

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 647**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4155** (2006.01)

**C07D 403/06** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 403/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2007 E 07856248 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015 EP 2099452**

54 Título: **Complejos de tricarbonilo con quelantes tridentados para la obtención de imágenes del miocardio**

30 Prioridad:

**24.11.2006 GB 0623482**

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

**07.10.2015**

73 Titular/es:

**MALLINCKRODT LLC (100.0%)  
675 MCDONNELL BOULEVARD  
HAZELWOOD, MO 63042, US**

72 Inventor/es:

**SANTOS, ISABEL DA GRAÇA REGO DOS y  
PAULO, ANTONIO MANUEL ROCHA**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 547 647 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

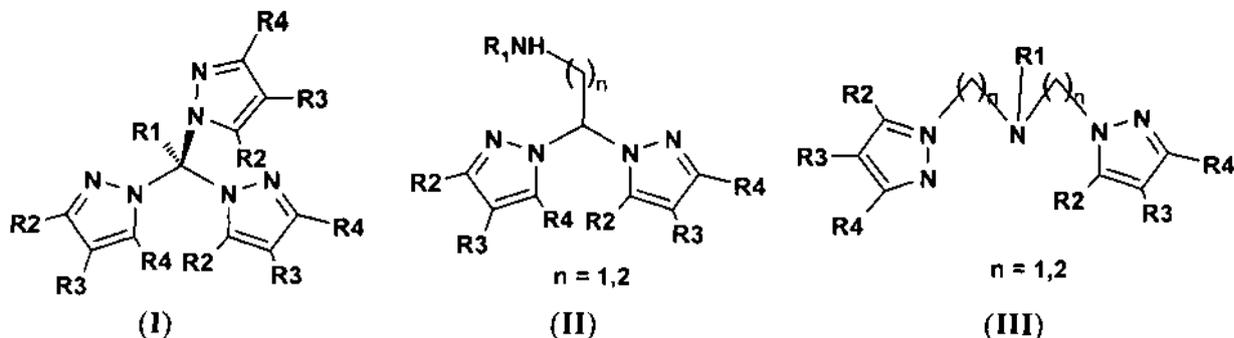
Complejos de tricarbonilo con quelantes tridentados para la obtención de imágenes del miocardio

- 5 La presente invención se refiere al campo de los radiofármacos para el diagnóstico por imagen, particularmente del miocardio, y proporciona complejos organometálicos catiónicos y lipófilos de radioisótopos de Tc y de Re, y preferentemente complejos organometálicos de  $^{99m}\text{Tc}$  (I), que muestran una notable acumulación en el corazón. Estos complejos contienen un núcleo de  $\text{fac-}[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3]^+$  y están anclados en nuevos quelantes tridentados que contienen pirazolilo que tienen al menos un grupo éter, que también está en el ámbito de la invención. Dado que  
10 estos complejos se acumulan en el miocardio, son muy adecuados para la obtención de imágenes cardiovasculares.

- En el campo de la cardiología, las sondas radioactivas pueden proporcionar información sobre la fisiología y la fisiopatología de la función cardíaca, por ejemplo, de la perfusión miocárdica, el metabolismo o la innervación. Dos radiofármacos de  $^{99m}\text{Tc}$ , Sestamibi y Tetrafosmin, están disponibles en el mercado y aprobados para estudios de perfusión miocárdica. Estos radiofármacos, que consisten respectivamente en complejos catiónicos lipófilos de Tc (I) y de Tc (V), adolecen de unas bajas proporciones de captación en corazón / hígado y en corazón / pulmón, y por lo tanto no son totalmente satisfactorios para los estudios de perfusión miocárdica. Por lo tanto, hemos buscado complejos alternativos y con mejor resultado de  $^{99m}\text{Tc}$  para la obtención de imágenes del miocardio, aprovechando la recientemente introducida metodología denominada de marcaje organometálico. Esta metodología se basa en  
15 complejos que contienen el núcleo de  $\text{fac-}[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3]^+$  y está suponiendo una importancia creciente en el desarrollo de fármacos radioactivos de  $^{99m}\text{Tc}$  para aplicaciones médicas diagnósticas.

- Ahora hemos averiguado que la combinación de este núcleo organometálico con unos ligandos (apropiados en términos de carga, denticidad o topología) proporciona complejos catiónicos y lipófilos de  $^{99m}\text{Tc}$  con las propiedades biológicas requeridas para la obtención de imágenes del miocardio.  
25

Se describen quelantes tridentados de tipo tris(pirazolil) metano ( $\text{R}_1\text{C}(\text{pz}^*)_3$ ) y bis(pirazolil) amina ( $(\text{pz}^*)_2\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{NHR}_1$  o  $(\text{pz}^*)(\text{CH}_2)_n\text{NR}_1(\text{CH}_2)_n(\text{pz}^*)$ ) de las fórmulas (I), (II) y (III) respectivamente:



- en las que cada uno de  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  es independientemente hidrógeno; un alquilo  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_9$  lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo carbocíclico saturado o insaturado; un grupo heterocíclico o heteroalifático saturado o insaturado o con uno o más átomos seleccionados de entre O, N y S, en los que dichos carbocíclicos, heterocíclicos y heteroalifáticos están opcionalmente sustituidos con uno más alquilo  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_9$  lineales o ramificados, saturados o insaturados; un grupo éter  $-\text{R}^X-\text{O}-\text{R}^Y$  o  $[(\text{CH}_2)_x\text{O}]_y(\text{CH}_2)_z$  ( $x = 2 - 3$ ,  $y = 3 - 8$ ,  $z = 2 - 5$ ), en el que  $\text{R}^X$  y  $\text{R}^Y$  son independientemente un alquilo  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_9$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, o carbocíclicos saturados o insaturados, cualquiera de los grupos alquilo y/o carbocíclico pueden estar sustituidos o sin sustituir, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  sea un grupo éter lineal o macrocíclico del tipo  $-\text{R}^X-\text{O}-\text{R}^Y$  o  $[(\text{CH}_2)_x\text{O}]_y(\text{CH}_2)_z$  ( $x = 2 - 3$ ,  $y = 3 - 8$ ,  $z = 2 - 5$ ), respectivamente, con la condición adicional de que cuando el quelante tridentado es del tipo de la fórmula (1), cuando  $\text{R}_1$  es  $-\text{R}^X-\text{O}-\text{R}^Y$  en la que  $\text{R}^Y$  está sustituido, y  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  son cada uno H,  $\text{R}^Y$  no está sustituido apicalmente por una fracción adicional de tris(pirazolil) metano; y cuando  $\text{R}_1$  es  $-\text{R}^X-\text{O}-\text{R}^Y$  y  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  son cada uno H, R, no puede ser  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-(p\text{-}^t\text{Bu}-\text{C}_6\text{H}_4)$ .  
40

- 45 Preferentemente, los grupos alquilo son cada uno independientemente metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo o n-nonilo.

- Más preferentemente, en cada caso, los grupos alquilo son grupos alquilo  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_3$ , es decir, metilo, etilo, n-propilo, e i-propilo.  
50

- Si los grupos alquilo y/o arilo están sustituidos, pueden estar sustituidos por uno o más grupos seleccionados de entre los grupos alquilo, arilo, alquarilo, aralquilo, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alcoxi o ácido carboxílico.

- Preferentemente, si ninguno de  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_4$  es un grupo éter, ambos son iguales.  
55

De acuerdo con otro aspecto,  $R_2$  y  $R_4$  son ambos grupos éter (lineales o macrocíclicos, y preferentemente iguales), en cuyo caso  $R_3$  preferentemente no es un éter, sino que puede ser cualquiera de los demás sustituyentes indicados anteriormente. En ese caso,  $R_1$  puede ser cualquiera de los sustituyentes indicados anteriormente, incluyendo un grupo éter que puede ser un grupo éter diferente de  $R_2$  y  $R_4$ ,

De acuerdo con otro aspecto,  $R_3$  es un grupo éter lineal o macrocíclico.  $R_2$  y  $R_4$  son iguales y pueden ser cualquiera de los sustituyentes indicados anteriormente, pero preferentemente no son grupos éter. En ese caso,  $R_1$  también puede ser cualquiera de los sustituyentes indicados anteriormente, incluyendo un grupo éter que puede ser igual o distinto a  $R_3$ ,

Los grupos carbocíclicos son preferentemente anillos de 5 o 6 miembros, más preferentemente grupos ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo.

Los grupos heterocíclicos son preferentemente anillos de entre 5 y 15 miembros, más preferentemente contienen oxígeno, nitrógeno, azufre, o cualquier combinación de los mismos, y lo más preferentemente son éteres macrocíclicos de tipo  $[(CH_2)_xO]_y(CH_2)_z$  ( $x = 2 - 3$ ,  $y = 3 - 8$ ,  $z = 2 - 5$ , con la condición de que  $x + y + z = 5 - 15$ ).

Los grupos heteroalifáticos contienen preferentemente átomos de oxígeno, de nitrógeno o de azufre, o cualquier combinación de los mismos, y lo más preferentemente son grupos éter del tipo  $-R^X-O-R^Y$ , en los que  $R^X$  y  $R^Y$  son como se ha definido anteriormente.

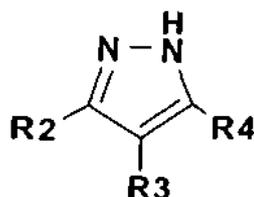
Como puede observarse a partir de las fórmulas anteriores, los grupos éter lineales o macrocíclicos pueden estar unidos en las posiciones 3, 4 y/o 5 de los anillos de pirazolilo. También, en la fórmula (I) el grupo éter puede estar unido al átomo de carbono central, en la fórmula (II) a la amina terminal, y en la fórmula (III) el grupo éter puede estar unido al átomo de nitrógeno central. En una forma de realización, al menos  $R_1$  es un grupo éter en las respectivas fórmulas.

Preferentemente, los éteres lineales son éteres de alquilo, pero también pueden ser éteres de arilo o éteres de alquilo que también contienen un sustituyente arilo. Algunos éteres preferidos incluyen aquellos de la fórmula general  $(CH_2)_nOR$ , en la que  $n = 1, 2$  o  $3$ , y  $R =$  metilo, etilo o n-propilo.

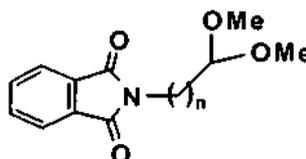
Los éteres macrocíclicos son preferentemente éteres en corona de la fórmula general  $[(CH_2)_xO]_y(CH_2)_z$  ( $x = 2 - 3$ ,  $y = 3 - 8$ ,  $z = 2 - 5$ ).

Los ligandos mostrados en las fórmulas (I), (II) y (III) anteriores pueden estabilizar los complejos catiónicos de tricarbonilo del tipo  $fac-[M(CO)_3(NNN)]^+$  ( $Re, {}^{99m}Tc$ ), en la que NNN representa el quelante tridentado de cualquiera de las fórmulas I - III.

De acuerdo con otro aspecto, se describe un proceso para la preparación de quelantes tridentados de las fórmulas (I), (II) y (III), que comprende poner en contacto un compuesto de la fórmula



con un compuesto seleccionado de entre un trihalometano, un compuesto de la fórmula



o un compuesto de la fórmula  $Hal-(CH_2)_n-NR^1-(CH_2)_n-Hal$  (en la que  $Hal =$  un halógeno), y hacer reaccionar un producto subsiguiente con un haluro de alquilo, un haluro de arilo o un compuesto de éter sustituido con haluro, en la que cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  es independientemente hidrógeno; un alquilo  $C_1$  a  $C_9$  lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo carbocíclico saturado o insaturado; un grupo de la fórmula  $CO_2R_5$  o  $(CH_2)_nOH$  en la que  $R_5$  es independientemente hidrógeno o un alquilo  $C_1$  a  $C_9$  lineal o ramificado, saturado o insaturado y  $n = 1 - 6$ ; un grupo heterocíclico o heteroalifático saturado o insaturado con uno o más átomos seleccionados de entre O, N y S, en el que dichos carbocíclicos, heterocíclicos y heteroalifáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos  $C_1$  a  $C_9$  lineales o ramificados, saturados o insaturados; un grupo éter  $-R^X-O-R^Y$  o  $[(CH_2)_xO]_y(CH_2)_z$  ( $x = 2 - 3$ ,

