

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 519 369**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 257/02 (2006.01)

C07C 211/05 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2006 E 12153144 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014 EP 2457914**

54 Título: **Compuestos que comprenden cadenas de aminoalcohol cortas y complejos metálicos para la obtención de imágenes médicas**

30 Prioridad:

07.10.2005 FR 0510289
09.11.2005 US 734756 P

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

06.11.2014

73 Titular/es:

GUERBET (100.0%)
15 Rue des Vanesses
93420 Villepinte, FR

72 Inventor/es:

PORT, MARC

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 519 369 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

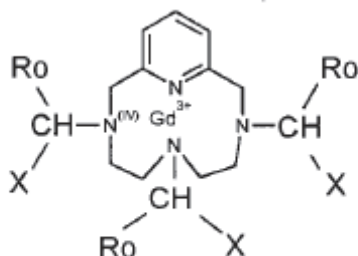
Compuestos que comprenden cadenas de aminoalcohol cortas y complejos metálicos para la obtención de imágenes médicas

5 La invención se refiere a compuestos novedosos de uso para obtención de imágenes médicas de diagnóstico y a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. Estos compuestos se usan en particular como agentes de contraste para RMN.

10 La administración de productos de contraste a pacientes contribuye a mejorar la resolución de las imágenes obtenidas y la precisión del diagnóstico. Por tanto, un experto en la técnica conoce, para RMN (resonancia magnética nuclear), un gran número de productos de contraste, denominados productos de contraste no específicos, basados en quelatos lineales o macrocíclicos de gadolinio, por ejemplo los compuestos DTPA, DTPA BMA, DTPA BOPTA, DO3A, DOTA. Los productos de contraste, que comprenden metales paramagnéticos o superparamagnéticos, modifican el tiempo de relajación de los protones y el aumento en la relajividad obtenido hace posible obtener una señal más fuerte y una resolución espacial superior. Los quelatos de gadolinio usados en el tratamiento clínico de seres humanos, tales como Magnevist® (DTPA), Dotarem® (DOTA) u Omniscan® (DTPA BMA), son de bajo peso molecular, tienen relaxividades molares r_1 por Gd del orden de 3 a 4 $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ en los campos magnéticos habituales de 0,5 a 1,5 teslas. Estos compuestos se denominan apropiadamente compuestos no específicos, es decir que tienen un amplio espectro de indicaciones de diagnóstico, aunque pueden ser más o menos adecuados para ciertas indicaciones de diagnóstico, en comparación con compuestos diseñados específicamente para el direccionamiento de indicaciones altamente específicas. Por ejemplo, la técnica anterior da a conocer un gran número de compuestos que comprenden una parte de señal (tal como un derivado de DOTA o DTPA) y una parte de direccionamiento (por ejemplo péptido) destinada a reconocer específicamente una o más moléculas biológicas generalmente sobreexpresadas en ciertas patologías, tales como cánceres, enfermedades inflamatorias o enfermedades cardiovasculares.

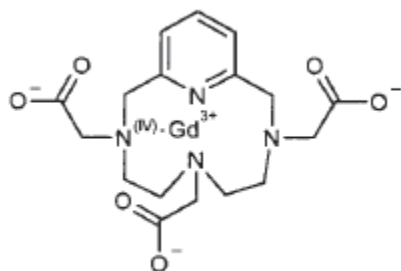
15 Sigue existiendo la necesidad de encontrar compuestos novedosos, en particular compuestos no específicos, cuya síntesis no sea demasiado compleja y que tengan una relaxividad significativamente mejor que la de los quelatos no específicos ya conocidos, con el fin de aumentar la eficacia en la obtención de imágenes de diagnóstico.

20 Entre los quelatos conocidos, se han dado a conocer en particular en el documento EP 438206 quelatos de ácido biciclopoliazamacrocíclico de fórmula (I):



(I)

35 en la que X representa un grupo carboxilato o fosfato y R0 representa un grupo alquilo o fenilo, o uno de los símbolos R0 es un grupo que forma un enlace con una molécula biológica. Entre estos compuestos, un experto en la técnica conoce el siguiente compuesto, indicado PCTA en el resto de la descripción (Inorganic Chemistry, 36(14), 2992-3000 (1997), y Magn. Reson. Chem., 36, S200-208 (1998)).



PCTA

Los compuestos conocidos que tienen la estructura principal de fórmula (I) de tipo PCTA tienen una relaxividad del

orden de 4 a 6 $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}\text{Gd}^{-1}$.

Debe recordarse que los compuestos de fórmula (I) son ventajosos ya que hacen posible los intercambios de dos moléculas de agua por quelato con el fin de completar la esfera de coordinación del gadolinio (9 interacciones posibles) presente en el quelato. Esto se debe a que la estructura principal de PCTA aporta 7 interacciones posibles (4 átomos de nitrógeno + 3 grupos funcionales de ácido), lo que deja una interacción entre el gadolinio y 2 moléculas de agua, indicada $q=2$ (es decir, 9-7).

Más específicamente, el documento WO 93/11800 da a conocer compuestos de fórmula (I) con grupos Ro elegidos de H, OH o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$. El documento US 5403572 da a conocer compuestos en los que los grupos Ro pueden ser alcoholes; la síntesis de estos compuestos implica la síntesis de la cadena de alcohol y luego, mediante una reacción de alquilación, el acoplamiento de esta cadena con los átomos de nitrógeno del macrociclo.

Tales compuestos, cuyos grupos Ro son alquilos o alcoholes, son susceptibles de mostrar relaxividades bastante variables y bastante bajas, tal como se describirá a continuación.

Además, el documento US 6440956 da a conocer compuestos con $\text{Ro} = -\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-NH-Y}$, en el que Y representa necesariamente una cadena de aminoalcohol pesada, con ejemplos de cadenas con un peso molecular de aproximadamente 500 a 1.500. Estos compuestos con un peso molecular del orden de 3.000 tienen una relaxividad muy alta, del orden de 20 a 30 $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}\text{Gd}^{-1}$, pero presentan el problema de una síntesis industrialmente cara y de una viscosidad excesivamente alta, no siendo posible que su concentración durante su administración sea muy alta. Además, estos compuestos pueden mostrar propiedades altamente específicas en el compartimento vascular, tales como comportamiento de agente de difusión lenta (LDA), que no se desean necesariamente en un compuesto no específico o compuesto de baja especificidad. En particular, estos compuestos pueden difundirse al interior del sistema nervioso central.

Igualmente, WO 03/074523 describe derivados de PCTA que contienen anillos fenilo injertados con cadenas hidrófilas largas y denominados PCTA RR, que por tanto tienen un peso molecular muy alto. En concreto, el PCTA RR con el peso molecular menor descrito en los ejemplos (tabla 4, página 99) es P846, un compuesto con un peso molecular de 3545 y una relaxividad de 27.9 (un Gadolinio Gd por molécula). Los compuestos de WO 03/074523 exhiben las mismas limitaciones que aquellos de US 6 440 956.

Un problema importante que debe resolverse es por tanto tener éxito en la obtención de compuestos novedosos que muestren tanto una síntesis química simplificada como una relaxividad notablemente mejorada en comparación con los compuestos no específicos ya descritos o disponibles comercialmente.

Otro problema es el de obtener compuestos que tengan una eficacia en la obtención de imágenes (relaxividad) que no se vea perjudicialmente afectada cuando se usen en campos magnéticos altos, en particular por encima de 3 teslas. Esto se debe a que los dispositivos de obtención de imágenes médicas se están desarrollando en la dirección de un aumento en el campo. Debe recordarse que la relaxividad de numerosos compuestos conocidos que comprenden una estructura principal de DOTA, DTPA o DO3A disminuye notablemente en campos altos.

Sorprendentemente, el solicitante ha tenido éxito en la obtención de productos muy eficaces injertando ramificaciones, ya no pesadas ni complejas sino, por el contrario, cortas, en las cadenas en la posición α con respecto a los grupos funcionales carboxilo quelantes. Los resultados son particularmente ventajosos usando cadenas de aminoalcohol, siendo esta la situación especialmente en el caso de los compuestos que muestran un valor de $q=2$ (en particular, quelatos de tipo de PCTA y DO3A), y por tanto forman compuestos denominados compuestos (II) en el resto de la descripción.

El solicitante ha obtenido por tanto compuestos que, cuando se complejan con un metal, tienen una relaxividad (eficacia en la obtención de imágenes) y una eficacia de masa (precio de coste industrial) que se mejoran muy notablemente, con valores de r_1 del orden de 9 a 15 $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}\text{Gd}^{-1}$, es decir multiplicados por un factor de 2 a 3 con respecto a derivados anteriores, en particular PCTA, DO3A, DOTA o DTPA.

Estos compuestos (II), cuando no comprometen una parte de direccionamiento biológica, muestran varias características funcionales que son particularmente extraordinarias una vez combinadas:

- no ionicidad: esto hace posible restringir enormemente la osmolalidad del producto que va a inyectarse y por tanto la dosis de producto inyectado, que es un criterio ventajoso para productos de contraste con el fin de mejorar la comodidad de los pacientes (siendo la osmolalidad más cercana a la osmolalidad plasmática), y reducir el coste de la inyección.

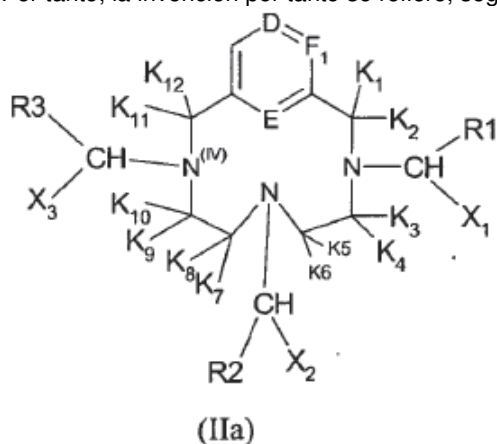
- alta hidrofilia: esto hace posible la solubilidad apropiada y falta de toxicidad del producto.

- alta relaxividad (alta intensidad de la señal): la relaxividad es alta y no se ve perjudicialmente afectada (no se atenúa) por los grupos hidroxilo de la estructura.

- bajo precio de coste industrial (en particular eficacia de masa alta): los compuestos, notablemente los compuestos II, permiten conseguir una relaxividad alta de aproximadamente $12 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}\text{Gd}^{-1}$ con un peso molecular de tan sólo aproximadamente de 800 a 1.000.

- 5
- bajo peso molecular, haciendo posible obtener una biodistribución de compuesto no específica: por ejemplo, se evita en particular un comportamiento no deseado de tipo de agente de acumulación de sangre, lo que corresponde a difusión selectiva en el compartimento vascular.
- 10 No era en absoluto obvio anticipar el comportamiento fisicoquímico altamente satisfactorio del grupo funcional carboxamida con respecto al gadolinio en esta invención de combinación, ni que el acortamiento de las cadenas de aminoalcohol hiciera posible conservar una relaxividad muy buena, a diferencia de otros quelatos de la técnica anterior que comprenden una cadena corta.
- 15 Además, el solicitante ha encontrado, inesperadamente, que la relaxividad es estable con el campo magnético, para compuestos (II) complejados con un metal, lo que es altamente ventajoso en comparación con compuestos previos, en particular del documento US 6440956.

Por tanto, la invención por tanto se refiere, según un primer aspecto, a compuestos (II) de fórmula (IIa):



- 20
- en la que:
- 25 R1, R2 y R3 representan, independientemente entre sí, $-\text{COOH}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ o $-\text{R}_6-\text{P}(\text{O})-\text{OH}$, en el que R_6 representa un átomo de H o un grupo alquilo C_1-C_3 , preferiblemente COOH ;
- X_1 , X_2 y X_3 representan, independientemente entre sí, L-Y en el que
- 30 L representa un grupo alquilo C_1-C_3 , preferiblemente $(\text{CH}_2)_n$ con $n=1$ a 3,
- Y representa $-\text{NR}_7-\text{CO}-\text{R}_8$ en el que R_7 representa H o un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 , en particular un grupo C_2-C_4 , ventajosamente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}-(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CHOH})_p-\text{CH}_2\text{OH}$, con $m=1$ a 3, $p=1$ a 4 y $m+p=2$ a 5, o $-\text{C}-(\text{CH}_2\text{OH})_3$, y R_8 representa un grupo alquilo C_1-C_6 o grupo hidroxialquilo C_1-C_6 , en particular un grupo C_2-C_4 , ventajosamente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}-(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CHOH})_p-\text{CH}_2\text{OH}$, con $m=1$ a 3, $p=1$ a 4 y $m+p=2$ a 5, o $\text{C}-(\text{CH}_2\text{OH})_3$, siempre que al menos R_7 o R_8 represente un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 ;
- D representa CH o N;
- 40 E representa CH o N;
- F_1 representa CH o N;
- 45 K_1 a K_{12} representan cada uno independientemente H, $-(\text{CH}_2)_j-\text{CH}_3$ o $-(\text{CH}_2)_i-\text{OH}$, en los que $j=0$ a 3 e $i=1$ a 3, ventajosamente H, o K_3 o K_4 con K_5 o K_6 y/o K_7 o K_8 con K_9 o K_{10} , forman un anillo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono;
- o un enantiómero o un diastereoisómero de estos o sus mezclas.
- 50 La invención cubre por tanto los isómeros, en particular isómeros RRS, RSR, RSS, de los compuestos (II).

Debe recordarse que se entiende que "C₁-C_n" significa cualquier grupo elegido de C₁, C₂, C₃,...C_n.

Dentro del significado de la presente invención, se entiende que el término "alquilo" (o alqueno) significa cualquier cadena no sustituida y lineal o ramificada de átomos de carbono (preferiblemente de 1 a 5).

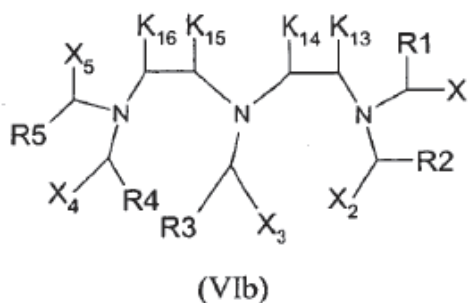
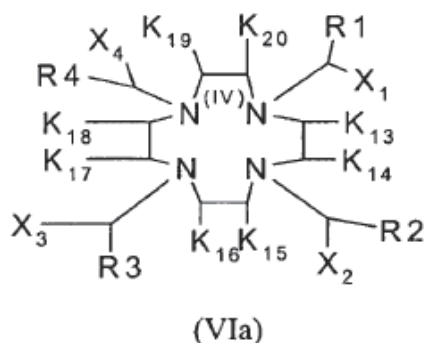
5 Dentro del significado de la presente invención, se entiende que el término "grupo hidroxialquilo" significa cualquier cadena de alquilo tal como se definió anteriormente que comprende uno o más grupos hidroxilo.

10 El término "arilo" tal como se usa en la presente invención se refiere a un sistema de anillo carbocíclico monocíclico o bicíclico que contiene de 5 a 8 átomos de carbono y que tiene uno o más anillos aromáticos incluyendo, pero sin limitarse a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y similares, ventajosamente fenilo.

