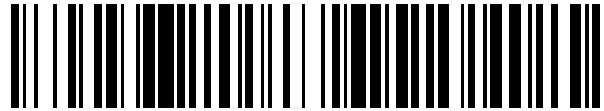


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 680**

51 Int. Cl.:

A61K 49/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2011 E 11711334 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 2552493**

54 Título: **Agentes de potenciación del contraste fosforilados hidroxilados**

30 Prioridad:

30.11.2010 US 956629
31.03.2010 US 751286

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.04.2015

73 Titular/es:

GENERAL ELECTRIC COMPANY (100.0%)
1 River Road
Schenectady, NY 12345, US

72 Inventor/es:

GRIMMOND, BRIAN JAMES;
RISHEL, MICHAEL JAMES;
DEPUY, JEANNETTE CHRISTINE y
ZHANG, RONG

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 533 680 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

Agentes de potenciación del contraste fosforilados hidroxilados

Antecedentes

5 Esta invención se refiere a agentes de potenciación del contraste para usar en la imagenología por resonancia magnética, más en particular a ligandos quelantes de metales y compuestos quelatos de metales en la preparación de dichos agentes de potenciación del contraste.

10 La imagenología por resonancia magnética (RM) se ha convertido en una herramienta de diagnóstico médico crítica para la salud humana. El uso de agentes de potenciación del contraste de RM en los protocolos de imagenología por RM ha demostrado ser una incorporación valiosa a la técnica mejorando tanto la calidad de las imágenes obtenidas en un procedimiento de imagenología por RM como la eficacia con la que dichas imágenes pueden ser recogidas. Los agentes de potenciación del contraste de RM conocidos tienen una variedad de deficiencias. Por ejemplo, los agentes de potenciación del contraste de RM que contienen quelatos de gadolinio (Gd), aunque no son ellos mismos tóxicos, comprenden el ion gadolinio que en forma iónica libre es tóxico. Los agentes de potenciación del contraste que comprenden quelatos de manganeso (Mn) se pueden someter a disociación del ligando quelante del centro metálico de manganeso que no es deseable. Varios otros quelatos metálicos diferentes pueden servir como agentes de potenciación del contraste de RM, pero con frecuencia son menos eficaces que los quelatos de gadolinio y/o no son eliminados del cuerpo del sujeto con tasas suficientemente altas después del procedimiento de imagenología.

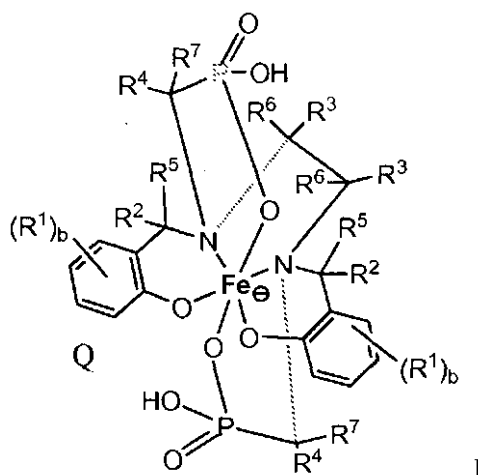
20 Se ha gastado un esfuerzo e ingenio considerables para reducir la toxicidad latente y controlar la biodistribución de los agentes de potenciación del contraste de RM que comprenden quelatos de gadolinio. Los potenciales agentes de potenciación del contraste de RM deben presentar una buena estabilidad in vivo e in vitro, así como una rápida eliminación del cuerpo después de un procedimiento de imagenología por RM. Los agentes de potenciación del contraste de RM que comprenden un centro de hierro paramagnético son atractivos porque el hierro tiene una bioquímica natural extensa y en gran parte inocua comparada con el gadolinio. Esto ha conducido a un mayor interés por el uso de materiales basados en hierro como agentes de contraste para la imagenología por RM.

25 Existe una necesidad de agentes de potenciación del contraste que contengan hierro para la imagenología por RM que presenten un rendimiento superior o equivalente a los agentes de potenciación del contraste conocidos, a la vez que proporcionen una o más ventajas adicionales, tales como mejor calidad de la imagen con menores dosificaciones para el paciente, mayor tolerancia para el paciente y seguridad cuando son necesarias dosis mayores y eliminación mejorada del paciente después del procedimiento de imagenología.

30 Los documentos WO 2004/112839, WO 92/04919 y WO 2006/002874 describen agentes de potenciación del contraste que contienen hierro para imagenología por RM con sustituyentes fosfonilo e hidroxilo en la cadena principal que contiene nitrógeno.

Breve descripción

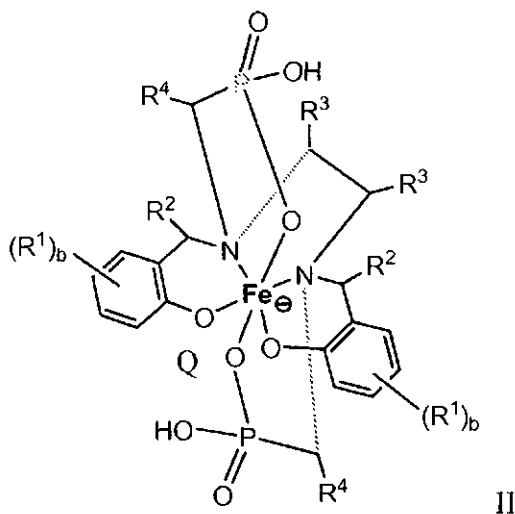
35 En una realización, la presente invención proporciona un agente de potenciación del contraste que comprende un quelato de hierro que tiene la estructura I y sus sales



I

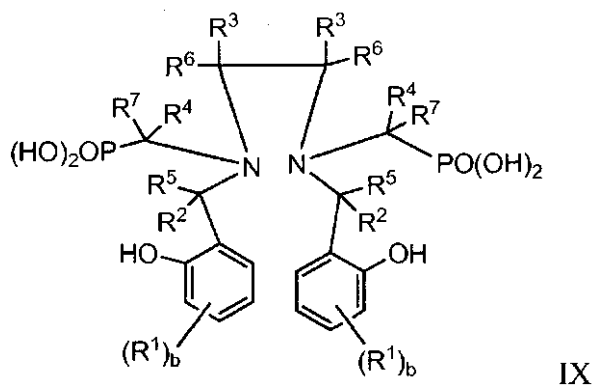
40 en donde R¹ es independientemente en cada caso un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C₁-C₃, o un grupo alquilo C₁-C₃, y b es 0-4; R²-R⁷ son independientemente en cada caso hidrógeno, un grupo hidroxialquilo C₁-C₃ o un grupo alquilo C₁-C₃, con la condición de que al menos uno de R¹-R⁷ es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxialquilo C₁-C₃; y en donde Q es uno o más contraiones que equilibran la carga.

En otra realización, la presente invención proporciona un agente de potenciación del contraste que tiene la estructura II y sus sales



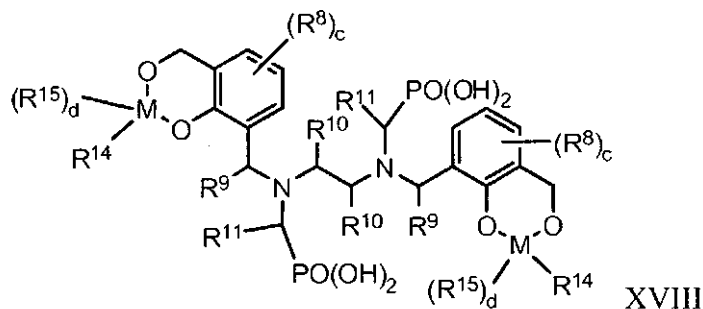
5 en donde R¹ es independientemente en cada caso un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C₁-C₃, o un grupo alquilo C₁-C₃, y b es 0-4; R²-R⁴ son hidrógeno, un grupo hidroxialquilo C₁-C₃ o un grupo alquilo C₁-C₃, con la condición de que al menos uno de R¹-R⁴ es un grupo hidroxilo o grupo hidroxialquilo C₁-C₃; y en donde Q es uno o más contraiones que equilibran la carga.

En otra realización más, la presente invención proporciona un ligando quelante de metal que tiene la estructura idealizada IX y sus sales



10 en donde R¹ es independientemente en cada caso un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C₁-C₃, o un grupo alquilo C₁-C₃, y b es 0-4; R²-R⁷ son independientemente en cada caso hidrógeno, un grupo hidroxialquilo C₁-C₃ o un grupo alquilo C₁-C₃, con la condición de que al menos uno de R¹-R⁷ es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxialquilo C₁-C₃.

15 En otra realización más, la presente invención proporciona un precursor del ligando parcialmente desprotegido XVIII y sus sales

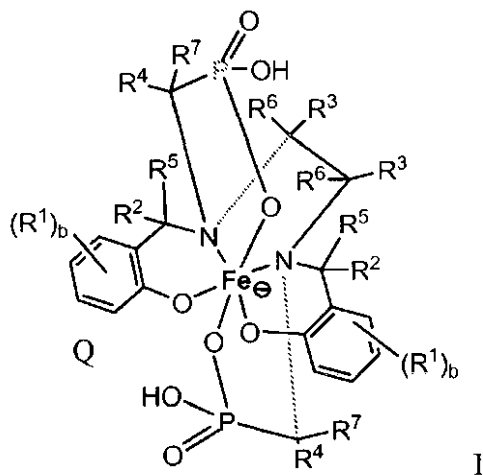


en donde con respecto solo a la estructura XVIII, R⁸ es independientemente en cada caso un grupo hidroxilo, un grupo

hidroxi protegido, un grupo hidroxialquilo C₁-C₃, un grupo hidroxialquilo C₁-C₃ protegido, o un grupo alquilo C₁-C₃; R⁹-R¹¹ son independientemente en cada caso hidrógeno, un grupo hidroxialquilo C₁-C₃, un grupo hidroxialquilo C₁-C₃ protegido, o un grupo alquilo C₁-C₃; R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente en cada caso un grupo alquilo C₁-C₁₀, un grupo alcoxi C₁-C₁₀, o un grupo arilo; M es independientemente en cada caso un B, Si o carbono; c es 0-3; y d es 0 o 1.

5

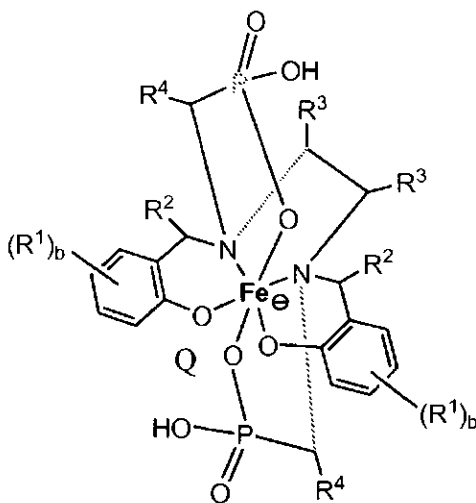
En otra realización más, la presente invención proporciona una formulación médica que comprende un agente de potenciación del contraste que tiene la estructura I y sus sales



I

10 en donde R¹ es independientemente en cada caso un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C₁-C₃, o un grupo alquilo C₁-C₃, y b es 0-4; R²-R⁷ son independientemente en cada caso hidrógeno, un grupo hidroxialquilo C₁-C₃ o un grupo alquilo C₁-C₃, con la condición de que al menos uno de R¹-R⁷ es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxialquilo C₁-C₃; y en donde Q es uno o más contraiones que equilibran la carga.

En otra realización más, la presente invención proporciona una formulación médica que comprende un agente de potenciación del contraste que tiene la estructura II y sus sales



II

15

en donde R¹ es independientemente en cada caso un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C₁-C₃, o un grupo alquilo C₁-C₃, y b es 0-4; R²-R⁴ son hidrógeno, un grupo hidroxialquilo C₁-C₃ o un grupo alquilo C₁-C₃, con la condición de que al menos uno de R¹-R⁴ es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxialquilo C₁-C₃; y en donde Q es uno o más contraiones que equilibran la carga.

20 **Breve descripción de los dibujos**

Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención se entenderán mejor cuando se lea la siguiente descripción detallada con referencia a los dibujos que acompañan, en los que caracteres iguales representan partes iguales a lo largo de los dibujos, en donde:

La figura 1 es una representación gráfica de los resultados de un ensayo de oxidación del ácido ascórbico con

diferentes quelatos de hierro ([Fe] 30% en moles) según una realización de la invención.

La figura 2 es una representación gráfica del efecto de la hidroxilación en la unión a proteína del quelato de hierro ([Fe] 1 mM) según una realización de la invención.

5 La figura 3 es una representación gráfica de la afinidad de unión de los quelatos de hierro ([Fe] 2 mM) al hidroxiapatito de tipo I (HA) según una realización de la invención.

Descripción detallada

En la siguiente memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a una serie de términos, que se definirán para que tengan los siguientes significados.

10 Las formas singulares “un”, “una” y “el”, “la” incluyen las referencias plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el suceso o circunstancia descrito a continuación puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que el suceso ocurre y casos en los que no.

Como se usa en la presente memoria, el término “disolvente” se puede referir a un solo disolvente o a una mezcla de disolventes.

15 El lenguaje de aproximación, como se usa en la presente memoria a lo largo de la memoria descriptiva y reivindicaciones, se puede aplicar para modificar cualquier representación cuantitativa que podría variar de forma permisible sin dar como resultado un cambio en la función básica con la que está relacionada. Por consiguiente, un valor modificado por un término o términos, tal como “aproximadamente”, no está limitado al valor exacto especificado. En algunos casos, el lenguaje de aproximación puede corresponder a la precisión del instrumento para
20 medir el valor.

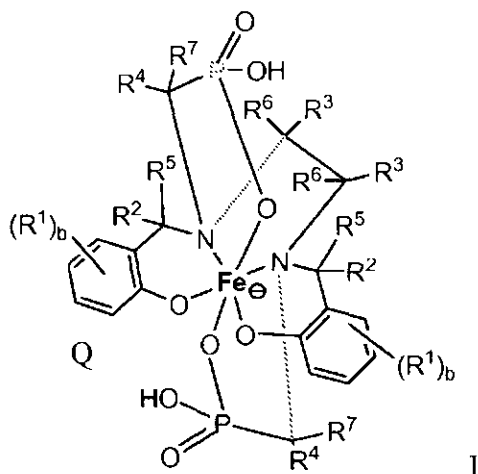
Como se usa en la presente memoria, la expresión “radical aromático” se refiere a un conjunto de átomos que tiene una valencia de al menos uno, que comprende al menos un grupo aromático. El conjunto de átomos que tiene una valencia de al menos uno, que comprende al menos un grupo aromático, puede incluir heteroátomos tales como nitrógeno, azufre, selenio, silicio y oxígeno, o puede estar compuesto exclusivamente de carbono e hidrógeno. Como
25 se usa en la presente memoria, la expresión “radical aromático” incluye, pero no se limita a radicales fenilo, piridilo, furanilo, tienilo, naftilo, fenileno y bifenilo. Como se ha indicado, el radical aromático contiene al menos un grupo aromático. El grupo aromático es invariablemente una estructura cíclica que tiene $4n+2$ electrones “deslocalizados” donde “n” es un número entero igual a 1 o mayor, como se ilustra con los grupos fenilo ($n = 1$), grupos tienilo ($n = 1$), grupos furanilo ($n = 1$), grupos naftilo ($n = 2$), grupos azuleno ($n = 2$), grupos antraceno ($n = 3$) y similares. El radical aromático también puede incluir componentes no aromáticos. Por ejemplo, un grupo bencilo es un radical aromático que comprende un anillo de fenilo (el grupo aromático) y un grupo metileno (el componente no aromático). Igualmente, un radical tetrahidronaftilo es un radical aromático que comprende un grupo aromático (C_6H_3) condensado con un componente no aromático $-(CH_2)_4-$. Por conveniencia, la expresión “radical aromático” se define en la presente memoria para que abarque una amplia variedad de grupos funcionales tales como grupos alquilo,
35 grupos alqueno, grupos alquino, grupos halogenoalquilo, grupos halogenoaromáticos, grupos dienilo conjugados, grupos alcohol, grupos éter, grupos aldehído, grupos cetona, grupos ácido carboxílico, grupos acilo (por ejemplo, derivados de ácido carboxílico, tales como ésteres y amidas), grupos amina, grupos nitro, y similares. Por ejemplo, el radical 4-metilfenilo es un radical aromático C_7 que comprende un grupo metilo, siendo el grupo metilo un grupo funcional que es un grupo alquilo. Igualmente, el grupo 2-nitrofenilo es un radical aromático C_6 que comprende un grupo nitro, siendo el grupo nitro un grupo funcional. Los radicales aromáticos incluyen radicales aromáticos halogenados tales como 4-trifluorometilfenilo, hexafluoroisopropilideno(4-fen-1-iloxi) (es decir, $-OPhC(CF_3)_2PhO-$), 4-clorometilfen-1-ilo, 3-trifluorovinil-2-tienilo, 3-triclorometilfen-1-ilo (es decir, $3-CCl_3Ph-$), 4-(3-bromoprop-1-il)fen-1-ilo (es decir, $4-BrCH_2CH_2CH_2Ph-$), y similares. Ejemplos adicionales de radicales aromáticos incluyen 4-aliloxifen-1-oxi, 4-aminofen-1-ilo (es decir, $4-H_2NPh-$), 3-aminocarbonilfen-1-ilo (es decir, NH_2COPh-), 4-benzoilfen-1-ilo, dicianometilideno(4-fen-1-iloxi) (es decir, $-OPhC(CN)_2PhO-$), 3-metilfen-1-ilo, metileno(4-fen-1-iloxi) (es decir, $-OPhCH_2PhO-$), 2-etilfen-1-ilo, feniletleno, 3-formil-2-tienilo, 2-hexil-5-furanilo, hexameten-1,6-bis(4-fen-1-iloxi) (es decir, $-OPh(CH_2)_6PhO-$), 4-hidroximetilfen-1-ilo (es decir, $4-HOCH_2Ph-$), 4-mercaptometilfen-1-ilo (es decir, $4-HSCH_2Ph-$), 4-metiltiofen-1-ilo (es decir, $4-CH_3SPh-$), 3-metoxifen-1-ilo, 2-metoxycarbonilfen-1-iloxi (p. ej., metil-salicilo), 2-nitrometilfen-1-ilo (es decir, $2-NO_2CH_2Ph$), 3-trimetilsililfen-1-ilo, 4-t-butildimetilsililfen-1-ilo, 4-vinilfen-1-ilo, vinilideno(4-fen-1-iloxi), y similares. La expresión “un radical aromático $C_3 - C_{10}$ ” incluye radicales aromáticos que contienen al menos tres pero no más de 10 átomos de carbono. El radical aromático 1-imidazolilo ($C_3H_2N_2-$) representa un radical aromático C_3 . El radical bencilo (C_7H_7-) representa un radical aromático C_7 .

Como se usa en la presente memoria, la expresión “radical cicloalifático” se refiere a un radical que tiene una valencia de al menos uno, y que comprende un conjunto de átomos que es cíclico pero que no es aromático. Como se define en la presente memoria, un “radical cicloalifático” no contiene un grupo aromático. Un “radical cicloalifático” puede comprender uno o más componentes no cíclicos. Por ejemplo, un grupo ciclohexilmetilo ($C_6H_{11}CH_2-$) es un radical cicloalifático que comprende un anillo de ciclohexilo (el conjunto de átomos que es cíclico pero que no es aromático) y un grupo metileno (el componente no cíclico). El radical cicloalifático puede incluir heteroátomos tales
55

como nitrógeno, azufre, selenio, silicio y oxígeno, o puede estar compuesto exclusivamente de carbono e hidrógeno. Por conveniencia, la expresión "radical cicloalifático" se define en la presente memoria para abarcar un intervalo amplio de grupos funcionales tales como grupos alquilo, grupos alquenilo, grupos alquinilo, grupos halogenoalquilo, grupos dienilo conjugados, grupos alcohol, grupos éter, grupos aldehído, grupos cetona, grupos ácido carboxílico, grupos acilo (por ejemplo, derivados de ácido carboxílico, tales como ésteres y amidas), grupos amina, grupos nitro, y similares. Por ejemplo, el radical 4-metilciclohex-1-ilo es un radical cicloalifático C_6 que comprende un grupo metilo, siendo el grupo metilo un grupo funcional que es un grupo alquilo. Igualmente, el radical 2-nitrociclobut-1-ilo es un radical cicloalifático C_4 que comprende un grupo nitro, siendo el grupo nitro un grupo funcional. Un radical cicloalifático puede comprender uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Los átomos de halógeno incluyen, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo. Los radicales cicloalifáticos que comprenden uno o más átomos de halógeno incluyen 2-trifluorometilciclohex-1-ilo, 4-bromodifluorometilciclooct-1-ilo, 2-clorodifluorometilciclohex-1-ilo, hexafluoroisopropiliden-2,2-bis(ciclohex-4-ilo) (es decir, $-C_6H_{10}C(CF_3)_2C_6H_{10}-$), 2-clorometilciclohex-1-ilo, 3-difluorometilenciclohex-1-ilo, 4-triclorometilciclohex-1-ilo, 4-bromodifluorometilciclohex-1-ilo, 2-bromoetilciclohex-1-ilo, 2-bromopropilciclohex-1-ilo (p. ej., $CH_3CHBrCH_2C_6H_{10}-$), y similares. Ejemplos adicionales de radicales cicloalifáticos incluyen 4-alloxoxiciclohex-1-ilo, 4-aminociclohex-1-ilo (es decir, $H_2NC_6H_{10}-$), 4-aminocarbonilciclohex-1-ilo (es decir, $NH_2COC_6H_{10}-$), 4-acetiloxiciclohex-1-ilo, 2,2-dicianoisopropilidenebis(ciclohex-4-ilo) (es decir, $-OC_6H_{10}C(CN)_2C_6H_{10}-$), 3-metilciclohex-1-ilo, metileno-bis(ciclohex-4-ilo) (es decir, $-OC_6H_{10}CH_2C_6H_{10}-$), 1-etilciclobut-1-ilo, ciclopropileno, 3-formil-2-terahidrofuranilo, 2-hexil-5-tetrahidrofuranilo, hexametileno-1,6-bis(ciclohex-4-ilo) (es decir, $-OC_6H_{10}(CH_2)_6C_6H_{10}-$), 4-hidroximetilciclohex-1-ilo (es decir, $4-HOCH_2C_6H_{10}-$), 4-mercaptometilciclohex-1-ilo (es decir, $4-HSCH_2C_6H_{10}-$), 4-metilciclohex-1-ilo (es decir, $4-CH_3C_6H_{10}-$), 4-metoxiciclohex-1-ilo, 2-metoxicarbonilciclohex-1-ilo (2- $CH_3OCOC_6H_{10}-$), 4-nitrometilciclohex-1-ilo (es decir, $NO_2CH_2C_6H_{10}-$), 3-trimetilsililciclohex-1-ilo, 2-t-butildimetilsililciclohex-1-ilo, 4-trimetoxisililciclohex-1-ilo (p. ej., $(CH_3O)_3SiCH_2CH_2C_6H_{10}-$), 4-vinilciclohex-1-ilo, vinilidenebis(ciclohex-4-ilo), y similares. La expresión "un radical cicloalifático $C_3 - C_{10}$ " incluyen radicales cicloalifáticos que contiene al menos 3 pero no más de 10 átomos de carbono. El radical cicloalifático 2-tetrahidrofuranilo (C_4H_7O-) representa un radical cicloalifático C_4 . El radical ciclohexilmetilo ($C_6H_{11}CH_2-$) representa un radical cicloalifático C_7 .

