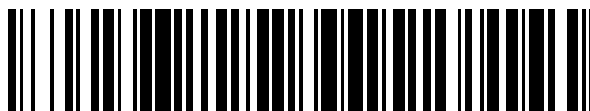


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 940**

51 Int. Cl.:

A61B 5/024 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

A61K 31/015 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2012** **PCT/US2012/062863**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.05.2013** **WO13070471**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2012** **E 12847031 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019** **EP 2775906**

54 Título: **Evaluación de la presencia de una fibrilación auricular y de la vulnerabilidad a ésta, y otras indicaciones sobre la base de la toma de imágenes basada en metaloproteinasas de matriz**

30 Prioridad:

11.11.2011 US 201161558677 P

14.11.2011 US 201161559587 P

12.06.2012 US 201261658531 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.03.2020

73 Titular/es:

YALE UNIVERSITY (100.0%)

**Two Whitney Avenue
New Haven, CT 06510, US**

72 Inventor/es:

SINUSAS, ALBERT J.;

AKAR, JOSEPH G.;

CESATI, RICHARD R.;

RADEKE, HEIKE S. y

HADER, STEPHEN B.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 748 940 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

Evaluación de la presencia de una fibrilación auricular y de la vulnerabilidad a ésta, y otras indicaciones sobre la base de la toma de imágenes basada en metaloproteinasas de matriz

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0001] La fibrilación auricular (FA) es una perturbación en el latido rítmico (o arritmia) de las cámaras superiores del corazón. La FA es la arritmia cardíaca sostenida más común, responsable de casi el 50% de las hospitalizaciones por arritmias (Benjamin EJ, et al. 1998; Wyse DG, et al. 2002; Benjamin EJ, et al. 1997; Allessie MA, et al. 2001). En consecuencia, la FA es una causa importante de morbilidad y mortalidad y el tratamiento de la FA se ha visto obstaculizada por la ineficacia de los medicamentos disponibles. Además, los intentos de terminar la FA con descargas eléctricas, utilizando un proceso denominado "cardioversión" funciona solo para aproximadamente la mitad de los pacientes durante los primeros 6-12 meses. Por lo tanto, un medio "simple" para identificar pacientes en los que cardioversión efectivamente terminaría la FA sería beneficioso en términos de ahorro de tiempo y dinero. Además, un medio para identificar pacientes que pueden o no beneficiarse de un marcapasos implantable, la frecuencia farmacológica y/o la terapia de control del ritmo y/o la ablación también serían beneficiosos.

[0002] El documento WO2008/085895 describe métodos para predecir la recurrencia de la fibrilación auricular en un sujeto que comprende la detección de MMP y TIMP en fluidos corporales.

SUMARIO DE LA INVENCION

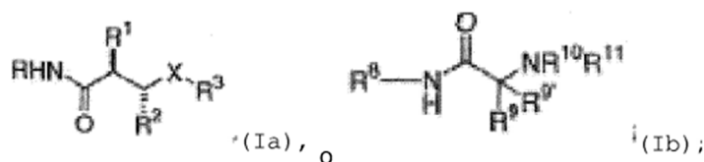
[0003] Las realizaciones de la presente invención se exponen en las reivindicaciones adjuntas. En una realización, la invención se dirige a:

Un agente de obtención de imágenes que comprende un inhibidor de metaloproteinasa de matriz (MMP) unido a un resto de formación de imágenes para usar en un método para identificar a un sujeto con antecedentes de fibrilación auricular (FA) que probablemente responda al tratamiento con un marcapasos implantable, que responda a la terapia de control de la frecuencia farmacológica, que responda a la terapia de control del ritmo farmacológico o que responda a la terapia de ablación, en donde dicho método comprende:

administrar a un sujeto previamente diagnosticado con fibrilación auricular dicho agente de imagen que comprende un inhibidor de la metaloproteinasa de matriz (MMP) vinculado a un resto de imagen, y adquirir una imagen cardíaca del sujeto, y en donde un nivel de agente de imagen en el corazón del el sujeto por encima del control identifica a un sujeto a ser tratado con un marcapasos implantable, terapia de control de la frecuencia farmacológica, terapia de control del ritmo farmacológico o terapia de ablación, en donde el agente de formación de imágenes comprende:

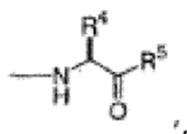
- (i) 1-10 restos dirigidos;
- (ii) un quelante; y
- (iii) grupos de unión 0-1 entre el resto de direccionamiento y el quelante,

en el que el quelante es capaz de conjugarse con un metal de diagnóstico; y en donde el resto dirigido es un inhibidor de metaloproteinasa de matriz de las fórmulas (Ia) o (Ib):



en donde,

R es independientemente OH o -CH₂SH;
 R¹ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo: H, OH, C₁₋₃ alquilo, C₂₋₃ alquenilo, C₂₋₃ alquinilo, y heterociclo-S-CH₂-;
 R² es independientemente C₁₋₂₀ alquilo;
 X es independientemente C=O o SO₂, siempre que X sea C=O, R³ es



y cuando X es SO₂, R³ se selecciona independientemente del grupo: arilo sustituido con 0-2 R⁶ y heterociclo sustituido con 0-2 R⁶;

R⁴ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: C₁₋₆ alquilo, fenilo y bencilo;

R⁵ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo: NH(C₁₋₆ alquilo), NH-fenilo, y NH-heterociclo;

en donde dichos grupos alquilo, fenilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante;

R⁶ es independientemente ariloxi sustituido con 0-3 R⁷;

R⁷ es independientemente halógeno o metoxi;

o alternativamente,

R¹ y R⁴ pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula-(CH₂)₃-O-fenil-CH₂, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante;

o alternativamente,

R¹ y R² pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula-(CH₂)₃-NH-, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; o

R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno y carbono a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos C₅₋₇ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un enlace al grupo de enlace, un enlace al quelante, y -C(=O)-NR²⁹R³⁰;

R⁸ es independientemente en cada aparición OH o fenilo, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, siempre que cuando R⁸ sea fenilo, R¹⁰ sea -C(=O)-CR¹²-NH-CH(CH₃)-COOH;

R⁹ y R^{9'} son independientemente H, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, o se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos R⁹ y R^{9'} para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5 a 7 átomos que contiene 0 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, dicho sistema de anillo sustituido con R⁶ y opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante;

R¹⁰ y R¹¹ son independientemente H, o C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos, que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, estando dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con 0-3 R²⁷, un enlace con el grupo de enlace o un enlace al quelante;

o alternativamente,

R⁹ y R¹⁰ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un sistema de anillo aromático, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; y

R¹² es independientemente C₁₋₂₀ alquilo;

R²⁷ es = O, alquilo C₁₋₄ o fenilo sustituido con R²⁸;

R²⁸ es un grupo fenoxi sustituido con 0-2 grupos OCH₃;

R²⁹ y R³⁰ tomados junto con el átomo de nitrógeno a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos de C₅₋₇ sustituido con R³¹; y

R³¹ es un grupo benciloxi sustituido con C₁₋₄ alquilo.

[0004] En otra realización, la invención se refiere a:

Un agente de formación de imágenes que comprende un inhibidor de metaloproteinasa de matriz (MMP) unido a un resto de formación de imágenes para su uso en un método de evaluar el riesgo de desarrollar fibrilación auricular (FA) o el riesgo de desarrollar recurrencia de fibrilación auricular, en donde dicho método comprende:

administrar a un sujeto o un sujeto previamente diagnosticado con fibrilación auricular y previamente tratado por fibrilación auricular, comprendiendo dicho agente de imagen un inhibidor de metaloproteinasa de matriz (MMP) unido a un resto de imagen, y adquirir una imagen cardíaca del sujeto, y en donde un nivel del agente de imagen en el corazón del sujeto por encima del control es indicativo de un riesgo incrementado de desarrollar fibrilación auricular o de recurrencia de fibrilación auricular en donde el agente de imagen comprende:

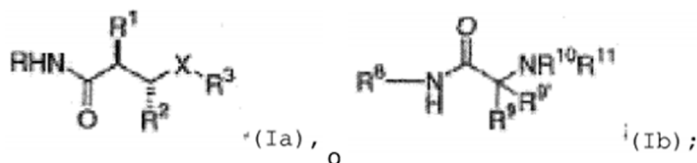
(iv) 1-10 restos dirigidos;

(v) un quelante; y

(vi) 0-1 grupos de unión entre el resto de direccionamiento y el quelante,

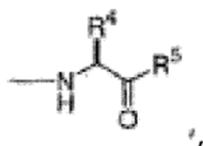
en donde el quelante es capaz de conjugarse con un metal de diagnóstico; y

en donde el resto dirigido es un inhibidor de metaloproteinasa de matriz de las fórmulas (Ia) o (Ib):



en donde,

R es independientemente OH o -CH₂SH;
 R¹ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo: H, OH, C₁₋₃ alquilo, C₂₋₃ alquenoilo, C₂₋₃ alquinilo, y heterociclo-S-CH₂-;
 R² es independientemente C₁₋₂₀ alquilo;
 X es independientemente C=O o SO₂, siempre que X sea C=O, R³ es



y cuando X es SO₂, R³ se selecciona independientemente del grupo: arilo sustituido con 0-2 R⁶ y heterociclo sustituido con 0-2 R⁶;

R⁴ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: C₁₋₆ alquilo, fenilo y bencilo;
 R⁵ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo: NH(C₁₋₆ alquilo), NH-fenilo, y NH-heterociclo; en donde dichos grupos alquilo, fenilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante;

R⁶ es independientemente ariloxi sustituido con 0-3 R⁷;

R⁷ es independientemente halógeno o metoxi;

o alternativamente,

R¹ y R⁴ pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula-(CH₂)₃-O-fenil-CH₂, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante;

o alternativamente,

R¹ y R² pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula-(CH₂)₃-NH-, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; o R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno y carbono a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos C₅₋₇ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un enlace al grupo de enlace, un enlace al quelante, y -C(=O)-NR²⁹R³⁰;

R⁸ es independientemente en cada aparición OH o fenilo, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, siempre que cuando R⁸ sea fenilo, R¹⁰ sea -C(=O)-CR¹²-NH-CH(CH₃)-COOH;

R⁹ y R^{9'} son independientemente H, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, o se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos R⁹ y R^{9'} para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5 a 7 átomos que contiene 0 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, dicho sistema de anillo sustituido con R⁶ y opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante;

R¹⁰ y R¹¹ son independientemente H, o C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos, que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, estando dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con 0-3 R²⁷, un enlace con el grupo de enlace o un enlace al quelante;

o alternativamente,

R⁹ y R¹⁰ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; y

R¹² es independientemente C₁₋₂₀ alquilo;

R²⁷ es = O, C₁₋₄ alquilo, o fenilo sustituido con R²⁸;

R²⁸ es un grupo fenoxi sustituido con 0-2 grupos OCH₃;

R²⁹ y R³⁰ tomados junto con el átomo de nitrógeno a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos C₅₋₇ sustituido con R³¹; y

R³¹ es un grupo benciloxi sustituido con C₁₋₄ alquilo.

[0005] La invención se basa en general en el uso de la metaloproteinasa de matriz (MMP) de formación de imágenes basado en detectar la presencia de (incluyendo la detección temprana de) y/o el riesgo de desarrollar ciertas condiciones cardiovasculares y para evaluar la eficacia de las terapias y/u otras intervenciones dirigidas hacia tales condiciones. Los niveles de MMP (y, por lo tanto, la actividad) pueden detectarse utilizando técnicas de imagenología

in vivo. De acuerdo con la invención, la activación de MMP es un indicador de remodelación de tejido (por ejemplo, vascular), y dicha remodelación es un indicador de ciertas afecciones o un indicador de desarrollar ciertas afecciones.

[0006] Así, la invención se basa, en parte, en el sorprendente hallazgo de que los niveles de MMP (y actividad) pueden ser detectados en los períodos de tiempo tempranos, incluyendo antes de la aparición de ciertas condiciones cardiovasculares tales como la fibrosis miocárdica, FA, aórtica calcificada valvulopatía (EVAC) y aterosclerosis. Hasta ahora no se sabía que los niveles de MMP pudieran detectarse en esos puntos de tiempo tempranos y que la detección en estos puntos de tiempo tempranos se correlacionara con un mayor riesgo de, por ejemplo, FA y EVAC. Por lo tanto, la divulgación proporciona, entre otros, métodos para determinar un mayor riesgo (o probabilidad, ya que los términos se usan indistintamente aquí) de desarrollar, por ejemplo, FA o EVAC en función de la detección y/o cuantificación de los niveles de MMP, y más específicamente niveles de MMP localizado tales como los niveles cardíacos de MMP.

[0007] En un aspecto, la descripción proporciona un método para evaluar el riesgo de desarrollar FA que comprende administrar a un sujeto un agente de imagen que comprende un inhibidor de metaloproteinasa de matriz (MMP) unido a un resto de formación de imágenes y la obtención de una imagen cardíaca.

[0008] En algunas realizaciones, el sujeto ha experimentado un insulto cardiovascular tal como, un infarto de miocardio y/o la cirugía cardíaca y/o se ha diagnosticado que tiene una enfermedad cardiovascular tal como la enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad de la válvula del corazón, cardiomiopatía, y/o enfermedad cardíaca congénita. Si el sujeto ha experimentado un insulto cardiovascular, el método puede realizarse dentro de los días, o dentro de una semana, o dentro de las 2 semanas, o dentro de un mes, o dentro de los 2 meses posteriores al insulto cardiovascular. En algunas realizaciones, el método se puede realizar dentro de los 10 días posteriores al insulto cardiovascular. En algunas realizaciones, el sujeto no tiene antecedentes de FA (es decir, hasta ahora no se le ha diagnosticado FA), aunque el sujeto puede haber sido diagnosticado con otras enfermedades cardiovasculares como se indicó anteriormente. En algunas realizaciones, el sujeto puede tener antecedentes familiares de FA y/o el sujeto puede presentar ciertos factores de riesgo que están asociados con un mayor riesgo de desarrollar FA. Tales factores de riesgo incluyen presión arterial alta y enfermedad pulmonar crónica.

[0009] En estos y otros aspectos de la divulgación, el método puede llevarse a cabo una vez en la materia o se puede realizar repetidamente en la materia con el fin de supervisar el sujeto durante un período de tiempo.

[0010] En otro aspecto, la descripción proporciona un método para evaluar el riesgo de recurrencia de FA (por ejemplo, después de la terapia de cardioversión). El método comprende administrar a un sujeto previamente diagnosticado con FA y tratado con una terapia de FA un agente de imagen de la divulgación, y obtener una imagen del corazón del sujeto, total o parcialmente. En algunas realizaciones, los niveles superiores a lo normal (incluida en algunos casos la mera presencia) de MMP después de la terapia de cardioversión indican un mayor riesgo de recurrencia de FA (por ejemplo, después de la cardioversión). En algunas realizaciones, la terapia de FA puede ser cardioversión, control de ritmo y/o ritmo farmacológico y un marcapasos implantable.

[0011] En otro aspecto, la descripción proporciona un método para identificar en un sujeto que tiene una historia de FA la probabilidad de responder al tratamiento con un marcapasos implantable. El método comprende administrar a un sujeto previamente diagnosticado con FA un agente de imagen de la divulgación, y obtener una imagen del corazón del sujeto, en todo o en parte. Los niveles superiores a lo normal (incluida, en algunos casos, la mera presencia) de MMP identifican al sujeto como un sujeto a tratar con un marcapasos implantable.

[0012] En otro aspecto, la descripción proporciona un método para identificar en un sujeto que tiene una historia de FA la probabilidad de responder a la terapia de control de la tasa farmacológica. El método comprende administrar a un sujeto previamente diagnosticado con FA un agente de imagen de la divulgación, y obtener una imagen del corazón del sujeto, en todo o en parte. Los niveles superiores a lo normal (incluida en algunos casos la mera presencia) de MMP identifican al sujeto como un sujeto a ser tratado usando la terapia de control de la frecuencia farmacológica. Dichas terapias incluyen betabloqueantes, antagonistas del calcio y digoxina.

[0013] En otro aspecto, la descripción proporciona un método para identificar en un sujeto que tiene una historia de FA la probabilidad de responder a la terapia de control del ritmo farmacológica. El método comprende administrar a un sujeto previamente diagnosticado con FA un agente de imagen de la divulgación, y obtener una imagen del corazón del sujeto, en todo o en parte. Los niveles superiores a lo normal (incluida en algunos casos la mera presencia) de MMP identifican al sujeto como un sujeto a ser tratado usando la terapia farmacológica de control del ritmo. Dichas terapias incluyen betabloqueantes, amiodarona, agentes de clase Ic y sotalol.

[0014] En otro aspecto, la descripción proporciona un método para identificar en un sujeto que tiene una historia de FA la probabilidad de responder a la terapia de ablación. El método comprende administrar a un sujeto previamente diagnosticado con FA un agente de imagen de la divulgación, y obtener una imagen del corazón del sujeto, en todo o en parte. Los niveles superiores a lo normal (incluida, en algunos casos, la mera presencia) de MMP identifican al sujeto como un sujeto a ser tratado usando la terapia de ablación.

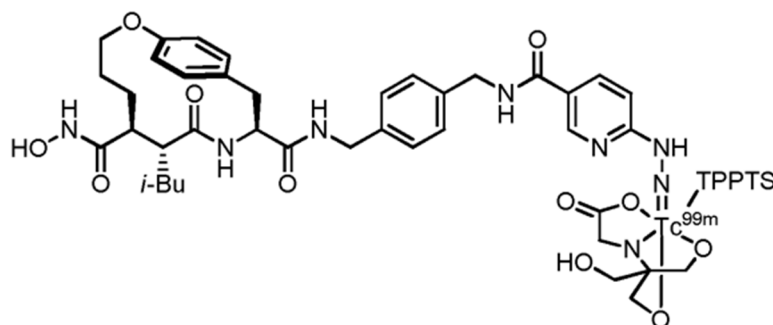
[0015] En algunas realizaciones, el sujeto que tiene una historia de FA es un sujeto que ha experimentado un evento

FA. En algunas realizaciones, el sujeto que tiene antecedentes de FA es un sujeto que ha experimentado FA recurrente.

[0016] La imagen indica la presencia o ausencia de agente formador de imágenes en el corazón del sujeto que a su vez indica el nivel (o la cantidad de MMP) en el corazón del sujeto. En algunas realizaciones, la imagen indica la cantidad del agente de formación de imágenes en el corazón del sujeto, total o parcialmente. En algunas realizaciones, la imagen comprende miocardio auricular, incluido el miocardio auricular izquierdo, del sujeto.

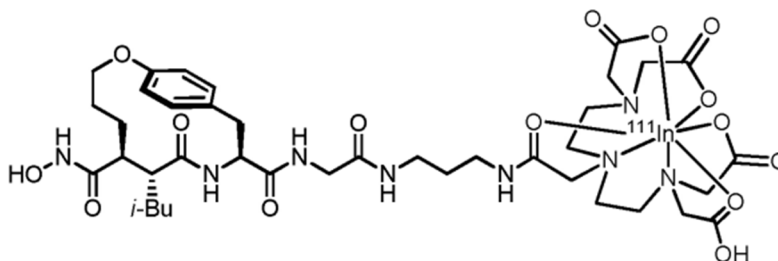
[0017] En algunas realizaciones, el inhibidor de MMP tiene una constante K_i inhibidora de $<1,000$ nM. En algunas realizaciones, el inhibidor de MMP tiene una K_i constante inhibidora de <100 nM. En algunas realizaciones, el inhibidor de MMP es un inhibidor de una o más metaloproteinasas de matriz seleccionadas del grupo que consiste en MMP-2, MMP-9 y MMP-14.

[0018] En algunas realizaciones, el agente de formación de imágenes es



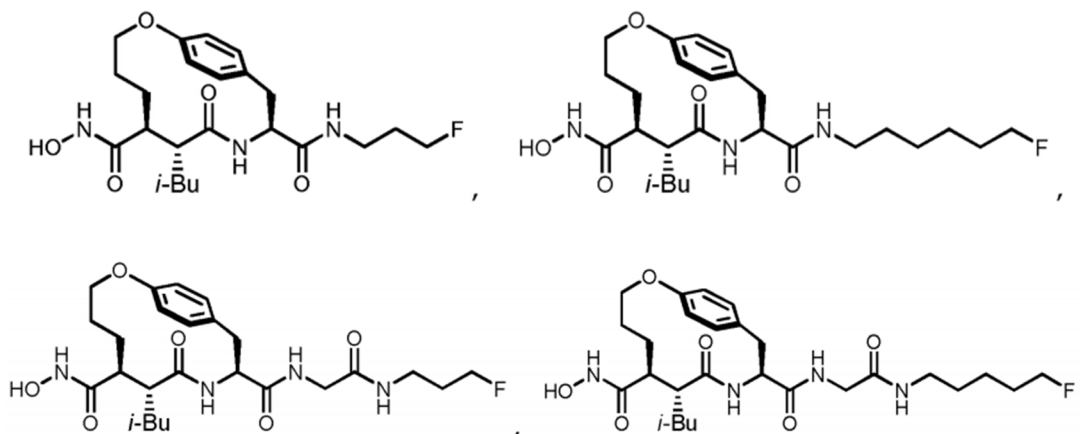
(denominado en este documento ^{99m}Tc -RP805).

[0019] En algunas realizaciones, el agente de formación de imágenes es

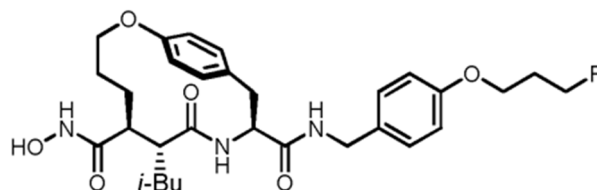


(denominado aquí como ^{111}In -RP782).

[0020] En algunas realizaciones, el agente de formación de imágenes de la descripción se selecciona del grupo que consiste en:



y



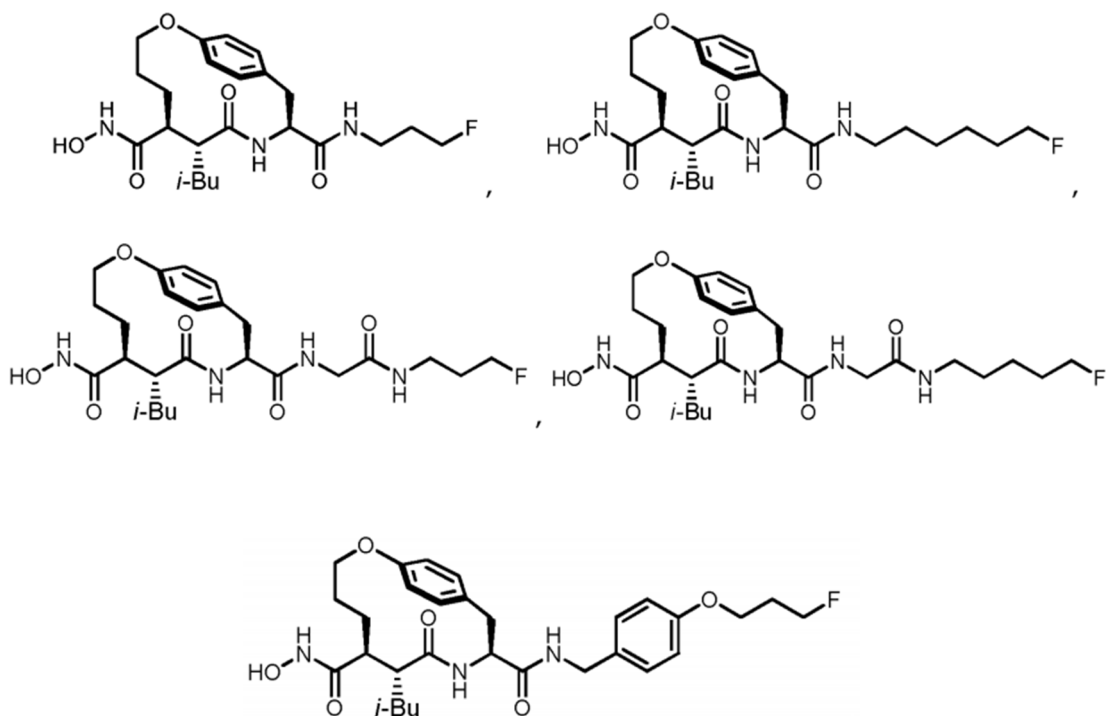
en donde F representa una población enriquecida isotópicamente de ^{18}F , y sus variantes que comprenden, en lugar de F, un resto de obtención de imágenes enriquecido isotópicamente seleccionado del grupo que consiste en ^{11}C , ^{13}N , ^{123}I , ^{125}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga y ^{68}Ga . Es decir, en algunas realizaciones, F se reemplaza con un resto de formación de imágenes enriquecido isotópicamente o un quelante asociado con un resto de formación de imágenes enriquecido isotópicamente, en el que el resto de formación de imágenes se selecciona del grupo que consiste en ^{11}C , ^{13}N , ^{123}I , ^{125}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , y ^{68}Ga .

[0021] Otros agentes de imagen adecuados para la detección y cuantificación de MMP se describen en este documento.

[0022] En algunas realizaciones, el método comprende además la determinación de la perfusión miocárdica en el sujeto. La perfusión miocárdica se puede determinar mediante la obtención de una imagen del corazón, total o parcial, utilizando un agente de imagen de perfusión miocárdica. Los agentes de imagen de perfusión miocárdica adecuados incluyen flurpiridaz F 18 inyectable (4-cloro-2-(1,1-dimetiletil)-5-((4-[(2-18 ^{18}F]fluoroetoxi)metil]fenil)metoxi)piridazin-3(2H)-ona), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sestamibi ($\text{Tc}99\text{m}[\text{MIBI}]_6$ donde MIBI es 2-metoxi isobutil isonitrilo) y ^{201}Tl io. En algunas realizaciones, la perfusión miocárdica se cuantifica. En algunas realizaciones, se determina un índice que comprende una medida de perfusión miocárdica y una medida del nivel de MMP en base a las imágenes obtenidas. En algunas realizaciones, el índice deriva de un análisis de regresión logística de la puntuación de descanso sumada y el nivel de MMP. En algunas realizaciones, la medida de la perfusión miocárdica es la puntuación de estrés sumada. En algunas realizaciones, la medida de la perfusión es la puntuación de descanso sumada. En algunas realizaciones, la medida de perfusión es la puntuación de diferencia sumada.

[0023] En algunas realizaciones, la imagen MMP y/o la imagen de perfusión miocárdica se obtienen antes de que el sujeto exhibe cualquier signo de fibrosis miocárdica. La presencia de fibrosis miocárdica se puede determinar utilizando, por ejemplo, una resonancia magnética de corazón retardada en todo o en parte.

[0024] En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto que tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en



y

en donde F representa una población enriquecida isotópicamente de ^{18}F , y sus variantes que comprenden, en lugar de F, un resto de formación de imágenes enriquecido isotópicamente seleccionado del grupo que consiste en ^{11}C , ^{13}N , ^{123}I , ^{125}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , y ^{68}Ga .

5 **[0025]** En otro aspecto, la divulgación proporciona una composición que comprende cualquiera de los compuestos anteriores, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0026] En otro aspecto, la divulgación proporciona el uso o métodos de uso de los compuestos anteriores en imágenes médicas técnicas.

10 **[0027]** En otro aspecto, la descripción proporciona métodos para determinar la presencia de una placa aterosclerótica en un sujeto que comprende administrar a un sujeto un agente de imagen que comprende un inhibidor de MMP vinculado a una formación de imágenes resto y la adquisición de una imagen de una parte del sujeto (p. ej., una imagen de la cardiovascular); y determinar la presencia de una placa aterosclerótica al menos en parte en función de la presencia de una mayor cantidad de agente de formación de imágenes en la porción del sujeto con imagen (por ejemplo, en comparación con una región que no contiene una placa aterosclerótica).

15 **[0028]** En otro aspecto, la descripción proporciona métodos para determinar la eficacia de una terapia anti-lípido sobre la aterosclerosis (por ejemplo, sobre la biología de la placa aterosclerótica o morfología) en un sujeto que comprende administrar a un sujeto una primera dosis de un agente de formación de imágenes que comprende un inhibidor de MMP unido a un resto de imagen y adquiriendo al menos una primera imagen de una parte del sujeto; administrar una terapia anti-lípidos al sujeto; administrar una segunda dosis de un agente de imagen que comprende un inhibidor de MMP unido a un resto de imagen al sujeto y adquirir al menos una segunda imagen de una parte del sujeto; determinar el cambio en la cantidad de agente de imagen en la porción del sujeto entre la al menos una primera imagen y la al menos una segunda imagen; y determinar la efectividad de la terapia anti-lípidos basada al menos en parte en el cambio en la cantidad del agente de formación de imágenes en la porción del sujeto entre la primera imagen y la segunda imagen. La porción del sujeto que se está fotografiando es típicamente la cardiovascular, como las arterias coronarias.

20 **[0029]** En otro aspecto, la descripción proporciona métodos para determinar la presencia de enfermedad de la válvula aórtica calcificada (EVAC) en un sujeto y/o determinar el riesgo de un sujeto de desarrollar EVAC que comprende administrar a un sujeto un agente de formación de imágenes que comprende un inhibidor de MMP vinculado a un resto de imagen y la adquisición de una primera imagen cardíaca del sujeto; y determinar la presencia de EVAC y/o el riesgo de un sujeto de desarrollar EVAC basado al menos en parte en la primera imagen cardíaca. La imagen cardíaca típicamente incluye o es de la válvula cardíaca, incluyendo opcionalmente las valvas. De acuerdo con la invención, el aumento de la absorción del agente de obtención de imágenes en la región de la válvula aórtica es indicativo de la presencia de EVAC o del mayor riesgo de desarrollar EVAC. En algunas realizaciones, el sujeto que se está formando una imagen no tiene aterosclerosis (por ejemplo, el sujeto no manifiesta síntomas asociados con aterosclerosis, y se le denomina "asintomático" para esta afección). La captación de un inhibidor de MMP vinculado a un resto de imagen en una porción particular de un sujeto puede permitir la imagen de remodelación de tejido caracterizada en parte por infiltración de macrófagos, activación de MMP, en una porción del sujeto, como un indicador de diagnóstico de EVAC.

25 **[0030]** En otro aspecto, la descripción proporciona métodos para determinar la progresión de la EVAC en un sujeto que comprende administrar al sujeto una primera dosis de un agente de imagen que comprende un inhibidor de MMP vinculado a un resto de formación de imágenes y la adquisición de al menos una primera imagen cardíaca del sujeto; administrar una segunda dosis de un agente de imagen que comprende un inhibidor de MMP unido a un resto de imagen y adquirir al menos una segunda imagen cardíaca del sujeto; determinar el cambio en la cantidad de agente de imagen en el corazón o una porción del corazón entre la primera imagen y la segunda imagen; y determinar la progresión de la EVAC en el sujeto basándose al menos en parte en el cambio en la cantidad del agente de obtención de imágenes en el corazón o la porción del corazón entre la al menos una primera imagen y la al menos una segunda imagen. En realizaciones importantes, la imagen incluye o es de la válvula aórtica, incluyendo opcionalmente las valvas. En algunas realizaciones, el método comprende administrar más de dos dosis del agente de obtención de imágenes, obtener más de dos imágenes cardíacas y determinar la progresión de la EVAC basada al menos en parte en el cambio en la cantidad del agente de obtención de imágenes en el corazón o la porción del corazón entre las imágenes obtenidas.

30 **[0031]** En otro aspecto, la descripción proporciona métodos para determinar la eficacia de un tratamiento para EVAC en un sujeto que comprende administrar a un sujeto una primera dosis de un agente de imagen que comprende un inhibidor de MMP ligado a un resto de formación de imágenes y la adquisición de al menos una primera imagen cardíaca del sujeto; administrar un tratamiento para EVAC al sujeto; administrar una segunda dosis de un agente de imagen que comprende un inhibidor de MMP unido a un resto de imagen y adquirir al menos una segunda imagen cardíaca del sujeto; determinar el cambio en la cantidad de agente de imagen en el corazón o una porción del corazón entre la primera imagen y la segunda imagen; y determinar la efectividad del tratamiento para la EVAC basado al menos en parte en el cambio en la cantidad del agente de imagen en el corazón o una porción del corazón entre la al menos una primera imagen y la al menos una segunda imagen. En realizaciones importantes, la imagen incluye o es de la válvula aórtica, incluyendo opcionalmente las valvas. La invención contempla que la efectividad del tratamiento

se evidenciará por una cantidad disminuida (y en algunos casos una cantidad constante o sin cambios) de agente de imagen en el corazón, y en particular en la región de la válvula aórtica, que incluye opcionalmente las valvas.

[0032] En varios métodos de imagen establecidos en este documento, dos o más imágenes se pueden obtener de un sujeto. Este puede ser el caso donde, por ejemplo, el sujeto se somete a un tratamiento y/u otra intervención entre imágenes o donde se desea monitorear la progresión de o hacia una condición en ausencia de tratamiento o intervención significativa. El tratamiento puede ser una terapia anti-lípidos, aunque no es tan limitada. La intervención puede ser un cambio en el estilo de vida, que incluye, por ejemplo, la pérdida de peso, dejar de fumar y aumentar el ejercicio, aunque tampoco es tan limitado. Cuando se obtienen dos o más imágenes de un sujeto, las imágenes pueden espaciarse aleatoriamente o espaciarse regularmente en el tiempo, incluyendo, por ejemplo, semanal, quincenal, mensual, bimensual, cada 6 meses o anualmente.

[0033] Se describirá estos y otros aspectos de la invención con mayor detalle en este documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0034]

La FIG. 1. Comparación de la actividad miocárdica de ^{201}Tl y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RP805 con la zimografía MMP en corazones de cerdo 1, 2 y 4 semanas después del infarto de miocardio. Se muestran mapas espaciales codificados por colores de la actividad relativa de ^{201}Tl del miocardio (fila superior), actividad de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RP805 (segunda fila), actividad de MMP-9 evaluada por zimografía (tercera fila), actividad total y activa de MMP-2 evaluada por zimografía (cuarta y quinta filas), niveles de MMP-7 (sexta fila), niveles de MT1-MMP (séptima fila) y actividad de MMP determinada en función de la escisión de un sustrato fluorescente (séptima fila). Las imágenes están orientadas con la pared lateral a la derecha. Tenga en cuenta que los cambios dependientes del tiempo en la actividad regional de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RP805 se correlacionan con los cambios espaciales y temporales en los niveles/actividad de MMP según lo evaluado por la zimografía. La barra de color de referencia está en la parte inferior. Relación entre la determinación in vivo e in vitro de la actividad de MMP (arriba a la derecha). La actividad de MMP in vivo, determinada como retención de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RP805, se relacionó significativamente con cambios in vitro en los niveles de MMP-2 activo ($y = 1687e^{0.033x}$, $r: 0.89$, $p < 0.05$). (abajo a la derecha) Hubo una relación significativa entre el cambio en el volumen endiastólico del VI indexado en masa corporal en relación con los valores de control y la actividad de MMP dentro de la región MI ($y = 31,34e^{0.48x}$, $R = 0,38$, $p = 0,04$).

FIG. 2. Se obtuvieron imágenes SPECT/CT in vivo (arriba) y ex vivo (medio) en cerdos de control ($n = 7$) y en cerdos 10 días ($n = 2$). Se observa una mayor activación de MMP en la región del infarto y en ambas aurículas. Gráfico de la absorción de miocardio RP805 (% de dosis inyectada/g) para cerdos de control y cerdos 10 días y 4 semanas después del infarto de miocardio (parte inferior). Hubo aumentos significativos en la absorción de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RP805 dentro de las aurículas y la región del infarto a los 10 días después del IM. A las 4 semanas, la región posterior al infarto de infarto de miocardio permaneció significativamente elevada (definida como $p < 0,003$ después de la corrección de Bonferroni para aumentar la rigurosidad) al igual que la región LA ($p < 0,01$).

FIG. 3. Rebanadas transaxiales representativas de imágenes SPECT ex vivo de un corazón de cerdo de control y corazones de cerdos a las 1 y 2 semanas después del infarto de miocardio. La fila superior de cada imagen contiene imágenes específicas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RP805 (escala de grises lineal) que coinciden con las imágenes CT de alta resolución correspondientes (escala de grises, a continuación). Los corazones se llenaron de alginato mezclado con contraste de CT para definir los ventrículos derecho e izquierdo (RV y LV) y las aurículas (RA y LA). La captación uniforme se ve en el corazón de control. Los corazones infartados demuestran $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RP805 focal en la región del infarto y en las aurículas.

FIG. 4. Resultados del análisis cuantitativo de imágenes ex vivo de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RP805 SPECT de un corazón de cerdo a las 4 semanas postMI. A. Imágenes SPECT no corregidas, B. Imágenes SPECT con recuperación de resolución, C. Datos SPECT reconstruidos con corrección de volumen parcial (PVC), D. Actividad de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RP805 en escala de grises para 8 sectores radiales por corte del contador de pozos gamma, E. Imágenes postmortem de corazón que muestran cicatriz inferolateral densa y adelgazamiento marcado de la pared, F. Correlación entre la actividad regional medidora del contador de pozos y la actividad derivada de SPECT con PVC.

FIG. 5. Gráfico de la actividad total de MMP por unidad de tiempo, de acuerdo con algunas realizaciones.

FIG. 6. Gráfico del área de porcentaje de colágeno para las regiones izquierda y derecha del corazón. Los cambios regionales en la estructura de la matriz podrían detectarse 1 semana después del IM, que fueron significativos 4 semanas después del IM (Kruskal-Wallis, $p < 0,05$). En el recuadro: las imágenes de PSR revelaron interrupción de la matriz y discontinuidad entre los miocitos auriculares, que fue progresiva con el tiempo post-IM.

FIG. 7. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RP805 in vivo microSPECT/CT (izquierda) de activación de MMP en un ratón ApoE $-/-$ alimentado con una dieta occidental durante 9 meses. La captación del marcador en el área de la válvula aórtica se indica mediante flechas. La captación en la válvula aórtica se confirmó mediante imágenes planas ex vivo (derecha) del corazón y la aorta explantados.

FIG. 8. Gráfico de la absorción in vivo con el tiempo de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RP805 en la válvula aórtica con el tiempo en

ratones ApoE^{-/-} alimentados con una dieta occidental en varios puntos de tiempo, y datos relacionados.

FIG. 9. Gráfico de la absorción ex vivo de ^{99m}Tc-RP805 en la válvula aórtica con el tiempo en ratones ApoE^{-/-} alimentados con una dieta occidental.

FIG. 10. La autorradiografía de la aorta explantada de un ratón ApoE^{-/-} alimentado con una dieta occidental durante tres meses. Las flechas indican la absorción de ¹¹¹In-RP782 en el área de la válvula aórtica.

FIG. 11. La tinción H&E de la válvula aórtica en ratones ApoE^{-/-} alimentados con una dieta occidental durante 4 (izquierda) y 9 meses (derecha) demostrando una remodelación marcada de las valvas de la válvula con el tiempo.

FIG. 12. La inmunotinción de F4-80 (gris oscuro) en la válvula aórtica de un ratón ApoE^{-/-} alimentado con una dieta occidental durante 6 meses que demuestra una infiltración considerable de macrófagos.

FIG. 13. Gráficas de la expresión de ARNm de la válvula aórtica CD68 normalizada con GAPDH (arriba) y MMP-12 (abajo) cuantificada por RT-PCR en tiempo real en ratones de tipo salvaje (WT) en ratones Chow normales y ApoE^{-/-} alimentados con una dieta occidental durante 3, 6 o 9 meses.

FIG. 14. Imágenes de TC sin contraste codificadas en escala de grises de un ratón ApoE^{-/-} alimentado con una dieta occidental durante 10 meses que demuestra la calcificación de la válvula aórtica. Las flechas indican el plano de la válvula aórtica.

FIG. 15. Imágenes ecocardiográficas en modo M de ratones ApoE^{-/-} alimentados con una dieta occidental que demuestran una separación sistólica normal de las cúspides de la válvula aórtica después de 3 meses con dieta (izquierda) y una separación reducida después de 9 meses (derecha).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0035] La invención se basa, en parte, en el hallazgo inesperado de que los niveles de MMP, y en algunos casos más específicamente los niveles de MMP cardiovasculares, niveles de MMP de válvula aórtica, y/o los niveles de MMP cardíacas, pueden observarse utilizando, por ejemplo, inhibidores de MMP vinculados a restos de imagen, y que tales niveles de MMP pueden usarse para evaluar la presencia de (incluida la detección temprana de) o la probabilidad de desarrollar ciertas afecciones, la progresión de la afección y la efectividad de los tratamientos y/o intervenciones dirigidas a tales afecciones, incluidos tratamientos profilácticos o terapéuticos. La invención contempla que el aumento de los niveles de MMP (y, por lo tanto, el aumento de la actividad de MMP) es indicativo de la remodelación del tejido (por ejemplo, vascular) observada en ciertas afecciones cardiovasculares y/o que predispone ciertas afecciones cardiovasculares como la FA.

[0036] Algunos aspectos de la invención se refieren a determinar la presencia de o el riesgo de desarrollar FA. En algunas realizaciones, los niveles de MMP cardíacos son indicativos de si es probable que un sujeto desarrolle FA, ya sea como un evento primario o como una recurrencia. Los métodos de la divulgación se pueden usar para identificar sujetos que tienen un mayor riesgo (en comparación con el riesgo de control o sujetos "normales") de desarrollar FA. Los sujetos identificados de esta manera pueden ser monitoreados más de cerca (incluso más regularmente) o pueden ser tratados en un punto de tiempo más temprano que el contemplado anteriormente para reducir el riesgo de que la FA finalmente se desarrolle. En algunas realizaciones, cualquier nivel de MMP aumentado en relación con el control se usa para identificar sujetos con mayor riesgo. En algunas realizaciones, el nivel de MMP (sobre el nivel de control) se usa para cuantificar el riesgo de desarrollar FA. En estos últimos casos, los niveles más bajos de MMP pueden correlacionarse con un menor riesgo y los niveles más altos de MMP pueden correlacionarse con un mayor riesgo de FA. Debe entenderse que los niveles de MMP pueden indicarse mediante niveles de retención de agentes de imagen de MMP de la descripción.

[0037] La divulgación también contempla un método para determinar un régimen de tratamiento para un sujeto que tiene FA así como un método de determinar la probabilidad de respuesta a un tratamiento en un sujeto que tiene una historia de FA. El método comprende administrar a un sujeto (que tiene FA y/o tener un historial de FA) un agente de imagen de la divulgación y obtener una imagen cardíaca (cardíaca) del sujeto, en donde el nivel de MMP en el sujeto indica si el sujeto debe ser tratado mediante cardioversión eléctrica o un tratamiento alternativo, como la frecuencia farmacológica o el control del ritmo, la ablación y/o un dispositivo de frecuencia implantable. Por lo tanto, la divulgación proporciona, en algunas realizaciones, métodos para dirigir la estrategia de gestión clínica de tales sujetos con FA entre el control de la frecuencia (incluido el control de la frecuencia farmacológica) o el control del ritmo (incluido el control basado en el dispositivo y/o el control del ritmo farmacológico).

[0038] La divulgación contempla además un método para determinar el alcance y la complejidad de la terapia de ablación que puede ser necesaria para tratar la FA en un sujeto.

MMPs y FA

[0039] Fibrosis auricular es un sello distintivo de remodelación estructural que contribuye al sustrato FA. Se ha demostrado que el tejido auricular izquierdo en pacientes y en modelos animales de FA contiene depósitos de colágeno fibrilar y expansión de la matriz extracelular (MEC). Se ha demostrado que el grado de fibrosis y la expansión de MEC determinados histológicamente se correlacionan con la persistencia de FA (Circ 2004; 109: 363-368). La resonancia magnética tardía se ha utilizado para obtener imágenes de la fibrosis auricular izquierda y ha mostrado más fibrosis en pacientes con FA persistente en comparación con la FA paroxística (Circ Cardiovasc Imaging 2010; 3: 231-239).

Al ser la fibrosis significativa relativamente permanente, habría un mayor beneficio clínico al detectar la presencia y el alcance de patologías más próximas. El papel que desempeñan las MMP en la remodelación de MEC sugiere su utilidad en este contexto. De hecho, en un modelo canino de insuficiencia cardíaca, la administración de un inhibidor de MMP atenuó la vulnerabilidad a la FA y redujo la fibrosis auricular en comparación con los animales de control (J Cardiac Failure 2008; 14: 768-776). En los pacientes en los que se intentó la cardioversión farmacológica o eléctrica, la FA refractaria se asoció significativamente con niveles elevados de MMP- 2 (Europace 2009; 11: 332-337). El documento US 2011/0009861 describe métodos para predecir la recurrencia de FA que comprende detectar cantidades específicas de MMP en fluidos corporales.

[0040] Los métodos de esta descripción proporcionan métodos no invasivos para evaluar los niveles de MMP en la aurícula y en lo que hace garantizar el origen correspondiente de la MMP. Como las MMP desempeñan un papel en numerosos procesos normales y patológicos, no se puede asegurar que los niveles de MMP medidos en un fluido corporal representen los niveles de MMP en la aurícula. Además, la extensión espacial de la actividad de MMP, como puede determinarse usando los métodos de esta descripción, predecirá la extensión espacial de la fibrosis. Tal extensión espacial no puede determinarse por una medida de fluido corporal.

[0041] Se proporcionan perfiles de cantidades, intensidades, concentraciones, distribución espacial y/o localización de un agente de formación de imágenes que comprende un inhibidor de MMP que son una indicación de un mayor riesgo de desarrollar FA primaria o recurrente. Los perfiles que indican un mayor riesgo de recurrencia de FA en un sujeto pueden ser relativos a un valor normal. Un valor normal de un agente de imagen que comprende un inhibidor de MMP puede ser un valor de referencia para un sujeto de edad similar que se confirma que no tiene evidencia de enfermedad cardiovascular significativa o de FA. Por lo tanto, el valor normal puede ser un valor basado en la población derivado de un número significativo de individuos sanos. Estos valores normales de referencia se pueden obtener de estudios basados en la población.

[0042] También se proporcionan métodos para determinar si un sujeto con antecedentes de FA debe ser tratado con un marcapasos implantable. Estos métodos pueden comprender medir la retención de un agente de imagen que comprende un inhibidor de MMP en el sujeto para producir un perfil de retención (que actúa como un sustituto de los niveles de MMP). El perfil producido puede usarse para determinar, entre otras cosas, si el sujeto tendrá una recurrencia de FA después de una terapia como un procedimiento de cardioversión, una probable recurrencia de FA que indica tratamiento con un marcapasos implantable.

Pronóstico

[0043] El presente documento proporciona un método para predecir la recurrencia de la FA en un sujeto, que comprende medir la retención de un agente de formación de imágenes, que comprende un inhibidor de MMP en un sujeto y comparar dichos niveles con valores de referencia.