15 Se da preferencia particularmente a los compuestos (II) en los que las tres cadenas Y tienen cada una un peso molecular inferior a 200, ventajosamente de entre 50 y 100, y en particular los compuestos en los que las cadenas Y comprenden cada una de 1 a 5 grupos OH. La invención también cubre los compuestos (II) en los que m+p>5, es decir que resultan de cada una de las posibles combinaciones entre m=1, 2, 3 y p=1, 2, 3, 4.

20 Según implementaciones ventajosas, la invención se refiere a compuestos de fórmula (IIa) en la que E representa un átomo de N y D y F₁ representan CH.

Los datos, en particular de relaxividad y solubilidad, también son ventajosos para los compuestos que poseen una estructura principal DOTA o DTPA u otros quelatos que muestran un valor q=1. El solicitante también ha estudiado otros compuestos aplicando el concepto inventivo de injertar una cadena de aminoalcohol corta a compuestos (VI) de fórmula (VIa) o (VIb):



25 en los cuales:
R1, R2, R3, R4 y R5 representan, independientemente entre sí, -COOH, -P(O)(OH)₂ o -R₆-P(O)-OH en el que R₆ representa un átomo de H o un grupo alquilo C₁-C₃, preferentemente COOH;

30 X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ representan, independientemente entre sí, L-Y en el que L representa un grupo alquilo C₁-C₃, preferentemente (CH₂)_n con n=1 a 3,

Y representa -CONH₂, -CO-NR₇R₈ o -NR₇-CO-R₈, en el que R₇ representa H o un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, en particular un grupo C₂-C₄, ventajosamente -CH₂-CH₂OH, -CHOH-CH₂OH, -CH-(CH₂OH)₂, -(CH₂)_m-(CHOH)_p-CH₂OH, con m=1 a 3, p=1 a 4 y m+p=2 a 5, o -C-(CH₂OH)₃, y R₈ representa un grupo alquilo C₁-C₆ o grupo hidroxialquilo C₁-C₆, en particular un grupo C₂-C₄, ventajosamente -CH₂-CH₂OH, -CHOH-CH₂OH, -CH-(CH₂OH)₂, -(CH₂)_m-(CHOH)_p-CH₂OH, con m=1 a 3, p=1 a 4 y m+p=2 a 5, o -C-(CH₂OH)₃, siempre que al menos R₇ o R₈ represente un grupo hidroxialquilo C₁-C₆;

35 K₁₃ a K₂₀ representan cada uno independientemente H, -(CH₂)_j-CH₃ o -(CH₂)_i-OH, en los que j=0 a 3 e i=1 a 3, ventajosamente H, o K₁₃ con K₁₄ y/o K₁₅ con K₁₆ y/o K₁₇ con K₁₈ y/o K₁₉ con K₂₀ forman un anillo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono;

40 o un enantiómero o un diastereómero de estos o sus mezclas o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmulas (VIa) y (VIb) con ácidos o bases inorgánicas u orgánicas, en particular los clorhidratos de los grupos amino y las sales de sodio, potasio y N-metilglucamina de los grupos ácido carboxílico presentes en los quelatos, también se han considerado.

45 El término "sal" se define, por ejemplo, en CRC Handbook of Chemistry and Physics, 65.^a edición, CRC Press, Boca Ratón, Fla., 1984. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a derivados de los compuestos de acuerdo con la invención modificados mediante la formación de sales con un ácido o una base, por ejemplo, sales con un ácido inorgánico u orgánico, sales con un ácido de residuos básicos, tales como aminas, sales con un compuesto alcalino de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos (ejemplos de sales: clorhídrica, bromhídrica, sulfúrica, sulfámica, acética, propiónica, succínica, esteárica, láctica, málica, tartárica, cítrica, glutámica), sales con

lisina o meglumina, en particular. También se pueden utilizar las sales de calcio y zinc, en particular.

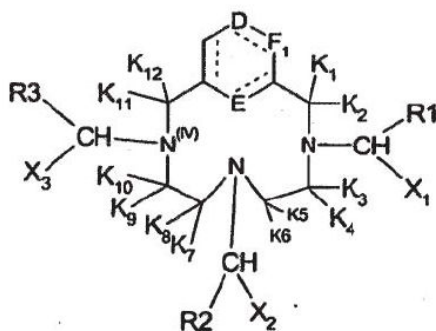
Se dará preferencia a los compuestos (VI) en los que cada cadena Y tiene un peso molecular de menos de 120, preferiblemente entre 20 y 100, y que tiene una relaxividad en agua de al menos $7 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ Gd}^{-1}$.

Los compuestos (VIa) y (VIb) constituyen mejoras ventajosas de la patente US 5 712 389, que cubre los derivados DOTA y DTPA que portan cadenas de aminoalcohol pesadas con un peso molecular mayor que 200.

Según implementaciones ventajosas, la invención se refiere un compuestos de fórmula (II) en la que X1 a X3 representan independientemente $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}_7\text{-CO-R}_8$, en el que n es de entre 1 y 3, R7 representa H o un grupo metilo y R8 representa un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, ventajosamente C₂-C₃, preferiblemente $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHOH-CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_p\text{-CH}_2\text{OH}$, con p=1 a 4, o $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$.

Más probablemente, el solicitante se ha interesado en compuestos (II) y (VI) que muestran las características d) a f) a continuación que van a estudiarse en cuanto a equivalencia funcional (relaxividad, fisicoquímica, biodistribución) en comparación con los compuestos (II) y (VI) descritos anteriormente:

d) compuesto de la siguiente fórmula (IIc)



en la que E se elige de N, S, O, =C; F₁ se elige de $(-\text{CHR}_9)_n$ o $(=\text{CR}_9)_n$ teniendo R9 el significado indicado en el documento US 5403572, columna 63; D se elige de N, O, C=O, $-\text{ND}_1$ eligiéndose D1 de H, un alquilo C₁-C₃, $-\text{CH-D}_2$, $=\text{C-D}_2$, eligiéndose D2 de: H, alquilo C₁-C₃ (opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), $-\text{O-D}_3$ (siendo D3 un alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con grupos hidroxilo o siendo D3 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CO-N-D}_4$, eligiéndose D4 de manera análoga al documento US 5403572);

e) L es una cadena de alquilo (cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que comprende hasta 6 carbonos que está opcionalmente sustituida con grupos hidroxilo o fenilo) o L es una cadena de alquileo de 1 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente interrumpida por uno o más átomos de oxígeno, uno o más grupos hidroximetileno (CHOH), grupos imino, uno o más dobles o triples enlaces;

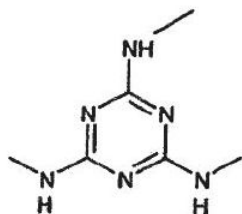
f) Y es una cadena A-B-R2 en la que A-B es un grupo funcional distinto de un grupo funcional carboxamida CONH o de un grupo funcional carbonilamino NHCO; en particular, A es un grupo funcional elegido de: $-\text{NCS}$, $-\text{NH-NH}_2$, $-\text{CHO}$, alquilpirocarbonilo ($-\text{CO-O-CO}$ -alquilo), acilazidilo ($-\text{CO-N}_3$), iminocarbonato ($-\text{O-C}(\text{NH})\text{-NH}_2$), vinilsulfurilo ($-\text{S-CH=CH}_2$), piridildisulfurilo ($-\text{S-S-Py}$), haloacetilo, maleimidilo, diclorotriazinilo o halógeno;

formando, por ejemplo, el grupo A-B un enlace covalente de tipo $-\text{COO-}$, $-\text{OCO-}$, $-\text{NH-CS-NH-}$, $-\text{CH}_2\text{-S-}$, $-\text{NH-NH-CO-}$, $-\text{CO-NH-NH-}$, $\text{CH}_2\text{-NH-}$, $-\text{NH-CH}_2\text{-}$, $-\text{NH-CS-N-}$, $-\text{CO-CH}_2\text{-S-}$, $-\text{NH-CO-CH}_2\text{-S-}$, $-\text{N-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-}$, $-\text{CH=NH-NH-}$, $-\text{NH-NH=CH-}$, $-\text{CH=N-O-}$ o $-\text{O-N=CH}$.

El solicitante también ha estudiado compuestos en los que Y representa un grupo carbamoilo $\text{CONR}'_2\text{R}'_3$ en el que R'2 y R'3 son cada uno independientemente una cadena distinta de un hidroxialquilo y en particular un grupo elegido de los grupos alquilo (lineal o sustituido), alcoxilo (es decir, alquilo-O-), alcocarbonilo (es decir, alcóxilo-C=O), cicloalquilo, alcóxialquilo, arilo (en particular fenilo, piridilo, furilo) o aralquilo (es decir, un grupo arilo unido a un grupo alquilo).

Según otro aspecto, la invención se refiere a los multímeros (ventajosamente los dímeros o trímeros) de los compuestos de fórmula (II) y (VI) tal como se definieron anteriormente. Para producir tales multímeros, los compuestos de fórmula (II) o (VI) se acoplan juntos, ventajosamente por medio de un grupo de unión. En particular, estos grupos de unión pueden unirse al compuesto de fórmula (IIa) en D. Pueden usarse diversos grupos de unión. El solicitante ha estudiado en particular compuestos de fórmula (IIa) en la que D representa un grupo $-\text{CH-G}$ teniendo G el significado indicado en el documento US 5403572. En particular, G representa al menos un segundo macrociclo de fórmula (II) conectado por medio de un grupo de unión al primer macrociclo. En las columnas 12 a 14

de la patente US 5 403 572 se facilitan grupos de unión que pueden usarse. El solicitante también ha estudiado en particular compuestos que comprenden un grupo de unión que puede conectarse a más de dos macrociclos y en particular a tres macrociclos (II), tales como un grupo de unión que comprende el grupo:



5

Según otro aspecto, la invención se refiere a los compuestos vectorizados que comprenden un compuesto de fórmula (II) o (VI) tal como se definió anteriormente acoplados al menos a un biovector por medio opcionalmente de un grupo de unión, siendo posible que este biovector sea un biovector de direccionamiento para una región patológica. Esto se debe a que, aunque se ha explicado que los compuestos de fórmula (II) o (VI) son particularmente ventajosos como compuestos no específicos, también será posible usarlos como entidad de señal para compuestos específicos, por ejemplo acoplándolos a biovectores de direccionamiento. La ventaja de la relaxividad, de la estabilidad, de la solubilidad del monómero se combina por tanto con su uso como producto específico.

10

15

El grupo de unión puede unirse a los compuestos de fórmula (IIa) en D o F₁ y el grupo de unión opcional o la biomolécula, en el caso de ausencia del grupo de unión, pueden unirse a los compuestos de fórmula (II) en X1 a X3. En este caso, al menos uno de los grupos X1 a X3 es una biomolécula o un grupo funcional que puede unirse a una biomolécula; o D o F₁ es un grupo funcional que puede unirse a una biomolécula.

20

El grupo de unión opcional o la biomolécula, en el caso de ausencia del grupo de unión, se puede unir a los compuestos de fórmula (VI) en X1 a X5. En este caso, al menos uno de los grupos X1 a X5 es una biomolécula o un grupo funcional capaz de unirse a una biomolécula.

25

Se dan a conocer numerosos biovectores que pueden usarse, por ejemplo, en el documento WO 2004/112839, en particular en las páginas de 60 a 82 y en particular los números de 1 a 27, mostrándose a modo de ejemplo el acoplamiento de los biovectores con quelatos, por ejemplo, en este documento, en particular en las páginas 135-137, incorporadas como referencia.

30

El solicitante ha estudiado por tanto compuestos de fórmula (VIIIa), escrita: (II)_r-(grupo de unión)_s-(biovector)_t, y (VIIIb), escrita: (VI)_r-(grupo de unión)_s-(biovector)_t, siendo normalmente r, s y t de entre 1 y 5.

35

Varios otros biovectores que pueden usarse se han dado a conocer, por ejemplo, en los documentos WO 2005/049005, WO 2005/049095, WO 2005/042033 y WO 2001/9188: biovectores que seleccionan como diana receptores de VEGF y angiopoyetina, polipéptidos que seleccionan como diana fibrina, péptidos para seleccionar como diana integrinas, péptidos para seleccionar como diana metaloproteasas (MMP), péptidos que seleccionan como diana, por ejemplo, el receptor KDR/Flk-1 o los receptores Tie-1, ligandos para seleccionar como diana los receptores de la proteína G GPCR, en particular colecistocinina, péptidos RGD, agentes para seleccionar como diana depósitos de amiloides, péptidos escindidos por catepsina, inhibidores de angiogénesis, biovectores de direccionamiento para P-selectina o para E-selectina, inhibidores de tirosina cinasa, análogos de somatostatina, péptidos para seleccionar como diana GRP o receptores de bombesina, biovectores facilitados en Topics in Current Chemistry, vol. 222, 260-274, Fundamentals of Receptor-based Diagnostic Metallopharmaceuticals, y en particular:

40

- biovectores de direccionamiento para receptores de péptidos sobreexpresados en tumores (por ejemplo receptores de LHRH, bombesina/GRP, receptores de VIP, receptores de CCK, receptores de taquicinina), en particular análogos de somatostatina o análogos de bombesina, péptidos derivados de octreotida que están opcionalmente glicosilados, péptidos VIP, α-MSH, Péptidos CCK-B;

45

- péptidos elegidos de: péptidos RGD cíclicos, cadena alfa de fibrina, CSVTCR, tuftsina, fMLF, YIGSR (receptor: laminina).

50

Puede hacerse uso en particular de vectores para seleccionar como diana integrinas que tiene una especificidad superior a 1.000, preferiblemente superior a 10.000, 100.000 o más, que tienen un uso posible en RMN o en gammagrafía, por ejemplo mencionados en: J. Med. Chem., 2003, 46, 4790-4798, Bioorg. Med. Chem. Letters, 2004, 14, 4515-4518, Bioorg. Med. Chem. Letters, 2005, 15, 1647-1650.

55

Con respecto a los péptidos, la preparación, la ciclización opcional y el acoplamiento con quelatos se dan a conocer, por ejemplo, en el documento US 2004/0210041, en particular en las páginas 15 a 20 para acoplamiento de quelatos

con dos péptidos diferentes.

Puede usarse un gran número de grupos de unión, en la medida en que puedan interactuar con al menos un grupo funcional del biovector y al menos un grupo funcional de los compuestos de fórmula (II) o (VI). Se hará
5 mención en particular de:

A) $-(\text{CH}_2)_2$ -fenil-NH, $-(\text{CH}_2)_3$ -NH, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2$ -NH, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3$ -NH, nada o un enlace sencillo

B) P1-I-P2, que son idénticos o diferentes, eligiéndose P1 y P2 de O, S, NH, nada, $-\text{CO}_2$, $-\text{NCS}$, $-\text{NCO}$, $-\text{SO}_3\text{H}$,
10 $-\text{NHCO}$, $-\text{CONH}$, $-\text{NHCONH}$, $-\text{NHCSNH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}$, $-\text{NHSO}_2$ - o escuarato

con I=alquileo, alcoialquileo, polialcoialquileo, alquileo interrumpido por fenileno, alquilideno o alcilideno

C) grupos de unión dados a conocer en la patente US 6 264 914, que pueden reaccionar con los grupos funcionales
15 amino, hidroxilo, tiol, carboxilo, carbonilo, carbohidrato, tioéter, 2-aminoalcohol, 2-aminotiol, guanidinilo, imidazolilo o fenol (del biovector y del compuesto de fórmula (II) o (VI)).