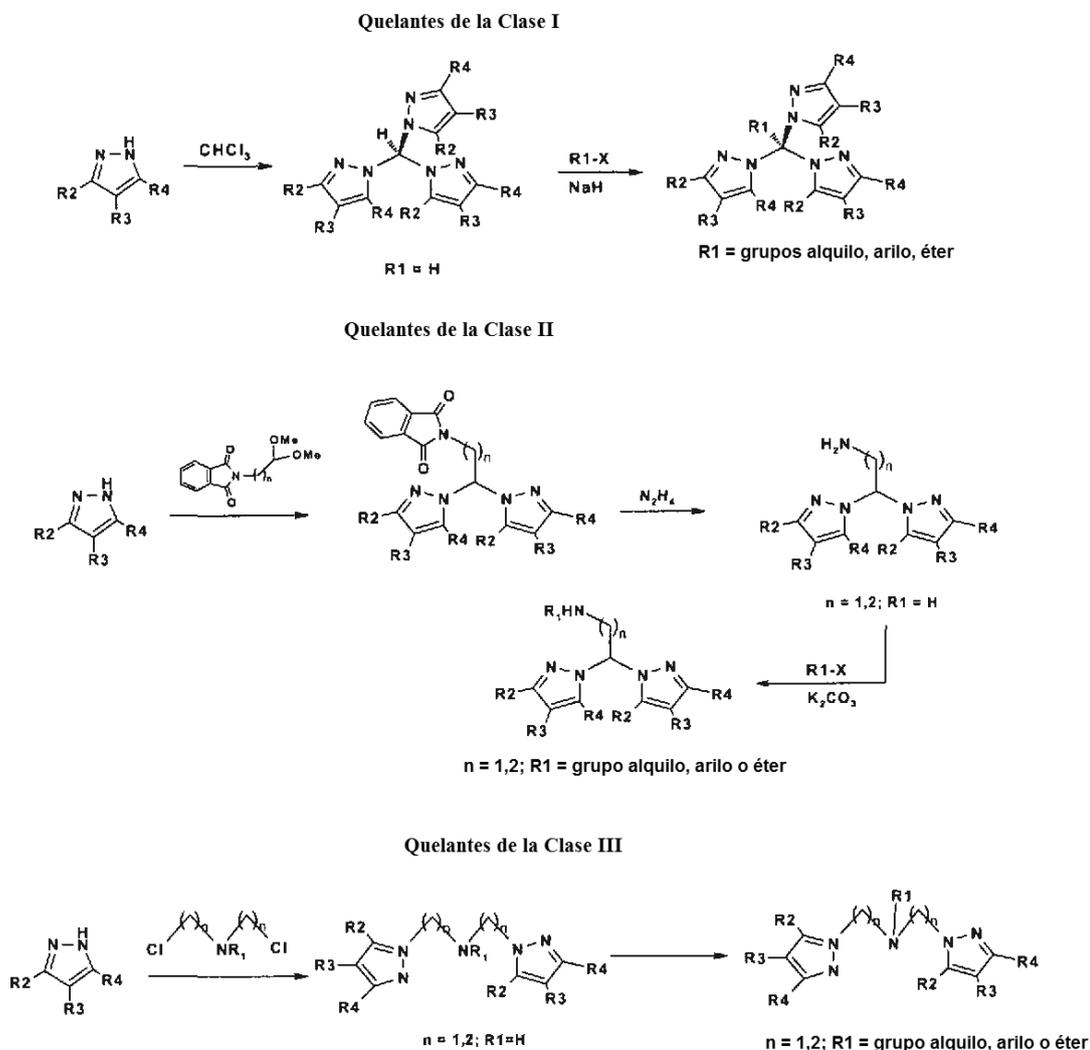
- y = 3 - 8, z = 2 - 5), en la que R<sup>X</sup> y R<sup>Y</sup> son independientemente un alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>9</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado, o carbocíclicos saturados o insaturados, cualquiera de los grupos alquilo y/o carbocíclico pueden estar sustituidos o sin sustituir, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> sea un grupo éter lineal o macrocíclico del tipo -R<sup>X</sup>-O-R<sup>Y</sup> o [(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>O]<sub>y</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub> (x = 2 - 3, y = 3 - 8, z = 2 - 5), respectivamente, con la condición adicional de que cuando el quelante tridentado es del tipo de la fórmula (I), cuando R<sub>1</sub> es -R<sup>X</sup>-O-R<sup>Y</sup> en la que R<sup>Y</sup> está sustituido, y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno H, R<sup>Y</sup> no está sustituido apicalmente por una fracción adicional de tris(pirazolil) metano; y cuando R<sub>1</sub> es -R<sup>X</sup>-O-R<sup>Y</sup> y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno H, R<sub>1</sub> no puede ser -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-(p-<sup>1</sup>Bu-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).
- 5 De acuerdo con otro aspecto, se describen los complejos de tricarbonilo de los radioisótopos de Tc o Re unidos a los quelantes de cualquiera de las fórmulas (I), (II) o (III) anteriores
- 10 El radioisótopo es preferentemente <sup>99m</sup>Tc. Los complejos de <sup>99m</sup>Tc pueden acumularse en el corazón, siendo por lo tanto útiles en radiofármacos para la obtención de imágenes del miocardio.
- 15 De acuerdo con un aspecto adicional se describe una composición que comprende un quelante tridentado como se ha descrito anteriormente y una mezcla de boranocarbonato de sodio, borato de sodio y carbonato de sodio. Opcionalmente, también puede incorporarse un ligando de transferencia en la composición. Algunos ejemplos de dichos ligandos de transferencia son sales de un ácido orgánico débil, es decir, un ácido orgánico con un pKa en el intervalo de entre 3 y 7, con un catión biocompatible. Dichos ácidos orgánicos débiles incluyen ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido glucónico, ácido glucoheptónico, ácido benzoico, fenoles o ácidos fosfónicos. Particularmente, los ligandos de transferencia comprenden sales de tartrato, de gluconato, de citrato y/o de glucoheptonato. Preferentemente, estas composiciones están en forma liofilizada en un vial estéril.
- 20 También se proporciona una composición que comprende un quelante tridentado de cualquiera de las fórmulas (I), (II) o (III) y un material de relleno. Por material de relleno se entiende cualquier material que pueda ser combinado con la composición para permitir la formación de comprimidos o pellas de la composición. Algunos ejemplos de materiales de relleno incluyen, pero sin limitación, inositol, lactosa y sacarosa.
- 25 Si se desea, esta composición también puede contener una sustancia antioxidante, tal como, pero sin limitación, ácido gentísico, ácido ascórbico o metionina.
- 30 También se describe un proceso para la preparación de un complejo de tricarbonilo de radioisótopos de Tc o Re unido a los quelantes de cualquiera de las fórmulas (I), (II) o (III), que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula [M(X)<sub>3</sub>(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, en la que M = Tc o Re y X = H<sub>2</sub>O MeOH o un halógeno, con un quelante tridentado en un disolvente alcohólico o acuoso, a un pH de aproximadamente 6 o menos.
- 35 Como alternativa, el compuesto de fórmula [M(X)<sub>3</sub>(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> puede ponerse en contacto con una composición que comprende un quelante tridentado de fórmula (I) y una mezcla de boranocarbonato de sodio, borato de sodio y carbonato de sodio.
- 40 El pH de la reacción es preferentemente de aproximadamente 4 o menos, y el disolvente alcohólico es preferentemente etanol.
- 45 El compuesto de fórmula [M(X)<sub>3</sub>(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> puede ser preparado mediante la adición de pertecnetato de <sup>99m</sup>Tc en una solución salina (que se obtiene preferentemente a partir de un generador de <sup>99</sup>Mo / <sup>99m</sup>Tc), o un complejo de perrenato, a una composición que comprende boranocarbonato de sodio, borato de sodio y carbonato de sodio. Un ejemplo de dicha composición es IsoLink®, que comprende boranocarbonato de sodio, borato de sodio, carbonato de sodio y una sal de tartrato.
- 50 Un modo general de preparación del complejo de tricarbonilo de los radioisótopos de Tc o Re unido a los quelantes de cualquiera de las fórmulas (I), (II) o (III), implica la adición de un pertecnetato o de un perrenato a una solución que contiene la mezcla que comprende boranocarbonato de sodio, borato de sodio y carbonato de sodio, y esto se calienta a continuación para producir el precursor de tricarbonilo [M(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (M = Tc, Re). La solución (que tiene un pH de aproximadamente 10,5) se acidifica hasta aproximadamente pH 4, se mezcla con un ligando quelante tridentado y se calienta de nuevo para permitir la reacción entre el complejo de tricarbonilo y el ligando.
- 55 La composición que contiene boranocarbonato se usa para reducir el pertecnetato (o el perrenato) desde un estado de oxidación VII hasta I y, al mismo tiempo, para generar monóxido de carbono que coordinará y estabilizará el Tc (I) de [Tc(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.
- 60 También se describe un método para la obtención de imágenes del miocardio que comprende la administración de una composición para la obtención de imágenes que comprende una cantidad eficaz de un complejo de tricarbonilo de radioisótopos de Tc o Re unido a los quelantes de cualquiera de las fórmulas (I), (II) o (III) a un paciente. Preferentemente, la composición para la obtención de imágenes se inyecta intravenosamente en el paciente, el cual está descansando o ha realizado ejercicio antes de la administración, donde es necesaria una evaluación del flujo
- 65

sanguíneo del miocardio. A continuación se realiza una SPECT o escintigrafía planar después del pertinente periodo posterior a la inyección, y se evalúan los resultados de la biodistribución del compuesto radioactivo en el miocardio.

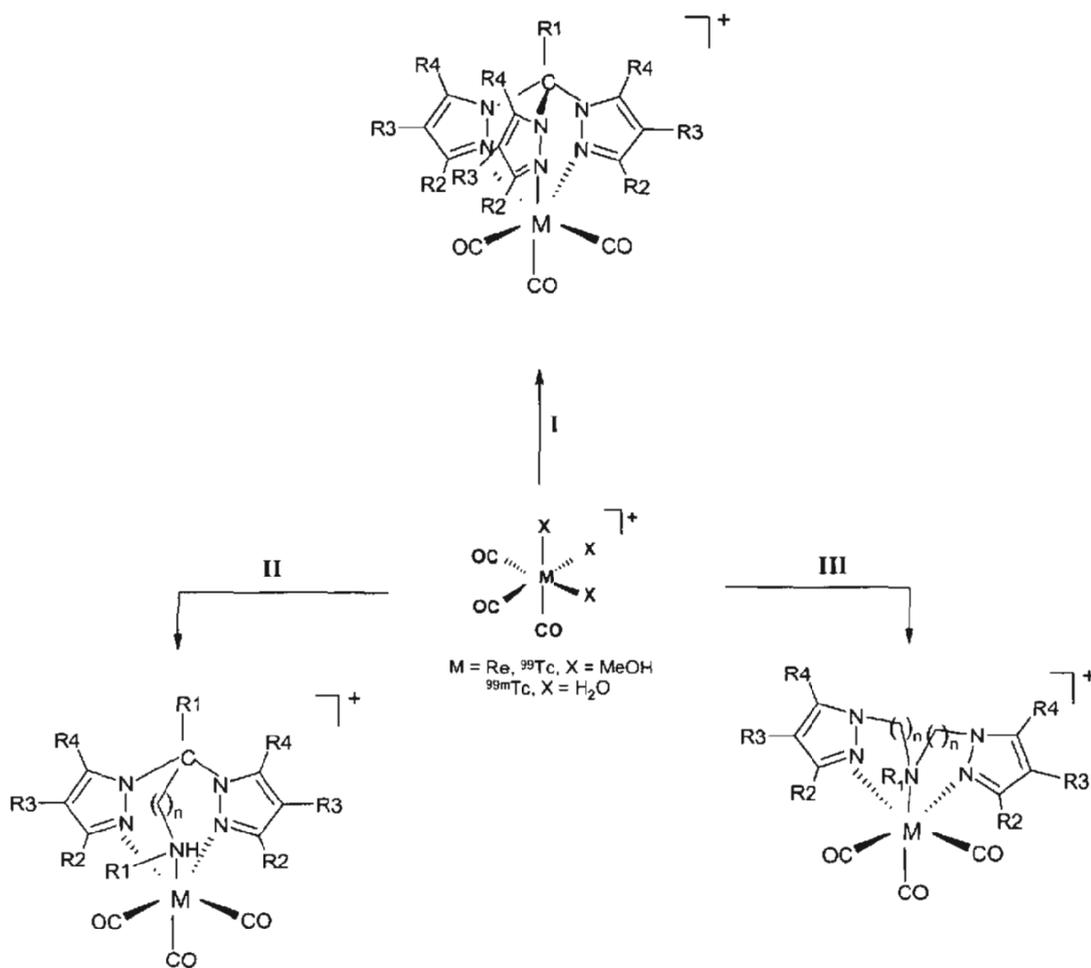
La inclusión de al menos un sustituyente éter en los compuestos quelantes tridentados compuestos es importante. Los complejos lipófilos y catiónicos de <sup>99m</sup>Tc pueden atravesar las membranas de las células cardiacas por difusión libre, y se cree que su acumulación en el corazón se produce gracias a los potenciales negativos de la membrana mitocondrial. Los sustituyentes éter ajustan la lipofilia de los complejos para mejorar tanto la captación cardiaca como la cinética de excreción, especialmente el aclaramiento hepático, ya que los grupos éter pueden aumentar la probabilidad de que el complejo sea metabolizado por el hígado. Dicho comportamiento mejorará las proporciones entre objetivo y fondo.

La presente invención está dirigida únicamente a los compuestos de fórmula (I) y a los ejemplos específicos englobados por el actual conjunto de reivindicaciones. Todas las demás estructuras son formas de realización de referencia.

Algunos procedimientos sintéticos de los quelantes de las fórmulas (I) hasta (III) y de sus respectivos complejos organometálicos con renio y tecnecio se proporcionan en los esquemas 1 y 2 respectivamente.



**Esquema 1** - Procedimientos generales para la síntesis de los quelantes de las fórmulas I - III.



**Esquema 2** - Procedimiento general para la síntesis de los complejos organometálicos con los quelantes de las fórmulas (I) hasta (III). En el esquema,  $M = {}^{99\text{m}}\text{Tc}$  o  $\text{Re}$ , y  $X$  puede ser  $\text{MeOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  o un átomo de halógeno.

A continuación se proporcionan algunos ejemplos detallados pero no limitantes, que muestran cómo pueden sintetizarse algunos de los quelantes y sus respectivos complejos con las fracciones de  $\text{fac-}[M(\text{CO})_3]^+$  (en la que  $M = {}^{99\text{m}}\text{Tc}$  o  $\text{Re}$ ), y que demuestran la afinidad de dichos complejos por el miocardio. Aunque el  ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$  es el radionúclido preferido en la invención, los expertos en la materia comprenderán que pueden usarse otros radionúclidos.

En los ejemplos se hace referencia a las siguientes figuras

- 10 **Figura 1:** síntesis de ejemplos representativos de los quelantes de fórmula I que tienen grupos éter en el átomo de carbono central.  
**Figura 2:** síntesis de ejemplos representativos de los quelantes de fórmula I portadores de grupos éter en la posición 4 del pirazol.  
**Figura 3:** síntesis de un ejemplo representativo de los quelantes de fórmula I que tienen un grupo éter en las posiciones 3 y 5 del anillo de pirazolilo.  
15 **Figura 4:** dibujo de ORTEP del catión del compuesto **8** ( $[\{\text{HC}[3,5-(\text{CH}_3\text{OCH}_2)_2\text{pz}]_2\text{Na}\}^+]$ ).  
**Figura 5:** síntesis de un ejemplo representativo de los quelantes de fórmula I que tienen grupos éter en las posiciones 3, 4 y 5 del anillo de pirazolilo.  
**Figura 6:** síntesis de un ejemplo representativo de los quelantes de fórmula II que tienen grupos éter en la amina primaria.  
20 **Figura 7:** síntesis de un ejemplo representativo de los quelantes de fórmula III que tienen grupos éter en la amina secundaria y/o en las posiciones 3 y 5 del anillo de pirazolilo.

**Figura 8:** síntesis de complejos de Re con un ejemplo representativo de los quelantes de fórmula I.

**Figura 9:** espectro de RMN  $^1\text{H}$  de un complejo de renio con un quelante de fórmula I que tienen un grupo éter en el átomo de carbono central.

**Figura 10:** RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  de un complejo de renio con un quelante de fórmula I que tiene grupos éter en las posiciones 3 y 5 del anillo de pirazolilo.

**Figura 11:** estructura molecular de un complejo de tricarbonilo de Re (I) con uno de los quelantes de la clase I.

**Figura 12:** síntesis de complejos de tricarbonilo de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (I) con los quelantes de las fórmulas I y II.

**Figura 13:** cromatograma de HPLC de un complejo de tricarbonilo de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (I) con un quelante de fórmula I y la comparación con su congénere de Re.

## Instrumentos

Todos los productos químicos y los disolventes eran de calidad analítica y se usaron sin purificación salvo que se establezca de otro modo. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  se registraron con un espectrómetro Varian Unity a 300 MHz; los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  (ppm) se referenciaron a las resonancias residuales del disolvente con respecto a tetrametilsilano. Los espectros de IR se registraron con un espectrómetro Perkin-Elmer 577 en forma de pellas de KBr. Los análisis de C, H y N se llevaron a cabo con un analizador automático EA 110 CE Instruments. El  $\text{Na}[^{99\text{m}}\text{TcO}_4]$  se eluyó desde un generador Mallinckrodt Med. Inc., mediante el uso de una solución salina al 0,9 %. El análisis de HPLC de los complejos se llevó a cabo con una bomba Perkin-Elmer LC 200 acoplada a un detector de UV/Vis LC 290 ajustable y a un detector radiométrico Berthold LB-507A. Las separaciones se llevaron a cabo en una columna de Nucleosil (10  $\mu\text{m}$ , de 250 mm x 4 mm), usando un caudal de 1 ml/min; detección UV, a 254 nm.

A menos que se indique de otro modo, las reacciones se llevaron a cabo a la presión normal y en una atmósfera de nitrógeno. Los tratamientos finales se realizaron al aire.

Todos los ejemplos que no estén en el ámbito de las reivindicaciones se proporcionan como referencia.

## EJEMPLO 1

Producción de los quelantes de fórmula I que tienen un grupo éter en el átomo de carbono central. La síntesis de este tipo de quelantes se lleva a cabo a través de la desprotonación de 2,2,2-tris(pirazolil) etanol seguido de su reacción con los yoduros de alquilo adecuados (Fig. 1).

### Ejemplo 1a

O-metil-1,1,1-tris(pirazolil) etanol:  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{C}(\text{pz})_3$  (compuesto 1) A una suspensión agitada de NaH (34 mg, 1,42 mmol) en THF (10 ml) se añadió, a la temperatura ambiente (20 - 25 °C), 2,2,2-tris(pirazolil) etanol (300 mg, 1,23 mmol) disuelto en el mismo disolvente (10 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió gota a gota una solución de yoduro de metilo (873 mg, 6,15 mmol) en THF (5 ml). La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente (20 - 25 °C) y se agitó durante aproximadamente 16 h. Después de la evaporación del THF a vacío, el residuo se extrajo dos veces con 10 ml de éter de dietilo. Después de lavar los extractos etéreos con agua destilada, se recuperó el compuesto 1 en forma de un aceite incoloro, después de secar la fase orgánica a vacío. Rendimiento: 97 % (307 mg, 1,19 mmol).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7,64 (3H, d, H-5 (pz)), 7,34 (d, 3H, H-3 (pz)), 6,32 (dd, 3H, H-4 (pz)), 5,03 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,38 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 141,3 (C-3 (pz)), 130,7 (C-5 (pz)), 106,5 (C-4 (pz)), 89,5 (C-(pz) $_3$ ), 75,5 ( $\text{CH}_2$ ), 59,9 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ).