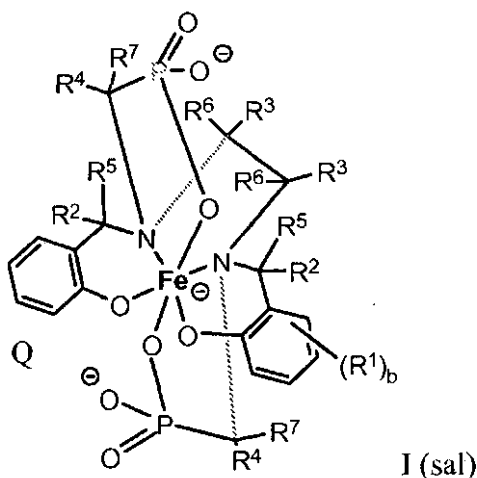
Como se usa en la presente memoria, la expresión "radical alifático" se refiere a un radical orgánico que tiene una valencia de al menos uno, que consiste en un conjunto de átomos lineal o ramificado que no es cíclico. Los radicales alifáticos se definen para que comprendan al menos un átomo de carbono. El conjunto de átomos que comprende el radical alifático puede incluir heteroátomos tales como nitrógeno, azufre, silicio, selenio y oxígeno, o puede estar compuesto exclusivamente de carbono e hidrógeno. Por conveniencia, la expresión "radical alifático" se define en la presente memoria para que comprenda, como parte del "conjunto de átomos lineal o ramificado que no es cíclico" una amplia variedad de grupos funcionales tales como grupos alquilo, grupos alquenilo, grupos alquinilo, grupos halogenoalquilo, grupos dienilo conjugados, grupos alcohol, grupos éter, grupos aldehído, grupos cetona, grupos ácido carboxílico, grupos acilo (por ejemplo, derivados de ácido carboxílico, tales como ésteres y amidas), grupos amina, grupos nitro, y similares. Por ejemplo, el radical 4-metilpent-1-ilo es un radical alifático C_6 que comprende un grupo metilo, siendo el grupo metilo un grupo funcional que es un grupo alquilo. Igualmente, el radical 2-nitrobut-1-ilo es un radical alifático C_4 que comprende un grupo nitro, siendo el grupo nitro un grupo funcional. Un radical alifático puede ser un grupo halogenoalquilo que comprende uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Los átomos de halógeno incluyen, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo. Los radicales alifáticos que comprenden uno o más átomos de halógeno incluyen los haluros de alquilo trifluorometilo, bromodifluorometilo, clorodifluorometilo, hexafluoroisopropilideno, clorometilo, difluorovinilideno, triclorometilo, bromodifluorometilo, bromoetilo, 2-bromotrimetileno (p. ej., $-CH_2CHBrCH_2-$), y similares. Ejemplos adicionales de radicales alifáticos incluyen alilo, aminocarbonilo (es decir, $-CONH_2$), carbonilo, 2,2-dicianoisopropilideno (es decir, $-CH_2C(CN)_2CH_2-$), metilo (es decir, $-CH_3$), metileno (es decir, $-CH_2-$), etilo, etileno, formilo (es decir, $-CHO$), hexilo, hexametileno, hidroximetilo (es decir, $-CH_2OH$), mercaptometilo (es decir, $-CH_2SH$), metiltio (es decir, $-SCH_3$), metiltiometo (es decir, $-CH_2SCH_3$), metoxi, metoxicarbonilo (es decir, CH_3OCO-), nitrometilo (es decir, $-CH_2NO_2$), tiocarbonilo, trimetilsililo (es decir, $(CH_3)_3Si-$), t-butildimetilsililo, 3-trimetiloxisililpropilo (es decir, $(CH_3O)_3SiCH_2CH_2CH_2-$), vinilo, vinilideno, y similares. A modo de ejemplo adicional, un radical alifático $C_1 - C_{10}$ contiene al menos uno pero no más de 10 átomos de carbono. Un grupo metilo (es decir, CH_3-) es un ejemplo de un radical alifático C_1 . Un grupo decilo (es decir, $CH_3(CH_2)_9-$) es un ejemplo de un radical alifático C_{10} .

Como se ha indicado, en una realización, la presente invención proporciona un agente de potenciación del contraste que comprende un quelato de hierro que tiene la estructura I y sus sales



5 en donde R^1 es independientemente en cada caso un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 , o un grupo alquilo C_1-C_3 , y b es 0-4; R^2-R^7 son independientemente en cada caso hidrógeno, un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 o un grupo alquilo C_1-C_3 , con la condición de que al menos uno de R^1-R^7 es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 ; y en donde Q es uno o más contraiones que equilibran la carga.

10 Como se usa en la presente memoria, la expresión “y sus sales” después de una estructura química numerada indica que la estructura como se dibuja puede representar sales de esta estructura además de la propia estructura. Por ejemplo, “un quelato de hierro que tiene la estructura I y sus sales” debe leerse que significa la estructura I y sus sales de estructura I. Por ejemplo, cuando se aplica a la estructura I, la expresión “y sus sales” en la presente memoria, se pretende que incluya la estructura identificada como I (sal) en donde los restos de ácidos fosfónico se muestran como ionizados



15 (es decir, negativamente cargados) y Q representa uno o más contraiones que equilibran la carga, por ejemplo, tres iones sodio. Se dan ejemplos adicionales de este principio de inclusión en diferentes puntos de esta descripción, por ejemplo en la tabla 1 (quelatos de hierro 1f-1i), tabla 2 (quelatos de hierro 2f-2i), tabla 3 (ligandos 3e-3f), tabla 4 (ligandos 4f-4i) y tabla 5 (precursores de ligando 5e-5g). Por lo tanto, en las reivindicaciones presentadas en la presente memoria, “un agente de potenciación del contraste que comprende un quelato de hierro que tiene la estructura I y sus sales” es en una realización distinta de un agente de potenciación del contraste que comprende un quelato de hierro que tiene la estructura I; en una realización distinta alternativa, un agente de potenciación del contraste que comprende una o más sales de un quelato de hierro que tiene la estructura I; y en otra realización distinta más, un agente de potenciación del contraste que comprende una mezcla de un quelato de hierro que tiene la estructura I junto con una o más sales de un quelato de hierro que tiene la estructura I. Igualmente, una reivindicación que cita “una formulación médica que comprende un agente de potenciación del contraste que tiene la estructura I y sus sales” es en una realización distinta una formulación médica que comprende la estructura I; en una realización alternativa y distinta, una formulación médica que comprende una o más sales de estructura I; y en otra realización distinta más, una formulación médica que comprende una mezcla de la estructura I junto con una o más sales de estructura I. Sin embargo, los expertos en la técnica, teniendo en cuenta la tendencia de los ácidos fosfónicos a ionizarse y la ubicuidad de los contraiones tales como los cationes de sodio, entenderán que en cierta medida la mayoría de las composiciones representadas por la estructura I serán mezclas de especies químicas

relacionadas al menos algunas de las cuales se calificarán como sales de estructura I (es decir, sus sales).

Aunque a lo largo de esta descripción hay un foco importante en la salud humana, los agentes de potenciación del contraste proporcionados por la presente invención son útiles en el estudio y el tratamiento de una variedad de enfermedades humanas y animales como agentes de imagenología, y como sondas para el desarrollo de agentes de imagenología.

5

Los agentes de potenciación del contraste que comprenden un quelato de hierro y que están dentro de la estructura genérica I y sus sales, se ilustran en la siguiente tabla 1

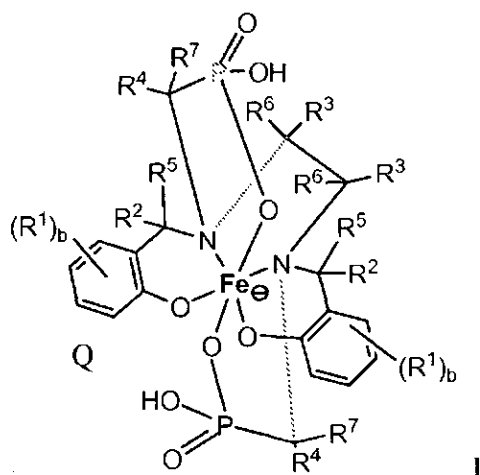
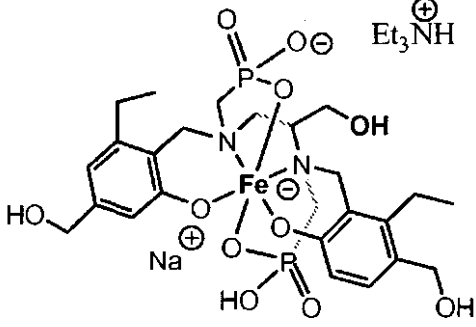
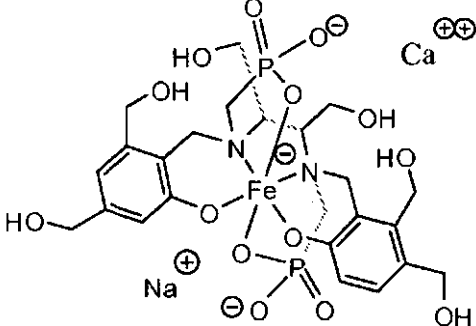
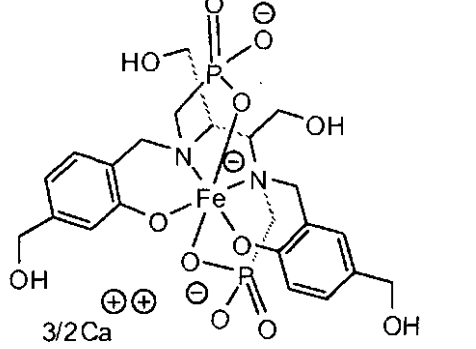


Tabla 1. Ejemplos de agentes de potenciación del contraste de quelato de hierro que tienen la estructura I y sus sales

10

| Entrada | Estructura | Variables R ¹ -R ⁷ definidas como | Variable Q definida como |
|---------|------------|--|--------------------------|
| 1a | | R ¹ es hidroximetilo; R ² -R ⁵ son hidrógeno; R ⁶ es hidroximetilo e hidrógeno; R ⁷ es hidrógeno; b es 0 y 1. | Na ⁺ |
| 1b | | R ¹ es hidroximetilo y etilo; R ² -R ⁵ son hidrógeno; R ⁶ es hidroximetilo e hidrógeno; R ⁷ es hidrógeno; b es 2. | Na ⁺ |

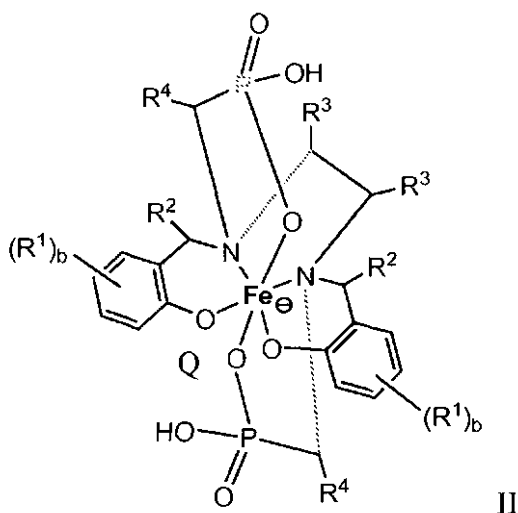
| Entrada | Estructura | Variables R ¹ -R ⁷ definidas como | Variable Q definida como |
|---------|------------|---|--------------------------|
| 1c | | <p>R¹ es hidroximetilo; R²-R⁵ son hidrógeno; R⁶ es hidroximetilo; R⁷ es hidrógeno; b es 2.</p> | <p>Na⁺</p> |
| 1d | | <p>R¹ es hidroximetilo; R²-R⁵ son hidrógeno; R⁶ es hidroximetilo; R⁷ es hidrógeno; b es 1.</p> | <p>½ Ca⁺⁺</p> |
| 1e | | <p>R¹ es hidroxi e hidroximetilo; R²-R⁵ son hidrógeno; R⁶ es hidroximetilo; R⁷ es hidrógeno; b es 2.</p> | <p>½ Ca⁺⁺</p> |
| 1f | | <p>R¹ es hidroximetilo; R²-R⁵ son hidrógeno; R⁶ es hidroximetilo e hidrógeno; R⁷ es hidrógeno; b es 0 y 1.</p> | <p>3 Na⁺</p> |

| Entrada | Estructura | Variables R ¹ -R ⁷ definidas como | Variable Q definida como |
|---------|---|--|------------------------------------|
| 1g |  | R ¹ es hidroximetilo y etilo; R ² -R ⁵ son hidrógeno; R ⁶ es hidroximetilo e hidrógeno; R ⁷ es hidrógeno; b es 2. | trietilamonio, Na ⁺ |
| 1h |  | R ¹ es hidroximetilo; R ² -R ⁵ son hidrógeno; R ⁶ es hidroximetilo; R ⁷ es hidrógeno; b es 2. | Na ⁺ , Ca ⁺⁺ |
| 1i |  | R ¹ es hidroximetilo; R ² -R ⁵ son hidrógeno; R ⁶ es hidroximetilo; R ⁷ es hidrógeno; b es 1. | 3/2 Ca ⁺⁺ |

En general, y a lo largo de esta descripción, no se pretende mostrar una estereoquímica absoluta o relativa para una estructura, como por ejemplo, en las estructuras I y II, y se pretende que las estructuras abarquen todas las configuraciones estereoquímicas absolutas y relativas posibles, salvo que se especifique otra cosa. Por lo tanto, la estructura I representa un compuesto de quelato de hierro en el que no se pretende mostrar la estereoquímica absoluta o relativa. Como tal, se pretende que la estructura I represente un género de compuestos de quelato de hierro que incluye compuestos racémicos, enantiómeros individuales, composiciones enantioméricamente enriquecidas y mezclas de diastereoisómeros. En una realización, la presente invención proporciona un agente de potenciación del contraste que tiene la estructura 1a (tabla 1) que es una mezcla racémica que tiene concentraciones iguales de los enantiómeros levorrotatorio y dextrorrotatorio del agente de potenciación del contraste 1a. En una realización alternativa, la presente invención proporciona un agente de potenciación del contraste que tiene la estructura 1b (tabla 1) que es una mezcla enantioméricamente enriquecida que tiene concentraciones distintas de los enantiómeros levorrotatorio y dextrorrotatorio de 1b. En otra realización más, la presente invención proporciona un agente de potenciación del contraste que tiene la estructura 1c (tabla 1) que es una mezcla de diastereoisómeros que comprende al menos dos compuestos que tienen la estructura 1c que no son enantiómeros.

Los expertos en la técnica apreciarán que las composiciones de quelato de hierro proporcionadas por la presente invención, pueden comprender un enantiómero componente principal, un enantiómero componente minoritario, y componentes de quelato de hierro diastereoisómeros adicionales. En una realización, la presente invención proporciona una composición de quelato de hierro que comprende un componente principal enantiómero y diastereoisómeros relacionados. En una realización alternativa, la presente invención proporciona una composición de quelato de hierro que no tiene componente principal enantiómero y que es una mezcla de diastereoisómeros.

En otra realización, la presente invención proporciona un agente de potenciación del contraste que comprende un quelato de hierro que tiene la estructura II y sus sales



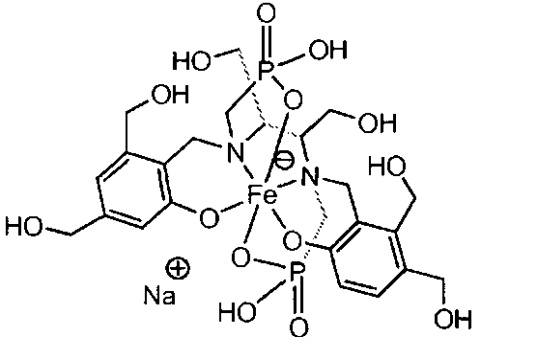
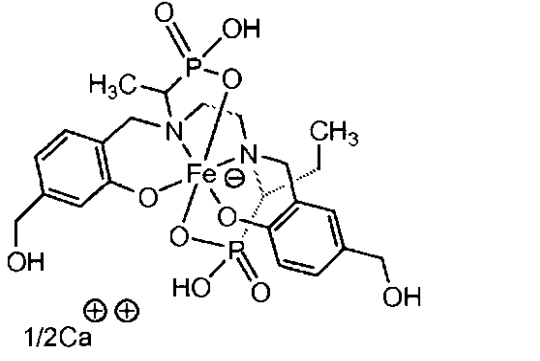
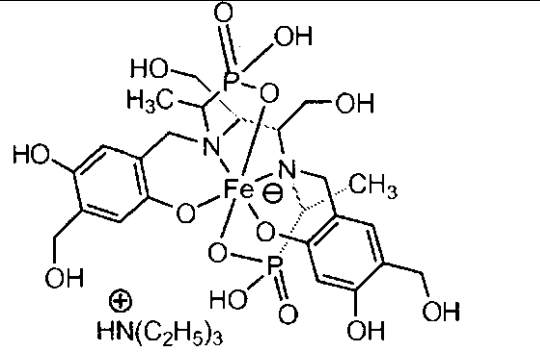
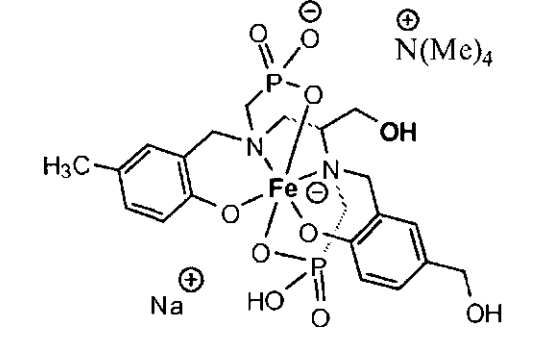
II

- 5 en donde R¹ es independientemente en cada caso un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C₁-C₃, o un grupo alquilo C₁-C₃, y b es 0-4; R²-R⁴ son hidrógeno, un grupo hidroxialquilo C₁-C₃ o un grupo alquilo C₁-C₃, con la condición de que al menos uno de R¹-R⁴ es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxialquilo C₁-C₃; y en donde Q es uno o más contraiones que equilibran la carga.

Los agentes de potenciación del contraste que comprenden un quelato de hierro y que están dentro de la estructura genérica II y sus sales, se ilustran en la siguiente tabla 2.

- 10 Tabla 2. Ejemplos de agentes de potenciación del contraste de quelato de hierro que tienen la estructura II y sus sales

| Entrada | Estructura | Variables R ¹ -R ⁴ definidas como | Variable Q definida como |
|---------|------------|---|--------------------------|
| 2a | | R ¹ es metilo e hidroximetilo; R ² y R ⁴ son hidrógeno; R ³ es hidroximetilo e hidrógeno; b es 1. | Na ⁺ |
| 2b | | R ¹ es hidroximetilo y etilo; R ² -R ³ son hidrógeno; R ⁴ es hidroximetilo e hidrógeno; b es 2. | Na ⁺ |

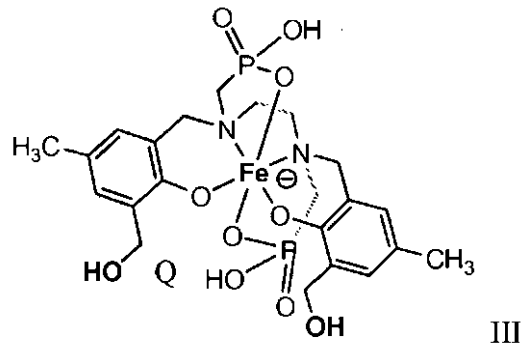
| Entrada | Estructura | Variables R ¹ -R ⁴ definidas como | Variable Q definida como |
|---------|---|--|---|
| 2c |  | <p>R¹ es hidroximetilo; R² y R⁴ son hidrógeno; R³ es hidroximetilo; b es 2.</p> | <p>Na⁺</p> |
| 2d |  | <p>R¹ es hidroximetilo; R² -R³ son hidrógeno; R⁴ es metilo y etilo; b es 1.</p> | <p>½ Ca⁺⁺</p> |
| 2e |  | <p>R¹ es hidroxi e hidroximetilo; R² es hidrógeno; R³ es hidroximetilo; R⁴ es metilo; b es 2.</p> | <p>⁺HN(C₂H₅)₃</p> |
| 2f |  | <p>R¹ es metilo e hidroximetilo; R² y R⁴ son hidrógeno; R³ es hidroximetilo e hidrógeno; b es 1.</p> | <p>Na⁺, N⁺(Me)₄</p> |

| Entrada | Estructura | Variables R ¹ -R ⁴ definidas como | Variable Q definida como |
|---------|------------|---|---|
| 2g | | <p>R¹ es hidroximetilo y etilo; R²-R³ son hidrógeno; R⁴ es hidroximetilo e hidrógeno; b es 2.</p> | <p>3</p> |
| 2h | | <p>R¹ es hidroximetilo; R² y R⁴ son hidrógeno; R³ es hidroximetilo; b es 2.</p> | <p>2Li⁺</p> |
| 2i | | <p>R¹ es hidroximetilo; R²-R³ son hidrógeno; R⁴ es metilo y etilo; b es 1.</p> | <p>½ Ca⁺⁺, (Bu)₄N⁺</p> |

5 El uno o más contraiones Q que equilibran la carga pueden ser un catión orgánico o un catión inorgánico, o una mezcla de cationes orgánicos e inorgánicos (véase la tabla 1, entrada 1g y tabla 2, entrada 2i). Por lo tanto, en una realización el contraión Q que equilibra la carga es un catión inorgánico. Ejemplos no limitantes de cationes inorgánicos incluyen cationes de metales alcalinos, cationes de metales alcalinotérreos, cationes de metales de transición y cationes de amonio inorgánico (NH₄⁺). En otra realización, el contraión Q que equilibra la carga es un catión orgánico, por ejemplo un catión de amonio orgánico, un catión de fosfonio orgánico, un catión de sulfonio orgánico o una mezcla de los mismos. En una realización, el contraión que equilibra la carga es la sal de amonio de un aminoazúcar tal como 2-(N,N,N-trimetilamonio)-2-desoxiglucosa. En una realización, el contraión que equilibra la carga es la forma protonada de la N-metilglucamina.