Grupos que pueden reaccionar con grupos tiol incluyen compuestos α -haloacetilo del tipo $-\text{Z}-\text{CH}_2\text{CO}-$ (en el que
20 $\text{Z}=\text{Br}$, Cl o I), que también pueden usarse para actuar con grupos imidazolilo, tioéter, fenol o amino.

Los grupos que pueden reaccionar en particular con grupos amino incluyen:

- compuestos alquilantes: compuestos α -haloacetilo, derivados de N-maleimida, compuestos arilo (por ejemplo
25 compuestos nitrohaloaromáticos), aldehídos y cetonas que pueden formar bases de Schiff, derivados de epóxido, tales como epoclorhidrina, derivados de triazina que comprenden cloro que son altamente reactivos con respecto a nucleófilos, aziridinas, ésteres del ácido escuárico o α -haloalquil éteres.

- compuestos acilantes: isocianatos e isotiocianatos, cloruros de sulfonilo, ésteres, tales como ésteres nitrofenílicos
30 o ésteres N-hidroxisuccinimidílicos, anhídridos de ácidos, acilazidas, azolactonas o imidoésteres.

Los grupos que pueden reaccionar con grupos carboxilo incluyen compuestos diazo (ésteres de diazoacetato,
diazoacetamidas), compuestos que modifican ácidos carboxílicos (por ejemplo carbodiimidias), derivados de isoxazol (cloroformiato de nitrofenilo; carbonildiimidazoles, y similares) o derivados de quinolina.

Los grupos que pueden reaccionar con grupos guanidinilo incluyen compuestos diona, tales como fenilendigloxal, o
35 sales de diazonio.

D) grupos de unión dados a conocer en la patente US 6 537 520 de fórmula

40 $(\text{Cr}_6\text{r}_7)_g-(\text{W})_h-(\text{Cr}_{6a}\text{r}_{7a})_g-(\text{Z})_k-(\text{W})_h-(\text{Cr}_6\text{r}_9)_g-(\text{W})_h-(\text{Cr}_{6a}\text{r}_{9a})_g$

con el significado dado a conocer en este documento.

E) grupos de unión dados a conocer en el documento WO 2005/009393, páginas 17 a 20.

45 El solicitante también ha estudiado los compuestos de fórmula (VIIIa) o (VIIIb) indicados anteriormente que comprenden una parte de biovector de direccionamiento biológico de manera que experimenta *in vivo* una modificación de estructura que modifica la relaxividad del compuesto. Esta modificación, descrita en la técnica anterior como concepto SMART, tiene lugar, por ejemplo, debido a una escisión enzimática (proteasas
50 (metaloproteasas, caspasas, catepsinas, y similares), lipasas, nucleasas, y similares) o modificaciones fisicoquímicas locales en una región patológica.

La invención también se refiere a un método para seleccionar compuestos específicos de fórmula (II) o (VI), que
55 tienen una alta afinidad, que comprende preparar los compuestos que comprenden una parte de direccionamiento, poner en contacto con una diana biológica y medir la unión (en particular constante de disociación) con la diana.

En otro aspecto particularmente ventajoso, la presente invención se refiere a un complejo de un compuesto de
60 fórmula (II) o (VI) según la presente invención, de un multímero según la presente invención o de un compuesto vectorizado según la presente invención, ventajosamente de fórmula (VIIIa) o (VIIIb), con M, representando M un ión de un metal paramagnético de número atómico 21-29, 42-44 ó 58-70 (por ejemplo, escandio, titanio, vanadio, cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, molibdeno, rutenio, cerio, praseodimio, neodimio, prometio, samario, europio, gadolinio, terbio, disprosio, holmio, erbio, tulio e iterbio; se prefieren particularmente los elementos Gd(III), Mn(II), europio y disprosio), o un radionúclido elegido de ^{99}Tc , ^{117}Sn , ^{111}In , ^{97}Ru , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{177}Lu , ^{47}Sc , ^{105}Rh ,
65 ^{188}Re , ^{60}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{159}Gd , ^{149}Pr y ^{166}Ho , o un ión de un metal pesado de número atómico 21-31, 39-49, 50, 56-80, 82, 83 ó 90.

Ventajosamente, el complejo según la presente invención es tal que M es un ión de un metal paramagnético elegido de Gd^{3+} , Mn^{2+} y Fe^{3+} , ventajosamente Gd^{3+} .

5 La invención se refiere en particular a los complejos de compuestos (II) según la presente invención que no son iónicos y que muestran:

- una relaxividad en agua de al menos $9 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}\text{Gd}^{-1}$, preferiblemente al menos 10, 12, 14 $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}\text{Gd}^{-1}$,

10 - una osmolalidad de entre 800 y 1.200 mOsm/kg, ventajosamente del orden de 900 a 1.100, ventajosamente de aproximadamente 1.000 mOsm/kg (tonómetro Wescor 5220, Bioblock), para una concentración de Gd de 400 a 600 mM ventajosamente de aproximadamente 500 mM.

- un peso molecular de entre 800 y 1.300, en particular de entre 950 y 1.100,

15 - una viscosidad inferior a 10 mPa·s (viscosímetro Anton Paar AMVn), ventajosamente de entre 2 y 5 mPa·s.

La comparación entre un complejo con Gd^{3+} , según la presente invención, y los productos de la técnica anterior se muestra en la siguiente tabla.

PRODUCTO	Dosis de administración del producto en el ser humano	Relaxividad r_1 a 60 MHz en agua	Osmolalidad (mOsm/kg)
Dotarem®	500 mM	$3,5 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}\text{Gd}^{-1}$	1.350
Magnevist®	500 mM	$3,5 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}\text{Gd}^{-1}$	1.950
Gadovist® (1 M)	1000 mM	de $3,5$ a $4,5 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}\text{Gd}^{-1}$	1.400
Complejo comparativo con Gd^{3+} ,	500 mM	de 10 a $15 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}\text{Gd}^{-1}$	1.000

20 La relaxividad se multiplica por un factor de aproximadamente 3 en comparación con los productos comerciales administrados según la misma dosis de producto, como sucede una dosis de aproximadamente 500 mM (normalmente una dosis inyectable de 15 ml para Dotarem®).

25 Para la misma dosis inyectada de gadolinio, los compuestos son dos veces más eficaces que Gadovist®, que puede administrarse a 1 M (es decir, dos veces más concentrado que Dotarem), obteniéndose este resultado por comparación de los productos (4x1.000) para Gadovist® y de los productos (11x500) para los complejos de los compuestos (II).

30 La viscosidad satisfactoria de los complejos de los compuestos (II) hace posible usarlos clínicamente a una concentración de 500 mM, a diferencia de los compuestos de tipo PCTA que portan cadenas pesadas y tienen una alta viscosidad, no siendo posible que su concentración oscile más allá de aproximadamente 150 mM.

35 Entre los complejos de los compuestos (II), son particularmente ventajosos los complejos de los compuestos (II) para los que la relaxividad r_1 es sustancialmente estable entre 40 MHz (1 T) y 300 MHz (7 T). Se entiende que el término "relaxividad sustancialmente estable entre 40 MHz y 300 MHz" significa un mantenimiento o una disminución bastante pequeña de la relaxividad, no superando la disminución el 20 %, preferiblemente no superando del 10 al 20 %.

40 Sin embargo, esta combinación de intervalos preferidos de los parámetros anteriores no excluye complejos extraordinarios que experimentan una disminución mayor de la relaxividad r_1 , por ejemplo del 30 % para campos altos del orden de 3 a 7 teslas, cuando este parámetro de estabilidad en campos altos se compensa por otras características fisicoquímicas altamente ventajosas para el uso clínico de dicho compuesto. Este es el caso con el complejo 7 según la presente invención en particular, para el cual la relaxividad es de $14,7 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}\text{Gd}^{-1}$ a 20 MHz, de 12,8 a 40 MHz, de 10,4 a 300 MHz. Por tanto este complejo será muy eficaz para dispositivos de RMN entre 1 y 45 3 T, lo que representa una parte importante de la combinación de dispositivos.

El solicitante ha encontrado además, sorprendentemente, un aumento en la relaxividad de los complejos de los compuestos (II) alrededor de 60 MHz (1,5 T) con valores de r_1 del orden de 12 a $15 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}\text{Gd}^{-1}$, lo que hace que sean por tanto muy eficaces para los médicos. El aumento en la relaxividad a entre 20 MHz y 60 MHz es de aproximadamente el 20 %.

55 Compuestos (II) particularmente ventajosos (en particular el compuesto 2 descrito en detalle anteriormente) son los que muestran una relaxividad estable incluso en condiciones fisiológicas con la presencia de iones sin el efecto de atenuación no deseado debido a iones endógenos.

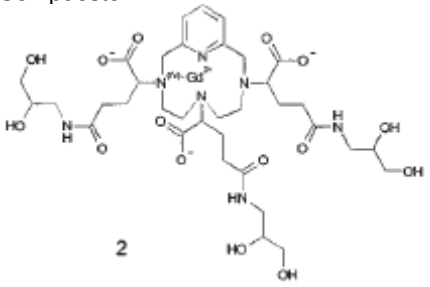
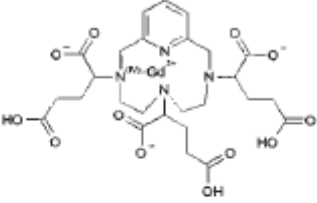
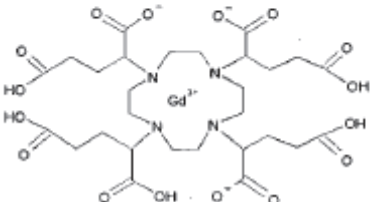
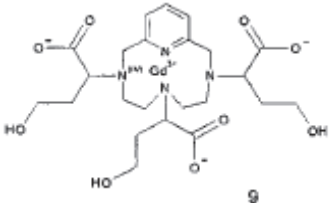
Sorprendentemente, los inventores han descubierto que la relaxividad de los complejos según la presente invención

(que portan cadenas de aminoalcohol cortas) es notablemente mejor que la de compuestos que comprenden una estructura principal de PCTA con injertos de cadenas de alcohol cortas.

5 El solicitante ha comparado por tanto los resultados obtenidos en comparación con compuestos del documento US 5403572, que muestra cadenas de alcohol cortas y no cadenas de aminoalcohol cortas.

10 Por tanto, el compuesto del ejemplo comparativo 8 según la técnica anterior (ramificación -CH(CO₂H)-CH₂OH) tiene una relaxividad de tan sólo 4,7, debido probablemente al plegamiento no deseado en la ramificación, lo que interfiere con los intercambios de agua del quelato (barrera del intercambio con el anillo de una de las dos moléculas de agua). El compuesto del ejemplo comparativo 9 según la técnica anterior (ramificación -CH(CO₂H)-CH₂-CH₂OH) tiene una relaxividad de tan sólo 6.

Los resultados de comparación con la técnica anterior se recopilan en la tabla 2 a continuación.

Producto	Relaxividad r1 en agua (mM ⁻¹ s ⁻¹ Gd ⁻¹) a 0,5 T
<p>Complejos comparativos (Ejemplos 2 a 7 y 11)</p> <p>Compuesto 2</p>  <p>2</p>	<p>r1 = de 10 a 15</p> <p>r1 = 11 (PM=970 PM/r1=88 osmolalidad=1.000)</p>
<p>Ejemplo comparativo (técnica anterior) sin acoplamiento a cadenas de aminoalcohol cortas</p>  	<p>7,2</p> <p>6,2</p>
<p>Ejemplo comparativo 8 (técnica anterior)</p>  <p>9</p>	<p>5</p>
<p>Ejemplo comparativo 9 (técnica anterior)</p>	<p>6</p>
<p>Compuesto con un núcleo DOTA que porta grupos aminoalcohol con un peso molecular superior a 200</p>	<p>r1=14</p>



Esta tabla también refleja la eficacia de masa muy ventajosa (razón PM/r1=peso molecular/relaxividad) de compuestos II. Notablemente, compuestos II.a con núcleo de PCTA tienen en combinación una relaxividad muy buena, una razón de eficacia de masa optimizada (del orden de 90) y una baja osmolalidad.

5 Los compuestos de la invención son altamente ventajosos en comparación con productos conocidos que son complejos o no muy estables o con una osmolalidad excesivamente alta, en particular:

- quelatos que portan cadenas largas presentando problemas de viscosidad y de costes de fabricación,

10 - quelatos que comprenden una parte de direccionamiento que está destinada al acoplamiento, en el paciente, del producto inyectado con macromoléculas biológicas, tales como albúmina; reflejándose el acoplamiento *in vivo* por un aumento en la relaxividad por un efecto de inmovilización del quelato.

15 Gracias a su falta de ionicidad, los compuestos II que tienen una osmolalidad en el orden de 1.000 puede compararse con aproximadamente 1.400 y 2.000 para compuestos iónicos (respectivamente uno y dos grupos COOH libres). En la práctica esto permite concentrar la disolución inyectada, concretamente inyectar al paciente mucho menos volumen de producto (razón de 1.400/1.000 y 2.000/1.000 respectivamente), lo que es muy ventajoso para su comodidad. En la práctica, se inyectan por ejemplo 15 ml de compuesto II en lugar de 20 ml de Dotarem u
20 otros compuestos de la técnica anterior y la relaxividad es al menos dos veces mejor.

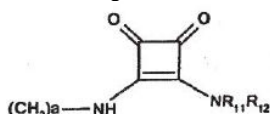
Los complejos de los compuestos (II) obtenidos son por tanto completamente apropiados como agentes de contraste no específicos (no vectorizados por una entidad de biovector de direccionamiento biológico; no obstante son útiles en muchas indicaciones de diagnóstico tales como angiografía, sistema nervioso central SNC y variantes).
25 Además, pueden esterilizarse.

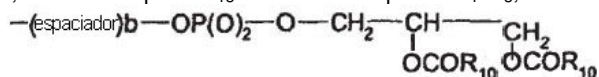
La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la presente invención o un multímero según la presente invención o un compuesto vectorizado según la presente invención o un complejo según la presente invención, un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente
30 aditivos de formulación.

La presente invención se refiere en particular a una composición farmacéutica lipídica que comprende un compuesto según la presente invención o un multímero según la presente invención o un compuesto vectorizado según la presente invención o un complejo según la presente invención unido a una nanopartícula lipídica.
35

Ventajosamente, estas composiciones lipídicas son emulsiones de tipo liposomas, de micelas o partículas lipídicas análogas. En estas composiciones, preferiblemente, el compuesto, multímero o complejo según la presente invención se modifica con el fin de mostrar al menos un grupo lipófilo para la unión a la partícula lipídica. Por tanto, este compuesto, este multímero o este complejo se acoplan, ventajosamente mediante acoplamiento químico con
40 un transportador lipófilo apropiado, a partículas lipídicas o sistemas de encapsulación lipídicos elegidos preferiblemente de liposomas, partículas de fluorocarbono, emulsiones en aceite y micelas.