[0044] Como se usa en el presente documento, "repetición" puede incluir episodios paroxísticos, persistentes y crónicos de FA en un sujeto que ha experimentado un episodio previo de FA y pueden o no pueden haber sido tratados (incluidos los tratados con éxito en el corto plazo) para el episodio anterior de FA. La predicción de la recurrencia de la FA en un sujeto con antecedentes de (incluida la presentación de) FA se puede hacer antes de la administración del tratamiento de la FA y para determinar si el tratamiento de FA seleccionado probablemente será seguido por la recurrencia de la FA en ese sujeto. Por ejemplo, la recurrencia de la FA se puede predecir antes de la cardioversión eléctrica. Si se determina que la cardioversión eléctrica corregirá la FA sin recurrencia de la FA, entonces la cardioversión eléctrica puede seleccionarse como la modalidad de tratamiento de elección. Si se determina que la cardioversión eléctrica no dará como resultado una corrección sostenida de la FA, entonces se puede seleccionar otra modalidad de tratamiento. Por ejemplo, puede seleccionarse un dispositivo marcapasos implantable o puede usarse estimulación farmacológica en lugar de cardioversión eléctrica si se determina que habrá recurrencia con cardioversión eléctrica. Además, el nivel de retención de un agente de formación de imágenes que comprende un inhibidor de MMP se puede usar para seleccionar el tratamiento con un dispositivo marcapasos implantable, ablación o mediante estimulación farmacológica.

[0045] El método de la divulgación puede comprender además las etapas de medir un defecto de perfusión ventricular y medir la captación de un agente de formación de imágenes que comprende un inhibidor de MMP. Por lo tanto, el método puede comprender realizar un estudio de perfusión de flurpiridaz F18 en reposo, determinar la puntuación de descanso sumada de dicho estudio, cuantificar la captación auricular de un agente de imagen que comprende un inhibidor de MMP y determinar el riesgo de FA recurrente.

[0046] La divulgación contempla además el uso de los niveles de MMP cardiovasculares para evaluar las condiciones distintas de FA. En algunas realizaciones, los niveles de MMP pueden ser útiles para determinar la presencia de placas ateroscleróticas en un sujeto y/o la efectividad de las terapias anti-lípidas (por ejemplo, empleadas para el tratamiento de la aterosclerosis) en la biología de la placa en un sujeto. En algunas realizaciones, los niveles de MMP cardíacos (incluidos los niveles en la región de la válvula aórtica) se pueden usar para determinar la presencia de EVAC en un sujeto, para determinar el riesgo de un sujeto de desarrollar EVAC, para determinar la progresión de la EVAC en un sujeto, y/o para determinar la efectividad de un tratamiento para la EVAC en un sujeto. Estos y otros aspectos y

realizaciones de la invención se describirán con mayor detalle en el presente documento.

MMP y la aterosclerosis

[0047] La aterosclerosis, una causa importante de morbilidad y mortalidad en los EE.UU., está vinculada a la hiperlipidemia. El tratamiento farmacológico de la hiperlipidemia es un tratamiento común para las enfermedades ateroscleróticas y se cree que está relacionado, al menos en parte, con los efectos "estabilizadores" sobre la biología de la placa aterosclerótica. Al término "aterosclerosis" se le da su significado ordinario en la técnica y se refiere a una enfermedad de la pared arterial en la que el área de la pared se engrosa, causando el estrechamiento del canal y, por lo tanto, perjudicando el flujo sanguíneo. La aterosclerosis puede ocurrir en cualquier área del cuerpo, pero puede ser más dañina para un sujeto cuando ocurre en el corazón, el cerebro o los vasos sanguíneos que conducen al tronco encefálico. La aterosclerosis incluye engrosamiento y endurecimiento de las paredes arteriales o la acumulación de grasa, colesterol y otras sustancias que forman ateromas o placas. La aterosclerosis también puede resultar de calcificación, hemorragia, ulceración, trombosis y/o trauma.

[0048] Como se señaló anteriormente, en algunas realizaciones, la descripción proporciona métodos no invasivos para evaluar los niveles de MMPs en una porción de un sujeto. En algunas realizaciones, la imagen de MMP (por ejemplo, activación de MMP in vivo) puede usarse para determinar la presencia de una placa aterosclerótica en un sujeto. En algunas realizaciones, se puede usar la formación de imágenes en serie de MMP (p. ej., activación de MMP in vivo) para determinar la efectividad de una terapia anti-lípidos en la biología de la placa en un sujeto. Por ejemplo, se puede obtener una serie de imágenes durante y/o después del curso de administración de un tratamiento para aterosclerosis a un sujeto, y las imágenes pueden ser analizadas para determinar la efectividad del tratamiento. Un tratamiento eficaz está indicado por un nivel reducido de activación de MMP en la región de la imagen. Un tratamiento eficaz también puede estar indicado por un nivel sin cambios de activación de MMP en la región de la imagen, en algunos casos. Un tratamiento no eficaz está indicado por un mayor nivel de activación de MMP en la región de la imagen, en algunos casos.

[0049] En algunas realizaciones, un método para determinar la presencia de una placa aterosclerótica en un sujeto comprende la administración al sujeto de un agente de imagen que comprende un inhibidor de MMP unido a un resto de formación de imágenes y la adquisición de al menos una primera imagen de una parte del sujeto. La presencia de una placa aterosclerótica puede determinarse en base a la cantidad de agente de imagen presente en la porción del sujeto que se muestra en la imagen. En algunos casos, la parte del sujeto es el corazón o una parte del corazón (por ejemplo, el arco aórtico).

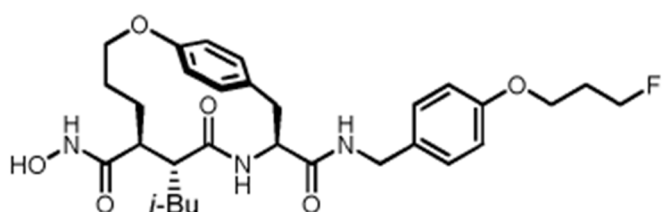
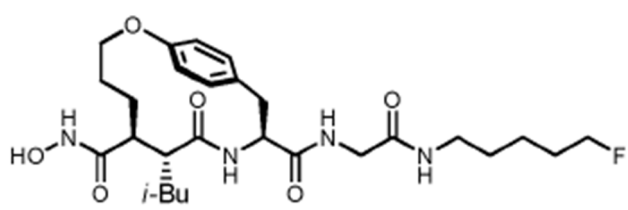
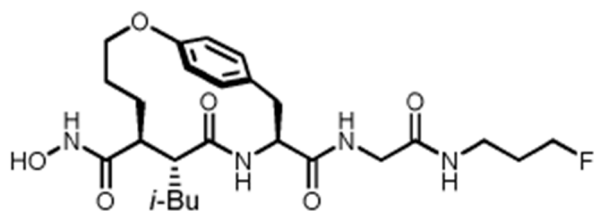
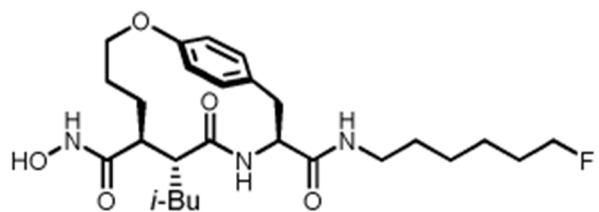
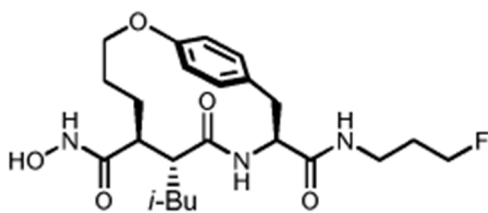
[0050] En algunas realizaciones, la ubicación y/o la concentración de MMP determinadas a partir de las imágenes se puede analizar con respecto a un valor normal. Un valor normal de un agente de imagen de la divulgación puede ser un valor de referencia para un sujeto de edad similar que se confirma que no tiene evidencia de aterosclerosis significativa. Por lo tanto, el valor normal puede ser un valor basado en la población derivado de un número significativo de individuos sanos. Estos valores normales de referencia se pueden obtener de estudios poblacionales. El valor normal puede determinarse en función de la captación del agente de imagen en el arco aórtico.

[0051] En algunas realizaciones, un método para determinar la eficacia de una terapia anti-lípido en la biología de la placa en un sujeto que comprende administrar al sujeto una primera dosis de un agente de imagen que comprende un inhibidor de MMP ligado a un resto de formación de imágenes y la adquisición de al menos una primera imagen de una parte del sujeto. Luego se puede administrar una terapia anti-lípidos al sujeto. Después y/o concurrentemente a la administración de la terapia anti-lípidos, al sujeto se le puede administrar una segunda dosis de un agente de imagen que comprende un inhibidor de MMP unido a un resto de imagen y se puede adquirir al menos una segunda imagen de una parte del sujeto. Se puede determinar el cambio (por ejemplo, disminución y/o aumento) en la cantidad de agente de imagen en la porción del sujeto entre la primera imagen y la segunda imagen. La efectividad de la terapia anti-lípidos puede determinarse en base al menos en parte al cambio en la cantidad de agente de imagen en la porción del sujeto entre la primera imagen y la segunda imagen. En algunos casos, una disminución en la cantidad de agente de imagen en la porción del sujeto indica que la terapia anti-lípidos es efectiva para reducir la cantidad de placa en el sujeto. En algunos casos, la parte del sujeto es el corazón o una parte del corazón. En algunos casos, se puede analizar/determinar el cambio en la cantidad de agente de imagen en el arco aórtico. En algunos casos, la falta de un aumento en la cantidad de agente de imagen en la porción de la imagen del sujeto (es decir, un nivel constante o un nivel disminuido) también puede indicar una terapia anti-lípidos efectiva.

[0052] En algunas realizaciones, al sujeto se le puede administrar dosis adicionales de un agente de imagen que comprende un inhibidor de MMP unido a un resto de formación de imágenes y las imágenes adicionales de una porción del sujeto pueden ser adquiridas. El cambio en la cantidad de agente de imagen en la porción del sujeto entre dos imágenes, o más de dos imágenes, se puede usar para determinar la efectividad de la terapia anti-lípida.

[0053] Personas de experiencia ordinaria en la técnica serán conscientes de las terapias anti-lípídicas que pueden ser usadas para tratar la aterosclerosis en un sujeto, por ejemplo, estatinas (por ejemplo, rosuvastatina), fibratos (por ejemplo, gemfibrozil, fenofibrato), cambios en la dieta.

[0054] En algunas realizaciones importantes, el agente de formación de imágenes comprende la estructura:



o en la que F representa una población enriquecida isotópicamente de ^{18}F , y variantes del mismo que comprende, en lugar de F, un resto de obtención de imágenes enriquecido isotópicamente seleccionado del grupo que consiste en ^{11}C , ^{13}N , ^{123}I , ^{125}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga y ^{68}Ga .

MMP y la enfermedad calcificada de la válvula aórtica (EVAC)

[0055] La enfermedad de la válvula aórtica calcificada (EVAC) es común entre la población de edad avanzada. La inflamación y la remodelación de la matriz desempeñan un papel central en la progresión de la EVAC a estenosis aórtica sintomática. Las MMP están reguladas al alza en EVAC. En general, el término "enfermedad de la válvula aórtica calcificada" abarca un espectro de enfermedad desde alteraciones iniciales en la biología celular de las valvas hasta calcificación en etapa terminal que resulta en obstrucción del flujo de salida ventricular izquierdo. La progresión de la enfermedad generalmente se caracteriza por un proceso de engrosamiento de las valvas de la válvula y la formación de nódulos de calcio, que a menudo incluyen la formación de hueso real y nuevos vasos sanguíneos, que se concentran cerca de la superficie aórtica. La enfermedad terminal, por ejemplo, la estenosis aórtica calcificada, generalmente se caracteriza patológicamente por grandes masas calcificadas nodulares dentro de las cúspides aórticas que sobresalen a lo largo de la superficie aórtica hacia los senos de Valsalva, lo que interfiere con la apertura de las cúspides.

[0056] Como se señaló anteriormente, en algunas realizaciones, la divulgación proporciona métodos no invasivos para evaluar los niveles de MMP en una porción de la materia. En algunas realizaciones, la imagen de MMP (p. ej., activación de MMP in vivo) se puede usar para determinar la presencia de EVAC en un sujeto (incluida la detección temprana y/o diagnóstico antes de una lesión irreversible), para determinar el riesgo de un sujeto de desarrollar EVAC, para determinar la progresión de la EVAC en un sujeto y/o para determinar la efectividad de un tratamiento para la EVAC en el sujeto. Por ejemplo, se puede obtener una sola imagen de un sujeto, en donde la imagen se puede analizar para determinar la presencia de EVAC en un sujeto y/o el riesgo del sujeto de desarrollar EVAC. Como otro ejemplo, se puede obtener una serie de imágenes de un sujeto durante un período de tiempo, en el que las imágenes se pueden analizar para determinar la progresión de la EVAC en el sujeto y/o la efectividad de un tratamiento para la EVAC.

[0057] En algunas realizaciones, un método para determinar la presencia de EVAC en un sujeto y/o la determinación de un riesgo del sujeto de desarrollar EVAC comprende administrar al sujeto un agente de formación de imágenes que comprende un inhibidor de MMP unido a un resto de formación de imágenes y la adquisición de una primera imagen cardíaca del sujeto. La presencia de EVAC en el sujeto y/o el riesgo del sujeto de desarrollar EVAC puede basarse, al menos en parte, en la primera imagen cardíaca. En algunos casos, se puede analizar/determinar la cantidad de agente de imagen en la válvula aórtica. En algunas realizaciones, el sujeto es asintomático para aterosclerosis.

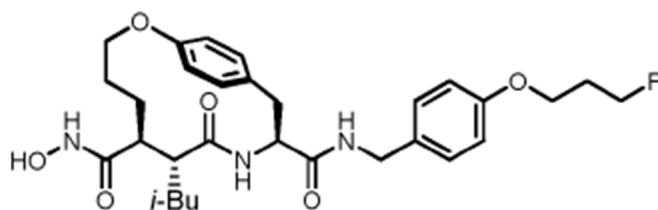
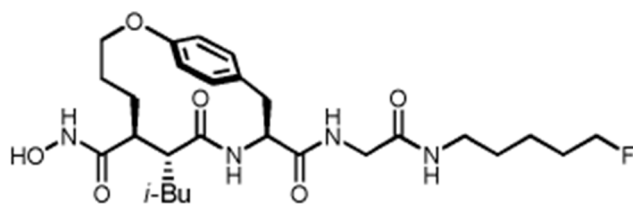
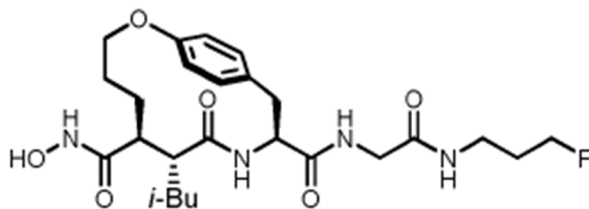
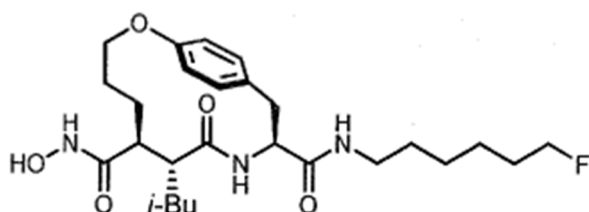
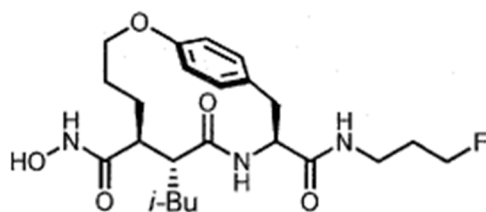
[0058] Las imágenes y los valores de MMP relacionados pueden analizarse en relación con un valor normal. Un valor normal de un agente de imagen que comprende un inhibidor de MMP puede ser un valor de referencia para un sujeto de la misma edad que se confirma que no tiene evidencia de enfermedad coronaria significativa. Por lo tanto, el valor normal puede ser un valor basado en la población derivado de un número significativo de individuos sanos. Estos valores normales de referencia se pueden obtener de estudios poblacionales. El valor normal puede determinarse en función del nivel de absorción del agente de imagen en una porción del corazón (por ejemplo, la válvula aórtica).

[0059] En algunas realizaciones, las imágenes obtenidas de una porción de un sujeto (por ejemplo, de la válvula aórtica de un sujeto) pueden ser analizadas en relación con y/o con referencia a otras imágenes o datos obtenidos a partir del sujeto. Por ejemplo, en algunos casos, las imágenes obtenidas de la válvula aórtica de un sujeto que indican niveles de MMP pueden analizarse en conexión con y/o con referencia a una exploración por TC de la válvula aórtica del sujeto, en donde la TC puede indicar la presencia o ausencia de calcificación de la válvula aórtica del sujeto. Otros ejemplos no limitantes que incluyen los niveles de colesterol de un sujeto (por ejemplo, niveles de LDL), presión arterial y/o disfunción cardíaca (por ejemplo, según lo determinado por ultrasonido o electrocardiograma). En algunos casos, el sujeto puede haber sido diagnosticado de tener o estar en riesgo de desarrollar EVAC y/o aterosclerosis. En otros casos, el sujeto puede ser asintomático y/o no haber sido diagnosticado con enfermedad coronaria y/o aterosclerosis. En algunos casos, las imágenes obtenidas utilizando, por ejemplo, otro agente de imagen y/u otra modalidad pueden no proporcionar evidencia de calcificación y, por lo tanto, el sujeto puede ser uno que no manifiesta calcificación y, sin embargo, está experimentando las primeras etapas de la EVAC (es decir, etapas de precalcificación de EVAC).

[0060] En algunas realizaciones, un método para determinar la progresión de la EVAC en un sujeto que comprende administrar al sujeto una primera dosis de un agente de imagen que comprende un inhibidor de MMP unido a un resto de formación de imágenes y la adquisición de al menos una primera imagen cardíaca del sujeto. En un momento posterior, al sujeto se le puede administrar una segunda dosis de un agente de imagen que comprende un inhibidor de MMP unido a un resto de imagen y se puede adquirir al menos una segunda imagen cardíaca del sujeto. Se puede determinar el cambio (por ejemplo, disminución y/o aumento) en la cantidad de agente de imagen en el corazón o una porción del corazón entre la primera imagen y la segunda imagen. La progresión de la EVAC en un sujeto puede determinarse en base al menos en parte al cambio en la cantidad de agente de imagen en el corazón o una porción del corazón entre la primera imagen y la segunda imagen. En algunos casos, el cambio en la cantidad de agente de imagen en la válvula aórtica puede ser analizado/determinado.

[0061] En algunas realizaciones, un método para determinar la efectividad de un tratamiento para EVAC en un sujeto comprende administrar a un sujeto una primera dosis de un agente de imagen que comprende un inhibidor de MMP unido a un resto de imagen y adquirir al menos una primera imagen cardíaca del sujeto. El tratamiento para la EVAC se puede administrar al sujeto. Después y/o concurrentemente a la administración del tratamiento para la EVAC, al sujeto se le puede administrar una segunda dosis de un agente de imagen que comprende un inhibidor de MMP unido a un resto de imagen y se puede adquirir al menos una segunda imagen cardíaca del sujeto. Se puede determinar el cambio (por ejemplo, disminución y/o aumento) en la cantidad de agente de imagen en el corazón o una porción del corazón entre la primera imagen y la segunda imagen. La efectividad del tratamiento para la EVAC puede determinarse en base al menos en parte al cambio en la cantidad de agente de imagen en el corazón o una parte del corazón entre la primera imagen y la segunda imagen. En algunos casos, la falta de un aumento en la cantidad de agente de imagen en las partes del sujeto con imágenes puede indicar la efectividad del tratamiento. En algunos casos, el cambio en la cantidad de agente de imagen en la válvula aórtica puede ser analizado/determinado.

[0062] En algunas realizaciones, el agente de formación de imágenes es ^{99m}Tc -RP805 o ^{111}In -RP782. En algunas realizaciones importantes, el agente de formación de imágenes comprende la estructura:



o en donde F representa una población enriquecida isotópicamente de ^{18}F , y sus variantes que comprenden, en lugar de F, un resto de obtención de imágenes enriquecido isotópicamente seleccionado del grupo que consiste en ^{11}C , ^{13}N , ^{123}I , ^{125}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga y ^{68}Ga .

Agentes de imagen

[0063] Los agentes de formación de imágenes de la descripción comprenden un inhibidor de MMP unido a un resto de formación de imágenes. La localización del inhibidor de MMP (por ejemplo, a través de la unión a MMP residente en un tejido) es indicativa del nivel de MMP que a su vez es indicativa de actividad de MMP. Como se entenderá, la presencia, ubicación y/o cantidad de inhibidor de MMP se detecta en virtud del resto de formación de imágenes unido al inhibidor de MMP.

[0064] Los inhibidores de MMP se refieren a agentes que se unen a una o más MMP. Las MMP pueden ser MMP-2, MMP-9 y/o MMP-14. Preferiblemente, los inhibidores de MMP se unen a una o más MMP durante un período de tiempo que es suficiente para detectar su presencia en el tejido del cual se toman imágenes.

[0065] Como se usa en este documento, un "resto de formación de imágenes" se refiere a un átomo o grupo de átomos que es capaz de producir una señal detectable propia o tras la exposición a una fuente externa de energía (por ejemplo, agentes formadores de imágenes que comprenden restos de formación de imágenes puede permitir la detección,

imagen y/o monitoreo de la presencia y/o progresión de una condición), trastorno patológico y/o enfermedad. Los agentes de imágenes de medicina nuclear pueden incluir ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga y ^{68}Ga como el resto de imagen. En algunas realizaciones, el resto formador de imágenes es ^{18}F .

[0066] En algunas realizaciones, un compuesto (por ejemplo, un agente de imagen, una especie de fluoruro) se puede enriquecer isotópicamente con flúor-18. "Enriquecido isotópicamente" se refiere a una composición que contiene isótopos de un elemento de manera que la composición isotópica resultante es distinta de la composición isotópica natural de ese elemento. Con respecto a los compuestos proporcionados aquí, cuando una posición atómica particular se designa como ^{18}F , debe entenderse que la abundancia de ^{18}F en esa posición es sustancialmente mayor que la abundancia natural de ^{18}F , que es esencialmente cero. En algunas realizaciones, un flúor designado como ^{18}F puede tener un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de aproximadamente 0,01%, aproximadamente 0,05%, aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,75%, aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95% o más. El enriquecimiento isotópico de los compuestos proporcionados en el presente documento puede determinarse usando métodos analíticos convencionales conocidos por un experto en la materia, que incluyen espectrometría de masas y HPLC.

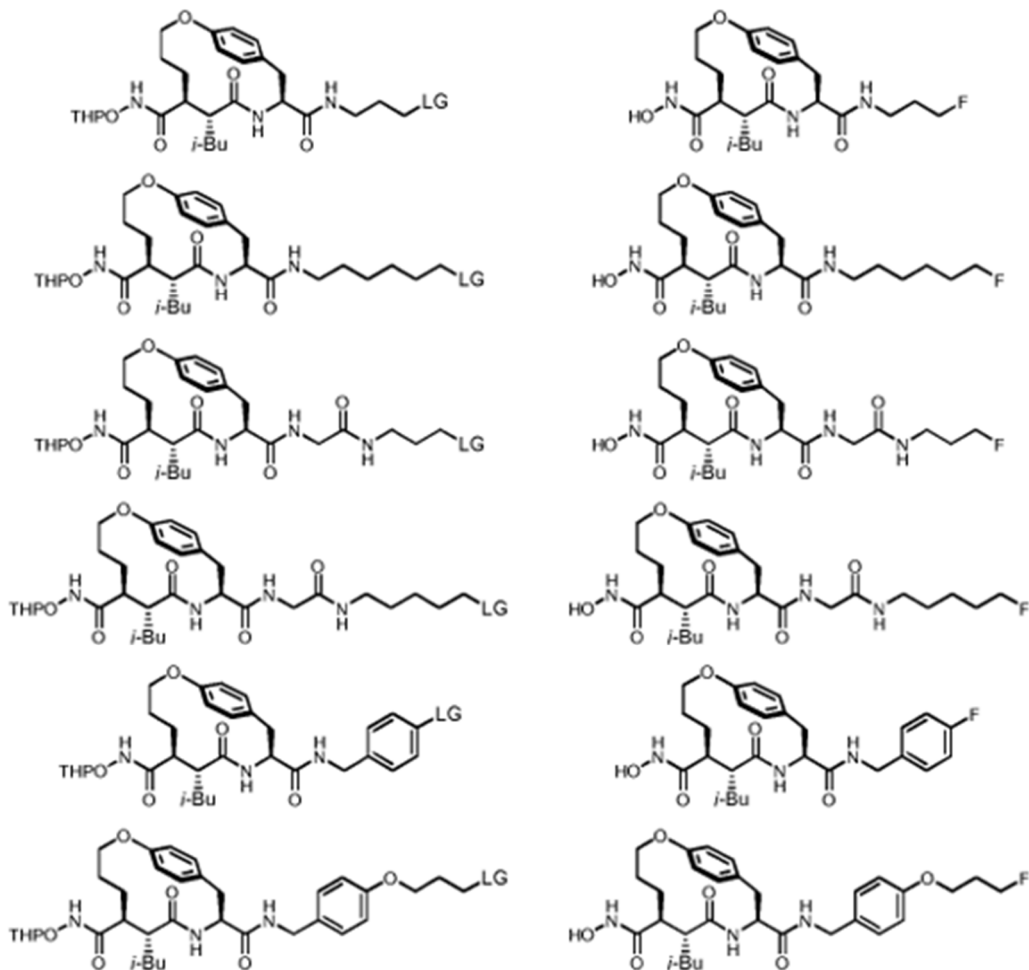
[0067] Los restos de imagen incluyen, sin limitación, radioisótopos, átomos metálicos paramagnéticos, y las microesferas llenas de gas. Se entenderá que la naturaleza del resto de imagen dependerá en gran parte de la modalidad de imagen que se utilizará. Como ejemplo, se sabe que los restos de imagen que son radioisótopos son útiles para la obtención de imágenes mediante gammagrafía gamma o tomografía por emisión de positrones (PET) y, por lo tanto, serían adecuados si se usaran tales modalidades de imagen en los métodos de la divulgación. Como otro ejemplo, el resto de imagen puede ser un radioisótopo metálico o un átomo de metal paramagnético adecuado para imágenes de resonancia magnética (IRM). En estos casos, el inhibidor de MMP puede estar unido a uno o más quelantes, y el resto de formación de imágenes se une al quelante. En estos casos, el resto de formación de imágenes está unido de forma no covalente al inhibidor de MMP a través del quelante. Como otro ejemplo más, el inhibidor de MMP puede estar relacionado con microesferas llenas de gas cuando el ultrasonido es la modalidad de imagen elegida. El inhibidor de MMP puede estar unido al material que encapsula y/o estabiliza tales microesferas. En una realización importante, el resto de formación de imagen es ^{18}F .

[0068] Cada inhibidor de MMP puede estar ligado a uno o más restos de formación de imágenes. Los inhibidores de MMP pueden estar directa o indirectamente unidos a un resto de formación de imágenes. La vinculación indirecta puede implicar el uso de un vinculador o un espaciador. El enlace puede ser covalente o no covalente. En realizaciones importantes, se prefiere el enlace covalente.

[0069] Agentes de imagen adecuados para uso en los métodos de la descripción se muestran a continuación junto con sus precursores:

Precursores de agentes de toma de imágenes

Agentes de toma de imágenes

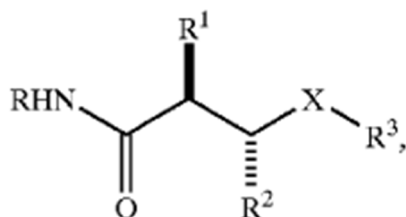


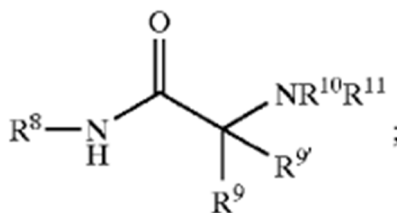
[0070] Los agentes de formación de imágenes de la Tabla 1 se pueden sintetizar a partir de los precursores también mostrados en la Tabla 1. LG se refiere al grupo saliente y puede ser tosilatos y mesilatos. Los métodos para sintetizar agentes de formación de imágenes a partir de tosilato u otras formas precursoras se describen en la solicitud PCT publicada WO 2011/097649.

[0071] Otros agentes de formación de imágenes adecuados para uso en los métodos de la descripción incluyen los descritos en la Patente de EE.UU. N° 6,656,448 y en la Patente de Estados Unidos N° 6,989,139.

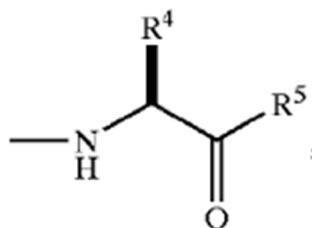
[0072] Los expertos en la técnica serán conscientes de los métodos para sintetizar los agentes de formación de imágenes y los precursores de agentes de formación de imágenes descritos en este documento. Por ejemplo, véanse los métodos descritos en la sección de Ejemplos, así como los descritos en la Patente de Estados Unidos N° 6,656,448 y en la Patente de Estados Unidos N° 6,989,139.

[0073] Algunos agentes de imagen adecuados para su uso en la invención incluyen los que tienen una de las dos estructuras siguientes:





o en donde, R es independientemente OH o -CH₂SH; R¹ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo: H, OH, C₁-C₃ alquilo, C₂-C₃ alqueno, C₂-C₃ alquino, y heterociclo-S-CH₂-; R² es independientemente C₁-C₂₀ alquilo; X es independientemente C=O o SO₂ proporcionado cuando X es C=O, R³ es



y cuando X es SO₂, R³ se selecciona independientemente del grupo: arilo sustituido con 0-2 R⁶ y heterociclo sustituido con 0-2 R⁶; R⁴ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: C₁-C₆ alquilo, fenilo y bencilo; R⁵ es independientemente en cada aparición entre el grupo: NH(C₁-C₆ alquilo), NH-fenilo, y NH-heterociclo; en donde dichos grupos alquilo, fenilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; R⁶ es independientemente arilo sustituido con 0-3 R⁷; R⁷ es independientemente halógeno o metoxi;

o alternatively, R¹ y R⁴ pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula --- (CH₂)₃-O-fenil-CH₂-, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace a el quelante o alternatively, R¹ y R² pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula --- (CH₂)₃-NH-, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; o R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno y carbono a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos de C₅-7 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un enlace a L_n, donde L_n es un grupo de enlace entre el inhibidor de la metaloproteína de matriz y el quelante, un enlace a C_h, y -C(=O)-NR²⁹R³⁰; donde C_h es un quelante, R⁸ es independientemente cada vez que aparece OH o fenilo, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, siempre que cuando R⁸ sea fenilo, R¹⁰ sea -C(=O)-CR¹²-NH-CH(CH₃)-COOH; R⁹ y R^{9'} son independientemente H, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, o se toman junto con el átomo de carbono al que se unen R⁹ y R^{9'} un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5 a 7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, dicho sistema de anillo sustituido con R⁶ y opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante R¹⁰ y R¹¹ son independientemente H, o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con 0-3 R²⁷, un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; o alternatively, R³ y R¹⁰ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; y R¹² es independientemente C₁-C₂₀ alquilo; R²⁷ es = O, C₁-4 alquilo, o fenilo sustituido con R²⁸, R²⁸ es un grupo fenoxi sustituido con 0-2 grupos OCH₃;

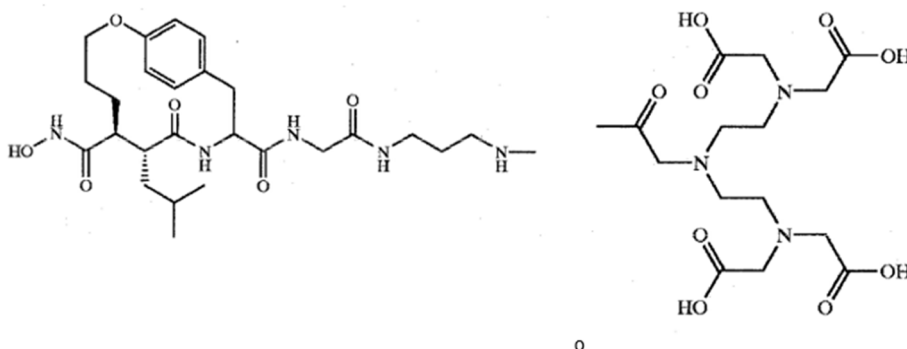
R²⁹ y R³⁰ tomados junto con el átomo de nitrógeno a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos C₅-7 sustituido con R³¹ y R³¹ es un grupo benciloxi sustituido con C₁-4 alquilo. En todas las realizaciones anteriores, el quelante forma un resto de formación de imágenes metálicas.

[0074] Todavía otros agentes formadores de imágenes comprenden (a) un resto de formación de imágenes que es un metal de diagnóstico, y (b) un compuesto seleccionado entre

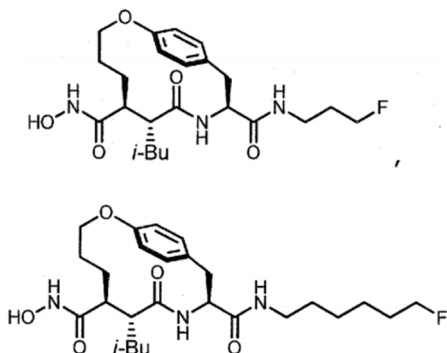
2-[[5-(3-{2-[(6-hidroxycarbamoil-7-isobutil-8-oxo-2-oxa-9-aza-biciclo[10,2,2]hexadeca-(15), 12(16), 13-trieno-10-carbonil)-amino]-acetilamino}propilcarbamoil)-piridin-2-il]-hidrazonometil]-ácido bencenosulfónico;
2-[[5-(4-{[(6-Hidroxycarbamoil-7-isobutil-8-oxo-2-oxa-9-aza-biciclo[10,2,2]hexadeca -1(15), 12(16), 13-trieno-10-carbonil)-amino]-metil]-bencilcarbamoil)-piridin-2-il]-hidrazonometil]-ácido bencenosulfónico;
2-[7-({N-[3-(2-[(7-(N-hidroxycarbamoil) (3S, 6R, 7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-

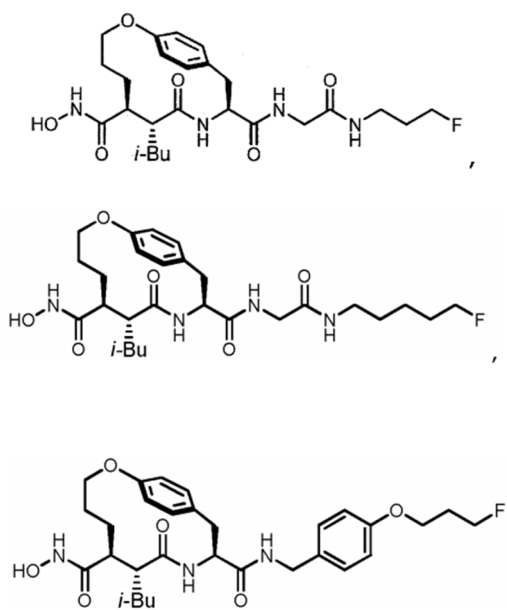
oxobicyclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]carbonil-amino}acetil amino)propil]carbamoil}metil)-
1,4,7,10-tetraaza-4,10-bis(carboximetil)ciclododecil}ácido acético;
2-{7-[(N-{[4-({[7-(N-hidroxicarbamoil) (3S, 6R, 7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-
oxobicyclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]-carbonato1-amino}metil)fenil]metil}carbamoil)metil]-
1,4,7,10-tetraaza-4,10-bis(carboximetil)ciclododecil}ácido acético;
2-(7-[(N-{[3-(2-({[7-(N-hidroxicarbamoil) (3S, 6R, 7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-
oxobicyclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]carbonil-amino}acetilamino)propil]carbamoil)-2-
sulfoetil]carbamoil)metil]-1,4,7,10-tetraaza-4,10-bis(carboximetil)ciclododecil}ácido acético;
2-[7-[(N-{[1-(N-{[4-({[7-(N-hidroxicarbamoil) (3S, 6R, 7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-
oxobicyclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]carbonilamino}metil)fenil]metil}carbamoil)-2-
sulfoetil]carbamoil)metil]-1,4,7,10-tetraaza-4,10-bis(carboximetil)ciclododecil}ácido acético;
2-({2-[(N-{[3-(2-({[7-(N-hidroxicarbamoil) (3S, 6R, 7S)-4-aza-6-(2-metil propil)-11-oxa-5-
oxobicyclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]carbonilamino}acetilamino)propil]carbamoil)metil]
(carboximetil)amino}etil) {2-[bis(carboximetil)amino]etil}amino}ácido acético;
2-[(2-[(N-{[4-({[7-(N-hidroxicarbamoil) (3S, 6R, 7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxo deca-1(15), 12(16),
13-trien-3-bicyclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-
il]carbonilamino}metil)fenil]metil}carbamoil)metil] (carboximetil)amino}etil) {2-
[bis(carboximetil)amino]etil}amino}ácido acético;
N-[3-(2-({[7-(N-hidroxicarbamoil) (3S, 6R, 7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobicyclo[10,2,2]hexadeca-
1(15), 12(16), 13-trien-3-il]carbonil-amino}acetilamino)propil]-4,5-bis[2-(etoxietil-tio)acetilamino]pentanamida;
N-{[4-({[7-(N-hidroxicarbamoil) (3S, 6R, 7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxo bicyclo[10,2,2]hexadeca-
1(15), 12(16), 13-trien-3-il]carbonilamino}metil)-fenil]metil]-4,5-bis[2-(etoxietil-tio)acetilamino]-pentanamida;
1-(1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamino) α,ω -dicarbonilPEG 3400-2-([7-(N-hidroxicarbamoil) (3S, 6R,
7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobicyclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]carbonilamino)-
N-(3-aminopropil)acetamida;
1-(1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamino) α,ω -dicarbonilPEG 3400-[7-(N-hidroxicarbamoil) (3S, 6R,
7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobicyclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]-N-{[4-
(aminometil)fenil]metil}conjugado de carboxamida;
2-[2-({5-[N-(5-(N-hidroxicarbamoil) (5R)-5-{3-[4-(3,4-dimetoxifenoxi)fenil]-3-metil-2-
oxopirrolidinil]pentil}carbamoil) (2-piridil)]amino) (1Z)-2-azavinil]ácido bencenosulfónico; y
2-(2-({5-[N-(3-[3-(N-hidroxicarbamoil) (4S)-4-({4-[(4-metilfenil)metoxi]piperidil}carbonil)piperidil]-3-
oxopropil}carbamoil) (2-piridil)]amino)(1Z)-2-azavinil]ácido bencenosulfónico.

[0075] Todavía otros ejemplos de agentes de formación de imágenes adecuados comprenden un resto de formación de imágenes tal como un metal de diagnóstico unido a un compuesto que comprende cualquiera de las siguientes estructuras:



[0076] Todavía en otras realizaciones más, el agente de formación de imágenes comprende la estructura:





o en donde F representa una población enriquecida isotópicamente de ^{18}F , y sus variantes que comprenden, en lugar de F, un resto de imagen enriquecido isotópicamente seleccionado del grupo que consiste en ^{11}C , ^{13}N , ^{123}I , ^{125}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga y ^{68}Ga . Es decir, en donde F se reemplaza con un resto de obtención de imágenes enriquecido isotópicamente o un quelante asociado con un resto de obtención de imágenes enriquecido isotópicamente, en donde la fracción de obtención de imágenes se selecciona del grupo que consiste en ^{11}C , ^{13}N , ^{123}I , ^{125}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , y ^{68}Ga .

a. Primer conjunto de realizaciones no limitantes de la divulgación de agentes de imagen o precursores de los mismos.

[0077] Esta sección proporciona realizaciones no limitantes de la divulgación de compuestos que pueden funcionar como agentes de formación de imágenes y/o precursores de agentes de formación de imágenes. En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto, en el que el compuesto puede estar asociado con un radioisótopo (por ejemplo, un radioisótopo citotóxico), formando así un agente de formación de imágenes.

(1) En algunas realizaciones, el compuesto es de la realización 1 de este primer conjunto no limitante de realizaciones, en el que el compuesto comprende:

- a) 1-10 restos de direccionamiento;
- b) un quelante (Ch); y
- c) grupos de enlace 0-1 (Ln) entre el resto de direccionamiento y el quelante;

en donde el resto de direccionamiento es un inhibidor de metaloproteinasas de matriz; y
en donde el quelante es capaz de conjugarse con un radioisótopo citotóxico,

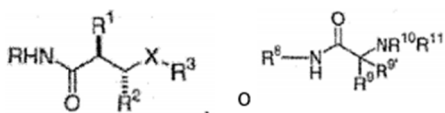
(2) Un compuesto según la realización 1, en el que el resto de direccionamiento es un inhibidor de la metaloproteinasas de matriz que tiene una constante inhibidora K_i de $<1,000$ nM.

(3) Un compuesto de acuerdo con la realización 1, en el que el resto de direccionamiento es un inhibidor de la metaloproteinasas de matriz que tiene una constante inhibidora K_i de <100 nM.

(4) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-3, que comprende 1-5 restos de direccionamiento.

(5) Un compuesto de acuerdo con la realización 1, que comprende un resto dirigido.

(6) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-5, en donde el resto de direccionamiento es un inhibidor de metaloproteinasas de matriz de las fórmulas (1a) o (1b):



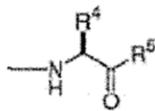
en donde,

R es independientemente OH o -CH₂SH;

5 R¹ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: H, OH, C₁₋₃ alquilo, C₂₋₃ alqueno, C₂₋₃ alquino y heterociclo-S-CH₂-;

R² es independientemente C₁₋₂₀ alquilo;

10 x es independientemente C=O o SO₂, siempre que X sea C=O, R³ sea



15 y cuando X sea SO₂, R³ se selecciona independientemente del grupo: arilo sustituido con 0-2 R⁶ y heterociclo sustituido con 0-2 R⁶;

20 R⁴ se selecciona independientemente en cada aparición frente al grupo: C₁₋₆ alquilo, fenilo y bencilo;

R⁵ independientemente en cada aparición entre el grupo: NH(C₁₋₆ alquilo), NH-fenilo, y NH-heterociclo; en donde dichos grupos alquilo, fenilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante;

25 R⁶ es independientemente arilo sustituido con 0-3 R⁷;

R⁷ es independientemente halógeno o metoxi; o alternativamente,

30 R¹ y R⁴ pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula-(CH₂)₃-O-fenil-CH₂-, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; o alternativamente,

35 R¹ y R² pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula - (CH₂)₃-NH-, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; o

40 R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno y carbono a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos de C₅₋₇ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un enlace a Ln, un enlace a Ch, y -C(=O)-NR²⁹R³⁰,

45 R⁸ es independientemente cada vez que aparece OH o fenilo, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, siempre que cuando R⁸ sea fenilo, R¹⁰ es -C(=O)-CR¹²-NH-CH(CH₃)-COOH;

50 R⁹ y R^{9'} son independientemente H, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, o se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos R⁹ y R^{9'} para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5 a 7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, dicho sistema de anillo sustituido con R⁶ y opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante;

55 R¹⁰ y R¹¹ son independientemente H, o C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con 0-3 R²⁷, un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; o alternativamente,

60 R⁹ y R¹⁰ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; y

65 R¹² es independientemente C₁₋₂₀ alquilo;

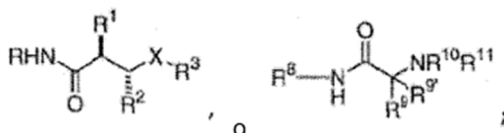
R²⁷ es = O, C₁₋₄ alquilo, o fenilo sustituido con R²⁸;

R²⁸ es una lechada fenoxi sustituida con 0-2 grupos OCH₃;

R²⁹ y R³⁰ tomados junto con el átomo de nitrógeno a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos C5-7 sustituido con R³¹; y

R³¹ es un grupo benciloxi sustituido con C1-4 alquilo.

(7) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-6 en el que el resto de direccionamiento es un inhibidor de metaloproteinasa de matriz de las fórmulas (Ia) o (Ib):



en donde,

R es OH;

R¹ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo: H, OH, C1-3 alquilo, C2-3 alquenoilo, C2-3 alquinilo, y heterociclo-S-CH₂-;

R² es independientemente C₁₋₆ alquilo;

X es C=O;

R⁴ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: C₁₋₆ alquilo, fenilo y bencilo;

R⁵ es independientemente en cada aparición entre el grupo: NH(C₁₋₆ alquilo), NH-fenilo, y NH-heterociclo; en donde dichos grupos alquilo, fenilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante;

R⁶ es independientemente ariloxi sustituido con 0-3 R⁷;

R⁷ es independientemente halógeno o metoxi; o alternativamente,

R¹ y R⁴ pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula -(CH₂)₃-O-fenil-CH₂-, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; o alternativamente,

R¹ y R² pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula -(CH₂)₃-NH-, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; o

R¹ y R² tomados juntos con el átomo de nitrógeno y carbono a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos C5-7 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un enlace a Ln, un enlace a Ch, y -C(=O)-NH²⁹R³⁰;

R⁸ es OH;

R⁹ y R^{9'} son independientemente H, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, o se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos R⁹ y R^{9'} para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5 a 7 átomos que contiene 0-1 heteroátomos seleccionados de O, N, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante;

R¹⁰ y R¹¹ son independientemente H, o C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, o se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-1 heteroátomos seleccionados de O, N, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con 0 = 3 R²⁷, un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; o alternativamente,

R⁹ y R¹⁰ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5 a 7 átomos que contiene 0-1 heteroátomos seleccionados

de O, N, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; y

R^{12} es independientemente C1-6 alquilo;

R^{27} es = O, C1-4 alquilo o fenilo sustituido con R^{28} ;

R^{28} es un grupo fenoxi sustituido con 0-2 grupos OCH_3 ;

R^{29} y R^{30} tomados junto con el átomo de nitrógeno a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos C5-7 sustituido con R^{31} ; y

R^{31} es un grupo benciloxi sustituido con C1-4 alquilo.

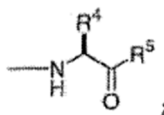
(8) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-7 en donde;

R es -OH;

R^2 es C₁₋₆ alquilo;

X es C=O;

R^3 es



R^1 y R^4 se toman juntos para formar un grupo puente de fórmula $-(CH_2)_3-O$ -fenil- CH_2 -;

R^5 es $NH(C_{1-6}$ alquilo), sustituido con un enlace al grupo de unión o un enlace al quelante.

Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-8, en el que:

R es -OH;

R^9 es C₁ alquilo sustituido con un enlace a Ln ;

R^{10} y R^{11} tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillo saturado de 5 átomos, dicho sistema derecho está sustituido con 0-3 R^{27} ;

R^{27} es = O, C1-4 alquilo, o fenilo sustituido con R^{28} ; y R^{28} es un grupo fenoxi sustituido con 0-2 grupos OCH_3 .

(9) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-8, en donde:

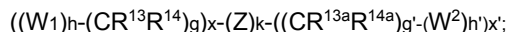
R es -OH;

R^1 y R^2 tomados juntos con el átomo de nitrógeno y carbono a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos C5-7 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un enlace a Ln , un enlace a $CH_2-C(=O)-NR^{29}R^{30}$;

R^{29} y R^{30} tomados juntos con el átomo de nitrógeno a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos C5-7 sustituido con R^{31} ; y

R^{31} es un grupo benciloxi sustituido con C1-4 alquilo.