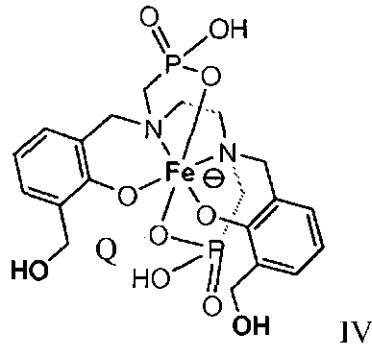
10

En una realización, el agente de potenciación del contraste incluye un quelato de hierro que tiene la estructura III y sus sales



en donde Q es uno o más contraiones que equilibran la carga.

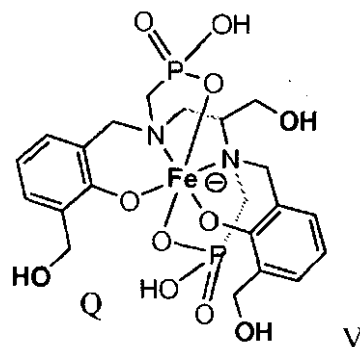
En otra realización, el agente de potenciación del contraste incluye un quelato de hierro que tiene la estructura IV y sus sales



5

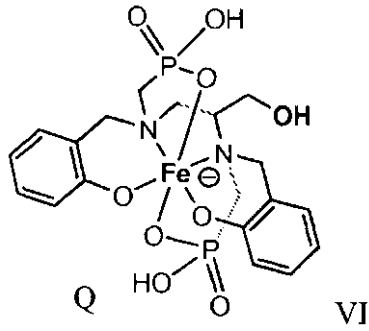
en donde Q es uno o más contraiones que equilibran la carga.

En otra realización, el agente de potenciación del contraste incluye un quelato de hierro que tiene la estructura V y sus sales



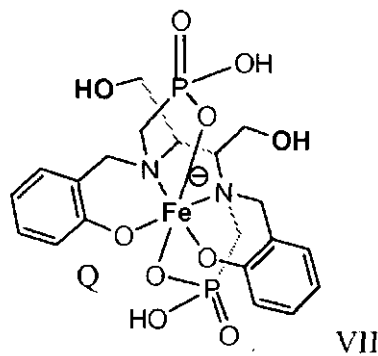
10 en donde Q es uno o más contraiones que equilibran la carga.

En otra realización más, el agente de potenciación del contraste incluye un quelato de hierro que tiene la estructura IV y sus sales



en donde Q es uno o más contraiones que equilibran la carga.

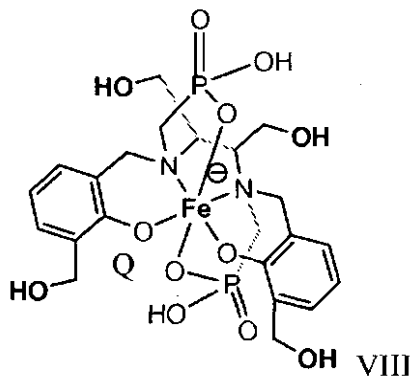
En otra realización más, el agente de potenciación del contraste incluye un quelato de hierro que tiene la estructura VII y sus sales



5

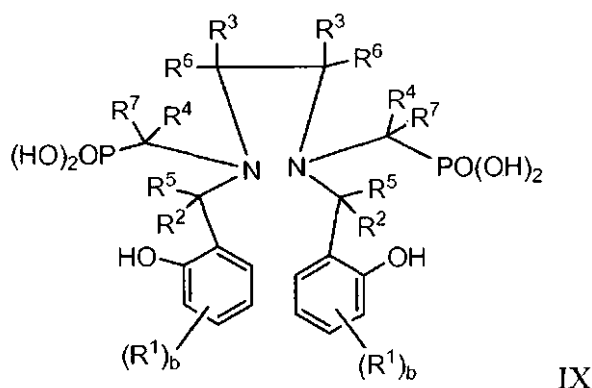
en donde Q es uno o más contraiones que equilibran la carga.

En otra realización más, el agente de potenciación del contraste incluye un quelato de hierro que tiene la estructura VIII y sus sales



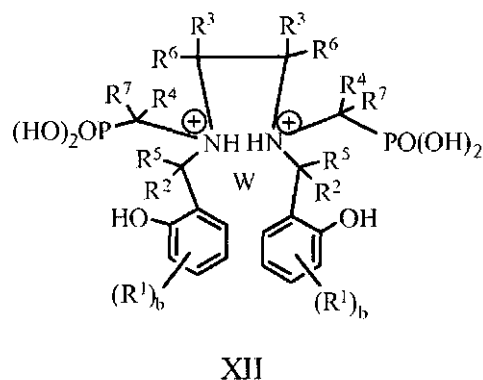
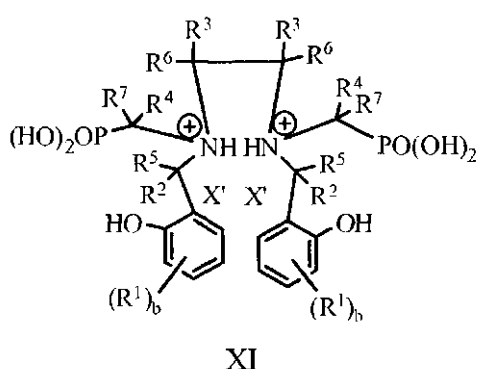
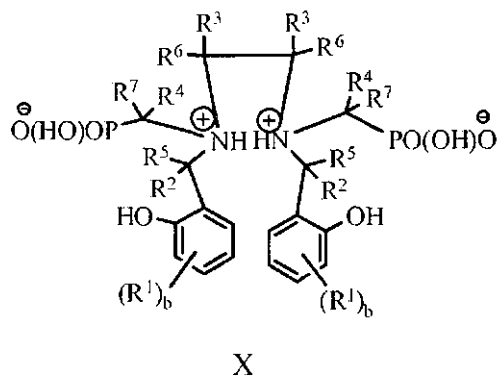
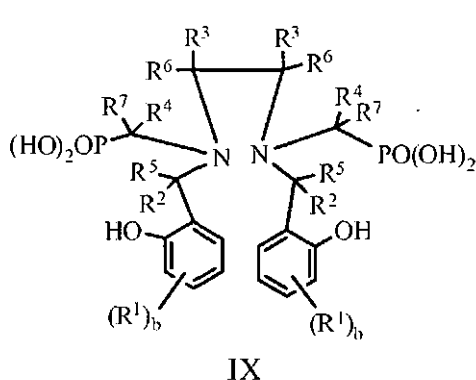
10 en donde Q es uno o más contraiones que equilibran la carga.

En una realización, la presente invención proporciona un ligando quelante de metal que tiene la estructura IX idealizada y sus sales,



en donde R^1 es independientemente en cada caso un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 , o un grupo alquilo C_1-C_3 , y b es 0-4; R^2-R^7 son independientemente en cada caso hidrógeno, un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 o un grupo alquilo C_1-C_3 , con la condición de que al menos uno de R^1-R^7 es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 .

- 5 La expresión "estructura idealizada" se usa en la presente memoria para designar la estructura indicada y estructuras adicionales que pueden incluir formas protonadas y desprotonadas del ligando quelante de metal que tiene la estructura idealizada y también puede incluir contraiones que equilibran la carga. Los expertos en la técnica apreciarán que los ligandos quelantes de metales individuales proporcionados por la presente invención pueden comprender formas protonadas y desprotonadas del ligando quelante de metal, por ejemplo la estructura idealizada del ligando quelante de metal de estructura IX comprende una o más de las formas protonadas y las desprotonadas que tienen la estructura X-XII
- 10



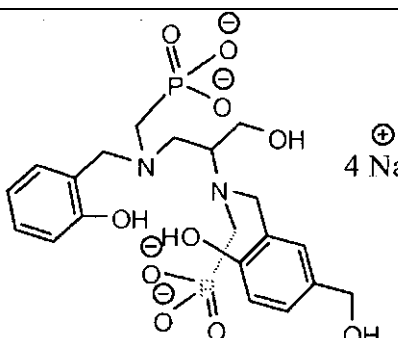
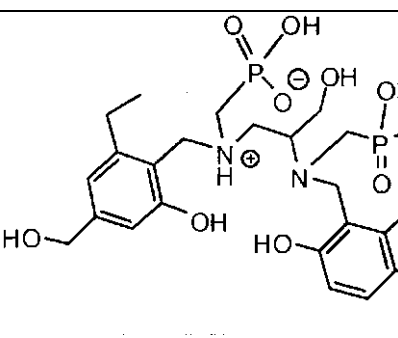
- 15 en donde W y X' son contraiones que equilibran la carga, los cuales son aniones. Las entradas 3e y 3f ilustran sales del ligando IX que comprenden contraiones que equilibran la carga que son cationes. En una realización, el contraión que equilibra la carga X' puede ser un anión inorgánico o un anión orgánico. Igualmente, W puede ser un anión inorgánico o un anión orgánico. Por lo tanto, en una realización, el contraión que equilibra la carga W es un anión inorgánico. En otra realización, el contraión que equilibra la carga W es un anión orgánico. Igualmente, en una realización, el contraión que equilibra la carga X' es un anión inorgánico. En otra realización, el contraión que equilibra la carga X' es un anión orgánico. Los expertos en la técnica apreciarán que los contraiones que equilibran

la carga X' incluyen aniones monovalentes tales como cloruro, bromuro, yoduro, bicarbonato, acetato, glicinato, succinato amónico y similares. Igualmente, los expertos en la técnica apreciarán que los contraiones que equilibran la carga W incluyen aniones polivalentes tales como carbonato, sulfato, succinato, malonato y similares.

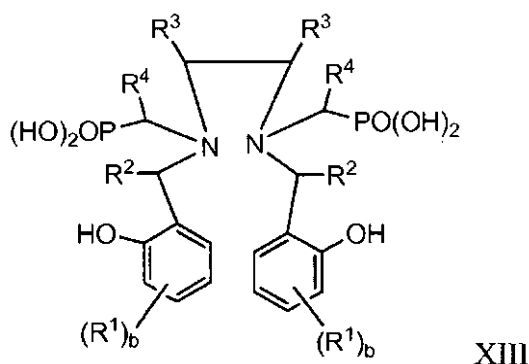
5 Los ligandos quelantes de metales que tienen la estructura idealizada IX y sus sales se ilustran además en la siguiente tabla 3.

Tabla 3. Ejemplos de ligandos quelantes de metales que tienen la estructura IX y sus sales

| Entrada | Estructura | Variabes R ¹ -R ⁷ definidas como | W | X' |
|---------|------------|--|-----------------|-----------------|
| 3a | | R ¹ es hidroximetilo; R ² -R ⁵ son hidrógeno; R ⁶ es hidroximetilo e hidrógeno; R ⁷ es hidrógeno; b es 0 y 1. | - | - |
| 3b | | R ¹ es hidroximetilo y etilo; R ² -R ⁵ son hidrógeno; R ⁶ es hidroximetilo e hidrógeno; R ⁷ es hidrógeno; b es 2. | - | - |
| 3c | | R ¹ es hidroximetilo; R ² -R ⁵ son hidrógeno; R ⁶ es hidroximetilo e hidrógeno; R ⁷ es hidrógeno; b es 1. | (succinato) | - |
| 3d | | R ¹ es hidroximetilo; R ² -R ⁵ son hidrógeno; R ⁶ es hidroximetilo; R ⁷ es hidrógeno; b es 1. | - | Cl ⁻ |

| Entrada | Estructura | Variables R ¹ -R ⁷ definidas como | W | X' |
|---------|--|--|---|----|
| 3e |  | R ¹ es hidroximetilo; R ² -R ⁵ son hidrógeno; R ⁶ es hidroximetilo e hidrógeno; R ⁷ es hidrógeno; b es 0 y 1. | - | - |
| 3f |  | R ¹ es hidroximetilo y etilo; R ² -R ⁵ son hidrógeno; R ⁶ es hidroximetilo e hidrógeno; R ⁷ es hidrógeno; b es 2. | - | - |

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un ligando quelante de metal que tiene la estructura XIII idealizada y sus sales



- 5 en donde R¹ es independientemente en cada caso un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C₁-C₃, o un grupo alquilo C₁-C₃, y b es 0-4; y R²-R⁴ son hidrógeno, un grupo hidroxialquilo C₁-C₃ o un grupo alquilo C₁-C₃, con la condición de que al menos uno de R¹-R⁴ es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxialquilo C₁-C₃.

Los ligandos quelantes de metales que tienen la estructura XIII y sus sales se ilustran en la siguiente tabla 4.

Tabla 4. Ejemplos de ligandos quelantes de metales que tienen la estructura XIII y sus sales

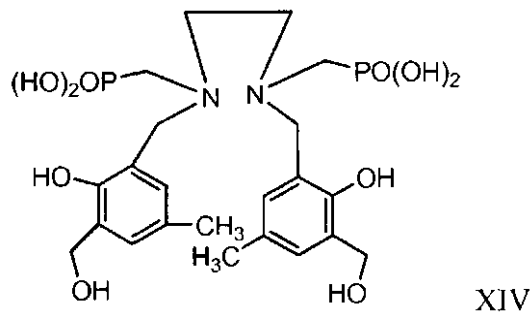
| Entrada | Estructura | Variables R ¹ -R ⁴ definidas como | W | X' |
|---------|------------|--|-------------------|-----------------|
| 4a | | <p>R¹ es metilo e hidroximetilo; R² y R⁴ son hidrógeno; R³ es hidroximetilo e hidrógeno; b es 1.</p> | - | - |
| 4b | | <p>R¹ es hidroximetilo y etilo; R²-R³ son hidrógeno; R⁴ es hidroximetilo e hidrógeno; b es 2.</p> | - | - |
| 4c | | <p>R¹ es hidroximetilo; R² y R⁴ son hidrógeno; R³ es hidroximetilo; b es 2.</p> | <p>(malonato)</p> | - |
| 4d | | <p>R¹ es hidroximetilo; R²-R³ son hidrógeno; R⁴ es metilo y etilo; b es 1.</p> | - | Cl ⁻ |

| Entrada | Estructura | Variables R ¹ -R ⁴ definidas como | W | X' |
|---------|------------|--|---|----|
| 4e | | <p>R¹ es hidroxi e hidroximetilo; R² es hidrógeno; R³ es hidroximetilo; R⁴ es metilo; b es 2.</p> | - | - |
| 4f | | <p>R¹ es metilo e hidroximetilo; R² y R⁴ son hidrógeno; R³ es hidroximetilo e hidrógeno; b es 1.</p> | - | - |
| 4g | | <p>R¹ es hidroximetilo y etilo; R²-R³ son hidrógeno; R⁴ es hidroximetilo e hidrógeno; b es 2.</p> | - | - |
| 4h | | <p>R¹ es hidroximetilo; R² y R⁴ son hidrógeno; R³ es hidroximetilo; b es 2.</p> | - | - |

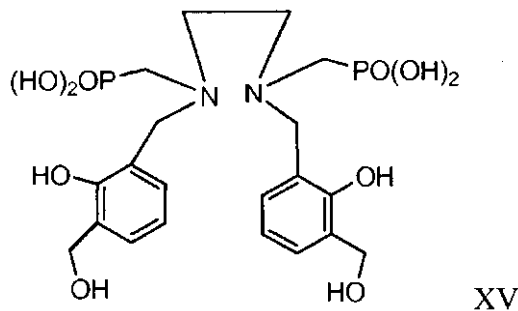
| Entrada | Estructura | Variables R ¹ -R ⁴ definidas como | W | X' |
|---------|------------|--|---|----|
| 4i | | <p>R¹ es hidroximetilo; R²-R³ son hidrógeno; R⁴ es metilo y etilo; b es 1.</p> | - | - |

Los ligandos quelantes de metales forman complejos de coordinación con una variedad de metales. En una realización, los ligandos quelantes de metales forman complejos con metales de transición. En una realización particular, el metal de transición es el hierro.

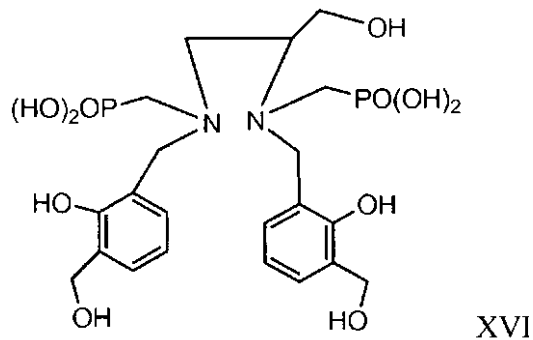
- 5 En una realización, el ligando quelante de metal tiene una estructura idealizada XIV y sus sales.



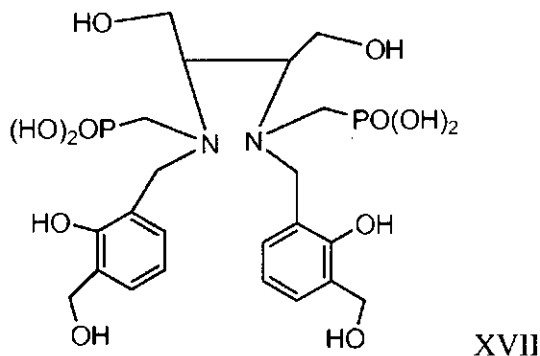
En otra realización, el ligando quelante de metal tiene una estructura idealizada XV y sus sales.



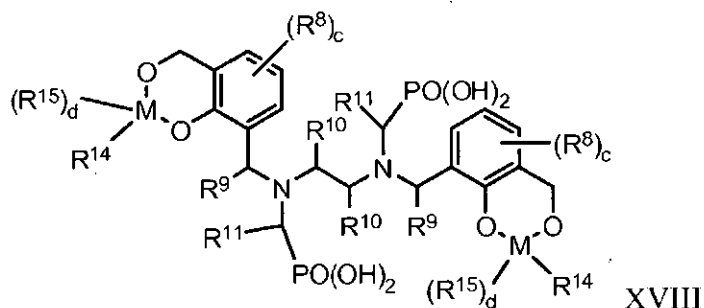
En otra realización más, el ligando quelante de metal tiene una estructura idealizada XVI y sus sales.



En otra realización, el ligando quelante de metal tiene una estructura idealizada XVII y sus sales.



En una realización, la presente invención proporciona un precursor de ligando parcialmente desprotegido XVIII y sus sales que tienen grupos ácido fosfónico libres (o sus formas ionizadas)



5

en donde con respecto solo a la estructura XVIII, R⁸ es independientemente en cada caso un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido, un grupo hidroxialquilo C₁-C₃, un grupo hidroxialquilo C₁-C₃ protegido, o un grupo alquilo C₁-C₃; R⁹-R¹¹ son independientemente en cada caso hidrógeno, un grupo hidroxialquilo C₁-C₃, un grupo hidroxialquilo C₁-C₃ protegido, o un grupo alquilo C₁-C₃; R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente en cada caso un grupo alquilo C₁-C₁₀, un grupo alcoxi C₁-C₁₀ o un grupo arilo; M es independientemente en cada caso un B, Si o carbono; c es 0-3; y d es 0 o 1. El precursor de ligando parcialmente desprotegido XVIII se puede convertir en un ligando quelante de metal como se demuestra en la sección de ejemplos de esta descripción.

10

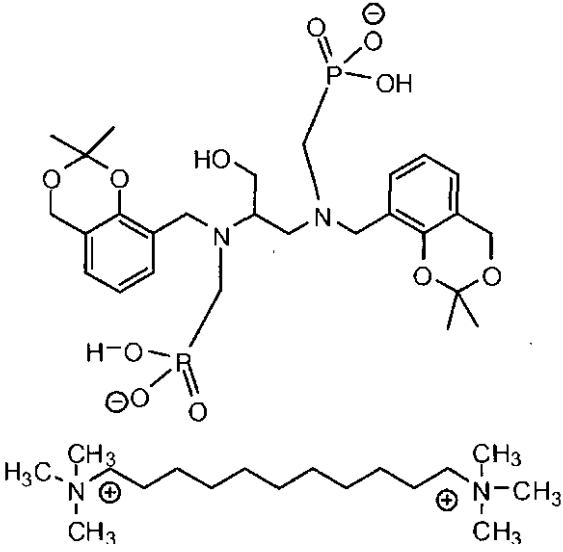
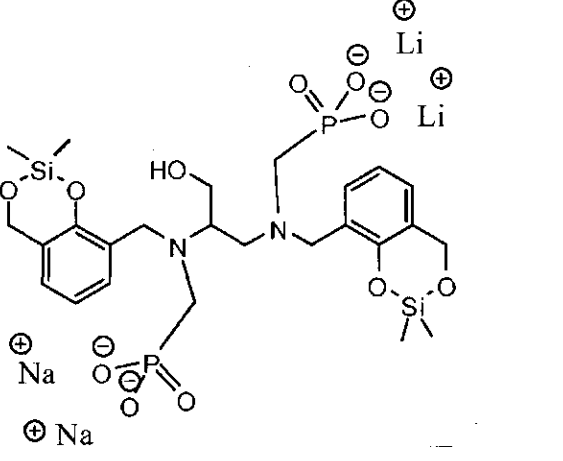
Los precursores de ligandos parcialmente desprotegidos que están dentro de la estructura genérica XVIII y sus sales, se ilustran en la siguiente tabla 5. Los expertos en la técnica entenderán que los precursores de ligandos 5e-5g representan sales de los precursores de ligandos 5a-5c.