Los compuestos de fórmula (II) o (VI) pueden hacerse lipófilos en los grupos X1 a X5, eligiendo al menos uno de los

45 grupos X1 a X5 de grupos lipófilos, tales como $-(CH_2)_a-CONR_{11}R_{12}$, o grupos $(CH_2)_a-NH$ , en los que a=1, 2 ó 3, R₁₁ y R₁₂ representan independientemente un átomo de H o una cadena de alquilo C₇-C₃₀ sustituida o no sustituida, lineal o ramificada, saturada o insaturada opcionalmente interrumpida por un doble enlace, O, NH, NR₁₃ o S, en el que R₁₃ es un alquilo C₁-C₃, o R₁₁ y R₁₂ representan independientemente un grupo



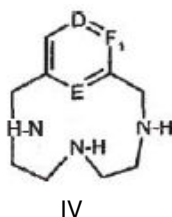
con b=0, 1 ó 2 y R₁₀ un grupo saturado o insaturado de al

menos 6 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido, representando el espaciador un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ o polialquilenglicol, fosfatidiletanolamina o un derivado de péptido, tal como serina.

5 La presente invención también se refiere a las composiciones de diagnóstico, en particular los agentes de contraste, más particularmente una composición de diagnóstico para obtención de imágenes por resonancia magnética, que comprende un compuesto según la presente invención o un multímero según la presente invención o un compuesto vectorizado según la presente invención o un complejo según la presente invención.

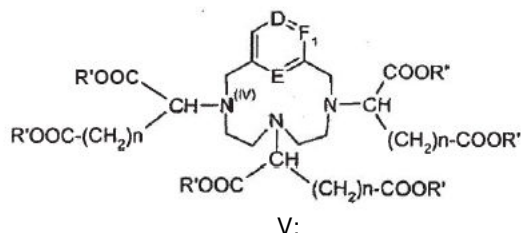
10 Un experto en la técnica puede inferir un procedimiento para la preparación de un complejo metálico de acuerdo con la presente invención por analogía con el siguiente procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (IIa) en el que X1 a X3 representan independientemente $-(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NR}_7\text{R}_8$, en el que $n=1$ a 3 y R7 y R8 son tal como se definieron anteriormente, que comprende las fases:

15 a) hacer reaccionar el macrociclo condensado de la siguiente fórmula (IV)

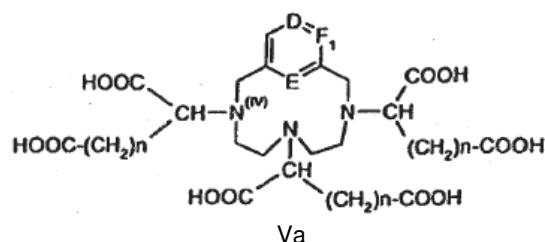


20 en la que D, E y F₁ son tal como se definieron anteriormente,

25 con un compuesto de fórmula $\text{R}'\text{OOC-CHQ}-(\text{CH}_2)_n\text{-COOR}'$, en la que $n=1$ a 3, Q representa un grupo saliente, ventajosamente un átomo de halógeno, preferiblemente bromo, o un grupo alquilsulfonato ($\text{C}_1\text{-C}_3$), tosilato o triflato, y R' representa H o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) o bencilo, con el fin de obtener el hexácido o éster de la siguiente fórmula (V)



30 b) hidrolizar o hidrogenar opcionalmente los grupos funcionales éster del hexácido de fórmula (V) cuando R' es distinto de H, con el fin de obtener el hexácido de fórmula (Va)



35 en la que D, E y F₁ son tal como se definieron anteriormente y n es de entre 1 y 3;

c) hacer reaccionar el hexácido de fórmula (Va) con una sal o un óxido del metal que va a complejarse, con el fin de obtener el complejo correspondiente o una de sus sales con una base;

40 d) hacer reaccionar el complejo, en presencia de un agente que activa grupos funcionales de ácido carboxílico, con el grupo aminoalcohol o grupos NHR₇R₈, en los que R7 y R8 son tal como se definieron anteriormente, con el fin de obtener la triamida de fórmula (IIa), en la que X1 a X3 representan independientemente $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NR}_7\text{R}_8$ en el que $n=1$ a 3 y R7 y R8 son tal como se definieron anteriormente.

45 El macrociclo de fórmula (IV) se puede preparar mediante el método de Richman y Atkins descrito en *Inorg. Chem.*, 32, 5257-5265 (1993).

5 La sustitución de los átomos de nitrógeno (fase (a)) se lleva a cabo, por ejemplo, mediante la acción de un éster α -bromoglutarico en presencia de una base inorgánica u orgánica, tal como NaOH, Na_2CO_3 o $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$, en disolución en un disolvente polar, tal como un alcohol o, preferiblemente, un disolvente aprótico, tal como acetonitrilo o tetrahidrofurano.

La hidrólisis de los grupos funcionales éster (fase (b)) se obtiene ventajosamente mediante la acción de una base o de un ácido en medio acuoso o acuoso/alcohólico.

10 El complejamiento (fase (c)) se lleva a cabo de manera convencional, por ejemplo tal como se da a conocer en el documento US 5554748 o en *Helv. Chim. Acta*, 69, 2067-2074 (1986).

15 En particular, con el fin de obtener el complejo de gadolinio, puede hacerse reaccionar GdCl_3 o Gd_2O_3 con el compuesto de fórmula (V) en disolución acuosa a un pH de entre 5 y 6,5. También es posible intercambiar el catión de un complejo de fórmula (Va) o (II), cuando la estabilidad relativa de los dos complejos lo permite, en particular con una resina de intercambio iónico.

20 La reacción de amidación (fase (d)) puede obtenerse en un medio acuoso, opcionalmente en presencia de un tercer disolvente, tal como dioxano o tetrahidrofurano, con un agente activante, tal como una carbodiimida soluble, por ejemplo las que portan un grupo amina dado a conocer en *J. Org. Chem.*, 21, 439-441 (1956) y 26, 2525-2528 (1961) o el documento US 3135748 o que portan un grupo amonio cuaternario dado a conocer en *Org. Synth.*, V, 555-558, que se refiere a 1-etil-3-(3-dimetilamino)-carbodiimida (EDCI) y meta-p-toluenosulfonato de 1-ciclohexil-3-(2-morfolinoetil)carbodiimida. También puede llevarse a cabo con N-hidroxisulfosuccinimida, tal como se describe en *Bioconjugate Chem.*; 5, 565-576 (1994), o tetrafluoroborato de 2-succinimido-1,1,3,3-tetrametil-uranio y análogos, descritos en *Tetrahedron Letters*, 30, 1927-1930 (1989).

30 Otro procedimiento según la fase (d) consiste en formar un éster activado intermedio haciendo reaccionar, por ejemplo, N-hidroxisulfosuccinimida (NHS) o hidroxibenzotriazol (HOBT) en presencia de carbodiimida, tal como EDCI, con el complejo (Va), que puede disolverse mediante salificación con un catión inorgánico, por ejemplo de amonio o sodio.

35 Con 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), la reacción puede llevarse a cabo en un medio acuoso/alcohólico. Las aminas NHR7R8 son compuestos conocidos disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica.

Según otro aspecto, la invención se refiere a un método de diagnóstico y a un método de tratamiento radiofarmacéutico que usa un complejo tal como se describió anteriormente.

40 Según otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto o complejo tal como se describió anteriormente en la preparación de una composición de diagnóstico o radiofarmacéutica.

45 Para diagnóstico de RMN, la administración intravenosa mediante inyección, habitualmente en disolución, normalmente tiene lugar a un dosis de 1 a 500 $\mu\text{molGd/kg}$. Las dosis unitarias dependerán de la naturaleza del producto de contraste, de la vía de administración y del paciente y en particular de la naturaleza del trastorno que va a estudiarse. Para la inyección intravenosa y la observación mediante resonancia magnética, la concentración de la disolución será normalmente de entre 0,001 y 1 mol/litro y, según sea el caso, se administrarán al paciente desde 0,001 hasta 0,3 milimoles/kilo. Los productos de contraste que comprenden los complejos según la presente invención están previstos en particular para obtener imágenes del cerebro, órganos, tales como el corazón, hígado o riñones, la totalidad o parte del sistema vascular (coronariografía, angiografía y similares), y para estudiar la perfusión de estas regiones y caracterizar las anomalías de la permeabilidad tumoral, inflamatoria o isquémica.

50 Para diagnóstico radiofarmacéutico, la administración intravenosa mediante inyección, habitualmente en solución salina, normalmente tiene lugar a una dosis de 1 a 100 mCi por 70 kg de peso corporal, preferiblemente de 5 a 50 mCi.

55 La elección del radionúclido depende en particular de su semivida (generalmente de desde 0,5 hasta 8 días), de la energía de emisión del radionúclido (en particular radionúclidos β -emisores). El radioisótopo se incorpora mediante métodos conocidos apropiados. Para 99 mTc, se facilita un protocolo general en el documento WO 2005/009393, páginas 25-26, en el caso de un péptido: se disuelve el conjugado no metálico de grupo de unión a péptido-quelato, cuando existe un grupo SH en el péptido, se usa un grupo que protege al grupo tiol de la oxidación, el marcador usado es pertecnetato de sodio y un agente reductor para reducir el tecnecio, se separa el conjugado marcado obtenido. Se facilita un protocolo con transquelación en la página 26.

65 Debe recordarse que también es posible marcar el quelato antes del acoplamiento con el biovector. Por ejemplo, para ^{111}In y ^{177}Lu , se prepara una disolución que comprende de 30-150 μg de conjugado no metálico de grupo de

unión a biovector(péptido)-quelato y 20 mCi de $^{177}\text{LuCl}_3$. Se ajusta el pH, por ejemplo a 6. Se incuba la disolución a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se quelata el ^{177}Lu no complejo añadiendo una disolución de Na_2EDTA . Se evalúa la formación de los complejos marcados en una columna cromatográfica de intercambio iónico, por ejemplo Sephadex C25. Se ajusta la disolución preparada al pH fisiológico.

5 Para su uso como agentes de contraste de rayos X, la concentración de átomo pesado es normalmente de desde 0,1 M hasta 5 M, con concentraciones mediante administración intravenosa del orden de 0,5 a 1,5 mmol/kg.

10 Según otro aspecto, la invención se refiere al uso de un complejo tal como se describió anteriormente en la preparación de una composición destinada a la obtención de imágenes ópticas.

15 La invención también se refiere a un método de obtención de imágenes que comprende la síntesis de un complejo que comprende un metal paramagnético según la invención, su administración a un paciente y la obtención de imágenes mediante RMN. La invención también se refiere a un método de obtención de imágenes que comprende la síntesis de un complejo radiofarmacéutico según la invención que puede seleccionar como diana una región patológica, a su administración a un paciente y a la obtención de imágenes mediante gammagrafía SPECT o planar o tomografía por emisión de positrones (método PET).

20 La invención también se refiere a composiciones que comprenden un complejo según la presente invención para la obtención de imágenes por resonancia magnética, cuando M representa un catión paramagnético, o para medicina nuclear, cuando M representa un radioelemento, o para radiología, cuando M es el catión de un átomo pesado que absorbe rayos X, siendo posible que dichas composiciones comprendan los aditivos o vehículos habituales para administración por la vía oral o parenteral.

25 Más generalmente, las condiciones habituales, para su uso en diagnóstico u opcionalmente uso terapéutico (en radioterapia), que pueden usarse para los complejos según la presente invención se facilitan en el documento WO 2005/062828, en las partes "Diagnostic and Therapeutic Uses" ("usos de diagnóstico y terapéuticos") y "Radiotherapy" ("radioterapia").

30 En el caso de radionúclidos para la obtención de imágenes mediante PET, PET-SCAN o un método análogo, cuya síntesis es posible al momento del uso en un sitio que no está próximo al sitio de inyección del producto en el paciente, será ventajoso usar un biovector (por ejemplo somatostatina) acoplado a un compuesto (II) o (VI) o cualquier otro compuesto usado en PET (por ejemplo NOTA) que muestra un comportamiento "transparente" con respecto al biovector. Más específicamente, esta transparencia consiste en que el compuesto no interfiere significativamente con el reconocimiento (la afinidad) del biovector para su diana biológica. Esta transparencia se promueve mediante los grupos hidrófilos de las cadenas de aminoalcohol, que pueden enmascarar el compuesto, incluso cuando está en la forma de complejo. Una prueba de selección sobre la afinidad del biovector con diversas estructuras y longitudes de cadenas de naturaleza hidrófila puede hacer posible por tanto seleccionar satisfactoriamente productos de fórmula (VIII). Además, el efecto de enmascaramiento deseado puede estudiarse para otros grupos químicos distintos de aminoalcoholes.

45 Este efecto protector sobre el biovector será altamente ventajoso, en particular en el caso de galio ^{68}Ga , para el cual un experto en la técnica conoce un protocolo de preparación extemporánea apropiado (protocolo en particular de Maecke *et al.* a partir de germanio ^{68}Ge haciendo posible mejorar muy notablemente el uso del radionúclido). El acoplamiento del compuesto con el galio (por ejemplo dado a conocer en el documento US 6071490 con un conjugado de DTPA-péptido) se lleva a cabo usando, por ejemplo, 10-100 mCi de ^{68}Ga . También pueden elegirse grupos de unión apropiados entre el compuesto y el biovector con el fin de facilitar el efecto de enmascaramiento deseado que protege la afinidad. En particular, según una implementación, se hace uso de un grupo de unión hidrófilo (por ejemplo, derivado de PEG). El tamaño de los grupos de unión será de manera ventajosa lo suficientemente largo para alejar el compuesto de la región o regiones del biovector que interactúa con la diana biológica.

50 La invención también se refiere a métodos de obtención de imágenes médicas que consisten en administrar, al paciente, una composición que comprende un complejo de un compuesto de fórmula (II) o (VI) según la presente invención y en observar la región que va a estudiarse, obtenida mediante resonancia magnética, mediante gammagrafía o con rayos X.

