesilato, MsO^-) o trifluorometanosulfonato (triflato, TfO^-), nonaflato o halógeno. El grupo saliente también puede ser un haluro, un fosfinóxido (a través de reacción de Mitsunobu) o un grupo saliente interno (tal como un epóxido o un sulfato cíclico). La purificación se realiza generalmente a través de eliminación de sal mediante cromatografía de fase inversa.
- Se describen procedimientos representativos para realizar los compuestos en los siguientes ejemplos. Las transformaciones químicas anteriores se pueden realizar utilizando técnicas que serían evidentes para el experto en la técnica, junto con los principios descritos en la presente. En algunos casos, los procedimientos para sintetizar los agentes de contraste pueden incluir el uso de uno o más disolventes de reacción. Los disolventes de reacción representativos incluyen, por ejemplo, DMF, NMP, DMSO, THF, acetato de etilo, diclorometano y cloroformo. La solución de reacción se puede mantener neutra o básica mediante el agregado de una amina, tal como trietilamina o DIEA. En algunos casos, las transformaciones químicas (p. ej., reacciones) se pueden realizar a temperatura ambiente y proteger del oxígeno y el agua con una atmósfera de nitrógeno, argón o helio.
- En algunas realizaciones, se pueden utilizar grupos protectores temporales para impedir que otras funcionalidades reactivas, tales como aminas, tioles, alcoholes, fenoles y ácidos carboxílicos, participen o interfieran en la reacción. Los grupos protectores de amina representativos incluyen, por ejemplo, terc-butoxicarbonilo y tritilo (eliminado en condiciones ácidas suaves), Fmoc (eliminado mediante el uso de aminas secundarias, tal como piperidina) y benciloxicarbonilo (eliminado mediante ácido fuerte o hidrogenólisis catalítica). El grupo tritilo también se puede utilizar para la protección de tioles, fenoles y alcoholes. En determinadas realizaciones, los grupos protectores de ácido carboxílico incluyen, por ejemplo, éster de terc-butilo (eliminado mediante ácido suave), éster de bencilo (eliminado generalmente mediante hidrogenólisis catalítica) y ésteres de alquilo, tales como metilo o etilo (eliminado generalmente mediante base suave). Todos los grupos protectores se pueden eliminar al final de la síntesis utilizando las condiciones descritas arriba para los grupos protectores individuales, y el producto final se puede purificar mediante técnicas que resultarán evidentes para el experto en la técnica, junto con los principios descritos en la presente.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención.

35 EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Síntesis de un compuesto de imagenología.

40 Ejemplo 1

N-[[3-fluoro-4-(2-fluoroetoximetil)fenil]metil]-2-metil-1,8-naftiridina-3-carboxamida

- 45 Un matraz con una solución de 19 mg de 4-metilbencenosulfonato de 2-[[2-fluoro-4-[[2-metil-1,8-naftiridina-3-carbonil]amino]metil]fenil]metoxi]etilo (0,036 mmol), 26 mg de Kryptofix 222 (4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosano) (0,069 mmol) y 4 mg de KF (0,069 mmol) en 1,0 ml de MeCN seco se agregó a un baño de aceite precalentado y se calentó a 90 °C durante 30 min. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Se extrajo dos veces la mezcla con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. La cromatografía instantánea proporcionó 9,6 mg (72 %).

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,97 (dd, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,65 (s, 3H), 4,53 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,73 (m, 1H).

55 **4-metilbencenosulfonato de 2-[[2-fluoro-4-[[2-metil-1,8-naftiridina-3-carbonil]amino]metil]fenil]metoxi]etilo**

- Se agregaron 25 mg de tosilcloruro (0,13 mmol) a una solución de 40 mg de N-[[3-fluoro-4-(2-hidroxietoximetil)fenil]metil]-2-metil-1,8-naftiridina-3-carboxamida (0,11 mmol), 23 μl de diisopropiletilamina (6,13 mmol) y 13 mg de DMAP (0,11 mmol) en 1,0 ml de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Se agitó la solución durante 2 h. Se colocó directamente la mezcla de reacción en una columna de SiO_2 y se purificó mediante cromatografía

instantánea (CH₂Cl₂/MeOH 50:1). Proporcionó 52 mg (90 %).

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,89 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,31 (m, 4H), 7,13 (m, 2H), 4,65 (d, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,15 (d, 2H), 3,68 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,41 (s, 3H)

5

N-[[3-fluoro-4-(2-hidroxietoximetil)fenil]metil]-2-metil-1,8-naftiridina-3-carboxamida

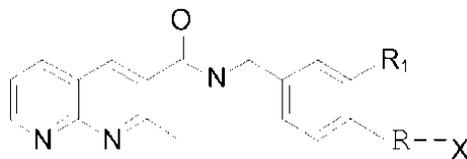
Se agregaron 45 µl de cloruro de oxalilo (0,53 mmol) a una mezcla de 50 mg de ácido 2-metil-1,8-naftiridina-3-carboxílico (0,27 mmol) en 3 ml de CH₂Cl₂ con una gota de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h y después se evaporó a sequedad a presión reducida. Se disolvió el residuo en 3 ml de CH₂Cl₂. 4 mg de DMAP (0,03 mmol) y 188 µl de trietilamina (1,35 mmol) se agregaron a la solución, seguido de 54 mg de 2-[[4-(aminometil)-2-fluoro-fenil]metoxi]etanol (0,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y después se diluyó con agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se concentraron. La cromatografía instantánea (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 20:1) proporcionó 36 mg (36 %) del compuesto del título.