15

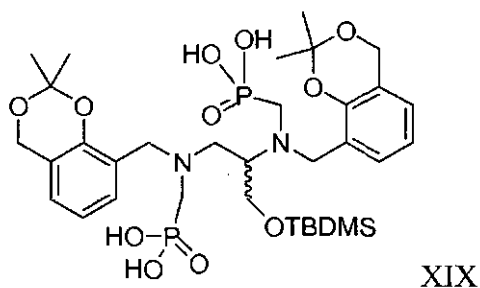
Tabla 5. Ejemplos de precursores de ligandos parcialmente desprotegidos XVIII que tienen la estructura XVIII y sus sales

| Entrada | Estructura | Variables c, d, R ⁸ -R ¹¹ , R ¹⁴ , R ¹⁵ y M definidas como |
|---------|------------|--|
| 5a | | <p>R⁸ es OCH₃; R⁹ es CH₂OH, R¹⁰ y R¹¹ son hidrógeno, c es 1; d es 1; M es carbono, R¹⁴ es metilo y R¹⁵ es etilo.</p> |

| Entrada | Estructura | Variables c, d, R ⁸ -R ¹¹ , R ¹⁴ , R ¹⁵ y M definidas como |
|---------|------------|--|
| 5b | | <p>R⁹ es hidrógeno; R¹⁰ es hidroximetilo e hidrógeno; c es 0; d es 1; M es carbono, R¹⁴ y R¹⁵ son CH₃.</p> |
| 5c | | <p>R⁹ es hidrógeno; R¹⁰ es hidroximetilo e hidrógeno; c es 0; d es 1; M es silicio (Si), R¹⁴ y R¹⁵ son CH₃.</p> |
| 5d | | <p>R⁹-R¹⁰ son hidrógeno; c es 0; d es 0; M es boro (B); y R¹⁴ es metoxi (OCH₃).</p> |
| 5e | | <p>R⁸ es OCH₃; R⁹ es CH₂OH, R¹⁰ y R¹¹ son hidrógeno, c es 1; d es 1; M es carbono, R¹⁴ es metilo y R¹⁵ es etilo.</p> |

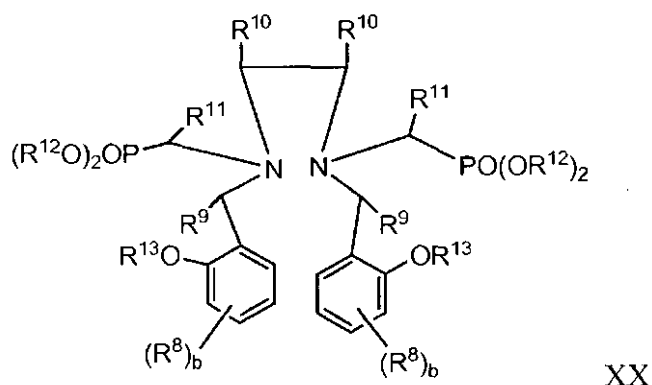
| Entrada | Estructura | Variables c, d, R ⁸ -R ¹¹ , R ¹⁴ , R ¹⁵ y M definidas como |
|---------|--|--|
| 5f |  | <p>R⁹ es hidrógeno; R¹⁰ es hidroximetilo e hidrógeno; c es 0; d es 1; M es carbono, R¹⁴ y R¹⁵ son CH₃.</p> |
| 5g |  | <p>R⁹ es hidrógeno; R¹⁰ es hidroximetilo e hidrógeno; c es 0; d es 1; M es silicio (Si), R¹⁴ y R¹⁵ son CH₃.</p> |

En una realización, la presente invención proporciona un precursor de ligando parcialmente desprotegido que está dentro de la estructura genérica XVIII que tiene la estructura XIX y sus sales.



5 En una realización, la presente invención proporciona un precursor de ligando parcialmente desprotegido que corresponde a XVIII en donde el grupo R¹⁵ es fenilo.

En una realización, la presente invención proporciona precursores de ligandos protegidos que se pueden usar para la síntesis de agentes de potenciación del contraste. En una realización, el precursor de ligando protegido tiene la estructura XX



en donde R^8 es independientemente en cada caso un grupo hidroxil protegido, un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 protegido, o un grupo alquilo C_1-C_3 , y b es 0-4 ; R^9-R^{11} son independientemente en cada caso hidrógeno, un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 protegido, o un grupo alquilo C_1-C_3 , con la condición de que al menos uno de R^8-R^{11} es un grupo hidroxil protegido o un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 protegido; y R^{12} y R^{13} son independientemente en cada caso un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en radicales alifáticos C_1-C_{30} , radicales cicloalifáticos C_3-C_{30} y radicales aromáticos C_2-C_{30} . Se puede incorporar una amplia variedad de grupos protectores en los precursores de ligandos protegidos proporcionados por la presente invención. Estos incluyen grupos protectores sensibles a ácidos (por ejemplo, el grupo metiltiomethyl), grupos protectores sensibles a bases (por ejemplo, grupos acetato y tricloroacetato), grupos protectores sensibles a la luz (por ejemplo, el grupo orto-nitrobenzilo), grupos susceptibles a la hidrogenolisis (por ejemplo, el grupo benzilo), y grupos susceptibles a transformaciones mediadas por metales que potencian su liabilidad (por ejemplo, el grupo alilo).

En una realización, la presente invención proporciona un precursor de ligando protegido que tiene la estructura XX, en donde R^{12} es independientemente en cada caso un grupo etilo, un grupo tricloroetilo, un grupo beta-cianoetilo, un grupo trimetilsililetilo, o un grupo butilo terciario. En una realización, la presente invención proporciona un precursor de ligando protegido que tiene la estructura XX, en donde R^{12} es independientemente en cada caso un grupo etilo. En una realización alternativa, la presente invención proporciona un precursor de ligando protegido que tiene la estructura XX, en donde R^{12} es independientemente en cada caso un grupo tricloroetilo. En otra realización más, la presente invención proporciona un precursor de ligando protegido que tiene la estructura XX, en donde R^{12} es independientemente en cada caso un grupo beta-cianoetilo. En todavía otra realización más, la presente invención proporciona un precursor de ligando protegido que tiene la estructura XX, en donde R^{12} es independientemente en cada caso un grupo trimetilsililetilo. En otra realización más, la presente invención proporciona un precursor de ligando protegido que tiene la estructura XX, en donde R^{12} es independientemente en cada caso un grupo butilo terciario.

Los precursores de ligandos protegidos que están dentro de la estructura genérica XX se ilustran en la siguiente tabla 6.

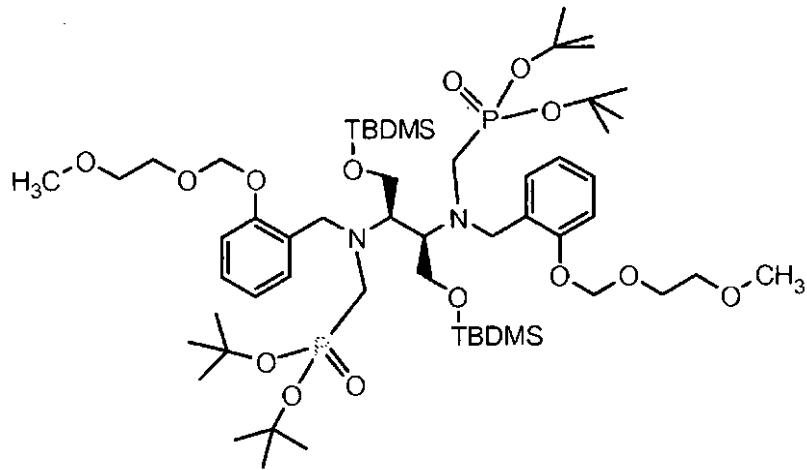
Tabla 6. Ejemplos de precursores de ligandos protegidos que tienen la estructura XX

| Entrada | Estructura | Variables b y R^8-R^{13} definidas como |
|---------|------------|--|
| 6a | | <p>R^8 es metilo e hidroximetilo protegido (CH_2OTMS); R^9 y R^{11} son hidrógeno; R^{10} es hidroximetilo protegido (CH_2OTMS) e hidrógeno; b es 1; R^{12} es trimetilsililo; R^{13} es trimetilsililo.</p> |

| Entrada | Estructura | Variables b y R ⁸ -R ¹³ definidas como |
|---------|------------|--|
| 6b | | <p>R⁹ y R¹¹ son hidrógeno; R¹⁰ es hidroximetilo protegido (CH₂OTBDMS); b es 0; R¹² es t-butilo; R¹³ es CH₃OCH₂CH₂OCH₂.</p> |
| 6c | | <p>R⁹ y R¹¹ son hidrógeno; R¹⁰ es hidroximetilo protegido (CH₂OTBDMS); b es 0; R¹² es t-butilo; R¹³ es C₂H₅OCH₂.</p> |
| 6d | | <p>R⁸ es metilo; R⁹ y R¹¹ son hidrógeno; R¹⁰ es hidroximetilo protegido (CH₂OTMS); b es 1; R¹² es t-butilo; R¹³ es THP (tetrahidropiranilo).</p> |

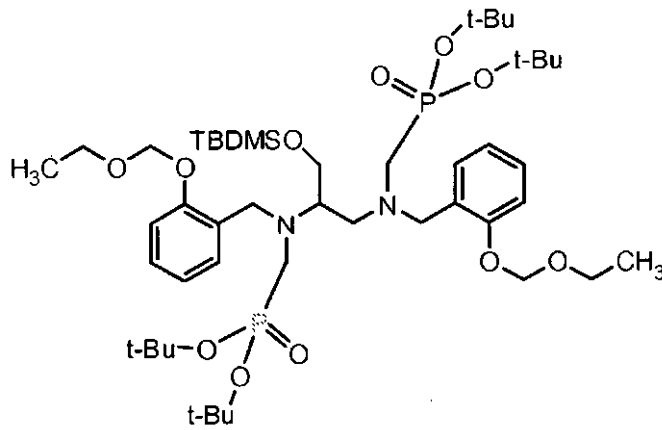
En una realización, la presente invención proporciona el precursor de ligando protegido que tiene la estructura XX, en donde R¹² y R¹³ son independientemente en cada caso un grupo protector sensible a ácidos. Los ejemplos no limitantes de grupos protectores sensibles a ácidos incluyen un grupo acetal, un grupo cetal, un grupo metoxietoximetilo, un grupo t-butilo, un grupo t-butildimetilsililo, un grupo trimetilsililo y un grupo trimetilsililetilo. En una realización R¹² es un grupo butilo terciario. En otra realización, R¹² es un grupo trimetilsililo. En otra realización, R¹² es un grupo *terc*-butildimetilsililo. En otra realización más, R¹² es un grupo trimetilsililetilo. En una realización, R¹³ es un grupo THP. En otra realización, R¹³ es un grupo metoxietoximetilo. En otra realización, R¹³ es un grupo t-butildimetilsililo. En otra realización más, R¹³ es un grupo trimetilsililo.

10 En una realización, la presente invención proporciona un precursor de ligando protegido que tiene la estructura XXI.



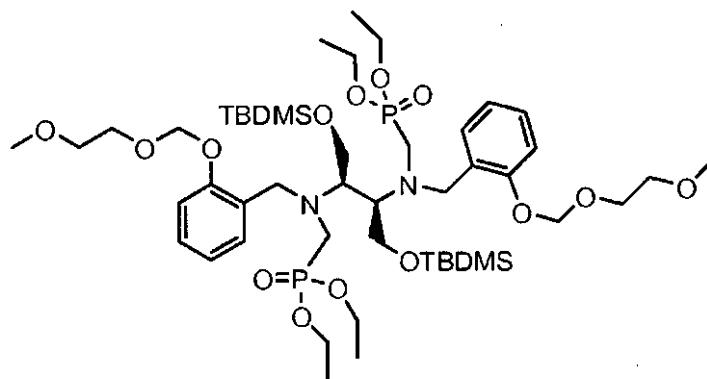
XXI

En una realización, la presente invención proporciona un precursor de ligando protegido que tiene la estructura XXII.



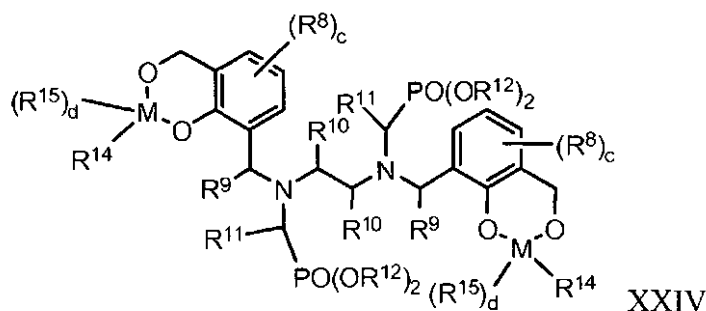
XXII

En una realización, la presente invención proporciona un precursor de ligando protegido que tiene la estructura XXIII.



XXIII

En una realización, la presente invención proporciona un precursor de ligando protegido que tiene la estructura XXIV



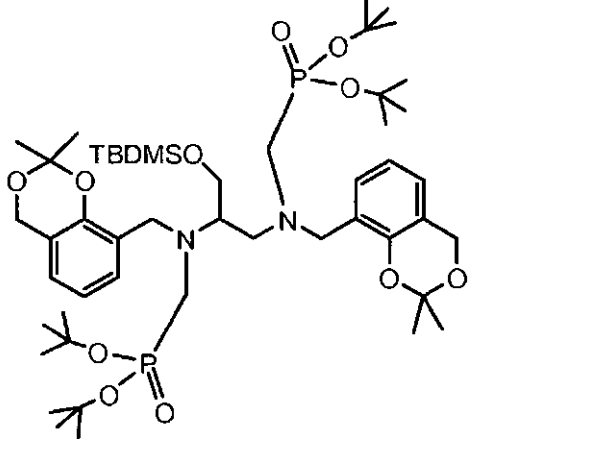
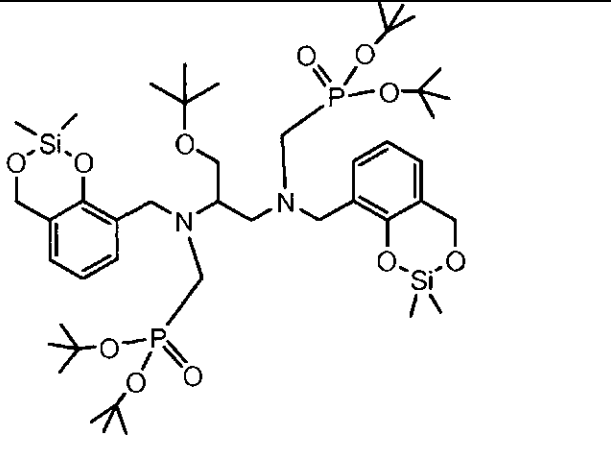
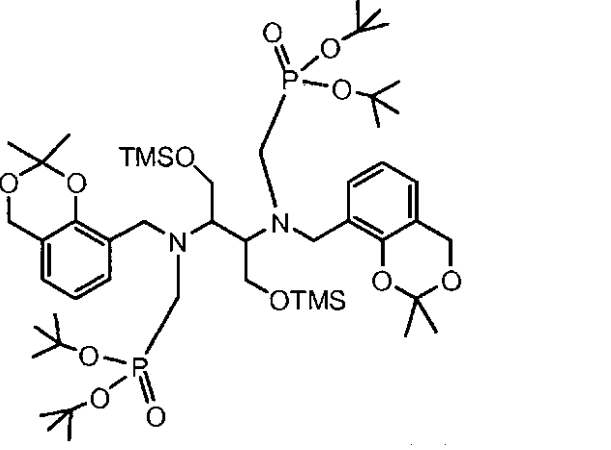
5 en donde R^8 es independientemente en cada caso un grupo hidroxiprotectado, un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 protegido, o un grupo alquilo C_1-C_3 ; R^9-R^{11} son independientemente en cada caso hidrógeno, un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 protegido, o un grupo alquilo C_1-C_3 ; R^{12} es independientemente en cada caso un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en radicales alifáticos C_1-C_{30} , radicales cicloalifáticos C_1-C_{30} y radicales aromáticos C_2-C_{30} ; R^{14} y R^{15} son independientemente en cada caso hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_{10} , un grupo alcoxi C_1-C_{10} o un grupo arilo; o los grupos R^{14} y R^{15} junto con M pueden formar un grupo carbonilo o un grupo tiocarbonilo; M es independientemente en cada caso B, Si o carbono; c es 0-3; y d es 0 o 1.

10 En una realización, la presente invención proporciona un precursor de ligando protegido que tiene la estructura XXIV, en donde R^{12} es independientemente en cada caso un grupo etilo, un grupo tricloroetilo, un grupo beta-cianoetilo, un grupo trimetilsilietilo, o un grupo butilo terciario. En una realización, la presente invención proporciona un precursor de ligando protegido que tiene la estructura XXIV, en donde R^{12} es independientemente en cada caso un grupo etilo. En una realización alternativa, la presente invención proporciona un precursor de ligando protegido que tiene la estructura XXIV, en donde R^{12} es independientemente en cada caso un grupo tricloroetilo. En otra realización más, la presente invención proporciona un precursor de ligando protegido que tiene la estructura XXIV, en donde R^{12} es independientemente en cada caso un grupo beta-cianoetilo. En todavía otra realización más, la presente invención proporciona un precursor de ligando protegido que tiene la estructura XXIV, en donde R^{12} es independientemente en cada caso un grupo trimetilsilietilo. En otra realización más, la presente invención proporciona un precursor de ligando protegido que tiene la estructura XXIV, en donde R^{12} es independientemente en cada caso un grupo butilo terciario.

Se ilustran precursores de ligando protegidos que están dentro de la estructura genérica XXIV en la siguiente tabla 7.

Tabla 7. Ejemplos de precursores de ligandos protegidos que tienen la estructura XXIV

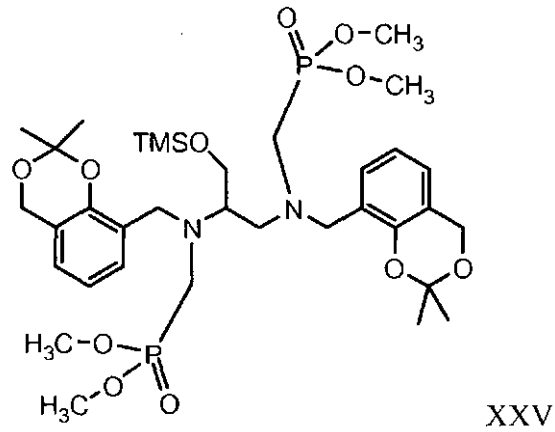
| Entrada | Estructura | Variables c, d, R^8 - R^{12} , R^{14} , R^{15} y M definidas como |
|---------|------------|--|
| 7a | | R^8 es OCH_3 ; c es 1; d es 1; R^9 es hidroximetilo protegido (CH_2OTMS); R^{10} y R^{11} son hidrógeno; R^{12} es t-butilo; M es carbono, R^{14} es grupo metilo y R^{15} es etilo. |

| Entrada | Estructura | Variables c, d, R ⁸ -R ¹² , R ¹⁴ , R ¹⁵ y M definidas como |
|---------|---|---|
| 7b |  | <p>R⁹ y R¹¹ son hidrógeno; R¹⁰ es hidroximetilo protegido (CH₂OTBDMS); c es 0; d es 1; R¹² es t-butilo; R¹⁴ y R¹⁵ son CH₃.</p> |
| 7c |  | <p>R⁹ y R¹¹ son hidrógeno; R¹⁰ es hidroximetilo protegido (CH₂O-t-butilo); c es 0; d es 1; R¹² es t-butilo; M es Si; R¹⁴ y R¹⁵ son CH₃.</p> |
| 7d |  | <p>R⁹ y R¹¹ son hidrógeno; R¹⁰ es hidroximetilo protegido (CH₂OTMS); c es 0; d es 1; R¹² es t-butilo; M es carbono; R¹⁴ y R¹⁵ son CH₃.</p> |

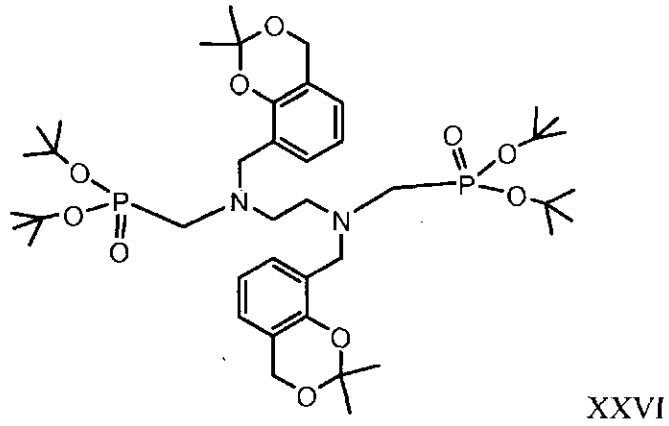
5 En una realización, en el precursor de ligando protegido que tiene la estructura XXIV, el R¹² es independientemente en cada caso un grupo protector sensible a ácidos, seleccionado del grupo que consiste en un grupo acetal, un grupo cetal, un grupo metoxietoximetilo, un grupo t-butilo, un grupo t-butildimetilsililo, un grupo trimetilsililo y un grupo trimetilsililetilo. En una realización R¹² es un grupo butilo terciario. En otra realización, R¹² es un grupo trimetilsililo. En otra realización, R¹² es un grupo *terc*-butildimetilsililo. En otra realización más, R¹² es un grupo trimetilsililetilo.

10 En una realización particular, la presente invención proporciona un precursor de ligando protegido que corresponde a XXIV en donde el grupo R¹⁵ es fenilo, por ejemplo como en el caso en que M es carbono, R¹⁴ es metilo y R¹⁵ es fenilo.

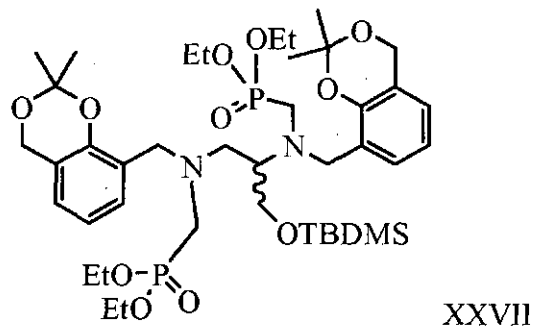
En una realización, la presente invención proporciona un precursor de ligando protegido que tiene la estructura XXV.



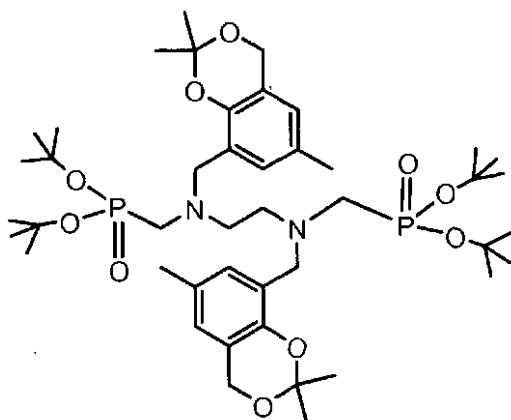
En otra realización, la presente invención proporciona un precursor de ligando protegido que tiene la estructura XXVI.



5 En otra realización más, la presente invención proporciona un precursor de ligando protegido que tiene la estructura XXVII.

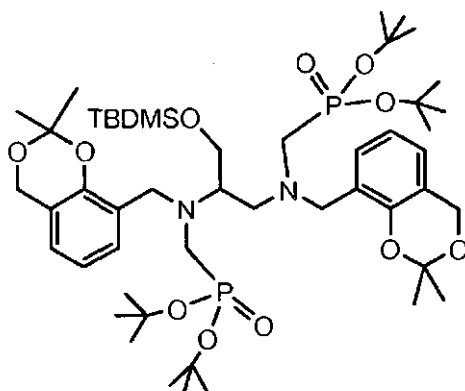


10 En otra realización más, la presente invención proporciona un precursor de ligando protegido que tiene la estructura XXVIII.



XXVIII

En otra realización, la presente invención proporciona un precursor de ligando protegido que tiene la estructura XXIX.



XXIX

- 5 Como se ha mencionado antes a lo largo de esta descripción, no se pretende mostrar la estereoquímica absoluta o relativa para una estructura, como por ejemplo en las estructuras XX y XXIV, y se pretende que las estructuras abarquen todas las configuraciones estereoquímicas absolutas y relativas posibles, salvo que se especifique otra cosa. Así, por ejemplo, la estructura XX representa un compuesto en el que no se pretende mostrar estereoquímica absoluta o relativa. Como tal, se pretende que la estructura XX represente un género de compuestos que incluye los
10 compuestos racémicos, enantiómeros individuales, composiciones enriquecidas enantioméricamente y mezclas de diastereoisómeros.