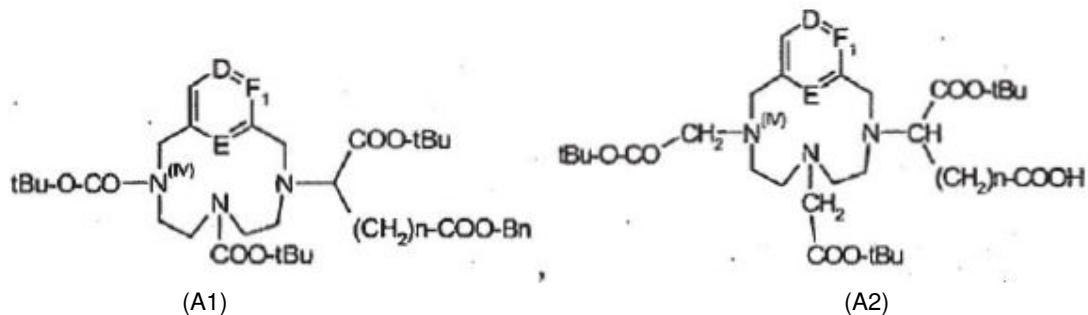
60 Las composiciones de diagnóstico de la invención pueden comprender, con un complejo de la invención, aditivos, tales como antioxidantes, tampones, reguladores de osmolalidad, agentes estabilizadores, sales de calcio, magnesio o zinc, o pequeñas proporciones de otros quelatos de estos cationes o de compuestos complejantes. Ejemplos de formulación aparecen en los trabajos generales y en particular en Remington's Pharmaceutical Science, 18ª edición (1990), Mack. Pub. Es posible, por ejemplo, preparar disoluciones acuosas o salinas estériles que comprenden adyuvantes de formulación (lactosa, metilcelulosa, manitol) y/o tensioactivos (lecitinas, Tween® y similares).

65 Para complejos no iónicos (tales como, por ejemplo, los complejos de los compuestos de fórmula (II) según la invención), puede hacerse uso de excipientes, por ejemplo manitol.

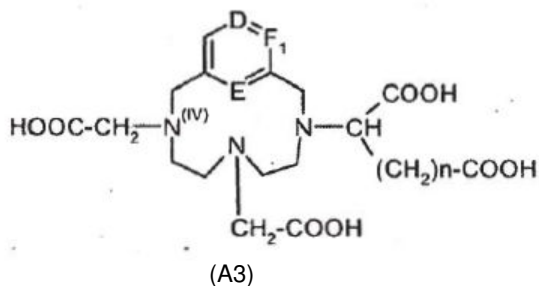
Una dosis farmacéuticamente aceptable se refiere a una dosis apropiada para un uso terapéutico o de diagnóstico.

La invención, a menos que se mencione lo contrario, cubre todas las formas quirales, diastereoisoméricas, racémicas, en particular cis-trans, R-S, L-D, de los compuestos descritos.

Además de los compuestos (II) descritos anteriormente, el solicitante ha estudiado quelatos de fórmula:



10



15 en las que D, E y F₁ son tal como se definieron anteriormente,

mostrando el quelato orgánico (o la composición que comprende este quelato orgánico) un exceso enantiomérico, es decir que tiene más del 50 % del isómero (R) o del isómero (S), del quelato. En particular, n será de entre 1 y 4, especialmente n=2, y estará presente un exceso de al menos el 80, 85, 90 o el 95 % de uno de los dos isómeros. Un exceso de este tipo puede ser ventajoso para obtener agentes de contraste enriquecidos u ópticamente puros que poseen relaxividad mejorada.

20

Para (A1), el grupo puede conectarse a cualquiera de los 3 átomos de nitrógeno.

25

Para (A2), el grupo puede conectarse a cualquiera de los 3 átomos de nitrógeno.

Para (A3), el grupo puede conectarse a cualquiera de los 3 átomos de nitrógeno.

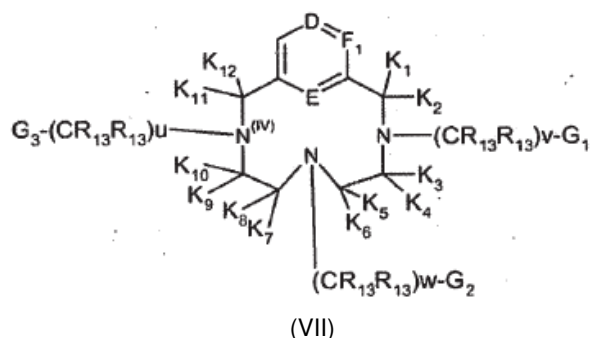
30

Tales compuestos pueden usarse para la síntesis de compuestos acoplados a biovectores, como se da a conocer para DOTA en los ejemplos 4 y 5 del documento WO 2005/001415.

35

Más generalmente, el solicitante ha estudiado cualquier quelato al que se injertan cadenas de aminoalcohol cortas. Estos quelatos son, por ejemplo, tipo DOTMA, NOTA, TETA, TTHA, CYDTA, HPDO3A, PA-DOTA, MeO-DOTA, MXDTPA, DTPA, PDPA, MEGAM, CMDOTA, CDTA, CDTPA u OTTA, AAZTA (Inorganic Chemistry, vol. 43, n.º 24, 2004, 7588-7590) y cualquier derivado de los mismos que se acopla a cadenas de aminoalcohol directamente o mediante ligadores, cuya nomenclatura se conoce, independientemente del isomerismo de los quelatos.

Además, el solicitante ha estudiado compuestos que poseen una estructura principal de PCTA, de fórmula:



en la que:

5

u, v y w son independientemente 1 ó 2;

cada R_{13} se elige independientemente del grupo:

10 H, alquilo, alcoxilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alquilamino, alcanilo o alcaniloaloxilo, siendo posible que cada uno esté sustituido o represente un grupo funcional que puede formar un conjugado con una biomolécula o formar un multímero de este compuesto de fórmula (VII) o un grupo funcional que forma un conjugado con una biomolécula;

15 G_1 , G_2 y G_3 representan independientemente $-\text{COOR}_{14}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{14})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{14})(\text{R}_{14})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ o $-\text{R}_{15}\text{P}(\text{O})\text{-OR}_{14}$ (fosfinatos en los que cada R_{14} es H y cada R_{15} es un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o un arilalquilo);

cada K_1 a K_{12} se elige independientemente de: H, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o un grupo funcional que puede formar un conjugado con una biomolécula o formar un multímero de este compuesto de fórmula (VII).

20 En la fórmula (VII), aplican las siguientes definiciones:

25 - "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico de 3 a 8 átomos de carbono. Los grupos pueden estar sustituidos o no sustituidos, por ejemplo con: alquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alcanilo, alcaniloaloxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanilamino, tiol, alquiltio, nitro, ciano, carboxilo, carbamoilo, alcocarbonilo, alquilsulfonilo, sulfonamido y similares;

- "alcoxilo" se refiere a $-\text{alquilo}(\text{O})$;

30 - "arilo" se refiere a fenilo, piridilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo y similares. Grupos arilo sustituidos preferidos están sustituidos con 1, 2 ó 3 halógenos, nitroamino, maleimido, isotiocianato, hidroxilo, hidroxialquilo, alquilo, alcoxilo, carbamoilo, carboxamido, acilamino o carboxilo;

- "aralquilo" se refiere a un grupo arilo unido a un grupo alquilo;

35 - "halógeno" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo;

- "alcanilo" se refiere a $\text{alquilo}-(\text{C}=\text{O})-$;

40 - "alcaniloaloxilo" se refiere a $\text{alquilo}-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$;

- "alquilamino" se refiere a $-\text{NHR}$ siendo R un alquilo.

A lo largo del texto, un grupo hidroxialquilo se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada que comprende uno o más grupos hidroxilo.

45

La invención se ilustrará con la ayuda de los siguientes ejemplos comparativos.

Medidas de relaxividad:

50 Se determinaron los tiempos de relajación T_1 y T_2 mediante procedimientos convencionales en un dispositivo Minispec 120 (Bruker) a 20 MHz (0,47 T) y 37°C. El tiempo de relajación longitudinal T_1 se mide usando una secuencia de recuperación de la inversión y el tiempo de relajación transversal T_2 se mide mediante una técnica de CPMG.

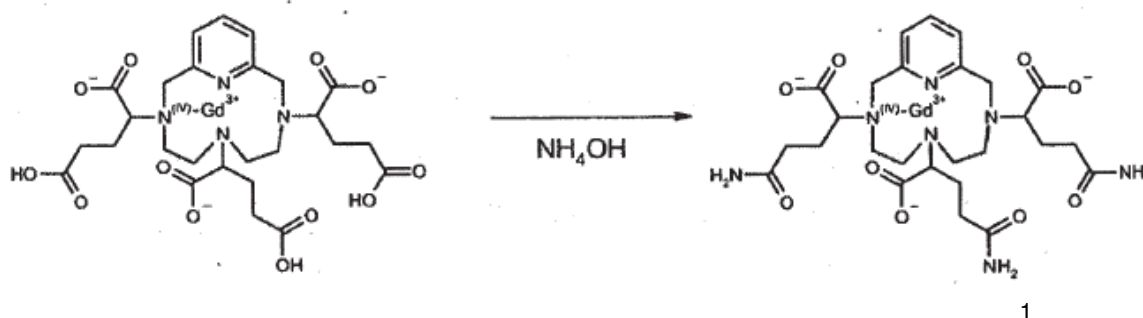
55 Se calcularon los índices de relajación $R_1 (=1/T_1)$ y $R_2 (=1/T_2)$ para diferentes concentraciones de metal total (que

varían desde $0,1 \times 10^{-3}$ hasta 1×10^{-3} mol/l) en disolución acuosa a 37°C. La correlación entre R1 o R2 como función de la concentración es lineal y la pendiente representa la relaxividad r1 (R1/C) o r2 (R2/C) expresada como (1/segundo)x(1/mmol/l), es decir $\text{mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

5 Se prepararon los compuestos en diferentes medios: agua, NaCl, citrato, fosfato, carbonato, cóctel de iones.

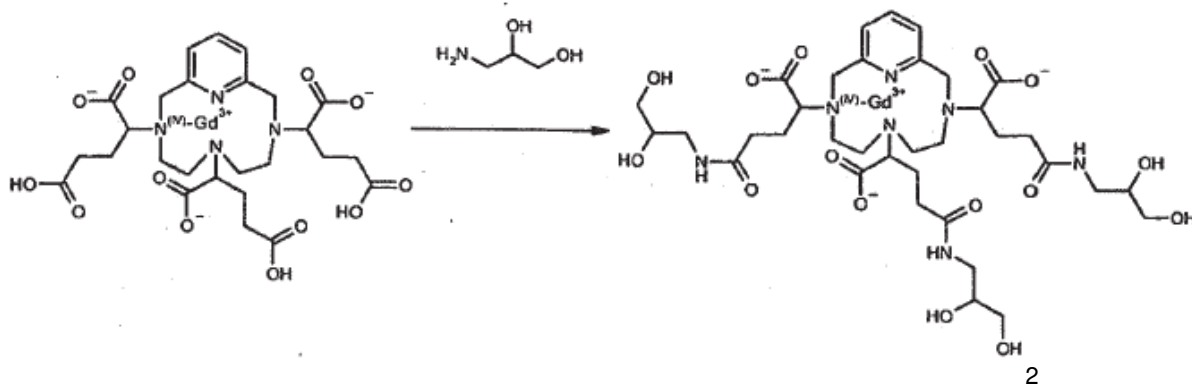
El solicitante ha confirmado que los productos obtenidos son estables y en particular no experimentan transmetalación mediante los protocolos apropiados. Al contrario de los quelatos lineales en particular, en presencia de ZnCl_2 , el producto es completamente estable (protocolo convencional: concentración de producto=concentración de $\text{ZnCl}_2=1,25$ mM en la disolución estudiada; temperatura de 37°C.).

Ejemplo 1:



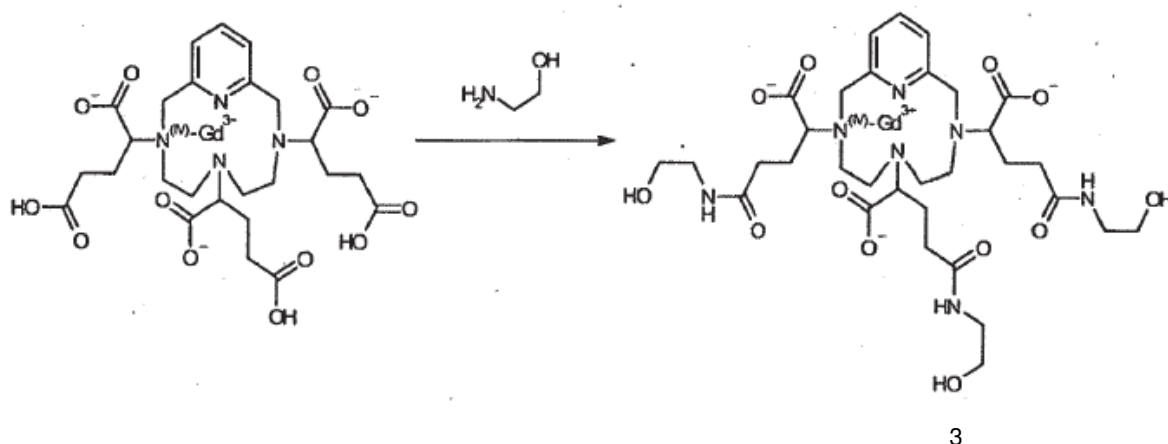
15 Se prepara una disolución que comprende 1,05 moles de amoníaco en 200 ml de agua. Se ajusta el pH a 6 con HCl. Se añaden 17,5 g de complejo de gadolinio de 3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3,6,9-tri(ácido α -glutárico), 1,96 g de HOBT, 24,92 g de EDCI y 150 ml de dioxano a la disolución anterior. Se ajusta el pH a 6. Tras 24 h, se concentra el medio de reacción hasta aproximadamente 70 ml. Se precipita el medio de reacción a partir de 700 ml de etanol + 200 ml de éter. Se separa el sólido por filtración y luego se purifica mediante cromatografía sobre sílice silanizada RP2, llevándose a cabo una elución con agua. Se obtienen 5,43 g de producto 1. m/z (ES+)=749.

25 **Ejemplo 2:**



30 Se prepara una disolución que comprende 0,763 g de 3-aminopropano-1,2-diol en 40 ml de agua. Se ajusta el pH a 6 con HCl. Se añaden 2 g de complejo de gadolinio de 3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3,6,9-tri(ácido α -glutárico), 0,162 g de HOBT, 1,99 g de EDCI y 30 ml de dioxano a la disolución anterior. Se ajusta el pH a 6. Tras 24 h, se concentra el medio de reacción hasta aproximadamente 20 ml. Se precipita el medio de reacción a partir de 100 ml de etanol + 100 ml de éter. Se separa el sólido por filtración y luego se purifica mediante cromatografía sobre sílice RP18, llevándose a cabo una elución con agua/ CH_3CN : gradiente de desde el 100 % hasta el 90 % (v/v). Se obtienen 980 mg de producto 2. m/z (ES+)=971.

Ejemplo 3:



5 Se prepara una disolución que comprende 0,512 g de etanolamina en 40 ml de agua. Se ajusta el pH a 6 con HCl. Se añaden 2 g de complejo de gadolinio de 3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3,6,9-tri(ácido α-glutárico), 0,162 g de HOBT, 1,99 g de EDCI y 30 ml de dioxano a la disolución anterior. Se ajusta el pH a 6. Tras 24 h, se concentra el medio de reacción hasta aproximadamente 20 ml. Se precipita el medio de reacción a partir de 100 ml de etanol + 100 ml de éter. Se separa el sólido por filtración y luego se purifica mediante cromatografía sobre sílice RP18, llevándose a cabo una elución con agua/CH₃CN: gradiente de desde el 100 % hasta el 90 % (v/v). Se obtienen 560 mg de producto 3. m/z (ES+)=881.