### Ejemplo 1b

O-etil-1,1,1-tris(pirazolil) etanol:  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{pz})_3$  (compuesto 2)

El Compuesto 2 es un aceite incoloro con tendencia a solidificar después de un periodo de reposo, que se obtuvo como se ha descrito anteriormente para el compuesto 1, partiendo de 305 mg (1,25 mmol) de 2,2,2-tris(pirazolil) etanol. Rendimiento: 66 % (225 mg, 0,83 mmol).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7,63 (3H, d, H-5 (pz)), 7,40 (d, 3H, H-3 (pz)), 6,31 (dd, 3H, 3H, H-4 (pz)), 5,05 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,50 (c, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,09 (tr, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 141,2 (C-3 (pz)), 130,9 (C-5 (pz)), 106,4 (C-4 (pz)), 89,7 (C-(pz) $_3$ ), 73,5 ( $\text{CH}_2$ ), 67,9 ( $\text{CH}_2$ ), 15,0 ( $\text{CH}_3$ ).

### Ejemplo 1c

O-n-propil-1,1,1-tris(pirazolil) etanol:  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{pz})_3$  (compuesto 3)

El Compuesto 3 es un aceite incoloro que se obtuvo como se ha descrito anteriormente para el compuesto 1, partiendo de 350 mg (1,43 mmol) de 2,2,2-tris(pirazolil) etanol. Rendimiento: 52 % (212 mg, 0,74 mmol).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7,63 (3H, d, H-5 (pz)), 7,40 (d, 3H, H-3 (pz)), 6,31 (dd, 3H, H-4 (pz)), 5,05 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,40

(tr, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 1,47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,77 (tr, CH<sub>3</sub>).

#### EJEMPLO 2

5 Producción de los quelantes de fórmula I que tienen un grupo éter en la posición 4 del anillo de pirazolilo

#### Ejemplo 2a

10 tris[3,5-Me<sub>2</sub>-4-(2-metoxietil)pirazolil] metano, HC(3,5-Me<sub>2</sub>-4-CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>pz)<sub>3</sub> (compuesto 4)

(Figura 2)

15 **2-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il) acetato de etilo:** a una solución de 3-acetil-4-oxopentanoato de etilo (sintetizado según se describe en D. P. Shrout y D. A. Lightner, Synth. Commun. 20 (1990), 2075) (9,676 g, 51,96 mmol) en etanol, a 0 °C, se añadió lentamente una solución de hidrato de hidrazina (2,990 g, 59,75 g) en etanol absoluto. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después de la eliminación del etanol a vacío, se añadió diclorometano y agua al producto en bruto y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua. Después de secar sobre MgSO<sub>4</sub> y de evaporar el disolvente a presión reducida, se aisló el pirazol en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 72 % (6,777 g, 37,2 mmol).

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)): 4,09 (2H, c, 7 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,32 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 2,21 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 1,22 (3H, t, 7 Hz, CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (75,37 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)): 171,5 (COOEt), 143,0 (C-pz), 108,6 (C-pz), 60,7 (CH<sub>2</sub>), 29,4 (CH<sub>2</sub>), 14,2 (CH<sub>3</sub>), 10,9 (CH<sub>3</sub>).

25 **3,5-dimetil-4-etilacetato-1-tritilpirazol:** a una solución de 3,5-dimetil-4-etil-acetato-pirazol (1,939 g, 10,6 mmol) en THF seco se añadió hidruro de sodio (556 mg, al 60 % en aceite mineral, 13,8 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió cloruro de trifenilmetilo (2,955 g, 10,6 mmol), y la reacción se dejó proceder durante 3 días a la temperatura ambiente. Después de este tiempo, el disolvente se evaporó y el sólido se agitó en agua, se filtró y se lavó con agua y éter de dietilo. Después de secar a vacío, se obtuvo el pirazol en forma de un sólido. Rendimiento: 46 % (2,047 g, 4,82 mmol).

30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)): 7,30 - 7,00 (15H, m, Ph), 4,09 (2H, c, 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,29 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 2,15 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,42 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,20 (3H, t, 7 Hz, CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (75,37 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)): 171,5 (COOEt), 144,7 (C-pz), 141,1 (Ph), 139,6 (C-pz), 130,3, 127,3, 127,1 (Ph), 111,6 (C-pz), 60,6 (CH<sub>2</sub>), 30,0 (CH<sub>2</sub>), 14,2 (CH<sub>3</sub>), 13,0 (CH<sub>3</sub>), 12,4 (CH<sub>3</sub>).

35 **3,5-dimetil-4-hidroxietil-1-tritilpirazol:** a una solución de 3,5-dimetil-4-etilacetato-1-tritilpirazol (2,442 g, 5,75 mmol) en THF seco, a 0 °C, se añadió gota a gota LiAlH<sub>4</sub> en éter (1 M, 11,5 mmol). Después de agitar a la temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (1,4 ml) y NaOH (al 10 %, 0,5 ml). La suspensión se eliminó por filtración, y el sobrenadante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se secó a vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 90 % (1,980 g, 5,176 mmol).

40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)): 7,30 - 7,00 (15H, m, Ph), 3,60 (2H, t, 6,8 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,57 (2H, t, 6,8 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,15 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,41 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

45 **3,5-dimetil-4-etil metil éter-1-tritilpirazol:** a una solución de 3,5-dimetil-4-hidroxietil-1-tritilpirazol (1,910 g, 4,99 mmol) en THF seco se añadió una porción de NaH (260 mg, al 60 % en aceite mineral, 6,49 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. Después se añadió yoduro de metilo (1,56 ml, 24,95 mmol) y la reacción se agitó durante 24 h a 20 - 25 °C. Después de la eliminación del THF a vacío, el residuo resultante se extrajo con diclorometano, seguido de un lavado con agua. La evaporación del diclorometano a vacío produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 93 % (1,834 g, 4,63 mmol).

50 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)): 7,30 - 7,00 (15H, m, Ph), 3,32 (2H+ 3H, CH<sub>2</sub> + OCH<sub>3</sub>), 2,56 (2H, t, 7,8 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,15 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,40 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

55 **3,5-dimetil-4-etil metil éter pirazol:** se trató una solución de 3,5-dimetil-4-etil metil éter-1-tritilpirazol (1,832 g, 4,62 mmol) en diclorometano / metanol (1:2, 72 ml) con CF<sub>3</sub>COOH (18 ml) y se calentó a 75 °C durante aproximadamente 16 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se evaporaron los disolventes. El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando una elución en gradiente, desde un 10 % de n-hexano / 90 % de acetato de etilo hasta un 20 % de metanol / 80 % de acetato de etilo. Después de la evaporación del disolvente desde las fracciones recogidas, el pirazol aislado contenía CF<sub>3</sub>COOH solvatado. Para la eliminación del ácido, el compuesto se disolvió de nuevo en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con agua. Después de secar la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y de evaporar el disolvente a vacío, se aisló el compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillo. Rendimiento: 43 % (305 mg, 1,98 mmol). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)): 3,36 (2H, t, 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,32 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2,60 (2H, t, 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,19 (6H, s, CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (75,37 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)): 142,5 (C-pz), 111,7 (C-pz), 72,8 (CH<sub>2</sub>), 58,56(OCH<sub>3</sub>), 23,7 (CH<sub>2</sub>), 10,8 (CH<sub>3</sub>).

**HC(3,5-Me<sub>2</sub>-4-CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>pz)<sub>3</sub>** (compuesto **4**): con una agitación vigorosa se añadió lentamente Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,259 g, 1,88 mmol) a una mezcla de 3,5-dimetil-4-etil metil éter pirazol (300 mg, 1,9 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (31,3 mg, 0,097 mmol) en H<sub>2</sub>O (2,6 ml), produciéndose una reacción ligeramente exotérmica. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente (20 - 25 °C), se añadieron 1,3 ml de cloroformo y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 días. Después de este tiempo, los sólidos formados se eliminaron por filtración y se añadieron 25 ml de CHCl<sub>3</sub> al sobrenadante y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (2 % de metanol / 98 % de CHCl<sub>3</sub>) para dar el tris(pirazolil) metano en forma de un aceite ligeramente amarillo que cristalizó a la temperatura ambiente. Rendimiento: 31 % (0,195 mmol, 92 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)): 8,02 (1H, s, CH), 3,32 (6H, t, 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,30 (9H, s, OCH<sub>3</sub>), 2,57 (6H, t, 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,13 (9H, s, CH<sub>3</sub>), 1,89 (9H, s, CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (75,37 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)): 147,8 (C-pz), 138,1 (C-pz), 114,7 (C-pz), 81,2 (CH), 72,6 (CH<sub>2</sub>), 58,6 (OCH<sub>3</sub>), 24,1 (CH<sub>2</sub>), 12,3 (CH<sub>3</sub>), 9,2 (CH<sub>3</sub>).

Ejemplo 2b

Tris(4-metoximetilpirazolil) metano: HC(4-CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>pz)<sub>3</sub> (compuesto **5**)

**1-tritilpirazol-4-carboxilato de etilo**: se hicieron reaccionar pirazol-4-carboxilato de etilo (W. Holtzer, G. Seiringer, J. Héteroiclic Chem., 1993, 30, 865) (1,7 g, 12,1 mmol) y NaH (680 mg, al 60 % en aceite mineral, 16,94 mmol) en DMF seca durante 1 h. Después se añadió cloruro de tritilo (3,373 g, 12,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días a la temperatura ambiente. El compuesto del título se recuperó según se describió en el ejemplo 2a para el 3,5-dimetil-4-etilacetato-1-tritilpirazol. Rendimiento: 82 % (3,79 g, 4 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8,02 (1H, s, H-3 (pz)), 7,91 (1H, s, H-5 (pz)), 7,40 - 7,27 (9H, m, Ph), 7,20 - 7,00 (6H, m, Ph), 4,25 (2H, c, 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>), 1,29 (3H, t, 7,2 Hz, CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 163,2 (CO), 142,3 (3/5-C(pz)), 141,1 (C-Ph), 135,6 (C-Ph), 130,0 (C-Ph), 127,9 (C-Ph), 113,8 (4-C(pz)), 79,4 (N-CPh<sub>3</sub>), 60,2 (CH<sub>2</sub>), 14,4 (CH<sub>3</sub>).

**1-tritil-4-hidroxiometilpirazol**: el compuesto del título se obtuvo mediante la reducción de 1-tritilpirazol-4- carboxilato de etilo (3,785 g, 9,9 mmol) con LiAlH<sub>4</sub> (19,8 mmol) en THF seco (50 ml), según se describió en el ejemplo 2a para la síntesis de 3,5-dimetil-4-hidroxietyl-1-tritilpirazol. Rendimiento: 91 % (3,06 g, mmol).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7,65 (1H, s, H-3 (pz)), 7,37 (1H, s, H-5 (pz)), 7,24 - 7,30 (9H, m, Ph), 7,08 - 7,16 (6H, m, Ph), 4,54 (2H, s, CH<sub>2</sub>). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 143,1 (3/5-C(pz)), 139,1 (C-Ph), 131,3 (C-Ph), 130,1 (C-Ph), 127,7 (C-Ph), 120,0 (4-C(pz)), 56,2 (CH<sub>2</sub>).

**1-tritil-4-metoximetilpirazol**: este compuesto se obtiene mediante la reacción de 1-tritil-4-hidroxiometilpirazol (555 mg; 1,63 mmol) en tetrahidrofurano seco con hidruro de sodio (98 mg; 2,44 mmol) y yodometano (0,5 ml; 8,15 mmol). Rendimiento: 93 % (536 mg, 1,51 mmol). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7,63 (1H, s; 3-H(pz)), 7,36 (1H, s, 5-H(pz)), 7,25 - 7,30 (9H, m, Ph), 7,08 - 7,15 (6H, m, Ph), 4,29 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,31 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

**4-metoximetilpirazol**: se añadió CF<sub>3</sub>COOH a una solución de 1-tritil-4-metoximetilpirazol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (1:1). La mezcla se calentó a 75 - 80 °C durante una noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se aplicó a la parte superior de una columna de gel de sílice y se eluyó con metanol / acetato de etilo (5:95). El disolvente de las fracciones recogidas se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo. El compuesto del título se recuperó en forma de un aceite ligeramente amarillo, después de lavar la fase orgánica con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua destilada, seguido de la eliminación del disolvente y un secado prolongado a vacío. Rendimiento: 38 % (60 mg, 0,54 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7,57 (2H, s, H-3/5 (pz)), 4,38 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,34 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

**HC(4-CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>pz)<sub>3</sub>** (compuesto **5**): este compuesto se ha sintetizado según se ha descrito en el Ejemplo 2a para el compuesto **4**, partiendo de 4-metoximetilpirazol (60 mg, 0,54 mmol). Después de la purificación mediante una HPLC en gradiente (solución 100 % acuosa de CF<sub>3</sub>COOH al 0,1 % → 100 % de CH<sub>3</sub>CN), usando una columna Nucleosil (10 μm, de 250 mm x 4 mm), se recuperó el compuesto **5** en forma de un aceite ligeramente amarillo. Rendimiento: 16 % (10 mg, 0,029 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8,24 (1H, s, CH), 7,62 (3H, s, H-3/5 (pz)), 7,54 (3H, s, H-3/5 (pz)), 4,31 (6H, s, 6,9 Hz, CH<sub>2</sub>) 3,32 (9H, s, OCH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 141,7 (C-3/5(pz)), 128,7 (C-3/5(pz)), 120,1 ((C-4(pz))), 83,3 (CH), 65,1 (CH<sub>2</sub>), 57,9 (OCH<sub>3</sub>). FTICR-EM (+) (m/z): 346,2 [M]<sup>+</sup> (12).

Tris(4-etoximetilpirazolil) metano: HC(4-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>pz)<sub>3</sub> (compuesto **6**)

**1-tritil-4-etoximetilpirazol**: este compuesto es un sólido ligeramente amarillo y se ha obtenido según se ha descrito en 2b para el 1-tritil-4-metoximetilpirazol, partiendo de 1-tritil-4-hidroxiometilpirazol (1,250 g; 3,67 mmol), hidruro de sodio (221 mg; 5,51 mmol) y yodoetano (1,5 ml; 18,35 mmol), según se describió en el ejemplo 2a para el 3,5-dimetil-4-metoxietyl-1-tritilpirazol. Rendimiento: 87 % (1,174 g, 3,19 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7,64 (1H, s, 3-H(pz)), 7,35 (1H, s, 5-H(pz)), 7,26 - 7,29 (9H, m, Ph), 7,10 - 7,13 (4H, m, Ph), 4,33 (2H, s, CH<sub>2</sub>), (2H, c, 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>), 1,18 (3H, t, 7,2 Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 143,2 (3/5-C(pz)), 139,9 (C-Ph), 131,8 (C-Ph), 130,1 (C-Ph), 127,7 (C-Ph), 117,1 (4-C(pz)), 65,4 (CH<sub>2</sub>), 63,5 (CH<sub>2</sub>), 15,2 (CH<sub>3</sub>).

5 **4-etoximetilpirazol:** se disolvió 1-tritil-4-etoximetilpirazol (1,800 g, 4,88 mmol) en una mezcla de etanol / acetona (15 ml / 5 ml) y a la solución resultante se añadieron 30 ml de HCl 2 N. La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con diclorometano. La capa acuosa se basificó con NaOH 2 N y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío produciendo el compuesto 4-etoximetilpirazol en forma de un aceite de color blanco. Rendimiento: 44 % (270 mg, 2,14 mmol).  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7,57 (2H, s, H-3/5 (pz)), 4,43 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,50 (2H, c, 6,9 Hz, CH<sub>2</sub>), 1,20 (3H, t, 6,9 Hz, CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 133,6 (C-3/5 (pz)), 117,9 (C-4 (pz)), 65,3 (CH<sub>2</sub>), 63,3 (CH<sub>2</sub>), 15,1 (CH<sub>3</sub>).