En una realización, la presente invención proporciona una formulación médica que comprende el agente de potenciación del contraste que tiene la estructura I y sus sales. En otra realización, la presente invención proporciona una formulación médica que comprende el agente de potenciación del contraste que tiene la estructura II y sus sales. En otra realización, las formulaciones médicas proporcionadas por la presente invención comprenden al menos una estructura seleccionada de las estructuras III y sus sales, IV y sus sales, V y sus sales, VI y sus sales, VII, y sus sales y VIII y sus sales. Los agentes de potenciación del contraste proporcionados por la presente invención son adecuados para usar como agentes de imagenología para el cribado por resonancia magnética (RM) de diferentes afecciones patológicas. Como apreciarán los expertos en la técnica, la imagenología por RM se ha
20 convertido en una técnica de imagenología médica de importancia crítica para la salud humana. En una realización, la presente invención proporciona un método para aumentar la señal emitida, y por lo tanto obtener la diferenciación in vivo de tejidos en un organismo, por administración de un agente de potenciación del contraste de la presente invención, a un sujeto vivo y llevar a cabo la imagenología por resonancia magnética del sujeto. En una realización, el agente de potenciación del contraste proporcionado por la presente invención incluye un quelato de hierro en donde el hierro es paramagnético. Se cree que los agentes de potenciación del contraste proporcionados por la presente invención que comprenden un centro de hierro paramagnético son excretados fácilmente por los pacientes humanos y por animales, y por lo tanto son eliminados rápida y completamente del paciente después del procedimiento de imagenología por resonancia magnética. Además, los agentes de potenciación del contraste proporcionados por la presente invención pueden permitir la administración de niveles menores del agente de
25 potenciación del contraste al paciente con respecto a agentes de potenciación del contraste conocidos, sin sacrificar calidad de la imagen. Por lo tanto, en una realización, la potenciación útil del contraste en la RM usando el agente de potenciación del contraste de la presente invención, se logra con un nivel de dosificación menor en comparación con los agentes de contraste para RM conocidos. En una realización alternativa, los agentes de potenciación del contraste proporcionados por la presente invención se pueden administrar a un paciente con un nivel de dosificación
30

más alto en comparación con agentes de contraste de RM conocidos, con el fin de lograr un resultado particular. Las mayores dosificaciones de los agentes de potenciación del contraste de la presente invención pueden ser aceptables, en parte debido a la seguridad potenciada de dichos agentes de potenciación del contraste basados en hierro, y la eliminación mejorada del agente de potenciación del contraste del paciente después del procedimiento de imagenología. En una realización, el agente de potenciación del contraste se administra en una cantidad de dosificación que corresponde a de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 milimoles por kilogramo de peso del paciente. Como apreciarán los expertos en la técnica, los agentes de potenciación del contraste proporcionados por la presente invención, se pueden seleccionar y/o modificar además para optimizar el tiempo de permanencia del agente de potenciación del contraste en el paciente, dependiendo de la duración del tiempo de imagenología requerido.

En una realización, el agente de potenciación del contraste según la presente invención se puede usar para las imágenes del sistema circulatorio, sistema genitourinario, sistema hepatobiliar, sistema nervioso central, para imágenes de tumores, abscesos y similares. En otra realización, el agente de potenciación del contraste de la presente invención también puede ser útil para mejorar la detectabilidad de una lesión por la potenciación por RM de la lesión o de las estructuras normales adyacentes. En algunas realizaciones, los agentes de potenciación del contraste proporcionados por la presente invención se pueden usar en sistemas abióticos para elucidar estructuras dentro del sistema. Por lo tanto, en una realización el agente de potenciación del contraste de la presente invención se puede usar para imágenes de canales de flujo formados en un catalizador de lecho fijo. Por lo tanto, se puede hacer circular una solución que contiene el agente de potenciación del contraste por una columna de catalizador de lecho fijo que es susceptible de canalización. Los canales están asociados con caudales mayores y por lo tanto mayor exposición al agente de potenciación del contraste a lo largo del tiempo. Cuando el agente de potenciación del contraste es susceptible a una interacción relativamente fuerte con la superficie del catalizador, pueden estar presentes concentraciones significativamente mayores del agente de potenciación del contraste en las regiones de canales a diferencia de las regiones de no canales del catalizador de lecho fijo después de un periodo dado de pasar el agente de potenciación del contraste a través del lecho catalítico. Después, se pueden generar imágenes del lecho catalítico, por ejemplo, usando equipamiento de imagenología por RM convencional.

El agente de potenciación del contraste se puede administrar por cualquier método adecuado para introducir un agente de potenciación del contraste en una zona del tejido de interés. La formulación médica que contiene el agente de potenciación del contraste es convenientemente estéril y típicamente se administra por vía intravenosa y puede contener diferentes agentes farmacéuticamente aceptables, que promueven la dispersión del agente de imagenología por RM. En una realización, la formulación médica proporcionada por la presente invención es una solución acuosa. En una realización, el agente de imagenología por RM se puede administrar a un paciente en una formulación acuosa que comprende etanol y el agente de potenciación del contraste. En una realización alternativa, el agente de imagenología por RM se puede administrar a un paciente como una formulación acuosa que comprende dextrosa y el agente de potenciación del contraste. En otra realización más, el agente de imagenología por RM se puede administrar a un paciente como una formulación acuosa que comprende solución salina y el agente de potenciación del contraste.

Además de ser útiles como agentes de imagenología por RM y como sondas para determinar la idoneidad de un compuesto de quelato de hierro dado para usar como un agente de imagenología por RM, los agentes de potenciación del contraste proporcionados por la presente invención, en algunas realizaciones también pueden tener utilidad terapéutica en el tratamiento de una o más afecciones patológicas en seres humanos y/o animales. Por lo tanto, en una realización, la presente invención proporciona un agente de potenciación del contraste que tiene la estructura I y sus sales, que es útil en el tratamiento de una afección patológica en un paciente. En una realización alternativa, la presente invención proporciona un agente de potenciación del contraste que tiene la estructura II y sus sales, que es útil en el tratamiento de una afección patológica en un paciente.

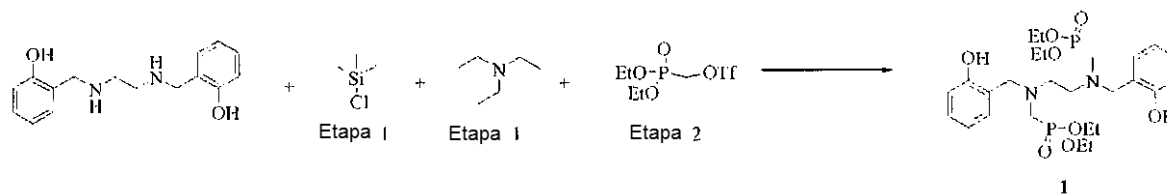
Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de quelato de hierro que están dentro del alcance de la estructura genérica I pueden formar sales en una variedad de condiciones que son útiles como agentes de imagenología por RM, sondas para el descubrimiento y desarrollo de agentes de imagenología y/o como agentes terapéuticos. Por lo tanto, la presente invención proporciona un hospedante de compuestos de quelato de hierro nuevo y útil y sus sales.

El agente de potenciación del contraste de la presente invención se puede preparar por una variedad de métodos incluyendo los proporcionados en la sección experimental de esta descripción. Por ejemplo, se pueden mezclar cantidades estequiométricas de ion metálico y el ligando quelante de metal en una solución con un ajuste adecuado del pH si es necesario. El agente de potenciación del contraste se puede aislar por métodos convencionales tales como cristalización, cromatografía y similares, y mezclar con vehículos farmacéuticos convencionales adecuados para la administración farmacéutica.

Esta descripción escrita usa ejemplos para describir la invención, incluyendo el mejor modo, y también para permitir que cualquier experto en la técnica practique la invención, incluyendo hacer y usar cualquier dispositivo o sistema y llevar a cabo cualquier método descrito. El alcance de la invención patentable se define por las reivindicaciones.

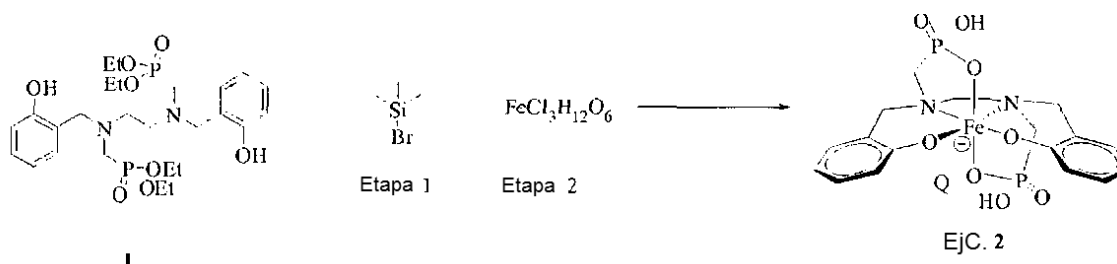
Ejemplos

Método I. Preparación del compuesto difosfonato 1



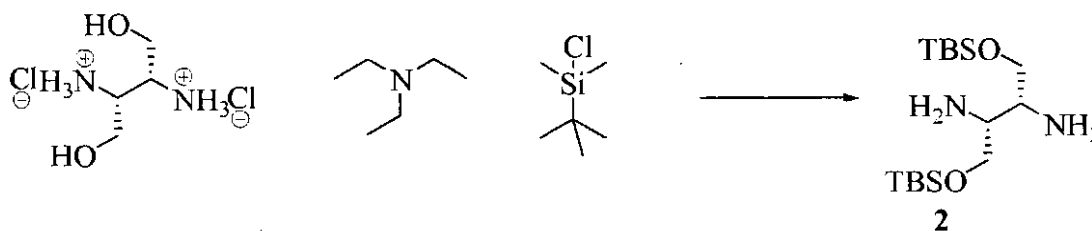
5 A una solución de 2,2'-(bis(2-hidroxibencil)etileno)-diamina (0,25 g (0,92 mmol) en 5 mililitros (ml) de tetrahidrofurano anhidro (THF) a 0°C se añadió trietilamina (0,63 ml, 4,6 mmol) seguido de la adición de 0,23 ml (2,0 mmol) de cloruro de trimetilsililo (TMSCl). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución de triflato de fosfonometilo (0,67 gramos, 2,0 mmol) en 1 ml de THF a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, calentándose lentamente a temperatura ambiente durante este tiempo. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se diluyó con 20 ml de éter dietílico. Las capas acuosa y orgánica se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 25 ml), y salmuera (2 x 25 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite amarillo pálido. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice de fase normal (SiO₂, 12 g) usando el siguiente programa de gradiente a 30 ml/min: MeOH-diclorometano al 2% durante 5 volúmenes de columna, después subida a MeOH-diclorometano al 10% a lo largo de 30 volúmenes de columna, finalmente mantenimiento de MeOH-diclorometano al 10% durante 5 volúmenes de columna. El eluyente de la columna se siguió a 277 nm y el material purificado se mezcló y concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 1 en forma de un aceite incoloro que se secó más con alto vacío (80% de rendimiento) y se analizó usando cromatografía de líquidos-espectrometría de masas-ionización por electropulverización (LCMS (ESI)) 595 (M+Na)⁺.

20 **Método 2. Preparación del compuesto de quelato de hierro CEx.2**



25 A una solución de (etano-1,2-diilbis((2-hidroxibencil)azanodil))bis(metilen)difosfonato de tetraetilo 1 (0,42 g, 0,74 mmol) se añadieron 0,78 ml (5,9 mmol) de bromuro de trimetilsililo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 75°C durante 120 min para permitir la conversión limpia al producto EjC.2 puesto de manifiesto por LCMS ESI 461 (M+H)⁺. Se separó el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con acetona-agua (4:1) y se agitó durante la noche. El disolvente que quedaba se separó a presión reducida y el residuo se disolvió en agua. Se añadió solución de cloruro férrico (FeCl₃·6H₂O, 0,93 equivalentes) al residuo seguido de la adición de hidróxido sódico 1 molar (M) para ajustar el pH de la solución a 7,4. La solución se filtró a través de una columna Sephadex G-10 para dar un filtrado que contiene el complejo EjC.2 en el que el contraión Q que equilibra la carga se cree que es principalmente catión de sodio. Posteriormente se evaluó en el filtrado la concentración total de Fe y la relaxividad, LCMS (ESI) 513 (M+H)⁺ λ_{máx} (DI) = 455 nm.

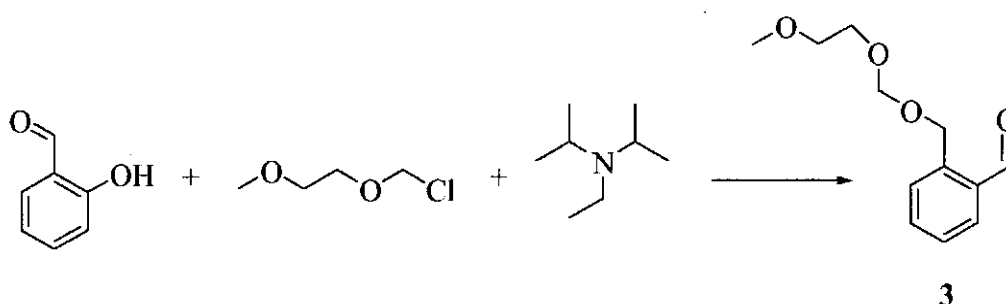
Método 3. Preparación del compuesto diamina 2



35 A una solución agitada de bishidrocloruro de 2,3-diamino-butano-1,4-diol (1,87 g, 9,7 mmol) en 10 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente, se añadieron 6,6 ml (48 mmol) de trietilamina seguido de la adición de cloruro de terc-butildimetilsililo (TBDMS-Cl) (3,0 g, 19,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche. Después

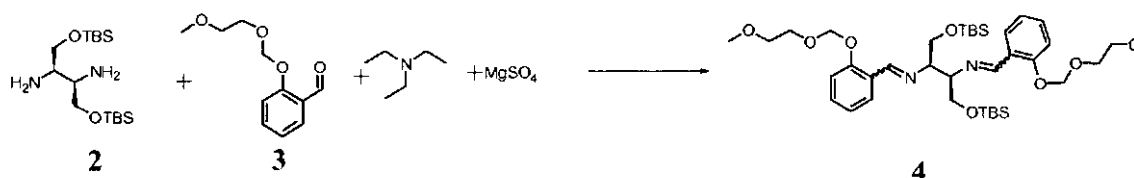
la mezcla se concentró a presión reducida para separar la mayor parte de la DMF y después se inactivó por la adición de solución acuosa saturada de carbonato potásico (20 ml) y se diluyó más con 10 ml de diclorometano. Las capas acuosa y orgánica se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de carbonato potásico (2 x 25 ml) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. La solución resultante se concentró a presión reducida para dar el producto 2 bruto en forma de un sólido cristalino. El producto 2 bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice de fase normal (columna de 40 g) usando el siguiente programa de gradiente a 40 ml/min: diclorometano al 100% que contiene trietilamina al 0,5% durante 2 volúmenes de columna, después subida a MeOH-diclorometano al 20% que contiene cada uno trietilamina al 0,5% durante 20 volúmenes de columna, finalmente mantenimiento de MeOH-diclorometano al 20% que contiene cada uno trietilamina al 0,5% durante 3 volúmenes de columna. El eluyente de la columna se siguió a 230 nm y las fracciones que contenían el compuesto de diamina 2 purificado se mezclaron y se concentraron a presión reducida. La diamina 2 purificada que tenía la estereoquímica absoluta mostrada se analizó por LCMS (ESI) 349 (M+H)⁺ y después se llevó a la siguiente etapa (método 5 más adelante).

Método 4. Preparación del compuesto aldehído 3



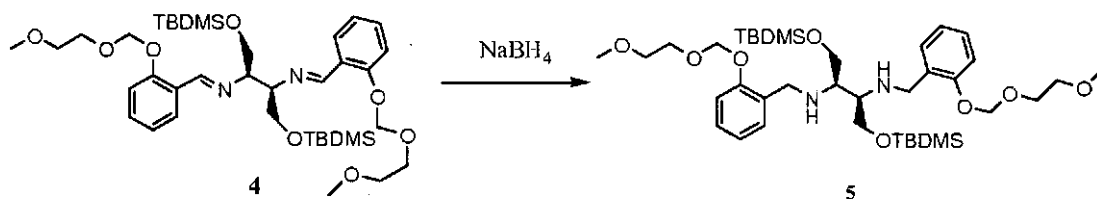
A una solución que contiene 6 ml (57,3 mmol) de 2-hidroxibenzaldehído en 190 ml de diclorometano a 0°C se añadieron 13,6 ml (80 mmol) de base de Hunig. A esto le siguió la adición de 7,3 ml (57,3 mmol) de MEM-Cl. La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Al final del tiempo asignado, la mezcla de reacción se inactivó por la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml). Las capas acuosa y orgánica se separaron. La capa acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de 50 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de carbonato potásico (2 x 20 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto 3 bruto en forma de un aceite. El producto 3 bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice de fase normal (columna de 40 g, EtOAc-hexanos al 0-10%) para proporcionar el compuesto 3 purificado que se analizó por LCMS (ESI) 233 (M+H)⁺.

Método 5. Preparación del compuesto 4



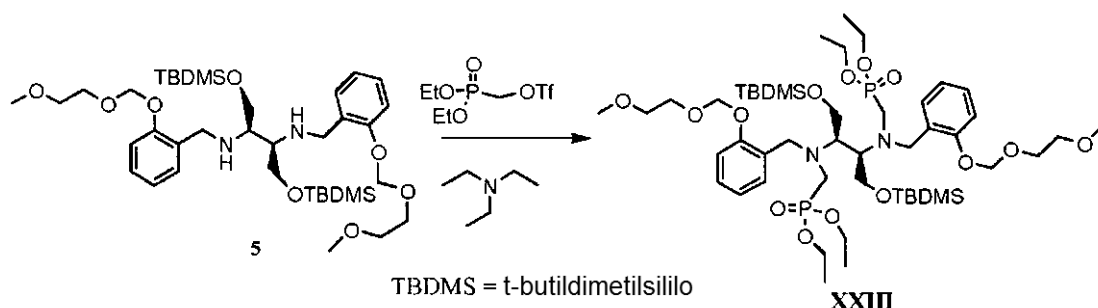
A una suspensión agitada del compuesto diamina 2 (1,3 g, 3,7 mmol) en diclorometano (10 ml), se añadió trietilamina (1,3 ml, 9,3 mmol) y MgSO₄ (1,8 g, 14,9 mmol). Después de agitar durante 1,5 h a temperatura ambiente, se añadió una solución del compuesto aldehído 3 (1,57 g, 7,46 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche. Después la mezcla de reacción se filtró para separar los materiales sólidos y después se concentró a presión reducida para dar un producto bruto. El producto bruto se trituró con éter dietílico, el éter se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. La conversión del aldehído 3 (δ 10,55 ppm) a la bisimina 4 (δ 8,76 ppm) se confirmó por espectroscopía de RMN. RMN ¹H (CD₂Cl₂, 400 MHz) δ 0,06 (s, 6H), 0,11 (s, 6H), 0,93 (s, 18H), 3,36 (s, 6H), 3,54-3,58 (m, 4H), 3,65-3,70 (m, 2H), 3,75-3,80 (m, 2H), 3,81-3,84 (m, 4H), 4,07-4,13 (m, 2H), 5,32 (s, 4H), 7,03-7,09 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,37-7,43 (m, 2H), 8,01-8,07 (m, 2H) y 8,76 (s, 2H); RMN ¹³C{¹H} δ -5,49, 18,13, 25,69, 50,60, 66,83, 67,92, 71,59, 74,55, 93,70, 114,66, 121,65, 125,61, 127,42, 131,52, 156,77 y 157,86.

Método 6. Preparación del compuesto diamina 5



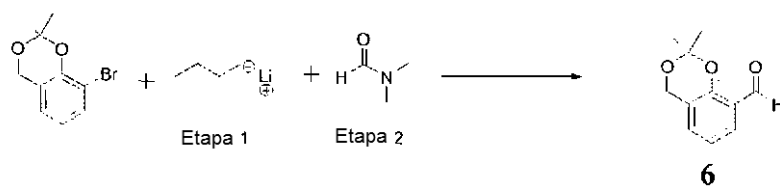
5 A una solución de 2,7 g (3,7 mmol) de la bisimina 4 en 4 ml de diclorometano a 0°C se añadió una solución de 0,56 g (14,9 mmol) de borohidruro sódico en 1 ml de metanol mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después la mezcla de reacción se inactivó por la adición de 10 ml de solución acuosa saturada de carbonato potásico. Las capas acuosa y orgánica se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 25 ml), salmuera (2 x 25 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite amarillo pálido que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, columna de 40 g) usando el siguiente programa de gradiente a 60 ml/min: diclorometano al 100% que contiene trietilamina al 0,5% durante 3 volúmenes de columna, después subida a MeOH-diclorometano al 10% que contiene cada uno trietilamina al 0,5% a lo largo de 20 volúmenes de columna, finalmente mantenimiento de MeOH-diclorometano al 10% que contiene trietilamina al 0,5% durante 2 volúmenes de columna. El eluyente de la columna se siguió a 278 nm y las fracciones que contenían el material purificado se mezclaron, se concentraron a presión reducida. El producto de color naranja obtenido se secó más con alto vacío y después se analizó por LCMS. El análisis de LCMS indicaba que solo se había logrado la purificación parcial del producto de reacción. Por lo tanto, el producto bruto se sometió de nuevo a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice de fase normal (columna de 40 g) usando el siguiente programa de gradiente a 40 ml/min: EtOAc-hexanos al 50% durante 3 volúmenes de columna, después subida a EtOAc-hexanos al 75% a lo largo de 20 volúmenes de columna, finalmente mantenimiento de EtOAc-hexanos al 75% durante 6 volúmenes de columna. El eluyente de la columna se siguió a 277 nm, y las fracciones que contenían material purificado se mezclaron y se concentraron a presión reducida. El material purificado se obtuvo en forma de un aceite incoloro y después se secó con alto vacío para dar el compuesto diamina 5 purificado en forma de un aceite incoloro, LCMS (ESI) 737 [M+H]⁺.