HPLC: Columna Lichrospher RP18, 250x4,6 mm, velocidad de flujo: 1 ml/min, detección UV a 201 nm.

Fase móvil: A: agua/B: CH₃CN

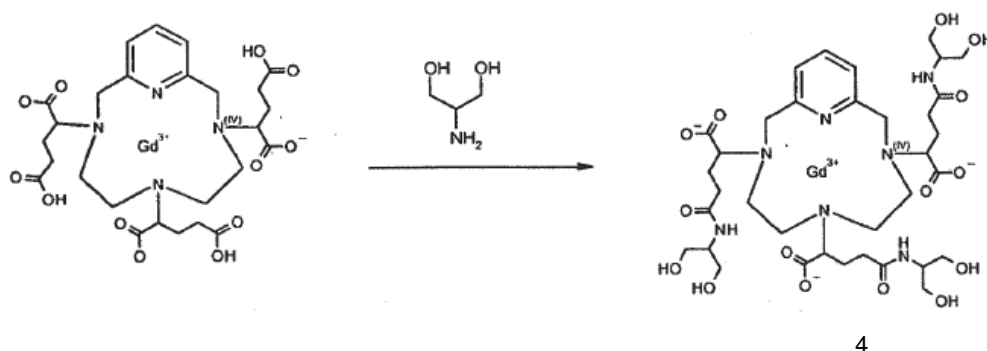
15

Tiempo (min)	%A	%B
0	98	2
20	70	30
30	50	50

tr=10 a 11 min (varios picos)

Ejemplo 4:

20



25 Se prepara una disolución que comprende 6,1 g de serinol en 110 ml de agua. Se ajusta el pH a 6 con HCl. Se añaden 11,25 g de complejo de gadolinio de 3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3,6,9-tri(ácido α-glutárico), 1,3 g de HOBT, 16 g de EDCI y 50 ml de dioxano a la disolución anterior. Se ajusta el pH a 6. Tras 24 h, se concentra el medio de reacción hasta sequedad. Se endurece la pasta en etanol. Se separa el sólido por filtración y luego se purifica mediante cromatografía sobre sílice silanizada RP2, llevándose a cabo una elución con agua. Se obtienen 5,2 g de producto 4. m/z (ES+)=971.

30

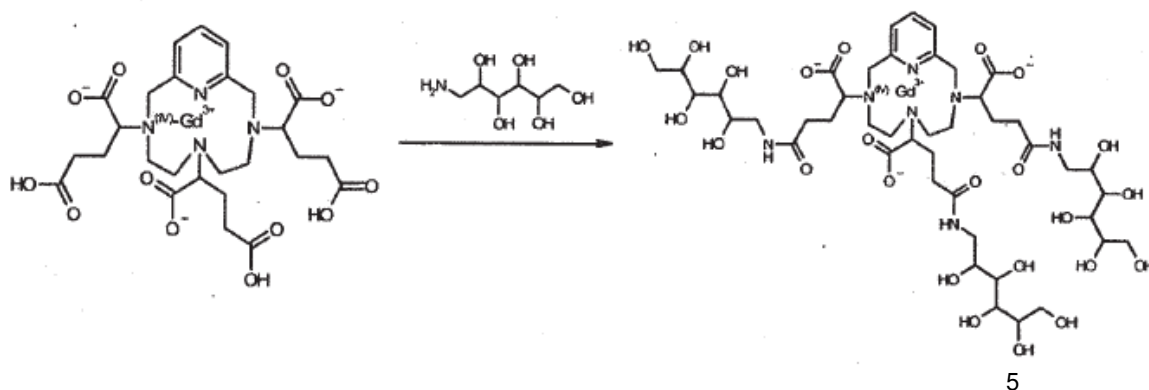
HPLC: Columna Lichrospher RP18, 250x4,6 mm, velocidad de flujo: 1 ml/min, detección UV a 201 nm.

Fase móvil: A: agua/B: CH₃CN

Tiempo (min)	%A	%B
0	98	2
20	70	30
30	50	50

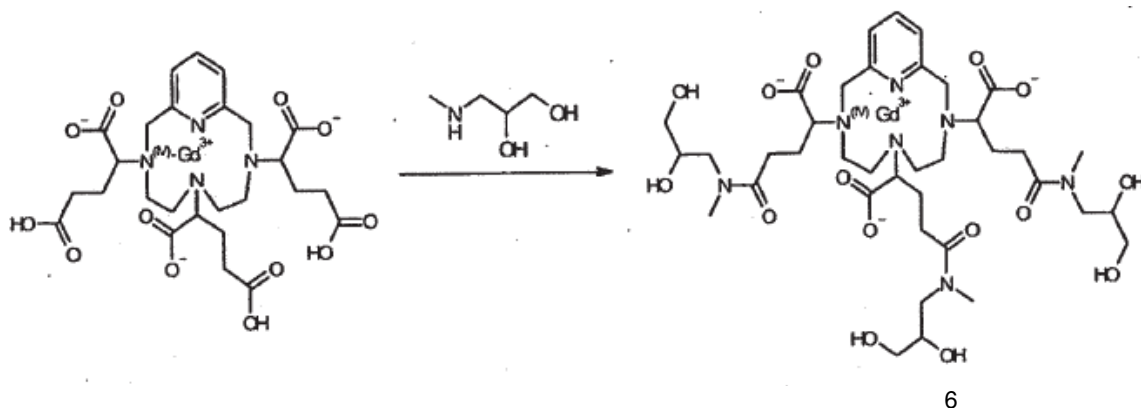
tr=10 a 12 min (varios picos)

5 Ejemplo 5:



- 10 Se disuelven 3,66 g de glucamina en 70 ml de agua. Se ajusta el pH a 6 con HCl. Se añaden 5 g de complejo de gadolinio de 3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3,6,9-tri(ácido α -glutárico), 0,372 g de HOBT, 4,576 g de EDCI y 50 ml de dioxano a la disolución anterior. Se ajusta el pH a 6. Tras hacer reaccionar a TA durante 9 h, se añaden 6 g de glucamina al medio de reacción y se ajusta el pH a 6 con HCl. Se añaden 0,372 g de HOBT y 4,576 g de EDCI al medio de reacción. Se ajusta el pH a 6. Tras hacer reaccionar durante la noche, se concentra el medio de reacción. Se purifican los 26 g de producto crudo mediante HPLC preparativa en una columna Lichrospher RP18. Se obtienen 4,7 g de producto 5. m/z (ES+)=1241.

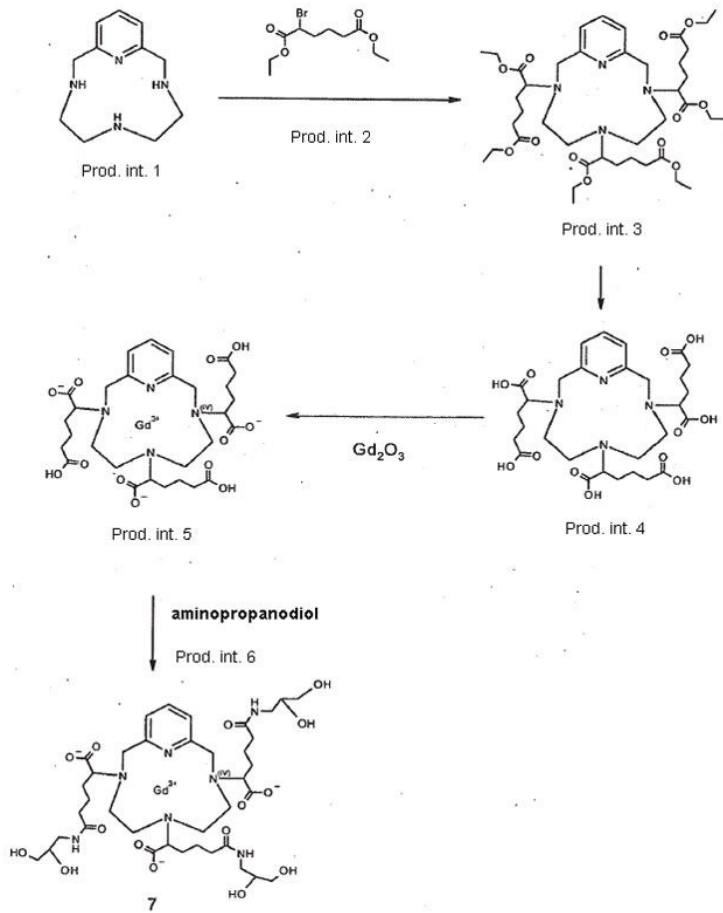
Ejemplo 6:



- 20 Se disuelven 2,896 g de 3-metilamino-1,2-propanodiol en 100 ml de agua. Se ajusta el pH a 6 con HCl. Se añaden 5 g de complejo de gadolinio de 3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3,6,9-tri(ácido α -glutárico), 0,372 g de HOBT, 4,576 g de EDCI y 75 ml de dioxano a la disolución anterior. Se ajusta el pH a 6. Tras hacer reaccionar a TA durante 8 h, se añaden 2,896 g de 3-metilamino-1,2-propanodiol al medio de reacción. Se ajusta el pH a 6 con HCl. Se añaden 0,372 g de HOBT y 4,576 g de EDCI al medio de reacción. Se ajusta el pH a 6. Tras hacer reaccionar durante la noche, se concentra el medio de reacción. Se purifican los 29 g de producto crudo mediante HPLC preparativa en una columna Lichrospher RP18. Se obtienen 3,8 g de producto 6. m/z (ES+)=1213.

30

Ejemplo 7:



5 Producto intermedio 3:

Se disuelven 5 g de compuesto prod. int. 1, 41 g de éster dietílico del ácido 2-bromohexanodioico (pureza del 75 %) y 16 g de K₂CO₃ en 400 ml de acetonitrilo. Se lleva la disolución a reflujo durante la noche. Se filtra y se concentra el filtrado y luego se lleva a una mezcla agua/HCl a pH=2. Se lava el filtrado con éter. Se neutraliza la fase acuosa y luego se extrae con CH₂Cl₂. Se concentra la fase orgánica. Se obtienen 12 g de producto intermedio 4 en forma de aceite. m/z=806

10

HPLC: Columna: Symmetry, C18, 250x4,6 mm;

15 Fase móvil: A: agua+TFA (pH=2,8)/B: CH₃CN

Tiempo	Velocidad de flujo	%A	%B
0	1	98	2
5	1	90	10
8	1	90	10
13	1	85	15
25	1	60	40
30	1	40	60
45	1	20	80

tr=34,5 min

ES 2 519 369 T3

Producto intermedio 4

5 Se disuelven 12 g de producto intermedio 3 en 60 ml de disolución de hidróxido de sodio 5 N y 60 ml de metanol. Se lleva la disolución a reflujo durante la noche y luego se concentra. Posteriormente se neutraliza pasando a través de resina Amberlite IRC50 y luego se concentra de nuevo. Se endurece el aceite obtenido en etanol. Se obtienen 9,5 g de producto intermedio 4 en forma de cristales con un rendimiento del 100 %.

m/z=638

10

HPLC: Columna: Symmetry, C18, 250x4,6 mm;

Fase móvil: A: agua+TFA (pH=2,8)/B: CH₃CN

Tiempo	Velocidad de flujo	%A	%B
0	1	98	2
5	1	90	10
8	1	90	10
13	1	85	15
25	1	60	40
30	1	40	60
45	1	20	80

15

tr=18 min (2 picos)

Producto intermedio 5

20 Se disuelven 9,5 g de producto intermedio 4 en 150 ml de agua. Se ajusta el pH a 6. Se añaden 2,73 g de Gd₂O₃ a la disolución, que se lleva a 60°C durante 8 h. Se concentra la disolución y luego se lleva el residuo a etanol. Se obtienen 9 g de producto intermedio 5 en forma de cristales blancos. m/z=792,25

HPLC: Columna: Symmetry, C18, 250x4,6 mm;

25

Fase móvil: A: agua+TFA (pH=2,8)/B: CH₃CN

Tiempo	Velocidad de flujo	%A	%B
0	1	98	2
5	1	90	10
8	1	90	10
13	1	85	15
25	1	60	40
30	1	40	60
45	1	20	80

tr=de 18,3 a 21 min (4 picos)

30

Producto 7:

35 Se disuelven 5 g de 3-aminopropano-1,2-diol en 120 ml de agua y se ajusta el pH a 6. Se añaden 9 g de producto intermedio 5, 1,04 g de HOBT y 12,8 g de EDCI a la disolución anterior. Se agita la disolución a pH 6 durante 18 h. Se evapora la disolución, se lleva el aceite obtenido a etanol y se separan por filtración los cristales que se forman. Se purifican los cristales obtenidos mediante cromatografía sobre sílice silanizada RP2. Se obtienen 2,9 g de producto 7. m/z=1012,19

HPLC: Columna: Symmetry, C18, 250x4,6 mm;

Fase móvil: A: agua+TFA (pH=2,8)/B: CH₃CN

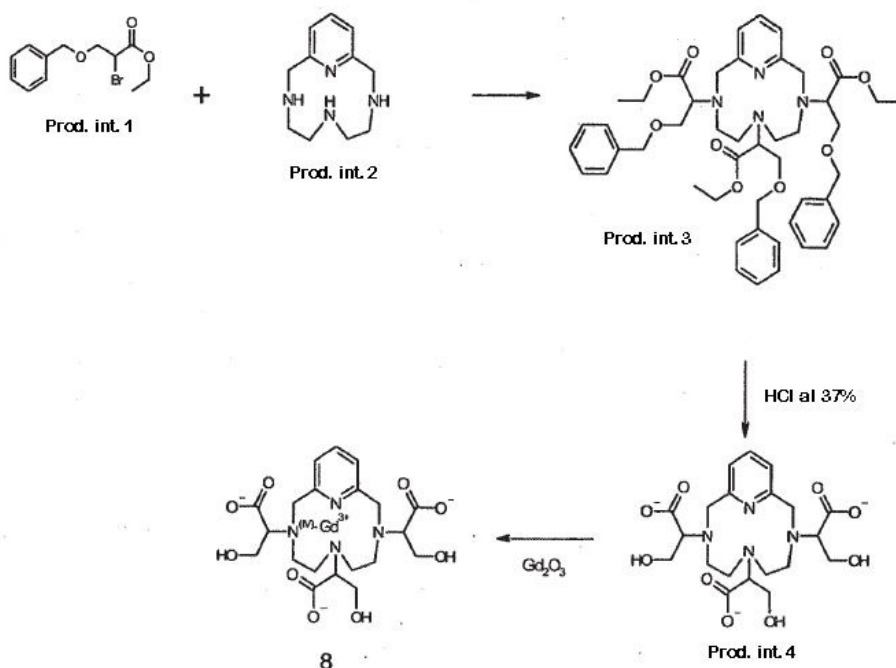
Tiempo	Velocidad de flujo	%A	%B
0	1	98	2
5	1	90	10
8	1	90	10
13	1	85	15
25	1	60	40
30	1	40	60
45	1	20	80

5 tr=13 min (3 picos)

Ejemplos comparativos 8 y 9: productos de la técnica anterior (documento US 5403572)

10 El solicitante ha tenido que preparar protocolos apropiados.

Ejemplo de la técnica anterior 8:



15 Prod. int. 3:

Se introducen 3,83 g de compuesto prod. int. 1 y 12,82 g de K₂CO₃ calcinado anhidro en 50 ml de acetonitrilo. Después de agitación a reflujo durante 30 min, se añaden 15 g de 3-benciloxi-2-bromopropanoato de etilo. Tras hacer reaccionar a reflujo con agitación durante 2 h 15, se filtra la suspensión, todavía caliente, a través de un embudo de vidrio sinterizado. Se lava el sólido con acetonitrilo. Se concentran los filtrados y luego se llevan a 150 ml de HCl 5 N. Se extrae la disolución acuosa tres veces con Et₂O, luego tres veces con acetato de etilo y luego tres veces con diclorometano. Se combinan las fases orgánicas resultantes de las extracciones con diclorometano, se secan sobre MgSO₄ y luego se concentran. Se obtienen 6,4 g de producto int. 3 con un rendimiento del 67 %. m/z (ES+)=826.