10 **HC(4-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>pz)<sub>3</sub>** (compuesto **6**): este compuesto se ha obtenido según se ha descrito en el Ejemplo 2a para el compuesto **4**, partiendo de 4-etoximetilpirazol (234 mg, 1,86 mmol), y después del tratamiento final conveniente, se obtuvo un sólido microcristalino de color blanco. Rendimiento: 73 % (176 mg, 0,453 mmol).  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8,25 (1H, s, CH), 7,60 (3H, s, H-3/5 (pz)), 7,55 (3H, s, H-3/5 (pz)), 4,32 (6H, s, 6,9 Hz, CH<sub>2</sub>) 3,45 (6H, c, OCH<sub>2</sub>), 1,15 (9H, t, CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 141,6 (C-3/5(pz)), 128,6(C-3/5(pz)), 120,2 ((C-4(pz)), 83,15 (CH), 65,6 (CH<sub>2</sub>), 63,0 (CH<sub>2</sub>), 15,0 (CH<sub>3</sub>). FTICR/MS(+) (m/z): 388,2 [M]<sup>+</sup> (50 %).

### EJEMPLO 3

20 Producción de los quelantes de fórmula I que tienen grupos alcoxi en las posiciones 3, 5 del anillo de pirazolilo  
 Ejemplo 3a

tris[3,5-(metoximetil) pirazolil] metano, HC[3,5-(CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>pz]<sub>3</sub> (compuesto **7**) (Fig. 3).

25 **1-tritil-3,5-pirazoldicarboxilato de dimetilo:** este compuesto es un sólido microcristalino de color blanco que se ha aislado siguiendo la metodología descrita en 2b para el 1-tritilpirazol-4-carboxilato de etilo, mediante la reacción con 3,5-pirazoldicarboxilato de dimetilo (1,411 g, 7,66 mmol) con hidruro de sodio (250 mg, 10,41 mmol) en dimetilformamida seca (20 ml), seguido de un tratamiento con cloruro de tritilo (2,135 g, 7,66 mmol). Rendimiento: 98 % (3,200 g, 7,50 mmol).  
 30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7,34 (1H, s, H-4 (pz)), 7,26 (9H, m, Ph), 7,08 (6H, m, Ph), 3,83 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,26 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

**1-tritil-3,5-bis(hidroximetil) pirazol:** a una solución de 1-tritil-3,5-pirazoldicarboxilato de dimetilo (3,200 g, 7,50 mmol) en THF seco (50 ml) se añadieron 30 ml de LiAlH<sub>4</sub> 1,0 M en Et<sub>2</sub>O. La solución resultante se agitó durante aproximadamente 16 h a la temperatura ambiente (20 - 25 °C). Después de este tiempo, la reacción se interrumpió mediante la lenta adición de 1 ml de agua destilada, seguido de la adición de 1 ml de NaOH al 10 % y de 2,4 ml de agua. Los sólidos formados se eliminaron mediante filtración, y al filtrado se añadieron 50 ml de diclorometano. La fase orgánica se separó, se lavó con agua destilada y se obtuvo un sólido microcristalino de color blanco después de la evaporación a vacío del disolvente. Rendimiento: 90 % (2,843 g, 6,71 mmol).  
 40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7,28 (9H, m, Ph), 7,08 (6H, m, Ph), 6,44 (1H, s, H-4 (pz)), 4,62 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3,83 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 2,10 (1H, tr, OH), 0,70 (1H, tr, OH).

**1-tritil-3,5-bis(metoximetil) pirazol:** este compuesto es un sólido microcristalino de color blanco que se ha obtenido mediante la reacción de 1-tritil-3,5-bis(hidroximetil)-pirazol (2,483 g, 6,71 mmol) con hidruro de sodio (670 mg; 16,8 mmol) y yoduro de metilo (4,2 ml; 67,5 mmol), como se ha descrito anteriormente en los ejemplos 2a y 2b para los derivados congéneres de pirazol. Rendimiento: 98 % (2,606 g, 6,55 mmol).  
 45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7,26 (9H, m, Ph), 7,09 (6H, m, Ph), 6,45 (1H, s, H-4 (pz)), 4,39 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,48 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,34 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,97 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

50 **3,5-bis(metoximetil) pirazol:** este compuesto se obtuvo mediante la desprotección de tritil-3,5-bis(hidroximetil) pirazol (2,606 g, 6,54 mmol), según se describió en el ejemplo 2b para el 4-metoximetilpirazol. Rendimiento: 58 % (589 mg, 3,80 mmol).  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 10,72 (1H, a, NH), 6,19 (1H, s, H-4 (pz)), 4,45 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 3,32 (6H, s, CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 145,2 (C-3/5 (pz)), 103,4 (C-4 (pz)), 66,5 (CH<sub>2</sub>), 58,0 (CH<sub>3</sub>).

55 **tris[3,5-(metoximetil)pirazolil] metano, HC[3,5-(CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>pz]<sub>3</sub>** (compuesto **7**): a una solución de 3,5-bis(metoximetil) pirazol (331 mg, 2,14 mmol) y [NBu<sub>4</sub>]Br (35 mg, 0,11 mmol) en agua destilada (3 ml) se añadió lentamente Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,77 g, 2,64 mmol). Después se añadieron 1,5 ml de CHCl<sub>3</sub> y la mezcla se calentó suavemente a reflujo durante 3 días. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, el Compuesto 7 se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice ultrarrápida usando metanol / diclorometano (2:98) como eluyente. Rendimiento: 34 % (116 mg, 0,24 mmol). Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>: C, 55,22; H, 7,16; N, 17,56 %. Encontrado: C, 55,89; H, 5,49; N, 17,53 %.  
 60 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8,71 (1H, s, CH), 6,33 (3H, s, H-4 (pz)), 4,38 (6H, s, CH<sub>2</sub>), 4,30 (6H, s, CH<sub>2</sub>) 3,31 (9H, s, CH<sub>3</sub>) 3,18(9H, s, CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 149,7 (C-3/5(pz)), 141,1 (C-3/5(pz)), 107,4 (C-4(pz)), 78,7 (C-H), 68,2 (CH<sub>2</sub>), 64,6 (CH<sub>2</sub>), 57,9, 57,8 (OCH<sub>3</sub>). FTICR/EM(+) (m/z): 479,3 [M + H]<sup>+</sup> (22 %).

## Ejemplo 3b

Sal sódica de tris[3,5-(metoximetil)pirazolil] metano:  $[\{\text{HC}[3,5-(\text{CH}_3\text{OCH}_2)_2\text{pz}]_3\}_2\text{Na}]$  (compuesto **8**)

5 Sal sódica de tris[3,5-(metoximetil)pirazolil] metano,  $[\{\text{HC}[3,5-(\text{CH}_3\text{OCH}_2)_2\text{pz}]_3\}_2\text{Na}]$  (compuesto **8**)

A una solución de NaI (14 mg, 0,093 mmol) en THF seco (2 ml) se añadió gota a gota una solución de tris[3,5-(metoximetil)pirazolil] metano (compuesto **7**) (89 mg, 0,186 mmol) en THF. Después de una hora de reacción a la temperatura ambiente, el precipitado de color blanco formado se separó y se secó a vacío. Rendimiento: 68 % (70 mg, 0,063 mmol). Análisis elemental: encontrado (calculado) para  $\text{C}_{44}\text{H}_{68}\text{IN}_{12}\text{NaO}_{12}$ : C, 48,35 (47,74); H, 5,97 (6,19); N, 15,34 (15,18);

10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 8,55 (1H, s, CH), 6,42 (3H, s, H-4 (pz)), 4,30 - 4,29 (12H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3,20 (9H, s,  $\text{CH}_3$ ) 3,02 (9H, s,  $\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 152,3 (C-3/5(pz)), 143,4 (C-3/5(pz)), 111,3 (C-4(pz)), 79,3 (C-H), 69,1 ( $\text{CH}_2$ ), 65,7 ( $\text{CH}_2$ ), 59,7 ( $\text{OCH}_3$ ), 59,6 ( $\text{OCH}_3$ ). Los monocristales adecuados para un análisis estructural por rayos X se obtuvieron mediante la recristalización del compuesto **8** en una mezcla de acetona / n-hexano.

## Ejemplo 3c

20 tris[3,5-bis(etoximetil)pirazolil] metano,  $\text{HC}[3,5-(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2)_2\text{pz}]_3$  (compuesto **9**)

**3,5-bis(etoximetil) pirazol**: este compuesto se ha obtenido mediante el uso de las mismas metodologías descritas en el Ejemplo **3a** para el 3,5-bis(metoximetil) pirazol. Rendimiento: 55 % (529 mg, 2,87 mmol).

25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8,39 (1H, a, NH), 6,20 (1H, s, H-4 (pz)), 4,49 (4H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3,50 (4H, c, 6,9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,17 (6H, t, 6,9 Hz,  $\text{CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 145,5 (C-3/5 (pz)), 103,7 (C-4 (pz)), 65,7 ( $\text{CH}_2$ ), 64,8 ( $\text{CH}_2$ ), 15,0 ( $\text{CH}_3$ ).

30 **tris[3,5-bis(etoximetil)pirazolil] metano,  $\text{HC}[3,5-(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2)_2\text{Pz}]_3$**  (compuesto **9**): el Compuesto **9** se ha preparado mediante el uso de la misma metodología descrita para el compuesto **7**, partiendo de 3,5-bis(etoximetil)pirazolilo (485 mg, 2,63 mmol) se obtuvo un aceite de un color ligeramente amarillo, después del apropiado tratamiento final. Rendimiento: 47 % (230 mg, 0,41 mmol). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8,68 (1H, s, CH), 6,32 (3H, s, H-4 (pz)), 4,41 (6H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4,32 (6H, s,  $\text{CH}_2$ ) 3,46 (6H, c, 6,9 Hz,  $\text{CH}_2$ ) 3,34 (6H, c, 6,9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,16 (9H, t, 6,9 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,06 (9H, t, 6,9 Hz,  $\text{CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 150,0 (C-3/5(pz)), 141,7 (C-3/5(pz)), 107,2 (C-4(pz)), 79,0 (C-H), 66,4 ( $\text{CH}_2$ ), 65,8 ( $\text{CH}_2$ ), 65,5 ( $\text{CH}_2$ ), 62,9 ( $\text{CH}_2$ ), 15,1, ( $\text{CH}_3$ ), 14,9 ( $\text{CH}_3$ ). FTICR/EM (+) (m/z): 563,4 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> (46 %).

## EJEMPLO 4

40 Producción de un quelante de fórmula I que tiene grupos alcoxi en las posiciones 3, 4 y 5 del anillo de pirazolilo: tris[3,4,5-tris(metoximetil)pirazolil] metano,  $\text{HC}[3,4,5-(\text{CH}_3\text{OCH}_2)_3\text{pz}]_3$  (compuesto **10**) (Figura 5).

45 **3,4,5-pirazoltricarboxilato de trimetilo**: se disolvió ácido 3,4,5-pirazoltricarboxílico (D. Chambers, W. A. Denny, J. Org. Chem., 1985, 50, 4736 - 4738) (2,15 g, 10,7 mmol) en metanol (80 ml) y se añadió  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (0,85 ml). Después de una noche a reflujo, el disolvente se evaporó en el rotavapor. El residuo se disolvió en agua (80 ml) y el producto se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (4 x 80 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se separó y el disolvente se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice mediante el uso de una elución en gradiente, desde un 100 % de  $\text{CHCl}_3$  hasta un 100 % de MeOH. Las fracciones recogidas se evaporaron a vacío y el sólido de color blanco se analizó. Rendimiento: 32 % (830 mg, mmol).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 3,95 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ), 3,93 (6H, s,  $\text{COOCH}_3$ ).

50 **1-tritil-3,4,5-pirazoltricarboxilato de trimetilo**: la síntesis de este compuesto se llevó a cabo mediante la tritilación de 3,4,5-pirazoltricarboxilato de trimetilo (1.680 mg, 6,94 mmol) mediante el uso de un procedimiento similar al descrito en los ejemplos 2 y 3 para la síntesis de otros derivados de pirazol tritilados. El pirazol de partida se hizo reaccionar con hidruro de sodio (405 mg, 10,13 mmol) en dimetilformamida seca (80 ml) durante 30 min a la temperatura ambiente. Después se añadió cloruro de tritilo (1.935 mg, 6,94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Después de eliminar el disolvente a vacío, el residuo resultante se lavó con agua destilada, n-hexano, y finalmente se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título, en forma de un sólido microcristalino de color blanco. Rendimiento: 90 % (3,034 g, 6,26 mmol).

55 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7,30 - 7,24 (9H, m, Ph), 7,13 - 7,09 (6H, m, Ph), 3,84 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ), 3,80 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ), 3,19 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ).

60 **1-tritil-3,4,5-tris(hidroximetil) pirazol**: a una solución de 1-tritil-3,4,5-pirazoltricarboxilato de trimetilo (3,034 g, 6,26 mmol) en THF seco (60 ml) se añadieron 50 ml de  $\text{LiAlH}_4$  1,0 M en  $\text{Et}_2\text{O}$ . La solución resultante se agitó durante aproximadamente 16 h a la temperatura ambiente (20 - 25 °C). Después de este tiempo, la reacción se interrumpió mediante la lenta adición de 1,5 ml de agua destilada, seguido de la adición de 1,5 ml de NaOH al 10 % y de 3,5 ml de agua. Los sólidos formados se eliminaron mediante filtración, y al filtrado se añadieron 80 ml de diclorometano. La fase orgánica se separó, se lavó con agua destilada (70 ml) y después de separarla de la fase acuosa, se secó

sobre MgSO<sub>4</sub>, Después de separar la fase orgánica, el disolvente se evaporó a vacío produciendo un sólido amarillento. Rendimiento: 73 % (1,823 g, 4,54 mmol). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7,29 (9H, m, Ph), 7,08 (6H, m, Ph), 4,67 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 4,63 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 4,05 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 2,68 (1H, tr, OH), 2,41 (1H, tr, OH), 0,84 (1H, tr, OH).

5 **1-tritil-3,4,5-tris(metoximetil) pirazol:** a una solución de 1-tritil-3,4,5-tris(hidroximetil)-pirazol (1,823 g, 4,54 mmol) en THF seco (60 ml) se añadieron 685 mg de una suspensión de NaH al 60 % (28,5 mmol), y la mezcla se agitó durante 4 h a la temperatura ambiente (20 - 25 °C). Después de este tiempo, se añadieron 4,35 ml de yoduro de metilo ( mmol) y la mezcla se dejó reaccionar durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió de nuevo en diclorometano (100 ml) y la fase orgánica se lavó con agua destilada. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el filtrado se secó a vacío. El sólido microcristalino de color blanco se formuló como el anteriormente mencionado compuesto basándose en un análisis de RMN. Rendimiento: 98 % (2,12 g, mmol).  
10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7,26 (9H, m, Ph), 7,12 (6H, m, Ph), 4,44 (4H, d, CH<sub>2</sub>), 3,78 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,32 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,31 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,77 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

15 **3,4,5-tris(metoximetil) pirazol:** este compuesto es un sólido microcristalino de color blanco obtenido mediante la desprotección de 1-tritil-3,4,5-tris(metoximetil) pirazol (2,125 g, 4,80 mmol), según se describió en el ejemplo 2b para el 4-metoximetil-pirazol. Rendimiento: 78 % (752 mg, 3,75 mmol). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 10,85 (1H, a, NH), 4,51 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 4,37 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,35 (6H, s, CH<sub>3</sub>) 3,29 (3H, s, CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 144,1 (C-3/5 (pz)), 113,7 (C-4 (pz)), 65,5 (CH<sub>2</sub>), 63,7 (CH<sub>2</sub>), 58,1 (CH<sub>3</sub>), 57,7 (CH<sub>3</sub>).