Ejemplo 1. Preparación del precursor de ligando compuesto XXIII



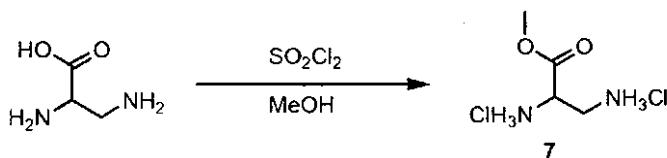
25 A una solución agitada del compuesto diamina 5 (0,1 g, 0,14 mmol) en 1,4 ml de THF a 0°C se añadió trietilamina (74 μ l, 0,54 mmol) seguido de 0,12 g (0,41 mmol) de trifluorometanosulfonato de (dietoxifosforil)metilo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después la mezcla de reacción se inactivó con 10 ml de solución acuosa saturada de carbonato potásico y se diluyó con 10 ml de diclorometano. Las capas acuosa y orgánica se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite amarillo pálido que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice de fase normal (columna de 40 g) usando el siguiente programa de gradiente a 40 ml/min: EtOAc-hexanos al 75% que contiene 0,5% de trietilamina durante 3 volúmenes de columna, después subida a EtOAc-hexanos al 95% que contiene 0,5% de trietilamina a lo largo de 12 volúmenes de columna, finalmente mantenimiento de EtOAc-hexanos al 95% que contiene 0,5% de trietilamina durante 12 volúmenes de columna. El eluyente de la columna se siguió a 281 nm, y las fracciones que contenían material purificado se mezclaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto diamina purificado XXIII en forma de un aceite incoloro, 1037 [M+H]⁺, 1059 (M+Na)⁺.

Método 7. Preparación del compuesto aldehído 6



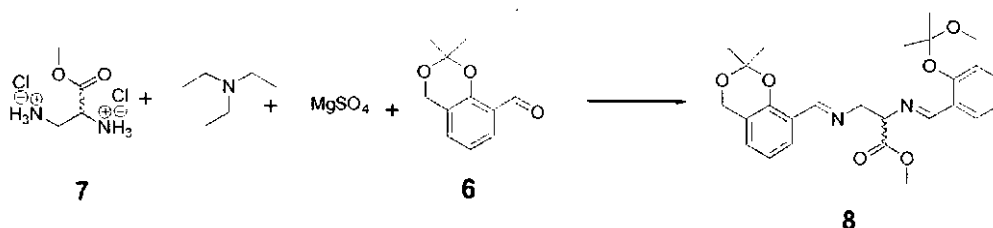
El material de partida, el isopropilidenacetal del alcohol 3-bromosalicílico se preparó usando el método descrito en Meier C. et al. *Eur J. Org. Chem.* 2006, 197-206. Un recipiente de reacción adecuado se cargó con 8,31 ml de n-butillitio (2,5 M en hexanos, 20,77 mmol) y se diluyó con 30 ml de tetrahidrofurano anhidro (THF) y se enfrió a -75°C (baño de acetona/hielo seco). Se añadió una solución del isopropilidenacetal del alcohol 3-bromosalicílico (5,05 g, 22,1 mmol) en 15 ml de THF anhidro a lo largo de un periodo de 1,5 h, mientras se mantenía la temperatura interior de la reacción a o por debajo de -70°C. Después de la adición del isopropilidenacetal del alcohol 3-bromosalicílico, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min adicionales mientras se mantenía la temperatura a o por debajo de -70°C. Después se añadió DMF anhidra (1,62 ml, 20,77 mmol) a la mezcla de reacción a lo largo de un periodo de 30 segundos. La mezcla de reacción se dejó reequilibrar a una temperatura de -70°C y después se calentó a 0°C y se inactivó con metanol (30 ml). La mezcla de reacción inactivada se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo en porciones con diclorometano (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo que solidificó al reposar con alto vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna de 40 g, isocrático, EtOAc-hexanos al 10%, 254 y 327 nm) para dar el compuesto aldehído 6, en forma de un sólido amarillo pálido con 70% de rendimiento. RMN ¹H (CD₂Cl₂, 400 MHz) δ 1,63 (s, 6H), 4,93 (s, 2H), 7,01 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 10,43 (d, J = 0,75 Hz).

Método 8. Preparación del compuesto 7



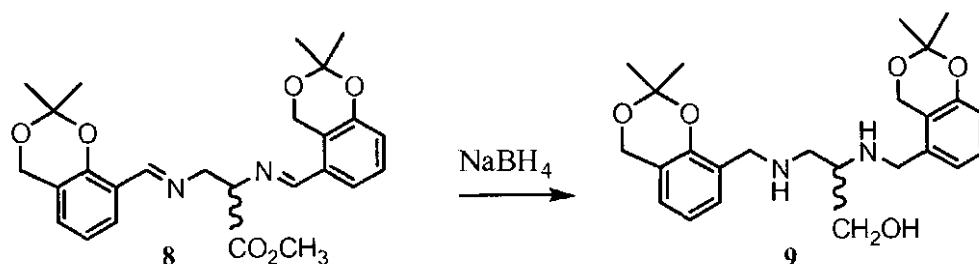
Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (31,7 g, 266,8 mmol) a una suspensión agitada de monohidrocloreto del ácido 2,3-diaminopropiónico (5,0 g, 35,6 mmol) en metanol (75 ml) a lo largo de un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 6 h. Al final del tiempo establecido, la mezcla de reacción se enfrió y los compuestos volátiles se separaron a presión reducida para obtener el compuesto 7 (6,8 g, 100%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (MeOD): δ 4,51 (m, 1H), δ 3,96 (s, 3H), δ 3,53 (m, 2H).

Método 9. Preparación del compuesto 8



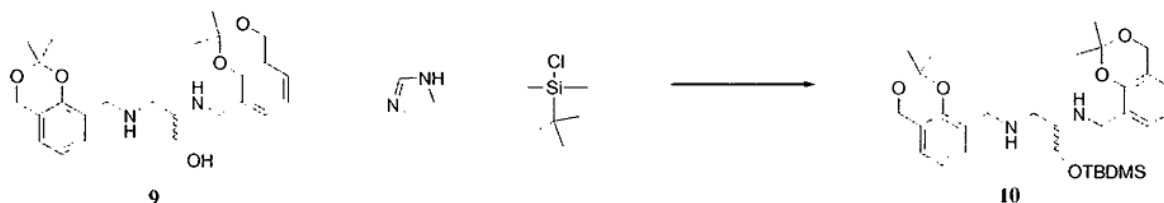
A una suspensión del compuesto diamina 7 (1,00 g, 5,2 mmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente, se añadió trietilamina (3,3 ml, 23,6 mmol) y MgSO₄ (2,5 g, 20,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente y después se añadió una solución del aldehído 6 (2,0 g, 10,6 mmol) en diclorometano anhidro (6 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Después de este tiempo, la reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar la bisamina 8 que se analizó por RMN para confirmar la presencia de los protones de imina deseados a □ 8,71 y 8,69 ppm.

Método 10. Preparación del compuesto 9



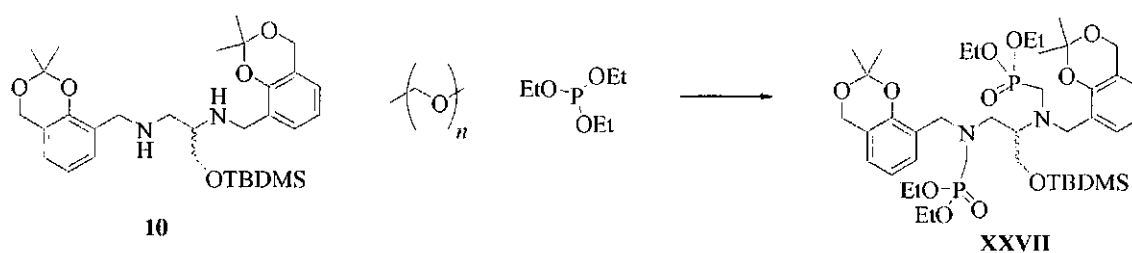
A una solución agitada del compuesto 8 (2,4 g, 5,2 mmol) en diclorometano (21 ml) a 0°C se añadió una solución de borohidruro sódico (1,2 g, 31,9 mmol) en metanol (5,3 ml) con un embudo de adición. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con 25 ml de solución acuosa saturada de carbonato potásico. La capa acuosa y la capa orgánica se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 25 ml), y salmuera (2 x 25 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, el compuesto 9, en forma de un aceite amarillo pálido que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice de fase normal (columna de 40 g) usando el siguiente programa de gradiente a 60 ml/min: diclorometano al 100% que contiene trietilamina al 0,5% durante 3 volúmenes de columna, después subida a MeOH-diclorometano al 5% que contiene cada uno trietilamina al 0,5% durante 20 volúmenes de columna, finalmente mantenimiento de MeOH-diclorometano al 5% que contiene cada uno trietilamina al 0,5% durante 5 volúmenes de columna. El eluyente de la columna se siguió a 285 nm y las fracciones que contenían el material purificado se mezclaron y se concentraron a presión reducida. El compuesto diamina 9 purificado se obtuvo en forma de un aceite incoloro que se secó más con alto vacío y se analizó por LCMS (ESI) 443 [M+H]⁺.

Método 11. Preparación del compuesto 10



A una solución del compuesto diamina 9 (0,95 g, 2,15 mmol) en diclorometano anhidro (21,5 ml) se añadió imidazol (0,6 g, 8,62 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (0,66 g, 4,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y después se inactivó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml). Las capas acuosa y orgánica se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 25 ml), y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto 10 bruto en forma de un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice de fase normal (columna de 40 g) usando el siguiente programa de gradiente a 40 ml/min: diclorometano al 100% que contiene trietilamina al 0,5% durante 2 volúmenes de columna, después subida a MeOH-diclorometano al 10% que contiene cada uno trietilamina al 0,5% durante 20 volúmenes de columna, finalmente mantenimiento de MeOH-diclorometano al 10% que contiene cada uno trietilamina al 0,5% durante 4 volúmenes de columna. El eluyente de la columna se siguió a 285 nm y las fracciones que contenían el material purificado se mezclaron y se concentraron a presión reducida, para dar el éter de *tert*-butildimetilsililo 10 purificado en forma de un aceite incoloro (1,11 g, 2,0 mmol, 93%) que se secó más con alto vacío y después se analizó por LCMS (ESI) 558 (M+H)⁺.

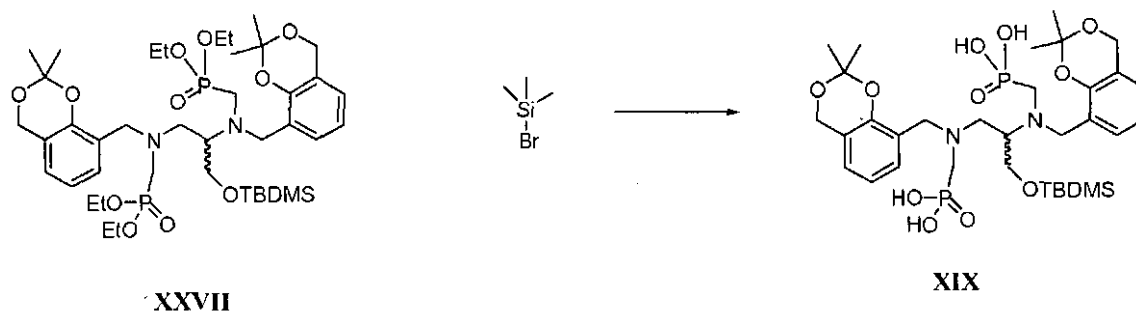
Ejemplo 2. Preparación del compuesto precursor de ligando XXVII



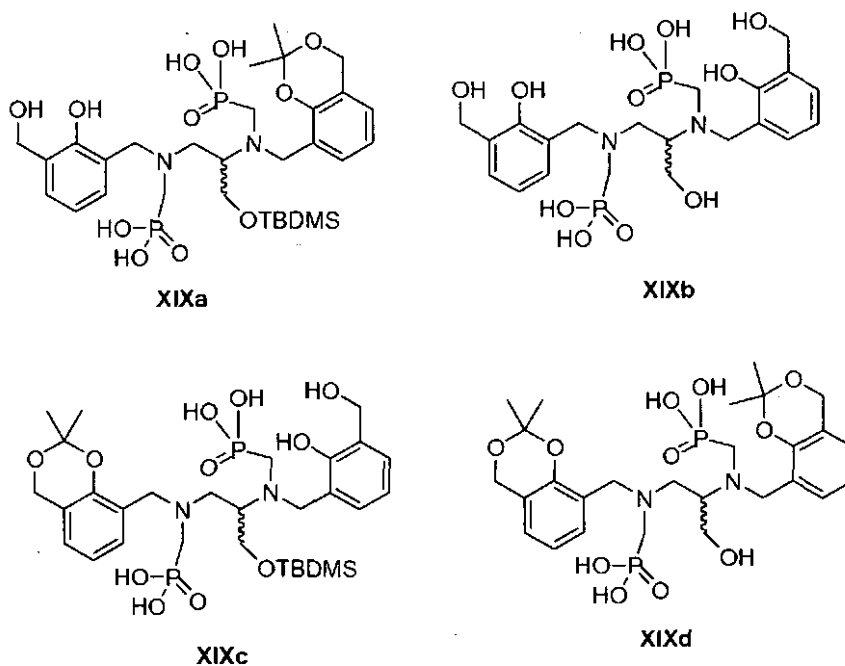
El compuesto diamina 10 (1,11 g, 1,99 mmol) se disolvió en una solución que contenía trietilfosfito (25 ml, 146 mmol) y cloroformo (10 ml). Se añadió paraformaldehído (0,5 g) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó y se

mantuvo a una temperatura de 35°C durante 4 días. Al final del tiempo establecido, la mezcla de reacción se comprobó por LCMS, que indicó que la reacción no se había desarrollado hasta completarse. Se añadió una parte alícuota (1 ml) de la mezcla de reacción a un recipiente de reacción de microondas seguido de la adición de 100 mg de paraformaldehído. La mezcla se sometió a irradiación de microondas durante 10 min a 85°C. Después de la irradiación con microondas, se añadió una porción adicional de paraformaldehído (100 mg) y la mezcla se calentó durante 20 min a una temperatura de 85°C en el microondas. El análisis por LCMS de la mezcla de reacción indicaba la conversión adicional al producto XXVII. El calentamiento de la parte alícuota durante 60 min adicionales a 100°C con irradiación de microondas dio como resultado la conversión completa en el producto. El resto de la mezcla de reacción se dividió en 5 tubos de microondas y cada uno de los tubos se trató con paraformaldehído (500 mg) y se sometió a calentamiento por microondas a una temperatura de 100°C durante 90 min para proporcionar la conversión completa al producto XXVII. Los tubos se mezclaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se coevaporó con tres porciones de etanol y se puso con alto vacío durante la noche. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice de fase normal (columna de 120 g) usando el siguiente programa de gradiente a 80 ml/min: EtOAc-hexanos al 88% que contiene 0,5% de trietilamina durante 20 volúmenes de columna. El eluyente de la columna se siguió a 277 nm y las fracciones que contenían el material purificado se mezclaron y se concentraron a presión reducida. El compuesto XXVII purificado se obtuvo en forma de un aceite incoloro que se secó con alto vacío, y se analizó por LCMS (ESI) 857 [M+H]⁺, 879 [M+Na]⁺.

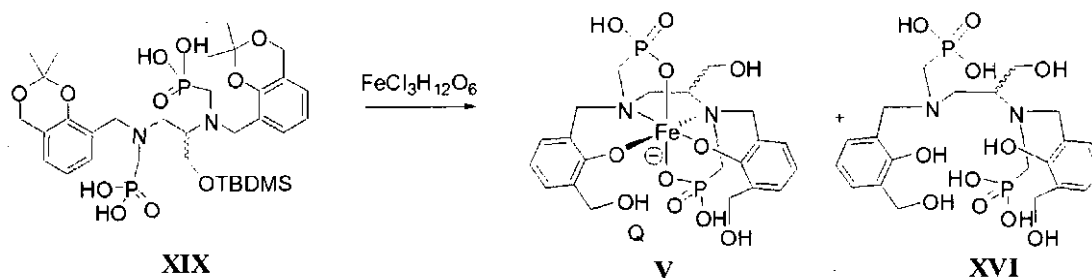
Ejemplo 3. Preparación del compuesto XIX



A una solución agitada del compuesto precursor de ligando XXVII (0,26 g, 0,30 mmol) en diclorometano (3,0 ml) a temperatura ambiente, se añadió bromotrimetilsilano (0,20 ml, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y el avance de la reacción se siguió por LCMS. Después de 18 h, se consideró que la reacción se había completado, siendo el producto principal el ácido bisfosfónico XIX que estaba exento del material de partida bisfosfonato XXVII. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se secó más con alto vacío durante 15 min para proporcionar una espuma incolora que comprendía el ácido bisfosfónico XIX y menores cantidades de los compuestos parcialmente desprotegidos XIXa, XIXb, XIXc y XIXd. Esta mezcla de producto bruto se usó inmediatamente en el protocolo de desprotección mediada por ácido-complejación con hierro del ejemplo 4.

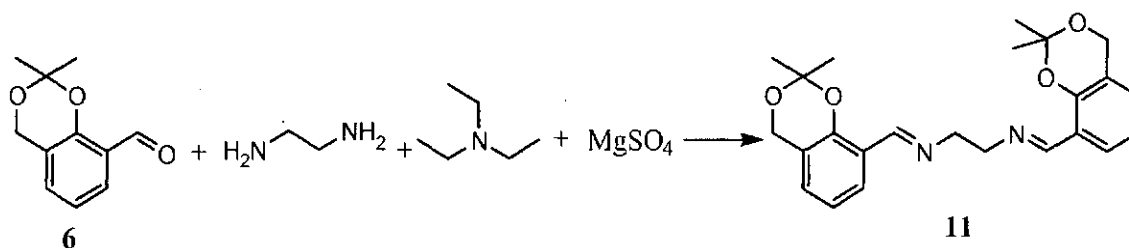


Ejemplo 4. Preparación del compuesto complejo de Fe V



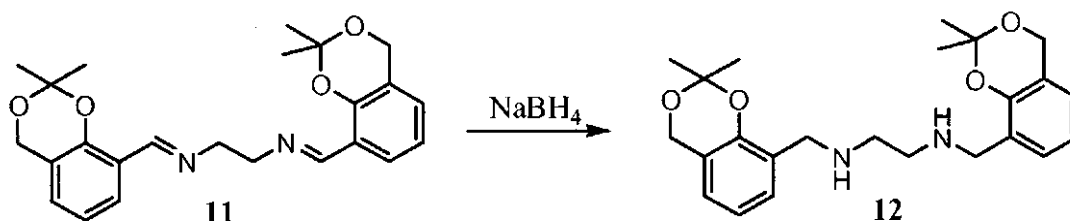
El producto bruto del ejemplo 3 anterior que comprende el ligando XIX se disolvió en dioxano (1 ml) y agua (1 ml) y se añadió FeCl_3 hexahidrato (88 mg, 0,26 mmol) seguido de la adición de HCl 4 M en dioxano (1 ml, 4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y el avance de la reacción se siguió por LCMS. La reacción parecía estar completa después de 2,5 horas. La mezcla de reacción después se inactivó con exceso de solución acuosa saturada de carbonato sódico y se diluyó con diclorometano. La capa acuosa y la capa orgánica se separaron. La capa acuosa (pH ~8) que contenía el producto complejo de hierro V se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml) y después se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se concentró más a presión reducida para separar las trazas de compuestos volátiles. El complejo de hierro V se obtuvo como una solución rojo oscuro (aproximadamente 30 ml) que se filtró a través de un filtro de MWCO 30000 y se analizó por LCMS (ESI) 602 (M-H)⁻ V, $\lambda_{\text{máx}}$ (DI) = 466 nm.

Método 12. Preparación del compuesto 11



A etilendiamina (126 μl , 1,88 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió trietilamina (654 μl , 4,69 mmol) seguido de MgSO_4 (903 mg, 7,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Después se añadió el aldehído 6 (721 mg, 3,75 mmol) en diclorometano (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y después se concentró a presión reducida para proporcionar la bisamina 11 bruta que contenía una pequeña cantidad del aldehído sin reaccionar. La conversión del aldehído en la imina se confirmó por espectroscopía de RMN: RMN ¹H (CD₂Cl₂, 400 MHz) δ 1,54 (s, 12H), 3,94 (s, 4H), 4,87 (s, 4H), 6,92 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8 Hz, 2H), y 8,64 (s, 2H).