Prod. int. 4:

Se disuelve el prod. int. 3 en 200 ml de HCl al 37 % y luego se deja que reaccione con agitación a 40°C durante 9

días. Se concentra el medio de reacción y luego se purifica mediante cromatografía sobre sílice silanizada RP2 (elución con agua). Se obtienen 2,9 g de producto int. 4 con un rendimiento del 80 %.

m/z (ES+)=468.

5

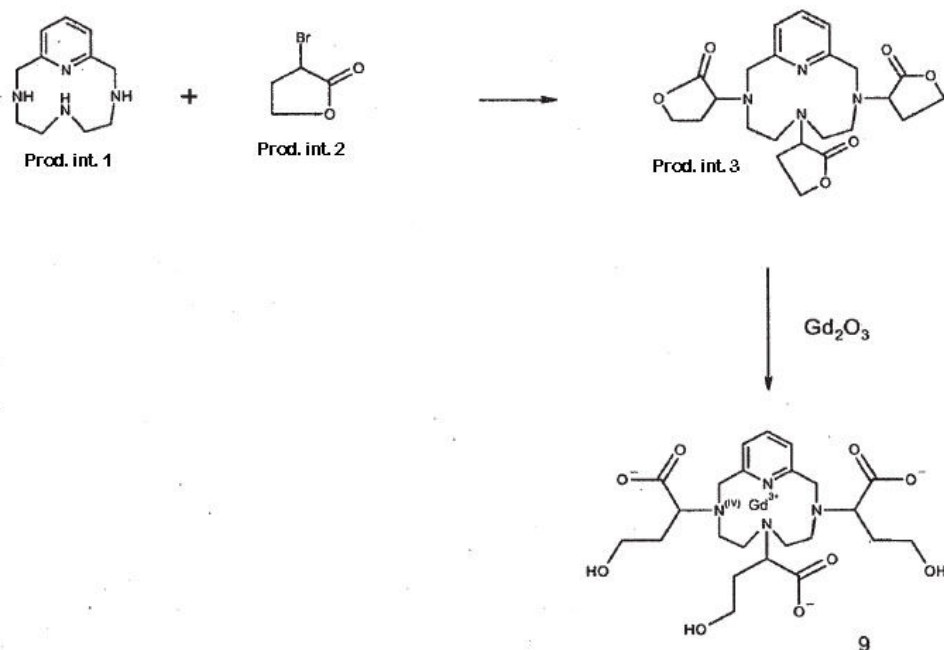
Producto 8:

Se disuelve el prod. int. 4 en 120 ml de agua. Se ajusta el pH a 5 y luego se añaden 1,134 g de Gd_2O_3 . Tras hacer reaccionar con agitación a 40°C durante 6 h mientras se mantiene el pH entre 5,2 y 5,7 con HCl 1 N, se filtra el medio de reacción a través de un filtro de 0,22 μm , se concentra y luego se purifica mediante cromatografía sobre sílice silanizada RP2 (elución con agua). Se obtienen 1,4 g de producto 8 con un rendimiento del 36 %. m/z (ES+)=625.

10

Ejemplo de la técnica anterior 9:

15



Prod. int. 3:

Se disuelven 10 g de PCTA y 39,4 g de K_2CO_3 calcinado anhidro en 100 ml de acetonitrilo a reflujo bajo argón. Se añaden 26,07 g de α -bromo- γ -butirolactona. Tras hacer reaccionar a reflujo con agitación muy vigorosa y bajo argón durante 24 h, se filtra el medio de reacción. Se lava el sólido con acetonitrilo. Se concentran las aguas madres. Se obtienen 5,8 g de producto y luego se purifican en 200 g de sílice, llevándose a cabo una elución con $CH_2Cl_2/MeOH$ (9/1). Se obtienen 1,93 g de producto int. 3 con un rendimiento de 13 %.

25

m/z (ES+)=668

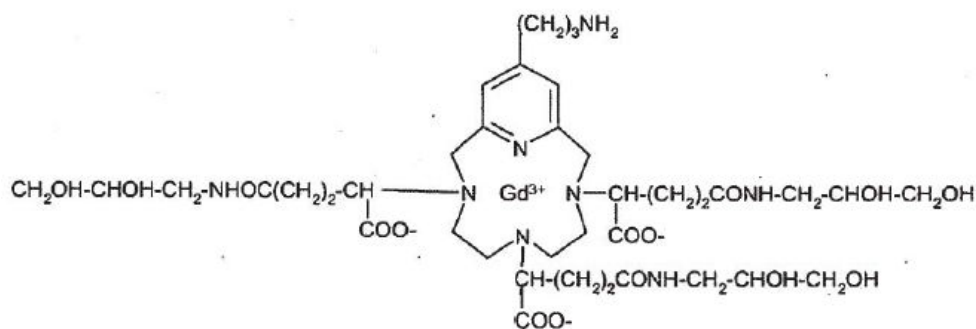
Producto 9:

Se disuelve el prod. int. 3 en 50 ml de agua. Se ajusta el pH a 5 y la temperatura a 60°C. Se añaden 0,762 g de Gd_2O_3 al medio de reacción. Se mantiene el pH entre 5 y 5,5 durante las 5 horas de reacción a 80°C. Se filtra el medio de reacción a través de un filtro de 0,22 μm y luego se concentra. Se obtienen 2,71 g de producto y luego se purifican mediante cromatografía sobre sílice silanizada. Se obtienen 1,38 g de producto 9 con un rendimiento del 50 %.

35

Ejemplo 10:

Se acopla el complejo según el ejemplo 2



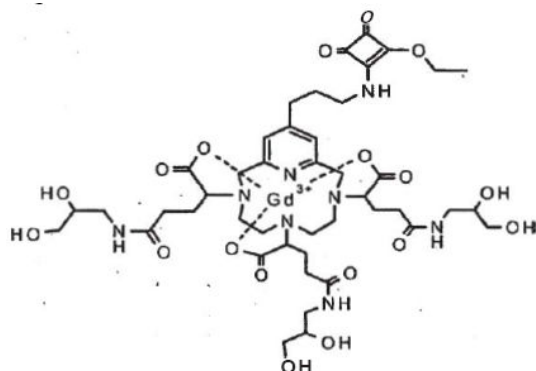
a un biovector que comprende un grupo funcional de ácido carboxílico o indirectamente usando un grupo de unión.

- 5 Por ejemplo, se acopla un biovector peptídico, cuyas características se recopilan en la tabla 3 a continuación, usando un grupo de unión de escuarato.

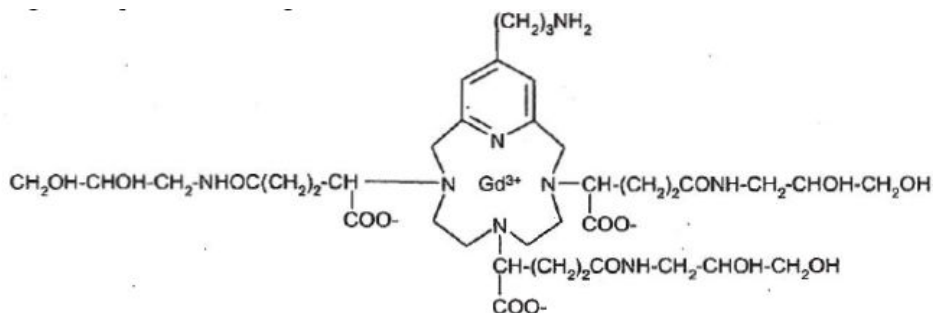
n.º	Secuencia	PM	P en mg
1	Asp(tBu)-Ala-His(Trt)-Ser(tBu)-Phe-Ser(tBu)OH	1037,31	172
2	Leu-Ile-Lys(Boc)-Lys(Boc)-Pro-Phe-OH	945,22	151
3	Pro-Gly-Asp-(tBu)-Leu-Ser(tBu)-Arg(Pbf)-OH	1008,25	161

Fase 1: formación del compuesto

10



Se seca 1 g de compuesto según el ejemplo 2



15

con tolueno y luego se suspende en 20 ml de DMSO anhidro bajo una manta de argón. Luego se añaden 0,4 ml de Et₃N secado sobre tamices (1,7 eq.) y 720 mg de escuarato de dietilo (Aldrich, 2,5 eq.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente bajo una manta de argón durante 1 hora. Se precipita el medio a partir de 120 ml de éter. Se lava el aceite amarillento con etil éter. Se separa el sólido obtenido por filtración y luego se lava con diclorometano.

20

Tras filtración, se obtienen 700 mg de un sólido blanco.

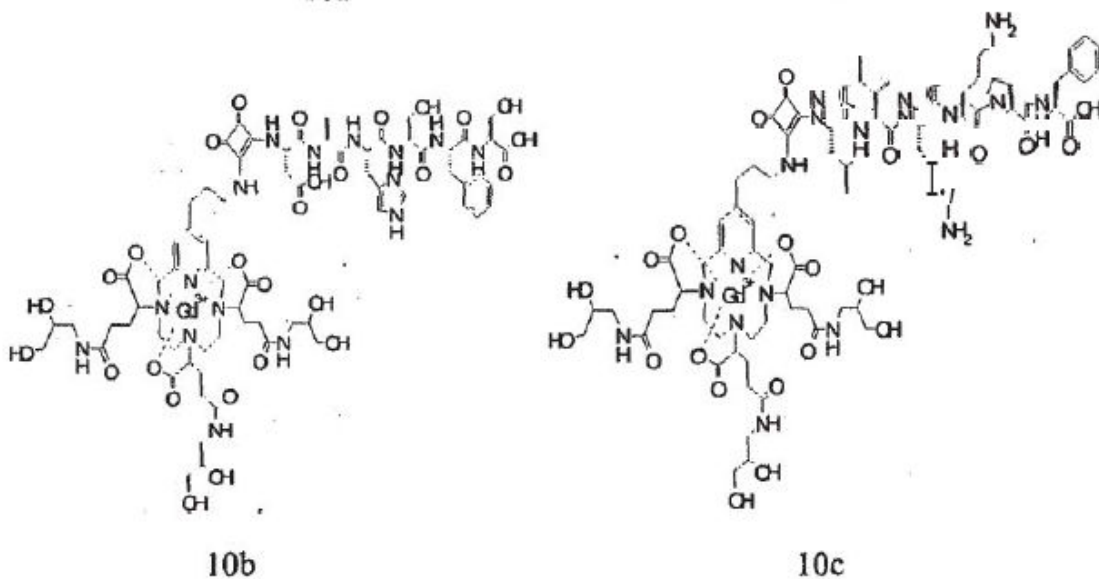
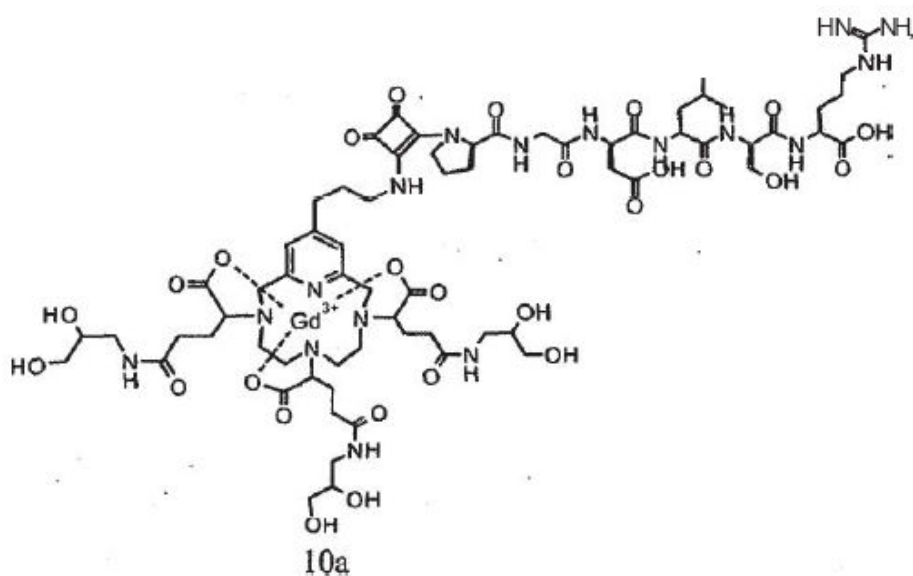
Fase 2: Acoplamiento de los péptidos n.º 1, 2 ó 3 con el derivado de escuarato

25

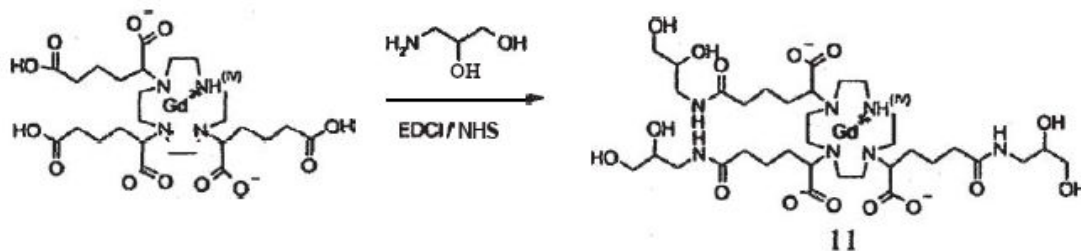
- 5 Se disuelve el compuesto obtenido en la fase 1 (155,5 mg, $1,35 \times 10^{-4}$ mol) en 15 ml de disolución acuosa de Na_2CO_3 , pH 9,4. Se introduce el péptido protegido 1, 2 ó 3 ($1,6 \times 10^{-4}$ mol) mientras se mantiene el pH a 9,4 mediante la adición de Na_2CO_3 . Si el péptido no es soluble en agua, se añaden unas cuantas gotas de DMF hasta que se completa la disolución. Tras hacerse reaccionar a temperatura ambiente durante 48 h, se precipita el medio a partir de una mezcla de etanol/etil éter. Se separa el precipitado por filtración y luego se seca.