(10) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-9, en el que el grupo de enlace es de la fórmula:



W^1 y W^2 se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: O, S, NH, $NHC(=O)$, $C(=O)NH$, $NR_1C(=O)$, $C(=O)NR_1$, $C(=O)$, $C(=O)O$, $OC(=O)$, $NHC(=S)NH$, $NHC(=O)NH$, SO_2 , SO_2NH , $-(OCH_2CH_2)_{76-84}$, $(OCH_2CH_2)_s$, $(CH_2CH_2O)_s$, $(OCH_2CH_2CH_2)_s$, $(CH_2CH_2CH_2O)_t$, y (aa) t ;

aa es independientemente cada vez que aparece un aminoácido;

Z se selecciona del grupo: arilo sustituido con 0-3 R^{16} , C₃₋₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-3 R^{16} , y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con 0-3 R^{16} ;

R^{13} , R^{13a} , R^{14} , R^{14a} y R^{15} se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: H, = O, $COOH$, SO_3H , PO_3H , C_{1-C5} alquilo sustituido con 0-3 R^{16} , arilo sustituido con 0-3 R^{16} , bencilo sustituido con 0-3 R^{16} y C_{1-C5} alcoxi sustituido con 0-3 R^{16} , $NHC(=O)R^{17}$, $C(=O)NHR^{17}$, $NHC(=O)NHR^{17}$, NHR^{17} , R^{17} y un enlace al quelante;

R^{16} se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: un enlace al quelante, $COOR^{17}$, $C(=O)NHR^{17}$, $NHC(=O)R^{17}$, OH , NHR^{17} , SO_3H , PO_3H , $-OPO_3H_2$, $-OSO_3H$, arilo sustituido con 0-3 R^{17} , alquilo C₁₋₅ sustituido con 0-1 R^{18} , C₁₋₅ alcoxi sustituido con 0-1 R^{18} , y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con

0-3 R¹⁷;

R¹⁷ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo; H, alquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, arilo sustituido con 0-1 R¹⁸, un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con 0-1 R¹⁸. C₃₋₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, polialquilenglicol sustituido con 0-1 R¹⁸, carbohidrato sustituido con 0-1 R¹⁸, ciclodextrina sustituida con 0-1 R¹⁸, aminoácido sustituido con 0-1 R¹⁸, policarboxialquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, poliazaalquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, péptido sustituido con 0-1 R¹⁸, en donde el péptido está compuesto por 2-10 aminoácidos, 3,6-O-disulfo-B-D-galactopiranosilo, bis(fosfonometil)glicina y un enlace al quelante;

R¹⁸ es un enlace al quelante;

k se selecciona de 0, 1 y 2;

h se selecciona de 0, 1 y 2;

h' se selecciona de 0, 1 y 2;

g se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

g' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

s se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

s' se selecciona entre 5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

s" se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

t se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

t' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

x se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; y

x' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 6-10 en donde

W¹ y W² se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo; O, NH, NHC(=O), C(=O)NH, NR¹⁵C(=O), C(=O)NR¹⁵, C(=O), C(=O)O, OC(=O), NHC(=S)NH, NHC(=O)NH, SO₂-(CH₂CH₂O)₇₆₋₈₄-, (OCH₂CH₂)_s, (CH₂CH₂O)_s, (OCH₂CH₂CH₂)_s, (CH₂CH₂CH₂O)_t, y (aa)_t;

aa es independientemente cada vez que aparece un aminoácido;

Z se selecciona del grupo; arilo sustituido con 0-1 R¹⁶, C₃₋₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-1 R¹⁶ y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con 0-1 R¹⁶;

R¹³, R^{13a}, R¹⁴, R^{14a} y R¹⁵ se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: H, = O, COOH, SO₃H, C₁-C₅ alquilo sustituido con 0-1 R¹⁶, arilo sustituido con 0-1 R¹⁶, bencilo sustituido con 0-1 R¹⁶ y C₁-C₅ alcoxi sustituido con 0-1 R¹⁶, NHC(=O)R¹⁷, C(=O)NHR¹⁷, NHC(=O)NHR¹⁷, NHR¹⁷, R¹⁷ y un enlace al quelante;

k es 0 o 1;

s se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

s' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

s" se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; y

t se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5.

(12) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 6-11, en donde:

W¹ es C(=O)NR¹⁵;

h es 1;

g es 3;

R¹³ y R¹⁴ son independientemente H;

x es 1;

k es 0;

g' es 0;

h' es 1;

W^2 es NH; y

x' es 1.

5 (13) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 6-12, en donde:

x es 0;

k es 1;

Z es arilo sustituido con 0-3 R^{16} ;

10 g' es 1;

W^2 es NH;

R^{13a} y R^{14a} son independientemente H;

h' es 1; y

x' es 1.

15

(14) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 6-13, en el que:

W^1 es $C(=O)NR^{15}$;

h es 1;

20

g es 2;

R^{13} y R^{14} son independientemente H;

x es 1;

k es 0;

g' es 1;

25

R^{13a} y R^{14a} son independientemente H; o C1-5 alquilo sustituido con 0-3 R^{16} ;

R^{16} es SO_3H ;

W^2 es $NHC(=O)$ o NH;

h' es 1; y

x' es 2.

30

(15) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 6-14, en el que:

W^1 es $C(=O)NH$;

h es 1;

35

g es 3;

R^{13} y R^{14} son independientemente H;

k es 0;

g' es 0;

x es 1;

40

W^2 es $-NH(C=O)-$ o $-(OCH_2CH_2)_{76-84}-$;

h' es 2; y

x' es 1.

(16) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 6-15, en el que:

45

x es 0;

k es 0;

g' es 3;

h' es 1;

50

W^2 es NH; y

x' es 1.

(17) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 6-16, en el que;

55

x es 0;

z es arilo sustituido con 0-3 R^{16} ;

k es 1;

g' es 1;

R^{13a} y R^{14a} son independientemente H;

60

W^2 es $NHC(=O)$ o $-(OCH_2CH_2)_{76-84}-$; y

x' es 1.

(18) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 6-17, en donde:

65

W^1 es $C=O$;

g es 2;

R^{13} y R^{14} son independientemente H;

k es 0;

g' es 0;

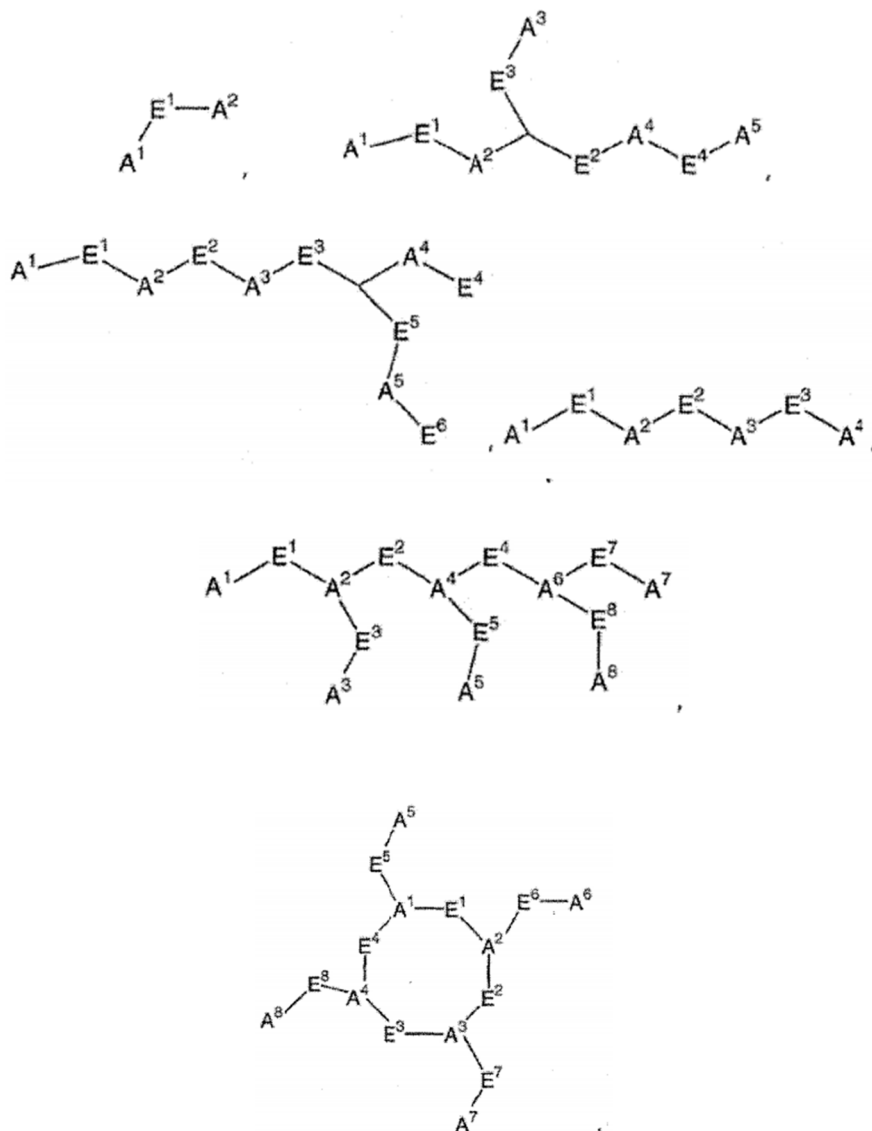
h' es 1;

W^2 es NH; y

x' es 1.

(19) Un compuesto de acuerdo con la realización 1 en el que el grupo de enlace está ausente.

(20) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 6-19, en el que el quelante es una unidad de unión metálica que tiene una fórmula seleccionada del grupo:



y

$A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, A^7$ y A^8 se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: N, NR^{26} , NR^{19} , $NR^{19}R^{20}$, S, SH, -S(Pg), O, OH, PR^{19} , $PR^{19}R^{20}$, -OP(O) (R^{21})-O-, P(O) $R^{21}R^{22}$, un enlace al resto diana y un enlace al grupo de enlace;

Pg es un grupo protector de tiol;

$E^1, E^2, E^3, E^4, E^5, E^6, E^7$ y E^8 son independientemente un enlace, CH o un grupo espaciador seleccionado independientemente en cada aparición del grupo: C_1 - C_{16} alquilo sustituido con 0-3 R^{23} , arilo sustituido con 0-3 R^{23} , C_{3-10} cicloalquilo sustituido con 0-3 R^{23} , heterociclo- C_{1-10} alquilo sustituido con 0-3 R^{23} , en el que el grupo heterociclo es un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, C_{6-10} aril- C_{1-10} alquilo sustituido con 0-3 R^{23} , C_{1-10} alquil- C_{6-10} sustituido con arilo con 0-3 R^{23} , y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4

heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con 0-3 R²³;

R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo; un enlace al grupo de enlace, un enlace al resto de direccionamiento, hidrógeno, C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, arilo sustituido con 0-3 R²³, cicloalquilo C₁₋₁₀ sustituido con 0-3 R²³, heterociclo-C₁₋₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, en el que el grupo heterociclo es un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, C₁₋₁₀ alquilo-C₆₋₁₀ arilo sustituido con 0-3 R²³, un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituido con 0-3 R²³ y un electrón, siempre que cuando uno de R¹⁹ o R²⁰ sea un electrón, el otro también sea un electrón;

R²¹ y R²² se seleccionan cada uno independientemente del grupo: un enlace al grupo de enlace, un enlace al resto de direccionamiento, -OH, C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, arilo sustituido con 0-3 R²³, C₃₋₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-3 R²³, heterociclo-C₁₋₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, en el que el grupo heterociclo es un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, C₁₋₁₀ alquil-C₆₋₁₀ arilo sustituido con 0-3 R²³, y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O y sustituido con 0-3 R²³;

R²³ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: un enlace al grupo de enlace, un enlace al resto de direccionamiento, = O, F, Cl, Br, I, -CF₃, -CN, -CO₂R²⁴, -C(=O)R²⁴, -C(=O)N(R²⁴)₂, -CHO, -CH₂OR²⁴, -OC(=O)R²⁴, -OC(=O)OR^{24a}, -OR²⁴, -OC(=O)N(R²⁴)₂, -NR²⁵C(=O)R²⁴, -NR²⁵C(=O)OR^{24a}, -NR²⁵C(=O)N(R²⁴)₂, -NR²⁵SO₂N(R²⁴)₂, -NR²⁵SO₂R^{24a}, -SO₃H, -SO₂R^{24a}, -SR²⁴, -S(=O)R^{24a}, -SO₂N(R²⁴)₂, -N(R²⁴)₂, -NHC(=S)NHR²⁴, =NOR²⁴, NO₂, -C(=O)NHR²⁴, -C(=O)NHN(R²⁴)₂, -OCH₂CO₂H, 2-(1-morfolino)etoxi, C₁-C₅ alquilo, C₂-C₄ alqueno, C₃-C₆ cicloalquil, C₃-C₆ cicloalquilmetilo, C₂-C₆ alcoialquilo, arilo sustituido con 0-2 R²⁴, y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O; y en el que al menos uno de A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷, A⁸ o R²³ es un enlace al grupo de enlace o resto de direccionamiento;

R²⁴, R^{24a} y R²⁵ se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: un enlace al grupo de enlace, un enlace al resto diana, H, C₁-C₆ alquilo, fenilo, bencilo, C₁-C₆ alcoxi, haluro, nitro, ciano y trifluorometilo; y R²⁶ es un enlace coordinado con un metal o un grupo protector de hidrazina.

(21) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 6-20 en el que:

A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷ y A⁸ se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: NR¹⁹, NR¹⁹R²⁰, S, SH, OH, un enlace al resto de direccionamiento y un enlace al grupo de enlace;

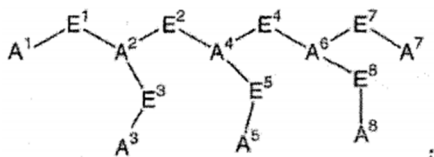
E¹, E², E³, E⁴, E⁵, E⁶, E⁷ y E⁸ son independientemente un enlace, CH o un grupo espaciador seleccionado independientemente en cada aparición del grupo: C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, arilo sustituido con 0-3 R²³, C₃₋₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-3 R²³ y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituido con 0-3 R²³;

en donde al menos uno de A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷, A⁸ y R²³ es un enlace al grupo de enlace o un resto de direccionamiento;

R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo: un enlace al resto de direccionamiento, un enlace al grupo de enlace, hidrógeno, C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, arilo sustituido con 0-3 R²³, un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con 0-3 R²³, y un electrón, siempre que uno de R¹⁹ o R²⁰ sea un electrón, entonces el otro también es un electrón;

R²³ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: un enlace al resto de direccionamiento, un enlace al grupo de enlace, = O, F, Cl, Br, I, -CF₃, -CN, -CO₂R²⁴, -C(=O)R²⁴, -C(=O)N(R²⁴)₂, -CH₂OR²⁴, -OC(=O)R²⁴, -OC(=O)OR^{24a}, -OR²⁴, -OC(=O)N(R²⁴)₂, -NR²⁵C(=O)R²⁴, -NR²⁵C(=O)OR^{24a}, -NR²⁵C(=O)N(R²⁴)₂, -NR²⁵SO₂N(R²⁴)₂, -NR²⁵SO₂R^{24a}, -SO₃H, -SO₂R^{24a}, -S(=O)R^{24a}, -SO₂N(R²⁴)₂, -N(R²⁴)₂, -NHC(=S)NHR²⁴, =NOR¹⁸, -C(=O)NHN(R¹⁸)₂, -OCH₂CO₂H, y 2-(1-morfolino)etoxi; y R²⁴, R^{24a} y R²⁵ se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: un enlace al grupo de enlace, H y alquilo C₁-C₆.

(22) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 6-21 en el que el quelante es de la fórmula:



A¹ es un enlace para el grupo de unión;

A², A⁴ y A⁶ son cada uno N;

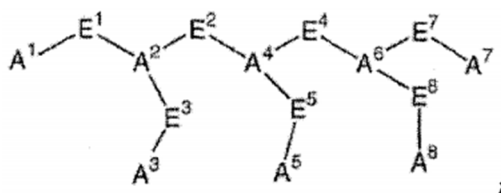
5 A³, A⁵, A⁷ y A⁸ son cada uno OH;

E¹, E², y E⁴ son C₂ alquilo;

10 E³, E⁵, E⁷ y E⁸ son C₂ alquilo sustituido con 0-1 R²³;

R²³ es = O;

(23) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 6-22 en el que el quelante tiene la fórmula: C_n es



en el que:

A5 es un enlace a Ln;

A¹, A³, A⁷ y A⁸ son cada uno OH;

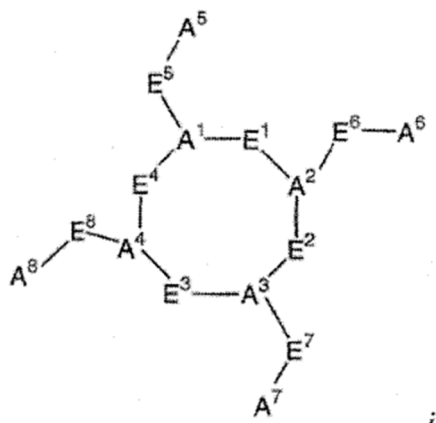
30 A², A⁴ y A⁶ son cada uno NH;

E¹, E³, E⁵, E⁷ y E⁸ son C₂ alquilo sustituido con 0-1 R²³;

E² y E⁴ son alquilos C₂;

35 R²³ es = O.

(24) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 6-23 en el que el quelante es de la fórmula:



A¹, A², A³ y A⁴ son cada uno N;

A⁵, A⁶ y A⁸ son cada uno OH;

60 A⁷ es un enlace a Ln;

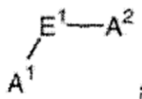
E¹, E², E³, E⁴ son cada uno independientemente C₂ alquilo; y

E⁵, E⁶, E⁷, E⁸ son cada uno independientemente C₂ alquilo sustituido con 0-1 R²³;

65 R²³ es = O.

(25) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 6-24 en donde el quelante es de la fórmula:

5



A¹ es NR²⁶;

10

R²⁶ es un enlace coordinado con un metal o un grupo protector de hidrazina;

E¹ es un enlace;

A² es NHR¹⁹;

15

R¹⁹ es un heterociclo sustituido con R²³, seleccionándose el heterociclo entre piridina y pirimidina;

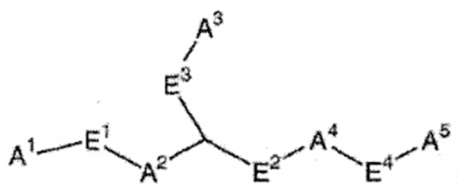
R²³ se selecciona de un enlace al grupo de enlace, C(=O)NHR²⁴ y C(=O)R²⁴; y

20

R²⁴ es un enlace al grupo de enlace.

(26) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 6-25 en donde el quelante es de la fórmula:

25



30

en donde:

A¹ y A⁵ son cada uno -S(Pg);

35

Pg es un grupo protector de tior;

E¹ y E⁴ son C₂ alquilo sustituido con 0-1 R²³;

R²³ es = O;

A² y A⁴ son cada uno -NH;

E² es CH₂;

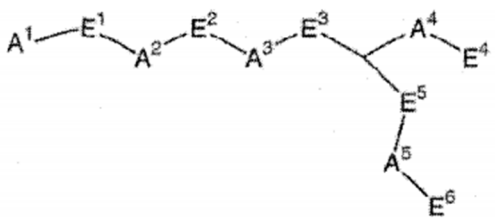
40

E³ es C₁-3 alquilo sustituido con 0-1 R²³;

A³ es un enlace a Ln.

(27) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 6-26 en donde el quelante es de la fórmula:

45



50

en donde:

A¹ es un enlace a Ln;

E¹ es C₁ alquilo sustituido con R²³;

A² es NH;

60

E² es C₂ alquilo sustituido con 0-1R²³;

A³ es -O-P(O) (R²¹)-O;

E³ es C₁ alquilo;

A⁴ y A⁵ son cada uno -O-;

E⁴ y E⁶ son cada uno independientemente C₁-16 alquilo sustituido con 0-1R²³;

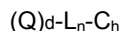
65

E⁵ es C₁ alquilo;

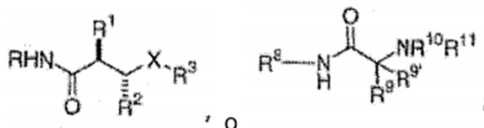
R²¹ es -OH; y

R^{23} es = O.

(28) Un compuesto de la realización 1 que tiene la fórmula:



en donde, Q es un compuesto de las Fórmulas (Ia) o (Ib):



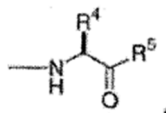
en donde,

R es independientemente OH o $-CH_2SH$;

R^1 se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo: H, OH, C_{1-3} alquilo, C_{2-3} alqueno, C_{2-3} alquino, y heterociclo- $-S-CH_2-$;

R^2 es independientemente C_{1-20} alquilo;

X es independientemente C=O o SO_2 , siempre que X sea C=O, R^3 sea



y cuando X sea SO_2 , R^3 se seleccione independientemente del grupo: arilo sustituido con 0-2 R^6 y heterociclo sustituido con 0-2 R^6 ;

R^4 se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: C_{1-6} alquilo, fenilo y bencilo;

R^5 es independientemente en cada aparición del grupo; NH(C_{1-6} alquilo), NH-fenilo, y NH-heterociclo; en donde dichos grupos alquilo, fenilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con un enlace a L_n ;

R^6 es independientemente arilo sustituido con 0-3 R^7 ;

R^7 es independientemente halógeno o metoxi;
o alternativamente,

R^1 y R^4 pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula $-(CH_2)_3-O-fenil-CH_2-$, opcionalmente sustituido con un enlace a L_n ;
o alternativamente,

R^1 y R^2 pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula $-(CH_2)_3-NH-$, opcionalmente sustituido, con un enlace a L_n ; o

R^1 y R^2 tomados juntos con el átomo de nitrógeno y carbono a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos C_{5-7} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un enlace a L_n , un enlace a Ch, y $-C(=O)-NR^{29}R^{30}$;

R^8 es independientemente cada vez que aparece OH o fenilo, opcionalmente sustituido con un enlace a L_n , siempre que R^8 sea fenilo, R^{10} sea $-C(=O)-CR^{12}-NH-CH(CH_3)-COOH$;

R^9 y $R^{9'}$ son independientemente H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con un enlace a L_n , o se toman juntos con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un sistema de anillo aromático, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO_2 y S, dicho sistema de anillo sustituido con R^6 y opcionalmente sustituido con un enlace a L_n ;

R^{10} y R^{11} son independientemente H, o $<1-6$ alquilo opcionalmente sustituido con un enlace a L_n , o se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO_2 y S, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con 0-3 R^{27} o un enlace a L_n ;
o alternativamente,

R⁹ y R¹⁰ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido con un enlace a L_n

5 R¹² es independientemente C₁₋₂₀ alquilo;

d se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

L_n es un grupo de enlace que tiene la fórmula:

10
$$((W^1)_h-(CR^{13}R^{14})_g)_x-(Z)_{k-((CR^{13a}R^{14a})_g-(W^2)_h)_x}';$$

15 W¹ y W² se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: O, S, NH, NHC(=O), C(=O)NH, NR¹⁵C(=O), C(=O)NR¹⁵, C(=O), C(=O)O, OC(=O), NRC(=S)NH, NHC(=O)NH, SO₂, SO₂NH, -(OCH₂CH₂)₇₆₋₈₄, (OCH₂CH₂)_s, (CH₂CH₂O)_{s'}, (OCH₂CH₂CH₂)_{s''}, (CH₂CH₂CH₂O)_t, y (aa)_{t'};

aa es independientemente cada vez que aparece un aminoácido;

20 Z se selecciona del grupo: arilo sustituido con 0-3 R¹⁶, C₃₋₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-3 R¹⁶, y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con 0-3 R¹⁶;

25 R¹³, R^{13a}, R¹⁴, R^{14a} y R¹⁵ se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: H, = O, COOH, SO₃H, PO₃H, C_{1-C5} alquilo sustituido con 0-3 R¹⁶, arilo sustituido con 0-3 R¹⁶, bencilo sustituido con 0-3 R¹⁶ y C_{1-C5} alcoxi sustituido con 0-3 R¹⁶, NHC(=O)R¹⁷, C(=O)NHR¹⁷, NHC(=O)NHR¹⁷, NHR¹⁷, R¹⁷ y un enlace a Ch;

30 R¹⁶ es seleccionado independientemente con dedicación en cada aparición del grupo; un enlace a Ch, COOR¹⁷, C(=O)NHR¹⁷, NHC(=O)R¹⁷, OH, NHR¹⁷, SO₃H, PO₃H, -OPO₃H₂, -OSO₃H, arilo sustituido con 0-3 R¹⁷, C₁₋₅ alquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, C₁₋₅ alcoxi sustituido con 0-1 R¹⁸, y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituido con 0-3 R¹⁷;

35 R¹⁷ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: H, alquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, arilo sustituido con 0-1 R¹⁸, un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituido con 0-1 R¹⁸, C₃₋₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, polialquilenglicol sustituido con 0-1 R¹⁸, carbohidrato sustituido con 0-1 R¹⁸, ciclodextrina sustituida con 0-1 R¹⁸, aminoácido sustituido con 0-1 R¹⁸, policarboxialquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, poliazaalquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, péptido sustituido con 0-1 R¹⁸, en donde el péptido está comprendido por 2-10 aminoácidos, 3,6-O-disulfo-B-D-galactopiranosil, bis(fosfonometil) glicina y un enlace a Ch;

40 R¹⁸ es un enlace a Ch;

k se selecciona de 0, 1 y 2;

h se selecciona de 0, 1 y 2;

45 h' se selecciona de 0, 1 y 2;

g se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

50 g' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

s se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

s' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

55 s'' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

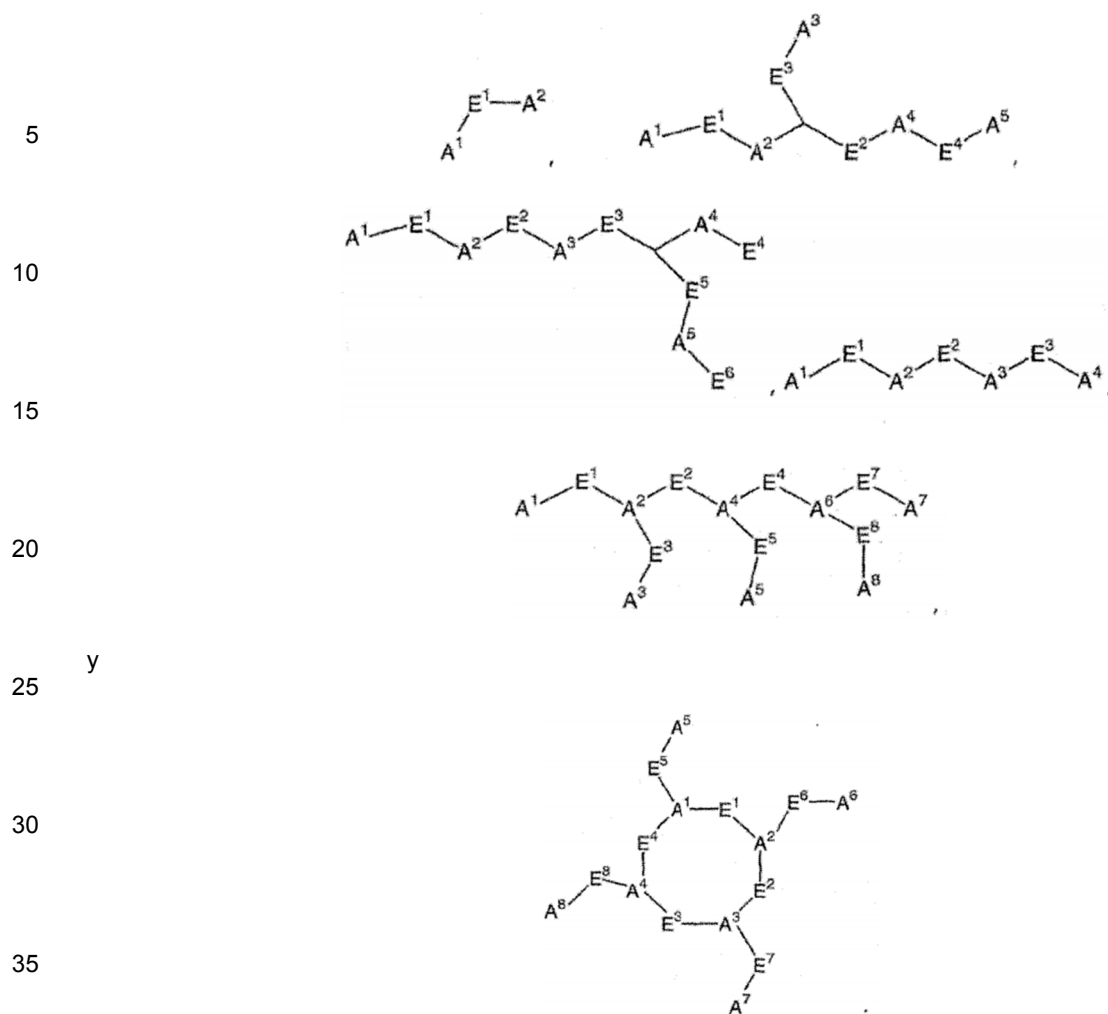
t se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

60 t' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

x se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

x' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

65 C_h es una unidad de unión metálica que tiene una fórmula seleccionada del grupo:



A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷ y A⁸ se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo; N, NR²⁶, NR¹⁹, NR¹⁹R²⁰, S, SH, ~S(Pg), O, OH, PR¹⁹, PR¹⁹R²⁰, -O-P(O) (R²¹)-O-, P(O)R²¹R²², un enlace al resto de direccionamiento y un se une al grupo de enlace;

Pg es un grupo protector de tiol;

E¹, E², E³, E⁴, E⁵, E⁶, E⁷ y E⁸ son independientemente un enlace, CH o un grupo espaciador seleccionado independientemente en cada aparición del grupo: alquilo C₁-C₁₆ sustituido con 0-3 R²³, arilo sustituido con 0-3 R²³, C₃-₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-3 R²³, heterociclo-C₁-₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²¹, en el que el heterociclo del grupo es un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, C₆-₁₀ aril-C₁-₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, C₁-₁₀ alquil-C₆-₁₀ arilo sustituido con 0-3 R²³, y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, y O y sustituido con 0-3 R²³;

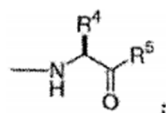
R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo: un enlace al grupo de enlace, un enlace al resto de direccionamiento, hidrógeno, C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, arilo sustituido con 0-3 R²³, cicloalquilo C₁-₁₀ sustituido con 0-3 R²³, heterociclo-C₁-₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, en el que el grupo heterociclo es un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionado independientemente de N, S y O, C₆-₁₀ arilo-C₁-₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, C₁-₁₀ alquil-C₆-₁₀ arilo sustituido con 0-3 R²³, un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con 0-3 R²³ y un electrón, siempre que cuando uno de R¹⁹ o R²⁰ sea un electrón, entonces el otro es también un electrón; R²¹ y R²² se seleccionan cada uno independientemente del grupo: un enlace al grupo de enlace, un enlace al resto de direccionamiento, -OH, C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, arilo sustituido con 0-3 R²³, C₃-₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-3 R²³, heterociclo-C₁-₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, en el que el grupo heterociclo es un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, C₆-₁₀ arilo-C₁-₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, C₁-₁₀ alquil-C₆-₁₀ arilo sustituido con 0-3 R²³, y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O y sustituido con 0-3 R²³;

R²³ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: un enlace al grupo de enlace, un doblez al resto de direccionamiento, = O, F, Cl, Br, I, -CF₃, -CN, -CO₂R²⁴, -C(=O)R²⁴, -C(=O)N(R²⁴)₂, -CHO, -CH₂OR²⁴, -OC(=O)R²⁴, -OC(=O)OR^{24a}, -OR²⁴, -OC(=O)N(R²⁴)₂, -NR²⁵C(=O)R²⁴, -NR²⁵C(=O)OR^{24a}, -NF²⁵C(=O)N(R²⁴)₂,

-NR²⁵SO₂N(R²⁴)₂, -NR²⁵SO₂R^{24a}, -SO₃H, -SO₂R^{24a}, -SR²⁴, -S(=O)R^{24a}, -SO₂N(R²⁴)₂, -N(R²⁴)₂, -NHC(=S)NHR²⁴, =NOR²⁴, NO₂, -C(=O)NHR²⁴, -C(=O)NHN(R²⁴)R^{24a}, -OCH₂CO₂H, 2-(1-morfolino)etoxi, C₁-C₅ alquilo, C₂-C₄ alqueno, C₃-C₆ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilmetilo, C₂-C₆ alcoxialquilo, arilo sustituido con 0-2 R²⁴, y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O; y en el que al menos uno de A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷, A⁸ o R²³ es un enlace al grupo de enlace o resto de direccionamiento; R²⁴, R^{24a}, y R²⁵ se seleccionan independientemente en cada aparición entre el grupo: un enlace para el grupo de enlace, un enlace con el resto de direccionamiento, H, C₁-C₆ alquilo, fenilo, bencilo, C₁-C₆ alcoxi, haluro, nitro, ciano y trifluorometilo; y R²⁶ es un enlace coordinado con un metal o un grupo protector de hidrazina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(29) Un compuesto de acuerdo con la realización 28 en el que:

R es -OH;
R² es C₁-6 alquilo;
X es C=O;
R³ es



R¹ y R⁴ se toman juntos para formar un grupo puente de fórmula -(CH₂)₃-O-fenil-CH₂-;
R⁵ es NH(C₁-6alquilo), sustituido con un enlace al grupo de unión o un enlace al quelante.

(30) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 28-29 en el que:

R es -OH;
R⁹ es C₁ alquilo sustituido con un enlace a Ln;
R¹⁰ y R¹¹ tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillo saturado de 5 átomos, dicho sistema derecho está sustituido con 0-3 R²⁷;
R²⁷ es = O, C₁-4 alquilo, o fenilo sustituido con R²⁸, y R²⁸ es un grupo fenoxi sustituido con 0-2 grupos OCH₃.

(31) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 28-30 en donde

R es -OH;
R¹ y R² tomados juntos con el átomo de nitrógeno y carbono a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos C₅-7 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un enlace a Ln, un enlace a Ch y -C(=O)-NR²⁹R³⁰;
R²⁹ y R³⁰ tomados juntos con el átomo de nitrógeno a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos C₅-7 sustituido con R³¹; y
R³¹ es un grupo benciloxi sustituido con C₁-4 alquilo.

(32) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 28-31 en donde

d se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5;

W se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: O, NH, NHC(=O), C(=O)NH, NR¹⁵C(=O), C(=O)NR¹⁵, C(=O), C(=O)O, OC(=O), NHC(=S)NH, NHC(=O)NH, SO₂, (OCH₂CH₂)_s, (CH₂CH₂O)_s, (OCH₂CH₂CH₂)_s, (CH₂CH₂CH₂O)_t, y (aa)_r;

aa es independientemente cada vez que aparece un aminoácido;

Z se selecciona del grupo: arilo sustituido con 0-1 R¹⁶, C₃-₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-1 R¹⁶, y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con 0-1 R¹⁶;

R¹³, R^{13a}, R¹⁴, R^{14a} y R¹⁵ se seleccionan independientemente en cada aparición frente al grupo: H, = O, COOH, SO₃H, C₁-C₅ alquilo sustituido con 0-1 R¹⁶, arilo sustituido con 0-1 R¹⁶, bencilo sustituido con 0-1 R¹⁶ y C₁-C₅ alcoxi sustituido con 0-1 R¹⁶, NHC(=O)R¹⁷, C(=O)NHR¹⁷, NHC(=O)NHR¹⁷, NHR¹⁷, R¹⁷ y un enlace a Ch;

k es 0 o 1;

s se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

5 s' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

s" se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

10 t se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷ y A⁸ se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: NR¹⁹, NR¹⁹R²⁰, S, SH, OH, y un enlace a L_n;

15 E es un enlace, CH, o un grupo espaciador seleccionado independientemente en cada aparición entre el grupo: C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, arilo sustituido con 0-3 R²³, C₃₋₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-1 R²³, y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con 0-3 R²³;

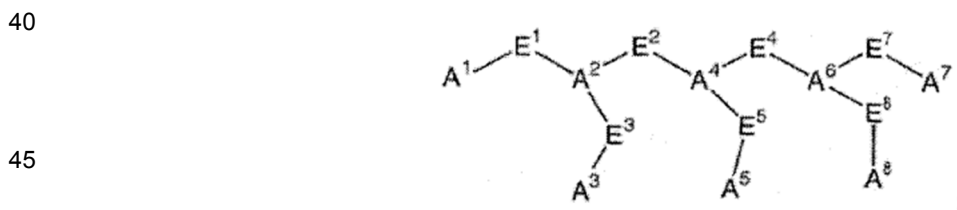
20 R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo: un enlace a L_n, hidrógeno, C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, arilo sustituido con 0-3 R²³, un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con 0-3 R²³ y un electrón, siempre que cuando uno de R¹⁹ o R²⁰ es un electrón, luego el otro también es un electrón;

25 R²³ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: un enlace a L_n, = O, F, Cl, Br, I, -CF₃, -CN, -CO₂R²⁴, -C(=O)R²⁴, -C(=O)N(R²⁴)₂, -CH₂OR²⁴, -OC(=O)R²⁴, -OC(=O)OR^{24a}, -OR²⁴, -OC(=O)N(R²⁴)₂, -NR²⁵C(=O)R²⁴, -NR²⁵C(=O)OR^{24a}, -NR²⁵C(=O)N(R²⁴)₂, -NR²⁵SO₂N(R²⁴)₂, -NR²⁵SO₂R^{24a}, -SO₃H, -SO₂R^{24a}, -S(=O)R^{24a}, -SO₂N(R²⁴)₂, -N(R²⁴)₂, -NHC(=S)NHR²⁴, =NOR¹⁸, -C(=O)NHN(R¹⁸)R^{18a}, -OCH₂CO₂H y 2-(1-morfolino)etoxi; y

30 R²⁴, R^{24a} y R²⁵ se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: un enlace a L_n, H y alquilo C₁-C₆; y

(33) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 28-32 en donde

35 d es 1,
C_h es



50 A¹ es un enlace a L_n;

A², A⁴ y A⁶ son cada uno N;

A³, A⁵, A⁷ y A⁸ son cada uno OH;

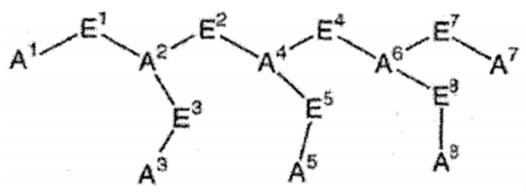
55 E¹, E², y E⁴ son C₂ alquilo;

E³, E⁵, E⁷ y E⁸ son C₂ alquilo sustituido con 0-1 R²³;

R²³ es = O;

60 (34) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 28-33 en donde
C_h es

65



en donde:

A5 es un enlace a Ln;

A¹, A³, A⁷ y A⁸ son cada uno OH;

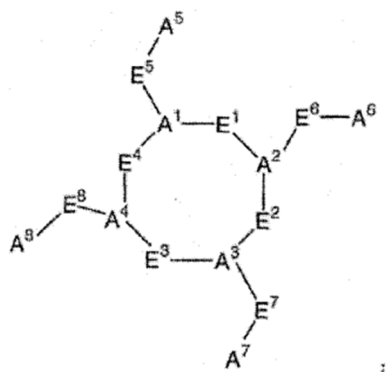
A², A⁴ y A⁶ son cada uno NH;

E¹, E³, E⁵, E⁷ y E⁸ son C₂ alquilo sustituido con 0-1 R²³;

E² y E⁴ son C₂ alquilo;

R²³ es = O.

(35) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 28-34 es en el que C_h es



A¹, A², A³ y A⁴ son cada uno N;

A⁵, A⁶ y A⁸ son cada uno OH;

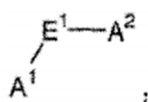
A⁷ es un enlace a Ln;

E¹, E², E³, E⁴ son cada uno independientemente, C₂ alquilo; y

E⁵, E⁶, E⁷, E⁸ son cada uno independientemente, C₂ alquilo sustituido con 0-1 R²³;

R²³ es = O;

(36) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 28-35 en donde C_h es



A¹ es NR²⁶;

R²⁶ es un enlace coordinado con un metal; o un grupo protector de hidrazina;

E¹ es un enlace;

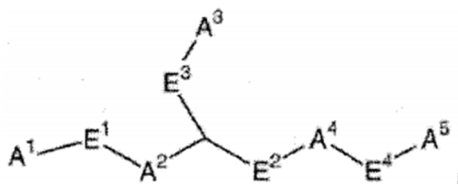
A² es NHR¹⁹;

R^{19} es un heterociclo sustituido con R^{23} , seleccionándose el heterociclo entre piridina y pirimidina;

R^{23} se selecciona de un enlace a L_n , $C(=O)NHR^{24}$ y $C(=O)R^{24}$; y

R^{24} es un enlace a L_n .

(37) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 28-36 en donde



en donde:

A^1 y A^5 son cada uno $-S(Pg)$;

Pg es un grupo protector de tiol;

E^1 y E^6 son C_2 alquilo sustituido con 0-1 R^{23} ;

R^{23} es $=O$;

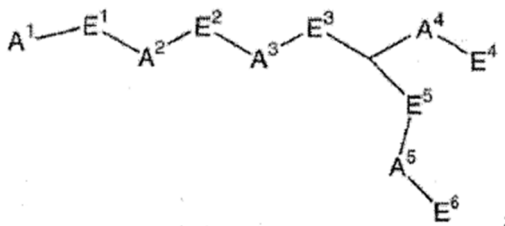
A^2 y A^4 son cada uno $-NH$;

E^2 es CH_2 ;

E^3 es $C1-3$ alquilo sustituido con 0-1 R^{23} ;

A^3 es un enlace a L_n .

(38) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 28-37 en donde



en donde:

A^1 es un enlace a L_n ;

E^1 es $C1$ alquilo sustituido con R^{23} ;

A^2 es NH ;

E^2 es $C2$ alquilo sustituido con 0-1 R^{23} ;

A^3 es $-O-P(O)(R^{21})-O$;

E^3 es $C1$ alquilo;

A^4 y A^5 son cada uno $-O-$;

E^4 y E^6 son cada uno independientemente C_{1-16} alquilo sustituido con 0-1 R^{23} ;

E^5 es $C1$ alquilo;

A^5 es $-O-$;

R^{21} es $-OH$; y

R^{23} es $=O$.

(39) Un compuesto según la realización 28 en el que

W^1 es $C(=O)NR^{15}$;

h es 1;

g es 3;

R^{13} y R^{14} son independientemente H ;

x es 1;

k es 0;

g' es 0;

5 h' es 1;

W² es NH; y

x' es 1.

10

(40) Un compuesto de acuerdo con las realizaciones 28 en el que

x es 0;

k es 1;

15

Z es arilo sustituido con 0-3 R¹⁶;

g' es 1;

W² es NH;

R^{13a} y R^{14a} son independientemente H;

h' es 1; y

20

x' es 1.

(41) Un compuesto de acuerdo con formas de realización 28 en el que

W¹ es C(=O)NR¹⁵;

25

h es 1;

g es 2;

R¹³ y R¹⁴ son independientemente H;

x es 1;

k es 0;

30

g' es 1;

R^{13a} y R^{14a} son independientemente H; o C1-5 alquilo sustituido con 0-3 R¹⁶;

R¹⁶ es SO₃H;

W² es NHC(=O) o NH;

h' es 1; y

35

x' es 2.

(42) Un compuesto de acuerdo con la realización, 28 en donde

W¹ es C(=O)NH;

40

h es 1;

g es 3;

R¹³ y R¹⁴ son independientemente H;

k es 0;

g' es 0; x es 1;

45

W² es -NH(C=O)- o -(OCH₂CH₂)₇₆₋₈₄-;

h' es 2; y

x' es 1.

(43) Un compuesto de acuerdo con la realización 28 en donde

50

x es 0;

k es 0;

g' es 3;

h' es 1;

55

W² es NH; y

x' es 1.

(44) Un compuesto de acuerdo con la realización 28 en donde

60

x es 0;

Z es arilo sustituido con 0-3 R¹⁶;

k es 1;

g' es 1;

R^{13a} R^{14a} son independientemente H;

65

W² es NHC(=O) o -(OCH₂CH₂)₇₆₋₈₄-; y

x' es 1.

(45) Un compuesto de acuerdo con la realización 28 en el que

W¹ es C=O;
 g es 2;
 R¹³ y R¹⁴ son independientemente H;
 k es 0;
 g' es 0;
 h' es 1;
 W² es NH; y
 x' es 1.