Método 13. Preparación del compuesto diamina 12

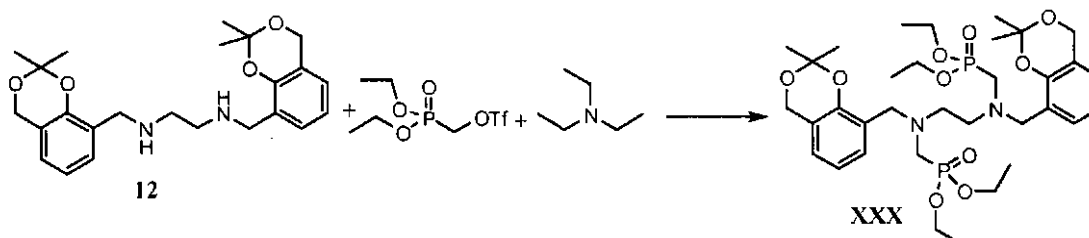


A una solución de la bisamina 11 (700 mg, 1,71 mmol) en diclorometano (6,8 ml) y metanol (1,7 ml) a 0°C se añadió borohidruro sódico en polvo (259 mg, 6,85 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente y después se diluyó con solución acuosa saturada de carbonato sódico. Las capas acuosa y orgánica se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 25 ml) y salmuera (2 x 25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto 12 bruto en forma de un aceite amarillo. El producto 12 bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice de fase normal (columna de 40 g) usando el siguiente programa de gradiente a 40 ml/min: diclorometano al 100% que contiene trietilamina al 0,5% durante 3 volúmenes de columna, después subida a MeOH-diclorometano al 5% que contiene cada uno trietilamina al 0,5% a lo largo de 20 volúmenes de columna, finalmente

mantenimiento de MeOH-diclorometano al 5% que contiene cada uno trietilamina al 0,5% durante 5 volúmenes de columna. El eluyente de la columna se siguió a 285 nm y las fracciones que contenían el material purificado se combinaron, se concentraron a presión reducida y se secaron con alto vacío para dar el compuesto 12 purificado en forma de un aceite incoloro. El compuesto 12 purificado se analizó por espectroscopía de RMN y espectrometría de masas. RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 1,57 (s, 12H), 1,86 (s ancho, 2H), 2,73 (s, 4H), 3,78 (s, 4H), 4,88 (s, 4H), 6,88-6,94 (m, 4H), y 7,19 (m, 2H); $m/z = 414$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Ejemplo 5. Preparación del compuesto precursor de ligando XXX



A una solución del compuesto diamina 12 (486 mg, 1,18 mmol) en THF anhidro (12 ml) a 0°C se añadió trietilamina (658 μl , 4,72 mmol) seguido de la adición gota a gota de trifluorometanosulfonato de (dietoxifosforil)metilo (1,08 g, 3,60 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de carbonato sódico. Las capas acuosa y orgánica se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 25 ml) y salmuera (2 x 25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite amarillo pálido que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice de fase normal (columna de 40 g) usando el siguiente programa de gradiente a 40 ml/min: subida desde hexanos que contiene 0,5% de trietilamina a acetato de etilo-hexanos al 75% que contiene cada uno 0,5% de trietilamina a lo largo de 2 volúmenes de columna, después subida a acetato de etilo-hexanos al 95% que contiene cada uno 0,5% de trietilamina a lo largo de 13 volúmenes de columna, finalmente mantenimiento de acetato de etilo-hexanos al 95% que contiene cada uno 0,5% de trietilamina durante 10 volúmenes de columna. El eluyente de la columna se siguió a 285 nm y las fracciones que contenían el material purificado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto purificado XXX en forma de un aceite incoloro después de secado con alto vacío. La estructura del compuesto XXX se confirmó por espectroscopía de RMN y LCMS. RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 1,29 (t, $J = 8$ Hz, 12H), 1,53 (s, 12H), 2,87 (s, 4H), 2,94 (d, $J = 8$ Hz, 4H), 3,75 (s, 4H), 4,03-4,12 (m, 8H), 4,85 (s, 4H), 6,86-6,91 (m, 4H), y 7,30 (d, $J = 8$ Hz, 2H); LCMS $m/z = 714$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 736 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

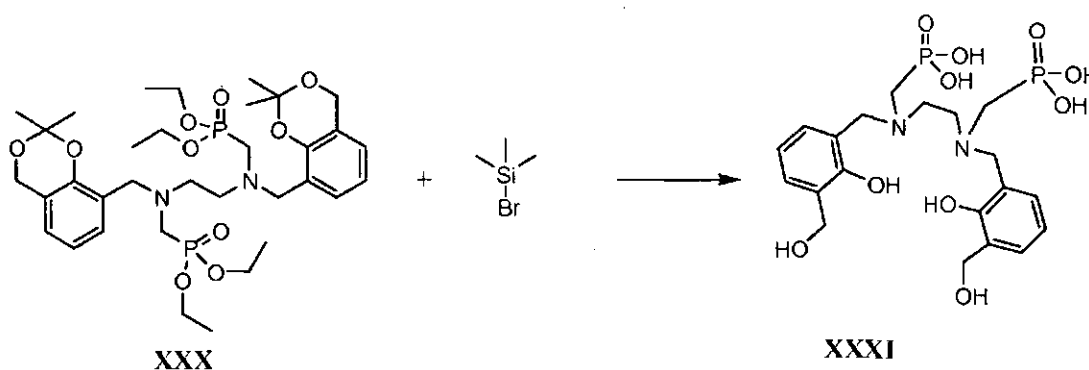
10

15

20

25

Ejemplo 6. Preparación del compuesto XXXI

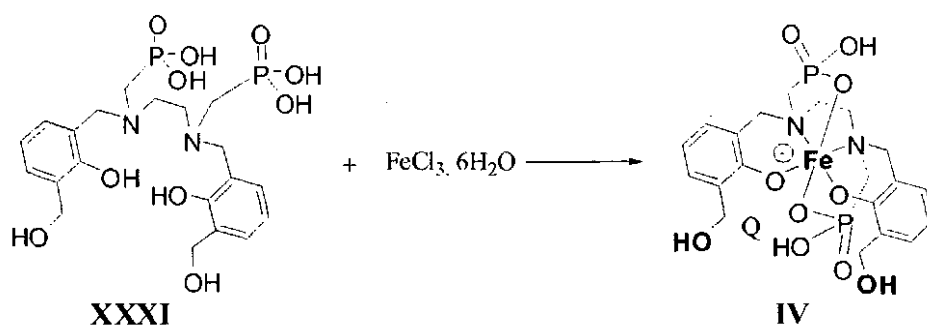


A una solución agitada del compuesto XXX (157 mg, 0,22 mmol) en diclorometano anhidro (7,0 ml) y acetonitrilo anhidro (7,0 ml) se añadió bromotrimetilsilano (0,40 ml, 3,09 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 30 horas. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se agitó durante la noche en una mezcla de acetona:agua (4:1 v/v) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se sometió a centrifugación y el precipitado se lavó con agua y acetona para dar el ligando XXXI en forma de un sólido incoloro que se usó inmediatamente en el siguiente ejemplo 7.

30

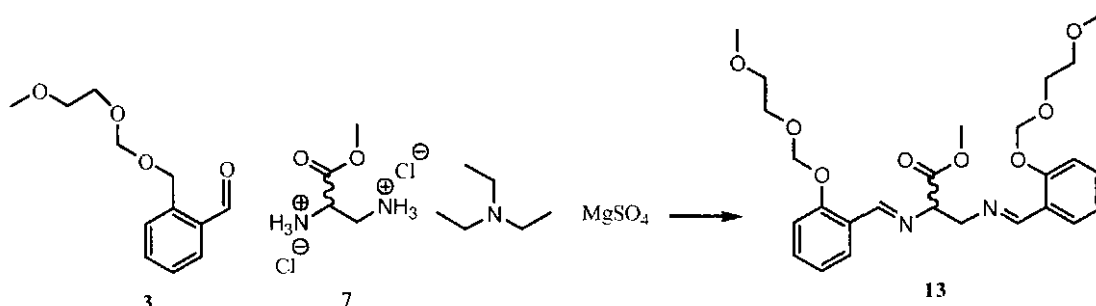
35

Ejemplo 7. Preparación del compuesto IV



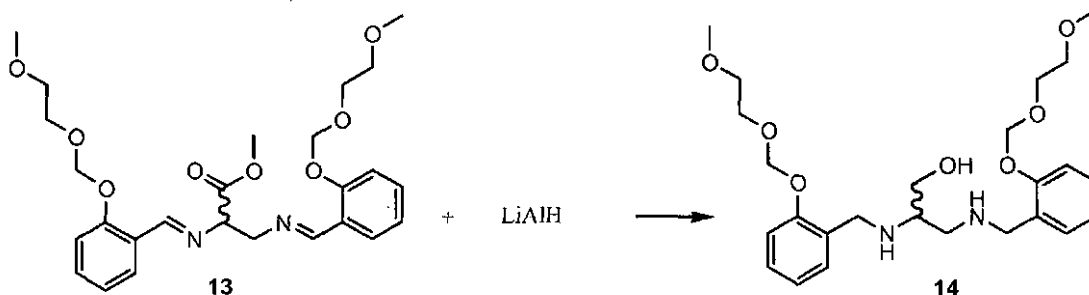
5 El ligando XXXI preparado en el ejemplo 6 anterior se suspendió en 3 ml de agua y se añadió una solución de FeCl₃ hexahidrato (76 mg, 0,29 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50°C y el avance de la reacción se siguió por LCMS. Tras completarse la reacción, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 5 por la adición de *N*-metil-D-glucamina. El complejo de hierro IV se obtuvo como un precipitado que se recogió por centrifugación, se lavó dos veces con agua, y después se volvió a suspender en agua. Se añadió después *N*-metil-D-glucamina adicional para ajustar el pH a 9. La solución roja resultante se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,1 μm y se analizó por LCMS para confirmar la presencia del complejo de hierro IV, $m/z = 572 [M]^+$, $\lambda_{\text{máx}} (\text{DI}) = 465 \text{ nm}$.

Método 14. Preparación del compuesto imina 13



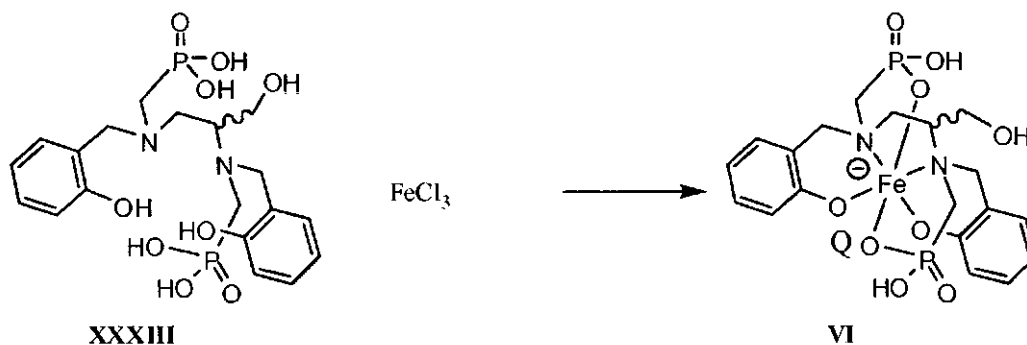
10 A una suspensión de MgSO₄ (2,38 g, 19,8 mmol) en diclorometano (17 ml) se añadió trietilamina (3,1 ml, 22,3 mmol). Después se añadió el compuesto diamina 7 (945 mg, 5,0 mmol) en forma de un polvo. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, seguido de la adición del compuesto aldehído 3 (2,08 g, 9,9 mmol) en diclorometano (3 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche. Puesto que el producto de imina es muy sensible a la hidrólisis, para excluir el agua se evitaron las etapas de tratamiento y cromatográfica. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró para separar los materiales sólidos. El filtrado se concentró a presión reducida hasta un material sólido, que se trituró con éter dietílico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 13 en forma de un aceite amarillo, que se secó a vacío durante la noche. RMN ¹H (CD₂Cl₂, 400 MHz) δ 3,33 (s, 6 H), 3,50 (t, J = 4 Hz, 4H), 3,56 (m, 1 H), 3,75 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 5,26 (s, 4H), 7,03 (m, 2H), 7,16 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,94 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 8 Hz, 2H), y 8,71 (d, J = 8 Hz, 2H).

Método 15. Preparación del compuesto 14



25 Se añadió hidruro de litio y aluminio (760 mg, 19,8 mmol) en forma de un polvo a una solución del compuesto 13 en tetrahidrofurano (50 ml) a 0°C en condiciones de agitación. La agitación se continuó mientras se calentaba lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche seguido de la adición gota a gota de agua a 0°C para inactivar la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, el sólido resultante se

Ejemplo 10. Preparación del compuesto VI

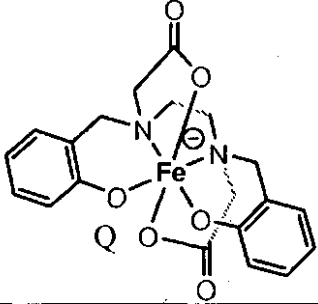


Una solución de FeCl₃ (85 mg, 0,53 mmol) se añadió a una suspensión del compuesto XXXIII en 4 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó hasta que se formó una solución de color rosado. El pH de la solución se ajustó a 5 por adición de *N*-metil-D-glucamina (400 mg, 1,55 mmol). El precipitado púrpura resultante se recogió por centrifugación, se lavó con agua (3 ml), y se suspendió en 5 ml de agua. Después de esto, se añadió *N*-metil-D-glucamina (250 mg, 1,30 mmol) para ajustar el pH de la solución a 9 y dar el compuesto VI en forma de una solución rojo transparente. UV-Vis [DI] $\lambda_{\text{máx}} = 461 \text{ nm}$, $m/z = 542 \text{ [M]}^+$.

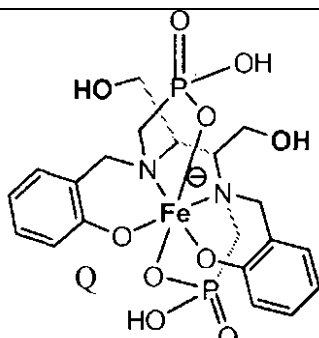
Determinaciones de relaxividad

Se preparó una solución madre que tenía una concentración 1 mM del agente de potenciación del contraste en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y la concentración de hierro se verificó por análisis elemental. Se prepararon muestras separadas 0,75 mM, 0,50 mM y 0,25 mM a partir de la solución madre por dilución en PBS y se registraron los tiempos de relajación T_1 y T_2 por triplicado para cada muestra en un instrumento Minispec mq60 de Bruker (60 MHz, 40°C). Las relaxividades (r_1 y r_2) se obtuvieron como el gradiente de $1/T_x$ ($x=1, 2$) representado gráficamente frente a la concentración de quelato de hierro después de análisis de regresión lineal por mínimos cuadrados. Datos para los agentes de potenciación del contraste que tienen las estructuras Iv, V, VI y VII, y muestras de control no hidroxiladas (EjC. 1, EjC. 2 y EjC. 3). Los datos se reúnen en la siguiente tabla 8 e ilustran el efecto sorprendente de la fosforilación e hidroxilación en las relaxividades presentadas por los agentes de potenciación del contraste proporcionados por la presente invención con respecto a las muestras de control (EjC. 1 - EjC. 3).

Tabla 8. Relaxividades y afinidades de unión a proteínas y huesos de los agentes de potenciación del contraste representativos

| | Estructura del quelato | r_1 (mM ⁻¹ .s ⁻¹) 1,4T, PBS | r_2 (mM ⁻¹ .s ⁻¹) 1,4T, PBS | Unión a proteína 1 h | Unión a hueso 24 h |
|---------------------|---|---|---|-------------------------|-----------------------|
| Control (EjC. 1) |  | 0,5 | 0,5 | 33 | NM* |

| | Estructura del quelato | r_1 ($\text{mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) 1,4T, PBS | r_2 ($\text{mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) 1,4T, PBS | Unión a proteína 1 h | Unión a hueso 24 h |
|---------------------|------------------------|---|---|-------------------------|-----------------------|
| Control (EjC. 2) | | 1,3 | 1,5† (1,6) | 49 | 38 |
| Control (EjC. 3) | | 0,9 | 1,0 | 0 | 16 |
| IV | | 0,9 | 1,2 | 20 | 5 |
| V | | 1,5† (1,8) | 1,7† (1,9) | 20 | 12 |
| VI | | 0,9 | 1,3 | 44 | 40 |

| | Estructura del quelato | r_1 ($\text{mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) 1,4T, PBS | r_2 ($\text{mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) 1,4T, PBS | Unión a proteína 1 h | Unión a hueso 24 h |
|-----|---|---|---|-------------------------|-----------------------|
| VII |  | 1,2 | 1,4 | 43 | 18 |

*NM = no medido, †Valor revisado proporcionado aquí con respecto al valor original descrito en la solicitud de EE.UU. relacionada n° de serie 12/751286 como resultado de mediciones adicionales, (valor original).

Ensayo de oxidación del ácido ascórbico

Se registró el espectro de UV-Vis de una solución de ácido ascórbico ($67 \mu\text{M}$, $12 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) (3 ml). Se observó la intensidad de la absorbancia a $\lambda_{\text{máx}} = 265 \text{ nm}$. Se añadió una parte alícuota (30 μl) del quelato de hierro del ácido etilendiaminotetraacético (FeEDTA) en PBS (2 mM, $0,7 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$) para proporcionar una cantidad catalítica de FeEDTA (20 μM , 30% en moles) con respecto al ácido ascórbico. Se registró la intensidad de la absorbancia ($\lambda_{\text{máx}} = 265 \text{ nm}$) en intervalos de 1 min durante un periodo de 45 min y los datos se normalizaron respecto a la absorbancia en t_0 . Después se repitió el experimento de forma idéntica usando el complejo de quelato de hierro FeHBEDP(OH)₃ (20 μM , 30% en moles). Se observa en la figura 1 que el complejo de Fe de coordinación insaturada (FeEDTA) consume el ácido ascórbico completamente mientras que el complejo de Fe de coordinación saturada (FeHBEDP(OH)₃) presenta un consumo despreciable de ácido ascórbico en condiciones idénticas. Esto sugiere que los complejos de hierro de la presente invención son redox estables y no sería probable que in vivo generaran especies de oxígeno reactivas por reacción química de Fenton, proporcionando así un nivel adicional de certeza con respecto a la seguridad del agente en sujetos humanos.

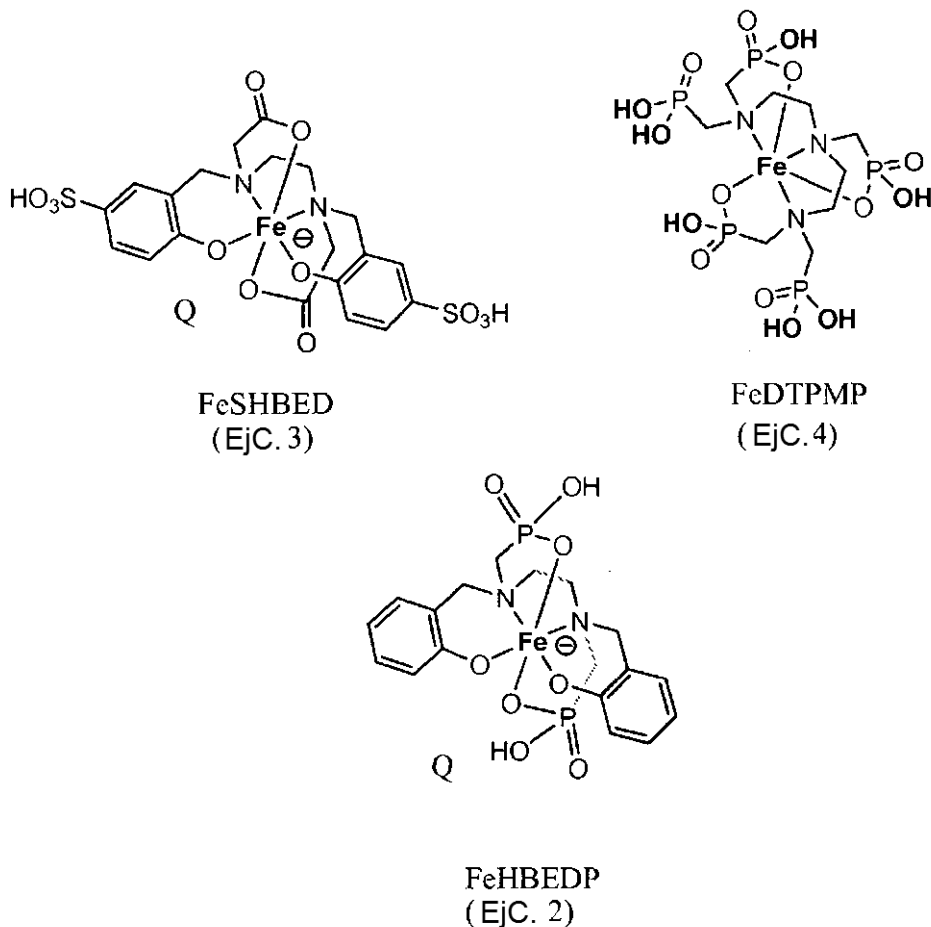
Ensayo de unión a proteínas

Se preparó una solución madre 5 mM de FeHBEDP(OH)₃ (el quelato de hierro que tiene la estructura V) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se registró el espectro de UV-Vis. Se registraron la longitud de onda e intensidad de la absorbancia máxima ($\lambda_{\text{máx}}$) en la región visible. Se añadió una parte alícuota de la solución madre de FeHBEDP(OH)₃ (500 μl) a una solución de PBS (2 ml) que contenía albúmina de suero bovino (BSA) (8% en peso). Se preparó una muestra de control diluyendo una segunda parte alícuota (500 μl) de solución madre de FeHBEDP(OH)₃ con PBS (2 ml). Las muestras se mezclaron brevemente con vórtice y después se dejaron depositar durante 1 h. En el tiempo establecido, las soluciones rojo pálido resultantes se transfirieron a filtros Amicon Ultra (4 ml, MWCO = 30 kDa). Las soluciones se centrifugaron (3000 rcf, 15 min) y el permeado se recogió directamente para la medición por UV-Vis. Se registró la longitud de onda e intensidad de la $\lambda_{\text{máx}}$ en la región visible para la solución. La cantidad relativa de FeHBEDP(OH)₃ libre y unido a proteína se calculó a partir de la relación de intensidades de $\lambda_{\text{máx}}$ de las muestras de ensayo respecto al control. A partir de la figura 2 se puede observar que el complejo de Fe polihidroxilado (FeHBEDP(OH)₃) tiene una unión a proteínas significativamente menor que el complejo de Fe no hidroxilado relacionado (FeHBEDP) (EjC. 2). Como se muestra en la tabla 8, los complejos de Fe que tienen las estructuras VI y VII tienen afinidades de unión a proteínas ligeramente menores que el complejo de Fe no hidroxilado relacionado (FeHBEDP) (EjC. 2), mientras que tienen afinidades de unión a proteínas mayores que los complejos de Fe polihidroxilados que tienen las estructuras IV y V. El comportamiento de unión a proteínas parece que depende del grado y posición de la hidroxilación. Parece que la hidroxilación de los átomos de carbono aromáticos tiene un impacto importante en la afinidad del agente por la proteína.

Ensayo de unión a hidroxiapatito (hueso)

Se preparó una solución madre 2 mM del compuesto de hierro de estructura V (FeHBEDP(OH)₃) en agua desionizada y se registró el espectro de UV-Vis. Se apuntó la longitud de onda e intensidad de la absorbancia máxima ($\lambda_{\text{máx}}$) en la región visible. Se lavó el hidroxiapatito de tipo 1 (HA, obtenido de Sigma Aldrich) con agua desionizada y el sólido se aisló por centrifugación a 3000 rcf, durante 15 min, seguido de decantación de la solución acuosa. El resto de la suspensión se dejó secar y una parte del sólido blanco resultante (250 mg) se combinó con la solución de FeHBEDP(OH)₃ 2 mM (2 ml) en un tubo Eppendorf. Se preparó una solución de control de una solución madre que contenía el quelato de hierro que tiene la estructura V (FeHBEDP(OH)₃) (2 ml, 2 mM) en un segundo tubo Eppendorf. Se diluyeron partes alícuotas (200 μl) de las soluciones de ensayo y control con agua desionizada (1,8 ml) después de un periodo de 1 h y 24 h. Se registraron los espectros de UV-Vis, y se observaron la longitud de

onda y la intensidad de la $\lambda_{\text{máx}}$ en la región visible. Después se calculó la relación de intensidades de la $\lambda_{\text{máx}}$ de las muestras de ensayo a control que no tienen hidroxiapatito, para calcular las cantidades relativas de $\text{FeHBEDP}(\text{OH})_3$ libre y unido en cada punto de medición. Se evaluaron los siguientes quelatos: FeHBEDP (EjC. 3, un control que no contiene grupos fosfonato), FeDTPMP (EjC. 4, un control que lleva múltiples fosfonatos), FeHBEDP (EjC. 2); y los quelatos de Fe que contiene polifosfonato de la invención que tienen las estructuras IV, V, VI y VII. Se observó que los quelatos de Fe que contenía polifosfonato proporcionados por la presente invención en general demostraban una afinidad de unión más débil al HA (que se toma como una medida de la afinidad de unión al hueso) respecto a las muestras de control (véase la tabla 8 y figura 3). Inexplicablemente, el quelato de hierro que tiene la estructura VI presentaba una afinidad de unión al hueso relativamente alta. Hay que destacar que los datos para los quelatos IV-VII sugieren que un número mayor de grupos hidroxilo reduce la afinidad de unión al hueso total con respecto a un control no hidroxilado (p. ej., EjC. 2).