15

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,82 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 4,60 (d, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 2,68 (s, 3H)

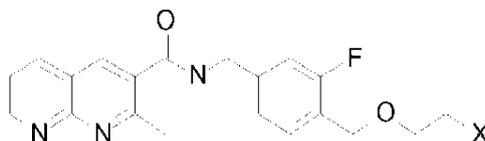
REIVINDICACIONES

1. El uso de un agente de imagenología que tiene la estructura



donde R₁ es H, F, CF₃, Cl, R es un enlazador y X es un isótopo de halógeno, tal como un isótopo de flúor, bromo, cloro o yodo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agente de imagenología para obtener imágenes del corazón en un paciente.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agente de imagenología tiene la estructura



3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho enlazador se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, éter, polihidroxi, poliéter, poliamina, heterocíclico, aromático, hidrazida, péptido, peptoides lineales, ramificados o cíclicos, u otros enlaces covalentes fisiológicamente compatibles o combinaciones de estos.

4. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde X es ¹⁸F, ¹⁹F, ¹²⁰I, ¹²¹I, ¹²²I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹²⁷I, ¹³¹I, ³⁵Cl, ³⁷Cl, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ⁷⁹Br, ⁸⁰Br, ^{80m}Br o ⁸¹Br.

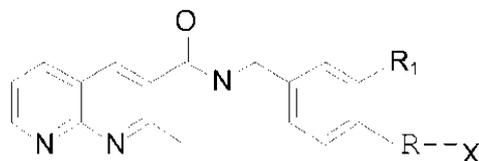
5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde X es ¹⁸F o ¹⁹F.

6. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde una composición farmacéutica que comprende el agente de imagenología y un vehículo, diluyente, tampón farmacéuticamente aceptable, se utiliza para obtener imágenes del corazón en el paciente.

7. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde un kit que comprende el agente de imagenología o la composición farmacéutica, y una instrucción de cómo utilizar dicho kit, se utiliza para obtener imágenes del corazón en el paciente.

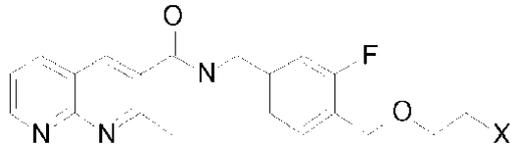
8. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la imagenología del corazón en el paciente comprende obtener imágenes de la perfusión de miocardio.

9. Un kit de diagnóstico que comprende un compuesto que tiene la siguiente fórmula



donde R₁ es H, F, CF₃, Cl, R es un enlazador y X es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en mesilato, triflato y nonaflato, y donde dicho kit se puede utilizar para preparar un agente de imagenología tal como se utiliza en cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

10. Un agente de imagenología que tiene la estructura



donde X es un isótopo de halógeno, tal como un isótopo de flúor, bromo, cloro o yodo, tal como ^{18}F , ^{19}F , ^{120}I , ^{121}I , ^{122}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{127}I , ^{131}I , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{79}Br , ^{80}Br , $^{80\text{m}}\text{Br}$ o ^{81}Br , tal como ^{18}F o ^{19}F .

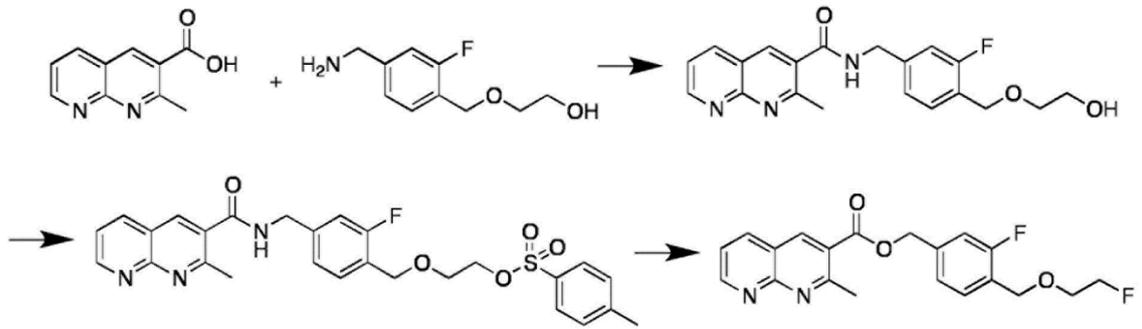


Fig. 1