(46) Un compuesto de acuerdo con la realización 1 o 28 seleccionado del grupo que consiste en:

2-[[5-(3-{2-[(6-Hidroxycarbamoil-7-isobutil-8-oxo-2-oxa-9-aza-biciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trieno-10-carbonil)-amino]-acetilamino}-propilcarbamoil)-piridin-2-il]-hidrazonometil]-ácido bencenosulfónico;

2-[[5-(4-{[(6-Hidroxycarbamoil-7-isobutil-8-oxo-2-oxa-9-aza-biciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trieno-10-carbonil)-amino]-metil}-bencilcarbamoil)-piridin-2-il]-hidrazonometil]-ácido bencenosulfónico;

2-[7-({N-[3-(2-{[7-(N-hidroxycarbamoil)(3S, 6R, 7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]carbonilamino)acetilamino)propil]carbamoil}metil)-1,4,7,10-tetraaza-4,10-bis(carboximetil)ciclododecil]ácido acético;

2-[7-({N-[4-({[7-(N-hidroxycarbamoil)(3S, 6R, 7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]-carbonilamino)metil]fenil}metil]carbamoil}metil)-1,4,7,10-tetraaza-4,10-bis(carboximetil)ciclododecil]ácido acético;

2-[7-({N-[1-{N-[3-(2-{[7-(N-hidroxycarbamoil)(3S, 6R, 7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]carbonilamino)acetilamino)propil]carbamoil}-2-sulfoetil]carbamoil}metil)-1,4,7,10-tetraaza-4,10-bis(carboximetil)ciclododecil]ácido acético;

2-[7-({N-[1-{N-[4-({[7-(N-hidroxycarbamoil)(3S, 6R, 7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]-carbonilamino)metil]fenil}metil]carbamoil)-2-sulfoetil]carbamoil}metil)-1,4,7,10-tetraaza-4,10-bis(carboximetil)ciclododecil]ácido acético;

2-({2-[(N-(3-{2-{[7-(N-hidroxycarbamoil)(3S, 6R, 7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]carbonilamino)acetilamino)propil]carbamoil}metil)(carboximetilhidro)amino)etil}{2-[bis(carboximetil)amino]etil}amino]ácido acético;

2-({2-[(N-(4-({[7-(N-hidroxycarbamoil)(3S, 6R, 7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]-carbonilamino)metil]fenil}metil]carbamoil}metil)(carboximetil)amino)etil}{2-[bis(carboximetil)amino]etil}amino]ácido acético;

N-[3-(2-{[7-(N-hidroxycarbamoil)(3S, 6R, 7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]carbonilamino)acetilamino)propil]-4,5-bis[2-(etoxietiltio)acetilamino]pentanamida;

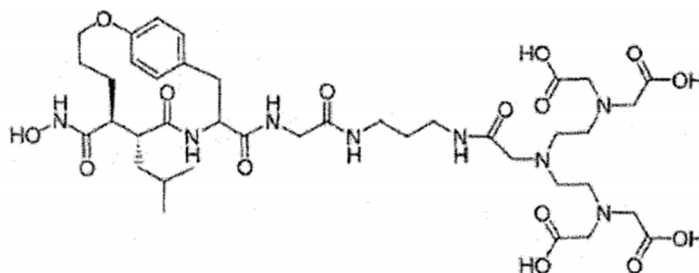
N-[[4-({[7-(N-hidroxycarbamoil)(3S, 6R, 7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]carbonilamino)metil]-fenil]metil]-4,5-bis[2-(etoxietiltio)acetilamino]-pentanamida;

1-(1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamino)-α,ω-dicarbonilPEG₃₄₀₀-2-[[7-(N-hidroxycarbamoil)(3S, 6R, 7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]carbonilamino]-N-(3-aminopropil)acetamida;

1-(1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamino)-α,ω-dicarbonilPEG₃₄₀₀-[7-(N-hidroxycarbamoil)(3S, 6R, 7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]-N-[[4-(aminometil]fenil]metil]conjugado de carboxamida;

2-[2-({5-[N-(5-(N-hidroxycarbamoil)(5R)-5-{3-[4-(3,4-dimetoxifenoxi)fenil]-3-metil-2-oxopirrolidinil]pentil]carbamoil}(2-piridil)amino)(1Z)-2-azavinil]ácido bencenosulfónico;

2-(2-[[5-(N-[3-[3-(N-hidroxycarbamoil)(4S)-4-({4-[(4-metilfenil)metoxi]piperidil]carbonil)piperidil]-3-oxopropil]carbamoil}(2-piridil)amino)(1Z)-2-azavinil]ácido bencenosulfónico; y



(47) En algunas realizaciones, un radiofármaco que comprende un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-46 y un radioisótopo citotóxico que forma un complejo con el quelante.

(48) En algunas realizaciones, un radiofármaco que comprende un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-47 y un radioisótopo citotóxico que forma un complejo con el quelante.

(49) En algunas realizaciones, un radiofármaco que comprende un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-47 y un radioisótopo citotóxico.

(50) En algunas realizaciones, un radiofármaco según la realización 20 seleccionado del grupo que consiste en: 2-[[5-(3-{2-[(6-Hidroxycarbamoil-7-isobutil-8-oxo-2-oxa-9-aza-biciclo[10.-2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trieno-10-carbonil)-amino]-acetilamino}-prop-1-carbamoil)-piridin-2-il]-hidrazonometil]-ácido bencenosulfónico; y 2-[[5-(4-[(6-hidroxycarbamoil-7-isobutil-8-oxo-2-oxa-9-aza-biciclo[10,2.-2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trieno-10-carbonil)-amino]-metil)-bencilcarbamoil)-piridin-2-il]-hidrazonometil]-ácido bencenosulfónico; en donde el radioisótopo citotóxico es ^{99m}Tc .

(51) En algunas realizaciones, un radiofármaco según la realización 47 en el que el radioisótopo citotóxico se selecciona del grupo que consiste en emisores de partículas beta, emisores de partículas alfa y emisores de electrones Auger.

(52) En algunas realizaciones, un radiofármaco según la realización 47 en el que el radioisótopo citotóxico se selecciona del grupo que consiste en: ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{149}Pm , ^{90}Y , ^{212}Bi , ^{103}Pd , ^{109}Pd , ^{159}Gd , ^{140}La , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{169}Yb , .sup. ^{175}Yb , ^{165}Dy , ^{166}Dy , ^{67}Cu , ^{105}Rh , ^{111}Ag y ^{192}Ir .

(53) En algunas realizaciones, un radiofármaco según la realización 47 en el que el radioisótopo citotóxico se selecciona del grupo que consiste en: ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{149}Pm , ^{90}Y , ^{212}Bi , ^{103}Pd , y ^{106}Rh .

(54) En algunas realizaciones, un radiofármaco según la realización 47 en el que el radioisótopo citotóxico se selecciona del grupo que consiste en: ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{117}Lu , ^{149}Pm , ^{90}Y y ^{212}Bi .

(55) En algunas realizaciones, una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-54, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

b. Segundo conjunto no limitantes de realizaciones de los agentes formadores de imágenes de divulgación o precursores de los mismos

[0078] Esta sección proporciona realizaciones no limitantes de la descripción de los compuestos que pueden funcionar como agentes formadores de imágenes y/o precursores de agentes formadores de imágenes (también denominados en este documento como agente diagnóstico). En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto, en el que los compuestos pueden estar asociados con un radioisótopo, formando así un agente de formación de imágenes (o agente de diagnóstico).

(1) En algunas realizaciones, el agente de diagnóstico (o agente de obtención de imágenes) es de la realización 1 de este segundo conjunto no limitante de realizaciones, en el que el agente de diagnóstico (o agente de obtención de imágenes) comprende:

- i) 1-10 restos de direccionamiento;
- ii) un quelante; y
- iii) 0-1 grupos de enlace entre el resto de direccionamiento y el quelante;

en donde el resto de direccionamiento es un inhibidor de metaloproteinas de matriz; y en el que el quelante es capaz de conjugarse con el metal de diagnóstico.

(2) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la realización 1, en el que el resto de direccionamiento es un inhibidor

de la metaloproteínasa de matriz que tiene una constante K_1 inhibidora de $<1,000$ nM.

(3) Un agente de diagnóstico de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-2, en el que el resto de dirección es una metaloproteínasa de matriz que tiene un constante K_1 inhibidora de <100 nM.

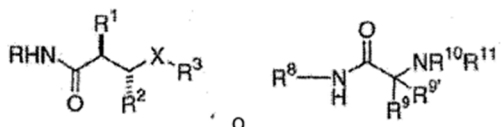
(4) Un agente de diagnóstico de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-3, que comprende 1-5 restos de direccionamiento.

(5) Un agente de diagnóstico de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-4, que comprende un resto dirigido.

(6) Un agente de diagnóstico de cualquiera de las realizaciones 1-5, en donde el resto de direccionamiento es un inhibidor de una o más metaloproteinasas de matriz seleccionadas del grupo que consiste en MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 y MMP-14.

(7) Un agente de diagnóstico de una cualquiera de las realizaciones 1-6, en el que el resto de direccionamiento es un inhibidor de una o más metaloproteinasas de matriz seleccionadas del grupo que consiste en MMP-2, MMP-9 y MMP-14.

(8) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-7 en donde el resto de direccionamiento es un inhibidor de metaloproteínasa de matriz de las fórmulas (Ia) o (Ib):



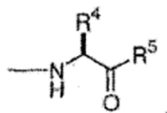
en donde,

R es independientemente OH o $-\text{CH}_3\text{SH}$;

R^1 se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo: H, OH, C_{1-3} alquilo, C_{2-3} alqueno, C_{2-3} alquino, y heterociclo- $-\text{CH}_2-$;

R^2 es independientemente C_{1-20} alquilo;

X es independientemente C=O o SO_2 , siempre que X sea C=O, R^3 sea



y cuando X sea SO_2 , R^3 se selecciona independientemente del grupo: arilo sustituido con 0-2 R^6 y heterociclo sustituido con 0-2 R^6 ;

R^4 se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: C_{1-6} alquilo, fenilo y bencilo;

R^5 es independientemente en cada aparición entre el grupo: $\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alquilo), NH-fenilo, y NH-heterociclo; en donde dichos grupos alquilo, fenilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante;

R^6 es independientemente arilo sustituido con 0-3 R^7 ;

R^7 es independientemente halógeno o metoxi; o alternativamente,

R^1 y R^4 pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula $-(\text{CH}_2)_3\text{O-fenil-CH}_2-$, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; o alternativamente,

R^1 y R^2 pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-}$, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; o

R^1 y R^2 tomados juntos con el átomo de nitrógeno y carbono a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos de C_{5-7} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que

consiste en: un enlace a Ln, un enlace a Ch, y $-C(=O)-NR^{29}R^{30}$;

R^8 es independientemente cada vez que aparece OH o fenilo, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, siempre que cuando R^8 sea fenilo, R^{10} sea $-C(=O)-CR^{12}-NH-CH(CH_3)-COOH$;

R^9 y $R^{9'}$ son independientemente H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, o se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos R^9 y $R^{9'}$ para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5 a 7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO_2 y S, dicho sistema de anillo sustituido con R^6 y opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante;

R^{10} y R^{11} son independientemente H, o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, o son tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO_2 y S, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con 0-3 R^{27} , un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; o alternativamente,

R^9 y R^{10} se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO_2 y S, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; y

R^{12} es independientemente C_{1-20} alquilo;

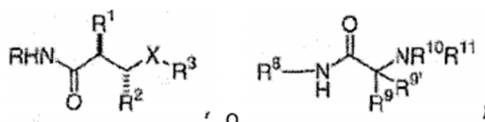
R^{27} es = O, C_{1-4} alquilo, o fenilo sustituido con R^{28} ;

R^{28} es un grupo fenoxi sustituido con 0-2 grupos OCH_3 ;

R^{29} y R^{30} tomados juntos con el átomo de nitrógeno a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos C_{5-7} sustituido con R^{31} ; y

R^{31} es un grupo benciloxi sustituido con C_{1-4} alquilo.

(9) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-8 en donde el resto de direccionamiento es un inhibidor de metaloproteinasas de matriz de las fórmulas (Ia) o (Ib):



en donde,

R es OH;

R^1 se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo: H, OH, C_{1-3} alquilo, C_{2-3} alquenoilo, C_{2-3} alquinilo, y heterociclo- $S-CH_2$;

R^2 es independientemente C_{1-6} alquilo;

X es $C=O$;

R^4 se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: C_{1-6} alquilo, fenilo y bencilo;

R^5 es independientemente en cada aparición entre el grupo: $NH(C_{1-6}$ alquilo), NH -fenilo, y NH -heterociclo; en donde dichos grupos alquilo, fenilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante;

R^6 es independientemente ariloxi sustituido con 0-3 R^7 ;

R^7 es independientemente halógeno o metoxi; o alternativamente,

R^1 y R^4 pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula $-(CH_2)_3-O$ -fenil- CH_2 -, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante;

o alternativamente,

R¹ y R² pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula $-(CH_2)_3-NH-$, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; o

R¹ y R² tomados juntos con el átomo de nitrógeno y carbono a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos C₅₋₇ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un enlace a Ln, un enlace a Ch y $-C(=O)-NR^{29}R^{30}$;

R⁸ es OH;

R⁹ y R^{9'} son independientemente H, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, o se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos R⁹ y R^{9'} para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5 a 7 átomos que contiene 0-1 heteroátomos seleccionados de O, N, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante;

R¹⁰ y R¹¹ son independientemente H, o C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, o se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-1 heteroátomos seleccionados de O, N, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con 0-3 R²⁷, un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; o alternativamente,

R⁹ y R¹⁰ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-1 heteroátomos seleccionados de O, N, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; y

R¹² es independientemente C₁₋₆ alquilo;

R²⁷ es = O, C₁₋₄ alquilo, o fenilo sustituido con R²⁸;

R²⁸ es un grupo fenoxi sustituido con 0-2 grupos OCH₃; R²⁹ y R³⁰ tomados juntos con el átomo de nitrógeno a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de C₅₋₇ átomos sustituido con R³¹; y

R³¹ es un grupo benciloxi sustituido con C₁₋₄ alquilo.

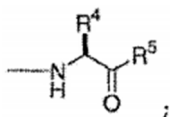
(10) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-9 en donde el resto de direccionamiento es un inhibidor de metaloproteinasas de matriz de las fórmulas (Ia) o (Ib): en donde:

R es -OH;

R² es C₁₋₆ alquilo;

X es C=O;

R³ es



R¹ y R⁴ se toman juntos para formar un grupo puente de fórmula $-(CH_2)_3-O-fenil-CH_2-$;

R⁵ es NH(C₁₋₆ alquilo), sustituido con un enlace al grupo de unión o un enlace al quelante.

(11) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-10, en donde:

R es -OH;

R⁹ es C₁ alquilo sustituido con un enlace a Ln;

R¹⁰ y R¹¹ tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillo saturado de 5 átomos, dicho sistema derecho está sustituido con 0-3 R²⁷;

R²⁷ es = O, C₁₋₄ alquilo, o fenilo sustituido con R²⁸; y

R²⁸ es un grupo fenoxi sustituido con 0-2 grupos OCH₃.

(12) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-11 en donde

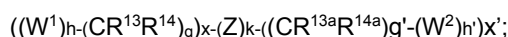
R es -OH;

R¹ y R² tomados juntos con el átomo de nitrógeno y carbono a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos C5-7 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un enlace a Ln, un enlace a CHy -C(=O)-NR²⁹R³⁰;

R²⁹ y R³⁰ tomados juntos con el átomo de nitrógeno a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos C5-7 sustituido con R³¹; y

R³¹ es un grupo benciloxi sustituido con C1-4 alquilo.

(13) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-12 en el que el grupo de enlace tiene la fórmula:



W¹ y W² se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: O, S, NH, NHC(=O), C(=O)NH, NH₁₅C(=O), C(=O)NR¹⁵, C(=O), C(=O)O, OC(=O), NHC(=S)NH, NHC(=O)NH, SO₂, SO₂NH, -(OCH₂CH₂)₇₆₋₈₄, (OCH₂CH₂)_s, (CH₂CH₂O)_{s'}, (OCH₂CH₂CH₂)_{s''}, (CH₂CH₂CH₂O)_t, y (aa)_{t'};

aa es independientemente cada vez que aparece un aminoácido;

Z se selecciona del grupo: arilo sustituido con 0-3 R¹⁶, C₃₋₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-3 R¹⁶, y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con 0-3 R¹⁶;

R¹³, R^{13a}, R¹⁴, R^{14a} y R¹⁵ se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: H, = O, COOH, SO₃H, PO₃ K, C₁-C₅ alquilo sustituido con 0-3 R¹⁶, arilo sustituido con 0-3 R¹⁶, bencilo sustituido con 0-3 R¹⁶ y C₁-C₅ alcoxi sustituido con 0-3 R¹⁶, NHC(=O)R¹⁷, C(=O)NHR¹⁷, NHC(=O)NHR¹⁷, NHR¹⁷, R¹⁷, y un enlace al quelante;

R¹⁶ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: un enlace al quelante, COOR¹⁷, C(=O)NHR¹⁷, NHC(=O)R¹⁷, OH, NHR¹⁷, SO₃H, PO₃H, -OPO₃H₂, -OSO₃H, arilo sustituido con 0-3 R¹⁷, C1-5 alquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, C₁₋₅ alcoxi sustituido con 0-1 R¹⁸, y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con 0-3 R¹⁷;

R¹⁷ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: H, alquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, arilo sustituido con 0-1 R¹⁸, un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con 0-1 R¹⁸, C₃₋₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, polialquilenglicol sustituido con 0-1 R¹⁸, carbohidrato sustituido con 0-1 R¹⁸, ciclodextrina sustituida con 0-1 R¹⁸, aminoácido sustituido con 0-1 R¹⁸, policarboxialquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, poliazaalquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, péptido sustituido con 0-1 R¹⁸, en el que el péptido está compuesto por 2-10 aminoácidos, 3,6-O-disulfo-B-D-galactopiranosilo, bis(fosfonometil)glicina y un enlace al quelante;

R¹⁸ es un enlace al quelante;

k se selecciona de 0, 1 y 2;

h se selecciona de 0, 1 y 2;

h' se selecciona de 0, 1 y 2;

g se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

g' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

s se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

s' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

s'' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

t se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

t' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

x se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; y

x' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

(14) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-13 en donde

W¹ y W² se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: O, NH, NHC(=O), C(=O)HH, NR¹⁵C(=O), C(=O)NR¹⁵, C(=O), C(=O)O, OC(=O), NHC(=S)NH, NHC(=O)NH, SO₂, -(CH₂CH₂O)₇₆₋₈₄, (OCH₂CH₂)_s, (CH₂CH₂O)_{s'}, (OCH₂CH₂CH₂)_{s''}, (CH₂CH₂CH₂O)_t y (aa)_{t'};

aa es independientemente cada vez que aparece un aminoácido;

Z se selecciona del grupo: arilo sustituido con 0-1 R¹⁶, C₃₋₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-1 R¹⁶ y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, y O y sustituido con 0-1 R¹⁶;

R¹³, R^{13a}, R¹⁴, R^{14a} y R¹⁵ se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: H, = O, COOH, SO₃H, C₁-C₅ alquilo sustituido con 0-1 R¹⁶, arilo sustituido con 0-1 R¹⁶, bencilo sustituido con 0-1 R¹⁶ y C₁-C₅ alcoxi sustituido con 0-1 R¹⁶, NHC(=O)R¹⁷, C(=O)NHR¹⁷, NRC(=O)NHR¹⁷, NHR¹⁷, R¹⁷, y un enlace al quelante;

k es 0 o 1;

s se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

s' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
s'' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; y
t se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5.

5 (15) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la realización 13 en donde:

W¹ es C(=O)NR¹⁵;
h es 1;
g es 3;
10 R¹³ y R¹⁴ son independientemente H;
x es 1;
k es 0;
g' es 0;
h' es 1;
15 W² es NH; y
x' es 1.

(16) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la realización 13 en donde

20 x es 0;
k es 1;
Z es arilo sustituido con 0-3 R¹⁶;
g' es 1;
W² es NH;
25 R^{13a} y R^{14a} son independientemente H;
h' es 1; y
x' es 1.

(17) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la realización 13 en donde

30 W¹ es C(=O)NR¹⁵;
h es 1;
g es 2;
R¹³ y R¹⁴ son independientemente H;
35 x es 1;
k es 0;
g' es 1;
R^{13a} y R^{14a} son independientemente H; o
C1-5 alquilo sustituido con 0-3 R¹⁶;
40 R¹⁶ es SO₃H;
W² es NHC(=O) o NH;
h' es 1; y
x' es 2.

45 (18). Un agente de diagnóstico de acuerdo con la realización 13 en donde

W¹ es C(=O)NH;
h es 1;
g es 3;
50 R¹³ y R¹⁴ son independientemente H;
k es 0;
g' es 0;
x es 1;
W² es -NH(C=O)- o -(OCH₂CH₂)₇₆₋₈₄-;
55 h' es 2; y
x' es 1.

(19) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la realización 13 en donde

60 x es 0;
k es 0;
g' es 3;
h' es 1;
W² es NH; y
65 x' es 1.

(20) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la realización 13 en donde

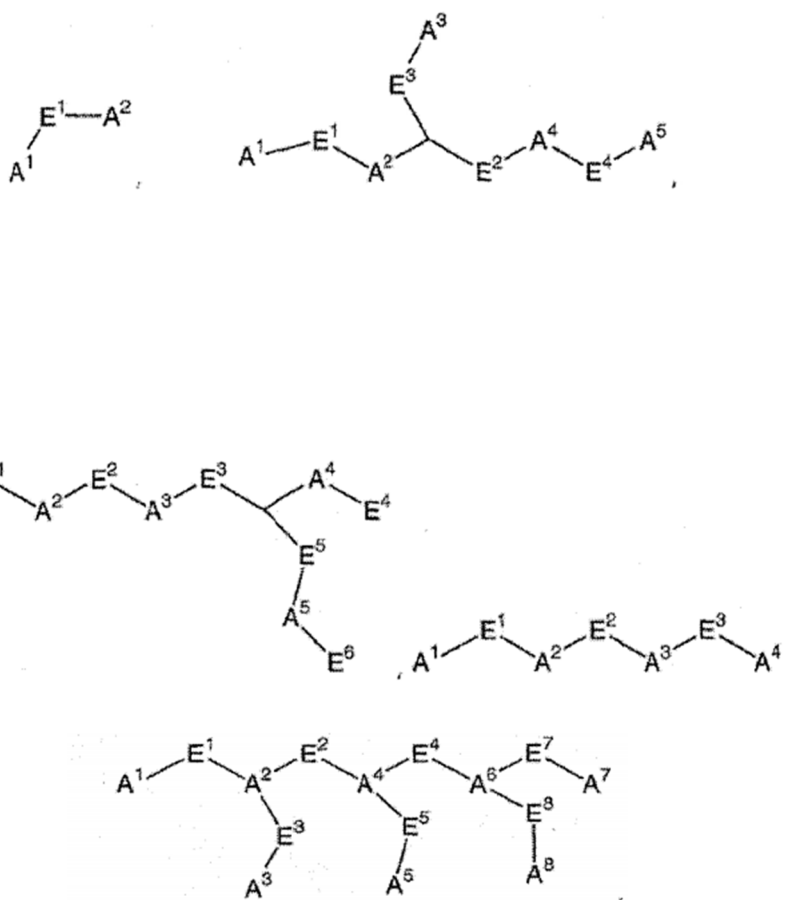
x es 0;
Z es arilo sustituido con 0-3 R¹⁶;
k es 1;
g' es 1;
R^{13a} R^{14a} son independientemente H;
W² es NHC(=O) o -(OCH₂CH₂)₇₆₋₈₄-; y
x' es 1.

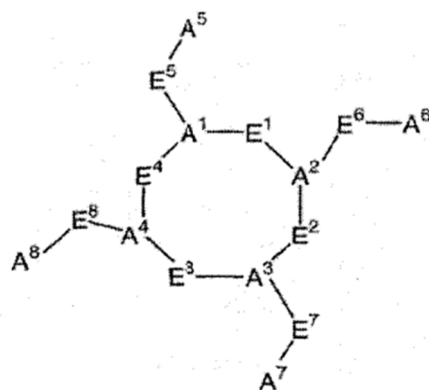
(21) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la realización 13 en el que

W¹ es C=O;
g es 2;
R¹³ y R¹⁴ son independientemente H;
k es 0;
g' es 0;
h' es 1;
W² es NH; y
x' es 1.

(22) Un compuesto de acuerdo con la realización 1 en donde el grupo de enlace está ausente,

(23) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-22 en donde el quelante es una unidad de unión de metal que tiene una fórmula seleccionada del grupo:





y A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷ y A⁸ se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: N, NR²⁶, NR¹⁹, NR¹⁹R²⁰, S, SH, -S(Pg), O, OH, PR¹⁹, PR¹⁹R²⁰, -O-P(O)(R²¹)-O-, P(O)R²¹R²², un enlace al resto de direccionamiento y un enlace al grupo de enlace;

Pg es un grupo protector de tiol;

E¹, E², E³, E⁴, E⁵, E⁶, E⁷ y E⁸ son independientemente un enlace, CH o un grupo espaciador seleccionado independientemente en cada aparición del grupo: C₁-C₁₆ alquilo sustituido con 0-3 R²³, arilo sustituido con 0-3 R²³, C₃₋₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-3 R²³, heterociclo-C₁₋₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, en el que el heterociclo del grupo es un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, C₁₋₁₀ alquil-C₆₋₁₀ sustituido con arilo con 0-3 R²³, y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con 0-3 R²³;

R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo: un enlace al grupo de enlace, un enlace al resto de direccionamiento, hidrógeno, C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, arilo sustituido con 0-3 R²³, cicloalquilo C₁₋₁₀ sustituido con 0-3 R²³, heterociclo-C₁₋₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, en el que el grupo heterociclo es un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, C₁₋₁₀ alquil-C₆₋₁₀ arilo sustituido con 0-3 R²³, un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con 0-3 R²³ y un electrón, siempre que uno de R¹⁹ o R²⁰ sea un electrón, entonces el otro sea también un electrón;

R²¹ y R²² se seleccionan cada uno independientemente del grupo: un enlace al grupo de enlace, un enlace al resto de direccionamiento, -OH, C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, arilo sustituido con 0-3 R²³, C₃₋₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-3 R²³, heterociclo-C₁₋₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, en el que el grupo heterocíclico es un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, C₁₋₁₀ alquilo-C₆₋₁₀ arilo sustituido con 0-3 R²³, y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, y O y sustituido con 0-3 R²³;

R²³ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: un enlace al grupo de enlace, un enlace al resto de direccionamiento, = O, F, Cl, Br, I, -CF₃, -CN, -CO₂R²⁴, -C(=O)R²⁴, -C(=O)N(R²⁴)₂, -CHO, -CH₂OR²⁴, -OC(=O)R²⁴, -OC(=O)OR^{24a}, -OR²⁴, -OC(=O)N(R²⁴)₂, -NR²⁵C(=O)R²⁴, -NR²⁵C(=O)OR^{24a}, -NR²⁵C(=O)N(R²⁴)₂, -NR²⁵SO₂N(R²⁴)₂, -NR²⁵SO₂R^{24a}, -SO₃H, -SO₂R^{24a}, -SR²⁴, -S(=O)R^{24a}, -SO₂N(R²⁴)₂, -N(R²⁴)₂, -NHC(=S)NHR²⁴, =NOR²⁴, NO₂, -C(=O)NHR²⁴, -C(=O)NHN(R²⁴)R^{24a}, -OCH₂CO₂H, 2-(1-morfolino)etoxi, C₁-C₅ alquilo, C₂-C₄ alqueno, C₃-C₆ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilmetil, C₂-C₆ alcoialquilo, arilo sustituido con 0-2 R²⁴, y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O; y

en el que al menos uno de A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷, A⁸ o R²³ es un enlace al grupo de enlace o resto de direccionamiento;

R²⁴, R^{24a}, y R²⁵ se seleccionan independientemente en cada aparición entre el grupo: un enlace para el grupo de enlace, un enlace con el resto de direccionamiento, H, C₁-C₆ alquilo, fenilo, bencilo, C₁-C₆ alcoxi, haluro, nitro, ciano y trifluorometilo; y R²⁶ es un enlace coordinado con un metal o un grupo protector de hidrazina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(24) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-23 en donde:

A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷ y A⁸ se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: NP¹⁹, NR¹⁹R²⁰,

S, SH, OH, un enlace al resto de direccionamiento y un enlace al grupo de enlace;

E^1 , E^2 , E^3 , E^4 , E^5 , E^6 , E^7 y E^8 son independientemente un enlace, CH o un grupo espaciador seleccionado independientemente en cada aparición del grupo; C_1 - C_{10} alquilo sustituido con 0-3 R^{23} , arilo sustituido con 0-3 R^{23} , C_{3-10} cicloalquilo sustituido con 0-3 R^{23} y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, y O y sustituido con 0-3 R^{23} ,

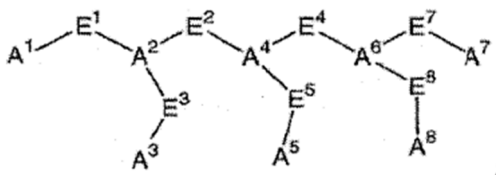
en donde al menos uno de A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , A^7 , A^8 y R^{23} es un enlace al grupo de enlace o al resto de direccionamiento;

R^{19} y R^{20} se seleccionan cada uno independientemente del grupo: un enlace al resto de direccionamiento, un enlace al grupo de enlace, hidrógeno, C_1 - C_{10} alquilo sustituido con 0-3 R^{23} , arilo sustituido con 0-3 R^{23} , un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con 0-3 R^{23} , y un electrón, siempre que uno de R^{19} o R^{20} sea un electrón, entonces el otro también es un electrón;

R^{23} se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: un enlace al resto de direccionamiento, un enlace al grupo de enlace, = O, F, Cl, Br, I, -CF₃, -CN, -CO₂ R^{24} , -C(=O) R^{24} , -C(=O)N(R^{24})₂, -CH₂OR²⁴, -OC(=O) R^{24} , -OC(=O)OR^{24a}, -OR²⁴, -OC(=O)N(R^{24})₂, -NR²⁵C(=O) R^{24} , -NR²⁵C(=O)OR^{24a}, -NR²⁵C(=O)N(R^{24})₂, -NR²⁵SO₂N(R^{24})₂, -NR²⁵SO₂ R^{24a} , -SO₃H, -SO₂ R^{24a} , -S(=O) R^{24a} , -SO₂N(R^{24})₂, -N(R^{24})₂, -NHC(=S)NHR²⁴, =NOR¹⁸, -C(=O)NHN¹⁸ R^{18a} , -OCH₂CO₂H, y 2-(1-morfolino)etoxi; y

R^{24} , R^{24a} y R^{25} se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: un enlace al grupo de enlace, H y alquilo C_1 - C_6 .

(25) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-24 en donde el quelante es de la fórmula:



A^1 es un enlace al grupo de enlace;

A^2 , A^4 y A^6 son cada uno N;

A^3 , A^5 , A^7 y A^8 son cada uno OH;

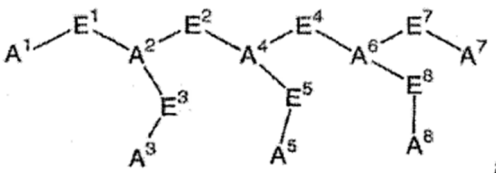
E^1 , E^2 , E^4 y son C_2 alquilo;

E^3 , E^5 , E^7 y E^8 son C_2 alquilo sustituido con 0-1 R^{23} ;

R^{23} es =O.

(26) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-25 en donde el quelante es de la fórmula:

C_h es



en donde:

A^5 es un enlace a Ln ;

A^1 , A^3 , A^7 y A^8 son cada uno OH;

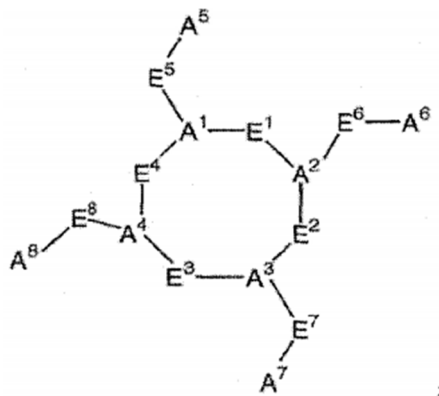
A^2 , A^4 y A^6 son cada uno NH;

E^1, E^3, E^5, E^7 y E^8 son C_2 alquilo sustituido con 0-1 R^{23} ;

E^2 y E^4 son C_2 alquilo;

R^{23} es =O.

(27) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-26 en donde el quelante es de la fórmula:



A^1, A^2, A^3 y A^4 son cada uno N;

A^5, A^6 y A^8 son cada uno OH;

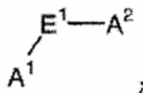
A^7 es un enlace a L_n ;

E^1, E^2, E^3, E^4 son cada uno independientemente C_2 alquilo; y

E^5, E^6, E^7, E^8 son cada uno independientemente C_2 alquilo sustituido con 0-1 R^{23} ;

R^{23} es =O.

(28) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-27 en el que el quelante es de la fórmula:



A^1 es NR^{26} ;

R^{26} es un enlace coordinado con un metal o un grupo protector de hidrazina;

E^1 es un enlace;

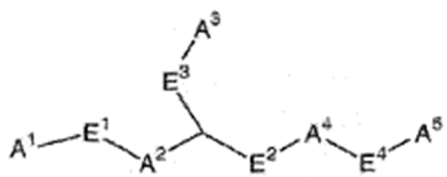
A^2 es NHR^{19} ;

R^{19} es un heterociclo sustituido con R^{23} , seleccionándose el heterociclo entre piridina y pirimidina;

R^{23} se selecciona de un enlace al grupo de enlace, $C(=O)NHR^{24}$ y $C(=O)R^{24}$; y

R^{24} es un enlace al grupo de enlace.

(29) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-28 en donde el quelante es de la fórmula



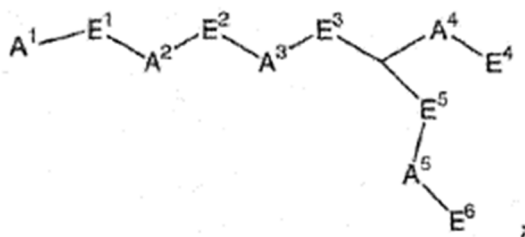
en donde:

A^1 y A^5 son cada uno -S(Pg);

Pg es un grupo protector de tiol;

E¹ y E⁴ son C₂ alquilo sustituido con 0-1 R²³;
 R²³ es = O;
 A² y A⁴ son cada uno -NH;
 E² es CH₂;
 E³ es C₁₋₃ alquilo sustituido con 0-1 R²³;
 A³ es un enlace a Ln.

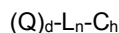
(30) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-29 en donde el quelante es de la fórmula:



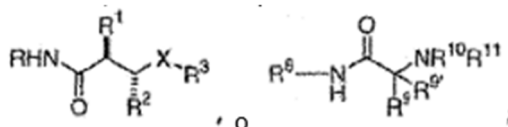
en donde:

A¹ es un enlace a Ln;
 E¹ es C₁ alquilo sustituido con R²³;
 A² es NH;
 E² es C₂ alquilo sustituido con 0-1R²³;
 A³ es -O-P(O)R²¹-O-;
 E³ es C₁ alquilo;
 A⁴ y A⁵ son cada uno -O-;
 E⁴ y E⁶ son cada uno independientemente C₁₋₁₆ alquilo sustituido con 0-1R²³;
 E⁵ es C₁ alquilo;
 R²¹ es -OH; y
 R²³ es = O.

(31) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la realización 1 que tiene la fórmula:



en donde, Q es un compuesto de las Fórmulas (Ia) o (Ib):



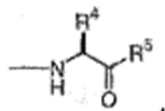
en donde,

R es independientemente OH o -CH₂SH;

R¹ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo: H, OH, C₁₋₃ alquilo, C₂₋₃ alqueno, C₂₋₃ alquino, y heterociclo-S-CH₂-;

R² es independientemente C₁₋₂₀ alquilo;

X es independientemente C=O o SO₂, siempre que X sea C=O, R³ sea



y cuando X sea SO₂, R³ se selecciona independientemente del grupo; arilo sustituido con 0-2 R⁶ y heterociclo sustituido con 0-2 R⁶;

R⁴ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: C₁₋₆ alquilo, fenilo y bencilo;

R⁵ es independientemente en cada aparición del grupo; NH(C₁₋₆ alquilo), NH-fenilo, y NH-heterociclo; en

donde dichos grupos alquilo, fenilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con un enlace a L_n ;

R^6 es independientemente ariloxi sustituido con 0-3 R^7 ;

5 R^7 es independientemente halógeno o metoxi;
o alternativamente,

10 R^1 y R^4 pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula $-(CH_2)_3-O-fenil-CH_2-$, opcionalmente sustituido con un enlace a L_n ;
o alternativamente,

R^1 y R^2 pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula $-(CH_2)_3-NH-$, opcionalmente sustituido con un enlace a L_n ; o

15 R^1 y R^2 tomados juntos con el átomo de nitrógeno y carbono a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos de C₅₋₇ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un enlace a L_n , un enlace a Ch, y $-C(=O)-NR^{29}R^{30}$;

20 R^8 es independientemente cada vez que aparece OH o fenilo, opcionalmente sustituido con un enlace a L_n , siempre que R^8 sea fenilo, R^{10} sea $-C(=O)-CR^{12}-NH-CH(CH_3)-COOH$;

25 R^9 y $R^{9'}$ son independientemente H, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con un enlace a L_n o se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, dicho sistema de anillo sustituido con R^6 y opcionalmente sustituido con un enlace a L_n ;

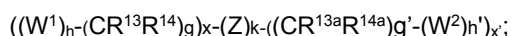
30 R^{10} y R^{11} son independientemente H, o C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con un enlace a L_n , o se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con 0-3 R^{27} o un enlace a L_n ;
o alternativamente,

35 R^9 y R^{10} se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, estando dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido con un enlace a L_n ;

R^{12} es independientemente C₁₋₂₀ alquilo;

40 d se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

L_n es un grupo de enlace que tiene la fórmula:



45 W^1 y W^2 se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: O, S, NH, NHC(=O), C(=O)NH, NR¹⁵C(=O), C(=O)NR¹⁵, C(=O), C(=C)O, OC(=O), NBC(=S)MH, NHC(=O)NH, SO₂, SO₂NH, $-(OCH_2CH_2)_{76-84}$, $(OCH_2CH_2)_s$, $(CH_2CH_2O)_s^1$, $(OCH_2CH_2CH_2)_s^1$, $(CH_2CH_2CH_2O)_t$, y $(aa)_t^1$;

50 aa es independientemente cada vez que aparece un aminoácido;

55 Z se selecciona del grupo: arilo sustituido con 0-3 R^{16} , C₃₋₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-3 R^{16} , y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con 0-3 R^{16} ;

60 R^{13} , R^{13a} , R^{14} , R^{14a} y R^{15} se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: H, = O, COOH, SO₃H, PO₃H, C_{1-C5} alquilo sustituido con 0-3 R^{16} , arilo sustituido con 0-3 R^{16} , bencilo sustituido con 0-3 R^{16} y C_{1-C5} alcoxi sustituido con 0-3 R^{16} , NHC(=O) R^{17} , C(=O)NHR¹⁷, NHC(=O)NHR¹⁷, NHR¹⁷, R^{17} , y un enlace a Ch;

65 R^{16} es independiente seleccionado cuidadosamente en cada aparición del grupo: un enlace a C_n , COCR¹⁷, C(=O)NHR¹⁷, NHC(=O) R^{17} , OH, NHR¹⁷, SO₃H, PO₃H, $-OPO_3H_2$, $-OSO_3H$, arilo sustituido con 0-3 R^{17} , C₁₋₅ alquilo sustituido con 0-1 R^{18} , C₁₋₅ alcoxi sustituido con 0-1 R^{18} , y un heterocíclico de 5-10 miembros sistema de anillo que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con 0-3 R^{17} ;

R^{17} se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: H, alquilo sustituido con 0-1 R^{18} , arilo sustituido con 0-1 R^{18} , un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituido con 0-1 R^{18} , C₃₋₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-1

R¹⁸, polialquilenglicol sustituido con 0-1 R¹⁸, carbohidrato sustituido con 0-1 R¹⁸, ciclodextrina sustituida con 0-1 R¹⁸, aminoácido sustituido con 0-1 R¹⁸, policarboxialquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, poliazaalquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, péptido sustituido con 0-1 R¹⁸, donde el péptido está compuesto de 2-10 aminoácidos, bis glicina 3,6-O-disulfo-B-D-galactopiranosil, (fosfonometil), y un enlace a C_h;

R¹⁸ es un enlace a C_h;

k se selecciona de 0, 1 y 2;

h se selecciona de 0, 1 y 2;

h' se selecciona de 0, 1 y 2;

g se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

g' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

s se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

s' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

s'' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

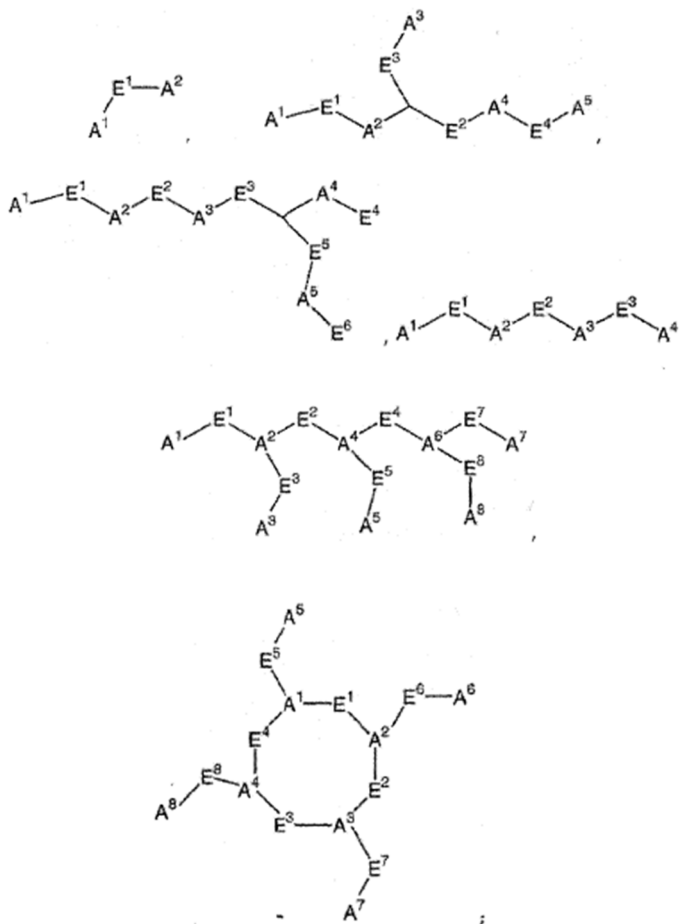
t se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

t' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

x se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

x' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

C_h es una unidad de unión metálica que tiene una fórmula seleccionada del grupo:



A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷ y A⁸ se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: N, NR²⁶, NR¹⁹, NR¹⁹R²⁰, S, SH, -S(Pg), O, OH, PR¹⁹, PR¹⁹R²⁰, -O-P(O) (R²¹)-O-, P(O)R²¹R²², un enlace al resto de direccionamiento y un enlace al grupo de enlace;

5 Pg es un grupo protector de tiol;

10 E¹, E², E³, E⁴, E⁵, E⁶, E⁷ y E⁸ son independientemente un enlace, CH o un grupo espaciador seleccionado independientemente en cada aparición del grupo: C₁-C₁₆ alquilo sustituido con 0-3 R²³, arilo sustituido con 0-3 R²³, C₃₋₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-3 R²³, heterociclo-C₁₋₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, en el que el grupo heterociclo es un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, C₁₋₁₀ alquilo-C₆₋₁₀ arilo sustituido con 0-3 R²³, y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, y O y sustituido con 0-3 R²³;

15 R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo: un enlace al grupo de enlace, un enlace al resto de direccionamiento, hidrógeno, C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, arilo sustituido con 0-3 R²³, cicloalquilo C₁₋₁₀ sustituido con 0-3 R²³, heterociclo-C₁₋₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, en el que el grupo heterociclo es un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, C₁₋₁₀ alquil-C₆₋₁₀ arilo sustituido con 0-3 R²³, un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con 0-3 R²³ y un electrón, siempre que uno de R¹⁹ o R²⁰ sea un electrón, entonces el otro sea también un electrón;

25 R²¹ y R²² se seleccionan cada uno independientemente del grupo: un enlace al grupo de enlace, un enlace al resto de direccionamiento, -OH, C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, C₁-C₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, arilo sustituido con 0-3 R²³, C₃₋₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-3 R²³, heterociclo-C₁₋₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, en el que el grupo heterociclo es un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₁₀ alquilo sustituido con 0-3 R²³, C₁₋₁₀ alquil-C₆₋₁₀ arilo sustituido con 0-3 R²³, y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O y sustituido con 0-3 R²³;

30 R²³ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: un enlace al grupo de enlace, un enlace al resto de direccionamiento, = O, F, Cl, Br, I, -CF₃, -CN, -CO₂R²⁴, -C(=O)R²⁴, -C(=O)N(R²⁴)₂, -CHO, -CH₂OR²⁴, -OC(=O)R²⁴, -OC(=O)OR^{24a}, -OR²⁴, -OC(=O)N(R²⁴)₂, -NR²⁵C(=O)R²⁴, -NR²⁵C(=O)OR^{24a}, -NR²⁵C(=O)N(R²⁴)₂, -NR²⁵SO₂N(R²⁴)₂, -NR²⁵SO₂R^{24a}, -SO₃H, -SO₂R^{24a}, -SR²⁴, -S(=O)R^{24a}, -SO₂N(R²⁴)₂, -N(R²⁴)₂, -NHC(=S)NHR²⁴, =NOR²⁴, NO₂, -C(=O)NHR²⁴, -C(=O)NHN(R²⁴)₂, -OCH₂CO₂H, 2-(1-morfolino)etoxi, C₁-C₅ alquilo, C₂-C₄ alqueno, C₃-C₆ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilmetilo, C₂-C₆ alcoialquilo, arilo sustituido con 0-2 R²⁴, y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O; y

40 en el que al menos uno de A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷, A⁸ o R²³ es un enlace al grupo de enlace o resto de direccionamiento; R²⁴, R^{24a} y R²⁵ se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: un enlace al grupo de enlace, un enlace al resto de direccionamiento, H, C₁-C₆ alquilo, fenilo, bencilo, C₁-C₆ alcoxi, haluro, nitro, ciano y trifluorometilo; y R²⁶ es un enlace coordinado con un metal o un grupo protector de hidrazina;

45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(32) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la Realización 31, en el que:

50 h' es 1;
W² es NH; y
x' es 1.

55 (33) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-, en donde:

60 x es 0;
Z es arilo sustituido con 0-3 R¹⁶;
k es 1;
g' es 1;
R^{13a} R^{14a} son independientemente H;
W² es NHC(=O) o -(OCH₂CH₂)₇₆₋₈₄ -; y
x' es 1.

65 (34) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 31-33, en el que:

W¹ es C=O;
 g es 2;
 R¹³ y R¹⁴ son independientemente H;
 k es 0;
 g' es 0;
 h' es 1;
 W² es NH; y
 x' es 1.