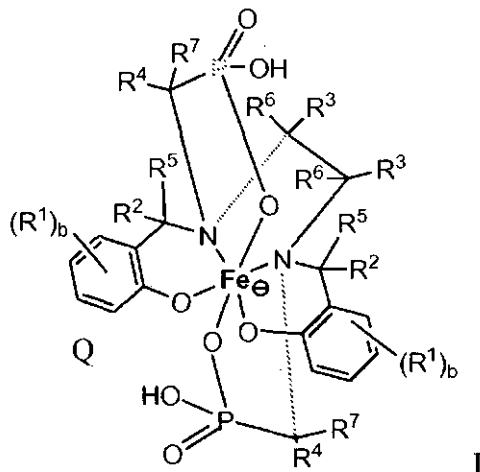


Los ejemplos anteriores son ilustrativos, sirven para ilustrar algunas de las características de la invención. Se pretende que las reivindicaciones adjuntas reivindiquen la invención de forma tan amplia como ha sido concebida y los ejemplos presentados en la presente memoria son ilustrativos de realizaciones seleccionadas de una variedad de todas las posibles realizaciones. Como se usa en las reivindicaciones, la palabra "comprende" y sus variantes gramaticales también abarcan e incluyen frases de extensión variable y diferente tales como, por ejemplo, pero no limitado a "consiste esencialmente en" y "consiste en". Cuando es necesario se han proporcionado intervalos; esos intervalos son inclusivos de todos los subintervalos dentro de estos.

20

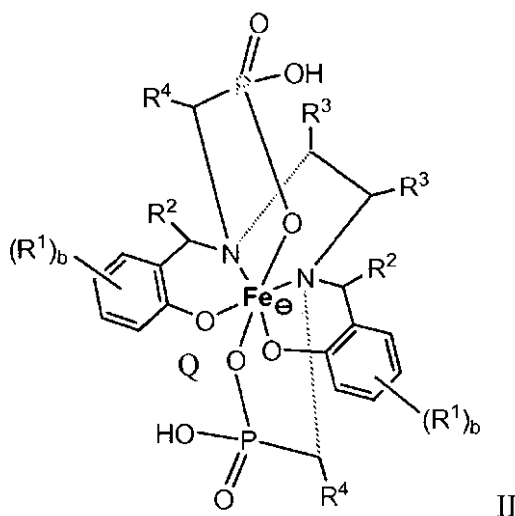
REIVINDICACIONES

1. Un agente de potenciación del contraste que comprende un quelato de hierro que tiene la estructura I y sus sales



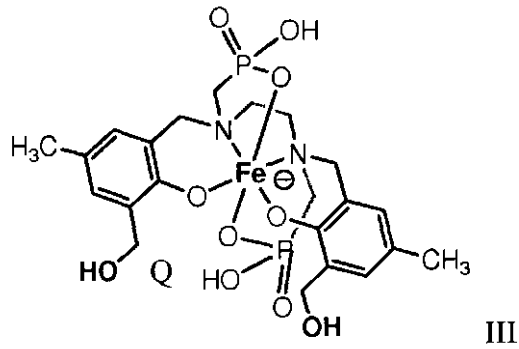
5 en donde R^1 es independientemente en cada caso un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 , o un grupo alquilo C_1-C_3 , y b es 0-4; R^2-R^7 son independientemente en cada caso hidrógeno, un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 o un grupo alquilo C_1-C_3 , con la condición de que al menos uno de R^1-R^7 es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 ; y en donde Q es uno o más contraiones que equilibran la carga.

2. Un agente de potenciación del contraste que tiene la estructura II y sus sales

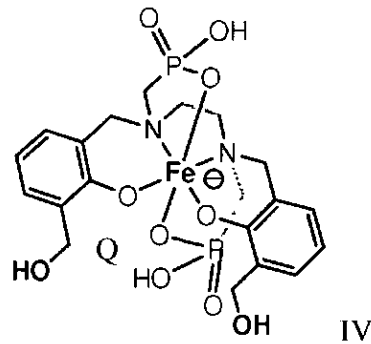


10 en donde R^1 es independientemente en cada caso un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 , o un grupo alquilo C_1-C_3 , y b es 0-4; R^2-R^4 son hidrógeno, un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 o un grupo alquilo C_1-C_3 , con la condición de que al menos uno de R^1-R^4 es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 ; y en donde Q es uno o más contraiones que equilibran la carga.

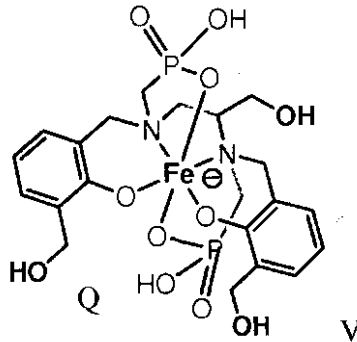
15 3. El agente de potenciación del contraste según la reivindicación 2, que tiene la estructura III o una de sus sales, IV o una de sus sales, o V o una de sus sales:



en donde Q es uno o más contraiones que equilibran la carga;



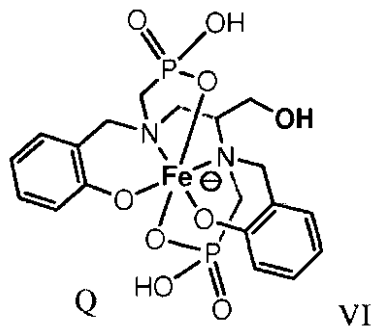
en donde Q es uno o más contraiones que equilibran la carga;



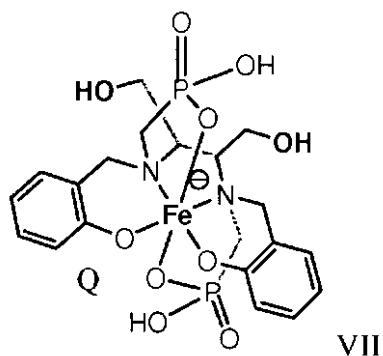
5

en donde Q es uno o más contraiones que equilibran la carga.

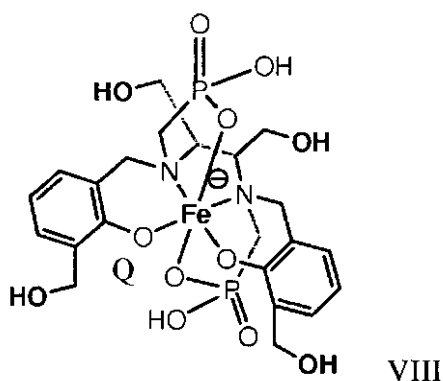
4. El agente de potenciación del contraste según la reivindicación 2, que tiene la estructura VI o una de sus sales, VII o una de sus sales, u VIII o una de sus sales:



10 en donde Q es uno o más contraiones que equilibran la carga;

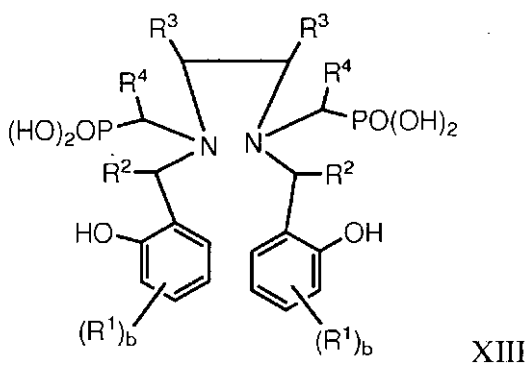


en donde Q es uno o más contraiones que equilibran la carga;



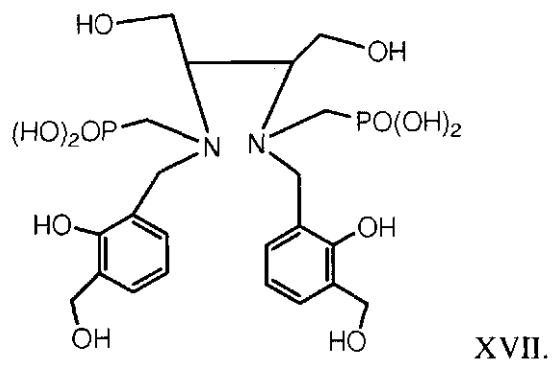
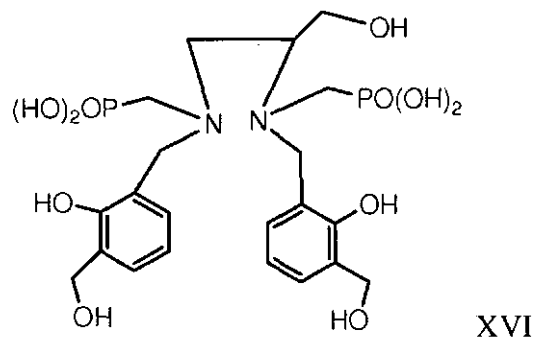
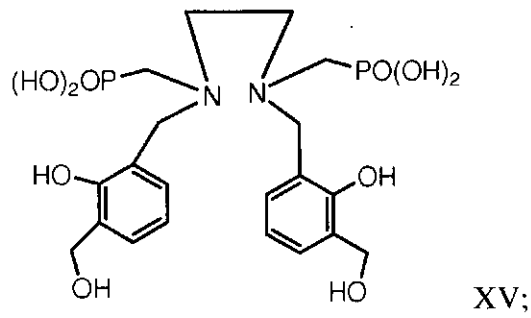
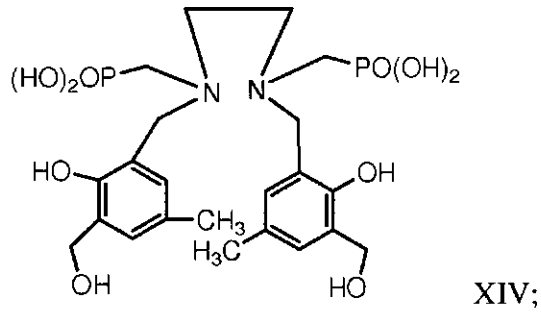
en donde Q es uno o más contraiones que equilibran la carga.

5. El agente de potenciación del contraste según cualquier reivindicación precedente que es un racemato, un solo enantiómero, una composición enantioméricamente enriquecida, o una mezcla de diastereoisómeros.
6. Un ligando quelante de metal que tiene la estructura idealizada XIII y sus sales



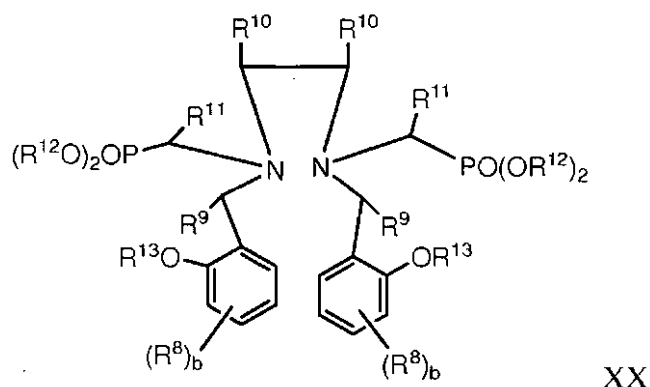
- 10 en donde R^1 es independientemente en cada caso un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 , o un grupo alquilo C_1-C_3 , y b es 0-4; R^2-R^4 son hidrógeno, un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 o un grupo alquilo C_1-C_3 , con la condición de que al menos uno de R^1-R^4 es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 .

7. El ligando quelante de metal según la reivindicación 6, que tiene la estructura idealizada XIV o una de sus sales, XV o una de sus sales, XVI o una de sus sales, o XVII o una de sus sales;



8. Una formulación médica que comprende un agente de potenciación del contraste como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

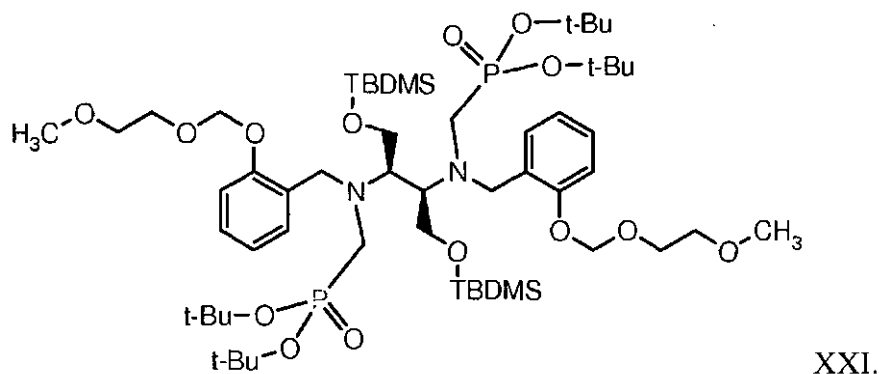
5 9. Un precursor de ligando protegido que tiene la estructura XX



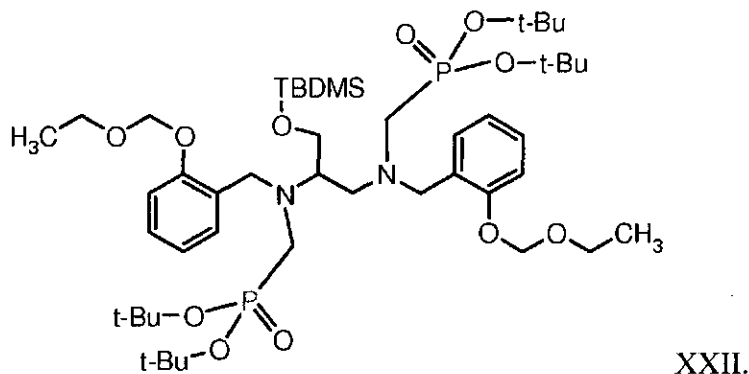
5 en donde R^8 es independientemente en cada caso un grupo hidroxiprotectado, un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 protegido, o un grupo alquilo C_1-C_3 , y b es 0-4; R^9-R^{11} son independientemente en cada caso hidrógeno, un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 protegido, o un grupo alquilo C_1-C_3 , con la condición de que al menos uno de R^8-R^{11} es un grupo hidroxiprotectado o un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 protegido; y R^{12} y R^{13} son independientemente en cada caso un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en radicales alifáticos C_1-C_{30} , radicales cicloalifáticos C_3-C_{30} y radicales aromáticos C_2-C_{30} .

10. El precursor de ligando protegido según la reivindicación 9, en donde R^{12} es independientemente en cada caso un grupo etilo, un grupo tricloroetilo, un grupo beta-cianoetilo, un grupo trimetilsililetilo o un grupo butilo terciario.

10 11. El precursor de ligando protegido según la reivindicación 9, que tiene la estructura XXI



12. El precursor de ligando protegido según la reivindicación 9, que tiene la estructura XXII



15 13. El precursor de ligando protegido según la reivindicación 9, que es un racemato, un enantiómero individual, una composición enantioméricamente enriquecida, o una mezcla de diastereoisómeros.

14. Un método de imagenología del cuerpo humano o animal por imagenología de resonancia magnética, en donde a dicho ser humano o animal se le ha administrado previamente un agente de contraste como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

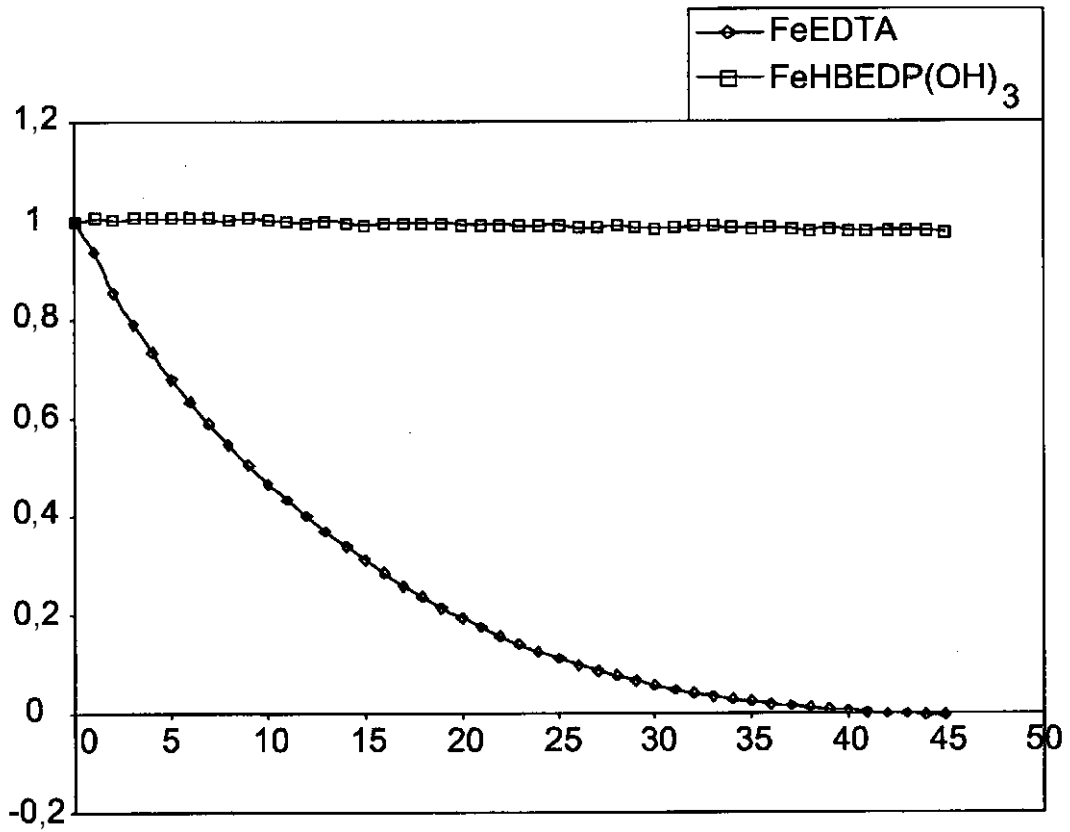


FIG. 1

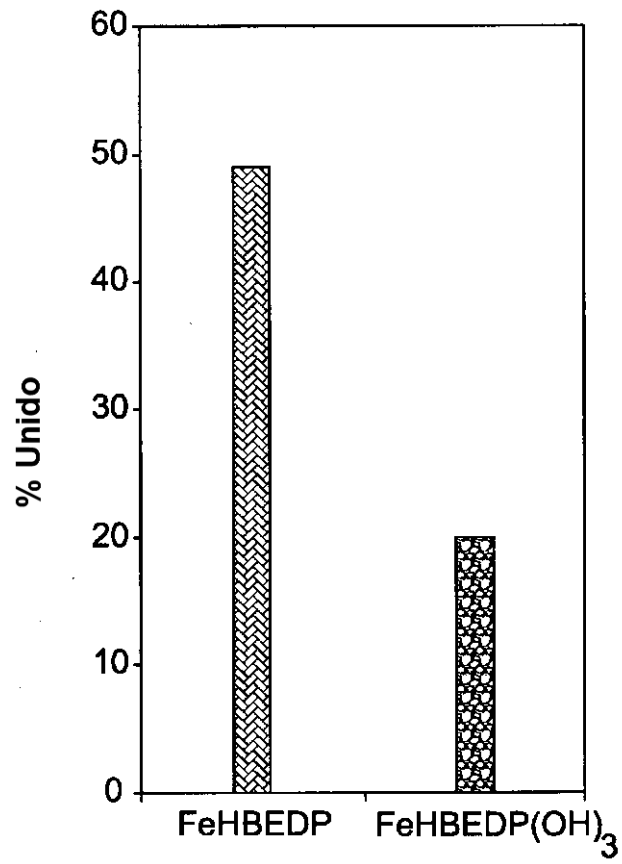


FIG. 2

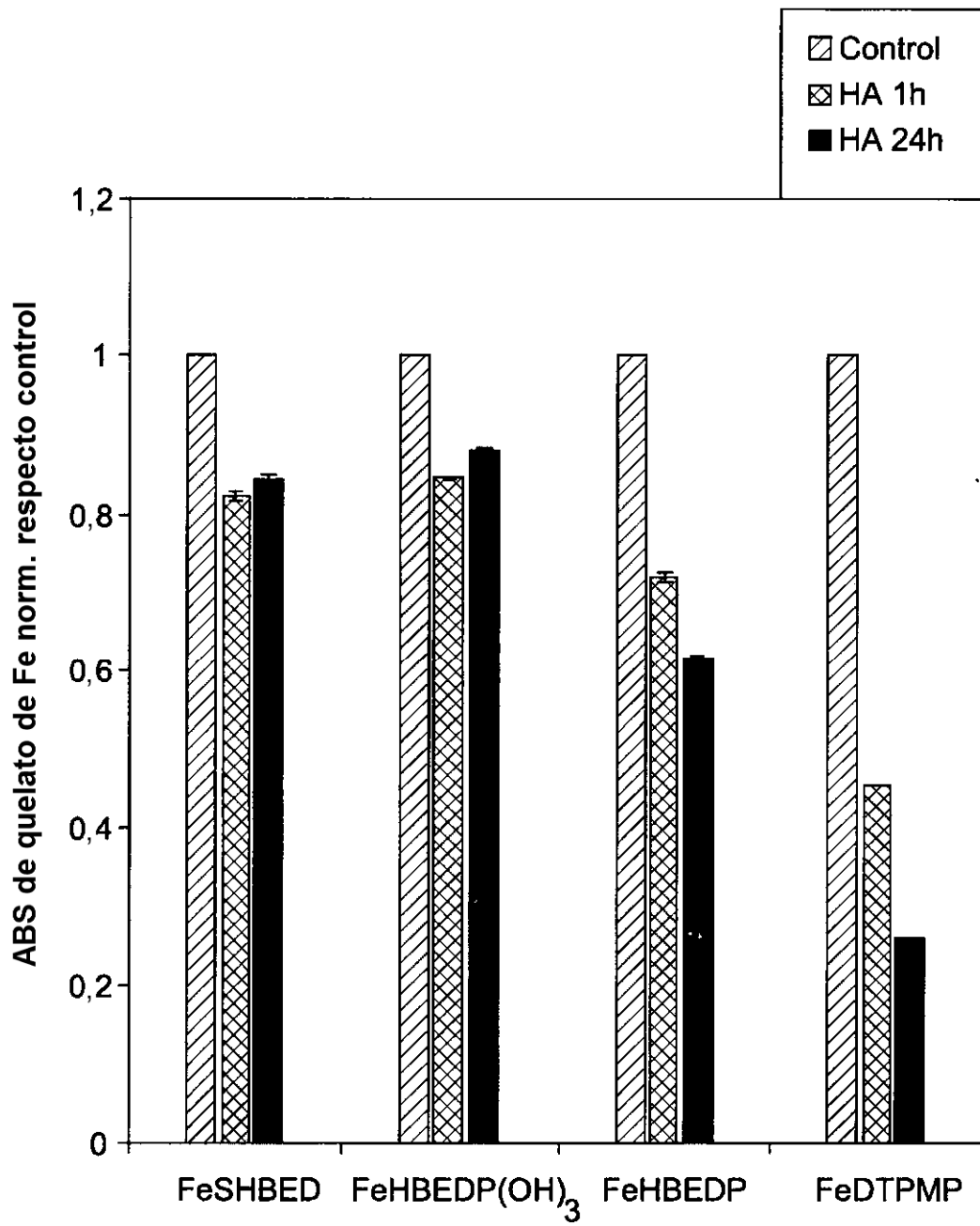


FIG. 3