20 **tris[3,4,5-(metoximetil)pirazolil] metano, HC[3,4,5-(CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>pz]<sub>3</sub>** (compuesto 10). A una solución de 3,4,5-tris(metoximetil) pirazol (202 mg, 1,01 mmol) y [NBu<sub>4</sub>]Br (16,8 mg, 1,01 mmol) en agua destilada (1,5 ml) se añadió lentamente Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (660 mg, mmol). Después se añadieron 0,8 ml de CHCl<sub>3</sub> y la mezcla se calentó suavemente a reflujo durante 5 días. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El Compuesto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice ultrarrápida usando metanol / diclorometano (2:98) como eluyente. Rendimiento: 34 % (116 mg, 0,24 mmol). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8,83 (1H, s, CH), 4,42 (6H, s, CH<sub>2</sub>), 4,38 (6H, s, CH<sub>2</sub>), 4,37 (6H, s, CH<sub>2</sub>) 3,25 (18H, s, CH<sub>3</sub>) 3,13 (9H, s, CH<sub>3</sub>). ). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 148,5 (C-3/5 (pz)), 139,6 (C-3/5 (pz)), 117,9 (C-4 (pz)), 78,7 (CH), 67,1 (CH<sub>2</sub>), 63,6 (CH<sub>2</sub>), 57,8 (CH<sub>3</sub>), 57,5 (CH<sub>3</sub>).

### 30 EJEMPLO 5

Producción de un quelante de la clase II que tiene un grupo alcoxi en la amina primaria

Ejemplo 5a

35 N-(2-metoxietilo)-2,2-di(1H-pirazol-1-il) etanamina: **MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH(pz)<sub>2</sub>** (compuesto 11) (Figura 6)

A una solución de 2,2'-bis(pirazolil) etanamina (327 mg, 1,8 mmol) en etanol seco (15 ml) se añadió un exceso de 1-cloro-2-metoxietano (526 µl; 5,8 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,281 g, 9,2 mmol) y KI (30 mg, 0,18 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 días. Después de este tiempo, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice que se eluyó con MeOH / CHCl<sub>3</sub> (5:95). La eliminación del disolvente de las fracciones recogidas produjo el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo. Rendimiento: 21 % (89 mg, 0,38 mmol).

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 7,58 (d, H-3/5 (pz), 2H), 7,53 (d, H-3/5 (pz), 2H), 6,51 (t, CH, 1H), 6,25 (t, H-4 (pz), 2H), 3,69 (d, -NHCH<sub>2</sub>CH, 2H), 3,41 (t, OCH<sub>2</sub>, 2H), 3,28 (s, -OCH<sub>3</sub>, 3H), 2,27 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 140,3 (C-3 (pz)), 128,9 (C-5 (pz)), 106,6 (C-4 (pz)), 75,0 (CH), 71,8 (CH<sub>2</sub>), 58,8 (CH<sub>3</sub>O), 51,6 (-CH<sub>2</sub>), 48,7 (CH<sub>2</sub>). FT/ICR-EM (+) (m/z): 236,2 [M + H]<sup>+</sup> (10 %).

### 50 EJEMPLO 6

Producción de un quelante de la clase III que tiene grupos éter en la amina secundaria y/o en la posición 3 y 5 de los anillos de pirazolilo

EJEMPLO 6a

55 bis(2-(3,5-bis(metoximetil)-1H-pirazol-1-il)etil) amina: {3,5-(CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>pz(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>{3,5-(CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>pz}} (compuesto 12) (Figura 7)

60 Se añadió lentamente una suspensión de NaH (0,240 g, 10 mmol) en DMF seca (20 ml) a 3,5-bis(metoximetil) pirazol (500 mg; 3,42 mmol) en DMF seca (10 ml). La mezcla de reacción se dejó a la temperatura ambiente durante 4 h. Después se añadió lentamente una solución de clorhidrato de bis-(2-cloroetil) amina (305 mg, 1,71 mmol), y la mezcla se dejó reaccionar a la temperatura ambiente durante 5 días. El disolvente se evaporó y el compuesto en bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (eluyente: CHCl<sub>3</sub> / MeOH (95:5)). Las fracciones recogidas se secaron a vacío proporcionando el compuesto 12 en forma de un aceite de un color ligeramente amarillo  
65 Rendimiento: 40 % (261 mg; 0,68 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)): 6,18 (s, H-4 (pz), 2H), 4,39 (d, -CH<sub>2</sub>, 8H), 4,14 (t, -CH<sub>2</sub>, 4H), 3,35 (s, -OCH<sub>3</sub>, 6H), 3,28 (s, -OCH<sub>3</sub>, 6H), 3,00 (t, -CH<sub>2</sub>, 4H); <sup>13</sup>C RMN (75,37 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)) 148,3, 139,4, 106,1, 68,, 64,3, 57,9, 57,6, 49,0, 48,9,

#### 5 Ejemplo 6b

2-(3,5-bis(metoximetil)-1H-pirazol-1-il)-N-(2-(3,5-bis(metoximetil)-1H-pirazol-1-il)etil)-N-(2-metoxietil) etanamina: {3,5-(CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>}pz(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>{3,5-(CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>pz} (compuesto 13) (Figura 7)

10 **2-(bis(2-(3,5-bis(metoximetil)-1H-pirazol-1-ilo)etil)amino) acetato de etilo.** A una solución del compuesto 12 (0,261 g, 0,68 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió carbonato de potasio (193 mg, 1,4 mmol) y yoduro de potasio (6 mg, 0,03,4 m mol). Después se añadió a esta suspensión bromoacetato de etilo (155 µl, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante una noche, en una atmósfera de nitrógeno. El sobrenadante se separó y el disolvente se evaporó a vacío. El sólido de color naranja obtenido se analizó. Rendimiento: (280 mg; 0,6 mmol).

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)): 6,15 (s, H-4 (pz), 2H), 4,39 (d, -CH<sub>2</sub>, 8H), 4,13 - 4,06 (c, -CH<sub>2</sub>, 8H), 4,01 (t, -CH<sub>2</sub>, 4H), 3,37 - 3,28 (m, -OCH<sub>3</sub> + -CH<sub>2</sub>, 12 + 2H), 3,07 (t, -CH<sub>2</sub>, 4H), 1,21 (t, -CH<sub>3</sub>, 3H).

20 **2-(bis(2-(3,5-bis(metoximetil)-1H-pirazol-1-il)etil)amino) etanol:** este compuesto se ha obtenido mediante la reacción de una solución de 2-(bis(2-(3,5-bis(metoximetil)-1H-pirazol-1-il)etil)amino) acetato de etilo (280 mg; 0,6 mmol) en THF seco (10 ml) con LiAlH<sub>4</sub>. El compuesto del título se aisló siguiendo la misma metodología anteriormente descrita para la síntesis de otros (hidroximetil) pirazoles (véase el ejemplo 6). Rendimiento: 60 % (170 mg, 0,4 mmol).

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)): 6,18 (s, H-4 (pz), 2H), 4,38 - 4,34 (m, -CH<sub>2</sub>, 4H), 3,99 (t, -CH<sub>2</sub>, 4H), 3,49 (m, -CH<sub>2</sub>, 2H), 3,34 (s, -OCH<sub>3</sub>, 6H), 3,30 (s, -OCH<sub>3</sub>, 6H), 2,92 (t, -CH<sub>2</sub>, 4H), 2,67 (t, -CH<sub>2</sub>, 2H).

30 **{3,5-(CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>}pz(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>{3,5-(CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>pz}** (compuesto 13): el Compuesto 13 se ha obtenido mediante la reacción de una solución de 2-(bis(2-(3,5-bis(metoximetil)-1H-pirazol-1-il)etil)amino) etanol (170 mg, 0,4 mmol) en THF seco (10 ml) con NaH y CH<sub>3</sub>I. Rendimiento: 30 % (46 mg; 0,12 mmol).

35 RMN <sup>1</sup>H (CDC13): δ<sub>H</sub> 6,17 (s, H-4 (pz), 2H), 4,40 - 4,34 (m, -CH<sub>2</sub>, 8H), 4,07-3,95 (m, -CH<sub>2</sub>, 4H), 3,35 - 3,23 (m, -OCH<sub>3</sub> + -CH<sub>2</sub>, 15 + 2H), 3,21 - 2,89 (m, -CH<sub>2</sub>, 4H), 2,73 - 2,69 (m, -CH<sub>2</sub>, 2H).

#### EJEMPLO 7

35 Producción de complejos de tricarbonilo de renio con los quelantes de las fórmulas generales (I), (II) o (III)

Aunque los complejos preferidos de acuerdo con esta invención, ya que son útiles para el diagnóstico, son los complejos de <sup>99m</sup>Tc, los complejos de Re se usan como modelo para su caracterización, ya que los complejos de <sup>99m</sup>Tc no están disponibles en unas cantidades suficientes como para ser caracterizados mediante las técnicas analíticas normales, tales como una RMN. Después de haber sido así caracterizados los complejos de Re, se lleva a cabo una HPLC en ambos complejos, en los de Re y en los correspondientes complejos de <sup>99m</sup>Tc, para determinar si el tiempo de retención es el mismo para ambos.

45 La síntesis de los complejos de Re se lleva a cabo mediante la reacción de los quelantes de la fórmula general (I), (II) o (III) con materiales de partida comunes de Re (I), tales como (NEt<sub>4</sub>)<sub>2</sub>[Re(CO)<sub>3</sub>Br<sub>3</sub>] o [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]Br (Fig. 8). En todos los complejos, los quelantes actúan como neutros y tridentados, según se confirmó mediante una espectroscopia de <sup>1</sup>H y de RMN <sup>13</sup>C (Figs. 9 y 10) y mediante un análisis de difracción por rayos X (Fig. 11).

#### Ejemplo 7a

50 Complejo de tricarbonilo de renio de O-metil-1,1,1-tris(pirazolil) etanol (compuesto 1): [Re(CO)<sub>3</sub>{CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>C(pz)<sub>3</sub>}] (compuesto 14)

55 Se calentó una solución de (NEt<sub>4</sub>)<sub>2</sub>[Re(CO)<sub>3</sub>Br<sub>3</sub>] (80 mg, 0,104 mmol) y el compuesto 1 (27 mg, 0,104 mmol) en etanol (15 ml) a reflujo durante aproximadamente 16 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se extrajo con THF. El Compuesto 14 se recuperó en forma de un sólido de color beis, después de la eliminación del THF, de lavar con tolueno y de secar a vacío. Rendimiento: 11 % (45 mg, 0,014 mmol).

Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>BrRe: C, 29,61 %; H, 2,32 %; N, 13,81 %. Encontrado: C, 28,21 %; H, 2,48 %; N, 11,23 %. Datos de IR (KBr, ν/cm<sup>-1</sup>): 1.914 (vs) y 2.042 (s) (C≡O).

60 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub> ppm): 8,98 (1H, a, H-3/5 (pz)), 8,49 (2H, a, H-3/5 (pz)), 8,01 (3H, a, H-3/5 (pz)), 6,58 (3H, a, H-4 (pz)), 6,12 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4,06 (3H, s, CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>C</sub> ppm): 193,8 (a, CO), 141,2 (C-3/5 (pz)), 135,8 (C-3/5 (pz)), 134,6 (C-3/5 (pz)), 109,9 (C-4 (pz)), 109,0 (C-4 (pz)), 85,2 (Cp<sub>3</sub>), 10,4 (CH<sub>2</sub>), 60,1 (CH<sub>3</sub>).

#### Ejemplo 7b

65 Complejo de tricarbonilo de renio de O-etil-1,1,1-tris(pirazolil) etanol (compuesto 2): [Re(CO)<sub>3</sub>{CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>C(pz)<sub>3</sub>}] (compuesto 15)

El Complejo **15** se sintetizó como se ha descrito anteriormente para el compuesto **14** mediante la reacción de  $(\text{NEt}_4)_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$  con  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{pz})_3$  (**2**). Sin embargo, el compuesto **15** se obtuvo siempre ligeramente contaminado por  $[\text{NEt}_4]\text{Br}$ , debido a su similar solubilidad en la mayoría de los disolventes habituales.

Datos de IR (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1.926 (s), 1.946 (s) y 2.042 (s) ( $\text{C}\equiv\text{O}$ ).

- 5 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 9,22 (1H, a, H-3/5 (pz)), 8,49 (2H, d, H-3/5 (pz)), 8,02 (2H, a, H-3/5 (pz)), 1,98 (1H, a, H-3/5 (pz)), 6,58 (3H, tr, H-4 (pz)), 6,21 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4,38 (2H, c,  $\text{CH}_2$ ), 1,31 (3H, tr,  $\text{CH}_3$ ).

Ejemplo 7c

- 10 Complejo de tricarbonilo de renio de O-n-propil-1,1,1-tris(pirazolil) etanol (compuesto **3**):  $[\text{Re}(\text{CO})_3\{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{pz})_3\}]$  (compuesto **16**)

Se calentó una solución de  $(\text{NEt}_4)_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$  (100 mg, 0,13 mmol) y el compuesto **3** (40 mg, 0,14 mmol) en etanol (15 ml) a reflujo durante aproximadamente 16 h. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se lavó con THF y agua. El sólido insoluble se secó a vacío y se formuló como el compuesto **16**, Rendimiento: 30 % (25 mg, 0,039 mmol).

- 15 Análisis calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4\text{BrRe}$ : C, 32,08 %; H, 2,85 %; N, 13,20 %. Encontrado: C, 31,39 %; H, 2,41 %; N, 12,12 %. Datos de IR (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1.940 (vs) y 2.042 (s) ( $\text{C}\equiv\text{O}$ ).

- 20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 9,20 (1H, a, H-3/5 (pz)), 8,39 (2H, a, H-3/5 (pz)), 8,04 (2H, a, H-3/5 (pz)), 1,99 (1H, a, H-3/5 (pz)), 6,58 (3H, a, H-4 (pz)), 6,25 (2H, a,  $\text{CH}_2$ ), 4,21 (2H, a,  $\text{CH}_2$ ), 1,15 (2H, a,  $\text{CH}_2$ ), 0,98 (3H, a,  $\text{CH}_3$ ).

Ejemplo 7d

- 25 Complejo de tricarbonilo de renio de tris[3,5-(metoximetil)pirazolil] metano (compuesto **7**):  $[\text{Re}(\text{CO})_3\{\text{HC}[3,5-(\text{CH}_3\text{OCH}_2)_2\text{pz}]_3\}]$  (compuesto **17**)

El Complejo **17** se obtuvo mediante la reacción de  $(\text{NEt}_4)_2[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]\text{Br}$  con  $\text{HC}[3,5-(\text{CH}_3\text{OCH}_2)_2\text{pz}]_3$  (compuesto **7**) en etanol a reflujo durante aproximadamente 16 h. Los análisis de IR y de RMN  $^1\text{H}$  del producto en bruto, después de la eliminación del disolvente a vacío, han mostrado la formación del compuesto deseado.

- 30 Datos de IR (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1.945 (vs) y 2.031 (s) ( $\text{C}\equiv\text{O}$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 9,41 (1H, s, CH), 6,10 (3H, s, H-4 (pz)), 4,96 (6H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4,63 (6H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3,55 (9H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3,50 (9H, s,  $\text{CH}_3$ ).