10 (35) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 31-34, en donde:

2-[[5-(3-{2-[(6-Hidroxycarbamoil-7-isobutilo, -8-oxo-2-oxa-9-aza-biciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trieno-10-carbonil)-amino]-acetilamino}-propilcarbamoil)-piridin-2-il] hidrazonometil]ácido bencenosulfónico;

15 2-[[5-(4-{[(6-hidroxycarbamoil-7-isobutil-8-oxo-2-oxa-9-aza-biciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trieno-10-carbonil)-amino]-metil)-bencilcarbamoil)-piridin-2-il]-hidraxonometil]-ácido bencenosulfónico;

20 2-7-({N-[3-(2-{[7-(N-hidroxycarbamoil) (38,6R,7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2-2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]carbonilamino}acetilamino)propil]carbamoil}metil)-1,4,7,10-tetraaza-4,10-bis(carboximetil)ciclododecil]ácido acético;

25 2-{7-[(N-[4-({[7-(N-hidroxycarbamoil) (38,6R,7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]-carbonilamino}metil)fenil]metil]carbamoil}metil]-1,4,7,10-tetraaza-4,10-bis(carboximetil)ciclododecil]ácido acético;

2-7-({N-(1-{N-[3-(2-{[7-(N-hidroxycarbamoil)(3S,6R,7S)-4-aza-6-(2-metilpropilo)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]carbonilamino}acetilamino)propil]carbamoil}-2-sulfoetil)carbamoil}metil)-1,4,7,10-tetraaza-4,10-bis(carboximetil)ciclododecil]ácido acético;

30 2-7-({N-(1-{N-[4-({[7-(N-hidroxycarbamoil)(3S,6R,7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1 (1S), 12(16), 13-trien-3-il]-carbonilamino}metil)fenil]metil]carbamoil)-2-sulfoetil]carbamoil}metil)-1,4,7,10-tetraaza-4,10-bis(carboximetil)ciclododecil]ácido acético;

35 2-((2-[(N-[3-(2-{[7-(N-hidroxycarbamoil)(3S,6R,7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]carbonilamino}acetilamino)propil]carbamoil}metil)(carboximetil)amino}etil){2-[bis(carboximetil)amino]etil]amino}ácido acético;

40 2-[(2-[(N-[4-({[7-(N-hidroxycarbamoil)(3S,6R,7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]-carbonilamino}metil)fenil]metil]carbamoil}metil)(carboximetil)amino}etil){2-[bis(carboximetil)amino]etil]amino}ácido acético;

45 N-[3-(2-[(7-(N-hidroxycarbamoil)(3S,6R,7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]carbonilamino}acetilamino)propil)-4,5-bis[2-(etoxietil)acetilamino]pentanamida;

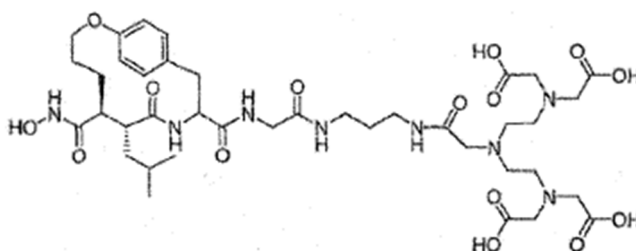
N-{4-({[7-(N-hidroxycarbamoil)(3S,6R,7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]carbenilamino}metil)-fenil]metil]-4,5-bis[2-(etoxietil)acetilamino]-pentanamida;

50 1-(1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamino)- α,ω -dicarbonilPEG₃₄₀₀-2-{[7-(N-hidroxycarbamoil)(3S,6R,7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15) 12(16), 13-trien-3-il]carbonilamino}-N-(3-aminopropil)acetamida;

55 1-(1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamino)- α,ω -dicarbonilPEG₃₄₀₀-[7-(N-hidroxycarbamoil)(3S,6R,7S)-4-aza-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trien-3-il]-N-{4-(aminometil)fenil]metil}conjugado de carboxamida;

2-[2-({5-[N-(5-(N-hidroxycarbamoil)(5R)-5-{3-[4-(3,4-dimetoxifenoxi)fenil]-3-metil-2-oxopirrolidinil]pentil]carbamoil}(2-piridil)amino)(1Z)-2-azavinil]ácido bencenosulfónico;

60 2-(2-[[5-(N-[3-[3-(N-hidroxycarbamoil)(4S)-4-({4-[(4-metilfenil)metoxi]piperidil]carbonil)piperidil]-3-oxopropil]carbamoil) (2-piridil)amino)(1Z)-2-azavinil]ácido bencenosulfónico; y



(36) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 31-35 en el que el metal de diagnóstico se selecciona del grupo que consiste en: un metal paramagnético, un metal ferromagnético, un radioisótopo emisor de rayos gamma o un absorbedor de rayos X.

(37) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 31-36 en el que el metal de diagnóstico es radioisótopo seleccionado del grupo que consiste en ^{99m}Tc , ^{95}Tc , ^{113}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga y ^{68}Ga .

(38) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 31-37 que comprende además un primer ligando auxiliar y un segundo ligando auxiliar capaz de estabilizar el radioisótopo.

(39) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la Realización 37, en el que el radioisótopo es ^{99m}Tc .

(40) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la Realización 37, en donde el radioisótopo es ^{111}In .

(41) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la realización 36 en el que el ion metálico paramagnético se selecciona del grupo que consiste en Gd (III), Dy (III), Fe (III) y Mn (II).

(42) Un agente de diagnóstico según la realización 36 en el que el absorbedor de rayos X es un metal se selecciona del grupo que consiste en: Re, Sm, Ho, Lu, Pm, Y, Bi, Pd, Gd, La, Au, Au, Yb, Dy, Cu, Rh, Ag e Ir.

(43) Una composición de diagnóstico que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-42 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(44) Un kit que comprende un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-42, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(45) Un kit de acuerdo con la Realización 44, en el que el kit comprende además uno o más ligandos auxiliares y un agente reductor. (46) Un kit de acuerdo con la Realización 45, en el que los ligandos auxiliares son tricina y TPPTS.

(47) Un kit de acuerdo con la Incorporación 45, en el que el agente reductor es estaño (II).

(48) Un agente de diagnóstico que comprende un gas ecogénico y un compuesto, en el que el compuesto comprende:

- i) 1-10 restos de direccionamiento;
- ii) un tensioactivo (Sf); y
- iii) grupos de unión 0-1 entre el resto de direccionamiento y el tensioactivo;

en donde el resto de direccionamiento es un inhibidor de metaloproteinasa de matriz; y en el que el tensioactivo es capaz de formar una esfera lipídica o microburbuja llena de gas ecogénico.

(49) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la realización 48, en donde el resto de direccionamiento es un inhibidor de metaloproteinasa de matriz que tiene una K_i constante inhibidora de $<1,000$ nM.

(50) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 48-49, en el que el resto de direccionamiento es un inhibidor de metaloproteinasa de matriz que tiene una K_i constante inhibidora de <100 nM.

(51) Un agente de diagnóstico según la realización 48, que comprende 1-5 restos de direccionamiento.

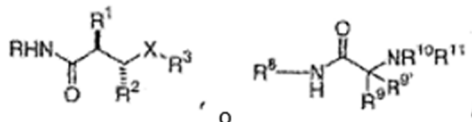
(52) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la realización 48, que comprende un resto dirigido.

(53) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 48-52, en el que el resto de direccionamiento es un inhibidor de una o más metaloproteinasas de matriz seleccionadas del grupo que consiste en MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 y MMP-14.

(54) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 48-53, en el que el resto de direccionamiento es un inhibidor de una o más metaloproteinasas de matriz seleccionadas del grupo que consiste en

MMP-2, MMP-9 y MMP-14.

(55) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la realización 48, en donde el resto de direccionamiento es de las fórmulas (Ia) o (Ib):



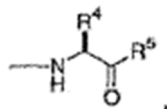
en donde,

R es independientemente OH o -CH₂SH;

R¹ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo: H, OH, C₁₋₃ alquilo, C₂₋₃ alqueno, C₂₋₃ alquino, y heterociclo-S-CH₂;

R² es independientemente C₁₋₂₀ alquilo;

X es independientemente C=O o SO₂, siempre que X sea C=O, R³ sea



y cuando X sea SO₂, R³ se selecciona independientemente del grupo: arilo sustituido con 0-2 R⁶ y heterociclo sustituido con 0-2 R⁶;

R⁴ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: C₁₋₆ alquilo, fenilo y bencilo;

R⁵ es independientemente en cada aparición entre el grupo: KH(C₁₋₆ alquilo), NH-fenilo, y NH-heterociclo; en donde dichos grupos alquilo, fenilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con un enlace al grupo de enlace o un enlace al tensioactivo;

R⁶ es independientemente arilo sustituido con 0-3 R⁷;

R⁷ es independientemente halógeno o metoxi; o alternativamente,

R¹ y R⁴ pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula -(CH₂)₃-O-fenil-CH₂-, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al tensioactivo; o alternativamente,

R¹ y R² pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula -(CH₂)₃-NH-, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de unión o un enlace al tensioactivo; o R¹ y R² tomados juntos con el átomo de nitrógeno y carbono a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos de C₅₋₇ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un enlace a Ln, un enlace a Sf, y -C(=O)-NR²⁹R³⁰;

R⁸ es independientemente cada vez que aparece OH o fenilo, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al tensioactivo, siempre que cuando R⁸ sea fenilo, R¹⁰ sea -C(=O)-CR¹²-NH-CH(CH₃)-COOH;

R⁹ y R^{9'} son independientemente H, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al tensioactivo, o se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos R⁹ y R^{9'} para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5 a 7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, dicho sistema de anillo sustituido con R⁶ y opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al tensioactivo;

R¹⁰ y R¹¹ son independientemente H, o C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al tensioactivo, o se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con 0-3 R²⁷, un enlace al grupo de enlace o un enlace al tensioactivo; o alternativamente,

R⁹ y R¹⁰ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al tensioactivo; y

R¹² es independientemente C₁₋₂₀ alquilo;

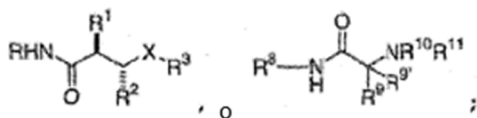
R²⁷ es = O, C1-4 alquilo, o fenilo sustituido con R²⁸;

R²⁸ es un grupo fenoxi sustituido con 0-2 grupos OCH₃;

R²⁹ y R³⁰ tomados juntos con el átomo de nitrógeno a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado con átomos de C5-7 sustituido con R³¹; y

R³¹ es un grupo benciloxi sustituido con C1-4 alquilo.

(56) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la realización 55 en donde el resto dirigido es un inhibidor de metaloproteinasas de matriz de las fórmulas (Ia) o (Ib):



en donde,

R es OH;

R¹ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo: H, OH, C₁₋₃ alquilo, C₂₋₃ alquenilo, C₂₋₃ alquinilo, y heterociclo-S-CH₂-;

R² es independientemente C₁₋₆ alquilo;

X es CO;

R⁴ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: C₁₋₆ alquilo, fenilo y bencilo;

R⁵ es independientemente en cada aparición entre el grupo: NH(C₁₋₆ alquilo), NH-fenilo, y NH-heterociclo; en donde dichos grupos alquilo, fenilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con un enlace al grupo de enlace o un enlace al tensioactivo;

R⁶ es independientemente ariloxi sustituido con 0-3 R⁷;

R⁷ es independientemente halógeno o metoxi; o alternativamente,

R¹ y R⁴ pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula -(CH₂)₃-O-fenil-CH₂-, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al tensioactivo; o alternativamente,

R¹ y R² pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula -(CH₂)₃-NH-, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de unión o un enlace al tensioactivo; o

R¹ y R² tomados juntos con el átomo de nitrógeno y carbono a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos de C5-7 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un enlace a Ln, un enlace a Sf, y -C(=O)-NR²⁹R³⁰;

R⁸ es OH;

R⁹ y R^{9'} son independientemente H, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al tensioactivo, o se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos R⁹ y R^{9'} para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5 a 7 átomos que contiene 0-1 heteroátomos seleccionados de O, N, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al tensioactivo;

R¹⁰ y R¹¹ son independientemente H, o C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al tensioactivo, o se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un

sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-1 heteroátomos seleccionados de o, N, dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido con 0-3 R²⁷, un enlace con el grupo de enlace o un enlace al tensioactivo; o alternativamente,

R⁹ y R¹⁰ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-1 heteroátomos seleccionados de O, N, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al tensioactivo; y

R¹² es independientemente C₁₋₆ alquilo;

R²⁷ es = O, C₁₋₄ alquilo, o fenilo sustituido con R²⁸;

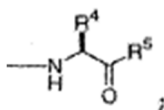
R²⁸ es un grupo fenoxi sustituido con 0-2 grupos OCH₃;

R²⁹ y R³⁰ tomados juntos con el átomo de nitrógeno a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos C₅₋₇ sustituido con R³¹; y

R³¹ es un grupo benciloxi sustituido con C₁₋₄ alquilo.

(57) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 55-57 en donde el resto de direccionamiento es un inhibidor de metaloproteinas de matriz de las fórmulas (Ia) o (Ib): en donde:

R es -OH;
R² es C₁₋₆ alquilo;
X es C=O;
R³ es



R¹ y R⁴ se toman juntos para formar un grupo puente de fórmula -(CH₂)₃-O-fenil-CH₂-;
R⁵ es NH(C₁₋₆ alquilo), sustituido con un enlace al grupo de unión o un enlace al tensioactivo.

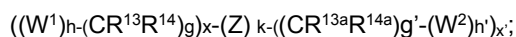
(58) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 55-57 en donde:

R es -OH;
R⁹ es C₁ alquilo sustituido con un enlace a Ln;
R¹⁰ y R¹¹ tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillo saturado de 5 átomos, dicho sistema derecho está sustituido con 0-3 R²⁷;
R²⁷ es = O, C₁₋₄ alquilo, o fenilo sustituido con R²⁸; y
R²⁸ es un grupo fenoxi sustituido con 0-2 grupos OCH₃.

(59) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 55-58 en donde

R es -OH;
R¹ y R² tomados juntos con el átomo de nitrógeno y carbono a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos C₅₋₇ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un enlace a Ln, un enlace a Sf y -C(=O)-NR²⁹R³⁰;
R²⁹ y R³⁰ tomados juntos con el átomo de nitrógeno a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos C₅₋₇ sustituido con R³¹; y R³¹ es un grupo benciloxi sustituido con C₁₋₄ alquilo.

(60) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 48-59 en el que el grupo de enlace tiene la fórmula:



W¹ y W² se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: O, S, NH, NHC(=O), C(=O)NH, NR¹⁵C(=O), C(=O)NR¹⁵, C(=O), C(=O)O, OC(=O), NHC(=S)NH, NHC(=O)NH, SO₂, SO₂NH, -(OCH₂CH₂)₇₆₋₈₄, (OCH₂CH₂)_s, (CH₂CH₂O)_s, (OCH₂CH₂CH₃)_s, (CH₂CH₂CH₂O)_i, y (aa)_t;
aa es independientemente cada vez que aparece un aminoácido;
Z se selecciona del grupo: arilo sustituido con 0-3 R¹⁶, C₃₋₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-3 R¹⁶ y un sistema

de anillo heterocíclico de S-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con 0-3 R¹⁶,

R¹³, R^{13a}, R¹⁴, R^{14a}, y R¹⁵ se seleccionan independientemente en cada aparición entre el grupo: H, = O, COOH, SO₃H, PO₃H, C₁-C₅ alquilo sustituido con 0-3 R¹⁶, arilo sustituido con 0-3 R¹⁶, bencilo sustituido con 0-3 R¹⁶ y C₁-C₅ alcoxi sustituido con 0-3 R¹⁶, NHC(=O)R¹⁷, C(=O)NHR¹⁷, NHC(=O)NHR¹⁷, NHR¹⁷, R¹⁷, y un enlace al tensioactivo;

R¹⁶ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: un enlace al tensioactivo, COOR¹⁷, C(=O)NHR¹⁷, NHC(=O)R¹⁷, OH, NHR¹⁷, SO₃H, PO₃H, -OPO₃H₂, -OSO₃H, arilo sustituido con 0-3 R¹⁷, C₁-5 alquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, C₁-5 alcoxi sustituido con 0-1 R¹⁸, y un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con 0-3 R¹⁷;

R¹⁷ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: H, alquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, arilo sustituido con 0-1 R¹⁸, un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituido con 0-1 R¹⁸, C₃-10 cicloalquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, polialquilenglicol sustituido con 0-1 R¹⁸, carbohidrato sustituido con 0-1 R¹⁸, ciclodextrina sustituida con 0-1 R¹⁸, aminoácido sustituido con 0-1 R¹⁸, policarboxialquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, poliazaalquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, péptido sustituido con 0-1 R¹⁸, en el que el péptido está compuesto por 2-10 aminoácidos, 3,6-O-disulfo-B-D-galactopiranosil, bis(fosfonometil)glicina, y un enlace al tensioactivo;

R¹⁸ es un enlace al tensioactivo;

k se selecciona de 0, 1 y 2;

h se selecciona de 0, 1 y 2;

h' se selecciona de 0, 1 y 2;

g se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

g' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

s se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

s' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

s'' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

t se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 30;

t' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

x se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

x' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5.

(61) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 48-60 en donde

W¹ y W² se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: O, NH, NHC(=O), C(=O)NH, NR¹⁵C(=O), C(=O)NR¹⁵, C(=O), C(=O)O, OC(=O), NHC(=S)NH, NHC(=O)NH, SO₂-(CH₂CH₂O)₇₆₋₈₄, (OCH₂CH₂)_s, (CH₂CH₂O)_s, (OCH₂CH₂CH₂)_s, (CH₂CH₂CH₂O)_t, y (aa)_t;

aa es independientemente cada vez que aparece un aminoácido;

Z se selecciona del grupo: arilo sustituido con 0-1 R¹⁶, C₃-10 cicloalquilo sustituido con 0-1 R¹⁶ y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, y O y sustituido con 0-1 R¹⁶;

R¹³, R^{13a}, R¹⁴, R^{14a} y R¹⁵ se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: H, = O, COOH, SO₃H, C₁-C₅ alquilo sustituido con 0-1 R¹⁶, arilo sustituido con 0-1 R¹⁶, bencilo sustituido con 0-1 R¹⁶ y C₁-C₅ alcoxi sustituido con 0-1 R¹⁶, NHC(=O)R¹⁷, C(=O)NHR¹⁷, NHC(=O)NHR¹⁷, NHR¹⁷, R¹⁷, y un enlace al tensioactivo;

k es 0 o 1;

s se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

s' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

s'' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

t se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5.

(62) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la realización 60 en donde:

W¹ es C(=O)NR¹⁵;

h es 1;

g es 3;

R¹³ y R¹⁴ son independientemente H;

x es 1;

k es 0;

g' es 0;

h' es 1;

W² es NH; y x' es 1.

(63) Un agente de diagnóstico según la realización 60

x es 0;

es 1;
Z es arilo sustituido con 0-3 R¹⁶;
g' es 1;
W² es NH;
5 R^{13a} y R^{14a} son independientemente H;
h' es 1; y
x' es 1.

(64) Un agente de diagnóstico según la realización 60

10 W¹ es C(=O)NR¹⁵;
h es 1;
g es 2;
R¹³ y R¹⁴ son independientemente H;
15 x es 1;
k es 0;
g' es 1;
R^{13a} y R^{14a} son independientemente H; o C1-5 alquilo sustituido con 0-3 R¹⁶;
R¹⁶ es SO₃H;
20 W² es NHC(=O) o NH;
h' es 1; y
x' es 2.

(65) Un agente de diagnóstico según la realización 60

25 W¹ es C(=O)NH;
h es 1;
g es 3;
R¹³ y R¹⁴ son independientemente H;
30 k es 0;
g' es 0;
x es 1;
W² es -NH(C=O)- o -(OCH₂CH₂)₇₆₋₈₄-;
h' es 2; y
35 x' es 1.

(66) Un agente de diagnóstico según la realización 60

40 x es 0;
k es 0;
g' es 3;
h' es 1;
W² es NH; y
x' es 1.

(67) Un agente de diagnóstico según la realización 60

50 x es 0;
Z es arilo sustituido con 0-3 R¹⁶;
k es 1;
g' es 1;
R^{13a}R^{14a} son independientemente H;
W² es NHC(=O) o -(OCH₂CH₂)₇₆₋₈₄-; y
x' es 1.

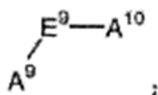
(68) Un agente de diagnóstico según la realización 60

60 W¹ es C=O;
g es 2;
R¹³ y R¹⁴ son independientemente H;
k es 0;
g' es 0;
h' es 1;
W² es NH; y
65 x' es 1.

(69) Un agente de diagnóstico según la realización 48 en el que está presente el grupo de enlace.

(70) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 48-69 en donde

5 S_1 es un tensioactivo que es un lípido o un compuesto de la fórmula:



10 A^9 se selecciona del grupo: OH y OR^{32} ;

A^{10} es OR^{32} ;

R^{32} es $C(=O)C_{1-20}$ alquilo;

E^9 es C_{1-10} alquileo sustituido con 1-3 R^{33} ;

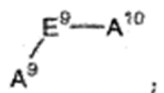
15 R^{33} se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: R^{35} , $-PO_3H-R^{35}$, $=O$, $-CO_2R^{34}$, $-C(=O)R^{34}$, $-C(=O)N(R^{34})_2$, $-CH_2OR^{34}$, $-OR^{34}$, $-N(R^{34})_2$, C_1-C_5 alquilo, y C_2-C_4 alquenido;

R^{34} se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo: R^{35} , H, C_1-C_6 alquilo, fenilo, bencilo y trifluorometilo;

R^{35} es un enlace a L_n ;

20 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(71) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 48-70 en el que el tensioactivo es un lípido o un compuesto de la fórmula:



25 A^9 es OR^{32} ;

A^{10} es OR^{32} ;

R^{32} es $C(=O)C_{1-15}$ alquilo;

E^9 es C_{1-4} alquileo sustituido con 1-3 R^{33} ;

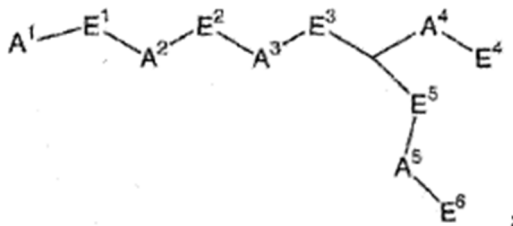
30 R^{33} se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: R^{35} , $-PO_3H-R^{35}$, $=O$, $-CO_2R^{34}$, $-C(=O)R^{34}$, $-CH_2OR^{34}$, $-OR^{34}$, y C_1-C_5 alquilo;

35 R^{34} se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo: R^{35} , H, C_1-C_6 alquilo, fenilo, y bencilo;

y

R^{35} es un enlace a L_n .

(72) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 48-71, en donde



en donde:

55 A^1 es un enlace a L_n ;

E^1 es C_1 alquilo sustituido con R^{23} ;

A^2 es NH;

E^2 es C_2 alquilo sustituido con 0-1 R^{23} ;

A^3 es $-O-P(O)(R^{21})-O$;

60 E^3 es C_1 alquilo;

A^4 y A^5 son cada uno $-O$;

E^4 y E^6 son cada uno independientemente C_{1-16} alquilo sustituido con 0-1 R^{23} ;

E^5 es C_1 alquilo;

A^5 es $-O$;

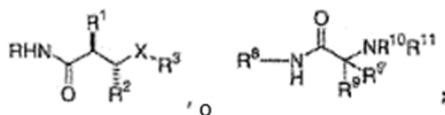
65 R^{21} es $-OH$; y

R^{23} es $=O$.

(73) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la realización 48 en donde el compuesto es de la fórmula:

$(Q)_d - L_n - S_f$

5 en donde, Q es un compuesto de Fórmulas (Ia) o (Ib):



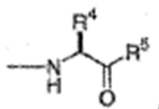
10 en donde,

R es independientemente OH o $-CH_2SH$;

15 R^1 se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo: H, OH, C_{1-3} alquilo, C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, y heterociclo- $-S-CH_2-$;

20 R^2 es independientemente C_{1-20} alquilo;

X es independientemente C=O o SO_2 , siempre que X sea C=O, R^3 sea



25 y cuando X sea SO_2 , R^3 se selecciona independientemente del grupo: arilo sustituido con 0-2 R^6 y heterociclo sustituido con 0-2 R^6 ;

30 R^4 se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: C_{1-6} alquilo, fenilo y bencilo;

R^5 es independientemente en cada aparición entre el grupo: $NH(C_{1-6}$ alquilo), NH -fenilo, y NH -heterociclo; en donde dichos grupos alquilo, fenilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con un enlace a L_n ;

35 R^6 es independientemente ariloxi sustituido con 0-3 R^7 ;

R^7 es independientemente halógeno o metoxi; o alternatively, R^1 y R^4 pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula $-(CH_2)_3-O$ -fenil- CH_2- , opcionalmente sustituido con un enlace a L_n ; o alternatively,

40 R^1 y R^2 pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula $-(CH_2)_3-NH-$, opcionalmente sustituido con un enlace a L_n ; o

45 R^1 y R^2 tomados juntos con el átomo de nitrógeno y carbono a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos de C_{5-7} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un enlace a L_n , un enlace a S_f , y $-C(=O)-NR^{29}R^{30}$;

50 R^8 es independientemente cada vez que aparece OH o fenilo, opcionalmente sustituido con un enlace a L_n , siempre que R^8 sea fenilo, R^{10} sea $-C(=O)-CR^{12}-NH-CH(CH_3)-COOH$;

55 R^9 y R^9 son independientemente H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con un enlace a L_n , o se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO_2 y S, dicho sistema de anillo sustituido con R^6 y opcionalmente sustituido con un enlace a L_n ;

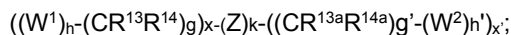
60 R^{10} y R^{11} son independientemente H, o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con un enlace a L_n , o se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO_2 y S, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con 0-3 R^{27} o un enlace a L_n ; o alternatively,

65 R^9 y R^{10} se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO_2 y S, dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido con un enlace a L_n ;

R^{12} es independientemente C_{1-20} alquilo;

d se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

L_n es un grupo de enlace que tiene la fórmula:



W^1 y W^2 se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: O, S, NH, NHC(=O), C(=O)NH, NR¹⁵C(=O), C(=O)NR¹⁵, C(=O), C(=O)O, OC(=O), NHC(=S)NH, NHC(=O)NH, SO₂, SO₂NH, -(OCH₂CH₂)₇₆₋₈₄, (OCH₂CH₂)_s, (CH₂CH₂O)_{s'}, (OCH₂CH₂CH₂)_{s''}, (CH₂CH₂CH₂O)_t, y (aa)_{t'};

aa es independientemente cada vez que aparece un aminoácido;

Z se selecciona del grupo: arilo sustituido con 0-3 R¹⁶, C₃₋₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-3 R¹⁶, y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con 0-3 R¹⁶;

R¹³, R^{13a}, R¹⁴, R^{14a} y R¹⁵ se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: H, = O, COOH, SO₃H, PO₃H, C₁₋₅ alquilo sustituido con 0-3 R¹⁶, arilo sustituido con 0-3 R¹⁶, bencilo sustituido con 0-3 R¹⁶ y C₁₋₅ alcoxi sustituido con 0-3 R¹⁶, NHC(=O)R¹⁷, C(=O)NHR¹⁷, NHC(=O)NHR¹⁷, NHR¹⁷, R¹⁷, y un enlace a Sf;

R¹⁶ es independiente seleccionado cuidadosamente en cada aparición del grupo: un enlace a Sf, COOR¹⁷, C(=O)NHR¹⁷, NHC(=O)R¹⁷, OH, NHR¹⁷, SO₃H, PO₃H, -OPO₃H₂, -OSO₃H, arilo sustituido con 0-3 R¹⁷, C₁₋₅ alquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, C₁₋₅ alcoxi sustituido con 0-1 R¹⁸, y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O y sustituido con 0-3 R¹⁷;

R¹⁷ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: H, alquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, arilo sustituido con 0-1 R¹⁸, un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituido con 0-1 R¹⁸, C₃₋₁₀ cicloalquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, polialquilenglicol sustituido con 0-1 R¹⁸, carbohidrato sustituido con 0-1 R¹⁸, ciclodextrina sustituida con 0-1 R¹⁸, aminoácido sustituido con 0-1 R¹⁸, policarboxialquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, poliazaalquilo sustituido con 0-1 R¹⁸, péptido sustituido con 0-1 R¹⁸, en el que el péptido está compuesto por 2-10 aminoácidos, 3,6-O-disulfo-B-D-galactopiranosil, bis(fosfonometil)glicina y un enlace a Sf;

R¹⁸ es un enlace a Sf;

k se selecciona de 0, 1 y 2;

h se selecciona de 0, 1 y 2;

h' se selecciona de 0, 1 y 2;

g se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

g' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

s se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

s' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

s'' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

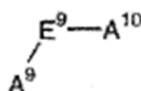
t se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

t' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

x se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

x' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

S_f es un tensioactivo que es un lípido o un compuesto de la fórmula:



A⁹ se selecciona del grupo: OH y OR³²;

A¹⁰ es OR³²;

R³² es C(=O)C₁₋₂₀ alquilo;

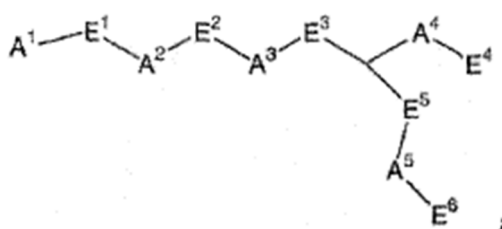
E⁹ es alquileo C₁₋₁₀ sustituido con 1-3 R³³;

R³³ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: R³⁵, -PO₃H-R³⁵, =O, -CO₂R³⁴, -C(=O)R³⁴, -C(=O)N(R³⁴)₂, -CH₂OR³⁴, -OR³⁴, -N(R³⁴)₂, C₁-C₅ alquilo, y C₂-C₄ alquileo;

R³⁴ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo: R³⁵, H, C₁-C₆ alquilo, fenilo, bencilo y trifluorometilo;

R³⁵ es un enlace a L_n; o

Sf es de la fórmula:



en donde:

A¹ es un enlace a L_n;

E¹ es C₁ alquilo sustituido por R²³;

A² es NH;

E² es C₂ alquilo sustituido con 0-1R²³;

A³ es -O-P(O)(R²¹)-O;

E³ es C₁ alquilo;

A⁴ y A⁵ son cada uno -O-;

E⁴ y E⁶ son cada uno independientemente C₁₋₁₆ alquilo sustituido con 0-1R²³;

E⁵ es C₁ alquilo;

A⁵ es -O-;

R²¹ es -OH; y

R²³ es = O; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

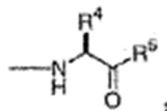
(74) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la realización 73, en donde:

R es -OH;

R² es C₁₋₆ alquilo;

X es C=O;

R³ es



R¹ y R⁴ se toman juntos para formar un grupo puente de fórmula -(CH₂)₃-O-fenil-CH₂-;

R⁵ es NH(C₁₋₆ alquilo), sustituido con un enlace al grupo de unión o un enlace al tensioactivo.

(75) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 73-74, en donde:

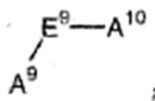
R es -OH;

R⁹ es C₁ alquilo sustituido con un enlace a L_n;

R¹⁰ y R¹¹ tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillo saturado de 5 átomos, dicho sistema derecho está sustituido con 0-3 R²⁷;

R²⁷ es =O, C₁-4 alquilo, o fenilo sustituido con R²⁸; y

R²⁸ es un grupo fenoxi sustituido con 0-2 grupos OCH₃; Sf es un tensioactivo que es un lípido o un compuesto de la fórmula:



A^9 es OR^{32} ;

A^{10} es OR^{32} ;

R^{32} es $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-15}$ alquilo;

E^9 es alquileo C_{1-4} sustituido con 1-3 R^{33} ;

R^{33} se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: R^{35} , $-\text{PO}_3\text{H}-\text{R}^{35}$, $=\text{O}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{34}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{34}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{34}$, $-\text{OR}^{34}$ y C_1-C_5 alquilo;

R^{34} se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo: R^{35} , H, C_1-C_6 alquilo, fenilo, y bencilo;

y

R^{35} es un enlace a L_n .

(76) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 73-75, en el que:

R es -OH;

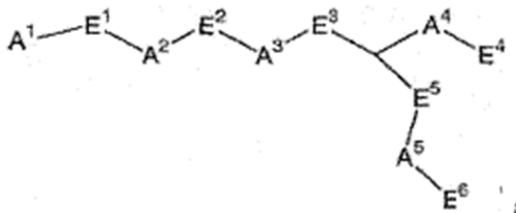
R^9 es alquilo C_1 sustituido con un enlace a L_n ;

R^{10} y R^{11} tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillo saturado de 5 átomos, dicho sistema derecho está sustituido con 0-3 R^{27} ;

R^{27} es $=\text{O}$, C_{1-4} alquilo, o fenilo sustituido con R^{28} ; y

R^{28} es un grupo fenoxi sustituido con 0-2 grupos OCH_3 ;

Sf es un tensioactivo que es un lípido o un compuesto de la fórmula:



en donde:

A^1 es un enlace a L_n ;

E^1 es C_1 alquilo sustituido con R^{23} ;

A^2 es NH;

E^2 es C_2 alquilo sustituido con 0-1 R^{23} ;

A^3 es $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{21})-\text{O}$;

E^3 es C_1 alquilo;

A^4 y A^5 son cada uno -O-;

E^4 y E^6 son cada uno independientemente C_{1-16} alquilo sustituido con 0-1 R^{23} ;

E^5 es C_1 alquilo;

A^5 es -o-;

R^{21} es -OH; y

R^{23} es O.

(77) Un agente de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 73-76, en donde: en donde

R es -OH;

R^1 y R^2 tomados juntos con el átomo de nitrógeno y carbono a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos C_{5-7} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un enlace a L_n , un enlace a Sf y $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$;

R^{29} y R^{30} tomados juntos con el átomo de nitrógeno a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos C_{5-7} sustituido con R^{31} ; y

R^{31} es un grupo benciloxi sustituido con C_{1-4} alquilo.

d se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5;

W se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: O, NH, $\text{NHC}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$, $\text{NH}^{15}\text{C}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}$, $\text{C}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{O})\text{O}$, $\text{OC}(=\text{O})$, $\text{NHC}(=\text{S})\text{NH}$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}$, SO_2 , $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_s$, $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_s$, $(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_s$, $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t$, y $(\text{aa})_t$;

aa es independientemente cada vez que aparece un aminoácido;

Z se selecciona del grupo: arilo sustituido con 0-1 R^{16} , C_{3-10} cicloalquilo sustituido con 0-1 R^{16} , y un sistema de anillo heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O y sustituidos con 0-1 R^{16} ;

R¹³, R^{13a}, R¹⁴, R^{14a} y R¹⁵ se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo: H, =O, COOH, SO₃H, C₁-C₅ alquilo sustituido con 0-1 R¹⁶, arilo sustituido con 0-1 R¹⁶, bencilo sustituido con 0-1 R¹⁶ y C₁-C₅ alcoxi sustituido con 0-1 R¹⁶, NHC(=O)R¹⁷, C(=O)NHR¹⁷, NHC(=O)NHR¹⁷, NHR¹⁷, R¹⁷, y un enlace a Sf;

k es 0 o 1;

s se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

s' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

s'' se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; y

t se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5.

(78) Un agente de diagnóstico de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 73-77, en donde:

W¹ es C(=O)NR¹⁵;

h es 1;

g es 3;

R¹³ y R¹⁴ son independientemente H;

x es 1;

k es 0;

g' es 0;

h' es 1;

W² es NH; y

x' es 1.

(79) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la realización 73, en el que:

x es 0;

k es 1;

Z es arilo sustituido con 0-3 R¹⁶;

g' es 1;

W² es NH;

R^{13a} y R^{14a} son independientemente H;

h' es 1; y

x' es 1.

(80) Un agente de diagnóstico según la Realización 73, en donde:

W¹ es C(=O)NR¹⁵;

h es 1;

g es 2;

R¹³ y R¹⁴ son independientemente H;

x es 1;

k es 0;

g' es 1;

R^{13a} y R^{14a} son independientemente H; o C1-5 alquilo sustituido con 0-3 R¹⁶;

R¹⁶ es SO₃H;

W² es NHC(=O) o NH;

h' es 1; y

x' es 2.

(81) Un agente de diagnóstico según la Realización 73, en el que:

W¹ es C(=O)NH;

h es 1;

g es 3;

R¹³ y R¹⁴ son independientemente H;

k es 0;

g' es 0;

x es 1;

W² es -NH(C=O)- o -(OCH₂CH₂)₇₆₋₈₄;

h' es 2; y

x' es 1.

(82) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la Realización 73, en el que:

x es 0;

k es 0;

g' es 3;
 h' es 1;
 W^2 es NH; y
 x' es 1.

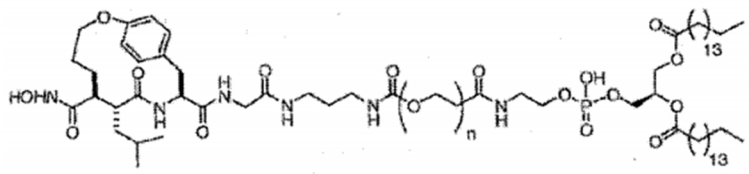
(83) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la Realización 73, en el que:

x es 0;
Z es arilo sustituido con 0-3 R¹⁶;
k es 1;
g' es 1;
R^{13a}R^{14a} son independientemente H;
W² es NHC(=O) o -(OCH₂CH₂)₇₆₋₈₄; y
x' es 1.

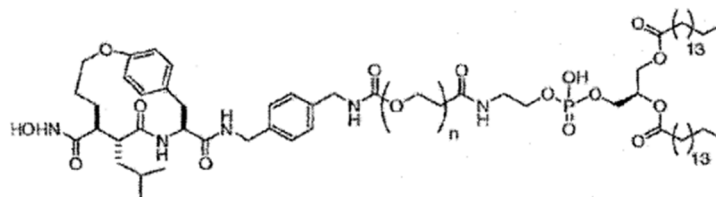
(84) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la Realización 73, en donde:

W^1 es $C=O$;
 g es 2;
 R^{13} y R^{14} son independientemente H;
 k es 0;
 g' es 0;
 h' es 1;
 W^2 es NH ; y
 x' es 1.

(85) Un agente de diagnóstico según la Realización 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



y



(86) Un agente de diagnóstico de acuerdo con la realización 48, en donde: en donde el gas ecogénico es un gas perfluorocarbonado o hexafluoruro de azufre.

(87) Un agente de diagnóstico según la realización 86 en el que dicho perfluorocarburo se selecciona del grupo que consiste en perfluorometano, perfluoroetano, perfluoropropano, perfluorobutano, perfluorociclobutano, perfluoropentano y perfluorohexano.

(88) Una composición de diagnóstico que comprende un compuesto de acuerdo con la realización 48 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(89) Una composición de diagnóstico que comprende un compuesto de acuerdo con la realización 48 o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un gas ecogénico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

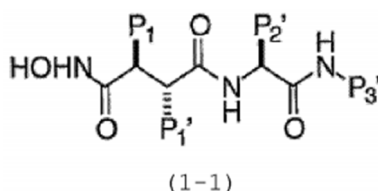
(90) Una composición de diagnóstico que comprende un compuesto de acuerdo con la realización 48 que comprende además: 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-ácido fosfatídico, 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfatidilcolina y N-(metoxipoli(etilenglicol) 5000 carbamoil)-1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfatidiletanolamina.

C. Tercer conjunto no limitativo de realizaciones de la descripción de agentes de imagen o precursores de los mismos

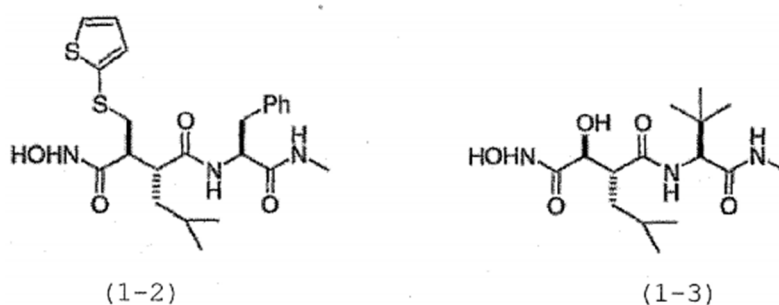
[0079] La actividad de metaloproteinasa de matriz (MMP) y degradación de la matriz extracelular es dependiente del equilibrio comparativo entre MMP y TIMP. La actividad TIMP elevada suprime la angiogénesis mediante la inhibición de la migración de células endoteliales. Los TIMP y las moléculas pequeñas sintéticas o los inhibidores de la metaloproteinasa de la matriz tienen potencial terapéutico para enfermedades que involucran niveles elevados de actividad de MMP (Whittaker, M. et al, Chem. Rev., 1999, 99, 2735-2776; Babine, R. E. et al, Chem. Rev., 1997, 97, 1359; De, B. et al, Ann. NY Acad. Sci., 1999, 878, 40-60; Summers, JB et al, Annual Reports in Med. Chem., 1998, 33, 131). Un grupo funcional, como $-\text{CONH}-\text{OH}$, $-\text{COOH}$ o $-\text{SH}$, es necesario para que una molécula sea un inhibidor efectivo de las MMP. Este grupo funcional está involucrado en la quelación del ión de zinc del sitio activo, y se conoce comúnmente como el grupo de unión de zinc o ZBG. El hidroxamato, por ejemplo, es un ligando bidentado para zinc.

[0080] En algunas realizaciones, un compuesto comprende la fórmula, $(\text{Q})_{\text{d}}\text{-L}_n\text{-(CH-X)}$, $(\text{Q})_{\text{d}}\text{-L}_n\text{-(CH-X}^1\text{)}_{\text{d}'}$, $(\text{Q})_{\text{d}}\text{-L}_n\text{-(CH-X}^3\text{)}_{\text{d}''}$, o $(\text{Q})_{\text{d}}\text{-L}_n\text{-(CH-X}^3\text{)}$, en donde Q representa un compuesto que inhibe una metaloproteinasa de matriz, d es 1-10, d' = 1-100, d'' es 1-100, L_n representa un grupo de enlace opcional, CH representa un quelante de metal o resto de unión, X representa un radioisótopo, X^1 representa un ion metálico paramagnético, X^2 representa un ion metálico paramagnético o átomo pesado que contiene partículas sólidas insolubles, y X^3 representa una microesfera tensioactiva de un gas ecogénico.

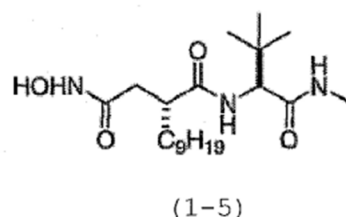
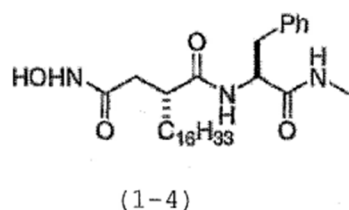
[0081] Una clase de compuestos que inhibe que una metaloproteinasa de matriz (por ejemplo, Q) son hidroxamatos de succinilo. A continuación se muestra una estructura genérica de hidroxamato de succinil (1-1).



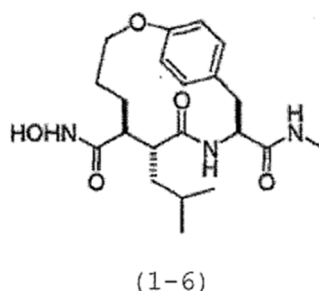
[0082] El espaciador de etileno entre el ZBG ($-\text{CONH}-\text{OH}$) y la amida de succinilo es esencial para la actividad potente. La sustitución en P_1 tiende a conferir actividad de amplio espectro a los MMPI. Los sustituyentes en esta posición, en general, tienden a apuntar lejos de la enzima. Restos capaces de enlace de hidrógeno y los sustituyentes lipófilos en la posición P_1 para el hidroxamato (Johnson, WH et al, J. Enz. Inhib., 1987, 2, 1) tienden a mejorar la actividad (1-2). La incorporación de un grupo hidroxilo (Beckett, PR, et al, Drug Discovery Today, 1996, 1, 16) en esa posición mejora la actividad oral en algunos casos (1-3).



[0083] Los sustituyentes en la posición P_1 en los hidroxamatos de succinilo tienden a impartir selectividad a los MMPIs. El bolsillo S_1 es profundo para MMP-2, MMP-3, MMP-8 y MMP-9 y está ocluido (corto) para MMP-1 y MMP-7. Un alquilo largo sustituyente en la posición P_1 , por ejemplo, imparte selectividad (Miller, A. et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1997, 7, 193) para MMP-2 sobre MMP-1 y MMP-3 (1-4 y 1-5).

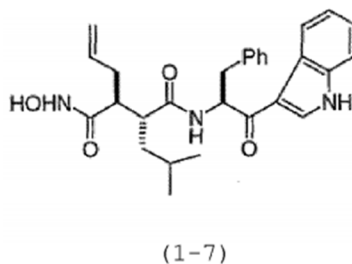


[0084] Los sustituyentes en la posición P2 también apuntan en dirección opuesta a la enzima. Las posiciones P1 y P2' se pueden unir (Xue, CB. Et al, J. Med. Chem., 1998, 41, 1745; Steinman, DH et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2087) para formar un macrociclo (1-6). Los compuestos tales como (1-6) también exhiben actividad nanomolar.

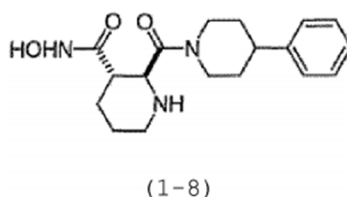


[0085] La naturaleza del macrociclo también imparte cierta inhibición selectiva entre las MMPs. Las posiciones P2' y P3' pueden ciclarse para formar lactamas. El tamaño de la lactama gobierna la selectividad.

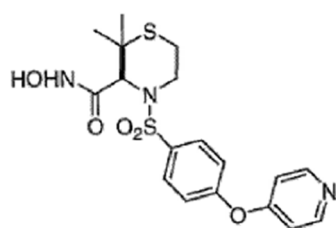
[0086] La posición P3' es un área relativamente abierta en los hidroxamatos de succinilo, y una amplia gama de sustituyentes (por ejemplo (1-7)) puede ser introducida (Sheppard, GS et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 3251) en esta posición. Esta posición también ofrece la flexibilidad de unir el enlazador opcional, L_n, el quelante (s0, Ch, para los restos X capaces de formar imágenes y X¹, y los restos capaces de formar imágenes, X² y X³.



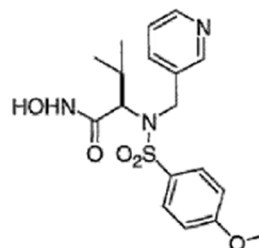
[0087] Otros hidroxamatos de succinilo con posiciones P2' y P3' modificadas, tales como (1-8) también han mostrado una potente inhibición de las MMP. Aquellos compuestos y síntesis de ellos son adicionalmente descritos en las siguientes solicitudes de patente: Solicitud de Patente de los Estados Unidos Números de Serie 08/743,439, 60/127,594 y 60/127,635 y Patentes de los Estados Unidos Números 6,057,336, 6,576,664, 6,455,522, 6,429,213, 6,365,587, 6,268,379, 6,495,548, 6,689,771 y 6,376,665



[0088] Otra clase de compuestos que inhibe una metaloproteinas de matriz (p. ej., Q) son los hidroxamatos de sulfonamida, como (1-9) y (1-10). La modificación del sustituyente isopropilo en (1-10) resulta en selectividad de MMP de bolsillo profundo, por ejemplo, MMP-2 frente a MMP-1 (Santos, O. et al., J. Clin. Exp. Metastasis, 1997, 15, 499; MacPherson, LJ et al, J. Med. Chem., 1997, 40, 2525).

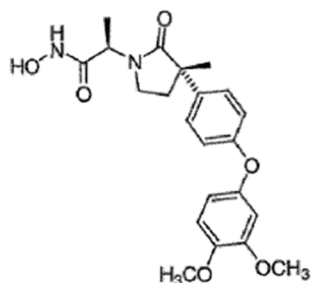


(1-9)

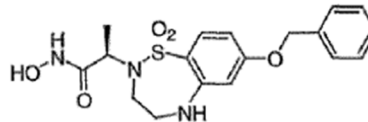


(1-10)

[0089] Los ejemplos adicionales de los inhibidores, Q, incluyen los hidroxamatos de alanina derivatizados, tales como compuestos (1-11) y (1-12), que muestran selectividad para MMP-2 y MMP-9 sobre las otras MMP. La posición P1 está disponible para modificaciones limitadas como se describe en las patentes y solicitudes. Esos compuestos y síntesis de los mismos se describen adicionalmente en las siguientes solicitudes de patente: Solicitud de Patente de los Estados Unidos Números de Serie 08/743,439, 60/127,594 y 60/127,635 y Patentes de los Estados Unidos Números 6,057,336, 6,576,664, 6,455,522, 6,429,213, 6,365,587, 6,268,379, 6,495,548, 6,689,771 y 6,376,665.