Fase 3: Desprotección

- 10 Se disuelve el compuesto obtenido en la fase 2 en una mezcla de 10 cm³ de TFA/TIS/ H_2O en las proporciones de 90/5/5. Se agita el medio a temperatura ambiente durante 5 h y luego se evapora el disolvente a presión reducida. Se lleva el residuo a etil éter y se separa el precipitado por filtración y luego se seca. Posteriormente se purifica el producto mediante HPLC preparativa en una columna Symmetry® con un eluyente compuesto por agua/TFA pH 3 / CH_3CN .
- 15 Se obtienen compuestos acoplados específicos, por ejemplo los compuestos 10a, 10b y 10c a continuación, funcionalizados en la posición C.



- 20 También es posible injertar biovectores en las ramificaciones de aminoalcohol en la posición PCTA N-funcionalizada del anillo PCTA mediante acoplamiento selectivo con un átomo de nitrógeno del anillo.

Ejemplo 11: compuesto que posee una estructura principal DO3A

- 5 Se prepara una disolución que comprende 2,6 g de 3-aminopropano-1,2-diol en 60 ml de agua. Se ajusta el pH a 6 con HCl. Se añaden 6 g de complejo de gadolinio de ácido 2-[4,7-bis(1,4-dicarboxibutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododec-1-il]hexanoico a la disolución anterior. Se ajusta de nuevo el pH antes de añadir 0,71 g de sulfo-NHS y 0,62 g de EDCI. Se monitoriza el pH y se ajusta a 6 con NaOH 2 N. Tras una noche a TA, se concentra el medio de reacción hasta aproximadamente 20 ml y luego se precipita a partir de 100 ml de etanol. Se separa el sólido por filtración, se lava con etanol y dietil éter y luego se purifica sobre sílice silanizada RP2 con elución solamente con agua. Se obtienen 2,2 g de producto 11. m/z (ES+)=979
- 10

HPLC: Columna: Lichrospher RP18, 5 μ m, 100 Å, 250x4,6 mm, velocidad de flujo: 1 ml/min, detección UV a 201 nm. Fase móvil: A: agua (TFA pH 2,8)/CH₃CN

15

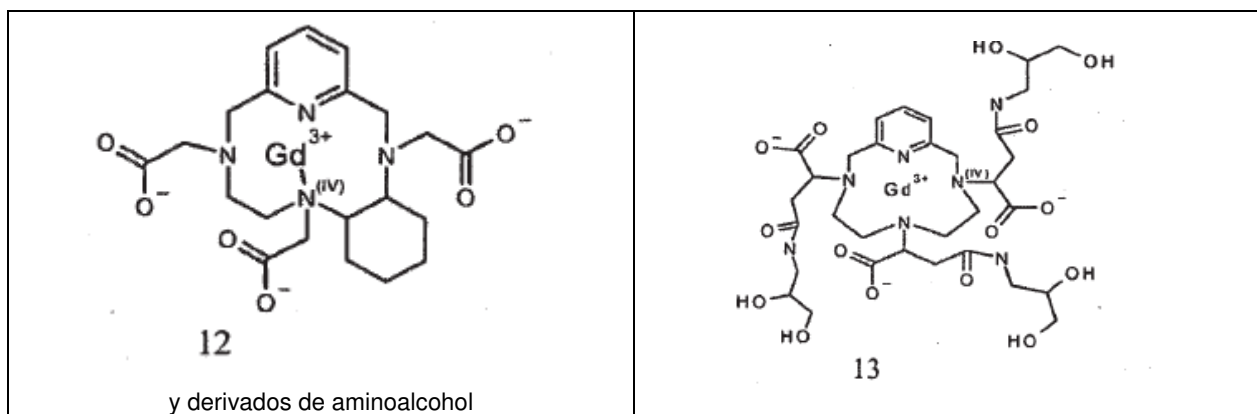
Tiempo (min)	%A	%B
0	98	2
20	70	30
22	98	2
30	98	2

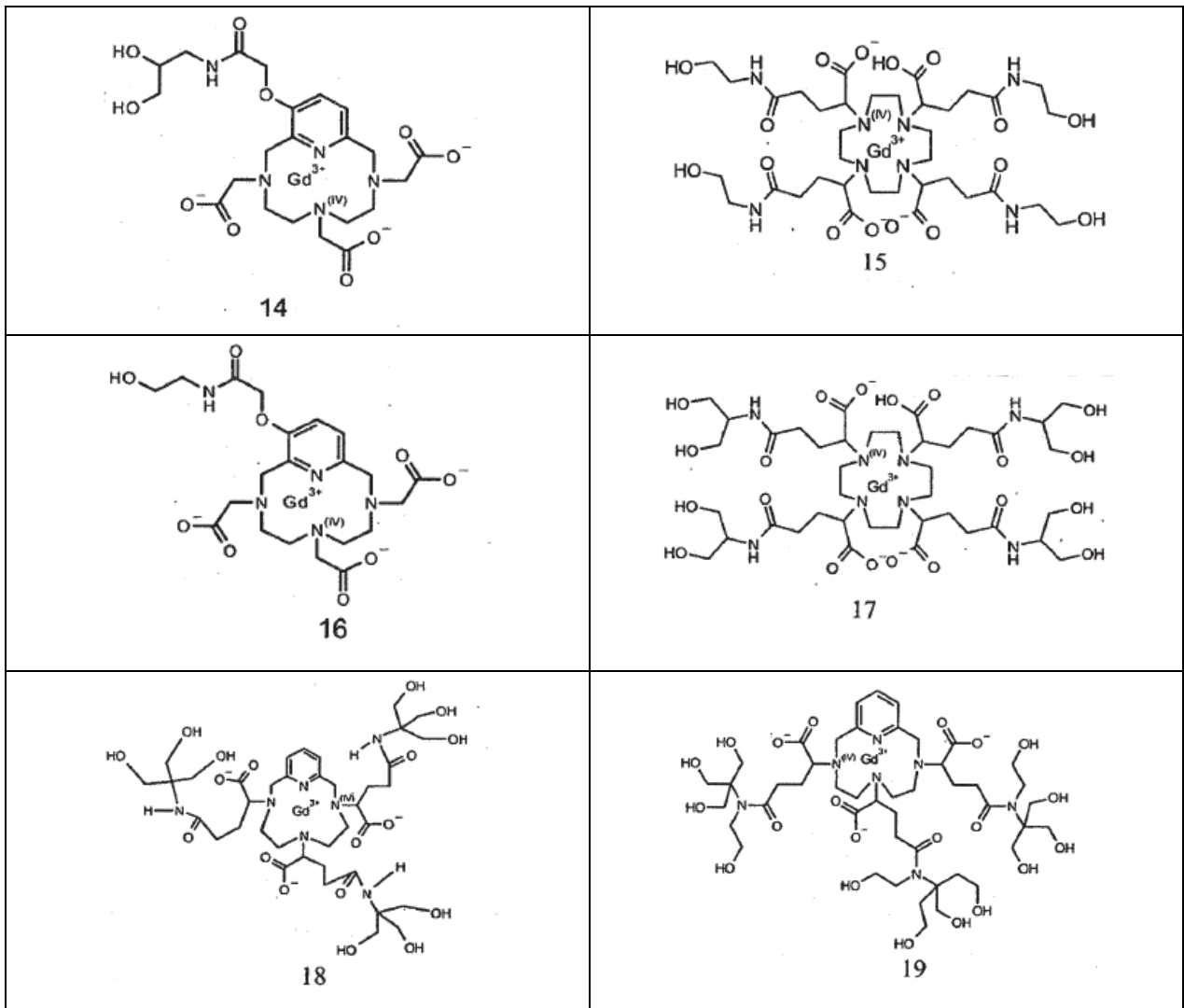
tr=7,8 min (2 picos)

Ejemplos 12 a 19:

20

El solicitante, según síntesis análogas, ha preparado en particular los siguientes compuestos.



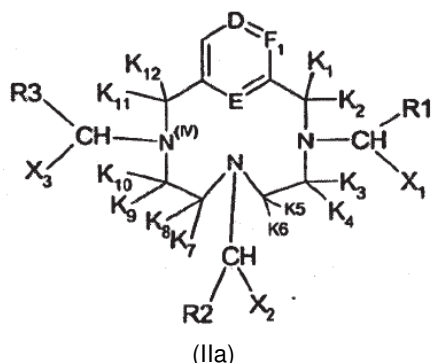


Ejemplo 20: estudios de obtención de imágenes *in vivo*

Se han obtenido resultados muy ventajosos notablemente para la detección de glioma. Se compararon compuestos II (ejemplo 2) con Dotarem® y MultiHance® para la detección de glioma C6 en rata (n=6/producto). Cada animal recibió los tres productos a la misma dosis (0,1 mmol/kg) en un orden aleatorio. Se ha respetado un plazo mínimo de 4 horas entre las inyecciones con el fin de evitar contraste restante de la inyección anterior. Se realizó un seguimiento de la potenciación durante 30 min. Con una secuencia T1w-Spin Echo (TR/TE=498/14,2 ms, FOV=4x4 cm², espesor de corte 2 mm, distancia entre cortes 3 mm, matriz de 192x192, acumulación 2) en un sistema de 2,35 T (BioSpec 24/40, Bruker, Alemania). Se ha evaluado la potenciación de las lesiones cuantitativa (ROI) y cualitativamente (clasificación ciega). Se han representado todas las lesiones con todos los agentes de contraste. Sin embargo, de los tres agentes de contraste, el compuesto II indujo un contraste 2 veces más pronunciado entre la lesión y el cerebro sano. El lector ciego evaluó que el contraste entre tumor y cerebro sano era claramente superior para todas las ratas a las que se les inyectaron los compuestos descritos aquí.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (IIa) de la siguiente fórmula general:



en la que:

10 R1, R2 y R3 representan, independientemente entre sí, $-\text{COOH}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ o $-\text{R}_6-\text{P}(\text{O})-\text{OH}$, en el que R6 representa un átomo de H o un grupo alquilo C₁-C₃; X₁, X₂ y X₃ representan, independientemente entre sí, L-Y en el que

L representa un grupo alquilo C₁-C₃,

15 Y representa $-\text{NR}_7-\text{CO}-\text{R}_8$ en el que R7 representa H o un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, y R8 representa un grupo alquilo C₁-C₆ o hidroxialquilo C₁-C₆, siempre que al menos R7 o R8 represente un grupo hidroxialquilo C₁-C₆;

D representa CH o N;

20 E representa CH o N;

F₁ representa CH o N;

25 K₁ a K₁₂ representan cada uno independientemente H, $-(\text{CH}_2)_j-\text{CH}_3$ o $-(\text{CH}_2)_i-\text{OH}$, en los que j=0 a 3 e i=1 a 3, o K₃ o K₄ con K₅ o K₆ y/o K₇ o K₈ con K₉ o K₁₀, forman un anillo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono;

o un enantiómero o un diastereoisómero de estos o sus mezclas.

30 2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que L representa $(\text{CH}_2)_n$ con n=1 a 3.

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado por que R1, R2 y R3 representan independientemente entre sí, COOH.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que R7 representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CHOH})_p-\text{CH}_2\text{OH}$, con m=1 a 3, p=1 a 4 y m+p=2 a 5, o $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$.

35 5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que R8 representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CHOH})_p-\text{CH}_2\text{OH}$, con m=1 a 3, p=1 a 4 y m+p=2 a 5, o $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$.

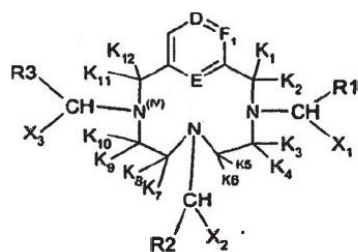
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que K₁ a K₁₂ representan cada uno independientemente H.

40 7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que E representa un átomo de N y D y F₁ representan CH.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que X1 a X3 representan independientemente $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_7-\text{CO}-\text{R}_8$, en el que n es de entre 1 y 3, R7 representa H o un grupo metilo y R8 representa un grupo hidroxialquilo C₁-C₆.

9. Compuesto según la reivindicación 8, caracterizado por que R8 representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_p-\text{CH}_2\text{OH}$, con p=1 a 4, o $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$.

50 10. Compuesto según la reivindicación 3, de fórmula (IIa)



caracterizado por que X1 a X3 representan independientemente $-(CH_2)_n-NR_7-CO-R_8$, en el que, n es de entre 1 y 3, R7 representa H o un grupo metilo y R8 representa un grupo hidroxialquilo C_1-C_4 .

5 11. Compuesto según la reivindicación 10, caracterizado por que R8 representa $-CH_2-CH_2OH$, $-CHOH-CH_2OH$, $-CH-(CH_2OH)_2$, $-CH_2-(CHOH)_p-CH_2OH$, con $p=1$ o 2, o $-C-(CH_2OH)_3$.

10 12. Multímero, preferiblemente dímero o trímero, de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

13. Compuesto vectorizado que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, acoplado a un biovector por medio opcionalmente de un grupo de unión.

15 14. Complejo de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o de un multímero según la reivindicación 12 o de un compuesto vectorizado según la reivindicación 13 con M, representando M un ión de un metal paramagnético de número atómico 21-29, 42-44 ó 58-70 o un radionúclido elegido de ^{99}Tc , ^{117}Sn , ^{111}In , ^{97}Ru , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{177}Lu , ^{47}Sc , ^{105}Rh , ^{188}Re , ^{60}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{159}Gd , ^{149}Pr y ^{166}Ho .

20 15. Complejo según la reivindicación 14, caracterizado por que el ión de un metal paramagnético se elige de Gd^{3+} , Mn^{2+} y Fe^{3+} .

16. Complejo según una cualquiera de las reivindicaciones 14 y 15, caracterizado por que muestra:

25 - una relaxividad en agua de al menos $10 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ Gd}^{-1}$, preferiblemente de al menos $12 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ Gd}^{-1}$,

- una osmolalidad de entre 800 y 1.200 mOsm/kg, preferiblemente del orden de 1000 mOsm/kg, para una concentración de Gd de 400 a 600 mM, y

30 - una relaxividad sustancialmente estable entre 20 y 300 MHz, preferiblemente entre 20 y 120 MHz o un aumento de relaxividad más allá de 20 MHz y en particular alrededor de 60 MHz.

35 17. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o un multímero según la reivindicación 12 o un compuesto vectorizado según la reivindicación 13 o un complejo según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente aditivos de formulación.

40 18. Composición farmacéutica lipídica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o un multímero según la reivindicación 12 o un compuesto vectorizado según la reivindicación 13 o un complejo según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 unido a una nanopartícula lipídica.

45 19. Composición de diagnóstico para obtención de imágenes por resonancia magnética, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o un multímero según la reivindicación 12 o un compuesto vectorizado según la reivindicación 13 o un complejo según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16.