EJEMPLO 8

- 35 Producción de complejos de tricarbonilo de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  con los quelantes de la fórmula general (**I**) (Fig. 12)

En un vial de vidrio purgado con nitrógeno se añadieron 100  $\mu\text{l}$  de una solución acuosa  $10^{-3}10^{-2}\text{M}$  de los compuestos **1 - 3**, **7**, **10** y de los ligandos ya descritos  $\text{HC}(\text{pz})_3$  y  $\text{HC}(3,5\text{-Me}_2\text{pz})_3$  a 900  $\mu\text{l}$  (5 - 15 mCi) del precursor organometálico  $\text{fac-}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3^+$ , y la mezcla se calentó a 70 - 100  $^\circ\text{C}$  durante 30 - 60 min. Después de este tiempo se habían obtenido los complejos **14a - 18a**, **23a y 24a** con un rendimiento > 90 %, según se comprobó mediante un análisis de HPLC en gradiente (solución 100 % acuosa de  $\text{CF}_3\text{COOH}$  al 0,1 %  $\rightarrow$  100 % de  $\text{CH}_3\text{CN}$  (o un 100 % de  $\text{CH}_3\text{OH}$ )) mediante el uso de una columna de Nucleosil (10  $\mu\text{m}$ , de 250 mm x 4 mm). La identidad química de los complejos de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  se confirmó mediante la comparación de sus cromatogramas de HPLC con el perfil de HPLC de los complejos análogos de Re (Figura 13). La caracterización de los complejos de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  también comprendía la determinación de los valores del coeficiente de partición en octanol-agua ( $\log P_{\text{o/w}}$ ) mediante el método de retroextracción múltiple en condiciones fisiológicas (n-octanol / PBS 0,1 M, a pH 7,4). El tiempo de retención y los valores del  $\log P_{\text{o/w}}$  obtenidos para los complejos **14a - 18a**, **23a y 24a** se proporcionan en la Tabla 1.

- 50 **Tabla 1** Valores del tiempo de retención de la HPLC ( $t_R$ ) y del  $\log P_{\text{o/w}}$  para los complejos **6a - 11a**

Complejo	$t_R$ (min)	$\log P_{\text{o/w}}$
<b>14a</b>	20,6	0,32
<b>15a</b>	21,7	0,68
<b>16a</b>	20,8	1,18
<b>17a</b>	20,1	0,58
<b>18a</b>	20,8	0,64
<b>23a</b>	19,6	1,2
<b>24a</b>	16,6	0,55

## EJEMPLO 9

Biodistribución de los complejos de  $^{99m}\text{Tc}$  con los quelantes de la fórmula general (I)

- 5 Estos estudios se han diseñado como una herramienta de cribado preliminar para la evaluación del perfil biológico de los complejos de tricarbonilo catiónicos. Se evaluó la biodistribución de los complejos en grupos de 5 ratones hembras CD-1 (criados al azar, Charles River) con un peso de aproximadamente 20 - 25 g cada una y que se han llevado a cabo de acuerdo con la Legislación EEC (Ley Nacional 129/92) sobre la ética y el cuidado animal. A los animales se les inyectaron intravenosamente 100  $\mu\text{l}$  (1,5 - 8,0 MBq) de cada preparación a través de una vena de la cola y se mantuvieron con una dieta normal *ad libitum*. Los animales fueron sacrificados por dislocación cervical 1 h y 2 h p.i. Se midieron la dosis radioactiva inyectada y la radioactividad restante en el animal después de su sacrificio con un calibrador de dosis (Aloka, Curiómetro IGC-3, Tokio, Japón). Se asumió que la diferencia entre la radioactividad en el animal inyectado y sacrificado era debida a la excreción total del cuerpo total del animal. Se recogieron muestras sanguíneas mediante una punción cardíaca durante el sacrificio. Después se extrajeron muestras tisulares de los principales órganos, se pesaron y se contaron con un contador gamma (Berthold). Los resultados de la biodistribución se expresaron como el porcentaje de la dosis inyectada por órgano (% de ID/órgano) y/o por gramo de tejido (% de ID/g). En la sangre, la actividad total se calculó asumiendo que este órgano constituye un 6 % del peso total, respectivamente. El resto de la actividad del cadáver también se midió con un calibrador de dosis. Los datos de la biodistribución para algunos complejos de  $^{99m}\text{Tc}$  se muestran en las Tablas 2 y 3. La Tabla 4 también muestra una comparación directa de la biodistribución y las proporciones pertinentes para los complejos **17a y 18a** y el agente de obtención de imágenes cardíacas  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi en el mismo modelo animal (% de ID/g del órgano húmedo).

**Tabla 2:** datos de la biodistribución para los complejos **14a - 18a, 23a, 24a** (% de ID/g del órgano húmedo).

25

Órgano	(23a)		(24a)		(14a)		(15a)		(16a)		(17a)		(18a)	
	1 h	2 h	1 h	2 h	1 h	2 h	1 h	2 h	1 h	2 h	1 h	2 h	1 h	2 h
Sangre	1,4 ± 0,1	1,3 ± 0,2	5,4 ± 1,2	1,6 ± 0,3	1,5 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,36 ± 0,06	0,22 ± 0,06	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,2	0,52 ± 0,09	0,34 ± 0,02
Hígado	18,7 ± 4,7	19,1 ± 5,3	9,9 ± 2,7	4,9 ± 1,3	6,9 ± 2,3	6,2 ± 2,1	3,8 ± 2,0	1,6 ± 0,6	4,3 ± 1,6	2,1 ± 0,5	8,7 ± 1,8	5,3 ± 0,9	5,1 ± 0,9	5,0 ± 2,4
Corazón	4,1 ± 0,7	4,3 ± 1,8	1,9 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,3	0,9 ± 0,2	3,6 ± 0,5	1,8 ± 0,7	1,8 ± 0,4	0,4 ± 0,2	10,1 ± 3,1	9,9 ± 3,1	18,2 ± 3,2	15,8 ± 2,1
Pulmón	3,2 ± 0,3	2,1 ± 0,7	1,4 ± 0,3	1,2 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,1	0,6 ± 0,3	0,9 ± 0,5	0,29 ± 0,04	3,1 ± 0,8	2,3 ± 0,8	4,3 ± 1,3	2,2 ± 0,3
Riñón	44,7 ± 5,1	40,0 ± 5,2	7,2 ± 0,5	3,9 ± 0,8	3,3 ± 0,9	2,7 ± 0,4	5,0 ± 1,4	2,8 ± 0,5	8,6 ± 2,1	7,8 ± 3,0	25,0 ± 3,3	14,7 ± 1,8	16,1 ± 2,3	9,9 ± 0,9

**Tabla 3:** proporciones de corazón / sangre, corazón / hígado y corazón / pulmón para los complejos **14a - 18a, 23a y 24a.**

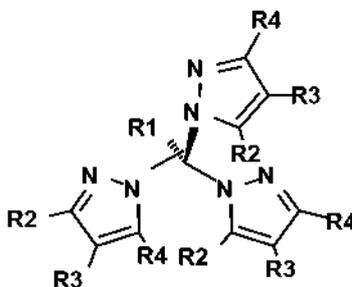
Proporciones	(23a)		(24a)		(14a)		(15a)		(16a)		(17a)		(18a)	
	1 h	2 h	1 h	2 h	1 h	2 h	1 h	2 h	1 h	2 h	1 h	2 h	1 h	2 h
Corazón / Sangre	2,6 ± 0,3	3,8 ± 0,1	0,34 ± 0,06	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,1	1,1 ± 0,1	8,2 ± 2,9	9,6 ± 0,6	4,6 ± 0,9	1,6 ± 0,5	11,2 ± 3,5	11,5 ± 2,2	35,0 ± 5,3	47,3 ± 2,3
Corazón / Hígado	0,22 ± 0,03	0,25 ± 0,07	0,20 ± 0,04	0,29 ± 0,05	0,18 ± 0,03	0,3 ± 0,1	1,4 ± 0,9	1,3 ± 0,7	0,5 ± 0,2	0,15 ± 0,05	1,1 ± 0,2	1,6 ± 0,5	3,5 ± 0,9	3,5 ± 0,9
Corazón / Pulmón	1,3 ± 0,1	2,0 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,7 ± 0,3	1,6 ± 0,4	4,0 ± 0,7	4,3 ± 1,4	2,2 ± 0,8		3,3 ± 0,4	4,6 ± 1,8	4,9 ± 1,1	7,0 ± 0,6

**Tabla 4:** datos de la biodistribución y las pertinentes proporciones para los complejos **17a** y **18a** y el agente de obtención de imágenes cardíacas  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi (% de ID/g del órgano húmedo).

Órgano	(17a)			(18a)			$^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi		
		60 min	120 min	5 min	60 min	120 min	5 min	60 min	120 min
Sangre		0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,2	1,14 ± 0,09	0,52 ± 0,09	0,34 ± 0,02	2,0 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,3
Hígado		8,7 ± 1,8	5,3 ± 0,9	9,2 ± 0,9	5,1 ± 0,9	5,0 ± 2,4	9,0 ± 1,8	5,6 ± 0,3	5,0 ± 2,1
Corazón		10,1 ± 3,1	9,9 ± 3,1	15,8 ± 1,7	18,2 ± 3,2	15,8 ± 2,1	9,4 ± 0,4	8,0 ± 0,6	7,9 ± 1,0
Pulmón		3,1 ± 0,8	2,3 ± 0,8	4,2 ± 0,5	4,3 ± 1,3	2,2 ± 0,3	2,4 ± 0,6	1,3 ± 0,2	0,9 ± 0,2
Riñón		25,0 ± 3,3	14,7 ± 1,8	43,4 ± 4,3	16,1 ± 2,3	9,9 ± 0,9	34,2 ± 2,4	14,8 ± 6,1	9,7 ± 1,8
Proporciones	5 min	60 min	120 min	5 min	60 min	120 min	5 min	60 min	120 min
Corazón / Sangre		11,2 ± 3,5	11,5 ± 2,2	13,9 ± 1,2	35,0 ± 5,3	47,3 ± 2,3	4,1 ± 0,7	7,9 ± 3,6	7,4 ± 2,3
Corazón / Hígado		1,1 ± 0,2	1,6 ± 0,5	1,7 ± 0,3	3,5 ± 0,9	3,5 ± 0,9	0,9 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,8 ± 0,7
Corazón / Pulmón		3,3 ± 0,4	4,6 ± 1,8	3,8 ± 0,4	4,9 ± 1,1	7,0 ± 0,6	3,5 ± 0,8	6,3 ± 0,6	9,2 ± 1,1

## REIVINDICACIONES

1. Quelantes tridentados del tipo tris(pirazolil) metano ( $R_1C(pz^*)_3$ ) de la fórmula:



5

en la que cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  es independientemente hidrógeno; un alquilo  $C_1$  a  $C_9$  lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo carbocíclico saturado o insaturado; un grupo heterocíclico o heteroalifático saturado o insaturado con uno o más átomos seleccionados de entre O, N y S, en los que dichos carbocíclicos, heterocíclicos y heteroalifáticos están opcionalmente sustituidos con uno más alquilo  $C_1$  a  $C_9$  lineales o ramificados, saturados o insaturados; un grupo éter  $-R^X-O-R^Y$  o  $[(CH_2)_xO]_y(CH_2)_z$  ( $x = 2 - 3$ ,  $y = 3 - 8$ ,  $z = 2 - 5$ ), en el que  $R^X$  y  $R^Y$  son independientemente un alquilo  $C_1$  a  $C_9$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, o carbocíclicos saturados o insaturados, cualquiera de los grupos alquilo y/o carbocíclico pueden estar sustituidos o sin sustituir, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  sea un grupo éter lineal o macrocíclico del tipo  $-R^X-O-R^Y$  o  $[(CH_2)_xO]_y(CH_2)_z$  ( $x = 2 - 3$ ,  $y = 3 - 8$ ,  $z = 2 - 5$ ), respectivamente.

10

15

2. Quelantes tridentados de acuerdo con la reivindicación 1, en los que al menos uno de los sustituyentes  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  es un grupo éter lineal del tipo  $-R^X-O-R^Y$ .

20

3. Quelantes tridentados de acuerdo con la reivindicación 1, en los que al menos uno de los sustituyentes  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  es un grupo éter macrocíclico del tipo  $[(CH_2)_xO]_y(CH_2)_z$  ( $x = 2 - 3$ ,  $y = 3 - 8$ ,  $z = 2 - 5$ ).

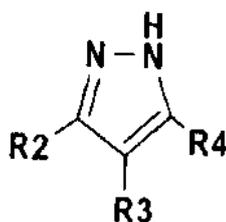
4. Quelantes tridentados de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que dichos grupos alquilo son grupos alquilo  $C_1$  a  $C_3$ .

25

5. Quelantes tridentados de acuerdo con la reivindicación 1, en los que los quelantes se seleccionan de entre tris[3,5-dimetil-4-(2-metoxietil)pirazolil] metano, tris(4-metoximetilpirazolil) metano, tris(4-etoximetilpirazolil) metano, tris[3,5-(metoximetil)pirazolil] metano, la sal sódica de tris[3,5-(metoximetil)pirazolil] metano, tris[3,5-bis(etoximetil)pirazolil] metano, tris[3,4,5-(metoximetil)pirazolil] metano.

30

6. Un proceso para la preparación de los quelantes tridentados de la reivindicación 1 que comprende poner en contacto un compuesto de la fórmula



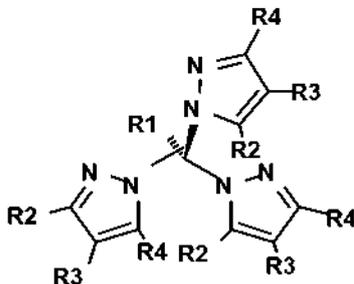
35

con un trihalometano, y hacer reaccionar un producto subsiguiente con un haluro de alquilo, un haluro de arilo o un compuesto de éter sustituido con haluro, en la que cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  es independientemente hidrógeno; un alquilo  $C_1$  a  $C_9$  lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo carbocíclico saturado o insaturado; un grupo de la fórmula  $CO_2R_5$  o  $(CH_2)_nOH$  en la que  $R_5$  es independientemente hidrógeno o un alquilo  $C_1$  a  $C_9$  lineal o ramificado, saturado o insaturado y  $n = 1 - 6$ ; un grupo heterocíclico o heteroalifático saturado o insaturado con uno o más átomos seleccionados de entre O, N y S, en el que dichos carbocíclicos, heterocíclicos y heteroalifáticos están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo  $C_1$  a  $C_9$  lineales o ramificados, saturados o insaturados; un grupo éter  $-R^X-O-R^Y$  o  $[(CH_2)_xO]_y(CH_2)_z$  ( $x = 2 - 3$ ,  $y = 3 - 8$ ,  $z = 2 - 5$ ), en el que  $R^X$  y  $R^Y$  son independientemente un alquilo  $C_1$  a  $C_9$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, o carbocíclicos saturados o insaturados, cualquiera de los grupos alquilo y/o carbocíclico pueden estar sustituidos o sin sustituir, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  sea un grupo éter lineal o macrocíclico del tipo  $-R^X-O-R^Y$  o  $[(CH_2)_xO]_y(CH_2)_z$  ( $x = 2 - 3$ ,  $y = 3 - 8$ ,  $z = 2 - 5$ ), respectivamente, con la condición adicional de que cuando  $R_1$  es  $-R^X-O-R^Y$  en la que  $R^Y$  está sustituido, y  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son cada uno H,  $R^Y$  no está sustituido apicalmente por una fracción adicional de tris(pirazolil) metano; y cuando  $R_1$  es  $-R^X-O-R^Y$  y  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son cada uno H,  $R_1$  no puede ser  $-CH_2-O-CH_2-(p-tBu-C_6H_4)$ .

40

45

7. Un complejo de tricarbonilo de un radioisótopo de Tc o de Re unido a un quelante tridentado del tipo tris(pirazolil) metano ( $R_1 C(pz^*)_3$ ) de la fórmula:



según se ha definido en la reivindicación 1, en el que el radioisótopo es preferentemente  $^{99m}Tc$ .