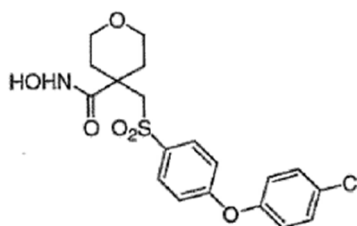


(1-11)



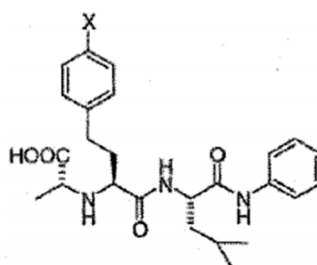
(1-12)

[0090] Otros compuestos con selectividad para MMP-2 y MMP-9 sobre MMP-1 incluyen (1-13). En este ejemplo, la posición alfa tiene un carbono cuaternario y la molécula no contiene ningún centro estereofónico (Lovejoy, B. et al., Nature Struct. Biol., 1999, 6, 217).



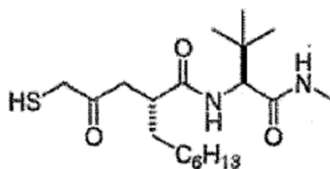
(1-13)

[0091] En la serie no hidroxamato, un número de compuestos se ha descrito con una variedad de estructuras. El uso de ácido carboxílico como ZBG también ha recibido atención. En el caso del compuesto (1-14), se observó una selectividad significativa para MMP-2 (frente a MMP-1) cuando X = butilo frente a X = H (Sahoo, SP y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1995, 5, 2441).



(1-14)

[0092] A pesar de que los tioles son ZBGs monodentados, algunos tioles succinilo, tales como (1-15) han mostrado una buena actividad (Levin, JI et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 1163). La posición P₃' puede utilizarse para conjugar una variedad de enlazadores y quelantes (como se describió anteriormente) para la preparación de agentes de diagnóstico. Por ejemplo, la posición P₃' puede utilizarse para unir el enlazador opcional, L_n, el (los) quelante(s), Ch, para los restos imprimibles X y X¹, y los restos imprimibles, X² y X³



(1-15) .

[0093] En algunas realizaciones, los productos farmacéuticos se componen de inhibidores, Q, que exhiben selectividad para la MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, o MMP-14 solo o en combinación sobre las otras MMP. Los ejemplos de restos Q incluyen los compuestos 1-4, 1-5, 1-6, 1-8, 1-9, 1-10, 1-11, 1-12 y 1-13.

[0094] En algunas realizaciones, los inhibidores, Q, se selecciona para exhibir selectividad para MMP-2, MMP-9, o MMP-14 solos o en combinación sobre las otras MMP. Los ejemplos de tales restos, Q, incluyen los compuestos 1-6, 1-8, 1-11 y 1-12.

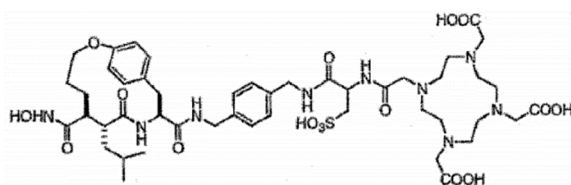
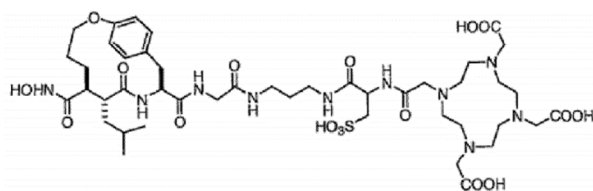
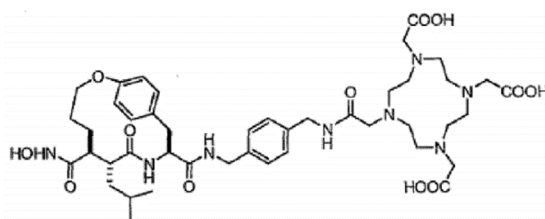
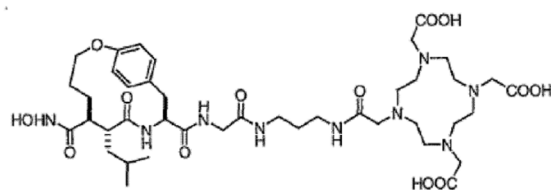
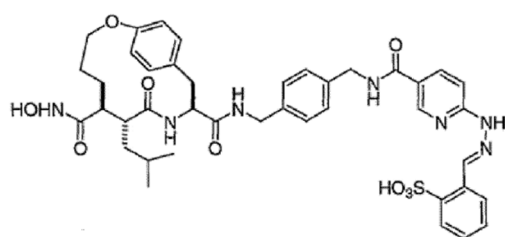
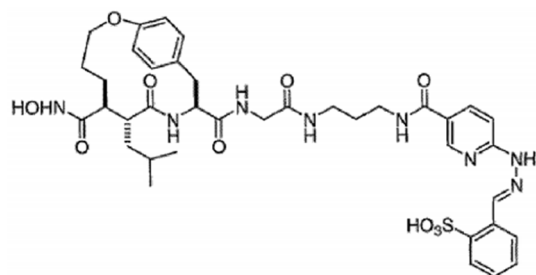
[0095] Dichos productos farmacéuticos pueden sintetizarse mediante varios enfoques. Un enfoque implica la síntesis del resto inhibidor de MMP dirigido, Q, y la unión directa de uno o más restos, Q, a uno o más quelantes metálicos o restos de unión, Ch, o a un ion metálico paramagnético o un átomo pesado que contiene partículas sólidas, o a una microburbuja de gas ecogénico. Otro enfoque implica la unión de uno o más restos, Q, al grupo de enlace, L_n, que luego se une a uno o más quelantes metálicos o restos de enlace, Ch, o a un ion metálico paramagnético o un átomo pesado que contiene partículas sólidas, o a una microburbuja de gas ecogénico. Otro enfoque, útil en la síntesis de productos farmacéuticos en donde d es 1, implica la síntesis del resto, Q-L_n, juntos, incorporando el residuo que lleva L_n en la síntesis del inhibidor de MMP, Q. El resto resultante, Q-L_n, luego se une a uno o más quelantes metálicos o restos de unión, Ch, o a un ion metálico paramagnético o un átomo pesado que contiene partículas sólidas, o a una microburbuja de gas ecogénico. Otro enfoque implica la síntesis de un inhibidor, Q, que contiene un fragmento del grupo de enlace, L_n, uno o más de los cuales se unen al resto del grupo de enlace y luego a uno o más quelantes metálicos o restos de unión, Ch, o a un ion metálico paramagnético o un átomo pesado que contiene partículas sólidas, o a una microburbuja de gas ecogénica.

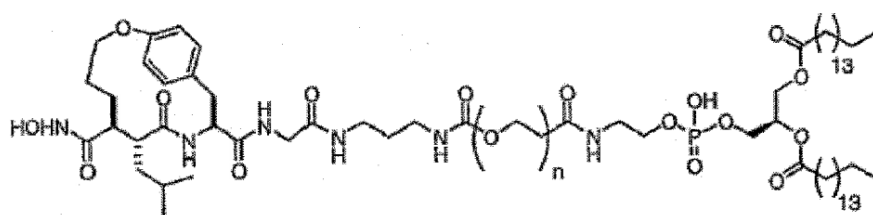
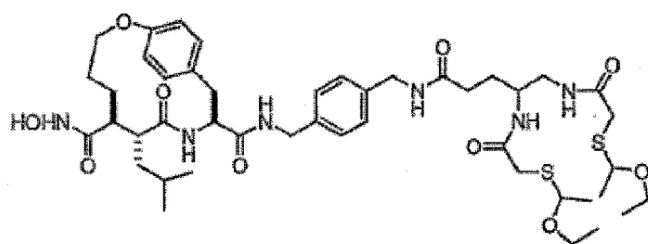
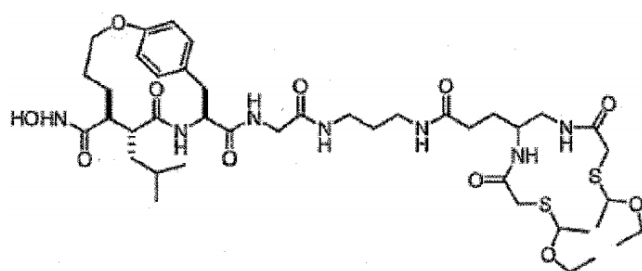
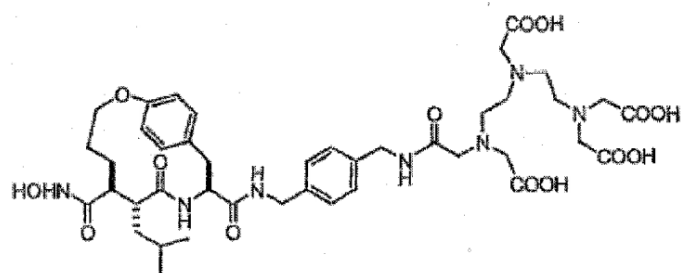
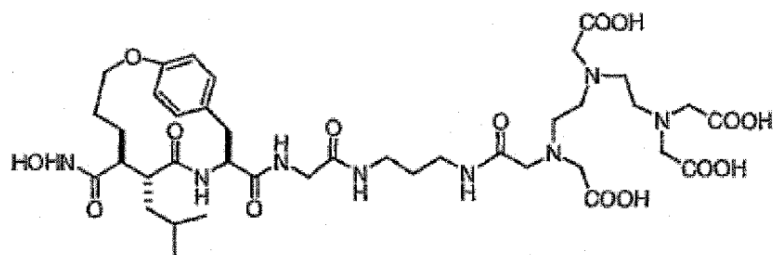
[0096] Los restos inhibidores de MMP, Q, que opcionalmente llevan un grupo de unión, L_n, o un fragmento del grupo de unión, pueden ser sintetizados utilizando métodos sintéticos estándar conocidos para los expertos en la técnica. Los métodos incluyen los métodos descritos a continuación.

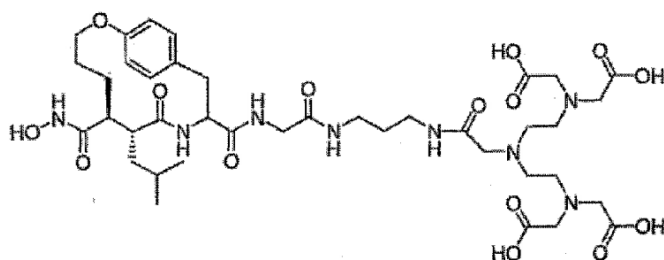
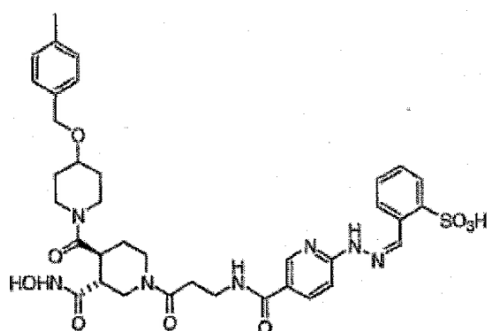
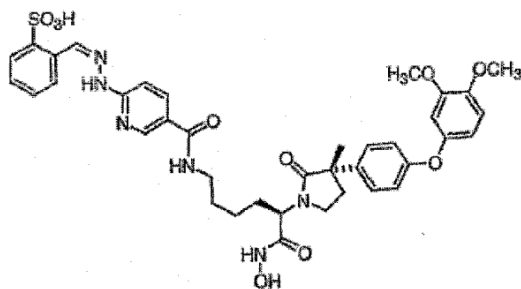
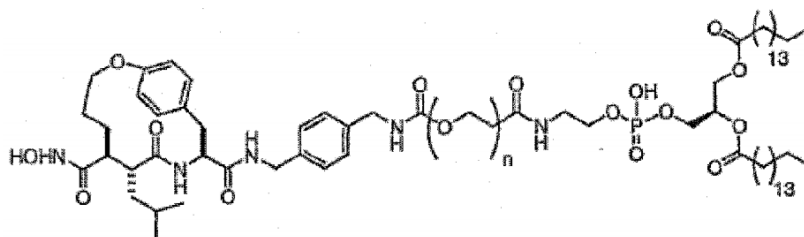
[0097] En general, los péptidos, polipéptidos y peptidomiméticos se alargan desprotegiendo la alfa-amino del residuo C-terminal y acoplando el siguiente aminoácido adecuadamente protegido a través de un enlace peptídico usando los métodos descritos. Este procedimiento de desprotección y acoplamiento se repite hasta que se obtiene la secuencia deseada. Este acoplamiento se puede realizar con los aminoácidos constituyentes de manera gradual, o la condensación de fragmentos (dos a varios aminoácidos), o la combinación de ambos procesos, o mediante síntesis de péptidos en fase sólida de acuerdo con el método descrito originalmente por Merrifield, J. Am. Chem Soc., 85, 2149-2154 (1963).

d. Cuarto conjunto de realizaciones no limitantes de la divulgación de agentes de imagen o precursores de las mismas

[0098] En algunas realizaciones de la divulgación, se selecciona un agente de imagen o precursor de agente de imagen del grupo que consiste en:







Sujetos

[0099] Como se usa en el presente documento, "sujeto" incluye vertebrados, más específicamente un mamífero (p. ej., un humano, caballo, cerdo, conejo, perro, oveja, cabra, primate no humano, vaca, gato, conejillo de indias o roedor), un pez, un pájaro o un reptil o un anfibio. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto humano. Como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un sujeto afectado por una enfermedad o trastorno. El término "paciente" incluye sujetos humanos y veterinarios.

[0100] En algunos casos, el sujeto es uno que no ha experimentado un ataque cardiovascular tal como un infarto de miocardio.

[0101] En algunos casos, el sujeto es uno que ha experimentado un infarto de miocardio. En algunos casos, los

métodos de obtención de imágenes pueden realizarse dentro de las horas, días, semanas o meses posteriores al infarto de miocardio. En algunos casos, los métodos de imagen se realizan repetidamente después de un infarto de miocardio, por ejemplo, semanal, mensual, bianualmente, anualmente. Los métodos de imagen pueden realizarse a diferentes frecuencias después de un infarto de miocardio. Como ejemplo, inmediatamente después de un infarto de miocardio, los métodos se pueden realizar de forma semanal o mensual durante un período de tiempo (p. ej., 6 meses o un año), y posteriormente se puede realizar a intervalos menos regulares (p. ej., cada 6 meses, o cada año) por un período de tiempo o indefinidamente.

[0102] En algunos casos, el sujeto es uno que tiene aterosclerosis (por ejemplo, que tiene síntomas de aterosclerosis). En algunos casos, el sujeto no tiene aterosclerosis (p. ej., no tiene síntomas de aterosclerosis).

Riesgo aumentado frente a población normal

[0103] La invención contempla, en parte, detectar la presencia y, en algunos casos, la cantidad de un agente de obtención de imágenes administrado (es decir, un inhibidor de MMP unido a un resto de formación de imágenes) y comparar esto con un control para determinar un mayor riesgo de desarrollar FA u otra indicación (p. ej., EVAC). La invención tiene la intención de determinar un riesgo "superior al normal" o "superior al promedio" o "mayor" de desarrollar FA u otra indicación. Un riesgo por encima de lo normal o por encima del promedio o un mayor riesgo es un riesgo que es mayor que el riesgo de un sujeto normal o una población de sujetos normales o una población seleccionada al azar para desarrollar FA u otra indicación. En algunos casos, cualquier nivel de MMP que sea mayor que el nivel de MMP de un control indica un riesgo superior a lo normal o superior al promedio o un mayor riesgo. En algunos casos, el mayor riesgo se cuantifica aún más midiendo el nivel de MMP, en el que los niveles más bajos de MMP indican un menor riesgo "aumentado" y los niveles más altos de MMP indican un mayor riesgo "aumentado", siempre que incluso los niveles más bajos de MMP estén aún por encima de lo normal o niveles de control.

[0104] El nivel de control puede ser un nivel de MMP determinado utilizando el mismo agente de imagen en un sujeto normal (es decir, un sujeto que se sabe que no tiene FA), o puede ser el nivel promedio de MMP en una población de sujetos normales, o puede ser el nivel promedio de MMP en un muestreo aleatorio de la población en general. El nivel de control puede ser uno que se determina antes del análisis del sujeto en lugar de uno que se determina en tiempo real. Por lo tanto, el nivel de control puede ser un nivel que se obtiene y establece periódicamente (por ejemplo, cada 6 meses, cada año).

[0105] Se entenderá que todos los sujetos pueden tener algún riesgo de desarrollar FA u otra indicación (por ejemplo, EVAC). Este riesgo puede ser referido aquí como el "riesgo normal". El riesgo normal puede establecerse en función de un sujeto individual o de una población. Por ejemplo, puede determinarse como el riesgo de que un sujeto "normal" desarrolle FA (es decir, un sujeto que no se sabe que tiene FA), o el riesgo promedio en una población normal de FA en desarrollo, o el riesgo promedio en una subpoblación seleccionada al azar de la población en general.

[0106] En otras realizaciones más, la invención contempla además determinar un mayor riesgo de desarrollar FA basándose en los resultados de ensayos clínicos. Como ejemplo, se puede realizar un ensayo clínico que evalúa el perfil de MMP en varios sujetos y luego los sigue a lo largo del tiempo para determinar la naturaleza del perfil que se correlaciona con un mayor riesgo de FA. Esos ensayos pueden realizarse en sujetos que previamente tuvieron FA y que pudieron haber sido tratados con una terapia de FA (como cardioversión), con el resultado de determinar un perfil que se correlaciona con sujetos que no tienen recurrencia de FA después del ensayo y/o determinar un perfil que se correlaciona con sujetos que tienen una recurrencia de FA después del ensayo. Dichos ensayos se pueden usar para establecer el umbral (o punto de corte o control) con el que se comparan los sujetos futuros.

[0107] Independientemente del control utilizado, mayor riesgo de desarrollar FA (como un evento primario o un evento recurrente) y/o la probabilidad de responder a una terapia de FA particular (tal como cardioversión, ablación, frecuencia farmacológica o terapia de control del ritmo, o marcapasos implantable) puede estar indicado por cualquier nivel de MMP que esté por encima de un nivel de control, o puede estar indicado por un nivel de MMP que sea al menos 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 200%, 300%, 400%, o 500%, o 10 veces, 20 veces, 50 veces, 100 veces, 200 veces, 300 veces, 400 veces o 500 veces más que el nivel de control.

Imágenes

[0108] La invención contempla administrar, a un sujeto, un agente de imagen de la divulgación y luego adquirir una o más imágenes del sujeto. Las imágenes típicamente comprenderán imágenes del corazón del sujeto, en su totalidad o en parte. Por lo tanto, tales imágenes se denominan en el presente documento imágenes cardíacas. Dichas imágenes pueden comprender más que tejido cardíaco y/o pueden no comprender todo el tejido cardíaco. En algunos casos, tales imágenes comprenderán miocardio auricular, incluido el miocardio auricular izquierdo.

[0109] La técnica de imagen será dictada por el resto formador de imágenes ligado al inhibidor de MMP (y viceversa), como se puede entender. En algunas realizaciones, la modalidad de imagen es la tomografía computarizada de emisión de fotón único (denominada SPECT o SPET), SPECT/CT, PET, ultrasonido y IRM.

Perfusión miocárdica (o cardíaca)

[0110] En algunos casos, la invención contempla además determinar la perfusión miocárdica (es decir, el flujo sanguíneo a través del corazón) usando imágenes de agentes de perfusión miocárdica. En algunos casos, se usa una medida de perfusión miocárdica junto con una medida de los niveles de MMP. Los agentes de imagen de perfusión miocárdica incluyen flurpiridaz F18, Talio-201 y Tc-Sestamibi.

[0111] En algunos casos, los métodos de la divulgación pueden incluir la determinación de un parámetro o la presencia o ausencia de isquemia miocárdica, flujo sanguíneo miocárdico de reposo (R) y/o estrés (S), reserva de flujo coronario (CFR), enfermedad coronaria (CAD), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), volumen sistólico final (ESV) y volumen diastólico final (EDV).

Fibrilación auricular (FA)

[0112] La FA es un ritmo cardíaco anormal (arritmia cardíaca) que involucra las dos cavidades cardíacas superiores pequeñas (es decir, las aurículas). Los latidos cardíacos en un corazón normal comienzan después de que la electricidad generada en las aurículas por el nódulo sinoauricular se propaga a través del corazón y provoca la contracción del músculo cardíaco y el bombeo de sangre. En la FA, los impulsos eléctricos regulares del nodo sinoauricular se reemplazan por impulsos eléctricos rápidos y desorganizados que producen latidos cardíacos irregulares.

[0113] La FA es la arritmia cardíaca más común. Un individuo puede alternar espontáneamente entre FA y un ritmo normal (FA paroxística) o puede continuar con FA como ritmo cardíaco dominante sin reversión al ritmo normal (FA crónica).

[0114] La FA a menudo es asintomática, pero puede dar como resultado síntomas de palpitaciones, desmayos, dolor en el pecho o incluso insuficiencia cardíaca. Estos síntomas son especialmente comunes cuando la FA produce una frecuencia cardíaca que es demasiado rápida o demasiado lenta. Además, el movimiento errático de las aurículas provoca un estancamiento de la sangre (estasis) que aumenta el riesgo de coágulos de sangre que pueden viajar desde el corazón al cerebro y otras áreas. Por lo tanto, la FA es un factor de riesgo importante para el accidente cerebrovascular, la complicación más temida de la FA.

[0115] Los síntomas de la FA pueden tratarse con agentes farmacológicos que disminuyen la frecuencia cardíaca. Varios de estos agentes farmacológicos, así como la cardioversión eléctrica, pueden usarse para convertir la FA a un ritmo cardíaco normal. Las terapias quirúrgicas y basadas en catéteres también se pueden usar para prevenir la FA en ciertas personas. Las personas con FA a menudo reciben anticoagulantes como warfarina para protegerlas de los accidentes cerebrovasculares.

[0116] La American Heart Association, el American College of Cardiology y la European Society of Cardiology han propuesto el siguiente sistema de clasificación basado en la simplicidad y relevancia clínica. "Detectado por primera vez" se refiere a cualquier paciente recién diagnosticado con FA, ya que el inicio exacto y la cronicidad de la enfermedad a menudo son inciertos. Se dice que un paciente con 2 o más episodios identificados de FA tiene FA "recurrente". Esto se clasifica además en "paroxístico" y "persistente" en función de cuándo termina el episodio sin terapia. Se dice que la FA es "paroxística" cuando termina espontáneamente dentro de los 7 días, más comúnmente dentro de las 24 horas. La FA "persistente" o "crónica" es una FA establecida por más de siete días. La diferenciación de la FA paroxística de la crónica o establecida se basa en la historia de episodios recurrentes y la duración del episodio actual de FA. La "fibrilación auricular solitaria" (LAF) se define como FA en ausencia de hallazgos clínicos o ecocardiográficos de enfermedad cardiopulmonar. Los pacientes con LAF menores de 65 años tienen el mejor pronóstico.

[0117] La FA generalmente se acompaña de síntomas relacionados con la frecuencia cardíaca rápida o la embolización. Las frecuencias cardíacas rápidas e irregulares pueden percibirse como palpitaciones, intolerancia al ejercicio y ocasionalmente producen angina y síntomas congestivos de falta de aliento o edema. A veces, la arritmia se identificará con el inicio de un accidente cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio (AIT). No es raro identificar la FA en un examen físico de rutina o electrocardiograma (ECG/EKG), ya que puede ser asintomático en algunos casos. La FA paroxística es la aparición episódica de la arritmia y puede ser difícil de diagnosticar. Los episodios pueden ocurrir con el sueño o con el ejercicio, y su naturaleza episódica puede requerir un monitoreo prolongado del ECG (por ejemplo, un monitor Holter) para el diagnóstico.

[0118] La FA se diagnostica en un electrocardiograma, una investigación que se realiza de forma rutinaria cada vez que se sospecha un latido cardíaco irregular. Los hallazgos característicos incluyen ausencia de ondas P, actividad eléctrica desorganizada en su lugar e irregularidad del intervalo RR debido a la conducción irregular de los impulsos hacia los ventrículos. Si se sospecha FA paroxística, los episodios pueden documentarse con el uso de la monitorización Holter (registro continuo de ECG durante 24 horas o más).

[0119] El diagnóstico de FA a veces implica el análisis de la función renal y los electrolitos, así como la hormona

estimulante de la tiroides (comúnmente suprimida en el hipertiroidismo y de relevancia si se administra amiodarona para el tratamiento) y un recuento sanguíneo. Generalmente se realiza una radiografía de tórax. En la FA de inicio agudo asociada con dolor torácico, se pueden ordenar troponinas cardíacas u otros marcadores de daño al músculo cardíaco. Los estudios de coagulación (INR/aPTT) generalmente se realizan, ya que se puede comenzar la medicación anticoagulante. Se puede indicar un ecocardiograma transesofágico para identificar cualquier trombo intracardiaco.

[0120] La FA está relacionada con varias causas cardíacas, pero puede ocurrir en corazones normales. Las asociaciones conocidas incluyen envenenamiento por monóxido de carbono, presión arterial alta; estenosis mitral (p. ej., debido a cardiopatía reumática o prolapso de válvula mitral), regurgitación mitral, cirugía cardíaca, enfermedad coronaria, miocardiopatía hipertrófica, consumo excesivo de alcohol ("consumo excesivo de alcohol" o "síndrome del corazón de vacaciones"), hipertiroidismo, hiperestimulación del nervio vago, generalmente por comidas abundantes ("atracones"), patología pulmonar (como neumonía, cáncer de pulmón, embolia pulmonar, sarcoidosis), pericarditis, intensa agitación emocional y cardiopatía congénita.

[0121] Los principales objetivos del tratamiento de la FA son para evitar la inestabilidad circulatoria temporal y accidente cerebrovascular. El control de la frecuencia y el control del ritmo se utilizan principalmente para lograr el primero, mientras que la anticoagulación puede ser necesaria para disminuir el riesgo de este último. La FA puede causar síntomas incapacitantes y molestos. Las palpitaciones, la angina, la lasitud (cansancio) y la disminución de la tolerancia al ejercicio están relacionadas con la frecuencia cardíaca rápida y el gasto cardíaco ineficiente causado por la FA. Los tratamientos de control de frecuencia buscan reducir la frecuencia cardíaca a la normal, generalmente de 60 a 100 latidos por minuto. El control del ritmo busca restablecer el ritmo cardíaco normal, llamado ritmo sinusal normal. Los estudios sugieren que el control del ritmo es principalmente una preocupación en la FA recién diagnosticada, mientras que el control de la frecuencia es más importante en la fase crónica.

[0122] La FA con una frecuencia rápida persistente puede causar una forma de insuficiencia cardíaca llamada miocardiopatía inducida por taquicardia. Esto puede aumentar significativamente la mortalidad y la morbilidad. El tratamiento temprano de la FA mediante el control de la frecuencia o el control del ritmo puede prevenir esta afección y, por lo tanto, mejorar la mortalidad y la morbilidad.

[0123] Métodos de control de velocidad incluyen bloqueadores beta (por ejemplo, metoprolol), glucósidos cardíacos (por ejemplo, digoxina), y bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, verapamilo). Estos medicamentos funcionan disminuyendo la generación de impulsos desde las aurículas y la conducción de esos impulsos desde las aurículas hasta los ventrículos.

[0124] En los casos refractarios donde ninguno de los fármacos anteriores es suficiente, se puede usar una variedad de otros fármacos antiarrítmicos, que incluyen más comúnmente quinidina, flecamida, propafenona, disopiramida, sotalol o amiodarona. De estos, solo la propafenona, el sotalol y la amiodarona (que poseen alguna actividad de bloqueo beta) controlan la frecuencia ventricular; los otros pueden mantener el ritmo sinusal, pero en realidad pueden aumentar la frecuencia ventricular. Muchas de estas drogas se usan con menos frecuencia hoy que en el pasado. Todos (con la posible excepción de la amiodarona) aumentan el riesgo de taquicardia ventricular, que puede ser fatal. Sin embargo, en pacientes sintomáticos con función cardíaca normal, el pequeño aumento en el riesgo generalmente se considera aceptable. En presencia de insuficiencia cardíaca, los únicos medicamentos antiarrítmicos que se consideran seguros son la amiodarona y la dofetilida.

[0125] En pacientes con FA donde los fármacos de control de la frecuencia son ineficaces y no es posible restaurar el ritmo sinusal usando cardioversión, existen alternativas no farmacológicas disponibles. Por ejemplo, para controlar la frecuencia es posible destruir el conjunto de células que conectan las cámaras superior e inferior del corazón, el nodo auriculoventricular, que regula la frecuencia cardíaca, e implantar un marcapasos.

[0126] Una técnica más compleja implica la ablación de grupos de células cerca de las venas pulmonares donde se cree que se origina la FA, o la creación de lesiones más extensas en un intento por evitar que la FA se establezca.

[0127] Los métodos de control del ritmo incluyen cardioversión eléctrica y química. La cardioversión eléctrica implica la restauración del ritmo cardíaco normal mediante la aplicación de una descarga eléctrica de CC (corriente continua). La cardioversión química se realiza con medicamentos, como amiodarona, propafenona o flecamida. Los dispositivos de estimulación implantables también se pueden usar para controlar la frecuencia de los pacientes con FA y se pueden indicar frente a la cardioversión tradicional.

[0128] Los medicamentos antiarrítmicos que se usan a menudo en la cardioversión farmacológica o en la prevención de la recaída en la FA alteran el flujo de iones en el tejido cardíaco, haciéndolos menos excitables, preparando el escenario para una cardioversión espontánea y duradera. Estos medicamentos a menudo se usan en concierto con cardioversión eléctrica.

[0129] Cualquiera que sea el método de cardioversión utilizado, aproximadamente el 50% de los pacientes recaen dentro de un año, aunque el uso diario continuado de fármacos antiarrítmicos orales puede extender este período. El factor de riesgo clave para la recaída es la duración de la FA, aunque otros factores de riesgo que se han identificado

incluyen la presencia de enfermedad cardíaca estructural y el aumento de la edad.

[0130] La ablación por radiofrecuencia (RFA) usa energía de radiofrecuencia para destruir vías eléctricas anormales en el tejido cardíaco. Se usa en la FA recurrente. La sonda emisora de energía (electrodo) se coloca en el corazón a través de un catéter. El profesional primero "mapea" un área del corazón para localizar la actividad eléctrica anormal antes de eliminar el tejido responsable. La ablación es una técnica más nueva y ha demostrado ser prometedora para los casos que no responden a los tratamientos convencionales. Las nuevas técnicas incluyen el uso de la crioablación (congelación de tejidos usando un refrigerante que fluye a través del catéter) y la ablación por microondas, donde el tejido es ablacionado por la energía de microondas que "cocina" el tejido adyacente. La electrofisiología anormal también se puede modificar de manera similar quirúrgicamente, y este procedimiento denominado procedimiento de laberinto de Cox, se realiza comúnmente concomitantemente con cirugía cardíaca. Más recientemente, también se han desarrollado variaciones quirúrgicas mínimamente invasivas en el procedimiento Cox Maze (procedimientos "minimaze").

[0131] El procedimiento de laberinto Cox es un procedimiento quirúrgico a corazón abierto destinado a eliminar FA. "Laberinto" se refiere a la serie de incisiones hechas en las aurículas (cámaras superiores del corazón), que están dispuestas en forma de laberinto. La intención era eliminar la FA mediante el uso de cicatrices incisionales para bloquear circuitos eléctricos anormales (macroretria auricular) que requiere la FA. Este procedimiento requirió una extensa serie de incisiones endocárdicas (desde el interior del corazón) a través de ambas aurículas, una esternotomía media (incisión vertical a través del esternón) y derivación cardiopulmonar (máquina corazón-pulmón). Se realizaron una serie de mejoras, que culminaron en 1992 en el procedimiento laberinto Cox III, que ahora se considera el "estándar de oro" para la cura quirúrgica efectiva de la FA. El laberinto Cox III a veces se conoce como el "laberinto tradicional", el "laberinto de cortar y coser", o simplemente el "laberinto".

[0132] La cirugía de Minimaze es una cirugía cardíaca mínimamente invasiva destinada a curar la FA. Minimaze se refiere a versiones "mini" del procedimiento de laberinto original. Estos procedimientos son menos invasivos que el procedimiento del laberinto de Cox y no requieren una esternotomía media (incisión vertical en el esternón) o un bypass cardiopulmonar (máquina corazón-pulmón). Estos procedimientos utilizan microondas, radiofrecuencia o energía acústica para extirpar los tejidos auriculares cerca de las venas pulmonares.

[0133] En la FA confirmada, el tratamiento anticoagulante es una forma crucial de prevenir el accidente cerebrovascular. Tratamiento de pacientes con FA mayores de 60 años, que también tienen uno o más de: accidentes cerebrovasculares previos (o accidentes cerebrovasculares de advertencia), hipertensión (presión arterial alta), diabetes o insuficiencia cardíaca congestiva, con warfarina (también conocida como Coumadin® o Marevan®) da como resultado una reducción del 60 al 70 por ciento en el riesgo posterior de accidente cerebrovascular. Los pacientes menores de 65 años que tienen alguna enfermedad cardíaca estructural (es decir, enfermedad cardíaca valvular, fracción de eyección $\leq 35\%$, antecedentes de ataque cardíaco) también pueden beneficiarse de la warfarina.

[0134] El uso de warfarina se asocia con un efecto clínico retrasado. Por lo general, lleva de tres a cinco días para lograr un efecto anticoagulante demostrable. Por lo tanto, si se requiere un efecto anticoagulante inmediato, los médicos podrían usar heparina u otros heparinoides como la enoxaparina para proporcionar una anticoagulación temprana. En la práctica, la anticoagulación urgente rara vez está indicada. Incluso en el contexto de un accidente cerebrovascular que complica la FA, los resultados de los ensayos clínicos no respaldan el uso rutinario de la anticoagulación inmediata.

[0135] Los pacientes menores de 65 años que no tienen cardiopatía estructural (es decir, con LAF) no requieren la warfarina, y pueden ser tratados con aspirina o clopidogrel. Existe evidencia de que la aspirina y el clopidogrel son efectivos cuando se usan juntos. Se ha demostrado que el nuevo anticoagulante ximelagatran previene el accidente cerebrovascular con la misma eficacia que la warfarina.

[0136] Determinar quién debe y no debe recibir anticoagulación con fármacos anticoagulantes (por ejemplo, warfarina, ximelagatran, heparina u otros heparinoides) no es fácil. El puntaje CHADS2 es el mejor método validado para determinar el riesgo de accidente cerebrovascular (y, por lo tanto, quién debe ser anticoagulado). Las directrices del NICE del Reino Unido han optado por un enfoque de algoritmo. El problema subyacente es que si un paciente tiene un riesgo anual de accidente cerebrovascular que es inferior al 2%, los riesgos asociados con tomar warfarina superan el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular.

MMP

[0137] Los contribuyentes clave a la síntesis/degradación de MEC son las metaloproteinasas de matriz (MMP) y los inhibidores endógenos de tejido de las metaloproteinasas (TIMP) (Visse R, et al. 2003; Matrisian LM, et al. 1990).

[0138] Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son endopeptidasas dependientes de cinc; otros miembros de la familia son adamalinas, serralinas y astacinas. Las MMP pertenecen a una familia más grande de proteasas conocida como la superfamilia de metzincina.

[0139] Las MMP comparten una estructura de dominio común. Los tres dominios comunes son el pro-péptido, el dominio catalítico y el dominio C-terminal similar a la hemopexina que está unido al dominio catalítico por una región bisagra flexible.

[0140] Las MMP se sintetizan inicialmente como zimógenos inactivos con un dominio pro-péptido que debe eliminarse antes de que la enzima esté activa. El dominio pro-péptido es parte de un "interruptor de cisteína" que contiene un residuo de cisteína conservado que interactúa con el zinc en el sitio activo y evita la unión y la escisión del sustrato manteniendo la enzima en una forma inactiva. En la mayoría de las MMP, el residuo de cisteína está en la secuencia conservada PRCGxPD. Algunas MMP tienen un sitio de escisión de convertasa de prohormona (similar a la furina) como parte de este dominio que cuando se escinde activa la enzima. MMP-23A y MMP-23B incluyen un segmento transmembrana en este dominio (PMID 10945999).

[0141] Las MMP se pueden subdividir de diferentes maneras. El uso de métodos bioinformáticos para comparar las secuencias primarias de las MMP sugiere las siguientes agrupaciones evolutivas de las MMP: MMP-19; MMP 11, 14, 15, 16 y 17; MMP-2 y MMP-9; todos los otros MMP.

[0142] El análisis de los dominios catalíticos de forma aislada sugiere que los dominios catalíticos evolucionaron más una vez que los grupos principales se habían diferenciado, como también lo indican las especificidades de sustrato de las enzimas. Los grupos más utilizados (por investigadores en biología de MMP) se basan en parte en la evaluación histórica de la especificidad del sustrato de la MMP y en parte en la localización celular de la MMP. Estos grupos son las colagenasas, las gelatinasas, las estromelisininas y las MMP de tipo membrana (MT-MMP). Cada vez es más claro que estas divisiones son algo artificiales, ya que hay una serie de MMP que no encajan en ninguno de los grupos tradicionales.

[0143] Las colagenasas son capaces de degradar colágenos fibrilares helicoidales triples en fragmentos distintivos de 3/4 y 1/4. Estos colágenos son los componentes principales del hueso y el cartílago, y las MMP son las únicas enzimas mamíferas conocidas capaces de degradarlas. Tradicionalmente, las colagenasas son: MMP-1 (colagenasa intersticial), MMP-8 (colagenasa de neutrófilos), MMP-13 (colagenasa 3), MMP-18 (colagenasa 4), MMP-14 (MT1-MMP). para escindir colágeno fibrilar, y de manera más controvertida hay evidencia de que MMP-2 es capaz de colagenolisis.

[0144] Las estromelisininas muestran una amplia capacidad para escindir proteínas MEC pero no pueden escindir los colágenos fibrilares de triple hélice. Los tres miembros canónicos de este grupo son: MMP-3 (Estromelisina 1), MMP-10 (Estromelisina 2) y MMP-11 (Estromelisina 3). MMP-11 muestra más similitud con las MT-MMP, es activable por convertasa y, por lo tanto, se secreta generalmente asociado a MMP activables por convertasa.

[0145] Los principales sustratos de gelatinasas son el colágeno de tipo IV y la gelatina, y estas enzimas se caracterizan por la presencia de un dominio adicional insertado en el dominio catalítico. Esta región de unión a gelatina se coloca inmediatamente antes del motivo de unión a zinc, y forma una unidad de plegado separada que no interrumpe la estructura del dominio catalítico. Los dos miembros de este subgrupo son: MMP-2 (gelatinasa de 72 kDa, gelatinasa-A) y MMP-9 (gelatinasa de 92 kDa, gelatinasa-B).

[0146] Las MMPs secretadas incluyen MMP-11 (estromelisina 3), MMP-21 (X-MMP), y MMP-28 (Epilisina).

[0147] Las MMPs unidas a membrana incluyen: la matriz transmembrana cisteína tipo-II MMP-23, las MMP adjuntas a fosfatidilinositol de glicosilo 17 y 25 (MT4-MMP y MT6-MMP respectivamente), y las MMP de transmembrana de tipo I 14, 15, 16, 24 (MT1-MMP, MT2-MMP, MT3-MMP y MT5-MMP respectivamente).

[0148] Todas las 6 MT-MMP tienen un sitio de escisión de furina en el pro-péptido, que es una característica compartida también por MMP-11.

[0149] Otras MMP incluyen MMP-12 (metaloelastasa de macrófago), MMP-19 (RASI-1, ocasionalmente denominada estromelisina-4), Enamelisina (MMP-20) y MMP-27 (MMP-22, C-MMP), MMP-23A (CA-MMP) y MMP-23B.

Composiciones farmacéuticas y administración

[0150] Una vez que un agente de imagen se ha preparado u obtenido, se puede combinar con uno o más vehículos farmacéuticamente excipientes aceptables para formar una composición farmacéutica que es adecuada para su administración a un sujeto, incluyendo un humano. Como apreciaría un experto en esta técnica, los excipientes se pueden elegir, por ejemplo, en función de la ruta de administración como se describe a continuación, el agente que se administra, el transcurso del tiempo de administración del agente y/o la salud/condición del sujeto.

[0151] Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación y para uso de acuerdo con la presente invención pueden incluir un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, el término "excipiente farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un relleno, diluyente, material encapsulante o formulación no tóxica, inerte, sólido, semisólido o auxiliar de formulación de

cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar detergentes tales como Tween 80; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; la solución de Ringer; alcohol etílico; y soluciones tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, según el juicio del formulador.

[0152] Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden administrar a seres humanos y/o a los animales por vía parenteral tal como por vía intravenosa, por vía intranasal (por medio de un spray nasal), y por vía intraperitoneal. El modo de administración variará dependiendo del uso previsto, como es bien conocido en la técnica. Alternativamente, las formulaciones de la presente descripción se pueden administrar parenteralmente como inyecciones (intravenosa, intramuscular o subcutánea). Estas formulaciones pueden prepararse por medios convencionales y, si se desea, las composiciones en cuestión pueden mezclarse con cualquier aditivo convencional.

[0153] Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer, la USP y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

[0154] Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o por incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en estéril agua u otro medio inyectable estéril antes de su utilizar.

[0155] Los agentes de formación de imágenes de la descripción pueden proporcionarse en cualquier forma adecuada, por ejemplo, en un vehículo farmacéuticamente forma aceptable. En algunos casos, el agente de imagen está incluido en una composición farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el agente de formación de imágenes se proporciona como una composición que comprende etanol, ascorbato de sodio y agua. En algunos casos, la composición comprende menos del 20% en peso de etanol, menos del 15% en peso de etanol, menos del 10% en peso de etanol, menos del 8% en peso de etanol, menos del 6% en peso de etanol, menos del 5% en peso de etanol, menos del 4% en peso de etanol, menos del 3% en peso de etanol o menos etanol. En algunos casos, la composición comprende menos de 100 mg/ml, menos de 75 mg/ml, menos de 60 mg/ml, menos de 50 mg/ml, menos de 40 mg/ml, menos de 30 mg/ml, o menos ascorbato de sodio en agua. En una realización particular no limitante, el agente de formación de imágenes se proporciona como una solución en agua que comprende menos del 4% de etanol y menos de 50 mg/ml de ascorbato de sodio en agua.

[0156] La composición de agente de formación de imágenes para inyección puede prepararse en una jeringa de inyección. El agente de obtención de imágenes puede prepararse por radiofarmacia (por ejemplo, usando los métodos descritos en el presente documento) y proporcionarse a un profesional sanitario para su administración. En algunos aspectos de la invención, el agente de obtención de imágenes se proporciona, por ejemplo, en una jeringa u otro recipiente, con ≤ 50 mg/ml de ascorbato de sodio en agua, $\leq 4\%$ en peso de etanol y aproximadamente 1 a 14 mCi del agente de imagen. En algunos aspectos de la invención, el agente de obtención de imágenes se proporciona en un recipiente como un vial, botella o jeringa, y puede transferirse, según sea necesario, a un recipiente adecuado, como una jeringa para administración.

[0157] Las jeringas que incluyen una punta de émbolo adsorbente pueden dar como resultado que permanezca en la jeringa del 10 al 25% de la actividad del agente de imagen después de la inyección. Se pueden usar jeringas que carecen de una punta de émbolo adsorbente, como una NORM-JECT de 3 o 5 ml (Henke Sass Wolf, Dudley, MA) u otra jeringa equivalente que carece de una punta de émbolo adsorbente. La reducción de la adsorción en la jeringa puede aumentar la cantidad del agente de formación de imágenes que se transfiere desde la jeringa y se administra al sujeto en los métodos de la divulgación. Una jeringa usada en los métodos de la divulgación puede comprender el agente de formación de imágenes, y puede ser una jeringa de adsorbente reducida o no adsorbente. En algunas realizaciones, una jeringa no adsorbente o de adsorción reducida es una jeringa que ha sido revestida o tratada para reducir la adsorción del agente de formación de imágenes. En algunas realizaciones, una jeringa no adsorbente o de adsorbente reducido es una jeringa que carece de una punta de émbolo adsorbente. En algunas realizaciones, una jeringa usada junto con la invención absorbe menos del 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% o 0,5% del agente de imagen que contiene. En ciertos aspectos de la invención,

una jeringa que contiene el agente de formación de imágenes no incluye una punta de goma o látex en el émbolo. En algunos casos, una jeringa utilizada en los métodos de la divulgación, incluye un émbolo que adsorbe menos del 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% o 0,5% del agente de imagen que contiene la jeringa. Una jeringa de la descripción también puede comprender ascorbato de sodio, etanol y agua, y ciertas realizaciones de la invención incluyen una jeringa que contiene el agente de formación de imágenes en una solución que comprende menos del 4% de etanol y menos de 50 mg/ml de ascorbato de sodio en agua. Una jeringa de la descripción puede ser una jeringa sin látex, sin caucho y/o sin lubricante. Una jeringa de la descripción puede contener el agente de formación de imágenes en una cantidad entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 14 mCi. Una jeringa de la descripción puede contener aproximadamente 20 mCi o menos del agente de formación de imágenes.

[0158] Los componentes de una composición que comprende el agente de obtención de imágenes pueden seleccionarse dependiendo del modo de administración al sujeto. Los expertos en la técnica conocerán varios modos de administración que administran eficazmente agentes de imagen de la divulgación a un tejido, célula, órgano o fluido corporal deseado. En algunas realizaciones, el agente de formación de imágenes se administra por vía intravenosa (por ejemplo, inyección de bolo intravenoso) usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Como se usa en el presente documento, una dosis que se "administra a un sujeto" significa una cantidad del agente de formación de imágenes, por ejemplo, el agente de formación de imágenes que ingresa al cuerpo del sujeto. En algunas realizaciones, debido a factores tales como la retención parcial del agente de imagen como el agente de imagen en una jeringa, tubo, agujas, catéter u otro equipo utilizado para administrar el agente de imagen a un sujeto, la cantidad de un agente de imagen como el agente de imagen que se mide o se determina que está en una jeringa u otro equipo preparado para la administración puede ser mayor que la cantidad en la dosis que se administra al sujeto. En algunas realizaciones, una inyección de un agente de obtención de imágenes es seguida por una inyección de solución salina normal en el sujeto, usando el mismo tubo, aguja, puerto, utilizado para la administración del agente de obtención de imágenes. El enjuague se puede realizar inmediatamente después de la administración del agente de imagen, o hasta 1 minuto, 2 minutos, 3 minutos, 5 minutos o más, después de la administración. El volumen de solución salina u otro agente para el lavado puede ser de hasta 5 ml, 6 ml, 7 ml, 8 ml, 9 ml, 10 ml, 15 ml, 20 ml o más. Como entenderán los expertos en la materia, en realizaciones en las que el agente de imagen se administra usando una jeringa u otro recipiente, la cantidad real del agente de imagen administrada al sujeto puede corregirse para cualquier agente de imagen que permanezca en el contenedor. Por ejemplo, la cantidad de radiactividad que queda en el recipiente y el tubo y la aguja o instrumento de administración que transportó el agente de imagen desde el recipiente al sujeto puede determinarse después de que el agente de imagen se haya administrado al sujeto y la diferencia entre el inicio la cantidad de radiactividad y la cantidad restante después de la administración indica la cantidad que se entregó al sujeto. En algunos casos, el recipiente o dispositivo de inyección (por ejemplo, catéter, jeringa) puede enjuagarse con una solución (por ejemplo, solución salina) después de la administración del agente de obtención de imágenes.