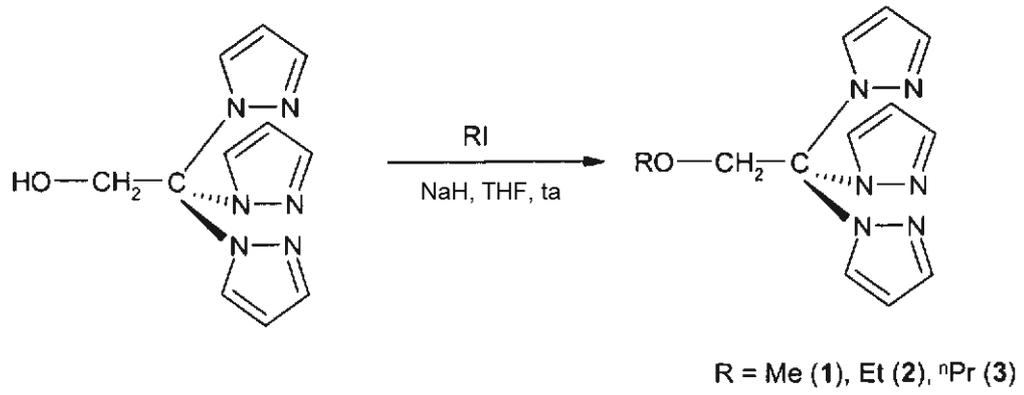
5 8. Una composición que comprende un quelante tridentado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5 y boranocarbonato de sodio, borato de sodio y carbonato de sodio, en la que la composición es opcionalmente una composición para la obtención de imágenes del miocardio que está en forma liofilizada, y en la que la composición incluye opcionalmente adicionalmente un ligando de transferencia, en la que el ligando de transferencia se  
10 selecciona opcionalmente de entre sales de tartrato, de gluconato, de citrato o de glucoheptonato.

9. Una composición que comprende un quelante tridentado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5 y un material de relleno, en la que el material de relleno es opcionalmente inositol, lactosa o sacarosa, y en la que la composición comprende opcionalmente adicionalmente un antioxidante, en la que el antioxidante se selecciona  
15 opcionalmente de entre el ácido gentísico, el ácido ascórbico o la metionina.

10. Un proceso para la preparación de un complejo de tricarbonilo de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende poner en contacto un compuesto de la fórmula  $[M(X)_3(CO)_3]^+$ , en la que  $M = Tc$  o  $Re$  y  $X = H_2O$ ,  $MeOH$  o un halógeno, con un quelante tridentado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5 en un disolvente  
20 alcohólico o acuoso, o con una composición de acuerdo con la reivindicación 8, a un pH de aproximadamente 6 o menos, en la que el pH es preferentemente de aproximadamente 4 o menos, y en la que el disolvente alcohólico es opcionalmente etanol.

11 Un complejo de tricarbonilo de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso en diagnóstico, en el que el diagnóstico implica opcionalmente la obtención de imágenes del miocardio.

12 Uso de un complejo de tricarbonilo de acuerdo con la reivindicación 7 en la preparación de un medicamento para la obtención de imágenes del miocardio.



**FIG. 1**

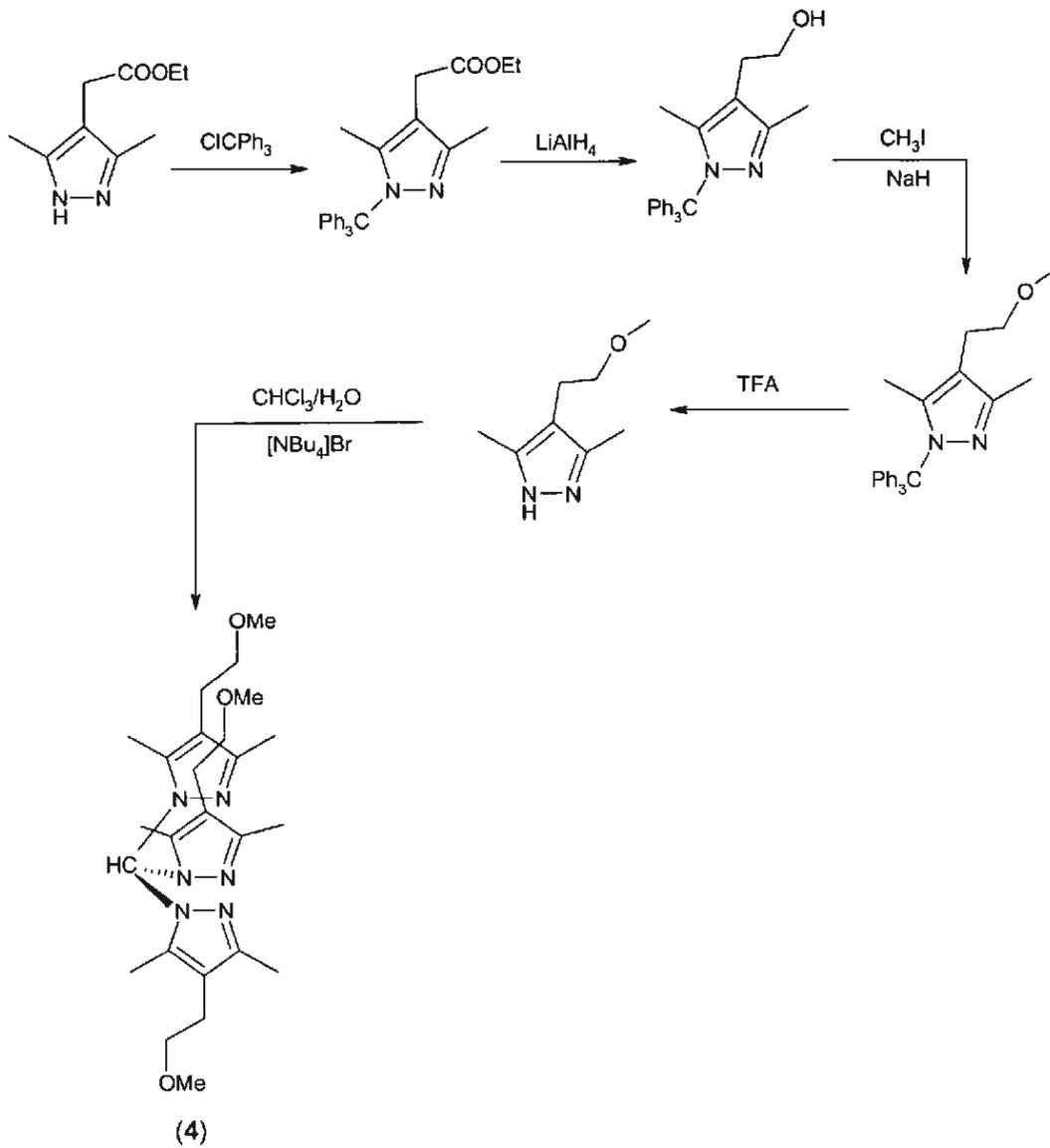


FIG. 2

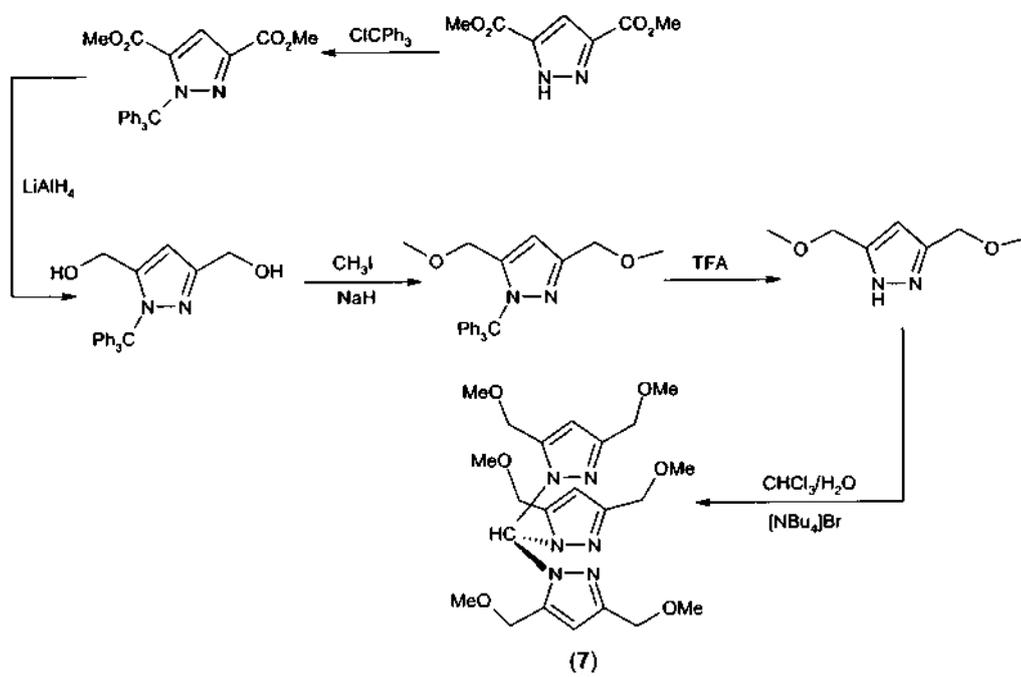


FIG.3

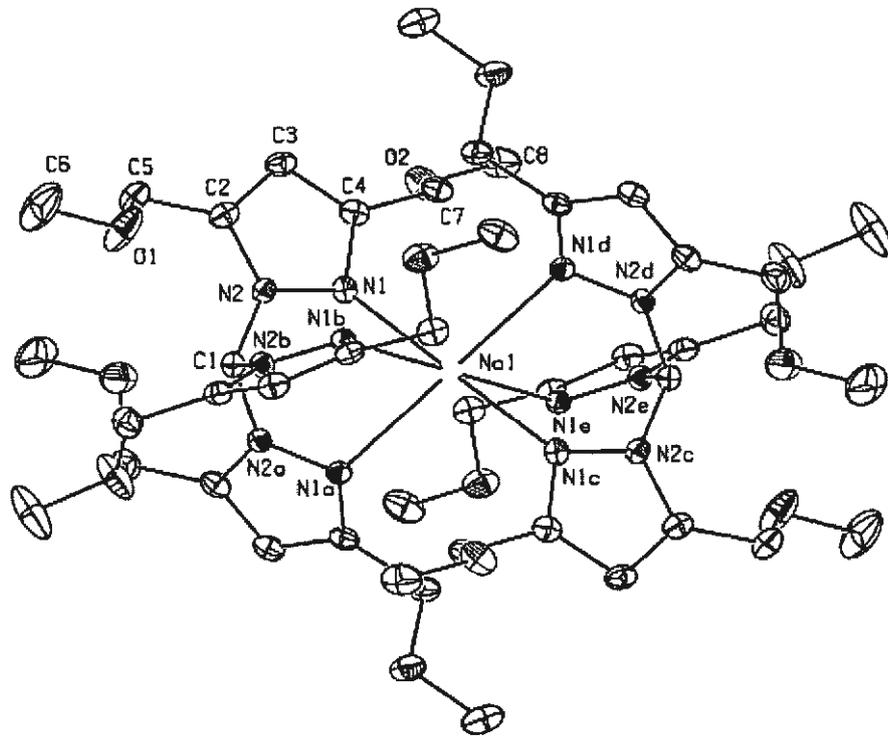


Figura 4

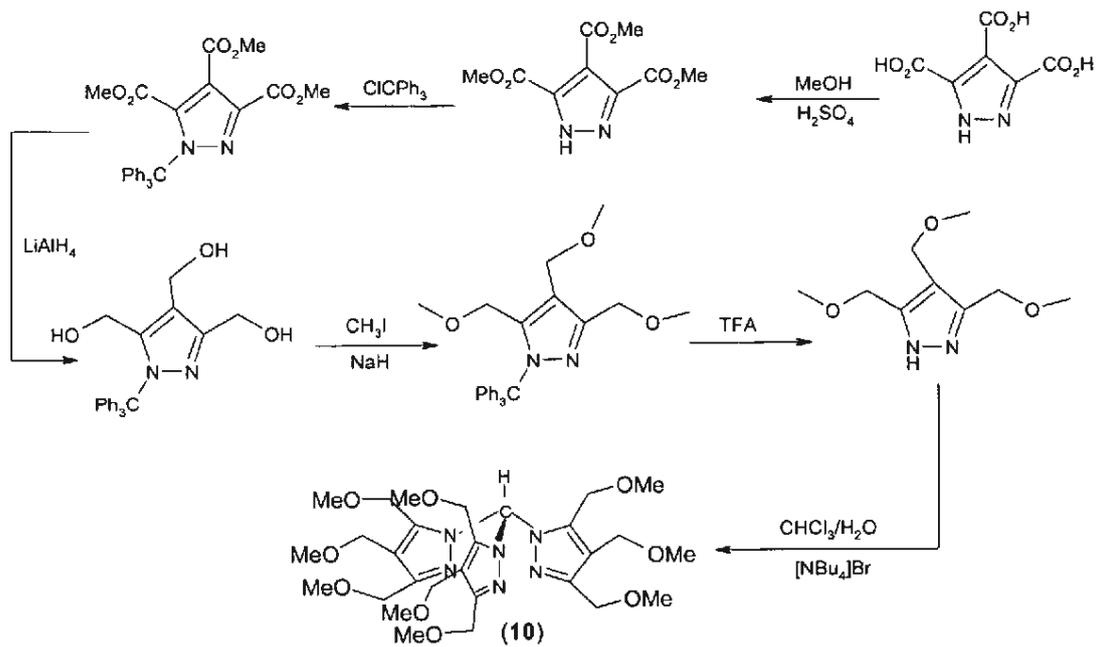


FIGURA 5

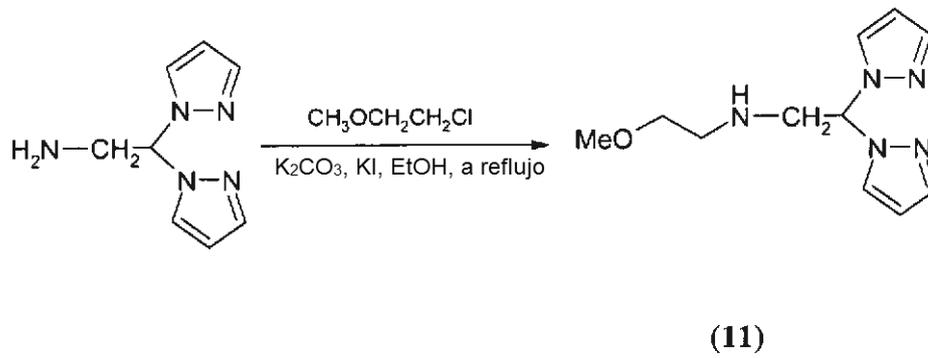


Figura 6

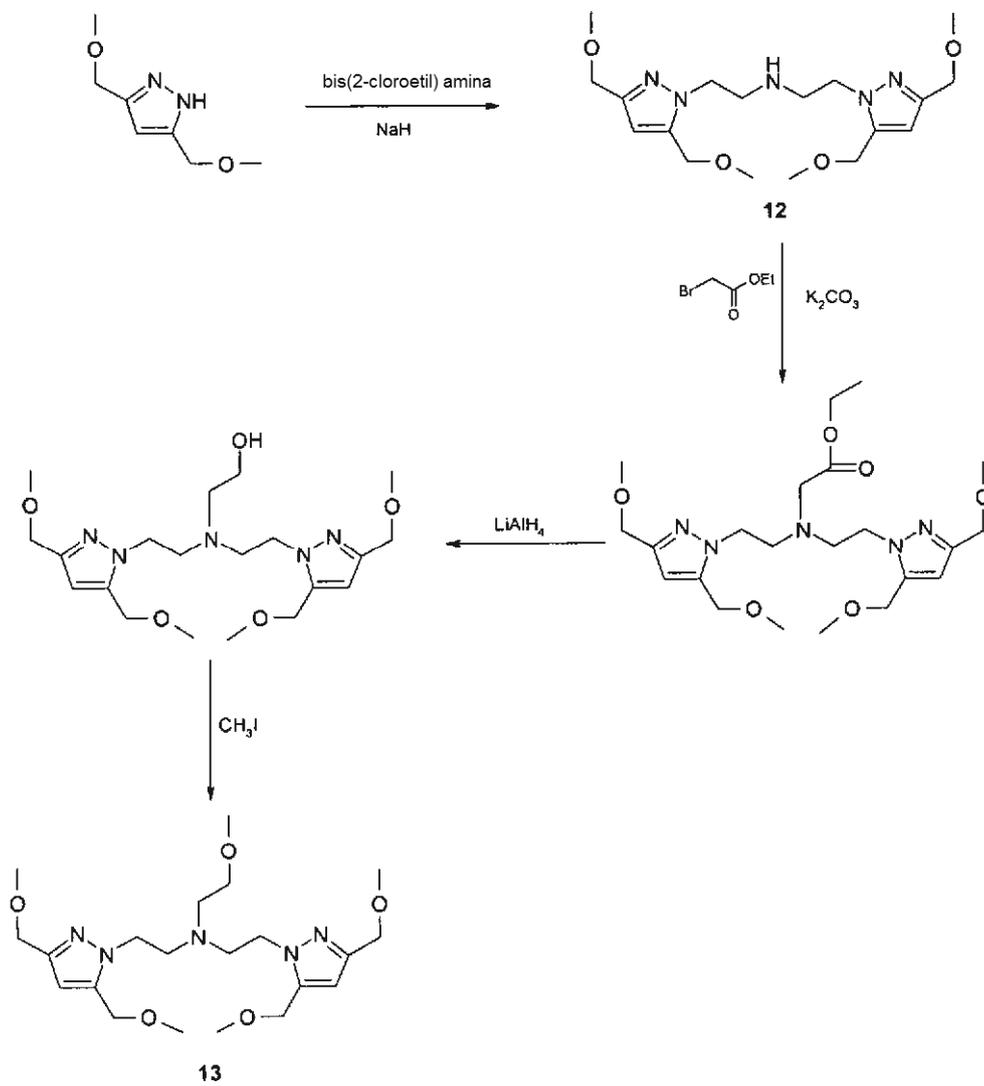


Figura 7

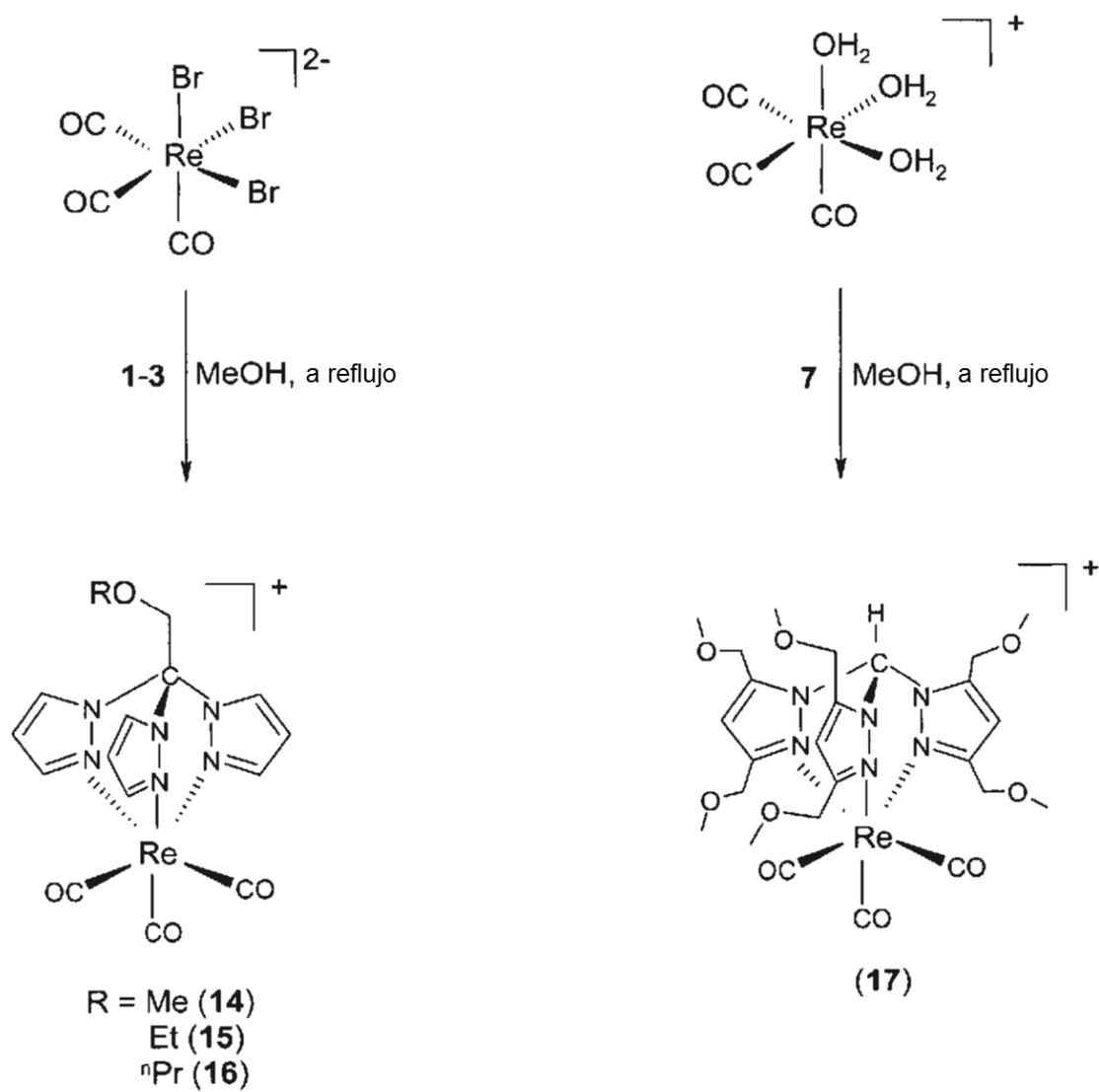


Figura 8

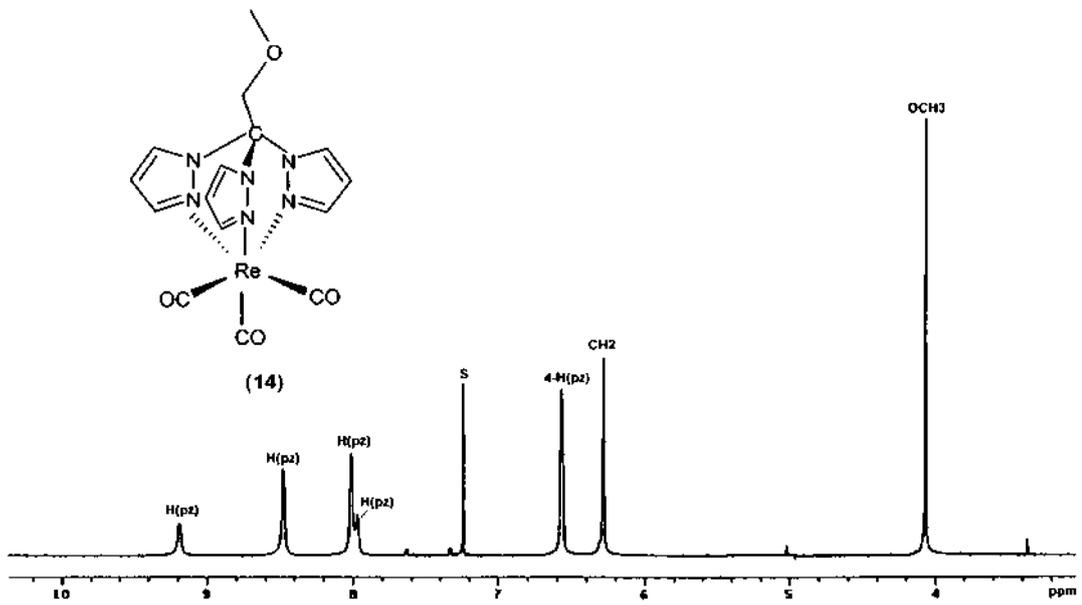


FIG. 9

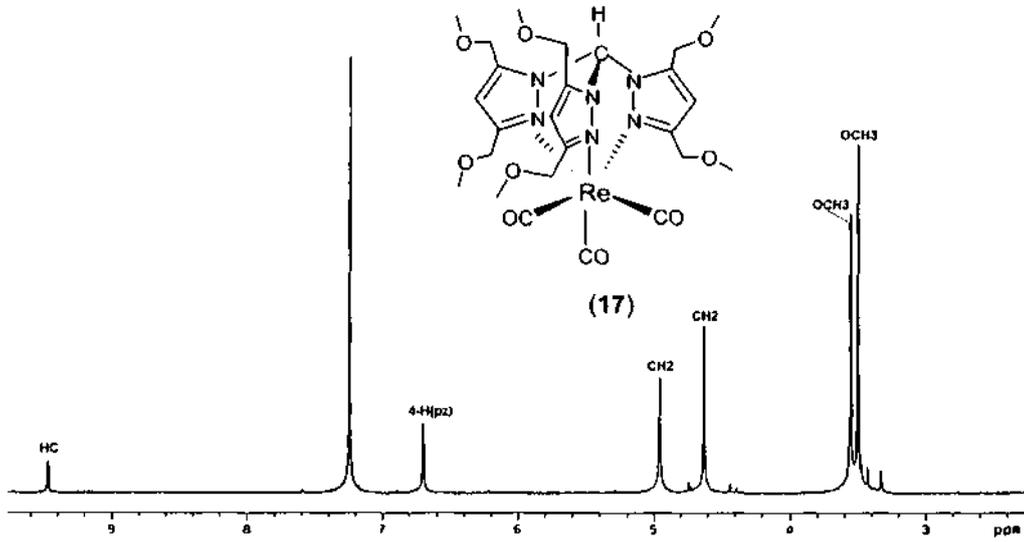


FIG. 10

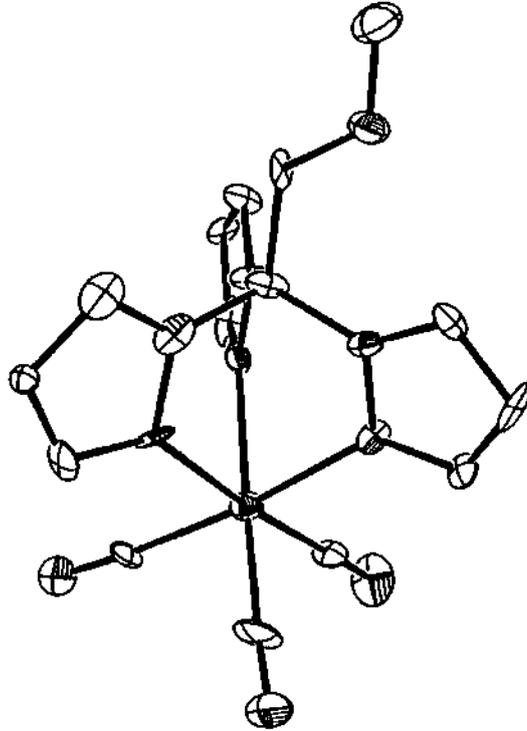


FIG. 11

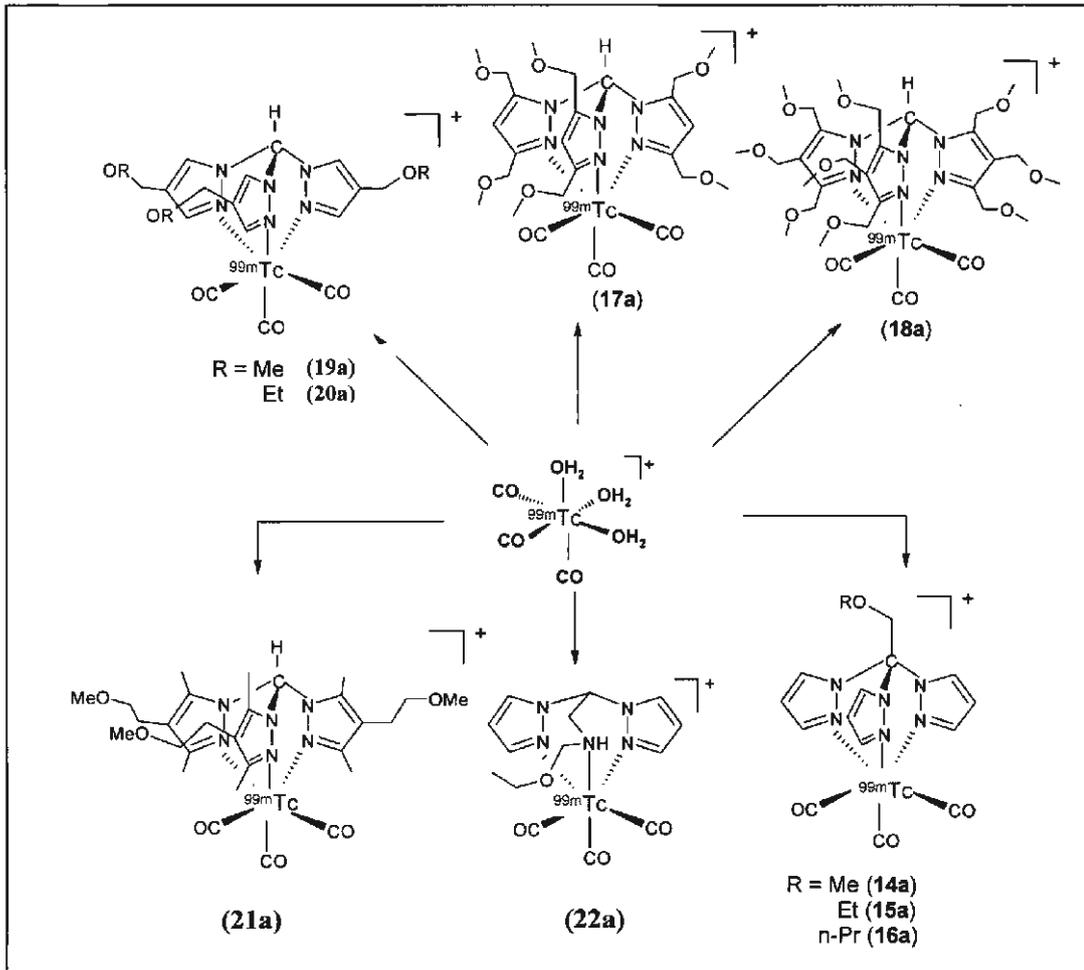
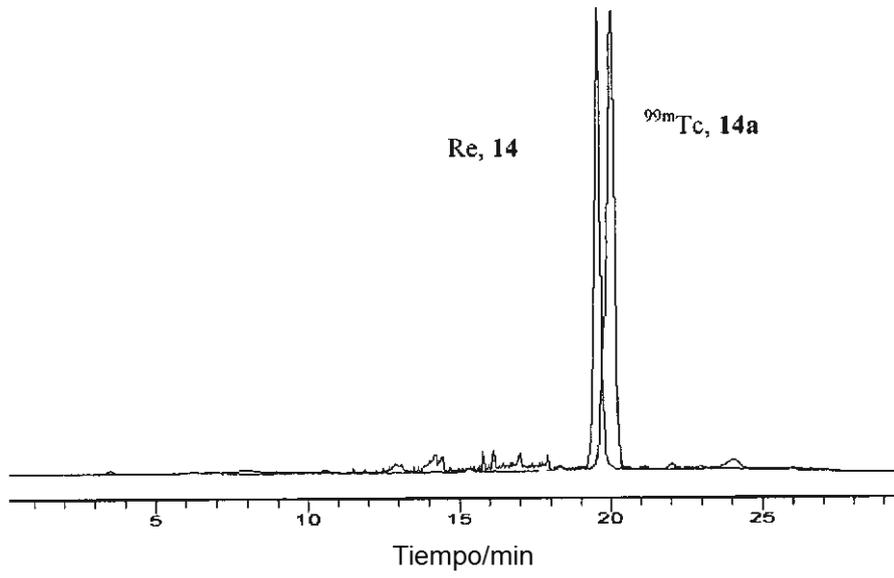


FIGURA 12



**FIG. 13**