[0159] En algunas realizaciones de la invención, la cantidad total del agente de obtención de imágenes administrado a un sujeto durante un período de tiempo dado, por ejemplo, en una sesión, es menor o igual a aproximadamente 50 mCi, menor o igual a 40 mCi, menor o igual a 30 mCi, menor o igual a 20 mCi, menor o igual a 18 mCi, menor o igual a 16 mCi, menor o igual a 15 mCi, menor o igual a 14 mCi, menor o igual a 13 mCi, menor o igual a 12 mCi, menor o igual a 10 mCi, menor o igual a 8 mCi, menor o igual a 6 mCi, menor o igual a 4 mCi, menor que o igual a 2 mCi, menor o igual a 1 mCi, menor o igual a 0,5 mCi. La cantidad total administrada puede determinarse en base a una dosis única o dosis múltiples administradas a un sujeto dentro de un período de tiempo dado de hasta 1 minuto, 10 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas o más.

[0160] En base a estudios de dosis de radiación, la dosis máxima deseable administrada a un sujeto puede basarse en la determinación de la cantidad del agente de imagen que limita la dosis de radiación a aproximadamente 5 rem al órgano crítico y/o aproximadamente 1 rem dosis efectiva (DE) o inferior, como entenderán los expertos en la materia. En una realización particular, la dosis máxima deseable o la cantidad total del agente de obtención de imágenes administrado es menor o igual a aproximadamente 25 mCi, o menor o igual a aproximadamente 14 mCi durante un período de tiempo de hasta 30 min, 1 hora, 2 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas o más. En algunas realizaciones, la dosis máxima del agente de obtención de imágenes administrado a un sujeto puede ser inferior a 3,5 µg por 50 kg de peso corporal por día. Es decir, en algunas realizaciones de la invención, la dosis máxima del agente de imagen administrado a un sujeto puede ser inferior a aproximadamente 0,07 µg del agente de imagen por kg de peso corporal por día.

[0161] Abreviaturas Las siguientes abreviaturas se usan en el presente documento:

	Acm	acetamidometilo
	b-Ala, beta-Ala o bAla	ácido 3-aminopropiónico
5	ATA	2-aminotiazol-5-ácido acético o grupo 2-aminotiazol-5-acetilo
	Boc	t-butiloxicarbonilo
	CBZ, Cbz o Z	Carbobenciloxi
	Cit	citrulina
	Dap	ácido 2,3-diaminopropiónico
10	DCC	diciclohexilcarbodiimida
	DIEA	diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	EOE	etoxietilo
	HBTU	2-(1H-benzotriazo1-1-y1)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametiluronio
15	hynic	grupo boc-hidrazinonicotinilo o 2-[[[5-[carbonil]-2-piridinil]hidrazono]metil]-ácido bencenosulfónico
	NMeArg o MeArg	a-N-metil arginina
	NMeAsp	a-N-metil ácido aspártico
	NMM	N-metilmorfolina
20	OcHex	O-ciclohexilo
	OBz1	O-bencil
	oSu	O-succinimidil
	TBTU	2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato
	THF	tetrahidrofuranilo
25	THP	tetrahidropiranilo
	Tos	tosilo
	Tr	trilito

30 **[0162]** Las siguientes abreviaturas de aminoácidos de tres letras convencionales se usan en el presente documento; las abreviaturas de aminoácidos de una letra convencionales no se usan en este documento: Ala = alanina Arg = arginina Asn = asparagina Asp = ácido aspártico Cys = cisteína Gln = glutamina Glu = ácido glutámico Gly = glicina His = histidina Ile = isoleucina Leu = leucina Lys = lisina Met = metionina Nle = norleucina Orn = ornitina Phe = fenilalanina Phg = fenilglicina Pro = prolina Sar = sarcosina Ser = serina Thr = treonina Trp = triptófano Tyr = tirosina Val = valina.

35 EJEMPLOS

Ejemplo 1:

40 **[0163]** Hemos establecido la viabilidad de la obtención de imágenes in vivo de la activación de MMP en cerdos (Sahul et al. Circ Cardiovasc Imaging 2011, 4: 381-391) y perros (Liu et al. J Nucl Med 2011, 52 (3): 453-60) post-MI. Los datos derivados en cerdos involucraron la oclusión quirúrgica de dos ramas marginales de la arteria circunfleja izquierda y dieron como resultado la activación regional de MMP en la pared inferolateral. (Sahul et al. Circ Cardiovasc Imaging 2011, 4: 381-391). Este modelo quirúrgico provocó una activación significativa de MMP en la herida quirúrgica
45 adyacente tanto a las aurículas como a los ventrículos del corazón, lo que complica la imagenología in vivo. Los estudios en perros emplearon la oclusión percutánea con balón de la arteria descendente anterior izquierda, evitaron la intervención quirúrgica y mejoraron la calidad de la imagen. En estos estudios porcinos recientemente publicados con SPECT/CT de serie de formación de imágenes, hemos demostrado captación focal del agente dirigido-MMP ^{99m}Tc-RP805 dentro de la pared lateral infartada, que alcanzó un máximo de ~ 2 semanas después de la lesión, y se mantuvo
50 elevada a las 4 semanas después de la oclusión. La actividad temprana de MMP a 1 semana postMI predijo la remodelación ventricular tardía post MI (Figura 1).

Ejemplo 2:

55 **[0164]** La insuficiencia cardiaca después de un IM conduce a remodelado auricular y fibrosis, lo que aumenta la vulnerabilidad a la FA. El papel de la activación auricular de MMP no ha sido bien estudiado. Presumimos que la remodelación estructural auricular y la vulnerabilidad de la fibrilación que ocurren temprano después de un IM pueden evaluarse de manera no invasiva utilizando imágenes moleculares específicas de la activación de MMP.

60 **[0165]** Métodos: Imágenes SPECT/CT in vivo y ex vivo se obtuvieron en cerdos de control (n = 7) y en cerdos de 10 días (n = 6) o 4 semanas (n = 6) después de la inducción quirúrgica de IM. El IM fue inducido por la ligadura quirúrgica de dos ramas marginales de la arteria coronaria circunfleja izquierda. Los animales fueron inyectados por vía intravenosa con un radiotrazador marcado con ^{99m}Tc (^{99m}Tc-RP805) dirigido a las MMP activadas. Se obtuvieron exploraciones SPECT/CT híbridas de 64 cortes a las 2 horas después de la inyección de un ^{99m}Tc-RP805. Se realizó
65 una tomografía computarizada de rayos X con contraste para definir la anatomía coronaria y las cámaras cardíacas.

[0166] Después del sacrificio, los corazones se extirparon y se moldearon en alginato para imágenes de SPECT/CT *ex vivo*.

[0167] La retención miocárdica de ^{99m}Tc -RP805 en las aurículas y los ventrículos se cuantificó por recuento de pocillos gamma después del sacrificio. La vulnerabilidad a FA se evaluó en subconjuntos de cerdos de control ($n = 5$) y en cerdos 4 semanas después de IM ($n = 4$) utilizando estimulación de estallido auricular durante 10 segundos con longitudes de ciclo que varían de 300 a 180 ms.

[0168] **Resultados:** las imágenes SPECT/CT *in vivo* y *ex vivo* demostraron una mayor retención de ^{99m}Tc -RP805 en la región IM y ambas aurículas en comparación con los cerdos de control. A los 10 días post-MI, la retención de ^{99m}Tc -RP805 (% de dosis inyectada/gramo) aumentó ~ 6 veces en la región IM y ~ 3 veces en la aurícula izquierda (LA) en comparación con las regiones control ($p < 0,01$ cada uno, figura 2, panel inferior). A las 4 semanas post-IM, la retención de ^{99m}Tc -RP805 aumentó ~ 4 veces en la región IM y ~ 2 veces en LA en comparación con las regiones de control ($p < 0,01$ cada una, Figura 2, panel inferior). FA fue inducible en 4 de 4 cerdos a las 4 semanas post IM y 0 de 5 controles ($p < 0,01$). Las imágenes representativas *in vivo* y *ex vivo* a los 10 días post-IM se muestran en la figura 2, paneles superior y medio.

[0169] La Tabla 1 muestra que la carga de FA aumenta significativamente a las cuatro semanas después del IM en nuestro modelo de HF posterior al IM. Después de 10 segundos de estimulación de ráfaga a longitudes de ciclo que varían de 260-180 ms, la duración de la FA en animales post-IM fue $2,0 \pm 1,8$ minutos. No se pudo inducir FA en el grupo de control a pesar del ritmo hasta una longitud de ciclo de 180 ms.

Tabla 1

	Duración AF (seg)	Longitud del ciclo de ráfaga (ms)	Valor p
Control (n=3)	0,0	215 ± 30	
4 semanas HF (n=4)	$2,0 \pm 1,8$	<180	0,03

[0170] **Conclusiones:** las imágenes SPECT/CT dirigidas a MMP proporcionan un valioso enfoque no invasivo para la evaluación de la remodelación auricular y permiten la identificación temprana de sustratos arritmogénicos antes del inicio de la fibrosis irreversible. Las imágenes *in vivo* de la activación de MMP tienen implicaciones clínicas significativas con respecto a la estratificación del riesgo y la dirección de los tratamientos farmacológicos e intervencionistas de la FA.

Ejemplo 3:

[0171] A una cohorte de pacientes después de la cardioversión se les administra una cantidad efectiva del agente de imagen de la invención, se obtienen imágenes de la aurícula izquierda de cada paciente y se cuantifica la captación del agente de imagen. Luego se establece un punto de corte para la captación del agente de imagen de manera que el punto de corte separe la cohorte en 2 poblaciones; los que están por encima del punto de corte tienen FA recurrente, mientras que los que están por debajo del punto de corte no.

[0172] En base a los niveles de punto de corte determinados anteriormente, los pacientes futuros se prueban para niveles de MMP usando los métodos de la invención y aquellos que demuestran niveles de punto de corte anteriores se tratan usando una o más de las terapias descritas aquí y conocidas en la técnica para FA, que incluye, entre otros, terapia de control de la frecuencia farmacológica, terapia de control del ritmo farmacológico, ablación y/o marcapasos implantable.

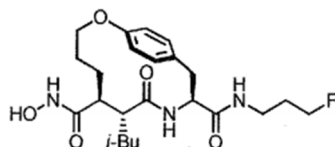
Ejemplo 4:

[0173] A una cohorte de pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio se les administra una cantidad eficaz del agente de imagen de la invención, se obtienen imágenes de la aurícula izquierda de cada paciente y se cuantifica la captación del agente de imagen. Los pacientes también se someten a un estudio de perfusión miocárdica flurpiridaz F 18 en reposo y se determina la puntuación de descanso sumada para cada paciente. El análisis de regresión logística se realiza para producir una ecuación que exprese la probabilidad de una futura FA en función de la puntuación de reposo sumada y la captación cuantificada del agente de imagen.

Ejemplo 5:

Parte A - Preparación del agente de imagen 1

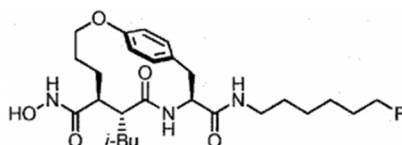
[0174]



[0175] Metilo (3*S*,7*S*,6*R*)-4-aza-7-[(*tert*-butil)oxycarbonyl]-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trieno-3-carboxilato fue preparado de acuerdo con el método de Xue, et al. (J. Med. Chem. 2001, 44, 2636-2660) luego se transformó en el agente de imagen 1 a través del ensamblaje convergente de *O*-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il) hidroxilamina y 3-fluoropropan-1-amina usando estrategia de grupo protector estándar (Wuts, PGM; Greene, TW The Role of Protective Groups in Organic Synthesis. In Greene's Protective Group in Organic Synthesis, cuarta edición; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, Nueva Jersey, 2007; pp 1- 15) y métodos químicos de acoplamiento de péptidos (Tsuda, Y; Okada, Y. Solution-Phase Peptide Synthesis. In Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry: Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry, volumen 3; Hughes, AB Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Alemania, 2010; 201-251) comúnmente conocido por los expertos en la materia.

Parte B - Preparación del agente de imágenes 2

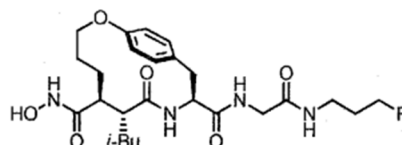
[0176]



[0177] Metilo (3*S*,7*S*,6*R*)-4-aza-7-[(*tert*-butil)oxycarbonyl]-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trieno-3-carboxilato se preparó de acuerdo con el método de Xue, et al. (J. Med. Chem. 2001, 44, 2636-2660) luego se transformó en agente de imagen 2 a través del ensamblaje convergente de *O*-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)hidroxilamina y 6-aminohexan-1-ol usando estrategia química de grupo protector estándar, acoplamiento de péptidos y métodos químicos de fluoración comúnmente conocidos por los expertos en la materia.

Parte C - Preparación del agente de imagen 3

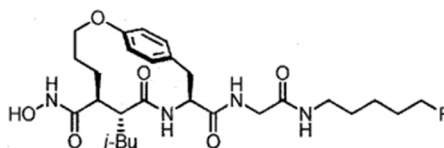
[0178]



[0179] Metil (3*S*,7*S*,6*R*)-4-aza-7-[(*tert*-butil)oxycarbonyl]-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trieno-3-carboxilato se preparó de acuerdo con el método de Xue, et al. (J. Med. Chem. 2001, 44, 2636-2660) luego se transformó en el agente de imagen 3 a través del ensamblaje convergente de *O*-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)hidroxilamina, 2-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)ácido acético y 3-fluoropropan-1-amina usando una estrategia de grupo protector estándar y métodos químicos de acoplamiento de péptidos comúnmente conocidos por los expertos en la técnica.

Parte D - Preparación del agente de imagen 4

[0180]

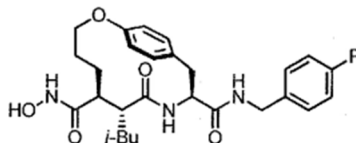


[0181] Metilo (3*S*,7*S*,6*R*)-4-aza-7-[(*tert*-butil)oxycarbonyl]-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trieno-3-carboxilato se preparó de acuerdo con al método de Xue, et al. (J. Med. Chem. 2001, 44, 2636-2660) luego se transformó en agente de imagen 4 a través del ensamblaje convergente de *O*-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)hidroxilamina, 2-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)ácido acético y 5-aminopentan-1-ol usando la estrategia estándar de grupo protector, acoplamiento de péptidos y métodos químicos de fluoración comúnmente conocidos por los expertos

en la técnica.

Parte E - Preparación del agente de imagen 5

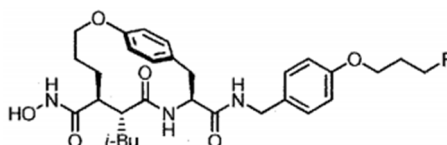
[0182]



[0183] Metil (3*S*,7*S*,6*R*)-4-aza-7-[(*tert*-butil)oxycarbonil]-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trieno-3-carboxilato se preparó de acuerdo con el método de Xue, et al. (J. Med. Chem. 2001, 44, 2636-2660) luego se transformó en el agente de imagen 5 a través del ensamblaje convergente de *O*-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)hidroxilamina y (4-fluorofenil) metanamina usando el estándar estrategia de grupo protector y métodos químicos de acoplamiento de péptidos comúnmente conocidos por los expertos en la materia.

Parte F - Preparación del agente de imagen 6

[0184]



[0185] Metil (3*S*,7*S*,6*R*)-4-aza-7-[(*tert*-butil)oxycarbonil]-6-(2-metilpropil)-11-oxa-5-oxobiciclo[10,2,2]hexadeca-1(15), 12(16), 13-trieno-3-carboxilato se preparó de acuerdo con el método de Xue, et al. (J. Med. Chem. 2001, 44, 2636-2660) luego se transformó en el agente de imagen 6 a través del ensamblaje convergente de *O*-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)hidroxilamina y (4-(3-fluoropropoxi)fenil) metanamina usando la estrategia del grupo protector estándar y los métodos químicos de acoplamiento de péptidos comúnmente conocidos por los expertos en la técnica. Se preparó (4-(3-fluoropropoxi)fenil)metanamina a partir de 4-hidroxibenzonitrilo y 1-bromo-3-fluoropropano.

Ejemplo 6: Ensayo de inhibición de MMP in vitro

[0186] Los inhibidores individuales se disolvieron en tampón TCN (Tris-HCl 50 mM, CaCl₂ 10 mM, NaCl 150 mM, Brij 35 al 0,05% a pH 7,5) a diluciones apropiadas y luego se añadieron a los pocillos de una placa de microtitulación (10 µL/pocillo) por triplicado. Cada pocillo del agente de prueba (y los pocillos de control apropiados) se trató luego con MMP-2 activado o 9 (10 µL de una solución 40 nM en Hepes 50 mM, CaCl₂ 10 mM, Brij 35 al 1% a pH 7,5; Sistemas de I + D) seguido de 30 µL de tampón TCN y 150 µL el sustrato peptídico fluorogénico (Mca-PLGL-Dpa-AR-NH₂; Sistemas de I + D). Las mezclas resultantes se incubaron 1 hora a 27°C y luego se analizaron usando un lector de placa fluorescente FL600 (excitación = 310/20; emisión = 420/50; óptica = fondo; sensibilidad = 225) y software KC4.

Tabla 2: Datos de inhibición de MMP

Agente de imagen	MMP-2	MMP-9
1	5,19	3,54
2	31,6	20,2
3	4,61	2,59
4	15,4	15,3
5	0,58	0,74
6	2,74	2,98
RP805	6,50	7,40

Ejemplo 7:

[0187] La FIG. 3 muestra cortes transaxiales representativos de imágenes SPECT ex vivo de un corazón de cerdo de control, y corazones de cerdos a las 1 y 2 semanas después del infarto de miocardio. La fila superior de cada conjunto de imágenes son imágenes de ^{99m}Tc-RP805 (escala de grises lineal) que coinciden con las imágenes CT de alta resolución correspondientes (escala de grises, abajo). Los corazones se llenaron de alginato mezclado con contraste de CT para definir los ventrículos derecho e izquierdo (RV y LV) y las aurículas (RA y LA). La captación uniforme se ve en el corazón de control. Los corazones infartados demuestran ^{99m}Tc-RP805 focal tanto en la región del infarto como en las aurículas.

[0188] La FIG. 4 muestra resultados del análisis cuantitativo de imágenes ex vivo de ^{99m}Tc -RP805 SPECT de un corazón de cerdo a las 4 semanas después del IM. A. Imágenes SPECT no corregidas, B. Imágenes SPECT con recuperación de resolución, C. Datos SPECT reconstruidos con corrección de volumen parcial (PVC), D. Actividad de ^{99m}Tc -RP805 codificada en escala de grises para 8 sectores radiales por corte del contador de pozos gamma, E. Imágenes post mórtem del corazón que muestran una cicatriz inferolateral densa y un marcado adelgazamiento de la pared, F. Correlación entre la actividad regional del contador de miocardio medido y la actividad derivada de SPECT con PVC.

[0189] La FIG. 5 muestra un gráfico de la actividad total de MMP por unidad de tiempo, de acuerdo con algunas realizaciones.

[0190] La FIG. 6 muestra una gráfica del área de porcentaje de colágeno para las regiones izquierda y derecha del corazón. Los cambios regionales en la estructura de la matriz podrían detectarse 1 semana después del IM, que fueron significativos 4 semanas después del IM (Kruskal-Wallis, $p < 0,05$). En el recuadro: las imágenes de PSR revelaron interrupción de la matriz y discontinuidad entre los miocitos auriculares, que fue progresiva con el tiempo post-IM.

Ejemplo 8:

[0191] La enfermedad valvular aórtica calcificada (EVAC) es común entre la población de edad avanzada. La inflamación y la remodelación de la matriz desempeñan un papel central en la progresión de la EVAC a estenosis aórtica sintomática. Las metaloproteinasas de matriz (MMP) están reguladas por incremento en la EVAC. Las imágenes in vivo de la activación de MMP pueden conducir a la identificación prospectiva de válvulas aórticas que tienen un alto riesgo de desarrollar estenosis y ayudan a rastrear el efecto de posibles intervenciones terapéuticas novedosas. Este ejemplo ilustra el uso de un agente dirigido a MMP para imágenes in vivo y la definición de patrones temporales de activación de MMP en EVAC.

[0192] Métodos y resultados: los ratones ApoE $^{-/-}$ fueron alimentados con una dieta alta en grasas (HFD) durante hasta 9 meses. El análisis histológico de la válvula aórtica mostró un engrosamiento considerable de las valvas de la válvula con el tiempo. La ecocardiografía en modo M demostró una reducción en la separación del prospecto de 3 meses a 9 meses. La TC de alta resolución sin contraste estableció la presencia de calcificación de la válvula aórtica después de 9 meses de HFD. La imagen microSPECT dirigida a MMP utilizando ^{99m}Tc -RP805, un marcador con especificidad para MMP activadas, seguida de una angiografía por TC mostró una captación considerable del marcador (en recuentos por vóxel por dosis inyectada de MBq) en el área de la válvula aórtica a los 3, 6 y 9 meses. La absorción fue máxima después de 6 meses de DFH (3 m: $0,047 \pm 0,002$, $n = 2$, 6 m: $0,102 \pm 0,013$, $n = 4$, 9 m: $0,064 \pm 0,004$, $n = 4$). La captación del marcador en el área de la válvula aórtica se confirmó después de una imagen plana ex vivo.

[0193] Conclusión: las imágenes microSPECT/CT dirigidas a MMP pueden detectar la biología de la válvula aórtica en EVAC in vivo. En este modelo, la activación de la proteasa en la válvula aórtica es máxima a los 6 meses y disminuye con la progresión de la EVAC.

[0194] La FIG. 7 muestra ^{99m}Tc -RP805 in vivo microSPECT/CT (izquierda) de activación de MMP en un ratón ApoE $^{-/-}$ alimentado con una dieta occidental durante 9 meses. La captación del marcador en el área de la válvula aórtica se indica mediante flechas. La captación en la válvula aórtica se confirmó mediante imágenes planas ex vivo (derecha) del corazón y la aorta explantados.

[0195] La FIG. 8 muestra la absorción in vivo de ^{99m}Tc -RP805 en la válvula aórtica con el tiempo en ratones ApoE $^{-/-}$ alimentados con una dieta occidental.

[0196] La FIG. 9 muestra la absorción ex vivo de ^{99m}Tc -RP805 en la válvula aórtica con el tiempo en ratones ApoE $^{-/-}$ alimentados con una dieta occidental.

[0197] La FIG. 10 muestra autorradiografía de la aorta explantada de un ratón ApoE $^{-/-}$ alimentado con una dieta occidental durante tres meses. Las flechas indican la absorción de ^{111}In -RP782 en el área de la válvula aórtica.

[0198] FIG. 11 muestra la tinción H&E de la válvula aórtica en ratones ApoE $^{-/-}$ alimentados con una dieta occidental durante 4 (izquierda) y 9 meses (derecha) demostrando una remodelación marcada de las valvas de la válvula con el tiempo.

[0199] FIG. 12 muestra inmunotinción de F4-80 (gris oscuro) en la válvula aórtica de un ratón ApoE $^{-/-}$ alimentado con una dieta occidental durante 6 meses demostrando una infiltración considerable de macrófagos.

[0200] FIG. 13 muestra gráficos de la expresión de ARNm de la válvula aórtica G68DH normalizada CD68 (arriba) y MMP-12 (abajo) cuantificado por RT-PCR en tiempo real en ratones de tipo salvaje (WT) en ratones Chow normales y ApoE $^{-/-}$ alimentados con una dieta occidental durante 3, 6 o 9 meses.

[0201] FIG. 14 muestra imágenes CT sin contraste codificadas en escala de grises de un ratón ApoE $^{-/-}$ alimentado

con una dieta occidental durante 10 meses demostrando calcificación de la válvula aórtica. Las flechas indican el plano de la válvula aórtica.

[0202] FIG. 15 muestra imágenes ecocardiográficas en modo M de ratones ApoE^{-/-} alimentados con una dieta occidental que demuestra separación sistólica normal de cúspides de válvula aórtica después de 3 meses con dieta (izquierda) y separación reducida después de 9 meses (derecha).

Ejemplo 9:

[0203] La aterosclerosis, una causa principal de morbilidad y mortalidad en los Estados Unidos, está relacionada con la hiperlipidemia. El tratamiento farmacológico de la hiperlipidemia es un pilar del tratamiento moderno para las enfermedades ateroscleróticas y se cree que está relacionado, al menos en parte, con los efectos "estabilizadores" sobre la biología de la placa. Este ejemplo investiga el efecto de las terapias anti-lípidos en la biología de la placa a través de imágenes en serie de la activación de metaloproteinasas de matriz (MMP) in vivo.

[0204] Métodos: los ratones ApoE^{-/-} fueron alimentados con una dieta alta en grasas (HFD) durante 2 meses para inducir la aterosclerosis. Después de dos meses, los ratones fueron asignados aleatoriamente a uno de los 4 grupos: HFD, HFD más simvastatina (Sim), HFD más fenofibrato (Fen) y alta abstinencia de grasa (HFW). MicroSPECT/CT con ^{99m}Tc-RP805, se realizó un marcador con especificidad para MMP activadas después de una semana y 4 semanas.

[0205] Resultados: Retirada de la HFD redujo significativamente los niveles de colesterol total en 1 semana ($1845,1 \pm 41,9$ a $492,7 \pm 19,4$ mg/dl, $p = 0,001$). Ni la simvastatina ni el fenofibrato tuvieron un efecto significativo sobre el nivel de colesterol total en comparación con los animales con HFD en una semana, pero ambos redujeron significativamente los niveles de colesterol en 4 semanas. A la semana, no hubo diferencias significativas en la absorción de ^{99m}Tc-RP805 en el arco aórtico entre los diferentes grupos experimentales. La captación (en recuentos por vóxel por dosis inyectada de mCi) a las 4 semanas, sin embargo, fue significativamente mayor en el grupo de HFD en comparación con otros tres grupos (HFD: $4,9910,27$, $n = 5$, Sim: $3,17 \pm 0,52$, $n = 6$, $p < 0,02$, Fen: $2,23 \pm 0,28$, $n = 7$, $p < 0,001$, HFW: $1,77 \pm 0,22$, $n = 5$, $p < 0,001$). La captación de ^{99m}Tc-RP805 en el arco aórtico aumentó significativamente de 1 semana a 4 semanas en animales con HFD (captación media $2,84 \pm 0,47$ versus $4,99 \pm 0,27$, $p < 0,003$), pero no ocurrió en los otros grupos experimentales.

[0206] Conclusiones: las imágenes moleculares dirigidas a MMP demuestran un efecto de las terapias anti-lípidos en la biología de la placa a las 4 semanas, pero no a la semana después del inicio de la terapia.

Ejemplo 10: Biodistribución de tejidos

[0207] Oncomice®, obtenido a través de un programa de mejoramiento interno, se anestesió por vía intramuscular con 0,1 ml de ketamina/acepromacina (1,8 ml de solución salina, 1,0 ml de ketamina y 0,2 ml de acepromacina) antes de la dosificación y el muestreo de tejido. Luego, se inyectaron ratones individuales a través de la vena de la cola con un agente de imagen de la presente invención (0,5-2,0 mCi/kg en 0,1 ml). Los ratones se sacrificaron y se realizó biodistribución a 1 h después de la inyección. Se eliminaron los tejidos seleccionados, se pesaron y se contaron en un contador gamma. Los resultados se expresan como el porcentaje de dosis inyectada por gramo de tejido (media $\pm$ SEM; Tabla 3).

Tabla 3: Resumen de la distribución del agente de imagen en Oncomouse®

tejido	Distribución del agente de imágenes (%ID/g)		
	2	4	6
sangre	$1,07 \pm 0,060$	$0,41 \pm 0,099$	$0,88 \pm 0,061$
corazón	$0,95 \pm 0,065$	$0,36 \pm 0,064$	$0,69 \pm 0,073$
pulmón	$0,97 \pm 0,121$	$0,45 \pm 0,071$	$1,69 \pm 0,382$
hígado	$13,1 \pm 2,17$	$23,6 \pm 5,19$	$11,3 \pm 1,73$
bazo	$0,69 \pm 0,085$	$0,34 \pm 0,057$	$0,81 \pm 0,021$
riñón	$20,6 \pm 3,25$	$14,8 \pm 1,79$	$6,66 \pm 1,46$
hueso	$2,02 \pm 0,320$	$1,28 \pm 0,200$	$2,86 \pm 0,124$
músculo	$0,50 \pm 0,073$		$0,44 \pm 0,049$
orina	71,8	$7,67 \pm 5,00$	$7,21 \pm 6,71$
tumor	0,9510,103	$1,12 \pm 0,204$	$0,73 \pm 0,026$

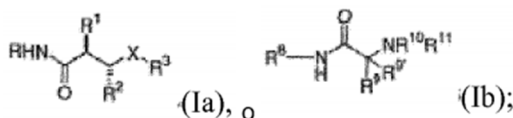
REIVINDICACIONES

1. Un agente de formación de imágenes que comprende un inhibidor de la metaloproteinasa de matriz (MMP) unido a un resto de formación de imágenes para su uso en un método para identificar a un sujeto que tiene antecedentes de fibrilación atrial (FA) que es probable que responda al tratamiento con un marcapasos implantable, que responda a la terapia de control de la frecuencia farmacológica, que responda a la terapia de control del ritmo farmacológico o que responda a la terapia de ablación, en donde dicho método comprende:

administrar a un sujeto previamente diagnosticado con fibrilación auricular dicho agente de obtención de imágenes que comprende un inhibidor de la metaloproteinasa de matriz (MMP) unido a un resto de obtención de imágenes, y que adquiere una imagen cardíaca del sujeto, y en el que un nivel de agente de obtención de imágenes en el corazón del sujeto del control anterior identifica a un sujeto a tratar con un marcapasos implantable, terapia de control de la frecuencia farmacológica, terapia de control del ritmo farmacológico o terapia de ablación, en donde el agente de imagen comprende:

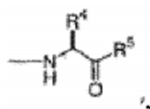
- (i) 1-10 restos de direccionamiento;
- (ii) un quelante; y
- (iii) 0-1 grupos de unión entre el resto de direccionamiento y el quelante,

en donde el quelante es capaz de conjugarse con un metal de diagnóstico; y
en donde el resto dirigido es un inhibidor de metaloproteinasa de matriz de las fórmulas (Ia) o (Ib):



en donde,

R es independientemente OH o -CH₂SH;
R¹ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo: H, OH, C₁₋₃ alquilo, C₂₋₃ alquenilo, C₂₋₃ alquinilo, y heterociclo-S-CH₂-;
R² es independientemente C₁₋₂₀ alquilo;
X es independientemente C=O o SO₂, siempre que X sea C=O, R³ sea



y cuando X sea SO₂, R³ se selecciona independientemente del grupo: arilo sustituido con 0-2 R⁶ y heterociclo sustituido con 0-2 R⁶;

R⁴ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: C₁₋₆ alquilo, fenilo y bencilo;

R⁵ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo: NH(C₁₋₆ alquilo), NH-fenilo, y NH-heterociclo; en donde dichos grupos alquilo, fenilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante;

R⁶ es independientemente ariloxi sustituido con 0-3 R⁷;

R⁷ es independientemente halógeno o metoxi;

o alternativamente,

R¹ y R⁴ pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula -(CH₂)₃-O-fenil-CH₂, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante;

o alternativamente,

R¹ y R² pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula -(CH₂)₃-NH-, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; o

R¹ y R² tomados juntos con el átomo de nitrógeno y carbono a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos C₅₋₇ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un enlace al grupo de enlace, un enlace al quelante, y -C(=O)-NR²⁹R³⁰;

R⁸ es independientemente cada vez que aparece OH o fenilo, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, siempre que cuando R⁸ sea fenilo, R¹⁰ es -C(=O)-CR¹²-NH-CH(CH₃)-COOH;

R⁹ y R^{9'} son independientemente H, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, o se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos R⁹ y R^{9'} para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5 a 7 átomos que contiene 0 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, dicho sistema de anillo sustituido con R⁶ y opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante;

R¹⁰ y R¹¹ son independientemente H, o C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, o se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido con 0-3 R²⁷, un enlace con el grupo de enlace o un enlace al quelante; o alternativamente, R⁹ y R¹⁰ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; y R¹² es independientemente C₁₋₂₀ alquilo; R²⁷ es =O, C₁₋₄ alquilo, o fenilo sustituido con R²⁸; R²⁸ es un grupo fenoxi sustituido con 0-2 grupos OCH₃; R²⁹ y R³⁰ tomados juntos con el átomo de nitrógeno a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos de C₅₋₇ sustituido con R³¹; y R³¹ es un grupo benciloxi sustituido con C₁₋₄ alquilo.

2. El agente de formación de imágenes que comprende un inhibidor de la metaloproteinasa de matriz (MMP) unido a un resto de formación de imágenes para su uso según la reivindicación 1, en el que dicho método es para identificar a un sujeto que tiene antecedentes de fibrilación auricular que probablemente responda al tratamiento con un implante marcapasos, y en el que un nivel de agente de imagen en el corazón del sujeto por encima del control identifica a un sujeto a tratar con un marcapasos implantable.

3. El agente de formación de imágenes que comprende un inhibidor de la metaloproteinasa de matriz (MMP) unido a un resto de formación de imágenes para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, en el que dicho método es para identificar a un sujeto con antecedentes de fibrilación auricular que probablemente responda a la terapia de control de la frecuencia farmacológica, y en el que un nivel de agente de formación de imágenes en el corazón del sujeto por encima del control identifica a un sujeto a tratar con terapia de control de la velocidad farmacológica.

4. El agente de obtención de imágenes que comprende un inhibidor de la metaloproteinasa de matriz (MMP) unido a un resto de obtención de imágenes para su uso según la reivindicación 1, en el que dicho método es para identificar a un sujeto con antecedentes de fibrilación auricular que probablemente responda a la terapia farmacológica de control del ritmo, y en el que un nivel de agente de formación de imágenes en el corazón del sujeto por encima del control identifica a un sujeto a tratar con terapia farmacológica de control del ritmo.

5. El agente de formación de imágenes que comprende un inhibidor de la metaloproteinasa de matriz (MMP) unido a un resto de formación de imágenes para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, en el que dicho método es para identificar a un sujeto con antecedentes de fibrilación auricular que probablemente responda a la terapia de ablación, y en donde un nivel de agente de formación de imágenes en el corazón del sujeto por encima del control identifica a un sujeto a ser tratado con terapia de ablación.

6. El agente de formación de imágenes que comprende un inhibidor de la metaloproteinasa de matriz (MMP) unido a un resto de formación de imágenes para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el sujeto ha experimentado un evento de FA; o, en donde el sujeto ha experimentado FA recurrente.

7. Un agente de imagen que comprende un inhibidor de la metaloproteinasa de matriz (MMP) unido a un resto de imagen para usar en un método de evaluación del riesgo de desarrollar fibrilación auricular (FA) o riesgo de desarrollar recurrencia de fibrilación auricular, en el que dicho método comprende:

administrar a un sujeto o un sujeto previamente diagnosticado con fibrilación auricular y tratado previamente para la fibrilación auricular, dicho agente de obtención de imágenes comprende un inhibidor de la metaloproteinasa de matriz (MMP) vinculado a un resto de obtención de imágenes, y adquiere una imagen cardíaca del sujeto, y en el que se encuentra un nivel del agente de obtención de imágenes en el corazón del sujeto por encima de control es indicativo de un mayor riesgo de desarrollar fibrilación auricular o de recurrencia de fibrilación auricular en donde el agente de formación de imágenes comprende:

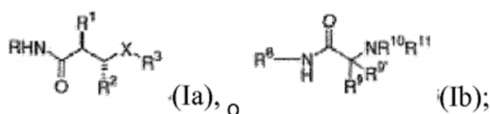
(iv) 1-10 restos de direccionamiento;

(v) un quelante; y

(vi) 0-1 grupos de unión entre el resto de direccionamiento y el quelante,

en donde el quelante es capaz de conjugarse con un metal de diagnóstico; y

en donde el resto de direccionamiento es un inhibidor de metaloproteinasa de matriz de las fórmulas (Ia) o (Ib):



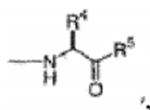
en donde,

R es independientemente OH o -CH₂SH;

R¹ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo: H, OH, C₁₋₃ alquilo, C₂₋₃ alquenoilo, C₂₋₃ alquinilo, y heterociclo-S-CH₂-;

R² es independientemente C₁₋₂₀ alquilo;

X es independientemente C=O o SO₂, siempre que X sea C=O, R³ sea



y cuando X sea SO₂, R³ se selecciona independientemente del grupo: arilo sustituido con 0-2 R⁶ y heterociclo sustituido con 0-2 R⁶;

R⁴ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo: C₁₋₆ alquilo, fenilo y bencilo;

R⁵ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo: NH(C₁₋₆ alquilo), NH-fenilo, y NH-heterociclo;

en donde dichos grupos alquilo, fenilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante;

R⁶ es independientemente ariloxi sustituido con 0-3 R⁷;

R⁷ es independientemente halógeno o metoxi; o alternatively, R¹ y R⁴ pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula -(CH₂)₃-O-fenil-CH₂, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante;

o alternatively,

R¹ y R² pueden tomarse juntos para formar un grupo puente de la fórmula -(CH₂)₃-NH-, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; o

R¹ y R² tomados juntos con el átomo de nitrógeno y carbono a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos C₅₋₇ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un enlace al grupo de enlace, un enlace al quelante, y -C(=O)-NR²⁹R³⁰;

R⁸ es independientemente cada vez que aparece OH o fenilo, opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, siempre que cuando R⁸ sea fenilo, R¹⁰ sea -C(=O)-CR¹²-NH-CH(CH₃)-COOH;

R⁹ y R⁹ son independientemente H, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, o se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos R⁹ y R⁹ para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5 a 7 átomos que contiene 0 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, dicho sistema de anillo sustituido con R⁶ y opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante;

R¹⁰ y R¹¹ son independientemente H, o C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante, o se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con 0-3 R²⁷, un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante;

o alternatively,

R⁹ y R¹⁰ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-7 átomos que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N, SO₂ y S, dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con un enlace al grupo de enlace o un enlace al quelante; y

R¹² es independientemente C₁₋₂₀ alquilo;

R²⁷ es =O, C₁₋₄ alquilo, o fenilo sustituido con R²⁸;

R²⁸ es un grupo fenoxi sustituido con 0-2 grupos OCH₃;

R²⁹ y R³⁰ tomados juntos con el átomo de nitrógeno a través del cual están unidos forman un sistema de anillo saturado de átomos de C₅₋₇ sustituido con R³¹; y

R³¹ es un grupo benciloxi sustituido con C₁₋₄ alquilo.

8. El agente de formación de imágenes que comprende un inhibidor de la metaloproteinasas de matriz (MMP) unido a un resto de formación de imágenes para su uso según la reivindicación 7, en el que dicho método es para evaluar el riesgo de desarrollar recurrencia de fibrilación auricular y dicho método comprende:

administrar a un sujeto previamente diagnosticado con fibrilación auricular y previamente tratado por

fibrilación auricular dicho agente de imagen que comprende un inhibidor de metaloproteinasa de matriz (MMP) unido a un resto de imagen, y que adquiere una imagen cardíaca del sujeto, en donde un nivel de agente de imagen en el corazón del sujeto por encima del control es indicativo de un mayor riesgo de recurrencia de fibrilación auricular.

9. El agente de formación de imágenes que comprende un inhibidor de la metaloproteinasa de matriz (MMP) unido a un resto de formación de imágenes para su uso según la reivindicación 8, en el que la recurrencia de la fibrilación auricular es la recurrencia de la fibrilación auricular después de la terapia de cardioversión.

10. El agente de formación de imágenes que comprende un inhibidor de la metaloproteinasa de matriz (MMP) unido a un resto de formación de imágenes para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la imagen cardíaca es una imagen auricular, opcionalmente en el que dicha imagen auricular es una imagen auricular izquierda.

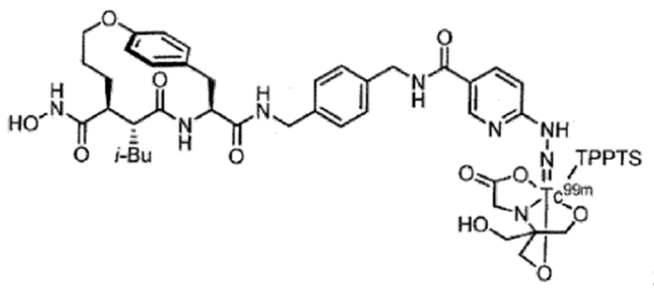
11. El agente de formación de imágenes que comprende un inhibidor de la metaloproteinasa de matriz (MMP) unido a un resto de formación de imágenes para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sujeto es un sujeto humano.

12. El agente de formación de imágenes que comprende un inhibidor de metaloproteinasa de matriz (MMP) unido a un resto de formación de imágenes para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sujeto no manifiesta signos asociados con fibrosis miocárdica; y/o en donde el sujeto no manifiesta signos asociados con la remodelación miocárdica.

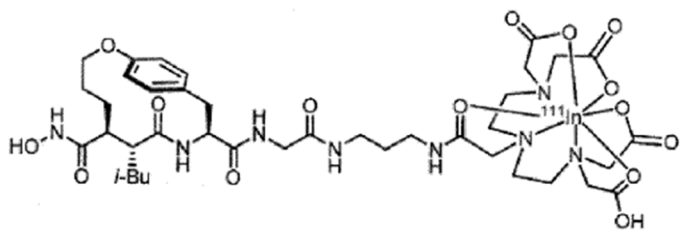
13. El agente de formación de imágenes que comprende un inhibidor de la metaloproteinasa de matriz (MMP) unido a un resto de formación de imágenes para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sujeto ha experimentado un infarto de miocardio.

14. El agente de obtención de imágenes que comprende un inhibidor de la metaloproteinasa de matriz (MMP) unido a un resto de obtención de imágenes para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que

(i) el agente de obtención de imágenes es ^{99m}Tc -RP805



o
(ii) el agente de obtención de imágenes es ^{111}In -RP782



o en donde:

(iii) el metal de diagnóstico se selecciona del grupo que consiste en: un metal paramagnético, un metal ferromagnético, un emisor de rayos gamma radioisótopos o un absorbedor de rayos X; o (iv) el metal de diagnóstico es un radioisótopo seleccionado del grupo que consiste en ^{99m}Tc , ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga y ^{68}Ga , opcionalmente en donde el radioisótopo es ^{99m}Tc , u opcionalmente en donde el radioisótopo es ^{111}In .

15. El agente de formación de imágenes que comprende un inhibidor de la metaloproteinasa de matriz (MMP) unido a un resto de formación de imágenes para su uso como se ha reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho método comprende además determinar una medida de perfusión miocárdica en el sujeto,

opcionalmente en la que se determina una medida de perfusión miocárdica en el sujeto comprende administrar al sujeto un agente de imagen de perfusión miocárdica y obtener una imagen de perfusión miocárdica para determinar una medida de perfusión miocárdica.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

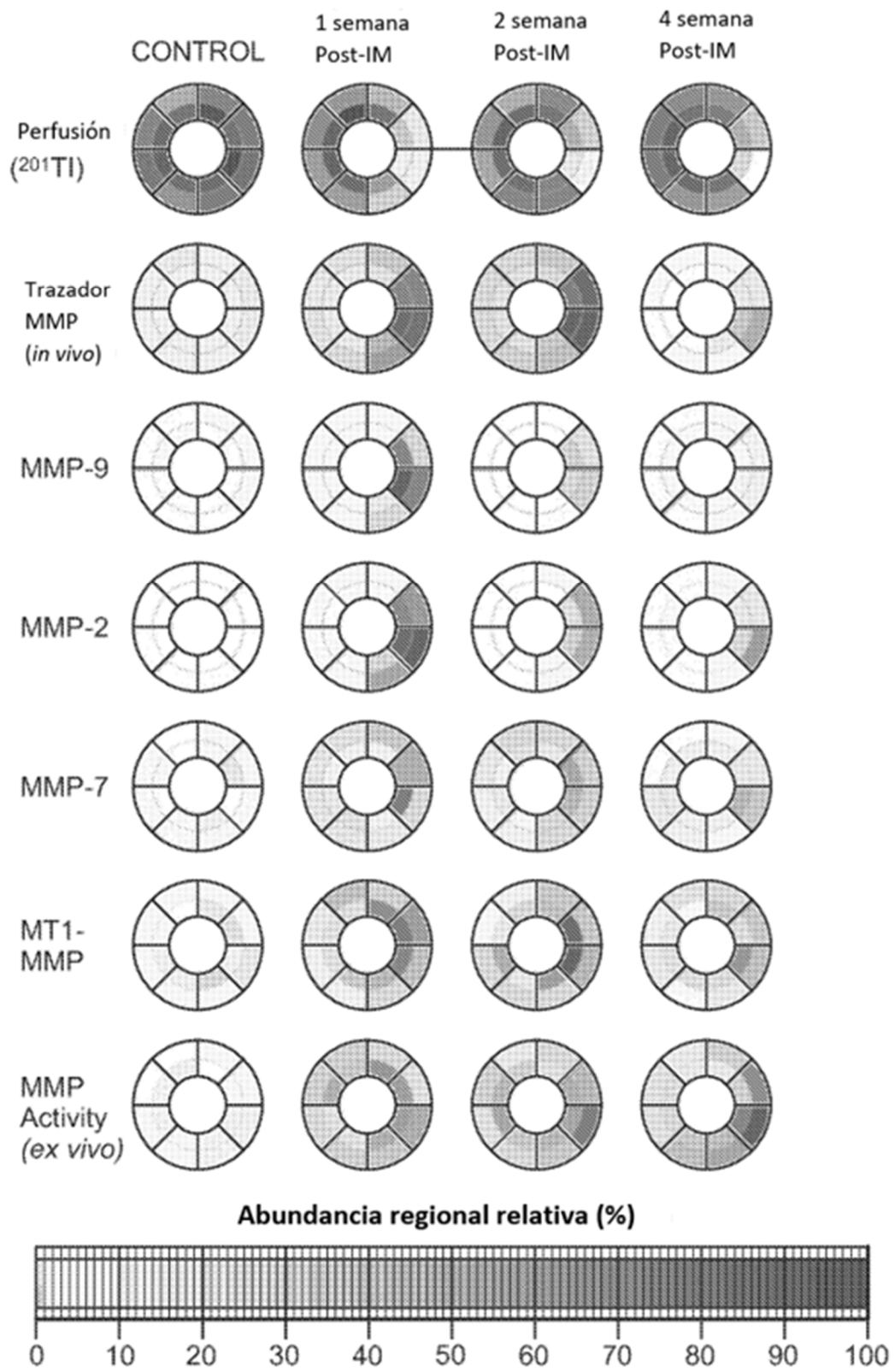


FIG. 1A

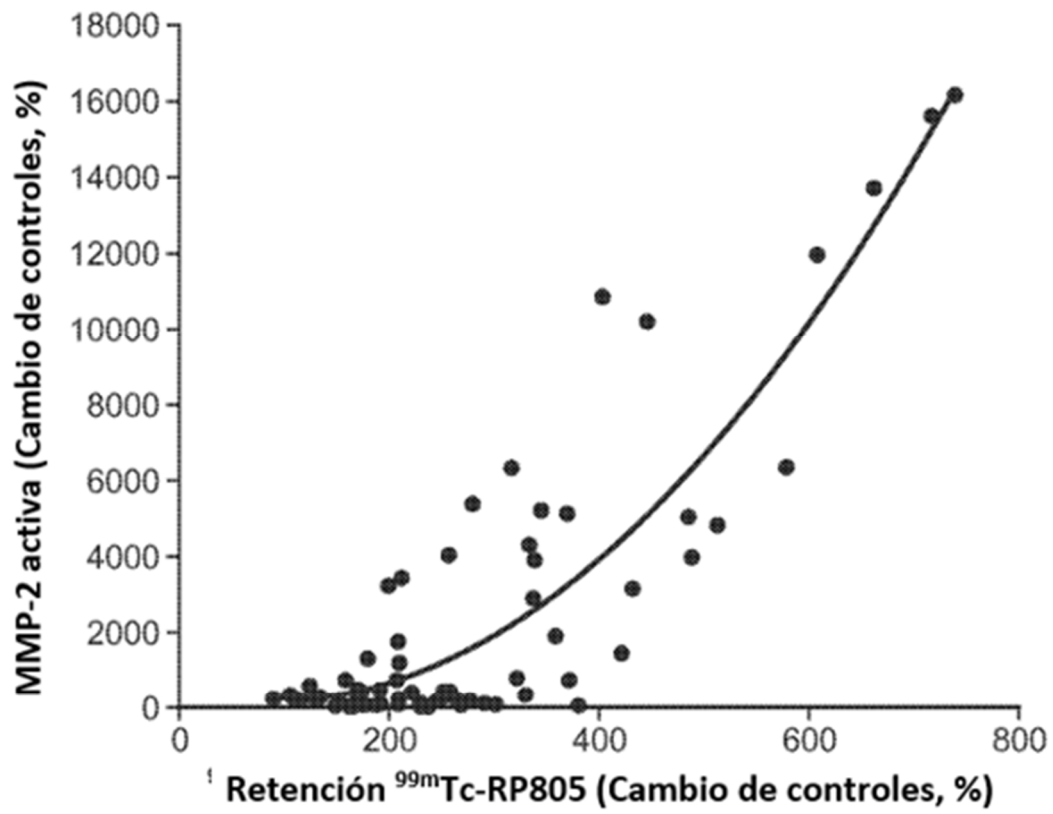


FIG. 1B

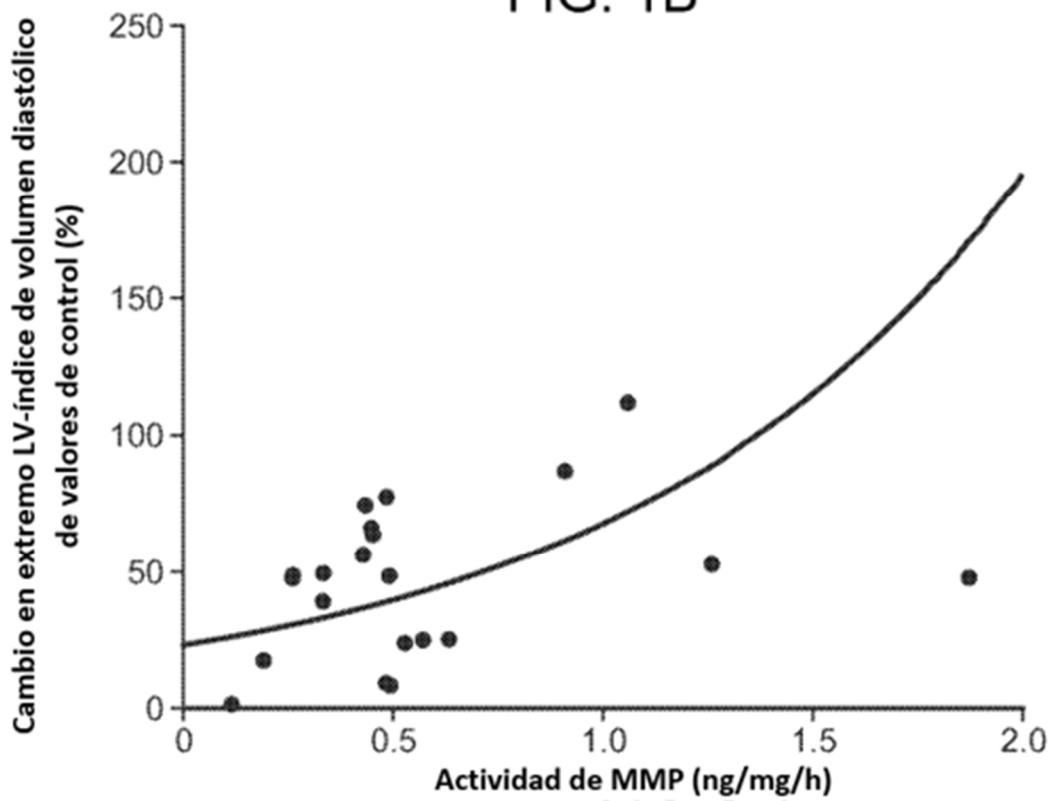


FIG. 1C

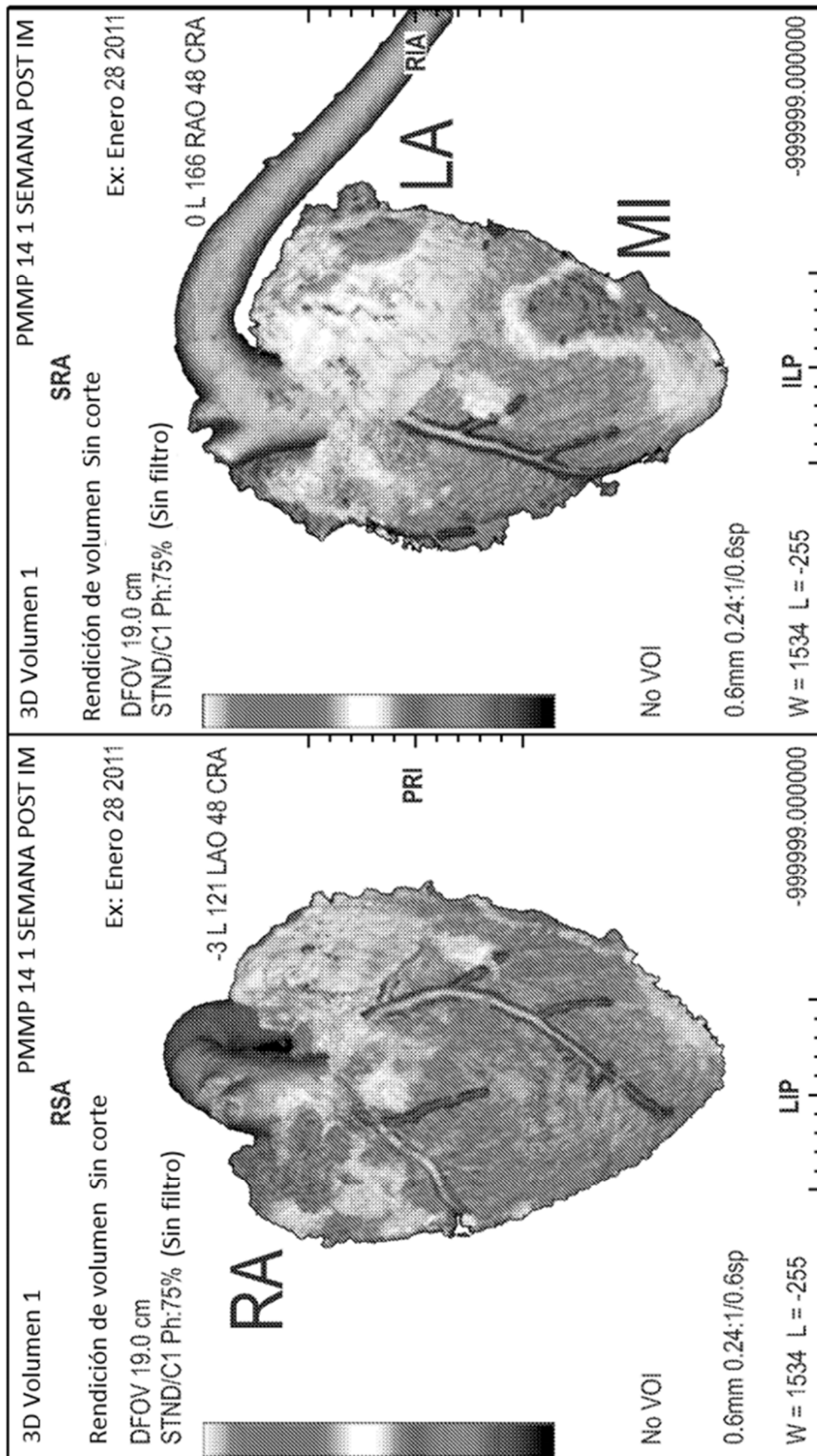


FIG. 2A

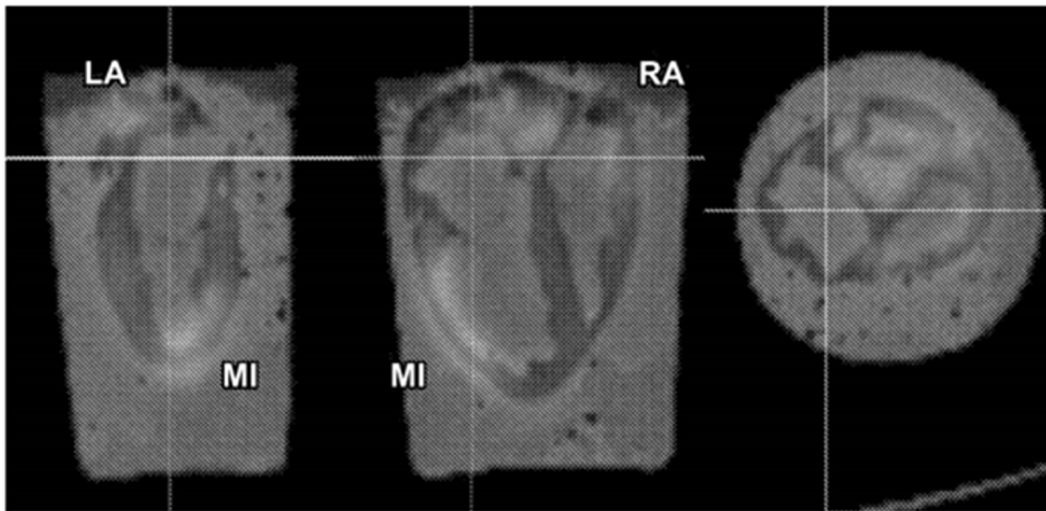


FIG. 2B

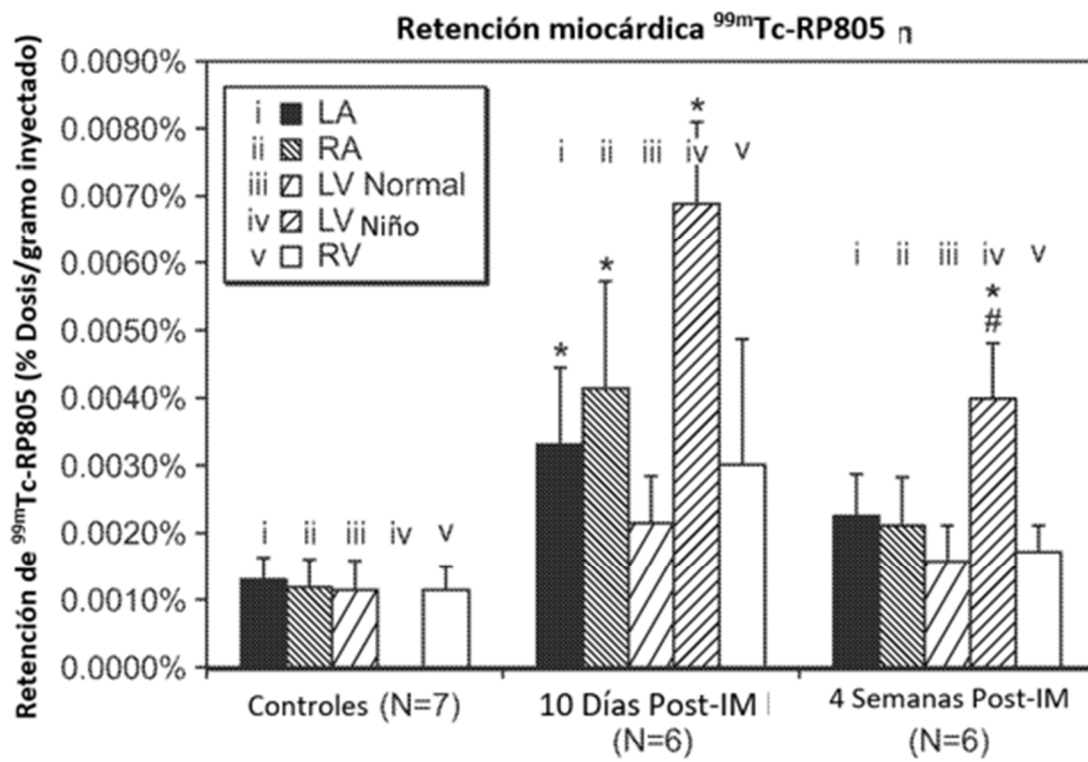
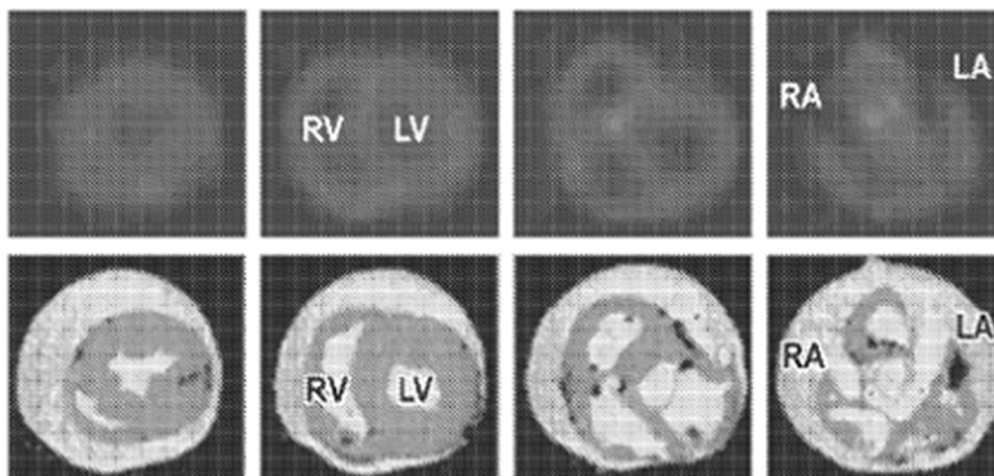
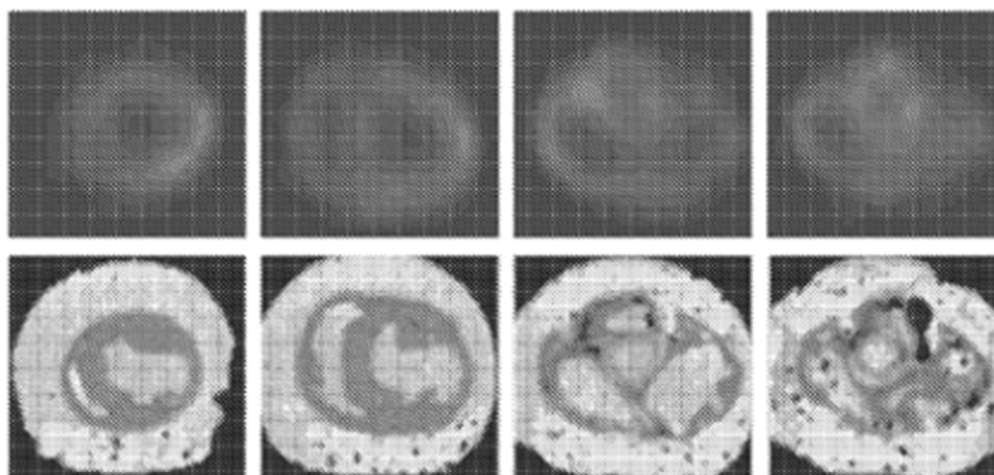


FIG. 2C

Control Pig



Cerdo 1 semana Post-IM



Cerdo 2 semanas Post-IM

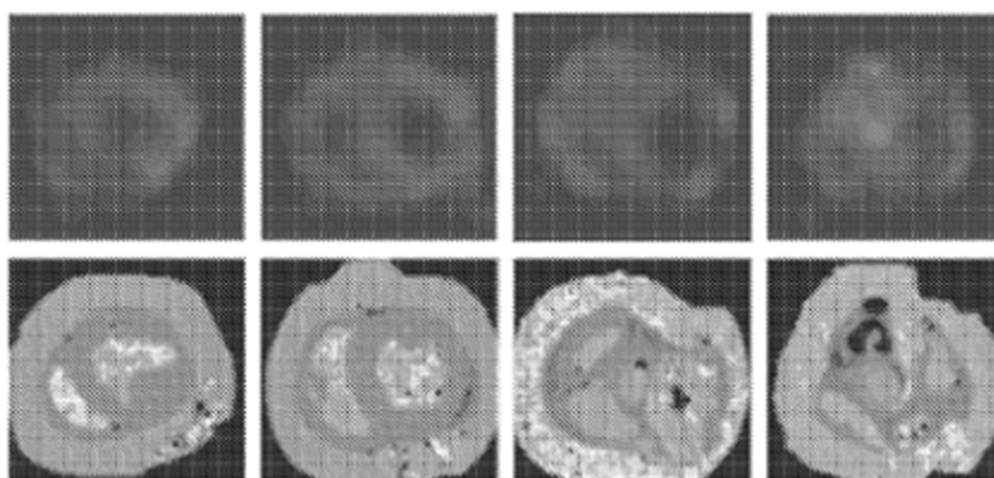


FIG. 3

FIG. 4A

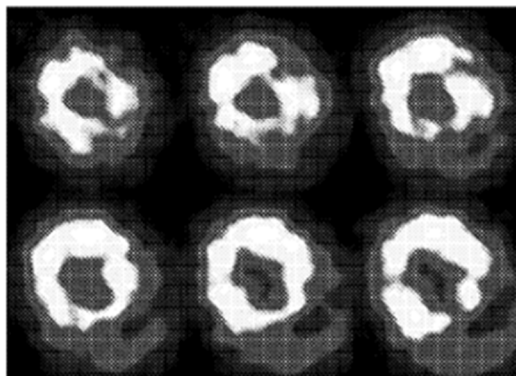


FIG. 4B

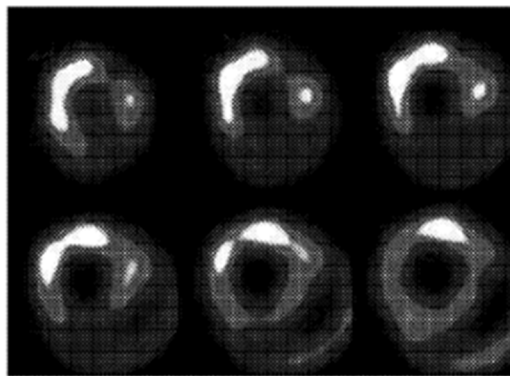


FIG. 4C

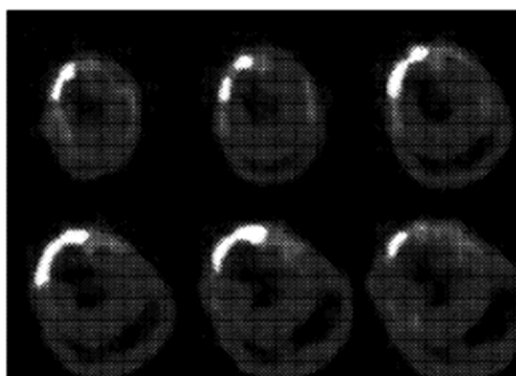
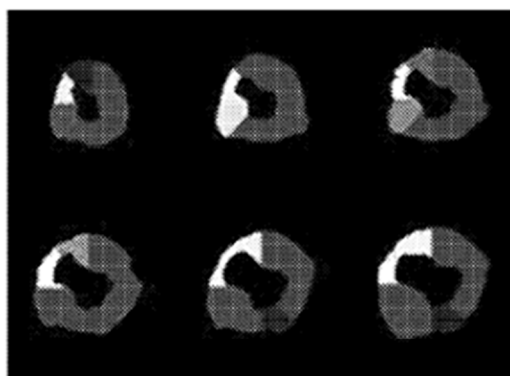


FIG. 4D



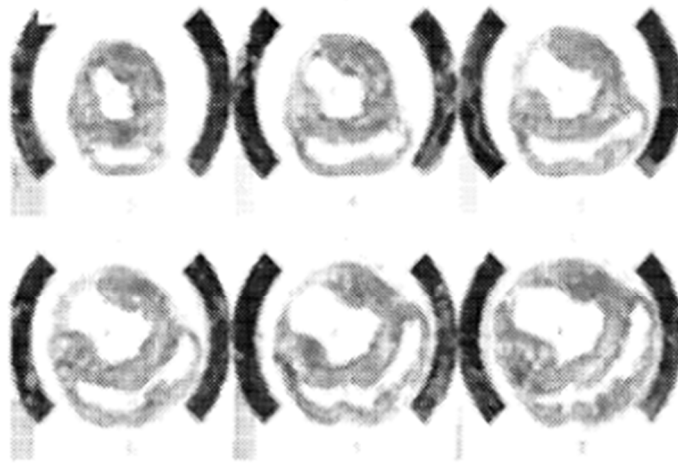


FIG. 4E

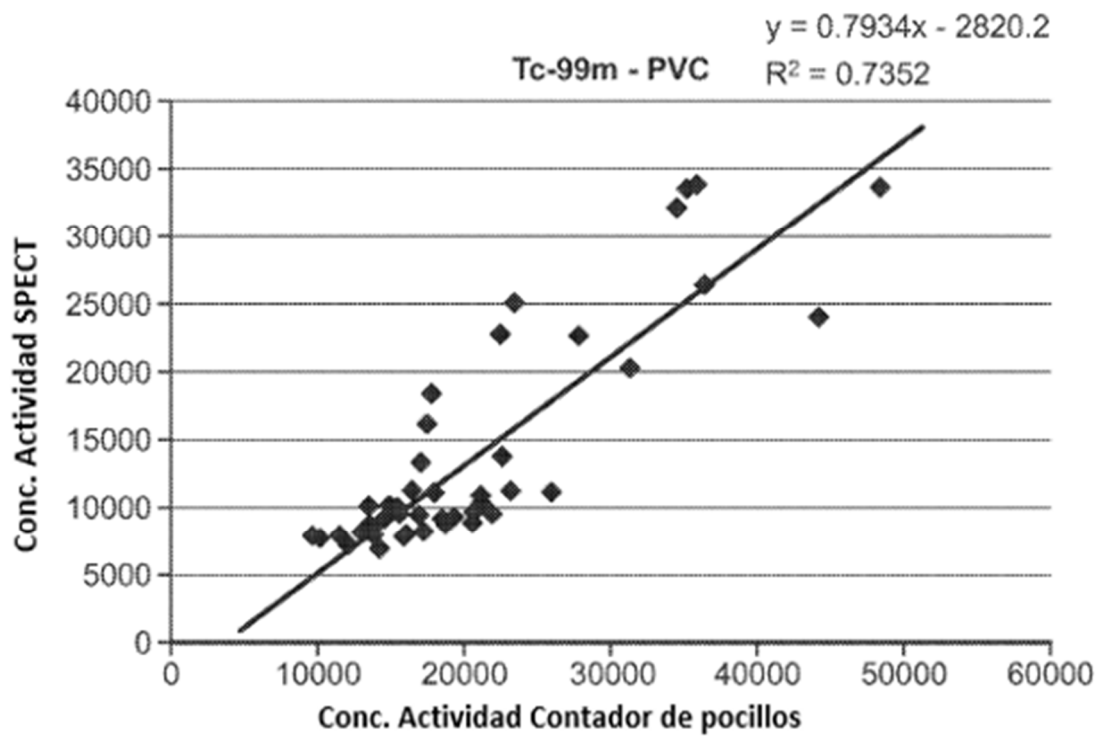


FIG. 4F

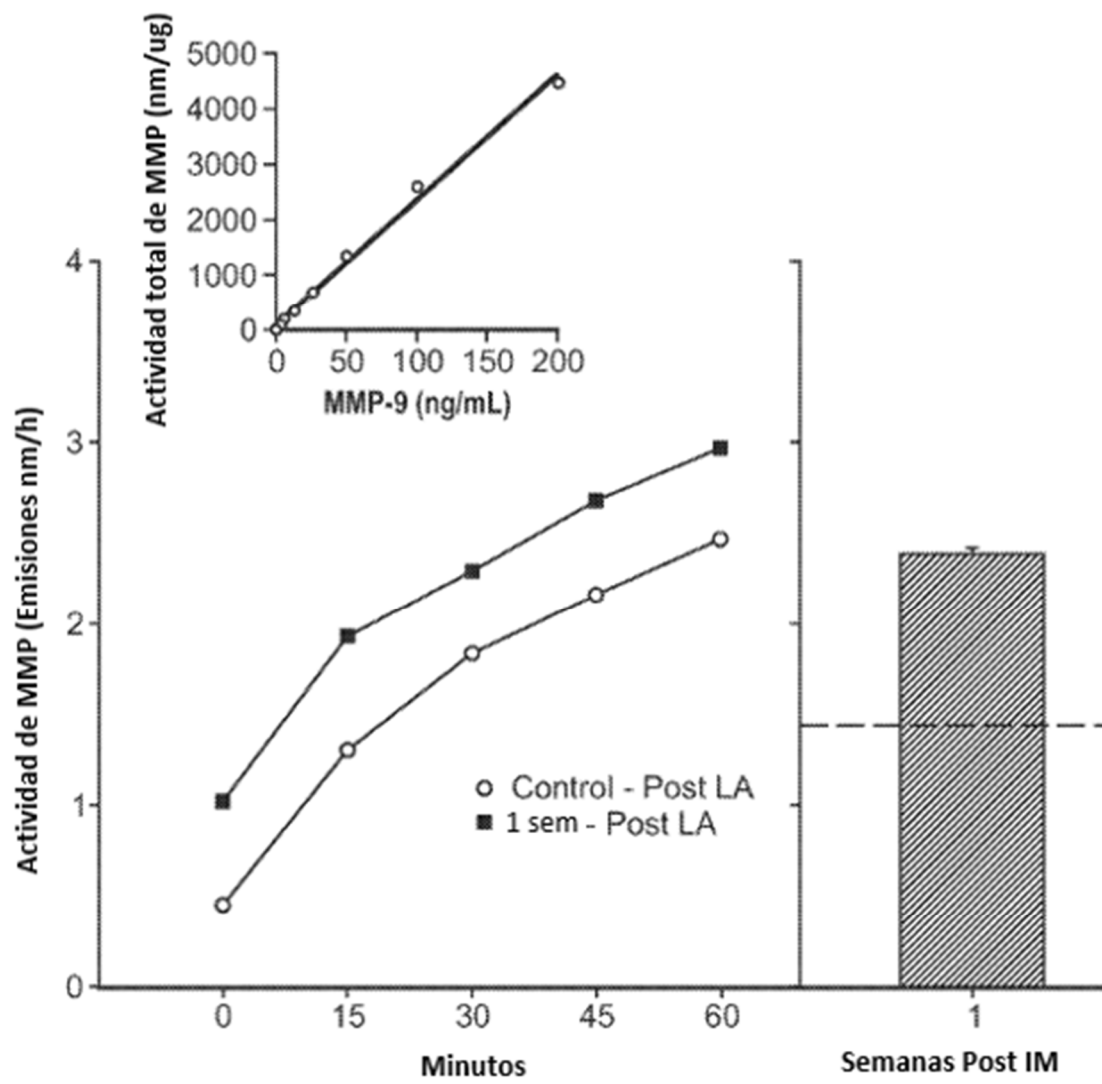


FIG. 5

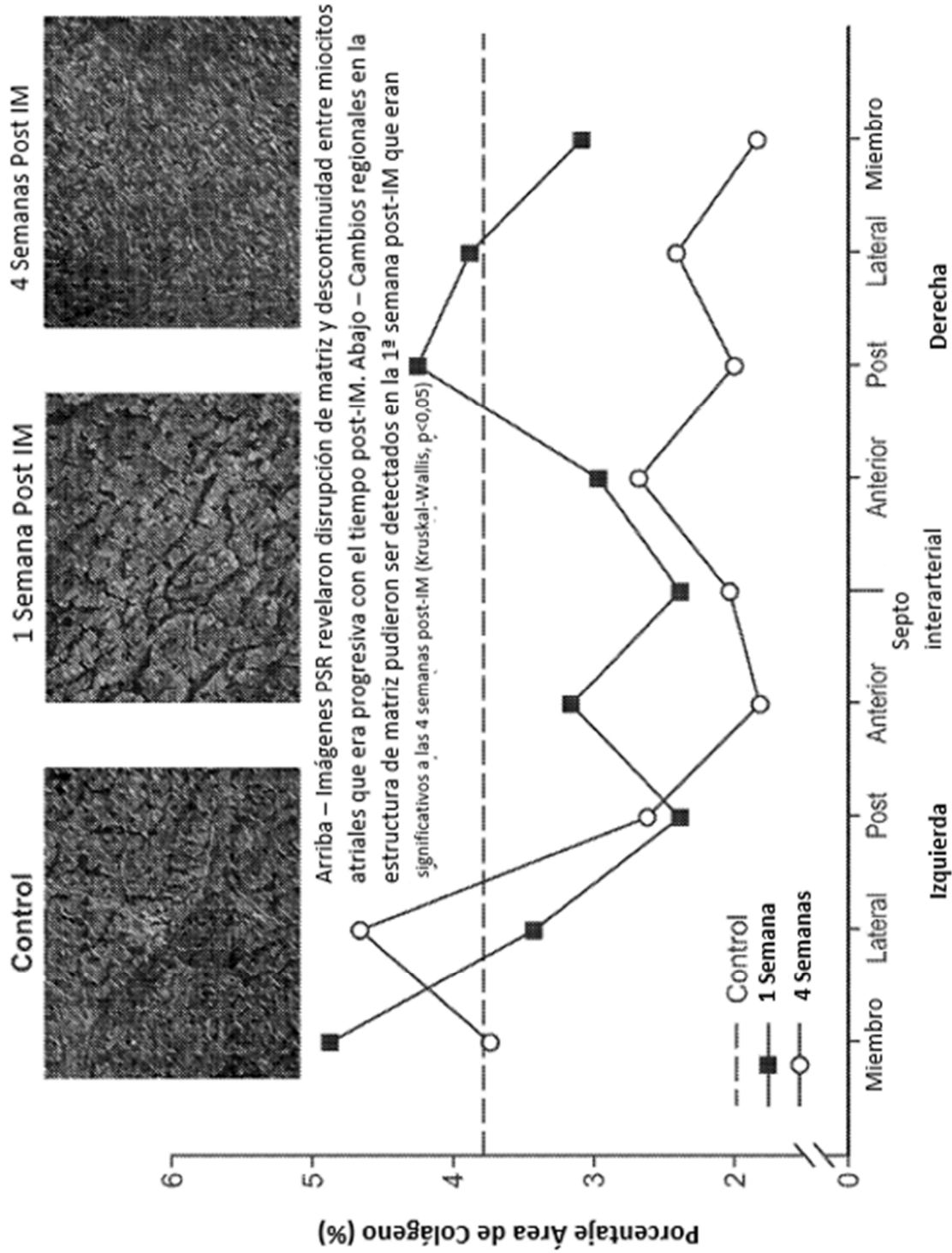


FIG. 6

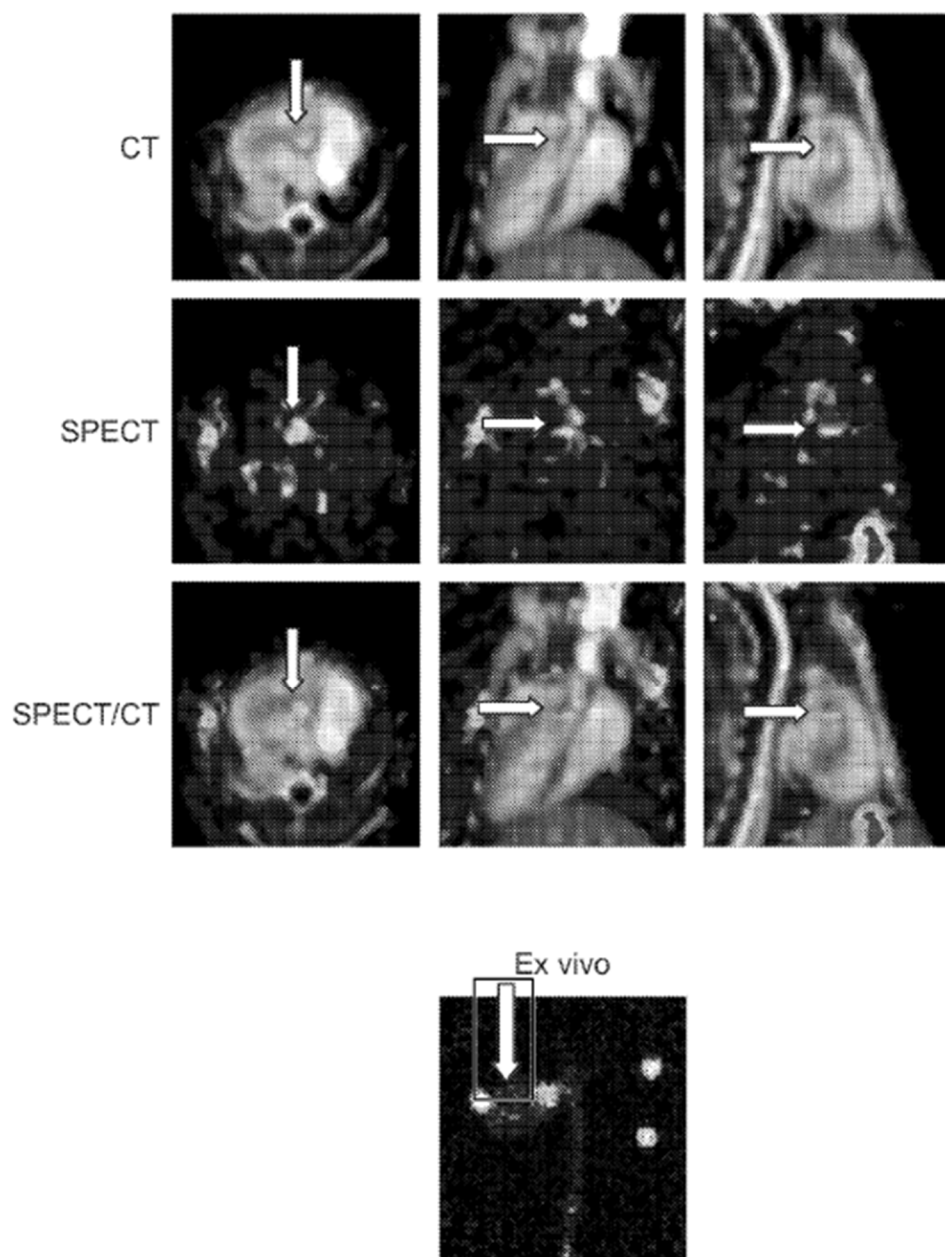
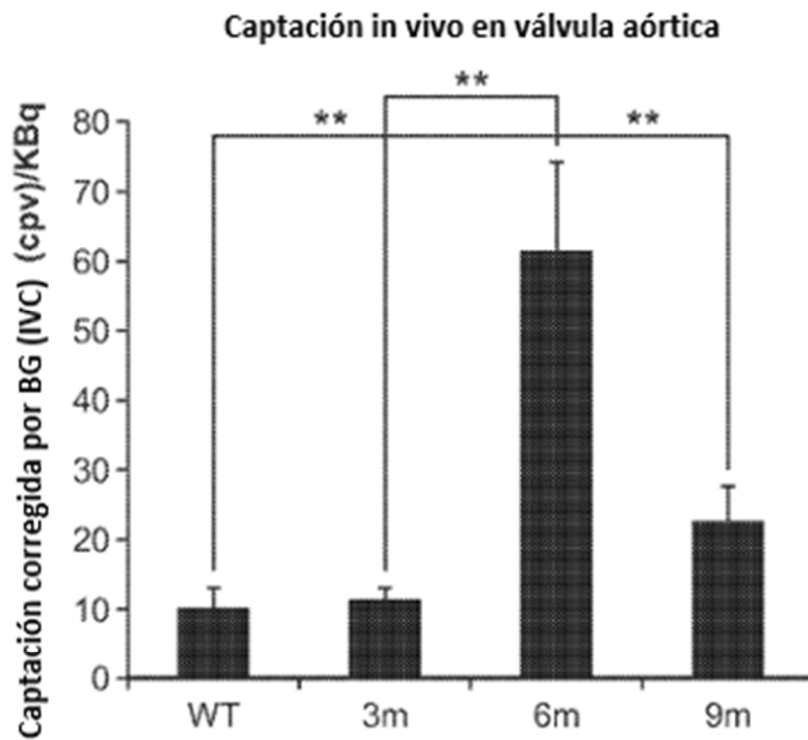


FIG. 7



Media $\pm$ DE	Captación (cpv)/KBq	WT	3m	6m	9m
n=2 En WT					
n=2 En 3m	Media (AV/KBq)	10.2629	11.3365	61.27803	22.77906
n=2 En 6m	DE	3.05538	1.76784	13.14139	4.872208
n=2 En 9m					

FIG. 8

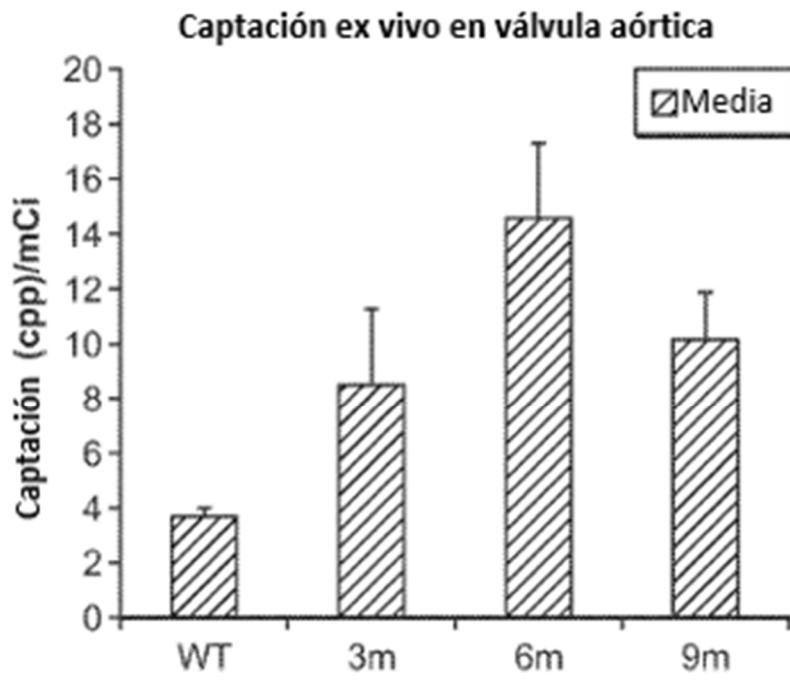


FIG. 9A

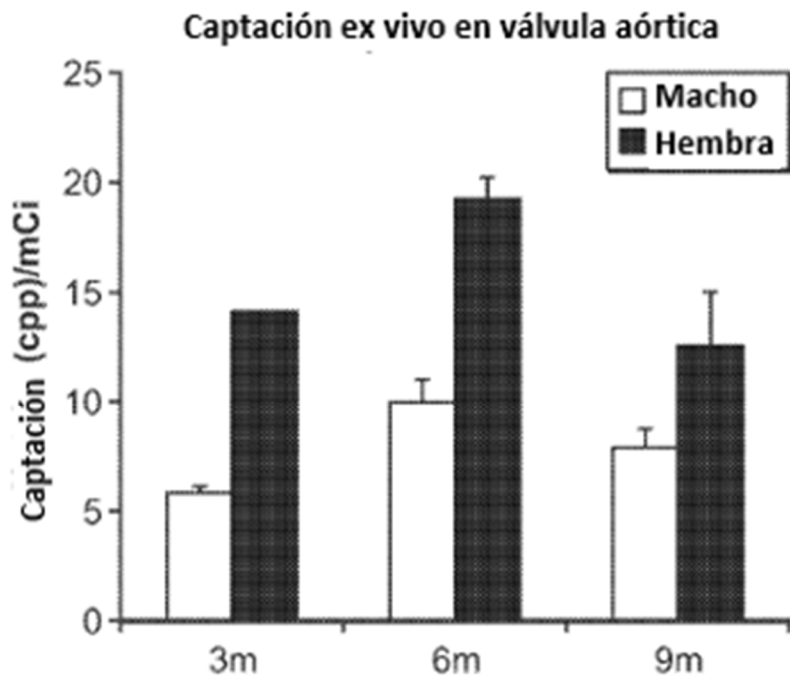


FIG. 9B

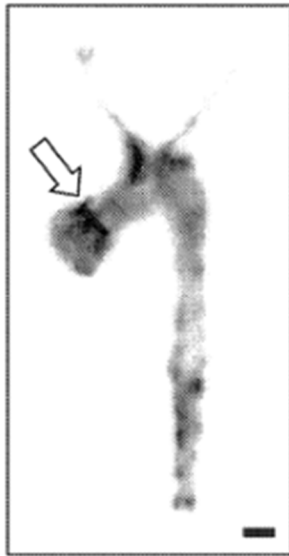


FIG. 10

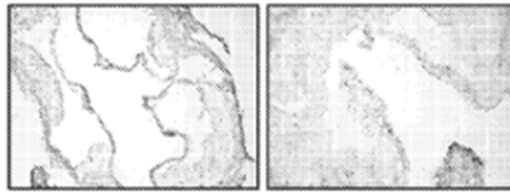


FIG. 11

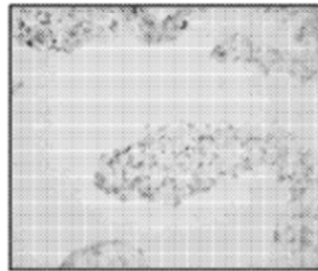


FIG. 12

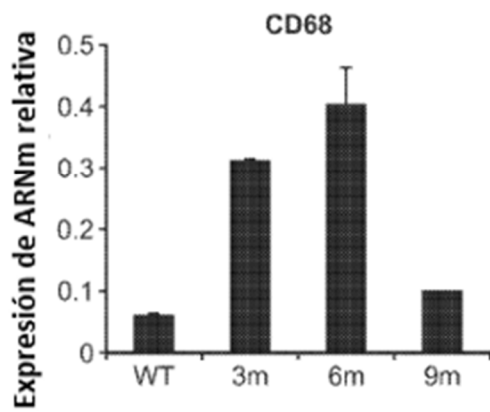


FIG. 13A

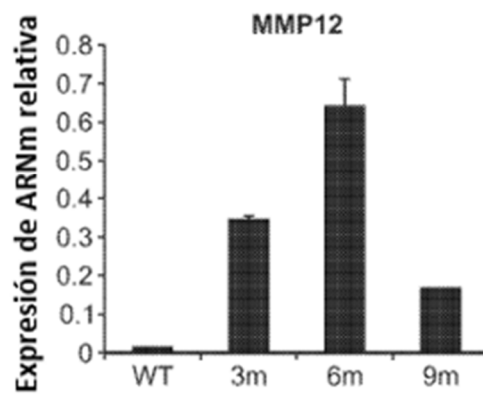


FIG. 13B

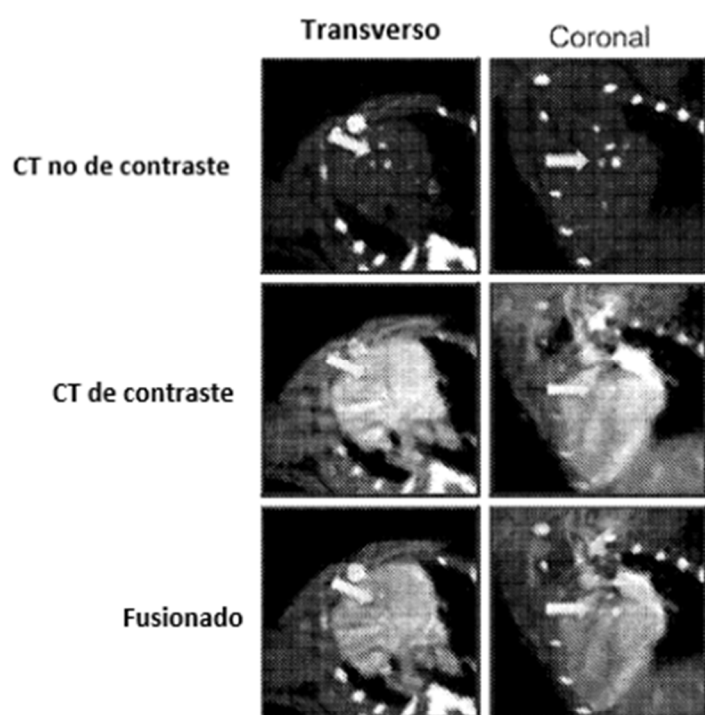


FIG. 14

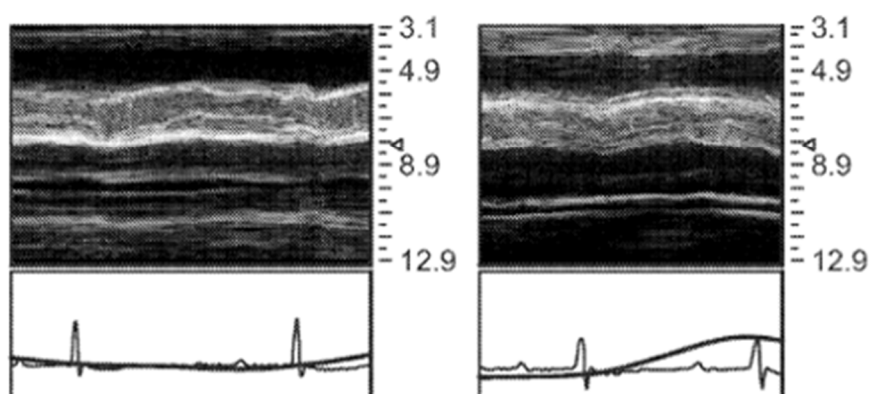


FIG. 15